

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 1(87), p. 44–53.

COVID-19 sukeliamas koagulopatija

Šarūnas Jukna¹
Jonas Jurgaitis¹
Valerija Jablonskienė²

Santrauka

Įvadas. Atlikti tyrimai įrodo, jog COVID-19 sukelia ne vien plaučių, bet ir kitų sistemų pažeidimus, ypač kraujotakos sistemos, kurios viena iš sunkiausių komplikacijų ir dažniausių mirties priežasčių yra tromboembolija. Veninės tromboembolijos yra būdingos dviem trečdaliams COVID-19 intensyviosios terapijos skyriuje gydomų ligonių, net ir tuomet, kai yra skiriama profilaktinė dozė antikoaguliacinių vaistų. COVID-19 sukeliamas koagulopatija susijusi su imunotromboze, endotelio pažeidimu ir atipiniu uždegiminiu organizmo atsaku.

Darbo tikslas. Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti COVID-19 sukeliamos koagulopatijos pataloginės fiziologijos, klinikos ir diagnostinių rodiklių ypatumus, su COVID-19 susijusią koagulopatiją palyginti su kitomis koagulopatijomis ir pateikti COVID-19 sukeliamos koagulopatijos gydymo rekomendacijas atsižvelgiant į didelį tromboembolijų dažnį tarp COVID-19 ligonių.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinių straipsnių paieška atlikta *Pubmed* duomenų bazėje ir specializuotoje informacijos paieškos sistemoje *Google Scholar*. Į paiešką įvedus ieškinį „COVID-19 associated coagulopathy“, atrinkti laisvai prieinami 2020–2021 m. anglų kalba išspausdinti straipsniai, kuriuose analizuojama COVID-19 sukeliamos koagulopatijos patogenezė, laboratoriniai rodikliai, tromboembolijų rizika ir gydymas.

Išvados. Endotelioopatija dėl tiesioginės endotelio SARS-CoV-2 infekcijos bei lokalus ir sisteminis uždegimas yra svarbiausi COVID-19 sukeliamos koagulopatijos veiksniai. Dažniausiai COVID-19 ligoniams nustatoma didelė D-dimero, fibrinogeno koncentracija, nedaug pailgėjęs protrombino laikas, aktyvuoto dalinio tromboplastino laikas bei neryški trombocitopenija. Nustatyta, jog D-dimero koncentracija yra tiesiogiai proporcinga COVID-19 koagulopatijos sunkumui, todėl rekomenduojama nustatyti D-dimero kiekį visiems COVID-19 sergantiems ligoniams. Jei vidutinio sunkumo ligoniams D-dimerų kiekis yra padidėjęs > 5 kartus nei viršutinė normos riba net ir nesant trombozės ar tromboembolijos požymių, tikslinga apsvarstyti mažos molekulinės masės heparino skyrimą gydomosiomis dozėmis. Duomenų už antikoaguliaciją gydomosiomis dozėmis kritiškai sunkiems ligoniams, neturintiems aiškių tromboembolijų komplikacijų požymių, nepakanka, tačiau indikacijos turi būti apvarstomos individualiai, esant būklės blogėjimui ar rizikos veiksniams.

Reikšminiai žodžiai: COVID-19 sukeliamas koagulopatija, diseminuota intravaskulinė koagulopatija, hemofagocitinė limfohistiocitozė, trombocitinė trombocitopeninė purpura, D-dimerai, tromboembolija.

IVADAS

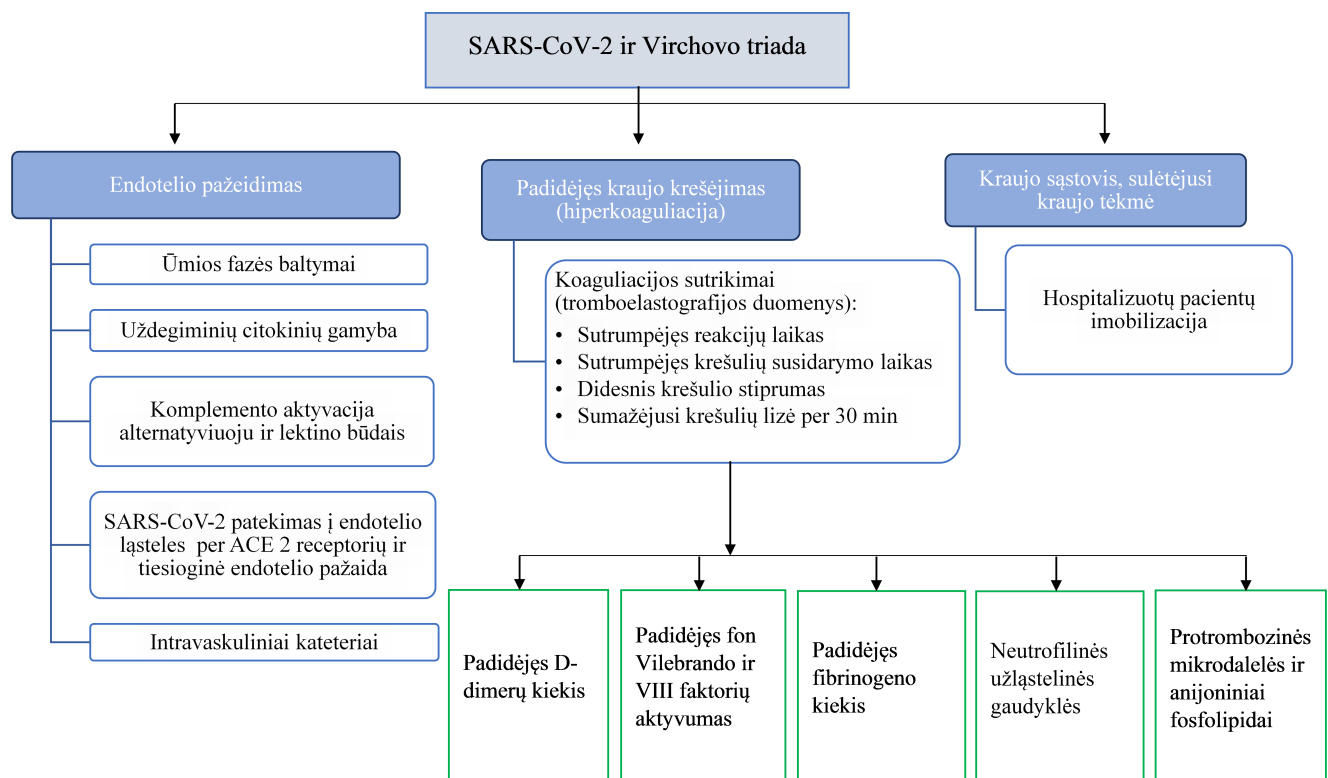
Pirmą kartą naujas koronavirusas (angl. *severe acute respiratory syn-*

drome coronavirus 2, SARS-CoV-2) buvo pastebėtas 2019 m. Kinijos mieste Uhane [1]. Nuo to laiko jis sparčiai pradėjo plisti po pasaulį, o

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine
El. paštas: sarunas.jukna@gmail.com

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University



1 pav. COVID-19 sukeliamos koagulopatijos patogenezė
Fig. 1. Pathogenesis of coagulopathy in COVID-19

2020 m. kovo 11 d. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) paskelbė COVID-19 pandemiją [2]. Nuo pandemijos pradžios COVID-19 susirgo daugiau nei 163 milijonai žmonių, o mirčių skaičius viršijo 3 milijonus. Atlikti tyrimai įrodo, jog COVID-19 sukelia ne vien plaučių, bet ir kitų sistemų pažeidimus, ypač kraujotakos sistemas, kurios viena iš sunkiausių komplikacijų ir dažniausių mirties priežasčių yra tromboembolija. Veninės tromboembolijos yra būdingos 2/3 ligonių, gydomų COVID-19 intensyviosios terapijos skyriuje (ITS), net ir tuomet, kai yra skiriama profilaktinė antikoaguliacinių vaistų dozė [3]. COVID-19 sukelia koagulopatiją susijusi imunotromboze, endotelio pažeidimu ir atipiniu uždegiminiu organizmo atsaku. Ligai būdingas arterinių ir veninių trombozų bei mikrotrombozų susiformavimas, kuris progresuojant ligai tampa sisteminis – sukelia daugybinių organų trombozę. Su COVID-19 susijusi koagulopatija turi panašumų su diseminuota intravaskuline koagulopatija (DIK), hemofagocitine limfocitocitoze (HLH) bei trombocitine trombocitopenine purpura (TTP), tačiau dėl savitos pataloginės fiziologijos bei skirtingų klinikinių ir laboratorinių rodiklių su COVID-19 susijusi koagulopatija negali būti tapatinama su kitomis koagulopatijomis.

