



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ : ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ"

ΥΠΟ

ΜΥΛΩΝΑ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

Ειδικού Παθολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα:

Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας - Αιμοσφαιρινοπαθειών, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας - Αιμοσφαιρινοπαθειών, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (επιβλέπουσα)
2. Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Ελευθερία - Ελμίνα Λευκού, Αιματολόγος

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός - Κοινός Διοικητής Γενικού Νοσοκομείου Σύρου "Βαρδάκειο & Πρώιο" Γενικού Νοσοκομείου - Κ.Υ. Νάξου

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά : Infection related thromboembolic disease : Pathophysiologic mechanisms and treatment.

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Λέξεις - Κλειδιά.....	6
Abstract	7
Key Words	8
Αρκτικόλεξο	8
1. Εισαγωγή.....	12
2. Θρόμβωση και Λοίμωξη	15
2.1. Ορισμός και παράγοντες πρόκλησης της θρόμβωσης	15
2.2. Κατηγορίες Θρόμβωσης	17
2.3. Παθοφυσιολογία της θρόμβωσης	19
2.4. Θρόμβωση που προκαλείται από λοίμωξη	22
2.5. Μοντέλα θρόμβωσης που προκαλείται από λοίμωξη	26
2.5.1. Μοντέλα σήψης που προκαλούνται από ένα μικροβιακό συστατικό κυτταρικού τοιχώματος	27
2.5.2. Μοντέλο απολίνωσης και παρακέντησης δια βελόνης του τυφλού	29
2.5.3. Μοντέλα ιογενούς λοίμωξης	30
2.5.4. Μοντέλα βακτηριακής μόλυνσης	34
2.6. Υφιστάμενες και νέες θεραπευτικές μέθοδοι για τη θρόμβωση που προκαλείται από λοιμώξεις	35
2.6.1. Πήξη και Ινωδόλυση.....	37
2.6.2. Αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων	39
2.6.3. Ενεργοποίηση ουδετερόφιλων	41
3. Μεθοδολογία	43
3.1. Εισαγωγή	43
3.2. Στόχοι	43

3.3. Στρατηγική αναζήτησης και κριτήρια επιλογής.....	44
3.4. Κριτήρια PICOS.....	46
4. Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης	47
4.1. Γενικά Χαρακτηριστικά των μελετών.....	47
4.2. Ανάλυση ερευνών σύμφωνα με το ακρωνύμιο PICOS	63
5. Συμπεράσματα – Συζήτηση ευρημάτων.....	70
5.1. Παθοφυσιολογία Θρόμβωσης και Λοιμώξεων	70
5.2. Κλινικά στοιχεία από πρόσφατες μελέτες	72
5.3. Θεραπευτικές Στρατηγικές και Προσεγγίσεις Διαχείρισης	73
5.4. Μελλοντικές κατευθύνσεις	75
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	766

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η θρόμβωση συμβάλλει σημαντικά στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα παγκοσμίως, με τις λοιμώξεις να αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως βασικός παράγοντας που ενέχεται στην παθογένειά της. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση διερευνά τις πολύπλευρες αλληλεπιδράσεις μεταξύ λοίμωξης και θρόμβωσης, δίνοντας έμφαση στους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα των τρεχουσών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η σύνθεση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας υπογραμμίζει κρίσιμες γνώσεις για το πώς οι λοιμώξεις μπορούν να επισπεύσουν ή να επιδεινώσουν τις θρομβωτικές καταστάσεις.

Στόχος: Η αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέουν τις λοιμώξεις με τη θρόμβωση και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των υφιστάμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων που στοχεύουν στον μετριασμό αυτού του κινδύνου.

Μέθοδοι: Διεξήχθη μια συστηματική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Scopus, Clinical trials χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις-κλειδιά που σχετίζονται με τη λοίμωξη, τη θρόμβωση και τη σύνδεσή τους. Αρχικά, αντλήθηκαν πληροφορίες για την παρουσίαση των ερευνητικών δεδομένων επί του πεδίου παθοφυσιολογίας και θεραπείας από την έως τώρα επιστημονική έρευνα. Έπειτα, τα κριτήρια επιλογής επικεντρώθηκαν σε κλινικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία 10 χρόνια, παρέχοντας μια σύγχρονη προοπτική σχετικά με τις εξελίξεις στην κατανόηση και την αντιμετώπιση της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των συνθηκών στην καθημερινή κλινική πράξη. Τα δεδομένα από σχετικές μελέτες εξήχθησαν και συνδέθηκαν για τη δημιουργία μιας συγκεντρωτικής κατανόησης του θέματος με τη χρήση του εργαλείου PRISMA.

Αποτελέσματα: Η ανασκόπηση εντόπισε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των λοιμωδών διεργασιών και της έξαρσης των θρομβωτικών επεισοδίων. Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που προσδιορίστηκαν περιλαμβάνουν

την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών καταρρακτών, τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τις μεταβολές στις πηκτικές οδούς. Όσον αφορά τη θεραπεία, τα αντιπηκτικά και τα αντιβιοτικά διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο, αλλά η ανασκόπηση προτείνει μια ολοκληρωμένη προσέγγιση προσαρμοσμένη στον τύπο της λοίμωξης και σε συγκεκριμένα σημεία ελέγχου των παθοφυσιολογικών μονοπατιών προς τη θρόμβωση.

Συμπέρασμα: Η κατανόηση της σχέσης μεταξύ λοίμωξης και θρόμβωσης είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που αντιμετωπίζουν τόσο την αιτία όσο και την επιπλοκή. Αυτή η ανασκόπηση παρέχει μια βάση για μελλοντική έρευνα για τη διερεύνηση συγκεκριμένων λοιμογόνων παραγόντων και τις μοναδικές επιπτώσεις τους στη θρόμβωση, οδηγώντας δυνητικά σε πιο αποτελεσματικές και εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας.

Λέξεις – Κλειδιά

Θρόμβωση, τριάδα του Virchow, λοίμωξη, βακτηριακή, ιογενής, SARS-COV2, COVID 19, παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί θρόμβωσης, σήψη, ΔΕΠ, φλεγμονή, ενδοθήλιο, αντιπηκτική αγωγή

Abstract

Background: Thrombosis is a major contributor to morbidity and mortality worldwide, with infections increasingly recognized as a key factor exacerbating its pathogenesis. This systematic review explores the multifaceted interactions between infection and thrombosis, emphasizing the underlying pathophysiological mechanisms and evaluating the efficacy of current therapeutic approaches. Synthesis of the existing literature highlights critical insights into how infections can precipitate or exacerbate thrombotic conditions.

Objective: To elucidate the pathophysiological mechanisms linking infections to thrombosis and to evaluate the effectiveness of existing therapeutic interventions aimed at mitigating this risk.

Methods: A systematic search of electronic databases, including PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Scopus, Clinical trials, was conducted using specific keywords related to infection, thrombosis and their association. Initially, information was drawn for the presentation of research data in the field of pathophysiology and treatment from the scientific research so far. Selection criteria focused on studies published in the past 15 years, providing a contemporary perspective on developments in understanding and addressing the interplay between these conditions during the daily clinical practice. Data from relevant studies were extracted and linked to create a consolidated understanding of the topic using the PRISMA tool.

Results: The review identified a strong association between infectious processes and exacerbation of thrombotic events. Key pathophysiological mechanisms identified include activation of inflammatory cascades, endothelial dysfunction, and alterations in coagulation pathways. In terms of treatment, anticoagulants and antibiotics play a central role, but the review suggests a comprehensive approach tailored to the type of infection and the severity of the thrombosis tells the most.

Conclusion: Understanding the relationship between infection and thrombosis is crucial for the development of targeted therapies that address both the cause

and the complication. This review provides a foundation for future research to investigate specific infectious agents and their unique effects on thrombosis, potentially leading to more effective and personalized treatment strategies.

Key words

Thrombosis, Virchow's triad, infection, bacterial, viral, SARS-COV2, COVID19, pathophysiologic mechanisms of thrombosis, sepsis, DIC, inflammation, endothelium, anticoagulant treatment

Αρκτικόλεξο

ΔΕΠ: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη,

ΕΒΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση,

ΗΧΜΒ: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

ΙΑΕΕ: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΜΕΘ: μονάδα εντατικής θεραπείας

ΟΕΜ : οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

ΠΕ: πνευμονική εμβολή

ΣΝ: στεφανιαία νόσος

ACE-2: angiotensin-converting enzyme 2, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2

AIRD: acute infectious respiratory disease, οξεία λοιμώδης αναπνευστική νόσος

ARDS: acute respiratory distress syndrome , σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

AT: antithrombin, αντιθρομβίνη

APC: activated protein C, ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

BTK: Bruton's tyrosine kinase, κινάση τυροσίνης του Bruton

BSI: bloodstream infection, βακτηριαιμία

CAT: Calibrated Automated Thrombogram

C-LEC: C-type lectin receptor, υποδοχείς C τύπου λεκτίνης

CLP: cecal ligation and puncture, παρακέντηση/τρώση δια βελόνης του τυφλού

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

CRP: C-reactive protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

CT: computerized tomography, αξονική τομογραφία

CVT: cerebral vein thrombosis, εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση

DIC: disseminated intravascular coagulation

DOACs: direct oral anticoagulants, άμεσα δρώντα αντιπηκτικά από το στόμα

DVT: deep venous thrombosis

ETP: endogenous thrombin potential, ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης

FVIIa: factor 7a, παράγοντας πήξης 7a

GPVI: γλυκοπρωτεΐνη 6

HBV: hepatitis B virus, ιός ηπατίτιδας B

HCV: hepatitis C virus, ιός ηπατίτιδας C

HIV: human immunodeficiency virus, ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

HIFs: hypoxia-inducible factors

HSV: Herpes simplex virus, ιός απλού έρπητα

VZV: Varicella zoster virus, ιός ανεμευλογιάς – ζωστήρα

IFN-γ: interferon-γ, ιντερφερόνη-γ

IL-1: interleukin -1, ιντερλευκίνη -1

IL-6: interleukin-6, ιντερλευκίνη-6

LPS: lipopolysaccharides, λιποπολυσακχαρίτης

LRTI: lower respiratory tract infection, λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού

LVO: large vessel occlusion, απόφραξη μεγάλων αγγείων

MPO: myeloperoxidase, μυελοϋπεροξειδάση

MPs: microparticles, μικροσωματίδια

MPV: mean platelet volume, μέσος όγκος αιμοπεταλίων

MRI: magnetic resonance imaging, μαγνητική τομογραφία

Nf-κβ: nuclear factor-kappa beta, πυρηνικός παράγοντας - κάπα Β

NO : nitric oxide, μονοξείδιο του αζώτου

NETs: neutrophil extracellular traps, εξωκυττάρια παγίδες των ουδετερόφιλων

OR: odds ratio, αναλογία πιθανοτήτων

PAD-4: protein arginine deiminase 4, απιμινάση της πεπτιδυλαργινίνης 4

PAF: platelet activating factor, παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων

PAI-1: plasminogen Activator Inhibitor-1, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

PAR: protease activated receptors, υποδοχείς ενεργοποιημένους από πρωτεάση

PE : pulmonary embolism

rTFPI: recombinant tissue factor pathway inhibitor, ανασυνδυασμένος αναστολέας της του οδού ιστικού παράγοντα

rTM: recombinant thrombomodulin, ανασυνδυασμένη θρομβομοντουλίνη

rTPA: recombinant tissue-type plasminogen activator, ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου

RSV: respiratory syncytial virus, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός

RCT: randomized clinical trial, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη

SFK: SRC family kinases, οικογένεια κινασών SRC

SOFA: sequential organ failure assessment

STEC: shiga-toxin esherichia coli

SYK: spleen tyrosine kinase, τυροσινική κινάση σπληνός

TAFI: αναστολέας της ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης, thrombin-activatable fibrinolysis Inhibitor

TF: tissue factor, ιστικός παράγοντας

TGA: thrombin generation assay

TMA: thrombotic microangiopathies, θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

TNF- α : tumor necrosis factor- α , παράγοντας-άλφα νέκρωσης όγκου

TLR-4: Toll-like-receptors-4, ανάλογοι των toll υποδοχείς

VTE: venous thromboembolism, φλεβική θρομβοεμβολής

WNV: west nile virus, ιός δυτικού Νείλου

vWF: von Willebrand factor, παράγοντας von Willebrand

1. Εισαγωγή

Η θρόμβωση, ο σχηματισμός θρόμβου αίματος μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο, που εμποδίζει τη ροή του αίματος μέσω του κυκλοφορικού συστήματος, είναι μια κύρια αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Εκδηλώνεται κυρίως ως φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), η οποία περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ) και ως αρτηριακή θρόμβωση, η οποία περιλαμβάνει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΑΕΕ). Ενώ οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση περιλαμβάνουν χειρουργική επέμβαση, ακινησία, παχυσαρκία, κάπνισμα και γενετικές προδιαθέσεις, τα αναδυόμενα στοιχεία υπογραμμίζουν τις λοιμώξεις ως σημαντικό, αλλά υποτιμημένο, παράγοντα κινδύνου. Αυτή η σχέση έχει κρίσιμες επιπτώσεις τόσο για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών διεργασιών όσο και για την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που αντιμετωπίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ λοίμωξης και θρομβωτικού κινδύνου [1].

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει όλο και περισσότερο συσχετίσεις μεταξύ διαφόρων λοιμογόνων παραγόντων και αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων. Η παρουσία συστηματικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα των βακτηριακών που οδηγούν σε σήψη [2], συνδέεται άρρηκτα με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης VTE. Ομοίως, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, συμπεριλαμβανομένων αυτών που προκαλούνται από τον ιό της γρίπης [3] και του SARS-COV2 [4], έχουν αντίστοιχα συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης, υποδεικνύοντας μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ μικροβιακών παθογόνων και του συστήματος πήξης. Αυτές οι συσχετίσεις υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα διερεύνησης των υποκείμενων μηχανισμών που διευκολύνουν αυτούς τους δεσμούς, οι οποίοι είναι ζωτικής σημασίας για την επινόηση πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η παθοφυσιολογική βάση που συνδέει τις λοιμώξεις με τη θρόμβωση είναι πολύπλευρη και περιλαμβάνει άμεσους και έμμεσους μηχανισμούς. Οι άμεσες επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν την εισβολή παθογόνων ή και προϊόντων τους όπως μικροβιακές πρωτεΐνες ή τοξίνες στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα,

που οδηγούν σε τραυματισμό και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, έναν πολύ γνωστό πρόδρομο της θρόμβωσης [5]. Έμμεσα, οι λοιμώξεις μπορούν να πυροδοτήσουν μια φλεγμονώδη απόκριση που χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων τα οποία με τη σειρά τους αλληλοεπιδρούν με τα αιμοπετάλια και το ενδοθήλιο ενεργοποιώντας την πηκτική διαδικασία με την έκκριση του ιστικού παράγοντα (TF) [6]. Επίσης, ενέχονται στην απελευθέρωση κυτοκινών, οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να προάγουν μια προθρομβωτική κατάσταση. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-6 και TNF-α ρυθμίζουν την αύξηση της παραγωγής του ιστικού παράγοντα, έναν βασικό εκκινητή του καταρράκτη πήξης [7]. Αυτή η μεσολαβούμενη από κυτοκίνη επίδραση στην πήξη υπογραμμίζει τον αναπόσπαστο ρόλο της ανοσολογικής απόκρισης στην παθογένεση της θρόμβωσης που προκαλείται από λοίμωξη.

Στο πλαίσιο της θεραπείας, η διαχείριση της θρόμβωσης παρουσία λοίμωξης απαιτεί μια διαφοροποιημένη προσέγγιση που αντιμετωπίζει τόσο τα θρομβωτικά όσο και τα λοιμώδη αίτια. Τα παραδοσιακά αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη και η ηπαρίνη, θεωρούνται οι ακρογωνιαίοι λίθοι της αντιμετώπισης της θρόμβωσης [8]. Ωστόσο, η εμφάνιση των άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) έχει ανοίξει νέους δρόμους για θεραπεία, προσφέροντας οφέλη όσον αφορά την ευκολία χρήσης και τις μειωμένες απαιτήσεις παρακολούθησης [9]. Εντούτοις, η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των αντιπηκτικών και των αντιμικροβιακών θεραπειών, ιδιαίτερα των αντιβιοτικών και των αντιικών φαρμάκων, παρουσιάζει μια πολύπλοκη κλινική πρόκληση [10]. Αυτό περιπλέκεται περαιτέρω από την ανάγκη εξισορρόπησης της αντιπηκτικής αποτελεσματικότητας με τον κίνδυνο αιμορραγίας [11], ο οποίος αυξάνεται σε ορισμένους τύπους λοιμώξεων [12].

Συμπερασματικά, οι λοιμώξεις και η θρόμβωση αποτελούν προβλήματα μείζονος σημασίας παγκοσμίως, καθμία με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η θρόμβωση, είτε αρτηριακή είτε φλεβική, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές εν δυνάμει θανατηφόρες επιπλοκές όπως ισχαιμικό ΑΕΕ, ΟΕΜ και ΠΕ. Ενώ η θρόμβωση παραδοσιακά συσχετίζεται με μη λοιμώδεις παράγοντες κινδύνου όπως η ακινησία, η χειρουργική επέμβαση και ο καρκίνος, η αναδυόμενη έρευνα υπογραμμίζει μια βαθιά σχέση μεταξύ λοιμωδών

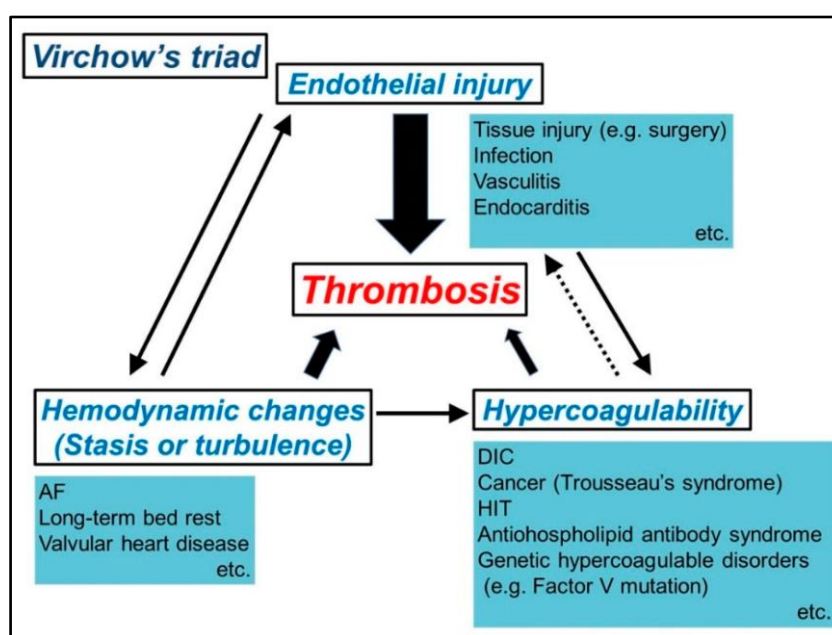
ασθενειών και αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου. Αυτή η ανάλυση θα διερευνήσει τους πολύπλευρους δεσμούς μεταξύ των διαφόρων λοιμογόνων παραγόντων και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της θρόμβωσης, η κατανόηση των οποίων είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας ιδίως σε κλινικά περιβάλλοντα όπου οι ασθενείς παρουσιάζουν και τις δύο καταστάσεις, γεγονός που περιπλέκει την κλινική διαχείριση και τα αποτελέσματα της θεραπείας, καθώς όλο και πιο συχνά τονίζεται ο ρόλος της φλεγμονής σε καρδιαγγειακά ισχαιμικά συμβάματα [13]. Η βελτιωμένη κατανόηση βοηθά περαιτέρω στην έγκαιρη διάγνωση, την έγκαιρη παρέμβαση και την καλύτερη διαχείριση των θρομβωτικών συμβάντων εν μέσω λοιμώξεων, μειώνοντας ενδεχομένως την επιβάρυνση αυτών των καταστάσεων στα συστήματα υγείας παγκοσμίως. Επιπλέον, ανοίγει δρόμους για έρευνα σε στοχευμένες θεραπείες που θα μπορούσαν να διαταράξουν τον παθολογικό κύκλο μεταξύ λοίμωξης και θρόμβωσης.

Δεδομένων των στοιχείων, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει να εδραιώσει την τρέχουσα γνώση σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν τη λοίμωξη με τη θρόμβωση και να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των υφιστάμενων τρόπων θεραπείας. Με τη σύνθεση δεδομένων από πρόσφατες μελέτες, αυτή η ανασκόπηση επιδιώκει να επισημάνει κρίσιμα σημεία στην κατανόησή μας επί της καθημερινής κλινικής πρακτικής και να προτείνει πιθανές οδούς για μελλοντική έρευνα. Αυτό είναι απαραίτητο όχι μόνο για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων για ασθενείς με θρόμβωση που σχετίζεται με λοίμωξη, αλλά και για τη δημιουργία στρατηγικών πρόληψης σε πληθυσμούς σε κίνδυνο.

2. Θρόμβωση και Λοίμωξη

2.1. Ορισμός και παράγοντες πρόκλησης της θρόμβωσης

Η θρόμβωση είναι ο σχηματισμός θρόμβου αίματος μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο, που εμποδίζει τη ροή του αίματος μέσω του κυκλοφορικού συστήματος. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε μέρος του φλεβικού ή αρτηριακού αγγειακού συστήματος. Η παθολογική διαδικασία στην οποία βασίζεται η θρόμβωση περιλαμβάνει τη διακοπή της ισορροπημένης αλληλεπίδρασης μεταξύ των φυσικών αντιπηκτικών μηχανισμών, της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και του συστήματος πήξης του αίματος. Αυτή η διαταραχή μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες που ταξινομούνται στην τριάδα του Virchow: τραυματισμό του ενδοθηλίου, μη φυσιολογική ροή αίματος (π.χ. στάση και αναταραχή της ροής του αίματος) και/ή υπερπηκτικότητα. Αυτοί οι τρεις παράγοντες αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Η τριάδα του Virchow σχετικά με τους μηχανισμούς πρόκλησης της θρόμβωσης. Πηγή: Hashimoto et al, 2019 [14]

Ο ενδοθηλιακός τραυματισμός είναι ένας πρωταρχικός παράγοντας στην έναρξη της θρόμβωσης όπως ορίζεται από την τριάδα του Virchow [14]. Το ενδοθήλιο καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων και λειτουργεί ως φραγμός και ρυθμιστής μεταξύ του αίματος και του υπόλοιπου

αγγειακού τοιχώματος. Όταν το ενδοθήλιο καταστραφεί, χάνει τις αντιπηκτικές του ιδιότητες και γίνεται προθρομβωτικό. Αυτή η βλάβη μπορεί να συμβεί λόγω σωματικού τραυματισμού (όπως τραύμα, χειρουργική επέμβαση), χημικών προσβολών από ουσίες όπως η νικοτίνη, υψηλή γλυκόζη, αυξημένη χοληστερόλη) ή λόγω της επαγόμενης φλεγμονής που προκαλείται από λοιμώξεις (όπως φαίνεται με διάφορα βακτήρια και ιούς που επιτίθενται άμεσα ή έμμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με φλεγμονώδεις κυτταροκίνες) [15].

