



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
"ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΥΣ
ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΜΕ COVID-19"

υπό

ΦΑΤΣΙΛΙΔΗ ΜΑΡΙΑΣ-ΑΝΝΑΣ

ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΡΙΑΣ

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

ΛΑΡΙΣΑ 2022

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ :

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

(Ελευθερία Λευκού)

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Ελευθερία Λευκού , Αιματολόγος
3. Νικόλαος Ρούσσας Αγγειοχειρουργός

Αναπληρωματικό μέλος:

Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά :

**VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE IN ELDERLY WITH
COVID-19.**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση αυτής της εργασίας αλλά και όλη γενικά η παρακολούθηση του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού προγράμματος, ήταν μία ευχάριστα απρόσμενη αλλά και δυναμική προσπάθεια που ο ευσεβής πόθος τελικά την πραγματοποίησε, μιας και η δία βίου μάθηση σηματοδοτεί στην στόχευση διαρκούς βελτίωσης και εξέλιξης.

Η συμβολή όσων με πίστεψαν είναι ανεκτίμητη πρωτίστως της οικογένειάς μου και κατόπιν των καθηγητών που με διάκριση μου έδωσαν την ευκαιρία αυτή.

Οι καθηγητές μου γενικά, όλοι τους θαυμάσιοι, λειτουργούν με υπομονή και μεθοδικότητα, κάνοντας σαφείς ειδικές περιπτώσεις στο μεγάλο αυτό κεφάλαιο των Θρομβώσεων που η εξευρένησή του έχει δρόμο...

Τις θερμές μου ευχαριστίες στον κ. Ματσάγκα ως επιβλέποντα, πρωτεργάτη και διευθυντή του μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος σπουδών, για την άρτια οργάνωσή του, καθώς και στην κα. Ελευθερία Λευκού που συμβάλλει τα μέγιστα σε όλο αυτό το εγχείρημα της ειδικής μάθησης αλλά και στην ξεκάθαρη μεταδοτικότητα γνώσεων. Η εκτίμησή μου είναι απεριόριστη γενικά προς όλους, συμπεριλαμβανομένου και της γραμματείας ως υποδειγματικής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ), δύο σοβαρά προβλήματα υγείας. Ειδικά όταν η ΦΘΝ εμφανίζεται ως πνευμονική εμβολή (ΠΕ), αποτελεί απειλή για τη ζωή. Η ΦΘΝ είναι ένα μείζον πρόβλημα υγείας ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, με τεράστιο οικονομικό κόστος, αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, μπορεί όμως να προληφθεί με την έγκαιρη διάγνωση και να βελτιωθεί η έκβαση της με την κατάλληλη παρακολούθηση, θεραπεία και προφύλαξη.

Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) στην COVID-19 είναι ένα αναδυόμενο ζήτημα. Από τα μέσα Δεκεμβρίου 2019, έως τον Αύγουστο του 2020, ανακοινώθηκε επίσημα η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 και έχουν καταγραφεί περισσότερα από 26 εκατομμύρια κρούσματα και 860.000 θάνατοι παγκοσμίως.

Σκοπός: Ένα σημείο που πρέπει να διευκρινιστεί είναι εάν το υψηλό ποσοστό ΦΘΝ αποτυπώνεται ειδικά για ασθενείς που αναπτύσσουν COVID-19 ή εάν η ΦΘΝ εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς ως επιπλοκή που σχετίζεται με σοβαρή κρίσιμη νόσο, λόγω ηλικίας. Η κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών της ΦΘΝ στην εξέλιξη COVID-19 είναι μεγάλης σημασίας στην παρούσα εργασία.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της αγγλικής βιβλιογραφίας και αρθρογραφίας για την ανάδειξη των δημοσιευμένων άρθρων σχετικά με την θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς με Covid-19, χρησιμοποιώντας τον ιστότοπο Pubmed και google scholar. Διερευνήθηκαν 350 άρθρα και μελετήθηκαν περίπου 200, συγκρίνοντας και διασταυρώνοντας τις έγκριτες πληροφορίες από επιστήμονες ερευνητές σχετικά με το θέμα.

Αποτελέσματα: Μέχρι σήμερα, το πλήρες παθοφυσιολογικό προφίλ της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της νόσου COVID-19 δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Η βιβλιογραφία αναφέρει προθρομβωτικές ανωμαλίες σε ασθενείς με COVID-19. Δεδομένης της γνώσης που έχουμε, δεν υπάρχει ακόμη απόλυτη σαφήνεια σχετικά με τον βαθμό στον οποίο ο SARS-CoV-2 αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής. Η κλινική ανάλυση έδειξε ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 έχουν σχεδόν 10 φορές αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής ή θανάτου.

Συμπεράσματα: Η ΦΘΝ αντιπροσωπεύει μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με COVID-19 και συχνά εμφανίζεται ως ΠΕ. Οποσδήποτε ο ενδοθηλιακός τραυματισμός έχει μεγάλες επιπτώσεις στον σχηματισμό της ΦΘΝ σε ασθενείς με COVID-19, όχι μόνο ως προς τη δομή και τη λειτουργία του, αλλά και στην καταρακτώδη αντίδραση που προκαλείται από αυτόν. Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου της φλεβικής θρόμβωσης, όχι μόνο ο ενδοθηλιακός τραυματισμός και ο σχηματισμός υπερπηκτικότητας, αλλά και η ανώμαλη ροή αίματος είναι

σημαντικοί παράγοντες της φλεβικής θρόμβωσης. Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για σοβαρό COVID-19 είναι το ανδρικό φύλο, υποκείμενο καρδιαγγειακό νόσημα ή παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του μη ελεγχόμενου σακχαρώδους διαβήτη ή αρτηριακής υπέρτασης, η παχυσαρκία και η προχωρημένη ηλικία. Για νοσηλευόμενους ασθενείς με VD-CVR και COVID-19, συνιστάται θρομβοπροφύλαξη με ενδιάμεσες δόσεις LMWH προσαρμοσμένες στο βάρος (εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη). Η ΧΜΒΗ καταγράφεται ως φάρμακο επιλογής, έναντι της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ή απευθείας από του στόματος αντιπηκτικά για τη θεραπεία της VTE ή της υπερπηκτικότητας. Παρακολούθηση του D-διμερούς για βελτιστοποίηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας.

Λόγω της φλεγμονής και της γήρανσης της πήξης, οι ηλικιωμένοι είναι πιο επιρρεπείς σε καταιγίδα κυτοκινών, δυσλειτουργία πήξης και δυσλειτουργία οργάνων. Όλες αυτές οι καταστάσεις θέτουν τους ηλικιωμένους σε υψηλότερο κίνδυνο θανάτου.

Λέξεις - Κλειδιά: θρόμβωση, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, COVID-19, θρομβοπροφύλαξη

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolic disease (VTE) includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), two severe health problems. It could become life-threatening, when VTE presents as pulmonary embolism (PE). It is a major health problem, especially in developed countries, with great economic cost, increased morbidity and mortality, but it can be prevented with early diagnosis and its outcome can be improved with appropriate monitoring, treatment and prophylaxis.

The risk of venous thromboembolism (VTE) in COVID-19 is an emerging issue. From mid-December 2019, to August 2020, SARS-CoV-2 infection was officially announced and more than 26 million cases and 860,000 deaths have been recorded worldwide.

Purpose: One point that needs to be clarified is whether the high rate of VTE is captured specifically for patients who develop COVID-19 or whether VTE occurs mainly in patients as a complication related to severe critical illness, due to age. Understanding the underlying pathophysiological mechanisms of VTE in the progression of COVID-19 is of great importance in the present work.

Method: A review of the English literature and articles was conducted to identify published articles on thromboembolic disease in patients with Covid-19, using the Pubmed website and google scholar. 350 articles were searched and about 200 of them studied by comparing and cross-referencing authoritative information from research scientists on the subject.

Results: Until recently, the full pathophysiological profile of arterial and venous thrombosis during COVID-19 disease has not yet been fully elucidated. The literature reports prothrombotic abnormalities in patients with COVID-19. Given the knowledge we have, there is still no absolute clarity about the extent to which SARS-CoV-2 increases the risk of thromboembolism. Clinical analysis showed that critically ill patients with COVID-19 infection have almost 10 times increased risk venous thromboembolism or death.

Conclusions: VTE represents a frequent complication in patients with COVID-19 and often presents as PE. Certainly, endothelial injury has a major impact on the formation of VTE in patients with COVID-19, not only in terms of its structure and function, but also in the cascading reaction caused by COVID-19. Important factors of venous thrombosis are endothelial injury and the formation of hypercoagulability and also abnormal blood flow. Predisposing risk factors for severe COVID-19 are male sex, underlying cardiovascular disease or cardiovascular risk factors, including uncontrolled diabetes mellitus or hypertension, obesity, and advanced age. For hospitalized patients with VTE and COVID-19, thromboprophylaxis with weight-adjusted intermediate doses of LMWH is recommended (unless contraindicated). LMWH is listed as the drug of choice, versus unfractionated heparin or direct oral anticoagulants for the treatment of VTE or hypercoagulability. D-dimer monitoring to optimize antithrombotic therapy.

Due to inflammation and coagulation senescence, the elderly are more prone to cytokine storm, coagulation dysfunction, and organ dysfunction. All of these conditions put older people at a higher risk of death.

Keywords: thrombosis, venous thromboembolic disease, COVID-19, thromboprophylaxis

Figure 1: Flow-chart of the search for the risk of venous thromboembolism (VTE) among COVID-19 patients.

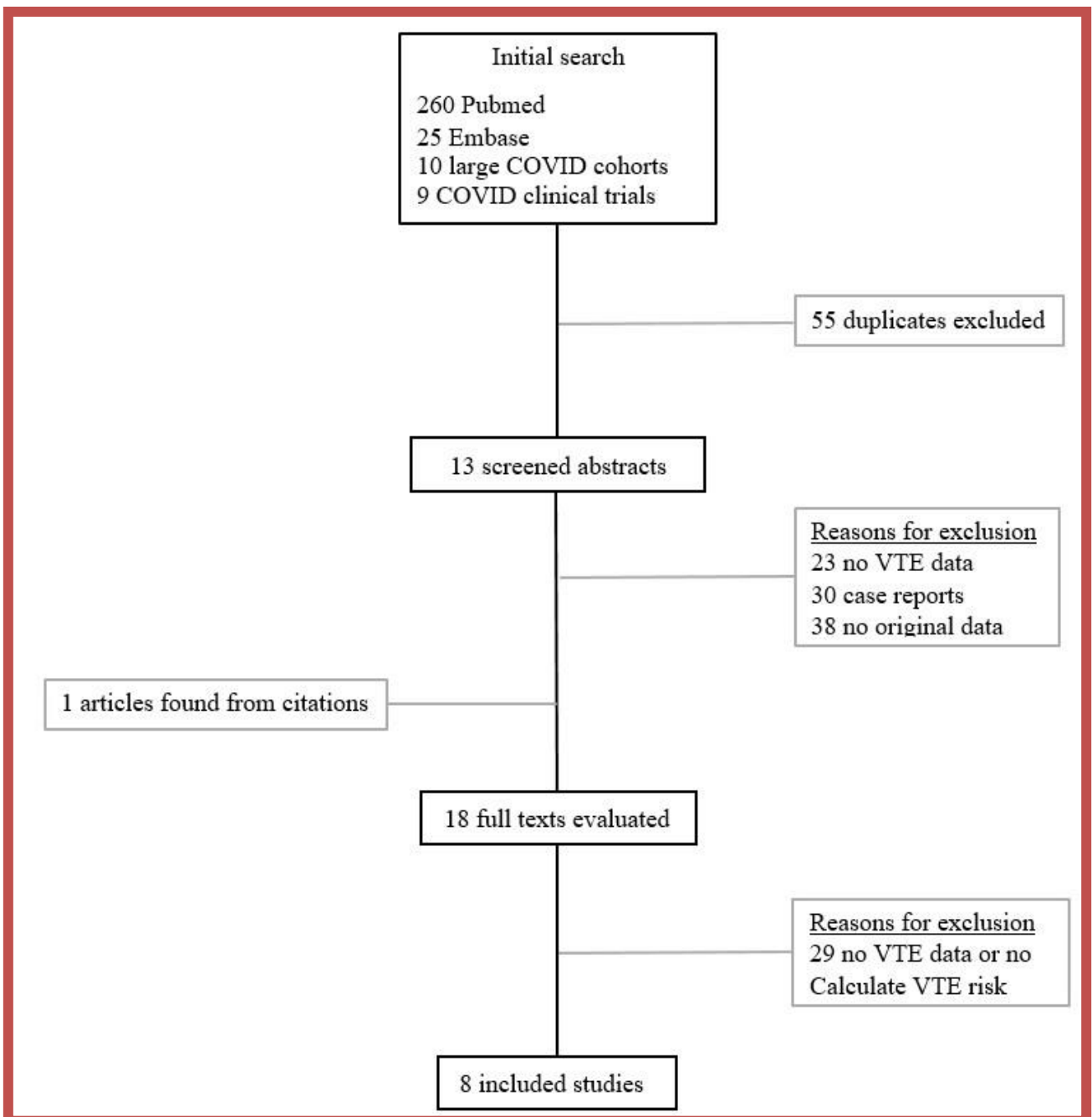


Table 1: Characteristics and findings of the studies reporting the risk of venous thromboembolism in COVID-19 patients. From systematic reviews and meta-analysis , 2021

Χώρα	Αρ.ασθενών	Follow-up	Διάγνωση covid-19	Ανδρες %	Ηλικία	Διάγνωση ΦΘΝ	Εύρος	Τύπος	Δεδομένα
USA	3239	27	RT-PCR	64,5 %	61	NA	6%	DVT, PE	ICU
SPAIN	227	7	>>	77%	62	AS	26,5 %	>>	>>
FRA	26	NA	>>	79%	61	ST	62%	PE	CTPA
Netherlands	127	>>	>>	77%	62	AS	41%	DVT, PE	ICU
Germany	16	23	>>	73%	60	AS	45%	PE	MIXED
Switzerland	29	NA	>>	62%	66	AS(DVT & ST(PE))	59%	DVT, PE	NA
UK	187	20	>>,& CT-scan	74%	52	ST	58%	>>	NA
Belgium	375	28	RT-PCR	77%	62	ST	36%	PE	NA
CHINA	143	19	>>	51%	63	AS	46%	DVT, PE	NA
Mexico	30	9	NA	77%	62	AS	30%	DVT	NA

.AS: asymptomatic screening; C: consecutive, CTPA: computed tomography pulmonary angiogram; CT-scan: computed tomography scanner; DVT: deep vein thrombosis; FU: mean follow-up (days); ICU: intensive care unit; NA: Not assessable; Nb: number of patients; PE: pulmonary embolism; R: retrospective; RT-PCR: reverse transcriptase-polymerase chain reaction; ST: symptomatic testing; UK: United Kingdom; USA: United States of America; VTE: venous thromboembolism; y: year.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

VTE=φλεβική θρομβοεμβολή
CTPA=αξονική πνευμονική αγγειογραφία
CTEPH=χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση
DVT= εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.
ΜΕΘ==μονάδα εντατικής θεραπείας;
ΠΕ=πνευμονική εμβολή;
CVI=χρόνια φλεβική ανεπάρκεια
ACE=ενζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης
ARB=αναστολέας των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης
TMPRSS=κυτταρική πρωτεάση σερίνης
tPA =ενεργοποιητής πλασμινογόνου ιστών
TFPI=αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα
PAI-1=αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1
FDPs=προϊόντα αποδόμησης του ινώδους
PT=χρόνος προθρομβίνης
aPTT =χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης
ITP=ανοσοθρομβοπενία
AT=δράση αντιθρομίνης
PTT=χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης
CRP=c-αντιδρώσα πρωτεΐνη
DIC=διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
LY30=θρομβόλυση σε 30 min
ECMO= εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης.
ES=εκτιμήσεις; μηχαν. εξαερισμός, μηχανικός αερισμός
IQR=διατεταρτηριακό εύρος
TNF-α =παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (κυτοκίνη)
TEG=θρομβοελαστογραφία
ICU=μονάδα εντατικής θεραπείας
AF=κολπική μαρμαρυγή
CVD=καρδιαγγειακή νόσος

HIF= μεταγραφικός παράγοντας υποξίας
ACS = acute coronary Syndrome
MOF=πολυοργανική ανεπάρκεια
PIC =πνευμονική ενδαγγειακή πήξη
DOAC = direct oral anticoagulant
DVT = deep vein thrombosis
ECMO = extracorporeal membrane oxygenation
LMWH = low-molecularweightheparin
PE = pulmonary embolism
SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndromecoronavirus-2
STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction
UFH = unfractionated heparin
VKA = vitamin K antagonist
ARDS = acute respiratory distress syndrome
CI = confidence interval
VD=vascular disease
CVR=coronary vascular resistance
ISTH=international society of thtombosis anh hemostasis

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT.....	3
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΤΟ ΦΛΕΒΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	9
1.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ.....	9
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΦΛΕΒΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	9
1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	10
ΟΡΙΣΜΟΙ	10
2.1 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ ΕΒΦΘ	11
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	12
2.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ.....	13
2.4 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ	13
2.4.1 ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ (DVT).....	14
2.5 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
3.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	19
4.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ SARS- COV-2	19
4.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΜΕ COVID-19	24
4.2.1. ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ	24
4.2.2 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	25
4.2.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΜΕ COVID-19	26
4.2.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ- ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ (RAAS)	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ.....	28
5.1 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ	30
5.1.1 ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	33
5.2 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ.....	34
5.3. ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΠΑΓΙΔΕΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ/NETS	36
5.4. ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	37

5.5.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ	37
5.6. ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΗ ΣΕ COVID-19 ΑΥΤΟΨΙΕΣ.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΡΟΓΝΩΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ VTE	42
7.1 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ	43
7.2 ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ	44
7.3. ΆΛΛΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ	45
7.4 ΛΟΙΠΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΣ ΤΗΣ COVID-19.....	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	52
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ-ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	53
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61
ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ.....	62

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αναφέρεται ότι η συχνότητα της ΦΘΝ στην Ευρώπη ανά έτος, ανέρχεται σε 684.019 περιστατικά ΕΒΦΘ και 434.723 σε περιστατικά πνευμονικής εμβολής ΠΕ. Η θνησιμότητα μετά από ένα πρώτο συμβάν ΦΘΝ είναι περίπου 5-10% ,ενώ μετά από μια αρχική ΠΕ είναι 15-20% και παραμένει σε υψηλά επίπεδα μετά το αρχικό συμβάν. Συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία είναι καθοριστική για την επιβίωση και την έκβαση της πορείας του ασθενούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΤΟ ΦΛΕΒΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Οι φλέβες συχνά είναι διπλές και παρουσιάζουν πολλές αναστομώσεις μεταξύ τους, διατείνονται εύκολα ανάλογα με την ποσότητα του περιεχομένου αίματος. Το φλεβικό τοίχωμα αποτελείται από τρεις χιτώνες: Ο έσω χιτώνας αποτελείται από μια μονοστιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων και από τη βασική μεμβράνη. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από ελαστικές ίνες και κολλαγόνο αναμειγμένες με λεία μυϊκά κύτταρα. Ο έξω χιτώνας ή πρόσθετος χιτώνας συνίσταται από μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία με μερικούς ινοβλάστες, σιτευτικά κύτταρα και νευρικές απολήξεις. Οι γλωχίνες καλύπτονται από μονόστιβο ενδοθήλιο, κάτω από το οποίο υπάρχει σκελετός κολλαγόνων ινών. (Caggiati A., 1999)

1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΦΛΕΒΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Οι φλέβες των κάτω άκρων διακρίνονται σε τρία συστήματα σε σχέση με την εν τω βάθει μυϊκή και την επιπολής σαφηνή περιτονία. Οι δυο αυτές περιτονίες οριοθετούν έναν χώρο πλήρως διαχωρισμένο, το σαφηνές διαμέρισμα.

Το επιπολής σύστημα: Η ελάσσων σαφηνής πορεύεται πίσω από το έξω σφυρό στην αύλακα που καθορίζεται από τις 2 κεφαλές του γαστροκνημίου. Στην ιγνυακή κοιλότητα διαπερνά την περιτονία και εκβάλλει στην ιγνυακή. Η μείζων σαφηνής φέρεται από το έσω σφυρό κατά μήκος της έσω επιφάνειας της κνήμης μέχρι τον έσω κνημιαίο και μηριαίο κόνδυλο. Στη συνέχεια πορεύεται κατά μήκος της έσω επιφάνειας του μηρού και εκβάλλει στη μηριαία φλέβα. Το 20% των ασθενών φέρει διπλή μείζονα σαφηνή στην περιοχή του μηρού.

Το σύστημα των εν τω βάθει φλεβών: Οι εν τω βάθει φλέβες βρίσκονται ανάμεσα στους μυς και συνοδεύουν ανά δυο τις αντίστοιχες αρτηρίες. Τρεις κύριες ομάδες εν τω βάθει φλεβών αναγνωρίζονται στην κνήμη. Οι πρόσθιες κνημιαίες, οι οπίσθιες κνημιαίες και οι περνιαίες φλέβες, οι οποίες εκβάλλουν όλες στην ιγνυακή φλέβα, που συνοδεύει την ομώνυμη αρτηρία μέσα στην ιγνυακή κοιλότητα και υποδέχεται την ελάσσονα σαφηνή. Η μηριαία φλέβα αποτελεί τη συνέχεια της ιγνυακής και εκτείνεται από το τμήμα του μεγάλου προσαγωγού μυός μέχρι το βουβωνικό σύνδεσμο, όπου μεταπίπτει στην έξω

λαγόνια φλέβα. Αποτελεί τη μεγαλύτερη φλέβα του κάτω άκρου, υποδέχεται τη μείζονα σαφηνή και την εν τω βάθει μηριαία.

Το σύστημα των διαπιτράινουσων φλεβών: Οι διαπιτρώσες φλέβες οφείλουν την περιγραφική τους ονομασία στο γεγονός ότι διαπιτράινουν την περιτονία των αντίστοιχων μυών και συνδέουν τις επιπολής με τις εν τω βάθει φλέβες (**Dodd -Boyd- Cockett, 2017**).

1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Τρεις είναι οι βασικοί παράγοντες, οι οποίοι ρυθμίζουν τη ροή του αίματος και την πίεση στο φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων:

1. **Η λειτουργική δραστηριότητα της καρδιάς και των πνευμόνων,** από την οποία εξαρτάται η πίεση στο αρχικό τμήμα του φλεβικού συστήματος.
2. **Ο τόνος και η σύσπασση των μυϊκών μαζών (μυοφλεβικές αντλίες).**
3. **Η λειτουργική δραστηριότητα των φλεβικών βαλβίδων.**

Σε αντίθεση με τις αρτηρίες, ο όγκος του αίματος που μεταφέρεται από μία φλέβα σε άλλη κυμαίνεται σημαντικά, χωρίς ταυτόχρονη αλλαγή στην φλεβική πίεση λόγω της μεγάλης ενδοτικότητας τους.

Η μυϊκή αντλία και οι φλεβικές βαλβίδες αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες για την ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα του δικτύου των κάτω άκρων. Η μυοφλεβική αντλία παίζει το ρόλο -περιφερικής καρδιάς . (**Alimi YS., Barthelemy P., and Juhan C., 1994**)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΟΡΙΣΜΟΙ

Η θρόμβωση είναι ο σχηματισμός ενός αποφρακτικού θρόμβου σε μια αρτηρία ή φλέβα ως τελικό προϊόν μιας ανισορροπίας προπηκτικών, αντιπηκτικών και ινωδολυτικών παραγόντων . Η θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών και η πνευμονική εμβολή αναφέρονται συλλογικά ως φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) , η οποία είναι η τρίτη κύρια αιτία καρδιαγγειακού συνδεδόμενου θανάτου μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ΦΘΝ είναι ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα στο σύστημα υγείας (**Camm J., Luescher T., Maurer G. et al., 2018**).

2.1 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ ΕΒΦΘ

Πνευμονική εμβολή (ΠΕ), είναι η απόφραξη κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας από θρόμβο ή τμήμα αυτού, που αποσπάζεται από φλέβες των κάτω άκρων ή από θρόμβο των δεξιών κοιλοτήτων της καρδιάς. Η θρομβωτική πνευμονική εμβολή (σε αντιδιαστολή της εμβολής αέρα ή άλλων αιτίων) προκαλείται από έμβολα που αποσπώνται από θρόμβους του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων (στο 95% των περιπτώσεων). Η πνευμονική εμβολή αποτελεί τη δυσμενέστερη επιπλοκή της φλεβικής θρόμβωσης, καθότι μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα και εξαρτάται από το μέγεθος του θρόμβου που αποτέλεσε το έμβολο αλλά πρωτίστως από τις καρδιοαναπνευστικές εφεδρείες του ασθενούς. Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTEPH) είναι μια σοβαρή επιπλοκή της ΠΕ με επίπτωση 1-2% στα 2 χρόνια μετά το επεισόδιο και με κακή πρόγνωση (**Camm J., Luescher T., Maurer G., et al, 2019**).

Ασθενείς που μένουν αδιάγνωστοι και δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς μπορεί να εμφανίσουν χρόνια φλεβική ανεπάρκεια (CVI) και ακόμη και θάνατο που προκαλείται από ΠΕ. Επομένως, όταν υπάρχει κλινική υποψία ΕΒΦΘ και ανάγκη να εκτιμηθεί η κατάσταση μιας θρομβωμένης φλέβας προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι επιπλοκές της, πρέπει να χρησιμοποιηθούν ειδικές εξετάσεις ή διαγνωστικές μέθοδοι ικανές να αποδείξουν άμεσα ή έμμεσα την παρουσία και την έκταση του θρόμβου. Κλινικά μοντέλα πρόβλεψης όπως αυτά που προτείνονται από τους Wells et al, σε συνδυασμό με εργαστηριακές εξετάσεις D-dimers και εξετάσεις απεικόνισης με υπερηχογράφημα διευκόλυναν την αξιόπιστη διάγνωση της ΕΒΦΘ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1). Στην αντικειμενική επιβεβαίωση της ΕΒΦΘ χρησιμοποιούνται διάφορες διαγνωστικές τεχνικές όπως η φλεβογραφία, η φλεβική υπερηχοτομογραφία, διάφορες προσεγγίσεις με ραδιοϊσότοπα, μαγνητική και αξονική φλεβογραφία.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ WELLS	ΒΑΘΜΟΙ
ΕΝΕΡΓΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	1
ΚΛΙΝΟΣΤΑΤΙΣΜΟΣ >3 ΗΜΕΡΕΣ ΠΡΟΣΦΑΤΑ, Ή ΜΕΓΑΛΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ > 3 ΩΡΕΣ ΠΡΙΝ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	1
ΕΞΟΙΔΗΣΗ ΓΑΣΤΡΟΚΝΗΜΙΑΣ >3 CM ΚΥΡΙΩΣ ΤΗΣ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΕΥΡΑΣ	1
ΠΑΡΑΠΛΕΥΡΕΣ ΕΠΠΟΛΗΣ ΦΛΕΒΕΣ (ΜΗ ΚΙΡΣΩΔΕΙΣ)	1
ΟΙΔΗΜΑ ΟΛΟΥ ΤΟΥ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ	1
ΤΟΠΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΤΑ ΜΗΚΟΣ	1
ΟΙΔΗΜΑ ΠΟΥ ΣΥΓΚΡΑΤΕΙ ΤΟ ΕΝΤΥΠΩΜΑ	1
ΠΑΡΑΛΥΣΗ ,ΠΑΡΕΣΗ Ή ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ	1
ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΙΔΙΑΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΕΒΦΘ	-2
ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΒΦΘ	1
ΒΑΘΜΟΙ <2 ΑΠΘΑΝΗ ΕΒΦΘ	

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1: Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Ακρίβεια της κλινικής εκτίμησης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης Lancet. 1995; 345:1326-30.

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), είναι μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας που μπορεί να προληφθεί παγκοσμίως. Η φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ), υπολογίζεται ότι επηρεάζει 1 ανά 1.000 άτομα και συμβάλλει σε 60.000-100.000 θανάτους ετησίως. Τα κύρια σημεία και συμπτώματα της DVT περιλαμβάνουν ασύμμετρο οίδημα, ζεστασιά ή πόνο σε ένα άκρο.



EΙΚΟΝΑ 2.1: Φλεβογραφία αντίθεσης. Αγγειογραφική απεικόνιση της αριστερής ιγνυακής φλέβας που δείχνει έναν μερικώς αποφρακτικό θρόμβο με ακανόνιστα όρια και μειωμένη ροή αντίθεσης. Η φλεβική θρόμβωση τείνει να εμφανίζεται σε περιοχές με μειωμένη ή μηχανικά αλλοιωμένη ροή αίματος όπως οι θύλακες δίπλα στις βαλβίδες στις βαθιές φλέβες του ποδιού (Jonathan Stone ¹ et al Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management December 2017): Cardiovascular Diagnosis and Therapy (Thrombosis).