COVID-19 SUKELIAMOS KOAGULOPATIJOS PATOGENEZĖ

Endotelopatija dėl tiesioginės endotelio SARS-CoV-2 infekcijos bei lokalus ir sisteminis uždegimas yra svarbiausi COVID-19 sukeliamos koagulopatijos veiksniai. Koronavirusas patenka į ląsteles per angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE 2) receptorių, dėl to sutrinka šio receptoriaus funkcija, t. y. vazokonstriktoriaus angiotenzino 2 hidrolizė į vazodilatatorių angiotenziną 1-7 [4]. Prie ląstelės receptoriaus jungiasi koronaviruso paviršiaus glikoproteinas – S baltymas. Šio baltymo susijungimas su ACE 2 sukelia SARS-CoV-2 endocitozę į ląstelės vidų. ACE 2 receptoriaus mRNR galima rasti beveik visuose organuose, tačiau didžiausia jo raiška nustatyta II tipo pneumocituose, arteriolų ir venulių endotelio ląstelėse, enterocituose. Taip pat ACE 2 receptoriaus randamas ant monocitų ir makrofagų citoplazminių membranų [5]. Taigi, viena iš pagrindinių priežasčių, kodėl SARS-CoV-2 sukelia krešėjimo sutrikimus, yra mikrokraujagyslių endotelio bei jų receptoriaus ACE 2 pažeidimas plaučiuose ir kituose organuose.

Fiziologinėmis sąlygomis kraujagyslių endotelis reguliuoja kraujagyslių tonusą, pralaidumą, ląstelių adheziją bei pasižymi antikoaguliacinėmis savybėmis. Nepažeistas endotelis kon-

vertuoja angiotenziną 2 į angiotenziną 1-7, kuris skatina endotelio ląsteles gaminti azoto oksidą (AO). AO skatina kraujagysles plėstis, slopina leukocitų ir trombocitų adheziją, uždegimo ląstelių migraciją per kraujagyslių sienelę, uždegimo procesą bei ląstelių apoptozę. Sergant COVID-19, SARS-CoV-2 okupuoja ACE 2, todėl kraujyje padidėja angiotenzino 2, kuris pasižymi uždegiminėmis savybėmis [4].

Tyrimas su pelėmis parodė, jog senėjant ACE 2 receptoriaus geno raiška mažėja, dėl to galbūt sumažėja rizika susirgti SARS-CoV-2. Visgi mažas ACE 2 receptoriaus kiekis plaučiuose yra sunkios COVID-19 ligos rizikos veiksnys, kai koronavirusas dar labiau sumažina ACE 2 receptoriaus kiekį endotelio ląstelėse, todėl endotelis nesugeba konvertuoti uždegiminėmis savybėmis pasižyminčio angiotenzino 2 į jo antagonistą – angiotenziną 1-7. Jauni individai, turėdami didesnę ACE 2 receptoriaus raišką ląstelėse, galbūt turi didesnę tikimybę susirgti, tačiau daug lengvesne forma, nes didelis ACE 2 receptoriaus kiekis geba hidrolizuoti angiotenzino 2 perteklių [6, 7].

VIRCHOVO TRIADA

Garsus XIX a. gydytojas R. Virchovas (1821–1902) apibendrino tris svarbiausius veiksnius, kurie skatina kre-

šulio susidarymą; tai kraujo savybių ir sudėties pakitimai, kraujagyslių sienelės pažeidimai bei sulėtėjusi kraujo tėkmė. Visi trys komponentai yra būdingi su COVID-19 susijusiai koagulopatijai (1 pav.). Endotelio tiesioginį pažeidimą sergant COVID-19 liga sukelia SARS-CoV-2, kuris tiesiogiai pažeidžia endotelio ląsteles jungdamasis prie ACE 2 receptoriaus ir jas infekuodamas [8]. Taip pat endotelį pažeidžia COVID-19 metu susidarę uždegimo citokinai (IL-1, IL-6, TNF- α), ūmios fazės baltymai, komplemento aktyvacija alternatyviu ir laktino būdu [9]. Intravaskulinių kateterių naudojimas taip pat sukelia tiesioginį kraujagyslių endotelio pažeidimą. Kraujo stazė susidaro dėl sumažėjusio mobilumo intensyviosios terapijos skyriuose gydomiems ligoniams. Nustatyta, jog infekcijos metu kraujyje padaugėja fon Vilebrando faktoriaus (angl. *von Willebrand factor*, VWF), VIII krešėjimo kaskados faktoriaus, D-dimero, fibrinogeno, neutrofilų užląstelinųjų gaudyklų (angl. *neutrophil extracellular traps*), protrombino mikrodalelių bei anijoninių fosfolipidų [10].

KREŠULIO SUSIDARYMAS ESANT COVID-19 SUKELTAI KOAGULOPATIJAI

SARS-CoV-2 sukelia makrofagų/monocitų aktyvaciją bei endotelio tiesioginę infekciją (2 pav.) [11]. Aktyvinti makrofagai/monocitai ekspresuoja audinių faktorių, kuris aktyvina krešėjimo kaskadą. Infekuotos endotelio ląstelės atpalaiduoja kolageną, krešėjimo VIII faktorių ir VWF iš Veibelio-Paladzio kūnelių (angl. *Weibel-Palade body*) [4]. Atpalaiduoti VWF skatina trombocitų agregaciją bei jų adheziją prie endotelio ląstelių.

VWF – ūmios fazės baltymas, kurio kiekis ypač padidėja vykstant sisteminiam uždegimui, ir jo proteazė ADAMTS-13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) atlieka svarbų vaidmenį hemostazėje [12]. VWF – tai didelis multimerinis glikoproteinas, kurį daugiausia gamina endotelio ląstelės bei trombocitai. ADAMTS-13 sekretuoja hepatocitų žvaigždinės ląstelės bei endotelio ląstelės [13, 14]. VWF proteazė skaldo labai didelius VWF (angl. *ultra large VWF*) multimerus (> 10.000 kDa) į mažesnes molekulinės masės multimerus (< 10.000 kDa), kurie pasižymi mažesniu tromboziniu aktyvumu. VWF pritraukia trombocitus ir leukocitus į uždegimo vietą, jungiasi su neutrofilų užląstelinėmis gaudyklėmis, todėl skatina mikro- ir makrovaskulinių trombozų susidarymą [15].

