

DOI: 10.59715/pntjimp.1.4.2

## Bệnh lý đông máu thứ phát sau Covid-19: Một bài tổng quan y văn

Lê Tụ Phương Thúy<sup>1</sup>, Lê Thượng Vũ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Nội Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch, Khoa nội tim mạch BV Nguyễn Tri Phương

<sup>2</sup>Phó chủ nhiệm BM Nội trường Đại học Y Dược TPHCM, Khoa hô hấp BV Đại học Y Dược TPHCM

### Viết tắt

- COVID-19: Corona Virus Disease 2019
- SARS-CoV2: severe acute respiratory syndrome - corona virus 2
- DIC: disseminated intravascular coagulation (đông máu nội mạch lan tỏa)
- TMA: thrombotic microangiopathy (bệnh huyết khối vi mạch)

### Tóm tắt

**Mở đầu:** Bệnh COVID-19 do virus SARS-CoV2 gây ra là một đại dịch bắt đầu vào cuối năm 2019 và đã lây nhiễm cho khoảng 600 triệu người và giết chết hơn 6 triệu người. Ngoài tổn thương phổi phổ biến nhất, bệnh lý đông máu do COVID-19 từng được báo cáo. Tầm quan trọng bệnh lý đông máu do COVID-19 như thế nào; bệnh nên được chẩn đoán và điều trị ra sao là những mục tiêu của bài tổng quan này.

**Bệnh nhân và Phương pháp:** Tổng quan y văn, tất cả những bài báo trên PubMed từ 12/2019 đến 4/2022 có các từ khóa COVID-19 hoặc SARS-CoV2 kèm hoặc bệnh lý đông máu, huyết khối động mạch, bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, đông máu nội mạch lan tỏa, hội chứng kháng phospholipid hoặc bệnh vi mạch huyết khối được sử dụng.

**Kết quả và Bàn luận:** Bệnh lý đông máu ở COVID-19 là phổ biến, gây ra gánh nặng bệnh tật và tử vong cao. Có nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, từ bệnh lý mạch máu lớn như bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, huyết khối động mạch đến bệnh mạch nhỏ như đông máu nội mạch lan tỏa (disseminated intravascular coagulation - DIC), bệnh vi mạch huyết khối (thrombotic microangiopathy - TMA). Trong khi hiểu biết về bệnh rối loạn đông máu COVID-19 vẫn còn sơ khai và đang được làm sáng tỏ, các nghiên cứu tìm phương pháp điều trị mới đang được tiến hành thông qua các nghiên cứu phân bố ngẫu nhiên đối chứng mù đôi sẽ giúp tìm ra các liệu pháp hiệu quả hơn. Chúng tôi sẽ trình bày tất cả các dạng lâm sàng khác nhau về rối loạn đông máu và cập nhật chúng về tần suất, gánh nặng, cơ chế bệnh sinh, chẩn đoán và điều trị. Chúng tôi sẽ mô tả xem những biến chứng này gặp phải hầu hết là giai đoạn COVID-19 cấp tính hoặc trong giai đoạn COVID-19 sau cấp tính (COVID-19 kéo dài hoặc hậu COVID-19).

**Kết luận:** COVID-19 cần được tiếp cận như một bệnh nhiễm trùng và đồng thời là một bệnh nội khoa với các biến chứng đông máu đa dạng và phức tạp. Tiếp cận toàn diện như vậy có thể giúp cải thiện tử vong và tật bệnh.

**Từ khóa:** COVID-19, SARS-CoV2, bệnh lý đông máu

**Ngày nhận bài:**

30/4/2022

**Ngày phản biện:**

20/9/2022

**Ngày đăng bài:**

20/10/2022

**Tác giả liên hệ:**

Lê Tụ Phương Thúy

**Email:**

thuyt@pnt.edu.vn

**ĐT:** 0903368014

### Abstract

#### COVID-19 associated coagulation disorders secondary to COVID-19: a literature review

**Introduction:** COVID-19 caused by SARS-CoV2 is a pandemic that started at the end of 2019 and has infected about 600 million people and killed over 6 million people. In

addition to the most common lung injury, COVID-19 coagulopathy contributes significantly to morbidity and mortality.

**Patients and method:** Literature review

**Results and discussion:** Coagulopathy in COVID-19 is common, causing a high burden of morbidity and mortality. There are many clinical presentations varying from macrovascular diseases such as venous thrombo-embolism, arterial thrombosis to small vessel disease such as disseminated intravascular coagulation (DIC), thrombotic microangiopathy (TMA). While the understanding of COVID-19 coagulopathy is still in its infancy and being elucidated, researches for new treatments are underway through double-blind randomised controlled studies that will help find more effective therapies. We will present all the different presentations of coagulopathy and update them on the frequency, burden, pathogenesis, diagnosis, and treatment. We will describe if these complications be encountered mostly acute COVID-19 phase or in the post-acute COVID-19 phase (long COVID-19 or post COVID-19).

**Conclusion:** COVID-19 needs to be approached as an infection disease and by the sametime as a medical disease with diverse and complex coagulation complications. Such a comprehensive approach might help improve mortality and morbidity.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV2, coagulopathy

## 1. MỞ ĐẦU

Vào cuối 2019 sự lan truyền của một loại virus mới tên gọi là SARS-CoV2 được phát hiện tại Vũ Hán, Trung Quốc [10]. Bệnh lan nhanh sang Việt Nam, Châu Âu, Hoa Kỳ, nhiều quốc gia châu lục và vì thế được Tổ chức Y tế thế giới gọi là đại dịch. Đại dịch do SARS-CoV-2(COVID-19) gây ra trên 500 triệu ca mới mắc và trên 5 triệu ca tử vong chỉ từ 1/2020 đến 4/2022; tuy nhiên con số này nhiều khả năng vẫn thấp hơn thực tế [10]. Tuy đa số bệnh nhân là bệnh nhẹ, bệnh có thể gây biến chứng nặng như viêm phổi, hội chứng nguy ngập hô hấp cấp, tổn thương gan, thận, tim trên các bệnh nhân có tuổi cao, béo phì, bệnh đồng mắc... Tuy vắc xin đã được nhanh chóng phát triển và giúp giảm đáng kể tử vong, việc nhiều nơi vắc xin chưa tiếp cận được đối tượng nguy cơ, nhiều người từ chối sử dụng vắc xin, việc nhanh chóng có các biến chủng mới, việc còn nhiều bệnh nhân có cơ địa suy giảm miễn dịch... vẫn còn làm bệnh dịch này tiếp tục lây lan, gây tử vong và ở tâm điểm của sự quan tâm của y giới [27].

COVID-19 làm gián đoạn con đường đông máu và gây ra các biến cố huyết khối vi mạch, huyết khối động mạch và tĩnh mạch [2,10,25,35]. Các biến cố này làm gia tăng bệnh suất và tử vong trên bệnh nhân COVID-19 và đòi hỏi điều trị phù hợp [2,11,15]. Các hướng dẫn hiện nay đều nhấn mạnh vai trò kháng đông bên cạnh kháng siêu vi và kháng viêm [35,48]. Kháng đông vì thế là một trong những hướng nghiên cứu quan trọng với

nhiều nghiên cứu được tiến hành và qua đó việc ứng dụng các kết quả đã giúp cải thiện tử vong [13,39]. Trong bài này chúng tôi trình bày sự phổ biến, cơ chế, chẩn đoán và điều trị của các bệnh lý đông máu liên quan COVID-19 (COVID-19 associated coagulopathy hay CAC) [42].