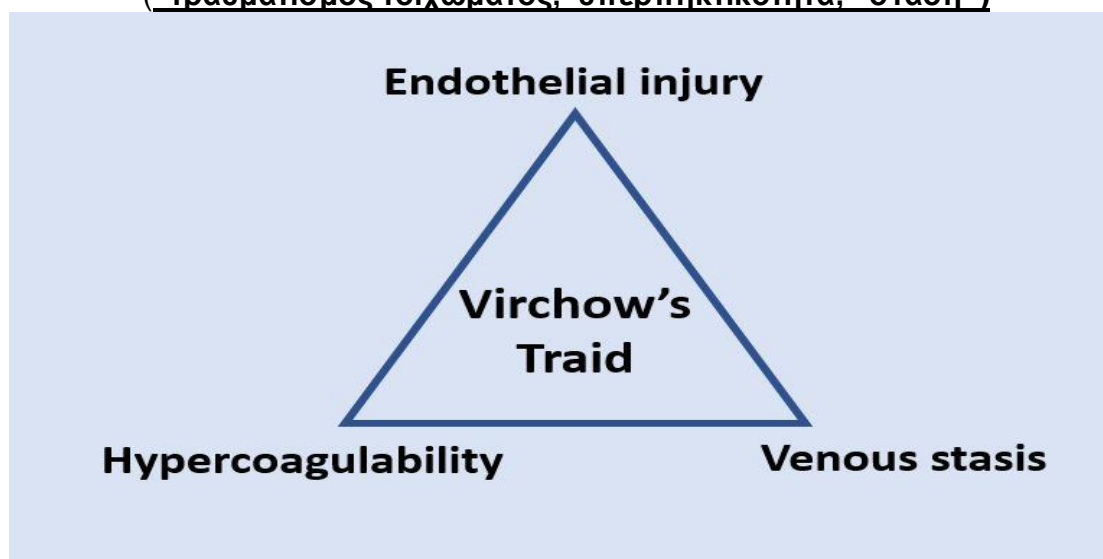
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε εμφάνιση ΦΘΝ με 684.019 ΕΒΦΘ και 434.723 περιστατικά ΠΕ ανά έτος σε άτομα στην Ευρώπη. Παρά την αυξανόμενη εφαρμογή προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής παρατηρείται μια αυξανόμενη τάση της ΦΘΝ. Ο επιπολασμός της ΦΘΝ θα αυξηθεί τα επόμενα χρόνια λόγω της προχωρημένης ηλικίας του πληθυσμού. Το 60% των περιστατικών προκύπτουν κατά την διάρκεια ή μετά από ενδονοσοκομειακή νοσηλεία. Η συχνότητα υποτροπής της ΦΘΝ είναι περίπου 30% σε διάστημα 10 ετών (**Raskob GE, Angchaisuksiri P., Blanco AN, et al 2014**). Ο κίνδυνος θανάτου είναι μέγιστος τους πρώτους 3-6 μήνες και στη συνέχεια μειώνεται. Βραχυπρόθεσμη (<6 μήνες) θνησιμότητα μετά από ένα πρώτο συμβάν ΦΘΝ είναι περίπου 5-10% ενώ μετά από μια αρχική ΠΕ είναι 15-20% και παραμένει σε υψηλό επίπεδο σε 1 και 3 χρόνια μετά το αρχικό συμβάν, με ποσοστά 20-25% και 30-35% αντίστοιχα. Τα ετήσια έξοδα για την VTE είναι σημαντικά και εκτιμάται ότι ανέρχονται σε 3,0-8,5 δισ. Ευρώ για την Ευρωπαϊκή Ένωση (**Spencer FA, Gore JM, Lessard et al, 2008**).

2.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Η αιμόσταση είναι ο φυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο το σώμα σταματά να αιμορραγεί και επισκευάζει τα τραυματισμένα αγγεία. Προέρχεται από τη συντονισμένη δράση του αγγειακού τοιχώματος, των αιμοπεταλίων και μια σειρά πρωτεϊνών πλάσματος (παράγοντες πήξης και ινωδόλυσης). Η παθογένεια της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου έχει στο επίκεντρο την τριάδα του **Virchow**.

(τραυματισμός τοιχώματος, υπερπηκτικότητα, στάση)



2.4 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

<u>Προκληθείσα</u>		<u>Μη προκληθείσα</u>
Από παροδικό παράγοντα	Από μόνιμο παράγοντα	
Χειρουργείο	παχυσαρκία	Κληρονομική ανεπάρκεια αντιπηκτικού παράγοντα
Νοσηλεία-κλινοστατισμός	Χρόνια νοσηρότητα(καρδιακή-αναπνευστική ανεπάρκεια)	V Leiden παράγοντα
Ακινητοποίηση –πολύωρα ταξίδια	Κακοήθειες καρκίνοι εγκεφάλου, παγκρέατος, μεταστατικοί καρκίνοι, πολλαπλό μύελωμα	Προθρομβίνη 20210A
Εγκυμοσύνη -λοχεία	Φλεγμονώδης νόσος εντέρου	Ομάδες αίματος πλην Της Ο
Κεντρικοί φλεβοκαθετήρες	Υψηλά επίπεδα προπηκτικών παραγόντων	Ηλικία
Λοιμώξεις		Ανδρικό φύλο
Αντισυλληπτικά φάρμακα		Ύψος

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2: Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis- current understanding from an epidemiological point of view. Br J Haematol 2010, 149:824-33.

Σε αντίθεση με τους αρτηριακούς θρόμβους, οι φλεβικοί σπανίως σχηματίζονται σε σημείο εμφανούς αγγειακής βλάβης, οι θρόμβοι συνήθως προέρχονται από τις γλωχίνες των βαλβίδων όπου τους δημιουργεί η στάση του αίματος. Σχηματίζονται υπό συνθήκες χαμηλής τάσης διάτμησης περιέχουν σχετικά λίγα αιμοπετάλια και κυρίως αποτελούνται από ινώδες και παγιδευμένα ερυθρά αιμοσφαίρια έχοντας έτσι μακροσκοπικά κόκκινη εμφάνιση.

2.4.1 ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ (DVT).

Η αδυναμία πλήρους συμπίεσης του αυλού της φλέβας είναι το κύριο κριτήριο για τη διάγνωση ΕΒΦΘ . Μπορούν να παρατηρηθούν αρκετά συμπληρωματικά ευρήματα που έχουν λιγότερη ευαισθησία και ειδικότητα. Η οξεία ΕΒΦΘ προκαλεί συνήθως διάταση της εμπλεκόμενης φλέβας με θρόμβο που γεμίζει τον αυλό της φλέβας και η αξιολόγηση Doppler μπορεί να αποκαλύψει την απουσία ροής. Σε μη πλήρη θρόμβωση, ο θρόμβος συνήθως επιπλέει στον αυλό μιας μη διατεταμένης φλέβας. Φλέβες που δεν μπορούν να συμπιεστούν ελέγχονται με το έγχρωμο Doppler για την παρουσία ή όχι ροής. Εάν υπάρχει ημιτελής απόφραξη του αυλού της φλέβας μπορεί να παρατηρηθεί ένα συνεχές κύμα ροής που επηρεάζεται ελάχιστα από την περιφερική συμπίεση. Η οξεία ΕΒΦΘ είναι συχνά υποηχοϊκή και δε μπορεί να διακριθεί από μια φυσιολογική φλέβα. Με τον καιρό ο θρόμβος συνήθως θα γίνει υπερηχοϊκός. Στους συμπτωματικούς ασθενείς οι θρόμβοι βρίσκονται συχνότερα στις εγγύς φλέβες, ενώ στους ασυμπτωματικούς συχνότερα στις φλέβες τις γαστροκνήμιας και είναι μικρού μεγέθους, συνήθως < 2 cm. Σύμφωνα με την έκταση της λύσης του θρόμβου παρατηρούνται: επιμονή ενός θρόμβου που συνήθως μειώνεται σε μέγεθος και γίνεται πιο ηχογενής, μερική επανασηραγγοποίηση, πλέγματα που οδηγούν σε διαμερισματοποίηση του αυλού, το τοίχωμα της φλέβας εμφανίζεται συρρικνωμένο, με πιθανή πλήρη ίνωση, πάχυνση και / ή ακαμψία (**Michael Hanley**).

2.5 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν πολλές αντιθρομβωτικές δράσεις. Παράγουν προστακυκλίνη και νιτρικό οξείδιο που εμποδίζουν την έκκριση, σύνδεση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επίσης παράγουν αντιπηκτικούς παράγοντες, όπως πρωτεογλυκάνες ηπαρίνη, αντιθρομβίνη, θρομβομοδουλίνη και ενεργοποιούν τους ινωδολυτικούς μηχανισμούς. Η πλασμίνη είναι κύρια πρωτεάση του ινωδολυτικού συστήματος. Ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου (tPA) απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συνδέεται με το πήγμα του ινώδους και ενεργοποιεί το πλασμινογόνο σε πλασμίνη η οποία διασπά το ινώδες σε προϊόντα αποδομής του ινώδους (**Furie B, Furie BC ,2008**)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, οι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ είναι ποικίλοι, συμπεριλαμβανομένης της ακινητοποίησης, των κακοήθων όγκων, της σοβαρής χειρουργικής επέμβασης, του ιστορικού ΦΘΝ και της χρόνιας καρδιακής νόσου. Πέρα από αυτό, η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ και τα επίπεδα λεμφοκυττάρων μπορεί να σχετίζονται στενά με τη συχνότητα της ΦΘΕ. Οι φλεγμονώδεις παράγοντες και οι παράγοντες πήξης (CRP, D-dimer, APTT, FDP) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης (Wu T.,2021). Η κλινική ανάλυση έδειξε ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 έχουν σχεδόν 10 φορές αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής ή θανάτου (Cohen S.,2020.) Τον Μάρτιο του 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κήρυξε επίσημα τη μόλυνση SARS-CoV-2 ως πανδημία και ταξινόμησε την λοίμωξη COVID-19 σε τρία επίπεδα βαρύτητας:

- 1) **σοβαρή ασθένεια** , χαρακτηρίζεται όταν οι ασθενείς έχουν πυρετό ή υποψία αναπνευστικής λοίμωξης, συν ένα από τα ακόλουθα: αυξημένη αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό, σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια (δύσπνοια) ή μη φυσιολογικός σφυγμός , κορεσμός οξυγόνου 93% και κάτω στον αέρα του δωματίου.
- 2) **κρίσιμη ασθένεια**, ορίζεται σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια σύνδρομο (ARDS) ή σήψη με οξεία δυσλειτουργία οργάνων **και**
- 3) **μη σοβαρού τύπου**, που αφορά εσωτερικούς ασθενείς χωρίς κανένα από τα παραπάνω συμπτώματα.

Ωστόσο, οι τιμές αυτών των παραγόντων δεν είναι ίσες σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19. Επομένως, λόγω των επιπτώσεων στην κλινική διάγνωση, την αντιπηκτική προφύλαξη και τη θεραπεία, η κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών της ΦΘΕ στην εξέλιξη του COVID-19 είναι μεγάλης σημασίας. Στην επόμενη συζήτηση , εστιάζουμε στα πιο πρόσφατα στοιχεία για τους παθολογικούς μηχανισμούς και την κλινική διαχείριση της ΦΘΝ.

Η μόλυνση με SARS-CoV-2 μπορεί να ενισχύσει τις τρεις πτυχές της τριάδας του Virchow, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, ο οποίος θα αναλυθεί σε αυτά τα τρία χαρακτηριστικά παρακάτω.

3.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

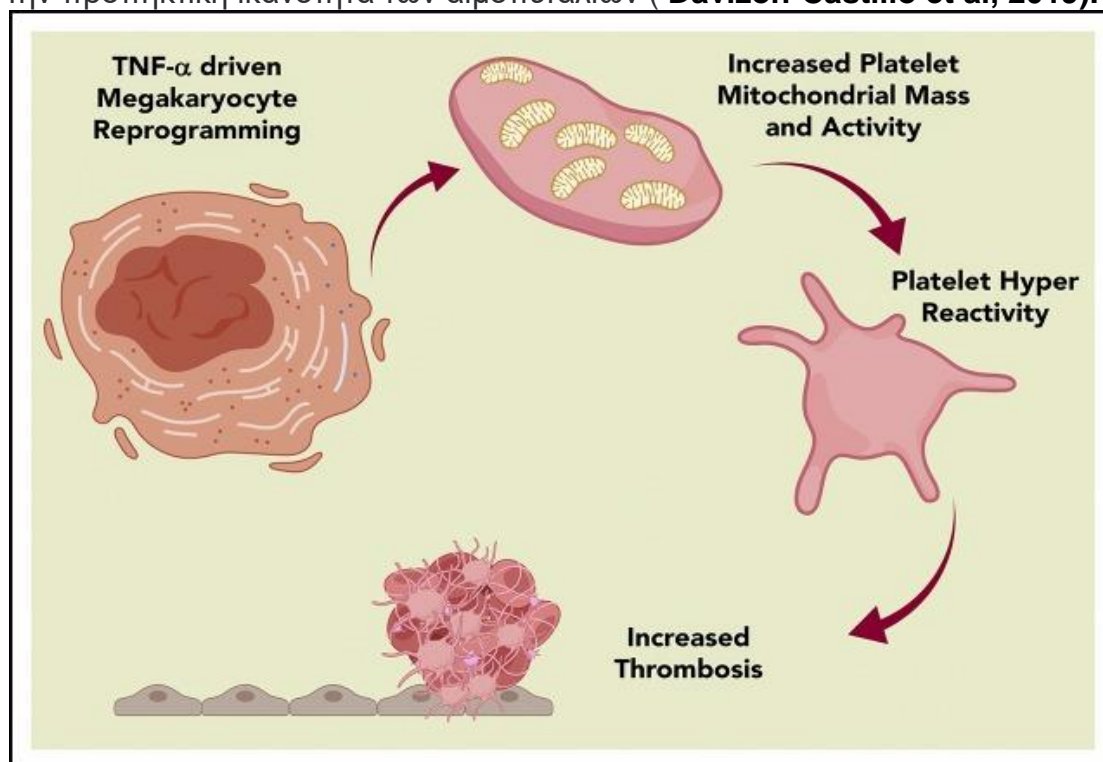
Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για σοβαρό COVID-19 είναι το ανδρικό φύλο, υποκείμενο καρδιαγγειακό νόσημα ή παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του μη ελεγχόμενου σακχαρώδους διαβήτη ή αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία και προχωρημένη ηλικία.

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η ανθρώπινη ανοσοαπόκριση αλλάζει με την ηλικία και επίσης ότι το προφλεγμονώδες προφίλ των κυτοκινών του πλάσματος ρυθμίζεται προς τα πάνω τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς ηλικιωμένους. Στην πραγματικότητα, η φυσιολογική γήρανση είναι γνωστό ότι σχετίζεται με μια υποκλινική, στείρα, χαμηλού βαθμού, συστηματική προφλεγμονώδη κατάσταση που συνδέεται με τη χρόνια ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, ένα φαινόμενο γνωστό ως «φλεγμονώδης». Η φλεγμονή μπορεί να παίζει ρόλο ως κατάσταση που συμβάλλει στη συνύπαρξη της σοβαρής υπερφλεγμονώδους κατάστασης (καταιγίδα κυτοκινών ιδιαίτερα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), του παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α), της ιντερλευκίνης 1 βήτα (IL-1β) και άλλων μεσολαβητών) κατά τη διάρκεια του COVID-19, καθώς και σε άλλες σοβαρές λοιμώξεις (σήψη) σε ηλικιωμένους. Επιπλέον, πρέπει να εξετάσουμε τον αντίκτυπο της φλεγμονής στην πήξη λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ φλεγμονής και πήξης. Η συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση και οι διαταραχές της πήξης συνδέονται στενά, ένα φαινόμενο που εδώ ονομάζουμε «πηκτική γήρανση».(**Kangqiao Xu et al,2021**)

Η IL-6 έχει οριστεί από τον Ershler «A Cytokine for Gerontologists» (τη **Maggio et al., 2006**) ως μία από τις κύριες οδούς σηματοδότησης που εμπλέκονται στη γήρανση και τα επίπεδά της στο πλάσμα αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας (**Bhandage et al, 2019**). Τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 στο πλάσμα στους ηλικιωμένους έχουν αποδειχθεί ότι αποτελούν κρίσιμο παράγοντα κινδύνου και προγνωστικό παράγοντα ευθραυστότητας, συννοσηρότητας/πολυνοσηρότητας και θνησιμότητας, Η IL-6 μπορεί επίσης να προάγει τα μονοκύτταρα να εκφράζουν περισσότερο ιστικό παράγοντα και να ενεργοποιούν το εξωτερικό σύστημα πήξης. Η ανοδική ρύθμιση της θρομβίνης, με τη σειρά της, προκαλεί τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα να παράγουν περισσότερη IL-6, σχηματίζοντας έναν φαύλο κύκλο (**Tanaka et al, 2016**).

Ο TNF-α μπορεί να προκαλέσει γήρανση και εμπλέκεται σε συννοσηρότητα που σχετίζεται με την ηλικία, αδυναμία, σαρκοπενία, αντίσταση στην ινσουλίνη, άνοια και άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση. Ο κύριος υποδοχέας του TNF-α είναι ο υποδοχέας του παράγοντα νέκρωσης όγκου 1 (TNFR1), ο οποίος εκφράζεται σε όλους σχεδόν τους κυτταρικούς τύπους, έτσι ώστε ο TNF-α να μπορεί να συμμετέχει ευρέως στην εμφάνιση φλεγμονής στο σώμα (**Aggarwal, 2003**). Το πιο σημαντικό, ο TNF-α συμμετέχει επίσης στη φλεγμονή, στη μόλυνση από SARS-CoV-2, προκαλεί απόπτωση T-κυττάρων μέσω του υποδοχέα TNFR1 στα T λεμφοκύτταρα η οποία οδηγεί σε χαμηλότερα T κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων CD4+ και CD8+) σε σοβαρούς ασθενείς με COVID-19, όπως καθώς και την ικανότητα κάθαρσης των κυττάρων σε ασθενείς (**Diao et al., 2020**, **Zheng et al., 2020**). Επιπλέον,

τα αυξημένα επίπεδα TNF-α μπορούν να αυξήσουν τη μάζα και τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων στα αιμοπετάλια. Τα υψηλά επίπεδα TNF-α επάγουν αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και ενισχύουν την προπηκτική ικανότητα των αιμοπεταλίων (**Davizon-Castillo et al, 2019**).

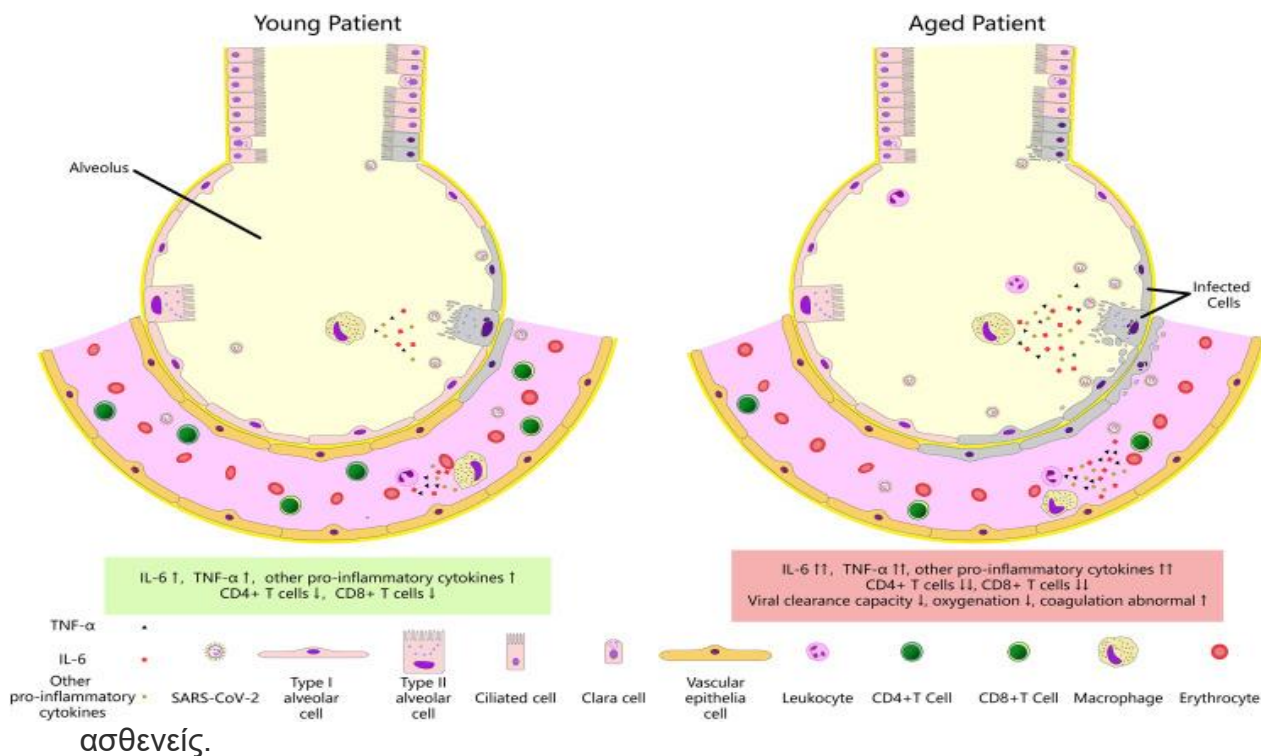


ΕΙΚΟΝΑ 3.1: Pavel Davizon-Castillo et ,2019 .Η φλεγμονή που προκαλείται από τον TNF-α και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία καθορίζουν την υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων της γήρανσης

Οι ηλικιωμένοι με λοίμωξη COVID-19 συχνά υποφέρουν από μια σοβαρή μορφή διάμεσης πνευμονίας που συνοδεύεται από υπερβολική ανθρώπινη ανοσολογική απόκριση με υπερφλεγμονώδη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την αύξηση πολλών κυτοκινών πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της IL-6, της ιντερλευκίνης 8 (IL-8), Η ιντερφερόνη (IFN) και τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκου αυξάνονται, ιδιαίτερα της IL-6 (η λεγόμενη «καταιγίδα κυτοκινών»), μια κατάσταση που σχετίζεται με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (**Channappanavar and Perlman, 2017**). Ως εκ τούτου, οι δραματικές μορφές αυτής της προφλεγμονώδους κατάστασης είναι τα κυρίαρχα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του COVID-19 και είναι πιο συχνές στους ηλικιωμένους.

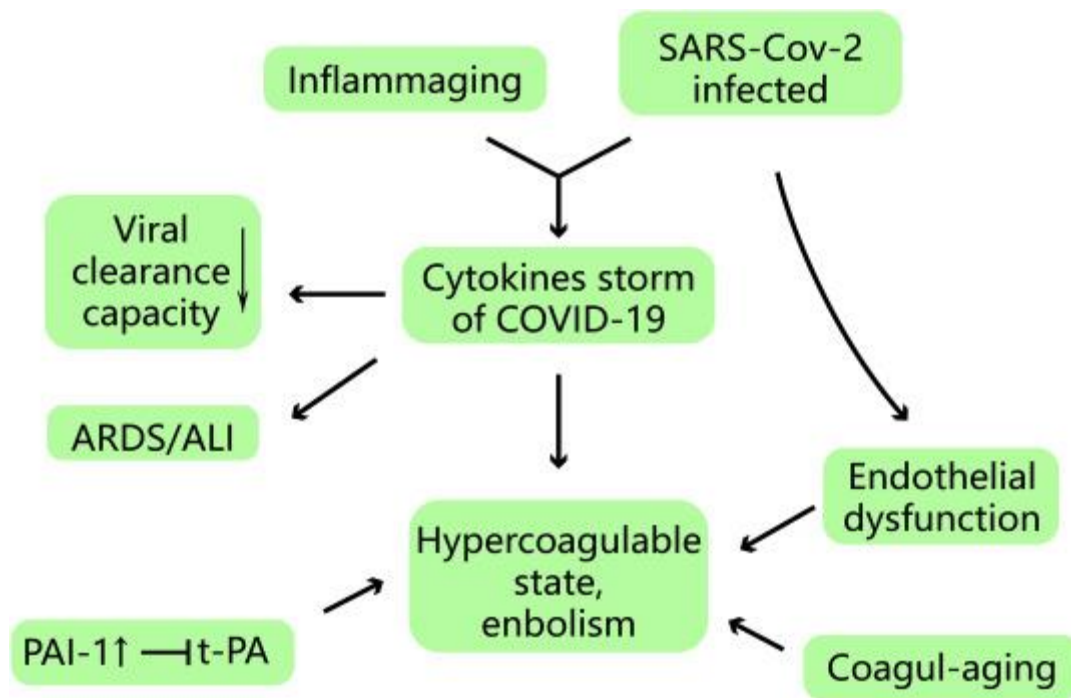
Υπάρχουν διαφορές στη σοβαρότητα των καταιγίδων κυτοκινών σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας διαφορετικών φύλων. Τα οιστρογόνα είναι προστατευτικά για τις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Μπορεί να αναστείλει την απελευθέρωση του TNF στις γυναίκες και αυτό το αποτέλεσμα παρατηρείται ακόμη και για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον, το επίπεδο του ACE2 στους πνεύμονες των ανδρών είναι υψηλότερο από αυτό των γυναικών. Οι ηλικιωμένοι άνδρες έχουν υψηλότερα επίπεδα TNF-α, IL-8, υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και φερριτίνης, και χαμηλότερα επίπεδα λεμφοκυττάρων (**Qin et al, 2020, Takahashi et al,**

2020), υποδηλώνοντας ότι οι ηλικιωμένοι άνδρες είναι επιρρεπείς σε καταιγίδα κυτοκινών, επομένως η σοβαρότητα και τα ποσοστά θνησιμότητας των ηλικιωμένων ανδρών ασθενών είναι υψηλότερα από τις γυναίκες



ΕΙΚΟΝΑ 3.2: Διαφορετικές απαντήσεις μικρών και μεγάλων σε ηλικία ασθενών με covid-19. Σε σχέση με τους νεαρούς ασθενείς η IL-6, ο TNF-α και άλλες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι εξαιρετικά αυξημένες σε ηλικιωμένους ασθενείς, ο αριθμός των CD4+, CD8+ λεμφοκυττάρων μειώνεται, η λειτουργία της πήξης παρουσιάζει ανωμαλία και η ικανότητα κάθαρσης από τον ιό λιγοστεύει ΠΗΓΗ: Kangqiao Xu et al, 2021 DOI: 10.1016/j.exger.2021.111423

Οι Wright et al 2020, ανέλυσαν τη θρομβοελαστογραφία (TEG) σε 44 ασθενείς με COVID-19, πλήρης έλλειψης λύσης θρόμβου σε 30 λεπτά (LY30) εμφανίστηκε σε 25 (57%) ασθενείς, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία διακοπής της ινωδολύσης. Αν και η αύξηση των συγκεντρώσεων του D-διμερούς σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 υποδηλώνει υπερβολική ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος, αυτή η δραστηριότητα αποδεικνύεται ανεπαρκής σε σχέση με το ρυθμό θρόμβωσης. Αυτή η σχετικά χαμηλή ινωδολυτική δραστηριότητα, που σχετίζεται με την κατάσταση υπερπηκτικότητας, αυξάνει τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων σε άτομα που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 (Εικ.3.2).



ΕΙΚΟΝΑ 3.4: Κύριοι μηχανισμοί και επιδράσεις της καταιγίδας κυτοκινών και των ανωμαλιών της πήξης σε ηλικιωμένους ασθενείς με COVID-19. ΠΗΓΗ: Kangqiao Xu et al,2021 DOI: 10.1016/j.exger.2021.111423

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

4.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ SARS- COV-2

Το πρώτο βήμα της μόλυνσης από SARS-CoV-2 συμβαίνει όταν ο ιός εισέρχεται στα κύτταρα-στόχοι μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ της πρωτεΐνης S (ακίδα) της επιφάνειας του ιού και του ενσωματωμένου υποδοχέα της μεμβράνης Τύπου I, του μετατροπικού ενζύμου αγγειοτενσίνης 2 (ACE-2) που εκφράζεται κυρίως από επιθηλιακά κύτταρα σε διάφορους ιστούς συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, των νεφρών, της καρδιάς και του γαστρεντερικού σωλήνα.

Οι κορονοϊοί μπορούν να εισέλθουν στα κύτταρα-στόχους αβίαστα λόγω της ικανότητάς τους να εκμεταλλεύονται πολλά μόρια κυτταρικής επιφάνειας, όπως πρωτεΐνες και υδατάνθρακες. Οι λεκτίνες διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο σε αυτή τη διαδικασία, όπως για παράδειγμα, οι λεκτίνες που εξαρτώνται από το ασβέστιο του ξενιστή (τύπου C) έχει αναγνωριστεί ότι παίζουν κεντρικό ρόλο στη μόλυνση από SARS-CoV-2.

Η DC-SIGN είναι μια λεκτίνη τύπου C που εκφράζεται σε μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα που λειτουργεί για να αναγνωρίζει τα πρότυπα γλυκοζυλίωσης υψηλής περιεκτικότητας σε μαννόζη που βρίσκονται συνήθως σε ιικά και βακτηριακά παθογόνα. Η πρωτεΐνη S του κοροναϊού είναι εξαιρετικά γλυκοζυλιωμένη, παρέχοντας επομένως στον ιό την ευκαιρία να αλληλεπιδράσει με λεκτίνες ξενιστή. (Menachery V.D., 2015, 2020).

