

МЕДИЧНІ НАУКИ

DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2021-4-92-3>

УДК 616.98:578.834COVID-19-06:616.151.5

Стрельчєна О.В., Стрельчєна Т.М.
Дніпровський державний медичний університет

КОАГУЛОПАТІЯ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

Анотація. Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) – це респіраторна вірусна інфекція, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2. Вірус переважно вражає легені, пошкодження яких може прогресувати до дихальної недостатності. Незважаючи на те, що COVID-19 є захворюванням дихальних шляхів, при ньому значно підвищується ризик венозних, артеріальних та мікроциркуляторних тромбозів. Зв'язок між COVID-19 та коагулопатією привертає увагу широкої наукової спільноти. Дійсно, найбільш послідовною зміною гемостазу при COVID-19 є підвищення D-димеру, що пов'язано зі збільшенням потреби у штучній вентиляції легенів, реанімаційними заходами та високою летальністю хворих. Сучасні дані свідчать про те, що коагулопатія, асоційована з COVID-19, є комбінацією синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання та тромботичної мікроангіопатії, що може мати значний вплив на порушення функції органів у більшості пацієнтів з важкими захворюваннями. Вибір найбільш ефективної антикоагуляційної стратегії у пацієнтів з COVID-19 досі триває. У цій статті ми проаналізуємо деякі наявні знання про зв'язок між COVID-19 та коагулопатією.

Ключові слова: COVID-19, коагулопатія, дисемінована внутрішньосудинна коагуляція, тромботична мікроангіопатія, імунотромбоз.

Strelchenia Olesia, Strelchenia Tetiana
Dnipro State Medical University

COAGYLOPATHY IN PATIENT WITH COVID-19

Summary. Coronavirus disease of 2019 (COVID-19) is the respiratory viral infection caused by the coronavirus SARS-CoV-2. The lungs are the target organ for COVID-19; patients develop acute lung injury that can progress to respiratory failure. Despite being a respiratory illness, COVID-19 is found to increase the risk of venous, arterial and microcirculatory thromboembolic events. The link between COVID-19 and coagulopathy is attracting attention from the broad scientific community. Indeed, the most consistent hemostatic alteration with COVID-19 is elevation of D-dimer, which is associated with a higher requirement for mechanical ventilation, admission to intensive care, and death. At autopsy, findings reported include clot formation in pulmonary arterioles with diffuse alveolar damage and microthrombosis. Current evidence suggests COVID-19 associated coagulopathy is a combination of disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy, which could have a significant impact on organ dysfunction in most patients with severe disease. SARS-CoV-2 also directly infects the vascular endothelial cell causing cellular damage and apoptosis. The damage of the endothelium leads to the procoagulant change of the vascular lumen, formation of immunothrombosis, and organ malcirculation. Even though the pathophysiology of well-characterized types of coagulopathy overlap with COVID-19 associated coagulopathy, it is important to delineate the features of COVID-19 associated coagulopathy to plan a therapeutic strategy. Changes in hemostatic biomarkers represented by increase in D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products indicate the essence of coagulopathy is massive fibrin formation. In comparison with bacterial-sepsis-associated coagulopathy/ disseminated intravascular coagulation, prolongation of prothrombin time, and activated partial thromboplastin time, and decrease in antithrombin activity is less frequent and thrombocytopenia is relatively uncommon in COVID-19. Thrombosis optimal treatment has not yet been established through rigorously conducted clinical trials. In this article we will analyze some available knowledge of the association between COVID-19 and coagulopathy.

Keywords: COVID-19, coagulopathy, disseminated intravascular coagulation, thrombotic microangiopathy, immunothrombosis

Постановка проблеми. Пандемія COVID-19 – це глобальна надзвичайна ситуація в області охорони здоров'я. На даний час в ВООЗ зареєстровано понад 142 мільйонів випадків COVID-19 і понад 3 мільйона смертей [coronavirus.jhu.edu/map.html].

