

# COVID – 19, koagulácia a trombóza

Doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

Centrum hemostázy a trombózy, Košice

**Koronavírusové ochorenie 2019 (COVID-19) je infekčné ochorenie s ťažkým akútnym respiračným syndrómom spôsobeným koronavírusom typu 2 (SARS CoV-2) a je často komplikované koagulopatiou a trombózou. Koagulopatia COVID-19 (CAC, COVID-19-associated coagulopathy) je nový výraz, ktorý vznikol počas tejto pandémie. CAC môže viesť k trombóze, poškodeniu viacerých orgánov a smrti. Koronavírus zasahuje do procesu krvného zrážania a spôsobuje laboratórne hematologické abnormality. V tomto prehľadovom článku zdôrazňujeme etiopatogenézu koagulopatie, trombózy, priamu cytotoxicitu vírusu SARS-CoV-2, aktiváciu prozápalových molekúl, ako sú cytokíny, ktoré sú základom koagulopatie a poškodenie endotelu. Dysfunkcia endotelu je kľúčová bez ohľadu na mechanizmus CAC. CAC má špecifické črty, ktoré ju odlišujú od disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie pri sepe.**

**Kľúčové slová:** COVID-19, koagulácia, trombóza, dysfunkcia endotelu

## COVID-19, coagulation and thrombosis

**Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and is often complicated by coagulopathy and thrombosis. COVID-19 coagulopathy (CAC, COVID-19-associated coagulopathy) is a new term that arose during the pandemic. CAC can lead to thrombosis, multiple organ damage and death. The coronavirus interferes with the blood clotting process and causes laboratory hematological abnormalities. In this review article, we emphasize the etiopathogenesis of coagulopathy, thrombosis, direct cytotoxicity of the SARS-CoV-2 virus, activation of pro-inflammatory molecules such as cytokines, which are the basis of coagulopathy, and endothelial damage. Endothelial dysfunction is crucial regardless of the mechanism of CAC. CAC has specific features that distinguish it from disseminated intravascular coagulopathy in sepsis.**

**Key words:** COVID-19, coagulation, thrombosis, endothelial dysfunction

Vask. med., 2023,15(1):7-12

## Úvod

CAC je život ohrozujúca komplikácia infekcie SARS-CoV-2, ktorá vedie k intravaskulárnej koagulácii, trombóze, multiorgánovému zlyhaniu a smrti.

Charakteristické črty CAC zahŕňajú zvýšený D dimér a degradačné produkty fibrínu (FDP), zvýšený fibrinogén, zvýšený alebo znížený počet krvných doštičiek (podľa závažnosti ochorenia), predĺžený protrombínový čas (PT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). Vyjadrujú protrombotický stav vedúci k tromboembolizmu. Aj keď presný mechanizmus CAC nie je celkom objasnený, zdá sa, že dysfunkcia endotelu hrá v tomto procese kľúčovú úlohu. Zistilo sa, že infekcia SARS-CoV-2 indukuje prozápalový stav, ktorý vedie k aktivácii prozápalových molekúl, ako sú cytokíny (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, tumor nekrotizujúci faktor, TNF- $\alpha$ ), interferón-gama, INF- $\gamma$ ), faktor stimulujúci kolónie granulocytov, C-reaktívny proteín (CRP) a D dimér. Početné prozápalové bunky v obehovom systéme udržiavajú poškodenie endotelu, aktiváciu krvných doštičiek a aberantnú aktiváciu koagulácie. Tento prozápalový hyperproteine-

mický stav vyvolaný SARS-CoV-2 môže viesť k hyperviskóznemu stavu, ktorý sa považuje za dôležitú súvislosť medzi zápalom a koagulopatiou u kriticky chorých pacientov s COVID-19 (1).

Priame cytotoxické účinky SARS-CoV-2 na endotelové bunky predstavujú ďalší mechanizmus, ktorým vírus môže podporovať poškodenie endotelu – endotelopatiu, čo sa laboratórne prejaví zvýšenou hladinou antigénu von Willebrandovho faktora, solubilného P-selektínu a zvýšenou aktivitou FVIII s následnou aktiváciou koagulačnej kaskády – koagulopatiou.

