Dopady infekce Covid-19 na krevní destičky a koagulaci krve, fibrinogen a D-dimer

PharmDr. Milan Krajíček,
K2pharm s.r.o., Opava

ÚVOD

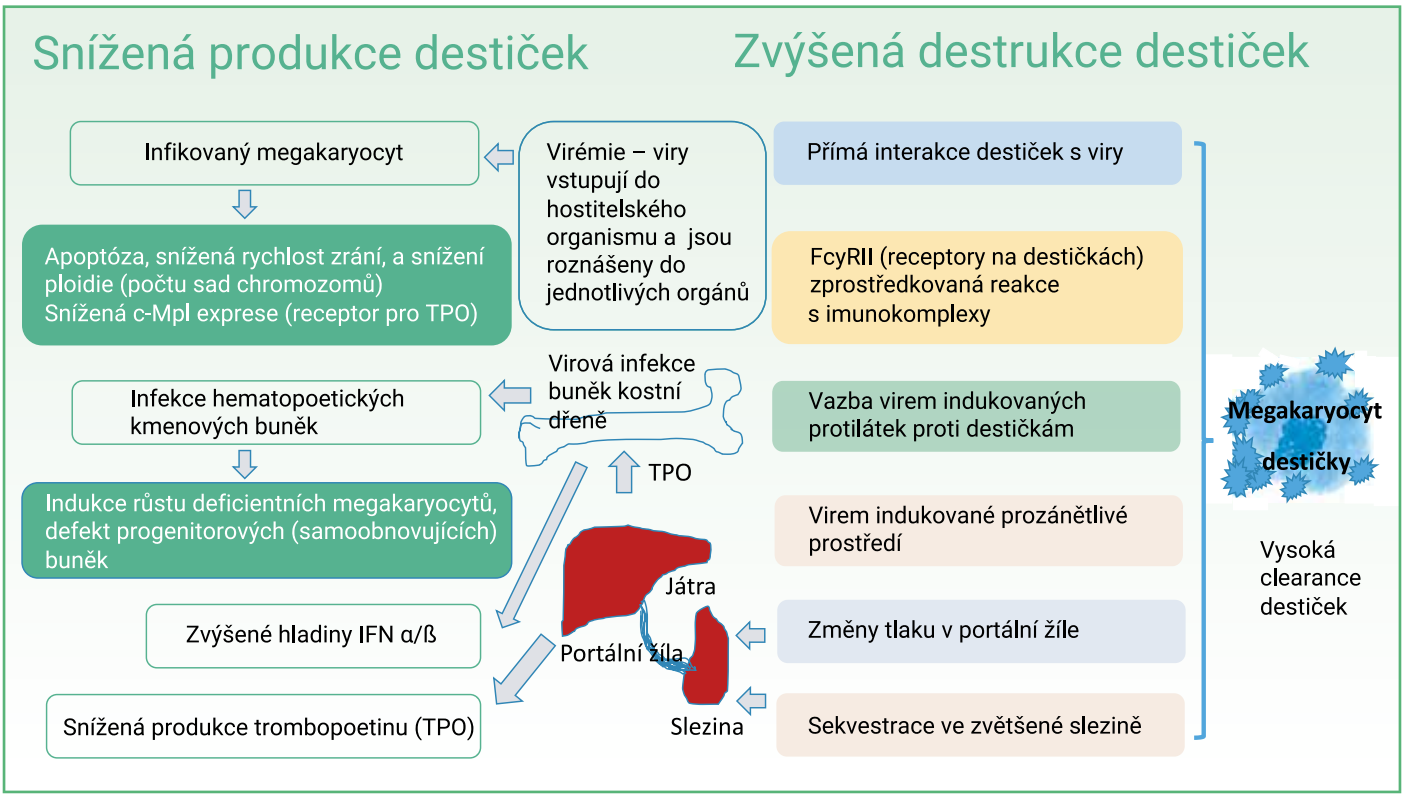
Koronaviry SARS-CoV-2 způsobují spektrum postižení. U některých pacientů se vyvine závažný prozánětlivý stav s mírnou až těžkou trombocytopenií (snížení počtu krevních destiček) s následnou koagulopatií. Přitom se zdá, že samotný virus SARS-CoV-2 nemá vlastní prokoagulační účinky, koagulopatie je pravděpodobně důsledkem hluboké zánětlivé reakce na Covid-19 a aktivace či poškození endotelu. Trombocytopenie byla prokázána po virových infekcích také u dětí, ale ty se obvykle zcela uzdraví bez léčby. U dospělých je porucha často dlouhodobá. Nedávné práce dokonce prokázaly, že protein SARS-CoV-2 Spike může vyvolat produkci protilátek, které mohou zkříženě reagovat s lidským trombopoetinem. Zkušenosti mnoha pracovišť ukazují na možnou velmi účinnou adjuvantní léčbu s pomocí N-acetylcysteinu.

