e-ISSN 2587-3687

https://doi.org/10.52673/18570461.26.1-80.07
CZU: 628.31:556.11

MODIFICĂRI HEMOSTATICE LA PACIENȚII CU COVID-19 (Sinteza literaturii)

Doctorand **Ecatertina MANIUC**[1]
E-mail: doc.maniuc@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8548-4467
Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Serghei ȘANDRU**[2, 3]
E-mail: serghei.sandru@usmf.md
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2973-9154
Doctor în științe medicale, asistent universitar **Tatiana AMBROSII**[2, 3]
E-mail: tatiana.ambrosii@usmf.md
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7467-8821
Andrei VILIJINSCHII[3]
E-mail: andreivilijinschii@gmail.com
Doctor în științe medicale, profesor universitar **Oleg TARABRIN**[4]
E-mail: tarabrinoleg@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1649-5955
Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Jana BERNIC**[1, 2]
E-mail: jana.bernic@usmf.md
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6991-9814
Academician **Eva GUDUMAC**[1, 2]
E-mail: eva.gudumac@usmf.md
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8474-4338
[1] IMSP Institutul Mamei și Copilului
[2] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
[3] IMSP Institutul de Medicină Urgentă
[4] Universitatea Internațională Umanitară din Odessa
© 2026. Drepturile de autor aparțin autorilor. Licență: CC BY 4.0.

HEMOSTASIS CHANGES IN PATIENTS WITH COVID-19 (Literature review)

Summary. In 2020, the global COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus became a serious challenge to healthcare systems worldwide. An important feature of this virus is its tendency to affect the vascular endothelium, leading the development of endotheliitis and a range of characteristic abnormalities in the blood clotting system, including coagulopathies with increased thrombin formation, D-dimer elevation, reduced fibrinolysis, and prolonged prothrombin time. These changes in the blood clotting system represent a key aspect of the hypercoagulability pathogenesis in COVID-19. Hypercoagulability in this context is accompanied by high levels of von Willebrand factor and factor VIII, the formation of neutrophil extracellular traps, and platelet activation.
Keywords: complement system, COVID-19, D-dimer, endothelial cells, hemostasis, macrophages, thrombosis.

Rezumat. În anul 2020, pandemia globală de COVID-19, cauzată de coronavirusul SARS-CoV-2, a constituit o provocare majoră pentru sistemele de sănătate la nivel mondial. O caracteristică importantă a acestui virus este tendința sa de a afecta endoteliul vaselor de sânge, determinând apariția endoteliitei și o serie de anomalii ale sistemului de coagulare a sângelui, inclusiv coagulopatii cu formare crescută de trombină, creșterea D-dimerului, scăderea fibrinolizei și prelungirea timpului de protrombină. Aceste dereglări ale sistemului de coagulare a sângelui reprezintă un aspect-cheie al patogenezei hipercoagulabilității în COVID-19. Hipercoagulabilitatea în acest context este însoțită de niveluri ridicate ale factorului von Willebrand, ale factorului VIII, formarea de capcane extracelulare neutrofile și activarea trombocitelor.
Cuvinte-cheie: sistemul complementului, COVID-19, D-dimer, celule endoteliale, hemostază, macrofage, tromboză.

INTRODUCERE

Pandemia de coronavirus din 2019 (COVID-19), cauzată de virusul SARS-CoV-2, a reprezentat o provocare majoră pentru comunitatea medicală și pentru societate în ansamblu. De la apariția sa în decembrie 2019, infecția s-a răspândit la nivel global, cauzând milioane de îmbolnăviri și decese. Patologia a devenit subiectul unor cercetări intense, menite să clarifice patogeneza sa și să dezvolte metode de tratament eficiente [1; 2].

Una dintre caracteristicile COVID-19 este capacitatea virusului de a induce disfuncții în sistemul hemostatic, fapt care poate cauza anomalii ale parametrilor coagulării sângelui. Aceste perturbări pot avea consecințe clinice grave, precum tromboză, coagulare intravasculară diseminată, insuficiență poliorganică, care, la rândul lor, pot cauza decesul [1; 2].

Prezentul articol de sinteză are drept scop analiza sistematică și sintetizarea datelor științifice privind modificările sistemului hemostatic la pacienții cu COVID-19. Sunt examinate mecanismele moleculare și celulare implicate în apariția acestor modificări, precum și consecințele clinice și semnificația lor pentru diagnostic și tratament. O atenție deosebită se acordă metodelor de evaluare a hemostazei în contextul infecției cu SARS-CoV-2 și direcțiilor actuale și viitoare de cercetare în acest domeniu.