CAC sa líši od klasickej DIK (diseminovaná intravaskulárna koagulácia) pri bakteriálnej sepe (tabuľka 1). Hyperkoagulačný stav pri CAC je podobný DIK, ale viac je podobný kompenzovanej DIK ako akútnej DIK, čo je v súlade so zistením, že počet krvných doštičiek a aPTT sú zvyčajne v norme. Hlavným klinickým nálezom pri COVID-19 je trombóza, zatiaľ čo hlavným nálezom pri akútnej dekompenzovanej DIK je krvácanie. Kým pri oboch poruchách môže byť zvýšený D dimér, pri COVID-19 typické labora-

tórne nálezy zahŕňajú aj vysokú hladinu fibrinogénu a vysokú aktivitu FVIII (čo naznačuje, že nedochádza k veľkej spotrebe koagulačných faktorov) spolu so zvýšením parametrov zápalu (napríklad CRP). Predĺženie aPTT a /alebo PT je minimálne a trombocytopénia je mierne s počtom krvných doštičiek približne  $100 \times 10^9/l$ . U kriticky chorých pacientov s COVID-19 je koagulopatia podobná DIK. Charakterizovaná je strednou až ťažkou trombocytopéniou s počtom krvných doštičiek  $< 50 \times 10^9/l$ , predĺžením PT a aPTT, vyššími hladinami D diméru (3- až 4-krát vyššie) a hladinou fibrinogénu  $< 1,0 g/l$  (2). CAC zahŕňa komplexné dysregulované interakcie medzi zápalovým, imunitným, koagulačným, fibrinolytickým, komplementovým a kalikreín-kinínovým systémom. Spojenie imunitnej odpovede s koaguláciou (najmä v mikrocirkulácii, kde dysfunkcia endotelových buniek podporuje tvorbu krvnej zrazeniny a zápal) sa označuje ako „imunotrombóza“ (3). Kľúčové patologické mechanizmy CAC sú dysfunkcia vaskulárnych endotelových buniek, hyperzápalová imunitná odpoveď a hyperkoagulácia.

## Dysfunkcia vaskulárnych endotelových buniek. Poškodenie endotelu a jeho antitrombotickej aktivity

Existujú dôkazy o priamej invázii endotelových buniek vírusom SARS-CoV-2, čo spôsobuje ich poškodenie, mikrovaskulárnu dysfunkciu a vedie k ischemii orgánov (obrázok 1). Vírus vstupuje do hostiteľských epitelových buniek interakciou jeho spike proteínu s receptorom angiotenzín konvertujúcim enzýmom 2 (ACE 2), ktorý je expri-movaný na pneumocytoch a endotelových bunkách vo viacerých orgánoch (makrofágy, ale aj iné typy buniek, ako sú glomerulárne kapilárne slučky a kapiláry tenkého čreva). Táto interakcia vedie k náboru imunitných buniek, ktoré môžu spustiť systémovú dysfunkciu endotelu. Bunková infekcia a indukovaný zápal v pericytoch môže podporiť lokálnu apoptózu, produkciu zápalových cytokínov a výsledkom je poškodenie ciev, dysfunkcia endotelu a endotelitída, čo môže spôsobiť poškodenie tkaniva a poškodenie orgánov (5). Uvažuje sa aj o poškodení endotelu komplementom. Štúdie naznačujú, že SARS-CoV-2 môže spustiť aktiváciu komplementu klasickou cestou cez tvorbu protilátok IgG a IgM (komplement imunitné komplexy) a môže aktivovať aj alternatívnu dráhu komplementu. Štúdie preukázali zvýšené markery aktivácie komplementu (C5b) u pacientov s COVID-19 v porovnaní so zdravými kontrolami, ľuďmi s respiračným zlyhaním bez ochorenia COVID-19 alebo ľuďmi s chrípkou. Yang a kol. poukázali na vývoj autoprotilátok proti endotelovým bunkám po infekcii SARS-CoV-2 (6, 7, 8).

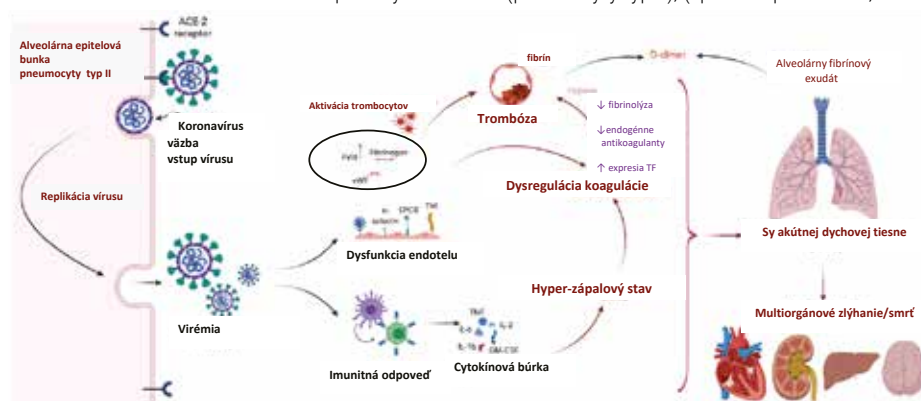
Apikálny povrch endotelových buniek pokrýva glykokalyx, ktorý tvorí ochranný plášť, chráni endotelové bunky, pôsobí ako bariéra medzi cirkulujúcimi krvnými bunkami a endotelom. Je miestom syntézy antikoagulantov a prokoagulantov, ktoré mu prepožičiavajú antikoagulačné, protizápalové vlastnosti, ale aj prokoagulačné, proadhezívne, prozápalové vlastnosti. Antikoagulačné molekuly, napríklad ako heparansulfát, slúžia na ochranu proti invázii patogénov. Glykokalyx je mimoriadne zraniteľný voči zápalu, vírusovej a bakteriálnej