Коронавірусне захворювання 2019 року – синдром з широким спектром клінічних проявів. COVID-19 може варіювати від грипоподібних симптомів до критичного респіраторного захворювання, що вимагає спеціалізованого лікування у відділеннях інтенсивної терапії. Коронавірус SARS-CoV-2 переважно вражає дихальну систему, однак сьогодні є численні докази, що вірус атакує

і інші внутрішні органи: серце, судини, нирки, головний мозок і центральну нервову систему.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Вже перші повідомлення з м. Ухань (Китай) в січні 2020 року свідчили про порушення параметрів згортання крові у пацієнтів з COVID-19 [1, с. 1056]. Повідомлялося, що тромботичні ускладнення зростали зі збільшенням ризику критичного стану пацієнтів та були пов'язані зі значним погіршенням дихання і високою летальністю [2, с. 845]. Ці дані були підтверджені й першими серіями розтинів померлих від COVID-19. На фоні дифузного альвеолярного пошкодження спостерігалася обструкція

дрібних периферичних судин легенів внаслідок тромбозу [3, с. 420].

На підставі цих поточних даних та враховуючи швидке розповсюдження захворювання, Міжнародним товариством з вивчення тромбозів і гемостазу (ISTH) було рекомендовано у всіх пацієнтів з COVID-19 проводити регулярний контроль маркерів коагуляції, а саме, D-димеру, протромбінового часу, кількості тромбоцитів, та використовувати в якості антикоагулянтної терапії низькомолекулярний гепарин [2, с. 844; 4, с. 1094]. Профілактика тромбозів низькомолекулярним гепарином показала корисні результати у запобіганні коагулопатії та зменшенні ризику смертності внаслідок тромботичних подій. Але клініцисти продовжують стикатися з труднощами при виборі найбільш ефективних профілактичних антикоагуляційних стратегій.

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Швидке розповсюдження захворювання, триваюча висока смертність хворих з COVID-19 та його зв'язок з порушенням згортання не перестають привертати увагу вчених та лікарських спільнот. Головне питання, розв'язання якого може допомогти в розробці стратегій профілактики, діагностики та лікування коагулопатії, індукованої COVID-19, залишається дискусійним: чи є гемостатичні зміни наслідком важкого запалення або вони є специфічним ефектом, опосередкованим вторгненням вірусу SARS-CoV-2 в організм людини?

Мета статті. Головною метою цієї роботи був аналіз літературних джерел з електронної бази даних PubMed щодо порушення коагуляції серед хворих з COVID-19 та її можливих механізмів. Пошук літератури був здійснений за допомогою ключових слів: COVID-19, коагулопатія.

Викладення основного матеріалу. Ризик ускладнень COVID-19, пов'язаних з коагулопатією, є актуальною проблемою. Був введений новий термін, який вказує на наявність та особливості порушення коагуляції при SARS-CoV-2-інфікуванні – коагулопатія, асоційована з COVID-19 [5, с. 403].

Серед пацієнтів з COVID-19, особливо тих, хто перебуває у тяжкому і критичному стані, є безліч потенційних факторів ризику венозної і артеріальної тромбоемболії, включаючи інфекцію, дихальну недостатність, штучну вентиляцію легень, використання центрального венозного катетера, надмірне запалення, гіпоксію, внутрішньосудинну коагуляцію. Крім того, тривала іммобілізація під час хвороби, зневоднення, гострий запальний стан, наявність факторів серцево-судинного ризику (високий кров'яний тиск, діабет, куріння, ожиріння), серцево-судинні захворювання в анамнезі виступають загальними обтяжливими факторами ризику порушень коагуляції у пацієнтів з COVID-19 [6, с. 2060].

Корисним є оцінювання госпітального ризику порушення згортання крові за загальноприйнятою бальною шкалою (Padua, Caprini, IMPROVE), яка не має достатньої специфічності і чутливості для діагностики тромбоемболії, але може підвищити індекс клінічної підозрілості [7, с. 100742].