Από παθοφυσιολογική άποψη, είναι σημαντικό να διακρίνουμε τις δύο μορφές υποδοχέων ACE2. Η πρώτη είναι μια ενσωματωμένη διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου 1 με δομικά χαρακτηριστικά που αντιπροσωπεύουν τον εξωκυτταρικό τομέα που δρα ως υποδοχέας για την πρωτεΐνη ακίδας SARS-CoV-2. Η δεύτερη είναι μια διαλυτή μορφή που αντιπροσωπεύει το κυκλοφορούν ACE2. Μέχρι σήμερα, οι γνώσεις μας είναι περιορισμένες σχετικά με τη σχέση που έχει δημιουργηθεί μεταξύ του SARS-CoV-2 και των δύο μορφών του υποδοχέα. Η καλύτερη κατανόηση αυτής της σχέσης μπορεί να καθορίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις προσαρμοστικές ή δυσπροσάρμοστες λειτουργικές διαδικασίες που συντηρούσαν τη μόλυνση από την COVID-19. Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι μεταξύ των λειτουργιών του ACE2 είναι η υδρολυτική αποικοδόμηση της αγγιοτενσίνης II σε αγγιοτενσίνη 1-7 και της αγγιοτενσίνης I σε αγγιοτενσίνη 1-9. Μόλις δημιουργηθεί η αγγιοτενσίνη 1-9, συνδέεται με τον υποδοχέα Mas, προκαλώντας αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αγγειοδιασταλτικές αντιδράσεις. (Li W. et al, 2003, 2005).

Ο ACE2 είναι ένας υποδοχέας συζευγμένου με πρωτεΐνη G (GPCR) και ανήκει σε μια κατηγορία υποδοχέων που παίζουν κεντρικό ρόλο στην έναρξη και ρύθμιση των κυτταρικών διεργασιών (Wichmann D. et al, 2020). Ο GPCR αποτελεί την πιο σημαντική κατηγορία υποδοχέων που εμπλέκονται σε παθολογικές διαταραχές του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού, του ενδοκρινικού, του ανοσοποιητικού και του νευρικού συστήματος. Η ενεργοποίηση των GPCR είναι επίσης συχνή σε νεοπλασματικές παθολογίες. Η λειτουργία που ασκούν οι GPCRs διενεργείται από αποκρίσεις σε συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις με ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, παθογόνα, μεταβολίτες, ιόντα, λιπαρά οξέα και φάρμακα (Tang N., 2020).

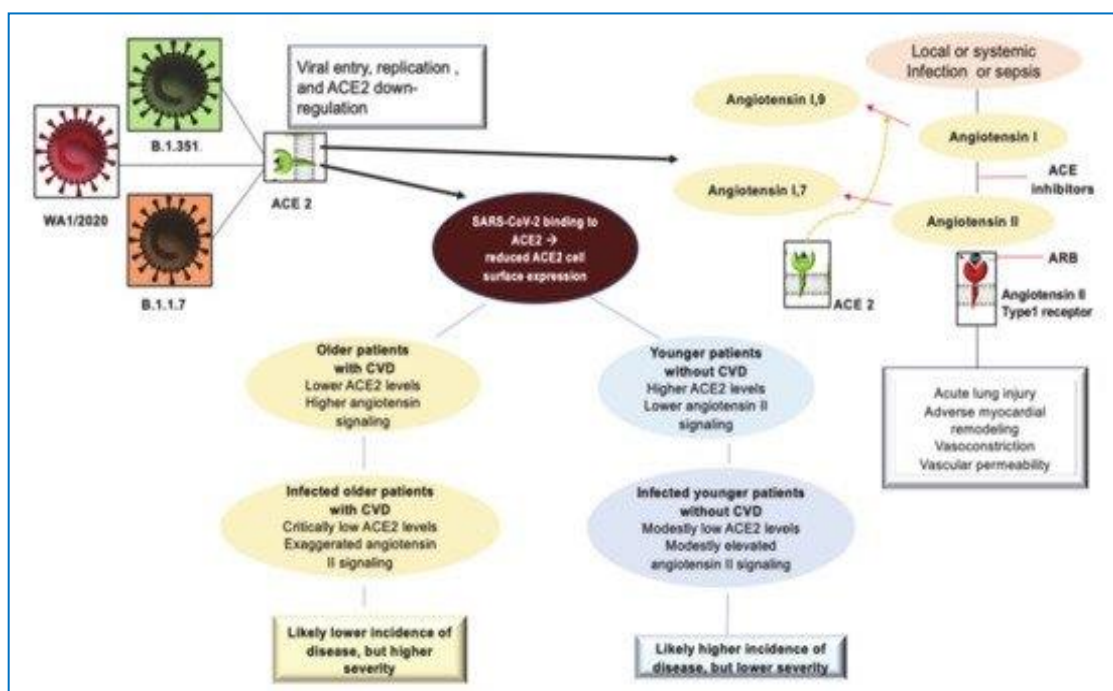
Ο υποδοχέας ACE2 έχει δομικά κρίσιμες θέσεις των οποίων η ακεραιότητα καθορίζει τη δραστηριότητά του. Οι ερευνητές εργάστηκαν σε επίπεδο τριών βασικών σημείων που καθορίζουν την αλληλεπίδραση ACE2: η θέση K353 διασυνδέεται με τα υπολείμματα δέσμευσης SARS-CoV-2 G496, N501 και Y505, η θέση K31 που σχηματίζει μια γέφυρα άλατος με το κατάλοιπο ACE2 K353 και συνδέεται με το SARS-CoV-2 Q493 και Y489 και η θέση M82 που διασυνδέεται με τα υπολείμματα RBD F486, N487 και Y489. Αυτά τα προαναφερθέντα βασικά σημεία διασύνδεσης είναι οι κρίσιμες μοριακές θέσεις για την αλληλεπίδραση μεταξύ του SARS-CoV2 και του υποδοχέα που οδηγεί στην είσοδο του ιού. (Ahmad F. et al, 2021).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτό το τυπικό φλεγμονώδες προφίλ, ακόμη και σε έντονες μορφές, υποστηρίζει παθοφυσιολογικές διεργασίες που αντιπροσωπεύουν το κύριο χαρακτηριστικό της υπέρτασης και του διαβήτη, καθώς και ότι είναι πολύ διαδεδομένο στην τρίτη ηλικία (Kuba K. et al, 2005).

Μία ιταλική μελέτη, που εξέτασε τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19 στον ηλικιωμένο πληθυσμό με καρδιαγγειακή νόσο, υπέθεσε ότι η μείωση των επιπέδων ACE2 λόγω της γήρανσης και η καρδιαγγειακή νόσος σε συνδυασμό με την ανοδική πορεία σε ρύθμιση της προφλεγμονώδους αγγιοτενσίνης II, είναι παράγοντες που πιθανώς προδιαθέτουν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας σε σοβαρές μορφές COVID-19. Ως εκ τούτου, οι νεότεροι

άνθρωποι είναι πιο επιρρεπείς σε ιογενείς λοιμώξεις, αλλά οι ηλικιωμένοι είναι πιο πιθανό να έχουν σοβαρές εκδηλώσεις ασθένειας (**Backhaus A., 2020**).

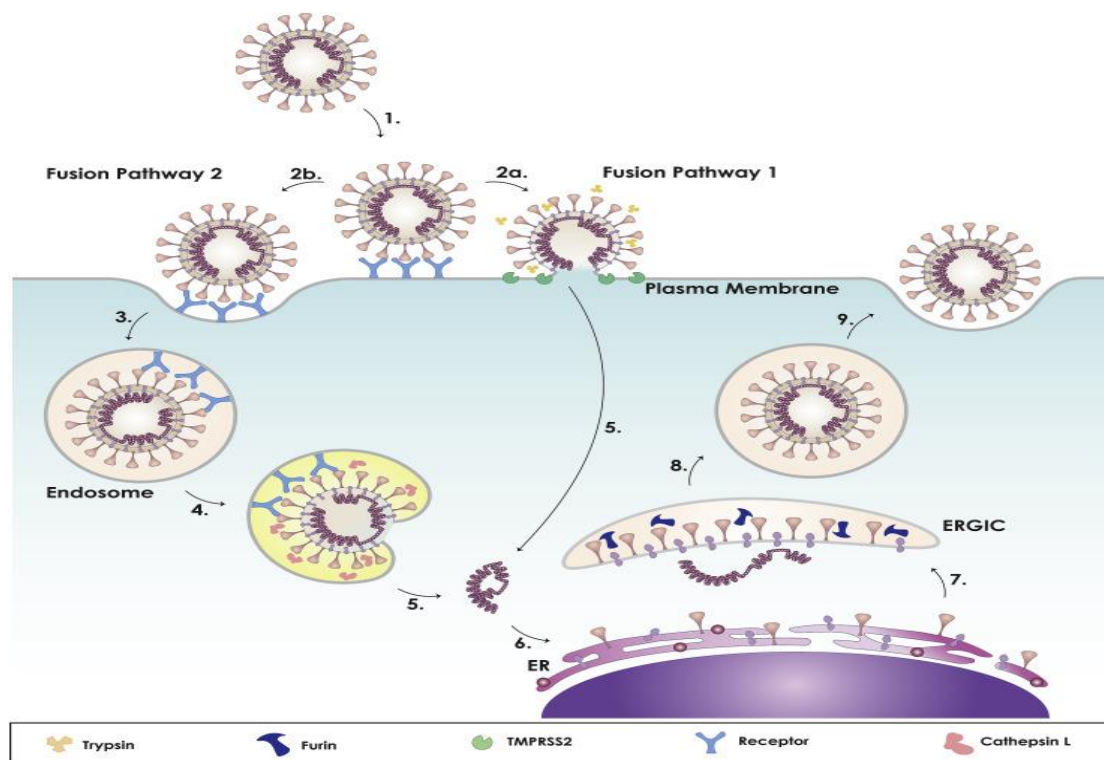
Ο SARS-CoV2 χρησιμοποιεί τον υποδοχέα ACE2 για τη διεξαγωγή της λοιμώδους εκδήλωσής του, οδηγώντας έτσι σε μειωμένη έκφραση του ACE2 στην κυτταρική επιφάνεια και σε ανοδική ρύθμιση της σηματοδότησης της αγγειοτενσίνης II στους πνεύμονες που οδηγεί στην ανάπτυξη οξείας βλάβης (**Imai Y., 2008**). Η συνέπεια αυτών των μορφολειτουργικών και βιοχημικών αλλαγών μπορεί να προδιαθέσει τα ηλικιωμένα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο, που έχουν μειωμένα επίπεδα ACE2 σε σύγκριση με τους νέους, σε υπερβολική φλεγμονή και περαιτέρω μείωση της έκφρασης ACE2 στο πλαίσιο του COVID-19. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η νόσος εκδηλώνεται με μεγαλύτερη βαρύτητα (**Rodrigues Prestes T.R., et al, 2017**).



EIKONA 4.1: Pavel Davizon-Castillo et al TNF- α -driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hyperreactivity of aging, blood, 2019.

Απεικονίζει την αλληλεπίδραση του SARS-CoV2 με τον υποδοχέα ACE2 και το μοτίβο του φλεγμονώδους προφίλ πριν και μετά τη μόλυνση από τον Coronavirus 2019 (COVID-19) σε ασθενείς με ή χωρίς CVD. Η αρχική είσοδος του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου του κορωνοϊού 2 (SARS-CoV-2) στα κύτταρα φαίνεται με εμπλοκή κυρίως πνευμονοκυττάρων τύπου II. Ο SARS-CoV-2 συνδέεται με τον λειτουργικό του υποδοχέα, το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Μετά την ενδοκυττάρωση του ιικού συμπλέγματος, το ACE2 της επιφάνειας ρυθμίζεται περαιτέρω προς τα κάτω, με αποτέλεσμα την ανεμπόδιστη συσσώρευση της αγγειοτενσίνης II. Η τοπική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να μεσολαβήσει σε αποκρίσεις πνευμονικής βλάβης σε ιογενείς προσβολές. Οι ηλικιωμένοι και οι νέοι μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετικά παθοφυσιολογικά προφίλ. Παρουσιάζεται το απλοποιημένο σχήμα του προφίλ φλεγμονής πριν από τη μόλυνση μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων με προδιάθεση σε σύγκριση με τους νεότερους ομολόγους τους. Συνομογραφίες: ACE2; ένζυμο μετατροπής αγγειοτενσίνης 2, ARB; αναστολέας των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. CVD; καρδιαγγειακή νόσος, SARS-CoV-2; σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο- κορωνοϊός 2.

Το επόμενο βήμα είναι η διάσπαση της ιικής πρωτεΐνης S που γίνεται από τις κυτταρικές πρωτεάσες του ξενιστή. Αυτή η πρωτεολυτική διαδικασία προωθείται κυρίως από το TMPRSS2, την κυτταρική πρωτεάση σερίνης που εκφράζεται άφθονα στα επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου αεραγωγού (Sathler, 2020).

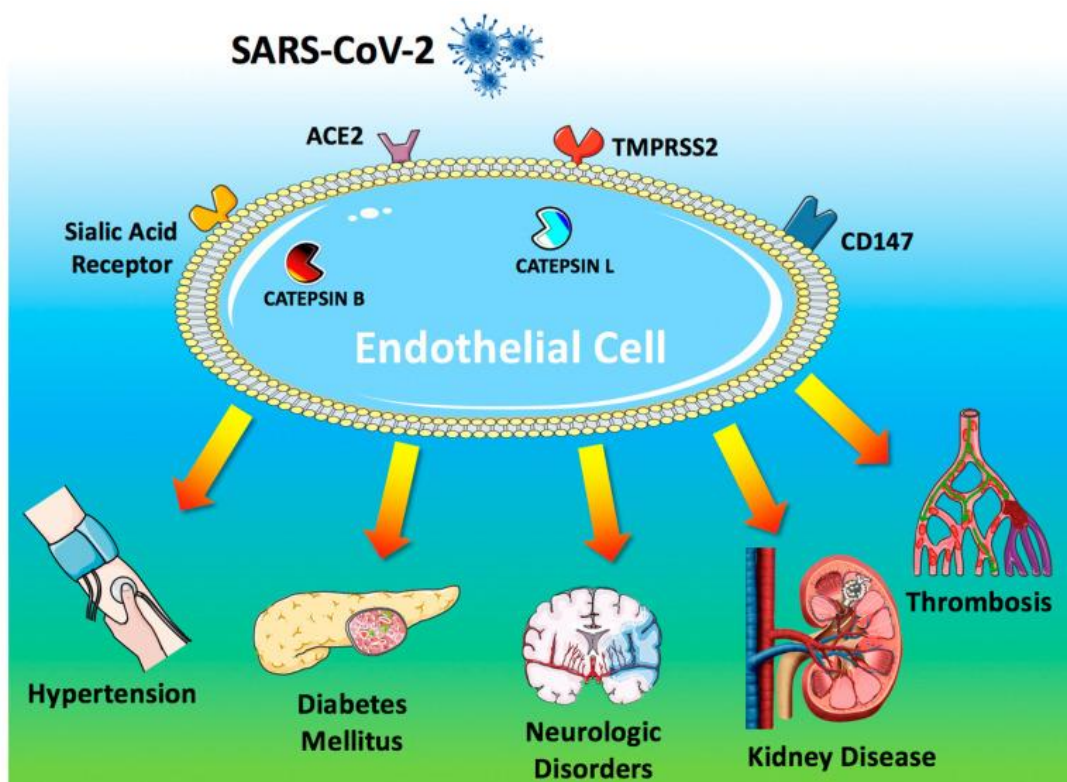


EΙΚΟΝΑ 4.2: Tang et al., 2020e. Μοντέλο μονοπατιού διπλής εισόδου του κορωνοϊού. Αυτό το μοντέλο απεικονίζει τις δύο μεθόδους εισόδου του ιού: πρώιμο μονοπάτι και όψιμο μονοπάτι. Καθώς ο ιός δεσμεύεται στον υποδοχέα του (1), μπορεί να επιτύχει την είσοδο μέσω δύο οδών: της πλασματικής μεμβράνης ή του ενδοσώματος. **Για τον SARS-CoV:** Η παρουσία εξωγενών και δεσμευμένων στη μεμβράνη πρωτεασών, όπως η θρυψίνη και το TMPRSS2, ενεργοποιεί την πρώιμη οδό σύντηξης (2a). Διαφορετικά, θα εσωκλείεται εντός του κυττάρου (2b, 3). Για το MERS-CoV: Εάν η φουρίνη διέσπασε την πρωτεΐνη S στο S1/S2 κατά τη διάρκεια της βιοσύνθεσης, οι εξωγενείς πρωτεάσες και οι δεσμευμένες στη μεμβράνη πρωτεάσες, όπως η θρυψίνη και το TMPRSS2, θα ενεργοποιήσουν την πρώιμη είσοδο (2a). Διαφορετικά, θα διασπαστεί στη θέση S1/S2 (2b) προκαλώντας την ενδοκύτρωση του ιού (3). Και για τα δύο: Εντός του ενδοσώματος, το χαμηλό pH ενεργοποιεί την καθεψίνη L (4), διασπώντας τη θέση S2', ενεργοποιώντας το μονοπάτι σύντηξης και απελευθερώνοντας το γονιδίωμα του CoV. Κατά την είσοδο του ιού, δημιουργούνται αντίγραφα του γονιδιώματος στο κυτταρόπλασμα (5), όπου συστατικά της πρωτεΐνης ακίδας συντίθενται στο τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) (6). Οι δομικές πρωτεΐνες συναρμολογούνται στο ενδιάμεσο διαμέρισμα ER-Golgi (ERGIC), όπου η πρωτεΐνη ακίδας μπορεί να προ-διασπαστεί με φουρίνη, ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο (7), ακολουθούμενη από απελευθέρωση του ιού από το κύτταρο (8, 9). **Για το SARS-CoV-2: Μελέτες δείχνουν επί του παρόντος ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να χρησιμοποιήσει δεσμευμένο στη μεμβράνη TMPRSS2 ή ενδοσωμική καθεψίνη L για είσοδο και ότι η πρωτεΐνη S υποβάλλεται σε επεξεργασία κατά τη διάρκεια της βιοσύνθεσης. Άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την οδό εισόδου του ιού είναι το ασβέστιο και η χοληστερόλη (δεν φαίνεται)**

Παρουσία αυτής της πρωτεάσης της πλασματικής μεμβράνης, η ιική πρωτεΐνη S υφίσταται μη αναστρέψιμες δομικές αλλαγές που διευκολύνουν την είσοδο του ιού μέσω της συγχώνευσης του, στη μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή. Ωστόσο, απουσία της εξωγενούς ή δεσμευμένης στη μεμβράνη πρωτεάσης, δίνει την πιθανότητα διέλευσης του SARS-COV-2 από μια «όψιμη οδό» και εσωτερικεύεται μέσω ενδοκυττάρωσης είτε με μεσολάβηση κλαθρίνης είτε χωρίς κλαθρίνη. Μετά την είσοδο του ιού, το pH στο ενδοσώμα μειώνεται και, στη συνέχεια, το χαμηλό pH ενεργοποιεί την ενδοσωμική πρωτεάση, όπως οι καθεψίνες, που οδηγεί στην κυτταρική σύντηξη (=διαδικασία κατά την οποία πολλά κύτταρα χωρίς πυρήνα ή με ένα πυρήνα συνδιάζονται για να σχηματίσουν ένα πολυπύρηνο κύτταρο, γνωστό ως συγκύτιο και συμβαίνει κατά την διάρκεια της εμβρυογένεσης και της μορφογένεσης για την ωρίμανση των κυττάρων και την διατήρηση των συγκεκριμένων λειτουργιών τους καθ' όλη την διάρκεια της ανάπτυξης) και στην απελευθέρωση του γονιδιώματος SARS-CoV-2 εικόνα 4.2 (Tang et al, 2020e).

Και οι δύο μηχανισμοί θα οδηγήσουν την απελευθέρωση του γονιδιώματος του ιικού RNA στο κύτταρο ξενιστή και την επακόλουθη έναρξη του κύκλου αντιγραφής του ιού (Matsuyama et al, 2010, Sathler, 2020). Ο ιός στοχεύει επίσης τα ενδοθηλιακά κύτταρα, που εκφράζουν ευρέως το ACE-2. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα κατέχουν σημαντικό ρόλο σε αρκετές φυσιολογικές διεργασίες (Sardu et al, 2020).

Διαχειρίζονται τις ανοσολογικές αποκρίσεις, αυξάνουν τη διαπερατότητα των ιστών, δημιουργούν φλεγμονή και μπορεί να συμβάλλουν στη σοβαρότητα της νόσου. Ως εκ τούτου, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική βλάβη με ανώμαλη πήξη, νεφρικές διαταραχές, πνευμονική εμβολή (PE) και σήψη (Varga et al, 2020).



EΙΚΟΝΑ 4.3: Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας του COVID-19. Η καθεψίνη Β και Λ συμμετέχουν επίσης στην είσοδο του ιού. Όλοι αυτοί οι παράγοντες εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των κλινικών εκδηλώσεων που παρατηρούνται σε ασθενείς με COVID-19. Sardu et al., 2020 doi: 10.3390/jcm9051417.

Αν και η υποξαιμία δευτερογενώς στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) παίζει σημαντικό ρόλο στη θνησιμότητα από COVID-19, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που δείχνουν ότι η θρομβωτική πολυπλοκότητα και οι διαταραχές πήξης εμφανίζονται ως κρίσιμο ζήτημα στους ασθενείς με COVID-19. Οι διαταραχές της πήξης εμφανίζονται συχνά σε σοβαρές περιπτώσεις με κακή πρόγνωση. (Al-Ani et al, 2020).

Μη φυσιολογικά αιματολογικά ευρήματα που σχετίζονται με πηκτικότητα, συμπεριλαμβανομένης της θρομβοπενίας, του παρατεταμένου χρόνου προθρομβίνης (PT) και του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), των αυξημένων επιπέδων του προϊόντος αποδόμησης του ινώδους (FDP) και, ειδικότερα, του αυξημένου D-διμερούς, έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση και επίσης αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19 (Giannis et al, 2020).

Επιπλέον, τα δεδομένα που εξάγονται από πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (DIC) είναι υψηλότερος σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από SARS-CoV2 (Wang et al, 2020g).

4.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΜΕ COVID-19

Η παθοφυσιολογία των διαταραχών πήξης που σχετίζονται με το COVID-19 βασίζεται κυρίως σε μια ευρεία ποικιλία περίπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ της έκκρισης προφλεγμονωδών παραγόντων-κυτοκίνες, της υπερενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και της βλάβης στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Becker, 2020).

Η ιογενής λοίμωξη προκαλεί την απελευθέρωση κυτοκινών ενεργοποιώντας τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις του ανοσοποιητικού συστήματος εγγενώς. Μετά από αυτή τη φλεγμονή και την αυξημένη ανοσολογική απόκριση, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και οι φυσικοί μηχανισμοί των αντιπηκτικών ρυθμίζονται σε μείωση (Esmon, 2005).

4.2.1. ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ

Στη διαδικασία του COVID-19, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα πλάσματος IL-6, IFN- γ , IL-2, IL-7, IL-15, G-CSF, MCP1, MIP1 α και TNF (Nagashima S., 2020) Πολλαπλές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IFN- γ , η IL-6 και η IL-2 μπορούν να προκαλέσουν το σχηματισμό υπερπηκτικής κατάστασης, που ευνοεί την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων. Μεταξύ αυτών, η IFN- γ προκαλεί κυρίως θρόμβωση διεγείροντας τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και καταστρέφοντας το αγγειακό ενδοθήλιο (Du F., 2021). Μπορεί επίσης να προάγει το σχηματισμό φλεβικής θρόμβωσης με τη μεσολάβηση της φλεγμονώδους απόκρισης και των NETs (Bertin F.,

2019). Μελέτες έχουν επίσης βρει ότι ο συνδυασμός TNFα και IFN-γ θα μπορούσε να διευκολύνει τον θάνατο των φλεγμονωδών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης του άξονα JAK/STAT1/IRF1 κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από SARS-CoV-2, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει έναυσμα φλεγμονώδους θρόμβωτικής διεργασίας (Karki R., 2021). Η IL-6 οδηγεί σε υπερπηκτικότητα προάγοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, προάγοντας διαταραχές του παράγοντα πήξης [Gao H., 2018]. Στην περίπτωση της IL-2, μπορεί να προκαλέσει κυτοκίνες να βλάψουν την αντιπηκτική δράση των ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας σε ενεργοποίηση του συστήματος πήξης (Baars J.W., 1992). Εν ολίγοις, ο μηχανισμός κατανόησης των προφλεγμονωδών κυτοκινών συμπεριλαμβανομένων των TNF-α, IL-1 ή IL-6 μπορεί να είναι μια βάση για την υποστήριξη της χρησιμότητας της θεραπείας στη θρόμβωση.

4.2.2 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, από την άλλη πλευρά, είναι ένας άλλος παράγοντας κινδύνου που ευθύνεται για την πήξη στη COVID-19. Εκτός από τις ενδεικνυόμενες ανωμαλίες, άλλοι παθογόνοι μηχανισμοί συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης έκκρισης του παράγοντα von-Willebrand (vWF) από το κατεστραμμένο ενδοθήλιο, η ενεργοποίηση των TLR και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος εμπλέκονται στην πηκτικότητα που σχετίζεται με την COVID-19.

Όντας ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας του παράγοντα VII (FVII), ο TF είναι ένας πρώιμος παράγοντας του καταρράκτη της πήξης. Ο ιστικός παράγοντας (TF), ως κύριος εκκινητής του καταρράκτη πήξης, επάγεται σε μεγάλο βαθμό από φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο TNF-α στην κυτταρική επιφάνεια των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Έτσι, η επαγωγίμη έκφραση του TF από φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορεί να συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας. Το σύμπλοκο TF, VIIa καταλύει την πρωτεολυτική ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης X και IX που οδηγεί σε παραγωγή θρομβίνης και στη συνέχεια σχηματισμό ινώδους και θρόμβου. Όπου δεν υπάρχει ανάγκη για την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης, το ενδοθήλιο εμποδίζει τη σύνδεση του TF στον κυκλοφορούν FVII. (Witkowski et al, 2016).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ως ένα μονοκυτταρικό στρώμα στο εσωτερικό τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων, λειτουργούν ως μηχανικό φράγμα μεταξύ του αίματος και της βασικής μεμβράνης (προστατευτικό στρώμα περιοριστικών ενδοθηλιακών κυττάρων (EC)-ανοσοκυττάρων και EC-αιμοπεταλίων), ελέγχοντας την αγγειακό τόνο και την ανοσορύθμιση (Yau J.W. et al, 2015).

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ένα εξαιρετικά ενεργό παρακρινές, ενδοκρινές και αυτόκρino όργανο στο σύστημα έκκρισης. Οι κυτοκίνες που εκκρίνονται από το αγγειακό ενδοθήλιο παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της

αγγειότασης και στη διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης (**Flammer A.J. et al, 2012**).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμβάλλει σημαντικά στη μικροαγγειακή δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και της μειωμένης αγγειοδιαστολής, με αποτέλεσμα προφλεγμονώδεις, υπερπηκτικές και πολλαπλασιαστικές καταστάσεις (**Bonetti P.O., Lerman 2003 & Hadi H.A.R., et al, 2005**). Μεταξύ των παθολογικών μηχανισμών της VTE στο COVID-19, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θα μπορούσε να προκληθεί από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης εισβολής του SARS-CoV-2 στα ECs ή της δευτερογενούς φλεγμονής (**Ackermann M. et al, 2020, Tay et al, 2020**).

Η ενδοθηλιακή βλάβη και η κατάσταση υπερπηκτικότητας λόγω της COVID-19 επιδεινώνονται από την υποξαιμία μέσω της αύξησης του ιξώδους του αίματος και της ενεργοποίησης του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (HIF). Αυτό το περιστατικό ενέτεινε τον κίνδυνο τόσο της PE όσο και της μικροθρόμβωσης σε πνευμονικά μικρά αγγεία, δύο φαινόμενα που αναφέρονται ευρέως σε ασθενείς με COVID-19. Τα μονοπάτια σηματοδότησης που εξαρτώνται από το HIF εντείνουν τη θρόμβωση και κατά συνέπεια βλάπτουν την πνευμονική ανταλλαγή αερίων. Προκαλεί σοβαρή φλεγμονή των πνευμόνων και συμβάλλει στην επιδείνωση της υπερπηκτικότητας (**Marchandot et al, 2020**). Προς το παρόν, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν την ιδέα και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διερευνηθεί εάν υπάρχει διαφωνία μεταξύ του εντοπισμού των πνευμονικών και ενδοθηλιακών υποδοχέων ACE2, της υποξαιμίας και των πνευμονικών μικροθρόμβων στον COVID-19.

4.2.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΜΕ COVID-19

Πρώτον, ο SARS-CoV-2 μολύνει άμεσα τα ECs και οδηγεί σε διάχυτη ενδοθηλιακή φλεγμονή, δυσλειτουργία, απόπτωση και πυρόπτωση, μειώνοντας έτσι τη φυσιολογική αντιθρομβωτική δραστηριότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων (**Teuwen L.-A. et al, 2020**).