Η έκθεση του υποκείμενου κολλαγόνου και του ιστικού παράγοντα κατά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένα κρίσιμο έναυσμα για τον καταρράκτη της πήξης. Επιπλέον, το κατεστραμμένο ενδοθήλιο απελευθερώνει λιγότερο μονοξείδιο του αζώτου (NO) και προστακυκλίνη, τα οποία είναι κομβικής σημασίας για την αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της συστολής των λείων μυών των αγγείων. Η προθρομβωτική κατάσταση που προκύπτει διευκολύνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου. Για παράδειγμα, σε καταστάσεις όπως η αθηροσκλήρωση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω οξείδωσης των λιπιδίων είναι ένας καλά τεκμηριωμένος εκκινητής της αρτηριακής θρόμβωσης [16].

Η στάση ή η αναταραχή της ροής του αίματος συμβάλλει σημαντικά στον σχηματισμό θρόμβων, ιδιαίτερα στη φλεβική θρόμβωση, όπου η ροή του αίματος είναι φυσικά πιο αργή από ό,τι στις αρτηρίες. Η στάση επιτρέπει τη συσσώρευση παραγόντων πήξης και διευκολύνει την απαραίτητη επαφή μεταξύ των συστατικών του αίματος για την έναρξη της διαδικασίας πήξης. Η τυρβώδης ροή αίματος, που παρατηρείται συχνά σε διακλαδώσεις αγγείων ή εντός αθηροσκληρωτικών αγγείων, μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή βλάβη και να διαταράξει τη φυσιολογική ροή, οδηγώντας σε εντοπισμένες περιοχές στάσης [14]. Σε καταστάσεις όπως η κολπική μαρμαρυγή, η άτακτη και ασυγχρόνιστη συστολή των κοιλιών οδηγεί σε μείωση της ροής αίματος στους κόλπους με αποτέλεσμα δημιουργία συνθηκών θρόμβωσης αυξάνοντας τον κίνδυνο εμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [17]. Ομοίως, στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων, η παρατεταμένη ακινησία ή παράλυση μπορεί να οδηγήσει σε στάση, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο DVT. Αυτός ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα έντονος κατά τις πτήσεις μεγάλων αποστάσεων ή σε μετεγχειρητικούς ασθενείς που είναι ακινητοποιημένοι [18].

Η υπερπηκτικότητα, η αυξημένη τάση του αίματος να πήζει, είναι το τρίτο συστατικό της τριάδας του Virchow. Αυτή η κατάσταση μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, όπως ο παράγοντας V Leiden ή μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης, ή επίκτητες καταστάσεις όπως η εγκυμοσύνη, ο καρκίνος ή η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων [18]. Η κοινή οδός σε αυτές τις καταστάσεις είναι η αλλοίωση του καταρράκτη πήξης, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ή δραστηριότητα παραγόντων πήξης. Για παράδειγμα, στον καρκίνο, η έκφραση του TF αυξάνεται και τα καρκινικά κύτταρα συχνά απελευθερώνουν προπηκτικά μικροσωματίδια (MPs) [19]. Οι ορμονικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνουν τα επίπεδα των παραγόντων πήξης και μειώνουν την παραγωγή φυσικών αντιπηκτικών όπως η πρωτεΐνη S [18]. Κάθε μία από αυτές τις αλλαγές μεταβάλλει την ισορροπία προς το σχηματισμό θρόμβων, που εκδηλώνεται κλινικά ως αυξημένη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων.

2.2. Κατηγορίες Θρόμβωσης

Η θρόμβωση κατηγοριοποιείται σε δύο βασικούς τύπους: τη φλεβική θρόμβωση και την αρτηριακή θρόμβωση. Η φλεβική θρόμβωση, συμπεριλαμβανομένης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, εμφανίζεται συνήθως στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων ή της λεκάνης. Η αρτηριακή θρόμβωση, όπως το OEM και το ισχαιμικό ΑΕΕ, προκύπτει από θρόμβους στις αρτηρίες και κατά βάση σχετίζεται με αθηροσκλήρωση. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης [20] (Εικόνα 2).

1. Όσον αφορά στη θέση και τη σύνθεση

Αρτηριακή θρόμβωση: Εμφανίζεται κυρίως στις αρτηρίες, οι οποίες είναι συστήματα υψηλής πίεσης. Οι θρόμβοι σχηματίζονται κυρίως σε σημεία ρήξης αθηρωματικής πλάκας και είναι πλούσιοι σε αιμοπετάλια, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό τους. Αυτός ο τύπος θρόμβου αναφέρεται συχνά ως «λευκός θρόμβος» λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς του σε αιμοπετάλια σε σχέση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Φλεβική θρόμβωση: Εμφανίζεται σε φλέβες, που είναι συστήματα χαμηλής πίεσης. Οι θρόμβοι είναι πλούσιοι σε ινώδες και ερυθρά αιμοσφαίρια, δίνοντάς

τους κόκκινη όψη. Αυτοί οι θρόμβοι σχηματίζονται συνήθως σε περιοχές με αργή ροή αίματος και μπορούν να εμφανιστούν παρά το άθικτο ενδοθηλιακό τοίχωμα, το οποίο είναι λιγότερο κοινό στην αρτηριακή θρόμβωση.

2. Όσον αφορά στους μηχανισμούς σχηματισμού θρόμβων

Αρτηριακή θρόμβωση: Ξεκινά από τη ρήξη των αθηρωματικών πλακών. Η έκθεση των υπενδοθηλιακών δομών και του κολλαγόνου οδηγεί σε προσκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Στη συνέχεια, τα αιμοπετάλια συσσωματώνονται με υψηλούς ρυθμούς, σχηματίζουν ένα αιμοστατικό θρόμβο και ενεργοποιούν τις οδούς πήξης.

Φλεβική θρόμβωση: Προκαλείται κυρίως από στάση αίματος, ενδοθηλιακή βλάβη και υπερπηκτικές καταστάσεις (τριάδα του Virchow). Ο αργός ρυθμός ροής στις φλέβες συμβάλλει στη συσσώρευση παραγόντων πήξης και κυττάρων, διευκολύνοντας τον σχηματισμό θρόμβων.

3. Όσον αφορά στις κλινικές συνέπειες

Αρτηριακή θρόμβωση: Οδηγεί σε καταστάσεις όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ισχαιμία κάτω άκρων λόγω της παρεμπόδισης της ροής του αίματος σε κρίσιμα όργανα.

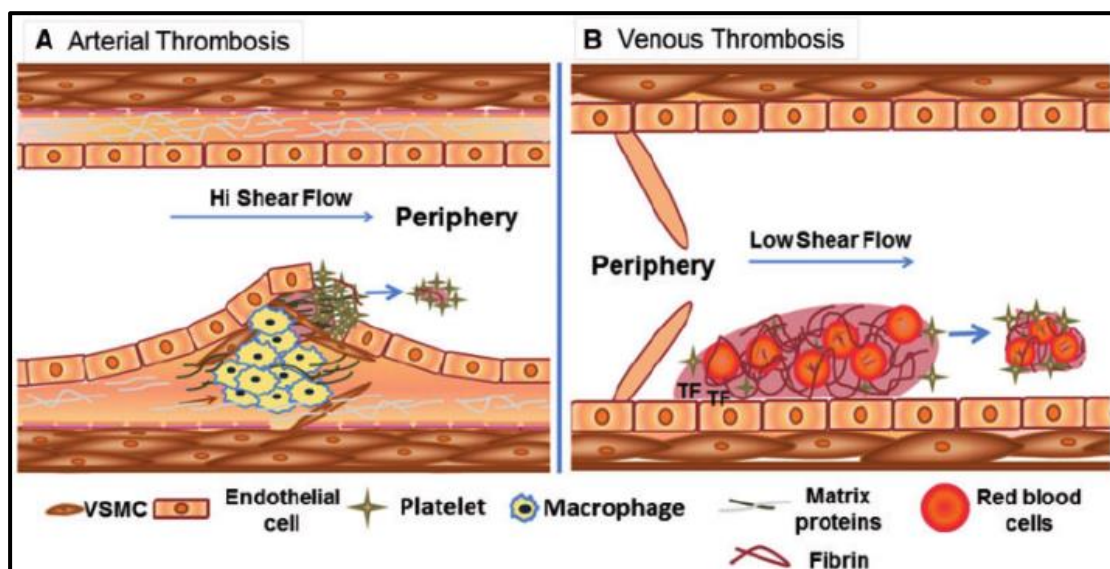
Φλεβική θρόμβωση: Αποτέλεσμα σε καταστάσεις όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή. Η ΠΕ είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη καθώς προκαλείται από ένα έμβολο που αποσπάται από τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων μετά από ΕΒΦΘ και ταξιδεύει στους πνεύμονες, αποφράσσοντας τις πνευμονικές αρτηρίες. Σπανιότερα, τοπικά (in situ) σχηματίζεται θρόμβος σε κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας.

4. Όσον αφορά στις στρατηγικές θεραπείας

Αρτηριακή θρόμβωση: Η θεραπεία επικεντρώνεται σε αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες για την πρόληψη της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Τα κοινά φάρμακα περιλαμβάνουν ασπιρίνη και αναστολείς P2Y₁₂ (π.χ. κλοπιδογρέλη).

Φλεβική θρόμβωση: Αντιμετωπίζεται κυρίως με αντιπηκτικά όπως ηπαρίνη, βαρφαρίνη καθώς και τα νεότερα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά,

τα οποία αναστέλλουν τον καταρράκτη της πήξης και εμποδίζουν τον περαιτέρω σχηματισμό θρόμβων.



Εικόνα 2. Σημαντικές διαφορές μεταξύ αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης.

(Α) Η αρτηριακή θρόμβωση εμφανίζεται υπό υψηλή ροή διάτμησης όταν σχηματίζονται εμπλουτισμένοι θρόμβοι αιμοπεταλίων γύρω από σπασμένες αθηρωματικές πλάκες και κατεστραμμένο ενδοθήλιο. (Β) Η φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται υπό χαμηλή ροή διάτμησης και κυρίως γύρω από ανέπαφο ενδοθηλιακό τοίχωμα. Οι φλεβικοί θρόμβοι είναι πλούσιοι σε ινώδες, περικλείοντας μεγάλη ποσότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων εκτός από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Πηγή: Koupenova et al., 2016 [20]

2.3. Παθοφυσιολογία της θρόμβωσης

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της θρόμβωσης είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας. Πιο κάτω λαμβάνει χώρα διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών της θρόμβωσης, εστιάζοντας στην αλληλεπίδραση των αιμοδυναμικών αλλαγών, του ενδοθηλιακού τραυματισμού και της υπερπηκτικότητας του αίματος. Οι παθοφυσιολογικές διεργασίες που οδηγούν στη θρόμβωση αφορούν την τριάδα που προτάθηκε από τον Virchow τον 19ο αιώνα, η οποία περιλαμβάνει αλλαγές στη ροή του αίματος (στάση ή αναταραχή), αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη και αλλαγές στη σύνθεση του αίματος (υπερπηκτικότητα) [21].

Οι αλλαγές στη ροή του αίματος παίζουν καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό θρόμβων. Υπό κανονικές συνθήκες, η ροή του αίματος είναι στρωτή και ομαλή, γεγονός που εμποδίζει τη συσσώρευση κυττάρων και παραγόντων πήξης στο τοίχωμα του αγγείου. Ωστόσο, διαταραχές στη ροή, όπως η στάση, μπορεί να οδηγήσουν στην εναπόθεση αιμοπεταλίων και στην ενεργοποίηση των οδών πήξης. Η στάση είναι ιδιαίτερα σημαντική στη φλεβική θρόμβωση, όπου το βραδέως κινούμενο αίμα στις εν τω βάθει φλέβες των ποδιών παρέχει ένα ευνοϊκό περιβάλλον για το σχηματισμό θρόμβων. Αντίθετα, η αρτηριακή θρόμβωση εμφανίζεται συχνά σε σημεία στροβιλώδους ροής αίματος που προκαλείται από την παρουσία αθηρωματικών πλακών ή και σε σημεία διακλάδωσης του αγγειακού δικτύου. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η τοιχωματική διατμητική τάση (shear stress), η δύναμη τριβής που ασκείται από τη ροή του αίματος στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μπορεί να επηρεάσει άμεσα τον σχηματισμό θρόμβων. Η υψηλή διατμητική τάση στο τοίχωμα των αρτηριών παρουσία αθηρώματος μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, ενώ η χαμηλή διατμητική τάση στις φλέβες λόγω μειωμένης ροής προάγει τη συγκέντρωση των παραγόντων πήξης και το σχηματισμό ινώδους. Η κατανόηση αυτής της δυναμικής προσφέρει πιθανούς στόχους για θεραπευτική παρέμβαση, όπως παράγοντες τροποποίησης της διάτμησης ή συσκευές που σταθεροποιούν τη ροή του αίματος [22].

Το ενδοθήλιο δρα ως φράγμα μεταξύ του αίματος και του αγγειακού τοιχώματος και παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση της αιμοστατικής ισορροπίας. Ο τραυματισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων, είτε από μηχανικό τραύμα, φλεγμονώδεις διεργασίες ή οξειδωτικό στρες, μπορεί να προκαλέσει το σχηματισμό θρόμβου. Μετά τον τραυματισμό, τα ενδοθηλιακά κύτταρα χάνουν τις αντιθρομβωτικές τους ιδιότητες και εκφράζουν μόρια προσκόλλησης και ιστικό παράγοντα που προάγουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και πυροδοτούν τον καταρράκτη της πήξης. Η αναδυόμενη έρευνα υπογραμμίζει το ρόλο της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων στη θρόμβωση. Τα αποπτωτικά ενδοθηλιακά κύτταρα εκθέτουν προθρομβωτικές ουσίες όπως η φωσφατιδυλοσερίνη και απελευθερώνουν μικροσωματίδια που ενισχύουν την πήξη [16]. Επιπλέον, η φλεγμονή που σχετίζεται με καταστάσεις όπως η αθηροσκλήρωση ή η λοίμωξη μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τη

δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, παρέχοντας ένα ισχυρό ερέθισμα για θρόμβωση [23]. Η θεραπευτική στρατηγική της ενδοθηλιακής βλάβης περιλαμβάνει την ενίσχυση των μηχανισμών ενδοθηλιακής αποκατάστασης και την αναχαίτιση των φλεγμονωδών αποκρίσεων. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία με ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και τα φάρμακα που στοχεύουν συγκεκριμένες φλεγμονώδεις οδούς προσφέρουν πολλά υποσχόμενες επιλογές για την πρόληψη της θρόμβωσης που σχετίζεται με ενδοθηλιακή βλάβη [23].

Η υπερπηκτικότητα, η αυξημένη τάση του αίματος να πήζει, είναι βασικός παράγοντας στην παθογένεση της θρόμβωσης. Όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να προκύψει από γενετικές καταστάσεις, όπως ο παράγοντας V Leiden ή μεταλλάξεις γονιδίων προθρομβίνης, ή επίκτητες καταστάσεις όπως κακοήθεια, εγκυμοσύνη ή παρατεταμένη ακινησία. Η υπερπηκτικότητα χαρακτηρίζεται από μια ανισορροπία των προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων που οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή θρομβίνης και σχηματισμό ινώδους. Πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στις μοριακές οδούς της πήξης, συμπεριλαμβανομένου του ρόλου του ιστικού παράγοντα, του παράγοντα VIII και του ινωδογόνου στη μεσολάβηση υπερπηκτικών καταστάσεων [24]. Η κατανόηση αυτών των οδών έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων αντιπηκτικών που στοχεύουν συγκεκριμένα βασικά συστατικά του καταρράκτη πήξης, όπως των DOACs που αναστέλλουν τον παράγοντα Xa ή τη θρομβίνη [25]. Επιπλέον, έχει συγκεντρώσει σημαντική προσοχή ο ρόλος των κυκλοφορούντων μικροσωματιδίων, γνωστά ως microparticles στην έρευνα τα οποία είναι κυστίδια φωσfolιπιδίων προερχόμενα από τα αιμοπετάλια που περιέχουν μόρια προσκόλλησης που ευνοούν την έναρξη της πήξης [24]. Αναλόγως, διερευνάται εντατικά και η συμμετοχή των εξωκυττάρων ουδετεροφιλικών δικτύων χρωματίνης (NETs) στη μεσολάβηση της υπερπηκτικότητας. Αποτελούνται από χρωματίνη και ιστόνες του πυρήνα των ουδετερόφιλων μαζί με προπηκτικές και αντιμικροβιακές πρωτεΐνες όπως η μυελοπεροξειδάση και η ελαστάση. Αυτά τα σωματίδια μπορούν επίσης να μεταφέρουν κυτταροκίνες, παράγοντες πήξης και ιστικό παράγοντα, διαδίδοντας το προθρομβωτικό σήμα σε όλο το αγγείο [26]. Η στόχευση αυτών των σωματιδίων μπορεί να προσφέρει μια νέα προσέγγιση για τη διαχείριση θρομβωτικών διαταραχών

2.4. Παθοφυσιολογία θρόμβωσης που προκαλείται από λοίμωξη

Οι συστηματικές και εντοπισμένες λοιμώξεις μπορούν να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο θρόμβωσης τουλάχιστον κατά 2 φορές και ιδίως εντός 2 βδομάδων από την έναρξη τους, λειτουργώντας ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για σοβαρές θρομβοεμβολικές ασθένειες όπως η ΕΒΦΘ και η ΠΕ με όλο το φάσμα λοιμώξεων αναπνευστικού, ουροποιητικού, κοιλίας και βακτηριαιμιών να ενοχοποιούνται [27]. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτος όταν η λοίμωξη είναι ενεργή και επιμένει για αρκετές εβδομάδες, συχνά χωρίς ταυτοποίηση του αιτιολογικού παθογόνου. Οι λοιμώξεις αυξάνουν αδιάκριτα τον κίνδυνο θρόμβωσης, με ορισμένους τύπους λοιμώξεων όπως η πνευμονία να παρουσιάζουν μια αξιοσημείωτη υψηλότερη συσχέτιση με θρομβωτικά επεισόδια, όπως αντανακλάται στις αναλογίες πιθανοτήτων (ORs) που αναφέρθηκαν έως και 18 για ενδοκοιλιακές λοιμώξεις [28].

Αντιστοίχως, οι λοιμώξεις ενοχοποιούνται και για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα όπως OEM και ισχαιμικό ΑΕΕ [29]. Επιπλέον, υπάρχει κάποια συζήτηση σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ της θρόμβωσης που προκαλείται από λοίμωξη και των προϋπάρχοντων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, τα επίπεδα λιπιδίων, ο σακχαρώδης διαβήτης, η σωματική αδράνεια [30]. Αν και αυτοί οι παράγοντες μπορεί να μην επηρεάζουν άμεσα την παθογένεση της θρόμβωσης που προκαλείται από λοίμωξη, η παρουσία μιας λοίμωξης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θρόμβωσης στα προσβεβλημένα άτομα. Για παράδειγμα, το ισχαιμικό ΑΕΕ συνδέεται συχνά με οξείες λοιμώξεις, ιδιαίτερα εντός των πρώτων τριών ημερών μετά από βακτηριαιμία από πνευμονιόκοκκο (*S.pneumoniae*), κολοβακτηρίδιο (*E.Coli*) [29] καθώς με λοιμώξεις αναπνευστικού από τον ιό της γρίπης και από πνευμονιόκοκκο από τον εμβολιασμό των οποίων τα συμβάματα εγκεφαλικών επεισοδίων μειώνονται [31]. Ιογενείς λοιμώξεις από ηπατίτιδα C (HCV), ηπατίτιδα B (HBV), ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ιοί του έρπητα τύπου-1, 2 (HSV-1, 2), ιός ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) και ιός του δυτικού Νείλου (WNV) σχετίζονται επίσης αιτιοπαθογενετικά με ισχαιμικό ΑΕΕ [32].

Η βιβλιογραφία εξετάζει επίσης πώς οι εκδηλώσεις στεφανιαίων συνδρόμων, όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η ασταθής στηθάγχη, παρατηρούνται σε βακτηριακές λοιμώξεις αναπνευστικού που προκαλούνται από πνευμονιόκοκκο και τον αιμόφιλο της ινφλουέντζας καθώς και σε λοιμώξεις ουροποιητικού και βακτηριαιμίες με μικρότερη όμως πιθανότητα [33]. Αυτή η σχέση δεν περιορίζεται σε ενήλικες αλλά παρατηρείται επίσης σε παιδιά υπό οξείες καταστάσεις όπως σήψη, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και μέση ωτίτιδα ή σε χρόνιες πνευμονικές λοιμώξεις που προκαλούνται από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) ή *Pseudomonas aeruginosa* [34]. Η ευρεία συχνότητα της θρόμβωσης μετά από λοίμωξη υποδηλώνει ότι ο τελικός κίνδυνος επηρεάζεται τόσο από παράγοντες που προέρχονται από τον ξενιστή όσο και από το παθογόνο.

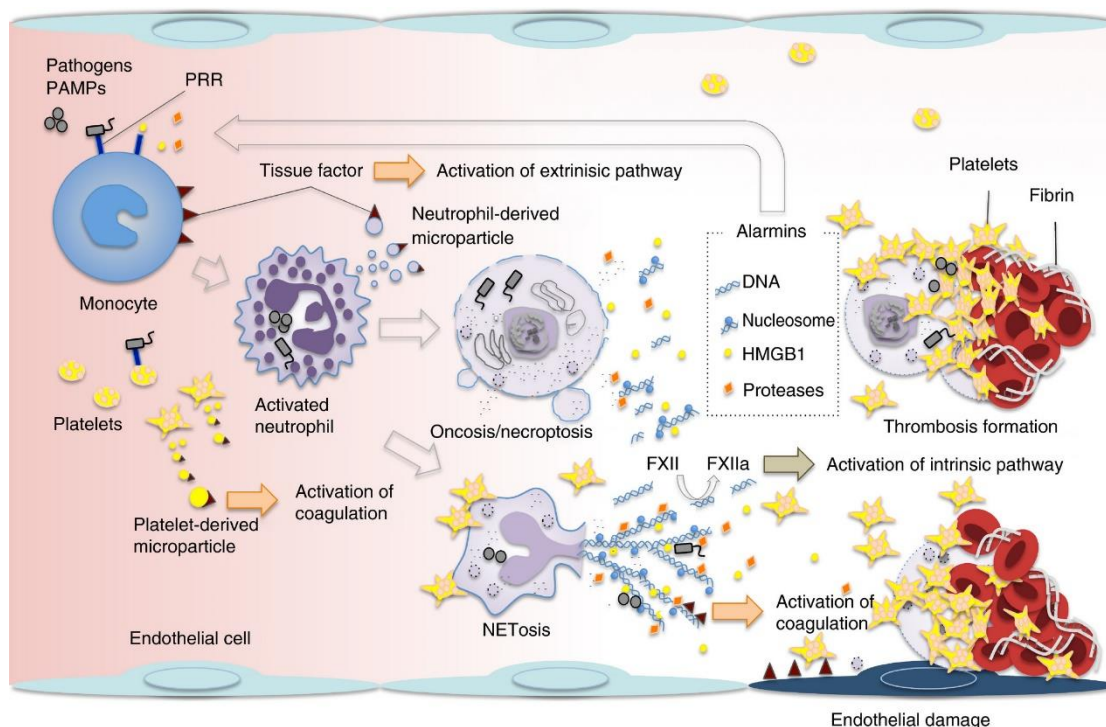
Μέσω της Shiga τοξίνης εκκρινόμενης από το κολοβακτηρίδιο *E.Coli* O157:H7 προκύπτει μια ιδιαίτερη περίπτωση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από τη δράση της τοξίνης απευθείας στο ενδοθήλιο νεφρικών σπειραμάτων με συνέπειες νεφρική ανεπάρκεια, θρομβοπενία και κυρίως αιμολυτική αναιμία από τον τραυματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων μέσα από μικροθρόμβους και πλέγματα ινικής [35].

