DIC, SIC czy CAC – profil hemostatyczny pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych na OAiIT: jednoośrodkowa analiza retrospektywna

Jan Pluta[1,2], Andrzej Pihowicz[2], Andrzej Horban[3], Janusz Trzebicki[1]

[1]I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
[2]Oddział Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Polska
[3]Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Abstract

Background: Infection with SARS-CoV-2 in its most severe form leads to acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation under the conditions of the Intensive Care Unit (ICU). The state of hypercoagulation described in COVID-19 may deepen respiratory failure, leading to increased mortality. The aim of the presented study is to characterise the haemostatic profile based on the results of clotting system parameters and risk assessment of thromboembolic complications of patients hospitalised in the ICU.

Methods: This retrospective study covered the first 10 adult patients hospitalised in the ICU of the Hospital for Infectious Diseases in Warsaw in the second quarter of 2020. Demographic, clinical and laboratory parameters of the coagulation system and the risk of thromboembolic complications were assessed. Well known criteria of haemostatic disorders were used to classify the observed derangements.

Results: The most frequently observed deviations in the coagulation system were high concentrations of D-dimer and fibrinogen. In select cases the clotting time was prolonged. No severe thrombocytopenia was observed. All patients presented a high risk of thromboembolic complications as assesed by the Padua score. The observed clotting abnormalities did not meet the criteria for DIC (disseminated intravascular coagulation) and SIC (sepsis-induced coagulopathy) diagnosis.

Conclusions: The main elements of coagulopathy that were observed in our cases differ from those usually seen in patients with recognised sepsis. The unique haemostatic profile of COVID-19 patients treated in the ICU has been described as CAC (COVID-19-associated coagulopathy).

Key words: COVID-19, haemostasis, SARS-CoV-2, DIC, SIC, coagulopathy, thrombosis, CAC, D-dimer, fibrinogen.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2021; 53, 2: 108–114

Otrzymano: 22.10.2020,
zaakceptowano: 24.01.2021

ADRES DO KORESPONDENCJI:
Jan Pluta, I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, Polska, e-mail: jan.pluta@wum.edu.pl

Choroba koronawirusowa, określana jako COVID-19, jest chorobą zakaźną wywołaną zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, której pierwsze ognisko wystąpiło u ludzi w mieście Wuhan w Chinach w grudniu 2019 r. W Polsce pierwszy przypadek został potwierdzony 4 marca 2020 r. u osoby powracającej z zagranicy. We wrześniu 2020 r. liczba stwierdzonych zakażeń koronawirusem SARS-CoV-2 przekroczyła na świecie 30 milionów, z czego blisko milion osób zmarło.

Najważniejszym klinicznym objawem COVID-19 jest ciężkie zapalenie płuc, w przebiegu którego dochodzi do rozwoju niewydolności oddechowej określanej jako zespół ostrej niewydolności oddechowej – ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). Z tego względu pacjenci wymagają wdrożenia inwazyjnych technik wentylacji na oddziale intensywnej terapii (OIT).

Oprócz rozwoju ciężkiej niewydolności oddechowej jednym z istotnych czynników wpływających na przebieg leczenia oraz pogarszających rokowanie jest wystąpienie u pacjentów zaburzeń hemostazy [1, 2].

Na podstawie analizy wyników badań pacjentów leczonych z powodu COVID-19 wykazano w przebiegu ostrej reakcji zapalnej związanej z zakażeniem SARS-CoV-2 występowanie stanu nadkrzepliwości [3, 4], wynikającego z nadmiernej aktywacji cyto-

Należy cytować anglojęzyczną wersję: Pluta J, Pihowicz A, Horban A, Trzebicki J. DIC, SIC or CAC – the haemostatic profile in COVID-19 patients hospitalised in the intensive care unit: a single-centre retrospective analysis. Anaesthesiol Intensive Ther 2021; 53, 2: 108–114. DOI: https://doi.org/10.5114/ait.2021.106691

kinin – tzw. burzy cytokininowej. W jej przebiegu dochodzi do zaburzeń funkcji śródbłonka naczyniowego naczyń płucnych, szczególnie nasilonych w naczyniach włosowatych pęcherzyków płucnych [5].

Wśród najczęściej opisywanych zmian w wynikach badań laboratoryjnych układu krzepnięcia wymienia się: wydłużenie czasów krzepnięcia [czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT), czasu protrombinowego (*prothrombin time* – PT) i czasu trombinowego (*thrombin time* – TT)], duże stężenie fibrynogenu oraz D-dimeru [6].