**Tabuľka 1.** Koagulačné parametre, COVID-19, sepsa/DIK

Laboratórne parametre	COVID-19	Konvenčná sepsa / DIK
aPTT	N/↑	↑↑/↑↑↑
PT	N/↑	↑↑/↑↑↑
fibrinogén	↑↑↑/↑↑/↓	↑↑↑/↑↑/↓
trombocytopenia	N/↓	↓↓/↓↓↓
FDP	↑/↑↑	↑↑/↑↑↑
D-dimér	↑↑/↑↑↑	↑/↑↑
schistocyty v periférnej krvi	nie sú prítomné	časté

DIK – diseminovaná intravaskulárna koagulácia, aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, PT – protrombínový čas, FDP – degradačné produkty fibrínu

**Obrázok 1.** Interakcia SARS-CoV-2 s epitelovými bunkami (pneumocyty typ II), (upravené podľa Iba T, 2020)



Priama infekcia pneumocytov typu II vírusom SARS-CoV-2 sprostredkovaná ACE2 receptorom vedúca k dysfunkcii bariéry a zvýšenej permeabilite; imunitná odpoveď, zápalové reakcie charakterizované aktiváciou T buniek, neutrofilov, monocytov, makrofágov a krvných doštičiek, ktoré vedú k uvoľňovaniu zápalových cytokínov-cytokínová búrka (vrátane IL-1, IL-6, IL-10, faktor nekrotizujúci nádory- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tkanivový faktor (TF) a inhibitor aktivátor plazminogénu-1 (PAI-1)); výsledkom tohto procesu je vývoj mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych trombov (zložených z fibrínu, neutrofilných extracelulárnych pasív (NET) a krvných doštičiek) a multiorgánové zlyhanie. ACE2 – angiotenzín konvertujúci enzým 2, vWF – von Willebrandov faktor, EPCR – endotelový receptor proteínu C, TM – trombomodulín

infekcii. Je jedným z dôležitých cieľov v patogenéze vírusom indukovanej koagulopatie. Pri poškodení stráca antikoagulačné proteíny (inhibitor cesty tkanivového faktora (TFPI), trombomodulín a endotelový receptor proteínu C (EPCR), zvyšuje sa expresia prokoagulantov, najmä tkanivového faktora (TF), a tak mení antikoagulačné vlastnosti na prokoagulačné (9, 10).

### Dysregulácia kalikreín-kininového systému a poškodenie endotelovej bunky

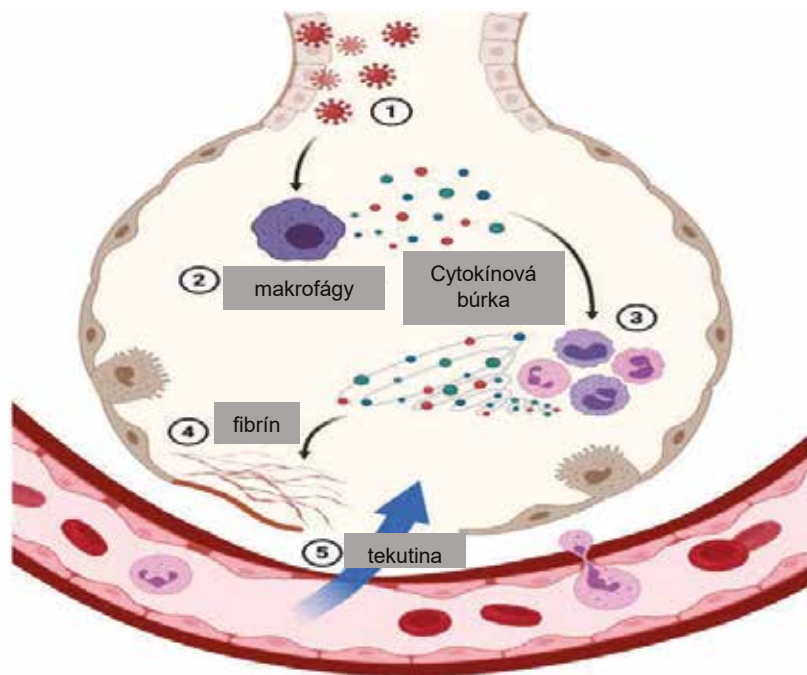
ACE2 reguluje nielen systém renín-angiotenzín-aldosterón, ale aj kalikreín-kininový systém. Kiníny sú vazodilátory, ktoré spôsobujú relaxáciu buniek hladkého svalstva a regulujú vaskulárnu permeabilitu. Dysregulovaná degradácia kinínu v dôsledku priameho účinku vírusu SARS-CoV-2 na ACE2 môže

zvýšiť aktivitu kinínu, so vznikom angioedému. Kalikreín-kininový systém môže byť systémovo aktivovaný počas COVID-19. To má za následok „kinínovú búrku“, čo vedie k zvýšenej vaskulárnej permeabilite, zápalu, hromadeniu tekutín a poškodeniu orgánov (11).