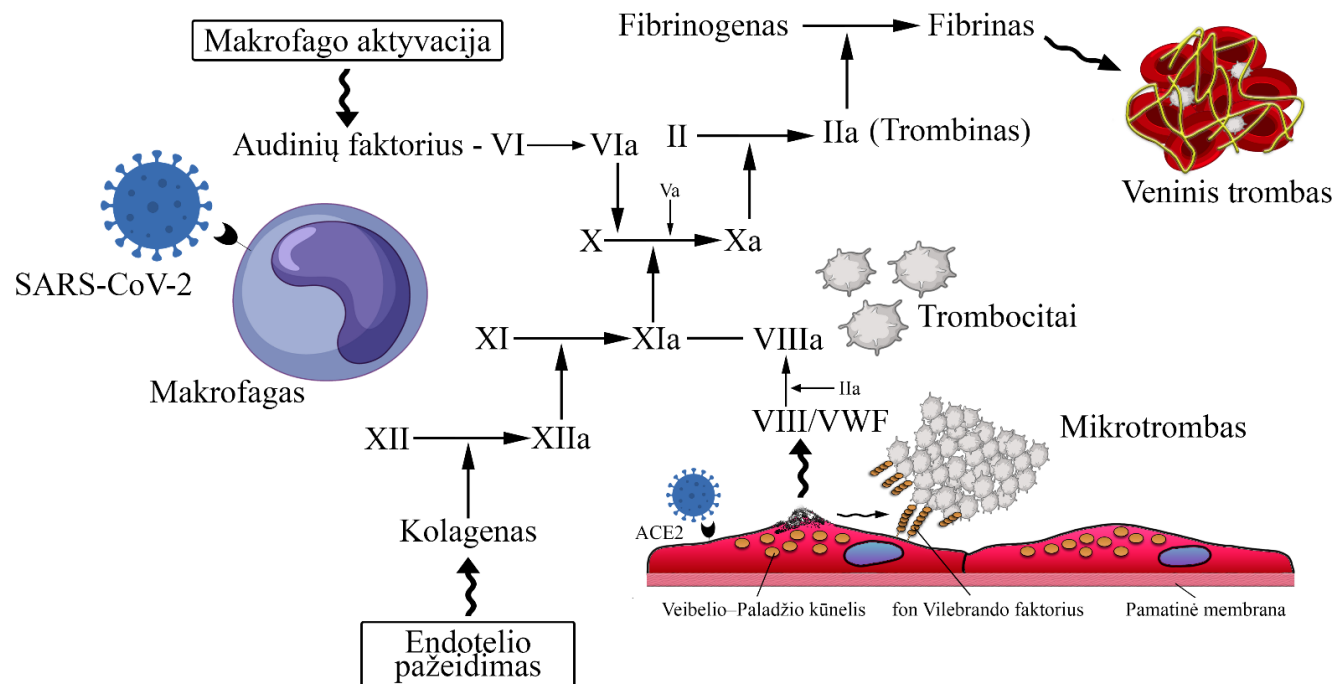
Nustatyta, jog ADAMTS-13 aktyvumas yra atvirkščiai proporcingas uždegiminiam atsakui, t. y. kuo stipresnė uždegiminė organizmo reakcija, tuo mažesnis ADAMTS-13 aktyvumas ir tuo didesnė VWF koncentracija kraujyje [16, 17]. Manoma, jog priežastys yra kelios: 1) aktyvuoti trombocitai atpalaiduoja trombospodiną 1, kuris jungiasi su VWF A2-A3 domenu, todėl ADAMTS-13 negali prisijungti

prie VWF ir atlikti savo funkcijos; 2) aktyvuoti neutrofilai atpalaiduoja alfa defensiną, kuris jungiasi prie A2 domeno ir taip pat blokuoja ADAMTS-13 prisijungimą; 3) vyksta metionino 1606 oksidacija A2 VWF domene, todėl VWF tampa atsparus ADAMTS-13 proteoliziniam poveikiui; 4) smarkiai padidėjęs IL-6 kiekis kraujyje mažina ADAMTS-13 aktyvumą; 5) ADAMTS-13 aktyvumą taip pat slopina granulocitų išskiriamos elastazės, plazminas bei trombinas [18].

HEMATOLOGINIAI RODIKLIAI

Dažniausiai COVID-19 ligoniams nustatoma didelė D-dimero, fibrinogeno koncentracija, nedaug pailgėjęs protrombino laikas (PL), aktyvuoto dalinio tromboplastino laikas (ADTL) bei neryški trombocitopenija. Svarbiausias kliniškinis COVID-19 koagulopatijos rodiklis yra labai padidėjusi D-dimero koncentracija [19]. PL, ADTL, trombocitų skaičius esant lengvos eigos COVID-19 dažnai yra normalus. Taip pat pastebimas VIII faktoriaus bei VWF koncentracijos padidėjimas, komplemento aktyvacija bei antifosfolipidiniai antikūnai kraujyje, tačiau šių žymenų diagnostika dėl praktinių priežasčių dažniausiai nėra naudojama [19–22].

Nustatyta, jog D-dimero koncentracija yra tiesiogiai proporcinga COVID-19 sukeliamos koagulopatijos sunkumui [19]. D-dimeras yra fibrino skilimo produktas. Susidarant krešuliui aktyvuojasi plazminas – pagrindi-



2 pav. Krešulio formavimasis esant COVID-19 sukeliai koagulopatijai
Fig. 2. Mechanisms of clot formation in COVID-19

1 lentelė. COVID-19 sukeltos koagulopatijos prasti prognoziniai veiksniai
Table 1. COVID-19 associated coagulopathy poor prognostic factors

Rodiklis	Vertė
SOFA (nuoseklaus organų nepakankamumo vertinimo) balai	> 2,0
Trombocitopenija	$< 100 \times 10^9/l$
D-dimerai	> 0,5 mg/l
Protrombino laikas	3 s
Aktyvintas dalinis tromboplastino laikas	5 s
Diseminuotos intravaskulinės koagulopatijos balas	5
Kvėpavimo dažnis	> 24 per min.
Širdies ritmas	> 125 per min.

nis fibrinolizinės sistemos komponentas, todėl padidėjusi D-dimero koncentracija rodo trombozės susidarymo riziką bei padidėjusį fibrinolizinės sistemos aktyvumą.

Pirmas tyrimas, kuriame buvo analizuojami SARS-CoV-2 sukelti kraujo krešėjimo sutrikimai, buvo paskelbtas Guano ir kt. 2020 m. vasario 28 d. Iš 1099 hospitalizuotų dėl COVID-19 ligonių beveik pusei (46,4 %) buvo nustatyta didesnė nei 0,5 mg/l D-dimero koncentracija kraujyje. Sunkios būklės COVID-19 ligoniai turėjo didesnę D-dimero koncentraciją nei lengvesnės būklės ligoniai (atitinkamai 59,6 % ir 43,2 %) [23]. Klinikinių atvejų aprašymo serijos metu (n=5700) Niujorke buvo nustatyta COVID-19 ligonių vidutinė D-dimero koncentracija, kuri siekė 0,438 mg/l. Taip pat šiame tyrime paaiškėjo, jog didesnė nei 2,5 mg/l D-dimero koncentracija yra sietina su keturis kartus didesne kritinės COVID-19 būklės rizika [24].

Kohortiniame 191 COVID-19 ligonių tyrime buvo lyginama mirusiųjų ir išgyvenusiųjų D-dimero koncentracija priimančią ligoninę. Mirusieji gerokai dažniau turėjo didesnę nei 1 mg/l D-dimero koncentraciją kraujyje nei išgyvenusieji (81 % ir 24 %, $p < 0,0001$). Visgi žymi trombocitopenija ($< 100 \times 10^9/l$) buvo nustatyta tik 20 % mirusiųjų, o pailgėjęs PL (16 s) tik 13 % [21]. Huangas ir kt. taip pat nurodė, jog sunkios būklės COVID-19 ligoniams priėmimo metu buvo nustatyta didesnė D-dimero koncentracija (mediana 2,4 mg/l) nei lengvos būklės ligoniams (mediana 0,5 mg/l) [1]. Dėl šių priežasčių rekomenduojama hospitalizuoti COVID-19 pacientus, kuriems yra nustatyta tris ar keturis kartus didesnė už normą D-dimero koncentracija, net ir tuomet, kai nėra kitų sunkios COVID-19 ligos požymių, nes tai rodo padidėjusią trombozės riziką [25].