Mimo że niektóre z tych zmian są podobne do zaburzeń obserwowanych w rozsianym krzepnięciu wewnątrznaczyniowym (*disseminated intravascular coagulation* – DIC), wielu autorów zwraca uwagę na to, że obraz zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z COVID-19 jest zróżnicowany i trudny do jednoznacznego sklasyfikowania [7].

Celem prezentowanej pracy jest scharakteryzowanie profilu hemostatycznego pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego (OIT WSzZ) w Warszawie na podstawie wyników analizy parametrów układu krzepnięcia oraz ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych wraz z oceną ciężkości stanu ogólnego.

METODY

Badanie zgłoszono do wiadomości Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB WUM nie wydaje opinii w sprawie badań retrospektywnych).

Analizą retrospektywną objęto pierwszych 10 dorosłych pacjentów hospitalizowanych na OIT WSzZ w Warszawie w drugim kwartale 2020 r. Pacjentów zakwalifikowano do przyjęcia na OIT z powodu niewydolności oddechowej w związku z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, które zostało potwierdzone testem *real-time* PCR. Jeden pacjent został wykluczony z analizy ze względu na zgon w pierwszej godzinie hospitalizacji na OIT i brak możliwości przeprowadzenia diagnostyki układu hemostazy.

Ostatecznie przeanalizowano dokumentację medyczną dziewięciu pacjentów od momentu przyjęcia do szpitala do czasu wypisania z OIT lub zgonu. Jeden chory został przyjęty z izby przyjęć, a pozostali byli wcześniej hospitalizowani na zachowawczych oddziałach zakaźnych WSzZ. Decyzję o przyjęciu pacjentów na OIT WSzZ podejmowano na podstawie kryteriów opisanych w protokole kwalifikacji na OIT opracowanym przez krajowego konsultanta w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii.

Wszyscy pacjenci przyjęci na OIT prezentowali niewydolność oddechową, spełniali kryteria ARDS według definicji berlińskiej [8] i wymagali inwazyjnej wentylacji mechanicznej, którą prowadzono zgodnie z zaleceniami ARDSNet [9].

W trakcie leczenia stosowano różne schematy analgosedacji przy zastosowaniu propofolu, midazolamu, fentanylu i deksmedetomidyny. W przypadku wystąpienia niewydolności układu krążenia prowadzono wlewy dożylne amin katecholowych (noradrenalina, dobutamina, adrenalina).

Analizie poddano parametry demograficzne, kliniczne, laboratoryjne oraz czas hospitalizacji poprzedzający przyjęcie na OIT.

W pierwszej dobie hospitalizacji na OIT rutynowo wykonywano panel badań laboratoryjnych obejmujący m.in. morfologię, biochemię i koagulogram. Oceniając profil hemostatyczny pacjentów, szczegółowej analizie poddano:

- liczbę płytek krwi,
- stężenie fibrynogenu,
- PT, APTT oraz INR,
- stężenie D-dimeru.

Do oceny ciężkości stanu pacjentów przyjmowanych na OIT zastosowano skale prognostyczne SAPS II i APACHE II oraz skalę oceny niewydolności narządowej SOFA z wykorzystaniem kalkulatorów skonfigurowanych w systemie Optimed.

Metodologia oceny zaburzeń hemostazy przy przyjęciu na OIT wraz z określeniem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych

Statystycznie najczęstszą koagulopatią, obok małopłytkowości, u pacjentów z sepsą na OIT jest DIC [10]. W zaawansowanej postaci jest to ogólnoustrojowa, niekontrolowana aktywacja układu krzepnięcia prowadząca do rozwoju niewydolności wielonarządowej w wyniku zaburzeń ich perfuzji [11].

Do oceny występowania DIC w analizowanej grupie chorych z zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 autorzy wykorzystali skalę zaproponowa-

TABELA 1. Punktowy algorytm rozpoznania ostrego rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC) [12–14]

Parametr	0 punktów	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Liczba płytek krwi (G L^{-1})	> 100	> 50, ale ≤ 100	≤ 50	
Stężenie D-dimeru (ng mL^{-1})	w normie		umiarkowany wzrost (400–4000)	znaczny wzrost (> 4000)
Przedłużony czas protrombinowy (s)	o < 3 s	o ≥ 3 s, ale < 6 s	o ≥ 6 s	
Stężenie fibrynogenu (g L^{-1})	> 1	≤ 1		

Rozpoznanie ostrego DIC: ≥ 5 punktów przy jednoczesnym stwierdzeniu wystąpienia czynnika wywołującego (np. sepsa).

ną w 2009 r. przez *International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (tabela 1).

