

Tromboos COVID-19-haigetel

Laura Liisa Katariina Jürgenson¹

Juhendaja: prof Jaak Kals²

SARS-CoV-2 (ingl *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) põhjustatud koroonaviirushaigus 19 (COVID-19) on respiratoorne viirushaigus, mida kirjeldati esimest korda 2019. aasta detsembris Hubei provintsis Hiinas. Haigus levis pandeemiana üle maailma ning seadis oma raske ja ettearvamatu kuluga ohtu tervishoiu toimepidevuse. COVID-19 sümptomid ja kliiniline pilt varieeruvad kergest või mõõduka raskusega kulist raske hingamispuudulikkuseni. Ehkki ligikaudu 80% juhtudest on kerge või mõõduka raskusega kuluga, kujuneb 15%-l patsientidest kopsupõletik, mis 5%-l kulgeb ägeda hingamispuudulikkusega ja võib viia ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) ja/või hulgielundipuudulikkuseni (1). Enamik kriitilises seisundis COVID-19-patsiente sureb ARDSi, kopsuturse, hulgielundipuudulikkuse ja/või difuusse koagulopaatia tagajärjel (2). Samuti on neil haigetel sagedasemad süsteemsed veresoonte tüsistused, sh venoosne ja arteriaalne tromboos, mille põhjuseks on endoteeli düsfunktsioon.

Endoteeli düsfunktsioon

COVID-19 patofüsioloogias on oluline koht veresoonte endoteelil, mille füsioloogilised kontrollimehhanismid häiruvad SARS-CoV-2 sissetungi korral. Endoteeli esmaseks ülesandeks on tagada vaskulaarne homeostaas: kontrollida veresoonte toonust, seina läbilaskvust, vere hüübimist, angiogeneesi, immuunsüsteemi, samuti reguleerida põletiku ning oksüdatiivse stressi teket ja kulgu (3). Haiguse progresseerumise ja raskete tüsistuste teke on seotud endoteeli düsfunktsiooniga, mida iseloomustavad veresoonte läbilaskvuse suurenemine, liigne põletikureaktsioon ja vere koagulatsioonisüsteemi tasakaalu häireid (4).

SARS-CoV-2 siseneb organismi hingamisteede kaudu ja ründab angiotensiini konverteerivat ensüüm 2 (AKE2) ekspresseerivaid kudesid (5). Peamiseks sisenemiseväratiks on II tüüpi pneumotsüüdid, mis jagavad oma basaalmembraani kapillaari endoteelirakkudega (6). Nakatumisele järgneb pneumotsüütide alveolo-kapillaarse membraani kahjustus (6).

Endoteelirakkude kahjustamine toimub tõenäoliselt mitmel viisil. Esiteks võib viirus endoteelirakke mõjutada otseselt. Sellele viitab SARS-CoV-2-ga nakatunud patsiendi lahanguleid: kudedes ilmneb laialdane endoteeliit, mida iseloomustab endoteelirakkude lüüsumine ja surm (7). Teiseks seondub SARS-CoV-2 rakkudesse sisenemiseks AKE2

retseptoriga, kahjustades AKE2 ensümaatilist aktiivsust (5). AKE2 vähenenud aktiivsus aktiveerib kaudselt kallikreiini-bradükiniini rada endoteelirakkudes ja suurendab seeläbi veresoonte läbilaskvust (8). Kolmandaks, aktiveeritud neutrofiilid, mis on tunginud kopsu endoteelirakkudesse, toodavad seal kudedele toksilisi mediaatoreid (sh reaktiivseid hapnikuosakesi (ROS)) (4). Neljandaks, immuunrakud, põletikulised tsütokiinid ja vasoaktiivsed molekulid põhjustavad endoteelirakkude liigse kokkutõmbumise ja lõhuvad seeläbi nendevahelisi olulisi ühendusi (8). Lõpuks lagundatakse rakumembraani glükokaalüksit ja suureneb hüaluroonhappe ladestumine rakuvälisesse maatriksisse, mis soodustab vedeliku peetumist (4). Need mehhanismid põhjustavad kokkuvõttes veresoonte endoteeli olulist düsfunktsiooni ja soodustavad seeläbi haiguse progresseerumist (vt joonis 1) (4).