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tổng quan y văn, tất cả những bài báo trên PubMed từ 12/2019 đến 4/2022 có các từ khóa COVID-19 hoặc SARS-CoV2 kèm hoặc bệnh lý đông máu, huyết khối động mạch, bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, đông máu nội mạch lan tỏa, hội chứng kháng phospholipid hoặc bệnh vi mạch huyết khối được sử dụng. Tóm tắt được đọc, chọn lọc và toàn văn những nghiên cứu tương thích được tải về.

## 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Những thể loại bệnh thuyên tắc huyết khối

Huyết khối lớn và nhỏ ở động mạch và tĩnh mạch là những biểu hiện thông thường nhất về bệnh lý đông máu của COVID-19. Các biểu hiện bệnh lý đông máu ở COVID-19 rất phong phú gồm cả huyết khối động mạch, huyết khối tĩnh mạch, xuất huyết và tử vong qua một phân tích gộp trên 20 nghiên cứu trên gần 20 nghìn bệnh nhân [40].

Các biểu hiện từng được báo cáo gồm [46]

- + Huyết khối tĩnh mạch
- + Thuyên tắc phổi
- + Đột quy

- + Huyết khối não
- + Huyết khối tim
- + Huyết khối mạc treo
- + Huyết khối tĩnh mạch cửa
- + Huyết khối động mạch chủ
- + Huyết khối động mạch khác
- + Huyết khối tĩnh mạch khác

Bên cạnh các huyết khối mạch máu lớn, sự hình thành các huyết khối vi mạch qua các bệnh cảnh đông máu nội mạch lan tỏa, bệnh vi mạch huyết khối... cũng là đặc trưng quan trọng của COVID-19. Điều này được xác nhận qua các nghiên cứu tử thi, vi huyết khối hiện diện ở nhiều mô cơ quan như phổi, não, hạch... [30]

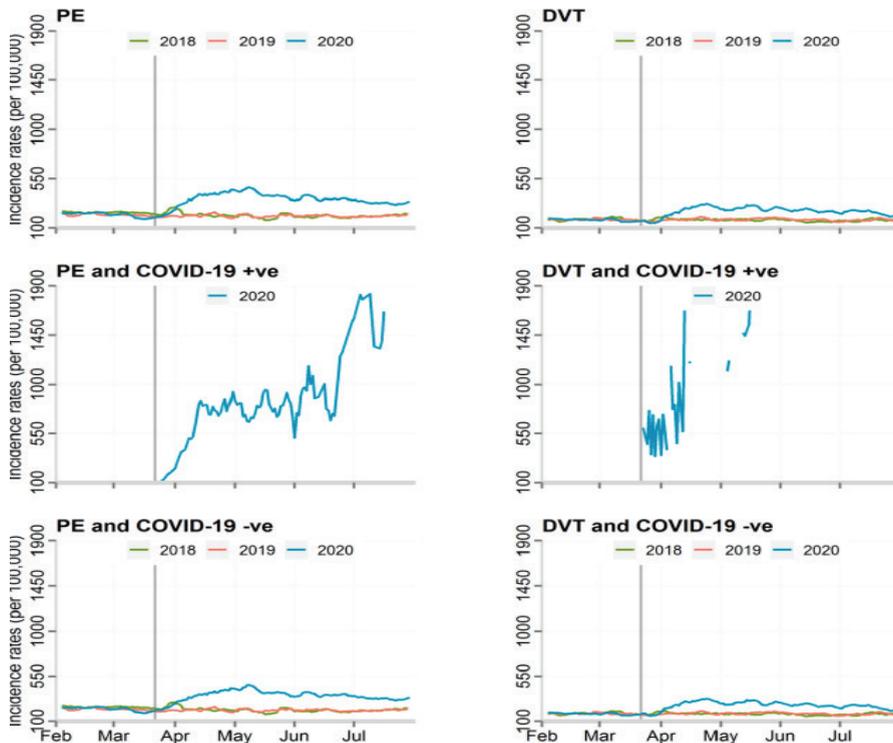
Tần suất Bệnh đông máu thứ phát sau COVID-19

Có tới 28% bệnh nhân COVID-19 nguy kịch được ước tính có bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, biến chứng đông máu thường nhất của COVID-19 [7,20].

Huyết khối tĩnh mạch được báo cáo có tần suất 27% và thuyên tắc phổi 36% ở bệnh nhân COVID-19 trong một phân tích gộp từ 47 nghiên cứu trên sáu nghìn bệnh nhân [22]. Tần suất biến cố huyết khối thực thường được cho là cao hơn

tần suất được báo cáo do hầu hết các báo cáo đều chỉ ghi nhận bệnh thuyên tắc huyết khối có triệu chứng và việc chẩn đoán thường dưới mức do việc tiếp cận các xét nghiệm chẩn đoán thường khó khăn do những quan ngại về sự lây lan dịch bệnh [27].

Trong một phân tích gộp từ 35 nghiên cứu, với 9249 bệnh nhân; tần suất biến cố huyết khối được báo cáo là 17,9% với tần suất biến cố huyết khối bệnh nhân khoa Chăm sóc đặc biệt là 22,9% [2]. Như vậy, tần suất huyết khối được ghi nhận cao hơn ở nhóm bệnh nhân nặng so với nhóm bệnh nhân nhẹ hơn [28]. Các bệnh nhân có D-dimer cao, dùng kháng đông dự phòng chuẩn có nguy cơ cao hơn bệnh thuyên tắc huyết khối [22]. Các bệnh nhân COVID-19 có tần suất bệnh thuyên tắc huyết khối khác biệt không đáng kể giữa 2 lần đại dịch nhưng ở lần đại dịch 2 tần suất giảm đến 47% có lẽ liên quan đến thể loại biến chứng và các tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị. Bệnh thuyên tắc huyết khối liên quan COVID-19 có tần suất tương tự trên bệnh nhân nội khoa nhập viện nhưng thấp hơn tần suất được báo cáo trên bệnh nhân ngoại khoa [40].



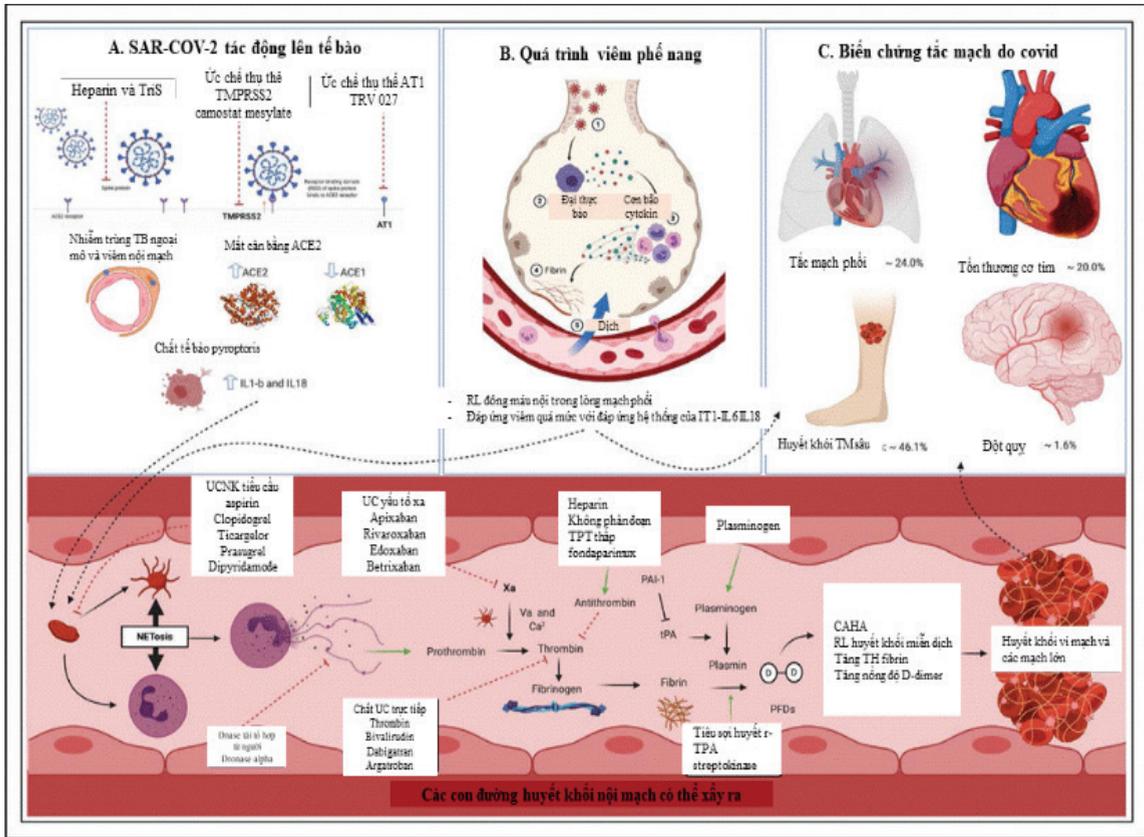
**Hình 1:** Tần suất bệnh thuyên tắc huyết khối bao gồm huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc phổi được báo cáo theo thời gian và theo từng nhóm bệnh nhân có SARS-CoV2 dương hay âm [2]. PE: pulmonary embolism (thuyên tắc phổi); DVT: deep venous thrombosis (huyết khối tĩnh mạch).