Тромботичні ускладнення серед пацієнтів з COVID-19, які поступають у лікарню, за даними літератури, реєструються у достатньо широ-

кому діапазоні – від 16% до 69% пацієнтів палат інтенсивної терапії та від 0% до 8% пацієнтів, які не потребують штучного кисню та реанімаційних заходів [8, с. 1377], та представлені в основному високою частотою венозної тромбоемболії і невеликою кількістю геморагічних ускладнень.

Згідно мета-аналізу 20 досліджень (в цілому 1988 пацієнтів з COVID-19) [9, с. 769], венозна тромбоемболія становила 31,3%. Тромбоз глибоких вен склав 19,8%, а венозна тромбоемболія легеневої артерії – 18,9%. Фактори ризику тромбоемболії, які були ідентифіковані, крім госпіталізації у відділення інтенсивної терапії включали високий рівень D-димеру, лейкоцитоз, зміни співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів в бік перших. Додатково регресивні моделі показали, що збільшення віку хворого корелює з більш високою поширеністю тромбозу глибоких вен та/або тромбоемболією легеневої артерії; тоді як збільшення індексу маси тіла було більш пов'язане зі збільшенням поширеності тромбоемболії легеневої артерії.

Litjens JF et al. [10, с. 1744] повідомляють про високий рівень поширення венозної тромбоемболії серед хворих з коронавірусною інфекцією 2019 року, який дорівнював 69%. Більш того, у 23% пацієнтів була виявлена тромбоемболія легеневої артерії, вказуючи на важливість врахування тромботичних ускладнень у хворих на COVID-19. Автори пояснюють такий високий рівень тромботичних ускладнень проведенням систематичного ретельного ультразвукового скринінгу та доводять, що без систематичного скринінгу можна легко занизити показники розповсюдження тромбоемболії серед хворих на COVID-19.

Венозна тромбоемболія спостерігалася також і на тлі прийому антикоагулянтної терапії, що підкреслює тромбогенність SARS-CoV-2. В повідомленні, яке представлено систематичним оглядом та мета-аналізом 66 досліджень (загальна кількість пацієнтів з COVID-19 становила 28 173) [11, с. 1179], венозну тромбоемболію спостерігали в середньому у 22,7% пацієнтів реанімаційних відділень та у 7,9% пацієнтів палат загального профілю, з поширеністю легеневої тромбоемболії 13,7%, та 3,5% відповідно. Також автори доводять, що у пацієнтів з венозною тромбоемболією рівень D-димеру був вищий (середньозважена різниця 3,26 мкг/мл), ніж у пацієнтів без венозної тромбоемболії.

Слід зауважити, що при аналізі аутопсійного матеріалу частота тромботичних ускладнень була вищою та часто не мала відображення в медичних картках до смерті хворих. Цю розбіжність автори пояснюють кількома причинами. По перше, не завжди пацієнтів системно перевіряли на венозну тромбоемболію; по-друге, візуалізація в підозрюваних випадках є складним завданням в умовах пандемії і ризику передачі інфекції не тільки пацієнтам, а й персоналу. Крім того, є елементарні технічні проблеми проведення дослідження, наприклад, тромбоемболії легеневої артерії у тяжкохворих пацієнтів в положенні лежачи [8, с. 1376].

Підтвердженням вищевикладеного виступає дослідження Lax et al. [12, с. 352], в якому був проведений розтин 11 з 48 померлих від COVID-19. Автори повідомляють, що, не дивлячись на відсутність клінічних проявів тром-

боемболії, у всіх обстежених було виявлено тромбоутворення в середніх та малих (діаметр менш ніж 1 мм) легеневиx судинах. Автори припускають, що мікрovasкулярний тромбоз легенів утворюється в периферійній артерії та розповсюджується проксимально на більш крупні судини. Згідно з іншою серією результатів 11 розтинів випадково відібраних померлих пацієнтів з COVID-19 [13, с. 728], сегментарний тромбоз легеневиx артерій констатували у всіх пацієнтів, незважаючи на те, що 10 з 11 хворих отримували профілактичне лікування венозної тромбоемболії. Повідомлялося, що безсимптомний тромбоз глибоких вен досягає 85% у важких хворих з COVID-19 та 46% госпіталізованих пацієнтів, які пройшли ультразвуковий скринінг [14, с. 181]. Wichmann D. et al. [15, с. 269] повідомляють, що при розтині у 7 з 12 (58%) померлих від COVID-19 був виявлений двосторонній глибокий венозний тромбоз та й ще у 4 (33%) випадках було продемонстровано масивну легеневу емболію як причину смерті.

