

Medical Sciences 2021 Vol. 9 (6), p. 158-163 , <https://doi.org/10.53453/ms.2021.08.20>

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Overview of the Covid-19 Coagulopathy Complications, Pathogenesis and Treatment Recommendations

Kristina Bubulytė¹, Pijus Ruokis¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medicine academy, faculty of Medicine*

Abstract. Covid-19 disease is a respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus. In severe cases the disease presents itself with coagulation disorders, the most common complications of which are pulmonary artery thromboembolism (PATE), venous and arterial thrombosis, and disseminated intravascular coagulation (DIC). Studies have shown that PATE emerged in about 20.6% and arterial thrombosis in 3.7% of patients treated in Covid-19 intensive care units. DIC, meanwhile, is found in 0.6 % recovered and in 71.4 % deceased from the Covid-19 infection. Covid-19-induced hypercoagulation is explained by an increased inflammatory response and the direct cytotoxicity of the SARS-CoV-2 virus to vascular endothelial cells, causing endothelial damage and thus activating clotting cascades. Prophylactic doses of low molecular weight heparins (LMWH) are currently used to prevent Covid-19-induced coagulation disorders, but such treatment is insufficient in severe disease progression.

Objective: in this article, we will review the main thromboembolic complications of Covid-19 emergent coagulopathy, Covid-19 emergent coagulopathy pathogenesis and its' treatment possibilities.

Methods: literature and data search was done using PubMed, ScienceDirect and other medical databases from March 2021 until May 2021. Scientific literature sources not older than five years were selected for the analysis.

Keywords: Covid-19, coagulation, coagulopathy.

Koaguliacijos sutrikimų sergant Covid-19 liga komplikacijų, patogenezės ir gydymo galimybių apžvalga

Kristina Bubulytė¹, Pijus Ruokis¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas

Santrauka. Covid-19 liga, tai SARS-CoV-2 viruso sukeliama respiracinė liga, sunkiai atvejais pasireiškianti koaguliacijos sutrikimais, kurių dažniausios komplikacijos yra plaučių arterijos tromboembolija (PATE), venų ir arterijų trombozės bei diseminuota intravazalinė koaguliacija (DIK). Tyrimais nustatyta, jog PATE išsivystė apie 20,6 proc., o arterijų trombozė 3,7 proc. dėl Covid-19 intensyvios terapijos skyriuose gydytų pacientų. Tuo tarpu DIK sindromas nustatomas 0,6 proc. pasveikusių ir 71,4 proc. mirusių nuo Covid-19 infekcijos. Covid-19 sukelta hiperkoaguliacija aiškinama padidėjusiu organizmo uždegiminiu atsaku ir tiesioginiu SARS-CoV-2 viruso citotoksiškumu kraujagyslių endotelio ląstelėms, sukeliančiais endotelio pažeidimus ir taip aktyvuojančiais krešėjimo kaskadas. Šiuo metu Covid-19 sukeltų koaguliacijos sutrikimų profilaktikai skiriamos profilaktinės mažos molekulinės masės heparinų (MMMH) dozės, tačiau esant sunkiai ligos eigai toks gydymas nepakankamas.

Tikslas: šiame straipsnyje apžvelgsime pagrindines Covid-19 sąlygotų koaguliacijos sutrikimų komplikacijas, Covid-19 sukeltos hiperkoaguliacinės būklės patogenezę ir jos medikamentinį gydymą.

Tyrimo metodai: literatūros bei duomenų paieška atlikta naudojantis PubMed, SpringerLink ir kitomis duomenų bazėmis nuo 2021 m. kovo iki 2021 m. gegužės mėn. Naudoti publikuoti moksliniai tyrimai ir straipsniai apie Covid-19 sukeltus koaguliacijos sutrikimus, jų komplikacijas, patogenezę ir gydymą. Analizėje atrinkti ne senesni nei penkerių metų moksliniai literatūros šaltiniai.

