



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Διαταραχές πήκτικότητας σε ασθενείς με Covid-19»

υπό

ΒΕΡΒΑΙΝΙΩΤΗ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

Ειδικευόμενου Εσωτερικής Παθολογίας

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων Καθηγητής: Τσελέπης Α.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τσελέπης Α.

2. Τσιάρα Σ.

3. Καϊάφα Γ.

Περίληψη

Η μελέτη της πανδημίας του ιού SARS-COV-2 ανέδειξε την ισχυρή συσχέτιση του συγκεκριμένου ιού με ένα ιδιαίτερο σύνδρομο υπερπηκτικότητας, την σχετιζόμενη με τον Covid-19 θρομβοπάθεια (covid-19 associated coagulopathy – CAC).

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πίσω από το συγκεκριμένο σύνδρομο δεν είναι πλήρως κατανοητός. Παρότι εμφανίζει ομοιότητες με άλλες προθρομβωτικές καταστάσεις, όπως η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (disseminated intravascular coagulation – DIC) ή το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (antiphospholipid syndrome -APS), αποτελεί μια ξεχωριστή οντότητα.

Η θρομβοπάθεια της νόσου Covid-19 φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική και να σχετίζεται με την επίδραση του SARS-COV-2 στο ενδοθήλιο, με διαταραχές στην ανοσολογική απάντηση, που οδηγούν σε υπερδιέγερση και θύελλα κυτταροκινών, με διαταραχές των αιμοπεταλίων, καθώς και απορρύθμιση του μηχανισμού αιμόστασης, μέσω ανισορροπίας της θρόμβωσης και ινωδόλυσης.

Το σύνδρομο αυτό εκδηλώνεται με φλεβικές, καθώς και αρτηριακές θρομβώσεις και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας.

Για την αντιμετώπιση του συνδρόμου αυτού απαιτείται κατανόηση των μηχανισμών της ανοσοθρόμβωσης και αξιοποίηση αντιθρομβωτικών και ανοσοτροποποιητικών παραγόντων.

Λέξεις-κλειδιά

Covid-19, ανοσοθρόμβωση, σύνδρομο υπερπηκτικότητας, αντιθρομβωτική αγωγή

Abstract

The recent Covid-19 outbreak brought to light a newly discovered hypercoagulable state associated with SARS-COV-2.

The pathogenesis of the Covid-19 associated coagulopathy (CAC) is rooted in the endothelial damage caused by SARS-COV-2, the dysregulation of immune system response, known as cytokine storm, as well as platelet hyperactivity and disruption in the balance of thrombosis and fibrinolysis.

This syndrome can manifest in a variety of clinical expressions including venous thromboembolism (VTE) as well as arterial thrombosis and is a marker of poor prognosis in patients with Covid-19.

In order to treat this syndrome effectively, understanding of the processes of immunothrombosis is required, which in turn facilitates the use of antithrombotic and immunomodulatory treatments.

Key words

Covid-19, immunothrombosis, coagulopathy, antithrombotic therapy

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1 – Εισαγωγή

- 1.1 Ανακάλυψη των κορωνοϊών
- 1.2 Επιδημιολογία
- 1.3 Τρόποι μετάδοσης
- 1.4 Παθογένεση της Covid-19 λοίμωξης
- 1.5 Παθοφυσιολογία και κλινικές εκδηλώσεις

Κεφάλαιο 2 – Μεθοδολογία

- 2.1 Στόχος ανασκόπησης
- 2.2 Ορισμοί

Κεφάλαιο 3- Αποτελέσματα

- 3.1 Μηχανισμός της Covid-19 θρομβοπάθειας (CAC)
- 3.2 Κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου CAC
- 3.3 Επιλογές αντιθρομβωτικής θεραπείας

Κεφάλαιο 4- Συμπεράσματα

Βιβλιογραφία

Συντομογραφίες

ACE Angiotensin, Αγγιοτενσίνη

aPTT activated Partial Thromboplastin Time, ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης

ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome, Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

CAC Covid-19 associated coagulopathy

DIC Disseminated intravascular coagulation, Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη

DOAC Direct-Acting Oral Anticoagulants, άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά

DVT Deep vein thrombosis, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

IL-1 Interleukin-1

IL-6 Interleukin-6

INF Interferone, ιντερφερόνη

INR International normalized ratio

LMWH Low-molecular-weight heparin, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

MI Myocardial infraction, έμφραγμα του μυοκαρδίου

NET Neutrophil extracellular traps

NSP Non Structural Proteins

ORF Open Reading Frames

PE Pulmory embolism, πνευμονική εμβολή

PRR Pattern recognition receptor

PT Prothrombin time, χρόνος προθρομβίνης

RAAS Renin-Angioensin-Aldosterone

SARS Severe Acute Respiratory Syndrome, οξύ αναπνευστικό σύνδρομο

TCZ Tocilizumab

TF tissue factor, ιστικός παράγοντας

TLR Toll-Like Receptors

TNF Tumor necrosis factor

TMPRSS2 επιφανειακή πρωτεάση σερίνης

VTE Venous thromboembolism, φλεβική θρομβοεμβολή

Κεφάλαιο 1 - Εισαγωγή

Κατά την διάρκεια της παγκόσμιας επιδημίας από τον ιό SARS-COV-2, η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα είχε την ευκαιρία να καταγράψει συστηματικά τους πολλαπλούς κλινικούς φαινοτύπους του πολυσυστηματικού νοσήματος που αποτελεί η Covid-19 λοίμωξη.

Η ετερογένεια στον κλινικό φαινότυπο της Covid-19 λοίμωξης, η οποία δύναται να εκδηλωθεί με μη ειδικά συμπτώματα ιογενούς συνδρομής (πυρετός, μυαλγίες, κεφαλαλγία, κακουχία), μέχρι σοβαρή πνευμονία, πολυσυστηματική προσβολή και σε ορισμένες περιπτώσεις πολυοργανική ανεπάρκεια, υποδηλώνει την ανοσοεπαγόμενη φύση της νόσου.¹

Η λοίμωξη από τον ιό SARS-COV-2 και η επακόλουθη ανοσολογική απάντηση, έχουν συσχετιστεί εκτός από το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και με διαταραχές πηκτικού μηχανισμού, με αποτέλεσμα απειλητικές για την ζωή θρομβώσεις.

Η υψηλή θνησιμότητα που σχετίζεται με θρομβοεμβολικά επεισόδια στο κλινικό σύνδρομο της νόσησης από Covid-19 επιβάλει την επισταμένη μελέτη της συγκεκριμένης κλινικής οντότητας, ώστε να αποσαφηνιστεί η αιτιοπαθογένεια και εν συνεχεία να σχεδιαστεί βέλτιστος τρόπος πρόληψης και αντιμετώπισης της.

Οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού σε έδαφος Covid-19 λοίμωξης, διαφέρουν παθοφυσιολογικά από αντίστοιχες διαταραχές σε άλλες προθρομβωτικές καταστάσεις, όπως στην διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) σχετιζόμενης με την σήψη και εντούτοις περιγράφονται με τον όρο Covid-19 associated coagulopathy (CAC)².

Η υπερπηκτικότητα στα πλαίσια Covid-19 λοίμωξης φαίνεται να σχετίζεται με την αλληλεπίδραση του ιού με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στα πλαίσια συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης.³

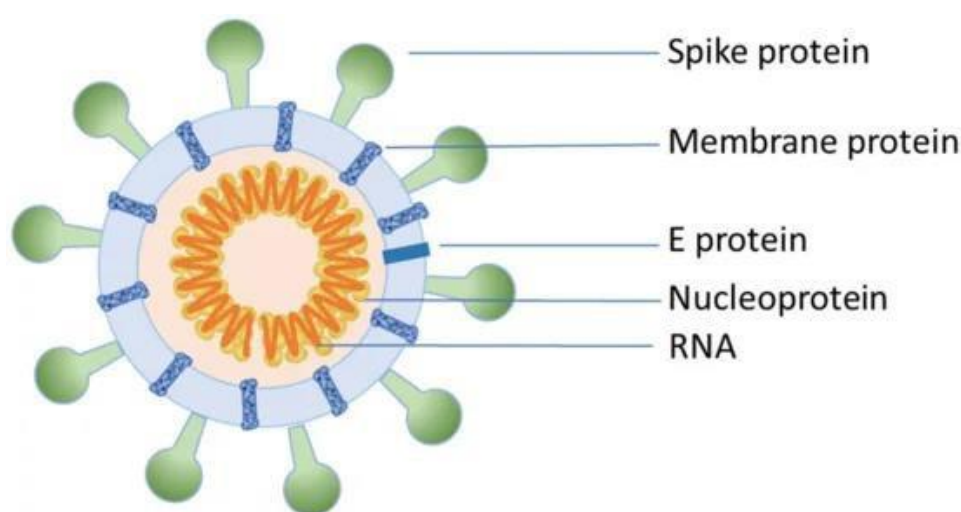
Στην παρούσα εργασία παρατίθεται ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την παθογένεση, τις κλινικές εκδηλώσεις και την αντιμετώπιση της θρομβοεμβολικής νόσου σχετιζόμενης με τον Covid-19.

1.1 Η ανακάλυψη των κορωνοϊών

Η οικογένεια των κορωνοϊών αποτελείται από RNA ιούς που περιγράφηκαν πρώτη φορά κατά την δεκαετία του 1960. Ορισμένοι από τους ιούς έχουν ως κύριο ξενιστή των άνθρωπο, ενώ άλλοι προσβάλλουν θηλαστικά και πτηνά.

Κατά την διάρκεια του εικοστού πρώτου αιώνα, η ανθρωπότητα αντιμετώπισε τρεις παγκόσμιες επιδημίες οφειλόμενες στους κορωνοϊούς, συγκεκριμένα στον SARS-COV το 2002, στον MERS-COV το 2012 και τέλος στον SARS-COV-2 το 2019.

Τα πρώτα κρούσματα ασθενών που προσβλήθηκαν από τον SARS-COV-2 αναφέρονται τον Δεκέμβριο του 2019 στην πόλη Γουχάν, πρωτεύουσα της επαρχίας Χουμπέι της Κίνας.⁴



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση μορφολογίας του ιού SARS-COV-2

1.2 Επιδημιολογία

Η πανδημία Covid-19 ξεκίνησε το Δεκέμβριο του 2019, με 29 περιπτώσεις πνευμονίας που εμφανίστηκαν εντός μιας εβδομάδας στην πόλη Γουχάν, της επαρχίας Χουμπέι της κεντρικής Κίνας.

Η ιχνηλάτηση των κρουσμάτων οδήγησαν σε μια τοπική υπαίθρια αγορά θαλασσινών, στην οποία πωλούνταν επίσης ζωντανά πουλερικά και διάφορα άγρια ζώα (ερπετά, πτηνά, νυχτερίδες).

Τον Ιανουάριο του 2020, απομονώθηκε ένα νέο στέλεχος βήτα-κορωνοϊού, ο SARS-COV-2, ο λοιμώδης παράγοντας στον οποίο αποδόθηκε η πανδημία Covid-19.

Η ανάλυση του γονιδιώματος του ιού, ανέδειξε υψηλή συσχέτιση του SARS-COV-2 με τον BatCoV RaTG13, έναν κορωνοϊό που προσβάλλει νυχτερίδες και απομονώθηκε στο γένος *Rhinolophus affinis*.⁵

Περί τα τέλη Ιανουαρίου 2020, η Covid-19 νόσος είχε εξαπλωθεί σε παγκόσμιο επίπεδο, με αναφορές κρουσμάτων σε Ευρώπη και ΗΠΑ, ενώ ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO)

την ανακήρυξε σε παγκόσμιο, επείγον, υγειονομικό πρόβλημα στις 30 Ιανουαρίου και τελικά σε πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020.⁶

S.No.	Country	Total Cases	Total Deaths	Total Recovered	Active Cases *	Serious Critical *
1	USA	9,802,374	239,842	6,293,132	3,269,400	18,045
2	India	8,364,086	124,354	7,711,809	527,923	8944
3	Brazil	5,590,941	161,170	5,064,344	365,427	8318
4	Russia	1,712,858	29,509	1,279,169	404,180	2300
5	France	1,543,321	38,674	122,662	1,381,985	4089
6	Spain	1,356,798	38,118	N/A	N/A	2786
7	Argentina	1,205,928	32,520	1,017,647	155,761	4816
8	Colombia	1,108,084	32,013	1,002,202	73,869	2376
9	UK	1,099,059	47,742	N/A	N/A	1142
10	Mexico	943,630	93,228	697,402	153,000	2838

* As of 5 November 2020.

Πίνακας 1: Στατιστικά στοιχεία για την Covid-19 πανδημία

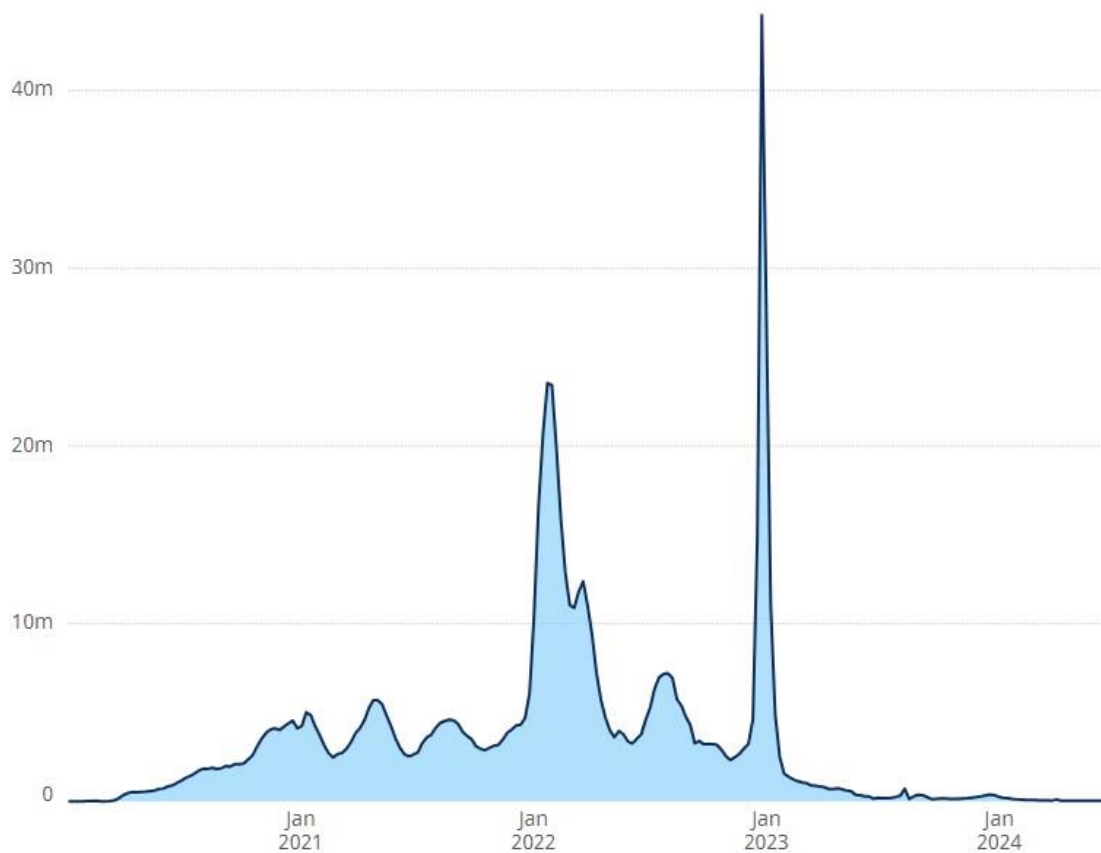
Η ανάπτυξη εμβολίων έναντι του SARS-COV-2 και η σταδιακή υλοποίηση παγκόσμιου προγράμματος εμβολιασμού από τον Δεκέμβριο του 2020 αποτέλεσε καθοριστικό σταθμό στην αντιμετώπιση της πανδημίας.⁷

Τον Μάιο του 2023 ο WHO αφαίρεσε από την νόσο Covid-19 τον καθορισμό παγκόσμιου, επείγοντος, υγειονομικού προβλήματος.

Πλέον, εν έτι 2024 παρατηρείται σταθερή πτωτική τάση στον αριθμό των αναφερόμενων κρουσμάτων Covid-19, σύμφωνα με τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα του WHO.⁸

Total COVID-19 cases reported to WHO (weekly)

World, January 2020 - present



Source: World Health Organization

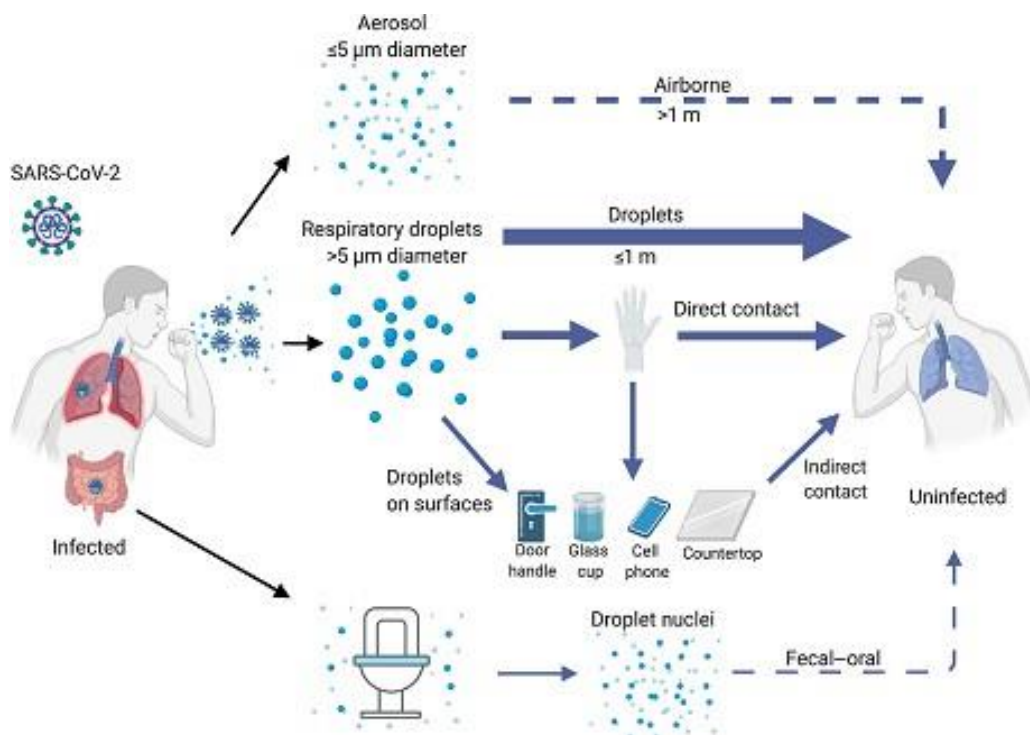
Πίνακας 2: Σχηματική απεικόνιση κρουσμάτων Covid-19

1.3 Τρόπος μετάδοσης

Η κύρια οδός μετάδοσης του ιού είναι τα αναπνευστικά σταγονίδια, τα οποία απελευθερώνονται και διαχέονται στον ατμοσφαιρικό αέρα μέσω ομιλίας, παρνίσματος και βήχα. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός υψηλής έκφρασης του υποδοχέα ACE 2 στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού και της ικανότητας του ιού να προσδένεται στο κύτταρο ξενιστή μέσω του συγκεκριμένου υποδοχέα.⁹

Τα μολυσμένα σταγονίδια μπορούν επίσης να προσβάλουν έμμεσα τον ξενιστή, έπειτα από επαφή με μολυσμένες επιφάνειες.

