

IMMUNTHROMBOSIS

COVID-19 ESETÉN

Dr. Nagy László Béla

Már a korai klinikai beszámolók is felhívták a figyelmet a koronavírus okozta Covid-19 megbetegedésben a különböző thromboemboliák gyakori előfordulására, melyek természetesen nagymértékben befolyásolták a prognózist¹.

A THROMBOEMBOLIÁK EPIDEMIOLÓGIÁJA COVID-19-BEN

Egy olaszországi vizsgálatban 362, kórházban kezelt beteg 7,7%-ánál igazoltak legalább egy thromboemboliás eseményt (a betegek 16%-a szorult intenzív terápiára). Ezen belül mélyvénás thrombosis 4,4%, tüdőembolia 2,8%, izolált proximalis mélyvénás thrombosis 1,1%, izolált distalis mélyvénás thrombosis 0,3%, katéter okozta thrombosis 0,3%, ischaemiás stroke 2,5%, myocardialis infarctus pedig 1,1% gyakorisággal fordult elő².

Hollandiában 198 hospitalizált beteg (intenzív terápiára szorult 38%) között a vénás thromboembolia 20%, a tüdőembolia 6,6% gyakoriságú volt³. A Franciaországban akut respirációs distressz szindróma miatt kórházban kezelt 150 betegnél a thromboembolia gyakorisága 18%, a tüdőemboliáé 16,7% volt. Ezt összehasonlították a nem-Covid eredetű akut respirációs distressz szindrómás betegeknél megfigyelt gyakorisággal és utóbbiaknak csak 6%-ánál fordult elő thromboembolia⁴. Hollandiában 184 intenzív terápiában részesült beteg 31%-ánál volt thromboemboliás szövődmény (mélyvénás thrombosis, tüdőembolia, ischaemiás stroke, szívinfarcus vagy szisztémás artériás embolia)⁵.

Az Egyesült Államokban 328 betegnél végeztek pulmonalis CT angiográfiát és 22%-uknál tüdőemboliát igazoltak⁶. Ki kell emelni, hogy a betegek az esetek jelentős részében kaptak thrombosis profilaxist. A brit országos adatbázisban megnéz-

ték a tüdőembolia miatti kórházi kezelések számát, és összehasonlították a pandémia előtti és a pandémia alatti adatokat. A pandémia idején 21,7%-kal volt magasabb a tüdőembolia kockázata⁷. További adat, hogy bár nagy ritkaság, de Covid-19 mellett valamivel gyakrabban fordultak elő olyan ritka thromboembolia formák, mint a cerebralis sinus venosus thrombosis vagy a portalis vena thrombosis^{8,9}. A Covid-19 halálozások kapcsán történt boncolások során az Egyesült Államokban 12 beteg közül 7-nél találtak mélyvénás thrombosis és 4-nél tüdőemboliát¹⁰. Németországban 80 boncolt eset 40%-ában volt mélyvénás thrombosis, 8%-nál fulmináns tüdőembolia, 9%-nál pedig perifériás tüdőembolia¹¹. Magyar adatok szerint a Covid-19 pneumoniások 13%-ánál igazoltak mélyvénás thrombosis és 17%-uknál tüdőemboliát¹².

VÉRALVADÁSI PARAMÉTEREK COVID-19-BEN

D-dimer

Értéke 281 betegnél vizsgálva az enyhe esetekben 0,18 mg/l, súlyosban 0,63 mg/l, kritikus állapotúaknál 1,16 mg/l volt¹³. Az emelkedés korrelált a mortalitással¹⁴. Ez a leggyakoribb coagulatio eltérés, ami egy metaanalízis szerint a betegek (n=2984) 48,8%-ánál észlelhető¹⁵. Ezt az intenzív terápiára szorulóknak esetén más vizsgálatok is megerősítették^{16,17}.

Fibrin degradációs termékek (FDP)

Enyhe esetekben 3,11 µg/ml (a normál tartomány 0–5,0 µg/ml). Súlyos esetekben 9,82 µg/ml, kritikus esetekben 21,94 µg/ml¹³. Emelkedése korrelál a halálózással¹⁴.

Fibrinogén

A plazma fibrinogén tartalmának emelkedése jellemző már enyhe esetekben is (4,9 g/l, a normál tartomány felső határa 4,00 g/l). Nem észleltek különbséget a súlyosság szerint (súlyos esetekben átlag 4,96 g/l, kritikusban 4,23 g/l)¹³.

Thrombocytaszám

A normál tartomány 125–350×10⁹/l. Enyhe és súlyos esetekben is átlagosan ezen belül volt, a kritikus állapotban észleltek mérsékelt csökkenést¹³. Súlyos esetekben ez 23,36%-os csökkenést jelentett¹⁵. Emellett keringő thrombocytá aggregátumokat mutattak ki¹⁸.

Prothrombin idő

A túlélőkhöz képest a meghaltaknál 50,2%-kal megnyúlt^{14,15}. A súlyos esetekben a nem súlyosakhoz képest csak 29,1%-kal volt átlagban több¹⁵. Mások nem észlelték a megnyúlását¹⁷.

Aktivált parciális thromboplastin idő

Nem észleltek különbséget a kritikus és a nem kritikus állapotúak között¹⁴, de a súlyos és a nem súlyos állapotúak között sem^{15,16}, vagy csak minimális megnyúlást tapasztaltak¹⁷.

Antithrombin aktivitás

Nem volt eltérés a súlyos és a nem súlyos esetek között^{14,16}.

von Willebrand faktor

Kis esetszámú vizsgálatban az egészségesekhez képest magasnak bizonyult a szintje¹⁹.

ADAMTS13 aktivitás

Kis esetszámú vizsgálat csökkentnek találta¹⁹.

Faktor 8

Kis esetszámú vizsgálatban emelkedett volt¹⁹.

Plasminogen aktivátor inhibitor

Szintje az egészségesekéhez képest 3,7× magasabb¹⁹. Hospitalizált betegeknél a szöveti plasminogen aktivátor és a plasminogén aktivátor inhibitor szintjét is magasabbnak mérték²⁰.

Plasminogen aktivitás

Emelkedett, de a kritikus állapotúaknál valamelyest csökkent²¹.

Thrombelastographia

A fibrinolysis csökkenését mutatta (fibrinolysis shutdown)^{17,19}. Modernebb viszkoelasztikus tesztek alapján relatív vagy abszolút procoagulatio, hypercoagulatio és a fibrinolysis gátlása áll fenn. A hypercoagulatio elsősorban a procoaguláns tényezők emelkedésének a következménye (szöveti faktor, XII-es faktor, a gyulladásos válasz különböző összetevői). Szóba jöhet az alvadásgátló faktorok szintjének csökkenése. A fibrinogén emelkedésben pedig szerepel, hogy ez akut fázis reakció²².

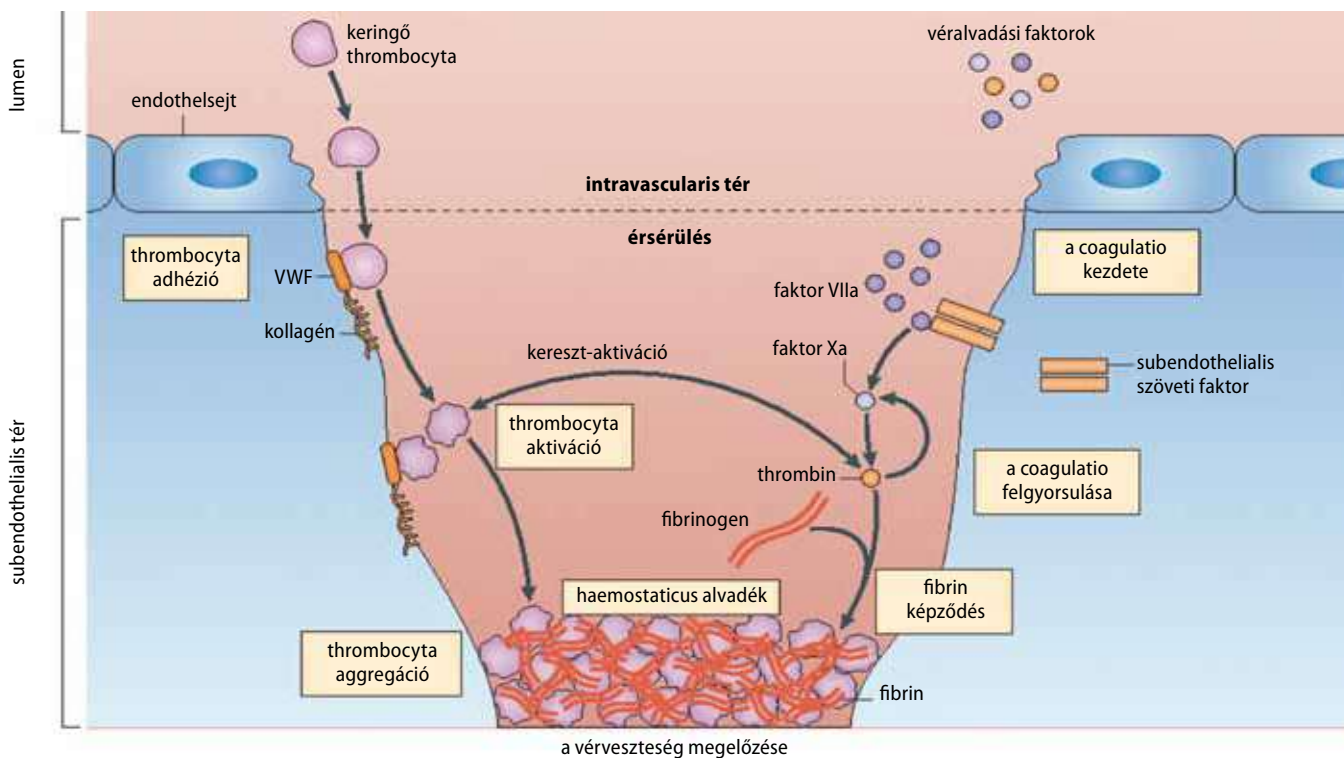
A Covid-19 esetén látható véralvadási paraméterek sajátosak, eltérnek a disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) és a szepszis indukálta coagulopathia (SIC) paramétereitől. Utóbbiakban a thrombocytaszám jelentősen csökkent, a prothrombin idő és az aktivált parciális thromboplastin idő megnyúlt, a fibrinogén nem emelkedett, az antithrombin szint csökkent, és csak a D-dimer az, ami hasonlóan magas²³.