Nguồn: Aktaa S et al. Thrombosis Research (2021).

**Cơ chế bệnh sinh**

Cơ chế bao gồm virus xâm nhập trực tiếp tế bào nội mạc mạch máu qua thụ thể, [1,6,15,47,26] hoạt hóa bạch cầu, [11,38,41] hoạt hóa tiểu cầu và tương tác tiểu cầu - bạch cầu đa nhân trung tính, [4,18,29] bẫy neutrophil ngoại bào, [32,41,49] phòng thích cytokine tiền viêm, [5] bất động kéo dài, gián đoạn con

đường đông máu bình thường, [34] và giảm oxy mô, [45] tương tự cơ chế bệnh sinh của hội chứng bệnh vi mạch huyết khối [31]. Bẫy neutrophil ngoại bào đã được báo cáo trong huyết khối mạch máu phổi và mạch vành và được đề xuất như là 1 cơ chế gây nhồi máu cơ tim ST chênh lên và huyết khối ở bệnh nhân COVID-19 [8].



**Hình 2:** Cơ chế sự hình thành huyết khối ở bệnh nhân Covid-19. Nguồn: Singhania N, Bansal S, Nimmatoori DP, và cộng sự. American Journal of Cardiovascular Drugs (2020) 20:393-403

A: Sự tương tác của SARS-CoV2 với các tế bào nội mô (tế bào phế nang loại II, các vòng mao mạch cầu thận, mao mạch ruột non, v.v.) Mất cân bằng ACE2 có thể thúc đẩy tính nhạy cảm với sự lây nhiễm SARS-CoV2 của các loại tế bào này. Hơn nữa, nhiễm trùng tế bào và viêm gây ra ở tế bào ngoại mạch và các tế bào nội mô có thể thúc đẩy quá trình chết theo chương trình tại chỗ và giải phóng các cytokine gây viêm. B: Quá trình viêm ở phế nang dẫn đến phù phổi do dịch viêm và rối loạn đông máu nội mạch. C: Tần suất các biểu chứng huyết khối trong COVID-19D: Các con đường hình thành huyết khối vi mạch và mạch máu lớn. Do phản ứng viêm tại chỗ và sự sản xuất cytokine toàn thân, các tiểu cầu được kích hoạt và tương tác với bạch cầu trung tính. Quá trình chết của bạch cầu trung tính ngoại bào (NETosis) cũng có thể kích thích sản xuất thrombin và lắng đọng fibrin. Sự dư thừa của lắng đọng fibrin và ngừng phân hủy fibrin dẫn đến huyết khối nội mạch, và cuối cùng, các biến chứng huyết khối tắc mạch trên lâm sàng.

Trong một nghiên cứu đánh giá mô bệnh học của các biến chứng tim phổi ở 14 ca COVID tử vong, dấu hiệu chìa khóa là tắc nghẽn mạch máu phổi do thuyên tắc huyết khối bao gồm

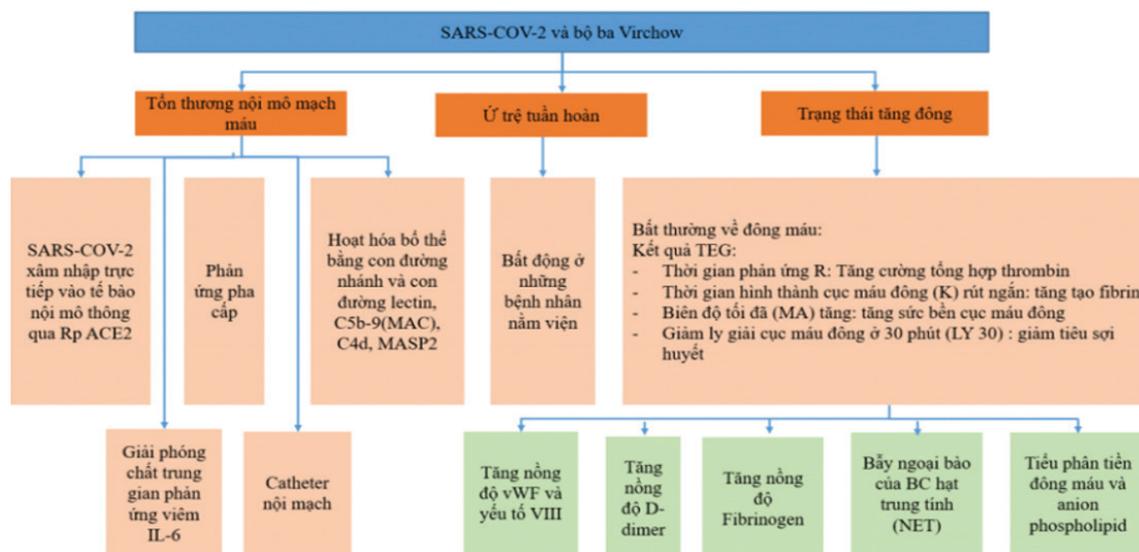
cả tắc mao mạch do huyết khối vi mạch trong 78.6% các trường hợp [16]. Huyết khối các động mạch phổi cỡ vừa cũng được báo cáo trong 35.7% trường hợp, các cục huyết khối

này sẽ dẫn đến nhồi máu phổi, xuất huyết và bội nhiễm vi khuẩn [23]. Người ta thấy nhìn chung tần suất huyết khối tĩnh mạch luôn có khuynh hướng thấp hơn tần suất thuyên tắc phổi điều này gợi ý có lẽ không phải mọi trường hợp tắc động mạch phổi là do thuyên tắc với huyết khối từ tĩnh mạch đến mà một số đáng kể các trường hợp là do huyết khối tại chỗ động mạch phổi [3].