Nustatyta, jog žymi trombocitopenija yra būdinga tik 5 % COVID-19 ligonių, tačiau vidutinė trombocitopenija ($< 150 \times 10^9/l$) – net 70–95 % sunkios

būklės COVID-19 ligonių [1, 23]. Metaanalizė, apibendrinusi 9 tyrimus, parodė, jog sunkios būklės COVID-19 ligoniai turi reikšmingai mažesnę trombocitų kiekį nei lengvos būklės (vidurkių skirtumas: $31 \times 10^9/l$) [26]. Nuo sunkios formos COVID-19 mirusiems ligoniams buvo nustatytas šiek tiek didesnis PL (15,5 s) nei išgyvenusiems (13,6 s) [27]. Kitas svarbus rodiklis yra fibrinogenas, kurio koncentracija COVID-19 ligos pradžioje būna padidėjusi [20], tačiau paaiškėjo, jog ligos eigai sunkėjant fibrinogeno koncentracija reikšmingai sumažėja ($< 1 g/l$) [28]. Manoma, jog ryškus fibrinogeno koncentracijos sumažėjimas yra labai blogos COVID-19 prognozės veiksnys [28].

Pagrindiniai diagnostiniai rodikliai esant COVID-19 sukeltai koagulopatijai yra labai padidėjusi D-dimero koncentracija ir nedaug sumažėjęs trombocitų skaičius bei nedaug pailgėjęs PL ir ADTL. Prasti prognoziniai COVID-19 koagulopatijos hematologiniai ir kiti veiksniai pateikiami 1 lentelėje.

D-DIMERO KILMĖ

Manoma, jog D-dimero koncentracija kraujyje esant COVID-19 padidėja dėl urokinazės tipo plazminogeno aktyvatoriaus, kurį atpalaiduoja aktyvinti alveolių makrofagai (makrofagai turi ACE 2 receptorius). Be to, tiesioginė virusinė endotelio infekcija sukelia

plazminogeno aktyvatoriaus atpalaidavimą ir kraują. Žinoma, jog urokinazės tipo plazminogeno aktyvatorius ir plazminogeno aktyvatorius skatina fibrino degradaciją, todėl SARS-CoV-2 specifika kraujagyslių endotelio bei makrofagų ląstelių aktyvacija yra pagrindinė didelės D-dimero koncentracijos kraujyje priežastis [29].

Taip pat daroma prielaida, jog fibrino degradacijos produktai kraujyje atsiranda dėl tiesioginio SARS-CoV-2 sukeltos plaučių parenchimos pažeidimo. Kitaip tariant, D-dimeras, susidaręs lokaliai pažeidimo vietoje, keliauja ir kraujotaką, todėl padidėjusi D-dimero koncentracija gali būti susijusi su didesnio laipsnio plaučių pažeidimu. D-dimero koncentracija dažnai padidėja esant didelio laipsnio ascitui, hematomoms, pleuros efuzijoms, kai lokaliai susidaręs D-dimeras patenka ir kraujotaką. Panaši situacija gali būti ir COVID-19 metu, tačiau ši koncepcija dar nėra pagrįsta [30, 31].

COVID-19 KOAGULOPATIJA IR DISEMINUOTA INTRAVASKULINĖ KOAGULOPATIJA

Tarptautinės trombozų ir hemostazės draugijos (TTHD) duomenimis, 71,4 % mirusiųjų nuo COVID-19 pacientų yra diagnozuota diseminuota intravaskulinė koagulopatija (DIK), o tik 0,6 % išgyvenusiųjų turi DIK pagal TTHD apibrėžtą skalę (2 lentelė) [27]. Kitaip tariant, tik maža dalis COVID-19 pacientų, turinčių DIK pagal TTHD skalę, išgyvena. DIK diagnozuojama surinkus 5 ir daugiau balų. Visgi dauguma lengvos formos COVID-19 dažniausiai negali būti priskiriama DIK dėl skirtingų laboratorinių ypatybių (normali arba nedidelė trombocitopenija bei normalus arba nedaug pailgėjęs PL). Tačiau sunki COVID-19 koagulopatijos forma dažnai atitinka DIK kriterijus pagal TTHD [32]. Svarbiausias COVID-19 sukeltos koagulopatijos klinikinis požymis – trombozė, o

2 lentelė. Tarptautinės trombozų ir hemostazės draugijos DIK vertinimo lentelė [19]
Table 2. International Society on Thrombosis and Haemostasis DIC scoring system

Rodiklis	Balas	Vertė
Trombocitų skaičius	1 2	$50-100 \times 10^9/l$ $< 50 \times 10^9/l$
Protrombino laikas	1 2	3–5 s 6 s
Fibrinogenas	1	$< 1000 mg/l$
D-dimeras	1 2 3	500–1000 mg/l 1000–3000 mg/l > 3000 mg/l
Bendras	5	DIK

esant ūminei dekompenсуotai DIK vyrauja kraujavimas. Pažymėtina tai, jog kraujavimas nėra būdingas COVID-19 koagulopatijos požymis [33]. Sergant DIK fibrinolizinė sistema yra nuslopinama dėl didelio kiekio plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus 1 (PAI-1) atpalaidavimo. DIK metu vyksta fibrinolizinės sistemos išjungimas (angl. *fibrinolytic shutdown*), todėl progresuojant DIK eigai D-dimero koncentracija kyla ne taip sparčiai, kaip esant COVID-19 koagulopatijai [34]. Ryški trombocitopenija ir pailgėjęs PL yra dažniausiai naudojami klinikiniai DIK diagnostikos rodikliai, tačiau lengvos eigos COVID-19 koagulopatijos metu trombocitų skaičius ir PL dažniausiai patenka į normos ribas arba nustatomas nedidelis PT pailgėjimas ir neryški trombocitopenija [33].

Esant DIK VWF ir VII faktoriaus koncentracija kraujyje padidėja dėl endotelio ląstelių aktyvacijos, tačiau dėl tiesioginės virusinės endotelio infekcijos VWF ir VII faktoriaus koncentracija COVID-19 koagulopatijos metu yra daug didesnė [35].

COVID-19 KOAGULOPATIJA IR HEMOFAGOCITINĖ LIMFOHISTIOCITOZĖ

Hemofagocitinė limfocitocitozė (HLH) – tai hiperuždegiminis sindromas, besivystantis dėl sutrikusios imuninio atsako aktyvacijos ir slopinimo pusiausvyros. HLH metu susidaro di-

delis kiekis uždegiminių citokinių (TNF-alfa, interferonas- γ , IL-1, IL-2, IL-6), atpalaiduotų iš aktyvintų makrofagų ir limfocitų [36, 37]. Diagnozė nustatoma, jeigu pasitvirtina bent penki iš aštuonių kriterijų: karščiavimas ($> 38,3^{\circ}\text{C}$), splenomegalija, trombocitopenija ($< 100 \times 10^9/\text{l}$) kartu su neutrofilopenija ($< 1,0 \times 10^9/\text{l}$), hipertrigliceridemija ($> 3,0 \text{ mmol/l}$) ir/arba hipofibrinogenemija ($< 1,5 \text{ g/l}$), hemofagocitozė, sumažėjęs natūralių žudikų (NK) aktyvumas, hiperferitinemija ($< 500 \text{ ng/ml}$) bei padidėjęs tirpūs IL-2 receptoriaus kiekis [38]. Tipiniai HLH klinikiniai ir laboratoriniai radiniai nėra būdingi COVID-19 koagulopatijai, išskyrus karščiavimą ir hiperferitinemiją, tačiau feritino koncentracija nebūna tokia aukšta, kaip esant HLH [39, 40]. Atlikus retrospektyvų tyrimą, mirusiems nuo COVID-19 buvo nustatyta didesnė nei išgyvenusiems feritino koncentracija ($1297,6 \text{ ng/ml}$ ir $614,0 \text{ ng/ml}$, $p < 0,01$) bei IL-6 koncentracija ($11,4 \text{ ng/ml}$ ir $6,8 \text{ ng/ml}$, $p < 0,01$) [41]. Taip pat žinoma, jog sunki koronaviruso sukelta komplikacija – citokinių audra yra būdinga ir HLH.