Tsütokiinide torm

COVID-19 raske kulu korral on oluliseks patofüsioloogiliseks mehhanismiks ka tsütokiinide ülemäärane vabanemine (nn tsütokiinide torm või tsütokiinide vabanemise sündroom) ning sellest tingitud põletikureaktsiooni ja hüübimiskaskaadi liigne aktiveerumine (9, 10, 11). Tsütokiinide vabanemise sündroom on süsteemne põletikuline reaktsioon, mille võib põhjustada infektsioon, mõned ravimid või pahaloomu-

Eesti Arst 2022;
101(3):177-182

Saabunud toimetusse:
05.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
18.08.2021
Avaldatud internetis:
28.03.2022

¹ TÜ meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane,
² TÜ kliinilise meditsiini instituudi kirurgiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Laura Liisa Katariina
Jürgenson
lauraliisa.jurgenson@
gmail.com

Võtmesõnad:
SARS-CoV-2-infektsioon,
endoteeli düsfunktsioon,
venoosne ja arteriaalne
tromboos

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

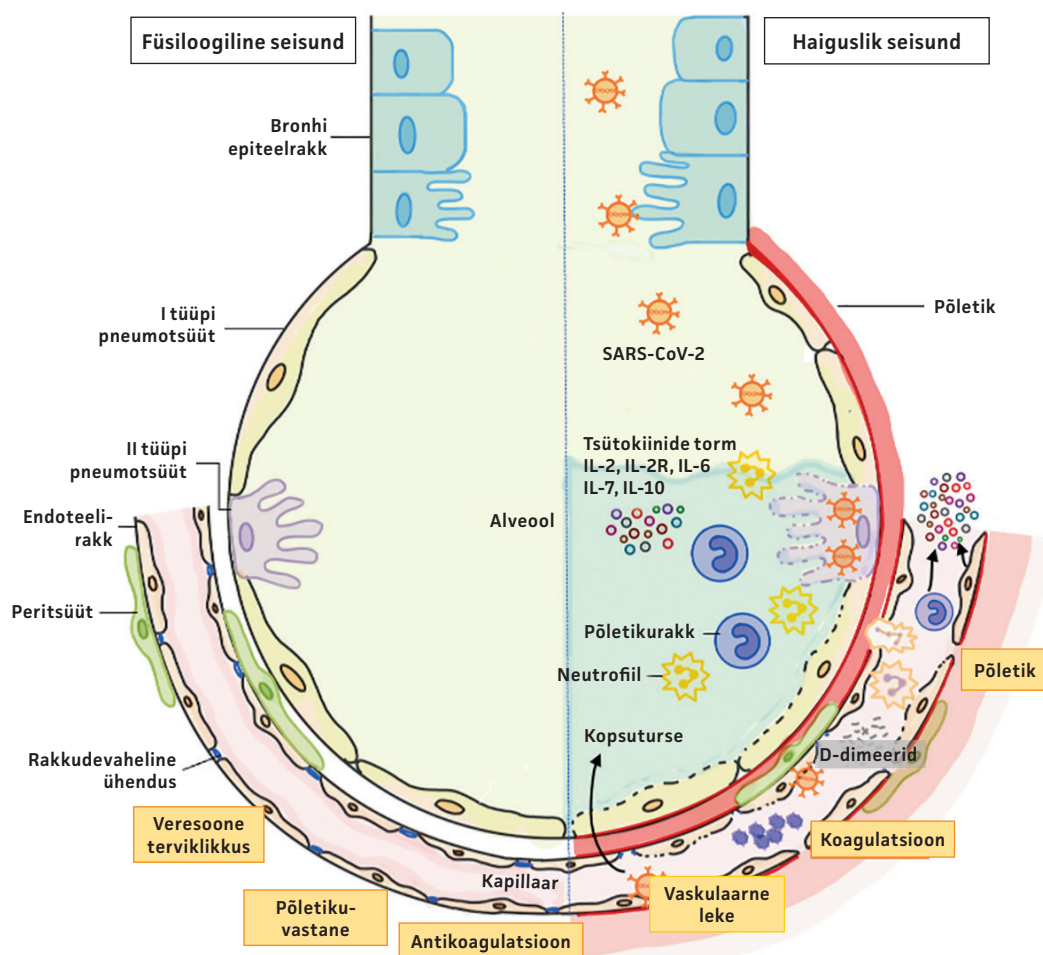
lised kasvjad (9). On leitud, et tsütokiinide torm on SARSi ja MERSi (ingl *middle eastern respiratory syndorme*) viirusnakkuste korral peamiseks surma põhjustajaks (10).