Μια πιο σπάνια μορφή αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων τόσο στη μικρο-όσο και στη μακροκυκλοφορία με συχνό ενοχοποιητικό παράγοντα κινδύνου τις λοιμώξεις αν και σε υπόβαθρο συνηθέστερα ρευματικής πάθησης είναι το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, στην εκδήλωση του οποίου μεσολαβεί η παρουσία 3 ειδών αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων προκειμένου να ενεργοποιηθούν ο καταρράκτης της πήξης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια [36].

Οι παθολογικές συνέπειες της θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της λοίμωξης είναι καλά τεκμηριωμένες, υπογραμμίζοντας ότι ο βασικός μοχλός του κινδύνου θρόμβωσης είναι το επίπεδο φλεγμονής που προκαλείται από τη λοίμωξη, η οποία προάγει μια προπηκτική κατάσταση [37]. Πιο σοβαρές λοιμώξεις πυροδοτούν πιο έντονη φλεγμονή, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.

Καταστάσεις όπως η σήψη αντιπροσωπεύουν την ακραία εκδήλωση ανεξέλεγκτης λοίμωξης, που συχνά συμβαίνει χωρίς ανιχνευμένο μικροβιακό παράγοντα. Έχει περιγραφεί ο όρος ανοσοθρόμβωση ως μια έμφυτη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος με σχηματισμό μικροθρομβώσεων στα προσβεβλημένα από τη σήψη όργανα με στόχο την ενίσχυση της ανοσιακής απάντησης με παγίδευση και καθαίρεση του παθογόνου [38]. Ωστόσο, όταν το φαινόμενο αυτό συμβαίνει επί μακρόν και πολυσυστηματικά εξελίσσεται σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), μια σοβαρή κλινική συστηματική εκδήλωση που περιλαμβάνει διαταραγμένη πήξη του αίματος και σχηματισμό μικροθρόμβων σε διάφορα όργανα, οδηγώντας συνήθως σε πολυοργανική ανεπάρκεια και εν τέλει σε αύξηση της θνησιμότητας των ασθενών [2].

Η σχέση σήψης και ΔΕΠ παθοφυσιολογικά έχει μελετηθεί αρκετά σε βιοχημικό και μοριακό επίπεδο με τους μηχανισμούς πρόκλησης θρόμβωσης να είναι κοινοί. Φαίνεται ότι συνυπάρχει τόσο η υπερπηκτική κατάσταση με εκτεταμένη μικροθρόμβωση στα όργανα που προσβάλλονται όσο και η διαταραχή της ινωδόλυσης με συνέπεια αύξηση της αιμορραγικής διάθεσης. Πολλαπλά κύτταρα του αιμοποιητικού και ανοσοποιητικού συστήματος εμπλέκονται στην παθογένεια ενεργοποίησης της ανεξέλεγκτης πήκτικής διαδικασίας καθώς εκφράζεται με έντονο ρυθμό TF από τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα αλλά και από τα ουδετερόφιλα [2]. Καθοριστικό ρόλο παίζει η εξωκυττάρια παράδοση του ιστικού παράγοντα από τις παραγόμενες μέσω απόπτωσης των ουδετερόφιλων NETs ευνοώντας την παραγωγή θρομβίνης μέσω του παράγοντα VIIa [39]. Η όλη φλεγμονώδης απόκριση και κατ' επέκταση προπηκτική κατάσταση ενισχύεται από τη σύνδεση της θρομβίνης και της ελαστάσης αποδιδόμενη από τις NETs με υποδοχείς ενεργοποιημένους από πρωτεάση (PAR) επί των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων [40] καταλήγοντας σε επιπρόσθετη έκφραση TF από ενδοθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα καθώς και P-σελεκτίνης από τα αιμοπετάλια με επακόλουθο σχηματισμό συμπλεγμάτων μεταξύ των προαναφερθέντων κυττάρων [41]. Από τις παραπάνω αλληλεπιδράσεις μάλιστα, απελευθερώνονται προπηκτικά μικροσωματίδια με έκφραση στην επιφάνειά τους TF και άλλων φωσφολιπιδίων, τα οποία έχουν μελετηθεί σε ποντίκια με περιτονίτιδα [42].



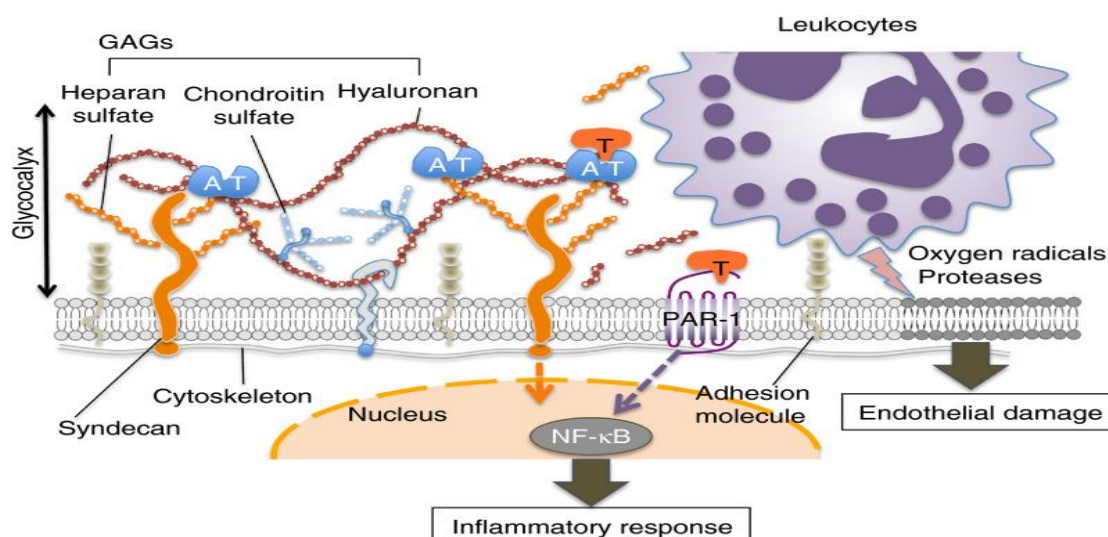
Εικόνα 3: Σχηματισμός ενδαγγειακού θρόμβου στη σήψη. Συμμετοχή ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων, MPs, NETs Πηγή : Iba et al, 2018 [2]

Επιπροσθέτως, στη σήψη παρατηρείται συχνά επίκτητη ανεπάρκεια της ενζυμικής πρωτεάσης ADAMTS-13, η οποία οδηγεί στην εμφάνιση μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand (vWF) στην κυκλοφορία προάγοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την ενδαγγειακή θρόμβωση και ενδοθηλιακή βλάβη, μια κατάσταση που έχει προαναφερθεί ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια [43]. Ο δε συνολικός αριθμός αιμοπεταλίων αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της σήψης καθώς μειώνεται στους σηπτικούς ασθενείς λόγω κατανάλωσης αυτών στη δημιουργία συμπλεγμάτων με τα λευκοκύτταρα μέσω ενεργοποίησης των Toll-like-receptors-4 (TLR-4) διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων τους αποτελώντας δείκτη σοβαρότητας της σήψης [44].

Όσον αφορά τη συμμετοχή του ενδοθηλίου, πέρα από τη δεδομένη δράση του TF και των πολυμερών VWF, στη σήψη αλλοιώνεται η μορφή του γλυκοκάλυκα (glycocalyx), μιας ζελατινώδους γλυκοπρωτεϊνικής στοιβάδας στην επιφάνεια που δρα υπό κανονικές συνθήκες σαν ρυθμιστής αγγειακής διαπερατότητας ιδίως στη μικροκυκλοφορία αλλά στη συγκεκριμένη περίπτωση λόγω της φθοράς της ευνοείται η έκφραση μορίων προσκόλλησης οπότε ανάλογα και η

προσέλκυση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων για προαγωγή της φλεγμονής και της πήξης [45] (εικόνα 4).

Τέλος, οι σπηπτικοί ασθενείς εμφανίζουν αναιμία, καθώς έχει φανεί ότι τα ερυθροκύτταρα φαγοκυτταρώνονται μετά την έκφραση στην επιφάνειά τους φωσφατιδυλοσερίνης έχοντας ενισχύσει προηγουμένως την παραγωγή θρομβίνης [46].



Εικόνα:4 Ενδαγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη και γλυκοκάλυκας. Πηγή : Iba et al, 2018 [2]

Η εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών μετά τη λοίμωξη δεν περιορίζεται μόνο σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα, αλλά αποτελεί επίσης σημαντικό κίνδυνο σε κοινοτικά περιβάλλοντα, τονίζοντας την ανάγκη για ευρεία κατανόηση και προσέγγιση για τη διαχείριση της θρόμβωσης που προκαλείται από λοιμώξεις [47].

2.5. Μοντέλα θρόμβωσης που προκαλείται από λοίμωξη

Η σύνδεση μεταξύ λοίμωξης και θρόμβωσης έχει κυρίως διερευνηθεί στο πλαίσιο της σήψης. Τα ζωικά μοντέλα που εξετάζουν τις διαδικασίες της πήξης σχετιζόμενες με λοίμωξη συχνά επικεντρώνονται στο πώς τα υψηλά επίπεδα αντιγόνων οδηγούν σε σοβαρή φλεγμονή, ενώ μερικές φορές παραβλέπουν άλλους τρόπους με τους οποίους οι λοιμώδεις ασθένειες μπορούν να επηρεάσουν το σύστημα πήξης. Οι πρόοδοι στις τεχνικές απεικόνισης, ιδιαίτερα η χρήση εξελιγμένης μικροσκοπίας, μοριακές μέθοδοι και η συνδρομή της πυρηνικής ιατρικής έχουν ενισχύσει την κατανόησή για το πώς η θρόμβωση

που συνδέεται με λοιμώξεις εκτυλίσσεται σε πραγματικό χρόνο. Αυτές οι τεχνολογίες επιτρέπουν την παρατήρηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ παθογόνων και κυττάρων ξενιστών σε διάφορους ιστούς [48]. Τέτοιες καινοτόμες μέθοδοι έχουν ενθαρρύνει νέες ιδέες για το πώς διαφορετικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, συνενώνονται για να σχηματίσουν θρόμβους αίματος και, περιστασιακά, αλληλοεπιδρούν με παθογόνα. Πιο κάτω παρουσιάζονται διάφορα μοντέλα που εξετάζουν τη συνύπαρξη λοίμωξης και θρόμβωσης (Εικόνα 5).

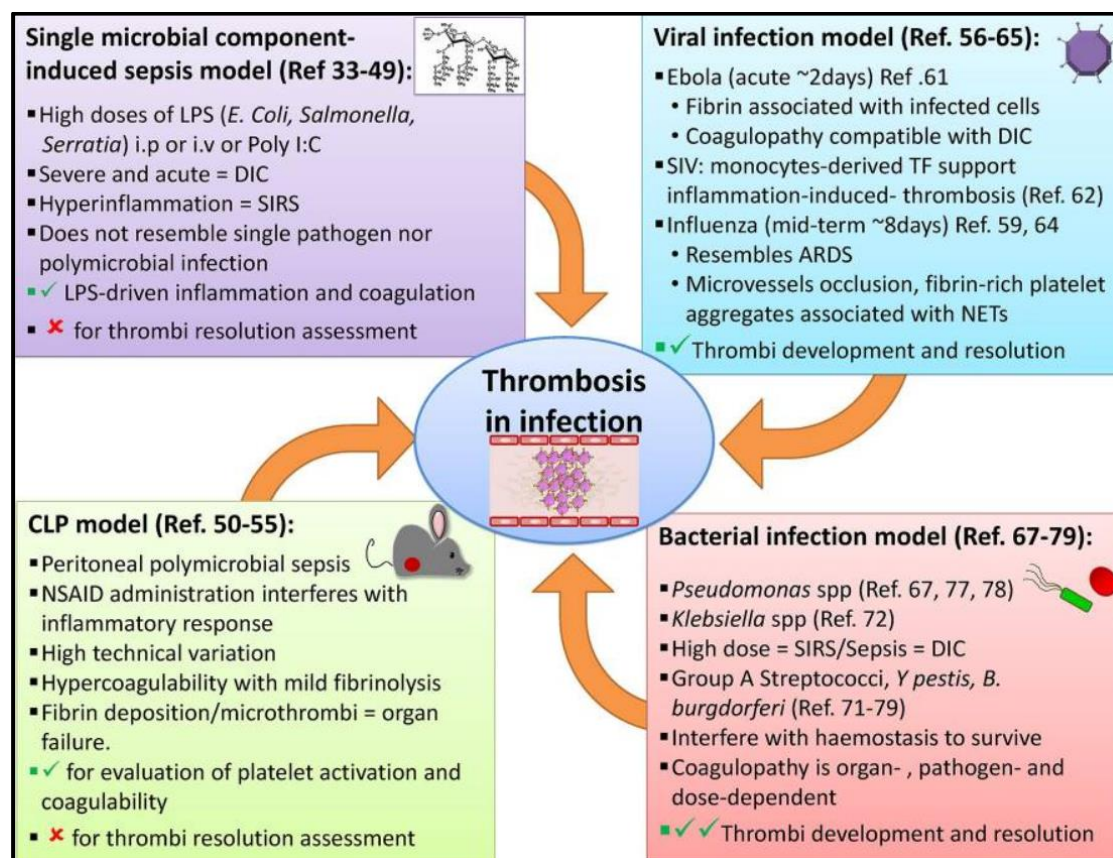
2.5.1. Μοντέλα σήψης που προκαλούνται από ένα μικροβιακό συστατικό κυτταρικού τοιχώματος

Τα μοντέλα αυτά είναι θεμελιώδη για τη μελέτη των άμεσων επιδράσεων των λοιμωδών παραγόντων στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και τις επακόλουθες θρομβωτικές αποκρίσεις. Χρησιμοποιούν μεμονωμένα μικροβιακά συστατικά, όπως λιποπολυσακχαρίτη (LPS), για να προκαλέσουν συστηματικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις που είναι χαρακτηριστικές της σήψης. Τα μοντέλα είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μικροβιακών συστατικών και του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή που οδηγούν σε αλλαγές της πηκτικής διεργασίας. Τα ποντίκια παρουσιάζουν παρόμοιες διαδικασίες της φυσιολογίας με τον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης της απάντησης στην σήψη και την ακόλουθη προπηκτική κατάσταση [49]. Ο LPS, ένα συστατικό της εξωτερικής μεμβράνης των gram-αρνητικών βακτηρίων (π.χ. *E. coli*, *Salmonella* ή *Serratia*), τονίζεται ιδιαίτερα για το ρόλο του στην ενεργοποίηση αυτών των αποκρίσεων [50]. Δρα ως ισχυρός διεγέρτης του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Αναγνωρίζεται από τον TLR4 υποδοχέα στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ο οποίος οδηγεί στην ενεργοποίηση της οδού του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (NF-κΒ) και στην επακόλουθη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Αυτές οι κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένων των IL-1, IL-6 και TNFα, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην προαγωγή μιας υπερπηκτικής κατάστασης [51].

Οι γνώσεις που αποκτήθηκαν από αυτά τα μοντέλα είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών για τη διαχείριση της σήψης και των επιπλοκών της. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο συστατικά όπως ο LPS

ενεργοποιούν θρομβωτικές αποκρίσεις επιτρέπει τον στοχευμένο χειρισμό αυτών των μονοπατιών, οδηγώντας δυνητικά σε θεραπείες που μπορούν να μετριάσουν την θρόμβωση που σχετίζεται με τη σήψη χωρίς να διακυβεύεται η ικανότητα του σώματος να καταπολεμά την πραγματική λοίμωξη [52].

Ενώ αυτά τα μοντέλα είναι εξαιρετικά για τη μελέτη συγκεκριμένων μονοπατιών, μπορεί να μην αναπαράγουν πλήρως την πολυπλοκότητα των αποκρίσεων που προκαλούνται από ολόκληρους οργανισμούς. Αν και πολύτιμα, θα πρέπει να συμπληρώνονται από άλλες προσεγγίσεις που χρησιμοποιούν ζωντανά παθογόνα για να συλλάβουν το πλήρες φάσμα των αλληλεπιδράσεων ξενιστή-παθογόνου [28].



Εικόνα 5. Παραδείγματα ζωικών μοντέλων που είναι διαθέσιμα για τη μελέτη της θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Πηγή: Beristain-Covarrubias et al., 2019 [28]

2.5.2. Μοντέλο απολίνωσης και παρακέντησης δια βελόνης του τυφλού (CLP)

Αυτό το μοντέλο παίζει καθοριστικό ρόλο στη μίμηση της ανθρώπινης σήψης, αναπαράγοντας τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή και ενός ευρέος φάσματος βακτηρίων που συνήθως εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων όπως η περιτονίτιδα. Το CLP περιλαμβάνει τη χειρουργική απολίνωση του τυφλού τμήματος του παχέος εντέρου που ακολουθείται από παρακέντηση, η οποία επιτρέπει στο περιεχόμενο των κοπράνων να διαρρεύσει στο περιτόναιο [50]. Αυτή η διαδικασία προσομοιώνει αποτελεσματικά τις συνθήκες που οδηγούν σε πολυμικροβιακή σήψη, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών βακτηριακών ειδών, γεγονός που είναι κοινό σε κλινικές συνθήκες περιτονίτιδας μετά από διάτρηση εντέρου ή σοβαρές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.

Το μοντέλο CLP εκτιμάται ιδιαίτερα για την κλινική του σημασία. Με την εισαγωγή βακτηρίων του εντέρου στην περιτοναϊκή κοιλότητα, το μοντέλο CLP προκαλεί μια ανοσολογική απόκριση που μιμείται την ανθρώπινη σήψη. Η απελευθέρωση βακτηρίων και των προϊόντων τους πυροδοτεί μια έντονη ανοσολογική απόκριση, που οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης με απώτερο σκοπό την προσομοίωση της εξέλιξης και της πολυπλοκότητας της ανθρώπινης σήψης. Αυτή η φλεγμονώδης απόκριση είναι κρίσιμη για την κατανόηση του τρόπου που η σήψη μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως η ΔΕΠ και η πολυοργανική ανεπάρκεια. Επίσης, αυτό το μοντέλο παρέχει πληροφορίες για τις δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή και του ποικίλου μικροβιακού περιβάλλοντος του εντέρου καθώς και για τις παραγόμενους φλεγμονώδεις μεσολαβητές οι οποίες είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών και παρεμβάσεων [53].

Στο πλαίσιο της θρόμβωσης, το μοντέλο CLP βοηθά τους ερευνητές στην αποσαφήνιση των μηχανισμών μέσω των οποίων η σήψη μπορεί να ενισχύσει την παραγωγή θρομβίνης, να προωθήσει την εναπόθεση ινώδους και να μειώσει την ινωδόλυση, τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη θρόμβωσης. Η

κατανόηση αυτών των διαδικασιών είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που μπορούν να αντιμετωπίσουν την πηκτικότητα που παρατηρείται συχνά σε σηπτικούς ασθενείς [54].

Ενώ το μοντέλο CLP είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό για τη μελέτη της οξείας φάσης της σήψης και τις άμεσες επιπτώσεις της στην πήξη, έχει ορισμένους περιορισμούς. Η σοβαρότητα της λοίμωξης και η ανοσολογική απόκριση μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την έκταση της απολίνωσης του τυφλού και τον αριθμό των παρακεντήσεων, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγιμότητα και τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η εστίαση του μοντέλου στις οξείες αποκρίσεις σημαίνει ότι ενδέχεται να μην αναπαράγει πλήρως τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της σήψης, οι οποίες είναι επίσης κλινικά σημαντικές [55].

2.5.3. Μοντέλα ιογενούς λοίμωξης

Οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με διαταραχή των πηκτικών μηχανισμών και κατά συνέπεια με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων. Οι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει διάφορα μοντέλα για να μελετήσουν πώς ιοί όπως ο SARS-CoV-2 — ο ιός που ευθύνεται για τη νόσο COVID-19 — επηρεάζουν το σύστημα πήξης. Αυτά τα μοντέλα είναι εξαιρετικής σημασίας για την κατανόηση των ειδικών επιπτώσεων των ιογενών λοιμώξεων στο σύστημα πήξης, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν τόσο σε αιμορραγικές όσο και σε θρομβωτικές επιπλοκές. Είναι επίσης απαραίτητα για τη μελέτη των άμεσων και έμμεσων επιδράσεων των ιογενών λοιμώξεων στο αιμοστατικό σύστημα του ξενιστή. Οι ιοί μπορούν να προκαλέσουν ενδοθηλιακή βλάβη, να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια και να επηρεάσουν την έκφραση ιστικών παραγόντων, οι οποίοι είναι καθοριστικοί στον καταρράκτη της πήξης. Για παράδειγμα, ο ιός Έμπολα είναι γνωστό ότι προκαλεί έκφραση ιστικών παραγόντων σε μολυσμένα κύτταρα, οδηγώντας σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη [56].

Εν ολίγοις, αυτά τα μοντέλα είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών πίσω από τις ανωμαλίες πήξης που

παρατηρούνται σε ασθενείς με ιογενείς λοιμώξεις αποτελώντας το έναυσμα ανάπτυξης στοχευμένων θεραπειών τους ώστε να μετριαστεί περαιτέρω η σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα και παράλληλα ο κίνδυνος θρόμβωσης χωρίς να βλάπτεται η ικανότητα του ξενιστή να καταπολεμήσει τον ιό και να διατηρείται η ομοιοστασία του οργανισμού μετά τη θεραπεία [28].

Ιογενείς λοιμώξεις όπως ο Έμπολα, η γρίπη και ο COVID-19 είναι χαρακτηριστικά παραδείγματα ιικών παθογόνων που επηρεάζουν σημαντικά την πήξη και οδηγούν σε θρομβωτικές επιπλοκές. Πιο κάτω παρουσιάζεται η παθοφυσιολογία της προπηκτικής κατάστασης προκληθείσας από τους παραπάνω ιούς μέσα από πληροφορίες που έχουν προκύψει από καλά μελετημένα μοντέλα.