Raktiniai žodžiai: Covid-19, koaguliacija, koagulopatija.

Įvadas

Covid-19 liga- tai SARS-CoV-2 viruso sukeliama respiracinė liga, pirmą kartą užregistruota Uhano mieste Kinijoje 2019 metais, kuri dėl lengvos viruso transmisijos greitai išplito po visą pasaulį sukeldama pandemiją (1). Remiantis dabartiniais Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, šiuo metu pasaulyje šia infekcija užsikrėtusiųjų atvejų skaičius siekia beveik 160 milijonų atvejų (2). Covid-19 liga pagal savo sunkumą ir pasireiškusius simptomus gali būti skirtoma į asimptominę, lengvą, vidutinio sunkumo, sunkią bei kritinę. Prie lengvų ligos simptomų priskiriamas bendras nuovargis, kosulys, karščiavimas, raumenų skausmai, gerklės, galvos skausmas. Sunkesniais ligos atvejais pacientai jaučia dusulį, vystosi tachipnėja, krinta kraujo įsotinimas deguonimi, vystosi pneumonija, o esant kritinei būklei galimas sepsis, daugybinis organų nepakankamumas, tromboembolinės komplikacijos (3). Šiuo metu vyksta daugybė mokslinių tyrimų, siekiant parinkti tinkamą antivirusinį vaistą, vis dėlto pagrindinis gydymo tikslas išlieka laiku paskirtas simptominis gydymas bei galimų ligos komplikacijų prevencija (4). Viena itin reikšmingų komplikacijų – koaguliacijos sutrikimai, galintys sąlygoti trombozinius bei tromboembolinius įvykius. Manoma, kad šios komplikacijos vystosi dėl sisteminio uždegiminio atsako, kurio metu ūmios fazės periodo baltymai bei citokinai sukelia endotelio pažeidimą (5). Kai kurių tyrimų duomenimis koagulopatija Covid-19 liga sergantiems pacientams tam tikru ligos periodu pasireiškia net iki 49 proc. atvejų (6).

Trombozinių įvykių klinika ir dažnis

Dažniausiai pasitaikantys Covid-19 liga sergančių pacientų tromboziniai įvykiai yra plaučių arterijų tromboembolija, venų trombozė, arterijų

trombozė bei diseminuota intravazalinė koaguliacija (7).

Plaučių arterijų tromboembolija

Tai koaguliacijos sutrikimo išraiška, kuriai būdinga plaučių arterijų užsikimšimas trombinėmis masėmis. Ši komplikacija yra pavojinga dėl staigaus kvėpavimo funkcijos nepakankamumo ir jos sunkumas priklauso nuo okliuzuotų kraujagyslių dydžio bei lokalizacijos. Nors tromboembolija būdinga esant sisteminiam uždegimui, vis dėlto sergant Covid-19 liga ji pasitaiko dažniau nei gripo pacientams. Prancūzijoje Lilio universitetinėje ligoninėje 2019 metais atliktame tyrime stebėta, kad intensyvios terapijos skyriuje iš visų Covid-19 liga sergančių pacientų plaučių arterijų tromboembolija pasireiškė 20,6 proc.. Tuo metu ten gydytiems pacientams sergantiems gripo sukelta pneumonija ši komplikacija pasireiškė tik 7,5 proc. atvejų (8). Panašioje Paryžiaus universiteto atliktame tyrime, stebėta, kad atlikus plaučių KT su kontrastu PATE nustatyta kas ketvirtam Covid-19 sukelta pneumonija sergančiam pacientui (50 proc. pacientams intensyvios terapijos skyriuje ir 18 proc. kitiems pacientams) (9).