Cả 3 thành tố trong tam giác Virchow đều bị ảnh hưởng trong bệnh lý đông máu ở bệnh nhân COVID-19. SARS-CoV2 tấn công các tế bào biểu mô phế nang, gây viêm và bão cytokine, gây tăng đông, viêm nội mạc gây tổn thương nội mạc và suy hô hấp thường gây bất động và ú trệ dẫn đến tạo huyết khối và/hoặc huyết khối thuyên tắc [42]. Sự tổn thương các tế bào nội mạc thường đi kèm khởi động con đường bổ thể không những qua con đường

kinh điển mà còn qua đường lectin; ức chế đường lectin có thể mang lại lợi ích lâm sàng trên một số trường hợp [37]. Một cơ chế khả dĩ khác của nguy cơ cao tắc động tĩnh mạch là sự phát triển của kháng thể kháng phospholipid (aPL) [4]. Kháng thể tinh khiết được phân lập từ bệnh nhân có COVID-19 thúc đẩy bấy ngoại bào trung tính bắt nguồn từ bạch cầu trung tính phân lập từ những người khỏe mạnh và kháng thể tinh khiết được phân lập từ bệnh nhân có COVID-19 làm tăng tốc huyết khối tĩnh mạch ở hai mô hình chuột [48]. Một nửa số bệnh nhân nhập viện với COVID-19 trở nên có kháng thể tự miễn dương tính (thường gặp nhất là dương tính với kháng thể aPL) [38]. Vai trò kháng thể kháng phospholipid trong bệnh lý đông máu ở bệnh nhân COVID-19 đang được nghiên cứu thêm (xem hội chứng kháng phospholipid bên dưới).

**Sơ đồ 1:** Cơ chế SARS-CoV2 gây bệnh lý đông máu thông qua tam chứng Virchow.  
 Nguồn: Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, et al. J Am Heart Assoc. 2021

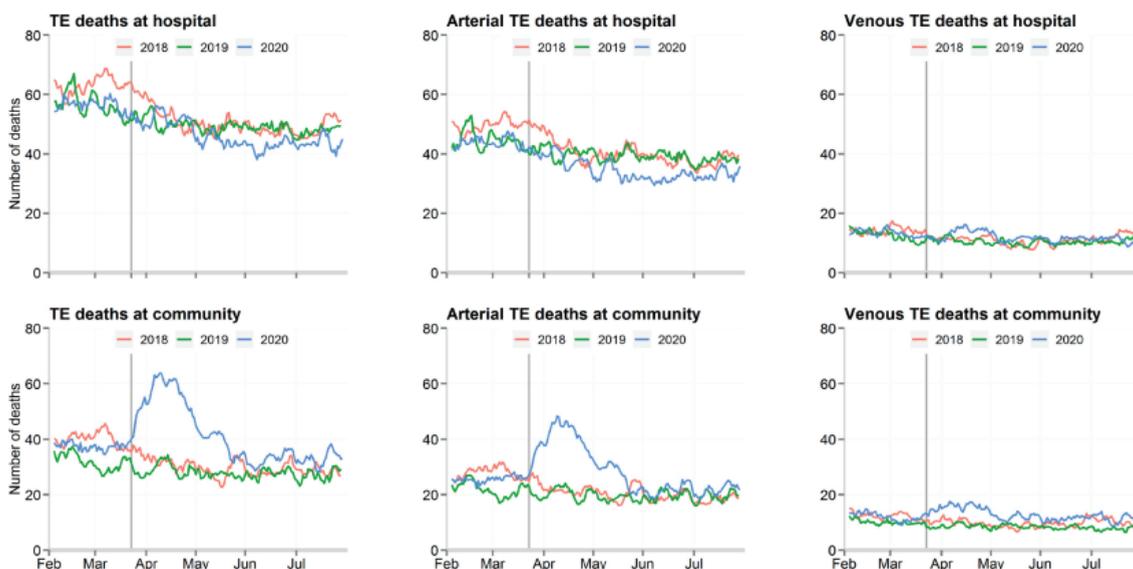


**Các yếu tố nguy cơ gây tăng mắc bệnh lý đông máu**

Klok và cộng sự đã chứng minh tỷ lệ mắc các biến chứng huyết khối ở 138 bệnh nhân COVID-19 tại khoa Chăm sóc đặc biệt cao tới 31% trong số đó là tần suất biến cố huyết khối thường gặp nhất là thuyên tắc phổi (PE) (81%) như vậy nằm khoa Chăm sóc đặc biệt là một yếu tố nguy cơ quan trọng [21,19]. Trong báo cáo của Inciardi và cộng sự trên 99 bệnh nhân COVID-19, sau ARDS, các biến chứng thường gặp nhất là huyết khối tĩnh mạch và huyết khối động mạch (lần lượt là 12% và 3%) với tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở những bệnh nhân có bệnh lý cơ bản về tim so với những bệnh nhân không có bệnh lý về tim (lần lượt là 23% so với 6%) [19]. Trong nghiên cứu của Guo và cộng sự, [17] rối loạn đông máu cấp tính xảy ra thường xuyên hơn trên những bệnh nhân có nồng độ cTnI cao hơn so với những bệnh nhân có nồng độ cTnI mức bình thường (lần lượt là 65,8% so với 20%) [17].

### Các kết cục của bệnh lý đông cầm máu trên COVID-19

Bompard và cộng sự đã báo cáo mối liên quan của rối loạn đông máu với bệnh nặng hơn và kết quả xấu của COVID-19 [9]. Trong số 137 bệnh nhân, tỷ lệ thuyên tắc phổi dồn chung là 24%, và tỷ lệ nhập viện khoa Chăm sóc đặc biệt và thở máy cao hơn đáng kể ở bệnh nhân có thuyên tắc phổi so với bệnh nhân không thuyên tắc phổi (38% so với 12%, khoảng tin cậy 95%, 1,03-1,58) [25]. Bệnh thuyên tắc huyết khối là nguyên nhân chính gây gia tăng nguy cơ nhập viện Chăm sóc đặc biệt gấp 3 lần [42]. Gomez ghi nhận tăng tần suất nhập viện và thở máy ở bệnh nhân COVID-19 có bệnh lý đông máu nhưng không tăng tử vong [42]. Tương tự, Arribalzagavói 5966 bệnh nhân không ghi nhận gia tăng tử suất [3]. Tuy nhiên, ở mức cộng đồng Aktaa ghi nhận gia tăng tử suất do huyết khối động mạch và tĩnh mạch trong năm 2020 kể từ khi đại dịch COVID-19 xuất hiện (hình 4) [2].



**Hình 4:** Tử suất theo thời gian của huyết khối động mạch và tĩnh mạch trong bệnh viện và trong cộng đồng trong 3 năm 2018 (không COVID-19) và 2019, 2020 (có COVID-19). (TE: thrombotic events).

### Chẩn đoán

Chẩn đoán bệnh lý đông máu do COVID-19 thường bắt đầu trên lâm sàng bằng biểu hiện thiếu máu cục bộ một cơ quan kèm bằng chứng trực tiếp hay gián tiếp của huyết khối. Bằng chứng trực tiếp qua sinh thiết/phẫu thuật không luôn hiện diện vì tính chất xâm lấn và cần thực hiện trên các đối tượng nhiễm có nguy cơ lây lan dịch bệnh, vì thế tiếp cận chẩn đoán dựa trên lâm sàng, đánh giá nguy cơ mắc lâm sàng tiền test, thực hiện các xét nghiệm phù hợp, ứng dụng các thang điểm chẩn đoán và tuân thủ các hướng dẫn để khởi động điều trị là hết sức quan trọng trong thực hành lâm sàng [29]. Trong phần này chúng tôi trình bày tiếp cận chẩn đoán thuyên tắc phổi (bệnh đông máu do COVID-19 thường gặp nhất) [28].