Iba i wsp. w 2017 r. zaproponowali na podstawie analizy 1498 pacjentów nową definicję wczesnej koagulopatii w przebiegu sepsy [15]. Według autorów tej pracy etapem pośrednim między początkową aktywacją układu krzepnięcia w przebiegu zakażenia a ostrym, pełnoobjawowym DIC jest koagulopatia wywołana sepsą (*sepsis-induced-coagulopathy* – SIC). Przyjętą definicję można odnaleźć w pracach innych autorów w kolejnych latach [11, 16].

W skali SIC oprócz wyniku INR oraz liczby płytek krwi uwzględniono wynik zmodyfikowanej skali SOFA, która obejmuje ocenę układu oddechowego, krążenia, wątroby i nerek. W przypadku dysfunkcji każdego z nich przydzielany jest jeden punkt, jednak nie więcej niż dwa punkty w sytuacji stwierdzenia niewydolności dwóch lub więcej układów. W związku z powyższym uzyskanie maksymalnej wartości punktowej w zmodyfikowanej skali SOFA nie pozwala na rozpoznanie SIC (cztery punkty lub więcej). Warunkiem koniecznym jest więc współwystępowanie niewydolności narządowej ze zmianami wartości INR i płytek krwi [15]. Kryteria rozpoznania SIC przedstawiono w tabeli 2.

Niezależnie od etiologii oraz umiejscowienia zakażenia hospitalizacja na OIT wiąże się ze wzmożonym ryzykiem występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych [17]. W związku z powyższym u każdego pacjenta przyjmowanego na OIT do określenia powyższego ryzyka wykorzystano rutynowo stosowaną skalę padewską (tabela 3).

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu polskojęzycznej wersji programu Statistica 13.0 (Tibco, Palo Alto, USA). Statystyka opisowa została użyta w celu podsumowania danych. Zastosowano test Shapiro-Wilka do weryfikacji normalności rozkładu. Zmienne kategoryczne zostały przedstawione przy użyciu liczb i procentów.

WYNIKI

Przeanalizowano wyniki badań laboratoryjnych dziewięciu pacjentów (siedmiu mężczyzn i dwie kobiety w wieku 27–84 lat). Dokładna charakterystyka pacjentów poddanych analizie została przedstawiona w tabeli 4.

W analizowanej grupie wszyscy pacjenci wymagali inwazyjnej wentylacji mechanicznej, a siedmiu chorych ze względu na niewydolność krążenia otrzymywało ciągły wlew katecholamin.

W skali padewskiej wszyscy pacjenci uzyskali 5 punktów i więcej, co wskazywało na wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Najniższy wynik uzyskało dwóch z trzech pacjentów, którzy przeżyli (tabela 5).

TABELA 2. Punktowy algorytm rozpoznania koagulopatii wywołanej sepsą (SIC) [15]

Parametr	0 punktów	1 punkt	2 punkty
INR	≤ 1,2	1,21–1,4	> 1,4
Liczba płytek krwi (G L^{-1})	≥ 150	100–149	< 100
Zmodyfikowana skala SOFA	0	1	≥ 2

Rozpoznanie SIC: całkowita punktacja ≥ 4 punkty oraz INR + płytki krwi > 2 punktów.

TABELA 3. Skala padewska stosowana do oceny ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego u pacjentów hospitalizowanych, leczonych zachowawczo [18]

Parametr	Punktacja
Czynna choroba nowotworowa	3
Przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchownych)	3
Unieruchomienie	3
Rozpoznana trombofilia	3
Niedawny (< 1 miesiąca) uraz lub zabieg chirurgiczny	2
Wiek ≥ 70 lat	1
Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1
Świeży zawał serca lub udar niedokrwienny mózgu	1
Ostre zakażenie lub choroba reumatyczna	1
Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m^{-2})	1
Leczenie hormonalne	1

Do stwierdzenia wysokiego ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych konieczne jest uzyskanie ≥ 4 punktów.
ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Wypełnienie kryteriów ostrego DIC

U większości pacjentów liczba PLT utrzymywała się w górnej granicy wartości referencyjnej. Żaden pacjent nie prezentował przy przyjęciu na OIT ciężkiej małopłytkowości (< 50 G L^{-1}). Trombocytopenia łagodna (100–150 G L^{-1}) wystąpiła tylko u jednego pacjenta w pierwszej dobie pobytu na OIT. Przez cały czas hospitalizacji na OIT nie stwierdzono trombocytopenii u żadnego z trzech pacjentów, którzy przeżyli (rycina 1A).