### Hyperzápalová imunitná odpoveď

Infekcia spôsobená vírusom SARS-CoV-2 iniciuje komplexné systémové zápalové reakcie – súčasť vrodenej imunity. Aktivácia obranných systémov hostiteľa vedie k aktivácii koagulácie a tvorbe trombinu ako dôležitých komunikačných komponentov medzi humorálnymi a bunkovými amplifikačnými dráhami, čo je termín nazývaný imuno-trombóza.

Výsledkom intenzívneho zápalu pri ochorení COVID-19 je vysoká miera trombotických komplikácií. Schopnosť

**Obrázok 2.** Zápalový proces v alveolách (Oretga-Paz L, 2021)

Plúcna intravaskulárna koagulopatia  
Hyperzápal so systémovým efektom IL-1b, IL-6, IL-18 (cytokínová búrka)

SARS-CoV-2 infikovať endotelové bunky a vyvolať intenzívnu lokálnu zápalovú reakciu v pľúcnych alveolách je rozhodujúca pre rozvoj systémovej zápalovej reakcie, ktorá môže viesť k edému pľúcneho tkaniva, ku generalizovanému pľúcnemu hyperkoagulačnému stavu a intravaskulárnej koagulopatii (obrázok 2). Závažnosť systémoveho zápalu v reakcii na SARS-CoV-2 viedla niektorých autorov k porovnaniu jeho znakov s cytokínovou búrkou alebo syndrómom aktivácie makrofágov (MAS), známym aj ako sekundárna hemofagocytárna lymfohistiocytóza (12). Charakteristické znaky syndrómu cytokínovej búrky, hemofagocyty, akútna konzumpčná koagulopatia, DIK a niektoré klinické charakteristiky (porucha funkcie pečene) odlišujú sekundárnu hemofagocytárnu lymfohistiocytózu alebo MAS od COVID-19. Okrem toho pri sekundárnej hemofagocytárnej lymfohistiocytóze alebo MAS sú hladiny feritínu extrémne vysoké, pri COVID-19 sú len mierne zvýšené. Infekcia SARS-CoV-2 môže viesť k difúznemu zápalu pľúc. Keďže niektoré klinické a laboratórne znaky COVID-19 pripomínajú syndróm podobný MAS, tieto nálezy naznačujú, že u pacientov s pneumóniou COVID-19 sa vyskytuje pľúcna intravaskulárna koagulopatia, avšak je odlišná od konvenčnej DIK. Rozsiahla cytokínová od-

poveď v pľúcnej vaskulatúre, ktorá vedie k intravaskulárnej koagulopatii, môže viesť k systémovejšej zápalovej odpovedi u pacientov pri ťažkej COVID-19. Mechanizmy, ktoré aktivujú koaguláciu pri infekcii SARS-CoV-2, nie sú v súčasnosti známe, ale zdá sa, že súvisia skôr so zápalovou odpoveďou než so špecifickými vlastnosťami vírusu. Zápal prítomný u pacientov s infekciou SARS-CoV-2 opísaný ako „cytokínová búrka“ charakterizujú zvýšené hladiny IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , iných zápalových cytokínov, fibrinogénu, zvýšená sedimentácia, zvýšený CRP. Zistenie, že zvýšené hladiny IL-6 korelujú so zvýšenými hladinami fibrinogénu, poukazuje na súvislosť medzi zápalom a prokoagulačnými zmenami.

Neutrofilý sú dôležitou súčasťou vrodeneho imunitného systému. Okrem fagocytárnej aktivity uvoľňujú rôzne proteolytické enzýmy, chemokíny a reaktívne formy kyslíka. Podieľajú sa na skoršej imunitnej odpovedi prostredníctvom tvorby neutrofilných extracelulárnych pascí (NET, neutrophil extracellular trap, proces nazývaný NET-óza). NET sa tvoria, keď neutrofilý podstúpia programovanú bunkovú smrť. Majú silné protrombotické vlastnosti a inaktivujú trombomodulín. Spájajú zápal, koaguláciu a trombózu, a to lokálne (mikrovaskulárne) aj systémovo (makrovaskulárne).

NET-y aktivujú krvné doštičky cez Toll-like receptory na krvných doštičkách a iných bunkách, pričom aktivujú integrín  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ , ktorý podporuje agregáciu krvných doštičiek, uvoľňovacia reakciu z granúl, expozíciu fosfatidyserínu, expresiu koagulačného faktora V a tvorbu trombinu (13).