Trong 12 nghiên cứu khảo sát các thang điểm đánh giá nguy cơ lâm sàng tiền test chẩn đoán thuyên tắc phổi, Rindi và cộng sự ghi nhận thang Wells là thang điểm lâm sàng thường được sử dụng nhất, có giá trị, nhưng diện tích dưới đường cong AUC không cao (0,54) [39]. Thang CHOD là một thang mới được hình thành giúp chẩn đoán thuyên tắc phổi ở bệnh nhân COVID-19 nên có AUC cao hơn khi áp dụng cho cùng nhóm bệnh nhân nhưng chưa được kiểm chứng ngoài ở những nhóm bệnh nhân khác. Các tác giả kết luận các thang nguy cơ lâm sàng tiền test có giá trị chủ yếu khi nguy cơ thấp đặc biệt đi kèm với D-Dimer thấp giúp loại trừ thuyên tắc phổi. Về vai trò D-Dimer, Kwee ghi nhận D-Dimer có giá trị tiên lượng dương rất thấp ở bệnh nhân ngoại

trú, cao hơn ở bệnh nhân nội viện và cao nhất ở bệnh nhân nằm khoa Chăm sóc đặc biệt [23]. Qua 71 nghiên cứu, D-Dimer có độ nhạy 94% và độ đặc hiệu 35% [23]. Nhiều tác giả chọn điểm cắt D-Dimer khác nhau để chẩn đoán vì vậy điểm cắt thấp nhất được Kwee khuyến cáo chọn là 1000ng/mL. Nên xem xét chỉ định xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh cho thuyên tắc phổi nếu D-Dimer trên 1000ng/mL, và có thể loại trừ thuyên tắc phổi nếu nguy cơ lâm sàng thấp và D-Dimer dưới 1000ng/mL (tuy nhiên kết luận này cần được chứng thực bằng nghiên cứu RCT phù hợp) [23]. Một khi lâm sàng nghi nhiều thuyên tắc phổi, chụp cắt lớp động mạch phổi là xét nghiệm được chọn lựa vì sẵn có, ưu thế trên bệnh nhân có bệnh phổi sẵn có, giúp chẩn đoán xác định có huyết khối, giúp nhận diện và loại trừ các bệnh kèm theo hoặc biến chứng [48].

**Các bệnh cảnh lâm sàng cần chẩn đoán phân biệt**

**Đông máu nội mạch rải rác (DIC) và COVID-19:**

Năm 2001, Hội Huyết khối và Cầm máu quốc tế (ISTH) đã đề xuất khái niệm cơ bản về DIC như sau: Đây là một hội chứng mắc phải được đặc trưng bởi kích hoạt đông máu trong lòng mạch ở nhiều vị trí phát sinh từ các nguyên nhân khác nhau. Nó khởi nguồn từ vi mạch, nếu tổn thương gây ra đủ nghiêm trọng có thể dẫn đến rối loạn chức năng các cơ quan. Biểu hiện lâm sàng của DIC bao gồm từ kiểu hình huyết khối đến kiểu hình tiêu sợi huyết, và các biểu hiện chông lấp. Giai đoạn tiêu sợi huyết được xem là một rối loạn đông máu tiêu thụ. Kiểu hình huyết khối của DIC và đặc điểm chính rối loạn chức năng đa cơ quan là một biến chứng thường gặp hơn của nhiễm trùng huyết do vi khuẩn [48].

Các bệnh nhân COVID-19 thường có giảm tiểu cầu, D-Dimer tăng và PT dài [35]. Đây là những tiêu chí chẩn đoán DIC. Do đó nhiều bệnh nhân COVID-19 có thể được chẩn đoán DIC theo tiêu chuẩn ISTH [35]. Tần suất DIC theo tiêu chuẩn ISTH ở bệnh nhân COVID-19 tử vong là 71% so với 0,4% ở bệnh nhân COVID-19 không tử vong [44]. Những phát hiện gần đây sau khi khám nghiệm tử thi cho thấy rằng mô học ở bệnh nhân COVID-19

phù hợp: bao gồm đông máu và xuất huyết. Tuy nhiên, trong bệnh lý đông máu liên quan COVID-19 biểu hiện xuất huyết thường không phổ biến bằng. Khảo sát tình trạng đông máu cho thấy tăng đông là nổi trội trong COVID-19. D-dimer tăng rõ rệt trong khi fibrinogen tăng hoặc bình thường, số lượng tiểu cầu giảm dưới  $100 \times 10^9/L$  thường ít gặp và PT là bình thường ở phần lớn bệnh nhân. Vì vậy, trong hầu hết các trường hợp bệnh lý đông máu ở bệnh nhân COVID-19 khác với rối loạn đông cầm máu do tiêu thụ chẳng hạn như rối loạn đông máu do nhiễm trùng huyết và DIC vì bệnh lý đông máu liên quan COVID-19 thì thường liên quan đến huyết khối hơn là chảy máu. Thực tế, những khác biệt này là do sự kích hoạt đông máu nội mạch và huyết khối vi mạch tương đối khu trú ở tuần hoàn phổi trong bệnh lý đông máu liên quan COVID-19 so với sự kích hoạt đông máu có tính chất toàn thể hơn trong DIC. Ngoài ra, quá trình tiêu sợi huyết bị ức chế trong bệnh lý đông máu liên quan COVID-19 (CAC), có thể góp phần vào kiểu hình dễ đông máu (prothrombotic) [38].

**Bảng 1:** So sánh các đặc điểm giúp phân biệt bệnh lý đông máu do huyết không ở bệnh nhân COVID-19 với đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) và bệnh lý đông máu do nhiễm khuẩn huyết (SIC). Nguồn: Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, et al. J Am Heart Assoc. 2021

	CAC	DIC	SIC
Số lượng tiểu cầu	↑↓	↓↓	↓
D-dimer	↑	↑↑	↑
PT/aPTT	↔	↑↑	↑
Fibrinogen	↑	↓↓	↓
Antithrombin	↔	↓	↓
VWF	↑	↑	↑
FVIII	↑	↑↓	↑
LA/aPL	+	-	-
Huyết khối	↑↑	↑	↑
Xuất huyết	↔↑	↑↑	↑

**Hội chứng kháng phospholipid**

Hội chứng kháng thể kháng phospholipid

là một chứng dễ đông máu mắc phải có khả năng đe dọa tính mạng mà trong đó bệnh nhân phát triển kháng thể tự miễn sinh bệnh chống phospholipids và protein gắn kết phospholipid. Để chẩn đoán, thường bệnh nhân cần biểu hiện kháng thể kháng phospholipid với hiệu giá trung bình hoặc cao, qua 2 lần thử cách nhau 12 tuần và có biểu hiện huyết khối. aPL hiện diện ở 52% mẫu huyết thanh từ 172 bệnh nhân nhập viện với COVID-19 sử dụng ngưỡng quy định bởi nhà sản xuất kit và hiện diện ở 30% bệnh nhân nếu dùng ngưỡng chặt hơn ( $\geq 40$  đơn vị đặc hiệu ELISA) [48]. Hiệu giá cao hơn của các kháng thể aPL có liên quan đến sự tăng hoạt tính của bạch cầu trung tính, bao gồm việc giải phóng bẫy ngoại bào của bạch cầu trung tính, số lượng tiểu cầu cao hơn, bệnh hô hấp nặng hơn và tốc độ lọc cầu thận ước tính lâm sàng thấp hơn [48]. Trong một phân tích gộp trên 21 nghiên cứu, gồm 11 599 bệnh nhân; tần suất kháng thể kháng phospholipid gộp là 46.8%; trong đó thường gặp nhất là LA. Ngưỡng dương tính thường sử dụng là  $>20U$ . Các bệnh nhân COVID-19 nặng hơn thường có các kháng thể hội chứng kháng phospholipid nhiều hơn (bệnh nhân khoa Chăm sóc đặc biệt >> không khoa Chăm sóc đặc biệt). Ở nhóm bệnh nhân COVID nặng phải nhập khoa Chăm sóc đặc biệt và nhóm người có nền huyết thanh học có sẵn các kháng thể kháng phospholipid aPL, bị chẩn đoán là APS sau khi tiêm vaccin SAR-CoV-2 loại mRNA, dạng APS thường gặp nhất là dạng CAPS (Catastrophic AntiPhospholipid Syndrome - Hội chứng kháng Phospholipid nguy hiểm), còn được gọi là hội chứng Asherson, là tình trạng tắc nghẽn cấp tính và phức tạp nhiều mạch máu nhỏ trên nhiều cơ quan khác nhau. Điều trị hội chứng này thường bao gồm kháng đông, corticoid, thay huyết tương và/hoặc IVIg. Ngược lại, nhìn chung trong những trường hợp khác sự hiện diện kháng thể kháng phospholipid không liên quan các kết cục xấu như không liên quan tăng CRP, Ddimer, thời máu, tử vong và có hay không bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Như vậy có lẽ không phải tất cả bệnh nhân có tự kháng thể kháng phospholipid đều có hội chứng kháng phospholipid lâm sàng. Trong những cách lý giải là tự kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân COVID-19 có dưới nhóm khác (anti $\beta 2$

