

# Η ενδοθηλιοπάθεια στην οξεία φάση της νόσου COVID-19 και στο σύνδρομο long COVID

ΧΡΥΣΗ ΚΕΣΚΙΝΙΔΟΥ, ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ ΒΡΕΤΤΟΥ, ΙΩΑΝΝΑ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ, ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΟΤΑΝΙΔΟΥ,  
ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΟΡΦΑΝΟΣ, ΔΛΙΚΗ-ΓΕΩΡΓΙΑ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ

Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Σχολή Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»,  
Αθήνα

## Endotheliopathy in Acute COVID-19 and Long COVID

Δημοσιεύτηκε στο: Special Issue New Insights into Endothelial Injury Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(9), 8237;

<https://doi.org/10.3390/ijms24098237>

**Ο** κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) ταυτοποιήθηκε ως ο αιτιώδης μολυσματικός παράγοντας υπεύθυνος για τη νόσο COVID-19 (coronavirus disease 19), η οποία ανακηρύχθηκε σε παγκόσμια πανδημία τον Μάρτιο του 2020 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Στη σοβαρή νόσο COVID-19 η φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου διαταράσσεται και προκαλούνται βλάβες με αποτέλεσμα να προκαλείται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ή αλλιώς ενδοθηλιοπάθεια. Η παρουσία προφλεγμονωδών μεσολαβητών λόγω της λοίμωξης, οδηγεί σε μια προ-πηκτική κατάσταση που τελικά οδηγεί στην υπερ-ενεργοποίηση της πήξης και στη θρόμβωση. Επιπλέον, η προσκόλληση αιμοπεταλίων, ο σχηματισμός θρόμβων, η αύξηση των επιπέδων μορίων προσκόλλησης, η διαταραχή του προστατευτικού γλυκοκάλυκα, και η διαταραχή της λειτουργίας του αγγειακού φραγμού αποτελούν τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά της νόσου COVID-19.

Αναλυτικότερα, η εισβολή του ιού SARS-CoV-2 στον ξενιστή προκαλεί την ενεργοποίηση των ανοσολογικών αποκρίσεων, συμπεριλαμβανομένων της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως οι IL-1β, IL-6, IL-8, και TNF-α. Το ενδοθήλιο ενεργοποιείται, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η έκφραση μορίων προσκόλλησης, συμπεριλαμβανομένων των μορίων E-σελεκτίνης, P-σελεκτίνης, ICAM-1, PECAM-1, και VCAM-1, τα οποία παίζουν κύριο ρόλο στην προσκόλληση και στη διαπύση των λευκοκυττάρων στα σημεία της φλεγμονής. Λόγω της λοίμωξης διαταράσσεται η ακεραιότητα του ενδοθηλιακού φραγμού. Η παρουσία φλεγμονής επάγει την αύξηση της έκφρασης του μορίου VE-καντχερίνη, οδηγώντας στην αύξηση της διαπερατότητας, ενώ παράλληλα αντιστρέφεται η ισορροπία μεταξύ των μορίων αγγειοποιητίνης (Ang) 1 και Ang-2, και υπερσχύει η δράση του δεύτερου, επάγοντας την αγγειακή αποσταθεροποίηση και την αύξηση της διαπερατότητας.

Η στοιβάδα του γλυκοκάλυκα στην επιφάνεια του ενδοθηλίου διαταράσσεται με αποτέλεσμα να εντοπίζονται στην κυκλοφορία αποκομμένα τμήματά του, όπως για παράδειγμα τα διαλυτά μόρια ενδοκάνη και συνδεκάνη 1. Επιπλέον, στην επιφάνεια του ενδοθηλίου αυξάνεται η έκφραση του παράγοντα vWf, ο οποίος προωθεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ο παράγοντας θρομβοβοιουλίνη (TM) και ο προσδεμένος στην ενδοθηλιακή επιφάνεια υποδοχέας EPCR συμμετέχουν στην ενεργοποίηση του αντιθρομβωτικού μονοπατιού της πρωτεΐνης C, ενώ αντιθέτως η διαλυτή μορφή sEPCR αποτρέπει την ενεργοποίηση του μονοπατιού. Επιπροσθέτως, αυξάνεται η έκκριση του PAI-1, ενός από τους κυριότερους αναστολείς της ινωδολύσης, και περιορίζεται η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου. Παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας παρατηρείται ανισορροπία μεταξύ των αγγειοδιασταλτικών και των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε καταστάσεις φλεγμονής περιορίζεται η έκκριση και δράση των αγγειοδιασταλτικών μορίων, όπως του eNOS και της αδρενομυτίνης, και επάγεται η έκκριση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως της ενδοθελίνης 1 και του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE).

Λόγω της ποικιλομορφίας της νόσου, έγινε αντιληπτή από την επιστημονική κοινότητα η ανάγκη αναζήτησης νέων προγνωστικών και θεραπευτικών δεικτών που σχετίζονται ειδικά με την παθοβιολογία της νόσου, καθώς θα μπορούσαν να παρέχουν σημαντικές κλινικές πληροφορίες στους θεράποντες ιατρούς. Αποτελέσματα δημοσιευμένων μελετών, συμπεριλαμβανομένων και των αποτελεσμάτων της δικής μας ερευνητικής ομάδας, έδειξαν την αύξηση διαφόρων δεικτών ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων, όπως των διαλυτών μορίων vWf, TM, PAI-1, και της P-σελεκτίνης. Επιπλέον, και τα διαλυτά επίπεδα δεικτών που αφορούν τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλιακού φραγμού και τη διαπύση των λευκοκυττάρων, όπως τα μόρια Ang-2, ενδοκάνη, συνδεκάνη 1, E-σελεκτίνης, ICAM-1, και VCAM-1, έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω COVID-19.

Καθώς η οξεία φάση της πανδημίας φαίνεται να έχει ξεπεραστεί, η προσοχή της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί προς τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της νόσου στην υγεία των επιζώντων. Το σύνδρομο long COVID περιλαμβάνει το σύνολο των συμπτωμάτων και των επιπλοκών που αναφέρονται από άτομα που έχουν αναρρώσει από επιβεβαιωμένη νόσο COVID-19 και δεν μπορούν να αποδοθούν σε κάποια άλλη διάγνωση. Το ενδοθήλιο φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του συνδρόμου long COVID. Μελέτες έχουν δείξει πως τα διαλυτά επίπεδα των μορίων Ang-1, Ang-2, P-σελεκτίνης, ICAM-1, VEGF, και vWf, σχετίζονται με την παρουσία των συμπτωμάτων long COVID. Τα μόρια αυτά θα μπορούσαν να αξιολογηθούν περαιτέρω για τη διαγνωστική τους αξία και ως θεραπευτικοί στόχοι στο σύνδρομο long COVID.

Η πανδημία COVID-19 τόνισε τη σημασία και τις προκλήσεις, της αναζήτησης και του σχεδιασμού αποτελεσματικών και καινοτόμων στρατηγικών προφύλαξης και θεραπείας. Η αναζήτηση προγνωστικών δεικτών που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, αλλά και θεραπευτικών σχημάτων που στοχεύουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, θα μπορούσε να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη διαχείριση ατόμων που είτε βρίσκονται στην οξεία φάση της λοίμωξης από SARS-CoV-2 είτε βιώνουν τα συμπτώματα του συνδρόμου long COVID.