AZ IMMUNTHROMBOSIS FOGALMA

Viszonylag új fogalom. Része a véralvadás és a természetes immunrendszer között az evolúció során kialakult kapcsolatnak. Mindkettő a sejtkárosodásra és a patogénekre reagál. Ezt a kapcsolatot felfoghatjuk úgy is, mint az intravasculáris immunitás egy részét. Ennek a diszregulációja az immunthrombosis, amikor a káros behatásra vagy pathogénre szimultán indul el a procoagulatio és a proinflammatio^{24,25,26,27}. A véralvadás sé máját az 1. ábra, az immunthrombosis lehetséges körmechanizmusait Covid-19 esetén a 2. ábra mutatja.

A VÉRALVADÁS FOLYAMATA

Egy szövetsérülés során helyi érszűkület alakul ki részben reflexes, részben humorális úton (thromboxán A₂, szerotonin, adrenalin). Aztán beindul a thrombocyták felszaporodása és a véralvadási kaszkád. Ezek a folyamatok egymáshoz kapcsolódnak, a szabályozásukban aktiváló és gátló faktorok vesznek részt²⁸.



1. ábra: A haemostasis egy speciális folyamat az érsérülést követő vérvesztés megelőzésére. Két fő eleme van: a keringő thrombocyták és a véralvadási rendszer, amelynek fő terméke a fibrin. A két rendszer együttműködésének eredménye haemostaticus alvadék, ami lezárja a sebet. A thrombocyták hatékony toborzásában specifikus felszíni receptorok vesznek részt, például a thrombocytá-glikoprotein Ib (GPIb), a GPV–GPIX komplex, a GPVI és számos integrin (nincsenek ábrázolva). Ezek a thrombocytá-receptorok olyan ligandumokat ismernek fel, amelyeket normál esetben az endothelsejtek elfednek, és csak az érkárosodás után válnak szabaddá. Ilyen a von Willebrand faktor (VWF) és a kollagén, valamint a fibrinogén, a vitronektin és a fibronektin (utóbbiak nincsenek ábrázolva). A thrombocyták felszaporodása nem elegendő a haemostaticus alvadék létrejöttéhez, ehhez szükség van még a véralvadási rendszer által létrehozott fibrinre is. A véralvadáshoz a vérben lévő szerin proteázok és kofaktoraik (együttesen véralvadási faktorok) egymás utáni aktiválódására van szükség. A folyamatot a subendothelialis sejtek által termelt szöveti faktor indítja be, ami az ép érfalban nem található meg. Sérülés esetén azonban ez a szöveti faktor érintkezik a vérrrel, kölcsönhatásba lép a VIIa faktoral, és beindítja a véralvadási kaskád, melynek végeredményeképpen fibrin képződik. (Engelmann és Massberg nyomán)²⁵

Thrombocytá folyamatok egészségeseknél

Thrombocytá adhézió

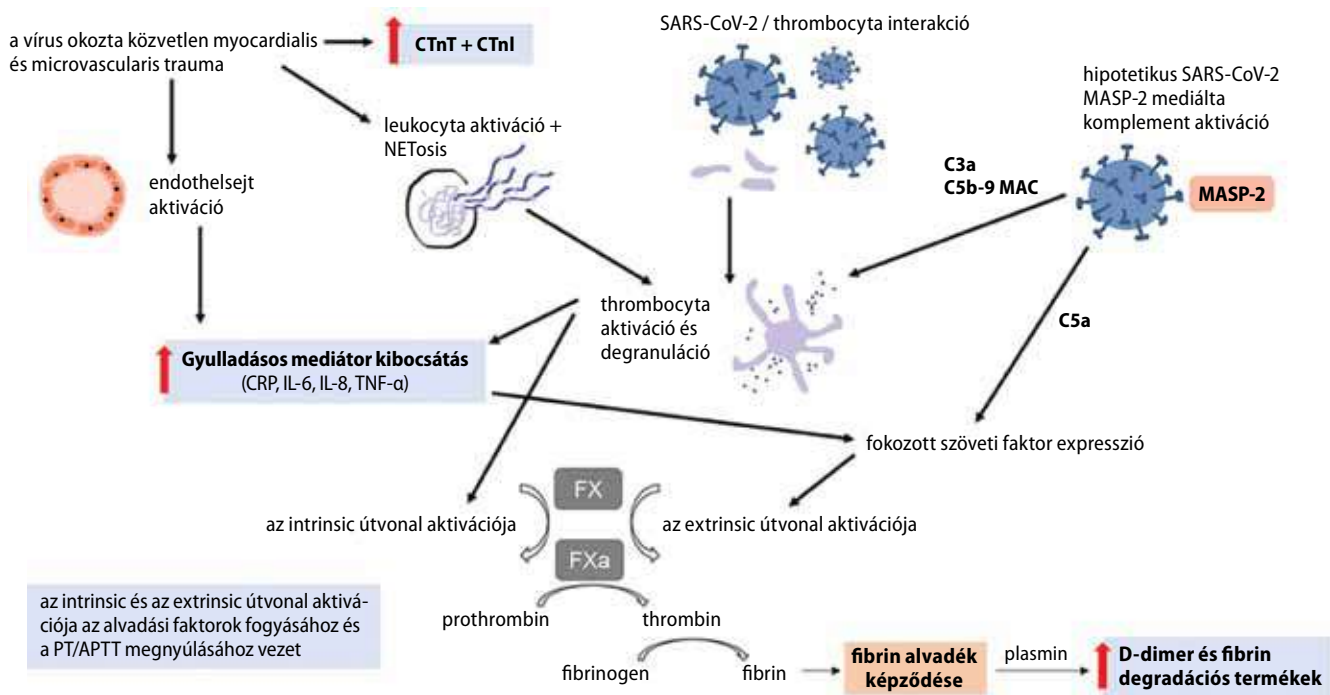
Normális körülmények között a keringő thrombocyták nem lépnek kölcsönhatásba az ér endothellel. Viszont, ha az endothel sérül, akkor a subendothelialis mátrix szabaddá válik, a thrombocyták membránján pedig olyan glükoproteinek – integrinek, leucin-gazdag glükoproteinek, adhéziós molekulák, szelektinek, tetraspaninok és seven-trans-membran domain receptorok – található, melyek képesek kötődni a mátrix egyes molekuláihoz. Az endothelsejtek a subepitheliumba és a vérbe kiválasztanak egy multimer fehérjét, a von Willebrand faktort, amely az érsérülés helyén kapcsolódik a mátrix fehérjékhez és megváltozik a konformációja. Ezáltal képes lesz megkötni a thrombocyták GPIb-IX-V komplexét. Ezen mechanizmusokkal a thrombocyták hozzákötődnek a sérült endothelhez.

Thrombocytá aktiváció

Az aktiváció azzal indul, hogy az agonisták kötődnek a felszíni receptorokhoz. Ezeknek két fő csoportja van: a transzmembrán G-proteinnel kapcsolt receptorok és az olyan receptorok, melyek beindítják a célfehérje foszforilációját. Mindkét esetben jelátviteli utak nyílnak meg, melyek végül az aktiválódáshoz vezetnek.

A transzmembrán heterotrimer G-protein kapcsolt receptor aktivációjakor a G_α alegység a GDP-t GTP-re cseréli és disszociál β/γ komplexről. A szabadvá vált G_α alegység indítja be a jelátviteli utakat és egyúttal a pozitív visszacsatolást. Az eredmény végül a tirozin foszforilációja, ami egyúttal más típusú agonista receptorokkal is közös jelátviteli út.

Számos receptor a foszfolipáz A_2 -t aktiválja, mely a membrán lipidekből arachidonsavat képez, utóbbiak pedig gyorsan átalakulnak prosztoglandinokká. A



2. ábra: Az immunthrombosis lehetséges kórméchanizmusai Covid-19 esetén (CRP: C-reaktív protein; IL: interleukin; TNF- α : tumor nekrozis faktor- α , FX: coagulációs faktor X; FXa: aktivált coagulációs faktor X; MASP-2: Mannan-binding lectin serine protease ; CTnT: Cardiac Specific Troponin T; CTnI: Cardiac Specific Troponin I; PT: prothrombin idő; APTT: aktivált parciális thromboplastin idő) (Page és Ariëns nyomán)⁸⁸

folyamatban intermedier jelátvivő molekulák is szerepelnek: kalcium, foszfoinozít-3'-kináz, kis G proteinek, kalcium-dependens proteázok. A thrombocyták aktiválásának erős indukálóját a véralvadási kaskádban keletkező thrombin.