Zápal podporuje trombózu prostredníctvom rôznych mechanizmov vrátane aktivácie endotelových buniek, krvných doštičiek, monocytov a dráhy tkanivový faktor- faktor VIIa, zníženou fibrinolýzou a zníženou expresiou prirodzených antikoagulantov (trombomodulín, proteín C a S, TFPI). Intenzívny zápal a trombóza pľúcnych ciev sa pozoruje aj pri syndróme respiračnej tiesne dospelých inej etiológie. Uvažuje sa, či tieto nálezy predstavujú odlišný fenotyp jedinečný pre COVID-19 alebo sú všeobecným ukazovateľom závažnosti zápalu s COVID-19 (14).

### Vplyv COVID-19 na krvné doštičky. Trombocytopenia

Trombocytopenia sa zistila u 5 – 41,7 % pacientov s ochorením COVID-19. Incidencia sa líši od závažnosti ochorenia. Nižší počet krvných doštičiek sa spája so zvýšeným rizikom závažného ochorenia a môže slúžiť ako marker progresie ochorenia (15). Skutočnosť, že pacienti s ochorením COVID-19 si udržiavajú primeraný počet krvných doštičiek, poukazuje na kompenzačnú reakciu zvýšením ich produkcie. Vírusová infekcia môže byť spojená s trombocytopeniou z rôznych príčin. Zatiaľ čo v neskorších štádiách vírusovej infekcie sa pozoruje hypoproliferatívna trombocytopenia, rýchly vývoj trombocytopenie v reakcii na vírusové infekcie je zvyčajne sprostredkovaný zvýšeným klírensom/deštrukciou krvných doštičiek. Krvné doštičky môžu byť aktivované vírusovými komplexmi antigén-protilátka alebo zápalovými reakciami hostiteľa. Aktivované krvné doštičky sú ľahšie odstránené z obehu mononukleárnym fagocytujúcim systémom. Vírusy môžu tiež interagovať s megakaryocytmi a znižovať tvorbu krvných doštičiek (16). Krvné doštičky hrajú dôležitú úlohu pri zápalovej signalizácii, ako aj pri infekčnej odpovedi. Interagujú priamo s vírusmi prostrední-

**Tabuľka 2.** Možné mechanizmy trombocytopenie u pacientov s COVID-19 (WoolGD, 2020)

Aktivácia trombocytov a následné odstránenie v MFS
• ↑ generácia trombinu, konzumpčná koagulopatia
• interakcia vírus-trombocyt
• FcR sprostredkovaná interakcia s imúnnymi komplexami
Klírens trombocytov v dôsledku poškodenia endotelu
Autoprotilátky proti trombocytom
Spleno/hepatálna sekvestrácia
Supresia megakaryocytov v kostnej dreni spôsobená
• zápalovou odpoveďou
• priamo vírusom
• ↓ trombopoetínu
<i>MFS – monocytomagrofágový systém,</i>
<i>FcR – fragment imunoglobulínu R</i>

tvom rôznych receptorov vrátane Toll-like receptorov. Sú schopné pohlcovať a agregovať patogény, ale ich mikrobiálny potenciál usmrčovania je obmedzený. Bolo preukázané, že krvné doštičky a ich uvoľňované produkty potláčajú vírusovú infekciu a podporujú perzistenciu vírusu v závislosti od konkrétnej infekcie. Zdá sa, že krvné doštičky hrajú úlohu pri získavaní a aktivácii cirkulujúcich leukocytov na povrch endotelu, čo vedie k diapedéze bielych krviniek. Interakcie medzi endotelovými bunkami, krvnými doštičkami a bielymi krvinkami hrajú rozhodujúcu úlohu pri prokoagulačnom účinku vírusových infekcií. Trombocytopenia a interakcia s bielymi krvinkami môže mať pri vírusových infekciách škodlivé alebo aj ochranné imunitné následky. Krvné doštičky prispievajú k základnej bariérovej integrite alevolárnych kapilár, ale môžu prispieť aj k poraneniu pľúc. Bolo navrhnutých niekoľko mechanizmov trombocytopenie pri COVID-19, ktoré sú vedené v tabuľke 2 (16).

## Koagulácia a trombóza

### Účinok SARS-COV-2 na koagulačný a fibrinolytický systém

Pacienti s COVID-19 vykazujú závažnú hyperkoaguláciu, ktorá je dôsledkom zápalovej reakcie na infekciu a dôsledkom priameho účinku vírusu na endotel. Systémová zápalová odpoveď vyvolaná vírusovou infekciou vedie k nerovnováhe prokoagulantov a antikoagulantov. K hyperkoagulácii prispievajú cytokínová búrka, endotelová dysfunk-