Έναν τρίτον τρόπο μετάδοσης αποτελεί η κοπρανοστοματική οδός, ενώ είναι δυνατή και η κάθετη μετάδοση από την μητέρα στο έμβρυο.¹⁰



Εικόνα 3: Τρόποι μετάδοσης του ιού SARS-COV-2

1.4 Παθογένεση της Covid-19 λοίμωξης

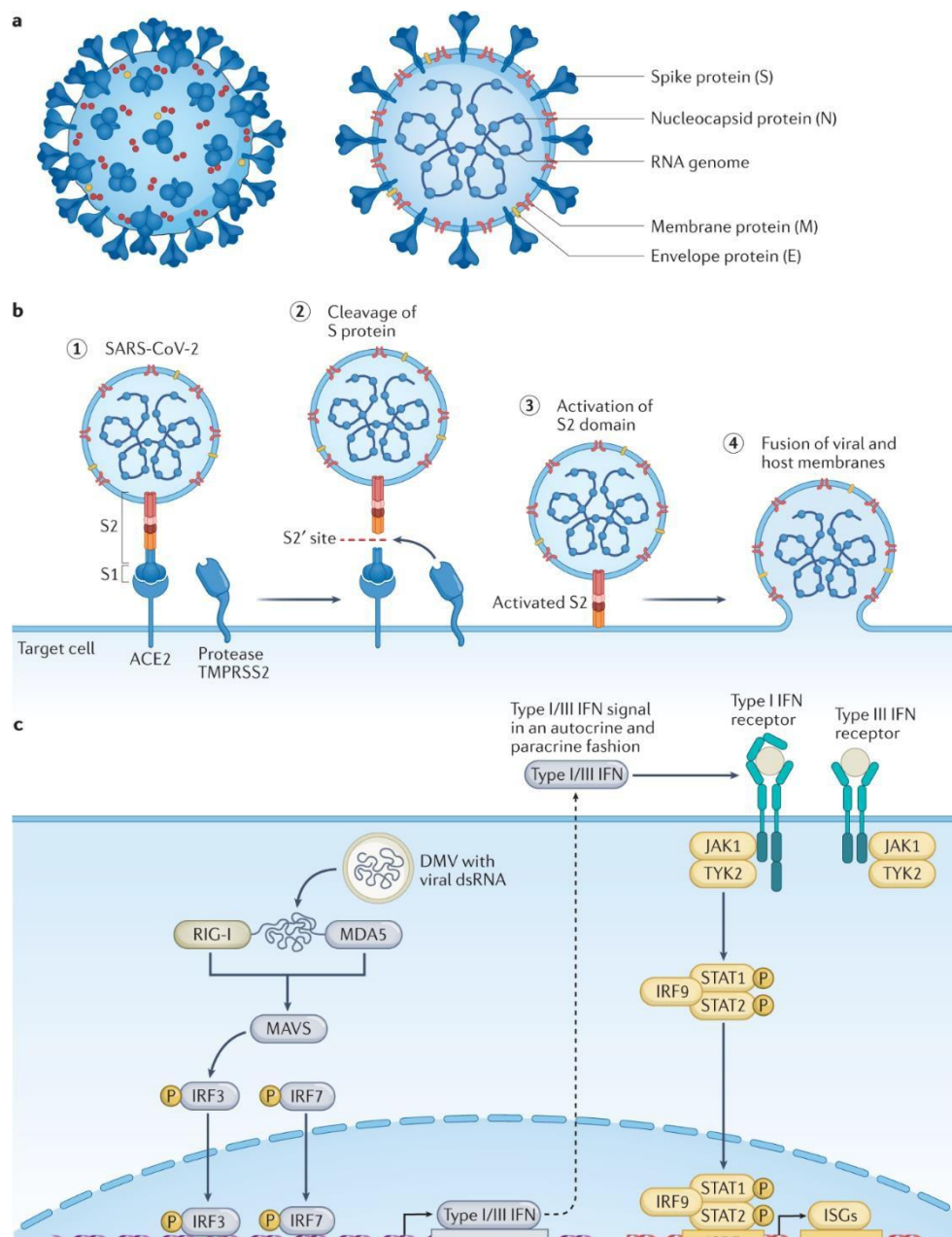
Ο ιός SARS-COV-2 διαθέτει την δομική πρωτεΐνη S (Spike protein), η οποία είναι υπεύθυνη για τον τροπισμό του ιού στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος.

Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη που σχηματίζει τριμερή στην επιφάνεια του ιού, αποτελείται από δύο υπομονάδες S1 και S2. Η S1 πρωτεΐνη προσδένεται στον υποδοχέα ACE2 του κυττάρου ξενιστή, ενώ η S2 διαμεσολαβεί στην σύντηξη μεμβρανών ιού και κυττάρου ξενιστή.

Μετά την πρόσδεση στον υποδοχέα ACE2, οι S1-S2 υπομονάδες διαχωρίζονται μέσω πρωτεάσης TMPRSS2, η οποία παράγεται από το κύτταρο ξενιστή.

Έπειτα από την είσοδο του ιικού RNA στο κύτταρο ξενιστή, ενεργοποιείται ο πολλαπλασιασμός του γονιδιώματος του ιού. Μέσω μεταγραφής ιικών πρωτεϊνών υπεύθυνων για την σύνθεση ενδοπλασματικού δικτύου, το διπλής έλικας ιικό RNA (dsRNA) προστατεύεται από μηχανισμούς άμυνας του κυττάρου όπως οι υποδοχείς κυτταροπλασματικής αναγνώρισης (PRRs).¹¹

Ο κύριος PRR που αναγνωρίζει το γονιδίωμα του SARS-COV-2 είναι ο MDA5¹², ο οποίος σηματοδοτεί την παραγωγή ιντερφερονών I και III. Ιντερφερόνες και κυτταροκίνες παράγονται επίσης από γειτονικά επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (μακροφάγα, ουδετερόφιλα), τα οποία ανιχνεύουν τον SARS-COV-2 αξιοποιώντας υποδοχείς τύπου TLR (Toll-like receptors)¹³. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή B και T λεμφοκυττάρων και την ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης.



Εικόνα 4: Είσοδος του SARS-COV-2 στο κύτταρο ξενιστή μέσω του υποδοχέα ACE2

1.5 Παθοφυσιολογία και κλινικές εκδηλώσεις

Η λοίμωξη από τον ιό SARS-COV-2 παρουσιάζει ετερογένεια ως προς τον κλινικό της φαινότυπο.

Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, όμως οι περισσότεροι εκδηλώνουν συμπτώματα όπως αναπνευστική δυσχέρεια, βήχα, πυρετό, κεφαλαλγία, μυαλγίες και διαρροϊκό σύνδρομο.¹⁴

Κλινικά σοβαρή νόσος εκδηλώνεται κυρίως με δύσπνοια, στα πλαίσια υποξυγοναιμίας και εμφανίζεται συνήθως μία εβδομάδα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.¹⁵ Αυτού του είδους οι ασθενείς εμφανίζουν ταχέως αναπνευστική επιδείνωση και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πληρούν τα κριτήρια του ARDS, που αποτελούν η σημαντική υποξυγοναιμία και τα απεικονιστικά ευρήματα πνευμονικής νόσου.¹⁶

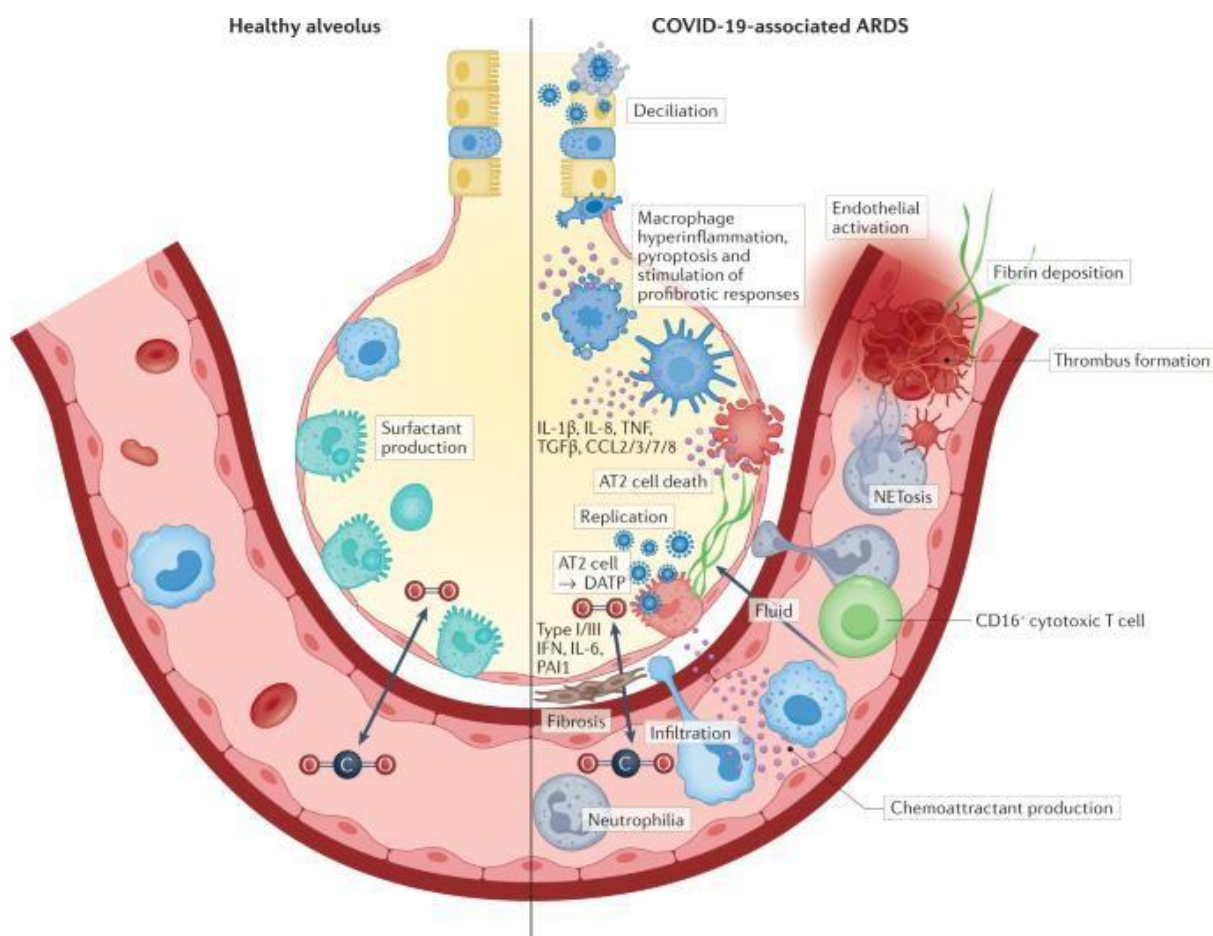
Οι ασθενείς που εκδηλώνουν ARDS, στα πλαίσια Covid-19 λοίμωξης, βρίσκονται σε μια υπερφλεγμονώδη κατάσταση, παρουσιάζοντας αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών, όπως IL-1, IL-6, IL-8 και TNF, καθώς επίσης και αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής όπως D-Dimers, φερριτίνη (FER) και CRP. Οι δείκτες αυτοί αποτελούν και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της βαρύτητας της νόσου.¹⁷

Βεβαίως η Covid-19 λοίμωξη χαρακτηρίζεται και από εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, από το καρδιαγγειακό, νεφρική δυσλειτουργία, γαστρεντερικά συμπτώματα, ηπατική προσβολή και διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού.¹⁸

Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσηση αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία και το αρσενικό φύλο.¹⁹ Σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης συννοσηρότητες όπως υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος και οι χρόνιες πνευμονικές παθήσεις.²⁰

Προδιαθεσικοί γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου έχουν επίσης αναδειχθεί. Γενετικοί τόποι με παραλλαγές στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες DPP9 και FOXP4, τους υποδοχείς χυμοκινών CXCR6 και CCR9 έχουν συσχετιστεί με σοβαρή νόσο Covid-19.²¹ Σημαντικό ρόλο στην βαρύτητα της νόσου φαίνεται να έχουν γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς TLR3 και TLR7, συσχετιζόμενα με την δράση των ιντερφερονών.²² Το συγκεκριμένο εύρημα υποδεικνύει την σημασία της δράσης των ιντερφερονών στην καταπολέμηση του SARS-COV-2, γεγονός που ενισχύεται περαιτέρω από την ανεύρεση αυτοαντισωμάτων έναντι ιντερφερόνης-α (IFNα) σε ασθενείς με σοβαρή Covid-19 λοίμωξη.²³

Η ανάπτυξη του ARDS στην Covid-19 λοίμωξη επάγεται από την προσβολή των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II (AT2 cells) και την επακόλουθη κυψελιδική βλάβη, η οποία προκαλείται είτε από την επίδραση του ιού στα AT2 κύτταρα, είτε είναι αποτέλεσμα της τοπικής φλεγμονώδους απάντησης και επακόλουθης ενεργοποίησης του ενδοθηλίου. Η βλάβη του ενδοθηλίου οδηγεί σε εκροή υγρού στον κυψελιδικό χώρο και περαιτέρω καταστροφή των AT2 κυττάρων. Η απόπτωση ενδοθηλίου και κυψελιδικών κυττάρων οδηγεί σε ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης με αποτέλεσμα εναπόθεση ινικής. Ταυτόχρονα, συναθροίζονται μακροφάγα και ουδετερόφιλα, ενισχύοντας περαιτέρω την προφλεγμονώδη κατάσταση, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη ίνωσης και επηρεάζοντας τον πηκτικό μηχανισμό του αίματος μέσω της αλληλεπίδρασης τους με τα αιμοπετάλια.²⁴

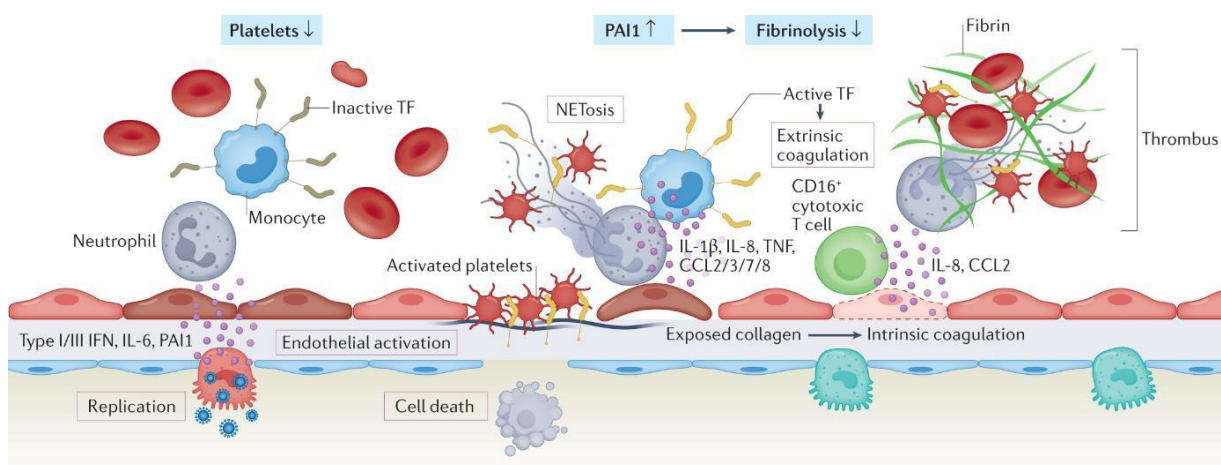


Εικόνα 5: Παθοφυσιολογία του ARDS σε ασθενείς με Covid-19 λοίμωξη

Η καταστροφή του κυψελιδικού ενδοθηλίου προάγει ανισορροπία μεταξύ της θρομβογένεσης και της ινωδολύσης. Από την διαδικασία αυτή παράγονται μεμβράνες υαλίνης, πλούσιες σε ινική, οι οποίες εμποδίζουν την είσοδο υγρού στις κυψελίδες, αλλά παράλληλα παρεμποδίζουν την αποτελεσματική ανταλλαγή αερίων. Η ίδια διεργασία είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό μικροθρόμβων. Οι ασθενείς με αυτού του είδους διαταραχές της πήξης, χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα D-Dimers, που όπως προαναφέρθηκε αποτελούν αρνητικό προγνωστικό δείκτη στα πλαίσια Covid-19 λοίμωξης.²⁵ Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, αντίστοιχα, συσχετίστηκαν με πτωχό προσδόκιμο σε Covid-19 νόσηση, καθώς καταναλώνονταν στα πλαίσια μιας ανεξέλεγκτης υπερθρομβωτικής κατάστασης.²⁶ Παράλληλα, διαπιστώθηκε πως η έναρξη πρώιμης αντιθρομβωτικής προφύλαξης φάνηκε να μειώνει την σοβαρότητα της νόσου και την θνησιμότητα σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με λοίμωξη Covid-19.²⁷

Η προθρομβωτική κατάσταση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με Covid-19 μπορεί να περιγραφεί με τον όρο ανοσοθρόμβωση, μια διαδικασία κατά την οποία ενεργοποιείται τόσο το ανοσοποιητικό σύστημα, όσο και ο πηκτικός μηχανισμός για την αντιμετώπιση κάποιου παθογόνου.²⁸

Ο πιθανός εκλυτικός παράγοντας για την ενεργοποίηση του μηχανισμού της ανοσοθρόμβωσης είναι η βλάβη του κυψελιδικού ενδοθηλίου.²⁹ Πολυάριθμα ερεθίσματα επιτείνουν την θρομβογόνο τάση, όπως η ιστική υποξία, οι κυτταροκίνες, χυμοκίνες και προϊόντα καταστροφής κυττάρων (Damage Associated Molecular Patterns – DAMPs) μπορούν να προκαλέσουν ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, καταστροφή ενδοθηλιακών κυττάρων και στρατολόγηση ανοσοποιητικών κυττάρων (ουδετερόφιλα και μακροφάγα). Ο πηκτικός μηχανισμός ενεργοποιείται μέσω του ιστικού παράγοντα (TF) καθώς και μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και ουδετεροφίλων που οδηγεί στην παραγωγή εξωκυττάρων παγίδων ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps – NETs) που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τον παράγοντα XII³⁰. Εν συνεχεία, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η αύξηση της συγκέντρωσης κλάσματος C5a προάγει την έκφραση του ιστικού παράγοντα στα ουδετερόφιλα.³¹



Εικόνα 6: Μηχανισμός της ανοσοθρόμβωσης στην λοίμωξη από SARS-COV-2

Η παρουσία αυξημένης κυτταροτοξικότητας μέσω ενεργοποίησης T λεμφοκυττάρων που φέρουν τον υποδοχέα CD16, φαίνεται να συμβάλει στην βλάβη του ενδοθηλίου, μέσω εναποθέσεως ανοσοσυμπλεγμάτων και περαιτέρω χημειοταξίας μέσω της απελευθέρωσης IL-8 και CCL2.³²

Ένας επιπρόσθετος προθρομβωτικός παράγοντας είναι η παραγωγή IL-6 από επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων, καθώς η συγκεκριμένη κυτταροκίνη επάγει την μεταγραφή παραγόντων πήξης στο ήπαρ και ιστικού παράγοντα στο ενδοθήλιο. Τα επίπεδα IL-6 αποτελούν επίσης έναν προγνωστικό παράγοντα για την βαρύτητα της Covid-19 λοίμωξης, υποδεικνύοντας την σημασία της IL-6 στην επαγόμενη ανοσοθρόμβωση.³³

Ο αντισταθμιστικός παράγοντας στην θρομβογένεση είναι η ινωδόλυση, η οποία φαίνεται πως αναστέλλεται στο έδαφος της Covid-19 επαγόμενης υπερπηκτικότητας. Σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία παίζει ο αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI1). Ο PAI1 αναστέλλει τον ιστικό ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tPA) και την ουροκινάση, ουσίες που επάγουν την ινωδόλυση, μετατρέποντας το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Η έκφραση του PAI1 είναι αυξημένη σε ασθενείς με Covid-19 και σχετίζεται με δυσμενή έκβαση της νόσου³⁴, υποδηλώνοντας τον ρόλο του PAI1 στην απορρύθμιση της ινωδόλυσης που συμβάλει στην υπερπηκτικότητα.

Είναι επομένως σαφές ότι η Covid-19 λοίμωξη, μέσω της βλάβης του ενδοθηλίου των κυψελίδων και της διέγερσης του ανοσοποιητικού, επάγει μια αξιοσημείωτη προθρομβωτική κατάσταση. Επιπροσθέτως η παρουσία της υπερπηκτικότητας αυτής αποτελεί μείζονα επιβαρυντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας. Εντούτοις η μελέτη των διαταραχών πηκτικότητας στο έδαφος της Covid-19 λοίμωξης αποτελεί σημαντικό βήμα στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών ανοσοθρόμβωσης και κατά συνέπεια στην αποτελεσματική αντιμετώπιση τους.

Κεφάλαιο 2 – Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Στην συγκεκριμένη διατριβή αναζητήθηκαν και αναλύθηκαν επιστημονικά άρθρα και συστηματικές ανασκοπήσεις που πραγματεύονται το θέμα της σχετιζόμενης με Covid-19 θρομβοπάθειας (CAC).

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε μέσω της βάσης δεδομένων PMC του ινστιτούτου NIH.

Έμφαση δόθηκε στην αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της Covid-19 επαγόμενης ανοσοθρόμβωσης, καθώς η κατανόηση τους είναι καθοριστικής σημασίας στον σχεδιασμό στρατηγικών αντιμετώπισης της συγκεκριμένης νοσολογικής οντότητας.

Επιπροσθέτως παρουσιάστηκαν οι κλινικές εκφάνσεις της CAC, με σκοπό την ανάδειξη της ποικιλομορφίας της πολυπαραγοντικής αυτής νόσου, γεγονός που καθιστά αναγκαία την επαγρύπνηση οποιουδήποτε κλινικού ιατρού βρεθεί αντιμέτωπος με αυτήν.

Εν κατακλείδι αφιερώθηκε χρόνος στην ανάδειξη των διαφόρων μορφών αντιθρομβωτικής αγωγής αλλά και ανοσοπαρέμβασης στην πρόληψη και αντιμετώπιση της CAC, εφόσον αποτελεί μια κλινική οντότητα συσχετιζόμενη με πτωχή πρόγνωση.

2.2 Ορισμοί

Covid-19 associated coagulopathy / θρομβοπάθεια συσχετιζόμενη με τον Covid-19: Η νοσολογική οντότητα που σχετίζεται με την αυξημένη εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με λοίμωξη Covid-19.

Immunothrombosis / ανοσοθρόμβωση: Ο μηχανισμός που περιγράφει την ταυτόχρονη ενεργοποίηση του μηχανισμού της αιμόστασης που συμβαίνει μέσω της αλληλεπίδρασης με την ανοσολογική απόκριση.

Venous thromboembolism / φλεβική θρομβοεμβολική νόσος: Η κλινική οντότητα που συμπεριλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή.

Κεφάλαιο 3 – Αποτελέσματα

3.1 Μηχανισμός Covid-19 θρομβοπάθειας (CAC)

Μηχανισμός αιμόστασης

Προ της ανάλυσης της υπερπηκτικής κατάστασης που σχετίζεται με τον Covid-19, είναι θεμιτή η ανασκόπηση του μηχανισμού της αιμόστασης.