GPI - D4/5) tự kháng thể ở bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid bệnh lý (anti $\beta 2$  GPI-D1). Cách thức để nhận biết bệnh nhân nào có kháng thể kháng phospholipid aPL có khả năng gây biểu hiện huyết khối (nghĩa là có biểu hiện lâm sàng hội chứng kháng phospholipid) vẫn còn chưa được biết rõ. Tuy nhiên, nhưng nhìn chung những phát hiện này gợi ý rằng các tự kháng thể có thể là một mục tiêu điều trị tiềm năng trong COVID-19 nặng.

#### ***Bệnh vi mạch huyết khối (TMA)***

Bệnh vi mạch huyết khối không phổ biến như hội chứng kháng phospholipid và/hoặc sự hiện diện kháng thể kháng phospholipid [4,40]. Tới nay, trên các bệnh nhân COVID-19, chủ yếu là những ca lâm sàng hoặc loạt ca lâm sàng được báo cáo. Trong những trường hợp này, tổn thương các cơ quan như thận, tim, mắt, thần kinh... không giải thích được bởi những nguyên nhân khác kèm giảm tiểu cầu  $< 150.000/mm^3$  hoặc giảm 25% so trước đó và thiếu máu tán huyết Coombs âm tính (giảm hemoglobin, giảm haptoglobin, tăng LDH và mảnh vỡ hồng cầu) thường gợi ý bệnh cảnh TMA. Chẩn đoán phân biệt cần tìm các nguyên nhân khác có thể gây bệnh cảnh TMA thứ phát và một khi đã loại trừ các nguyên nhân thứ phát, hoạt tính ADAMTS13 giúp phân loại và tiếp cận [41]. Trong COVID-19, thường nhất TMA có ADAMTS13  $> 10\%$ , không có triệu chứng tiêu hóa, không đáp ứng với thay huyết tương; điều này chứng tỏ cơ chế liên quan đến bỏ thể do tổn thương nội mạc mạch máu sau COVID-19. Chẩn đoán xác định thường nhờ vào sinh thiết cơ quan tổn thương ghi nhận có huyết khối vi mạch và/hoặc đáp ứng tốt với liệu pháp chống bỏ thể eculizumab. Mặc dù không quá thường gặp, nắm vững chẩn đoán và tiếp cận TMA sẽ giúp các bác sĩ điều trị hiệu quả, phục hồi chức năng cơ quan và giảm thiểu tử vong cho các trường hợp COVID-19 có bệnh lý đông máu có nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh phức tạp [40,41].

#### **4. ĐIỀU TRỊ**

##### ***Các kết quả từ nghiên cứu mù đôi, phân ngẫu nhiên và có nhóm chứng (RCT)***

Những nghiên cứu hồi cứu ghi nhận sự hiện diện bệnh lý đông máu trên bệnh nhân

COVID-19 cũng như các nghiên cứu hồi cứu sử dụng kháng đông kháng kết tập tiểu cầu gợi ý vai trò kháng đông trong điều trị. Flumignan 2020 trong bài tổng quan Cochrane ghi nhận dùng kháng đông cải thiện tử suất so với không dùng kháng đông ở bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 [13]. Tuy nhiên, liều cao (liều điều trị) giúp giảm tần suất mắc thuyên tắc phổi, làm tăng nhẹ biến cố xuất huyết nhẹ và nặng nhưng không làm giảm tử suất.

Tuy nhiên không phải trị liệu nào cũng được

xác nhận hiệu quả trong nghiên cứu mù đôi phân bố ngẫu nhiên có nhóm chứng. Talasaz tổng kết các nghiên cứu đã và đang thực hiện trên các dân số bệnh nhân khác nhau với các trị liệu khác nhau (Bảng 1) [44]. Các nghiên cứu ở bệnh nhân nội trú trên bệnh nhân COVID-19 cấp thường sử dụng heparin (không phân đoạn hoặc trọng lượng phân tử thấp) vì heparin được chứng minh có vai trò hỗ trợ kháng virus SARS-CoV2. Chúng tôi trình bày dưới đây các kết quả nghiên cứu phân bố ngẫu nhiên có chứng quan trọng.

**Bảng 1:** Các nghiên cứu kháng đông cho bệnh nhân COVID-19 cho đến 2021.

Nguồn: Talasaz A. H., Sadeghipour P., Kakavand H. và cs. J. Am. Coll. Cardiol. 2021

	<b>Ngoại trú</b>	<b>Nội viện</b>	<b>Khoa Chăm sóc đặc biệt</b>	<b>Xuất viện</b>
Heparin (không phân đoạn hoặc trọng lượng phân tử thấp) liều trung bình hay liều cao	2 nghiên cứu	25 nghiên cứu	17 nghiên cứu	Không
Tiêu sợi huyết	Không	Không	6 nghiên cứu	Không
Kháng đông uống trực tiếp	7 nghiên cứu	6 nghiên cứu	Không	2 nghiên cứu
Aspirin	3 nghiên cứu	6 nghiên cứu	2 nghiên cứu	Không
Kháng kết tập tiểu cầu khác	Không	5 nghiên cứu	2 nghiên cứu	Không

Trong một nghiên cứu lớn đăng trên NEJM [33,12], các bệnh nhân COVID-19 cần nằm viện nhưng không cần nằm khoa Chăm sóc đặc biệt được dùng kháng đông hoặc liều dự phòng hoặc liều điều trị, các bệnh nhân được dùng liều điều trị có thời gian không cần hỗ trợ cơ quan giảm cải thiện có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân COVID-19 nặng trong khoa Chăm sóc đặc biệt, không có sự khác biệt về kết cục chính (số ngày không cần hỗ trợ cơ quan hoặc thời gian sống sót đến khi xuất viện) giữa hai nhóm điều trị dù liều dự phòng hay liều điều trị. Vì vậy, thử nghiệm đã bị dừng lại vì vô ích. Tỷ lệ bệnh nhân sống sót sau khi ra viện là tương tự ở hai nhóm lớn xảy ra ở 3,8% bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc kháng đông liều điều trị và ở 2,3% bệnh nhân được chỉ định điều trị dự phòng huyết khối thông thường bằng thuốc; do đó, kháng đông heparin liều điều trị được khuyến cáo ở bệnh nhân không khoa Chăm sóc đặc biệt nhưng không ở bệnh nhân khoa Chăm sóc đặc biệt. Đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được xác nhận, điều trị kháng đông được khuyến cáo trong 3 tháng [4, 10].