Δεύτερον, για την είσοδο στα κύτταρα, τα στοιχεία που προβάλλουν καταδεικνύουν ότι ο SARS-CoV-2 στοχεύει πολλαπλά όργανα, εκφράζοντας τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγιοτενσίνης (ACE2) (**Walls A.C., 2020**). Επιπλέον, υπάρχει ένα είδος πρωτεάσης σερίνης (διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη 2) που μπορεί να διασπάσει και να ενεργοποιήσει πρωτεΐνες ακίδας στη μεμβράνη, προάγοντας τη σύντηξη μεμβράνης του SARS-CoV-2. Στη συνέχεια, η ενδοκυττάρωση και ο πολλαπλασιασμός του SARS-CoV-2 μπορεί να συνεχιστεί, οδηγώντας τελικά σε μόλυνση (**Ferrario C.M. et al, 2005, Hoffmann M. et al, 2020**). Επιπλέον, ο ιός SARS-CoV-2 δεσμεύει το ACE2 και την ενδοκυτταρική μετατόπιση, βλάπτοντας το ACE2 και στερώντας του την ενδογενή φυσιολογική λειτουργία των ενζύμων. Υπό αυτές τις συνθήκες, είναι κατανοητό ότι η εξάντληση του ACE2, χαρακτηριστικό της λοίμωξης SARS-CoV-2, διευκολύνει το σύστημα

καλλικρεΐνης-βραδυκινίνης (BK), τη φλεγμονή, τη αγγειακή διαπερατότητα και την πηκτικότητα (**Abassi Z., et al, 2021 , Gheblaw M., et al, 2020**).

Επιπλέον, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες θα μπορούσαν να ενισχύσουν τη συστολή των ενδοθηλιακών κυττάρων και να οδηγήσουν σε χαλάρωση των ενδοθηλιακών συνδέσεων. Αυτό, με τη σειρά του, απομακρύνει τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα το άνοιγμα κενών μεταξύ των γειτονικών ενδοθηλιακών κυττάρων (**Pober J.S., Sessa W. 2007**). Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών (Ιντερλευκίνη-1, Ιντερλευκίνη-6 και TNF) βρέθηκαν σε ασθενείς με COVID-19, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει σε κάποιο βαθμό τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Προηγούμενες εργασίες έχουν δείξει ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να εκκρίνουν μια ποικιλία αντιπηκτικών, αντιθρομβωτικών ουσιών. Ωστόσο, αυτά τα μόρια καλύπτονται κανονικά με γλυκοπρωτεΐνη, η οποία θα μπορούσε να τα μονώσει από αιμοσφαίρια όπως ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και κύτταρα του ανοσοποιητικού. Όταν μολυνθεί με SARS-CoV-2, η διάσπαση του γλυκοκάλυκα θα οδηγούσε στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα τελικά θρομβωτικά επεισόδια (**Nagashima S., 2020, Xu, 2009, Abassi Z. et al, 2005**).

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η υποξία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα-1α (HIF-1α), που εκφράζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, και το πιο σημαντικό, θα μπορούσε να ενισχύσει τη βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων σε ασθενείς με COVID-19 μειώνοντας την έκφραση του CD55 (**Marchetti M., 2020**).

Τέλος, όταν εμφανίζεται υποξία σε ασθενείς με COVID-19, οι εκφράσεις των μορίων προσκόλλησης της μεμβράνης (P-selectin, E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1) μπορεί να ενεργοποιήσουν την οδό σηματοδότησης COX σε ECs, με αποτέλεσμα την καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αγγειακή συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων (**Loo J. et al, 2021**).

Συμπερασματικά, ο ενδοθηλιακός τραυματισμός έχει μεγάλες επιπτώσεις στον σχηματισμό της ΦΘΕ σε ασθενείς με COVID-19, όχι μόνο ως προς τη δομή και τη λειτουργία του, αλλά και στην καταρακτώδη αντίδραση που προκαλείται από αυτόν.

4.2.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ (RAAS)

Η διαταραχή RAAS παρατηρείται στην παθοφυσιολογία της COVID-19. ένα γεγονός που σχετίζεται με την προώθηση του καταρράκτη πήξης και περαιτέρω σχηματισμό μικροθρόμβων (**Zhang & Baker, 2017**). Το ACE2 (ως ένα από τα κρίσιμα μέλη του RAAS) μετατρέπει το AngII σε Ang1–7. Κατά τη δέσμευση στον υποδοχέα του (υποδοχέας AngII Τύπος 1), το AngII θα μπορούσε να προκαλέσει αγγειοσυστολή, φλεγμονή και επιπλέον ίνωση. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των επιπέδων ACE/ACE2 ακολουθούμενη από μείωση της ενεργοποίησης του ACE2 εντός της αλληλεπίδρασης SARS-CoV2/ACE2 οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση του AngII στο πλάσμα. Η αυξημένη AngII προκαλεί τελικά πνευμονική αγγειοσύσπαση, φλεγμονή και βλάβη οργάνων. Επιπλέον, η πνευμονική αγγειοσύσπαση με τη μεσολάβηση AngII θα μπορούσε να προκαλέσει υποξαιμία, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την κατάσταση υπερπηκτικότητας (**Henry et al, 2020b**).

Οι Khan et al 2017, διεξήγαγαν μια δοκιμή Φάσης II που εξέτασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός ανασυνδυασμένου ανθρώπινου ACE2 σε ασθενείς με ARDS. Το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης έδειξε ότι η χορήγηση του GSK2586881 είναι καλά ανεκτή και ασφαλής, οδηγώντας σε ταχεία μείωση του επιπέδου του Ang II στο πλάσμα και σε αύξηση του Ang1–7.

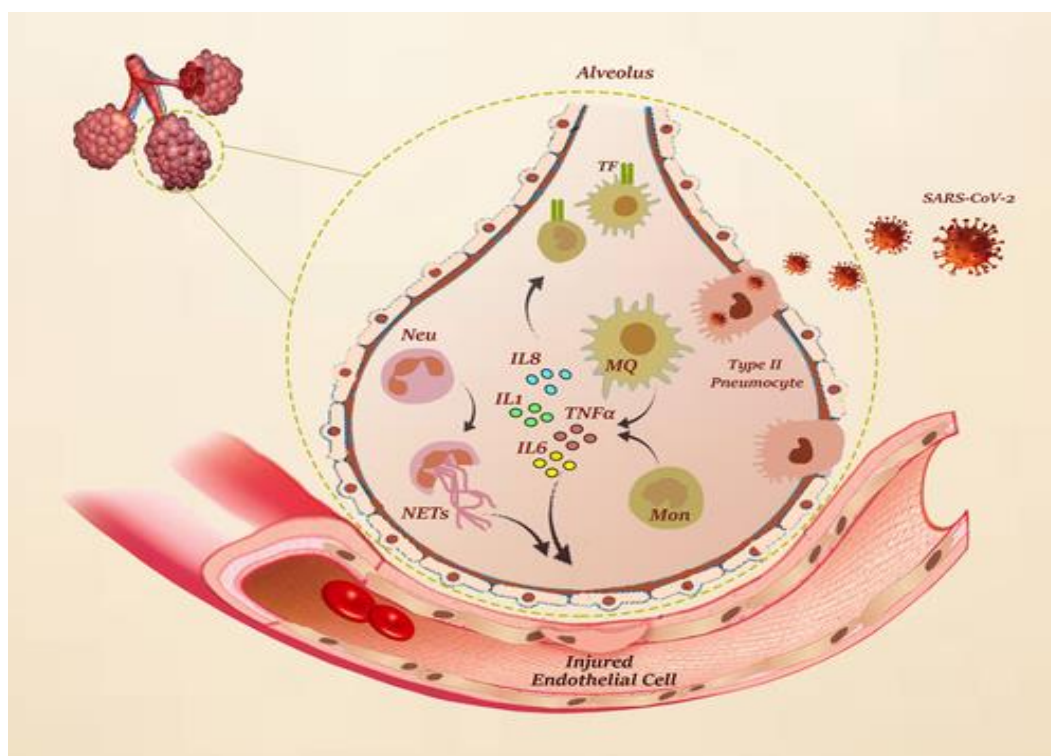
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Μέχρι σήμερα, το πλήρες παθοφυσιολογικό προφίλ της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της νόσου COVID-19 δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Η βιβλιογραφία αναφέρει προθρομβωτικές ανωμαλίες σε ασθενείς με COVID-19. Σε μια κινεζική μελέτη (**Zhang Y. et al, 2020**) που διεξήχθη στην πρώτη φάση της επιδημίας SARS-CoV2, 19 ασθενείς με COVID-19, οι οποίοι παρουσίασαν κρίσιμες κλινικές καταστάσεις, είχαν αυξημένα επίπεδα δεικτών υπερπηκτικότητας όπως το D-dimer που βρέθηκαν στο 100%. ινωδογόνο στο 74%, και παράγοντα VIII στο 100%. Η απορρύθμιση της διαδικασίας πήξης περιελάμβανε την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στο 53% του πληθυσμού που μελετήθηκε. Μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης σημειώθηκαν σε όλους τους ασθενείς. Επιπλοκές όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριακή ισχαιμία και VTE συνόδευσαν τη διαταραχή της πήξης (**Zhang Y. et al, 2020e**).

Οι Zaid et al 2020, μελέτησαν 115 ασθενείς με νόσο COVID-19 που ανέφεραν ότι ο SARS-CoV2 παρεμβαίνει άμεσα στα αιμοπετάλια. Ιικό RNA και υψηλά επίπεδα κυτοκίνης που σχετίζονται με τα αιμοπετάλια βρέθηκαν στα αιμοπετάλια όλων των συμμετεχόντων στη μελέτη. Αυτές οι ανωμαλίες

δεν σχετίζονταν με τη σοβαρότητα της νόσου γιατί σε 71 μολυσμένα άτομα η νόσος εκδηλώθηκε με μη σοβαρό τρόπο ενώ για 44 ασθενείς χρειάστηκε νοσηλεία για κρίσιμες κλινικές καταστάσεις. Ειδικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε αιμοπετάλια έδειξαν συσσώρευση σε χαμηλότερες από τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις θρομβίνης.

Οι Nicolai et al 2020, εξέτασαν τα ευρήματα αυτοψίας 38 ατόμων που πέθαναν με COVID-19, τα οποία έδειξαν ότι οι ιστοπαθολογικές αλλαγές στην πήξη σημειώθηκαν στη μικροκυκλοφορία του αγγείου. Οι ανωμαλίες που καταγράφηκαν ήταν μικροαγγειακοί θρομβωτικοί σχηματισμοί και εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων που χαρακτηρίζονται από δίκτυα DNA που προέρχεται από εξωκυτταρικά ουδετερόφιλα και συσσωματώματα πολυμορφοπυρηνικών ουδετερόφιλων (PMN) αιμοπεταλίων. Οι συγγραφείς συνέκριναν το περιφερικό αίμα ασθενών με COVID-19 με αυτό υγιών ασθενών. Οι *in vitro* αποκρίσεις σε δείγματα περιφερικού αίματος από τους τρεις μολυσμένους ασθενείς εμφάνισαν υπερβολική ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων, όπως αξιολογήθηκε με αποκοκκίωση και ενεργοποίηση και ανοσοφθορισμό ιντεγκρίνης IIb-IIIa, σε σύγκριση με δείγματα υγιών ασθενών ελέγχου.



ΕΙΚΟΝΑ 5.1: Φλεγμονή που προκαλείται από τον SARS-CoV-2. Σε ιογενείς λοιμώξεις, τα ανοσοκύτταρα όπως τα μονοκύτταρα/μακροφάγοι και άλλα λευκοκύτταρα ενεργοποιούνται από μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνο (PAMPs) και μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με βλάβη που προέρχονται από τον ξενιστή (DAMPs). Στον COVID-19, αυτή η διέγερση οδηγεί σε αυξημένη διήθηση ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων στον πνεύμονα και σε άλλα όργανα και εντείνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες επάγουν την έκφραση του παράγοντα ιστού (TF), του πρωταρχικού εκκινητή του καταρράκτη εξωγενούς πήξης, ο οποίος συμβάλλει έντονα σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και οι εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (NETs) εμπλέκονται επίσης στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία τελικά οδηγεί σε διαταραχές πήξης στον COVID-19. Mahdi Kohansal Vajari et al, 2021

5.1 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Τα αιμοπετάλια, ένας τύπος αιμοσφαιρίων χωρίς πυρήνα που κυκλοφορούν στο αίμα, είναι γνωστά για τον σημαντικό ρόλο τους στη θρόμβωση και την αιμόσταση (**Stevens H., 2019**).

Πρόσφατη έρευνα διαπίστωσε ότι η εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών είναι ιδιαίτερα υψηλή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19. Η αυξημένη αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση, ακόμη και η πνευμονική εμβολή, συνάδει με το γεγονός ότι η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, παρά σε ήπια ή ασυμπτωματικά άτομα (**Hottz E.D. et al, 2020**).

Τα αιμοπετάλια υπερενεργοποιούνται και σχηματίζονται περισσότερα συσσωματώματα αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων σε σοβαρούς ασθενείς με COVID-19 (**Mahévas et al, 2020**). Σε σύγκριση με μη μολυσμένους μάρτυρες, οι ασυμπτωματικές ή ήπιες περιπτώσεις, η P-σελεκτίνη (CD62P) και η CD63 στα αιμοπετάλια σοβαρών ασθενών υπερεκφράζονται, με την αύξηση της θρομβοξανθίνης B2 (TXB2) στο πλάσμα, που μπορεί να προκαλέσει υπερ-ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, επάγοντας μονοκύτταρα να σχηματίσουν περισσότερα συσσωματώματα αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων και μονοκύτταρα για να εκφράσουν περισσότερο ιστικό παράγοντα (**Hottz et al, 2020**). Η υπερβολική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων μπορεί να επιδεινώσει την τάση για ανάπτυξη θρόμβωσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Όλα τα δεδομένα τοποθετούν τα αιμοπετάλια ως αγωγούς της παθογένεσης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT), η μηχανική της οποίας έχει διερευνηθεί. Πρώτον, ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει απευθείας ενεργοποίηση αιμοπεταλίων μέσω αλληλεπιδράσεων Spike/ACE2, προκαλώντας περαιτέρω θρόμβωση. Σε αυτή τη διαδικασία, μελέτες έδειξαν ότι η ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) εμπλέκεται στην επαγόμενη από τον SARS-CoV-2 ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, γεγονός που εξηγεί επίσης το φαινόμενο ότι η οδός σηματοδότησης MAPK των αιμοπεταλίων διεγείρεται σε ασθενείς με COVID-19. Από την άλλη πλευρά, η ιογενής λοίμωξη θα μπορούσε να προκαλέσει μια σειρά από φλεγμονώδεις αποκρίσεις και ανοσολογικές ουσίες που μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε υψηλή δραστηριότητα αιμοπεταλίων σε ασθενείς με COVID-19 (**Zhang S. et al , 2020**).

Στον COVID-19, ορισμένες από τις δυσρυθμισμένες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1β, IL-6 και IL-8) παίζουν παθολογικό ρόλο στην προώθηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και στην πρόκληση δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων. Για παράδειγμα, η IL-1β θα μπορούσε να ρυθμίσει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα της IL-1R1 που εκφράζεται στα αιμοπετάλια (**Ahmad, F. et al, 2021**).

Επιπλέον, άλλοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την παθογένεση του COVID-19 περιλαμβάνουν την υποξαιμία, την αυξημένη φλεγμονή, την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, την απόπτωση των αιμοπεταλίων και τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων (**Tang W.H.**

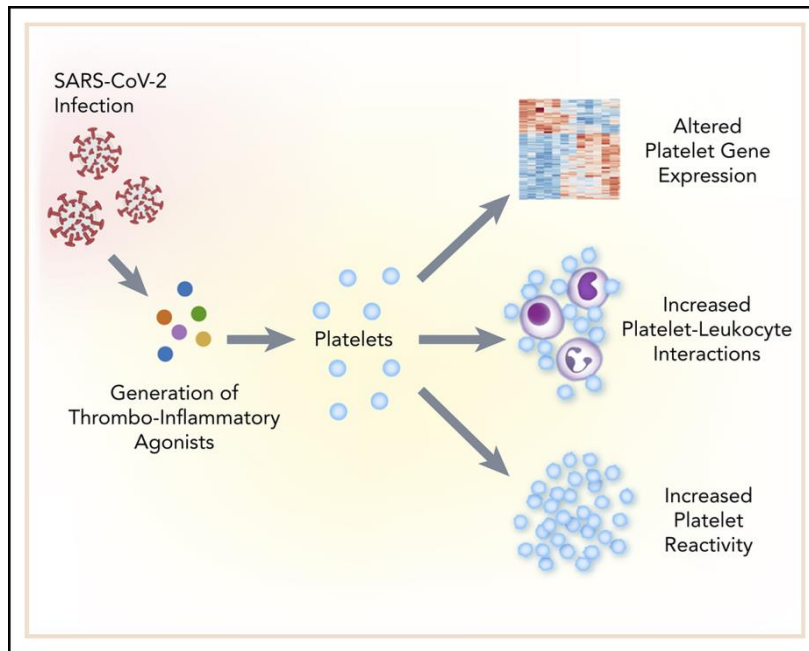
et al, 2014), που μπορεί να προάγουν περαιτέρω την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, οδηγώντας τελικά σε θρόμβωση.

Προηγούμενα άρθρα έχουν δείξει ότι η παθολογική φλεγμονή που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 προάγει την αυξημένη έκφραση της Ρ-σελεκτίνης και την απελευθέρωση του sCD40L, το οποίο μαζί με τη θρομβίνη προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Αυτό, με τη σειρά του, αυξάνει περαιτέρω τα επίπεδα θρομβίνης, ρ-σελεκτίνης και sCD40L, δημιουργώντας έναν βρόχο θετικής ανάδρασης που προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη θρόμβωση (**Ahmad F. et al, 2021**).

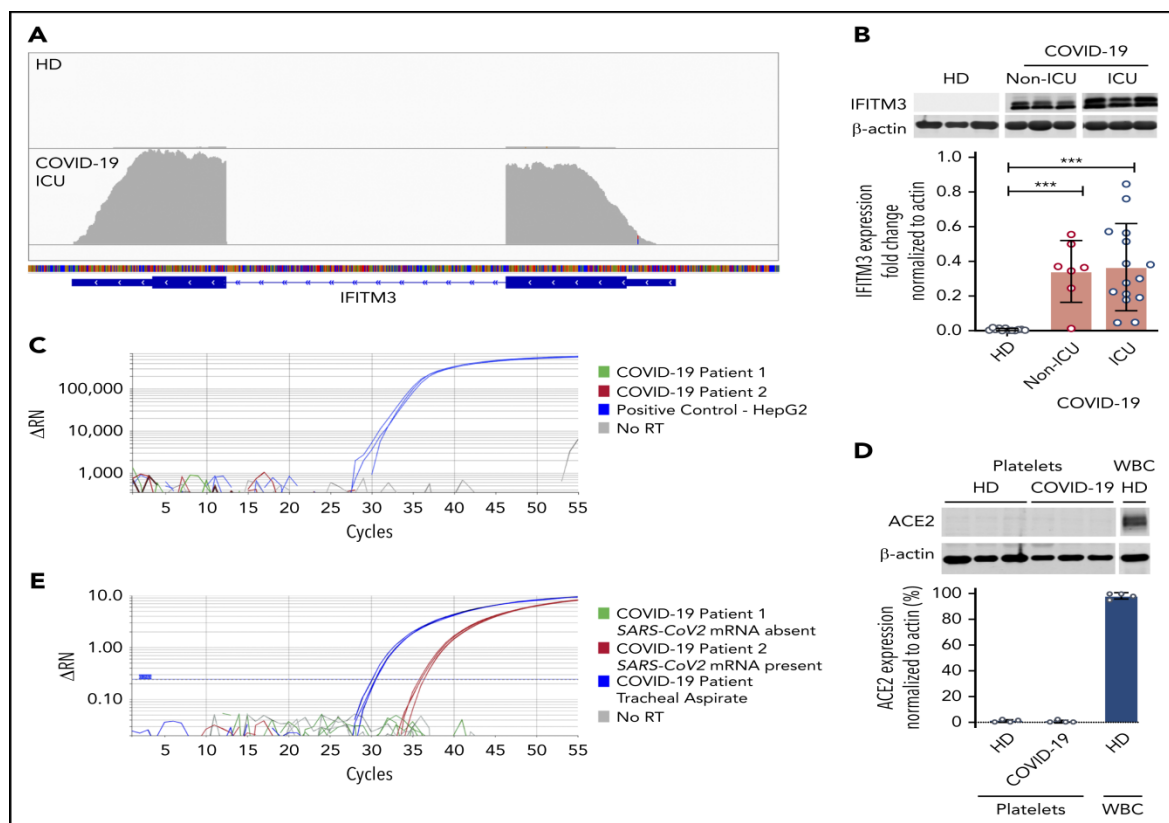
Εντός της ιογενούς μόλυνσης, τα αιμοπετάλια και τα έμφυτα ανοσοενεργά κύτταρα όπως τα PMN, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και τα συστατικά του συμπληρώματος αλληλεπιδρούν μέσω επιφανειακών υποδοχέων για να σχηματίσουν θρόμβους. Αυτή η αλληλεπίδραση προκαλεί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που οδηγεί σε αλλαγές σχήματος και την απελευθέρωση κόκκων που περιέχουν συνδιεγερτικά μόρια με την ικανότητα να ενεργοποιούν τα PMN και τα μακροφάγα. Τα CXCL4, CXCL12 και Ρ-σελεκτίνη ρυθμίζονται προς τα πάνω στους κόκκους αποθήκευσης των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων που εντείνουν την αλληλεπίδραση με άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού (**Jensen & Thomsen, 2012** , **Li et al, 2016**).

Έχει επίσης προταθεί ότι η αυξημένη έκφραση του TLR9 και η εμπλοκή του από νέους ενδογενείς συνδέτες μπορεί να προάγει την υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και τη θρόμβωση μέσω της ενεργοποίησης των μονοπατιών κινάσης 1 που σχετίζονται με την πρωτεϊνική κινάση Β (Akt/PKB) και τον υποδοχέα IL-1 (**Panigrahi et al, 2013**).

Για πρώτη φορά, **οι Manne et al, 2020** (εικόνα 5.2), έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική αλλαγή στο προφίλ έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται στην υπερ-ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με COVID-19. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορεί επίσης να αυξήσουν τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, η οποία τελικά πυροδοτεί την πηκτική απόκριση και διαταράσσει την ινωδόλυση. Εκτός από την ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ασκούν προφλεγμονώδη αποτελέσματα καθώς δρουν ως σημαντικές πηγές προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1β (**Rondina and GUO, 2019**).



ΕΙΚΟΝΑ 5.2: Έκφραση και λειτουργία του γονιδίου των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με COVID-19.. Bhanu Kanth Manne, et al., Blood, 2020



ΕΙΚΟΝΑ 5.3: Τα αιμοπετάλια από ασθενείς με COVID-19 εκφράζουν την αντιική πρωτεΐνη IFITM3 αλλά όχι τον υποδοχέα ACE2. (A) Ολοκληρωμένο Genome Viewer απεικονίζει την έκφραση του IFITM3 από το σύνολο δεδομένων RNA-seq. Εμφανίζεται ένας αντιπροσωπευτικός υγιής δότης και ασθενής με COVID-19. Το ύψος των ράβδων δείχνει το επίπεδο έκφρασης. (B) Ανοσοκηλίωση και πυκνομετρική ποσοτικοποίηση της έκφρασης IFITM3 και β-ακτίνης σε αιμοπετάλια που απομονώθηκαν από υγιείς δότες (n = 12) και ασθενείς με SARS-CoV-2 που δεν έχουν προσβληθεί από ΜΕΘ (n = 7) και ασθενείς με

COVID-19 (n = 14). (Γ) Η ανάλυση RT-PCR του ACE2 πραγματοποιήθηκε σε αιμοπετάλια από ασθενείς με COVID-19 (5 υγιείς δότες και 25 ασθενείς με COVID-19). Αντιπροσωπευτική ιχνηλάτηση από 2 ασθενείς με COVID-19 (πράσινο και κόκκινο). Τα κύτταρα HepG2 χρησίμευσαν ως θετικός έλεγχος (μπλε). Καμία ανάστροφη μεταγραφάση (RT) δεν χρησίμευσε ως αρνητικός έλεγχος (γκρι). Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν εις τριπλούν. (Δ) Ανοσοκλιδωση και πυκνομετρική ποσοτικοποίηση της έκφρασης του ACE2 και της β-ακτίνης σε αιμοπετάλια που απομονώθηκαν από υγιείς δότες και ασθενείς ΜΕΘ COVID-19 (n = 4). Τα λευκοκύτταρα (λευκά αιμοσφαίρια [WBC]) χρησίμευσαν ως θετικός έλεγχος. (Ε) Ανάλυση RT-PCR του γονιδίου SARS-CoV-2 N1 σε αιμοπετάλια από ασθενείς που δεν έχουν προσβληθεί από τη ΜΕΘ και τη ΜΕΘ από SARS-CoV-2 (n = 25). Αντιπροσωπευτική ανίχνευση από 1 ασθενή COVID-19 θετικό για παρουσία mRNA SARS-CoV-2 (κόκκινο) και 1 ασθενή με απουσία mRNA SARS-CoV-2 (πράσινο). Το mRNA που απομονώθηκε από αναρροφήσεις τραχειάς χρησίμευσε ως θετικός έλεγχος (μπλε). Καμία ανάστροφη μεταγραφάση δεν χρησίμευσε ως αρνητικός έλεγχος (γκρι). Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν εις τριπλούν. Μία ζώνη PCR στο σωστό μέγεθος παρατηρήθηκε στις τραχειακές αναρροφήσεις και στα θετικά δείγματα αιμοπεταλίων. Η ζώνη PCR στο δείγμα αιμοπεταλίων επιβεβαιώθηκε με προσδιορισμό αλληλουχίας Sanger ότι είναι το γονίδιο N1. *** $P < .001$. ΔRN, ένταση φθορισμού κανονική στην αρχική τιμή. Bhanu Kanth Manne, et al., Blood, 2020

5.1.1 ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ

Τα αποτελέσματα προηγούμενων επιδημικών εστιών έδειξαν έναν αριθμό αλλαγών στο προφίλ γονιδιακής έκφρασης των γονιδίων που σχετίζονται με προπηκτικά.

Τα μολυσμένα μονοπύρηνια κύτταρα σε λοίμωξη από SARS-CoV εκφράζουν εξαιρετικά το TLR9, το ινωδογόνο, τον παράγοντα II, τον παράγοντα III, τον παράγοντα X και τη θρομβοξάνη (TBXAS) (Ng et al, 2004). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παραγωγή θρομβοξάνης και η έκφραση του TLR-9 στα αιμοπετάλια θα μπορούσαν να προάγουν την ενεργοποίηση, τη συσσωμάτωση και την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων.

Οι Han et al 2008, πρότειναν ότι η πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (πρωτεΐνη N) του SARS-CoV-1 προκάλεσε μεταγραφή του γονιδίου της ανθρώπινης πρωτεΐνης-2 προθρομβινάσης τύπου ινωδογόνου, η οποία έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους σημαντικούς παράγοντες που συμβάλλουν σε μια προθρομβική κατάσταση σε αυτή τη μόλυνση. Η απορρύθμιση της οδού σηματοδότησης της ουροκινάσης και επίσης η μείωση των γονιδίων που εμπλέκονται σε αυτό το μονοπάτι μπορεί να διαδραματίσει βασικό ρόλο στην παθογένεση της πήξης που σχετίζεται με τον SARS-CoV, οδηγώντας σε θανατηφόρα λοίμωξη. Δεδομένης της μεγάλης ομοιότητας στο γονιδίωμα του SARS-CoV και του SARS-CoV-2 (Xu et al, 2020a), αναμένεται ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά τους θα πρέπει να είναι κατά κάποιον τρόπο τα ίδια. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αρκετές διαφορές όταν συγκρίνονται τα δεδομένα από αυτές τις λοιμώξεις μεταξύ τους.

5.2 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των συστατικών του συμπληρώματος και της πήξης οδηγεί σε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, κατάσταση υπερπηκτικότητας και επίσης φλεγμονή στην COVID-19. Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος C3 και C5 ασκούν προφλεγμονώδη και προθρομβωτική δράση. Με τη σειρά του, προκαλεί αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων που οδηγεί σε έκφραση TF και έκκριση vWF, αντίστοιχα (**Keragala et al, 2018**).

Το συμπλήρωμα περιλαμβάνει έναν καταρράκτη διεργασιών για τη διευκόλυνση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα (TF) και την επαγωγή ενός προθρομβωτικού φαινοτύπου, ο οποίος τελικά εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβωσης (**Wojta J., 2003**).