Η διαδικασία μέσω της οποίας ο οργανισμός σταματά την αιμορραγία ονομάζεται αιμόσταση. Η αιμόσταση είναι μια σύνθετη διαδικασία με πολυάριθμα αλληλεξαρτώμενα στάδια, με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβου και την διακοπή της αιμορραγίας.

Στην διαδικασία της θρόμβωσης συμμετέχουν πολλαπλοί ενζυμικοί παράγοντες που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια με αποτέλεσμα το σχηματισμό ινώδους, το οποίο εναποτίθεται στην περιοχή της αιμορραγίας, αποτρέποντας περαιτέρω απώλεια αίματος. Με την επούλωση του τραυματισμού, ο θρόμβος αποδομείται σταδιακά και αντικαθίσταται με φυσιολογικό ιστό.

Για την ορθή λειτουργία του αιμοστατικού μηχανισμού, χρειάζεται η συμμετοχή διαφόρων οργάνων, όπως του ενδοθελίου των αγγείων, του ήπατος και του μυελού των οστών. Τα προαναφερθέντα όργανα είναι απαραίτητα για την παραγωγή των μεσολαβητών της πήξης και των αιμοπεταλίων.

Τα αιμοπετάλια είναι μη πυρηνικά κύτταρα που μοιάζουν με δίσκο και δημιουργήθηκαν από μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών. Έχουν μέγεθος περίπου 2-3 μm. Μερικά από τα μοναδικά δομικά τους στοιχεία περιλαμβάνουν μεμβράνη πλάσματος, και κυτταροσκελετό ακτίνης, μικροσωληνίσκους, μιτοχόνδρια, λυσοσώματα, κόκκους και υπεροξειδία. Από αυτά απελευθερώνονται πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην πήξη και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων

Οι παράγοντες πήξης III (ιστικός παράγων- TF) και ο VIII προέρχονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ ο παράγοντας πήξης IV (Ca^{++}) προέρχεται από το πλάσμα.

Τέλος, το ήπαρ παράγει την πλειοψηφία των πρωτεϊνών που λειτουργούν ως παράγοντες πήξης και ως αναστολείς του πηκτικού μηχανισμού. (εικόνα 9) ³⁵

Site	Thrombogenic	Antithrombogenic
Vessel wall	Exposed endothelium	Heparin
	TF	Thrombomodulin
	Collagen	Tissue plasminogen activator
Circulating elements	Platelets	Antithrombin
	Platelet activating factor	Protein C and S
	Clotting factor	Plasminogen
	Prothrombin	
	Fibrinogen	
	vWF	

vWF – Von Willebrand factor; TF – Tissue factor

Πίνακας 3: Ρυθμιστικοί παράγοντες του πήκτικού μηχανισμού

Ο μηχανισμός της αιμόστασης στηρίζεται στην λεπτή ισορροπία μεταξύ πήξης και ινωδόλυσης.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η αιμόσταση βρίσκεται υπό περιορισμό από ανασταλτικούς παράγοντες που αποτρέπουν τον σχηματισμό θρόμβου. Η ισορροπία αυτή διαταράσσεται όταν αυξάνεται η προθρομβωτική δράση των παραγόντων πήξης ή μειώνεται η δράση των ανασταλτικών παραγόντων, που αποτελούν τα φυσιολογικά αντιπηκτικά στοιχεία του πλάσματος.³⁶

Ρόλος των αιμοπεταλίων

Πρωτογενής αιμόσταση επιτυγχάνεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων, των τοιχωμάτων των αγγείων και των πρωτεϊνών που καθιστούν δυνατή την συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

Με την βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων, διαταράσσεται η αντιθρομβωτική δράση του. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα φυσιολογικά παρέχουν αντιθρομβωτική προστασία μέσω παρουσίας στην επιφάνεια τους αρνητικά φορτισμένων γλυκοζαμινογλυκανών (μορίων παρόμοιων με την ηπαρίνη) και φωσφολιπιδίων, ενώ παράγουν και εκκρίνουν αναστολείς πήξης και ενεργοποιητές ινωδόλυσης. Αντίθετα η υποενδοθηλιακή στοιβάδα έχει θρομβογόνο δράση, περιέχοντας κολλαγόνο, παράγοντα Von Willebrand (vWF) και πρωτεΐνες όπως λαμινίνη και θρομβοσπονδίνη που συμβάλουν στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Επιπροσθέτως, οποιαδήποτε βλάβη σε τοίχωμα αγγείου, προκαλεί αγγειόσπασμο και απελευθέρωση τοπικών διαμεσολαβητών της πήξης όπως ενδοθηλίνη και η θρομβοξάνη A₂ (TxA₂).³⁷

Τα αιμοπετάλια με την σειρά τους σχηματίζουν τον πρώιμο θρόμβο, πάνω στον οποίο, με την συμβολή των παραγόντων πήξης, θα σχηματιστεί ινική σταθεροποιώντας τον θρόμβο. Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση μέσω της ενεργοποίησής τους και της έκκρισης διαφόρων μεσολαβητών της πήξης που περιέχονται στα κοκκία τους. Τα κοκκία τύπου α περιέχουν: P-σελεκτίνη, ινωδογόνο, ινωδονεκτίνη, παράγοντα V, παράγοντα VIII, αιμοπεταλιακό παράγοντα-4, αυξητικό παράγοντα αιμοπεταλίων και αυξητικό παράγοντα TGF-α. Τα κοκκία τύπου δ περιέχουν: ATP, ADP, ασβέστιο, σεροτονίνη, ισταμίνη και επινεφρίνη.³⁸

Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα αιμοπετάλια δεν προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο, ωστόσο μετά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο εκτεθειμένο κολλαγόνο με την βοήθεια του vWF, μέσω των υποδοχέων επιφανείας GpIb (glycoprotein complex I). Εν συνεχεία τα αιμοπετάλια εκκρίνουν τους μεσολαβητές πήξης που περιέχονται στα κοκκία τους μέσω της διαδικασίας της αποκοκκίωσης. Η απελευθέρωση ασβεστίου σε αυτή την φάση μεσολαβεί στην σύνθεση διαφόρων παραγόντων πήξης.³⁹

Η TxA₂ και το ADP που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ενεργοποιούν ακόμη μεγαλύτερο αριθμό αιμοπεταλίων και οδηγούν σε περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων (Platelet aggregation), αυξάνοντας το μέγεθος του θρόμβου. Το ινωδογόνο, αλληλεπιδρώντας με τους υποδοχείς GpIIb/IIIa της επιφάνειας των αιμοπεταλίων αποτελεί τον συνδετή που οδηγεί στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Εν συνεχεία, μέσω της επίδρασης της θρομβίνης, το ινωδογόνο μετατρέπεται σε ινική, προσδίδοντας σταθερότητα στον δημιουργηθέντα θρόμβο. Αυτή η διαδικασία αποτελεί την δευτερογενή αιμόσταση.⁴⁰

Η προστακυκλίνη αναστέλλει την συνάθροιση των αιμοπεταλίων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ TxA₂ και προστακυκλίνης δρα περιοριστικά, ώστε να μην επεκταθεί ο θρόμβος στο υπόλοιπο αγγείο, διασφαλίζοντας την αιματική ροή.⁴¹

Σε συνθήκες υποξίας αυξάνεται η έκφραση της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μονοκυττάρων που περιέχουν TF, ενεργοποιώντας τον μηχανισμό της πήξης.⁴²

Παράγοντες πήξης

Οι παράγοντες πήξης αποτελούν πρόδρομες, ανενεργές μορφές πρωτεολυτικών ενζύμων. Οι περισσότεροι παράγοντες πήξης συντίθενται στο ηπατικό κύτταρο, εκτός από τον III (ιστική θρομβοπλαστική- TF ενδοθηλιακά κύτταρα), τον IV (ασβέστιο) και τον VIII (ενδοθηλιακά κύτταρα κυρίως στα κολποειδή του ήπατος) καθώς και τον παράγοντα von Willebrand (ενδοθηλιακά κύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα). Μέσω της καρβοξυλίωσης του γλουταμινικού οξέος που επιτελείται με τη συμμετοχή της βιταμίνης K στα τελικά αμινικά τους άκρα (μεταμεταφραστική επεξεργασία) με αποτέλεσμα οι παράγοντες πήξης να δεσμεύουν κατιόντα ασβεστίου που είναι απαραίτητα για την σύνδεση τους στις κυτταρικές μεμβράνες που φέρουν αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια και τη συμμετέχουν στον μηχανισμό της πήξης.

Η προθρομβίνη συντίθεται στο ήπαρ και μετατρέπεται σε θρομβίνη κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης. Η θρομβίνη έχει πλειοτροπές δράσεις αποτελεί το ένζυμο εκτελεστή του μηχανισμού της πήξης που οδηγεί στην μετατροπή ινωδογόνου σε ινώδες, στην σταθεροποίηση του θρόμβου μέσω του FXIIIa, στην ενεργοποίηση του ανασταλτικού της πήξης μονοπατιού της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και του μονοπατιού του TFPI, της ινωδολυσης και ως προφλεγμονώδης διαμεσολαβητής, μέσω υποδοχέων σε μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και δ ενδριτικά κύτταρα.⁴³

Ο παράγοντας von Willebrand είναι μια γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα, ενώ βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στον υπενδοθηλιακό συνδετικό ιστό. Διαμεσολαβεί στην προσκόλληση των

αιμοπεταλίων (platelet adhesion) ιδιαίτερα σε συνθήκες shear stress και αποτελεί το όχημα μεταφοράς του FVIII.⁴⁴

Clotting factor number	Clotting factor name	Function	Plasma half-life (h)	Plasma concentration (mg/L)
I	Fibrinogen	Clot formation	90	3000
II	Prothrombin	Activation of I, V, VII, VIII, XI, XIII, protein C, platelets	65	100
III	TF	Co factor of VIIa	-	-
IV	Calcium	Facilitates coagulation factor binding to phospholipids	-	-
V	Proacclerin, labile factor	Co-factor of X-prothrombinase complex	15	10
VI	Unassigned			
VII	Stable factor, proconvertin	Activates factors IX, X	5	0.5
VIII	Antihæmophilic factor A	Co-factor of IX-tenase complex	10	0.1
IX	Antihæmophilic factor B or Christmas factor	Activates X: Forms tenase complex with factor VIII	25	5
X	Stuart-Prower factor	Prothrombinase complex with factor V: Activates factor II	40	10
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Activates factor IX	45	5
XII	Hageman factor	Activates factor XI, VII and prekallikrein		-
XIII	Fibrin-stabilising factor	Crosslinks fibrin	200	30
XIV	Prekallikrein (F Fletcher)	Serine protease zymogen	35	
XV	HMWK- (F Fitzgerald)	Co factor	150	
XVI	vWf	Binds to VIII, mediates platelet adhesion	12	10 µg/mL
XVII	Antithrombin III	Inhibits IIa, Xa, and other proteases	72	0.15-0.2 mg/mL
XVIII	Heparin cofactor II	Inhibits IIa	60	-
XIX	Protein C	Inactivates Va and VIIIa	0.4	-
XX	Protein S	Cofactor for activated protein C		-

HMWK – High molecular weight kininogen; vWf – Von Willebrand factor; TF – Tissue factor

Πίνακας 4: Παράγοντες πήξης

Το ινωδογόνο παράγεται στο ήπαρ και είναι η πρόδρομη μορφή του ινώδους που σταθεροποιεί τον θρόμβο.⁴⁵

Ο ιστικός παράγοντας (tissue factor – TF) ή παράγοντας III είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που απαντάται στον υπενδοθηλιακό ιστό και τους ινοβλάστες και έρχεται σε επαφή με το αίμα σε φυσιολογικές συνθήκες μόνο έπειτα από διαταραχή συνέχειας του ενδοθηλίου, οπότε και ενεργοποιεί την εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης.⁴⁶

Fibrinogen family	Vitamin K dependent	Contact family
Fibrinogen	Factor II	Factor XI
Factor V	Factor VII	Factor XII
Factor VIII	Factor IX	HMWK
Factor XIII	Factor X	Prekallikrein

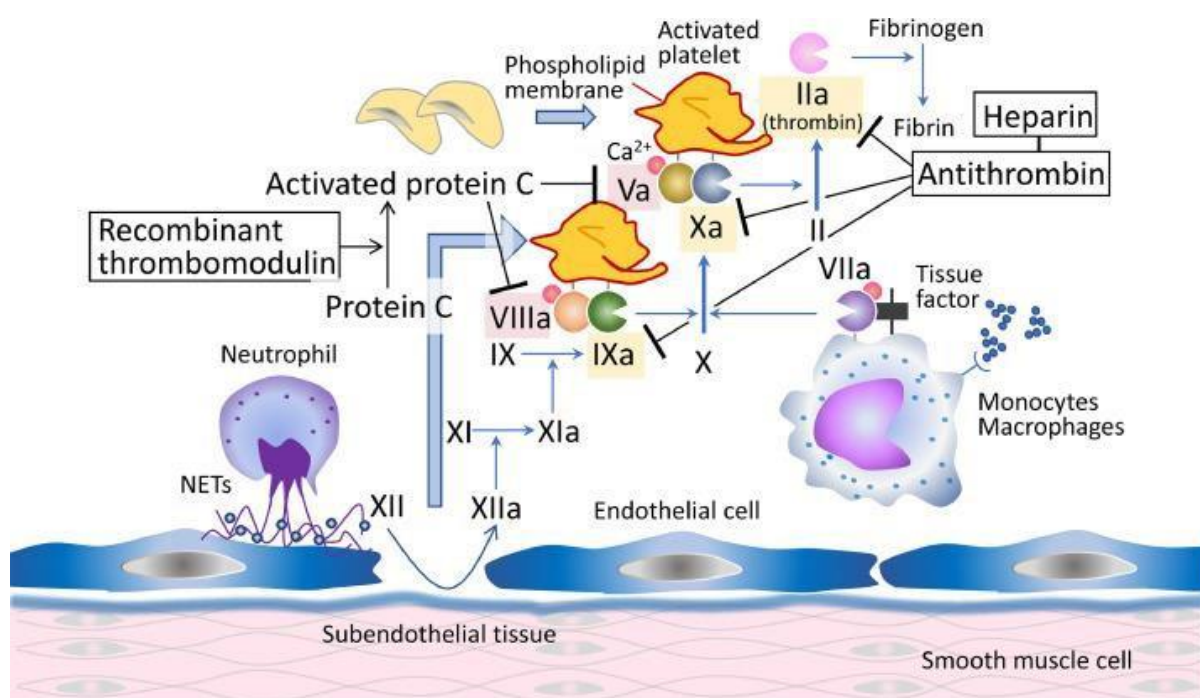
HMWK – High molecular weight kininogen

Πίνακας 5: Παράγοντες πήξης της συνάφειας τους με το ινωδογόνο, την προθρομβίνη ή τη συμμετοχή τους στην ενδογενή οδό του καταρράκτη της πήξης

Φυσιολογικά αντιπηκτικά

Το σύστημα των φυσιολογικών αντιπηκτικών παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην αιμόσταση, περιορίζοντας την επέκταση του θρόμβου.⁴⁷

Η αντιθρομβίνη (ATIII), είναι αναστολέας πρωτεάσης σερίνης και αποτελεί τον κύριο αναστολέα της θρομβίνης και του πηκτικού μηχανισμού. Η ATIII αναστέλλει επίσης του παράγοντες IXa, Xa, XIa και XIIa. Η δράση της AT ενισχύεται με την παρουσία ηπαρίνης.⁴⁸



Εικόνα 7: Η δράση της αντιθρομβίνης

Ο αναστολέας ιστικού παράγοντα (Tissue factor plasminogen inhibitor – TFPI), είναι ένα πολυπεπτίδιο που αναστέλλει τη δράση του TF, αδρανοποιώντας το σύμπλεγμα TF-VIIa.⁴⁹

Η πρωτεΐνη C είναι με πρωτεάση σερίνης με ισχυρή αντιθρομβωτική, θρομβολυτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Ενεργοποιείται από την θρομβίνη και στην ενεργοποιημένη της μορφή (APC) αναστέλλει την δράση των ενεργοποιημένων παραγόντων V και VIII, με την βοήθεια της πρωτεΐνης S και συμμετοχή φωσφολιπιδίων. Η θρομβομοντουλίνη αποτελεί υποδοχέα των ενδοθηλιακών κυττάρων και συμμετέχει στην διαδικασία ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C από την θρομβίνη. Η πρωτεΐνη S είναι μια γλυκοπρωτεΐνη εξαρτώμενη από την βιταμίνη K, η οποία συντίθεται στα ηπατοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το 40% της βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή στο πλάσμα, ενώ το 60% είναι συνδεδεμένο στην C4b δεσμευτική πρωτεΐνη. Η ελεύθερη μορφή της πρωτεΐνης S δρα ως συμπαράγοντας στην APC και έχει αντιπηκτική δράση, ενώ το κλάσμα της που είναι συνδεδεμένο με την C4b δρα ως αναστολέας του συμπληρώματος. Σε προφλεγμονώδεις καταστάσεις το ελεύθερο κλάσμα της πρωτεΐνης S ελαττώνεται, αναστέλλοντας την αντιθρομβωτική της δράση.⁵⁰

Καταρράκτης της πήξης

Η κλασική θεώρηση του καταρράκτη της πήξης διαχωρίζει την διαδικασία στο εξωγενές και ενδογενές μονοπάτι, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του παράγοντα X και στις δύο περιπτώσεις, οδηγώντας στο κοινό μονοπάτι.

Το εξωγενές μονοπάτι θεωρείται το πρώτο βήμα στην αιμόσταση και ο κύριος μηχανισμός ενεργοποίησης της αιμόστασης (απάντηση εντός δευτερολέπτων από την βλάβη).

Ενεργοποιείται από τον ιστικό παράγοντα, ο οποίος εκτίθεται σε προπηκτικές ουσίες του πλάσματος μετά την λύση της συνέχειας του ενδοθηλίου. Ο ιστικός παράγοντας συνδέεται με

τον ενεργοποιημένο παράγοντα VIIa και με ασβέστιο, καταλύοντας την διαδικασία μετατροπής του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο Xa.⁵¹

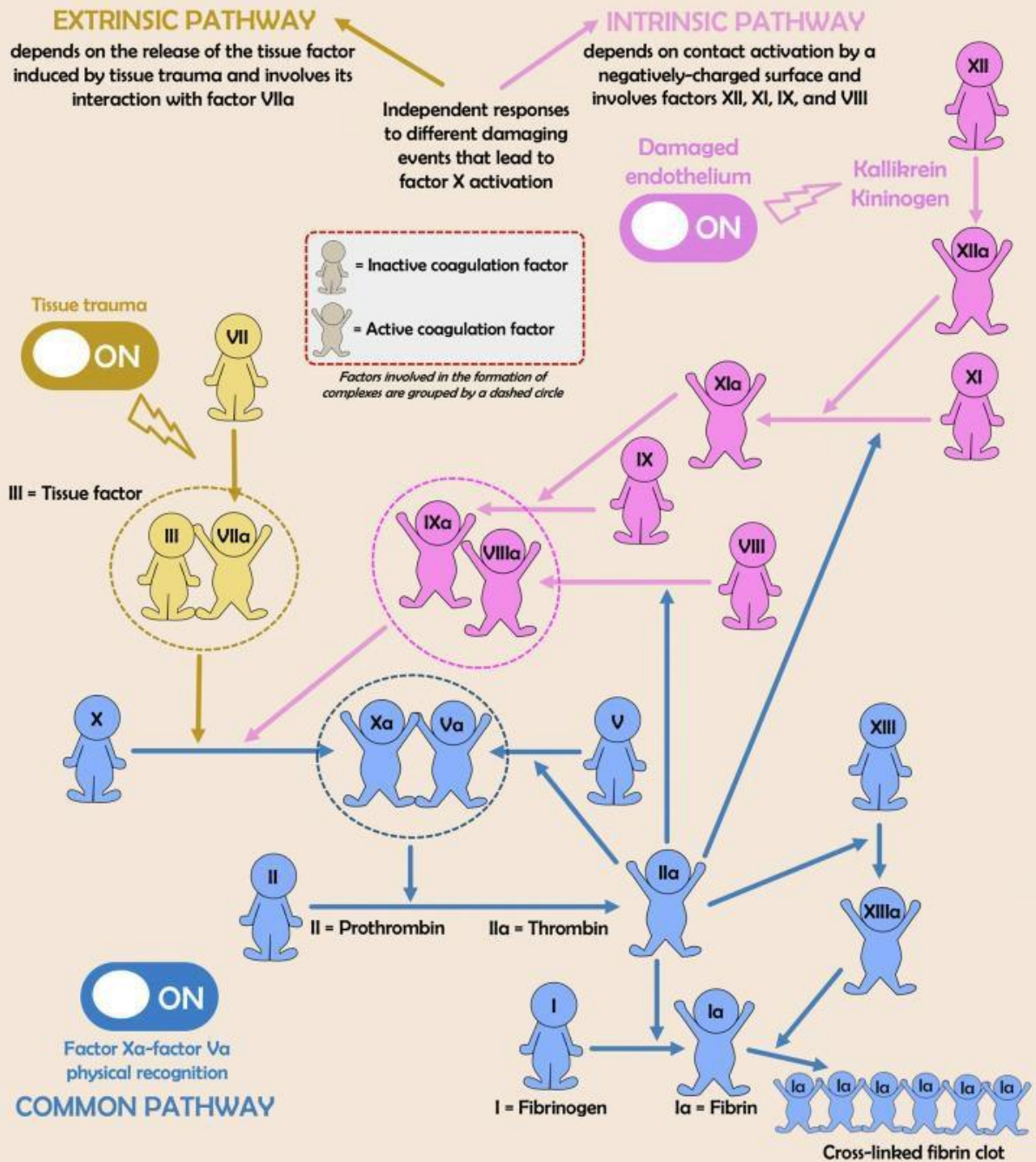
Το ενδογενές μονοπάτι ή σύστημα επαφής είναι παράλληλη οδός για την ενεργοποίηση της θρομβίνης από τον παράγοντα XII (για την ενεργοποίηση του απαιτείται χρόνος 4-8 λεπτά). Η έναρξη του βασίζεται στην αλληλεπίδραση του παράγοντα XII, του χαμηλού μοριακού βάρους κινινογόνου, της προκαλίκρεϊνης ή με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες και του παράγοντα XI, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του XI. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XI ενεργοποιεί τον παράγοντα IX, ο οποίος με συμπαραγοντα τον ενεργοποιημένο παράγοντα VIII δημιουργεί το σύμπλεγμα της τενάσης ή δεκάσης με στόχο την ενεργοποίηση του παράγοντα X.⁵²

Το κοινό μονοπάτι καθορίζεται από την δράση του ενεργοποιημένου παράγοντα X που μαζί με τον συμπάγοντα του (παράγοντα V), φωσφολιπίδια, αιμοπετάλια και ασβέστιο (σύμπλεγμα της προθρομβινάσης) καταλύει την μετατροπή της προθρομβίνης (II) σε θρομβίνη (IIa). Εν συνεχεία η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, που με την βοήθεια του παράγοντα XIIIa σταθεροποιεί τα πολυμερή ινώδους και δημιουργεί τον λεγόμενο σταθερό θρόμβο της δευτερογενούς αιμόστασης.⁵³

Το μοντέλο του καταρράκτη χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα παρα την αδυναμία του να εξηγήσει διάφορες παθολογικές καταστάσεις μια και ουσιαστικά απαντάει στο τι συμβαίνει in vitro στις εξετάσεις διαλογής (screening tests PT,aPTT) Για να απαντηθεί τι συμβαίνει in vivo εισήχθη την τελευταία 25ετία το κυτταρικό μοντέλο της πήξης.