Thrombocyták aggregáció

A thrombocyták aktiválás folyamán a membránban jelentősen megváltozik az integrinek (GP IIb-IIIa glükoprotein komplex) konformációja. Az addig rejtett domén felszínre kerül, hozzáférhetővé válik a plazmában keringő von Willebrand faktor és a fibrinogén számára, amelyek keresztkötéseket hoznak létre az aktivált thrombocyták között. Ezáltal az aktivált thrombocyták hozzátapadnak a már az endothelhez adhézióval rögzült thrombocytákhoz és létrejön az aggregáció, a thrombocyták dugója.

A thrombocyták egyúttal immunsejtek is. Infekciókora aktiválódnak és kölcsönhatásban vannak az egyéb immunsejtekkel. Rendelkezik pathogen-asszociált és károsodás-asszociált molekuláris mintákat felismerő receptorokkal és komplement receptorokkal. Ezen receptorok aktivációjakor rengeteg olyan citokin termelődik, ami részt vesz ezekben a kölcsönhatásokban.

Thrombocyták folyamatok Covid-19 esetén

Thrombocytaszám

Már korán észlelték, hogy a megbetegedés során csökken a thrombocytaszám, és pedig a súlyossággal arányosan egyre jobban^{29,30,31}. Lehet, hogy tisztán konzisztív jelenségről van szó (a thrombocyták aggregátumok miatt), de az sem zárható ki, hogy csontvelőszuppresszió miatt (vírus, gyulladás hatása) csökken a termelés, vagy az endothel károsodása következtében fokozódik a thrombocyták clearance, netán thrombocyták ellenes antitestek képződnek.

Thrombocyták adhézió

A P-szelektin egy sejt adhéziós molekula, mely specifikus szénhidrát ligandokhoz kötődik. A thrombocyták α -granulumaiban és az endothelsejtek Weibel-Palade testjeiben lokalizálódik. Az aktivált thrombocytákból kiszabadulva elősegíti a leukocyták kötődését az endothel sejtekhez. Van szolubilis formája is. Adhéziós molekula a von Willebrand faktor is, amely mediálja a thrombocyták kapcsolódását a subendotheliumhoz³². A thrombocyták felszíni P-szelektin kifejeződése az aktiváció egyik markere. Covid-19 esetén a súlyosságtól függetlenül jelentősen megnő^{33,34}.

Thrombocyta aktiváció

Az aktivációt jelzi az integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ expresszió növekedése is³⁴. A thrombocyták mind az ACE2-t, mind a szerin proteáz TMPRSS2-t expresszálják, melyek a vírus sejtbe jutási pontjai. Ezzel magyarázható, hogy *in vitro* a vírus tüskefehérjéje közvetlenül volt képes aktiválni a thrombocytákat. Ez a hatás az ACE2/mitogén aktivált protein-kináz útvonalon alapult³⁴. Az aktiválást befolyásolja a megváltozott ACE1/ACE2 működés is. Az ACE2 downreguláció miatt az ACE1 hatására emelkedő bradykinin szint aktiválja a thrombocytákat³⁵.

Kimutatták azt is, hogy Covid-19-ben megemelkedik a von Willebrand faktor és csökken az ADAMTS13 szintje¹⁹. Az aktivációt mutatja az is, hogy megváltozik a keringő thrombocyták gén-expresszió profilja³³. A betegekből származó thrombocyták *in vitro* fokozott felszíni P-szelektin expressziót mutattak, a súlyosabb esetekben pedig megemelkedett a plazmában a thromboxan A_2 szintézis, és a thromboxan B_2 magas szintjét mérték. A trachea aspirátumban megfigyelték a thromboxan B_2 mellett a thrombocytákból származó más proteinek szintjének emelkedését is³⁶.

Súlyos Covid-19 esetén is kóros thrombocyta paraméterek észlelhetők, csökken a thrombocyták száma, de nő a térfogatuk. A betegeknél integrin aktiváció és P-szelektin expresszió jelei figyelhetők meg. A betegekből származó thrombocyták faktor V-öt és XIII-at szekretálnak³⁴. Kimutatták, hogy mind a tumor necrosis faktor- α (TNF- α), mind az angiotenzin -II a thrombocytákban és a macrophagokban szöveti faktor túltermelést okoz³⁷.

Thrombocyta aggregáció

Már a korai szekciós leletekben is megfigyelték, hogy több szerv kisereiben nagy számban láthatók megakariocyták, illetve thrombocyta gazdag thrombusok vannak a tüdő, a szív, a vese és a máj kisereiben³⁸. *In vitro* a betegekből nyert thrombocyták különböző stimulusokra (2MeSADP, thrombin, kollagén) jelentősen fokozott aggregációval reagálnak. Ez még kifeje-

zettebb volt az intenzív terápiára szorulókon. Ezen fokozott aggregációt pedig a MAPK jelátviteli út mediálta (fokozott volt az ERK1/2, a p38 és az eIF4E foszforilációja). Utóbbi folyamat pedig a thromboxán termelés upregulációját is eredményezi³³. A súlyos esetekben fokozott thrombocyta-monocyta aggregációt írtak le³⁶. A keringő thrombocyta aggregátumok számának emelkedését a betegek 90%-ánál akkor is észlelték, ha klinikai thrombosis nem lépett fel¹⁸. Kimutatták, hogy a vírus közvetlenül fokozza a thrombocyta-leukocyta aggregátumok képződését is³⁴. A thrombocyta reaktivitás mérés során a thrombocyta aggregáció összefüggött az interleukin-6 (IL-6) szinttel³⁹.

Thrombocyta ellenes antitestek

Egy Covid-19 esetismertetésben a thrombocytopeniát a thrombocyta ellenes antitestek okozták. Nem voltak sem antikardiolipin, sem anti-béta-2 glükoprotein I ellenes antitestek. A közölt két másik betegüknél ezen antitestek egyike sem volt kimutatható⁴⁰. Egy négy esetes szériában ADAMTS ellenes antitesteket mutattak ki. Az ADAMTS13 egy proteáz, amely a von Willebrand faktor multimert hasítja monomerekké⁴¹. Egy másik közleményben 865 Covid-19 beteg közül 93 esetben észleltek agyi sinus venosus thrombosit. Utóbbiak között 8-nál volt thrombocytopenia és egyetlen esetben sem mutattak ki thrombocyta faktor 4 elleni antitesteket. Volt viszont a 865 beteg közül a thrombocytopeniás esetekben egy beteg, akinél ki tudták mutatni⁴².

A VÉRALVADÁSI KASZKÁD

A fibrinhálózat az ún. véralvadási kaszkád eredménye. Utóbbi egy enzimsorozat, melyben egy-egy proenzim aktiválódik és hat a specifikus szubsztrátjára.

Az ún. extrinsic út

Az endothel a sérülése esetén adhéziós molekulákat termel, melyek monocytákat és neutrophileket toboroznak. Az endothelsejtek ex-

presszálják az ACE2-t, a vírus belépési receptorát. Post mortem vizsgálatok során észlelték, hogy direkt vírus bejutás történik, valamint súlyos gyulladás és endothel károsodás van jelen. *In vitro* a betegek plazmája endothel károsodást okoz, azaz immunreakció is zajlik. Már egy korai esetleírás is beszámolt a von Willebrand faktor szintjének emelkedéséről⁴³. Covid-19 betegeken történt vizsgálatban intenzív ellátásra szorulókon az endothel károsodás markerei – von Willebrand faktor antigén, plasminogen aktivátor inhibitor-1, szöveti faktor inhibitor, szolubilis thrombomodulin, komplement aktiváció, citokinek, neutrophil extracelluláris csapdák – emelkedettek voltak⁴⁴.

Autopszia során diffúz alveoláris károsodást észleltek lymphocytás infiltrációval, kapilláris gyulladással, intravascularis fibrin és thrombocytá aggregátumokkal⁴⁵. A vírus csatlakozási pontját képező ACE2-t az artériás és a vénás endothelsejtek, valamint az artériás simaizomsejtek és a perivascularis pericyták is expresszálják⁴⁶. Az endothel sérülés jeleként Covid-19-ben a keringő vérben kimutatták az endothelsejteket. Ezek egészségesekben csak elvétve detektálhatóak. Itt az esetek 55%-ában a számuk meghaladta a 20 sejt/ml-t, az intenzív terápiás betegeken pedig szignifikánsan nagyobb számban fordultak elő. Ugyancsak emelkedett volt az endothel adhéziós molekulák (E-szelektin, szolubilis VCAM-1) koncentrációja a vérben⁴⁷.