Ιός Έμπολα

Η νόσος του ιού Έμπολα είναι γνωστή για την πρόκληση σοβαρού αιμορραγικού πυρετού, αλλά περιλαμβάνει επίσης πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις με το σύστημα πήξης, που οδηγεί σε ΔΕΠ και πολυοργανική ανεπάρκεια. Ο ιός Έμπολα μολύνει άμεσα τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας σε εκτεταμένη αγγειακή διαρροή και ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης μέσω έκφρασης του TF ενώ στο ίδιο αποτέλεσμα καταλήγει ο σχηματισμός MP από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Η ανοσιακή απάντηση έναντι του ιού μπορεί να προκαλέσει μαζική απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-6 διαταράσσοντας περαιτέρω τις φυσιολογικές οδούς πήξης και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Οι ερευνητές υπογραμμίζουν την καθοριστική μείωση της πρωτεΐνης C στην πρόκλησή της προπηκτικής κατάστασης που προκαλείται από τον ιό. Τα μοντέλα πρωτευόντων πλην του ανθρώπου, θεωρούνται το χρυσό πρότυπο για τη μελέτη του Έμπολα λόγω της στενής φυσιολογικής ομοιότητάς τους με τον άνθρωπο στην απάντηση έναντι του ιού σε αντίθεση με τα μοντέλα τρωκτικών στα οποία δεν φαίνεται να εκδηλώνονται πλήρως οι αιμορραγικές εκδηλώσεις του ιού [56].

Ιός γρίπης

Η γρίπη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής, πνευμονικής εμβολής αλλά και με κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ, OEM ιδιαίτερα σε

σοβαρές περιπτώσεις ή σε άτομα με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Η γρίπη πυροδοτεί μια φλεγμονώδη απόκριση που μπορεί να ενεργοποιήσει την πήξη του αίματος, κυρίως μέσω αύξησης παραγωγής της θρομβίνης. Και εδώ φαίνεται ότι μειώνεται η παραγωγή του ενδογενούς αντιπηκτικού πρωτεΐνης C οπότε εντείνεται η έκφραση της θρομβίνης και κατ' επέκταση η παραγωγή της ινικής. Από την άλλη, ο ιός μπορεί να βλάψει απ' ευθείας τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξάνει την έκφραση του VWF και προάγει επίσης την ινωδόλυση οδηγώντας σε εντοπισμένη μικροθρόμβωση και εν τέλει εκδήλωση οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) στα πνευμονικά τριχοειδή. Τα μοντέλα ποντικών που έχουν προσβληθεί από γρίπη χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της επίδρασης του ιού στο σύστημα πήξης βοηθούν στην κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η γρίπη επιδεινώνει τις υποκείμενες καρδιαγγειακές παθήσεις και προάγει τη θρόμβωση [57].

Ιός SARS-CoV-2

Η πιο πρόσφατη και χαρακτηριστική περίπτωση ιογενούς συνδρομής αλληλένδετης με τη θρόμβωση είναι αυτή του ιού SARS-COV2. Η νόσος που προκαλεί, η COVID 19 έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί σημαντικές αλλαγές στον καταρράκτη της πήξης, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν τόσο σε αρτηριακή όσο και σε φλεβική θρομβοεμβολή [58,59]. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, έγινε εκτενής μελέτη αυτού του φαινομένου, του οποίου οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εξελίσσονται ταυτόχρονα σε πολλά επίπεδα.

Ο SARS-CoV-2 μολύνει τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία, μέσω του υποδοχέα ACE2 με την ιστολογική μελέτη πνευμονικών και νεφρικών τριχοειδών μέσω ηλεκτρονικής μικροσκοπίας να αποδεικνύει την ανίχνευση του ιού στις συγκεκριμένες θέσεις [60,61]. Μετά την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων αρχίζει η άμεση ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλώντας αύξηση της προσέλευσης λευκών αιμοσφαιρίων, όπως μακροφάγων και ουδετερόφιλων και μαζί με την αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα, του παράγοντα von Willebrand, μορίων προσκόλλησης όπως P-σελεκτίνης και την περαιτέρω συσώρευση των αιμοπεταλίων προωθείται η πηκτική διεργασία με αυξημένη παραγωγή

θρομβίνης, διαταραχή της ινωδολύσης καταλήγοντας σε πολλαπλή εναπόθεση μικροθρόμβων και οργανική δυσλειτουργία κατ' επέκταση [62].

Επίσης, σε ευνοϊκές κλινικές συνθήκες κατά την απάντηση του ξενιστή, ο COVID-19 πυροδοτεί μια σοβαρή φλεγμονώδη απόκριση γνωστή ως καταιγίδα κυτοκινών, η οποία περιλαμβάνει την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων προφλεγμονωδών κυτοκινών [63]. Αυτή η απόκριση είναι γνωστό ότι προάγει μια κατάσταση υπερπηκτικότητας όπως συμβαίνει χαρακτηριστικά με την υπερπαραγωγή της IL-6 η οποία αυξάνει την έκφραση TF από τα προσελκυσμένα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα μακροφάγα στο σημείο της φλεγμονής [64]. Κατά τον εν λόγω καταρράκτη φλεγμονής από τον SARS-COV2 έχει ερευνηθεί και η ανεξέλεγκτη παραγωγή των NETs, οι οποίες επιδεινώνουν την ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποιούν τον πηκτικό μηχανισμό. Σε δείγματα αίματος 50 ασθενών με COVID 19 μετρήθηκαν 3 δείκτες ένδειξης υπολειμμάτων NETs (ελεύθερο DNA, MPO-DNA συμπλέγματα, H3 ιστόνες), οι τιμές των οποίων ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με αυτές 30 υγιών μαρτύρων [65]. Επιπροσθέτως, διαταραγμένη παρουσιάζεται και η ινωδολύση η οποία σχετίζεται με υπερέκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1) και του αναστολέα της ινωδολύσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (TAFI) [66]. Με τη βοήθεια θρομβοελαστογραφίας, έχει μελετηθεί η υποϊνωδολύση στους ασθενείς με COVID 19 όπως φάνηκε από την ατελή λύση θρόμβου μετά από 30 λεπτά στο 57% 44 βαρέως πασχόντων ασθενών σε μονάδα εντατικής θεραπείας [67].

Ακόμη, έχουν χρησιμοποιηθεί ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα που καλλιεργήθηκαν *in vitro* για τη μελέτη των άμεσων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του SARS-CoV-2 και του ενδοθηλίου, παρατηρώντας πώς ο ιός μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με επακόλουθο την υπερπηκτική κατάσταση [61].

Τέλος, ο ιός συμβάλλει στην αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης μέσω άμεσης ενεργοποίησης αιμοπεταλίων η οποία έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με COVID-19 μέσω παρατήρησης της αύξησης της συσσώρευσής τους και απελευθέρωσης ουσιών των κυστιδίων της επιφάνειάς τους *in vitro* [68]. Αρχικά, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο αυξημένος μέσος όγκος αιμοπεταλίων

(MPV) μπορεί να θεωρηθεί δείκτης ενεργοποίησής τους , όπως είχε φανεί και σε άλλες μελέτες για DVT [69]. Στη συνέχεια, επώασαν πλάσμα με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων με τον ιό, ο οποίος προκάλεσε τη συσσώρευσή τους σε σχέση με αντίστοιχο πλάσμα που δεν τον περιείχε ενώ αντίστοιχη συμπεριφορά είχε και η παρουσία της πρωτεΐνης ακίδας (spike) ανάλογα τη δόση. Επιπροσθέτως, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ανθρωποποιημένα ποντίκια τα οποία εκφράζουν τον ανθρώπινο υποδοχέα ACE2, καθιστώντας τα ευαίσθητα στον ιό και μετά την έγχυση της πρωτεΐνης ακίδας παρουσίασαν έκδηλη ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων τους [68].

Συμπερασματικά τα εν λόγω μοντέλα υπογραμμίζουν τη σημασία τους για την προώθηση της κατανόησης της αλληλεπίδρασης μεταξύ ιογενών λοιμώξεων και θρόμβωσης. Διασαφηνίζοντας τους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι ιοί επηρεάζουν την πήξη, αυτά τα μοντέλα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην καθοδήγηση της ανάπτυξης αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων για τη θεραπεία ή την πρόληψη των ανωμαλιών της πήξης σε προσβεβλημένους ασθενείς [28].

2.5.4. Μοντέλα βακτηριακής μόλυνσης

Τα μοντέλα βακτηριακής μόλυνσης χρησιμοποιούνται για την προσομοίωση των επιδράσεων διαφορετικών βακτηριακών παθογόνων στο σύστημα πήξης αν και κατά κύριο λόγο χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της φλεγμονώδους απόκρισης στη σήψη. Αυτά τα μοντέλα βοηθούν στην κατανόηση του του τρόπου που τα βακτήρια μπορούν άμεσα χωρίς τη συνδρομή συστατικών τους όπως LPS να ενεργοποιήσουν θρομβωτικούς μηχανισμούς, οι οποίοι μπορούν να περιπλέξουν τις λοιμώξεις και να επηρεάσουν σημαντικά την έκβαση των ασθενών [50].

Τα μοντέλα περιλαμβάνουν τη χορήγηση ζωντανών βακτηρίων, όπως της *Salmonella* για τη μελέτη των θρόμβων στις φλεγμονώδεις εστίες του ήπατος μετά από αύξηση της έκφρασής της ποδοπλανίνης και σύνδεσής της με C-LEC υποδοχείς ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια. Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί η έγχυση της *Pseudomonas aeruginosa* για τη μελέτη της σχέσης της με το ARDS και τη μειωμένη ινωδόλυση καθώς και του *Bacillus anthracis* για τη μελέτη της

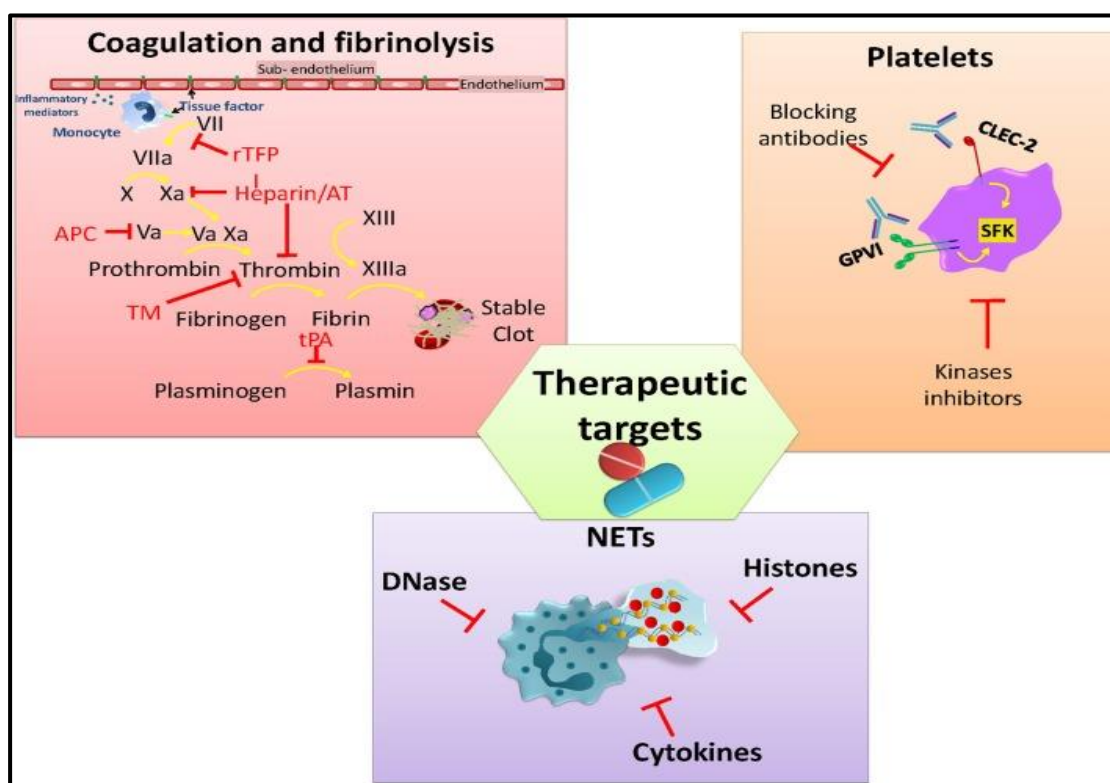
σύστασης των θρόμβων στο ήπαρ οξέων και χρόνιων επιπτώσεων στο σύστημα πήξης [28]. Τέλος, έχουν μελετηθεί το κολοβακτηρίδιο και ο *S.aureus* με την ακόλουθη προκαλούμενη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό των NETs, για τις οποίες έχει αναλυθεί η συμμετοχή τους στη θρόμβωση [70]. Βοηθούν στην εξέταση της δυναμικής σε πραγματικό χρόνο μεταξύ της βακτηριακής λοίμωξης και της ανάπτυξης θρόμβωσης. Ωστόσο, πρόβλημα πάντα αποτελεί η κατάλληλη δόση χορήγησης για να εξαχθούν τα καλύτερα συμπεράσματα. Γενικά όμως προκαλούν μια πιο παρατεταμένη λοίμωξη σε σχέση με την οξεία κατάσταση που προκαλεί η ενδοτοξιναιμία από gram αρνητικά βακτήρια, οπότε ίσως προσφέρεται περισσότερος χρόνος για ανάλυση της συνδρομής της θρόμβωσης στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού.

2.6. Υφιστάμενες και νέες θεραπευτικές μέθοδοι για τη θρόμβωση που προκαλείται από λοιμώξεις

Οι σημαντικοί κίνδυνοι και οι μακροπρόθεσμες δυσμενείς συνέπειες της θρόμβωσης κατά τη διάρκεια λοιμώξεων την έχουν καταστήσει επίκεντρο του ενδιαφέροντος για την ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν στη μείωση της επίπτωσης και πρόληψής της. Αν και η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους συνήθως χορηγείται σε ασθενείς με σήψη για την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής, δεν υπάρχουν επί του παρόντος εξειδικευμένα πρωτόκολλα αντιθρομβωτικής αγωγής ειδικά για ασθενείς με λοιμώξεις. Παρά τη σημαντική έρευνα σε αυτόν τον τομέα, δεν έχει ακόμη καθιερωθεί μια βέλτιστη στρατηγική. Γενικά σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με λοίμωξη πρέπει να έχουν κι άλλους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση ώστε να λάβουν θρομβοπροφύλαξη [71]. Η πλειονότητα άλλωστε των νοσηλευόμενων ασθενών χαρακτηρίζονται από πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση. Χρησιμοποιούνται μάλιστα και βαθμολογίες όπως το PADUA score για συνδρομή στην κλινική απόφαση. Φυσικά, σε βαρέως πάσχοντες (critically ill) ασθενείς η προσέγγιση διαφέρει όπου εκεί με σεβασμό στην αιμορραγική διάθεση κατά βάση δίνεται πάντα θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους [71]. Σε αυτήν την ενότητα, εξετάζονται αρχικά οι

αντιθρομβωτικές προσεγγίσεις που έχουν αξιολογηθεί και στη συνέχεια γίνεται αναφορά σε νέους πιθανούς στόχους για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης που προκαλείται από λοιμώξεις (Εικόνα 6).

Τα αντιπηκτικά παρεμβαίνουν στη δραστηριότητα διαφορετικών παραγόντων πήξης στον καταρράκτη πήξης που στοχεύει στην εξισορρόπηση της αιμόστασης. Η γλυκοπρωτεΐνη VI (GPVI) των αιμοπεταλίων και ο υποδοχέας τύπου λεκτίνης (C- type lectin-like receptor, CLEC-2) ενεργοποιούνται μέσω των κινάσων SFK και παίζουν ρόλο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από λοίμωξη. Η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και η απελευθέρωση NETs μαζί με παράγοντες χρωματίνης (DNA/Ιστονές) βρίσκονται επίσης υπό μελέτη για την ανάπτυξη στρατηγικών για τον περιορισμό των προθρομβωτικών επιδράσεών τους. Η ιδανική θεραπεία θα στόχευε αποτελεσματικά τη θρόμβωση χωρίς να αυξήσει τους κινδύνους αιμορραγίας ή επιδείνωσης της λοίμωξης.



Εικόνα 6. Υφιστάμενα και πιθανά μόρια ή μονοπάτια στόχευσης της θρόμβωσης που σχετίζεται με τη λοίμωξη. Πηγή: Beristain-Covarrubias et al., 2019 [28]

2.6.1. Πήξη και Ινωδόλυση

Τα αντιπηκτικά έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση της υπερπηκτικής κατάστασης που προκαλείται κατά βάση από σήψη, μεταβάλλοντας τα επίπεδα των προ- και αντιπηκτικών παραγόντων που παρατηρούνται σε αυτή τη δραματική κλινική εκδήλωση του οργανισμού ενάντια στο μικροβιακό παθογόνο. Ο στόχος είναι να αναπληρωθούν οι παράγοντες πήξης που εξαντλήθηκαν κατά τη σήψη. Μεταξύ αυτών που δοκιμάστηκαν, η αντιθρομβίνη αναστέλλει τη θρομβίνη και αρκετούς άλλους παράγοντες πήξης (Xa, IXa, VIIa, XIa και XIIa), μειώνοντας έτσι τη τελική μετατροπή σε ινώδες. Χωρίς να υπάρχουν πολλά πρόσφατα δεδομένα, σε πολυκεντρική μελέτη παρέμβασης μη τυχαιοποιημένη σηπτικών ασθενών με ΔΕΠ, φάνηκε ότι η μεγαλύτερη δόση AT ιδίως στους ασθενείς που είχαν αυξημένη δραστηριότητα AT στην αρχή της θεραπείας, είχε καλύτερο αποτέλεσμα στη θνησιμότητα με τον κίνδυνο της αιμορραγίας να είναι <2% χωρίς να επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση ηπαρίνης [72]. Ωστόσο, στην πιο μεγάλη τυχαιοποιημένη διπλά – τυφλή μελέτη (double-blind RCT - Kybersept) 2314 ασθενών με σήψη που έχει διενεργηθεί, η χορήγηση AT III δεν φάνηκε να αποφέρει διαφορά σε σχέση με το placebo στη θνησιμότητα στις 2 ομάδες αυξάνοντας παράλληλα τον κίνδυνο αιμορραγίας, με εξαίρεση μια υποομάδα σηπτικών ασθενών, ΔΕΠ και χωρίς συμπληρωματική λήψη ηπαρίνης, στην οποία φάνηκε όφελος στη θνησιμότητα μετά από υποανάλυση της μελέτης [73]. Πιθανόν, όμως, τα χαμηλά αρχικά επίπεδα AT στο πλάσμα των ασθενών να ευθύνονται για τα χειρότερα αποτελέσματα στην Kybersept καθώς σε σύγκριση με μια πολύ μικρότερη από άποψη δείγματος RCT σε ασθενείς με σήψη και ΔΕΠ τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα θετικά με αυτή των Iba και συνεργατών του που προαναφέρθηκε [74].

Ο ανασυνδυασμένος αναστολέας της οδού ιστικού παράγοντα (rTFPI) χρησιμοποιείται για την αναστολή της ενεργοποίησης του παράγοντα X από το σύμπλεγμα παράγοντα VIIa - TF, αποτρέποντας έτσι την αυθόρμητη έναρξη της πήξης. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δράσης του σε τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης II και III σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ήταν αντικρουόμενα μεταξύ τους και δεν υπάρχουν μάλιστα νεότερες εξελίξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα του παράγοντα [75,76].

Η ανασυνδυασμένη θρομβομοντουλίνη (rTM) έχει χρησιμοποιηθεί στη σήψη για τον περιορισμό της πήξης δεσμεύοντας τη θρομβίνη και προάγοντας την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C καθώς σε κλινικές συνθήκες σήψης η έκφραση του ενδογενούς αντιπηκτικού TM στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων μειώνεται. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) δρα τόσο κατά τη φλεγμονώδη απόκριση όσο και στον καταρράκτη της πήξης, αναστέλλοντας τους παράγοντες Va και VIIIa για να περιορίσει την παραγωγή θρομβίνης καθώς και να διασπάσει τις ιστόνες που εμπεριέχονται στις NETs [77]. Η ανασυνδυασμένη APC έχει επίσης ερευνηθεί επαρκώς και λόγω αποτυχίας ωφέλιμης επίδρασης στη θνησιμότητα σε ασθενείς με σηπτικό shock, έχει αποσυρθεί από την αγορά [78].

Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει παρουσιάσει το δυνητικό θεραπευτικό όφελος της rTM με θετικά γενικά αποτελέσματα, αλλά δεν φάνηκε σημαντικό όφελος στη θνησιμότητα σε καλά σχεδιασμένη, πολυκεντρική, RCT 800 ασθενών [79]. Επί της παρούσης, η αντιθρομβίνη και η θρομβομοντουλίνη χρησιμοποιούνται στην Ιαπωνία για την αντιμετώπιση της DIC σχετιζόμενης με σήψη καθώς έχουν ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες.

Ο ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου (rtPA) εφαρμόζεται με δεδομένο όφελος για την ενίσχυση της διάλυσης του θρόμβου, αυξάνοντας την ινωδόλυση στο ισχαιμικό ΑΕΕ, αν και η εφαρμογή του σε περιπτώσεις θρόμβωσης που προκαλούνται από λοίμωξη είναι περιορισμένη [80].

Όπως γίνεται αντιληπτό, παρά το γεγονός ότι αυτές οι προσεγγίσεις είναι επιστημονικά ισχυρές, όλες οι ανασυνδυασμένες αντιπηκτικές πρωτεΐνες απέτυχαν να επιδείξουν ουσιαστικά οφέλη σε κλινικές δοκιμές και έχουν επίσης εγείρει ανησυχίες για αυξανόμενους κινδύνους αιμορραγίας.

Επί του παρόντος, έχει εδραιωθεί η ηπαρίνη στο παρόν πεδίο λόγω του σχετικά χαμηλού προφίλ κινδύνου αιμορραγίας της. Δρα δεσμεύοντας και ενεργοποιώντας την αντιθρομβίνη, η οποία αναστέλλει τη θρομβίνη και άλλους παράγοντες πήξης (IIa και Xa) [77]. Επιπλέον, μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή διαταράσσοντας τις NETs μέσω αλληλεπιδράσεων με τις ιστόνες [81]. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους χρησιμοποιείται κατά βάση για την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβοεμβολικών επεισοδίων στις περισσότερες

κλινικές συνθήκες. Ωστόσο, καμία τυχαιοποιημένη δεν έχει ακόμη αποδείξει την αποτελεσματικότητα της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης στη βελτίωση της θνησιμότητας βαρέως πασχόντων ασθενών με λοιμώξεις και ιδίως με σήψη παρά ίσως τη μείωση στις θρομβοεμβολικές επιπλοκές χωρίς βέβαια στατιστική σημαντικότητα [82,83]. Εν κατακλείδι, όπως προαναφέρθηκε η ΗΧΜΒ χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη τόσο σε περιπτώσεις θεραπείας όσο και προφύλαξης λόγω του ασφαλούς προφίλ της και πάντα συνυπολογίζοντας λοιπούς παράγοντες κινδύνου [71].