Πρώτον, το συμπλήρωμα μπορεί να ενισχύσει την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων/μονοκυττάρων και συμπληρωματικούς συντελεστές όπως τα αιμοπετάλια, που θα μπορούσαν να προάγουν τη θρομβωτική φλεγμονή, τη μικροαγγειακή θρόμβωση και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

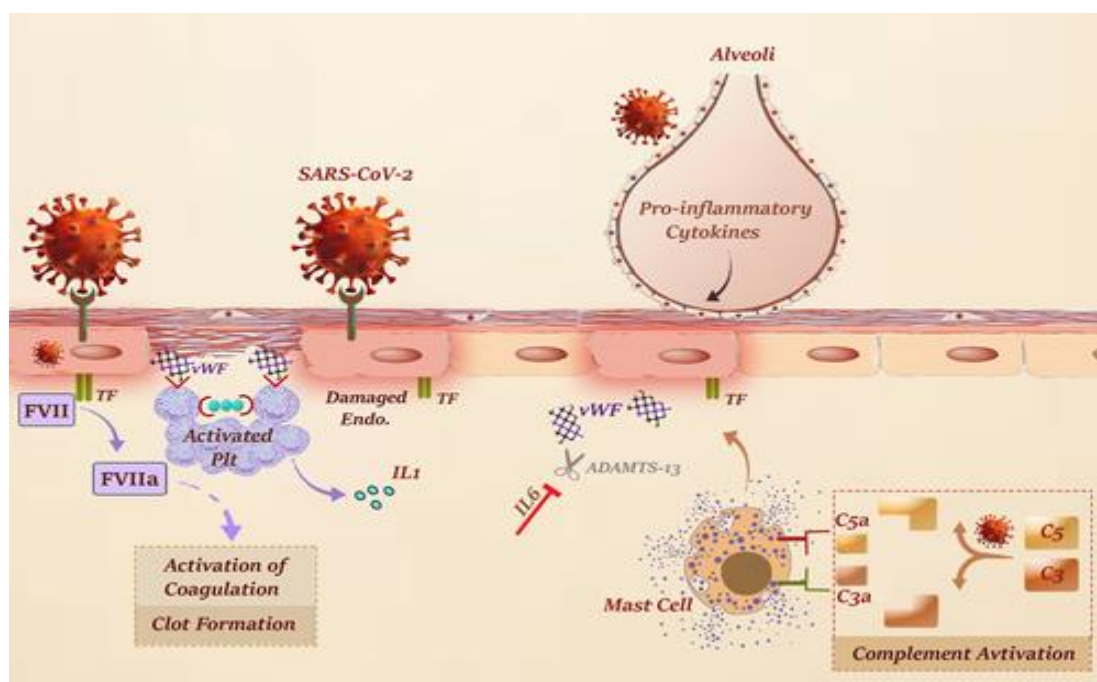
Κατά τη διαδικασία του COVID-19, μελέτες έχουν βρει ότι η ειδική IgM αυξάνεται κατά την οξεία φάση και η ειδική IgG αυξάνεται κατά τις επόμενες φάσεις, γεγονός που μπορεί να παράγει ανοσοσυμπλέγματα που οδηγούν σε φλεγμονή, πήξη και περαιτέρω ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος (**Azkur A.K., et al, 2020**).

Επιπλέον, όταν γίνει μόλυνση με SARS-CoV-2, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής για τη ρύθμιση μιας προφλεγμονώδους απόκρισης. Οι οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος περιλαμβάνουν την κλασική οδό, την εναλλακτική οδό και την οδό λεκτίνης, που οδηγούν στην παραγωγή των C3a και C5a. Με τη σειρά του, διεγείρει το σχηματισμό του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης C5b-9 (MAC) για τη στρατολόγηση ουδετερόφιλων, οδηγώντας τελικά σε φλεγμονή του ενδοθηλίου και την επαγωγή μιας προθρομβωτικής κατάστασης (**Fletcher-Sandersjö A.,2020**).

Η Φυσική Ανοσοσφαιρίνη M(IgM), αντισώματα που αναγνωρίζουν ιικά αντιγόνα ή νέα αντιγόνα που εκτίθενται σε κατεστραμμένους ιστούς ξενιστή ενεργοποιούν την κλασική οδό. Ιικά συστατικά όπως η πυρηνική πρωτεΐνη (N πρωτεΐνη) αλληλεπιδρούν άμεσα με τη λεκτίνη που δεσμεύει τη μαννόζη ως συνδεδεμένες πρωτεάσες 2 (MASP2) οδηγούν στην ενεργοποίηση της οδού της λεκτίνης που δεσμεύει τη μαννόζη. Συντρίμμια από κύτταρα που πεθαίνουν σε πολλαπλά ισχαιμικά όργανα πιθανόν να αποβάλλουν λιπίδια δεσμευμένα με μεμβράνες ως ρυθμιστικές πρωτεΐνες συμπληρώματος (DAF και CD59) και να χάσουν γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs) επιτρέποντας την συν-συμπλήρωση ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την προαγωγή της φλεγμονής. (**Gerotziapas et al, 2020**).

Επομένως, η κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ του συμπληρώματος και της προθρομβωτικής κατάστασης κατά τη διάρκεια του COVID-19 είναι χρήσιμη για τη θεραπεία θρομβωτικών ασθενειών συμπεριλαμβανομένης της φλεβικής θρόμβωσης.

Άλλα συστατικά του συστήματος συμπληρώματος όπως οι πρωτεΐνες MASP-1 και MASP-2 επιταχύνουν επίσης την πήξη αυξάνοντας τον σχηματισμό θρόμβων μέσω της μετατροπής του ινωδογόνου σε ινώδες και της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η εξέταση του δέρματος και του πνευμονικού ιστού σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 έδειξε σημαντικές εναποθέσεις τελικών συστατικών του συμπληρώματος στο μικροαγγειακό σύστημα, γεγονός που υπογράμμισε περαιτέρω τη συνεχή διέγερση του συστήματος του συμπληρώματος σε αυτή τη μόλυνση (Magro et al, 2020).



ΕΙΚΟΝΑ 5.4: Διασυνδέσεις μεταξύ της φλεγμονής και της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, των αιμοπεταλίων και του συμπληρώματος στην ηηκτική παθολογία που προκαλείται από τον COVID-19. Η ενεργοποίηση/βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων ενεργοποιείται μέσω πολλαπλών οδών, συμπεριλαμβανομένων των προφλεγμονωδών κυτοκινών, της NETosis, της υποξίας και της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν εξαιρετικά μεγάλα πολυμερή vWF τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν την προσκόλληση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Όχι μόνο τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εντείνουν τη φλεγμονή μέσω της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών, αλλά παρέχουν επίσης μια εκτεθειμένη επιφάνεια για τη συναρμολόγηση συμπλεγμάτων ενζύμου-συμπαράγοντα-υποστρώματος σε όλο τον καταρράκτη πήξης. Η διάσπαση των C3 και C5 προκαλεί επίσης αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων που οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του TF και βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων. COVID-19, ασθένεια κοροναϊού 2019; TF, ιστικός παράγοντας . Mahdi Kohansal Vajari, et al., 2021.

Σε μια μελέτη της θεραπείας με αντισυμπλήρωμα C5, οι **Diurno et al 2020**, ανέφεραν ότι το Eculizumab έχει αποδεκτή αποτελεσματικότητα στη θεραπεία ασθενών με COVID-19 με σοβαρή πνευμονία ή ARDS. Σε συμφωνία, οι Mastaglio et al. εξέτασε τον αναστολέα C3 AMY-101 για πρώτη φορά για τη θεραπεία ενός ασθενούς με σοβαρό ARDS λόγω πνευμονίας COVID-19. Εκτός από την ασφάλεια, ανέφεραν ότι η εφαρμογή του AMY-101 συνδυάστηκε με ευνοϊκά αποτελέσματα (**Mastaglio et al, 2020**).

Συνολικά, αυτές οι μελέτες υπογράμμισαν περαιτέρω τον σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο της ενεργοποίησης του συμπληρώματος στον COVID-19 και πρότειναν ότι η αναστολή αυτής της οδού μπορεί να επιφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα σε αυτή τη λοίμωξη, ιδιαίτερα για άτομα με σοβαρή κατάσταση. Μια σχηματική αναπαράσταση της επαγόμενης από τον COVID-19 πήξης λόγω των πολύπλοκων διασυνδέσεων μεταξύ της φλεγμονής και της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, των αιμοπεταλίων και του συμπληρώματος απεικονίζεται στην εικόνα 5.4.

5.3. ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΠΑΓΙΔΕΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ/NETS

Οι εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων είναι τρισδιάστατα πλέγματα που αποτελούνται από πυκνή χρωματίνη και αντιμικροβιακές πρωτεΐνες που προάγουν τη θρόμβωση του ανοσοποιητικού (**Middleton et al, 2020**).

Τα NETs αποτελούνται από πλέγμα ινών χρωματίνης, σωματίδια αντιμικροβιακών πεπτιδίων και ένζυμα που απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα για τον έλεγχο των λοιμώξεων (**Papayannopoulos et al, 2010**). Σε πρόσφατες εργασίες, η διήθηση ουδετερόφιλων ανιχνεύθηκε στα παθολογικά αποτελέσματα από την αυτοψία θανάτων από COVID-19 (**Fox S.E. et al, 2020**).

Επιπλέον, αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα βρέθηκε σε ασθενείς με σοβαρή και μη επιζήσασα COVID-19 (**Wang D.,2020**). Προηγούμενη έρευνα έχει δείξει ότι τα NETs μπορεί να είναι σημαντικοί δείκτες της σοβαρότητας της νόσου σε ασθενείς με COVID-19 και έχει τη δυνατότητα να είναι σημαντικός παράγοντας στη θρόμβωση του ανοσοποιητικού συστήματος COVID-19 (**ZuoY.et al, 2020**).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων-λευκών αιμοσφαιρίων είναι σημαντικές για την προώθηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και των ουδετερόφιλων. Μια μελέτη ανίχνευσε αυξημένα επίπεδα PF4 κατά τη διάρκεια της λοίμωξης COVID-19. Το PF4 απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια και συνδέεται με τα NETs, καθιστώντας τα ανθεκτικά στα ένζυμα DNA (**Gollomp K. et al, 2018**).

Υπενθυμίζεται εδώ, ότι η P-σελεκτίνη (CD62P) μεσολαβεί στη σύνδεση μεταξύ αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων δεσμεύοντας τον συνδέτη γλυκοπρωτεΐνης p-σελεκτίνης 1 (PSGL-1) στα ουδετερόφιλα για την προώθηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (**Yang J. et al, 1999**). Επιπλέον, η καθεψίνη G και η ουδετερόφιλη ελαστάση στα NETs θα μπορούσαν να ρυθμίσουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και επίσης να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια από τον ενεργοποιημένο από πρωτεάση υποδοχέα 4 για την προώθηση του σχηματισμού ινώδους. Η διάσπασή τους

έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa καθώς και την ενεργοποίηση ενζύμων του πλάσματος όπως οι παράγοντες πήξης X και V, οδηγώντας τελικά σε πλήρη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (**Faraday N. et al, 2013**).

Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια σύνδεση μεταξύ του λυσοφωσφατιδικού οξέος (LPA) και NETs. Το LPA είναι ένα βιοενεργό φωσφολιπίδιο από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και το ίδιο θα μπορούσε να προκαλέσει την παραγωγή NETs, ενεργοποιώντας περαιτέρω τα αιμοπετάλια για να δημιουργήσουν LPA. Αυτή η θετική ανάδραση μεταξύ LPA, NET και αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσει σε απορρυθμισμένη ανοσοθρομβωτική κατάσταση (**Savchenko A.S., 2014**).

5.4. ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου της φλεβικής θρόμβωσης, όχι μόνο ο ενδοθηλιακός τραυματισμός και ο σχηματισμός υπερπηκτικότητας, αλλά και η ανώμαλη ροή αίματος είναι σημαντικοί παράγοντες της φλεβικής θρόμβωσης.

Η στάση αίματος συνήθως εμφανίζεται ως αποτέλεσμα παρατεταμένης κατάκλισης, ακινητοποίησης, αυστηρής απομόνωσης και περιορισμένης φυσιοθεραπείας, ειδικά σε βαρέως και ηλικιωμένους πάσχοντες ασθενείς.

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από SARS-CoV-2, ασθενείς με συμπτώματα κόπωσης, υποξαιμίας) ή σοβαρές επιπλοκές (αναπνευστική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια ή συμμετοχή άλλων οργάνων) είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν φλεβική θρόμβωση επειδή έχουν περιορισμένη κίνηση. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) COVID-19, η ασθένεια μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην πνευμονική αρτηρία και αυξημένη πίεση της δεξιάς κοιλίας, οδηγώντας σε θρόμβωση της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας, ακολουθούμενη από φλεβική επιστροφή στην καρδιά με μειωμένη ροή αίματος, με αποτέλεσμα περιφερική φλεβική στάση (**Ackermann M. et al, 2020 , Edler et al, 2020**).

5.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Η υπερπηκτικότητα είναι συχνή αιματολογική βλάβη σε νοσηλεύομενους ασθενείς με COVID-19 και βασικός προγνωστικός παράγοντας επιδείνωσης της νόσου. Φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), και ιδιαίτερα η πνευμονική εμβολή (ΠΕ), είναι περισσότερο συχνή σε νοσηλεύομενους ασθενείς με COVID-19 ως διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), ενώ μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια και αποτελεί σημαντικό προγνωστικό του θανάτου. Ανοσοθρόμβωση με πνευμονική ενδαγγειακή πήξη (PIC) και αγγειακή σύγκλιση στη μικροκυκλοφορία των πνευμόνων είναι συχνά με ευρήματα που αναφέρθηκαν σε αυτοψίες ασθενών που πέθαναν από COVID-19. Εξίσου σημαντικό είναι ότι, οι ασθενείς με COVID-19 βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο για αρτηριακή θρόμβωση (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμία άκρων). Αντίστοιχα, η λοίμωξη COVID-19

είναι η νούμερο ένα συστηματική ασθένεια που περιλαμβάνει την πήξη του αίματος και τα αγγεία.

Ο όρος «ασθενείς με αγγειακή νόσο ή καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου» (VD-CVR) αναφέρεται σε ασθενείς με προσωπικό ιστορικό αρτηριοπάθειας ή αρτηριακής θρόμβωσης, συμπεριλαμβανομένων όσων είναι με ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού, ασθένεια καρωτίδος, στεφανιαία νόσο, PAD ή αρτηριακή θρόμβωση σπάνιας εντόπισης (δηλαδή θρόμβωση μεσεντέριας αρτηρίας) και ασθενείς με ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT), (ΠΕ), ή φλεβική θρόμβωση σπάνιας εντόπισης (δηλ., θρόμβος εγκεφαλικής φλέβας, θρόμβωση σπλαχνικής φλέβας, θρόμβωση άνω άκρου). (**Gerotziapas et al, 2020**).

5.6. ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΗ ΣΕ COVID-19 ΑΥΤΟΨΙΕΣ

Μια μεγάλη σειρά 80 αυτοψιών που έγιναν στο Αμβούργο έδειξε ότι η πιο συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς με COVID-19 είναι η πνευμονία, ακολουθούμενη από εμβολές στην πνευμονική αρτηρία συνδυαστικά.

Ο αποθανών είχε Καρδιαγγειακά νοσήματα (85%), πνευμονικές παθήσεις (55%), κεντρικό νευρικό σύστημα παθήσεις (35%), νεφρικές παθήσεις (34%), σακχαρώδης διαβήτης (21%), παχυσαρκία (21%), και συμπαγής ή αιματολογικός καρκίνος (16%).

Η επίπτωση της τεκμηριωμένης αυτοψίας VTE ήταν 42,5%. Η επίπτωση της ΠΕ ήταν 21%. Στο 10% των ασθενών, εντοπίστηκε θανατηφόρος κεραυνοβόλος εμβολή πνευμονικής αρτηρίας, ενώ περιφερική ΠΕ βρέθηκε σε άλλο 11% των θανόντων. Όλες οι περιπτώσεις με ΠΕ είχαν επίσης DVT. Σε επιπλέον 19% των περιπτώσεων, η DVT τεκμηριώθηκε χωρίς ΠΕ.

Σε 15 περιπτώσεις έδειξε θρόμβους στο προστατικό φλεβικό πλέγμα και στις φλέβες του οισοφάγου σε μία περίπτωση. 10 από τους 26 ασθενείς (38%) που πέθαναν στο σπίτι είχαν VTE που δείχνει ότι ο κίνδυνος ΦΘΕ δεν καθορίζεται μόνο από νοσηλεία αλλά κυρίως από λοίμωξη SARS-CoV-2 και την Σοβαρότητα COVID-19. Μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση του ιστολογικού σε πνευμονικές βλάβες που αναφέρθηκαν στις αυτοψικές μελέτες σε ασθενείς με COVID-19 επιβεβαιώνει τη σημασία της VTE μαζί με DAD, PIC και ενδοθηλίτιδα στην διαδικασία επιδείνωσης της νόσου. Οι πνευμονικές παθολογικές αλλαγές του θανατηφόρου COVID-19 είναι διάχυτη φατνιακή βλάβη (DAD), συνοδευόμενη από θρομβωμένα μικρά αγγεία με τριχοειδείς υαλώδεις θρόμβους, ενδαγγειακών μικτών θρόμβων και σημαντικών συσχετισμένων αιμορραγιών (**Gerotziapas et al, 2020**).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΡΟΓΝΩΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

(..... η χρήση του μοντέλου Carpinì, του μοντέλου της Πάντοβα και του μοντέλου IMPROVE και άλλων μπορούν να ληφθούν υπόψη για την αξιολόγηση)

Δεδομένου ότι η θρομβοπενία είναι μία από τις κύριες αιματολογικές εκδηλώσεις στις ιογενείς λοιμώξεις δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενους β-κορωνοϊούς μπορεί να εμφανίσουν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (**Giannis et al, 2020**) και COVID-19. Η άμεση εισβολή των κυττάρων του μυελού των οστών από τον ιό, η καταστροφή των αιμοπεταλίων από το ενεργοποιημένο ανοσοποιητικό σύστημα και η συσσώρευση αιμοπεταλίων στους πνεύμονες ήταν ύποπτοι ως πιθανοί μηχανισμοί. Άλλες μελέτες σχετικά με την έξαρση του SARS-CoV πρότειναν επίσης ότι η θρομβοπενία θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.

Σε συστήματα βαθμολόγησης όπως το Acute Physiology, το Simplified Acute Physiology Score II, το Multiple Organ Dysfunction Score και το Chronic Health Evaluation II η θρομβοπενία δρα ως δείκτης σοβαρής νόσου. Ως αποτέλεσμα, ο αριθμός των αιμοπεταλίων χρησιμοποιείται από αυτά τα συστήματα για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της νόσου. καθώς και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, τον αριθμό των λεμφοκυττάρων την IL-6 και τη φερριτίνη ορού. Οι σοβαρές περιπτώσεις COVID-19, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μη σοβαρές, παρουσιάζουν πιο συχνά μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων. Θρομβοπενία εντοπίστηκε σε έως και 57,7% των σοβαρών περιπτώσεων ασθενών με COVID-19 σε σύγκριση με το 31,6% των ασθενών με την ηπιότερη μορφή της νόσου (αναλογία πιθανοτήτων: 2,96, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 2,07–4,22) (**Lippi, Plebani & Henry, 2020**).

Μια πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη σε 383 ασθενείς με COVID-19, από τους οποίους 49 (12,8%) αντιμετώπισαν θάνατο και 334 (87,2%) έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο, ανέφερε τη θρομβοπενία ως προγνωστικό παράγοντα ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας ($p < 0,05$) και σημείωσε ότι η αύξηση του αριθμού αιμοπεταλίων ανά $50 \times 10^9/L$ μείωσε την πιθανότητα θανάτου κατά 40% (αναλογία κινδύνου: 0,60, 95% CI: 0,43, 0,84) (**Liu et al, 2020c**). Τέλος, ενώ οι περισσότερες από τις αναφορές σχετικά με τον αριθμό των αιμοπεταλίων αποκάλυψαν ότι οι περιπτώσεις COVID-19 παρουσίασαν θρομβοπενία (**Chen et al, 2020b**), όπου εντόπισαν θρομβοκυττάρωση σε μια μειοψηφία ασθενών. Αν και δεν είναι ακόμη σαφές πώς μπορεί να εμφανιστεί θρομβοκυττάρωση σε αυτή τη μόλυνση, ένας από τους κύριους ύποπτους είναι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1β και η IL-6.

Σε μια μελέτη 183 ασθενών με COVID-19, PT, aPTT, αντιθρομβίνη, ινωδογόνο, D-διμερές, FDP ποσοτικοποιήθηκαν διαδοχικά κατά τη διάρκεια νοσηλείας 2 εβδομάδων. Ενώ οι PT και aPTT ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι στην ομάδα που δεν επιβίωσε σε σύγκριση με τους επιζώντες, τα επίπεδα ινωδογόνου και αντιθρομβίνης μειώθηκαν απότομα κατά την εισαγωγή. Με την καθυστερημένη νοσηλεία σε όλα τα αποθανόντα άτομα, το D-dimer και το

FDP - που είναι η εκδήλωση της ενεργοποίησης της πήξης, της διαταραχής της παραγωγής θρομβίνης, των ελαττωματικών φυσικών αντιπηκτικών και της ινωδόλυσης - αυξήθηκαν σημαντικά (Tang et al, 2020d). Σύμφωνα με πρόσφατες αναφορές, παρατεταμένα επίπεδα PT, aPTT και αυξημένα επίπεδα D-Dimer είναι πιθανό να συμβαίνουν σε μέτρια έως σοβαρή μορφή ασθενών με COVID-19

Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης από τους **Bashash et al 2020d**, δήλωσαν ότι ενώ η μέση τιμή του D-dimer ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σοβαρούς ασθενείς σε σύγκριση με μη σοβαρές περιπτώσεις ($\chi^2 = 6,34, p = 0,01$), η μεταβολή της PT και της aPTT δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($\chi^2 = 2,69, p = .1, \chi^2 = 0,01, p = 0,94$, αντίστοιχα) Αυτά τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με την ανάλυση συγκρισιμότητας των παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων 17 μελετών που ανέφεραν ότι το D-dimer, η ηλικία, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP, η λευκωματίνη, η θερμοκρασία του σώματος, η βαθμολογία αξιολόγησης της διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων και ο διαβήτης ως οι πιο σχετικοί παράγοντες με τη σοβαρότητα στην COVID-19 (Rod et al., 2020).

Πίνακας 6.1: Βαθμολογία αιμορραγίας, αποτελέσματα και ηλικία ασθενών με COVID-19 με υψηλό και χαμηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σύμφωνα με τη βαθμολογία πρόβλεψης της Πάντοβα

		Βαθμολογία πρόβλεψης Πάντοβα <4 (n=619)	Βαθμολογία πρόβλεψης Πάντοβα ≥4 (n=407)	Ή (95% CI) *	τιμή p *
Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας†		7 (1%)	44 (11%)	8,51 (3,74–19,35)	<0·0001
Εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας		5 (1%)	47 (12%)	12,82 (5,00–32,91)	<0·0001
Μηχανικός εξαερισμός		6 (1%)	57 (14%)	13·17 (5·56–31·19)	<0·0001
Θνησιμότητα		0 (0%)	14 (3%)	-	-
Ηλικία		42 (33–55)	52 (40–64)	-	<0·0001
	≥70‡	19 (3%) από 559	56 (15%) από 384	4,85 (2,83–8,31)	<0·0001

Τα δεδομένα είναι n (%) ή διάμεσος (IQR).

* Προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία.

† Ο κίνδυνος αιμορραγίας αξιολογήθηκε σύμφωνα με προηγούμενη μελέτη. 7

‡ Επιλέχθηκε ένα όριο 70 ετών με βάση τη βαθμολογία πρόβλεψης της Πάντοβα και τα δεδομένα ηλικίας δεν ήταν διαθέσιμα για όλους τους ασθενείς.

Laura De Michieli et al, 2021

Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής αξιολογήθηκε κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο μέσω της βαθμολογίας πρόβλεψης της Πάντοβας. Από τους 1026 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν, οι 407 (40%) θεωρήθηκαν ως υψηλού κινδύνου με βάση τη βαθμολογία 4 ή περισσότερο. Οι υπόλοιποι ασθενείς ορίστηκαν ως χαμηλού κινδύνου. Ο κίνδυνος αιμορραγίας αξιολογήθηκε σύμφωνα με δημοσιευμένη έρευνα, με ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου εάν είχαν δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (ηλικίας 40

ετών και άνω, ηπατική ανεπάρκεια (διεθνώς >1,5), σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 30 mL/min ανά m²), εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας ή στη μονάδα στεφανιαίας θεραπείας, είχαν κεντρικό φλεβικό καθετήρα, είχαν διαγνωστεί με ρευματική νόσο ή ενεργό καρκίνο ή ήταν άνδρες ή είχαν έναν από τους τρεις κύριους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αιμορραγία: ενεργό γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, αιμορραγία 3 μήνες πριν από την εισαγωγή ή αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 50 × 10⁹/ΜΕΓΑΛΟ.

Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, να είχαν εισαχθεί στη μονάδα εντατικής θεραπείας, να είχαν υποβληθεί σε μηχανικό αερισμό και να είχαν πεθάνει ως αποτέλεσμα του COVID-19 ή Επιπλοκές COVID-19, όπως η φλεβική θρομβοεμβολή, σε σχέση με ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (πίνακας 6.1).

Αν και δεν έγινε γνωστός ο αριθμός των ασθενών με COVID-19 που είχαν φλεβική θρομβοεμβολή σε αυτήν την κοόρτη, το 40% των ασθενών είχε υψηλό κίνδυνο και εκτιμάται ότι το 11% των ασθενών υψηλού κινδύνου συνεχίζουν να αναπτύσσουν φλεβική θρομβοεμβολή χωρίς προφύλαξη.

Τα περισσότερα συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής μπορούν να προληφθούν με κατάλληλη προφύλαξη, ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, μόνο δέκα (7%) από τους 140 ασθενείς για τους οποίους ήταν διαθέσιμα δεδομένα αντιπηκτικής αγωγής στην κοόρτη μας είχαν λάβει αντιπηκτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (εννέα έλαβαν ηπαρίνη και ένα rivaroxaban) - χαμηλότερο ποσοστό από το ποσοστό των ασθενών με υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι η προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολή δεν ήταν επαρκής σε αυτή την ομάδα ασθενών με COVID-19. Ο εντοπισμός ασθενών με COVID-19 με υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και η παροχή κατάλληλης προφύλαξης είναι επομένως σημαντική.

Τα αντιπηκτικά φάρμακα αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολή. Ωστόσο, μεταξύ των ασθενών με COVID-19 σε υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε αυτήν την κοόρτη, 44 (11%) από τους 407 είχαν επίσης υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Για αυτούς τους ασθενείς, η δόση και η διάρκεια των αντιπηκτικών θα πρέπει να προσαρμόζονται και οι μηχανικές συμπίεσεις όπως οι ελαστικές κάλτσες συμπίεσης ή η διαλείπουσα πνευματική συμπίεση έχουν σύσταση. Οι ασθενείς με COVID-19 μπορεί να αναπτύξουν γρήγορα σοβαρή ή κρίσιμη νόσο, προκαλώντας μια σειρά από επιπλοκές όπως νεφρική ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια ή ηπατική δυσλειτουργία, που μπορεί να επηρεάσει τόσο τη φλεβική θρομβοεμβολή όσο και την αιμορραγική κατάσταση. Επομένως, η τακτική αξιολόγηση των κινδύνων φλεβικής θρομβοεμβολής και αιμορραγίας είναι απαραίτητη. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με COVID-19 και υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής είχαν χειρότερη έκβαση από ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο, υποδηλώνοντας ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν αυξημένη προσοχή σε περίπτωση ταχείας επιδείνωσης (**Wang T. et al, 2020**).

Πράγματι, έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνεται, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια του COVID-19 (**Ackermann et al, 2020**).

Για παράδειγμα, οι **Litjos et al 2020**, ανέφεραν ότι 26 ασθενείς με μέση ηλικία 68 ετών που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ και χρειάζονταν μηχανικό αερισμό, 6 από αυτούς (23%) ανέπτυξαν πνευμονική εμβολή ακόμη και αν και υποβλήθηκαν σε προφυλακτική ή θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή. Ως εκ τούτου, μια υψηλή συχνότητα θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με COVID-19 εμφανίζεται μερικές φορές ακόμη και όταν χορηγήθηκε θρομβοπροφύλαξη.

Οι περισσότεροι ηλικιωμένοι ασθενείς με COVID-19 έχουν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου και D-διμερούς. Τόσο το D-διμερές όσο και το προϊόν αποδόμησης του ινώδους (FDP) ήταν σημαντικά υψηλότερα σε περιπτώσεις θανάτου από ό,τι σε επιζώντες, και η PT και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) ήταν μεγαλύτεροι σε νεκρούς ασθενείς (**Tang et al, 2020b**).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ VTE

Η υψηλή εμφάνιση φλεβικού θρόμβου που παρατηρείται σε ασθενείς με βαριά νόσο COVID-19 έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον για μεθόδους προφύλαξης και θεραπείας της φλεβικής θρόμβωσης για ασθενείς με COVID-19.

Από αυτή την άποψη, σύμφωνα με τον μηχανισμό της φλεβικής θρόμβωσης και τα χαρακτηριστικά της τριάδας του Virchow, υπάρχει μια σειρά προφυλακτικών και θεραπευτικών φαρμάκων που περιλαμβάνουν αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και άλλα σχετικά φάρμακα, και περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω. Επιπλέον, από τις 28 Αυγούστου 2021, δημοσιεύτηκαν 20 μελέτες κλινικών δοκιμών από τη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov, με επίκεντρο τις παρεμβάσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία της ΦΘΕ σε ασθενείς με COVID-19. Αυτές οι δοκιμές διερευνούν διαφορετικές δόσεις ηπαρίνης και ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, διαφορετικές δόσεις αναστολέων αιμοπεταλίων και άλλα φάρμακα.