Ở các bệnh nhân COVID-19 xuất viện, phân tích gộp trên 11 nghiên cứu với 18949 bệnh nhân ghi nhận huyết khối tĩnh mạch có tần suất 0,8%, thuyên tắc phổi là 1,5% và bệnh thuyên tắc huyết khối là 1,8%. Nghiên cứu Michel là nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân COVID-19 sau xuất viện, có nguy cơ cao, có độ thanh thải creatinine > 30mL/phút sử dụng liều dự phòng rivaroxaban 10mg/ngày cho đến 35 ngày làm giảm nguy cơ bệnh thuyên tắc huyết khối có triệu chứng 67%, đặc biệt ở những bệnh nhân có điểm IMPROVE - VTE 2-3 và D-dimer cao, hoặc điểm số IMPROVE - VTE  $\geq 4$  [36].

#### **Các khuyến cáo hiện tại**

Việc tiến hành các nghiên cứu mù đôi, phân bố ngẫu nhiên, có nhóm chứng đòi hỏi thời gian, nguồn lực vì thế không thể dễ dàng thực hiện. Các khuyến cáo hiện nay không những dựa trên các chứng cứ từ nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên mà còn dựa trên các chứng cứ kém mạnh hơn. Kyriakullis tổng kết 20 hướng dẫn quốc gia và 13 hướng dẫn quốc tế về điều trị kháng đông ở bệnh nhân COVID-19 [24]. Các hướng dẫn đồng thuận cao ở một số bối cảnh sau:

+ Bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 ít nhất cần kháng đông dự phòng (81% các hướng dẫn).

+ Bệnh nhân COVID-19 có nguy cơ cao cần điều trị kháng đông (81% các hướng dẫn); tuy nhiên liều kháng đông trung bình hay liều điều trị đầy đủ (liều cao) còn khác biệt giữa các hướng dẫn: 56% khuyến cáo liều trung bình và 28% khuyến cáo liều cao.

+ Bệnh nhân có chỉ định dự phòng bệnh thuyên tắc huyết khối một khi có nguy cơ xuất huyết hoặc chống chỉ định dùng kháng đông thì nên được dự phòng không dùng thuốc (59% các khuyến cáo).

+ Bệnh nhân COVID-19 cấp xuất viện có nguy cơ cao nên tiếp tục dự phòng bằng kháng đông (63% các khuyến cáo).

Trong các bối cảnh khác, các khuyến cáo còn có nhiều mâu thuẫn.

Khuyến cáo Bộ Y Tế Việt nam về điều trị chống đông cho bệnh nhân COVID-19.

Bộ Y Tế Việt Nam khẳng định không phải bệnh nhân nào cũng cần điều trị kháng đông. Các bệnh nhân nhiễm không triệu chứng không có chỉ định kháng đông. Bệnh nhân COVID-19 nhẹ không yếu tố nguy cơ không cần điều trị kháng đông. Tuy nhiên, hướng dẫn của Bộ Y Tế nhìn chung điều trị kháng đông tích cực hơn so với các hướng dẫn quốc tế. Ở bệnh nhân COVID-19 viêm phổi không có suy hô hấp, bệnh nhân đã được chỉ định liều dự phòng tăng cường. Ở bệnh nhân suy hô hấp khuyến cáo Bộ thống nhất với hướng dẫn thế giới sử dụng liều điều trị kháng đông. Tuy nhiên ở bệnh nhân nguy kịch, thế giới chỉ khuyến cáo liều dự phòng, Bộ Y tế khuyến nghị nếu không có giảm đông vẫn sử dụng liều điều trị (Bảng 2). Các khuyến cáo này tuy tích cực chưa hoàn toàn dựa vào các nghiên cứu phân bố ngẫu nhiên có chứng. Một nghiên cứu cỡ mẫu nhỏ tại BV Chợ Rẫy cũng không chứng tỏ được sử dụng kháng đông sớm cải thiện kết cục [4].

**Bảng 2:** Sử dụng kháng đông theo kết quả cận lâm sàng  
(Nguồn: Bộ Y Tế. Hướng dẫn điều trị COVID-19 1/2022).

<b>Căn cứ xét nghiệm</b>	<b>Liều dự phòng</b> ( <i>chỉnh liều theo BMI và chức năng thận - xem <a href="#">Bảng</a></i> )	<b>Liều điều trị</b> ( <i>chỉnh liều theo BMI và chức năng thận - xem <a href="#">Bảng</a></i> )
<b>CRP</b>	Tăng ≤ 15 mg/L	> 15 mg/L
<b>Ferritin</b>	Tăng ≤ 1.000 ng/ml	> 1.000ng/ml
<b>D-dimer</b>	D-dimer tăng từ > 2 đến < 5 lần ngưỡng bình thường	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 5 lần ngưỡng bình thường;</li> <li>• Tăng nhanh gấp 2 lần trong vòng 24-48h;</li> <li>• Gấp 2 bình thường + điểm Modified Improve = 2-3.</li> </ul>
<b>IL-6</b>	15 – 40 pg/ml	> 40 pg/ml
<b>Bạch cầu Lympho</b>	Chưa giảm → tham khảo các tiêu chuẩn khác	≤ 0,8 G/l
<b>Bạch cầu trung tính</b>	Tăng ≤ 10 G/l	> 10 G/l
<b>Huyết khối được xác định bằng chẩn đoán hình ảnh</b>	Không có huyết khối → tham khảo các tiêu chuẩn khác	Có
<b>Tổn thương phổi trên XQ</b>	Chưa tổn thương → tham khảo các tiêu chuẩn khác	Có

**Lựa chọn kháng đông và liều lượng**

Tổng hợp các nghiên cứu và chứng cứ, heparin bao gồm heparin trọng lượng phân tử thấp và heparin không phân đoạn qua các phân tích dược lý cho thấy ngoài vai trò kháng đông còn có thể có thêm vai trò kháng siêu vi SARS-CoV2. Vì vậy, heparin liều điều trị được ưu tiên sử dụng ở những bệnh nhân COVID-19 nhập viện có nguy cơ trung bình. Những bệnh

nhân COVID-19 nhập viện có nguy cơ cao các chứng cứ cho thấy hiện chỉ nên sử dụng liều dự phòng. Đối với các bệnh nhân ngoại trú, heparin buộc phải sử dụng tiêm truyền không thích hợp vì vậy rivaroxaban uống có được nghiên cứu. Các nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên chứng tỏ hiệu quả rivaroxaban trên bệnh nhân COVID-19 xuất viện, có nguy cơ bệnh thuyên tắc huyết khối cao. Không có nghiên cứu nào

chứng tỏ hiệu quả rivaroxaban trên bệnh nhân COVID-19 có suy hô hấp cần nhập viện nhưng theo dõi trực tuyến ngoại trú. Trong giai đoạn làn sóng thứ hai COVID-19 tháng 7-11/2021 khi quá nhiều người mắc COVID-19 nhập viện và cách ly, việc sử dụng rivaroxaban ngoại trú được khuyến cáo bởi Bộ Y tế và Sở Y tế thành phố Hồ Chí Minh. Liều khuyến cáo sử dụng là liều điều trị 20mg/ngày nếu bệnh nhân có viêm phổi, suy hô hấp thở oxy. Hiện chưa có các tổng kết về hiệu quả và tác dụng phụ chảy máu về điều trị kháng đông ngoại trú ở giai đoạn này. Kết luận về lợi ích rivaroxaban ngoại trú ở bệnh nhân COVID-19 cấp có chỉ định nhập viện nhưng điều trị ngoại trú trực tuyến còn bỏ ngỏ.

