

COVID-19 SUKELTA INTRAVASKULINĖ PLAUČIŲ KOAGULOPATIJA

Domantas Vingrys¹, Airidas Dautorius²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, ²VšĮ Naujosios Akmenės ligoninė

Raktažodžiai: COVID-19, plautinė embolija, koagulopatija, endotelopatija

Santrauka

Naujoji COVID-19 infekcija, pirmą kartą nustatyta Uhane (Kinija) 2019 metų gruodžio mėnesį, neilgai trukus tapo pandemija. Liga sukelia įvairius klinišnius simptomus – nuo besimptomės infekcijos iki ūmaus respiracinio distreso sindromo bei plautinės embolijos (PE). Tyrimo tikslas – aptarti COVID-19 infekcijos sukeltus plaučių kraujagyslių koagulopatijos ypatumus. Mokslinių šaltinių paieškai naudotasi PubMed duomenų baze. Analizei atrinktos publikacijos, kuriose aprašomi tyrimai, analizuojantys COVID-19 sukeltos koagulopatijos plaučių kraujagyslėse epidemiologiją, rizikos veiksnius, patogenezę ir hemostazę, kliniką ir diagnostiką. Rezultatai. COVID-19 infekcija išsiskiria neįprastai dažniais kraujo krešumo sutrikimais (trombocitopenija, hiperkoaguliacija, venų trombozė, diseminuota intravaskulinė koagulopatija). Pastebėta, kad kraujo krešumo sutrikimai daugiausia pasireiškia plaučių kraujagyslėse. Tyrimuose atskleista, kad trečdaliui pacientų, gydomų reanimacijos – intensyviosios terapijos (RITS) skyriuose, net ir tiems, kuriems buvo taikyta tromboprolifaktika, išsivysto plautinė embolija. Dėl infekcijos plitimo pavojaus rutininių vaizdo tyrimų atlikimas yra ribojamas, o imobilizacija, gydymas RITS, intraveniniai kateteriai dar labiau didina tromboembolinių įvykių riziką. Išvados. COVID-19 infekcijos sukeliama plaučių kraujagyslių koagulopatija yra vienas pagrindinių ir ryškiausių ligos požymių, stipriausiai pasireiškiantis plaučių ir giliųjų venų kraujagyslėse. Net ir nedidelis d-dimerų kiekio padidėjimas siejamas su dideliu mirtingumu. Infekcijos sukeltą plaučių emboliją patiria apie trečdalis RITS pacientų. Diagnostiką sunkina infekcijos plitimo pavojaus, todėl plaučių embolija dažnai nepatvirtinama vaizdo tyrimais.

Įvadas

SARS-CoV-2 viruso sukelta COVID-19 infekcija 2019 metais nustatyta Vuhane (Kinijoje) ir netrukus išplito pasaulyje. Šiai infekcijai būdingas platus spektras klinišnių išraiškų, svyruojančių nuo besimptomės ar lengvos formos, iki gyvybei pavojingos būklės su ūminiu respiracinio distreso sindromu [1]. Nuo pat pirmų ligos atvejų Vuhano ligoninės pranešė apie plaučių embolijos ir COVID-19 asociacijas [2], atsirado vis daugiau įrodymų, jog be pneumonijos koagulopatija yra dažnas radinys pacientams, sergantiems COVID-19 infekcija, ypač sunkia jos forma [3]. Nors didžioji dalis COVID-19 pacientų serga kvėpavimo takų infekcija [4], apie 60-70 proc. hospitalizuotų pacientų išsivysto kraujo krešumo sutrikimai, tokie kaip trombocitopenija, hiperkoaguliacija, diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK) ir venų trombozė [5]. Hemostatiniai pokyčiai, imobilizacija, sisteminio uždegimo būklė, dirbtinė plaučių ventiliacija ir centriniai kateteriai didina tromboembolinių įvykių riziką, o mitybiniai ir hepatiniai pakitimai sutrikdo krešumo faktorių gamybą [6]. Autopsijų metu atskleista, jog net 58 proc. sunkia COVID-19 forma sirgusių pacientų mirė nuo venų trombozės ir plaučių embolijos [7].