7.1 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) συνιστάται ως προφυλακτική αντιθρομβωτική θεραπεία. Αυτό έχει εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή και την Επιτροπή Τυποποίησης για την Πήξη της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση (SCC-ISTH). Έχουν το πλεονέκτημα ότι έχουν σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής, είναι εύκολο να χορηγηθούν (IV ή υποδόρια) και έχουν λιγότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις από τα του στόματος αντιπηκτικά. Εάν η φαρμακολογική προφύλαξη αντενδείκνυται, το SCC-ISTH συνιστά να ληφθεί υπόψη μια μηχανική προσέγγιση για την θρομβοπροφύλαξη (**Spyropoulos A.C. et al, 2020**).

Η εφαρμογή της ηπαρίνης έχει πολλά οφέλη, όχι μόνο την αντιπηκτική δράση, αλλά και μια ποικιλία άλλων επιδράσεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ηπαρίνη έχει ορισμένες προστατευτικές επιδράσεις στα ενδοθηλιακά κύτταρα εκτός ίσως, από τις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της σε ασθενείς με COVID-19 και μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη σε μια αντιική επίδραση για τη μόλυνση από κορωνοϊό (**Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber, 2017, Barrett et al, 2020**).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) είναι μεγάλης σημασίας για τη θεραπεία μετά το εξιτήριο, καθώς οι ασθενείς διατρέχουν επίσης κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής, έως και 90 ημέρες μετά τη νοσηλεία. Επομένως, η ευαισθησία στη ΦΘΝ πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στη μόλυνση του SARS-CoV-2. Το SCC-ISTH συνιστά την εξέταση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ή εγκεκριμένων από τον FDA προφυλακτικών αντιπηκτικών μετά την έξοδο (rivaroxaban και betrixaban) (**Thachil J., 2020**).

Αν και η θεραπεία με ηπαρίνη αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενών με COVID-19, τα πρόσθετα αποτελέσματά της δεν πρέπει να αγνοηθούν. Για παράδειγμα, η επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT) είναι μια σοβαρή προθρομβωτική διαταραχή που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι της ηπαρίνης, καθώς θα μπορούσε να σχηματίσει συμπλοκή με τον παράγοντα αιμοπεταλίων 4 (PF4). Αυτή η δέσμευση θα μπορούσε να προκαλέσει αντισώματα αντι-PF4/ηπαρίνης IgG, τα οποία μπορεί να διεγείρουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε προθρομβωτικό σύνδρομο (**Warkentin T.E., 2019**).

Επομένως, η παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο των αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης, μαζί με κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν HIT, είναι πολύ σημαντική για την επιλογή και την εφαρμογή της ηπαρίνης. Επιπλέον, είναι αξιοσημείωτο ότι η πλειονότητα των θρομβωτικών επεισοδίων συνέβη σε σοβαρούς ασθενείς, επειδή οι βαρέως ασθενείς που πάσχουν έχουν περισσότερους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση. Για παράδειγμα, μια μελέτη στη Νέα Υόρκη ανέφερε σημαντικά υψηλότερα οφέλη της αντιπηκτικής θεραπείας σε βαριά άρρωστους ασθενείς, όπως αυτοί που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό, με μείωση της θνησιμότητας κατά 33,6 τοις εκατό

(Paranjpe I. et al, 2020). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή της αντιπηκτικής θεραπείας σε σοβαρούς ασθενείς.

Η άμεση από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικών (DOACs) χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με COVID-19 που χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, τα από του στόματος αντιπηκτικά δεν χορηγούνται συστηματικά σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, καθώς τα DOAC μπορεί να αλληλεπιδράσουν με πολλούς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και ορισμένα αντιβιοτικά, επηρεάζοντας την αποτελεσματικότητα φαρμάκων όπως το tocilizumab, lopinavir και ritonavir. Επιπλέον, με βάση τις αντενδείξεις για τη χρήση τους, η παρεμποδισμένη απέκκριση των DOACS σε ασθενείς με νεφρική βλάβη μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο αιμορραγίας. Επομένως, πρέπει να δοθεί προσοχή στη χρήση τους (Testa S. et al, 2020, Thachil J. et al, 2020).

7.2 ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

Αρκετοί αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της τироφιβάνης, της διπυριδαμόλης και της ναφαμοστάτης, έχουν επίσης λάβει προσοχή στη θεραπεία επιπλοκών σε ασθενείς με COVID-19.

Υπάρχουν συνεχείς κλινικές δοκιμές για την επαλήθευση της αντιθρομβωτικής τους αποτελεσματικότητας. Για το tirofiban, μια μελέτη φάσης IIb μεμονωμένου κέντρου, ελέγχου περίπτωσης διεξήχθη στο νοσοκομείο L. Sacco στο Μιλάνο, Λομβαρδία, Ιταλία. Βρήκαν ότι ο αντιαιμοπεταλικός παράγοντας (tirofiban) μπορεί να βελτιώσει αποτελεσματικά την αναλογία αερισμού/διάχυσης σε ασθενείς με COVID-19 και κρίσιμη αναπνευστική ανεπάρκεια, επηρεάζοντας πιθανώς την πρόληψη της θρόμβωσης λόγω παρέμβασης στη λειτουργία των μεγακαρυοκυττάρων και στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων (Viecca M. et al, 2020).

Όσον αφορά τη διπυριδαμόλη, πρόσφατη εργασία ανέφερε ότι ήταν σε θέση να βελτιώσει την κλινική εικόνα σε σοβαρό COVID-19 (Liu X. et al, 2020).

Τέλος, η ναφαμοστάτη χρησιμοποιείται για παγκρεατίτιδα, DIC και αιμοκάθαρση στην Ιαπωνία για περισσότερα από 30 χρόνια. Η ναφαμοστάτη είναι αναστολέας της σύνθεσης πρωτεασών σερίνης (θρομβίνη, πλασμινάση και θρυψίνη) με αντιική, αντιφλεγμονώδη και αντιπηκτική δράση με συνεχή αξιολόγηση (Asakura H., Ogawa H., 2020). Σε αντίθεση με την ηπαρίνη, το nafamostat δεν προκαλεί αιμορραγικές παρενέργειες ακόμη και σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για DIC. Αυτό το σημαντικό πλεονέκτημα οφείλεται στην ισχυρή αντι-ινωδολυτική δράση της ναφαμοστάτης (Aoyama T. et al, 1984). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι αναστέλλει το TMPRSS-2, το οποίο δείχνει σημαντικό ρόλο κατά την πορεία του COVID-19. Το Nafamostat υπόσχεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη λύση για την COVID-19, που χαρακτηρίζεται από υπερπηκτικότητα και ενισχυμένη ινωδολύση της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΝ).

7.3. ΆΛΛΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Πρόσφατα, η σταθεροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει σαφώς αναγνωριστεί ως θεραπευτικός στόχος για το COVID-19. Το Adrecizumab (HAM8101) είναι ένα αντίσωμα κατά της αδρενομεδουλλίνης (anti-ADM) που στοχεύει την αγγειακή και τριχοειδική διαρροή στη σήψη και τη φλεγμονή και τελικά σταθεροποιεί και διατηρεί τη λειτουργία του ενδοθηλιακού φραγμού (Karakas M. et al, 2020).

Επιπλέον, το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκίνης είναι μια από τις πιο ανησυχητικές επιπλοκές της λοίμωξης από τον ιό COVID-19 και οι παράγοντες που την στοχεύουν, μπορεί να επιβεβαιώσουν το ρόλο τους στη θεραπεία. Μεταξύ αυτών, η τοσιλιζουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), έχει βρεθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα και τις νοσηλείες στη ΜΕΘ, καθώς και τον βαθμό συστηματικής φλεγμονής. Το πιο ενδιαφέρον είναι ότι έχει αποδειχθεί ότι η τοφασιτινίμπη θα μπορούσε να εμποδίσει τις οδούς αρκετών σημαντικών αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (IL 2, 4, 7, 9, 15 και 21), ενώ δεν αναστέλλει την οδό σηματοδότησης της IL10 (βασικός αντι-φλεγμονώδης παράγοντας) (Masiá M. et al, 2020).

Επίσης, μελέτες προτείνουν ότι η αναστολή της υψηλής δραστηριότητας των αιμοπεταλίων μέσω της εφαρμογής ανασυνδυασμένης ανθρώπινης πρωτεΐνης ACE-2 και μονοκλωνικών αντισωμάτων anti-Spike μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την αναστολή της VTE σε ασθενείς με COVID-19 (Zhang S. et al, 2020).

Στον COVID-19, δεδομένου του άμεσου ρόλου των NETs στην ανοσοθρόμβωση, ο αποκλεισμός τους μπορεί να είναι χρήσιμος για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών. Με την τρέχουσα πρόοδο της έρευνας, οι νέοι ανεπτυγμένοι αναστολείς NETosis, συμπεριλαμβανομένων των Lonodelestat, Alvelestat, CHF6333 και Elafin (Barnes B.J. et al, 2020) μπορεί να αποτελούν θεραπευτικές επιλογές για τη θρομβωτική COVID-19.

Με βάση τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα της COVID-19, παρατηρήθηκε διακοπή της ινωδολύσης σε σοβαρά νοσούντες ασθενείς και έχει παρατηρηθεί αυξημένη εμφάνιση ΦΘΝ σε ασθενείς με σοβαρές ανωμαλίες θρομβόλυσης (Wright F. et al, 2020). Επομένως, οι ινωδολυτικοί παράγοντες αξιολογούνται λόγω της πιθανής θεραπευτικής τους λειτουργίας στην COVID-19.

Τέλος, προς το παρόν, δύο εγκεκριμένοι από τον FDA αναστολείς συμπληρώματος (eculizumab, ravulizumab) που μπορούν να συνδυαστούν με το C5 και να αναστέλλουν τη διάσπαση με C5a και C5b καταστέλλουν την παραγωγή MAC (Diurno F. et al, 2020, McEneny-King et al, 2021).

7.4 ΛΟΙΠΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

1. Η προφύλαξη από ΦΘΕ θα πρέπει να τροποποιείται σε ασθενείς με υπερβολικό βάρος (βάρος κάτω 40 kg ή πάνω από 100 kg),

2. σοβαρή θρομβοπενία (κάτω από $50 \times 10^9 / l$) ή

3. σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

4. Αντιθρομβωτική προφύλαξη σε ασθενείς σε μονάδες ΜΕΘ και τμήματα αναισθησιολογίας και εντατικής ιατρικής. Συνιστάται συνεπής προφύλαξη με χρήση UFH ή LMWH σε μεσαίες δόσεις, με το LMWH να είναι το προτιμώμενο φάρμακο. Μην ξεχνάτε την αυστηρή αξιολόγηση - κίνδυνος αιμορραγίας.

5. Σε ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$, είναι απαραίτητο να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης κατά 50%.

6. Για ακινητοποιημένους ασθενείς σε τεχνητό αερισμό των πνευμόνων, συνιστάται πλήρης θεραπευτική δόση LMWH που προσαρμόζεται ανάλογα με το βάρος του ασθενούς. Προσδιορισμός ισχύος με χρήση αντι-Χα

7. Συνιστάται ο συνδυασμός της φαρμακολογικής προφύλαξης με μηχανικές μεθόδους.

8. Σε επιλεγμένους κρίσιμους ασθενείς (π.χ. νέες θρομβωτικές εκδηλώσεις με ενεργό θρομβοπροφύλαξη LMWH ή UFH, με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο με τριπλή θετικότητα...) η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση=κίνδυνος αιμορραγίας. Εάν είναι απαραίτητος συνδυασμός με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, συνιστάται έλεγχος της δράσης αντι-Χα.

9. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΞΟΔΟ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

α.) Η προφύλαξη από ΦΘΕ μετά την έξοδο από το νοσοκομείο γενικά δεν συνιστάται.

β.) LMWH δόση ως θρομβοπροφύλαξη (ή άμεσο από του στόματος αντιπηκτικό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΦΘΕ ακόμα και μετά την έξοδο, ή σε κατ' οίκον φροντίδα για 14 ημέρες.

10. Ο κίνδυνος μπορεί να εκτιμηθεί με χρήση του συστήματος βαθμολόγησης IMPROVE (Πίνακ. 7.1) και/ή το σύστημα CAPRINI (Πίνακ. 7.2).

ΜΟΝΤΕΛΟ	IMPROVE
ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΚΟΡ
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ VTE	3
ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	2
ΠΑΡΑΛΥΣΗ ΚΑΤΩ ΜΕΛΟΥΣ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ	2
ΚΑΡΚΙΝΟΣ(ΕΝΕΡΓΟΣ)	2
ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΗΣΗ > 7 ΗΜΕΡΕΣ	1
ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΣΤΗ ΜΕΘ	1
ΗΛΙΚΙΑ > 60 ΕΤΩΝ	1

Πίνακας 7.1: ΒΕΛΤΙΩΣΗ βαθμολογίας VTE. Η σύσταση ισχύει για την ομάδα ασθενών με βαθμολογία ≥ 4 , θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με βαθμολογία πάνω από 2 με ταυτόχρονα αυξημένα τα D-διμερή.

Paper: Slovak society of Hemostasis and Thrombosis

PODPORÚČANIE ANTITROMBOTICKEJ PROFYLAXIE U PACIENTOV S COVID-19.

Πίνακας 7.2. Modified Caprini risk model

Each of the following risk factors represents 1 point:

Age 41 - 59 years
Minor surgery planned
History of previous major surgery <1 month)
Varicose veins
History of inflammatory bowel disease
Swollen legs (current)
Obesity (BMI >30 kg/m²)
Acute myocardial infarction (<1 month)
Congestive heart failure (<1 month)
Sepsis (<1 month)
Serious lung disease incl. pneumonia (<1 month)
Abnormal pulmonary function (COPD
Medical patient currently on bed rest
Leg plaster cast or brace
Central venous access

Each of the following risk factors represents 2 points:

Age 60 - 74 years
Major surgery (>60 minutes)
Arthroscopic surgery (>60 minutes)
Laparoscopic surgery (>60 minutes)
Previous malignancy
Morbid obesity (BMI >40 kg/m²)

Each of the following risk factors represents 3 points:

Age ≥75 years
Major surgery lasting 2 - 3 hours
BMI >50 kg/m² (venous stasis syndrome)
History of SVT, DVT/PE
Family history of DVT/PE
Present cancer or chemotherapy
Congenital thrombophilia
Positive factor V Leiden
Positive prothrombin 20210A
Elevated serum homocysteine
Acquired thrombophilia
Positive lupus anticoagulant
Elevated anticardiolipin antibodies
HIT

Other thrombophilia

Each of the following risk factors represents 5 points:

Elective major lower extremity arthroplasty
Hip, pelvis or leg fracture (<1 month)
Stroke (<1 month)
Multiple trauma (<1 month)
Acute spinal cord injury (paralysis) (< Major surgery >3 hours

For women only (each risk factor represents 1 point):

Oral contraceptives or HRT
Pregnancy or postpartum (<1 month)
History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion (≥3),
premature birth with toxemia or growth-restricted infant

BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; SVT = superficial venous thrombosis; DVT/PE = deep-vein thrombosis/pulmonary embolism; HIT = heparin- induced thrombocytopenia; HRT = hormone replacement therapy. ΠΗΓΗ: B F Jacobson, et al, 2014, The Use of VTE prophylaxis in relation to patient risk profiling (TUNE-IN) Wave 2 study . ΠΗΓΗ: RESEARCH DOI:10.7196/SAMJ.8456

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΤΗΣ COVID-19

Η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών και επακόλουθης δυσλειτουργίας οργάνων είναι συχνή στην COVID-19 (Zhou et al, 2020a).

Στην πραγματικότητα, οι υπερφλεγμονώδεις αντιδράσεις λόγω συστηματικής λοίμωξης συνδέονται αυστηρά με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επηρεάζουν κυρίως τόσο το φλεβικό όσο και το αρτηριακό αγγειακό σύστημα σε ασθενείς με COVID-19. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) στην COVID-19 είναι υπαρκτός και αναδυόμενος. Το προηγούμενο ιστορικό VTE (πίνακας) και θρομβοφιλίας θα μπορούσε ενδεχομένως να αυξήσει τον κίνδυνο αυτής της επιπλοκής σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 (Terpos et al, 2020). Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων κινδύνου μαζί με τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) ή ακόμη και PE λόγω πιθανής απόσπασης και κυκλοφορίας του θρόμβου στο αγγειακό δίκτυο. Μια πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη σε 1026 ασθενείς με COVID-19 έδειξε ότι το 40% των περιπτώσεων διέτρεχαν κίνδυνο ΦΘΕ όταν παραπέμφθηκαν στο νοσοκομείο (Wang et al, 2020f).

Οι Klok et al 2020, διεξήγαγαν μια ολοκληρωμένη μελέτη σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης σε 184 ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι το 31% του πληθυσμού που μελετήθηκε παρουσίασε θρομβωτική επιπλοκή, υποδηλώνοντας μια αξιοσημείωτα υψηλή συχνότητα διαταραχών της πήξης σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 που εισήχθησαν στη ΜΕΘ. Σε παρόμοια μελέτη, οι Lodigiani et al 2020, αξιολόγησαν 388 ασθενείς που χρειάζονταν εντατική θεραπεία. Διαπίστωσαν ότι 28 (7,7%) από τις κλειστές περιπτώσεις (που ορίζονται ως ασθενείς που εξήλθαν ή πέθαναν από τη νόσο) παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Το ποσοστό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, οξέος στεφανιαίου συνδρόμου/έμφραγμα του μυοκαρδίου και εμφανούς DIC ήταν 2,5%, 1,1% και 2,2% αντίστοιχα. Επιπλέον, τα αποτελέσματα των απεικονιστικών εξετάσεων VTE ήταν θετικά σε 16 από τους 44 (36%) ασθενείς.

Δεδομένης της ύπαρξης μικροθρομβωτικών διαταραχών στις πνευμονικές αρτηρίες ασθενών με COVID-19, ήταν λογικό να θεωρηθεί η PE ως αιτιολογία οξείας αναπνευστικής επιδείνωσης σε αυτή τη λοίμωξη. Οι πρώτες αναφορές από ευρωπαϊκές χώρες υποδηλώνουν τη σημαντικά υψηλή συχνότητα PE και

θρόμβωσης στις πιο σοβαρές και θανατηφόρες περιπτώσεις της νόσου, (**Danzi et al, 2020** , **Klok et al, 2020**). Η ΠΕ διαγνώστηκε σε 32/106 (30%) των ασθενών με COVID-19 που υποβλήθηκαν σε πνευμονική αξονική αγγειογραφία (**Léonard-Lorant et al, 2020**). Σημειωτέον, αυτό το ποσοστό πνευμονικής εμβολής είναι αξιοσημείωτα υψηλότερο από το ποσοστό επίπτωσης που συνήθως συναντάται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς χωρίς μόλυνση από SARS-CoV-2 ή όσοι νοσηλεύτηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (3%-10%). Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης που διεξήχθη σε 328 ασθενείς με μόλυνση από SARS-CoV-2 σημείωσαν επίσης ότι 72 ασθενείς είχαν ΠΕ. Ιδιαίτερης σημασίας, οι ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) άνω των 30 kg/m² ταξινομήθηκαν κυρίως στην ομάδα ΠΕ.

Έχει αναφερθεί ότι η συνοδεία χαμηλού βαθμού DIC με εντοπισμένη πνευμονική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία οργάνων σε σοβαρές περιπτώσεις της νόσου. Η βλάβη στα μικρά αιμοφόρα αγγεία των ζωτικών ιστών, ακολουθούμενη τελικά από ενδαγγειακή πήξη, θα είναι πιθανώς υπεύθυνη για την πολυοργανική ανεπάρκεια (MOF). Τα μεταθανάτια ευρήματα έδειξαν επίσης τυπική μικροαγγειακή θρόμβωση σε μικρά αγγεία των πνευμόνων και άλλων οργάνων. Η ενεργοποίηση της πήξης και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδήγησαν επίσης σε αυξημένα επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών που μπορεί να χρησιμεύσουν ως προγνωστικός παράγοντας θανάτου. Ωστόσο, παρόμοια με τη λοίμωξη SARS-CoV-1, οι αιμορραγικές επιπλοκές είναι ασυνήθιστες σε αυτή τη λοίμωξη ακόμη και σε άτομα με σοβαρή πήξη (**Tang et al, 2020b**). Ωστόσο, εξακολουθεί να είναι ανάγκη να διερευνηθεί περαιτέρω εάν οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να συμβούν στο συγκεκριμένο στάδιο της νόσου ή σε μια συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Συνολικά, αν και η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ και ΠΕ είναι συχνή σε σοβαρές περιπτώσεις ασθενών με COVID-19, οι πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς μέσω των οποίων συμβαίνουν αυτές οι επιπλοκές παρέμειναν ασαφείς.

Εκτός από τις δοκιμές που βασίζονται στην πήξη, οι **Escher et al, 2020** , εντόπισαν αντικαρδιολιπίνη και αντισώματα αντι-β2-GPI (ανοσοσφαιρίνη M) σε ασθενή με πνευμονία COVID-19 και ARDS. Βρήκαν επίσης μια αξιοσημείωτη αύξηση τόσο στο αντιγόνο όσο και στη δραστηριότητα του vWF (~ τέσσερις φορές πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού) καθώς και ένα αυξημένο επίπεδο παράγοντα VIII σε έναν ασθενή με πνευμονία COVID-19 και ARDS. Σε συμφωνία, ένας αριθμός ασθενών σε κρίσιμες καταστάσεις έχει αναφερθεί ότι αναπτύσσουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, πηκτικότητα και αυξημένες φλεβικές και αρτηριακές θρομβωτικές επιπλοκές όπως εγκεφαλικό έμφρακτο (**Zhang et al, 2020e**). Συνολικά, ο σχεδιασμός περιεκτικών μελετών με στόχο τον προσδιορισμό της προγνωστικής αξίας των εργαστηριακών δοκιμών που αντικατοπτρίζουν την πηκτική παθολογία που προκαλείται από τον SARS-CoV-2, κυρίως το D-dimer, θα είναι οριστικά ευεργετικό για την πρόβλεψη της σοβαρότητας της νόσου, (σύστημα COMPASS-COVID-19 RAM).

COMPASS-COVID-19 RAM		
Predictors for risk of worsening disease		Score
Obesity (BMI > 30)		19
Male gender		10
Compensated DIC-ISTH score 5		
		9
Confirmed COVID-19	2	
Thrombocytopenia (platelet count < 100,000/ μ L):	1	
Prothrombin time prolongation (> control þ 3 sec):	1	
D-dimer increase (>500 for age <60 years; >600 ng/ml for age 60–59 years; >600 ng/ml for age 60–69 years; >700 ng/ml for age 70–79 years; >800 ng/ml for age 80–89 years; >900 ng/ml for age 90–99)	1	
Antithrombin decrease (< lower normal limit established by the laboratory)	1	
Protein C decrease (< lower normal limit established by the laboratory)	1	
Total	5	
Lymphocytes <10%/L		8
Hemoglobin <11 g/dL		8
Total		18: high risk <18: low risk

Η βαθμολογία COMPASS-COVID-19 για την αξιολόγηση του κινδύνου επιδείνωσης της νόσου σε ασθενείς με COVID-19 **ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1.**

ΠΙΝΑΚΑΣ 8,2 Score for DIC diagnosis proposed by ISTH in patients with COVID-19

A. Compensated DIC-ISTH score for COVID-19		
Predictor	Threshold	Score
Confirmed COVID-19	Yes	2
Platelet count	>100 10%/L	0
	<100 10%/L	1
PT	<3s	0

prolongation	>3s	1
D-dimers	Higher than that of the upper normal limit adapted for the age cut-off	0
	Less than that of the upper normal limit adapted for the age cut-off	1
Antithrombin activity	Normal	0
	Less than the lower normal limit	1
Protein C	Normal	0
	Less than the lower normal limit	1
B. Overt DIC-ISTH score		
Predictor	Threshold	Score
D-dimers	Strong increase (2–3)	3
	Moderate increase (1.5)	2
	No increase	0
Platelet count (G/L)	<50	2
	50–100	1
	>100	0
Fibrinogen level (mg/dL)	<1.0	1
	1.0	0
Prothrombin time (s)	>6	2
	3–6	1
	<3	0

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καταιγίδα κυτοκινών και η δυσλειτουργία της πήξης φαίνεται να είναι η κύρια αιτία φλεβικής θρόμβωσης και θρομβοεμβολής στην COVID-19 που συμβάλλουν σημαντικά στη σοβαρότητα της νόσου. Με την ανάλυση συγκρισιμότητας των παραγόντων κινδύνου, να αναφέρεται ότι το D-dimer, η ηλικία, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP, η λευκωματίνη, η θερμοκρασία του σώματος, η βαθμολογία αξιολόγησης της διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων και ο διαβήτης ως οι πιο σχετικοί παράγοντες με τη σοβαρότητα στην COVID-19.

Ο υψηλός αριθμός αρτηριακών και, ειδικότερα, φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων που διαγνώστηκαν εντός 24 ωρών από την εισαγωγή και το υψηλό ποσοστό θετικών απεικονιστικών τεστ VTE μεταξύ των λίγων ασθενών με COVID-19 που εξετάστηκαν υποδηλώνουν ότι υπάρχει επείγουσα ανάγκη βελτίωσης συγκεκριμένων διαγνωστικών στρατηγικών για VTE που θα διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με COVID-19.

Με βάση τις παρατηρήσεις ως συζήτηση, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε σοβαρούς ασθενείς με COVID-19, θα μπορούσαν να ελαχιστοποιηθούν όταν υποβληθούν σε θεραπεία με ανασυνδυασμένο τον σταθεροποιητικό παράγοντα του ινώδους FXIII σε συνδυασμό με αντισταθμιστική αγωγή ή/και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (XMBH).

Συνοψίζοντας: είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με COVID-19, ειδικά σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, παρουσιάζουν υπερπηκτικότητα και αυξημένη τάση για θρόμβωση και θρομβοεμβολή. Τα αίτια είναι πολλά, ξεκινώντας από την προπηκτική κατάσταση που σχετίζεται με τη γήρανση (γήρανση της πήξης) και, στη συνέχεια, στη μόλυνση από SARS-CoV-2, την ανάπτυξη μιας υπερφλεγμονώδους κατάστασης με καταιγίδα κυτοκινών, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακή και ινωδολυτική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου η έγκαιρη, έγκυρη κι ασφαλής θρομβοπροφύλαξη κρίνεται και συστήνεται αδιαμφισβήτητα αναγκαία.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ-ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

	ΙΣΤΟΡΙΚΟ VTE		
	OXI	NAI	P ΤΙΜΗ
	N(%)=302344	N(%)=10034	
	ΔΙΑΜΕΣΟΣ (IQR)	ΔΙΑΜΕΣΟΣ (IQR)	
ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	59(51-64)	61(54=65)	<001
ΑΝΔΡΕΣ	135 520 (44,8%)	3899(38,9%)	<001
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	166 824 (55,2%)	6135 (61,1%)	
ΛΕΥΚΟΣ	283 180(94,1%)	9570 (95,4%)	<001
ΜΑΥΡΟΣ	5427 (1,8%)	171 (1,7%)	
ΚΙΝΕΖΟΣ	858 (0,29%)	5 (0,1%)	
ΝΟΤΙΑΣ.ΑΣΙΑΣ	6644(2,2%)	128 (1,3%)	
ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	29 070 (9,7%)	1089(10,9%)	<001
ΠΡΩΗΝ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	108 441 (36,1%)	3717 (37,2%)	
ΠΟΤΕ	163 213 (54,3%)	5175 (51,8%)	
ΛΠΟΒΑΡΗΣ	1260 (0,4%)	22 (0,2%)	<001
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ	88 037 (29,7%)	2113 (21,9%)	
ΥΠΕΡΒΑΡΟΣ	127 918 (43,1%)	3900(40,4%)	
ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΣ	79 518 (26,8%)	3615(37,5%)	
ΑΚΟΟΛΙΚΟΣ	61 465 (20,4%)	1811 (18,1%)	
ΠΟΤΕ	25 601 (8,5%)	1171 (11,7%)	<001
1-3 φορές/μήνα	34119(11,3%)	1182(11,8%)	
1-2 φορές/εβδομάδα	75 930 (25,2%)	2377 (23,7%)	
ΣΩΜΑΤΙΚΑ ΕΝΕΡΓΟΣ	159 794 (52,9%)	5066(50,5%)	<001
ΚΑΡΔΙΑΓ.ΝΟΣΟΣ	20 897(6,9%)	1236 (12,3%)	<001
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	19 228 (6,4%)	789 (7,9%)	<001
ΠΑΙΡΝΕΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ	2341 (0,9%)	1162(13,7%)	<001
ΔΕΝ ΠΑΙΡΝΕΙ	247 015 (99,1%)	7313 (86,3%)	
ΠΑΙΡΝΕΙ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ	48 919 (19,6%)	2261(26,7%)	<001
ΔΕΝ ΠΑΙΡΝΕΙ	200 437 (80,4%)	6214(73,3%)	
COCP/HRT			
NAI	16 950 (10,2%)	414 (6,8%)	<001
OXI	148 848 (89,8%)	5668(93,2%)	

ΠΙΝΑΚΑΣ 9 . Κατηγορικές μεταβλητές σε σύγκριση με τεστ χ^2 . συνεχείς μεταβλητές σε σύγκριση με τη δοκιμή Mann-Whitney U. Συντομογραφίες: COCP, συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό χάπι. HRT, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. IQR, διατεταρτημόριο εύρος; VTE, φλεβική θρομβοεμβολή.