The classical description of coagulation: the cascade model

On the other hand, the traditional view of coagulation consists of two sub-processes (intrinsic and extrinsic pathways) converging on a common one (common pathway).^{1,2}



Since an atomic-level representation of this intricate process may facilitate its understanding,⁸ here we illustrate the state of the art of the structural biology of the cascade model of coagulation resulting from the application of experimental/computational techniques.

Εικόνα 8: Κλασικός καταρράκτης της πήξης

Σύγχρονη θεωρία του μηχανισμού της αιμόστασης (κυτταρικό μοντέλο)

Σύμφωνα με τη σύγχρονη θεώρηση, η πήξη του αίματος ξεκινάει και ολοκληρώνεται σε τρεις αλληλεπικαλυπτόμενες φάσεις που κριτικής σημασίας είναι ο ρόλος των κυττάρων.

Στην φάση της έναρξης (initiation), με τον τραυματισμό του ενδοθηλίου και την έκθεση του ιστικού παράγοντα, την αλληλεπίδραση του με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII και το ασβέστιο πάνω στην κυτταρική επιφάνεια, το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση των παραγόντων IX και X. Ο παράγοντας Xα που παράγεται δεν μπορεί να μεταφερθεί μακριά από την περιοχή της βλάβης (λόγω της ύπαρξης ανασταλτών της πήξης) και στη συνέχεια καταλύει τον σχηματισμό μικρών ποσοτήτων θρομβίνης στη περιοχή (in the vicinity).

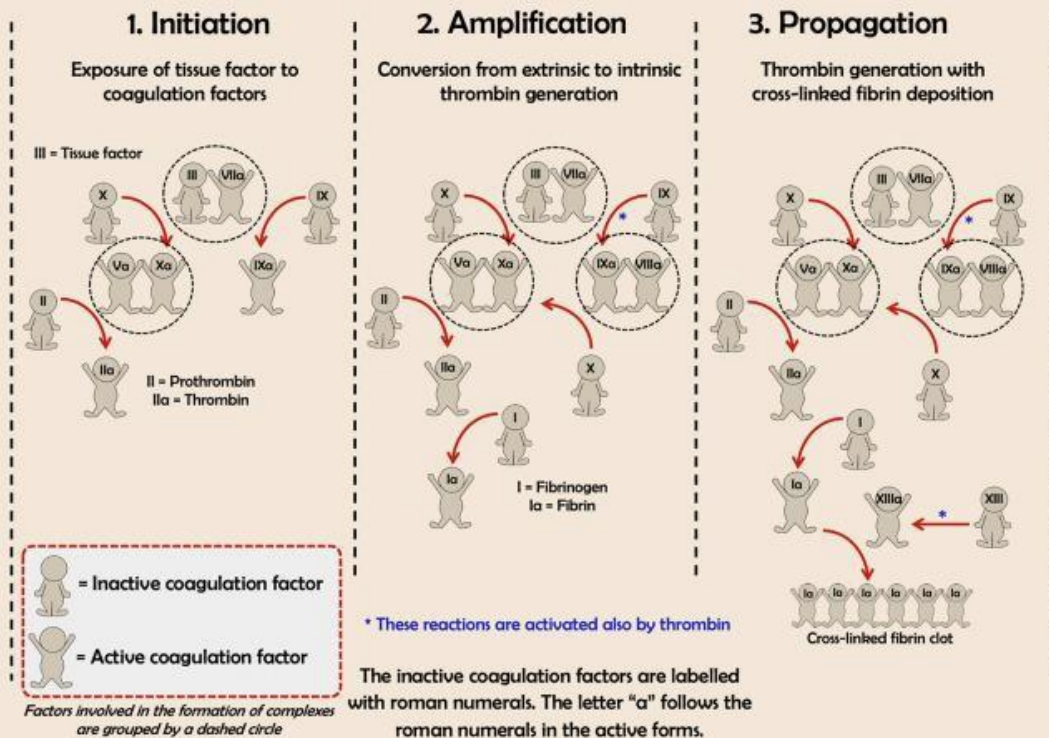
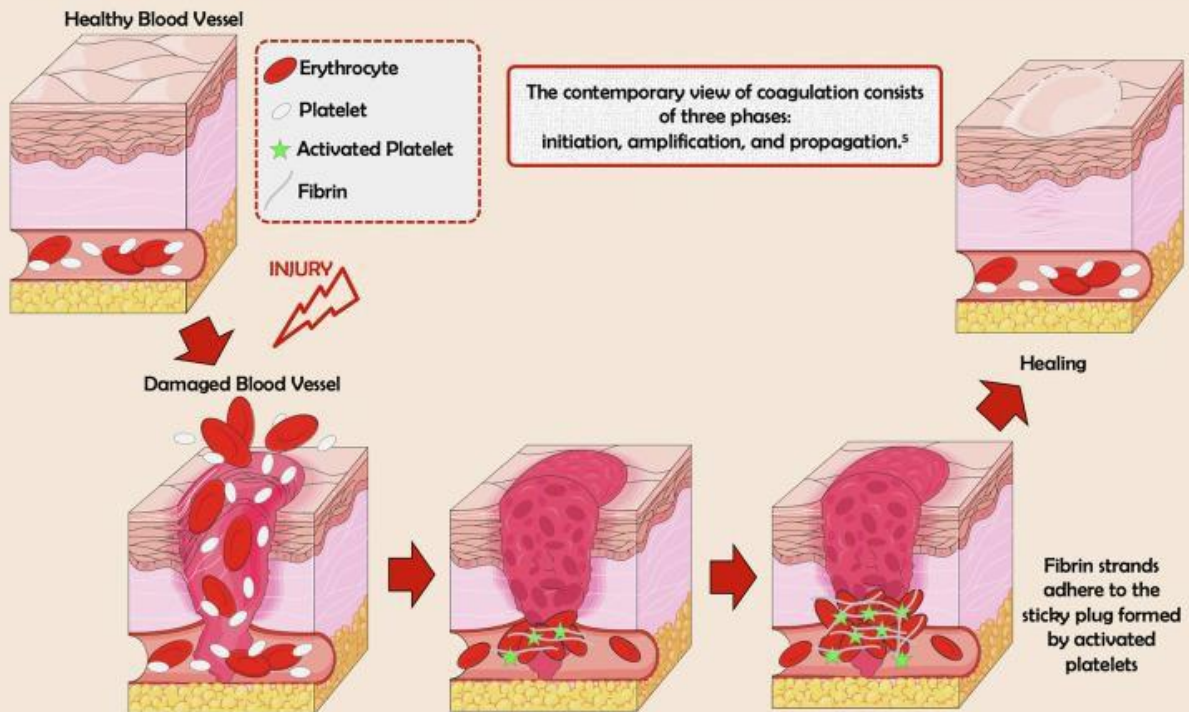
Στην συνέχεια ακολουθεί η φάση της ενίσχυσης (amplification), όπου η μικρή αυτή ποσότητα θρομβίνης ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια με αποτέλεσμα την μετατροπή της επιφανείας τους σε προπηκτική, την απελευθέρωση του V από τα κοκκία των αιμοπεταλίων, την ενεργοποίηση του FXI και των παραγόντων V και VIII.

Ο FXI ενεργοποιεί τον IX που μαζί με τον FVIII δημιουργούν το σύμπλεγμα της τενασης που ενεργοποιεί τον παραγόνα X που μαζί με τον V σχηματίζουν το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, οδηγώντας τελικά σε εκρηκτική αύξηση της θρομβίνης, όλες οι αντιδράσεις επιτελούνται πάνω στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων.

Τέλος έρχεται η φάση της επέκτασης (propagation), κατά την οποία τα ενεργοποιημένα συμπλέγματα της τενάσης και προθρομβινάσης εξασφαλίζουν την συνεχή παραγωγή θρομβίνης με αποτέλεσμα την παραγωγή επαρκών ποσοτήτων ινώδους για τη δημιουργία σταθερού θρόμβου μέσω ενεργοποίησης του FXIII και αναστολής του TAFI (thrombin activated fibrinolysis inhibitor).⁵⁴

The contemporary view of blood coagulation

Coagulation is a complex biological process that involves a controlled sequence of proteolytic activations of a series of zymogens to accomplish appropriate and timely hemostasis of a damaged vessel through the formation of the final fibrin product.¹⁻⁷ All the proteins involved in this process are named coagulation factors.



Εικόνα 9: Η σύγχρονη σχηματοποιημένη επεξήγηση του πηκτικού μηχανισμού

Ινωδόλυση

Το ινωδολυτικό σύστημα λειτουργεί παράλληλη με τον μηχανισμό της πήξης, περιορίζοντας το μέγεθος του θρόμβου.

Η ινωδόλυση αποτελεί μια ενζυμική διεργασία η οποία αποδομεί την ινική σε προϊόντα αποδόμησης ινικής (FDPs) μέσω της πλασμίνης που προέρχεται από το πρόδρομο μόριο πλασμινογόνο, το οποίο συντίθεται στο ήπαρ.

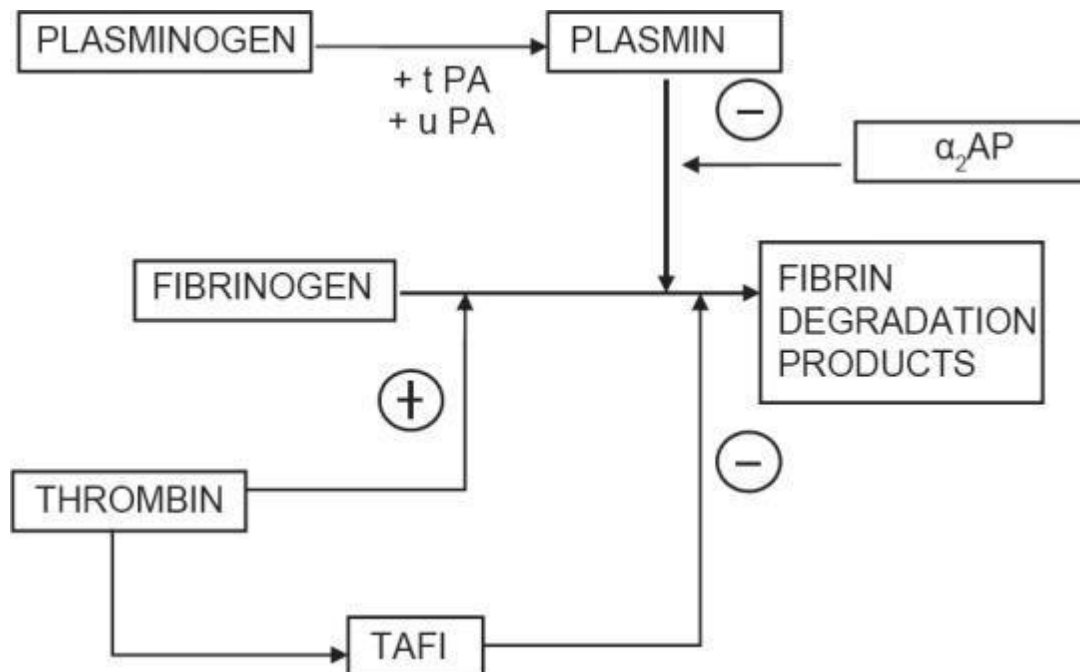
Η παραγωγή πλασμίνης καταλύεται από τον ιστικό ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tPA) ή την ουροκινάση του πλασμινογόνου (uPA), που απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο των αγγείων και των νεφρών αντιστοίχα. Η απελευθέρωση tPA πυροδοτείται από υποάρδευση των ιστών, από ουσίες όπως θρομβίνη, επινεφρίνη, βασοπρεσσίνη.

Η δραστηριότητα της πλασμίνης ρυθμίζεται από τον αναστολέα της, την α_2 -αντιπλασμίνη (α_2 AP), προς αποφυγή γενικευμένης ινωδόλυσης.⁵⁵

Άλλος ένας ρυθμιστικός μηχανισμός που περιορίζει την ινωδόλυση είναι ο αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI1), ο οποίος αναστέλλει τα tPA και uPA.

Ο αναστολέας ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από την θρομβίνη (TAFI), είναι ένα πολυένζυμο που παράγεται στο ήπαρ και αναστέλλει την ινωδόλυση.⁵⁶

Σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ινωδόλυσης παίζουν και οι αναστολείς πλασμίνης: α_2 -αντιπλασμίνη και α_2 -μακροσφαιρίνη, γλυκοπρωτεΐνες που αναστέλλουν την δράση της πλασμίνης.⁵⁷

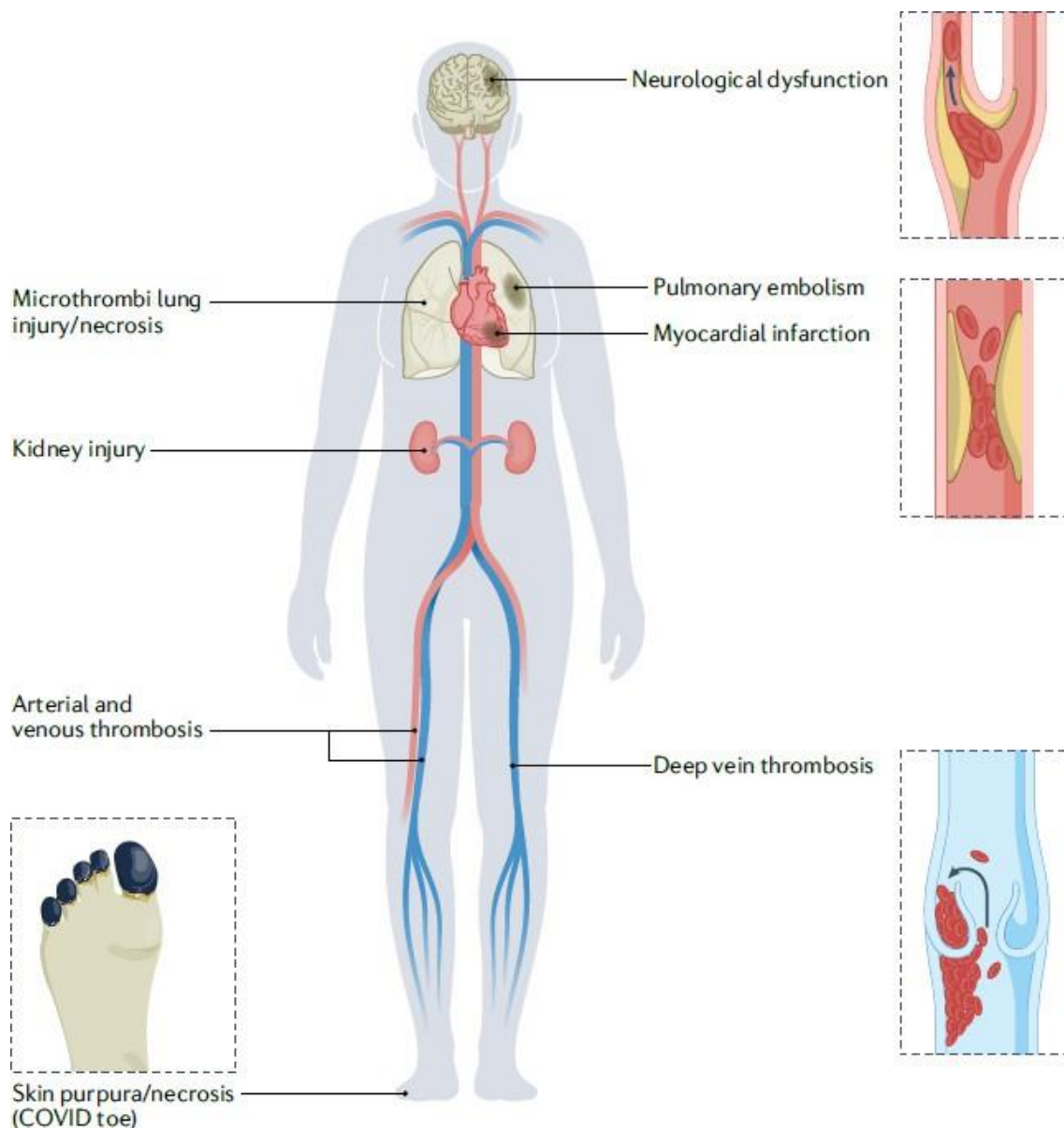


Εικόνα 10: Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της ινωδόλυσης

Covid-19 associated coagulopathy (CAC)

Κατά την έναρξη της πανδημίας Covid-19, ερευνητές στην Γουχάν της Κίνας ανέφεραν αυξημένα ποσοστά θρομβώσεων στους ασθενείς που είχαν προσβληθεί από τον ιό SARS-COV-2.⁵⁸

Η νοσολογική οντότητα της CAC προκαλεί αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.⁵⁹ Η CAC εκδηλώνεται με παρουσία μικρο-θρομβώσεων και μακρο-θρομβώσεων σε πολλαπλά όργανα, όπως πνεύμονες, καρδιά, εγκέφαλο και νεφρούς, αναδεικνύοντας ότι πρόκειται για συστηματική πάθηση η οποία δεν περιορίζεται στο αναπνευστικό.⁶⁰



Εικόνα 11: Κλινικά σύνδρομα σχετιζόμενα με θρομβώσεις σε ασθενείς με Covid-19

Οι ασθενείς που πάσχουν από CAC χαρακτηριστικά εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα D-dimers, χωρίς να εμφανίζουν απαραίτητα διαταραχές στον χρόνο προθρομβίνης (PT) και ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), αναδεικνύοντας την διαφορά της CAC από άλλες θρομβοπάθειες που έχουν μελετηθεί στο παρελθόν, όπως η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC)⁶¹.

Τα στοιχεία που προκύπτουν από πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν πως η CAC σχετίζεται με απορρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος, του μηχανισμού της πήξης και ινωδόλυσης, του συμπληρώματος και του συστήματος καλλικρεΐνης-κινίνης.⁶² Η αλληλεπίδραση φλεγμονής και σχηματισμού θρόμβων, ειδικά όπως παρατηρείται στην μικροκυκλοφορία σε έδαφος Covid-19 λοίμωξης, έχει περιγραφεί με τον όρο ανοσοθρόμβωση.⁶³

Η ανοσοθρόμβωση περιγράφει περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυκλοφορούντων κυττάρων ανοσοποιητικού συστήματος, του αγγειακού ενδοθηλίου και πολυάριθμων, κυκλοφορούντων στο πλάσμα, διαμεσολαβητών της πήξης.⁶⁴

Στην CAC, η ανοσοθρόμβωση φαίνεται να εγκαθίσταται μέσω βλάβης του ενδοθηλίου των αγγείων, υπερδιέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος και υπερπηκτικότητας.