**Tabuľka 3.** Abnormálne laboratórne parametre koagulácie a ich indikácie pri COVID-19 (DahlerCh. 2021)

Laboratórne koagulačné parametre	Zmeny pri COVID-19	Indikácie
D dimér	↑↑	zvýšená tvorba krvnej zrazeniny
protrombínový čas	↑	porucha vo vonkajšej koagulácii
fibrinogén	↑ (proteín akútnej fázy) ↓ (DIK)	zápal DIK
počet trombocytov	↓/↑	zvýšená konzumpcia trombocytov
von Willebrandov faktor	↑↑	dysfunkcia endotelu a aktivácia trombocytov
koagulačný faktor VIII	↑↑	riziko trombózy
inhibitor aktivátor aplazminogénu	↑↑	dysfunkcia endotelu / inhibícia fibrinolýzy
protrombínový fragment 1+2	↑↑	zvýšená tvorba krvnej zrazeniny
solubilný trombotomodulín	↑↑	dysfunkcia endotelu / znížená antikoagulačná aktivita endotelovej bunky

*DIK – diseminovaná intravaskulárna koagulácia*

cia, zvýšenie von Willebrandovho faktora, aktivácia Toll-like receptora a aktivácia cesty tkanivového faktora. Cytokíny aktivujú koagulačný systém, zvýši sa tvorba trombinu a súčasne je potlačený fibrinolytický systém, pretože dochádza k zvýšeniu hladín inhibítora aktivátora plazminogénu-1 (PAI-1) a k zníženiu hladín urokinázového aktivátora plazminogénu. Súčasne sa aktivujú krvné doštičky z dôvodu poškodenia endotelu (17, 18).

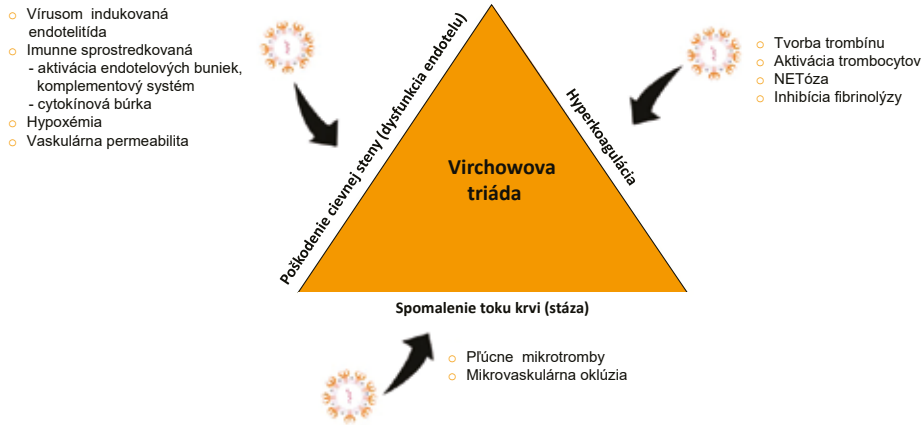
Laboratórne koagulačné abnormality u pacientov s COVID-19 sú uvedené v tabuľke 3 (19). Najčastejšie sú zvýšené hladiny D diméru, produktov degradácie fibrínu, vysoká hladina fibrinogénu, mierna trombocytopenia. PT a aPTT sú zvyčajne iba mierne predĺžené. Abnormálne skrátené PT a aPTT sú pozorované u pacientov s ťažkou pneumóniou COVID-19. Skrátený aPTT súvisí so zvýšenou aktivitou FVIII ako odpoveď akútnej fázy.

Koagulačné abnormality u pacientov s COVID-19 sa nazývajú hemostatické abnormality súvisiace s COVID-19 (CAHA, COVID-19 associated hemostatic abnormalities). V súčasnosti neexistuje presná definícia CAHA. Skupina odborníkov však navrhla klasifikáciu CAHA. Za epicentrum hemostatických abnormalít sú považované pľúca. Štádium 1: pacienti majú mierne klinické príznaky, pľúcne mikrotromby sú lokalizované v periférnej mikrovaskulatúre a nemusia byť detegované počítačovou tomografiou. Štádium 2: pacienti môžu mať závažné symptómy, poruchu ventilácie/perfúzie pľúc spôsobenú trombotom alebo embóliou (potvrdené počítačovou to-