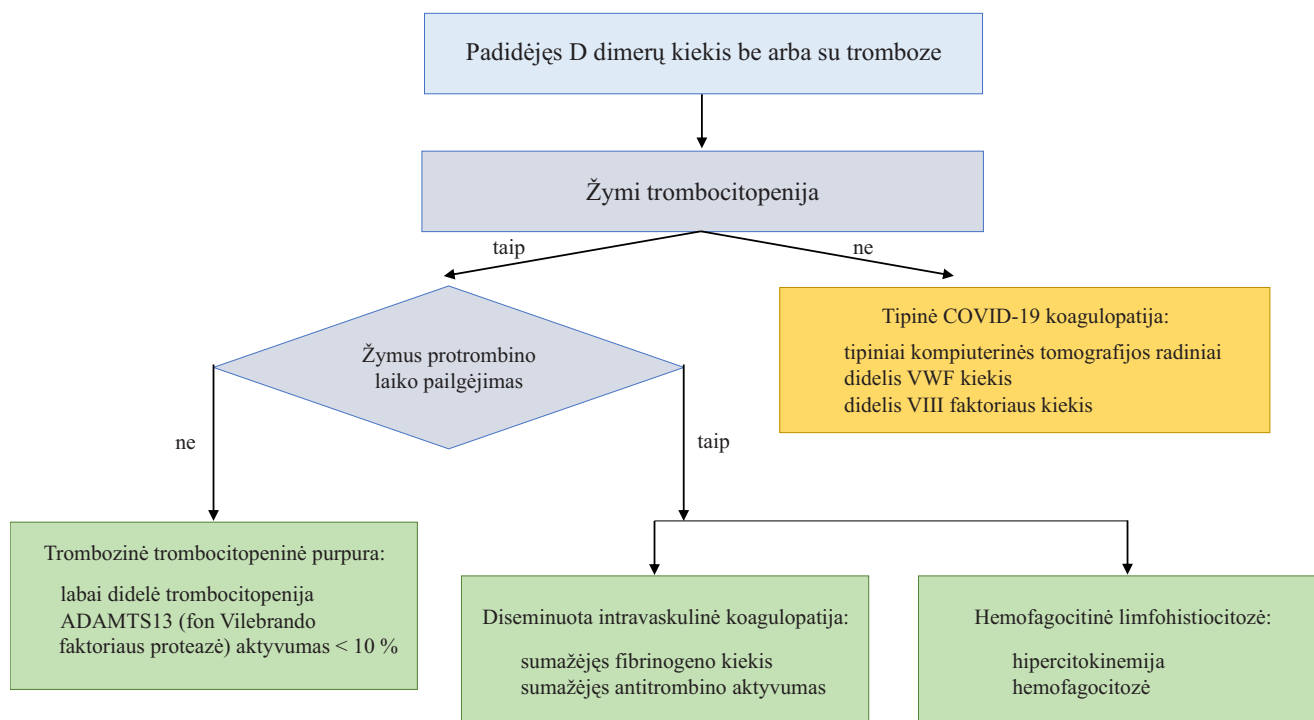
COVID-19 KOAGULOPATIJA IR TROMBOCITINĖ TROMBOCITOPENINĖ PURPURA

Atlikti keli tyrimai, kuriuose nustatytas mažas ADAMTS-13 aktyvumas ir didelis VWF kiekis COVID-19 sergančių ligonių kraujyje. Viename iš jų Ba-

zanas ir kt. nustatė mažesnę ADAMTS-13 aktyvumą 88 COVID-19 ligoniams ($48,71 \pm 18,7\%$), palyginti su sveikų tiriamųjų kontroline grupe ($108 \pm 9,1\%$). Taip pat buvo pastebėta, jog mirusiųjų nuo COVID-19 kraujyje yra mažesnis ADAMTS-13 aktyvumas ir didesnė VWF koncentracija, palyginti su išgyvenusiųjų. Mažesnis nei 30 % ADAMTS-13 aktyvumas buvo siejamas su didesne mirties rizika [42]. Kitame tyrime Husmanas ir kt. nustatė sumažėjusią ADAMTS-13 koncentraciją kraujyje ($0,48 \pm 0,14$ vienetai/ml) bei keturis kartus didesnę už normą VWF koncentraciją ITS gydytiems COVID-19 pacientams ($n=12$) [43]. Trombocitinei trombocitopeninei purpurai (TTP) yra būdinga labai maža trombocitų koncentracija bei labai žemas VWF proteazės ADAMTS-13 aktyvumas ($< 10\%$). COVID-19 koagulopatijai, kaip ir TTP, yra būdingas padidėjęs VWF kiekis, tačiau ADAMTS-13 bei trombocitų koncentracija nenukrenta taip žemai [18]. COVID-19 koagulopatijos, DIK, HLH bei TTP laboratorinių rodiklių skirtumai ir panašumai apibendrinti 3 paveiksle.

VENINĖ TROMBOEMBOLIJA

Veninės tromboembolijos yra būdingos dviem trečdaliams COVID-19 ligonių, gydomų ITS, net ir tuomet, kai yra naudojama profilaktinė dozė antikoaguliacinių vaistų [3]. Su COVID-19 susijusios trombozinės komplikacijos

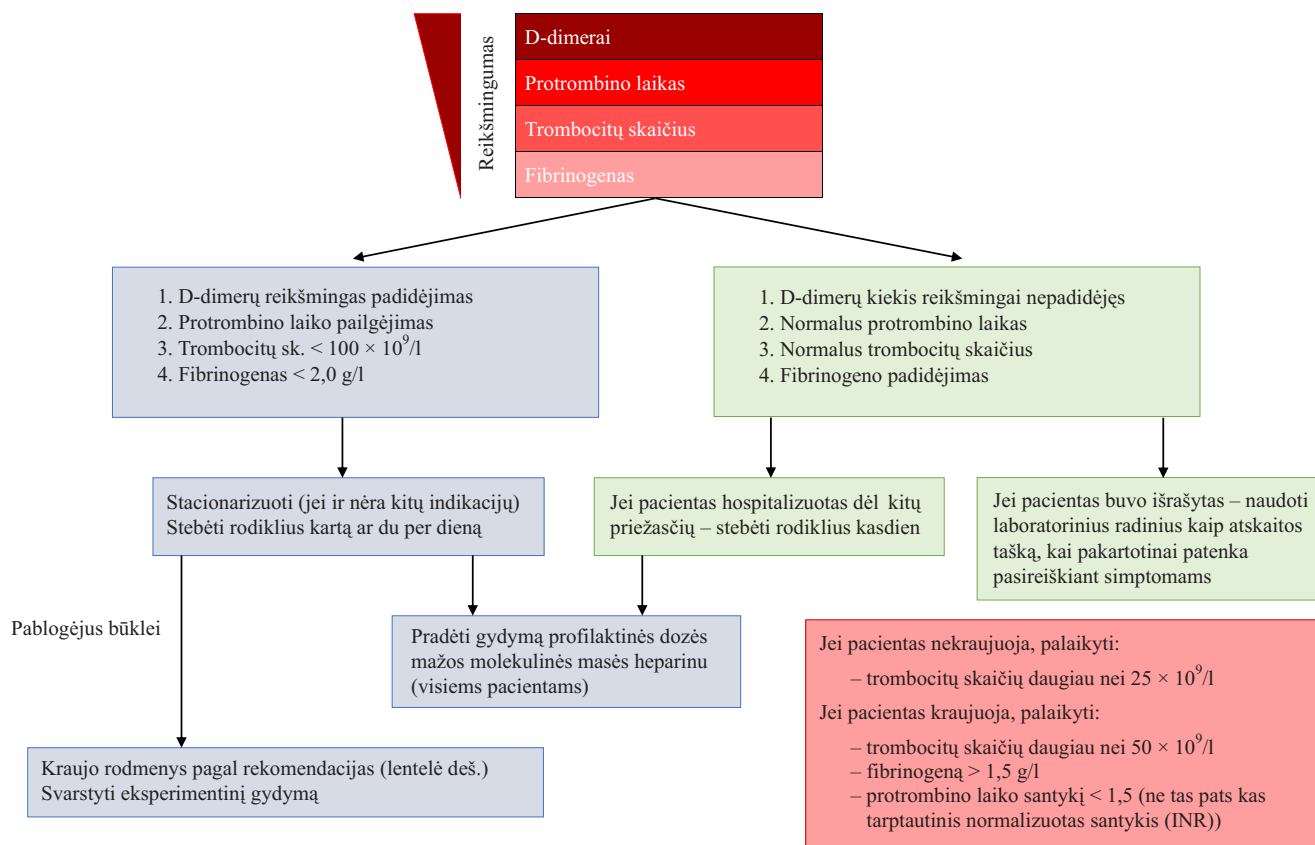


3 pav. COVID-19 koagulopatijos ir kitų koagulopatijų skirtumai ir panašumai
Fig. 3. Flow chart for identifying COVID-19-associated coagulopathy

