

**ГЕПАРИН-ІНДУКОВАНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ  
У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19**

**Бобро Лілія Миколаївна**

канд. мед. наук, доцент

**Прасол Олександр Віталійович,**

**Момот Анна Анатоліївна,**

студенти

Харківського національного медичного університету

м. Харків, Україна

**Анотація.** У роботі проведено огляд наукових публікацій, використовуючи базу даних PubMed, EMBASE, Cochrane та medRxiv, в яких повідомлялося про клінічні та лабораторні характеристики та/або частоту гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ) у пацієнтів із COVID-19. Метою дослідження був аналіз клінічних особливостей перебігу COVID-19 у пацієнтів з підтвердженим ГІТ та оцінка поширеності ГІТ у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19.

Метааналіз 7 досліджень, в яких брали участь 5849 пацієнтів, показав, що загальна частота ГІТ при COVID-19 становить 0,8% (95%, ДІ 0,2%-3,2%). Середній час від початку застосування гепарину до діагностики ГІТ становив 13,5 доби. У 12 (63%) після терапії гепарином розвинулась тромбоемболія. Достовірної різниці у поширеності ГІТ між пацієнтами з COVID-19 і без COVID-19 не відзначено, але тенденція до збільшення ГІТ спостерігалася у пацієнтів у критичному стані або тих, які отримували антикоагулянти у терапевтичних дозах.

**Ключові слова:** гепарин-індукована тромбоцитопенія, гепарин, COVID-19.

**Актуальність.** З моменту появи першого вогнища пневмонії в Китаї в грудні 2019 року коронавірусна інфекція (SARS-CoV-2) зафіксована більш ніж

у 170 мільйонів людей [1]. Аномальні параметри коагуляції, особливо підвищений рівень D-дімеру, були швидко визнані ключовими ознаками SARS-CoV-2, та асоціювалися з несприятливими наслідками, що дозволяє припустити, що гіперкоагуляція може відігравати роль у патогенезі захворювання [2, с. 845].

Відповідно до рекомендацій, нефракційований гепарин (НФГ) показаний для госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 [3, с. 1024]. ГІТ є рідкісним, але серйозним імунологічним ускладненням при застосуванні гепарину, що призводить до транзиторної тромбоцитопенії [4, с. 257]. Широке застосування гепарину може призвести до збільшення захворюваності на ГІТ, ускладнюючи лікування через посилення тромбоцитопенії та посилення тромботичних ризиків. Діагностика ГІТ, особливо у пацієнтів у тяжкому стані, є складною, оскільки існує багато альтернативних причин тромбоутворення [5, с. 679].

Рання діагностика ГІТ має вирішальне значення для належного лікування (тобто, початок прийому негепаринових антикоагулянтів та уникнення переливання тромбоцитів) [3, с. 1026].

**Мета.** Метою дослідження був аналіз клінічних особливостей перебігу COVID-19 у пацієнтів з підтвердженим ГІТ та оцінка поширеності ГІТ у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19.

**Матеріали та методи.** Електронні бази даних PubMed, EMBASE, Cochrane Library Database та сервера medRxiv.

**Результати та обговорення.** За даними мета-аналізу 7 досліджень, в яких брали участь 5849 пацієнтів, було задокументовано 19 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 з підтвердженою ГІТ за допомогою стандартних аналізів активації тромбоцитів. Для порівняння було 26 пацієнтів, у яких підозрювали ГІТ, але були негативні підтверджуючі тести. З 19 підтверджених випадків ГІТ більшість пацієнтів були у критичному стані у відділенні інтенсивної терапії, і переважали чоловіки. Перевагу чоловічої статі серед пацієнтів із COVID-19 з підозрою на ГІТ можна пояснити більшою кількістю пацієнтів чоловічої статі,

госпіталізованих у відділення реанімації, та більшою ймовірністю розвитку тромбоцитопенії, що ініціює аналіз на ГІТ.

Середній час від початку застосування гепарину до діагностики ГІТ становив 13,5 днів. У 12 пацієнтів (63%) після введення гепарину розвинувся тромбоз. З 17 пацієнтів з відомими результатами виживання 4 померли невдовзі після діагностики ГІТ.