Wszyscy pacjenci przy przyjęciu na OIT prezentowali zwiększone (> 500 ng mL^{-1}) stężenie D-dimeru, które uległo normalizacji u jednego pacjenta w 10. dobie hospitalizacji (rycina 1B). Znaczny wzrost (> 4000 ng mL^{-1}) zaobserwowano u większości pacjentów. Wartości tej nie osiągnął żaden z trzech pacjentów, którzy przeżyli i zostali wypisani z OIT (rycina 1B).

Istotne wydłużenie PT o 3 sekundy powyżej górnej granicy wartości referencyjnej obserwowano u dwóch pacjentów w pierwszej dobie hospitalizacji na OIT (rycina 1C).

U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano hipofibrynogenemii (rycina 1D) stanowiącej typową składową obrazu koagulopatii ze zużycia występującą w ostrym DIC.

Analiza wyników badań w grupie chorych objętych obserwacją nie pozwoliła na podstawie ustalonych kryteriów na rozpoznanie ostrego DIC (tabela 5).

TABELA 4. Charakterystyka pacjentów przyjmowanych na OIT Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie

Pacjent	Wiek	Płeć	Doba hospitalizacji w chwili przyjęcia na OIT	WBC (G L^{-1})	Hb (g dL^{-1})	PCT (ng mL^{-1})	CRP (µg L^{-1})	IL-6 (pg m^{-1})	Mocznik (mmol L^{-1})	Kreatynina (mmol L^{-1})	Kwas mlekowy (mmol L^{-1})
1	50	M	2	12,8	12,8	0,36	241	134,8	2,25	60	1,82
2	67	M	2	10,4	14,4	0,52	70	130,1	28,33	136	2,1
3	84	M	1	12,6	12,3	0,39	347	51,9	14,55	103	2,86
4	27	M	2	5,7	12,1	1,09	374	298,9	4,41	81	1,57
5	76	M	4	2,6	9,8	0,37	173	32,4	6,59	109	0,81
6	76	M	5	12,1	13,1	0,06	26	2437	6,7	66	2,11
7	84	K	6	8,8	12,6	0,23	185	343,6	5,87	63	3,46
8	79	K	8	16,8	16,3	0,45	33	14730	5,39	75	3,19
9	79	M	3	10,9	10,5	0,26	255	104,2	5,13	60	1,85

Wypełnienie kryteriów SIC

W chwili przyjęcia na OIT żaden pacjent nie spełniał kryterium rozpoznania SIC, pomimo uzyskania przez większość pacjentów maksymalnej punktacji w zmodyfikowanej skali SOFA (tabela 5). Wynika to z faktu, że zmianom narządowym nie towarzyszyły adekwatne odchylenia w badaniach laboratoryjnych układu krzepnięcia. Obok niewydolności oddechowej obecnej u wszystkich przyjmowanych pacjentów najczęściej stwierdzano niewydolność układu krążenia.

DYSKUSJA

Osoby w zaawansowanym stadium COVID-19 wymagające hospitalizacji na OIT charakteryzują się postępującą niewydolnością oddechową, która w krótkim czasie przyjmuje postać ciężkiego ARDS. Obserwacje kliniczne przebiegu COVID-19 w połączeniu z wynikami badań laboratoryjnych pozwoliły na powiązanie zaburzeń wymiany gazowej w płucach z koagulopatią, co potwierdziły wyniki badań autopsyjnych. Jedną z kluczowych manifestacji była obecność mikrozatorów w krążeniu płucnym [7, 11]. W związku z powyższym ocena ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych wraz z dokładnym monitorowaniem układu krzepnięcia stała się istotnym elementem w procesie diagnostyki i leczenia pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2.