Egy másik vizsgálatban jelentősen emelkedett keringő endothelsejt számot észleltek (21,5 versus 8,1/μl), és hasonlóképpen emelkedett az endothel extracelluláris vesiculumok mennyisége is a vérben az egészségesekhez képest (286,5 versus 127,6/μl). A keringő endothelsejt szám korrelált a C-reaktív protein szinttel és a D-dimerrel⁴⁸. Összehasonlították kórházban kezelt betegeken, ezen belül az intenzív terápiára szorulókon az endothelsejt és a thrombocytá aktiváció paramétereit⁴⁹. Ezek az intenzív terápiára szorulóknál magasabbak voltak, mint az arra nem szorulóknál. Így a von Willebrand faktor antigén 5655 versus 2785, a szolubilis

P-szelektin 15,9 ng/ml versus 11,2 ng/ml. A szolubilis thrombomodulin koncentráció magasabb szintje összefüggött a mortalitással. De a von Willebrand szint azért magasabb volt a nem intenzív részleges pácienseknél is. Ugyanez volt érvényes a többi paraméterre is, tehát az endothelopathia és a thrombocytá aktiváció a nem intenzív betegeken is jelen volt. A szolubilis thrombomodulin az endothelsejt sérülés specifikus markere, mivel egy endothel transzmembrán glükoprotein, mely akkor szabadul fel, ha az endothel sérül. A PAI-1 (plasminogen aktivátor inhibitor-1) is emelkedett volt mindkét csoportban. Ez tovább erősíti az endothelopathia megállapítását, mivel az endothelsejtek a fő forrásai. Emelkedése arra utal, hogy a fibrinolysis klasszikus útja gátolt. Kórházban kezelt és pneumóniás Covid-19 betegeken csökkent ADAMTS13 szinteket mértek⁵⁰. Ez a metalloproteináz a felelős a von Willebrand faktor multimer hasításáért.

Mindezt értelmezve^{51,52}: Az endothel sérülése miatt aktiválódik egy thrombogén kaszkád. Az IL-1β és a TNF aktiválja a P-szelektin, a von Willebrand faktor és a fibrinogén expresszióját, melyek aztán a thrombocytákhoz kötődnek. A thrombocyták upregulálják a szöveti faktor expressziót, ami a koagulációs kaszkád elindítója. A von Willenbrand faktor emelkedése – az ADAMTS 13 metalloproteináz csökkenéssel és a növekedett thrombomodulinnal együtt – ilyen irányba hat. Az ADAMTS-13 aktivitás csökkenés a súlyos betegeknél valóban együtt járt a von Willebrandt faktor aktivitás emelkedésével⁵³.

A szöveti faktor

A természetes immunitás kezdő lépései során aktiválódik a NF-κβ (nuclear factor-κβ). Ennek célpont génje többek között a szöveti faktor, a faktor VIII, a PAI-1 és az urokináz típusú plasminogen aktivátor. Upregulálja a szöveti faktort és a faktor VIII-at, és csökkenti a szöveti faktor inhibitorát, az antithrombint és a thrombomodulint.

A káros behatásra vagy pathogénre szimultán indul a procoagulatio és a proinflammatio. Mindkettőnek közös pontja a szöveti faktor (tis-

sue faktor [TF], más néven: thromboplastin), ami egy transzmembrán glükoprotein. Expresszálják a szöveti sejtek és az érfalnak a vérrel nem érintkező sejtjei, a leukocyták, a monocyták, sőt a thrombocyták is.

Ha az érfal sérül és a szöveti faktor érintkezik a vérrel, akkor kapcsolódik a VII faktorhoz és azt katalitikusan aktiválja VIIa faktorrá, azaz aktív proteázzá, megváltoztatva annak konformációját. A VIIa pedig aktiválja a faktor X-et és IX-et, melyek megindítják a thrombin termelését. Az érzékelő toll-like és egyéb receptorok nemcsak citokineket és kemokineket indukálnak, hanem növelik a TF expresszióját is. Utóbbi fő inhibitora a TFPI (tissue factor pathway inhibitor), ami gátolja a TF-et, de közvetlenül a Xa faktort is.

A macrophagok és a dendritikus sejtek által termelt adhéziós molekulák és citokinek toborozzák és aktiválják a neutrophileket is²⁵. A neutrophil aktiváció pedig lebontja vagy szupprimálja a TFPI-t, és ezzel elindítja a TF működését²⁴. A keletkező neutrophil extracelluláris csapdák (NET) tartalma közvetlenül aktiválja a XI és XII faktort. Kötődik a von Willebrand faktorhoz, és ezzel elősegíti a thrombocyta toborzást és aktivációt. Továbbá enzimjei (elasztáz, mátrix metalloproteinázok) antikoagulánsokat (pl. a thrombomodulint) hasítva inaktíválnak²⁵.

Az aktivált neutrophilekből felszabaduló neutrophil extracelluláris csapdák a DNS-en és a hisztonokon kívül myeloperoxidázokat, elasztázt, pentraxint és egyébeket tartalmaznak. Erős procoagulatio hatásúak és kötődnek az aktivált thrombocytákhoz. A neutrophil szerin proteázok megindítják a coagulatio extrinsic, azaz a szöveti faktor indukálta útját. De a neutrophilek ezen túlmenően lebontják és módosítják az olyan természetes endogén antikoagulánsokat mint a thrombomodulin, továbbá közvetlenül elindítják a fibrinképződést. A coagulatio rendszer pedig visszahat a gyulladásra⁵⁴. A monocyták, a macrophagok, a neutrophilek és a thrombocyták expresszálják az indukálható, intravasculáris szöveti faktort. A thrombocyták és a granulocyták pedig P-szelektin dependens úton fokozzák ezt az

expressziót, ami indítja a NF- κ B aktivációt, és további citokinek termelését fokozza.

A szöveti faktor Covid-19-ben

Az ACE2 downreguláció, mely ismert Covid-19-ben, emeli a szöveti faktor szintjét³⁷. A szöveti faktor inhibitorának szintje súlyos Covid-19-ben csökkent, és még jobban csökkent azoknál, akiknél halálos volt a kimenetel⁴⁴. Ugyancsak észlelték, hogy a thrombocyta aktiváció és a thrombocyta-monocyta aggregátumok képződése esetén nagyobb a szöveti faktor expressziója³⁶. Esetleírásban közölték, hogy a szöveti faktor szint emelkedés függött az NF- κ B transzkripciótól. Utóbbi pedig ismert szereplője a Covid-19 immunfolyamatainak⁵⁵. Boncolt esetekben megnézték a szöveti faktor RNS expressziót a tüdőkből, és kétszeres emelkedést találtak. A szöveti faktor protein expresszió is 2,1-szeres volt a kontrollhoz képest⁵⁶.

A VIIa faktor Covid-19-ben

Az egészséges kontrollokhoz képest csökkentek észlelték (52,0 versus 27,2 mU/ml)¹⁹.

A IX faktor Covid-19-ben

Ennek normális szintje 0,60–1,20 IU/ml. Nem Covid eredetű akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) esetén 1,39 IU/ml, Covid eredetű ARDS-ben 1,74 IU/ml szintet mértek³⁰.

A thrombin keletkezése

Az inaktív X faktor aktiválása két ágon történik. Az extrinsic tenáz komplexben a szöveti faktor és a VIIa faktor az aktiváló és szükséges hozzá kalcium ion. Az interinsic tenázban az aktiváló enzim a XIa faktor, a szabályozó a VIIIa és szükséges hozzá kalcium ion. A prothrombináz reakcióban részt vevő prothrombináz komplexben az aktiváló enzim a Xa faktor, a szabályozó az Va faktor és szükséges hozzá kalcium ion. A prothrombináz reakcióban alakul át a prothrombin thrombinná. A thrombin képződés fő szabályozója a protein C. A thrombin aktiválja ennek inaktív prekursorát. Az aktivált protein C pedig mint szerin proteáz inaktíválja az V

és a VIII faktort. A thrombin legfőbb gátlója az antithrombin. Ez gátolja a Xa és a IXa faktort is.

A Xa faktor immunsejteket aktivál. Az antithrombin interferál az endothelsejtek és a macrophagok citokin felszabadulásával, a szöveti faktor aktivációval és a fehérvérsejt adhéziós molekulákkal.

A másik főszereplő a thrombin. A prothrombin-thrombin átalakulás résztvevői aktivátor komplexet képeznek, melyben a Xa faktor az aktív enzim, a prothrombin a szubsztrát, az Va faktor egy szabályozó fehérje. A thrombin pozitív feed-back révén tovább fokozza a Xa aktivációt, és fibrinné alakítja a fibrinogént. Egyúttal elősegíti a trombocyták aktivációját azáltal, hogy proteáz hatással aktiválja a PAAR-1 receptorokat a trombocytákon (Protease-activated receptor 1). A coagulation kívül proinflammatorios szerepe is van, számos sejten kemokinek, citokinek és növekedési faktorok szekrécióját indukálja. Közvetlenül aktiválja a komplement rendszer C3 és C5 komponensét. Hasonló proinflammatorios hatása van a Xa faktornak is. Mindkettő a PAAR receptorokon át fejti ki a hatását²⁶.

A thrombosis ellen ható fő tényező az antithrombin, mely hat a thrombinra, a IXa, a Xa, a XIa és a XIIa alvadási faktorra is. A protein C – thrombomodulin mechanizmus szintén közreműködik a coagulatio – gyulladás – természetes immunitás kapcsolatban. Fő komponensei az aktivált protein C, az endothel protein C receptor, a protein S és a thrombomodulin.

A KOMPLEMENT KASZKÁD SZEREPE

Súlyos Covid-19-ben a tüdő kisereiben C5b-9, C4d és MASP-2 depozíciót mutattak ki. A vírus tüskefehérjéje kötődik a MASP-2-höz, és aberráns komplement aktiválódást képes előidézni. A MASP-2 szerin proteáz, mely aktiválja a thrombint. Az endothel sérülésekor aktiválódó szöveti faktor indítja be az intrinsic coagulation utat, a komplement rendszer pedig aktiválja a szöveti faktort. De aktiválja a trombocytákat is, stimulálja a plasminogen aktivátor inhibitor-1 expressziót és gátolja a fibrinolysist^{57,58,59}.