Tyrimo tikslas – aptarti COVID-19 infekcijos sukeltus plaučių kraujagyslių koagulopatijos ypatumus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta literatūros apžvalga. Mokslinių šaltinių paieškai naudotasi PubMed duomenų baze. Analizei atrinkta 40 publikacijų anglų kalba, kuriose aprašomi tyrimai, analizuojantys COVID-19 sukeltos koagulopatijos plaučių kraujagyslėse epidemiologiją, rizikos veiksnius, patogenezę ir hemostazę, kliniką ir diagnostiką.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Epidemiologija. Dėl COVID-19 hospitalizuotų pacientų plautinės embolijos paplitimas yra 1,9-8,9 procento. Križiškai sunkios būklės pacientams, kuriems reikalingas gydymas reanimacijos skyriuose, tromboembolinių komplikacijų rizika

yra didesnė ir siekia iki 26,6 procento [8]. Tyrime, aprėpusiame 150 pacientų, gydomų reanimacijos-intensyviosios terapijos skyriuose (RITS), PE išsivystė 16,7 proc. pacientų, nors jiems buvo skiriama tromboprolifaktika [9]. Dar vienoje retrospektyvioje studijoje, atliktoje Nyderlandų ligoninėse, tirti RITS gydomi COVID-19 ligoniai. PE išsivystė 13,6 proc. pacientų, nepaisant gydymo antikoagulantais [10]. Kitoje metaanalizėje RITS gydytų COVID-19 pacientų PE dažnis siekė 24,7 proc., nors jis buvo didelis (10,5%) ir kituose ligoninės skyriuose gydomų pacientų imtyje. Sergančiųjų COVID-19 PE dažnis taip pat didelis, nei kita virusine pneumonija sergančių ir RITS gydomų pacientų, kuriems yra ARDS (1,3%-7,5%) [11].

Rizikos veiksniai. Be hemostatinių pokyčių, įvairios lėtinės ligos, mechaninė ventilacija, centriniai kateteriai, chirurginės procedūros, oralinių kontraceptikų vartojimas, imobilizacija, hospitalizacija intensyviosios terapijos skyriuje didina tromboembolinių įvykių riziką, o mitybiniai ir hepatiniai pakitimai sutrikdo krešumo faktorių gamybą [6]. Papildomi nustatyti venų tromboembolijos rizikos veiksniai yra padidėjęs leukocitų kiekis, padidėjęs neutrofilų/limfocitų santykis, d-dimerų kiekis bei įvairios lėtinės ligos [12].

Patogenezė, hemostazės priežastys. Koagulopatija, kaip dalis sisteminio uždegiminio atsako sindromo, yra dažnas sunkios COVID-19 ligos požymis. Maždaug 20-50 proc. dėl COVID-19 hospitalizuotų pacientų kraujo krešumo tyrimuose randama pakitimų: D-dimerų koncentracijos padidėjimas, pailgėjęs protrombino laikas, trombocitopenija ir (ar) mažas fibrinogeno kiekis. Ši būklė labiau pasižymi trombotiniais įvykiais, nei hemoraginiaisiais (specifiškai veninė tromboembolija) [13].

Endotelio disfunkcija. Panašiai į sepsio sukeltą endotelio disfunkciją, kurioje yra perteklinė trombino gamyba ir sutrikusi fibrinolizė, COVID-19 infekcijoje taip pat yra epiteliopatija, kuri prisideda prie mikrocirkuliacijos patofiziologinių pokyčių. SARS-CoV-2 į ląstelę patenka prisijungdamas prie angiotenziną konvertuojančio fermento-2 (AKF2) receptorių, esančių oro takuose, ant epitelio ląstelių paviršiaus [14,15]. Virusų dauginimasis sukelia uždegiminę ląstelių infiltraciją, endotelio apoptozę ir mikrovaskulinius protrombotinius pokyčius. Jiems patekus į endotelio ląsteles, prasideda mononuklearų ir polimorfonuklearų infiltracija, kuri sukelia endotelio apoptozę. Minėti pokyčiai sukelia difuzinį alveolių pažeidimą, II tipo pneumocitų aktyvumą, hialininės membranos formavimąsi bei fibrino depozitus; požymius, būdingus ūminiam respiracinio distreso sindromui. Šie mechanizmai sukelia mikrocirkuliacijos sutrikimus, kurie prisideda prie tolimesnės patologijos eigos [16].