Analiza wyników badań laboratoryjnych pacjentów hospitalizowanych na OIT WSzZ wykazała, że głównym zaburzeniem w układzie krzepnięcia jest duże stężenie D-dimeru i fibrynogenu. Wyniki tych parametrów wykraczały poza górną granicę wartości referencyjnych odpowiednio u 100% i 77% pacjentów. Wyniki te są zgodne z doniesieniami innych autorów opisujących występowanie koagulopatii u chorych na COVID-19 [6, 11].

Oceniana grupa pacjentów w trakcie hospitalizacji na OIT prezentowała prawidłową lub tylko nieznacznie obniżoną liczbę płytek krwi, co jest zgodne z zaprezentowanymi przez Maquet i wsp. wynikami analizy europejskiej populacji, w której przedstawiono dane 263 chorych na COVID-19. Trombocytopenię, głównie postać łagodną, zaobserwowano jedynie u 24,9% z nich [19].

Wyniki te stoją w sprzeczności z wczesnymi doniesieniami pochodzącymi z obserwacji pacjentów z COVID-19 leczonych w Chinach, wskazujących na znacznie częstsze występowanie małopłytkowości (do 72,7%) [20, 21].

Trudno jest wytłumaczyć opisywane rozbieżności. Jedną z możliwych hipotez jest ta, że doniesienia autorów chińskich odnoszą się do początków 2020 r., kiedy to ze względu na wczesną fazę pandemii wiedza na temat diagnostyki i postępowania była ograniczona, a rozpoznanie następowało później i dotyczyło pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium choroby oraz wtórnej do niej koagulopatii, niejednokrotnie gdy spełniali już kryteria pełnoobjawowego ostrego DIC. Podobne różnice w wynikach badań populacji chińskiej i europejskiej opisywano również w odniesieniu do wydłużenia czasu krzepnięcia, w szczególności PT [2, 22].

Można zatem założyć, że w kolejnych miesiącach epidemii SARS-CoV-2, dzięki wiedzy i zdobytemu doświadczeniu, możliwe było wcześniejsze rozpoznawanie i wdrażanie wielokierunkowej terapii (powszechna profilaktyka przeciwzakrzepowa, leczenie przeciwwirusowe i przeciwzapalne), co doprowadzało do ograniczenia występowania nasilonej koagulopatii ze zużycia, charakterystycznej dla ostrego DIC występującego w przebiegu niewydolności wielonarządowej u chorych z septycznymi powikłaniami COVID-19.

Brak powszechnie występującej trombocytopenii oraz wydłużenia PT w analizowanej grupie spowodowały, że koncepcja, według której koagulopatia pacjentów z COVID-19 przyjmuje formę SIC, również nie znalazła potwierdzenia.

TABELA 5. Uzyskana punktacja w analizowanych skalach przy przyjęciu na OIT oraz wystąpienie zgonu w grupie badanej

Pacjent	DIC	SIC			Skale				Zgon w trakcie hospitalizacji na OIT
	Punktacja wg ISTH	Zmodyfikowana SOFA	Punktacja INR + PLT	Łączny SIC SCORE	Padewska	APACHE	SAPS II	SOFA	
1	2	2	0	2	5	11	33	9	nie
2	2	2	1	3	6	15	46	10	tak
3	4	1	2	3	6	11	43	10	tak
4	2	2	1	3	5	13	24	10	nie
5	2	2	0	2	8	17	31	8	tak
6	2	2	0	2	9	16	35	12	nie
7	3	2	1	3	8	19	38	9	tak
8	2	2	0	2	6	19	37	10	tak
9	3	2	2	4	7	10	33	10	tak

SOFA (*Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*) – skala niewydolności narządów związana z sepsą, SIC SCORE (*Sepsis-Induced Coagulopathy*) – koagulopatia indukowana sepsą, APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SAPS II – Simplified Acute Physiology Score

Podejmując próbę podsumowania obserwowanych zaburzeń, można podstawić tezę, że znacznie częściej niż z ostrym DIC lub SIC u pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 możemy mieć do czynienia z nieobserwowanym dotąd wzorcem koagulopatii. W opublikowanej w czerwcu 2020 r. w „Critical Care" pracy Iba i wsp. określili zmiany układu hemostazy obserwowane w tej grupie pacjentów jako koagulopatię związaną z COVID-19 (*COVID-19-associated coagulopathy* – CAC). Charakterystycznymi elementami CAC są [11, 23]:

- obecność dużego stężenia D-dimeru i fibrynogenu,
- brak istotnego wydłużenia czasów krzepnięcia,
- brak ciężkiej małopłytkowości,
- dominacja powikłań zakrzepowo-zatorowych nad krwotocznymi.