DISCUȚII

Odată cu declanșarea pandemiei de COVID-19, a devenit evident că virusul SARS-CoV-2 exercită un impact major nu doar asupra sistemului respirator, ci și asupra altor sisteme, inclusiv asupra sistemului hemostatic [3]. Pacienții cu forme severe de COVID-19 prezintă semne de dezvoltare a reacțiilor hiperinflamatorii, microangiopatie trombotică și sindromul SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), indicând o perturbare a funcției normale a sistemului hemostatic [4]. Studiile au demonstrat că virusul SARS-CoV-2 poate activa sistemul complementului prin calea lectinei. Activarea acestei căi este unul dintre mecanismele pe care organismul uman le utilizează pentru a combate infecțiile, mobilizând rapid forțele imunitare pentru a limita răspândirea virusului. Activarea sistemului complementului prin calea lectinei duce la formarea complexului de atac al membranei, care poate afecta starea peretelui vascular și a sistemului de coagulare. Acest complex contribuie la formarea trombilor și microtrombilor, sporind și mai mult hipercoagulabilitatea [5].

O particularitate distinctivă a virusului SARS-CoV-2, comparativ cu alte coronavirusuri, este tropismul său pronunțat pentru endoteliul vascular [3; 6]. Acest tropism se bazează pe prezența unui receptor, numit enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), pe suprafața celulelor. Receptorul ACE2 are un rol esențial în reglarea tensiunii arteriale și este larg răspândit în organism, de exemplu, în celulele epiteliale alveolare pulmonare, în enterocitele intestinului subțire și în precursorii eritrocitelor din artere [7].

Pătrunderea virusului în organism prin intermediul receptorului ACE2 determină infectarea și replicarea virală în celulele endoteliale și epiteliale. Procesul este însoțit de lezarea celulară și de eliberarea diverselor substanțe biologic active [5]. Una dintre aceste substanțe este factorul von Willebrand, care joacă un rol important în hemostază prin favorizarea aderenței trombocitelor la vasele deteriorate [8]. În paralel, activarea sistemului complementului, în special prin calea lectinei, conduce la generarea moleculelor C3a și C5a, care stimulează trombocitele și duc la activarea factorului tisular, îmbunătățind astfel procesele de coagulare a sângelui [5]. Aceste modificări ale hemostazei determină formarea trombilor atât în capilarele cele mai mici, cât și în vasele mai mari, contribuind la apariția trombozei și a microangiopatiilor [9].

SARS-CoV-2 afectează macrofagele și distruge țesuturile, ducând la formarea produselor de deteriorare a țesuturilor (DAMP – *damage-associated molecular patterns*), care sunt înghițite de macrofage. Ca urmare a activării macrofagelor, producția de chemokine, citokine inflamatorii și, într-o măsură mai mică, de citokine antiinflamatorii crește semnificativ, fiind însoțită de o amplificare bruscă a nivelurilor interleukinelor (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, IFN-γ, TNF-α etc.) [10; 11]. În faza acută a inflamației crește producția de proteine, în special de fibrinogen [8].

Eliberarea masivă de citokine în cadrul „furtunii de citokine" poate afecta monocitele, macrofagele, neutrofilele, inclusiv celulele endoteliale, contribuind la activarea sistemului de coagulare [4; 5]. Această activare implică o creștere a expresiei factorului tisular, care joacă un rol-cheie în inițierea căii extrinseci a sistemului de coagulare. Activarea factorului tisular favorizează formarea trombinei, care accelerează procesele de coagulare [5].

Creșterea agregării plachetare în timpul inflamației contribuie, de asemenea, la coagularea sporită, ducând la formarea trombilor [12]. Activarea factorului tisular, concomitent cu agregarea plachetară și coagularea crescută, inițiază formarea trombilor, leziunilor vasculare, care implică macro- și microvasculatura, hipoxia tisulară și insuficiența multiplă de organ, cu consecințe potențial letale [5].

Disfuncția endotelială amplifică acest proces prin eliberarea de microvezicule purtătoare de factor tisular și prin stimularea formării capcanelor extracelulare neutrofile (NET – *neutrophil extracellular traps*) [4]. Trombocitele activate afectează aceste capcane neutrofile, ducând la hipercoagulare suplimentară [4; 8]. NET-urile sunt structuri extracelulare formate de leucocitele neutrofile în urma procesului de NEToză, care presupune o moarte celulară programată a neutrofilelor [13]. Studiile au demonstrat că, în COVID-19, NET-urile conțin ADN extracelular și proteine, care pot contribui la tromboză [8; 13]. Studierea NET-urilor poate duce la dezvoltarea unor metode noi de tratament. Deoarece NET-urile ar putea fi asociate cu hipercoagularea și inflamația, blocarea sau reducerea formării acestora reprezintă o potențială direcție terapeutică pentru controlul trombozei și inflamației [10].