Arterijų trombozė

Nors plaučių arterijų tromboembolija yra dažniausia trombozinės komplikacijos išraiška, trombai lokaliai vystosi bei sukelia patologiją ir kitose organizmo arterijose. Pagrindinės arterijų trombozės išraiškos – plaučių arterijų trombozė, miokardo infarktas bei galvos smegenų infarktas (7). Vokietijoje atliktame tyrime stebima, kad net 3,7 proc. visų intensyvios terapijos skyriuje gydomų Covid-19 liga sergančių pacientų išsivystė arterijų trombozė (10). Remiantis įvairių autorių duomenimis insultas pasireiškia maždaug 1-3 proc. Covid-19 sergančiųjų, o

intensyvios terapijos skyriuje gydomų pacientų šis skaičius dar dvigubai didesnis (11). Tuo metu italų atliktame tyrime stebėta, kad tromboziniai įvykiai dažniausiai manifestuoja anksčiau nei yra nustatoma Covid-19 liga – net 85,7 proc. miokardo infarktu susirgusiems infekuotiems pacientams tai buvo pirmoji ligos išraiška, o Covid-19 infekcija laboratoriskai patvirtina tik vėliau (12). Taigi galima daryti išvadą, kad tromboembolinės komplikacijos manifestuoja ir ankstyvoje ligos stadijoje.

Diseminuota intravazalinė koaguliacija

Tai koaguliacijos sutrikimas, lemiantis mikrotrombozę daugybinėse kraujagyslėse. Japonų hematologų pateiktoje apžvalgoje teigiama, kad DIK sindromas nustatomas 0,6 proc. Covid-19 ligą išgyvenusių pacientų bei net 71,4 proc. atvejų nuo šios ligos mirusiųjų (13). Vis dėlto šios ligos koaguliacijos patogenezė buvo nustatyta, kad šis sutrikimas būdingas jau vėlesnėse stadijose, kai infekcinis atsakas aktyvus ne tik plaučiuose, bet visame organizme (14).

Koagulopatijos sergant Covid-19 liga patogenezė

Covid-19 pacientams koagulopatijos dažniausiai pasireiškia padidėjusiais D-dimerų ir fibrino/fibrinogeno degradacijos produktų (FDP) lygiais. Laboratoriniai ir histopatologiniai tyrimai rodo, jog ši koagulopatija skiriasi nuo sepsio sukeltos DIK (15). Tikslus Covid-19 infekcijos sukeltos koagulopatijos, lemiančios DIK sindromo atsiradimą, mechanizmas nėra tiksliai ištirtas, tačiau žinomos kelios teorijos, kaip Covid-19 infekcija gali sukelti mikro ir makrovaskulinę trombozę – tai citokinių audros su leukocitų, endotelio ir trombocitų aktyvacija, lemiančios krešėjimo kaskados aktyvacija, trombino gamybą ir fibrino formaciją bei plazminogeno aktyvacijos inhibitoriaus – 1 (PAI-1) ir audinių faktorių bei aktyvuoto C baltymo disbalansą,

lemiantį fibrino sintezę ir fibrinolizės slopinimą (16,17). SARS-CoV-2 viruso infekcija lemia uždegiminių mediatorių (interleukinų (IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-4), tumoro nekrozės faktoriaus- α (TNF- α), interferono- γ (IFN- γ) bei C- reaktyvaus baltymo(CRB)) aktyvaciją (18). Uždegiminių parametrų pokytis toliau skatina uždegiminę organizmo būklę, kurios metu vyrauja daugybiniai kraujagyslių endotelio pažeidimai, lemiantys neįprastą koaguliacijos aktyvaciją. Taip pat šie pokyčiai gali sąlygoti su Covid-19 susijusio hiperviskoziteto buvimą (19).

Dar vienas galimas Covid-19 infekcijos sukeltos koagulopatijos mechanizmas – tai tiesioginis SARS-CoV-2 viruso citotoksinis poveikis kraujagyslių endotelio ląstelėms (20). Šį mechanizmą įrodo viruso intarpai, rasti kraujagyslių endotelio ląstelėse, paimtose autopsijos metu iš Covid-19 pacientų. Virusų radimas endotelio ląstelėse aiškinamas tuo, jog ir endotelio ląstelių membrana, ir SARS-CoV-2 viruso paviršius turi ACE2 receptorius (21).