3 lentelė. Dėl COVID-19 koagulopatijos susidariusių trombozių tyrimų rezultatai

Table 3. Studies published on hypercoagulability in COVID 19

Autoriai, tyrimo tipas, šalis	Pacientai	Lytis, vid. amžius	Gretutinės ligos / predisponuojantys veiksniai	Gydymas	Rezultatas	Pagrindinės išvados / komentarai
Menteris ir kt., kohortinis, Šveicarija	Autopsija n=21	81 % vyrai Vidutinis amžius 76 m.	Hipertenzija: 100 % Vainikinių arterijų liga: 71 % Nutukimas: 19 % Cukrinis diabetas: 35 % Rūkanti(s): 40 %	Antikoaguliacija: 52 %	Alveolių kraujagyslių mikrotrombai: 45 % Glomeruliniai mikrotrombai: 16,7 %	Spėjama, jog A kraujo grupės pacientų tolerancija COVID-19 gali būti mažesnė
Vichmanas ir kt., perspektyvusis kohortinis, Vokietija	Autopsija n=12	75 % vyrai Vidutinis amžius 73 m.	Cukrinis diabetas: 25 % Nutukimas: 25 % Vainikinių arterijų liga: 50 % Lėtinė obstrukcinė plaučių liga/ Astma: 33 %	Antikoaguliacija: 91,6 %	Giliųjų venų trombozė: 58 % Tiesioginė mirties priežastis dėl plaučių arterijų embolijos: 33 %	Itin didelis D-dimerų kiekis: 25 % (> 20 mg/l) Pailgėjęs PL ir ADTL: 33 %
Kloakas ir kt., perspektyvusis kohortinis, Olandija	ITS n=184	76 % vyrai Vidutinis amžius 64 m.	Vėžys: 2,7 %	Profilaktinė dozė: 100 %	Veninė tromboembolija: 27 % Išeminis insultas: 3,7 % (13 % tiesioginė mirties priežastis)	Trombozinių komplikacijų rizikos veiksniai: PL > 3 s arba ADTL > 5 s
Helmsas ir kt., daugiacentris perspektyvusis kohortinis, Prancūzija	ITS n=150	81,3 % vyrai Vidutinis amžius 63 m.	Cukrinis diabetas: 20 % Vainikinių arterijų liga: 48 % Kvėpavimo takų ligos: 14 %	Profilaktinė dozė: 70 % Gydomoji dozė: 30 %	Plaučių arterijų embolija ir giliųjų venų trombozė: 1,7 % Išeminis insultas: 1,3 % Plaučių arterijų embolija COVID-19 grupėje ir ne COVID URDS grupėje (atitinkamai 11,7 % ir 2,1 %, p < 0,008)	Padidėjusi D-dimerų ir fibrinogeno koncentracija (> 95 %) Padidėjęs VWF ir VIII faktoriaus aktyvumas Lupus antikoaguliantas: 87,7 %
Poizis ir kt., atvejų serija, Prancūzija	ITS n=107	59,1 % vyrai Vidutinis amžius 57 m.	Vidutinis KMI: 30 kg/m ²	Profilaktinė dozė: 91 % Terapinė dozė: 9 %	Plaučių embolija COVID ITS (2020) grupėje ir ne COVID ITS (2019) grupėje (atitinkamai 20,6 % ir 6,1 %) Plaučių embolija COVID ITS (2020) grupėje ir gripo ITS (2019) grupėje (atitinkamai 20,6 % ir 7,5 %)	Plaučių embolijos rizikos veiksniai: padidėjusi D-dimero, VIII faktoriaus bei VWF koncentracija
Mideldorpas ir kt., kohortinis, Olandija	n=74	66 % vyrai Vidutinis amžius 61 m.	Nutukimas: 14 % Vėžys: 3,5 %	Profilaktinė dozė: 100 %	Venų tromboembolija: 20 % Bendras VTE dažnis 7, 14 ir 21 dieną: atitinkamai 16 %, 33 % ir 42 % Bendras VTE dažnis buvo didesnis ITS	VTE rizikos veiksniai: didesnė leukocitų koncentracija, didesnis neutrofilų ir limfocitų santykis, didesnė D-dimero koncentracija
Kujis ir kt., retrospektyvusis, Kinija	ITS n=81	46 % vyrai Vidutinis amžius 60 m.	Hipertenzija: 25 % Cukrinis diabetas: 10 % Vainikinių arterijų liga: 12 % Rūkanti(s): 43 %	Profilaktinė dozė: 0 %	VTE: 25 % (10 % tiesioginė mirties priežastis)	VTE pacientai buvo vyresni, jų limfocitų skaičius buvo mažesnis, ADTL ilgesnis ir didesnė D-dimero koncentracija
Artifonis ir kt., retrospektyvusis kohortinis, Prancūzija	n=71	61 % vyrai Vidutinis amžius 64 m.	Hipertenzija: 41 % Cukrinis diabetas: 20 % Vėžys: 6 % Rūkanti(s): 9 %	Profilaktinė dozė: 99 %	VTE: 22,5 % (1,4 % tiesioginė mirties priežastis) Plaučių embolija: 10 %	Perkėlimas į ITS ir dirbtinės plaučių ventilacijos poreikis buvo daug didesnis VTE pacientams Rasta smarkiai padidėjusi D-dimerų koncentracija
Lodigianis ir kt., retrospektyvusis kohortinis, Italija	n=388	68 % vyrai Vidutinis amžius 66 m.	Hipertenzija: 47,2 % Rūkanti(s): 11,6 % Cukrinis diabetas: 22,7 % Nutukimas: 24,1 % Vainikinių arterijų liga: 13,9 %	Profilaktinė dozė: 100 % ITS ir 75 % ne ITS	VTE: 4,4 % Išeminis insultas: 2,5 % Miokardo infarktas: 1,1 % visiems ITS pacientams šie rodikliai buvo didesni nei ne ITS pacientams	93,7 % VTE pacientų nustatyta padidėjusi D-dimerų koncentracija (nuo 1,62 mg/l iki 40,9 mg/l)
Litjosas ir kt., retrospektyvusis kohortinis, Prancūzija	ITS n=26	77 % vyrai Vidutinis amžius 68 m.	Hipertenzija: 85 % Rūkanti(s): 27 % Vidutinis KMI: 30,2 kg/m ²	Profilaktinė dozė: 31 % Terapinė dozė: 69 %	VTE: 69 % (12 % tiesioginė mirties priežastis) Plaučių arterijų embolija: 23 % Profilaktinės dozės grupėje VTE dažnis buvo reikšmingai didesnis	Didelis tromboembolijų dažnis tarp COVID-19 pacientų nepaisant antikoagulantų vartojimo
Nahumas ir kt., perspektyvusis kohortinis, Prancūzija	ITS n=34	78 % vyrai Vidutinis amžius 62 m.	Hipertenzija: 38 % Cukrinis diabetas: 44 % Vainikinių arterijų liga: 9 % Lėtinė obstrukcinė plaučių liga: 6 % Vidutinis KMI: 31,4 kg/m ²	Profilaktinė dozė: 100 %	VTE: 79 % nepaisant profilaktinės dozės antikoagulantų vartojimo	VTE pacientams nustatyta didelė D-dimero, fibrinogeno ir C reaktyviojo baltymo koncentracija



4 pav. Tarptautinės hemostazės ir trombozės draugijos nustatytas COVID-19 koagulopatijos gydymo algoritmas. Nuo viršaus į apačią diagnostinių rodiklių svarba mažėja

Fig. 4. Algorithm for the management of coagulopathy in COVID-19 based on simple laboratory markers. The list of markers is given in decreasing order of importance

aprašytos 3 lentelėje, kurioje apibendrinami 11 tyrimų rezultatai. Tromboembolijos susidarymo rizikos veiksniams yra priskiriami: senyvas amžius, vyriškoji lytis, nutukimas, rūkymas bei tokios gretutinės ligos, kaip kardiovaskulinės, hipertenzija, lėtinis bronchitas, cukrinis diabetas.