Διαταραχή λειτουργίας ενδοθηλίου

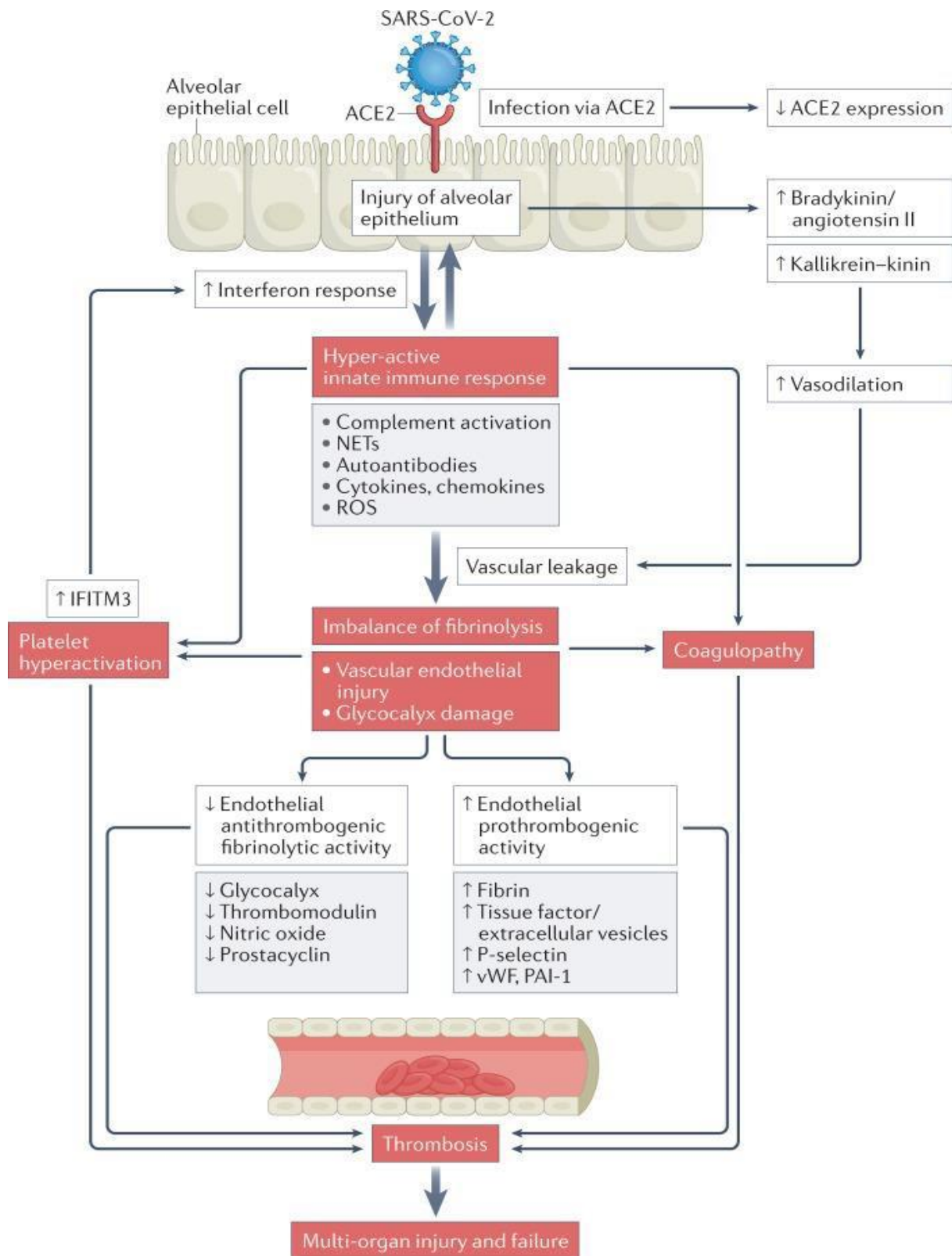
Υπό φυσιολογικές συνθήκες το αγγειακό ενδοθήλιο προσφέρει αντιθρομβωτική προστασία εκφράζοντας μόρια που αποτρέπουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (νιτρικό οξείδιο, προστακυκλίνη) και την πήξη (μέσω του αναστολέα ιστικού παράγοντα - TFPI, θρομβομοντουλίνης και ενδοθηλιακούς υποδοχείς πρωτεΐνης C - EPCR). Το ενδοθήλιο καλύπτεται επίσης από αρνητικά φορτισμένες γλυκοζαμινογλυκάνες και φωσφολιπίδια που προσφέρουν περαιτέρω αντιθρομβωτική προστασία⁶⁵.

Κατά την λοίμωξη από τον SARS-COV-2 προκαλείται δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αρχικά στις κυψελίδες, όπου ο ιός προσβάλλει τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II (ATII) μέσω του υποδοχέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Η επακόλουθη βλάβη στις κυψελίδες και το ενδοθήλιο των μικρών πνευμονικών αγγείων, χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση με μακροφάγα, απελευθέρωση NETs και ενεργοποίηση του συμπληρώματος με αποτέλεσμα διάχυτες μικροθρομβώσεις και επιδείνωση αναπνευστικής λειτουργίας και κατά συνέπεια, πρόγνωσης.⁶⁶ Δεν έχει αποσαφηνιστεί αν η βλάβη του ενδοθηλίου οφείλεται κατά κύριο λόγο στην προσβολή των κυττάρων από SARS-COV-2 ή στην επακόλουθη θύελλα κυτταροκινών (cytokine storm).⁶⁷

Η βλάβη του ενδοθηλίου δεν είναι ειδικό χαρακτηριστικό της Covid-19 λοίμωξης, καθώς συμβαίνει σε οποιαδήποτε βακτηριακή ή άλλη ιογενή λοίμωξη. Η ιδιαιτερότητα της ενδοθηλιακής προσβολής έγκειται στην άμεση αλληλεπίδραση του SARS-COV-2 με τα κύτταρα του ενδοθηλίου, μέσω του υποδοχέα ACE2. Η είσοδος του συμπλέγματος ιού-υποδοχέα ACE2 στα κύτταρα του ενδοθηλίου μειώνει τον αριθμό των υποδοχέων στο σημείο της λοίμωξης, δημιουργώντας κατά συνέπεια ανεπαρκή δράση του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE2).⁶⁸

Το ACE2 έχει διπλή δράση καθώς συμμετέχει τόσο στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), όσο και στο σύστημα καλλικρεΐνης-κινίνης. Οι κινίνες αποτελούν αγγειοδιασταλτικά πεπτίδια που προκαλούν τοπική αγγειοδιαστολή και αυξημένη αγγειακή

διαπερατότητα⁶⁹. Η μειωμένη αποδόμηση των κινινών, λόγω έλλειψης ACE2, οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων τους, με αποτέλεσμα τοπικό αγγειοοίδημα. Εν συνεχεία το σύστημα καλλικρεΐνης-κινίνης μπορεί να οδηγηθεί σε γενικευμένη ενεργοποίηση, με αποτέλεσμα ένα είδους θύελλας κινινών.⁷⁰



Εικόνα 12: Σχηματική απεικόνιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που προκαλεί ο SARS-COV-2

Η σημαντική αύξηση των D-dimers που παρατηρείται σε ασθενείς με Covid-19 λοίμωξη⁷¹ υποδηλώνει την συμμετοχή της εναπόθεσης ινικής και επακόλουθης αποδόμησης της στην παθοφυσιολογία της CAC. Αυτό που δεν είναι σαφές, είναι η προέλευση των προϊόντων αποδόμησης της ινικής, καθώς δεν δύναται να διαχωρίσουμε τα ενδοαγγειακά με τα εξωαγγειακά στοιχεία. Η αποδόμηση εξωαγγειακής ινικής θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων D-dimers στο αίμα. Κατά την διάρκεια της λοίμωξης από SARS-COV-2 απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κυτταρικά έγκλειστα (extracellular vesicles) τα οποία περιέχουν ιστικό παράγοντα, από διαφόρους τύπους κυττάρων⁷². Σε ανάλυση βροχικών εκκρίσεων ασθενών με Covid-19 αναδείχθηκε παρουσία εξωκυττάρων εγκλειστών και ιστικού παράγοντα, με πιθανότερη προέλευση τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα. Τέτοια κυτταρικά υπολείμματα δύναται να απελευθερώνονται επίσης από ενεργοποιημένα μακροφάγα, ουδετερόφιλα καθώς και ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος ιστικού παράγοντα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη βαρύτητα νόσου καθώς και με θρομβοεμβολικά επεισόδια, υποδηλώνοντας την συμμετοχή τους στο μηχανισμό της CAC⁷³.

Εκτός από τους πνεύμονες, ο SARS-COV-2 προσβάλλει και νεφρούς, ήπαρ, καρδιά, δέρμα και το κεντρικό νευρικό σύστημα, ιδιαίτερα τον εγκέφαλο.⁷⁴ Νεκροτομικό υλικό 100 ασθενών με επιβεβαιωμένη Covid-19 λοίμωξη, αναδείχθηκαν μικροθρομβώσεις σε 58 εγκεφάλους. Περαιτέρω ανοσοϊστοχημικές χρώσεις ανέδειξαν υψηλή έκφραση του υποδοχέα ACE2 στα ενδοπαρεγχυματικά εγκεφαλικά αγγεία.⁷⁵ Τέτοιου είδους ευρήματα εξηγούν τις συχνές νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως κεφαλαλγία, διαταραχές ύπνου, διαταραχές γεύσης και όσφρησης, καθώς και ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια που εκδηλώνονται σε ασθενείς με Covid-19.⁷⁶ Οι νευρολογικές διαταραχές, όταν εκδηλώνονται σε ασθενείς με Covid-19 αποτελούν επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα και πιθανώς είναι ανοσοθρομβωτικής αρχής, μέσω υπερπαραγωγής θρομβίνης και διαταραχής αιματοεγκεφαλικού φραγμού στα πλαίσια προσβολής ενδοθηλιακών κυττάρων.⁷⁷

Εν κατακλείδι υπάρχουν πλέον ισχυρά στοιχεία που συνηγορούν στην διαταραχή λειτουργίας του ενδοθηλίου σε έδαφος Covid-19 λοίμωξης, αποσαφηνίζοντας μερικώς την νοσολογική οντότητα της CAC.

	COVID-19 coagulopathy	DIC
Platelets	Normal to ↓	↓
D-dimer	↑	↑
PT/aPTT	Normal to ↑	↑
Fibrinogen	↑	Normal to ↓
AT III	Normal to ↓	↓

Πίνακας 6: Διαφορές μεταξύ CAC και DIC

Υπερδιέγερση της ανοσολογικής απάντησης και θρομβογένεση

Κατά την λοίμωξη από SARS-COV-2 το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται μέσω χημειοταξίας και πολλαπλασιασμού ουδετεροφίλων. Τα ουδετερόφιλα με την σειρά τους συμβάλλουν στην περαιτέρω κλιμάκωση της ανοσολογικής απάντησης μέσω φαγοκυττάρωσης και απελευθέρωσης πρωτεολυτικών ενζύμων, κυτταροκινών, χυμοκινών και ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Επιπροσθέτως είναι υπεύθυνα για τον σχηματισμό ουδετεροφιλικών εξωκυττάρων παγίδων (NETs)⁷⁸. Τα NETs παράγονται όταν τα ουδετερόφιλα αποπίπτουν προγραμματισμένα, σε μια διαδικασία που ονομάζεται NETosis. Μελέτες έχουν αναδείξει αυξημένα επίπεδα NETs, συχνά σε συνδυασμό με ουδετεροφιλία, σε ασθενείς με Covid-19. Τα NETs αποτελούν ένα πλέγμα DNA, ιστονών, μικροβιοκτόνων πρωτεϊνών, οξειδωτικών ενζύμων, παραγόντων πήξης και συστατικών του συμπληρώματος. Τα NETs επάγουν την θρομβογένεση μέσω έκφρασης ιστικού παράγοντα και παγίδευσης αιμοπεταλίων. Σε ασθενείς με Covid-19 η αυξημένη συγκέντρωση NETs και κυτταρικών εγκλείστων που περιέχουν ιστικό παράγοντα αποτελεί επιβαρυντικό προγνωστικό δείκτη.⁷⁹ Περαιτέρω, ορός από ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη Covid-19 έχει διαπιστωθεί πως μπορεί να επάγει NETosis σε ουδετερόφιλα από υγιείς δότες, καθώς και να οδηγήσει σε έντονη ενεργοποίηση του συμπληρώματος.⁸⁰ Η αυξημένη NETosis και ενεργοποίηση του συμπληρώματος φαίνεται να παίζουν αλληλένδετο ρόλο στην CAC, καθώς κλινικές μελέτες που βασίστηκαν στην χορήγηση anti-C3 και anti-C5 αναστολέων σε ασθενείς με Covid-19 ανέδειξαν ελάττωση ουδετεροφίλων, NETs και μείωση της φλεγμονής.⁸¹ Νεκροτομικό υλικό ασθενών με Covid-19 ανέδειξε εναπόθεση συμπληρώματος σε πολλαπλά μικρά αγγεία διαφόρων οργάνων, με συνοδό ενδοθηλιοπάθεια και θρομβώσεις.⁸²

Η ανάδειξη υπερνεργοποίησης του συμπληρώματος σε ασθενείς με Covid-19, από μια σειρά μελετών, συσχέτισε τα αυξημένα επίπεδα συμπληρώματος με πτωχή πρόγνωση.⁸³ Τέτοιου είδους ευρήματα συνηγορούν ως προς την δυνατότητα του SARS-COV-2 να ενεργοποιεί το συμπλήρωμα μέσω των τριών κυρίων οδών. Μέσω της κλασικής οδού, δημιουργώντας ανοσοσυμπλέγματα IgG και IgM, μέσω της εναλλακτικής οδού, καθώς ανταγωνίζεται με τον ρυθμιστικό παράγοντα συμπληρώματος Η και τέλος μέσω της οδού της λεκτίνης, εφόσον η πρωτεΐνη ακίδας του ιού (viral spike protein) αλληλεπιδρά με την λεκτίνη συνδεόμενη με την μαννόζη (MBL).⁸⁴ Ο SARS-COV-2 φαίνεται επίσης πως δύναται να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα μέσω της δράσης των κινάσων JAK-1 και JAK-2 σε προσβεβλημένα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁸⁵

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος από τον SARS-COV-2, εκτός από την παραγωγή και απελευθέρωση των NETs (και της θρομβογενούς κατάστασης που αυτό συνεπάγεται) επηρεάζει και με άλλους τρόπους τον πηκτικό μηχανισμό. Για παράδειγμα η ενεργοποίηση του κλάσματος C5 επάγει την απελευθέρωση προθρομβωτικών παραγόντων από τα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση του C5 προκαλεί επίσης ενεργοποίηση του TF και αυξημένη έκφραση της P-σελεκτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁸⁶

Επομένως, γίνεται σαφές πως η υπερδιέγερση του συμπληρώματος και η επακόλουθη απορρύθμιση του ανοσοποιητικού και πηκτικού μηχανισμού παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της CAC και αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη ως προς την βαρύτητα της Covid-19 λοίμωξης.

Δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων στα πλαίσια της ανοσοθρόμβωσης

Παρότι η θρομβοπενία αποτελεί συχνό εύρημα σε ιογενείς λοιμώξεις, δεν παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με Covid-19.⁸⁷ Παραταύτα, υπερδιέγερση των αιμοπεταλίων είναι συχνά ανιχνεύσιμη στα πλαίσια λοίμωξης Covid-19, πυροδοτούμενη από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων επιπέδων παραγόντων πήξης και συμπληρώματος (θρομβίνη, C3a, C5a), κυτταροκινών, αντισωμάτων έναντι του SARS-COV-2, βλάβης του ενδοθηλίου και έκθεσης σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα και ουδετερόφιλα (NETs).⁸⁸

Μέσω της απελευθέρωσης των κοκκίων τους, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούν και ενισχύουν την ανοσοθρομβωτική διεργασία που συμβάλλει στην ανάπτυξη του CAC. Αιμοπετάλια ασθενών με Covid-19 παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα, μέσω αυξημένης έκφρασης P-σελεκτίνης στην επιφάνειά τους. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν επίσης αυξημένα επίπεδα δεικτών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, όπως η χυμοκίνη CCL5, καθώς επίσης και συσσωματώματα αιμοπεταλίων-ουδετεροφίλων (PNAs).⁸⁹ Η παρουσία των PNAs μπορεί να προδιαθέτει στην παραγωγή προθρομβωτικών NETs. Τα αιμοπετάλια σχηματίζουν επίσης συσσωματώματα με μονοκύτταρα, ενισχύοντας την θρομβογένεση μέσω αλληλεπίδρασης με τον ιστικό παράγοντα που εκφράζεται στα μονοκύτταρα.⁹⁰

Τα ανωτέρω στοιχεία υποδεικνύουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αιμοπεταλίων, NETs και ουδετεροφίλων στην ανάπτυξη θρομβώσεων, συντελώντας παράλληλα επιβαρυντικό προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της νόσου Covid-19.⁹¹

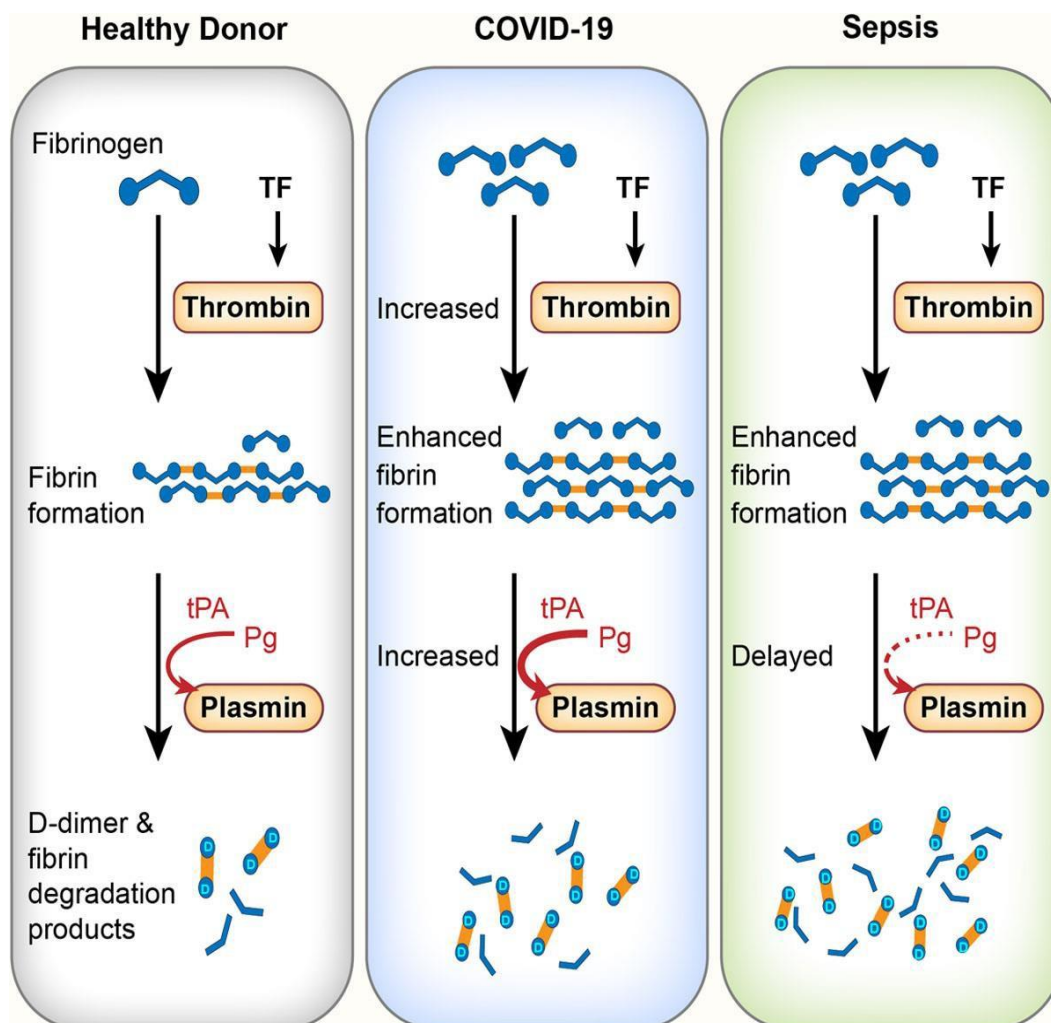
Ο μηχανισμός που υποκινεί την υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων στην Covid-19 λοίμωξη φαίνεται να σχετίζεται με ενισχυμένη σηματοδότηση μέσω του συστήματος MAPK και με αυξημένη παραγωγή θρομβοξανθής A2, μεταβολές που πιθανώς σχετίζονται με μεταβολές στο σύνολο των μεταγραφόμενων mRNA του αιμοπεταλίου (transcriptome) οφειλόμενες στον SARS-COV-2. Ανάλυση RNA μέσω sequencing σε αιμοπετάλια ασθενών με Covid-19 ανέδειξε σημαντικές διαφορές στην έκφραση των γονιδίων, σε σύγκριση με δείγμα υγιούς control.⁹²

Δεν έχει αποσαφηνιστεί αν οι μεταβολές στην γονιδιακή έκφραση των αιμοπεταλίων είναι αποτέλεσμα απευθείας επίδρασης της προσβολής των κυττάρων από SARS-COV-2 ή προκαλούνται στα πλαίσια της γενικευμένης υπερφλεγμονώδους αντίδρασης.