2.6.2. Αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι απαραίτητη τόσο για τη θρόμβωση που συνδέεται με λοιμώξεις όσο και για την ανοσολογική απόκριση στα παθογόνα. Η προκαλούμενη από τη λοίμωξη φλεγμονή μπορεί να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια άμεσα ή έμμεσα μέσω διαφόρων υποδοχέων, οδηγώντας σε συσσώρευση και σχηματισμό θρόμβων στα αιμοφόρα αγγεία. Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς GPVI και C-LEC 2 των αιμοπεταλίων ρυθμίζουν την αγγειακή διαπερατότητα προστατεύοντας από την αιμορραγία και παίζουν κεντρικό ρόλο κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων συμμετέχοντας στην ανοσοαπόκριση έναντι του παθογόνου και στην ανοσοθρόμβωση.

Η GPVI, γνωστή για τη μεσολάβηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μέσω του κολλαγόνου του αγγειακού τοιχώματος, αλληλοεπιδρά με αρκετά άλλα μόρια προσκόλλησης όπως η λαμινίνη και η αδιπονεκτίνη και δρα προστατευτικά κατά τη διάρκεια λοιμώξεων όπως η σήψη από σοβαρή πνευμονία που προκαλείται από το *K. pneumoniae*, προάγοντας το σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων και ενισχύοντας τη βακτηριακή φαγοκυττάρωση [84]. Η αλληλεπίδραση του CLEC-2 με την ποδοπλανίνη, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονικών και λεμφικών αγγείων, είναι κρίσιμη για τη θρόμβωση, μελετημένη σε μοντέλα ποντικών μολυσμένα από *Salmonella Typhimurim* όπου η απελευθέρωση της IFN- γ αυξάνει την έκφραση της ποδοπλανίνης από μονοκύτταρα και τα κύτταρα Kupffer του ήπατος καταλήγοντας σε σχηματισμό θρόμβων [85]. Ο ελεγχόμενος αποκλεισμός της αλληλεπίδρασης CLEC-2/ ποδοπλανίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον

σχηματισμό θρόμβων και βελτιώνει τα αποτελέσματα σε μοντέλα μελέτης του ARDS [86], ενώ η ανεπάρκειά του συμπλόκου μπορεί να επιδεινώσει τα αποτελέσματα σε μοντέλα σήψης λόγω ενίσχυσης της φλεγμονώδους απόκρισης και μειωμένης βακτηριακής κάθαρσης [87].

Επιπλέον, η στόχευση ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, όπως αυτές που προκαλούνται από τυροσινοκινάσες, συμπεριλαμβανομένης της κινάσης τυροσίνης του Bruton (Btk), των κινασών της οικογένειας Src (SFK) και της κινάσης τυροσίνης σπληνός (Syk), προτείνεται ως στρατηγική για τη διαχείριση της υπερπηκτικότητας που προκαλείται από τη φλεγμονή [88]. Αυτές οι κινάσες, που εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό σε αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα, είναι ζωτικής σημασίας διεκπεραιώνοντας τις διαδικασίες που ξεκινούν από τη ρύθμιση των υποδοχέων CLEC και GPVI προκειμένου να προαχθεί η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η προσκόλληση και η στρατολόγησή τους. Ωστόσο, η ολική αναστολή αυτών των οδών μπορεί δυνητικά να θέσει σε κίνδυνο την ανοσολογική απόκριση, θέτοντας μια πρόκληση στην εξισορρόπηση της αποτελεσματικής πρόληψης της θρόμβωσης με τη διατήρηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και την αποφυγή του κινδύνου αιμορραγίας.

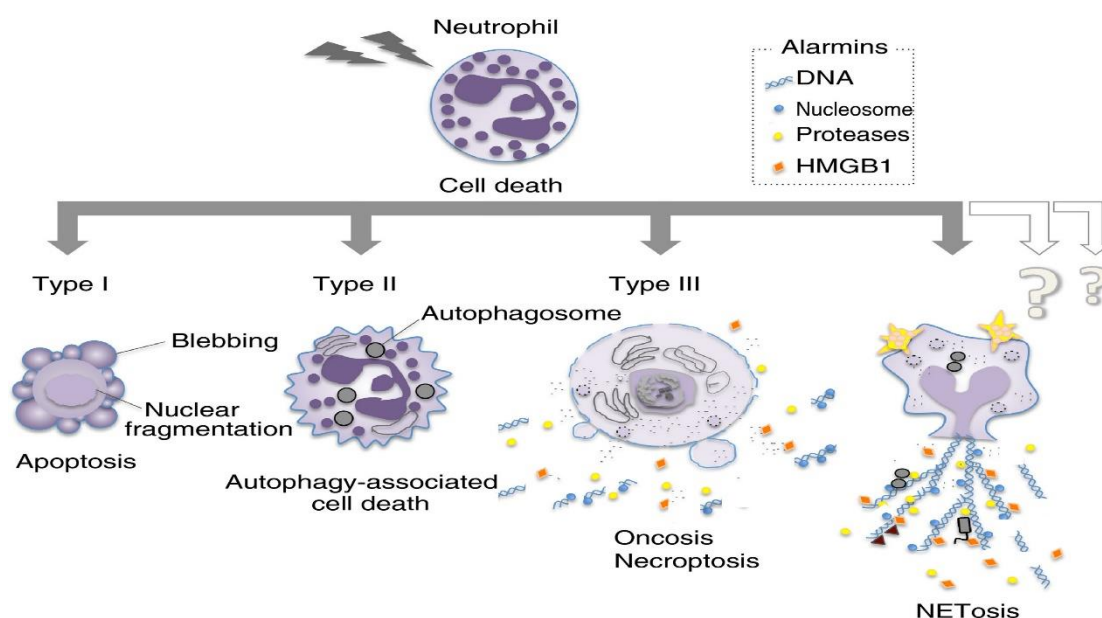
Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) ένας φωσφολιπιδικός δραστικός μεσολαβητής της φλεγμονής και της θρομβωτικής διαδικασίας, ο οποίος συντίθεται, μετά από διέγερση διαφόρων τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων, των μακροφάγων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων. Λόγω αύξησης απελευθέρωσής του κατά τη σήψη έχει μελετηθεί σαν θεραπευτικός στόχος μέσω ανταγωνιστών στη δράση του ή ενζύμων αποδόμησής του σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες χωρίς όμως ευνοϊκά αποτελέσματα [89].

Συνοπτικά, η GPVI και ο CLEC-2 είναι δυνητικοί στόχοι για τη διαχείριση της θρόμβωσης που σχετίζεται με λοίμωξη με ελάχιστη επίδραση στη φυσιολογική αιμόσταση και η προσεκτική τροποποίηση των οδών σηματοδότησης θα μπορούσε να προσφέρει νέους τρόπους θεραπείας. Ωστόσο, πρόκληση παραμένει η ανάπτυξη στρατηγικών που περιορίζουν τη θρόμβωση χωρίς να

υπονομεύουν την ανοσολογική απόκριση ή να αυξάνουν τους κινδύνους αιμορραγίας [90].

2.6.3. Ενεργοποίηση ουδετερόφιλων

Τα ουδετερόφιλα είναι κρίσιμα αμυντικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και παίζουν καθοριστικό ρόλο στην απόκριση του σώματος μετά τη μικροβιακή προσβολή. Επιπροσθέτως, η ενεργοποίησή τους μπορεί επίσης να συμβάλει στην παθογένεση της θρόμβωσης, ειδικά στο πλαίσιο σοβαρών λοιμώξεων. Τα ουδετερόφιλα συμβάλλουν στη θρόμβωση κυρίως μέσω του σχηματισμού εξωκυττάρων παγίδων ουδετερόφιλων. Όπως προαναφέρθηκε, οι NETs είναι δίκτυα εξωκυττάρων ινών, που αποτελούνται κυρίως από DNA και ιστόνες αλλά πρωτεάσες σερίνης όπως ελαστάση και καθεψίνη. Αποβάλλονται από τα ουδετερόφιλα είτε μετά την απόπτωσή τους (suicidal NETosis) είτε ενώ είναι εν ζωή (vital NETosis) και παγιδεύουν παθογόνα. Ενώ τα NET διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ακινητοποίηση και τη θανάτωση παθογόνων, παρέχουν επίσης ένα ικρίωμα που υποστηρίζει το σχηματισμό θρόμβων και μπορεί να ενεργοποιήσει τις οδούς πήξης [91] (εικόνα 7).



Εικόνα 7. Διαφορετικοί τύποι απόπτωσης ουδετεροφίλων. Πηγή : Iba et al, 2018

Οι διάφορες πιθανές θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν στη ρύθμιση της ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων είναι:

- ✓ Αναστολείς του σχηματισμού των NETs: Τα φάρμακα που μπορούν να αναστείλουν την απελευθέρωση των NETs χωρίς να επηρεάσουν τη συνολική ικανότητα των ουδετερόφιλων να ανταποκρίνονται σε λοιμώξεις θα μπορούσαν ενδεχομένως να μειώσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης. Η στόχευση ενζύμων όπως η απαμινάση της πεπτιδυλαργινίνης 4 (PAD4), η οποία εμπλέκεται στην αποδόμηση της χρωματίνης και στο σχηματισμό των NETs, έχει μελετηθεί ως μια υποσχόμενη προσέγγιση σε σηπτικά ποντίκια CLP μοντέλου με ανεπάρκεια PAD4 αλλά χωρίς ιδιαίτερες ευνοϊκές επιδράσεις στη θνησιμότητα παρά μόνο σε μια πιο ήπια κλινική έκφανση του σηπτικού shock από LPS [92] και σε καλύτερη πρόγνωση από οξεία πνευμονική βλάβη προκαλούμενη από LPS [93].
- ✓ Ανταγωνιστές συγκεκριμένων υποδοχέων στα ουδετερόφιλα και τροποποίηση της διαδικασίας απόπτωσης ουδετερόφιλων: Η στόχευση υποδοχέων που εμπλέκονται στην προσκόλληση και τη μετανάστευση ουδετερόφιλων και η προώθηση της έγκαιρης απόπτωσης των ουδετερόφιλων και της κάθαρσής τους από την κυκλοφορία, θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη ρύθμιση της στρατολόγησης και ενεργοποίησής τους στο σημείο της λοίμωξης, μειώνοντας πιθανώς το σχηματισμό NETs και την επακόλουθη θρόμβωση [94].
- ✓ Αποδόμηση του DNA το οποίο απελευθερώνεται από τις NETs : Η δομική ακεραιότητα των NETs είναι κρίσιμη για να προαχθεί η πηκτική διαδικασία οπότε μελετάται η χρήση ενζύμων που δρουν απευθείας στο DNA (DNAase) , τα οποία έχει αποδειχθεί ότι παρά την παραμονή άθικτων των υπόλοιπων συστατικών, οδηγούν τελικά στη διακοπή της πήξης και αποφεύγεται η αγγειακή απόφραξη [94].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Μεθοδολογία

3.1. Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένου του COVID-19, μπορούν να οδηγήσουν σε θρομβοεμβολικές επιπλοκές, με διάφορες μελέτες να καταδεικνύουν τη διασύνδεση της φλεγμονής, τη λοίμωξης και της θρόμβωσης. Βασικοί παράγοντες που συμβάλλουν στη θρόμβωση στο COVID-19 περιλαμβάνουν τον ενδοθηλιακό τραυματισμό, την υπερπηκτικότητα και τη φλεγμονή, που μπορεί να προκαλέσουν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα [95]. Επιπλέον, η πήξη που σχετίζεται με σοβαρές λοιμώξεις όπως το COVID-19 απαιτεί την έγκαιρη έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων [96].

Η σχέση μεταξύ λοίμωξης και θρόμβωσης είναι ένας κρίσιμος τομέας της κλινικής έρευνας, που αντικατοπτρίζει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση ανοσοαπόκρισης, οδών πήξης και ενδοθηλιακής λειτουργίας. Οι λοιμώξεις μπορούν να πυροδοτήσουν μια φλεγμονώδη απόκριση η οποία, με τη σειρά της, ενεργοποιεί τους μηχανισμούς πήξης που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.

Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που μπορούν να μετριάσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης και κατ' επέκταση τη θνητότητα ασθενών με λοιμώξεις. Δεδομένης της επικράτησης και των δύο καταστάσεων, ειδικά στο πλαίσιο του νοσοκομειακού περιβάλλοντος, μια συστηματική προσέγγιση σε αυτό το θέμα θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά την έκβαση των ασθενών και τις στρατηγικές υγειονομικής περίθαλψης.

3.2. Στόχοι

Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να αναλύσει συστηματικά τη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν τη λοίμωξη και τη θρόμβωση καθώς και να αξιολογήσει το παρόν ερευνητικό πεδίο πάνω στους διαθέσιμους τρόπους θεραπείας. Αυτό θα

επιτευχθεί χρησιμοποιώντας μια δομημένη προσέγγιση PRISMA και οργανώνοντας τα δεδομένα μέσω ενός πλαισίου PICOS, διασφαλίζοντας μια αυστηρή και επαναλαμβανόμενη διαδικασία αναθεώρησης.

3.3. Στρατηγική αναζήτησης και κριτήρια επιλογής

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση μελετών στις ακόλουθες βάσεις δεδομένων: PubMed, PMC, Medline, Google Scholar και Scopus. Οι βασικοί όροι αναζήτησης τοποθετήθηκαν σε μορφή Boolean πριν εκτελεστούν σε κάθε βάση δεδομένων. Δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή σε πιθανούς εναλλακτικούς όρους για βασικούς όρους αναζήτησης που αφορούσε τη θρόμβωση, τη λοίμωξη, τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τη θεραπεία προκειμένου να γίνει μια διεξοδική ανάλυση του θέματος από την έως τώρα έρευνα. Επίσης, τέθηκε χρονικό όριο τα τελευταία 10 έτη, ήτοι από το 2014-2024 ώστε να παρουσιαστούν πρόσφατα δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη.

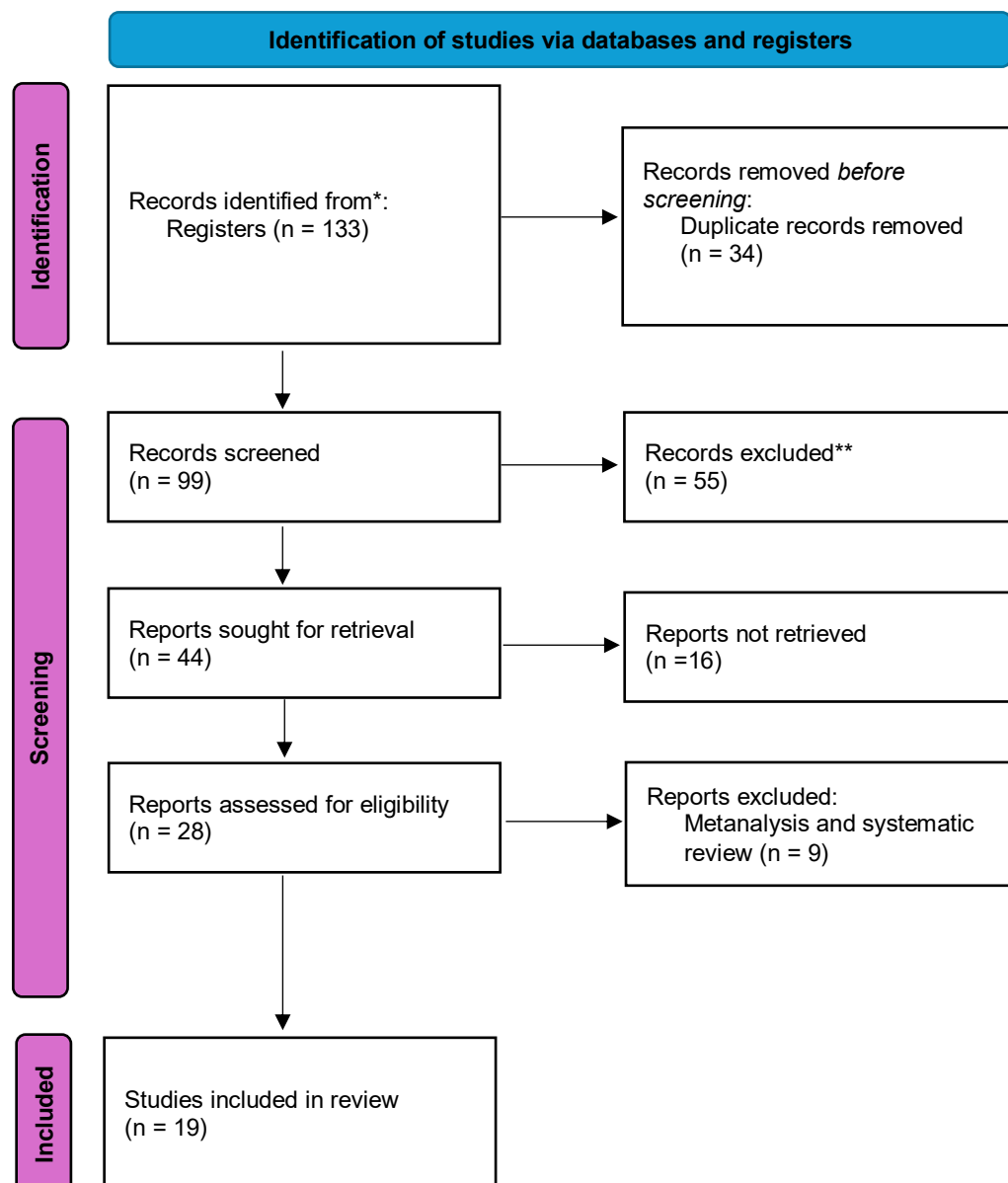
Τα κριτήρια ένταξης ήταν:

- Κλινικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά μετά από αξιολόγηση, από το έτος 2014 έως 2024.
- Πρωτογενείς μελέτες σε ασθενείς που έχουν λοίμωξη (π.χ. λοίμωξη αναπνευστικού λόγω COVID-19) με παράλληλη εκδήλωση θρομβωτικών επεισοδίων.
- Μελέτες που διεξήχθησαν σε διάφορα γεωγραφικά πλαίσια για τη διασφάλιση της ευρείας εξέλιξης του θέματος.

Κριτήρια εξαίρεσης:

- Μελέτες που δεν αφορούν τη συνύπαρξη λοίμωξης και θρόμβωσης
- Γκρίζα βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένων εργασιών συνεδρίων, αδημοσίευτων διατριβών και εκθέσεων, προκειμένου να διατηρηθεί υψηλό επίπεδο επιστημονικού περιεχομένου.
- Μελέτες δίχως την ύπαρξη εμπειρικών δεδομένων ή επαρκών μεθοδολογικών λεπτομερειών αξιολόγησης της αξιοπιστίας και της εγκυρότητας των ευρημάτων.

Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων, οι τίτλοι και οι περιλήψεις των άρθρων εξετάστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης και οι άσχετες αναφορές αποκλείστηκαν. Τα υπόλοιπα πλήρη άρθρα εξετάστηκαν για να εντοπιστούν αυτά που θα συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση. Οι λίστες αναφοράς όλων των εγγράφων που περιλαμβάνονται ελέγχθηκαν για τυχόν περαιτέρω μελέτες και πραγματοποιήθηκε μια χειροκίνητη έρευνα. Η τελική επιλογή των άρθρων παρουσιάζεται οπτικά στο διάγραμμα ροής PRISMA [97].



3.4. Κριτήρια PICOS

Η ανασκόπηση θα χρησιμοποιήσει το πλαίσιο PICOS για να ορίσει με σαφήνεια και συστηματικά το θέμα που μας ενδιαφέρει:

- ✓ Πληθυσμός: Ασθενείς που εμφανίζουν θρόμβωση σχετιζόμενη με λοίμωξη.
- ✓ Παρέμβαση: Διάφοροι τρόποι θεραπείας.
- ✓ Σύγκριση - Εναλλακτική θεραπεία: Τυπική φροντίδα ή εναλλακτικές θεραπείες.
- ✓ Αποτελέσματα: Κλινική αποτελεσματικότητα, συχνότητα θρόμβωσης, ανεπιθύμητες ενέργειες.
- ✓ Σχεδιασμός Μελέτης: Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, μελέτες παρατήρησης.

Αυτό το πλαίσιο βοηθά στη δόμηση του ερευνητικού ερωτήματος και διασφαλίζει ότι η συστηματική ανασκόπηση καλύπτει τις σχετικές πτυχές συνολικά [98].

4. Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης

4.1. Γενικά Χαρακτηριστικά των μελετών

Στην έρευνα συμπεριελήφθησαν 19 έρευνες από διάφορα μέρη του κόσμου οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης που τέθηκαν στο κεφάλαιο της μεθοδολογίας. Στον Πίνακα 1 που ακολουθεί παρουσιάζονται συνοπτικά οι έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με τους συγγραφείς, τη χώρα διεξαγωγής της έρευνας, τη μέθοδο, που χρησιμοποιήθηκε, η παθοφυσιολογία, τα ευρήματα και τις συστάσεις θεραπείας.

Πίνακας 1. Γενικά Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπειάς
Helms et al. (2020) [99]	Γαλλία	Προοπτική μελέτη κοόρτης που περιλαμβάνει 150 COVID-19 ασθενείς με ARDS από τέσσερις ΜΕΘ σε γαλλικό τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν ιατρικό ιστορικό, συμπτώματα, βιολογικά δεδομένα, απεικόνιση και αντιστοίχιση βαθμολογίας πιθανότητας εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων για σύγκριση με ασθενών ARDS + COVID-19 και ARDS non COVID-19	Ο COVID-19 προκαλεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας με υψηλά επίπεδα D-dimer και ινωδογόνου, αυξημένη δραστηριότητα vWF και παρουσία αντιπηκτικού του λύκου. Η πνευμονική εμβολή και άλλα θρομβωτικά επεισόδια είναι διαδεδομένα παρά την τυπική αντιπηκτική αγωγή.	Υψηλή συχνότητα θρομβωτικών επιπλοκών (64 συμβάντα) σε ασθενείς με COVID-19 ARDS, κυρίως πνευμονικές εμβολές (16,7%). Σημαντική διαφορά στα θρομβωτικά συμβάντα μεταξύ των ασθενών με ARDS COVID-19 και των ασθενών με ARDS χωρίς COVID-19 (11,7% έναντι 2,1%). Αυξημένα επίπεδα D-διμερούς, ινωδογόνου, δραστηριότητα vWF και θετικό αντιπηκτικό λύκου σε ασθενείς με COVID-19.	Τέθηκαν υψηλότεροι στόχοι αντιπηκτικής αγωγής από αυτούς που χρησιμοποιούνται συνήθως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με COVID-19 ARDS.