Endoteelirakkude aktiveerumine tingib põletikuliste tsütokiinide, adhesioonimolekulide ja kemokiinide liigse tootmise, mille tulemusena põletikuliste rakkude infiltratsioon veresoonesse põhjustab viimase läbilaskvuse suurenemise (4). Hüpertsootokineemia soodustab omakorda endoteelirakkude ja järgneva hüübimiskaskaadi aktiveerumise (11). Selle tagajärjel suureneb dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK) tõttu trombootiliste tüsistuste ja ka verejooksu tekke risk (12).

Raske COVID-19-ga patsientidel esineb põletikuliste tsütokiinide (nt interleukiin-6 (IL-6), lahustuva interleukiinireseptori 2 (IL-2R) ja kasvajanekroosifaktori α (TNF- α)) taseme oluline tõus (13). IL-6 mängib keset rolli endoteelirakkude aktiveerumisel põle-

tiku varajases faasis, soodustab veresoonte läbilaskvuse suurenemist, põletikumediaatorite sekretsiooni endoteelirakkude poolt ja komplemendi aktiveerumist (14). Aziz ja kaasautorid on avaldanud metaanalüüsi, millest selgus, et kõrge IL-6 tase veres korreleerus COVID-19 raskema kuluga ja suurenenud suremusega (15).

Oluliseks tsütokiiniks on IL-2R, mille suurenenud sisaldus COVID-19-haigete veres (13) on seotud ka haiguse raskusastmega (16). IL-2 sekreteeritakse enamasti aktiveeritud T-abistajarakkude lümfotsüütide poolt ja sellel on nii stimuleeriv kui ka reguleeriv mõju immuunsüsteemile (17). IL-2 vahendab oma aktiivsust, seondudes IL-2R-ga (9). On näidatud, et kopsukoe endoteelirakud ekspresseerivad oma pinnal IL-2R-i, mistõttu on IL-2 võimeline seonduma kopsu endoteelirakkudega ja indutseerima kopsuturset (18). Seega võib kõrge IL-2R tase veres olla põhjustatud endoteelirak-



Joonis 1. COVID-19 patofüsioloogilised mehhanismid, modifitseeritud Teuweni ja kaasautorite artiklist (4).

kude suurenenud IL-2R ekspressioonist ja IL-2 mõjutab COVID-19 patofüsioloogiat, toimides otseselt endoteelile (8). Kokkuvõtvalt, põletikku soodustavate tsütokiinide sisalduse liigne suurenemine COVID-19-patsientidel põhjustab endoteelirakkude põletikuvastaste omaduste kao, mis viib ka hüübimissüsteemi tasakaalust välja koos komplemendi, vereliistakute ja valgeveriblede aktiveerumisega (10, 11).

Võrreldes füsioloogilise seisundiga esineb COVID-19 korral kopsukoes nii alveoolide kui ka kapillaaride kahjustus. Nakatumise järel migreeruvad alveooli põletikurakud, mis vabastavad tsütokiine. Viiruse kahjustav toime kapillaari endoteelirakkudele aktiveerib hüübimissüsteemi ja tekitab põletikku. Rakkudevaheliste ühenduste lõdvenemise tõttu tekib vaskulaarne leke, mis viib kopsuturseni (vt joonis 1).

Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon

COVID-19-infektsiooni korral on endoteeli düsfunktsiooni tõttu häirunud hüübimissüsteemi tasakaal (4, 8), mis võib väljenduda eluohtliku DIK sündroomina (19). Endoteelirakkude surm viib trombogeense basaalmembraani paljandumiseni (20). Interleukiin 1 β ja TNFi aktiveeritud endoteelirakud ekspresseerivad P-selektiini, von Willebrandi faktorit ja fibrinogeeni, mille abil vereliistakud seonduvad endoteelile (8). Vereliistakud vabastavad ka veresoonte endoteeli kasvufaktorit, mis käivitab samuti hüübimise (8). Seepeale võivad ülemääraselt aktiveeruda organismis vastupidised protsessid tekkinud trombide lõhustamiseks – see seletab, miks D-dimeeride (fibriini laguproduktide) kõrge tase ennustab patsiendi kehva prognoosi (4, 21).

Kopsukoe isheemia põhjuseks DIKi korral võib olla väikeste kapillaaride ummistumine põletikurakkudega, aga ka tromboosi teke suuremates veresoontes. Isheemia tingimustes käivitub angiogenees koos endoteelirakkude hüperplaasiaga (8). Kuigi äsja moodustunud veresooned võivad leevendada isheemia kulgu, tõmbavad aktiveeritud endoteelirakud ligi ka põletikurakke (8). DIKi sündroomi iseloomustavad protrombiini ja aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, D-dimeeride hulga tõus ja raske trombotsütopeenia (22).

Kokkuvõtvalt, DIKi sündroomi korral aktiveerub hüübimissüsteem kogu orga-

nismis, moodustub hulgaliselt mikro- ja makrotrombe ning kulutatakse ära hüübimiseks vajalike ainete tagavara. Samal ajal võib liigselt aktiveeruda ka trombe lõhustav fibrinolüütiline süsteem ja tekib verejooksude oht. DIKi sündroom võib COVID-19 korral avalduda seega erinevalt – peamiselt trombidest põhjustatud isheemiliste kahjustustena, aga ka veritsustena.

Venoosne ja arteriaalne tromboos

COVID-19 puhul on suurenenud süvaveenitromboosi (SVT) ja arteriaalse tromboosi (AT) esinemissagedus. Metaanalüüsis 16 507 patsiendiga leiti COVID-19-seoselise SVT üldiseks esinemissageduseks 14,7%, intensiivravil olevate patsientide hulgas oli see aga 23,2% (23). AT üldine esinemissagedus COVID-19-haigetel on 4%, 1,6% isheemilise insuldi, 1,1% ägeda koronaarsündroomi, 0,9% muude põhjuste korral (23). Äge põletik, endoteeli düsfunktsioon ja verevoolu staas on nii SVT kui ka AT tekke eeltingimused COVIDi-haigetel (24). Kaasuvad haigused, mis kahjustavad endoteeli, suurendavad veelgi tromboosiriski (25).

On andmeid, et teatud ravimite koostoimel võib suurened tromboosirisk (26). COVID-19 vastu puudub laialt kasutatav spetsiifiline ravi, mistõttu on mõjuvaid preparaate püütud erinevates kliinilistes uuringutes leida olemasolevate ravimite hulgast. Kliinilises onkoteraapias kasutusel olev bevatsizumab on veresoonte endoteeli kasvufaktori vastane antikeha, mida on katsetatud ka COVID-19 ravis (24). Bevatsizumabi kasutamist seostatakse trombootiliste tüsistuste, sealhulgas müokardiinfarkti, SVT ja isheemilise insuldi suurenenud riskiga (27). Ka hüdroksüklorokviini on COVIDi-haigete ravis kasutatud (24). Kuigi uuringutes on leitud, et see ravim võib suurendada arütmiariski, on sellel preparaadil ka kasulikke antitrombootilisi omadusi, eriti antifosfolipiidsete antikehade vastu (24, 28).