## 5. KẾT LUẬN

Bệnh lý đông máu liên quan COVID-19 gồm cả huyết khối động tĩnh mạch lẫn huyết khối vi mạch. Trong đó thường gặp nhất là bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch với các kết cục xấu như tăng nguy cơ nhập viện, nằm khoa Chăm sóc đặc biệt cũng như có khả năng làm gia tăng tử vong. Mặc dầu xuất huyết có hiện diện, các biến chứng đông máu phổ biến hơn. Các cơ chế bệnh sinh liên quan đến tổn thương quá trình viêm, sự hoạt hóa các tế bào trong đó có tiểu cầu, phóng thích các yếu tố tăng đông, ứ trệ và tổn thương nội mạc với các cơ chế liên quan con đường bỏ thể. Tiếp cận chẩn đoán cần được cá thể hóa vì COVID-19 nói chung và bệnh lý đông máu do COVID-19 nói riêng có phổ lâm sàng rộng thay đổi theo cơ địa bệnh nhân. Điều trị kháng đông liều điều trị trong COVID-19 là cần thiết giúp cải thiện tử vong ở các bệnh nhân nhập viện không nằm khoa Chăm sóc đặc biệt có nguy cơ cao. Ở những bệnh nhân nằm viện khác hoặc nằm khoa Chăm sóc đặc biệt kháng đông liều dự phòng được khuyến cáo. Các bối cảnh đặc biệt như đông máu nội mạch, hội chứng kháng phospholipid và bệnh huyết khối vi mạch cần nghĩ tới, chẩn đoán và điều trị chuyên biệt.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120-128.

2. Aktaa S et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi - sourced population - based health records cohort study. *Thrombosis Research* 202 (2021) 17-23
3. Arribalzaga K, Martínez - Alfonso I, Díaz-Aizpún C, Gutiérrez-Jomarrón I, Rodríguez M, Castro Quismondo N, et al. Incidence and clinical profile of venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients from Madrid region. *Thromb Res.* (2021) 203:93-100. 10.1016/j.thromres.2021.05.001
4. Bộ Y tế Việt Nam. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 ban hành ngày 28/01/2022 tại Quyết định 250/QĐ-BYT. Trên trang <https://moh.gov.vn/home>
5. Barrett TJ, Lee AH, Xia Y, et al. Platelet and vascular biomarkers associate with thrombosis and death in coronavirus disease. *Circ Res.* 2020;127:945-947.
6. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb Haemost.* 2020;120:1004-1024.
7. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2950-2973.
8. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA.* 2020;324:799-801.
9. Blasco A, Coronado MJ, Hernández-Terciado F, et al. Assessment of neutrophil extracellular traps in coronary thrombus of a case series of patients with COVID-19 and myocardial infarction. *JAMA Cardiol.* 2021;6:469-474.
10. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;56:2001365.
11. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the

- COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536.doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3. Epub 2022 Mar 10
12. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: a novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:215-217.
13. Estcourt LJ, Turgeon AF, McQuilten ZK, et al; REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;385:777-789.
14. Flumignan RL, Tinôco JDS, Pascoal PI, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD013739
15. Gómez, C.A., Sun, CK., Tsai, IT. et al. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11, 16025 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95512-7>
16. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e575-e582.
17. Grosse C, Grosse A, Salzer HJF, et al. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: high incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovasc Pathol*. 2020;49:107263.
18. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published correction appears in *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):848]. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
19. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020;136:1330-1341.
20. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41:1821-1829.
21. Jiménez D, García - Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159:1182-1196.
22. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
23. Kollias A et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Vascular Medicine* 2021 <https://doi.org/10.1177/1358863X21995566>
24. Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of d-dimer assessment: a meta-analysis. *Eur. Radiol*. 2021;31:8168-8186
25. Kyriakoulis K.G., Kollias A., Kyriakoulis I.G., Kyprianou I.A., Papachrysostomou C., Makaronis P., Kotronias R.A., Terentes-Printzios D., Toskas I., Mikhailidis D.P. Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: Systematic Review of National and International Clinical Guidance Reports. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2021 doi: 10.2174/1570161119666210824160332
26. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al; The ATTACC, ACTIV - 4a, and REMAP - CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;385:790-802.
27. Lê Quốc Hùng, Nguyễn Tri Thức, Trương Minh Giảng và cộng sự. ĐIỀU TRỊ SỚM BẰNG CORTICOSTEROID LIỀU THẤP PHỐI HỢP VỚI ANTI - XA ĐƯỜNG UỐNG Ở BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN MỨC ĐỘ NHE CÓ LÀM GIẢM TỶ LỆ CHUYỂN ĐỘ NẶNG CỦA BỆNH NHÂN COVID-19? *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh* Tập 26 - Số 2 - 2022: 185 - 196
28. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41:3038-3044.
29. Lisa K Moores 1, Tobias Tritschler 2, Shari

- Brosnahan 3, Marc Carrier 4, Jacob F Collen 5, Kevin Doerschug 6, Aaron B Holley 7, Jonathan Iaccarino 8, David Jimenez 9, Gregoire LeGal 4, Parth Rali 10, Philip Wells 4. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19: A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2022 Feb 12;S0012-3692(22)00250-1. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.006
30. Mai V, Boun Kim Tan, Sabine Mainbourg et al. Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. *Vascular Pharmacology*, Volume 139, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.vph.2021.106882>
31. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136:1317-1329.
32. Menezes RG, Tehlil Rizwan, Syed Saad Ali et al. Postmortem findings in COVID-19 fatalities: A systematic review of current evidence. *Legal Medicine*, Volume 54, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2021.102001>.
33. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:581-589.
34. Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136:1169-1179.
35. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158:1143-1163.
36. Nougier C, Benoit R, Simon M, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2215-2219.
37. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, et al (2021), "Coronavirus Disease 2019 - Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management". *J Am Heart Assoc*. 2021; 10:e019650
38. Polimeni, A., Leo, I., Spaccarotella, C. et al. Differences in coagulopathy indices in patients with severe versus non-severe COVID-19: a meta-analysis of 35 studies and 6427 patients. *Sci Rep* 11, 10464 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89967-x>
39. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; (published online Dec 15.) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8)
40. Rambaldi A, Gritti G, Micò MC, Frigeni M, Borleri G, Salvi A, et al. Endothelial Injury and Thrombopathy in COVID-19: Treatment With the Lectin-Pathway Inhibitor Narsoplimab. *Immunobiology* (2020) 225:152001. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152001
41. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26:1609-1615.
42. Rindi LV et al. Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review. *Int J Infect Dis* 2022 Feb;115:93-100. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.038.
43. Rungjirajittranon T et al. Thrombotic and Hemorrhagic Incidences in Patients After Discharge from COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis* 2021. <https://doi.org/10.1177/10760296211069082>
44. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020;130:6151-6157.
45. Singhania N, Bansal S, Nimmatoori DP, et al (2020), "Current Overview on Hypercoagulability in COVID-19",

- American Journal of Cardiovascular Drugs (2020) 20:393-403
46. Srivastava R, Parveen R, Mishra P, Saha N, Bajpai R, Agarwal NB. Venous thromboembolism is linked to severity of disease in COVID-19 patients: A systematic literature review and exploratory meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;e14910. doi: 10.1111/ijcp.14910.
47. Talasaz A. H., Sadeghipour P., Kakavand H., Aghakouchakzadeh M., Kordzadeh-Kermani E., Van Tassell B. W., et al. (2021). Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients with COVID-19: JACC State-Of-The-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 77 (15), 1903–1921. 10.1016/j.jacc.2021.02.035
48. Tang, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Tromb. Haemost.* <https://doi.org/10.1111/jth.14817> (2020).
49. Thachil J. Hypoxia-An overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18:3109-3110.
50. Tomerak S., Khan S., Almasri M., Hussein R., Abdelati A., Aly A., Salameh M.A., Saed Aldien A., Naveed H., Elshazly M.B., et al. Systemic inflammation in COVID-19 patients may induce various types of venous and arterial thrombosis: A systematic review. *Scand. J. Immunol.* 2021;94:e13097. doi: 10.1111/sji.13097
51. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418.
52. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020;12:eabd3876.
53. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5:138999.