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
Ergenc et al. (2023) [100]	Τουρκία	Αναδρομική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 424 θετικοί ασθενείς με COVID-19. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιελάμβαναν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά και βιοχημικές, ορμονικές και αιματολογικές παραμέτρους. Εκτίμηση D-Dimer και MPV ως δείκτες κινδύνου θρόμβωσης & θνησιμότητας. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες ζωντανών και νεκρών για σύγκριση.	Ο COVID-19 μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση τόσο στο φλεβικό όσο και στο αρτηριακό σύστημα. Το αυξημένο D-διμερές υποδηλώνει αυξημένη ινωδολύση και σοβαρότητα της νόσου.	Σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων D-dimer και της θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19. Υψηλότερα επίπεδα σε αποθανόντες ασθενείς σε σύγκριση με τους επιζώντες. Στα επίπεδα MPV δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιζώντων και των αποθανόντων.	Παρακολούθηση των επιπέδων D-dimer για να την πρόβλεψη της βαρύτητας της νόσου και εφαρμογή πρώιμης αντιπηκτικής θεραπείας για την πρόληψη της πήξης και της θρόμβωσης σε ασθενείς με COVID-19. Ο MPV δεν είναι αξιόπιστος δείκτης θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19.
Jacob et al. (2020) [101]	Ινδία	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν 22 ασθενείς με εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση δευτερογενής σε βακτηριακές λοιμώξεις σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης για διερεύνηση	Η CVT δευτερογενής σε λοιμώξεις περιλαμβάνει άμεση αγγειακή εισβολή από βακτήρια, που οδηγεί σε ενδοπαρεγχυματικό	Η σηπτική CVT είναι μια επιπλοκή της βακτηριακής μηνιγγίτιδας και των λοιμώξεων του προσώπου (2 ^η αιτία μετά από μη λοιμώδεις). Πυρετός,	Τα είδη στρεπτόκοκκου και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος είναι συχνοί αιτιολογικοί οργανισμοί. Έγκαιρη κλινική υποψία και

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
		της επιδημιολογίας, διάγνωσης και θεραπείας.	οίδημα και ενδαγγειακή πήξη	πονοκέφαλος και εστιακή νευρολογική σημειολογία είναι κοινά συμπτώματα. Η μαγνητική τομογραφία είναι πιο αποτελεσματική από την αξονική τομογραφία για τον εντοπισμό της CVT.	διάγνωση με μαγνητική τομογραφία, ακολουθούμενη από κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία. Ο ρόλος της αντιπηκτικής αγωγής είναι αμφιλεγόμενος
Elad et al. (2021) [102]	Ισραήλ	Προοπτική, μονοκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 130 ασθενείς με συστηματική λοίμωξη για τη σχέση θρομβίνης και πρόγνωσης μέσω των δοκιμασιών TGA.	Οι δοκιμασίες ποσοτικού προσδιορισμού σχηματισμού της θρομβίνης σε σχέση με το χρόνο (CAT- θρομβογράφημα) δείχνουν μεγαλύτερο χρόνο καθυστέρησης για να κορυφωθούν σε σοβαρές λοιμώξεις, υποδεικνύοντας μειωμένο δυναμικό παραγωγής θρομβίνης.	Οι δοκιμασίες παραγωγής θρομβίνης μπορεί να προβλέψουν τη σοβαρότητα και την πρόγνωση της λοίμωξης. Οι μεγαλύτεροι χρόνοι πήξης συνδέονται με σοβαρότερη λοίμωξη. Χαμηλότερη δυνατότητα παραγωγής θρομβίνης (ETP) σχετίζεται με	Οι δοκιμασίες TGA μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της σοβαρότητας και της πρόγνωσης σε λοιμώξεις. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό των τιμών αναφοράς και της κλινικής χρησιμότητας.

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
				υψηλότερη θνησιμότητα.	
Brechko et al. (2023) [103]	ΗΠΑ	Αναδρομική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου στην οποία συμμετείχαν 2237 θετικοί ασθενείς με COVID-19 στην αγροτική Βόρεια Καρολίνα για σύγκριση αντιαιμοπεταλιακής-αντιπηκτικής αγωγής	Ο COVID-19 οδηγεί σε κατάσταση υπερπηκτικότητας λόγω καταιγίδας κυτοκινών, ενδοθηλιακού τραυματισμού και ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, που υποδεικνύεται από αυξημένα επίπεδα D-διμερούς.	Οι ασθενείς με θρόμβωση είχαν υψηλότερες πιθανότητες θανάτου, εισαγωγής στη ΜΕΘ και αερισμού. Η συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική θεραπεία ήταν πιο αποτελεσματική στην πρόληψη του θανάτου και της σοβαρής νόσου σε σύγκριση με τα αντιπηκτικά μόνο	Η αντιθρομβωτική θεραπεία που περιλαμβάνει αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα παρέχει βελτιωμένα αποτελέσματα. Απαιτούνται προοπτικές δοκιμές υψηλότερης ισχύος για να επιβεβαιωθούν τα οφέλη της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.
COVIDSurg Collaborative & GlobalSurg Collaborative (2022) [104]	Διεθνές (115 χώρες)	Προοπτική μελέτη κοόρτης 128.013 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση σε 1630 νοσοκομεία. Η υποανάλυση περιελάμβανε δεδομένα για	Η προσβολή από SARS-CoV-2 οδηγεί σε κατάσταση υπερπηκτικότητας, αυξάνοντας τον κίνδυνο VTE σε	Οι ασθενείς με περιεγχειρητική ή πρόσφατη λοίμωξη SARS-CoV-2 έχουν υψηλότερη συχνότητα	Στενή τήρηση της τυπικής προφύλαξης VTE, λαμβάνοντας υπόψη την ενισχυμένη

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
		μετεγχειρητική VTE σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από SARS-CoV2 (>7 μήνες πριν), πρόσφατη (1-6 μήνες πριν) και κατά την περιεγχειρητική περίοδο (7-30 μέρες πριν) σε σύνολο 4418 ασθενών.	χειρουργικούς ασθενείς. Αυτός ο κίνδυνος ενισχύεται περαιτέρω σε περιεγχειρητικές ή πρόσφατες περιπτώσεις λοίμωξης από SARS-CoV-2.	μετεγχειρητικής VTE (0,6% συνολικά, 2,2% με περιεγχειρητικό SARS-CoV-2, 1,6% με πρόσφατο SARS-CoV-2). Η ΦΘΕ σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας 30 ημερών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συνεχιζόμενα συμπτώματα.	προφύλαξη για χειρουργικούς ασθενείς με πρόσφατη ή περιεγχειρητική λοίμωξη SARS-CoV-2. Αυξημένη επαγρύπνηση για σημεία VTE και χαμηλότερο όριο για διαγνωστικές δοκιμές σε ασθενείς με SARS-CoV-2. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον καθορισμό των βέλτιστων πρωτοκόλλων προφύλαξης VTE.
Umetsu et al. (2023) [105]	Ιαπωνία	Αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη κοόρτης 2.894 νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 από 16 κέντρα στην Ιαπωνία για επιδημιολογία αρτηριακής θρόμβωσης και VTE	Ο COVID-19 σχετίζεται τόσο με τη φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) όσο και με την αρτηριακή θρόμβωση. Ο κίνδυνος	Παρατηρήθηκε θρόμβωση σε 55 ασθενείς (1,9%). Αρτηριακή θρόμβωση εμφανίστηκε στο 0,4% και ΦΘΕ στο 1,2%. Το ισχαιμικό	Η κατάλληλη χρήση της θρομβοπροφύλαξης είναι ζωτικής σημασίας. Η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει χορηγείται για

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
			θρόμβωσης ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητα της COVID-19 και μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και με απουσία παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρωση.	ΑΕΕ ήταν το πιο συχνό αρτηριακό συμβάν (75% των περιπτώσεων αρτηριακής θρόμβωσης). Η πνευμονική εμβολή ήταν συχνή στα πρώιμα στάδια νοσηλείας, ενώ η DVT εμφανίστηκε αργότερα.	νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, ειδικά εκείνους με σοβαρή νόσο. Απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον καθορισμό των βέλτιστων αντιπηκτικών στρατηγικών, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.
Mohialdeen et al. (2022) [106]	Ιράκ	Προοπτική μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης 135 ασθενών με COVID-19 με οξεία αρτηριακή θρόμβωση άκρων (LAT) για την επιδημιολογία της	Ο COVID-19 μπορεί να προκαλέσει υπερπηκτικές καταστάσεις, οδηγώντας σε LAT μέσω μηχανισμών όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή, η απελευθέρωση κυτοκίνης και η υποξία.	Υψηλός επιπολασμός LAT σε ασθενείς με COVID-19. Αυξημένα επίπεδα D-Dimer, CRP και φερριτίνης. Τα δύο τρίτα των περιπτώσεων LAT αφορούσαν κάτω άκρα. Το 29,6% εμφάνισε	Η έγκαιρη διάγνωση και η επείγουσα παρέμβαση για το LAT είναι κρίσιμες. Η παρατεταμένη μετεγχειρητική χορήγηση αντιπηκτικών είναι ευεργετική. Οι καρδιοχειρουργοί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
				επαναθρόμβωση. Το 10,4% υποβλήθηκε σε ακρωτηριασμό, 9,6% θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών LAT.	αυτούς τους παράγοντες κατά τον σχεδιασμό της θεραπείας.
Ramírez Cervantes et al. (2023) (Μελέτη Thromcco) [107]	Ισπανία	Συγχρονική αναδρομική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν 2055 ασθενείς με COVID-19 που εισήχθησαν στη ΜΕΘ για να αναπτύξουν έναν κανόνα κλινικής πρόβλεψης (Thromcco score) για θρόμβωση.	Οι ασθενείς με COVID-19 στη ΜΕΘ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για θρομβωτικές επιπλοκές, με αυξημένα επίπεδα D-dimer, WBC, IL-6 και CRP, υποδηλώνοντας υπερπηκτικότητα. Υψηλότερα ποσοστά επί παρατεταμένης παραμονής στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ, σήψη, επεμβατικό μηχανικό αερισμό,	Επίπτωση θρόμβωσης 20,06%. Αναπτύχθηκε βαθμολογία της μελέτης Thromcco (TS) για την πρόβλεψη θρόμβωσης με 83% ευαισθησία και 62% ειδικότητα. Χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογία TS για έγκαιρη αναγνώριση ασθενών με θρόμβωση υψηλού κινδύνου.	Εφαρμογή συστηματικών πρωτοκόλλων αξιολόγησης κινδύνου θρόμβωσης μέσω βαθμολογιών σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Απαιτείται περαιτέρω επικύρωση για ευρύτερη εφαρμογή.

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
			τραχειοτομή και πρηνή τοποθέτηση		
Grimnes et al. (2018) [108]	Νορβηγία	Προοπτική μελέτη κοόρτης στην οποία συμμετείχαν 707 νοσηλευόμενοι ασθενείς με VTE για έλεγχο κινδύνου της VTE ανάλογα το υπόβαθρο αυξημένου κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών τις τελευταίες 90 μέρες (με ή χωρίς ακινητοποίηση) και για έλεγχο επίδρασης στο VTE κίνδυνο ανάλογα τη λοίμωξη αναπνευστικού ή ουροποιητικού	Η ακινητοποίηση στη νοσηλεία και οι λοιμώξεις είναι γνωστοί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου VTE και P.E.	Αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ταυτόχρονη ακινητοποίηση και λοίμωξη (OR 140.7, 95% CI 66.4-297.9). Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου. Πολλαπλάσιος κίνδυνος ΠΕ μετά από λοίμωξη αναπνευστικού. UTI αυξάνει κίνδυνο VTE	Η πρώιμη αντιπηκτική θεραπεία συνιστάται σε ασθενείς με συνδυασμό παραγόντων κινδύνου για τη μείωση του κινδύνου ΦΘΕ.
Sethi et al. (2022) [109]	Πακιστάν	Νοσοκομειακή συγχρονική μελέτη 66 ασθενών με COVID-19 για τον εντοπισμό της θρόμβωσης και της συσχέτισής της με τη θνησιμότητα και μέτρηση	Η λοίμωξη COVID-19 προκαλεί καταστάσεις υπερπηκτικότητας, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Η	Υψηλότερη συχνότητα πνευμονικής εμβολής (48,5%) και μη πνευμονικής θρόμβωσης (7,6%). Θνησιμότητα που	Αξιολόγηση του κινδύνου θρόμβωσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19. Η θρομβοπενία υποδηλώνει κακή

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
		αιμοπεταλίων, d-dimer μεταξύ ζωντανών-νεκρών	θρομβοπενία είναι ένας δυσμενής προγνωστικός δείκτης.	σχετίζεται με μη πνευμονική θρόμβωση (80%). Η θρομβοπενία συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα	πρόγνωση. Η συστηματική παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και των επιπέδων του D-dimer είναι ζωτικής σημασίας.
Thoreau et al. (2021) [110]	Γαλλία	Αναδρομική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 530 ασθενείς με θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (TMA) την περίοδο 2009-2016 και έλεγχος επιδημιολογίας της αιτίας : είτε από Shiga-toxin E.Coli (STEC), είτε από άλλο μικροβιακό παθογόνο, είτε χωρίς λοίμωξη	Ο κλασσικός φαινότυπος των TMA προκαλείται από STEC (ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο) αλλά άλλες καταστάσεις όπως καρκίνος και λοιμώξεις ενοχοποιούνται στην παθογένεια τους.	Λοιμώξεις ήταν παρούσες στο 27% των περιπτώσεων TMA > 7% των STEC-HUS (1 ^η αιτία οι μη λοιμώδεις). Οι λοιμώξεις που δεν σχετίζονται με το STEC αύξησαν τον κίνδυνο θανάτου, μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα και οξεία αιμοκάθαρση. Οι βακτηριακές λοιμώξεις ήταν πιο συχνές από τις ιογενείς.	Ο συστηματικός έλεγχος και η έγκαιρη θεραπεία με αντιβιοτικά ή αντιϊικά είναι κρίσιμα για τη διαχείριση του TMA που σχετίζεται με τη λοίμωξη.

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
De Vita et al. (2021) [111]	Ιταλία	Αναδρομική συγχρονική μελέτη παρατήρησης 4742 ασθενών με οξεία λοιμώδη αναπνευστική νόσο (AIRD). 2579 είχαν COVID-19 και 2163 είχαν AIRD άλλης αιτιολογίας ενώ λάμβαναν και ηπαρίνη. Η αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης (propensity score matching) με βάση την ηλικία, την ύπαρξη ΣΔ, υπέρταση, ΣΝ, COPD και άλλα στοιχεία από το ιστορικό χρησιμοποιήθηκε για συγκριτική ανάλυση σε 3036 ασθενείς.	Η προθρομβωτική κατάσταση στον COVID-19 αποδίδεται σε υπερβολική φλεγμονή, καταιγίδα κυτοκινών, υποξία και ακινητοποίηση. Οι θρομβωτικές επιπλοκές περιλαμβάνουν τόσο φλεβικά όσο και αρτηριακά συμβάματα	Συνέβησαν 271 θρομβωτικά επεισόδια στον πληθυσμό: 121 (4,7%) στην ομάδα COVID-19 (υπό ΗΧΜΒ) και 150 (6,9%) στην ομάδα χωρίς COVID-19. Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην ολική, αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση μεταξύ των ομάδων με βάση το propensity score matching . Οι κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες της αρτηριακής θρόμβωσης περιλάμβαναν την ηλικία, τον σακχαρώδη διαβήτη, την	Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 που έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε σύγκριση με άλλους ασθενείς με AIRD. Συνιστάται συστηματική φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη. Συνιστάται πρώιμη αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για την καθιέρωση βέλτιστων αντιπηκτικών στρατηγικών.

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
				περιφερική αρτηριακή νόσο και το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο συμπαγής καρκίνος και το προηγούμενο επεισόδιο DVT συσχετίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα φλεβικής θρόμβωσης.	
Ripa et al. (2022) [112]	Ιταλία	Μελέτη κοόρτης 904 ασθενών με COVID-19 που νοσηλεύτηκαν στο IRCCS San Raffaele Hospital μεταξύ 25 Φεβρουαρίου και 30 Ιουνίου 2020. Υπολογίστηκαν τα ποσοστά επίπτωσης (IRs) δευτερογενών λοιμώξεων και θρομβωτικών επιπλοκών. Ένα πολυμεταβλητό μοντέλο Fine-Gray αξιολόγησε παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο δευτερογενών λοιμώξεων.	Η πηκτικότητα που σχετίζεται με τον COVID-19 που οδηγεί σε φλεβικές και αρτηριακές θρομβωτικές επιπλοκές είναι συχνή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή. Η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος στην COVID-19 μπορεί	Θρομβωτικές επιπλοκές τεκμηριώθηκαν στο 8,0% των ασθενών. Το ποσοστό επίπτωσης των δευτερογενών λοιμώξεων ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με θρομβωτικές επιπλοκές (15,0 ανά 1000 ανθρωποημέρες	Οι θρομβωτικές επιπλοκές αυξάνουν τον κίνδυνο δευτερογενών λοιμώξεων σε ασθενείς με COVID 19. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί η βέλτιστη διαχείριση των δευτερογενών λοιμώξεων σε ασθενείς με

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
			να οδηγήσει σε καταστολή του ανοσοποιητικού και αυξημένο κίνδυνο δευτερογενών λοιμώξεων.	follow up- PDFUs) σε σύγκριση με εκείνους χωρίς (9,3 ανά 1000 PDFUs). Οι θρομβωτικές επιπλοκές συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με δευτερογενείς λοιμώξεις (αναλογία κινδύνου υποκατανομής, 1,788). BSI συχνότερες από LRTI.	θρομβωτικές επιπλοκές και ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών στη μείωση αυτών των κινδύνων.
Sheriff et al. (2023) [113]	ΗΠΑ	Προοπτική μελέτη περίπτωσης-μάρτυρα που αναλύει θρόμβους από 53 ασθενείς με απόφραξη μεγάλων αγγείων (LVO) με και χωρίς COVID 19 που υποβλήθηκαν σε μηχανική θρομβεκτομή μεταξύ Ιανουαρίου 2020 και Φεβρουαρίου 2022 στο Πανεπιστημιακό Ιατρικό	Η λοίμωξη από τον COVID-19 οδηγεί σε υψηλότερη συχνότητα θρόμβων πλούσιων σε RBC, υποδεικνύοντας διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό για εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι	Οι COVID-19 ασθενείς είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν θρόμβους πλούσιους σε RBC (85,7%). Οι θετικοί στον COVID-19 ασθενείς ήταν νεότεροι και πιο πιθανό να είναι	Περαιτέρω διερεύνηση με χρήση ανοσοϊστοχημικών τεχνικών για ανάλυση θρόμβων. Οι πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι περιλαμβάνουν φάρμακα όπως η πεντοξιφυλλίνη για

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
		Κέντρο του Ελ Πάσο του Τέξας.	μηχανισμοί περιλαμβάνουν καταιγίδα κυτοκινών, ενδοθηλιακή βλάβη και υπερπηκτικότητα.	άνδρες. Ο αριθμός των περιφερικών ουδετερόφιλων συσχετίστηκε με τη λύση των λευκοκυττάρων στους θρόμβους, ανεξάρτητα από την κατάσταση του COVID-19.	τη βελτίωση της παραμόρφωσης των ερυθροκυττάρων. Χρήση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής σε επιλεγμένες περιπτώσεις.
The REMAP-CAP Investigators, The ACTIV-4a Investigators, and The ATTACC Investigators 2021 [114]	ΗΠΑ, Καναδάς, Ολλανδία	Ανοιχτού τύπου τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 1098 ασθενών με σοβαρή COVID-19 με ανάγκη για ΜΕΘ (534 έλαβαν θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ and 564 προφυλακτική δόση σύμφωνα με τα ισχύοντα πρωτόκολλα). Μελετήθηκαν η επιβίωση μέσω μείωσης των ημερών οργανικής υποστήριξης στη ΜΕΘ στις 21 μέρες	Ο COVID-19 σε ασθενείς που έχουν ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ σχετίζεται με έντονη φλεγμονώδη διεργασία και υπερπηκτική κατάσταση που σχετίζονται με αύξηση της θνησιμότητας.	Λόγος πιθανοτήτων (OR) : 0,83 για τη θεραπευτική δόση σχετικά με την επιβίωση στο νοσοκομείο με 95% πιθανότητα να είναι κατώτερη . Οι σοβαρές αιμορραγίες ήταν 3,8% για τη θεραπευτική δόση σε σχέση με 2,1 της προφυλακτικής.	Η αγωγή με θεραπευτική δόση δεν φαίνεται να βελτιώνει την επιβίωση αν και δεν σχετίζεται με σοβαρή αιμορραγία.