Високий рівень венозної тромбоемболії, особливо легеневої емболії, узгоджується з даними, які спостерігалися у критично хворих з пневмонією, асоційованою з інфікуванням вірусом грипу H1N1 [16, с. 125], але частота мікроангіопатії та тромбозу легеневиx судин констатувалася майже в дев'ять разів вище, ніж при грипі. Крім того, у легенях пацієнтів з Covid-19 кількість росту нових судин – переважно за допомогою механізму інвагінативного ангиогенезу – була в 2,7 рази вищою, ніж у легенях у хворих на грип.

Повідомлення стосовно ризику артеріальної тромбоемболії, а саме, інсульту та гострих коронарних синдромів, також мали місце при COVID-19 [6, с. 2061; 12, с. 351], але їх частота набагато менша (приблизно 5%), ніж ризик розвитку венозної тромбоемболії, тому на даний момент не має окремих рекомендацій щодо профілактики артеріальної тромбоемболії у пацієнтів з COVID-19 з використанням аспірину.

Отже, венозна тромбоемболія була неминуча у критичних пацієнтів з COVID-19, тому її вчасна діагностика має вирішальне значення для зниження смертності. Однак діагностувати венозну тромбоемболію при COVID-19 може бути складно через тривалий перебіг захворювання, під час якого протоколи лікування передбачають подачу кисню і інтубацію, які можуть маскувати ознаки і симптоми тромбоемболії. Тому моніторинг лабораторних параметрів вкрай актуальний.

Повідомляється, що D-димер – один з продуктів розпаду фібрину – був прогностично цінним щодо доказу порушення параметрів коагуляції у пацієнтів з COVID-19. Tang N. et al. [2, с. 845]. продемонстрували зв'язок між високим рівнем D-димеру та тяжкістю захворювання у 99 пацієнтів з COVID-19 в м. Ухань (Китай). Згідно з результатами, підвищений рівень D-димеру (в середньому > 1,5 мг/л) було виявлено у 36% пацієнтів. Це стає очевидним, коли при дослідженні майже 500 пацієнтів з COVID-19 було визначено порогове значення D-димеру для пацієнтів із високим ризиком – у шість разів вище верхньої межі [4, с. 1094]. Результати повідомляють, що тромбоз глибоких вен спостерігався у 88,5% пацієнтів з рівнем

D-димеру > 1,0 мг/л порівняно з 15,9% пацієнтів з рівнем D-димеру < 1,0 мг/л. Зв'язок рівня D-димеру понад 2,66 мг/л показали 100% чутливість та 67% специфічність для легеневої тромбоемболії. Високі рівні D-димеру мають низьку специфічність для венозної тромбоемболії, оскільки вони підвищені у багатьох станах, таких як вагітність, сепсис, злоякісні захворювання та післяопераційні стани [7, с. 100742]. Однак рівні D-димеру дуже чутливі (80–100%) для венозної тромбоемболії, тому його нормальний рівень виключає тромботичні ускладнення.

Який же патогенетичний механізм пояснює виникнення тромботичних ускладнень при COVID-19?

Багато авторів стверджують, що зміни коагуляції, пов'язані з COVID-19, імітують інші системні коагулопатії, які регулярно спостерігаються під час важких інфекцій, таких, як, наприклад, бактеріальний сепсис, або синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції (ДВС) [1, с. 1055; 16, с. 122; 17, с. 318]. Згідно клінічних спостережень, майже у 70% хворих з тяжким перебігом COVID-19 на 4-10 добу госпіталізації (або 7-11 добу після появи перших симптомів) спостерігався початок ДВС-синдрому [2, с. 846; 10, с. 1745; 18, с. 2850].