Kita svarbi COVID-19 infekcijos savybė yra prokoagulantų atsakas ūmioje fazėje, kai ūmios fazės reagentai, tokie

kaip VIII faktorius, von Willebrand faktorius ir fibrinogenas, tiesiogiai koreliuoja su padidėjusia trombozės rizika. Sunkiose ligos stadijose padaugėja uždegiminių citokinių (tumoro nekrozės faktorių ir interleukinų, įskaitant IL-1 ir IL-6) [17]. IL-6 sukelia audinių faktoriaus ekspresiją makrofaguose. Tai paskatina koaguliaciją ir trombino gamybą. Tumoro nekrozės faktorius ir IL-1 yra pagrindiniai endogeninės krešėjimo kaskados slopinimo mediatoriai. Sunkiose COVID-19 infekcijos formose randama didelio kiekio uždegimą skatinančių citokinių ir chemokinių sukelta citokinių audra, nuo kurios neatsiejama ir imunotrombozė [18].

Imunotrombozė. Pacientams, sunkiai sergantiems COVID-19 infekcija, be padidėjusios veninės tromboembolijos rizikos iškelta kita hipotezė, paaiškinanti didelį sergamumą PE – in situ imunotrombozė [19]. Jos atsiradimą paskatino ankstesnės autopsijos tyrimų metu rasti dauginiai trombai smulkiose – vidutinio dydžio plaučių arterijose [20]. Imunotrombozė, tai fiziologinis procesas, kurio metu su lokaliu patogenu kovoja nespecifinė imuninė sistema. Fibrinas formuoja struktūrinį pagrindą imunotrombotiniams krešuliams, o jų krešėjimo procese dalyvauja krešumo faktoriai, trombocitai ir leukocitai [21]. Šie krešuliai formuojasi sutrikus fiziologinei imunotrombozei. Sąveika tarp hemostatinės ir nespecifinės imuninės sistemos (ypač monocitų, makrofagų ir neutrofilų) yra pagrindinė imunotrombozės ypatybė. Nespecifinis imuninis atsakas gali būti aktyvuotas koaguliacijos sistemos; trombinas ir Xa faktorius gali aktyvuoti nespecifinio imuninio atsako ląsteles per jų proteazes – aktyvinančius receptorius. Panašiai fibrinogenas ir fibrinas paskatina neutrofilų aktyvumą [22]. COVID-19 infekcijoje kraujagyslinę pažeidimą sukelia SARS-CoV-2 sukelta endocitozė ir prasideda užkrėstų ląstelių pyroptozė. Pyroptozė yra ypač stipri uždegiminė užprogramuotos ląstelių žūtis forma, kuri baigiasi ląstelių lize ir nulemia tokių molekulių, kaip ATP, nukleino rūgščių ir inflamomų išskyrimą [23].

Fibrinolizė. Gyjant žaizdai, krešėjimas lėtėja, kol plazminas krešulį suskaido ir ištirpdo [24]. Uždegimas iš endotelio ląstelių skatina išskirti PAI-1, kuris slopina urokinazės-plazminogeno aktyvatorių ir audinių plazminogeno aktyvatorių (tPA) nuo plazminogeno pavertimo plazminu. Tai galiausiai priveda prie sumažėjusio fibrino skaidymo. Fibrinolizė – fibrino polimerų skilimas, yra vienas iš gelbėjančių mechanizmų kovai prieš hiperkoaguliaciją ir perteklinį fibrino depozitą [25]. Kai krešulys ir fibrino tinklas ištirpsta, baltymo fragmentai atsiranda kūne ir kaupiasi smulkiose plaučių kraujagyslėse. Šie fragmentai – tai fibrino irimo produktai, iš kurių geriausiai žinomi yra d-dimerai. Vėliau buvo nustatyta, jog jie turi gerą nuspėjimą ir prognostinę vertę keliose ligos stadijose, įskaitant DIK, PE ir giliųjų venų trombozę [26,27].