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
The REMAP-CAP Investigators, The ACTIV-4a Investigators, and The ATTACC Investigators 2021 [115]	ΗΠΑ, Καναδάς, Ολλανδία	Ανοιχτού τύπου τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 2219 ασθενών με COVID-19- non critically ill (1190 έλαβαν θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ and 1054 προφυλακτική δόση σύμφωνα με τα ισχύοντα πρωτόκολλα). Μελετήθηκαν η επιβίωση ως μέρες ελεύθερης οργανικής υποστήριξης ως και την 21 ^η μέρα	Η λοίμωξη COVID-19 προκαλεί καταστάσεις υπερπηκτικότητας, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.	OR : 1,27 για την καλύτερη επιβίωση της ομάδας που έλαβε θεραπευτική δόση με περισσότερες μέρες χωρίς οργανική υποστήριξη, 1.9% η πιθανότητα σοβαρής αιμορραγίας στη θεραπευτική δόση σε σχέση με 0,9% στην προφυλακτική.	Η θεραπευτική δόση σε ασθενείς με καλύτερο αιμορραγικό προφίλ φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην έκβαση
Bohula et al, 2022 [116]	ΗΠΑ	Πολυκεντρική ανοιχτού τύπου τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό (2x2) με COVID-19 νόσο σε ΜΕΘ (Critically ill) , λήψη θεραπευτικής αντιπηκτικής δόσης vs προφυλακτική (382 ασθενείς) και αντιαιμοπεταλιακή vs χωρίς αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (290 ασθενείς). Πρωτογενές σημείο ήταν ο θάνατος, η	Ο COVID-19 σε ασθενείς που έχουν ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ σχετίζεται με έντονη φλεγμονώδη διεργασία και υπερπηκτική κατάσταση που σχετίζονται με αύξηση της θνησιμότητας	Λόγος κινδύνου (HR) 0,56 για τη θεραπευτική αντιπηκτική δόση, με 4 έναντι 1 οι σοβαρές αιμορραγίες χωρίς σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα. Το win ratio υπέρ της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ήταν μόνο 1,04, με τη	Όφελος στατιστικά σημαντικό από τη θεραπευτική δόση αντιπηξίας στους ασθενείς σε ΜΕΘ με αιμορραγίες που δεν αλλάζουν τη θνησιμότητα. Τα αντιαιμοπεταλιακά δεν φαίνεται να έχουν ευνοϊκή επίδραση στην επιβίωση

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Μεθοδολογία	Παθοφυσιολογία	Ευρήματα	Συστάσεις θεραπείας
		εμφάνιση DVT, καρδιαγγειακών συμβαμάτων και πρωτογενές σημείο ασφάλειας η θανατηφόρος αιμορραγία		θανατηφόρο αιμορραγία να παρουσιάζεται σε 1,4% και 1,3% αντίστοιχα	
Yamakawa et al, 2016 [117]	Ιαπωνία	Αναδρομική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης 2663 με σήψη σε 42 ΜΕΘ. Μελετήθηκε η επίδραση στη θνησιμότητα σηπτικών ασθενών από τη συστηματική λήψη αντιθρομβωτικών σε θεραπευτική δόση (AT, TM, ηπαρίνης) έναντι μη λήψης αυτών. Subgroup ανάλυση με επίδραση σε DIC vs Non-DIC και ανάλογα με SOFA score στο baseline	Ειδικοί αντιθρομβωτικοί παράγοντες ερευνώνται για τη διαχείριση της υπερπηκτικής κατάστασης της σήψης μέσω της δράσης τους σε συγκεκριμένα σημεία του καταρράκτη της πήξης	-Σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα στο DIC group + αγωγή (HR 0.609; 95 % CI 0.456, 0.814) -Αντίστοιχα αποτελέσματα σε ↑ baseline SOFA (13-17) score (HR 0.601; 95 % CI 0.451, 0.800). 13-27% αιμορραγίες με ανάγκη μετάγγισης στο group που έλαβε την αγωγή έναντι 6-10% στο group άνευ παρέμβασης χωρίς στατιστική σημαντικότητα	Φαίνεται ότι το όφελος αφορά ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση όπου οι παρεμβάσεις προκαλούν μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Απαιτούνται τυχαιοποιημένες μελέτες σε παγκόσμια κλίμακα για καλύτερα συμπεράσματα

4.2. Ανάλυση ερευνών σύμφωνα με το ακρωνύμιο PICOS

Ακολούθως γίνεται παρουσίαση των μελετών χρησιμοποιώντας το ακρωνύμιο PICOS (πληθυσμός, παρέμβαση, εναλλακτική θεραπεία, έκβαση και σχεδιασμός μελέτης). Πίνακας 2

	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Εναλλακτική Θεραπεία	Έκβαση	Σχεδιασμός Μελέτης
Jacob et al. 2020 [101]	Ενήλικες ασθενείς με εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση δευτερογενής σε βακτηριακές λοιμώξεις	Διάγνωση και αντιμετώπιση της εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης με αντιπηκτικά και αντιβιοτικά	Δεν διευκρινίζεται	Κλινικά αποτελέσματα (ανάρρωση, θνησιμότητα), διαγνωστικές μέθοδοι (MRI vs CT), παραμονή στο νοσοκομείο	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης
Elad et al. 2021 [102]	Ασθενείς με συστηματική λοίμωξη και υποψία σήψης	Χρήση δοκιμασίας ποσοτικού προσδιορισμού σχηματισμού (TGA) της θρομβίνης με θρομβογράφημα (CAT) για την πρόβλεψη της σοβαρότητας και των αποτελεσμάτων της λοίμωξης	Συμβατικές δοκιμασίες πήξης	Σοβαρότητα λοίμωξης (βαθμολογίες SOFA και qSOFA), ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα	Προοπτική, μονοκεντρική μελέτη

Ergenc et al. 2023 [100]	Ασθενείς με COVID-19	Εκτίμηση των D-Dimer και του MPV ως δείκτες για τον κίνδυνο θρόμβωσης και τη θνησιμότητα	Δεν διευκρινίζεται	Σχέση D-Dimer και MPV με θνησιμότητα και κίνδυνο θρόμβωσης	Αναδρομική μελέτη
Brechko et al. 2023 [103]	Ασθενείς θετικοί στον COVID-19 που νοσηλεύονται στην κομητεία Cumberland της Βόρειας Καρολίνας	Σύγκριση αντιθρομβωτικής θεραπείας (αντισταμοπεταλιακά έναντι αντιπηκτικών)	Ασθενείς που λαμβάνουν διαφορετική ή καθόλου αντιθρομβωτική θεραπεία	Κατάσταση θρόμβωσης, (θάνατος, εισαγωγή στη ΜΕΘ, αερισμός)	Αναδρομική μελέτη περίπτωσης-ελέγχου
COIDSurg Collaborative & GlobalSurg Collaborative 2022 [104]	Χειρουργικοί ασθενείς με ή χωρίς περιεγχειρητική ή πρόσφατη λοίμωξη SARS-CoV-2	Καμία (μελέτη παρατήρησης)	Ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη SARS-CoV-2 ή κανένας	Εμφάνιση ΦΘΕ εντός 30 ημερών μετά την επέμβαση	Διεθνής, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη κοόρτης
Umetsu et al. 2023 [105]	Νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19	Παρατήρηση και σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών της αρτηριακής θρόμβωσης έναντι της VTE	Δεν εφαρμόζεται	Επίπτωση και τύποι αρτηριακής θρόμβωσης και ΦΘΕ, αποτελέσματα θεραπείας, ποσοστά θνησιμότητας	Αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη κοόρτης

Helms et al. 2020 [99]	Ασθενείς με ARDS λόγω λοίμωξης SARS-CoV-2 εισήχθησαν σε ΜΕΘ	Σύγκριση θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ ασθενών με ARDS χωρίς COVID-19 και ασθενείς με ARDS COVID-19	Ασθενείς με ARDS χωρίς COVID-19	Επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων (π.χ. πνευμονικές εμβολές), αποτελεσματικότητα αντιπηκτικής αγωγής	Πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης
Grimnes et al. 2018 [108]	Ασθενείς από ένα γενικό πληθυσμό που παρουσίασαν οξεία ΦΘΕ	Ανάλυση της επίδρασης της νοσηλείας με οξεία λοίμωξη στον κίνδυνο VTE	Περίοδοι ελέγχου 90 ημερών όπου δεν αναφέρθηκε οξεία λοίμωξη	Επίπτωση ΦΘΕ μετά από λοιμώξεις του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος, αποτέλεσμα ακινητοποίησης	Διασταυρούμενη μελέτη περιπτώσεων με βάση τον πληθυσμό
De Vita et al. 2021 [111]	Ασθενείς με AIRD συμπεριλαμβανομένου του COVID-19, που υποβάλλονται σε θεραπεία σε εκπαιδευτικό νοσοκομείο	Σύγκριση θρομβωτικών επιπλοκών μεταξύ ασθενών με COVID-19 και ασθενών με άλλες αιτίες AIRD, και οι δύο ομάδες έλαβαν αντιπηκτική αγωγή (ηπαρίνη)	Ασθενείς με AIRD αλλά όχι με COVID-19	Επίπτωση θρομβωτικών επιπλοκών, αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση χωριστά	Συγχρονική αναδρομική μελέτη παρατήρησης με αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης (propensity score)

Ramírez Cervantes et al. 2023 [107]	Ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με COVID-19 εισήχθησαν σε ΜΕΘ στην Ισπανία	Ανάπτυξη ενός σκορ κλινικής πρόβλεψης για θρόμβωση με βάση διάφορες μεταβλητές όπως δημογραφικά δεδομένα, προϋπάρχουσες καταστάσεις και εργαστηριακές παραμέτρους	Δεν εφαρμόζεται	Πρόβλεψη θρόμβωσης με μέτρα ευαισθησίας και ειδικότητας, αποτελεσματικότητα του αναπτυγμένου συστήματος βαθμολόγησης	Συγχρονική αναδρομική μελέτη παρατήρησης
Mohialdeen et al. 2022 [106]	Ασθενείς που εισήχθησαν με COVID-19 στη Βαγδάτη, ηλικίας 35–70 ετών	Διαγνωστική και χειρουργική παρέμβαση για οξεία αρτηριακή θρόμβωση άκρων (LAT), συμπεριλαμβανομένης της θρομβεκτομής και της επαναγγείωσης	Δεν εφαρμόζεται	Επιπολασμός και αποτελέσματα LAT, θνησιμότητα και χειρουργική επιτυχία	Προοπτική μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης
Ripa et al. 2022 [112]	Ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύονται στο Μιλάνο με ή χωρίς θρομβωτικές επιπλοκές	Καμία (μελέτη παρατήρησης)	Ασθενείς με COVID-19 χωρίς θρομβωτικές επιπλοκές	Ποσοστά δευτερογενούς λοίμωξης, σύγκριση τύπων λοίμωξης και αιτιολογίας μεταξύ των ομάδων	Μελέτη κοόρτης

Sethi et al., 2022 [109]	Ασθενείς με COVID-19 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο	Μελέτη παρατήρησης που αξιολογεί την παρουσία θρόμβωσης και συγκρίνει τα ποσοστά θνησιμότητας	Ασθενείς χωρίς COVID-19 ή διαφορετικά πρωτόκολλα θεραπείας	Ποσοστό θνησιμότητας, επίπτωση θρόμβωσης, σύγκριση αριθμού D- διμερών και αιμοπεταλίων μεταξύ επιζώντων και μη επιζώντων	Νοσοκομειακή αναδρομική μελέτη παρατήρησης
Sheriff et al., 2023 [113]	Ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω απόφραξης μεγάλου αγγείου στο Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο του Ελ Πάσο, Τέξας	Ανάλυση παθολογίας θρόμβων από ασθενείς με και χωρίς COVID-19	Ασθενείς χωρίς COVID-19	Διαφορές στη σύνθεση του θρόμβου και συσχέτιση με κλινικά αποτελέσματα	Προοπτική μελέτη περίπτωσης- ελέγχου
Thoreau et al., 2021 [110]	530 ασθενείς με θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (TMA)	Μελέτη της επιδημιολογίας των λοιμώξεων που δεν σχετίζονται με STEC και των σημαντικών εκβάσεων σε ασθενείς	Ασθενείς με STEC που προκαλούν αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και θρομβωτικές	Κύρια αποτελέσματα: θάνατος, οξεία αιμοκάθαρση, μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα	Αναδρομική μελέτη σε τέσσερα νοσοκομειακά ιδρύματα

			μικροαγγειοπάθειες χωρίς λοίμωξη		
The REMAP- CAP Investigators, The ACTIV- 4a Investigators, and The ATTACC Investigators 2021 [114]	1098 ασθενείς με σοβαρή COVID19 με ανάγκη για ΜΕΘ τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες	Σύγκριση χορήγησης θεραπευτικής δόσης με προφυλακτική δόση ΗΧΜΒ για έλεγχο βελτίωσης της επιβίωσης	Δεν εφαρμόζεται	Μέρες χωρίς οργανική υποστήριξη ως την 21 ^η μέρα (-1 η τιμή σε περίπτωση θανάτου) ενδονοσοκομειακά, σοβαρά αιμορραγικά συμβάματα	Ανοιχτού τύπου τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη
The REMAP- CAP Investigators, The ACTIV- 4a Investigators, and The ATTACC Investigators 2021 [115]	2219 ασθενείς με COVID 19 χωρίς ανάγκη για νοσηλεία σε ΜΕΘ τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες	Σύγκριση χορήγησης θεραπευτικής δόσης με προφυλακτική δόση ΗΧΜΒ για έλεγχο βελτίωσης της επιβίωσης	Δεν εφαρμόζεται	Μέρες χωρίς οργανική υποστήριξη ενδονοσοκομειακά ως και την 21 ^η μέρα, σοβαρά αιμορραγικά συμβάματα	Ανοιχτού τύπου τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη

Bohula et al, 2022 [116]	672 ασθενείς με COVID 19 νοσηλευόμενοι σε ΜΕΘ χωρίστηκαν σε 2 ομάδες 382 και 290 ασθενών στις οποίες τυχαιοποιήθηκαν επιμέρους σε 2 ομάδες	Σύγκριση χορήγησης θεραπευτικής δόσης με προφυλακτική δόση ΗΧΜΒ και σύγκριση χορήγησης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με άνευ αυτής για έλεγχο επιβίωσης	Δεν εφαρμόζεται	Κίνδυνος εμφάνισης θανάτου, καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή DVT το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Σοβαρές και θανατηφόρες αιμορραγίες το πρωτογενές σημείο ασφάλειας.	Πολυκεντρική ανοιχτού τύπου τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό 2x2
Yamakawa et al, 2016 [117]	2663 με σήψη σε 42 ΜΕΘ τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: 1247 έλαβαν αντιθρομβωτική αγωγή (AT, TM, heparin) και 1416 δεν έλαβαν	Σύγκριση ειδικής αντιθρομβωτικής αγωγής έναντι μη λήψης αυτής σε σηπτικούς ασθενείς στη ΜΕΘ	Δεν εφαρμόζεται	Θνησιμότητα κατά την παραμονή στο νοσοκομείο, υποανάλυση για DIC group και ανάλογα το SOFA score στο baseline, αιμορραγίες με ανάγκη μετάγγισης	Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης

5. Συμπεράσματα – Συζήτηση ευρημάτων

Η σχέση μεταξύ θρόμβωσης και λοιμώξεων είναι πολύπλοκη και πολύπλευρη, επηρεάζοντας την κλινική έκβαση των ασθενών ανεξαρτήτως αιτίας νοσηλείας. Η συστηματική ανασκόπηση συνθέτει ευρήματα από πληθώρα μελετών για την καλύτερη κατανόηση της συνύπαρξης θρόμβωσης και λοιμώξεων, των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών τους και των συνεπειών για τις θεραπευτικές στρατηγικές.

5.1. Παθοφυσιολογία Θρόμβωσης και Λοιμώξεων

1. Φλεγμονώδεις Μεσολαβητές και Πήξη

Οι λοιμώξεις προκαλούν μια φλεγμονώδη απόκριση που ενεργοποιεί το σύστημα πήξης. Η απελευθέρωση κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IL-6 και η έξαρση της φλεγμονής όπως εκφράζεται από την αύξηση δεικτών της όπως η CRP και η φερριτίνη κατά τη διάρκεια λοιμώξεων προάγει την έκφραση του ιστικού παράγοντα, οδηγώντας στο σχηματισμό θρομβίνης και ακολούθως θρόμβου ινικής. Αυτός ο καταρράκτης είναι εμφανής στη μελέτη των Rira et al η οποία τόνισε τον αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο ο οποίος σχετίζεται με φλεγμονώδεις μεσολαβητές στην COVID-19 καθώς και με δευτεροπαθείς λοιμώξεις δείχνοντας πιθανή συσχέτιση ανοσοθρόμβωσης – ανοσοκαταστολής [112]. Σε μελέτη μάλιστα των Ramirez et al αναπτύχθηκε από τους ερευνητές μια βαθμολογία (TS) πρόβλεψης θρομβωτικού κινδύνου βασιζόμενο σε μεταβλητές στις οποίες συμπεριλαμβάνονταν η IL-6 και η CRP [107].

2. Δυσλειτουργία ενδοθηλιακών κυττάρων, ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων

Τα παθογόνα βλάπτουν άμεσα τα ενδοθηλιακά κύτταρα, διαταράσσοντας τις αντιπηκτικές τους ιδιότητες. Η προκύπτουσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από την απευθείας δράση των παθογόνων αλλά και μέσω της επίδρασης της φλεγμονής διευκολύνει το σχηματισμό θρόμβου στο προσβεβλημένο όργανο. Στη μελέτη διερεύνησης της αιτιοπαθογένειας των TMA γίνεται ειδική μνεία για την προσβολή του ενδοθηλίου μέσω βακτηριακής αλλόθεσης και από τους ιογενείς λοιμογόνους παράγοντες με επακόλουθη απελευθέρωση του

παράγοντα VWD, προσκόλληση και συσσώρευση αιμοπεταλίων υπό την ταυτόχρονη συμμετοχή κυτταροκινών και την ενεργοποιημένη οδό του συμπληρώματος [110].

Οι λοιμώξεις προάγουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συμβάλλοντας περαιτέρω στη θρόμβωση. Αυτή η αλληλεπίδραση διερευνήθηκε σε μελέτες όπως αυτές των Umetsu et al και Elad et al, όπου παρατηρήθηκε αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων ως απόκριση σε λοιμογόνους παράγοντες, συνδέοντας υψηλότερη συνάθροιση αιμοπεταλίων με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων [102,105].

Η θρομβίνη είναι το τελικό προϊόν της ενδογενούς και της εξωγενούς οδού της πήξης, η οποία πέρα από τη μετατροπή ινώδους σε ινική για το σχηματισμό του θρόμβου, ενισχύει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, ενώ στη σήψη παρατηρείται υπερπηκτική κατάσταση, σύμφωνα με τους Elad et al [102] όσο πιο σοβαρή είναι η λοίμωξη, μέσω των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού σχηματισμού της θρομβίνης με θρομβογράφημα, παρατήρησαν ότι η παραγωγή της φθίνει και η θνησιμότητα αυξάνεται, με πιθανότερη εξήγηση την εκσεσημασμένη κατανάλωση των παραγόντων της πήξης κατά τη διάρκεια μιας ραγδαία εξελισσόμενης σηπτικής κατάστασης.

3. Συμμετοχή ερυθροκυττάρων

Σε προοπτική μελέτη ασθενών με COVID19 και ισχαιμικό ΑΕΕ μετά από μηχανική θρομβεκτομή και ανάλυση των θρόμβων, φάνηκε ότι η σύστασή τους είναι πλούσια σε ερυθροκύτταρα (>80%) και οι ερευνητές κατέληξαν στην υπόθεση ότι μετά την αιμόλυση των ερυθρών, η ελεύθερη αίμη και η αιμοσφαιρίνη συνδέονται στο τοπικά παραχθέν μονοξείδιο του αζώτου προωθώντας την αγγειοσύσπαση επιπλέον του σχηματισμού θρόμβου προς ολοκλήρωση της αρτηριακής απόφραξης [113].

4. Διαταραχή πήξης στο επίπεδο της ινωδόλυσης

Η υποξία φαίνεται ότι προάγει την αγγειοσύσπαση με κίνδυνο την ολική απόφραξη στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Σε επίπεδο κυτταρικό, προάγει την ενεργοποίηση των παραγόντων προκαλούμενων από υποξία (HIFs) οι οποίοι μειώνουν την υδροξυλίωση γονιδίων όπως αυτών που κωδικοποιούν τον TF

και του PAI-1 με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η προστατευτική δράση της ινωδόλυσης στα τριχοειδή του πνεύμονα και εν τέλει να κινδυνεύει ο ασθενής από ARDS [99].

5.2. Κλινικά στοιχεία από πρόσφατες μελέτες

Οι Jacob et al. και το COVIDSurg Collaborative & GlobalSurg Collaborative παρείχαν στοιχεία σχετικά με τη συχνότητα θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με και χωρίς λοιμώξεις, καταδεικνύοντας σημαντικά υψηλότερα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με λοιμώξεις. Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν την ανάγκη για έγκαιρη θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με συστηματικές λοιμώξεις [101,104]. Σε χειρουργημένους ασθενείς με COVID19 υπάρχουν διαφορές στην πιθανότητα εμφάνισής της VTE ανάλογα με το χρόνο νόσησης από COVID19 περιεγχειρητικά με την περιεγχειρητική και την πρόσφατη λοίμωξη να αυξάνουν περισσότερο την πιθανότητα θρόμβωσης [104].

Οι Brechko et al εστίασαν σε ασθενείς με COVID-19, όπου η σοβαρότητα της λοίμωξης και κατ' επέκταση η έκβαση των ασθενών (είτε θάνατος είτε εισαγωγή σε ΜΕΘ) ήταν γραμμικά ανάλογη με τον θρομβωτικό κίνδυνο [103]. Αυτά τα ευρήματα είναι ζωτικής σημασίας, λαμβάνοντας υπόψη τον παγκόσμιο αντίκτυπο του SARS-COV2 και λοιπών παθογόνων συνδεόμενων με συναφείς διαταραχές της πήξης στα πλαίσια επίτασης της σοβαρότητας της λοίμωξης.

Σχετικά με τους βιοδείκτες, είναι αδιαμφισβήτητη η προγνωστική αξία των αυξημένων d-dimers, μιας παραμέτρου ινωδόλυσης, για θνησιμότητα των ασθενών με COVID19, γεγονός που είχε επισημανθεί ήδη από την αρχή της πανδημίας χωρίς ωστόσο η τάση αύξησης της τιμής να σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο θρόμβωσης [100,103]. Η θρομβοπενία, επίσης, είναι δείκτης δυσμενούς έκβασης στην COVID 19, ενώ πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη και για την αγωγή θρομβοπροφύλαξης λόγω του αιμορραγικού κινδύνου που συνεπάγεται [109].

Σε μελέτη καταγραφής της συχνότητας θρόμβωσης σε COVID 19 ασθενείς, οι Umetsu et al κατέληξαν όσον αφορά την αρτηριακή εντόπιση, ότι η νόσηση από SARS-COV2 αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και χωρίς να

συνυπάρχουν λοιποί αθηροσκληρωτικοί παράγοντες κινδύνου, γεγονός που τονίζει την ανάγκη αυξημένης κλινικής υποψίας ακόμα και σε ασθενείς με πιο ασφαλές καρδιαγγειακό προφίλ [105]. Μάλιστα, δεν πρέπει να αμελείται ο αυξημένος επιπολασμός της θρόμβωσης αρτηριών των κάτω άκρων στους ασθενείς με COVID19 πέρα από τη γνωστή συσχέτιση με ΙΑΕΕ και OEM [106]. Ο δε κίνδυνος αυξάνεται όταν υπάρχει υπόβαθρο μεγάλης ηλικίας, σακχαρώδη διαβήτη και προηγούμενο ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου στην περίπτωση της αρτηριακής θρόμβωσης ενώ το ίδιο συμβαίνει όταν συνυπάρχουν ιστορικό ΕΒΦΘ και ιστορικό κακοήθειας συμπαγούς οργάνου στην περίπτωση της φλεβικής θρόμβωσης [111].

Όλο και αυξανόμενη είναι η ανάγκη για αναγνώριση ασθενών ιδίως σε βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενους με COVID19 σε ΜΕΘ με κακή πρόγνωση λόγω του θρομβωτικού κινδύνου μέσα από ποσοστιαίες βαθμολογίες για το 1^ο 24ωρο νοσηλείας που προκύπτουν από μεταβλητές όπως η ηλικία, οι δείκτες φλεγμονής, τα d-dimers, ώστε να υπάρχει υψηλή επαγρύπνηση [107].

5.3. Θεραπευτικές Στρατηγικές και Προσεγγίσεις Διαχείρισης

1. Αντιθρομβωτική θεραπεία

Η αντιπηκτική αγωγή παραμένει η βασική στρατηγική για τη διαχείριση της θρόμβωσης στο πλαίσιο της λοίμωξης με δεδομένο όφελος. Η χρήση ΗΧΜΒ ή DOACs αποτελεί τυπική φροντίδα για την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβωτικών επιπλοκών. Όσον αφορά την COVID-19 νόσο, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες συστήνεται πάντα προφυλακτική δόση ηπαρίνης στους νοσηλευόμενους ασθενείς [118]. Πιο πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ως και θεραπευτική δόση για προφύλαξη στους non critically ill ασθενείς με την προφυλακτική δόση να παραμένει για τους critically ill [114,115]. Ωστόσο, δεν λείπουν καλά σχεδιασμένες μελέτες όπως αυτή των Bohula et al που συνεχίζουν να υποστηρίζουν τη θεραπευτική αντιπηκτική δόση έναντι της προφυλακτικής για τους ασθενείς σε ΜΕΘ με κόστος όμως την αιμορραγία η οποία βέβαια δεν επηρέασε την επιβίωση [116]. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η κατάλληλη αγωγή πρέπει να εξατομικεύεται. Η θέση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παραμένει αμφίβολη με θετικές και ουδέτερες συνέπειες. Στην

προαναφερθείσα πρόσφατη μελέτη των Bohula et al η χρήση της κλοπιδογρέλης δεν απέτρεψε το σύνθετο πρωτογενές σημείο θανάτου, καρδιαγγειακών συμβαμάτων και DVT περισσότερο από τη μη χρήση αυτής [116]. Οι Brechko et al, 2023 θέτουν όμως πάλι υπό συζήτηση το ζήτημα συνδυασμένης αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής [103].