У пацієнтів з COVID-19 так саме, як це зазвичай буває при бактеріальному сепсисі, має місце надмірне вироблення прозапальних цитокінів ранньої відповіді, таких як інтерлейкін (IL)-6, IL-18, IL-8 та фактор некрозу пухлин-альфа (TNF α), та подальший цитокіновий шторм [17, с. 318]. Проте, у пацієнтів з важким перебігом COVID-19 рівень IL-6 перевищує більш ніж у п'ять разів аналогічний показник при бактеріальному сепсисі [7, с. 100742]. COVID-19 має і інші явні відмінності від класичного ДВС-синдрому.

Пацієнти з ДВС-синдромом, асоційованим з COVID-19, зазвичай показують збільшення рівня D-димеру і фібриногену вже на початку захворювання при мінімальній зміні протромбінового часу і незначному зниженні кількості тромбоцитів – від $100 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$ [5, с. 406; 18, с. 2850]. Навпаки, в більшості випадків ДВС-синдрому, викликаного сепсисом, спостерігається більш виражена тромбоцитопенія, зазвичай набагато більш низькі рівні факторів згортання крові (зокрема, факторів II, V, VII і X) та різко знижені концентрації в плазмі фізіологічних антикоагулянтів, таких як анти-тромбін та протеїн С [19, с. 360].

Нехарактерне для викликаного сепсисом ДВС-синдрому значне підвищення рівня D-димеру пояснюється посиленням локального фібринолізу в альвеолах внаслідок дії урокіназного активатора плазміногену, який вивільнюється з альвеолярних макрофагів [5, с. 404]. Навпаки при ДВС-синдромі, викликаному сепсисом, фібриноліз пригнічується внаслідок надмірного виробництва інгібітора активатора плазміногену-1, що має відображення в значному зменшенні кількості тромбоцитів та збільшенні протромбінового часу – найбільш корисних лабораторних параметрах для оцінки ДВС-синдрому при бактеріальному сепсисі. Через пригнічення фібринолізу також не збільшується рівень D-димеру. Крім того, при ДВС-синдромі, індукованому сепсисом, антикоагулянтні білки,

такі як антитромбін, значно зменшуються через підвищену проникливість судин та інших задіяних механізмів [19, с. 360].

Одним з патогенетичних ознак ДВС-синдрому є порушення регуляції утворення тромбіну, зазвичай в результаті експресії тканинного фактора на мононуклеарних і, можливо, ендотеліальних клітинах, який індукований прозапальними цитокінами, в першу чергу IL-6 [7, с. 100742]. Хоча рівень IL-6 та інших прозапальних цитокінів надзвичайно підвищений при тяжкому перебігу COVID-19, остаточних доказів надмірного утворення тромбіну у цих пацієнтів поки бракує.

Подібно до дисфункції ендотелію судин при коагулопатії, пов'язаної із сепсисом, ендотеліопатія, здається, сприяє патофізіології мікроциркуляторних змін і при COVID-19, що відображено в численних публікаціях [8, с. 1380; 20, с. 1417]. В даному випадку вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо з'єднуватися з клітинами ендотелію, внаслідок розташованих на них рецепторів вірусної адгезії – рецепторів ACE2 (ангіотензінперетворюючий фермент 2). У той час, як ACE2 допомагає опосередковувати антикоагулянтні властивості ендотелію судин в здоровому стані [21, с. 27], зв'язування SARS-CoV-2 з ACE2 спричинює запальну мононуклеарну та поліморфноядерну клітинну інфільтрацію, апоптоз клітин ендотелію, що підтверджується недавніми звітами про знаходження вірусних частинок всередині ендотеліальних клітин [16, с. 127]. Крім того, пряме інфікування ендотеліальних клітин вірусом сприяє масовому вивільненню цитокінів та активаторів плазміногену (тканинного та урокиназного активаторів плазміногену) [19, с. 360]. Як наслідок, утворення плазміну – важливого чинника, що пояснює високі рівні D-димеру у пацієнтів з важким перебігом COVID-19 [18, с. 2850]. Крім того, опосередкований вплив плазміну на систему металопротеїназу може призвести до змін позаклітинного матриксу, полегшуючи проникливість капілярів і набряк легень. У цій ситуації, незалежно від вторинних ускладнень, таких як тканинна гіпоксія та супутня інфекція, легко виникають коагулопатія та тромботична мікроангіопатія.