Diseminuota intravaskulinė koagulopatija. Diseminuota intravaskulinė koagulopatija yra dažna kritinėse būklėse. Tai įgytas sindromas, apibūdinamas kaip intravaskulinė koaguliacijos aktyvacija, kurios lokalizacija nustatoma dėl įvairių priežasčių [28]. Esant trombocitopenijai, pailgėjusiam protrombino laikui bei padidėjusiam D-dimerų kiekiui, įtariama DIK. Jos pasireiškimas skiriasi nuo DIK sepsio metu, kai žymiai geriau išreikšta trombocitopenija ir D-dimerų kiekis nepasiekia COVID-19 ligai būdingo kiekio. Šių pacientų dažniausiai mažesni krešumo faktorių kiekiai bei žymus koaguliacijos inhibitorius, toks, kaip antitrombino ir C baltymo kiekio sumažėjimas plazmoje [29]. Vėliausi tyrimai leidžia manyti, kad su COVID-19 susijusi koagulopatija yra žemo laipsnio DIK ir plaučių trombinė mikroangiopatija [30].

Trombocitai. Dar vienas hemostatinis defektas yra kraujo plokštelių skaičiaus pokyčiai. Pomirtinių biopsijų tyrime pastebėta, kad sergančiųjų sunkia ligos forma nuogų megakariocitų branduolių skaičius plaučiuose ir kaulų čiulpuose padidėja 10 kartų. Šis reiškinys priskiriamas pertekliniam IL-6 megakariocitopoezės stimuliavimui ir trombocitų gamybai, kuri prisideda prie hiperkoaguliacinės būklės. Tokiai reiškiniai vyrauja plaučių audiniuose ir kelia imunitrombozės riziką [31]. Pateikti svarūs įrodymai, jog žmogaus trombocitai turi ir AKF2, ir transmembraninę serino proteazę 2 savo paviršiuje, todėl virusas per spyglio baltymus gali tiesiogiai stimuliuoti trombocitus, sukeldamas krešumo faktorių, uždegimo mediatorių išskyrimą bei leukocitų-trombocitų agregatų susidarymą. Trombocitų agregacija ir adhezija didėja COVID-19 sergantiems pacientams, ypač sergantiems sunkia ligos forma [32]. Besitęsianti trombocitų degranuliacija ir agregacija sudaro jų kamščius, kurie tampa adhezijos vieta krešumo faktoriams [33]. Kiti pokyčiai, kurie gali būti reikšmingi koagulopatijai, yra antifosfolipidinių antikūnų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) kiekis ir kai kurių pacientų padidėjęs feritino kiekis [34].

Diagnostika ir klinika. Didžioji dalis KT plaučių angiografijos tyrimų atliekami remiantis klinikinio įtarimu, vietoje sisteminės atrankos, plaučių embolijos atvejai dažniausiai diagnozuojami nepakankamai, ypač smulkių segmentinių ar subsegmentinių embolijų atvejais [35], todėl d-dimerų kiekis yra kritiškai svarbus plaučių embolijos atrankai ir ligos diagnozavimui [36]. Staigus paciento saturacijos kritimas, respiracinis distresas, mažas arterinis kraujospūdis ar dešiniojo skilvelio disfunkcija teikia pagrindą įtarti plaučių emboliją. Diagnozavimą gali sunkinti padidėjęs d-dimerų kiekis, nors plaučių embolijos nėra. Vaizdo tyrimai negali būti atliekami rutiniškai, dėl infekcijos plitimo pavojaus. D-dimerų kiekis, COVID-19 infekcijoje siekiantis ir viršijantis $\geq 1,0$ mcg/mL, siejamas su nepaprastai dideliu mirtingumu