Половині пацієнтів ГІТ діагностували після 14 діб лікування гепарином, що свідчило про затримку встановлення діагнозу ГІТ у пацієнтів з COVID-19. Крім того, у майже однакової частки підтверджених випадків ГІТ (12 із 19, 63%) та пацієнтів з підозрою на ГІТ (16 із 26, 61,5%) розвинувся тромбоз після введення гепарину. Таким чином, очевидно, що такі клінічні ознаки, як кількість тромбоцитів і наявність тромбозу, не можуть достовірно передбачити діагноз ГІТ у пацієнтів з COVID-19, і для остаточного діагнозу необхідні функціональні тести.

Майже у всіх пацієнтів з підтвердженим ГІТ відбулося відновлення тромбоцитів невдовзі після переходу на негепаринові антикоагулянти. Якщо причини тромбоцитопенії неочевидні, негайна відповідь тромбоцитів на альтернативний антикоагулянт може свідчити про ГІТ. Це спостереження може бути корисним під час очікування підтверджувального аналізу, який може бути недоступним для своєчасного клінічного лікування.

У 6 одночасних дослідженнях повідомлялося про госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, у яких підозрювали ГІТ, але мали місце негативні підтверджуючі тести. Серед них було розглянуто 26 випадків для порівняння. Дані щодо частоти ГІТ, стратифікованих за дозами антикоагулянтів, були доступні в 4 дослідженнях. Частота ГІТ у пацієнтів, які отримували гепарин з профілактичною метою, становила 0,1% (3 дослідження; N = 3010; 95% ДІ, 0,0%-0,4%), тоді як частота ГІТ у пацієнтів, які отримували терапевтичні дози гепарину, становила 1,2% (4 дослідження; N = 2033; 95% ДІ, 0,3%, 3,9%). Розвиток ГІТ був вищим у пацієнтів, які отримували терапевтичні дози антикоагулянтних препаратів, порівняно з профілактичними дозами.

Узагальнено клініко-лабораторні показники пацієнтів з підтвердженою ГІТ та пацієнтів з негативними підтверджувальними тестами ГІТ. У 16 пацієнтів (61,5%) після терапії гепарином виникли тромбоемболічні явища. З пацієнтів з відомими результатами виживання 13 з 20 (65%) пацієнтів померли незабаром після підозри на ГІТ.

Частота ГІТ у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 відзначалася на рівні 0,8% (95% ДІ, 0,2%-3,2%), і достовірно не відрізнялася від таких показників у пацієнтів без COVID-19. Однак серед досліджень була висока гетерогенність, оскільки 3 невеликі когорти з помірним ризиком упередженості мали дуже високу частоту ГІТ у пацієнтів з COVID-19 (4,5%; 95% ДІ, 2%-10%). Усі пацієнти з підтвердженою ГІТ у цих 3 когортах отримували терапевтичні дози НФГ. На противагу цьому, частота ГІТ у 4 більших когортах з низьким ризиком упередження була подібна до пацієнтів без COVID-19. Тому є виправданими проспективні систематичні дослідження для визначення частоти ГІТ серед різних популяцій COVID-19 (на основі тяжкості захворювання, типів гепарину та дозування гепарину).

Для оцінки ризику розвитку ГІТ при різних дозах гепарину на фоні COVID-19 було проведено попередньо визначений аналіз підгруп. Госпіталізовані пацієнти з COVID-19, які отримували терапевтичні дози гепарину, мали більший ризик розвитку ГІТ, ніж ті, хто отримував профілактичні дози гепарину.

**Висновки.** За даними проведеного аналізу, частота ГІТ у пацієнтів з COVID-19 на рівні 0,8% і достовірно не відрізняється від частоти ГІТ у пацієнтів без COVID-19. Однак ризик ГІТ на тлі COVID-19 збільшується у хворих, які отримують терапевтичні дози гепарину, і у пацієнтів із тяжким перебігом захворювань. Клінічні параметри та лабораторні дані у пацієнтів з COVID-19 з підтвердженою ГІТ та підозрою на ГІТ з негативним підтвердженням були подібними. Для оцінки захворюваності та визначення факторів ризику ГІТ у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 потрібна велика перспективна когорта із систематичним оглядом щодо ГІТ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed 18 June 2021.
2. 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;18(4):844-847.
3. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026.
4. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(3):252-261.
5. East JM, Cserti-Gazdewich CM, Granton JT. Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill patient. *Chest.* 2018;154(3):678-690.