Οι συμμετέχοντες που ανέφεραν ιστορικό ΦΘΕ κατά την έναρξη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και πιο πιθανό γυναίκες λευκής φυλής. Ήταν λιγότερο σωματικά δραστήριοι, πιο πιθανό να είναι παχύσαρκοι και νυν ή παλαιότεροι καπνιστές, πιο πιθανό να έχουν συννοσηρότητα διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου και να υποβάλλονταν σε τακτική αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή, αλλά ήταν λιγότερο πιθανό να καταναλώνουν αλκοόλ εβδομαδιαία ή καθημερινά (Πίνακας 9). Οι γυναίκες με ιστορικό ΦΘΕ ήταν λιγότερο πιθανό να λαμβάνουν εξωγενή οιστρογόνα κατά την πρόσληψη. Όσοι είχαν ιστορικό ΦΘΕ κατά την έναρξη ήταν πιο πιθανό να είχαν στη συνέχεια COVID-19 (0,8% έναντι 0,4%) και πιο πιθανό να είχαν σοβαρό COVID-19 (0,5% έναντι 0,3%).

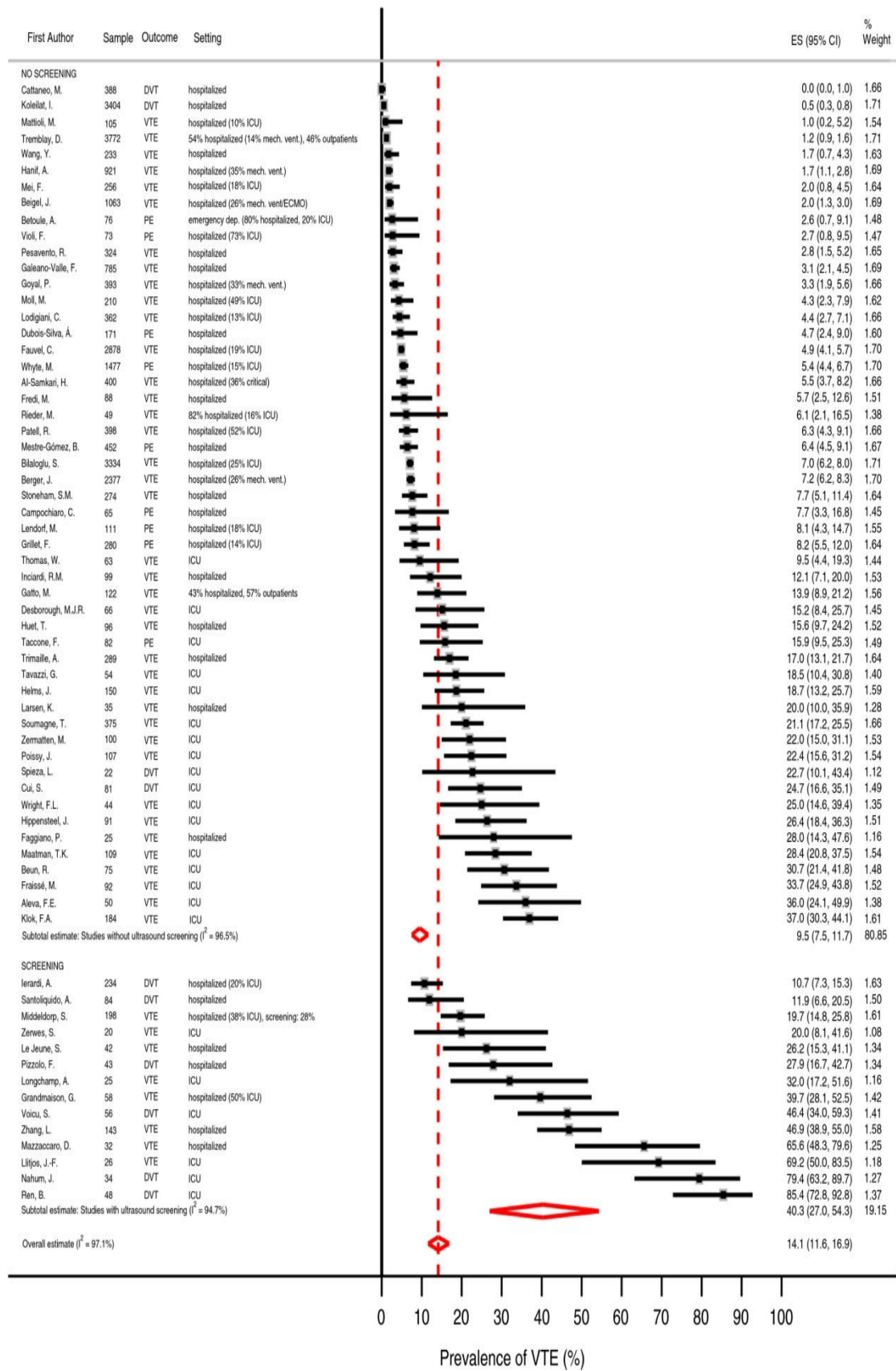
Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, κατανομημένα ανά ιστορικό ΦΘΕ ή όχι, συνοψίστηκαν χρησιμοποιώντας το διάμεσο και το διατεταρτημόριο εύρος για συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες και αναλογίες για κατηγορικές μεταβλητές. Τα μοντέλα παλινδρόμησης Poisson εκτελέστηκαν μονοδιάστατα, στη συνέχεια προσαρμόστηκαν μόνο για κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, στέρωση, εθνικότητα), και στη συνέχεια παράγοντες τρόπου ζωής (ΔΜΣ, κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα και συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ) και στη συνέχεια επίσης διαδεδομένες καρδιαγγειακές παθήσεις και διαβήτη σε γραμμή βάσης. Για τις γυναίκες, η χρήση εξωγενών οιστρογόνων (συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό χάπι/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή καμία) κατά την έναρξη ήταν μια επιπλέον συμμεταβλητή στο τελικό προσαρμοσμένο μοντέλο. Οι αναλύσεις υποομάδας πραγματοποιήθηκαν κατά φύλο και κατά την κατάσταση της αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη. Οι συμμετέχοντες με ελλείποντα δεδομένα σχετικά με το ιστορικό της ΦΘΕ αποκλείστηκαν από αυτή τη μελέτη και οι συμμετέχοντες με ελλείποντα δεδομένα για οποιαδήποτε συμμεταβλητή (3,3%) αποκλείστηκαν από τις στατιστικές αναλύσεις. Τα ευρήματα υποστηρίζουν τον έλεγχο αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων για την πρόληψη πιο σοβαρών εκβάσεων του COVID-19 και δείχνουν επίσης ότι ο κίνδυνος ήταν συγκεκριμένος για τους άνδρες.

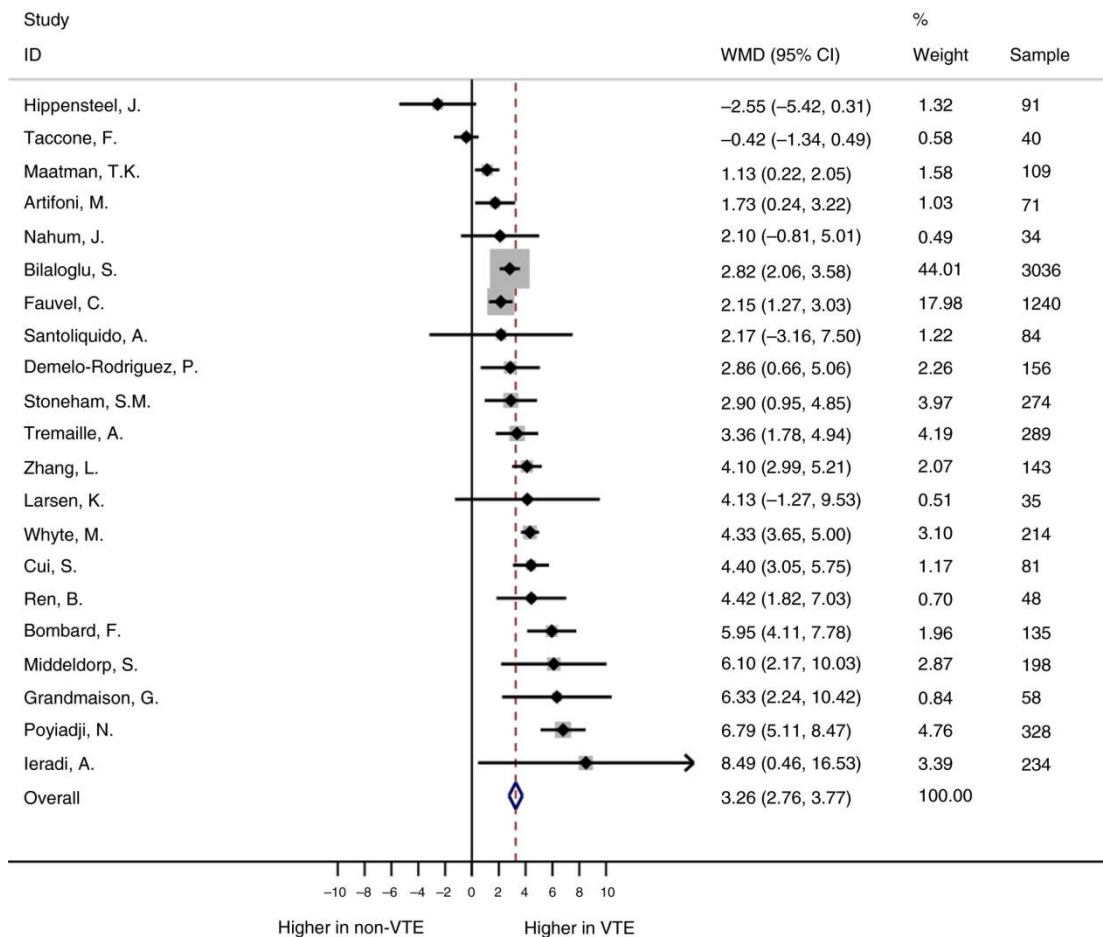
Επιπολασμός φλεβικής θρομβοεμβολής

Μετά τον αποκλεισμό μελετών με υψηλό κίνδυνο υποκείμενης προκατάληψης, συγκεντρώθηκαν ποσοτικά αποτελέσματα από 66 μελέτες σε μια μετα-ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων 28 173 ασθενών (1819 περιπατητές, 20 886 μη νοσηλευόμενοι σε ΜΕΘ, 5468 ασθενείς ΜΕΘ). Συνολικά, αναφέρθηκαν 1824 συμβάντα VTE. Η συγκεντρωτική εκτίμηση του επιπολασμού όλων των αναφερόμενων συμβάντων VTE (εκβάσεις: VTE, DVT ή PE) ήταν 14,1% (95% CI, 11,6-16,9, I^2 , 97,1%). Στις 52 μελέτες ($n = 27\ 130$, 1492 VTE) στις οποίες δεν πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφικός έλεγχος, το εκτιμώμενο ποσοστό VTE ήταν 9,5% (95% CI, 7,5-11,7, I^2 , 96,5%). Αντίθετα, στις 14 μελέτες με υπερηχογραφικό έλεγχο που πραγματοποιήθηκαν ($n = 1\ 043$, 332 VTE), ο εκτιμώμενος επιπολασμός της VTE ήταν 40,3% (95% CI, 27,0-54,3, I^2 , 94,7%). Εικόνα 2 δείχνει μια γραφική παράσταση των ποσοστών ΦΘΕ, μαζί με πληροφορίες για το περιβάλλον υγειονομικής περίθαλψης, την απόδοση του προσυμπτωματικού ελέγχου και τον ορισμό των αποτελεσμάτων των αντίστοιχων μελετών.

Επιπολασμός της ΦΘΕ σε ασθενείς με COVID-19

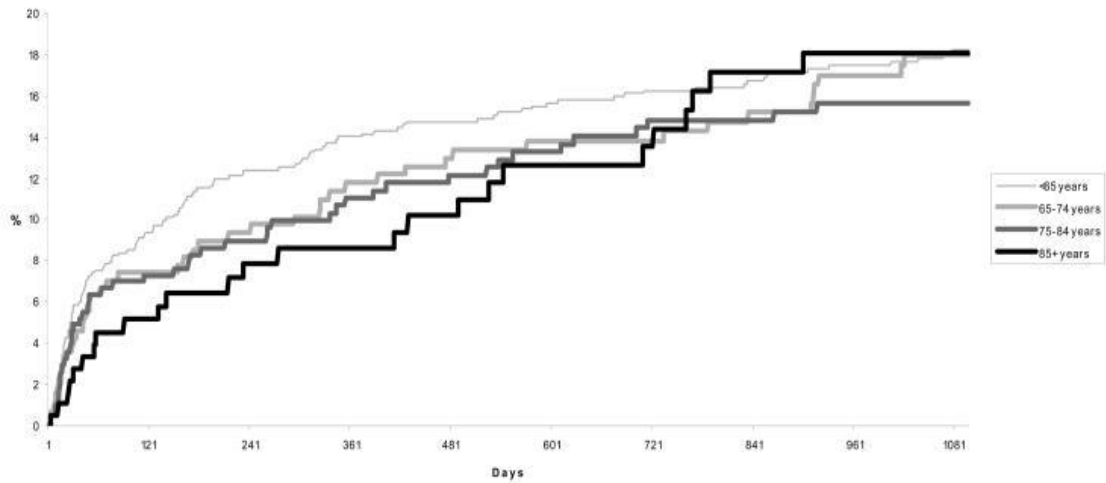
Ο επιπολασμός της ΦΘΕ υπολογίζεται με βάση 66 μελέτες και διαστρωματώνεται από την εκτέλεση του υπερηχογραφικού ελέγχου για ΦΘΕ. Ο συνολικός επιπολασμός ΦΘΕ ήταν 14,1% (95% CI, 11,6-16,9), 40,3% (95% CI, 27,0-54,3) σε όσους εξετάστηκαν και 9,5% (95% CI, 7,5-11,7) σε όσους δεν εξετάστηκαν. Τα κόκκινα διαμάντια αντιπροσωπεύουν υποσύνολο (μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου έναντι μελετών μη προσυμπτωματικού ελέγχου) και συνολικές εκτιμήσεις επιπολασμού και το αντίστοιχο 95% CI των αποτελεσμάτων ΦΘΕ. Η VTE περιλαμβάνει το συγκεκριμένο αποτέλεσμα όπως αναφέρεται στην αντίστοιχη μελέτη (PE και/ή DVT). Λεπτομέρειες για κάθε μελέτη παρατίθενται στους Πίνακες S1 και S2. CI, διάστημα εμπιστοσύνης. DVT, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. ECMO, εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης. ES, εκτιμήσεις; μηχαν. εξαερισμός, μηχανικός αερισμός. ΜΕΘ, μονάδα εντατικής θεραπείας; ΠΕ, πνευμονική εμβολή; VTE, φλεβική θρομβοεμβολή





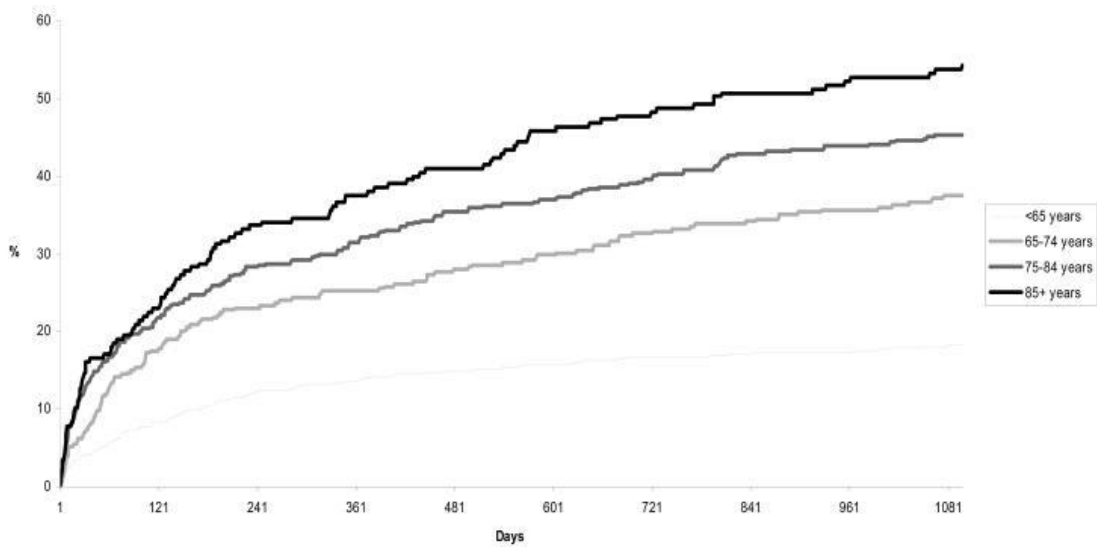
Διαφορές στο αρχικό d-dimer μεταξύ ασθενών με VTE και ασθενών χωρίς VTE. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν VTE είχαν υψηλότερη βασικά επίπεδα d-διμερούς σε σύγκριση με εκείνα χωρίς VTE. Τα επίπεδα D-διμερούς κατά την έναρξη ήταν διαθέσιμα σε 21 μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 6633 ασθενών. από τη συγκεντρωτική ανάλυση, τα επίπεδα του d-dimer ήταν σημαντικά υψηλότερα κατά την έναρξη σε ασθενείς που εμφάνισαν VTE (WMD, 3,26 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI, 2,76-3.77; $P < .001$; I^2 , 87,3%). CI, διάστημα εμπιστοσύνης. VTE, φλεβική θρομβοεμβολή WMD, σταθμισμένη μέση διαφορά.

ΠΗΓΗ; Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis ORIGINAL ARTICLE



Effective sample size									
<65	638	601	580	570	560	550	545	539	508
65-74	246	230	218	208	202	194	188	181	163
75-84	297	265	247	234	225	213	205	200	184
85+ yr	150	129	120	112	102	96	87	83	75

Σωρευτικό ποσοστό υποτροπιάζουσας VTE στρωματοποιημένο κατά ηλικία



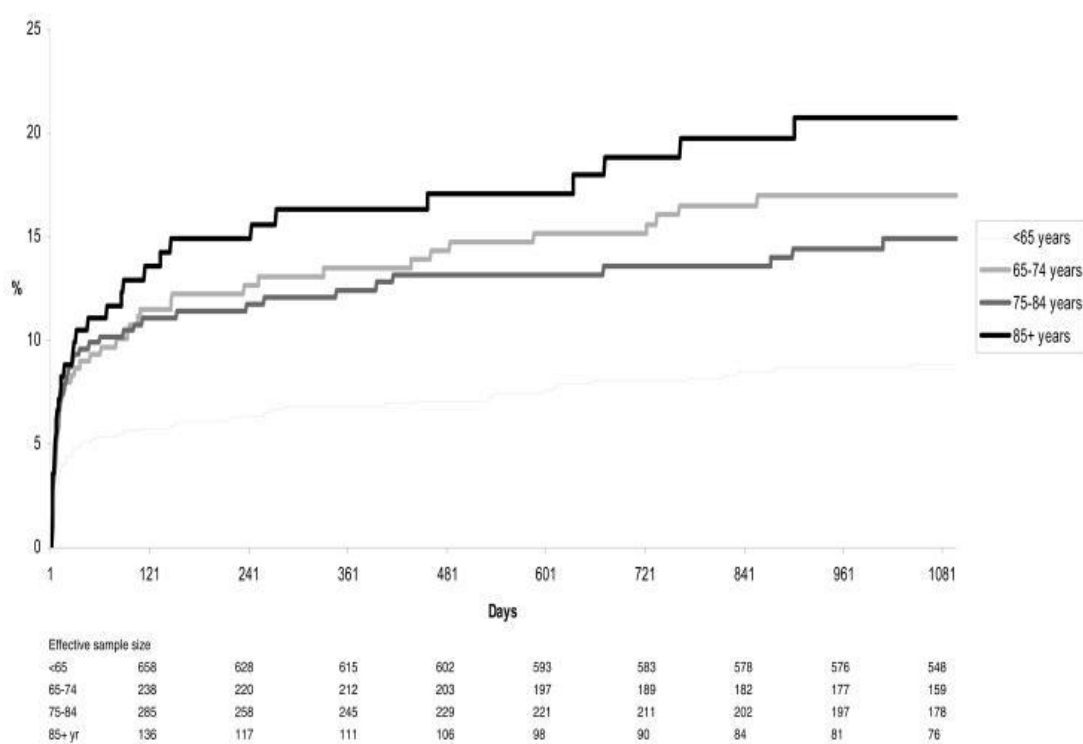
Effective sample size									
<65 yr	703	672	661	651	644	636	634	632	599
65-74 yr	267	250	243	234	228	219	214	209	190
75-84 yr	326	299	286	269	263	251	238	234	213
85+ yr	158	136	128	121	111	106	101	98	89

Σωρευτικό ποσοστό θνησιμότητας στρωματοποιημένο ανά ηλικία

Σύνοψη με ποσοστά κλινικών αποτελεσμάτων ασθενών με φλεβική θρομβοεμβολή ανάλογα με την ηλικία. Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with VTE, 2015-2020.

	<65 ετών (n=849)	>=65 έτη (n=1048)	P τιμή
Αποτελέσματα 30 ημερών επί τοις %			
Μεγάλη αιμορραγία	4.8	9.2	<0,01
Υποτροπιάζουσα VTE(DVT OR PE)	5.6	3.9	0,30
ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΠΕ (με ή χωρίς DVT)	1.6	1.0	0,50
θνησιμότητα	4.2	11.2	<0,0001
Αποτελέσματα 1 έτους (%)			
Μεγάλη αιμορραγία	6.8	13.6	<0,001
Υποτροπιάζουσα VTE (DVT ή PE)	14.0	10.8	0,30
ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΠΕ (με ή χωρίς DVT)	4,1	2.7	0,50
θνησιμότητα	13.8	30.9	<0,001
Αποτελέσματα 3 ετών %			
Μεγάλη αιμορραγία	8.8	16.9	<0,001
Υποτροπιάζουσα VTE(DVT OR PE)	18.3	17.0	0,30
ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΠΕ (με ή χωρίς DVT)	5.0	4.9	0,50
θνησιμότητα	18.3	44.6	<0,001

Σωρευτικό ποσοστό μεγάλων αιμορραγικών επεισοδίων στρωματοποιημένο ανά ηλικία



		Anakinra	Atazanavir alone	Azithromycin	Baricitinib	Chloroquine	Dexamethasone	Favipiravir	Hydroxychloroquine	Interferon beta	Lopinavir/ritonavir	Nitazoxanide	Remdesivir	Ribavirin	Ruxolitinib	Sarilumab	Tocilizumab
Antiplatelet agents	Aspirin	■	●	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Dipyridamole	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Clopidogrel	▲	●	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	▲	▲
	Prasugrel	▲	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	▲	▲
	Ticagrelor	▲	●	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	▲	▲	▲
Heparins and fondaparinux	Dalteparin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Enoxaparin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Tinzaparin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Bemiparin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fondaparinux	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Heparin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DOAC	Apixaban	▲	■	▲	■	▲	◆	■	▲	■	■	■	■	■	■	▲	▲
	Betrixaban	■	◆	◆	■	◆	◆	■	◆	■	◆	■	■	■	■	■	■
	Dabigatran	■	●	▲	■	◆	◆	■	◆	■	◆	■	■	■	◆	■	■
	Edoxaban	■	◆	▲	■	◆	◆	■	◆	■	◆	■	■	■	◆	■	■
	Rivaroxaban	▲	●	▲	■	▲	◆	■	●	■	●	■	■	■	■	▲	▲
VKA	Acenocoumarol	▲	■	◆	■	■	◆	■	■	■	◆	■	■	■	■	▲	▲
	Warfarin	▲	◆	◆	■	■	◆	■	■	■	◆	◆	■	◆	■	▲	▲
	Phenprocoumon	▲	◆	◆	■	■	◆	■	■	■	◆	◆	■	■	■	▲	▲
Lipid lowering agents	Bezafibrate	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Clofibrate	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Evolocumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Ezetimibe	■	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fenofibrate	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1. Alberto Caggiati**, MD, John J. Bergan, MD, FACS, FRCS (Hon), Peter Gloviczki, MD, Gorges Jantet, MD, Colin P. Wendell-Smith, MD, and Hugo Partsch, MD, an International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology 1994
Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement
- 2. Caggiati A.** Fascial relationships of the long saphenous vein. *Circulation* 1999.
- 3. Camm J, Luescher T, Maurer G, et al.** 2018 The esc textbook of cardiovascular medicine. Oxford university press.
- 4. Furie B, Furie BC.** Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938-49
- 5. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)** e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 16, Issue 5 Ver. III (May. 2017), PP 09-18
www.iosrjournals.org
Dr.S.Naresh Kumar¹, Dr.M.Shirisha² The Role of Subfascial Ligation of Perforator Veins **By Cockett And Dodd Method in the Treatment of Varicose Veins.**
- 6. Michael Hanley, MD** American College of Radiology ACR
Appropriateness Criteria® Suspected Lower Extremity Deep Vein Thrombosis
- 7. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al.** 2014 ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34: 2363-71.
- 8. Spencer FA, Gore JM, Lessard et al. 2008** Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med* 2008; 168:425-30.
- 9. Y. S. Alimi, P. Barthelemy, and C. Juhan**, Marseille, France Venous pump of the calf: and muscular pressures FULL LENGTH ARTICLE | VOLUME 20, ISSUE 5, P728-735, NOVEMBER 01, 1994
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(94\)70160-1](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(94)70160-1)

ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Abassi, Z.**; Skorecki, K.; Hamo-Giladi, D.B.; Kruzel-Davila, E.; Heyman, S.N. Kinins and chymase: The forgotten components of the renin-angiotensin system and their implications in COVID-19 disease. *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.* **2021**, *320*, L422–L429. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
2. **Ackermann, M.**; Verleden, S.E.; Kuehnel, M.; Haverich, A.; Welte, T.; Laenger, F.; Vanstapel, A.; Werlein, C.; Stark, H.; Tzankov, A.; et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 120–128. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
3. **Aggarwal**, 2003 Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword Review.
4. **Ahmad, F.**; Kannan, M.; Ansari, A.W. Role of SARS-CoV-2 -induced cytokines and growth factors in coagulopathy and thromboembolism. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2021**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
5. **Al-Ani, F.**, Chehade, S., & Lazo-Langner, A. (2020). Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis Research*, **192**, 152– 160. [CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#).
6. **Amol K Bhandage**¹, **Janet L Cunningham**², **Zhe Jin**¹, **Qiujin Shen**³, **Santiago Bongiovanni**², **Sergiy V Korol**¹, **Mikaela Syk**², **Masood Kamali-Moghaddam**³, **Lisa Ekselius**², **Bryndis Birnir**¹ Depression, GABA, and Age Correlate with Plasma Levels of Inflammatory Markers, 2019.
7. **Anastasios Kollias**, Konstantinos G Kyriakoulis, Styliani Lagou¹, Evangelos Kontopantelis, George S Stergiou and Konstantinos Syrigos, 2021, Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis.
8. **Angelo Porfidiaa**, Emanuele Valerianib,c,1,*, Roberto Polaa, Ettore Porrecab, Anne W.S. Rutjesd, Marcello Di Nisio ,2020 Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 196 (67-74).
9. **Aoyama, T.**; Ino, Y.; Ozeki, M.; Oda, M.; Sato, T.; Koshiyama, Y.; Suzuki, S.; Fujita, M. Pharmacological Studies of FUT-175, Nafamstat Mesilate I. Inhibition of Protease Activity in In Vitro and In Vivo Experiments. *Jpn. J. Pharmacol.* **1984**, *35*, 203–227. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

10. Asakura, H.; Ogawa, H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1521–1522. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

11. Atieh Pourbagheri-Sigaroodi^a ¹DavoodBashash^a
¹FatemehFateh^bHassan Abolghasemi^c 2020d **Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis** Review

12. Azkur, A.K.; Akdis, M.; Azkur, D.; Sokolowska, M.; van de Veen, W.; Brügggen, M.C.; O'Mahony, L.; Gao, Y.; Nadeau, K.; Akdis, C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* **2020**, *75*, 1564–1581. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

13. Baars, J.W.; de Boer, J.P.; Wagstaff, J.; Roem, D.; Eerenberg-Belmer, A.J.M.; Nauta, J.; Pinedo, H.M.; Hack, C.E. Interleukin-2 induces activation of coagulation and fibrinolysis: Resemblance to the changes seen during experimental endotoxaemia. *Br. J. Haematol.* **1992**, *82*, 295–301. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].

14. Backhaus, A. Coronavirus: Why It's so deadly in Italy. Available online: [https://www.researchgate.net/publication/342014166 Coronavirus Why it's so deadly in Italy](https://www.researchgate.net/publication/342014166_Coronavirus_Why_it's_so_deadly_in_Italy) (accessed on 22 March 2020).

15. Barnes, B.J.; Adrover, J.M.; Baxter-Stoltzfus, A.; Borczuk, A.; Cools-Lartigue, J.; Crawford, J.M.; Daßler-Plenker, J.; Guerçi, P.; Huynh, C.; Knight, J.S.; et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* **2020**, *217*, e20200652. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

16. Barrett, C.D.; Moore, H.B.; Yaffe, M.B.; Moore, E.E. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2060–2063. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

17. Becker, R. C. (2020). COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **50**, 114. [CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar](#).

18. Behnood Bikdeli, MD, MS et al, 2020, COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up, JACC State-of-the-Art Review.