[37]. COVID-19 sunkina PE diagnostiką. Klinikiniai simptomai – karščiavimas, kosulys, dusulys yra nespecifiški PE. Jos simptomai gali imituoti ar persidengti COVID-19 infekcijos simptomais [38]. Plaučių embolijos atsiradimas COVID-19 infekcijoje turėtų būti įtariamas, kai pacientui atsiranda reiškiniai (hemodinamikos nestabilumas ar suprastėjusi dujų apykaita), neproporcingi stadijai, trukmei ir ligos progresavimo greičiui. PE ištyrimas turėtų būti pradedamas, kai pacientui ūmiai atsiranda dusulys, oksigenacijos blogėjimas, hipotenzija, tachikardija, ypač kai vaizdo tyrimų rezultatai nesutampa su blogėjančia COVID-19 pneumonija [39].

Dėl COVID-19 ligos hospitalizuotiems pacientams turėtų būti atlikti kraujo krešumo sistemos tyrimai, įskaitant D-dimerus, dalinį trombotplastiną, dalinį trombotplastino laiką, trombocitų kiekį ir fibrinogeną. Šių rodiklių pokyčiai gali atsirasti 7-11 dienų po simptomų pradžios ar 4-10 dienų po hospitalizacijos. Šių koaguliacijos parametrų (d-dimerų, protrombino laikas, trombocitų kiekis) kartojimas pacientams, sergantiems sunkia ligos forma, rekomenduojamas kas 2-3 dienas [40].

Išvados

1. Naujosios COVID-19 infekcijos sukeliama koagulopatija yra vienas pagrindinių ir ryškiausių ligos požymių, o koagulopatija stipriausiai pasireiškia plaučių ir giliųjų venų kraujagyslėse.

2. Apie trečdaliui RITS pacientų pasireiškia infekcijos sukelta plaučių embolija, o apie dešimtadaliui ne RITS gydomų pacientų – daugiau nei kitų virusinių pneumonijų atvejais.

3. Viena svarbiausių hipotezių, aiškinančių COVID-19 plaučių kraujagyslių patofiziologijos mechanizmą, yra endotelio pažeidimas bei imunitrombozė. Izoliacijos ir apsaugos priemonės sunkina plautinės embolijos diagnostiką dėl infekcijos plitimo pavojaus, todėl plaučių embolija dažnai nepatvirtinama vaizdo tyrimais.

4. Vieni pagrindinių COVID-19 sukeltos plaučių kraujagyslių koagulopatijos diagnostinių ir prognostinių rodiklių yra d-dimerai, kurių net ir nedidelis kiekio padidėjimas siejamas su dideliu mirtingumu.

Literatūra

1. Zunyou Wu, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
2. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2:e200067.

- <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>
3. Pavoni V, Giancesello L, Pazzi M, et al. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis* 2020;1-6.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-24620/v1>
 4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-513.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
 5. Biswas I, Khan GA. Coagulation disorders in COVID-19: role of toll-like receptors. *J Inflamm Res* 2020;13:823-828.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S271768>
 6. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-2973.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
 7. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173:268-277.
<https://doi.org/10.7326/M20-2003>
 8. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol* 2020;42:19-20.
<https://doi.org/10.1111/ijlh.13230>
 9. 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;1-10.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
 10. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
 11. Poissy J, Goutay J, Caplan Met, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020;142(2):184-186.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
 12. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1859-1865.
<https://doi.org/10.1111/jth.14929>
 13. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol* 2021;46(3):100742.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>
 14. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e278.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 16. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *BMJ* 2021;76(4):412-420.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216243>
 17. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gesele P, Marchetti M, Marcucci R, Tripodi A. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) Blood Transfus 2020;18(3):167-169.
 18. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e438-e440.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
 19. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res* 2020;127(4):571-587.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317447>
 20. Young Joo Suh, Hyunsook Hong, Mickaël Ohana, Florian Bompard, Marie-Pierre Revel, Clarissa Valle, Alban Gervaise, Julien Poissy, Sophie Susen, Guillaume Hékimian, Mathieu Artifoni, Daniel Pe-riard, Damien Contou, Julie Delaloye, Bienvenido Sanchez, Cheng Fang, Giorgio Garzillo, Hasti Robbie, Soon Ho Yoon. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2020;298(2):E107-E108.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>
 21. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis – at the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol* 2016;28(6):561-569.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.010>
 22. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34-45.
<https://doi.org/10.1038/nri3345>
 23. Tay MZ, PohCM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363-74.
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
 24. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* 2015;29(1):17-2.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>
 25. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, et al. Fibrinolytic abnor-