Według aktualnych danych powikłania zakrzepowo-zatorowe można zaobserwować u 16–49% pacjentów z COVID-19 przyjmowanych na OIT [24]. Dlatego też istotne znaczenie ma zapewnienie optymalnej terapii przeciwkrzepliwej, co znajduje odzwierciedlenie w obecnie obowiązujących wytycznych i zaleceniach diagnostyki i leczenia chorych na COVID-19 [25, 26].

Uzyskane w badanej grupie pacjentów wyniki oceny w skali padewskiej wskazują na wysokie ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Powyższe obserwacje są zbieżne z doniesieniami innych autorów opisujących występowanie prozakrzepowego profilu hemostatyczego u pacjentów z COVID-19 [27–29]. Na tej podstawie opracowano schematy terapeutyczne obejmujące wczesną i powszechną profilaktykę przeciwzakrzepową [30, 31].

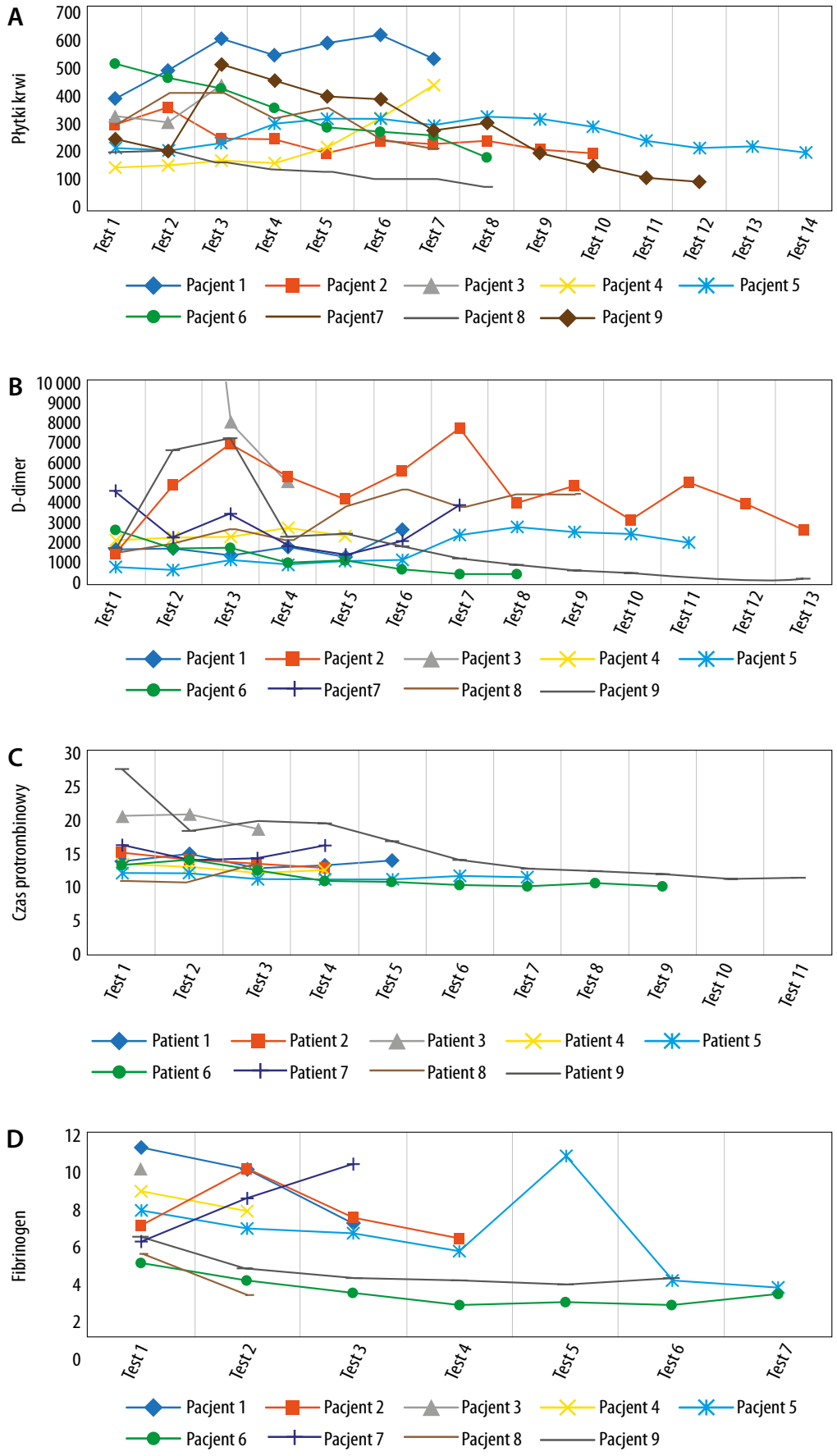
Jednak według Klok i wsp. pomimo zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych u wszystkich pacjentów z COVID-19 częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wyniosła aż 31% [32].