A komplement kaszkád Covid-19 esetén

Faktor X

A kontroll 0,70–1,20 értékével szemben az összes Covid betegnél 1,02, az intenzív terápiára szorulóknál 1,15³⁰.

Faktor V

A kontroll 0,70–1,20 értékéhez képest Covid betegeknek 1,15. Az intenzív terápiára szorulóknál viszont emelkedett: 1,53³⁰.

Prothrombin idő

Olyan Covid-19 betegeknek, akiknél pneumonia állt fenn, az esetek 55%-ában emelkedett, 16%-nál csökkent¹³. A helyi normál értékek eltérőek. 11–13,5 s normálérték mellett a Covid betegeknek 15, az intenzív terápiára szorulóknál 14,90 s³⁰. A kontroll csoport 10,9 s átlagával szemben az intenzív terápiára nem szorulóknál 18,6, az arra szorulóknál 15,6 s¹⁹. Egy metaanalízis szerint Covidban átlag 12,63 s, a nem súlyos esetekben 12,45, a súlyosokban 12,80 s⁶⁰, a különbség nem szignifikáns.

INR (International Normalized Ratio)

A prothrombin a nemzetközi normalizált arányban kifejezve a kontrolloknál 1,01, nem Covid miatti intenzív terápia esetén 1,34, a Covid miatti intenzív terápiánál 1,13, a Covid átlaga 1,15¹⁹.

Aktivált parciális thromboplastin idő

A kontroll 33,4 s-hoz képest Covidban 34,6, nem intenzív terápia esetén 36,0, intenzív terápiásoknál 33,7 s¹⁹. A kontroll 30–39 értékéhez képest Covidban 43,5 s, az intenzív terápiára szorulóknál 42,4 s³⁰. A pneumoniás Covid betegek 65%-ánál megnyúlt volt, 16%-nál rövidült¹³. Metaanalízis szerint a 33,23 s kontrollhoz képest a nem súlyos esetekben 33,49, a súlyosokban 32,92 s, a különbség nem szignifikáns⁶⁰.

Prothrombin%

A kontroll 130-hoz képest az intenzív terápiára nem szorulóknál 87, a rászorulóknál 84, az összes Covid 85%¹⁹. Az antithrombin szintet, illetve aktivitást több szerző is normálisnak mérte^{23, 30}.

A thrombin hatásai

Prokoaguláns, antifibrinolitikus és antikoaguláns hatásai is vannak. Prokoaguláns mert a fibrinogént fibrinné alakítja, majd a fibrinhálót stabilizálja a XIII faktor aktiválása révén. Aktiválja a VIII és az V faktorokat, valamint a XI faktort is, és aktiválja a trombocytákat. Gátolja a korai fibrinolysist a thrombin aktiválta fibrinolysis inhibitor által. Ezen túlmenően a thrombin a hámsejtekből, az endothelsejtekből és más immunsejtekből egy sor citokin felszabadulását segíti elő. Többek között kemokinekét és adhéziós molekulákét is, melyek monocytákat és neutrophileket toboroznak, emellett aktiválja a komplement kaszkádot és megváltoztatja az antigén prezentáló sejtek receptor expresszióját.

Fibrinogén-fibrin átalakulás

A fibrinogén több alegységből álló molekula. A thrombin peptideket hasít le belőle, melynek eredménye a fibrin és a fibrinopeptid. A proteolízis során egy fibrinogén molekulából két fibrinopeptid A és két fibrinopeptid B hasad le. A fibrin monomerek összekötődnek és létrejön a fibrinháló. Ennek képződésében más plazmaproteinek is szerepelnek, köztük olyan adhezív molekulák mint a fibronectin, a thrombospondin és a von Willebrand faktor. Ezután a fibrin specifikus integrinkötő helyéhez trombocyták kötődnek. Ez még instabil, a stabilitását a thrombin által proteolízissel aktivált XIII. faktor hozza létre kovalens kötések kialakításával. A fibrinogén/fibrin szerepet játszik az immunitásban is. Közvetlenül hat a macrophagokra, a neutrophilekre és a dendritikus sejtekre az integrineken keresztül, emellett kemokinekét és adhezinekét aktivál az immunsejtek számára.

A fibrinogén Covid-19-ben

A fibrinogén szintjét ARDS esetén³⁰ és az intenzív ellátásra szorulóknál⁶² emelkedettnek találták. De a helyzet ennél árnyaltabb. A normális 4,00 g/l értékhez képest az össz beteganyagon 4,77 g/l, ezen belül a kritikus állapotúaknál 4,23

g/l értéket mértek¹³. A normálshoz képest az intenzív ellátásra nem szorulókon magasabb átlagértéket mértek, az intenzív ellátásra szorulókon kisebbet¹⁹. Az is kiderült, hogy értéke a betegség során dinamikusan változik. Mind az enyhe, mind a kritikus esetekben csökken³¹. Különösen a nem túlélőkön észleltek progresszív csökkenést. Ezt a különbséget mások is észlelték a túlélés vonatkozásában⁶¹.

A thrombin-antithrombin komplexet Covid-19 eredetű ARDS-ben csökkentnek mérték³⁰. A fibrin monomerek szintje Covid-19-ben normális^{30,63,64}.

FIBRIN/OGEN ÉS PLASMIN/OGEN

A fibrin és a fibrinogén is különböző immunsejteket aktivál. A fibrinolitikus rendszer pedig gyulladáshoz vezető mediátorokat módosít.

Fibrinolysis

A plasmin – egy szerin proteáz – végzi a fibrin lebontását. Ennek során egy fibrin monomerből két D-dimer (degradációs termék) keletkezik. A plasmin a plasminogenből jön létre különböző plasminogen aktivátorok hatására. Ilyen az urokináz típusú plasminogen aktivátor és a szöveti típusú plasminogen aktivátor, melyeket főleg az endothelsejtek termelnek. Mindebben különböző kofaktorok is szerepelnek és visszacsatolási folyamatok zajlanak. Utóbbiak közé tartoznak a plasminogen aktivátor inhibitorok, ilyen a plasminogen aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) és a plasmin inhibitor.

D-dimer Covid-19-ben

Mivel a mérése rutinvizsgálat, ezért óriási tömegű adat van rá. Már Wuhanban is emelkedettnek találták a vegyes súlyosságú beteganyag 36%-ánál¹³. Összehasonlítva az átlagos, a súlyos és a kritikus állapotú betegeket, értéke a súlyossággal emelkedik (0,26–1,39–2,89 mg/l)²⁹. Intenzív terápiára szorulókon átlagosan is magas, 600–4000 ng/ml (normál értéke 500 alatti)⁶². A túlélőket és nem túlélőket összehasonlítva utóbbiakon magasabb, de az

eltérés nem szignifikáns⁶¹. Egy adatbázis feldolgozás mindezt nagyszámú beteg esetében is megerősítette³¹.

A fibrin degradációs produktumok (FDP) szintje Covid-19-ben különböző súlyosságok esetén hasonlóan változik (3,29–23,68–56,11 µg/ml)²⁹, a nem túlélőkön pedig különösen magas^{61,63,64}.

A D-dimer emelkedés kérdését bonyolítja, hogy thrombelastographiával ellenkezőleg, csökkent fibrinolysist mértek (fibrinolysis shutdown)¹⁷. Ez bele is illik a Covid-19 fokozott thrombogenitásába. A magyarázat az lehet, hogy az FDP emelkedés nem specifikus, mert gyulladá-sokban és immunhatásra is emelkedik⁵⁸.

Plasminogen aktivátor és inhibitora

A plasminogen aktiválását a szöveti és az urokináz típusú aktivátorának, valamint a plasminogen aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) molekulának az egyensúlya szabályozza. Covid-19-ben a PAI-1-et emelkedettnek mérték¹⁹. A kérdést bonyolítja, hogy másik vizsgálatban szintén emelkedett volt a PAI-1 szint, de emelkedett volt a szöveti plasminogen aktivátor szint is. Mindkettőt elsősorban az endothelsejtek termelik²⁰.

Thrombelastographiás vizsgálatok

Ezek globálisan tükrözik a folyamatot. Covid-19-ben magasabb értékeket mértek a thrombus erősségében, ezen belül a trombocyták és a fibrinogén szerepét illetően is³⁰, és csökkentnek mérték a fibrinolysist⁶². A betegek 57%-ánál a fibrinolysis nem következett be 30 perc alatt (fibrinolysis shutdown)¹⁷. A harmadik generációs viszkoelasztométer, a ClotPro szerint jellemző a fokozott procoagulatio, a hypercoagulatio és a fibrinolysis csökkenése²².

A RENIN-ANGIOTENZIN RENDSZER SZEREPE

Az ACE2 terméke, az angiotenzin II érszűkítő, proinflammatorikus és prothromboticus hatású. Hatását az angiotenzin II receptor I-es és IV-es típusán át fejt ki (AT1R, AT4R). Két úton gátolja a renin-angiotenzin rendszer aktivitását. Az

ACE2 az angiotenzin I-et és II-t lebontva csökkenti a klasszikus renin-angiotenzin rendszer működését azzal, hogy csökkenti az AT1R aktiváció szubsztrátját. Emellett az angiotenzin II közvetlenül alakul át angiotenzin-1-7 molekulává, ami egy értágító peptid gyulladáscsökkentő hatással.