- malities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1548-55.
<https://doi.org/10.1111/jth.14872>
26. Khalafallah A, Jarvis C, Morse M, Albarzan AM, Stewart P, Bates G, et al. Evaluation of the inno-vance d-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulopathy in different clinical settings. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20(1):91-7.
<https://doi.org/10.1177/1076029612454936>
27. Gomes M, Khorana AA. Risk assessment for thrombosis in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2014;40(3):319-24.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1370770>
28. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nature Rev Dis Prim* 2016;2:16037.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.37>
29. Coccheri S. COVID-19: the crucial role of blood coagulation and fibrinolysis. *Intern Emerg Med* 2020;15:1369-1373.
<https://doi.org/10.1007/s11739-020-02443-8>
30. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018;131:845-854.
<https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-804096>
31. Roncati L, Ligabue G, Nasillo V, et al. A proof of evidence supporting abnormal immunothrombosis in severe COVID19: naked megakaryocyte nuclei increase in the bone marrow and lungs of critically ill patients. *Platelets* 2020; 31(8):1085-1089.
<https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1810224>
32. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):120.
<https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
33. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev* 2015;29:153-62.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>
34. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med* 2021;16(2):309-312.
<https://doi.org/10.1007/s11739-020-02601-y>
35. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148-150.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
36. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, Néel A, Lecomte R. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(1):211-216.
<https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>
37. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95(12):1578-1589.
<https://doi.org/10.1002/ajh.25982>
38. Rouhezamin MR, Haseli S. Diagnosing pulmonary thromboembolism in COVID19: a stepwise clinical and imaging approach. *Acad Radiol* 2020;27(6):896-897.
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.023>
39. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, Davis GA, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Chest* 2020;158(6):2590-2601.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2064>
40. Thachil J, Tang N, Gando S. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-1026.
<https://doi.org/10.1111/jth.14810>

**COVID-19 INDUCED PULMONARY
 INTRAVASCULAR COAGULOPATHY
 D. Vingrys, A. Dautorius**

Keywords: COVID-19, pulmonary embolism, coagulopathy, endotheliopathy.

Summary

The novel COVID-19 infection was first time discovered in Wuhan (China) in December 2019 and quickly became pandemic. The disease causes various symptoms from asymptomatic disease to acute respiratory distress syndrome and pulmonary embolism. Aim - the purpose of this analysis is to discuss COVID-19 induced pulmonary intravascular coagulopathy peculiarities. Methods and material - with the help of PubMed database a review of literature was performed selecting publications which studied epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical symptoms and diagnostics in COVID-19 coagulopathy. COVID-19 manifests in unusually common coagulation disorders such as thrombocytopenia, hypercoagulation, venous thrombosis, disseminated intravascular coagulopathy. It is also noted that coagulopathy appears predominantly in pulmonary vessels. As studies have shown, about a third of patients administered in intensive care units develop pulmonary embolism, even though thromboprophylaxis was started. Due to danger of transmitting disease basic image examinations could not be performed routinely and immobilisation, ICU administration, intravenous catheters increase the risk of thromboembolic events increased even more.

Correspondence to: domantas.vingrys@gmail.com

Gauta 2021-05-17