Крім того, ендотеліальна дисфункція асоціюється з виробленням багатьох прокоагулянтних молекул і рецепторів, а саме, P-селектин, ангіопоетин-2, ендотелін-1, які беруть активну участь в тромбозі [21, с. 40]. Декілька досліджень показують, що ендотеліальна дисфункція – це критичний компонент генерації тромбіну і його активації за допомогою вивільнення прокоагулянтних факторів [20, с. 1417].

Ендотеліальна дисфункція може пояснити повідомлення про цереброваскулярні ускладнення у пацієнтів молодшого віку, ішемію міокарда та збільшення повідомлень про мікро- та макроциркуляторні тромбоемболічні ускладнення інших органів [20, с. 1417]. Крім того, епідеміологічні дані показують, що пацієнти з COVID-19, які на момент інфікування SARS-CoV-2, вже мали ендотеліальну дисфункцію внаслідок старіння, гіпертонічної хвороби, надлишкової ваги, цукрового діабету, частіше поступають до відділення інтенсивної терапії та мають більш поганий прогноз [1, с. 1057; 14, с. 183]. Ці факти дово-

дять, що ендотеліальна дисфункція з подальшою активацією каскаду згортання грає вагомe місце в патогенезі тромбозу при COVID-19.

При тромботичній мікроангіопатії завжди відбувається активна взаємодія тромбоцитів і стінок судин, спричинена наявністю надвеликих мультимерів фактора Віллебранда, що вивільнюються з пошкоджених ендотеліальних клітин. За фізіологічних обставин ці мультимери розщеплюються металопротеїназою ADAMTS-13 [22, с. 940]. Однак COVID-19 із пов'язаним з цим збуренням ендотеліальних клітин може призвести до зниження рівня ADAMTS-13 через споживання або протеолітичну деградацію, що призводить до високих рівнів нерозщеплених мультимерів фактора Віллебранда та подальшого відкладення мікросудинних тромбів, багатих на тромбоцити. Нещодавно Bazzan M. et al. [23, с. 861] повідомили про значне зниження рівня ADAMTS-13 в коргті пацієнтів на COVID-19. Більш того, вони виявили, що рівні ADAMTS-13 нижче 30% були в значній мірі пов'язані з більш високою смертністю, припускаючи, що низький рівень ADAMTS-13, пов'язаний з високими рівнями фактора Віллебранда в плазмі, може грати роль в прокоагулянтному зсуві, що спостерігається у пацієнтів з COVID-19.

Тромботична мікроангіопатія при інфекції SARS-CoV-2 добре узгоджується з зареєстрованими високими показниками гострого респіраторного дистрес-синдрому (близько 40% випадків) [22, с. 936]. Слід зазначити, що дистрес-синдром сам по собі був ідентифікований як гемостатичне захворювання, при якому посилене внутрішньолегеневе відкладення фібрину внаслідок його аномального обміну є вирішальним фактором. Вимірювання факторів згортання і фібринолізу в бронхоальвеолярній рідині продемонструвало, що посилене внутрішньолегеневе утворення тромбіну, недостатньо збалансоване фізіологічними антикоагулянтними факторами і ендогенним фібринолізом, опосередковує цей патогенетичний шлях. Клінічна та лабораторна картина гострого респіраторного дистрес-синдрому у пацієнтів з COVID-19, що знаходяться на штучній вентиляції легень, і важливі зміни коагулограми вказують на важливу роль обміну фібрину в бронхоальвеолярних та легневих судинах у пацієнтів з важким перебігом COVID-19.