Macrofagele joacă, de asemenea, un rol important în hipercoagulare: ele formează D-dimeri prin generarea de plasmină și degradarea fibrinei. Nivelurile crescute de D-dimeri sunt frecvent observate la pacienții cu COVID-19 și pot indica tromboză și hipercoagulare, reprezentând o caracteristică distinctivă a formelor severe ale bolii. Pe lângă aceasta, macrofagele influențează și alte aspecte ale hemostazei și inflamației [4].

Creșterea generării de trombină, nivelurile ridicate de D-dimeri, reducerea activității fibrinolitice și coagularea afectată, caracterizată prin timpul de protrombină prelungit, au fost raportate în constant ca anomalii hemostatice asociate cu COVID-19 [14; 15]. Testele integrale, precum tromboelastografia (TEG), tromboelastometria rotațională (ROTEM) și trombodinamica (TD), devin din ce în ce mai importante în diagnosticul și evaluarea stării hemostatice la pacienții cu COVID-19, pe lângă testele de laborator standard, care presupun determinarea fibrinogenului și a D-dimerului [16; 17].

Utilizarea testelor integrale, în asociere cu parametrii de laborator tradiționali, optimizează diagnosticul și gestionarea aspectelor hemostatice ale COVID-19, contribuind esențial la prevenirea complicațiilor trombotice și la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului. Testele integrale oferă informații mai ample despre funcția de coagulare a sângelui, inclusiv despre viteza de formare și rezolvare a cheagurilor, precum și despre activitatea funcțională a trombocitelor [12; 17].

M. Ranucci et al., într-un studiu realizat pe pacienți adulți cu COVID-19 internați în secțiile de terapie intensivă, au evaluat tromboelastografia (TEG) și parametrii hemostatici ai acestora. Rezultatele au evidențiat o stare de hipercoagulabilitate, caracterizată prin creșterea numărului de trombocite, a nivelurilor de fibrinogen și de D-dimeri. După profilaxia anticoagulantă, s-au observat reduceri semnificative ale concentrațiilor de fibrinogen și de D-dimer. În consecință, o gestionare adecvată a terapiei antitrombotice contribuie la reducerea complicațiilor trombotice la pacienții cu COVID-19 [12].

Tromboelastografia (TEG) reprezintă un instrument valoros pentru o evaluare mai detaliată a sistemului de coagulare și pentru luarea deciziilor privind terapia antitrombotică [18]. L. Spieza și colaboratorii au aplicat tromboelastometria rotațională (ROTEM) pentru a studia sistemul de coagulare la pacienții cu forme severe de COVID-19. Studiul a arătat un timp de formare a cheagului (CFT) mai scurt în testele INTEM și EXTEM, indicând o formare mai rapidă a cheagurilor și potențialmente asociată cu hiperactivitatea sistemului de coagulare. De asemenea, s-a observat o creștere a fermității maxime a cheagului (MCF) în toți parametrii ROTEM comparativ cu lotul martor, indicând formarea unor cheaguri mai dense și stabile, asociate cu un risc crescut de hipercoagulabilitate și tromboză [17].

Cercetătorul indian G. Mohan și colaboratorii au evaluat pacienți cu forme severe de COVID-19 internați în unitatea de terapie intensivă pentru adulți, utilizând tromboelastografia pe parcursul a două săptămâni. Analiza comparativă a profilului de coagulare în trei etape distincte ale evoluției bolii a evidențiat modificări semnificative ale majorității parametrilor [19].

Rezultatele obținute prin tromboelastometrie rotațională (ROTEM) susțin existența unui profil hipercoagulabil la pacienții cu COVID-19 sever. Timpul redus de formare a cheagurilor și cheagurile mai puternice cresc riscul de tromboză și complicații trombotice [16]. Un studiu prospectiv realizat în Germania pe un lot de 27 de pacienți adulți cu COVID-19 a evidențiat, de asemenea, modificări relevante ale sistemului de coagulare [3; 16]. Rezultatele tromboelastometriei (ROTEM) indică o stare de hipercoagulabilitate la majoritatea pacienților cu COVID-19, confirmând formarea accelerată a cheagurilor și o densitate crescută a acestora. În plus, cercetătorii au observat rezistență la fibrinoliză, ceea ce înseamnă că procesul de descompunere a cheagurilor are loc mai lent decât în mod obișnuit [16]. Studiul a demonstrat, totodată, niveluri crescute ale antigenului factorului von Willebrand, factorului VIII și factorului IX, care ar putea contribui la hipercoagulabilitate. Nivelurile scăzute ale proteinei S – inhibitor al coagulării – pot accentua tendința spre hipercoagulabilitate [20; 21].