19. Benjamin Marchandot, Laurent Sattler 2 , Laurence Jesel 1,3, Kensuke Matsushita 1,3 , Valerie Schini-Kerth 3 , Lelia Grunebaum 2 and Olivier Morel 1,3, COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity ,2020 Review *Journal of Clinical Medicine*.

- 20. Bertin, F.;** Rys, R.N.; Mathieu, C.; Laurance, S.; Lemarié, C.A.; Blostein, M.D. Natural killer cells induce neutrophil extracellular trap formation in venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* **2019**, *17*, 403–414. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].
- 21. B.F. Jacobson**, et al, 2014, The Use of VTE prophylaxis in relation to patient risk profiling (TUNE-IN) Wave 2 study. RESEARCH DOI:10.7196/SAMJ.8456
- 22. Birangthre S.** Joly1, Virginie Siguret2 and Agn s Veyradier, 2020, Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19.
- 23. Bo Diao** ¹**Chenhui Wang** ²**Tan** ^{1 †}, **Xiewan Chen** ^{et al} Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020.
- 24. Bonetti, P.O.;** Lerman, L.O.; Lerman, A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2003**, *23*, 168–175. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].
- 25. Boun Kim Tan**, et al, 2020-21, Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis.
- 26. Castillo-Perez** et al. *Thrombosis Journal* (2021), Differences between surviving and nonsurviving venous thromboembolism COVID-19 patients: a systematic review.
- 27. Celestino Sardu** ^{1,2,y}, Jessica Gambardella ^{3,4,y}, Marco Bruno Morelli ^{4,5,y}, Xujun Wang ⁴, Ra_aele Marfella ¹ and Gaetano Santulli ^{3,4,5} Review Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence Received: 12 April 2020; Accepted: 4 May 2020; Published: 11 May 2020, *Journal of Clinical Medicine*.
- 28. Chen, N.**, Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020b). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet (London, England)*, **395**, 507– 13. [[Crossref](#)] [[CAS](#)] [[PubMed](#)] [[Web of Science](#)] [[Google Scholar](#)]
- 29. Cohen, S.;** Gianos, E.; Barish, M.A.; Chatterjee, S.; Kohn, N.; Lesser, M.; Giannis, D.; Coppa, K.; Hirsch, J.; McGinn, T.; et al. Prevalence and Predictors of Venous Thromboembolism or Mortality in Hospitalized COVID-

- 30. Cui, S.;** Chen, S.; Li, X.; Liu, S.; Wang, F. Prevalence of venous Thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1421–1424. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].
- 31. Danzi et al., 2020 Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association**<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>
- 32. Diurno et al. (2020)** Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**
- 33. Diurno, F.;** Numis, F.G.; Porta, G.; Cirillo, F.; Maddaluno, S.; Ragozzino, A.; De Negri, P.; Di Gennaro, C.; Pagano, A.; Allegorico, E.; et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: Preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2020**, *24*, 4040–4047. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
- 34. Du, F.;** Liu, B.; Zhang, S. COVID-19: The role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness. *J. Thromb. Thrombolysis* **2021**, *51*, 313–329. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].
- 35. Edler, C.;** Schröder, A.S.; Aepfelbacher, M.; Fitzek, A.; Heinemann, A.; Heinrich, F.; Klein, A.; Langenwalder, F.; Lütgehetmann, M.; Meißner, K.; et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal Med.* **2020**, *134*, 1275–1284. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- 36. Esmon, C. T. (2005).** The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*, **131**, 417– 430. [Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#).
- 37. Faraday, N.;** Schunke, K.; Saleem, S.; Fu, J.; Wang, B.; Zhang, J.; Morrell, C.; Doré, S. Cathepsin G-Dependent Modulation of Platelet Thrombus Formation In Vivo by Blood Neutrophils. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e71447. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 38. Fatimah Al-Ania,** Samer Chehadea, Alejandro Lazo-Langnera 2020, Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis Research* **192** (152-160).
- 39. Ferrario, C.M.;** Jessup, J.; Chappell, M.C.; Averill, D.B.; Brosnihan, K.B.; Tallant, E.A.; Diz, D.I.; Gallagher, P.E. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme. *Circulation* **2005**, *111*, 2605–2610. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

- 40. Flammer, A.J.;** Anderson, T.; Celermajer, D.S.; Creager, M.A.; Deanfield, J.; Ganz, P.; Hamburg, N.M.; Lüscher, T.F.; Shechter, M.; Taddei, S.; et al. The assessment of endothelial function: From research into clinical practice. *Circulation* **2012**, *126*, 753–767. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 41. Fletcher-Sandersjö, A.;** Bellander, B.M. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. *Thromb. Res.* **2020**, *194*, 36–41. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 42. Fontana Pierre, Casini Alessandro, Robert-Ebadi Helia, Glauser Frederic, Righini Marc, Blondon Marc** Division of Angiology and Haemostasis, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland , **Systematic review** | Published 22 June 2020 | Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines.
- 43. Fox, S.E.;** Akmatbekov, A.; Harbert, J.L.; Li, G.; Brown, J.Q.; Heide, R.S.V. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 681–686. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 44. Gao, H.;** Zhang, Q.; Chen, J.; Cooper, D.K.; Hara, H.; Chen, P.; Wei, L.; Zhao, Y.; Xu, J.; Li, Z.; et al. Porcine IL-6, IL-1 β , and TNF- α regulate the expression of pro-inflammatory-related genes and tissue factor in human umbilical vein endothelial cells. *Xenotransplantation* **2018**, *25*, e12408. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 45. Gheblawi, M.;** Wang, K.; Viveiros, A.; Nguyen, Q.; Zhong, J.C.; Turner, A.J.; Raizada, M.K.; Grant, M.B.; Oudit, G.Y. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ. Res.* **2020**, *126*, 1456–1474. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 46. Giacomo Buso a,** Chiara Becchetti b, c, Annalisa Berzigotti, 2021, Acute splanchnic vein thrombosis in patients with COVID-19: A systematic review. *Digestive and Liver Disease* *53* (937–949).
- 47. Giannis, D.,** Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, **127**, 104362
[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#).
- 48. Goel, M.S.;** Diamond, S.L. Neutrophil cathepsin G promotes prothrombinase and fibrin formation under flow conditions by activating fibrinogen-adherent platelets. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 9458–9463. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

- 49. Gollomp, K.;** Kim, M.; Johnston, I.; Hayes, V.; Welsh, J.; Arepally, G.M.; Kahn, M.; Lambert, M.P.; Cuker, A.; Cines, D.B.; et al. Neutrophil accumulation and NET release contribute to thrombosis in HIT. *JCI Insight* **2018**, *3*, 18. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 50. Gregory 153.Piazza, MD, MS,et al 2020**, Registry of Arterial and VenousThromboembolic Complications in Patients With COVID-19, JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY.
- 51.Grigroris T. Gerotzias1,2 et al,2020, Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology /Vascular Medicine , Paper.**
- 52.Gu, S.X.;** Tyagi, T.; Jain, K.; Gu, V.W.; Lee, S.H.; Hwa, J.M.; Kwan, J.M.; Krause, D.S.; Lee, A.I.; Halene, S.; et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: Crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat. Rev. Cardiol.* **2021**, *18*, 194–209. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 53. Hadi, H.A.R.;** Carr, C.S.; Al Suwaidi, J. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome. *Vasc. Health Risk Manag.* **2005**, *1*, 183–198. [[Google Scholar](#)]
- 54.Hammarén, H.M.;** Virtanen, A.T.; Raivola, J.; Silvennoinen, O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine* **2019**, *118*, 48–63. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 55. Han, M.,** Yan, W., Huang, Y., Yao, H., Wang, Z., Xi, D., Li, W., Zhou, Y., Hou, J., Luo, X., & Ning, Q. (2008). The nucleocapsid protein of SARS-CoV induces transcription of hfgl2 prothrombinase gene dependent on C/EBP alpha. *Journal of Biochemistry*, **144**, 51– 62.[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
- 56. Henry, B. M.,** Vikse, J., Benoit, S., Favaloro, E. J., & Lippi, G. (2020b). Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, **507**, 167173.[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
- 57. Hervé Lobbes,** Sabine Mainbourg, Vicky Mai 5, Marion Douplat , Steeve Provencher and Jean-Christophe Lega,2021,Risk Factors for Venous Thromboembolism in Severe COVID-19: A Study-Level Meta-Analysis of 21Studies Systematic Review.

58. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.H.; Nitsche, A.; 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. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

59. Hottz, E.D.; Azevedo-Quintanilha, I.G.; Palhinha, L.; Teixeira, L.; Barreto, E.A.; Pão, C.R.R.; Righy, C.; Franco, S.; Souza, T.M.L.; Kurtz, P.; et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood* **2020**, *136*, 1330–1341. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

60. Imai, Y.; Kuba, K.; Penninger, J.M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp. Physiol.* **2008**, *93*, 543–548. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

61. Jensen, S., & Thomsen, A. R. (2012). Sensing of RNA viruses: A review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. *Journal of Virology*, **86**, 2900–2910. [[Crossref](#)][[CAS](#)][[PubMed](#)][[Web of Science](#)][[Google Scholar](#)]

62. Kangqiao Xu¹, Yaqin Wei², Sergio Giunta³, Min Zhou⁴, Shijin Xia⁵ Do inflammaging and coagul-aging play a role as conditions contributing to the co-occurrence of the severe hyper-inflammatory state and deadly coagulopathy during COVID-19 in older people? *ReviewExp Gerontol* **2021** Aug;151:111423.

63. Karakas, M.; Jarczak, D.; Becker, M.; Roedl, K.; Addo, M.M.; Hein, F.; Bergmann, A.; Zimmermann, J.; Simon, T.P.; Marx, G.; et al. Targeting Endothelial Dysfunction in Eight Extreme-Critically Ill Patients with COVID-19 Using the Anti-Adrenomedullin Antibody Adrecizumab (HAM8101). *Biomolecules* **2020**, *10*, 1171. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

64. Karki, R.; Sharma, B.R.; Tuladhar, S.; Williams, E.P.; Zalduondo, L.; Samir, P.; Zheng, M.; Sundaram, B.; Banoth, B.; Malireddi, R.S.; et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell* **2021**, *184*, 149–168. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].

65. Keragala et al., 2018. **Haemostasis and innate immunity - a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways** [Review](#)

66. Khan, A., Benthin, C., Zeno, B., Albertson, T. E., Boyd, J., Christie, J. D., Hall, R., Poirier, G., Ronco, J. J., Tidswell, M., Harges, K., Powley, W. M., Wright, T. J., Siederer, S. K., Fairman, D. A., Lipson, D. A., Bayliffe, A. I., & Lazaar, A. L. (2017). A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-

converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Critical care (London, England)*, **21**, 234. [CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

67. Kim, S.-J.; Jenne, C.N. Role of platelets in neutrophil extracellular trap (NET) production and tissue injury. *Semin. Immunol.* **2016**, *28*, 546–554. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)

68. Klok et al. (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>

69. Kuba, K.; Imai, Y.; Rao, S.; Gao, H.; Guo, F.; Guan, B.; Huan, Y.; Yang, P.; Zhang, Y.; Deng, W.; et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 875–879. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).

70. Léonard-Lorant et al., 2020). Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels <https://doi.org/10.1148%2Fradiol.2020201561>

71. Li, S. W., Wang, C. Y., Jou, Y. J., Huang, S. H., Hsiao, L. H., Wan, L., Lin, Y. J., Kung, S. H., & Lin, C. W. (2016). SARS coronavirus papain-like protease inhibits the TLR7 signaling pathway through removing Lys63-linked polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, 17. [CASWeb of Science@Google Scholar](#)

72. Li, T.; Peng, R.; Wang, F.; Hua, L.; Liu, S.; Han, Z.; Pei, J.; Pei, S.; Zhao, Z.; Jiang, X.; et al. Lysophosphatidic acid promotes thrombus stability by inducing rapid formation of neutrophil extracellular traps: A new mechanism of thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1952–1964. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)

73. Li, W.; Moore, M.J.; Vasilieva, N.; Sui, J.; Wong, S.K.; Berne, M.A.; Somasundaran, M.; Sullivan, J.L.; Luzuriaga, K.; Greenough, T.C.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* **2003**, *426*, 450–454. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).

74. Li, W.; Zhang, C.; Sui, J.; Kuhn, J.H.; Moore, M.J.; Luo, S.; Wong, S.-K.; Huang, I.-C.; Xu, K.; Vasilieva, N.; et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.* **2005**, *24*, 1634–1643. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).

75. Litjens et al., 2020 High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients <https://doi.org/10.1111/jth.14869>

76. Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A

meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, **506**, 145– 148. [CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Schola](#)

77. Lippi, Plebani & Henry, 2020 Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a metaanalysis https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Henry+BM&cauthor_id=32286245

78. Liu, X.; Li, Z.; Liu, S.; Sun, J.; Chen, Z.; Jiang, M.; Zhang, Q.; Wei, Y.; Wang, X.; Huang, Y.-Y.; et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm. Sin. B* **2020**, *10*, 1205–1215. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

79. Liu, Y., Sun, W., Guo, Y., Chen, L., Zhang, L., Zhao, S., et al. (2020c). Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*, **31**, 490–496. [CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

80. Lodigiani et al. 2020 Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>

81. Longchamp et al. *Thrombosis Journal*, 2021, Proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis.

82. Loo, J.; Spittle, D.A.; Newnham, M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: Biological mechanisms. *Thorax* **2021**, *76*, 412–420. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

83. Magro et al., 2020 Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases.

84. Mahdi Kohansal Vajari, et al, 2021, COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management, REVIEW.

85. Mahévas et al., 2020 Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series, 2020 <https://doi.org/10.1111%2Fbjh.170242>.

86. Mahmoud B. Malas, Isaac N. Naazie, Nadin Elsayed, Asma Mathlouthi, Rebecca Marmor, Bryan Clary, 2020, Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine* 29_30 (2020) 1006 Research Paper.

87. Manne, B.K.; Denorme, F.; Middleton, E.A.; Portier, I.; Rowley, J.W.; Stubben, C.; Petrey, A.C.; Tolley, N.D.; Guo, L.; Cody, M.; et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* **2020**, *136*, 1317–1329. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

88. Manne, B. K., Denorme, F., Middleton, E. A., Portier, I., Rowley, J. W., Stubben, C., Petrey, A. C., Tolley, N. D., Guo, L., Cody, M., Weyrich, A. S., Yost, C. C., Rondina, M. T., & Campbell, R. A. (2020). Platelet gene expression and function in COVID-19 patients. *Blood*, *136*, 1317–1329. [CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

89. Marchetti, M. COVID-19-driven endothelial damage: Complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Ann. Hematol.* **2020**, *99*, 1701–1707. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

90. MarMasiáMartaFernández- González

^bSergioPadilla^bPiedadOrtega^bJoséA.García^cVanesaAgulló^bJavierGarcíaAbellán^bGuillermoTelenti^bLucíaGuillén^bFélixGutiérrez^a Research paper
Impact of interleukin-6 blockade with tocilizumab on SARS-CoV-2 viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19: A prospective cohort study,2020 EBioMedicine

91. Maruyama, Y.; Yoshida, H.; Uchino, S.; Yokoyama, K.; Yamamoto, H.; Takinami, M.; Hosoya, T. Nafamostat Mesilate as an Anticoagulant during Continuous Venovenous Hemodialysis: A Three-Year Retrospective Cohort Study. *Int. J. Artif. Organs* **2011**, *34*, 571–576. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

92. Masiá, M.; Fernández-González, M.; Padilla, S.; Ortega, P.; García, J.A.; Agulló, V.; García-Abellán, J.; Telenti, G.; Guillén, L.; Gutiérrez, F. Impact of interleukin-6 blockade with tocilizumab on SARS-CoV-2 viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *EBioMedicine* **2020**, *60*, 102999. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

93. Maslennikov, R.; Ivashkin, V.; Vasilieva, E.; Chipurik, M.; Semikova, P.; Semenets, V.; Russkova, T.; Levshina, A.; Grigoriadis, D.; Magomedov, S.; et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2021**, *69*, 102039. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

94. Mastaglio et al., 2020 The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101

95. McEneny-King, A.C.; Monteleone, J.P.R.; Kazani, S.D.; Ortiz, S.R. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Ravulizumab in Adults with Severe Coronavirus Disease 2019. *Infect. Dis. Ther.* **2021**, *10*, 1045–1054. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

- 96. Menachery, V.D.;** Yount, B.L., Jr.; Debbink, K.; Agnihothram, S.; Gralinski, L.E.; Plante, J.A.; Graham, R.L.; Scobey, T.; Ge, X.Y.; Donaldson, E.F.; et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* **2015**, *21*, 1508–1513. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].
- 97. Middleton, E.A.;** He, X.-Y.; Denorme, F.; Campbell, R.A.; Ng, D.; Salvatore, S.P.; Mostyka, M.; Baxter-Stoltzfus, A.; Borczuk, A.C.; Loda, M.; et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* **2020**, *136*, 1169–1179. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 98. Nagashima, S.;** Mendes, M.C.; Martins, A.P.C.; Borges, N.H.; Godoy, T.M.; Dos Santos Miggiolaro, A.F.R.; Dos Santos Dezidério, F.; Machado-Souza, C.; de Noronha, L. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients with COVID-19—Brief Report. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2020**, *40*, 2404–2407. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- 99. Ng, L. F.,** Hibberd, M. L., Ooi, E.-E., Tang, K.-F., Neo, S.-Y., Tan, J., Murthy, K. R., Vega, V. B., Chia, J. M., Liu, E. T., & Ren, E. C. (2004). A human in vitro model system for investigating genome-wide host responses to SARS coronavirus infection. *BMC Infectious Diseases*, *4*, 34. [CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
- 100. Nicolai, L.;** Leunig, A.; Brambs, S.; Kaiser, R.; Weinberger, T.; Weigand, M.; Muenchhoff, M.; Hellmuth, J.C.; Ledderose, S.; Schulz, H.; et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation* **2020**, *142*, 1176–1189. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 101. Panigrahi, S.,** Ma, Y., Hong, L., Gao, D., West, X. Z., Salomon, R. G., Byzova, T. V., & Podrez, E. A. (2013). Engagement of platelet toll-like receptor 9 by novel endogenous ligands promotes platelet hyperreactivity and thrombosis. *Circulation Research*, *112*, 103– 112. [CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
- 102. Papayannopoulos, V.;** Metzler, K.D.; Hakkim, A.; Zychlinsky, A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J. Cell Biol.* **2010**, *191*, 677–691. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 103. Paranjpe, I.;** Fuster, V.; Lala, A.; Russak, A.J.; Glicksberg, B.S.; Levin, M.A.; Charney, A.W.; Narula, J.; Fayad, Z.A.; Bagiella, E.; et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 122–124. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

- 104. Pavel Davizon-Castillo** et al. TNF- α -driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hyperreactivity of aging blood, 2019 DOI: [10.1182/blood.2019000200](https://doi.org/10.1182/blood.2019000200)
- 105. Pober, J.S.**; Sessa, W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* **2007**, 7, 803–815. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 106. Poterucha, T.J.**; Libby, P.; Goldhaber, S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb. Haemost.* **2017**, 117, 437–444. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 107. Qin et al., 2020.** Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China, 2020.
- 108. Rod, J. E.**, Oviedo-Trespalacios, O., & Cortes-Ramirez, J. (2020). A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Revista de Saude Publica*, **54**, 60. [CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
- 109. Rodrigues Prestes, T.R.**; Rocha, N.P.; Miranda, A.S.; Teixeira, A.L.; Simoes-E-Silva, A.C. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: Evidence from basic and clinical research. *Curr. Drug Targets* **2017**, 18, 1301–1313. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- 110. Rondina, M. T., & Guo, L. (2019).** The era of thromboinflammation: Platelets are dynamic sensors and effector cells during infectious diseases. *Frontiers in Immunology*, **10**, 2204. [CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
- 111. Rudragouda Channappanavar** & Stanley Perlman, Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, REVIEW *Semin Immunopathol* (2017) 39:529–539 DOI 10.1007/s00281-017-0629-x.
- 112. Sathler, P. C. (2020).** Hemostatic abnormalities in COVID-19: A guided review. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, **92**, e20200834. [CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
- 113. Savchenko, A.S.**; Martinod, K.; Seidman, M.; Wong, S.L.; Borissoff, J.I.; Piazza, G.; Libby, P.; Goldhaber, S.Z.; Mitchell, R.N.; Wagner, D.D. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *J. Thromb. Haemost.* **2014**, 12, 860–870. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 114. Shivang Bhakta et al., 2020,** A systematic review and meta-analysis of racial disparities in deep vein thrombosis and pulmonary embolism events in patients hospitalized with coronavirus disease 2019.

115. Shutoku Matsuyama,1* Noriyo Nagata,2 Kazuya Shirato,1 Miyuki Kawase, 1Makoto Takeda, 1 and Fumihito Taguchi³ Efficient Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein by the Transmembrane Protease TMPRSS2.

116. Skendros, P.; Mitsios, A.; Chrysanthopoulou, A.; Mastellos, D.C.; Metallidis, S.; Rafailidis, P.; Ntinopoulou, M.; Sertaridou, E.; Tsironidou, V.; Tsigalou, C.; et al. Complement and tissue factor–enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Investig.* **2020**, *130*, 6151–6157. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

117. Slovak society of Hemostasis and Thrombosis PAPER
ODPORÚČANIE ANTITROMBOTICKEJ PROFYLAXIE U PACIENTOV S COVID-19 (ΣΥΣΤΑΣΗ ΑΝΤΙΤΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19).

118. Song, J. C., Wang, G., Zhang, W., Zhang, Y., Li, W. Q., & Zhou, Z. (2020). Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research*, *7*, 19. [[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)]

119. Spyropoulos, A.C.; Levy, J.H.; Ageno, W.; Connors, J.M.; Hunt, B.J.; Iba, T.; Levi, M.; Samama, C.M.; Thachil, J.; Giannis, D.; et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1859–1865. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

120. Stevens, H.; McFadyen, J.D. Platelets as Central Actors in Thrombosis—Reprising an Old Role and Defining a New Character. *Semin. Thromb. Hemost.* **2019**, *45*, 802–809. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

121. Takahashi et al., 2020 Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes, 2020.

122. Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020b). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, *18*, 1094–1099. [[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)]

123. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020d). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, *18*, 844–847. [[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)]

- 124. Tang, T., Bidon, M., Jaimes, J. A., Whittaker, G. R., & Daniel, S. (2020e).** Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Research*, **178**, 104792. [Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#).
- 125. Tang, W.H.;** Stitham, J.; Jin, Y.; Liu, R.; Lee, S.H.; Du, J.; Atteya, G.; Gleim, S.; Spollett, G.; Martin, K.; et al. Aldose Reductase–Mediated Phosphorylation of p53 Leads to Mitochondrial Dysfunction and Damage in Diabetic Platelets. *Circulation* **2014**, *129*, 1598–1609. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 126. Tay, M.Z.;** Poh, C.M.; Rénia, L.; Macary, P.A.; Ng, L.F.P. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 363–374. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 127. Terpos et al., 2020 Hematological findings and complications of COVID-19 CRITICAL REVIEW** <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- 128. Testa, S.;** Paoletti, O.; Giorgi-Pierfranceschi, M.; Pan, A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern. Emerg. Med.* **2020**, *15*, 751–753. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 129. Testa, S.;** Prandoni, P.; Paoletti, O.; Morandini, R.; Tala, M.; Dellanoce, C.; Giorgi-Pierfranceschi, M.; Betti, M.; Danzi, G.B.; Pan, A.; et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1320–1323. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 130. Teuwen, L.-A.;** Geldhof, V.; Pasut, A.; Carmeliet, P. COVID-19: The vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 389–391. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 131. Thachil, J.** The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1020–1022. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 132. Thachil, J.;** Tang, N.; Gando, S.; Falanga, A.; Cattaneo, M.; Levi, M.; Clark, C.; Iba, T. DOACs and “newer” hemophilia therapies in COVID-19: Reply. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1795–1796. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 133. Toshio Tanaka Masashi Narazaki & Tadimitsu Kishimoto** Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm REVIEW, **6 Jul 2016.**
- 134. Varga, Z.;** Flammer, A.J.; Steiger, P.; Haberecker, M.; Andermatt, R.; Zinkernagel, A.S.; Mehra, M.R.; Schuepbach, R.A.; Ruschitzka, F.; Moch, H.

Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **2020**, 395, 1417–1418. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

135. Viecca, M.; Radovanovic, D.; Forleo, G.B.; Santus, P. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe COVID-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. *Pharmacol. Res.* **2020**, 158, 104950. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

136. Walls, A.C.: Park, Y.J.; Tortorici, M.A.; Wall, A.; McGuire, A.T.; Veessler, D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* **2020**, 181, 281–292. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

137. Wang et al., 2020 Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

138. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **2020**, 323, 1061–1069. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

139. Wang T. et al, 2020 Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19, *The Lancet Haematology*.

140. Warkentin, T.E. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int. J. Lab. Hematol.* **2019**, 41 (Suppl. 1), 15–25. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

141. Whyte, C.S.; Morrow, G.B.; Mitchell, J.L.; Chowdary, P.; Mutch, N.J. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombo-lytic drugs to treat COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, 18, 1548–1555. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

142. Wichmann, D.; Sperhake, J.-P.; Lütgehetmann, M.; Steurer, S.; Edler, C.; Heinemann, A.; Heinrich, F.; Mushumba, H.; Kniep, I.; Schröder, A.S.; et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann. Intern. Med.* **2020**, 173, 268–277. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

143. Witkowski, M., Landmesser, U., & Rauch, U. (2016). Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **26**, 297– 303. [CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#).

- 144. Wojta, J.;** Huber, K.; Valent, P. New Aspects in Thrombotic Research: Complement Induced Switch in Mast Cells from a Profibrinolytic to a Prothrombotic Phenotype. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **2003**, *33*, 438–441. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 145. Wright, F.;** Vogler, T.O; Moore, E.E; Moore, H.B; Wohlaer, M.V; Urban, S.; Nydam, T.L; Moore, P.K; McIntyre, R.C, Jr. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection, **2020**, *JACS*, *231*, 193–203.e1. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- 146. Wu, T.;** Zuo, Z.; Yang, D.; Luo, X.; Jiang, L.; Xia, Z.; Xiao, X.; Liu, J.; Ye, M.; Deng, M. Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* **2021**, *50*, 284–293. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 147.** https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wang+T&author_id=32278361 Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19, 2020
- 148.Xu, J.,** Abassi, Z.; Zou, M.-H. Molecular Insights and Therapeutic Targets for Diabetic Endothelial Dysfunction. *Circulation* **2009**, *120*, 1266–1286. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 149. Xu, J.,** Zhao, S., Teng, T., Abdalla, A. E., Zhu, W., Xie, L., Wang, Y., & Guo, X. (2020a). Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*, *12*, 12.[CrossrefGoogle Scholar](#)
- 150 .Yang, J.;** Furie, B.C. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: Its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction. *Thromb. Haemost.* **1999**, *81*, 1–7. [[Google Scholar](#)]
- 151. Yau, J.W.;** Teoh, H.; Verma, S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2015**, *15*, 130. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- 152. Ying-Ying Zheng,** Yi-Tong MaJin-Ying Zhang & Xiang Xie COVID-19 and the cardiovascular system **2020**.
<https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5 - article-info>
- 153. Zaid, Y.;** Puhm, F.; Allaey, I.; Naya, A.; Oudghiri, M.; Khalki, L.; Limami, Y.; Zaid, N.; Sadki, K.; Ben El Haj, R.; et al. Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ Res.* **2020**, *127*, 1404–1418. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 154. Zhang, S.;** Liu, Y.; Wang, X.; Yang, L.; Li, H.; Wang, Y.; Liu, M.; Zhao, X.; Xie, Y.; Yang, Y.; et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance

thrombosis in COVID-19. *J. Hematol. Oncol.* **2020**, 13, 120. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

155. Zhang, Y.; Cao, W.; Jiang, W.; Xiao, M.; Li, Y.; Tang, N.; Liu, Z.; Yan, X.; Zhao, Y.; Li, T.; et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis* **2020**, 50, 580–586. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

156. Zhang, Y.; Xiao, M.; Zhang, S.; Xia, P.; Cao, W.; Jiang, W.; Chen, H.; Ding, X.; Zhao, H.; Zhang, H.; et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 382, e38. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

157. Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., Wang, C., Zhao, J., Sun, X., Tian, R., Wu, W., Wu, D., Ma, J., Chen, Y., Zhang, D., ... Zhang, S. (2020e). Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19. *The. New England Journal of Medicine*, **382**, e38. [CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

158. Zhang and Baker *Critical Care* (2017) 21:305 DOI 10.1186/s13054-017-1882-z Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy

159. Zhou et al, 2020a Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis

160. Zuo, Y.; Yalavarthi, S.; Shi, H.; Gockman, K.; Zuo, M.; Madison, J.A.; Blair, C.; Weber, A.; Barnes, B.J.; Egeblad, M.; et al. Neutrophil extracellulartraps in COVID-19. *JCI Insight* **2020**, 5, e138999. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

161. Laura De Michieli et al, 2021 Using high sensitivity cardiac troponin values in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): The Padova experience, ELSEVIER.

162. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study, 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934316310142> - <https://www.sciencedirect.com/journal/the-american-journal-of-medicine>

163. Elevated HbA1c is not associated with recurrent venous thromboembolism in the elderly, but with all-cause mortality—theSWEETCO65+2020study <https://www.nature.com/articles/s41598-020-59173-2> - [auth-Alexandra-Mathis](#)