Останнім часом пропонується розглядати COVID-19-асоційовану коагуляцію з позицій імунотромбозу [24, с. 1180; 25, с. 6152]. Так, у відповідь на продукцію прозапальних цитокінів та хемокінів при реплікації SARS-CoV-2 утворюються нейтрофільні позаклітинні пастки (НПП), які експресують функціонально активний тканинний фактор. НПП в фізіологічних умовах перешкоджають поширенню інфекційного чинника в організмі. Навпаки, при COVID-19 їх надмірне утворення сприяє генерації тромбіну внаслідок вивільнення позаклітинних циркулюючих гістонів, які активують рецептори тромбоцитів. Активація комплементу, а саме C3(sC5b-9), була залучена в якості драйвера вродженої захисної запальної реакції при COVID-19 [25, с. 6154]. Вищевикладені події можуть, в свою чергу, ще більше посилити запалення та активацію тромбоцитів, тим самим підживлюючи порочне коло

іммунотромбоза. Підтвердженням цієї гіпотези з'явилося знаходження при розтині померлих від COVID-19 нейтрофільної інфільтрації в мікротромбах легневих капілярів на відміну від мікротромбів при гострому респіраторному синдромі SARS-CoV-1 2003 року, які містили лише тромбоцити і фібрин [24, с. 1183]. Також у хворих на COVID-19 в плазмі реєструвалися підвищені рівні НПП, активності тканинного фактора і sC5b-9, а додавання *in vitro* до нейтрофілів здорових донорів плазми пацієнтів з COVID-19, багатой на тромбоцити, генерувало НПП та викликало посилене згортання. Ці дані свідчать про новий можливий напрямок в лікуванні коагулопатії, індукованої COVID-19.

Таким чином, незважаючи на швидко зростаючу кількість публікацій, важкий шлях до кращого розуміння порушення коагуляції у пацієнтів з COVID-19 триває, багато питань все ще залишаються без відповіді.

Висновки і пропозиції. Пацієнти з COVID-19 мають підвищений ризик коагулопатії, особливо венозної тромбоемболії, з драматичним впливом на прогноз та смертність.

Причиною утворення тромбів в організмі внаслідок інфікування SARS-CoV-2 є надмірна коагуляція, яка пов'язана із запальною реакцією та представлена комбінацією дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції та тромботичної мікроангіопатії. Крім того, пошкодження ендотеліальних клітин сприяє подальшому вивільненню численних прокоагулянтних факторів, що може мати значний вплив на порушення функції органів у більшості пацієнтів з важким перебігом захворювання.

Патофізіологічні механізми, які активують коагуляцію при COVID-19, до кінця не вивчені, але, мабуть, більш залежать від інтенсивності індивідуальної запальної реакції, а не від прямої специфічної вірусної активності.

Список літератури:

- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., ... & Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. № 395(10229). P. 1054–1062.
- 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). P. 844–847.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., ... & Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. № 4. P. 420–422.
- Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020. № 18(5). P. 1094–1099.
- Bílková S., Hirmerová J. Coagulopathy associated with COVID-19. *Vnitr Lek*. 2020. № 66(7). P. 402–408.
- Piazza G., Campia U., Hurwitz S., Snyder J.E., ... & Goldhaber S.Z. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020. № 76(18). P. 2060–2072.
- Gómez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C., Muñoz Martín A.J. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021. № 46(3). P. 100742.
- Marietta M., Coluccio V., Luppi M. COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. *Intern Emerg Med*. 2020. № 15(8). P. 1375–1387.
- Di Minno A., Ambrosino P., Calcaterra I., Di Minno M.N.D. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020. № 46(7). P. 763–771.
- Litjós J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., ... & Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020. № 18(7). P. 1743–1746.
- Nopp S., Moik F., Jilma B., Pabinger I., Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020. № 4(7). P. 1178–91.
- Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., ... & Trauner M. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020. № 173(5). P. 350–361.
- Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020. № 153(6). P. 725–733.
- Ren B., Yan F., Deng Z., Zhang S., ... & Cai L. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020. № 142(2). P. 181–183.
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., ... & Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020. № 173(4). P. 268–277.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., ... & Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. № 383(2). P. 120–128.
- Berkman S.A., Tapson V.F. COVID-19 and Its Implications for Thrombosis and Anticoagulation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021. № 42(2). P. 316–326.
- Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv*. 2020. № 4(12). P. 2850.
- Iba T., Levy J.H., Connors J.M., Warkentin T.E., Thachil J., Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020. № 24(1). P. 360.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., ... & Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. № 395(10234). P. 1417–1418.
- Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017. № 219(1). P. 22–96.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., ... & Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. № 180(7). P. 934–943.
- 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). P. 861–863.
- Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R., ... & Stark K. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation*. 2020. № 142(12). P. 1176–1189.
- Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastelos D., Rittis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020. № 130(11). P. 6151–6157.