Valorile crescute ale D-dimerului, marker tipic al COVID-19, reflectă activarea sistemului de coagulare și formarea de trombi. Unii pacienți au prezentat și trombocitoză, care duce la creșterea numărului absolut de trombocite în sânge (peste 350.000/μL).

Spre deosebire de unele cercetări care au evidențiat trombocitopenie la pacienții cu forme severe de COVID-19, în studiul analizat trombocitoza a fost interpretată ca un răspuns reactiv la infecție [16]. Totodată, agregometria de impedanță nu a demonstrat o agregare trombocitară crescută [4; 8; 12].

Un element la fel de important în fiziopatologia cazurilor severe de COVID-19 îl constituie dereglarea fibrinolizei. În unele cazuri se instalează un fenomen de „oprire a fibrinolizei" (*fibrinolysis shutdown*), caracterizat prin încetinirea sau oprirea completă a procesului de fibrinoliză, care presupune descompunerea cheagurilor de fibrină din sânge. Când fibrina nu este descompusă corespunzător, se formează microtrombi în vasele sangvine mici, ceea ce poate conduce la complicații severe, precum insuficiența respiratorie, insuficiența renală sau tulburările neurologice [16].

Un studiu amplu realizat la Moscova în anul 2020, care a inclus 1.210 pacienți spitalizați cu COVID-19, a arătat că aproximativ 75% dintre aceștia prezentau hipercoagulabilitate pronunțată la momentul internării. Administrarea dozelor standard de heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) a determinat suprimarea stării de hipercoagulabilitate la majoritatea pacienților. Parametrii clasici de coagulare, precum antitrombina III (ATIII), timpul de protrombină (PT) și raportul internațional normalizat (INR) s-au dovedit a fi nesiguri pentru evaluarea modificărilor hemostazei în cursul terapiei cu HGMM.

Nivelurile de D-dimer sunt un indicator semnificativ în diagnosticul pacienților cu COVID-19, dar nu sunt eficiente în terapia cu heparină datorită efectului litic asupra trombilor și impactului asupra coagulării sângelui. Determinarea ratei de creștere a cheagurilor de fibrină folosind trombodinamica (TD) a demonstrat o sensibilitate ridicată în evaluarea eficacității terapiei cu heparină și a fost utilizată pentru a monitoriza starea pacienților cu COVID-19, în vederea ajustării terapiei anticoagulante. Rezultatele acestui studiu au subliniat importanța terapiei anticoagulante la pacienții cu COVID-19 utilizând metoda trombodinamică [18; 19; 22].

CONCLUZII

Datele analizate evidențiază importanța majoră a înțelegerii modificărilor sistemului hemostatic la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 și a impactului acestora asupra evoluției și severității bolii.

Prezența unor anomalii semnificative în sistemul de coagulare a sângelui, precum creșterea generării de trombină, niveluri crescute de D-dimer, activarea trombocitelor, formarea capcanelor extracelulare neutrofile, precum și concentrații crescute ale factorului von Willebrand și ale factorului VIII – este asociată cu riscul de complicații trombotice, care duc la afecțiuni severe și, uneori, chiar la deces.

În acest context, evaluarea precoce și gestionarea adecvată a tulburărilor de coagulare devin componente esențiale ale conduitei terapeutice la pacienții cu COVID-19. Cercetările suplimentare, axate pe gestionarea hemostazei, pot juca un rol-cheie în îmbunătățirea prognosticului pentru acești pacienți. Astfel, abordarea terapeutică a COVID-19 trebuie să fie una complexă, incluzând nu doar terapia antimicrobiană, ci și managementul atent al componentelor hemostatice, în vederea prevenirii trombozei și a complicațiilor asociate.