A SARS-CoV-2 vírus az ACE2-t használja a sejtbe történő belépésre. Emiatt annak downregulációja következik be, és ennek következtében felborul az egyensúly az angiotenzin II és az ATR1 proinflammatorikus és prothromboticus egyensúlya között.

NÉHÁNY IMMUNOLÓGIAI TÉNYEZŐ SZEREPE

A trombocyták akkor aktiválódnak, amikor a sérülés helyére toborzódnak és ott a specifikus receptoraik kapcsolatba lépnek a subendothelialis mátrix fehérjéivel (kollagének, von Willebrand faktor). A von Willebrand faktor az endothelsejtek által termelt multimer fehérje, ami az érsérülés helyén a subendotheliumba jutva konformációváltozást szenved.

A trombocyták nemcsak a véralvadásban játszanak szerepet, hanem az immunfelügyeletben is. A sérülés helyén aktiválódva kölcsönhatásba lépnek a természetes immunsejtekkel, és maguk is rendelkeznek patogén-asszociált vagy károsodás-asszociált mintákat felismerő receptorokkal, valamint komplement receptorokkal is. Aktivációjuk után kemokinek szekretálnak, melyek természetes immunsejteket toboroznak.

A másik oldalról az immunsejtek is befolyással vannak a véralvadásra. A proinflammatorikus citokinek thromboticus hatásúak, ellene hatnak az antithromboticus mechanizmusoknak. Az aktivált monocyták, a neutrophil sejtek és a trombocyták intravasculáris szöveti faktort termelnek. Az aktivált neutrophilekből felszabaduló neutrophil extracelluláris csapdák (NET) a DNS-en és a hisztonokon kívül myeloperoxidázokat, elasztázt és pentraxint tartalmaznak. Erős procoagulatio hatásúak, kötődnek az aktivált trombocytákhoz. A neutrophil

szerin proteázok megindítják a coagulatio extrinsic, azaz a szöveti faktor indukálta útját. De a neutrophilek ezen túlmenően lebontanak és módosítanak olyan endogén természetes antikoagulánsokat, mint a thrombomodulin, és közvetlenül indítják el a fibrinképződést.

A coagulatio rendszer visszahat a gyulladásra. Az IL-6, az IL-1 és a TNF- α szöveti faktor expressziót indukál a monocytákban, az endothelsejtekben és a simaizomsejtekben, továbbá indukálja a megakariopoesist, ezáltal növeli a thrombocytaszámot. Fokozza a faktor VIII és a fibrinogén szintézisét. Az IL-6 receptor több sejt felszínén expresszálódik, de van szolubilis IL-6 receptor is, amely komplexet képezve a gp 130-cal aktiválhatja a JAK/STAT jelátviteli utat. Az IL-6 akut fázis proteinek, köztük a komplement proteinek szintézisét is fokozza, a komplement rendszer pedig prothromboticus hatású.

A CRP az IL-6 által indukált akut fázis protein. A szintje magas Covid-19-ben és korrelál a vénás thrombosisokkal. Ennek kórmechanizmusa nem ismert. Feltételezik, hogy redukálja a nitrogén-oxid antikoaguláns hatását, és fokozza a thrombocyták adhézióját az endothelhez. A ferritin is gyulladásos marker, a szintje magas Covid-19-ben, és a következményes magas intracelluláris vas szint procoaguláns hatású.

Az immunrendszer befolyásolja a véráramlás szabályozó mechanizmusait is. A neutrophil sejtek enzimjei fokozzák az antithrombin lebontását, és emiatt csökken ennek az ellenhatása a thrombinnal szemben. A proinflammatorios citokinek csökkentik a thrombomodulin aktivációját. Az ACE2 depléciónak miatt nő az angiotenzin II szintje, ami több immunválaszt befolyásol. A Toll-like receptor 4 útján fokozza a természetes immunválaszt és az endothelsejtek proinflammatorios válaszát. Lehetséges mechanizmus az is, hogy az ACE2 receptorok útján a vírus közvetlenül megfertőzi az endothelsejteket és ezáltal fokozza a leírt mechanizmusokat. A keringő RNS pedig aktiválja azokat a proteázokat, melyek aktiválják a faktor VII-et.

További mechanizmusa a bradykinin-kontakt/kinin-kallikrein rendszer. Ez aktiválja a komplement rendszert, fokozza a plasminogen-plasmin átalakulást, részben a XII és XI faktorok aktiválódását, de a fibrinolysist is. Covid-19-ben kimutatták a kallikrein aktiválódását is.

IMMUNTHROMBOSIS ÉS VAKCINÁK

Gyakorisága

Óriási szenzációt csinált a média azokból az esetekből, amikor a SARS-CoV-2 vakcina beadása után rövid idővel különböző helyeken (pl. az agyban is) thrombosis alakult ki. Először az AstraZeneca oltóanyaga után észleltek ilyeneket, majd a Johnson & Johnson egyadagos vakcinája után is leírták. Az időbeli egymásutánosság természetesen nem jelent ok-okozati kapcsolatot. Később aztán közöltek olyan eseteket is, amikor ok-okozati összefüggést igazoltak. A legtöbb ilyen megbetegedésben egyúttal thrombocytopenia is keletkezett. Ez a jelenség azonban egyáltalán nem újdonság.

A thrombocytopenia ismert mellékhatás különböző vakcinák beadása után. Kanyaró, rubeola mumpsz, varicella, hepatitis B, humán papilloma vírus, sőt, influenza védőoltás beadása után is leírták, és észlelték a természetes kanyaró és rubeola fertőzésben is^{65,66}. Az amerikai védőoltás-mellékhatás bejelentő rendszerben (US Vaccine Adverse Event Reporting System) 1990 és 2008 között 1440 olyan esetet rögzítettek, ahol a felülvizsgálat valószínűsítette az összefüggést⁶⁷.

Mindemellett a vakcina beadása után fel lépő thromboembolia extrém ritka. Ha azzal számolunk, hogy a mélyvénás thrombosis incidenciája közel 0,2%, a halálozása pedig 5–10% közötti, akkor az AstraZeneca 18 millió oltására 1800–3600 esetnek kellene esnie. Az Eudra Vigilance adatbázisban 54 571 bejelentett nem kívánt esemény között mindössze 28 AstraZeneca oltóanyaghoz köthető thrombosis szerepel⁶⁸. Dániában és Norvégiában felnőtteknél végzett, populáció alapú kohorsz vizsgálatban 148 792 dán és 132 472

norvég beoltottnál az artériás thrombosis rizikó hányadosa 0,97, a vénásé 1,97, a cerebrális vénás thrombosisé pedig 2,5 volt, de mindez 100 ezer oltásra összesen 2,5 plusz esetet jelentett⁶⁹. Thrombocytopeniás thrombosis az AstraZeneca postmarketing adatbázisa szerint 1 millió oltásból 2,3 esetben fordult elő⁷⁰.

A média főleg az AstraZeneca és Johnson & Johnson oltóanyaga után észlelt eseteket kapta fel, és mindkettő adenovírus-vektor alapú vakcina. Érdekes, hogy az ugyancsak adenovírus-vektor alapú Szputnyik után nem közöltek ilyen eseteket, pedig alkalmazták Oroszországon kívül is. Pfizer és Moderna vakcinák beadása után több esetben leírtak thrombocytopeniát⁷¹, mélyvénás thrombosis⁷², valamint cerebrális vénás thrombosis⁷³ mélyvénás thrombosisal és tüdőembóliával együtt, de thrombocytopenia nélkül⁷³. Ami az mRNS vakcinák utáni thrombosis gyakoriságát illeti, 513 284 páciens adataiból következtetve elmondható, hogy a cerebrális vénás thrombosis az oltottaknál 10× gyakoribb, mint az átlagpopulációban⁷⁴.

Mechanizmus

A kórmechanizmusra vonatkozóan az első adatot Greinacher publikálta⁷⁵, aki 11 thromboticus thrombocytopeniás betegnél PF4 (platelet factor 4) elleni antitesteket tudott kimutatni, melyek aktiválták a trombocytákat. A jelenség hasonló volt a heparin indukálta thrombocytopeniás thrombosishoz, de itt heparin nélkül lépett fel. A trombocytá aktivációt gátolni lehetett heparinnal, Fc receptor elleni monoklonális antitesttel vagy immunglobulinnal⁷⁵. A jelenséget VITT-nek (vakcina indukálta immunthromboticus thrombocytopenia) nevezték el.

A heparin indukálta thrombocytopenia mechanizmusa az, hogy a nem frakcionált heparin komplexet képez a PF4-gyel. A PF4 egy pozitív töltésű fehérje, amely a trombocyták alfa-granulumaiban található és a trombocytá aktivációjakor a plazmába áramlik. Ha itt kötődik a heparinnal, akkor a komplex neoantigént képezve immunreakciót vált ki, és IgG típusú

ellenanyagok termelődnek ellene. Aztán a heparin, a PF4 és az autoantitestek alkotja komplex kötődik a trombocyták felszíni FcγRIIa receptoraihoz. Az ezt követő intracelluláris jelátvitel thromboxán bioszintézist, trombocytá aktivációt és aggregációt eredményez. Emiatt még több trombocytá degranulálódik, még több PF4 szabadul fel, és ez végül thrombin képződést okoz. A folyamat további aktivációkkal és visszacsatolásokkal folytatódik⁷⁶.