References:

26. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., ... & Cao B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062.
27. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, vol. 18, no. 4, pp. 844–847.
28. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., ... & Wang F.S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, vol. 8, no. 4, pp. 420–422.
29. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*, vol. 18, no. 5, pp. 1094–1099.
30. Bílková S., Hirmerová J. (2020) Coagulopathy associated with COVID-19. *Vnitř Lek*, vol. 66, no. 7, pp. 402–408.
31. Piazza G., Campia U., Hurwitz S., Snyder J.E., ... & Goldhaber S.Z. (2020). Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, vol. 76, no. 18, pp. 2060–2072.
32. Gómez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C., Muñoz Martín A.J. (2021). Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*, vol. 46, no. 3, pp. 100742.
33. Marietta M., Coluccio V., Luppi M. (2020) COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. *Intern Emerg Med*, vol. 15, no. 8, pp. 1375–1387.
34. Di Minno A., Ambrosino P., Calcaterra I., Di Minno M.N.D. (2020). COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*, vol. 46, no. 7, pp. 763–771.
35. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., ... & Merouani K. (2020). High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*, vol. 18, no. 7, pp. 1743–1746.
36. Nopp S., Moik F., Jilma B., Pabinger I., Ay C. (2020) Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*, vol. 4, no. 7, pp. 1178–1191.
37. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., ... & Trauner M. (2020). Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*, vol. 173, no. 5, pp. 350–361.
38. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. (2020) COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*, vol. 153, no. 6, pp. 725–733.
39. Ren B., Yan F., Deng Z., Zhang S., ... & Cai L. (2020) Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*, vol. 142, no. 2, pp. 181–183.
40. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., ... & Kluge S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, vol. 173, no. 4, pp. 268–277.
41. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., ... & Jonigk D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, vol. 383, no. 2, pp. 120–128.
42. Berkman S.A., Tapon V.F. (2021). COVID-19 and Its Implications for Thrombosis and Anticoagulation. *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 42, no. 2, pp. 316–326.
43. Levi M. (2020) COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv*, vol. 4, no. 12, p. 2850.
44. Iba T., Levy J.H., Connors J.M., Warkentin T.E., Thachil J., Levi M. (2020). The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*, vol. 24, no. 1, pp. 360.
45. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., ... & Moch H. (2020) Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*, vol. 395, no. 10234, pp. 1417–1418.
46. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. (2017) Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*, vol. 219, no. 1, pp. 22–96.
47. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., ... & Song Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, vol. 180, no. 7, pp. 934–943.
48. Bazzan M., Montaruli B., Sciascia S., Cosseddu D., Norbiato C., Roccatello D. (2020) Low ADAMTS 13 plasma levels are predictors of mortality in COVID-19 patients. *Intern Emerg Med*, vol. 15, no. 5, pp. 861–863.
49. Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R., ... & Stark K. (2020). Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation*, vol. 142, no. 12, pp. 1176–1189.
50. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastelos D., Rittis K. (2020). Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*, vol. 130, no. 11, pp. 6151–6157.