Autopsijos duomenimis, nuo COVID-19 mirusiems pacientams ($n=21$) buvo rasta mikrotrombų alveolių kapiliaruose bei inkstų glomeruluose (atitinkamai 45 % ir 16,7 %) [44]. Kitas pomirtinis mirusiųjų nuo COVID-19 ligonių tyrimas ($n=12$) parodė, jog 58 % ligonių turėjo giliųjų venų trombozę, o plaučių arterijų trombozė trečdaliui ligonių buvo tiesioginė mirties priežastis [45]. Atvejų serijos analizės metu VTE buvo nustatyta 27 % sunkios būklės COVID-19 ligonių ($n=184$), nors visi ligoniai vartojo profilaktinės dozės antikoagulantus [46]. Litjos ir kt. duomenimis, bendras veninių tromboembolių dažnis sunkios būklės COVID-19 ligoniams, gydomiems ITS, yra 69 %. Šiame tyrime taip pat nustatyta, jog VTE susidaro reikšmingai dažniau naudojant profilaktinės dozės antikoagulantus, nei naudojant gydomybą antikoagulantų dozes [47]. Helmsas ir kt. nustatė 64 kliniškai reikšmingas trombozines

komplikacijas 150 COVID-19 ligonių, gydytų ITS. Tame pačiame tyrime pastebėta, jog trombozinių komplikacijų dažnis dėl COVID-19 sukulto ūminio respiracinio distreso sindromo (ŪRDS) yra reikšmingai didesnis, nei dėl ne COVID-19 sukulto ŪRDS [48]. Akermanas ir kt. lygino mirusiųjų nuo COVID-19 ir mirusiųjų nuo gripo infekcijos sukulto ŪRDS kūnus ir pastebėjo, jog nuo COVID-19 mirusiųjų plaučiuose aptiktas santykinai didesnis endotelio ląstelių pažeidimas bei devynis kartus dažniau rasta mikrotrombų alveolių kapiliaruose [49]. Didelių tromboembolinių komplikacijų dažnį ITS gydytiems COVID-19 ligoniams nustatė ir kiti tyrėjai: Lodiagnis ir kt. (27,6 %) [50], Mideldorpas ir kt. (47 %) [51], Nahumas ir kt. (79 %) [52], Kujis ir kt. (25 %) [53].

COVID-19 SUKELTOS KOAGULOPATIJOS GYDYMAS

Pagal Tarptautinės trombozės ir hemostazės draugijos rekomendacijas (4 pav.), mažos molekulinės masės heparino (MMM) profilaktinė dozė turi būti skiriama visiems COVID-19 pacientams (įtraukiant ir lengvos būklės ligonius), nesant kontraindikacijų

(kraujavimas, trombocitų skaičius mažesnis nei $25 \times 10^9/l$; pažymėtina tai, jog nenormalus PL ar ADTL nėra kontrindikacija) [19]. Pirmus įrodymus apie heparino naudą pateikė Tangas ir kt. retrospektyviajame 449 COVID-19 ligonių tyrime [27]. Nors mirčių skaičius per 28 dienų laikotarpį nesiskyrė hepariną vartojusių ir nevartojusiųjų (30,3 % ir 29,7 %, $p = 0,910$), tačiau MMMH vartojimas reikšmingai sumažino mirštamumą DIK pacientų, kurie surinko 5 ar daugiau balų pagal TTHD DIK lentelę (40 % vartojusiųjų ir 64,2 % nevartojusiųjų, $p = 0,029$), ir tų, kurių D-dimero koncentracija šešis kartus viršijo normos ribą (32,8 % vartojusiųjų ir 52,4 % nevartojusiųjų, $p = 0,017$). Kito tyrimo duomenimis, COVID-19 ligonių (kurių D-dimero koncentracija kraujyje daugiau nei 6 kartus didesnė už normą) mirštamumas buvo reikšmingai mažesnis vartojant MMMH (40–60 mg enoksaparino per dieną) ar nefrakcionuoto heparino (NH) (100–150 mg) nei tų, kurie nevartojo heparino vaistų [54]. Įdomu tai, jog ne COVID-19 pacientų heparino vaistų vartojimas (standartizuotų pagal D-dimero koncentraciją) neturėjo įtakos mirštamumui. Taip pat nustatyta, jog, be krešėjimą slopinančio poveikio,

MMMH pasižymi uždegimą slopinančiu poveikiu, todėl tuo gali būti paaiškinamas jo teigiamas poveikis COVID-19 pacientams, kuriems yra nustatoma labai padidėjusi uždegiminių citokinų koncentracija [55]. PSO publikavo laikinas gaires, kuriose rekomendavo profilaktinę MMMH dozę kasdien arba du kartus per dieną po odinę NH profilaktinės dozės injekcija COVID-19 ligoniams, kuriems įtariama pneumonija [56]. Visgi yra pastebima, jog VTE susidarymo dažnis tarp profilaktinę antikoagulantų dozę vartojusių COVID-19 ligonių yra didelis, todėl standartinės profilaktinės MMMH dozės (enoksaparino 40 mg per dieną) dažnai gali nepakakti. Kai kurie tyrėjai siūlo padidinti MMMH dozę nuo profilaktinės iki vidutinės (enoksaparino 40 mg du kartus per dieną) atsižvelgiant į klinikinius ir laboratorinius rodiklius (D-dimero ir fibrinogeno koncentraciją, KMI) [28]. Taip pat siūloma padidinti MMMH dozę (enoksaparino 60 mg du kartus per dieną) ligoniams, sveriantiems daugiau nei 100 kg [57]. Antikoagulantai turi būti skiriami viso buvimo ligoninėje laikotarpiu. Rekomenduojama išrašant pacientą iš ligoninės skirti profilaktinę antikoagulantų dozę mažiausiai dar 7–14 dienų atsižvelgiant į individualius paciento trombozės susidarymo rizikos veiksnius (amžius, sumažėjęs paciento mobilumas, prieš tai buvę VTE atvejai, KMI > 30, aktyvus vėžys ar kitos trombozinės komplikacijos) [58]. Nacionalinis JAV sveikatos institutas 2021 m. sausio 22 d. paskelbė preliminarinius REMAP-CAP, ACTIV-4 ir ATTACC tyrimo rezultatus. Šiuo metu tai didžiausi klinikiniai tyrimai, analizuojantys antikoagulantų poveikį COVID-19 sergantiems ligoniams ir apimantys penkis kontinentus ir daugiau nei 300 ligoninių. Preliminarių rezultatų duomenimis, vartojant gydomasias antikoagulantų dozes vidutiniškai sunkiems COVID-19 ligoniams ($n=1000$) buvo pasiektos geresnės klinikinės baigtys nei vartojant profilaktines jų dozes. Vidutiniškai sunkūs COVID-19 ligoniai yra apibūdinami kaip tie, kurie nėra paguldyti į