Παρόλο που η υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων είναι χαρακτηριστικό της Covid-19 λοίμωξης, μελέτες με αναστολείς αιμοπεταλίων δεν έχουν αποδείξει όφελος στην πρόληψη πολυοργανικής ανεπάρκειας ή ανάπτυξης CAC. Κατά τη διάρκεια μιας τυχαιοποιημένης μελέτης σε 500 νοσηλευόμενους, μη κρίσιμης κατάστασης ασθενείς με Covid-19, παρατηρήθηκε ότι η προσθήκη αναστολέα P2Y₁₂ στην αγωγή των ασθενών που ελάμβαναν ήδη θεραπευτική ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) δεν βελτίωσε την πιθανότητα αποφυγής ARDS, δεν μείωσε την πιθανότητα πολυοργανικής ανεπάρκειας, δεν αύξησε την πιθανότητα επιβίωσης στις 21 ημέρες, ενώ δεν μείωσε τα θρομβωτικά επεισόδια.⁹³ Επιπροσθέτως σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 15.000 ασθενείς με Covid-19 η χορήγηση ασπιρίνης έναντι placebo δεν φάνηκε να μειώνει την ανάγκη μηχανικού αερισμού ή την θνητότητα.⁹⁴

Υπερπηκτικότητα στο σύνδρομο CAC

Η αυξημένη πηκτικότητα και η μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα είναι χαρακτηριστικό των ασθενών με Covid-19 και κατά πάσα πιθανότητα συμμετέχει στην ανάπτυξη της CAC. Μια μελέτη, η οποία σύγκρινε τις διαταραχές πηκτικότητας σε ασθενείς Covid-19 με ασθενείς που έπασχαν από σήψη, διαπίστωσε αυξημένα επίπεδα θρομβομοντουλίνης στο πλάσμα και στις δύο υποομάδες, εύρημα το οποίο υποδηλώνει ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ανιχνεύτηκαν επίσης και στις δύο ομάδες ενισχυμένη παραγωγή ινικής και αντίσταση της στην ινωδόλυση. Στον ορό των ασθενών με Covid-19 αναδείχθηκαν αυξημένος ρυθμός παραγωγής θρομβίνης. Η σύνθεση της πλασμίνης παρουσίαζε καθυστέρηση στον ορό ασθενών με σήψη, ενώ ήταν φυσιολογική στους ασθενείς με Covid-19.⁹⁵



Εικόνα 13: Σχηματική παράσταση των διαφορών πηκτικότητας ανάμεσα στην Covid-19 νόσο και την σήψη

Η γονιδιακή ανάλυση βρογχικού εκπλύματος από ασθενείς με Covid-19 σε σύγκριση με φυσιολογικό control, ανέδειξε αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα. Επίσης η έκφραση ιστικού παράγοντα φάνηκε να υπερέχει σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με Covid-19 σε σύγκριση με μετρίας βαρύτητας ασθενείς και υγιείς.⁹⁶

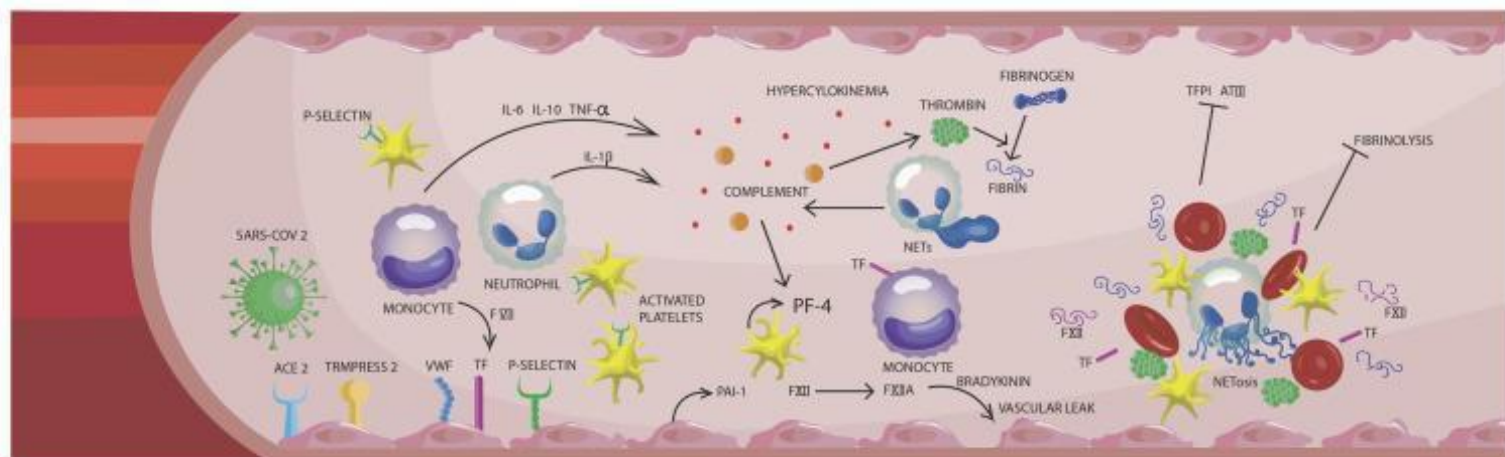
Ο SARS-COV-2 έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του πήκτικού μηχανισμού όπως παράγοντας XI, VII και vWF, ενώ μειωμένη είναι η έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν ρυθμιστικές πρωτεΐνες με αντιπηκτική δράση, όπως πρωτεΐνη S και θρομβομοντουλίνη, καθώς και ινωδολυτικών πρωτεϊνών όπως η uPA (urokinase plasminogen activator) και ο υποδοχέας της.⁹⁷

Η ακεραιότητα της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C διαταράσσεται στην CAC. Χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης C σε ασθενείς με Covid-19 συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση και αυξημένη θνητότητα. Τα ευρήματα αυτά προσομοιάζουν αντίστοιχες μελέτες στην σήψη και την διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC). Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης C είναι υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου και άνοιας, κάτι που μπορεί να εξηγήσει την συσχέτιση του Covid-19 με νευρολογικές επιπλοκές.

Η αύξηση της διαλυτής θρομβομοντουλίνης στο πλάσμα ασθενών με Covid-19, υποδηλώνει δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και δυνητικά αναδεικνύει μειωμένη παραγωγή πρωτεΐνης C. Συμβατό εύρημα με την βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων και την μειωμένη παραγωγή πρωτεΐνης C αποτελεί επίσης η αύξηση των επιπέδων υποδοχέα της πρωτεΐνης C των επιθηλιακών κυττάρων (EPCR). Η απόπτωση του EPCR στα πλαίσια ενδοθηλιακής βλάβης όχι μόνο μειώνει την ικανότητα παραγωγής ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, αλλά μειώνει επίσης την ικανότητα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C να ασκήσει την δράση της.⁹⁸

Biomarker	Common finding in severe COVID-19
Platelets	Normal to ↓
PT	Normal to ↑
aPTT	Normal
D-dimer	↑↑
Fibrinogen	↑*
Factor VIII	↑
VWF	↑
Protein C	↓
Antithrombin	↓
TGA	Hypercoagulable
ROTEM	Hypercoagulable and hypofibrinolytic
PAI	↑

Πίνακας 7: Εργαστηριακοί δείκτες της CAC



Εικόνα 14: Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της CAC

Συσχέτιση με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS)

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της CAC είναι οι θρομβώσεις στο αρτηριακό δίκτυο, τις φλέβες αλλά και την μικροκυκλοφορία, στοιχεία που απαντώνται και στο APS⁹⁹.

Σε ασθενείς με Covid-19 και θρομβωτικά επεισόδια έχουν ανιχνευτεί αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και αντιπηκτικό του λύκου (LAC).¹⁰⁰ Ωστόσο τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ανιχνεύονται και σε άλλες ιογενείς λοιμώξεις, επομένως δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα αν η παρουσία τους αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της CAC και το κατά πόσο συμμετέχει στην θρομβογένεση ο μηχανισμός του APS.

Μελέτες ανέδειξαν ότι η έγχυση IgG αντισωμάτων από ορό Covid-19 ασθενών με υψηλό τίτλο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, προκαλεί θρομβωτικά επεισόδια σε ποντίκια και είναι σε θέση να ενεργοποιήσει ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα σε κυτταροκαλλιέργειες.¹⁰¹

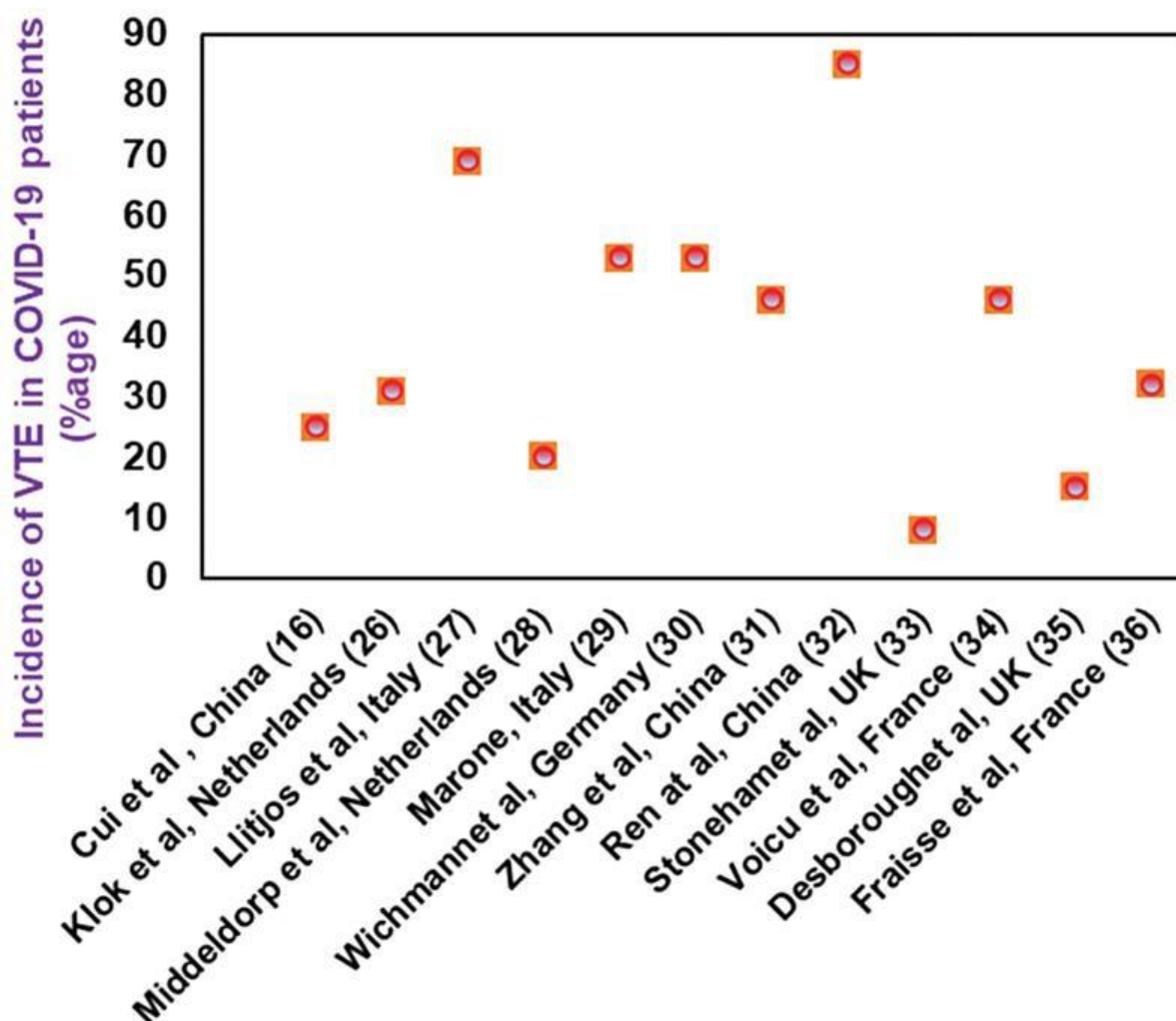
3.2 Κλινικές εκφάνσεις του συνδρόμου CAC

Η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων και επακόλουθης οργανικής ανεπάρκειας είναι σύνηθες φαινόμενο στα πλαίσια της Covid-19 λοίμωξης.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που προκαλείται από τον SARS-COV-2 επηρεάζει τόσο το φλεβικό, όσο και το αρτηριακό δίκτυο. Ωστόσο ο κίνδυνος της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) στην Covid-19 λοίμωξη αποτελεί μείζονος σημασίας πρόβλημα στην διαχείριση των ασθενών.

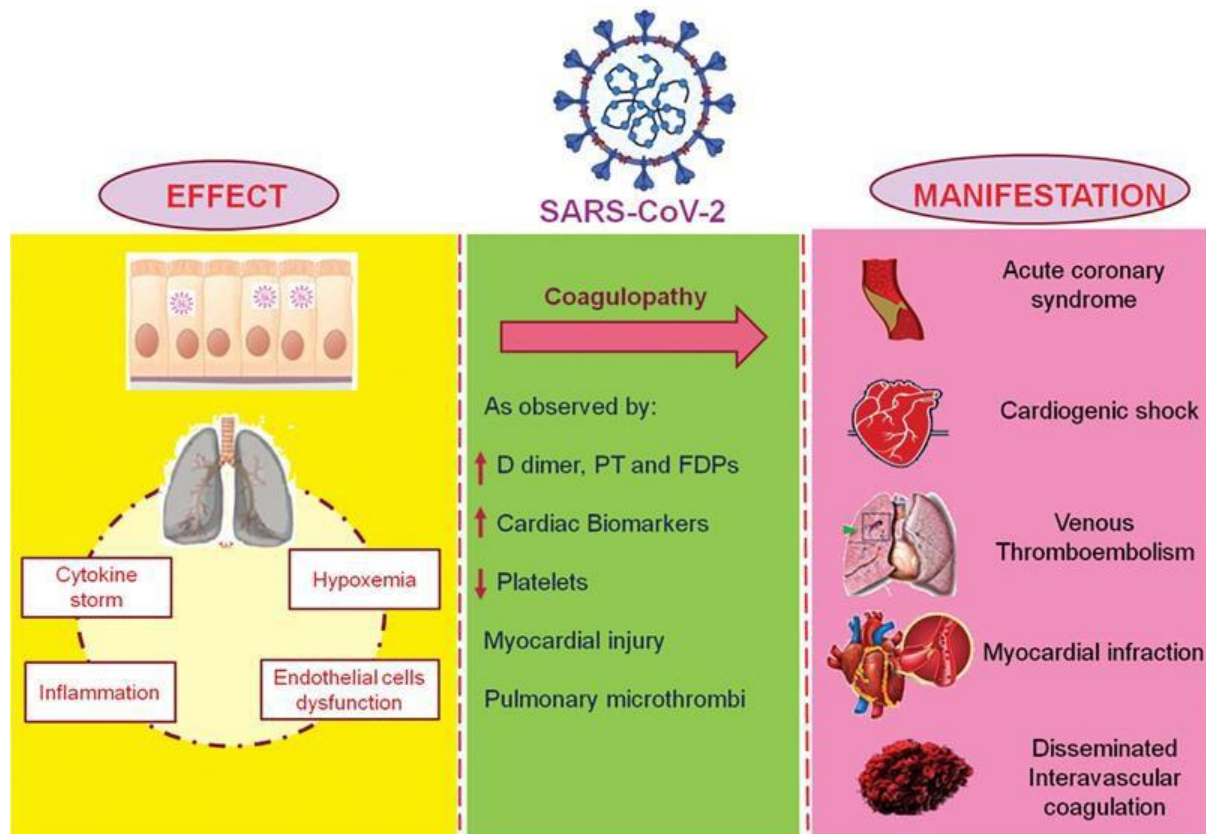
Πολλαπλές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν αναδείξει αυξημένη συχνότητα VTE σε ασθενείς με Covid-19¹⁰²

Αυξημένου ενδιαφέροντος είναι το γεγονός ότι σε ασθενείς με CAC, μπορεί να αναπτυχθεί πνευμονική εμβολή (PE), χωρίς την παρουσία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, ενισχύοντας την θεωρία της βλάβης του κυψελιδικού ενδοθηλίου και τοπικής ενεργοποίησης ανοσοποιητικού με αποτέλεσμα de novo πνευμονικές θρομβώσεις.¹⁰³



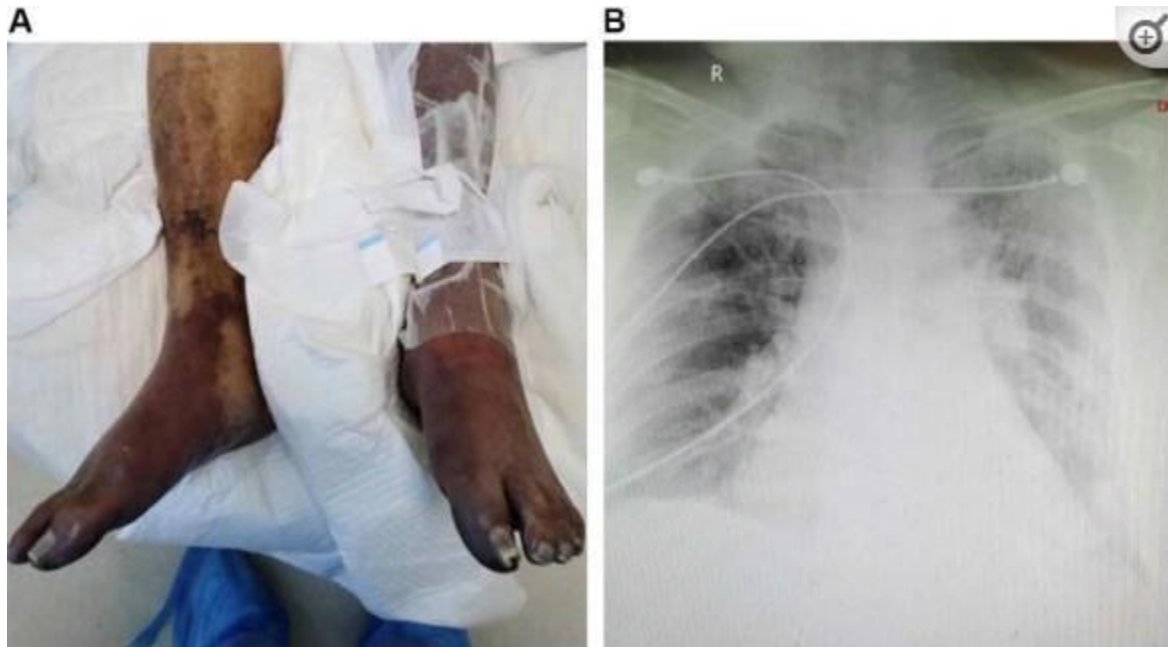
Εικόνα 15: Πιθανότητα φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με Covid-19

Στα πλαίσια CAC, παρατηρούνται τόσο φλεβικές όσο και αρτηριακές θρομβώσεις, όπως διαπιστώθηκε από μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με Covid-19.¹⁰⁴ Συγκεκριμένα, οι αρτηριακές θρομβώσεις περιλαμβάνουν ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό έμφρακτο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και ισχαιμία των άκρων.



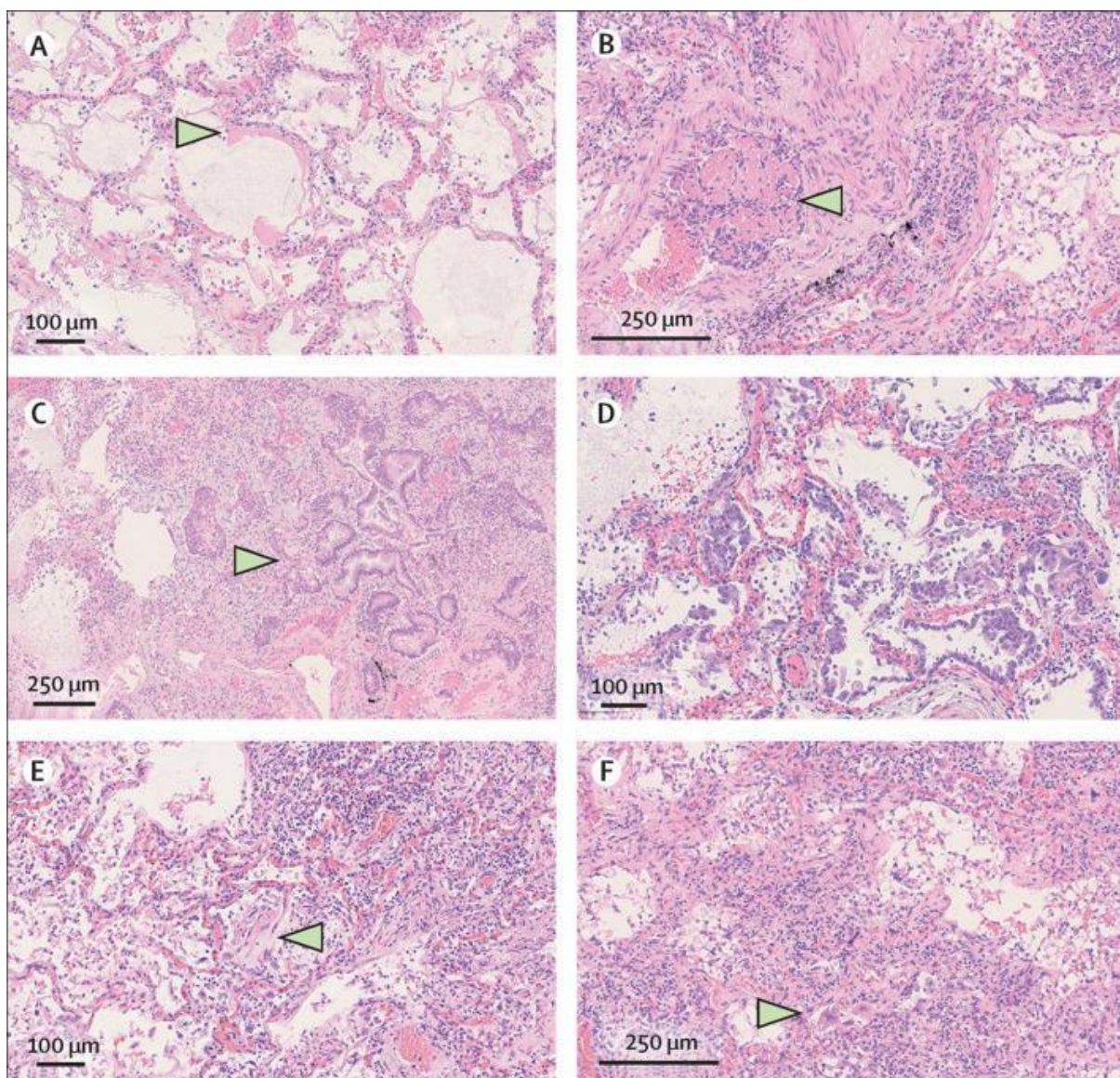
Εικόνα 16: Σχηματική απεικόνιση των διαταραχών πήκτικού μηχανισμού και των κλινικών εκδηλώσεων τους στα πλαίσια CAC

Μια μελέτη 184 ασθενών με σοβαρή Covid-19 λοίμωξη και νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), ανέδειξε 75 περιστατικά θρομβώσεως, εκ των οποίων 65 αποτελούσαν ΡΕ, 3 DVT, 5 αφορούσαν αγγειακά εγκεφαλικά έμφρακτα και 2 αρτηριακές εμβολές άκρων.¹⁰⁵



Εικόνα 17: Α. Αρτηριακές θρομβώσεις σε ασθενή με σοβαρή Covid-19 λοίμωξη Β. Αμφοτερόπλευρα διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος του ίδιου ασθενή

Σε μελέτη που συμπεριλάμβανε και ασθενείς εκτός ΜΕΘ, παρατηρήθηκε πως το 60% των ασθενών ΜΕΘ παρουσίαζαν VTE, σε αντίθεση με το 10% των ασθενών που νοσηλεύονταν εκτός ΜΕΘ¹⁰⁶. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την κλινική σημασία της CAC ως επιβαρυντικού προγνωστικού δείκτη, ενώ αναδεικνύουν ότι τα θρομβοεμβολικά επεισόδια στο πλαίσιο της Covid-19 λοίμωξης δεν αφορούν μόνο τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.