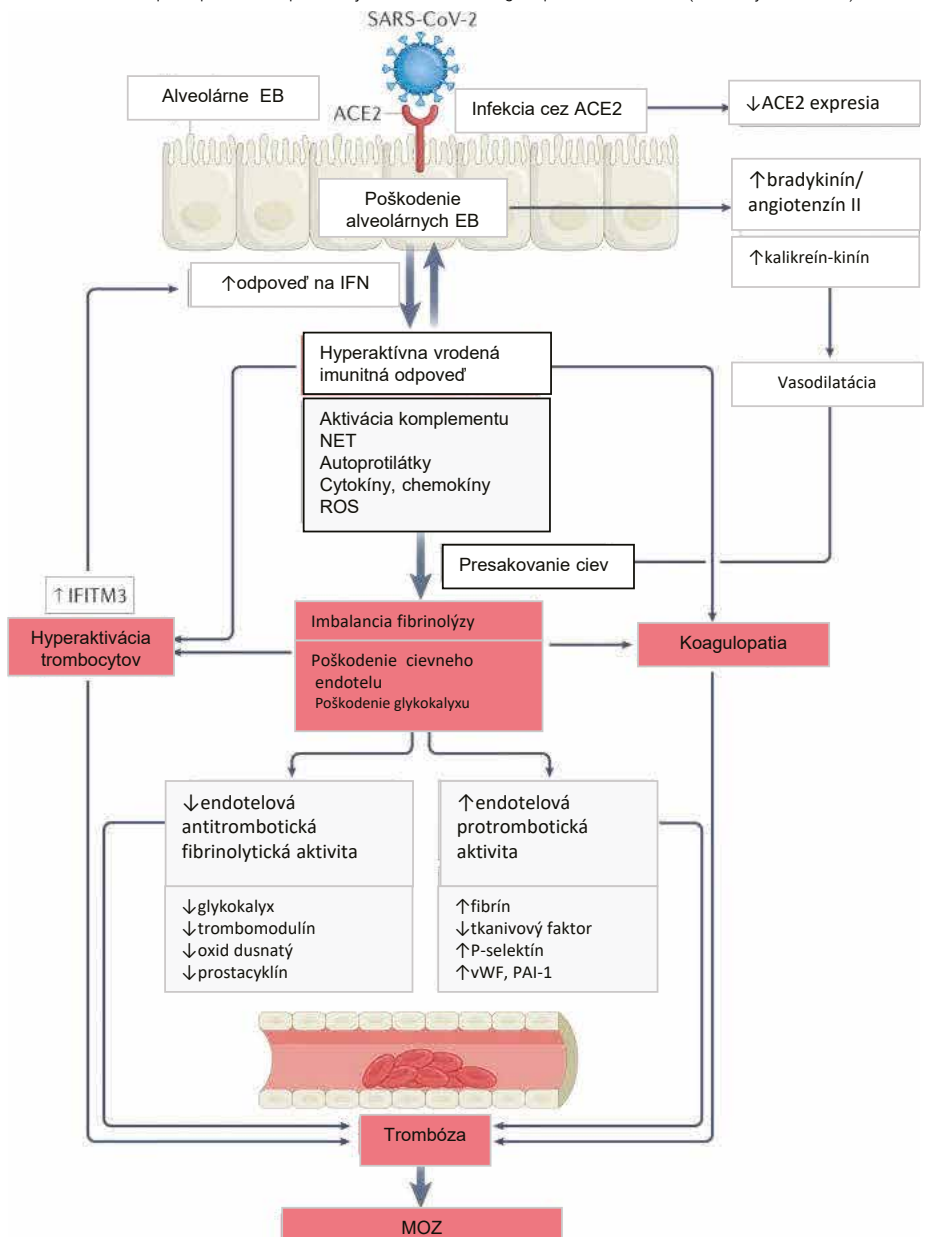
mografiou) a môžu mať asymptomatickú alebo symptomatickú hlbokú žilovú trombózu. Štádium 3: zahŕňa kriticky chorých pacientov, ktorí si vyžadujú invazívnu mechanickú ventiláciu alebo extrakorporálnu membránovú oxygenáciu. U týchto pacientov sa môže vyvinúť venózna tromboembólia a mimoplúcna trombóza postihujúca niekoľko orgánov (črevo, končatiny, koronárny alebo cerebrálny obeh). V tomto pokročilom štádiu sa u pacientov môže vyvinúť DIK s krvácaním alebo bez neho, ktorá je často smrteľná. CAHA je odlišná od klasickej DIK a iných koagulopatií. V 1. a 2. štádiu ochorenia je fibrinogén zvyčajne zvýšený a pacienti vykazujú silnú protrombotickú poruchu s výrazným zvýšením D diméru. Pacienti v 3. štádiu, ktorí sú kriticky chorí, majú pľúcne a mimoplúcne trombotické prejavy, môžu prejsť do konzumpčnej koagulopatie s predĺžením PT (> 50 %) a znížením počtu krvných doštičiek a fibrinogénu. Vo všetkých štádiách CAHA sú zvýšené hladiny D diméru spoločným znakom, čo naznačuje, že endogénny fibrinolytický systém je funkčný. V 3. štádiu sa však fibrinolytický systém nemusí vyrovnávať s rozsahom fibrínu a nekrotického materiálu, ktorý je potrebné odstrániť (20).