TROMBOCYTOPENIE JE U VĚTŠINY VIROVÝCH INFEKCÍ BĚŽNÁ

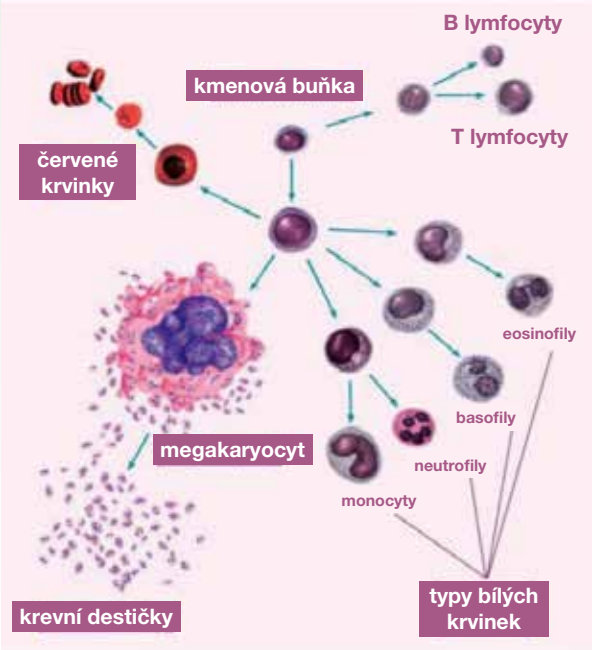
Z minulosti víme, že jsou virová onemocnění obecně spojena s trombocytopenií. Zatímco v pozdějších stádiích virové infekce je pozorována hypoproliferativní trombocytopenie, rychlý vývoj trombocytopenie v reakci na virové infekce je obecně zprostředkován zvýšenou clearance/destrukcí krevních destiček. Krevní destičky mohou být aktivovány komplexy virový antigen-protilátka nebo zánětlivými reakcemi infikovaného.

Aktivované krevní destičky jsou snadněji odstraňovány z oběhu retikuloendotelovým systémem. Mnohé viry mohou také interagovat s megakaryocyty (velké mnohojaderné buňky v kostní dřeni, které odštěpují ze své cytoplazmy krevní destičky), a snižovat tak tvorbu krevních destiček.

Krevní destičky hrají důležitou roli v zánětlivé signalizaci i v infekční odpovědi. Díky kombinaci trombotických a imunitních funkcí mohou krevní destičky pomoci s reakcí na potenciální infekční agens k zabránění invaze mikroorganismů. Krevní destičky jsou dokonce schopné pohltit a agregovat patogeny, ale jejich mikrobiální zabíjecí potenciál je velmi omezený. Interakce mezi endotelovými buňkami, krevními destičkami a leukocyty hrají zásadní roli v prokoagulačním účinku u virových infekcí. Trombocytopenie, sekrece krevních destiček a interakce s leukocyty mohou mít u virových infekcí buď škodlivé, nebo ochranné imunitní důsledky.