ITS ir jiems nėra atliekama mechaninė plaučių ventilacija. Visgi sunkios būklės COVID-19 ligonių įtraukimas į klinikinį tyrimą buvo nutrauktas, nes buvo nustatyta galimai didesnė kraujavimo rizika vartojant gydomasias antikoagulantų dozes [59]. Lietuvos anesteziologų ir reanimatologų draugijos gairėse rekomenduojama taikyti tromboembolijų profilaktiką, jei nėra kontraindikacijų, visiems COVID-19 sergantiems pacientams, kuriems taikoma deguonies terapija. Taip pat rekomenduojama nustatyti D-dimero kiekį visiems COVID-19 sergantiems pacientams. Jei D-dimerų kiekis padidėjęs > 5 kartus nei viršutinė normos riba, net ir nesant trombozės ar trom-

boembolijos požymių, tikslinga apsvarstyti MMMH skyrimą gydymosiomis dozėmis. Anot draugijos, pirmo pasirinkimo vaistai yra MMMH (skiriami po oda), nefrakcionuotas heparinas (į veną arba į poodį) arba fondaparinas (po oda) [60]. Apibendrinant galima teigti, jog duomenų už antikoaguliaciją gydymosiomis dozėmis kritiškai sunkiems pacientams, neturintiems aiškių tromboembolijų komplikacijų požymių, nepakanka, tačiau indikacijos turi būti apsvarstomos individualiai, esant būklės blogėjimui ar rizikos veiksniams. ♦

Gauta: 2021 01 04
Priimta spaudai: 2021 03 30

Summary

COVID-19 ASSOCIATED COAGULOPATHY

Šarūnas Jukna, Jonas Jurgaitis,
Valerija Jablonskienė

Background. Studies show that COVID-19 causes damage not only to the lungs but also to other systems, especially to the vascular system, which one of the most serious complication and common cause of death is thromboembolism. Venous thromboembolism is observed in 2/3 thirds of patients treated in the COVID-19 intensive care unit, even when prophylactic anticoagulant doses are used. COVID-19 induced coagulopathy is associated with immunothrombosis, endothelial damage, and atypical inflammatory response.

The aim of the study. The aim of this article is to review the pathophysiology, clinical and diagnostic features of COVID-19 associated coagulopathy, compare COVID-19-associated coagulopathy with other coagulopathies and provide treatment recommendations for COVID-19 associated coagulopathy.

Materials and methods. Articles were searched in the Pubmed and Google scholar using keywords: "COVID-19 associated coagulopathy". Selected freely available articles published in English in 2020–2021 y. period, which analyzed the pathogenesis, laboratory parameters, risk of thromboembolism, and treatment of COVID-19 associated coagulopathy.

Conclusions. Endotheliopathy, due to direct endothelial SARS-CoV-2 infec-

tion, and atypical systemic inflammation are two primary causes of COVID-19 associated coagulopathy. Most common laboratory findings of patients with COVID-19 associated coagulopathy are: high levels of D-dimer and fibrinogen concentration, mild thrombocytopenia, mild prolongation of prothrombin time and activated partial thromboplastin time. D-dimer concentrations were found to be directly proportional to the severity of COVID-19 coagulopathy and therefore, it is recommended that D-dimer levels be determined in all patients with COVID-19. If moderately ill hospitalized COVID-19 patients have D-dimer levels > 5 times above the upper limit of normal, even in the absence of signs of thrombosis or thromboembolism, therapeutic doses of low molecular weight heparin should be considered. However, there are insufficient data on the use of anticoagulation with therapeutic doses in critically severe patients without clear signs of thromboembolic complications and therefore, the indications should be considered on an individual basis with regard to deterioration of health or risk factors.

Keywords: COVID-19 associated coagulopathy, disseminated intravascular coagulopathy, hemophagocytic lymphohistocytosis, thrombocytic thrombocytopenic purpura, D-dimers, thromboembolism.

LITERATŪRA

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Internetinė prieiga: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [žiūrėta 2021-01-23].
- Singhania N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhania G. Current overview on hypercoagulability in COVID-19. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020; 20(5): 393–403.
- Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res* 2020; 69(12): 1181–9.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–7.
- Alghatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular dis-

- ease: insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 747–8.
7. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age and gender related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006; 78: 2166–71.
8. 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: 1417–8.
9. 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.
10. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1747–51.
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727–33.
12. Katneni UK, Ibla JC, Hunt R, Schiller T, Kimchi-Sarfaty C. Von Willebrand factor/ADAMTS-13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period. *J Thromb Haemost* 2019; 17(03): 429–40.
13. Bryckaert M, Rosa JP, Denis CV, Lenting PJ. Of von Willebrand factor and platelets. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72(02): 307–26.
14. Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2015; 66: 211–25.
15. Stocksclaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(03): 206–16.
16. Reuken PA, Kussmann A, Kiehntopf M, et al. Imbalance of von Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13 during systemic inflammation superimposed on advanced cirrhosis. *Liver Int* 2015; 35(01): 37–45.
17. Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, et al. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. *Haematologica* 2008; 93(01): 137–40.
18. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, Schiller T, DiCuccio M, Buehler PW, et al. Coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: a microvascular focus. *Thromb Haemost* 2020; 120(12): 1668–79.
19. 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.
20. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7: 438–40.
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
22. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol* 2020; 100742.
23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
24. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966.
25. Marchandot B, Sattler L, Jesel L, Matsushita K, Schini-Kerth V, Grunebaum L, et al. COVID-19 related coagulopathy: a distinct entity? *J Clin Med* 2020; 9(6): 1651.
26. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145–8.
27. 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: 844–7.
28. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis* 2020; 18: 357–63.
29. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(11): 1265–75.
30. Hunt BJ, Levi M. Re The source of elevated plasma D-dimer levels in COVID-19 infection. *Br J Haematol* 2020; 190(3): e133–4.
31. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2021; 113(1): 45–57.
32. Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19-associated coagulopathy and inflammatory response: what do we know already and what are the knowledge gaps? *Anesth Analg* 2020; 131(5): 1324–33.
33. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(1): 54–67.
34. Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. *J Intensive Care* 2015; 3: 8.
35. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020; 190: 62.
36. Bereikienė S, Rascon J. Hemofagocitinė limfohistiocitozė: literatūros apžvalga. *Acta Med Litu* 2017; 24(1): 51–66.
37. Ramachandra S, Zaidi F, Aggarwal A, Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis* 2017; 64: 53–7.
38. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–31.
39. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): 1033–4.
40. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368(6490): 473–4.
41. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intensive Care Med* 2020; 46(5): 846–8.
42. Bazzan M, Montaruli B, Sciascia S, Cosseddu D, Norbiato C, Roccatello D. Low ADAMTS 13 plasma levels are predictors of mortality in COVID-19 patients. *Intern Emerg Med* 2020; 15(5): 861–3.
43. Huisman A, Beun R, Sikma M, Westerink J, Kusadasi N. Involvement of ADAMTS13 and von Willebrand factor in thromboembolic events in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol* 2020; 42(5): e211–2.
44. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020; 77(2): 198–209.
45. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 18(4): 268–77.
46. 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.
47. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of ve-

- nous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1743–6.
48. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46(6): 1089–98.
 49. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–8.
 50. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9–14.
 51. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(8): 1995–2002.
 52. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM, et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2010478.
 53. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1421–4.
 54. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 3: 1–4.
 55. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 2017; 117: 437–44.
 56. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Internetinė prieiga: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446?search-result=true&query=10665%2F331446&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc [žiūrėta 2021-02-02].
 57. Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Fontana P, Gerber B, Graf L, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 – a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly* 2020; 150: w20247.
 58. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2950–73.
 59. National Institutes of Health. Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVID-19 patients. Internetinė prieiga: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/full-dose-blood-thinners-decreased-need-life-support-improved-outcome-hospitalized-COVID-19-patients> [žiūrėta 2021-02-02].
 60. Lietuvos anesteziologų-reanimatologų draugija. COVID-19 praktinės gydymo ir slaugos rekomendacijos intensyviosios terapijos skyriuje. Internetinė prieiga: http://anest-rean.lt/bandymas/wp-content/uploads/2020/12/LARD_COVID_2020_12_02_LARD_v3.pdf [žiūrėta 2021-02-02].