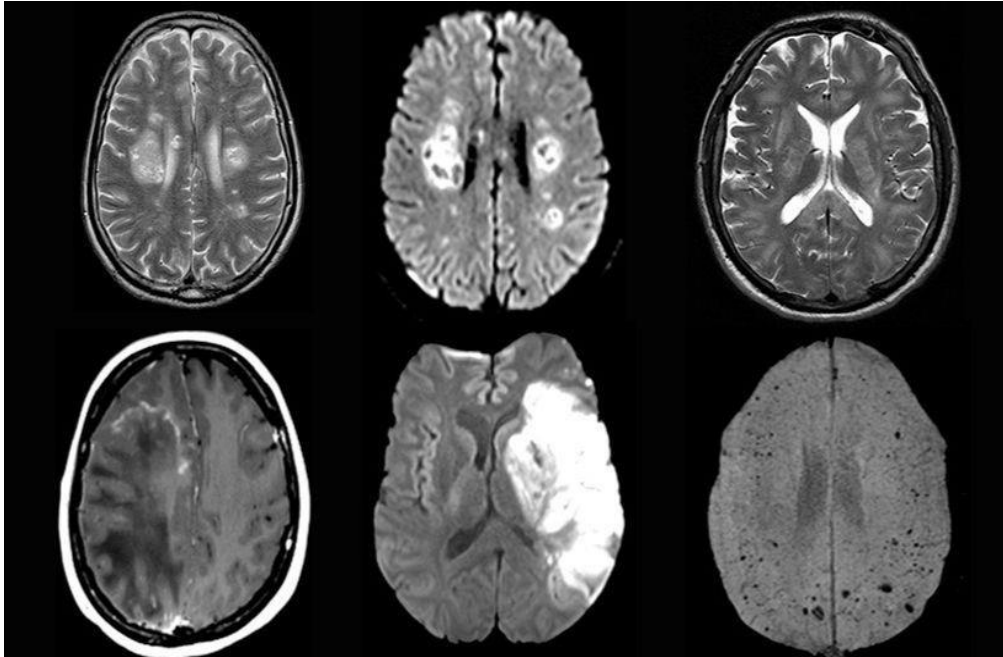
Εικόνα 18: Α. Εξιδρωματική φάση κυψελιδικής βλάβης με μεμβράνες υαλίνης Β. Ανάπτυξη μικροθρόμβου Γ. Διάμεση πνευμονία Δ. Κυψελιδική βλάβη με παρουσία άτυπων, υπερπλαστικών AT2 κυττάρων Ε. Οργανωμένα κυψελιδικά διηθήματα με παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης F. Προχωρημένο στάδιο κυψελιδικής βλάβης με παρουσία ινοβλαστών

Σε αντίθεση με την VTE και τα αρτηριακά ισχαιμικά έμφρακτα, οι μικροθρομβώσεις μπορούν να επιβεβαιωθούν μόνο σε νεκροτομικό υλικό ασθενών με Covid-19. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρήθηκαν μικροθρομβώσεις στο αρτηριακό και φλεβικό σκέλος της πνευμονικής κυκλοφορίας¹⁰⁷.

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη σύγκρινε τα ιστοπαθολογικά ευρήματα ARDS σε Covid-19 και στον ιό της γρίπης. Διάχυτη κυψελιδική βλάβη (DAD) παρατηρήθηκε και στις δύο περιπτώσεις. Ωστόσο, στην περίπτωση του Covid-19 υπήρχε σοβαρή ενδοθηλιακή βλάβη (καταστροφή ενδοθηλιακών κυττάρων) και παρουσία μικροθρομβώσεων¹⁰⁸.

Οι μικροθρομβώσεις αυτές ενισχύουν την συσχέτιση της CAC στην ανάπτυξη ARDS σε ασθενείς με σοβαρή Covid-19 λοίμωξη.

Ενδιαφέρον προκαλεί η συσχέτιση του Covid-19 με ισχαιμικά εγκεφαλικά έμφρακτα μεγάλων αγγείων σε ασθενείς νεαρής ηλικίας. Σε μια σειρά 5 ασθενών από τους Oxley et al., ο νεότερος ασθενής ήταν 33 ετών¹⁰⁹, ενώ από τις αναφορές προερχόμενες από την Γουχάν, όπου ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 5% των ασθενών, ο νεότερος ασθενής ήταν 55 ετών¹¹⁰.



Εικόνα 19: MRI εγκεφάλου με ανάδειξη ισχαιμικών εμφράκτων στα πλαίσια CAC

Σε μια μελέτη βασιζόμενη σε ασθενείς με Covid-19 από τα εθνικά μητρώα της Δανίας, αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού ισχαιμικού εμφράκτου (περίπου 10 φορές πάνω από τους υγιείς) και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (περίπου 5 φορές πάνω από τους υγιείς).¹¹¹

Δεδομένα σαν αυτά ενισχύουν την θεωρία της CAC ως μια πολυσυστηματική υπερπηκτική κατάσταση που δεν περιορίζεται μόνο στους πνεύμονες.

	Ischemic stroke (44 patients)		AMI (17 patients)	
	Incidence ratio (95% CI)	P value	Incidence ratio (95% CI)	P value
Primary analysis, risk interval days 1 through 14	12.9 (7.1–23.5)	<0.001	5.9 (1.9–18.2)	0.002
Sensitivity analyses				
Risk interval days 1 through 21	10.1 (5.6–18.2)	<0.001	3.9 (1.3–11.8)	0.018
Risk interval 1 month (days 1 through 31)	6.6 (3.6–11.9)	<0.001	3.4 (1.2–9.7)	0.021
Controlled for calendar month*	8.7 (4.7–16.2)	<0.001	4.7 (1.5–15.4)	0.010
Preexposure period (7 days)†	14.2 (7.7–26.3)	<0.001	6.3 (2.0–19.4)	0.001
Preexposure period (14 days)†	14.4 (7.7–26.9)	<0.001	6.7 (2.1–20.9)	0.001
Control interval limited to 3 months before exposure	10.0 (5.3–18.6)	<0.001	4.7 (1.5–14.7)	0.008
Control interval limited to 6 weeks before exposure	7.9 (4.2–14.9)	<0.001	4.9 (1.5–16.2)	0.010
Control interval limited to postexposure time	13.3 (5.7–30.7)	<0.001	15.1 (2.8–82.4)	0.002
Control interval limited to preexposure time	12.8 (6.7–24.6)	<0.001	4.6 (1.5–14.6)	0.008
Control interval starting on February 27, 2020‡ (date of first confirmed COVID-19 case in Denmark)	8.1 (4.3–15.3)	<0.001	5.1 (1.5–17.6)	0.009

COVID-19 indicates coronavirus disease 2019.

*Using calendar month as underlying time scale with adjustment in 3-month bands.

†A preexposure period is a segment of the observation time immediately preceding the index date, which is excluded from the control interval.

‡Using calendar time as underlying time scale, the observation period was defined as starting from February 27, 2020 (the date of the first confirmed COVID-19 case in Denmark) up until end of available data on July 16, 2020.

Πίνακας 8: Αύξηση επίπτωσης θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με Covid-19

3.3 Επιλογές αντιθρομβωτικής θεραπείας

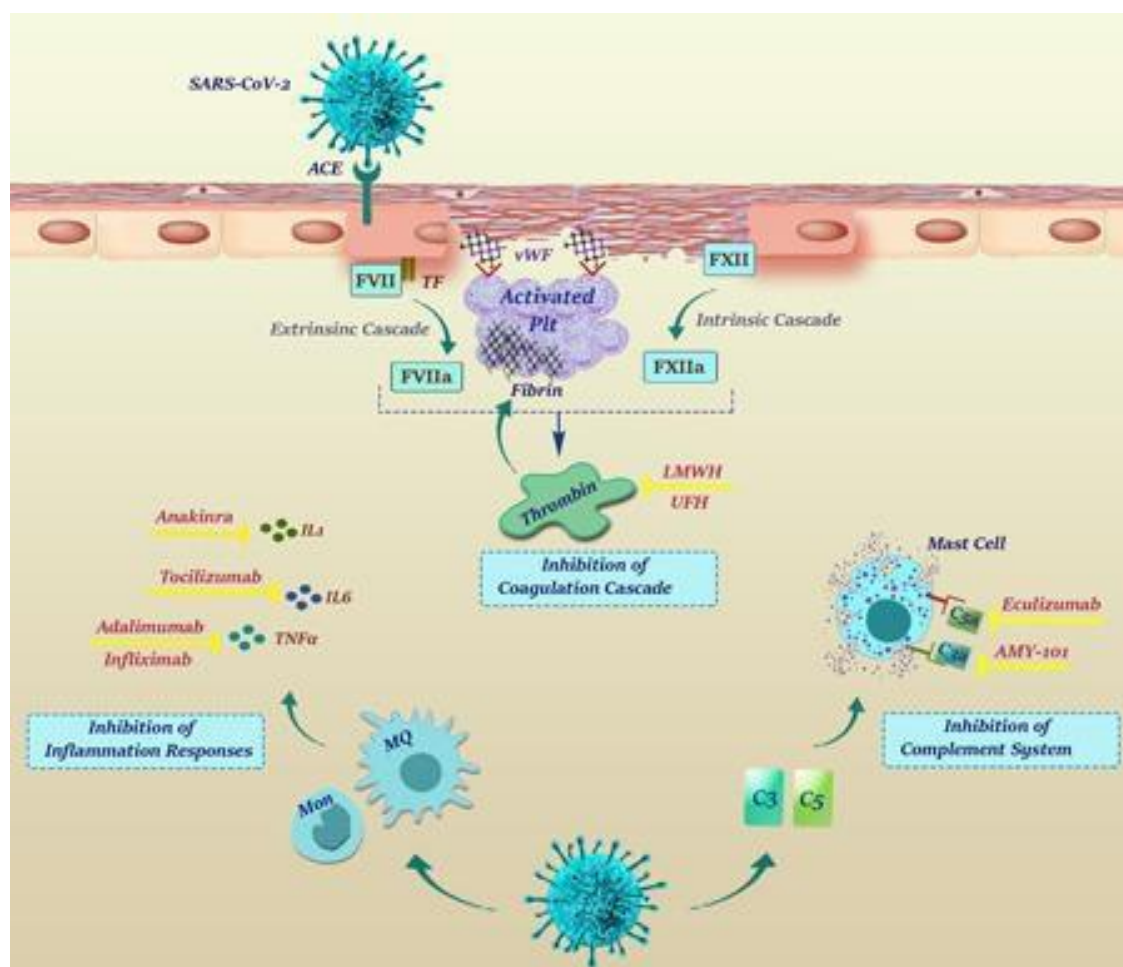
Οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού σε ασθενείς με Covid-19 αποτελούν μείζονα επιβαρυντικό παράγοντα, οδηγώντας σε υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα.

Ως εκ τούτου η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής, σε ασθενείς στους οποίους δεν αντενδείκνυται, είναι καθοριστικής σημασίας.

Όπως αναλύθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, στην προθρομβωτική κατάσταση της CAC συμμετέχει: 1) η υπερπηκτικότητα του αίματος (μέσω ανισορροπίας προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων) 2) η υπερλειτουργία των αιμοπεταλίων και 3) η υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ως εκ τούτου στις στρατηγικές αντιμετώπισης της CAC συμπεριλαμβάνονται αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα.

Αντιπηκτικά

Ως προς την αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), αναδείχθηκε μέσω κλινικών μελετών πως η χορήγηση προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε σύγκριση με placebo, οδήγησε σε μείωση της θνητότητας στις 30 ημέρες, χωρίς να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο.¹¹²



Εικόνα 20: Σχηματική απεικόνιση της αντιθρομβωτικής δράσης αντιπηκτικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους

Η αποτελεσματικότητα θεραπευτικής δόσης ηπαρίνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς έχει αναλυθεί από πολυάριθμες μελέτες, όπως οι ATTACC, ACTIV-4a¹¹³, και η REMAP-CAP¹¹⁴, στις οποίες χορηγήθηκε θεραπευτική δόση ηπαρίνης σε βαρέως πάσχοντες και μη ασθενείς με Covid-19 λοίμωξη. Στους μη βαρέως πάσχοντες ασθενείς, η θεραπευτική δόση ηπαρίνης δεν βελτίωσε τη θνητότητα, ούτε μείωσε τις ημέρες νοσηλείας, ενώ ούτε στους βαρέως πάσχοντες παρατηρήθηκε βελτίωση στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία.

Η μελέτη HEP-COVID σύγκρινε την αποτελεσματικότητα θεραπευτικής δόσης LMWH έναντι προφυλακτικής ή ενδιάμεσης δόσης σε υψηλού κινδύνου, νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid-19. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μείωση VTE, αρτηριακών θρομβώσεων και θνητότητας (εκτός ΜΕΘ) σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα D-Dimers.¹¹⁵

Η μελέτη INSPIRATION, εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ενδιάμεσης δόσης ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με Covid-19 που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ. Τα αποτελέσματα δεν παρουσίασαν διαφορά μεταξύ ενδιάμεσης και προφυλακτικής δόσης ενοξαπαρίνης στην ομάδα αυτών των ασθενών.¹¹⁶

Ως προς την συνέχιση αντιπηκτικής αγωγής μετά του εξιτηρίου από το νοσοκομείο, η μελέτη MICHELLE διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης ως θρομβοπροφύλαξη σε 320 ασθενείς με Covid-19 μετά του εξιτηρίου. Διαπιστώθηκε πως η χορήγηση ριβαροξαμπάνης 10mg/d για 35 ημέρες βελτίωσε τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία, χωρίς να οδηγήσει σε αύξηση των αιμορραγιών.¹¹⁷

Αντιαιμοπεταλιακά

Η μελέτη RECOVERY σύγκρινε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης 150mg ασπιρίνης στην αγωγή νοσηλευόμενων με Covid-19 ασθενών, με καταληκτικό σημείο την θνητότητα στις 28 ημέρες. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι η προσθήκη ασπιρίνης δεν βελτίωσε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο.¹¹⁸

Η μελέτη ACTIV-4B έλεγξε την αποτελεσματικότητα θρομβοπροφύλαξης με ασπιρίνη και απιξαμπάνη σε θεραπευτική δόση, σε συμπτωματικούς, αλλά σταθερούς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid-19 λοίμωξη. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα καθώς η θεραπεία με ασπιρίνη και απιξαμπάνη δεν παρουσίασε όφελος.¹¹⁹

Η μελέτη REMAP-CAP έθεσε το ερώτημα κατά πόσον η χορήγηση ασπιρίνης ή P2Y12 αναστολέα θα βελτίωνε την έκβαση βαρέως πασχόντων, νοσηλευόμενων ασθενών με Covid-19. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στο καταληκτικό σημείο της νοσηλείας ελεύθερης υποστήριξης των ζωτικών οργάνων στις 21 ημέρες.¹²⁰ Μια παρόμοια μελέτη έλεγξε την αποτελεσματικότητα τα συγχορήγησης P2Y12 αναστολέα, μαζί με αντιπηκτική αγωγή, σε μη βαρέως πάσχοντες, νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid-19. Συγκριτικά με την μονήρη χορήγηση θεραπευτικής δόσης ηπαρίνης, η προσθήκη P2Y12 αναστολέα δεν ανέδειξε όφελος.¹²¹

Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες

Το Tocilizumab (TCZ) είναι ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο αναστέλλει το μονοπάτι της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), δρώντας ως ανταγωνιστής του IL-6 υποδοχέα (IL-6R). Η προσθήκη του στην θεραπευτική φάρετρα έναντι της Covid-19 λοίμωξης στηρίζεται στην αναστολή της θύελλας κυτταροκινών.

Πολλαπλές μελέτες ανέδειξαν κλινικό όφελος με την χορήγηση του TCZ σε ασθενείς με Covid-19. Το κύριο σημείο βελτίωσης αποτελούσε η υποξυγοναιμία, σε μετρίως και βαρέως πάσχοντες ασθενείς με Covid-19. Η χορήγηση του TCZ σε πρώιμα στάδια της νόσου, σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, φαίνεται να βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης.¹²²

Το baricitinib αποτελεί αναστολέα JAK και παρεμβαίνει στην κυτταρική σηματοδότηση μέσω της επίδρασης του στις STAT πρωτεΐνες. Η δράση του στην λοίμωξη Covid-19 έγκειται στην αναστολή φωσφορυλίωσης πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού μηχανισμού (κυτταροκίνες όπως η IL-6). Κατά την διάρκεια της μελέτης RECOVERY, το baricitinib παρουσίασε όφελος σε ασθενείς που έχριζαν μηχανικού αερισμού ή αναπνευστικής υποστήριξης μέσω συσκευής HFNC (High Flow Nasal Canula). Η μελέτη COV-BARRIER είχε παρόμοια αποτελέσματα.

Όσον αφορά τα κορτικοστεροειδή, πολυάριθμες μελέτες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα τους στην θεραπεία της Covid-19 λοίμωξης. Η μελέτη RECOVERY ανέδειξε ότι η δεξαμεθαζόνη παρείχε όφελος σε νοσηλευόμενους ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανάγκη αναπνευστικής υποστήριξης ή μηχανικού αερισμού κατά την εισαγωγή¹²³. Ωστόσο δεν αποδείχθηκε να ωφελεί του ασθενείς χωρίς ανάγκες αναπνευστικής υποστήριξης. Η μελέτη CoDEX, η οποία τερματίστηκε πρόωρα, φάνηκε να στηρίζει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης δεξαμεθαζόνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς¹²⁴.

Πολυάριθμες κλινικές δοκιμές διερεύνησαν την συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης με TCZ¹²⁵ και baricitinib¹²⁶. Παρατηρήθηκε όφελος σε νοσηλευόμενους, βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οι οποίοι παρουσίαζαν στοιχεία έντονης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης.

Κατευθυντήριες οδηγίες

Ως προς τους μη νοσηλευόμενους ασθενείς οι κατευθυντήριες γραμμές του NIH (2024) διαμορφώθηκαν ως εξής:

All Patients
CLOSE —
• Symptom management should be initiated for all patients (AIII). • The Panel recommends against the use of dexamethasone^a or other systemic corticosteroids (AIIb), unless these agents are being used to treat an underlying condition (AIII).
^a There is currently a lack of safety and efficacy data on the use of dexamethasone in outpatients with COVID-19. Using systemic glucocorticoids in outpatients with COVID-19 may cause harm.

Πίνακας 9: Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιμετώπιση Covid-19 λοίμωξης σε όλους τους ασθενείς με Covid-19

Patients Who Are at High Risk of Progressing to Severe COVID-19^{b,c,d}

CLOSE —

Preferred therapies. Listed in order of preference:

- **Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)^e (A11a)**. Start as soon as possible and within 5 days of symptom onset. See footnote on drug-drug interactions.^f
- **Remdesivir^{e,g} (B11a)**. Start as soon as possible and within 7 days of symptom onset.