A vakcina indukálta thromboticus thrombocytopeniában kimutatták, hogy trombocytá-neutrophil sejt aggregátumok keletkeznek. Az autoantitestek közvetlenül stimulálják a neutrophil sejteket a neutrophil extracelluláris csapdák (NET) képzésére. Egérkísérletben a NET-osis blokkolása megakadályozta a thrombosis⁷⁷, de nem gátolta meg a thrombocytopeniát, az FcγRIIa blokkolása viszont mindkettőt meggátolta. Tehát a trombocyták antitestek általi aktivációját egerekben az FcγRIIa közvetíti⁷⁷.

A kórmechanizmus kérdését bonyolította az, hogy embereknél az AstraZeneca vakcináció után kialakult VITT-ben nem volt korreláció a PF4 elleni antitestek szintje és a SARS-CoV-2 vírus elleni IgG antitestek szintje között. Tehát nem arról van szó, hogy keresztreakció lenne a tüskefehérje és a PF4 antitestek között⁷⁸. A VITT betegek széruma aktiválta a trombocytákat, és ezt az aktivációt gátolni tudták a szolubilis tüskefehérje elleni antitestekkel és az FcγRIIa elleni antitestekkel egyaránt. Ugyanakkor VITT betegeknek IgG, IgM és IgA antitesteket mutattak ki PF4/polianion komplexek ellen. Feltették, hogy mindezért talán nem is az adenovírus, hanem a vakcinában található EDTA a felelős.

Kidolgoztak egy hipotézist, az ún. „multiplex hit” modellt. Az első lépés a közvetlen interakció a vírus és az endothelsejtek, illetve a trombocyták ACE2 receptorai között, aminek hatására ezek aktiválódnak. Ennek következménye lesz a nagy mennyiségű PF4 felszabadulás. A második lépés az FcγRIIA receptor stimulációja az IgG/PF4/polianion komplex által,

ami felerősíti a thrombocyta aktivációt. A harmadik lépésben az IgG/PF4/polianion komplexek és a thrombocyták aktiválják a neutrophil sejteket. A negyedik lépés a NETosis⁷⁹.

Egy másik vizsgálatban azt nézték, hogy a vakcina beadása után a sejtek membránjához kötött tüskeproteinen kívül a hasítás során szolubilis tüskeproteinek képződnek, melyek a vérkeringésbe jutnak, mivel a hasítás során a C-terminálisuk lehasad. Ezek a keringésből képesek kötődni az erek endothelsejtjeihez⁸⁰.

Vizsgálták, hogy a VITT thrombocytopenia esetén mi lehet az a molekuláris epitop, amely ellen antitestek termelődnek. Az anti-PF4 antitestek a PF4 felszíni aminosavaihoz kötődtek, melyek mindegyike a PFG4 heparinkötő locusában helyezkedik el, és emiatt a kötődést heparinnal gátolni tudták. Tehát ezek az antitestek utánozzák a heparin hatását, és ún. vakcina indukálta mimikri szindróma alakul ki⁸¹.

Greinacher a korábbi vizsgálatainak továbbfejlesztése során kimutatta, hogy az Astra-Zeneca vakcina EDTA komponense egérkísérletben fokozta a microvascularis permeabilitást. *In vitro* adatok alapján úgy gondolják, hogy a neoantigén keletkezésében több mechanizmus szerepel: az adenovírus közvetlen interakciója a thrombocytákkal, egy ismeretlen protein és az EDTA. Mindez vezet a fentiekben már részletezett folyamatokhoz⁸². Igen ám, de egy többszörös, közte cerebrális thrombosisos esetben mRNS vakcina után szintén PF4/polianion antitesteket mutattak ki⁸³.

Végül is – bár számos részlet már ismert – a VITT egészének körmechanizmusa nem eléggé tisztázott. Az biztos, hogy központi szereplője a PF4, mely a coagulatio szerepén kívül befolyásolja a veleszületett immunrendszer jelátviteli útjait is, aktiválja a neutrophil degranulációt, a monocyták toborzását és a differenciálódásukat macrophagokká. Mint pozitív töltésű molekula, képes komplexet képezni a negatív töltésű molekulákkal (polianionokkal, amilyen például a heparin is). Emellett aktiválja a thrombocytákat és visszafelé hatva fokozza az endothel aktivációt, szerepe van a NETosisban,

képes komplexet képezni a monocyták glükózaminoglikán mellékláncával és ezáltal aktiválni a monocytákat, melyek procoaguláns aktivitása végül thrombin képződéshez vezet. Tehát a vakcinák polianion komponenseinek mindenképpen szerepe lehet. Ilyen polianion komponens az adenovírus negatív töltésű DNS-e, a szabad DNS vagy RNS, de az extracelluláris RNS az RNS-vakcinákból is eredhet⁶⁵.

PREVENCIÓ ÉS TERÁPIA

Az biztos, hogy a thromboprofilaxis csökkenti a Covid-19 halálozást, de az még mindig nyitott kérdés, hogy differenciáltan ki-nek indikált, milyen szerrel és milyen adagolással. Az alap az alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH), mely gyulladáscsökkentő és immunmodulációs hatással is bír. A thrombin gátlóknak nincsenek ilyen pleiotrop hatásai, a K-vitamin antagonistáknak és a direkt orális antikoagulánsoknak pedig máj- és vese mellékhatásaik vannak⁸⁴. A terápiás dózisu LMWH felülmúlta a standard profilaktikus adagolást kritikus állapotú, hospitalizált betegeken. Bár az irányelvekben igen nagy a kavarodás⁸⁵, abban egyetértés van, hogy a thrombocyta aggregáció gátlóknak nincs szerepük⁸⁶.

Ami a VITT-et illeti, a nem heparin anticoagulatio terápiás dózisu ajánlják, azaz LMWH-t vagy nem frakcionált heparint. A heparin ellenjavallt. A direkt orális antikoagulánsokat (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, fondaparinux) vizsgálják, akárcsak a direkt thrombin gátlókat (bivalirudin, argatroban)⁷⁶. Felmerül még az antitestszintézis gátlása szteroiddal (de erre nincs kellő számú adat)⁷⁶, a citokin vihart és a komplement utat gátló monoklonális antitestek (tocilizumab és eculizumab) adása⁸⁷, továbbá az intravénás immunglobulin kezelés.

ÖSSZEFOGLALÁS

Covid-19 esetén igen magas számban lépnek fel különböző thromboembóliás szövödmények. Ezek alapja a betegségben fennálló hy-

percoagulatio állapot. A kórmechanizmus sajátos, a kiváltó ok a SARS-CoV-2 okozta speciális immunfolyamatok, melyek a coagulatio rendszerrel kölcsönhatva immunthrombosisis procoagulatio állapotot hoznak létre, és ennek lesz következménye a hypercoagulatio és a thromboembolia. A közlemény részletezi az elváltozásokat és azok mechanizmusait. Röviden kitér a vakcinák, a prevenció és a terápia kérdéseire. ■

IRODALOM

1. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. Covid-19 an thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and flow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(23): 2950-2973.
2. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in Covid-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14.
3. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1995-2002.
4. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46(6): 1089-1098.
5. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with Covid-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147.
6. Poyiadi N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute pulmonary embolism and Covid-19. *Radiology* 2020; 297(3): E335-E338.
7. Aktaa S, Wu J, Nadarajah R, et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the Covid-19 pandemic: Multi-sourced population-based health records cohort study. *Thromb Res* 2021; 202: 17-23.
8. Maggialetti N, Alessandra G, Russo R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis (CVST): an emerging complication of SARS CoV-2 infection. *Sys Rev Pharm* 2021; 12(5): 276-277.
9. Taquet M, Husain M, Geddes JR, et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 Covid-19 cases. *EclinicalMedicine* doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101061
10. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with Covid-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020; 173(12): 1029-1030.
11. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection - an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Internat J Legal Med* 2020; 134: 1275-1284.
12. Bozóky G, Ruby É, Mohos A, et al. Thromboemboliás szövődmények Covid-19 betegekben. *Orv Hetil* 2021; 43: 1710-1716.
13. Chen N, Zhou X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513.
14. Sahu KK, Siddiqui AD: From hematologist desk: The effect of Covid-19 on the blood system. *Am J Hematol* 2020; 95(8): E213-E215.
15. Henry BM, de Oliveira HS, Benoit S et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (Covid-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 1021-1028.
16. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. Covid-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120: 998-1000.
17. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe Covid-19 infection. *J Am Coll Surg* 2020; 231: 193-203.
18. Goda K, Nishikawa M, Kanno H, et al. The landscape of circulating platelet aggregates in Covid-19. doi: 10.21203/rs.3.rs-439419/v1
19. Blasi A, von Meijenfeldt FA, Adelmeier J, et al. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in Covid-19 patients on anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2646-2653.
20. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized Covid-19 patients. *Sci Rep* 2021; 11: 1580.
21. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS: Fibrinolysis and Covid-19: A plasmin paradox. *J Thromb Res* 2020; 18: 2118-2122.
22. Zátroch I, Smudla A, Babik B, et al. Procoagulatio, hypercoagulatio és fibrinolysis „shut down” kimutatása ClotPro viszkoelasztikus tesztek segítségével Covid-19-betegekben. *Orv Hetil* 2020; 161: 899-907.
23. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of Covid-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020; 24(1): 360: 1-8.
24. Delvaeye M, Conway EM: Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood* 2009; 114: 2367-2374.
25. Engelmann B, Massberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Rev* 2013; 13: 34-45.
26. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019; 133: 906-918.
27. Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, et al. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Seminars Immunopathol* 2012; 34: 5-30
28. Williams Hematology. McGraw-Hill, 2016
29. Chen N, Li YW, Fan HZ, et al. Analysis of dynamic disturbance in blood coagulation function of 261 patients with coronavirus disease 2019. *Medicine* 2020; 99: 22635-22648.