Μέσα από την ερευνητική δραστηριότητα στην Ιαπωνία πάνω στη χρήση ειδικών αντιθρομβωτικών σε συγκεκριμένα σημεία του καταρράκτη της πήξης όπως της αντιθρομβίνης και της ανασυνδυασμένης θρομβομοντούλινης σε σηπτικούς ασθενείς προτείνονται οφέλη από τη δράση τους λόγω βελτίωσης της θνησιμότητας ειδικά των βαρέων πασχόντων [118]. Γι' αυτό το λόγο εντάχθηκαν στις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες τους διαχείρισης ασθενών με ΔΕΠ.

Στο νοσοκομειακό περιβάλλον, αφενός η ακινητοποίηση αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο της ΕΦΒ σε σχέση με την οξεία λοίμωξη, αφετέρου πολύ συχνά συνυπάρχουν οι 2 καταστάσεις οπότε λόγω συνέργειας στο θρομβωτικό κίνδυνο η ανάγκη αντιπηκτικής θρομβοπροφύλαξης είναι απαραίτητη [108].

Συστήνεται μάλιστα παρακολούθηση anti-Χα επιπέδων για καλύτερο έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής προφυλακτικής αγωγής [99]. Παράλληλα, πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπ' όψη ότι η ρύθμιση της δόσης της αντιπηκτικής αγωγής οφείλει να διαμορφώνεται με γνώμονα τον αιμορραγικό κίνδυνο που επίσης είναι αυξημένος στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη οπότε ακόμα και η διακοπή της σε υποψία αιμορραγίας είναι απαραίτητη [105].

2. Διαχείριση Λοίμωξης

Η αιτιολογική θεραπεία, δηλαδή ο αποτελεσματικός έλεγχος της υποκείμενης λοίμωξης με στοχευμένα αντιβιοτικά ή αντιϊκή θεραπεία είναι πρωταρχικής σημασίας, όπως φαίνεται από τους Jacob et al και Thoreau et al [101,110]. Η έγκαιρη και κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία παραμένει ο στυλοβάτης των επιπλεγμένων σοβαρών λοιμώξεων μειώνοντας τον κίνδυνο θρόμβωσης μέσω της μείωσης του μικροβιακού φορτίου αλλά και της φλεγμονώδους απόκρισης.

3. Υποστηρικτική Φροντίδα

Υποστηρικτικές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης, του μηχανικού αερισμού και γενικότερα αντιμετώπισης των λοιπών ενεργών κλινικών προβλημάτων του ασθενούς είναι απαραίτητες όπως τονίζεται στη μελέτη των COVIDSurg και GlobalSurg που αφορούσε χειρουργημένους ασθενείς. Αυτά τα μέτρα είναι απαραίτητα για τη σταθεροποίηση των ασθενών και την αποφυγή δυσμενέστερης πρόγνωσης [104].

5.4. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Οι αναδυόμενες θεραπείες που στοχεύουν ταυτόχρονα λοιμογόνους παράγοντες και θρομβωτικές οδούς βρίσκονται υπό διερεύνηση. Μελέτες των Ripa et al, Sheriff et al και Yamakawa et al προτείνουν πιθανά οφέλη από παρεμβάσεις που ρυθμίζουν τόσο την ανοσοαπόκριση όσο και τις οδούς πήξης, όπως η χρήση αναστολέων κυτοκίνης ή νέων αντιθρομβωτικών που δρουν σε ειδικά σημεία της πήξης έχοντας και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [112,113,117]. Για παράδειγμα, όσον αφορά τις περιπτώσεις ισχαιμικών ΑΕΕ σε ασθενείς με COVID-19 νόσο προτείνεται από τους ερευνητές η περαιτέρω διερεύνηση της δράσης της πεντοξυφυλλίνης, ενός αναστολέα φωσφοδιεστεράσης-4, η οποία χαρακτηρίζεται από ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη δράση [113] ενώ σχετικά με τις περιπτώσεις AT και rTM απαιτούνται τυχαιοποιημένες μελέτες σε παγκόσμια κλίμακα για εξακρίβωση των ωφέλιμων επιδράσεων στη θνησιμότητα [117].

Συμπερασματικά η αλληλεπίδραση μεταξύ θρόμβωσης και λοίμωξης περιλαμβάνει πολύπλοκους βιολογικούς μηχανισμούς που επηρεάζουν σημαντικά τα αποτελέσματα των ασθενών. Σίγουρα μέσα από την πανδημία από SARS-COV2 εμπλουτίσαμε τις γνώσεις μας με πολλές πληροφορίες πάνω σε αυτούς τους μηχανισμούς γιατί ο ιός είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα μικροβιακού παθογόνου με θρομβωτική διάθεση οπότε και η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση χρησιμοποίησε σημαντικό μέρος της έρευνας που έχει πραγματοποιηθεί επί του ιού. Συνολικά, τα τρέχοντα στοιχεία υποστηρίζουν μια διεπιστημονική προσέγγιση στη διαχείριση, ενσωματώνοντας αποτελεσματική αντιμικροβιακή θεραπεία με προληπτική θρομβοπροφύλαξη και υποστηρικτική φροντίδα. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στη βελτίωση αυτών των στρατηγικών και στη στόχευση ειδικότερων σημείων

του παθοφυσιολογικού μηχανισμού για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων των ασθενών με διασταύρωση αυτών των δύο κρίσιμων καταστάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ashorobi, D., Ameer, M. A., & Fernandez, R. Thrombosis. *In StatPearls*. 2023. StatPearls Publishing 2024 Jan.
2. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):231-241. doi:10.1111/jth.13911
3. Ishiguro T, Matsuo K, Fujii S, Takayanagi N. Acute thrombotic vascular events complicating influenza-associated pneumonia. *Respir Med Case Rep*. 2019;28:100884. Published 2019 Jun 14. doi:10.1016/j.rmcr.2019.100884
4. Goudarzi E, Yousefimooghaddam F, Ramandi A, Khaheshi I. COVID-19 and Peripheral Artery Thrombosis: A Mini Review. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(10):100992. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100992
5. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-1069. Published 2013 Nov 9. doi:10.7150/ijbs.7502
6. Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood*. 2016;128(6):753-762. doi:10.1182/blood-2016-05-718114
7. Salemi R, Gattuso G, Tomasello B, et al. Co-Occurrence of Interleukin-6 Receptor Asp358Ala Variant and High Plasma Levels of IL-6: An Evidence of IL-6 Trans-Signaling Activation in Deep Vein Thrombosis (DVT) Patients. *Biomolecules*. 2022;12(5):681. Published 2022 May 10. doi:10.3390/biom12050681
8. Fayyaz M, Abbas F, Kashif T. The Role of Warfarin and Rivaroxaban in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Cureus*. 2019;11(5):e4589. Published 2019 May 2. doi:10.7759/cureus.4589

9. Aly R, Gupta S, Singh B, Kaur P, Kim K, Gupta S. The use of direct acting oral anticoagulants in patients with COVID-19 infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(2):184-186. Published 2021 Mar 23. doi:10.1080/20009666.2020.1867295
10. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(3):455-466. doi:10.1111/bcp.12075
11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
12. Ahmed H, Whitaker H, Farewell D, Hippisley-Cox J, Noble S. Respiratory tract infection and risk of bleeding in oral anticoagulant users: self-controlled case series. *BMJ*. 2021;375:e068037. Published 2021 Dec 21. doi:10.1136/bmj-2021-068037
13. Elhajj II, Haydar AA, Hujairi NM, Goldsmith DJ. The role of inflammation in acute coronary syndromes: review of the literature. *J Med Liban*. 2004;52(2):96-102.
14. Hashimoto H, Usui G, Tsugeno Y, et al. Cerebral Thromboembolism after Lobectomy for Lung Cancer: Pathological Diagnosis and Mechanism of Thrombus Formation. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):488. Published 2019 Apr 5. doi:10.3390/cancers11040488
15. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
16. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109 (23 Suppl 1): III27-III32. doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8

17. Ding WY, Gupta D, Lip GYH. Atrial fibrillation and the prothrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart*. 2020;106(19):1463-1468. doi:10.1136/heartjnl-2020-316977
18. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):62-69. doi:10.1053/j.seminhematol.2007.02.004
19. Falanga A, Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost*. 2023;21(6):1397-1408. doi:10.1016/j.jtha.2023.02.029
20. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2017;38(11):785-791. doi:10.1093/eurheartj/ehw550
21. Jerjes-Sánchez, C. Mechanisms of thrombosis. *Thrombolysis in Pulmonary Embolism*. 2015; 1–17. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19707-4_1
22. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):16-26. doi:10.1038/ncpcardio1397
23. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-2138. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009
24. Zifkos K, Dubois C, Schäfer K. Extracellular Vesicles and Thrombosis: Update on the Clinical and Experimental Evidence. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9317. Published 2021 Aug 27. doi:10.3390/ijms22179317
25. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol*. 2019;30(6):897-907. doi:10.1093/annonc/mdz111
26. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol*. 2012;189(6):2689-2695. doi:10.4049/jimmunol.1201719

27. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med*. 2012;271(6):608-618. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02473.x
28. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol*. 2019;10:2569. Published 2019 Nov 5. doi:10.3389/fimmu.2019.02569
29. Dalager-Pedersen M, Sogaard M, Schønheyder HC, Nielsen H, Thomsen RW. Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 20-year population-based cohort study. *Circulation*. 2014;129(13):1387-1396. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006699
30. Boehme AK, Ezenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
31. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD005050. Published 2015 May 5. doi:10.1002/14651858.CD005050.pub3
32. Saberi A, Akhondzadeh S, Kazemi S, Kazemi S. Infectious Agents and Stroke: A Systematic Review. *Basic Clin Neurosci*. 2021;12(4):427-440. doi:10.32598/bcn.2021.1324.2
33. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;380(2):171-176. doi:10.1056/NEJMra1808137
34. Franchi T, Eaton S, De Coppi P, Giuliani S. The emerging role of immunothrombosis in paediatric conditions. *Pediatr Res*. 2019;86(1):19-27. doi:10.1038/s41390-019-0343-6
35. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9464):1073-1086. doi:10.1016/S0140-6736(05)71144-2

36. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-2021. doi:10.1056/NEJMra1705454
37. Levi M, Poll Tv. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(1):9-15. doi:10.1055/s-0034-1398376
38. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34-45. doi:10.1038/nri3345
39. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012;209(4):819-835. doi:10.1084/jem.20112322
40. Pawlinski R, Pedersen B, Schabbauer G, et al. Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia. *Blood.* 2004;103(4):1342-1347. doi:10.1182/blood-2003-09-3051
41. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;114(3):449-458. doi:10.1160/TH14-12-1067
42. Mortaza S, Martinez MC, Baron-Menguy C, et al. Detrimental hemodynamic and inflammatory effects of microparticles originating from septic rats. *Crit Care Med.* 2009;37(6):2045-2050. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a00629
43. Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, et al. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. *Haematologica.* 2008;93(1):137-140. doi:10.3324/haematol.11677
44. Russwurm S, Vickers J, Meier-Hellmann A, et al. Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction. *Shock.* 2002;17(4):263-268. doi:10.1097/00024382-200204000-00004
45. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care.* 2015;19(1):26. Published 2015 Jan 28. doi:10.1186/s13054-015-0741-z
46. Whelihan MF, Mann KG. The role of the red cell membrane in thrombin generation. *Thromb Res.* 2013;131(5):377-382. doi:10.1016/j.thromres.2013.01.023

47. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367(9516):1075-1079. doi:10.1016/S0140-6736(06)68474-2
48. Kaufmann BA, Sanders JM, Davis C, et al. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis with targeted ultrasound detection of vascular cell adhesion molecule-1. *Circulation*. 2007;116(3):276-284. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684738
49. Dickson K, Lehmann C. Inflammatory Response to Different Toxins in Experimental Sepsis Models. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4341. Published 2019 Sep 5. doi:10.3390/ijms20184341
50. Berthelsen LO, Kristensen AT, Tranholm M. Animal models of DIC and their relevance to human DIC: a systematic review. *Thromb Res*. 2011;128(2):103-116. doi:10.1016/j.thromres.2010.12.002
51. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-891. doi:10.1038/nature01326
52. Armstrong MT, Rickles FR, Armstrong PB. Capture of lipopolysaccharide (endotoxin) by the blood clot: a comparative study. *PLoS One*. 2013;8(11):e80192. Published 2013 Nov 25. doi:10.1371/journal.pone.0080192
53. Buras JA, Holzmann B, Sitkovsky M. Animal models of sepsis: setting the stage. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(10):854-865. doi:10.1038/nrd1854
54. Wang Z, Su F, Rogiers P, Vincent JL. Beneficial effects of recombinant human activated protein C in a ewe model of septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(11):2594-2600. doi:10.1097/01.CCM.0000287590.55294.40
55. Seemann S, Zohles F, Lupp A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):60. Published 2017 Aug 24. doi:10.1186/s12929-017-0370-8
56. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley LE. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever:

overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis*. 2003;188(11):1618-1629. doi:10.1086/379724

57. Yang Y, Tang H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(4):432-442. doi:10.1038/cmi.2016.1

58. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1178-1191. Published 2020 Oct 13. doi:10.1002/rth2.12439

59. Guber, N., Stewart, L., Seo, J. et al. Incidence and characteristics of arterial thromboemboli in patients with COVID-19. *Thrombosis J*. 2021;19(104) . <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00357-9>

60. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432

61. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

62. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918. doi:10.1182/blood-2018-11-882993

63. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0

64. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages [published correction appears in *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun 2;]. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355-362. doi:10.1038/s41577-020-0331-4

65. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. Published 2020 Jun 4. doi:10.1172/jci.insight.138999
66. Meizoso JP, Moore HB, Moore EE. Fibrinolysis Shutdown in COVID-19: Clinical Manifestations, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Implications. *J Am Coll Surg*. 2021;232(6):995-1003. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2021.02.019
67. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg*. 2020;231(2):193-203.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007
68. 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. Published 2020 Sep 4. doi:10.1186/s13045-020-00954-7
69. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):157-162. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03498.x
70. Carestia A, Kaufman T, Rivadeneyra L, et al. Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets. *J Leukoc Biol*. 2016;99(1):153-162. doi:10.1189/jlb.3A0415-161R
71. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S. doi:10.1378/chest.11-2296
72. Iba T, Saito D, Wada H, Asakura H. Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a prospective multicenter survey. *Thromb Res*. 2012;130(3):e129-e133. doi:10.1016/j.thromres.2012.03.021
73. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or

without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):90-97. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01697.

74. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013;17(6):R297. Published 2013 Dec 16. doi:10.1186/cc13163

75. Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med.* 2001;29(11):2081-2089. doi:10.1097/00003246-200111000-00007

76. Doshi SN, Marmur JD. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med.* 2002;30(5 Suppl):S241-S250. doi:10.1097/00003246-200205001-00012

77. Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World J Crit Care Med.* 2015;4(2):105-115. Published 2015 May 4. doi:10.5492/wjccm.v4.i2.105

78. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2055-2064. doi:10.1056/NEJMoa1202290

79. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(20):1993-2002. doi:10.1001/jama.2019.5358

80. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol.* 2014;71(9):1181-1185. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1210

81. Fuchs TA, Bhandari AA, Wagner DD. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice. *Blood*. 2011;118(13):3708-3714. doi:10.1182/blood-2011-01-332676
82. Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study). *Crit Care Med*. 2009;37(4):1185-1196. doi:10.1097/CCM.0b013e31819c06bc
83. Liu XL, Wang XZ, Liu XX, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. *Exp Ther Med*. 2014;7(3):604-608. doi:10.3892/etm.2013.1466
84. Claushuis TAM, de Vos AF, Nieswandt B, et al. Platelet glycoprotein VI aids in local immunity during pneumonia-derived sepsis caused by gram-negative bacteria. *Blood*. 2018;131(8):864-876. doi:10.1182/blood-2017-06-788067
85. Hitchcock JR, Cook CN, Bobat S, et al. Inflammation drives thrombosis after Salmonella infection via CLEC-2 on platelets. *J Clin Invest*. 2015;125(12):4429-4446. doi:10.1172/JCI79070
86. Lax S, Rayes J, Wichaiyo S, et al. Platelet CLEC-2 protects against lung injury via effects of its ligand podoplanin on inflammatory alveolar macrophages in the mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(6):L1016-L1029. doi:10.1152/ajplung.00023.2017
87. Rayes J, Lax S, Wichaiyo S, et al. The podoplanin-CLEC-2 axis inhibits inflammation in sepsis. *Nat Commun*. 2017;8(1):2239. Published 2017 Dec 21. doi:10.1038/s41467-017-02402-6
88. Watson SP, Herbert JM, Pollitt AY. GPVI and CLEC-2 in hemostasis and vascular integrity. *J Thromb Haemost*. 2010;8(7):1456-1467. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03875.x
89. Opal S, Laterre PF, Abraham E, et al. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Crit Care Med*. 2004;32(2):332-341. doi:10.1097/01.CCM.0000108867.87890.6D

90. Nicolson PLR, Hughes CE, Watson S, et al. Inhibition of Btk by Btk-specific concentrations of ibrutinib and acalabrutinib delays but does not block platelet aggregation mediated by glycoprotein VI. *Haematologica*. 2018;103(12):2097-2108. doi:10.3324/haematol.2018.193391
91. Jenne CN, Wong CH, Zemp FJ, et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell Host Microbe*. 2013;13(2):169-180. doi:10.1016/j.chom.2013.01.005
92. Martinod K, Fuchs TA, Zitomersky NL, et al. PAD4-deficiency does not affect bacteremia in polymicrobial sepsis and ameliorates endotoxemic shock. *Blood*. 2015;125(12):1948-1956. doi:10.1182/blood-2014-07-587709
93. Zhao X, Gu C, Wang Y. PAD4 selective inhibitor TDFA protects lipopolysaccharide-induced acute lung injury by modulating nuclear p65 localization in epithelial cells [published correction appears in *Int Immunopharmacol*. 2023 Dec;125(Pt B):111185]. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106923. doi:10.1016/j.intimp.2020.106923
94. McDonald B, Davis RP, Kim SJ, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice [published correction appears in *Blood*. 2022 Feb 10;139(6):952]. *Blood*. 2017;129(10):1357-1367. doi:10.1182/blood-2016-09-741298
95. Nappi F, Nappi P, Gambardella I, Avtaar Singh SS. Thromboembolic Disease and Cardiac Thrombotic Complication in COVID-19: A Systematic Review. *Metabolites*. 2022;12(10):889. Published 2022 Sep 22. doi:10.3390/metabo12100889
96. Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, Henke PK, Wakefield TW. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(1):23-35. doi:10.1016/j.jvsv.2020.08.030
97. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. Published 2021 Mar 29. doi:10.1136/bmj.n71

98. Cumpston MS, McKenzie JE, Thomas J, Brennan SE. The use of 'PICO for synthesis' and methods for synthesis without meta-analysis: protocol for a survey of current practice in systematic reviews of health interventions. *F1000Res*. 2021;9:678. Published 2021 Jan 29. doi:10.12688/f1000research.24469.2
99. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x
100. Ergenc Z, Ergenc H, Öztürk A, et al. The effect of thrombosis-related laboratory values on mortality in COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(6):2699-2705. doi:10.26355/eurrev_202303_31808
101. Jacob MS, Gunasekaran K, Miraclin AT, et al. Clinical Profile and Outcome of Patients with Cerebral Venous Thrombosis Secondary to Bacterial Infections. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(4):477-481. doi:10.4103/aian.AIAN_341_20
102. Elad B, Avraham G, Schwartz N, Elias A, Elias M. Role of a thrombin generation assay in the prediction of infection severity. *Sci Rep*. 2021;11(1):7814. Published 2021 Apr 9. doi:10.1038/s41598-021-86915-7
103. Brechko, Amanda & Jiroutek, Michael & Jones, Kyla & Brenseke, Bonnie & Maharty, Donald & Cappola, James & Holly, Stephen. Retrospective Study of Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in Rural North Carolina. *N C Med J*. 2023;84(2). <https://doi.org/10.18043/001c.73024>
104. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2022;77(1):28-39. doi:10.1111/anae.15563
105. Umetsu M, Kanamori H, Murakami K, et al. Clinical Features Comparing Arterial Thrombosis and Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19: Result from the CLOT-COVID Study. *Ann Vasc Dis*. 2023;16(2):115-123. doi:10.3400/avd.oa.22-00112

106. Mohialdeen S, Hummadi Fayadh NA, Khaleel Al-Anbari AJ, Maddah H. Al-Alosi B. Acute arterial thrombosis in patients admitted with COVID-19 infection: Clinical experience. *JEMTAC*. 2022;2022(3). doi.org/10.5339/jemtac.2022.ismc.5
107. Ramírez Cervantes KL, Mora E, Campillo Morales S, et al. A Clinical Prediction Rule for Thrombosis in Critically Ill COVID-19 Patients: Step 1 Results of the Thromcco Study. *J Clin Med*. 2023;12(4):1253. Published 2023 Feb 4. doi:10.3390/jcm12041253
108. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, Brækkan SK, Hansen JB. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;2(1):85-92. Published 2017 Dec 21. doi:10.1002/rth2.12065
109. Sethi SM, Hanif S, Iqbal M. Association of thrombosis and mortality in patients with COVID-19 infections: a hospital-based observational study. *Egypt J Intern Med*. 2022;34(1):66. doi:10.1186/s43162-022-00153-5
110. Thoreau B, von Tokarski F, Bauvois A, et al. Infection in Patients with Suspected Thrombotic Microangiopathy Based on Clinical Presentation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(9):1355-1364. doi:10.2215/CJN.17511120
111. De Vita A, De Matteis G, d'Aiello A, et al. Incidence and Predictors of Thrombotic Complications in 4742 Patients with COVID-19 or Other Acute Infectious Respiratory Diseases: A Propensity Score-Matched Study. *J Clin Med*. 2021;10(21):4973. Published 2021 Oct 26. doi:10.3390/jcm10214973
112. Ripa M, Galli L, D'Angelo A, et al. High Risk of Secondary Infections Following Thrombotic Complications in Patients With COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(9):ofac454. Published 2022 Sep 2. doi:10.1093/ofid/ofac454
113. Sheriff, F., Lavezo, J., Floresca, R., Chaudhury, M. R., Colina, G., Regenhardt, R., Gupta, V., Rodriguez, G., & Maud, A. Clinicopathologic analysis of Covid-19 associated thrombi in the setting of large vessel occlusion:

A prospective case–control study. *Stroke Vasc. Interv. Neurol.* 2023;3(5).
<https://doi.org/10.1161/svin.123.000840>

114. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777-789. doi:10.1056/NEJMoa2103417

115. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911

116. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation.* 2022;146(18):1344-1356. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061533

117. Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, et al. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan. *Crit Care.* 2016;20(1):229. Published 2016 Jul 29. doi:10.1186/s13054-016-1415-1

118. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2138-2144. doi:10.1111/jth.15004