Alternative therapy. For use when the preferred therapies are not available, feasible to use, or clinically appropriate:^h

- **Molnupiravir^{e,i} (C11a)**. Start as soon as possible and within 5 days of symptom onset.

There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against initiating these antiviral agents after the timeframes listed above.

Πίνακας 10: Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιμετώπιση Covid-19 λοίμωξης σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για νόσο Covid-19 σοβαρής βαρύτητας

Ως προς τους νοσηλευόμενους ασθενείς οι κατευθυντήριες γραμμές του NIH (2024) διαμορφώθηκαν ως εξής:

Hospitalized for Reasons Other Than COVID-19		
CLOSE —		
Clinical Scenario	Antiviral or Immunomodulator Therapy Recommendation	Anticoagulant Therapy Recommendation
Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progressing to severe COVID-19 ^a	See Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 . ^b	For patients without an indication for therapeutic anticoagulation: • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (AI); (BIII) for pregnant patients
^a For a list of risk factors, see the CDC webpage Underlying Medical Conditions Associated With Higher Risk for Severe COVID-19  .		
^b If the patient is hospitalized for reasons other than COVID-19, the treatment duration for remdesivir is 3 days.		

Πίνακας 11: Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιμετώπιση Covid-19 λοίμωξης σε ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται για άλλο λόγο πέραν του Covid-19

Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen		
CLOSE —		
Clinical Scenario	Antiviral or Immunomodulator Therapy Recommendation	Anticoagulant Therapy Recommendation
All patients	The Panel recommends against the use of dexamethasone (AIIa) or other systemic corticosteroids (AIII) for the treatment of COVID-19. ^c	For patients without an indication for therapeutic anticoagulation: • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (AI); (BIII) for pregnant patients
Patients who are at high risk of progressing to severe COVID-19 ^a	Remdesivir^d (BIIIb) for patients who are immunocompromised; (BIII) for other high-risk patients	
^a For a list of risk factors, see the CDC webpage Underlying Medical Conditions Associated With Higher Risk for Severe COVID-19  . ^c Corticosteroids that are prescribed for an underlying condition should be continued. ^d Evidence suggests that the benefit of remdesivir is greatest when the drug is given early in the course of COVID-19 (e.g., within 10 days of symptom onset).		

Πίνακας 12: Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιμετώπιση Covid-19 λοίμωξης σε ασθενείς οι οποίοι δεν χρήζουν αναπνευστικής υποστήριξης

Hospitalized and Requires Conventional Oxygen ^e		
CLOSE —		
Clinical Scenario	Antiviral or Immunomodulator Therapy Recommendation	Anticoagulant Therapy Recommendation
Patients who require minimal conventional oxygen	Remdesivir^{d,f} (BIIa)	For nonpregnant patients with D-dimer levels above the ULN who do not have an increased bleeding risk: • Therapeutic dose of heparin^h (CIIa) For other patients: • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (AI); (BIII)
Most patients	Use dexamethasone plus remdesivir^f (BIIa) . If remdesivir cannot be obtained, use dexamethasone (BI) .	
Patients who are receiving dexamethasone and who have rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation	Add 1 of the following immunomodulators: ^g <i>Preferred</i> • PO baricitinib (BIIa) • IV tocilizumab (BIIa) <i>Alternatives (Listed in Alphabetical Order)</i> • IV abatacept (CIIa) • IV infliximab (CIIa)	

Πίνακας 13: Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιμετώπιση Covid-19 λοίμωξης σε ασθενείς οι οποίοι χρήζουν αναπνευστικής υποστήριξης με οξυγόνο σε ρινική κάνουλα ή μάσκα Venturi

Hospitalized and Requires HFNC Oxygen or NIV		
To exit full screen, press F11		
CLOSE —		
Clinical Scenario	Antiviral or Immunomodulator Therapy Recommendation	Anticoagulant Therapy Recommendation
All patients	Dexamethasone should be administered to all patients (A). If not already initiated, promptly add 1 of the following immunomodulators:^{g,i} <i>Preferred</i> • PO baricitinib (A) <i>Preferred Alternative</i> • IV tocilizumab (BIIa) <i>Additional Alternatives (Listed in Alphabetical Order)</i> • IV abatacept (CIIa) • IV infliximab (CIIa) Add remdesivir to 1 of the options above in certain patients (for examples, see footnote).^j	For patients without an indication for therapeutic anticoagulation: • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (A); (BIII) for pregnant patients For patients who start on a therapeutic dose of heparin in a non-ICU setting and then transfer to the ICU, the Panel recommends switching to a prophylactic dose of heparin, unless there is another indication for therapeutic anticoagulation (BIII).

Πίνακας 14: Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιμετώπιση Covid-19 λοίμωξης σε ασθενείς οι οποίοι χρήζουν αναπνευστικής υποστήριξης με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (NIV) ή με κάνουλα ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής (HFNC)

Κεφάλαιο 4 – Συμπεράσματα

Η μελέτη της Covid-19 σχετιζόμενης θρομβοπάθειας αναδεικνύει τις περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αλληλένδετων μηχανισμών της αιμόστασης και της ανοσολογικής απάντησης.

Ο όρος «ανοσοθρόμβωση» που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την υπερπηκτική κατάσταση που πυροδοτεί η λοίμωξη από τον SARS-COV-2, είναι δυνατόν να εφαρμοστεί σε μια ποικιλία νοσολογικών οντοτήτων, από συστηματικά αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, κακοήθεις εξεργασίες, ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις.

Όσο βαθαίνει η κατανόηση μας ως προς τους μηχανισμούς της αλληλεπίδρασης της ανοσίας και τη αιμόστασης, θα είμαστε σε θέση να βελτιώσουμε την προσέγγιση τόσο συνδρόμων υπερδιέγερσης ανοσοποιητικού, όσο και των υπερπηκτικών καταστάσεων που τις συνοδεύουν.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- ¹ Singh R, Kang A, Luo X, Jeyanathan M, Gillgrass A, Afkhami S, Xing Z. COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development. *FASEB J.* 2021 Mar;35(3):e21409. doi: 10.1096/fj.202002662R. PMID: 33577115; PMCID: PMC7898934.
- ² Zhang H, Lao Q, Zhang J, Zhu J. Coagulopathy in COVID-19 and anticoagulation clinical trials. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022 Sep;35(3):101377. doi: 10.1016/j.beha.2022.101377. Epub 2022 Aug 23. PMID: 36494146; PMCID: PMC9395291.
- ³ Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 2021 Jul;8(7):e524-e533. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00105-8. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930350; PMCID: PMC8078884.
- ⁴ Khan, Mujeeb, Syed F. Adil, Hamad Z. Alkhathlan, Muhammad N. Tahir, Sadia Saif, Merajuddin Khan, and Shams T. Khan. 2021. "COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far" *Molecules* 26, no. 1: 39. <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>
- ⁵ Temmam, S., Vongphayloth, K., Baquero, E. et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature* 604, 330–336 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04532-4>
- ⁶ Whitworth, J. COVID-19: A fast evolving pandemic. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2020, 114, 241
- ⁷ World Health Organization 2023 data.who.int, WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > Vaccines [Dashboard]. <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines>
- ⁸ World Health Organization 2023 data.who.int, WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > Cases [Dashboard]. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
- ⁹ Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
- ¹⁰ Montano, M., Victor, A.R., Griffin, D.K. et al. SARS-CoV-2 can infect human embryos. *Sci Rep* 12, 15451 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18906-1>
- ¹¹ Knoops, K. et al. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol.* 6, e226 (2008)
- ¹² Yin, X. et al. MDA5 governs the innate immune response to SARS-CoV-2 in lung epithelial cells. *Cell Rep.* 34, 108628 (2021)
- ¹³ Khanmohammadi, S. & Rezaei, N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.* 93, 2735–2739 (2021)
- ¹⁴ Guan, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708–1720 (2020)
- ¹⁵ Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069 (2020)
- ¹⁶ Goh, K. J. et al. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: review of current understanding of critical illness from coronavirus disease 2019 (COVID-19) Infection. *Ann. Acad. Med. Singap.* 49, 108–118 (2020).
- ¹⁷ Del Valle, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 26, 1636–1643 (2020).
- ¹⁸ Berlin, D. A., Gulick, R. M. & Martinez, F. J. Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 2451–2460 (2020).
- ¹⁹ Williamson, E. J. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436 (2020).
- ²⁰ Karagiannidis, C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Resp. Med.* 8, 853–862 (2020)
- ²¹ Initiative, C.-H. G. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 600, 472–477 (2021)
- ²² Asano, T. et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci. Immunol.* 6, eabl4348 (2021).
- ²³ Bastard, P. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370, eabd4585 (2020).
- ²⁴ Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
- ²⁵ Iba, T., Levy, J. H., Levi, M. & Thachil, J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 18, 2103–2109 (2020)
- ²⁶ Lippi, G., Plebani, M. & Henry, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* 506, 145–148 (2020).
- ²⁷ Rentsch, C. T. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ* 372, n311 (2021)

- ²⁸ Bonaventura, A. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* **21**, 319–329 (2021)
- ²⁹ Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **395**, 1417–1418 (2020).
- ³⁰ Skendros, P. et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* **130**, 6151–6157 (2020).
- ³¹ Kambas, K. et al. C5a and TNF-alpha up-regulate the expression of tissue factor in intra-alveolar neutrophils of patients with the acute respiratory distress syndrome. *J. Immunol.* **180**, 7368–7375 (2008)
- ³² Georg, P. et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell* **185**, 493–512.e25 (2022)
- ³³ Del Valle, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* **26**, 1636–1643 (2020).
- ³⁴ Zuo, Y. et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci. Rep.* **11**, 1580 (2021)
- ³⁵ Colvin BT. Physiology of haemostasis. *Vox Sang.* 2004;87(Suppl 1):43–6.
- ³⁶ Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011;9:120–38
- ³⁷ Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998;91:3527–61
- ³⁸ Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002;88:186–93.
- ³⁹ Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res.* 2004;114:447–53
- ⁴⁰ Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002;88:186–93
- ⁴¹ Ashby B, Daniel JL, Smith JB. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990;4:1–26.
- ⁴² Myers DD, Hawley AE, Farris DM, Wroblewski SK, Thanaporn P, Schaub RG, et al. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. *J Vasc Surg.* 2003;38:1075–89
- ⁴³ Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Enhanced E-Book*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010. Hemostasis and blood coagulation; pp. 457–9
- ⁴⁴ Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:395–424
- ⁴⁵ Doolittle RF, Spraggon G, Everse SJ. Three-dimensional structural studies on fragments of fibrinogen and fibrin. *Curr Opin Struct Biol.* 1998;8:792–8
- ⁴⁶ Monroe DM, 3rd, Hoffman M, Roberts HR. *Williams Hematology*. 8th ed. New York NY: McGraw-Hill Professional Publishing; 2010. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis; pp. 614–6
- ⁴⁷ Colvin BT. Physiology of haemostasis. *Vox Sang.* 2004;87(Suppl 1):43–6
- ⁴⁸ Opal SM, Kessler CM, Roemisch J, Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med.* 2002;30:S325–31
- ⁴⁹ Ejiofor JA. Anticlotting mechanisms I: Physiology and pathology. *Contin Educ Anesth Crit Care Pain.* 2013;13:87–92
- ⁵⁰ Rigby AC, Grant MA. Protein S: A conduit between anticoagulation and inflammation. *Crit Care Med.* 2004;32:S336–41
- ⁵¹ Owens AP, 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thromb Haemost.* 2010;104:432–9
- ⁵² Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Enhanced E-Book*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010. Hemostasis and blood coagulation; pp. 457–9
- ⁵³ Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. Hemodynamic disorders, thromboembolic disease and shock; pp. 118–20
- ⁵⁴ Troisi R, Balasco N, Autiero I, Sica F, Vitagliano L. New insight into the traditional model of the coagulation cascade and its regulation: illustrated review of a three-dimensional view. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Aug 7;7(6):102160. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102160. PMID: 37727847; PMCID: PMC10506138.
- ⁵⁵ Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.*
- ⁵⁶ Sillen M, Declerck PJ. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI): An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 1;22(7):3670. doi: 10.3390/ijms22073670. PMID: 33916027; PMCID: PMC8036986.
- ⁵⁷ Reed GL, Houg AK, Singh S, Wang D. α 2-Antiplasmin: New Insights and Opportunities for Ischemic Stroke. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Mar;43(2):191-199. doi: 10.1055/s-0036-1585077. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27472428; PMCID: PMC5592111.

- ⁵⁸ Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S. & Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1421–1424 (2020).
- ⁵⁹ Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020)
- ⁶⁰ Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, Gralinski LE, Rondina MT, van de Veerdonk FL, Hoffmeister KM, Griffin JH, Nugent D, Moon K, Morrissey JH. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol.* 2022 Oct;22(10):639-649. doi: 10.1038/s41577-022-00762-9. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35931818; PMCID: PMC9362465.
- ⁶¹ Bouck, E. G. et al. COVID-19 and sepsis are associated with different abnormalities in plasma procoagulant and fibrinolytic activity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 41, 401–414 (2021).
- ⁶² Connors, J. M. & Levy, J. H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1559–1561 (2020)
- ⁶³ Middleton, E. A. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 136, 1169–1179 (2020)
- ⁶⁴ Mandel J, Casari M, Stepanyan M, Martyanov A, Deppermann C. Beyond hemostasis: platelet innate immune interactions and thromboinflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 doi: 10.3390/ijms23073868
- ⁶⁵ Purcell SC, Godula K. Synthetic glycoscapes: addressing the structural and functional complexity of the glycometabolism. *Interface Focus.* 2019;9:20180080.
- ⁶⁶ Renzi S, Landoni G, Zangrillo A, Ciceri F. MicroCLOTS pathophysiology in COVID 19. *Korean J. Intern. Med.* 2020
- ⁶⁷ Nicosia RF, Ligresti G, Caporarello N, Akilesh S, Ribatti D. COVID-19 vasculopathy: mounting evidence for an indirect mechanism of endothelial injury. *Am. J. Pathol.* 2021;191:1374–1384
- ⁶⁸ Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271–280.e8
- ⁶⁹ Marceau F, et al. Bifunctional ligands of the bradykinin B2 and B1 receptors: an exercise in peptide hormone plasticity. *Peptides.* 2018;105:37–50
- ⁷⁰ Meini S, et al. Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system be the key? *Front. Immunol.* 2020;11:2014.
- ⁷¹ Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062
- ⁷² Mackman N, Grover SP, Antoniak S. Tissue factor expression, extracellular vesicles, and thrombosis after infection with the respiratory viruses influenza A virus and coronavirus. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:2652–2658
- ⁷³ Guervilly C, et al. Dissemination of extreme levels of extracellular vesicles: tissue factor activity in patients with severe COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5:628–634
- ⁷⁴ Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022;375:267–269
- ⁷⁵ Bryce C, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod. Pathol.* 2021;34:1456–1467
- ⁷⁶ Yaghi S, et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke.* 2020;51:2002–2011.
- ⁷⁷ McAlpine LS, et al. Ischemic stroke, inflammation, and endotheliopathy in COVID-19 patients. *Stroke.* 2021;52:e233–e238
- ⁷⁸ Porto BN, Stein RT. Neutrophil extracellular traps in pulmonary diseases: too much of a good thing. *Front. Immunol.* 2016;7:311
- ⁷⁹ Zuo Y, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020
- ⁸⁰ Skendros P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020 doi: 10.1172/JCI141374
- ⁸¹ Mastellos DC, et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: early clinical findings reveal differential biological efficacy. *Clin. Immunol.* 2020;220:108598
- ⁸² Magro C, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* 2020 doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- ⁸³ Sinkovits G, et al. Complement overactivation and consumption predicts in-hospital mortality in SARS-CoV-2 infection. *Front. Immunol.* 2021;12:663187
- ⁸⁴ Ali YM, et al. Lectin pathway mediates complement activation by SARS-CoV-2 proteins. *Front. Immunol.* 2021;12:714511
- ⁸⁵ Yan B, et al. SARS-CoV2 drives JAK1/2-dependent local and systemic complement hyper-activation. *Res. Sq.* 2020
- ⁸⁶ Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, Kemper C. The state of complement in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2022;2:77–84

- ⁸⁷ hang Y, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020;193:110–115
- ⁸⁸ Althaus K, et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood.* 2021;137:1061–1071. doi: 10.1182/blood.2020008762
- ⁸⁹ Zaid Y, et al. Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ. Res.* 2020 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703
- ⁹⁰ Hottz ED, et al. Platelet activation and platelet–monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020;136:1330–1341. doi: 10.1182/blood.2020007252
- ⁹¹ Zhao X, Zhou L, Kou Y, Kou J. Activated neutrophils in the initiation and progression of COVID-19: hyperinflammation and immunothrombosis in COVID-19. *Am. J. Transl. Res.* 2022;14:1454–1468
- ⁹² Manne BK, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136:1317–1329. doi: 10.1182/blood.2020007214
- ⁹³ Berger JS, et al. Effect of P2Y12 inhibitors on survival free of organ support among non-critically ill hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327:227–236
- ⁹⁴ Group RC. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399:143–151. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01825-0
- ⁹⁵ Blasi A, et al. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18:2646–2653
- ⁹⁶ FitzGerald ES, Chen Y, FitzGerald KA, Jamieson AM. Lung epithelial cell transcriptional regulation as a factor in COVID-19-associated coagulopathies. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2021;64:687–697
- ⁹⁷ Gralinski LE, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.* 2013 doi: 10.1128/mBio.00271-13
- ⁹⁸ Bayrakci N, et al. Relationship between serum soluble endothelial protein C receptor level and COVID-19 findings. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2021;32:550–555
- ⁹⁹ Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin. Immunopathol.* 2022;44:347–362
- ¹⁰⁰ Damoiseaux J, et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: the spectrum from association to clinical implication: report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun. Rev.* 2022;21:103012.
- ¹⁰¹ Hollerbach A, et al. Pathogenic lipid-binding antiphospholipid antibodies are associated with severity of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:2335–2347
- ¹⁰² Boonyawat K, Chanrathammachart P, Numthavaj P. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2020;18(01):34
- ¹⁰³ Gabrielli M, Lamendola P, Esperide A, Valletta F, Franceschi F. COVID-19 and thrombotic complications: pulmonary thrombosis rather than embolism? *Thromb Res.* 2020;193:98
- ¹⁰⁴ Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275.
- ¹⁰⁵ Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150
- ¹⁰⁶ Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995–2002
- ¹⁰⁷ Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681–686
- ¹⁰⁸ Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383
- ¹⁰⁹ Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New Engl J Med.* 2020 doi: 10.1148
- ¹¹⁰ Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229)
- ¹¹¹ Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen MCH, Skaarup KG, Jensen JUS, Fralick M, Schou M, Lamberts M, Gerds T, Fosbøl EL, Phelps M, Kragholm KH, Andersen MP, Køber L, Torp-Pedersen C, Solomon SD, Gislason G, Biering-Sørensen T. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2020 Nov 24;142(21):2080-2082. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33054349; PMCID: PMC7682795.

-
- ¹¹² Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L., Gellad W.F., Alcorn C., Kidwai-Khan F., et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021;372
- ¹¹³ The ATTACC, ACTIV-4a and R-CI. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:790–802
- ¹¹⁴ The REMAP-CAP, ACTIV-4a and AI. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:777–789
- ¹¹⁵ Spyropoulos A.C., Goldin M., Giannis D., Diab W., Wang J., Khanijo S., et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:1612–1620
- ¹¹⁶ Bikdeli B., Talasaz A.H., Rashidi F., Bakhshandeh H., Rafiee F., Rezaeifar P., et al. Intermediate-dose versus standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: 90-day results from the INSPIRATION randomized trial. *Thromb Haemostasis*. 2021;122:131–141
- ¹¹⁷ Ramacciotti E., Leandro Barile Agati, Calderaro D., Aguiar V.C.R., Spyropoulos A.C., Oliveira CCC de, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial Eduardo. *Lancet*. 2022;19–21.
- ¹¹⁸ Horby P.W., Pessoa-Amorim G., Staplin N., Emberson J.R., Campbell M., Spata E., et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399:143–151
- ¹¹⁹ Connors J.M., Brooks M.M., Sciurba F.C., Krishnan J.A., Bledsoe J.R., Kindzelski A., et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19: the ACTIV-4B randomized clinical trial. *JAMA, J Am Med Assoc*. 2021;326:1703–1712
- ¹²⁰ Bradbury C.A., Lawler P.R., Stanworth S.J., McVerry B.J., McQuilten Z., Higgins A.M., et al. Effect of antiplatelet therapy on survival and organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA, J Am Med Assoc*. 2022;327:1247–1259
- ¹²¹ Berger J.S., Kornblith L.Z., Gong M.N., Reynolds H.R., Cushman M., Cheng Y., et al. Effect of P2Y12 inhibitors on survival free of organ support among non-critically ill hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA, J Am Med Assoc*. 2022;327:227–236
- ¹²² Dastan F., Saffaei A., Haseli S., Marjani M., Moniri A., Abtahian Z. Promising effects of tocilizumab in COVID-19: a non-controlled, prospective clinical trial. *Int Immunopharm*. 2020
- ¹²³ Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693–704. doi: 10.1056/nejmoa2021436
- ¹²⁴ Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., Berwanger O., Rosa R.G., Veiga V.C., et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA, J Am Med Assoc*. 2020;324:1307–1316
- ¹²⁵ Horby P.W., Campbell M., Staplin N., Spata E., Emberson J.R., Pessoa-Amorim G., et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637–1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- ¹²⁶ Marconi V.C., Ramanan A.V., de Bono S., Kartman C.E., Krishnan V., Liao R., et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1407–1418