Vznik krevních destiček za fyziologických podmínek

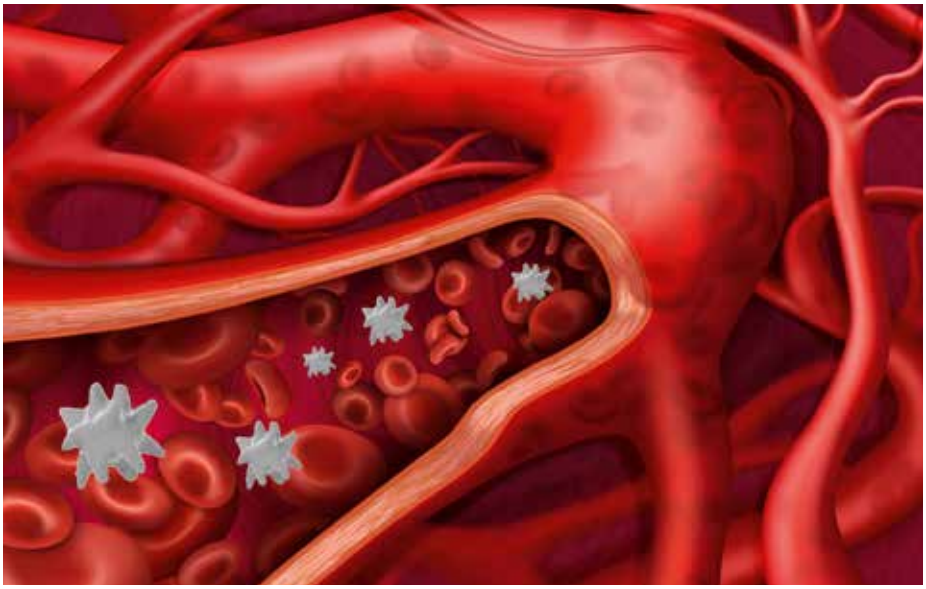


Megakaryocyt je velká buňka, z níž se olupují krevní destičky. Vzniká z hematopoetické kmenové buňky a dosahuje velikosti 40–150 mikrometrů. Jádra megakaryocytů mají laločnatý tvar a obsahují mnohokrát zmnoženou genomovou DNA (nejčastěji 16×). Při dozrání vysouvají své výběžky do sinusoid kostní dřeně. Při přestupu přes stěnu kapilár dochází k masívnímu odštěpování fragmentů, které se uvolňují do krve. Celý proces trvá asi 7 – 14 dnů (v průměru 10 dnů). Z každého megakaryocytu se odštěpí asi 4.000 fragmentů - krevních destiček.

Krevní destičky sice přispívají k integritě bazální bariéry alveolárních kapilár, ale mohou také přispět k poranění plic u celé řady plicních poruch a syndromů. Agregáty krevních destiček a leukocytů a interakce destiček a endotelu zřejmě hrají roli v patogenezi akutního poškození plic (nejčastěji ověřeno na zvířecích modelech). Například u horečky dengue způsobuje IL-1β z krevních destiček zvýšenou endoteliální permeabilitu.

Bylo navrženo několik mechanismů trombocytopenie související s Covid-19. Velmi pravděpodobně je hlavní příčinou nadměrná tvorba radikálů kyslíku (ROS) a dusíku (RNS).

Nadměrné generování ROS/RNS nebo nedostatečná kapacita zachycování antioxidantů vede k nevyváženému redoxnímu stavu. Poměr redukovaného a oxidovaného glutathionu (GSH/GSSG) představuje dobrý ukazatel stavu oxidačního stresu a nižší poměr znamená vyšší úroveň oxidačního stresu. Tento marker je významně vyšší u zdravých kontrol než u pacientů s trombocytopenií. A také je tato hodnota u pacientů s chronickou trombocytopenií nižší než u pacientů s akutní trombocytopenií. Trvalý oxidační stres způsobuje peroxidaci lipidů, tvoří se reaktivní aldehydy, což dokazuje zvýšená hladina MDA (malondialdehydu) v plazmě pacientů s trombocytopenií ve srovnání s kontrolami. Postranslační modifikace proteinů, v důsledku buď přímé oxidace aminokyselinových zbytků, nebo nepřímé oxidace přidáním aldehydů, probíhá ve formě karbonylace proteinů (pozn.: I toto je důvod k odmítání alkoholu jak u probíhající infekce, tak při/po vakcinaci, metabolity alkoholu jsou toxické reaktivní aldehydy).