Articol recepționat: 28 octombrie 2025
Articol acceptat: 9 februarie 2026

BIBLIOGRAFIE

1. Lorini, F.L.; Di Matteo, Maria; Gritti, P. et al. Coagulopathy and COVID-19. European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology. 2021. Vol. 23, no. Suppl E, p. E95–E98. 10.1093/eurheartj/suab100

2. Singh, M.; Pushpakumar, S.; Yuting, Z. et al. Novel mechanism of the COVID-19 associated coagulopathy (CAC) and vascular thromboembolism, in: npj Viruses. 2023. Vol. 1, no. 1, p. 3. 10.1038/s44298-023-00003-3

3. Ackermann, M.; Verleden, S.E.; Kuehnel, M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19, in: New England Journal of Medicine, 2020. Vol. 383, no. 2, 120-128. 10.1056/NEJMOA2015432/SUPPL_FILE/NEJMOA2015432_

4. Mitchell, W.B. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury, in: Paediatric respiratory reviews, 2020. Vol. 35, p. 20-24. 10.1016/J.PRRV.2020.06.004

5. Kuznik, B.I., Khavinson, V.Kh and Linkova, N.S. COVID-19: Impact on Immunity, Hemostasis and Possible Methods of Correction, in: Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk, 2020, Vol. 51, no. 4, 51-63. 10.31857/S0301179820040037

6. Rybakova, M.G.; Karev, V.E. and Kuznetsova, I.A. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions, in: Arkhiv patologii. 2020. Vol. 82, no. 5, p. 5. 10.17116/patol2020820515

7. Namazova-Baranova, Leyla S. and Baranov, A.A. COVID-19 i deti. Pul'monologiya. 2020. Vol. 30, no. 5, 609-628. 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628-

8. Galstyan, G. M. Koagulopatiya pri COVID-19. Pul'monologiya. 2020. Vol. 30, no. 5, 645-657. 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657

9. Nakra, Natasha A.; Blumberg, Dean A.; Herrera-Guerra, Angel and Lakshminrusimha, Satyan. Mul-

ti-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. Children 2020, Vol. 7, no. 7, p. 69. 10.3390/CHILDREN7070069-

10. Makatsariya, A.D.; Grigoreva, Kristina N.; Mingalimov M.A. et al. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2020. Vol. 14, no. 2, 123-131. 10.17749/2313-7347.132

11. Alexeeva, E.I.; Tepaev, R.F.; Shilkrot, I.Y. et al. COVID-19-Induced "Cytokine Storm" – a Unique Form of Macrophage Activation Syndrome. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021. Vol. 76, no. 1, 51-66. 10.15690/vramn1410.

12. Ranucci, M.; Ballota, A.; Di Dedda, U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. 2020. Vol. 18, no. 7, 1747-1751. 10.1111/JTH.14854

13. Zuo, Y.; Yalavarthi, S.; Shi, H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI insight. 2020. Vol. 5, no. 11. 10.1172/JCI.INSIGHT.138999

14. Tang, N.; Bai, H.; Chen, X.; Gong, J.; Li, D. and Sun, Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy, in: Journal of thrombosis and haemostasis : *JTH*. 2020. Vol. 18, no. 5, 1094-1099. 10.1111/JTH.14817.

15. Tang, N.; Li, D.; Wang, X. and Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020. Vol. 18, no. 4, 844-847. 10.1111/jth.14768

16. Heinz, C.; Meibach, W.; Herrmann, Eva et al. Greater Fibrinolysis Resistance but No Greater Platelet Aggregation in Critically Ill COVID-19 Patients. Anesthesiology. 2021. Vol. 134, no. 3, 457-467. 10.1097/ALN.0000000000003685

17. Spiezia, L.; Boscolo, Annalisa; Poletto, F. et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thrombosis and haemostasis. 2020. Vol. 120, no. 6, 998-1000. 10.1055/S-0040-1710018

18. Bovt, Elizaveta; Brazhnik, V.A.; Bulanov, A.Yu et al. Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in patients with COVID-19. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2020. Vol. 99, no. 6, 62–73. 10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73

19. Gomellya, M.V.; Tatarinova, A.V.; Krupskaya, T.S. and Rychkova, L. V. COVID-19-associated coagulopathy in children and adolescents (literature review). Acta Biomedica Scientifica. 2021. Vol. 6, no. 3, 142-153. 10.29413/ABS.2021-6.3.15

20. Xu, P.; Zhou, Qi and Xu, Jiancheng. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Annals of hematology. 2020. Vol. 99, no. 6, 1205-1208. 10.1007/S00277-020-04019-0

21. Verdoni, L.; Mazza, A.; Gervasoni, Annalisa et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet (London, England). 2020. Vol. 395, no. 10239, 1771-1778. 10.1016/S0140-6736(20)31103-X

22. Tarabrin, O.A.; Scherbacov, S.S. Features of diagnosis of hemostatic disorders and optimization of infusion therapy for severe destructive pancreatitis. Emergency medicine. 2014. no. 2.57. 10.22141/2224-0586.2.57.2014.83094



Semnarea Acordului de colaborare între Academia Română și Academia de Științe a Moldovei. Chișinău, 27 august 2024.