Wyjaśnieniem mogą być wyniki analizy Tang i wsp., według których stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych przekłada się na zmniejszenie 28-dniowej śmiertelności jedynie w grupie najciężej chorych (D-dimer > 6-krotność górnej granicy normy) [31]. Można zatem wnioskować, że w pozostałej grupie pacjentów leczenie heparynami nie ograniczało śmiertelności.

Przy przyjęciu tak wysokich wartości stężenia D-dimeru jako jedynego wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego stosowanie tej terapii byłoby ograniczone do wąskiej grupy pacjentów. Potwierdzają to pośrednio wyniki naszego badania, w którym tylko trzech chorych przy przyjęciu na OIT spełniałoby powyższe kryterium.

Na podstawie analizy aktualnego piśmiennictwa dotyczącego postępowania z pacjentami z COVID-19 można zauważyć, że brakuje kompleksowego i powszechnie zaakceptowanego schematu postępowania mającego na celu ograniczenie wpływu powikłań zakrzepowo-zatorowych na przebieg kliniczny zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Obecnie trwają m.in. badania oceniające skuteczność powszechnego zastosowania leczniczych dawek heparyn drobnocząsteczkowych, leków fibrynolitycznych czy antytrombiny III, jednak na ich jednoznaczne wyniki na dużych populacjach pacjentów musimy jeszcze poczekać [33–35].

Niniejsza praca ma liczne ograniczenia. Ze względu na retrospektywny charakter oraz relatywnie małą grupę pacjentów jej wyniki nie stanowią źródła informacji istotnego dla ewentualnej modyfikacji dotychczasowych lub opracowania nowych schematów terapeutyczno-leczniczych. Potwierdza natomiast doniesienia o występowaniu u chorych na COVID-19 hospitalizowanych na OIT nowo zdefiniowanego fenotypu koagulopatii, jaką jest CAC. Jest również, według wiedzy autorów, pierwszą próbą scharakteryzowania profilu hemostatycznego pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych na OIT w populacji polskiej.



RYCINA 1. **A**) Kolejne oznaczenia liczby płytek krwi w trakcie hospitalizacji na OIT u każdego pacjenta. **B**) Kolejne oznaczenia stężenia D-dimeru w trakcie hospitalizacji na OIT u każdego pacjenta. **C**) Kolejne oznaczenia czasu protrombinowego w trakcie hospitalizacji na OIT u każdego pacjenta. **D**) Kolejne oznaczenia stężenia fibrynogenu w trakcie hospitalizacji na OIT u każdego pacjenta

WNIOSKI

Profil hemostatyczny pacjentów leczonych z powodu zapalenia płuc wywołanego zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 wykazuje złożony obraz diagnostyczno-kliniczny, który przed epidemią nie był opisywany. Nie da się go przyporządkować jednoznacznie do powszechnych u pacjentów z sepsą obrazów DIC czy SIC.

Wobec wciąż niepełnej wiedzy na temat patofizjologii koagulopatii należy stosować się do obowiązujących rekomendacji, które zalecają regularne monitorowanie układu krzepnięcia, z uwzględnieniem D-dimeru, fibrynogenu, PT i płytek krwi oraz powszechnego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [30, 36].