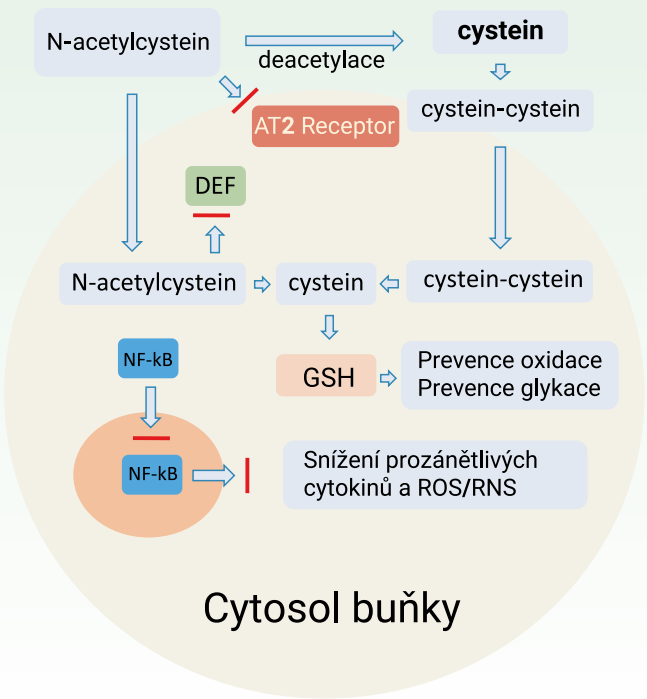
D-DIMER U INFEKCE COVID-19

Vyšetření koncentrace D-dimerů je laboratorním koagulačním testem, který se používá pro zjištění a monitorování hyperkoagulačních stavů - nadměrného srážení krve. Po vytvoření sraženiny vždy následuje aktivace procesu jejího odbourávání - fibrinolýza, a dochází k uvolňování D-dimerů do krevního oběhu.

Pacienti hospitalizovaní pro infekci Covid-19 mají obvykle zvýšené hladiny fibrinogenu a D-dimeru. D-dimery pravděpodobně odrážejí trombózu plicního cévního řečiště jako důsledek aktivace koagulace viremií a cytokinovou bouří. Dočasně rostoucí hladiny D-dimeru indikují progresivní závažnost infekce Covid-19 a lze je použít jako prediktor toho, že bude zapotřebí agresivnější kritické péče. U pacientů, kteří mají D-dimer > 2,5 µg/ml, lze předpokládat krvácení, trombózu, kritický stav a vysoké riziko úmrtí.

ADJUVANTNÍ LÉČBA

Určitou naději představuje podávání



Schematické znázornění možných účinků N-acetylcysteinu na infekci SARS-CoV-2. N-acetylcystein může inhibovat obalový protein a špičkový S protein viru, snížit vazbu receptoru angiotensinu II (AT2Receptor), inhibovat enzym konvertující angiotensin (ACE), indukovat syntézu endogenního glutathionu (GSH), která je spojena se zvýšeným antioxidačním účinkem účinek a sníženou glykaci intracelulárních proteinů a zabraňují nukleární translokaci NF-kB, která potlačuje produkci prozánětlivých mediátorů a cytokinů.

rozumných dávek vitaminu C (kyseliny askorbové) a vyšších dávek N-acetylcysteinu. U těžších případů je velmi dobře účinný intravenózní imunoglobulin.

N-acetylcystein je v terapeutické praxi velmi dlouho, i když pravda, v indikaci akutních a chronických onemocnění dýchacích cest, které jsou doprovázeny intenzivní produkcí hustého viskózního hlenu a obtížným vykašláváním.

Data in vitro/in vivo ukazují, že N-acetylcystein zvyšuje antioxidační kapacitu, interferuje s replikací viru a potlačuje expresi prozánětlivých cytokinů v buňkách infikovaných viry. Zjištění ze studií in vivo navíc ukázaly, že díky imunitní modulaci a protizánětlivému mechanismu, N-acetylcystein snižuje úmrtnost na zvířecích modelech myší infikovaných chřipkou. Slibné výsledky in vitro a in vivo podnítily zahájení výzkumu léčby Covid-19, včetně těžké pneumonie a syndromu akutní respirační tísně. Velkou výhodou je nízká toxicita N-acetylcysteinu, nízká cena a také doba podávání, která je velmi krátká. U pacientů s Covid-19 byla testována cesta podání inhalací, intravenózně i perorálně.

ZÁVĚR

Je jasné, že nižší počty krevních destiček jsou spojeny se zvýšenou úmrtností. Naopak zlepšení trombocytopenie u pacientů s Covid-19 může znamenat bezprostřední klinické zlepšení. Podávání N-acetylcysteinu je velmi bezpečnou a nadějnou adjuvantní terapií.

Frekvence trombocytopenie a riziko vzniků trombů a následných komplikací je ale ve skutečnosti velmi nízké. A to jak u prodělání přirozené infekce, tak po očkování vakcínami. Jedná se o méně než procento infikovaných/očkovaných. Bohužel jsou častěji postiženy ženy. Při detailním pohledu je frekvence trombocytopenie a koagulopatie u infekce Covid-19 podobná, jako u jiných virových infekcí.

Literatura
DOI: 10,1007/s11239-015-1259-6
DOI: 10.7759/cureus.15843
DOI: 10.1007/s42399-020-00521-8
DOI: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012. 02. 006
https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013. 06. 011
https://doi.org/10.1177/000992289303200510