Trombóza u pacientov s COVID-19 je zložitý a multifaktorový proces. Je výsledkom pôsobenia rôznych mechanizmov: excesívneho zápalu (s nadmerným uvoľňovaním prozápalových cytokínov a tvorbou NET, ktoré zosilňujú produkciu cytokínov a podporujú tvorbu trombov) a procesov, ktoré naplňajú podstatu Virchowovej triády (poško-

**Obrázok 3.** Vplyv infekcie SARS-CoV-2 na Virchowovu triádu trombózy, (RechnerAR,2021).



**Obrázok 4.** Komplex procesov podieľajúcich sa na koagulopatii-COVID-19, (ConwayEM, 2022)



EB – endotelová bunka, ACE2 – angiotenzín konvertujúci enzým 2, IFN – interferón, NET – neutrofilné extracelulárne pasce, ROS – reaktívne formy kyslíka, IFITM3 – interferómom indukovaný transmembránový proteín 3, vWFvon – Willebrandov faktor, PAI-1 – inhibítor aktivátoraplazminogénu-1, MOZ – multiorgánové zlyhanie

denie endotelu, hyperkoagulačný stav a stáza). Obrázok 3 poukazuje na vplyv infekcie SARS-CoV-2 na Virchowovu triádu trombózy a sumarizuje patofyziologické mechanizmy koagulopatie spojenej s COVID-19 (21). Dôležitá je aj priama interakcia vírusu s kontaktným systémom (FXII, plazmatický prekalkreín), ktorý je súčasťou vrodeného imunitného systému a môže prispievať k vysoko protrombotickému prostrediu v mieste infekcie. FXII sa po kontakte s vírusom aktivuje a môže iniciovať trombózu vnútornou cestou koagulácie.

SARS-CoV-2 priamo a nepriamo ovplyvňuje koagulačný systém a vytvára vysoko protrombotický stav u pacientov s COVID-19. Na obrázku 4 je znázornený komplex procesov podieľajúcich sa na koagulopatii COVID-19 a cesty vedúce k poškodeniu endotelu, trombóze a multiorgánovému zlyhaniu (22).

**Záver**

Koagulopatia a trombóza sú závažnými komplikáciami u pacientov s COVID-19. Rozsah týchto prejavov koreluje so závažnosťou COVID-19. Interakcia SARS-CoV-2 s receptorom ACE2, následná aktivácia endotelu a zápal môžu spustiť intenzívny trombozápalový stav. Interakcia medzi aktivovanými krvnými doštičkami a neutrofilmi môže podporovať tvorbu NET a viesť k imnotrombotickej dysregulácii. Tieto patologické javy majú nepriaznivý vplyv na hemostázu, čo vedie k tromboembolizmu s rôznymi klinickými prejavmi. Pochopenie týchto patofyziologických mechanizmov je nevyhnutné pre vývoj bezpečných a účinných liečebných stratégií.

*Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.*

**Literatúra**

1. Maier CL, Truong AD, Auld SC, et al. COVID-19 – associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? Lancet. 2020;395:1758.
2. Salabei JK, FishmanTJ, Asnake ZT, et al. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. Heart & Lung. 2021;50(2):357-360.
3. Bonaventura A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat. Rev. Immunol. 2021;21(5):319-329.
4. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. D. J Thromb Haemost. 2020 Sept; 18(9):2103-2109.

5. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10:s019650. DOI:10.1161/JAHA.120.019650.
6. Yu J, Yuan X, Chen H, et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood.* 2020;136:2080.
7. Ma L, Sahu SK, Cano M, et al. Increased complement activation is a distinctive feature of severe SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2021;23;02.22.432177. DOI: 10.1101/2021.02.22.432177.
8. Yang YH, Huang YH, Chuang YH. Autoantibodies against human epithelial cells after severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Virol.* 2005;77(1): 1-7.
9. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(7):389-391.
10. Nagashima S. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19 brief report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio.* 2020;40(10):2404-2407.
11. van de Veerdonk FL. Kalikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife.* 2020;27;9:e57555.
12. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1559.
13. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5:e138999.
14. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, et al. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med.* 2020 Jul 31;87(8):461-468.
15. Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019; retrospective cohort study. *Platelets.* 2020 May;31(4):790-6.
16. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology* 2020 Okt 13:1-13; DOI: 10.1159/000512007.
17. Spiezia L, Boscolo A, Poletto, et al. COVID-19 Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020 Jun; 120(6):998-1000.
18. Giannis D, Ziogas IAS, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104362.
19. Dahler Ch. Pathophysiology of COVID-19-associated coagulopathy and its impact on laboratory measures of coagulation. *Medical Laboratory Observer.* 2021;53(3):30-37.
20. Ortega-Paz L, Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2118-2122).
21. Rechner AR, Mitsios JV, Dahler Ch. Pathophysiology of COVID-19 associated coagulopathy and its impact on laboratory measures of coagulation. *Medical Laboratory Observer.* 2021;53(3):30-37.
22. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol.* 2022 Oct; 22(10):639-649.

**Doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.**  
Centrum hemostázy a trombózy,  
Košice  
Unilabs Slovensko, s. r. o.  
Strojársená 11/A - 040 01 Košice  
mhulikova@hemomedika.sk