Otwarte pozostaje pytanie, czy obserwowane zmiany w układzie hemostazy są jedynie konsekwencją ciężkiej, uogólnionej reakcji zapalnej czy wynikają także ze specyficznych właściwości wirusa SARS-CoV-2.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania: brak.
2. Konflikt interesów: brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Aggarwal M, Dass J, Mahapatra M. Hemostatic abnormalities in COVID-19: an update. Indian J Hematol Blood Transfus 2020; 36: 1-11. doi: 10.1007/s12288-020-01328-2.
2. 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: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
3. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. Thromb Haemost 2020; 120: 998-1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018.
4. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost 2020; 18: 1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850.
5. Mondal S, Quintili AL, Karamchandani K, Bose S. Thromboembolic disease in COVID-19 patients: a brief narrative review. J Intensive Care 2020; 8: 70. doi: 10.1186/s40560-020-00483-y.
6. Zhou F, Yu T, Du R, 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: 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
7. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis 2020; 50: 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
8. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA 2012; 307: 2526-2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
9. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1301-1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
10. Van der Linden T, Souweine B, Dupic L, Soufir L, Meyer P. Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded). Ann Intensive Care 2012; 2: 42. doi: 10.1186/2110-5820-2-42.
11. Windyga J. COVID-19 a zaburzenia hemostazy. Med Prakt 2020; 7-8: 59-68.
12. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current pathological and laboratory considerations in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Ann Lab Med 2016; 36: 505-512. doi: 10.3343/alm.2016.36.6.505.
13. Patel P, Walborn A, Rondina M, Fareed J, Hoppensteadt D. Markers of inflammation and infection in sepsis and disseminated intravascular coagulation. Clin Appl Thromb 2019; 25: 1-6. doi: 10.1177/1076029619843338.
14. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 2009; 145: 24-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
15. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. BMJ Open 2017; 7: e017046. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
16. Ding R, Wang Z, Lin Y, Liu B, Zhang Z, Ma X. Comparison of a new criteria for sepsis-induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Haemostasis disseminated intravascular coagulation score in critically ill patients with sepsis 3.0. Blood Coagul Fibrinolysis 2018; 29: 551-558. doi: 10.1097/MBC.0000000000000755.
17. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191: 145. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
18. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010; 8: 2450-2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
19. Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, Moulis G. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. Br J Haematol 2020; 190: bjh.16950. doi: 10.1111/bjh.16950.
20. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18: 1469-1472. doi: 10.1111/jth.14848.
21. Jiang S, Huang Q, Xie W, Lv C, Quan X. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. Br J Haematol 2020; 190: e29-33. doi: 10.1111/bjh.16817.
22. Long H, Nie L, Xiang X, et al. D-dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. Biomed Res Int 2020; 2020: 6159720. doi: 10.1155/2020/6159720.
23. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Crit Care 2020; 24: 360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.
24. The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. Lancet Haematol 2020; 7: e425. doi: 10.1016/S2352-3026(20) 30151-4.
25. COVID-19 Treatment Guidelines. Available at: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/ (Accessed: 22.10.2020).
26. Kosior DA, Undas A, Kope G, et al. Guidance for anticoagulation management in venous thromboembolism during the coronavirus disease 2019 pandemic in Poland. Kardiol Pol 2020; 78: 642-646. doi: 10.33963/KP.15425.
27. Gris JC, Perez-Martin A, Quéré I, Sotto A. COVID-19 associated coagulopathy: The crowning glory of thrombo-inflammation concept. Anaesth Crit Care Pain Med 2020; 39: 381-382. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.013.
28. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020; 135: 2033-2040. doi: 10.1182/BLOOD.2020006000.
29. Cavallieri F, Marti A, Fasano A, et al. Prothrombotic state induced by COVID-19 infection as trigger for stroke in young patients: a dangerous association. ENeurologicalSci 2020; 20. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100247.
30. AOTMiT. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2. 2020. Available at: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/2020.04.25_zalecenia-covid19_v1.11.pdf (Accessed: 22.10.2020).
31. 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: 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
32. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191: 145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
33. Steroids and unfractionated heparin in critically-ill patients with pneumonia from COVID-19 infection. A multicenter, interventional, randomized, three arms study design. Clin Trials Regist 2020. Available at: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001921-30 (Accessed: 22.10.2020).
34. Effect of anticoagulation therapy on clinical outcomes in COVID-19 (COVID-PREVENT). Clin Trials Regist 2020. Available at: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002282-33 (Accessed: 22.10.2020).
35. Pilot study of antithrombin as prophylaxis of acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. Clin Trials Regist 2020. Available at: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001659-42 (Accessed: 22.10.2020).
36. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18: 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.