Antikoaguliacijos Covid-19 infekcija sergantiems pacientams rekomendacijos

Šiuometinės bendrosios rekomendacijos koagulopatijos sergant Covid-19 kontrolei – tai profilaktinės mažos molekulinės masės heparinų (MMMh) dozės visiems hospitalizuotiems dėl Covid-19 pacientams, išskyrus atvejus, kai trombocitų skaičius kraujyje yra žemiau $25 \times 10^9/l$. Be to, ištirta, kad MMMh turi priešuždegiminių savybių, kas gali teigiamai veikti Covid-19 ligos, kuri pasižymi prouždegiminių citokinių kiekio padidėjimu, eigą (22, 23). Deja, kai kurie tyrimai parodė, jog profilaktinės MMMh dozės ne visada veiksmingos, ir pacientams, kuriems pasireiškia ūmus respiracinio distreso

sindromas (ŪRDS) reikalingos terapinės antikoaguliacinio gydymo dozės. Tikslingam dozės paskyrimui bei efekto stebėjimui galimi papildomi tyrimai – D-dimerų, plazmos fibrinogeno, IL-6, trombocitų kiekio plazmoje vertinimas bei limfocitų – granulocitų santykis (24).

Išvados

Covid-19 infekcija pasižymi padidintu uždegiminiu organizmo atsaku, lemiančiu generalizuotą kraujagyslių endotelio pažeidimą, aktyvuojantį krešėjimo kaskadas ir sukelinatį tromboembolines komplikacijas – mikro ir makrovaskulines trombozes.

Dažniausi Covid-19 sukelti koaguliacijos sutrikimai – tai plaučių arterijos tromboembolija, venų ir arterijų trombozė, dažniausiai pasireiškia jau ankstyvose ligos stadijose, o štai diseminuota intravazalinė koaguliacija būdinga išsivysčius sisteminiam uždegiminiam atsakui, progresuojant Covid-19 ligai.

Šiuo metu visiems hospitalizuotiems Covid-19 liga sergantiems pacientams rekomenduojama skirti profilaktines mažos molekulinės masės heparinų dozes, tačiau besivystant ryškioms komplikacijoms skiriamos terapinės antikoagulantų dozės, atliekami papildomi tyrimai dozės paskyrimui bei efekto vertinimui.

Literatūra

1. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172(112752):112752.
2. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/> (prieiga internetu 2021-05-11)
3. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(1):12–6.
4. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Infez Med.* 2020;28(2):198–211.
5. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13.
6. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152–60.
7. Shi W, Lv J, Lin L. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;146:32–40.
8. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence: Awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184–6.
9. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001365.
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
11. Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and

- neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett.* 2021;743(135564):135564.
12. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: Clinical and angiographic outcomes: Clinical and angiographic outcomes. *Circulation.* 2020;141(25):2113–6.
 13. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021;113(1):45–57.
 14. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360.
 15. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020;25(5):471–8.
 16. Sebag SC, Bastarache JA, Ware LB. Therapeutic modulation of coagulation and fibrinolysis in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(9):1481–96.
 17. Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation. *Respiration.* 2017;93(3):212–25.
 18. Song J-W, Zhang C, Fan X, Meng F-P, Xu Z, Xia P, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):3410.
 19. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley C-L, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet.* 2020;395(10239):1758–9.
 20. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung.* 2021;50(2):357–60.
 21. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8.
 22. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437–44.
 23. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–6.
 24. Marietta M, Vandelli P, Mighali P, Vicini R, Coluccio V, D’Amico R, et al. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol. *Trials.* 2020;21(1):574.