30. Masi P, Hékimian G, Lejeune M, et al. Systemic inflammatory response syndrome is a major contributor to Covid-19-associated coagulopathy. *Circulation* 2020; 142: 611-614.
31. Cremer S, Jakob C, Berkowitsch, et al. Elevated markers of thrombo-inflammatory activation predict outcome in patients with cardiovascular comorbidities and Covid-19 disease: insights from the LEOSS registry. *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 1029-1040.
32. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, et al. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood* 2007; 109: 2832-2839.
33. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with Covid-19. *Blood* 2020; 136: 1317-132.
34. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in Covid-19. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 120:1-22.
35. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY: Thrombosis in coronavirus disease 2019 (Covid-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 2529-2543.
36. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe Covid-19. *Blood* 2020; 136: 1330-1333.
37. Bautista-Vargas M, Bonilla-Abadia F, Cañas CA: Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 479-483.
38. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multiorgan thrombosis at autopsy in Covid-19: A case series. *EClinMed* 2020; 24: 100434
39. Ascencio M, Munoz-Esquerre M, Pascual Y, et al. Impact of Covid-19 disease on platelet reactivity and association with inflammatory parameters. *Eur Heart J* 2021; 42(Suppl.): 3430.
40. Bomhof G, Mutsaers PGJ, Leebek FWG, et al. Covid-19-associated immune thrombocytopenia. *Brit J Hematol* 2020; 190: 57-94.
41. Tehrani HA, Darnahal M, Vaezi M, et al. Covid-19 associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), A case series and mini-review. *Internat Immunopharmacol* 2021; 93: doi: 10.1016/j.intimp.2021.107397
42. van Kammen MS, Heldner MR, Brodard J, et al. Frequency of thrombocytopenia and platelet factor 4/heparin antibodies in patients with cerebral venous sinus thrombosis prior the Covid-19 pandemic. *JAMA* 2021; 326: 332-338.
43. Escher R, Breakey N, Lämmle B: Severe Covid-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020; 190: 62.
44. Dupont A, Rauch A, Staessens S, et al. Vascular endothelial damage in the pathogenesis of organ injury in severe Covid-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41: 1760-1773.
45. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai Covid-19 autopsy experience. *medRxiv* preprint, doi: 10.1101/2020.05.18.20099960
46. Huertas A, Montani D, Savale L, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (Covid-19)? *Eur Respir J* 2020; 56: 2001634.
47. Guervilly C, Burtey S, Sabatier F, et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothel injury in severe Covid-19. *J Infect Dis* 2020; 222: 1789-1793.
48. Falcinelli E, Petito E, Becattini C, et al. Role of endothelial dysfunction in the thrombotic complications of Covid-19 patients. *J Infect* 2021; 82: 186-230.
49. Goshua G, Pine AB, Meizlish M, et al. Endothelopathy in Covid-19 associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020; 7: 575-582.
50. Martinelli N, Montagnana M, Pizzolo F, et al. A relative ADAMTS13 deficiency supports the presence of a secondary microangiopathy in Covid-19. *Thromb Res* 2020; 193: 170-172.
51. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, et al. Covid-19: the vasculature unleashed. *Nature Rev* 2020; 20: 389-391
52. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as a key pathogenic mechanisms in Covid-19. *Nature Rev* 2021; 21: 319-329.
53. Ward SE, FGogarty H, Karampini E, et al. ADAMTS13 regulation of VWF multimer distribution in severe Covid-19. *J Thromb Res* 2021; 19: 1914-1921.
54. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with Covid-19. *Lancet Haematol* 2020; 7: 438-440.
55. Leitzke M, Schönknecht P. The viral accelerated NF-κB pathway drives Covid-19-associated coagulopathy via excessive transcription of tissue factor and plasminogen activator inhibitor 1 – Case report. *Thromb J* preprint 2021; doi: 10.21203/rs.3.rs-382537/v1
56. Subrahmanian S, Borczuk A, Salvatore S, et al. Tissue factor upregulation is associated with SARS-CoV-2 in the lungs of Covid-19 patients. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 2268-2274.
57. Feltscher-Sandersjö A, Bellander BM: Is Covid-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. *Thromb Res* 2020; 194: 36-41.
58. Lo MW, Kemper C, Woodruff TM: Covid-19: Complement, coagulation, and collateral damage. *J Immunol* 2020; 205: 1488-1495.
59. Zuo Y, Kanthi Y, Knight JS, et al. The interplay between neutrophils, complement, and microthrombi in Covid-19. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021; 35: 101661.
60. Bao J, Li C, Zhang K, et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with Covid-19. *Clin Chim Acta* 2020; 509: 180-194.
61. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-847.
62. Ibañez C, Perdomo J, Calvo A, et al. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in Covid 19 patients: what is going on in there? *J Thromb Thrombolys* 2021; 51: 308-312.
63. Hardy M, Michaux I, Dive A, et al. Could monitoring of fibrin related markers help suspect a thrombotic event in

- Covid-19 patients? A prospective pilot study. *TH Open* 2021; 5: 152-154.
64. Godon A, Durand Z, Agier L, et al. Comparison of fibrin monomers and D-dimers to predict thrombotic events in critically ill patients with Covid-19 pneumonia: A retrospective study. *Thromb Res* 2021; 205: 8-10.
65. Gaunt ER, Mabbott NA. The clinical correlates of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after immunization with adenovirus vector-based SARS-CoV-2 vaccines. *Immunotherapy Adv* 2021; doi:10.1093/immadv/ltab018.
66. Hamiel U, Kventsel I, Youngster I. Recurrent immune thrombocytopenia after influenza vaccination: A case report. *Pediatrics* 2016; 138: e20160124.
67. Woo EJ, Wise RP, Menschik D, et al. Thrombocytopenia after vaccination? Case reports to the US vaccine adverse event reporting system, 1990-2008. *Vaccine* 2011; 29: 1319-1323
68. Tobaigy M, Elkout H, MacLure K: Analysis of thrombotic adverse reactions of Covid-19 AstraZeneca vaccine reported to EudraVigilance database. *medRxiv* doi: 10.1101/2021.03.19.21253980v1
69. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 2021; 373: n1114:1-10.
70. Bhuyan P, Medin J, Silva HG, et al. Very rare thrombosis with thrombocytopenia after second AZD1222 dose: a global safety database analysis. *Lancet* 2021; 398(10300): 577-578.
71. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol* 2021; 1-4. doi: 10.1002/ajh.26132.
72. Carli G, Nichele I, Ruggeri M, et al. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Intern Emerg Med* 2021; 16: 803-804.
73. Scendoni R, Petrelli C, Giutozzi M, et al. Multiple sites of thrombosis without thrombocytopenia after a second dose of Pfizer-BioTech Covid-19 vaccine. *Res Square* doi: 10.21203/rs.3.rs-910520/v1
74. Torjesen I. Covid-19: Risk of cerebral blood clots from disease 10 times that from vaccination, study finds. *BMJ* 2021; n1005: 1.
75. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *NEJM* 2021; 384: 2092-2101.
76. Rizk JG, Gupta A, Sardar P, et al. Clinical characteristics and pharmacological management of Covid-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with cerebral venous sinus thrombosis. *JAMA Cardiol* 2021. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3444.
77. Chong B, Leung H, Perdomo J, et al. NETosis and thrombosis in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Res Square* doi: 10.21203/rs.3.rs-753825/v1
78. Uzun G, Althaus K, Backhoul T. No correlation between anti-PF4 and anti SARS-CoV-2 antibodies after ChAdO1 nCov-19 vaccination. *NEJM* 2021; 385: 1334-1336.
79. De Michele M, Piscopo P, Crestini A, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and spike protein. *Res Square* doi: 10.21203/rs.3.rs-887779/v1
80. Kowarz E, Krutzke L, Reis J, et al. „Vaccine-induced Covid-19 mimicry” syndrome: Splice reactions within the SARS-CoV-2 spike open reading frame result in spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines. *Res Square* doi: 10.21203/rs.3.rs-558954/v1
81. Huynh A, Kedlton JG, Arnold DM, et al. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* 2021; 596: 565-569.
82. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, et al. Towards understanding ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Res Square* doi: 10.21203/rs.3.rs-440461/v1
83. Sangli S, Virani A, Cheronis N, et al. Thrombosis with thrombocytopenia after messenger RNA-1273 vaccine. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1480-1483.
84. Bristogiannis S, Swan D, Thachil J. Thromboprophylaxis in Covid-19 – Rationale and considerations. *Adv Biol Reg* 2021; 81: 100819.
85. Sanidas E, Grassos C, Papadopoulos D, et al. Pulmonary embolism prophylaxis in patients with Covid-19: An emerging issue. *Heart Lung Circ* 2021; 30: 1435-1441.
86. Erlikh AD. Anticoagulants and antiaggregants in the Covid-19 era (oroszul). *Atherothrombosis* 2021; 11(1): 58-66.
87. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, et al. Anticoagulant treatment in Covid-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolys* 2021; 51: 642-648.
88. Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res* 2021; 200; 1-8.