Süvaveenitromboos

Mitmed uuringud on näidanud COVID-19-patsientidel alajäseme SVT suurenenud esinemissagedust. Tani ja kaasautorite koostatud metaanalüüsis oli SVT esinemissagedus 11,2% (23). Itaalias tehtud väiksemahulises uuringus leiti SVT 15%-l hospitaliseeritud COVID-19-patsientidest, samas SVT sümptomid ilmsid ainult 2%-l

patsientidest (29). Uuringus, kus osales 198 hospitaliseeritud COVID-19-patsienti, registreeriti proksimaalne ja distaalne SVT vastavalt 7,1%-l ja 5,6%-l patsientidest – peamiselt intensiivravi saavatel patsientidel (30). Samas, alajäseme SVT skriinimine viidi läbi ainult 29%-l patsientidest (30).

Kopsuarteri trombemboolia

Metaanalüüsist selgus, et kopsuarteri trombemboolia (KATE) üldine esinemissagedus COVID-19-patsientide hulgas oli 7,8% (23). Šveitsis leiti 21 patsiendi surmajärgsel uurimisel neljal (19%) KATE (31). Saksamaal tehtud sarnase uuringu kohaselt leiti KATE 42%-l surnud patsientidest, kusjuures KATE oli kolmandikul patsientidest surma põhjuseks (32).

Mitmed uuringud on näidanud ka KATE suurt esinemissagedust intensiivravi olvatel COVID-19-patsientidel. Uuring 184 intensiivravi oleva COVID-19-patsiendiga näitas, et kopsude kuvamisuuringutega kinnitati KATE 35%-l patsientidest (33). 150 eri põhjustel intensiivravi vajanud patsiendi uuringul leiti, et kõige olulisem trombembooliline tüsistus oli KATE (16,7%) (34). Samuti leiti selles uuringus, et KATE esinemissagedus oli COVID-19 põhjustatud ÄRDSi haigetel statistiliselt oluliselt suurem võrreldes COVID-19 mittepõhjustatud ÄRDSi haigetega, vastavalt 12% ja 2% (34).

Südamelihaseinfarkt

Ägeda koronaarsündroomi, sealhulgas ägeda müokardiinfarkti (ÄMI) kujunemise suurim risk on COVID-19-sse haigestumise esimesel nädalal just süsteemse põletiku tõttu, mis põhjustab ateroskleroosiliste naastude rebenemist trombi tekkega pärgarterites (35). ÄMI esinemissagedus COVID-19 esimese laine ajal erines riigiti suuresti. Taani terviseandmete registri andmete põhjal koostatud uuringus (36) leiti, et ÄMI esinemissagedus oli 14 päeva jooksul pärast COVID-19 diagnoosi kinnitamist 5 korda suurem võrreldes kontrollperioodiga (180 päeva enne COVIDi diagnoosi saamist). Kui riskivahemikku pikendati 21 päevale ja 31 päevale pärast COVID-19 diagnoosi, püsis ÄMI esinemissagedus statistiliselt oluliselt suurem võrreldes esinemissagedusega diagnoosieelsel kontrollperioodil.

Hispaanias korraldatud uuringus (37), kus osales 75 keskust, leiti, et 2020. aastal vähenes ravitud ST-elevatsiooniga ÄMI

(STEMI) patsientide hulk 22,7% võrreldes eelneva aastaga. Samas suurenes nende patsientide haiglasine suremus 30% võrra (37). Seda võib osaliselt seletada ka ÄMI patsientide mitteõigeaegse pöördumisega haiglasesse pandeemia ajal, mistõttu võis ravi viibida.

Ajuinfarkt

COVID-19 korral tekkiv endoteeli düsfunktsioon võib põhjustada aju mikro- ja makrovaskulaarseid isheemilisi tüsistusi. Äge isheemiline insult võib esineda samuti COVID-19 varajases põletikufaasis, soodustajaks on unearteri naastude destabiliseerumine või kodade virvendusarütmia teke (38). Võimalik on ka tuulerõugeviirusega sarnane vaskuliit, mille korral viirus käivitab ajuarteri seinas lokaalse põletiku ja soodustab trombide teket, ka COVID-19-patsientidel (39).

Tserebrovaskulaarseid haiguseid kirjeldati 11 (5%) juhul 219-st COVID-19-patsiendist Wuhanis retrospektiivses analüüsis (40). Kümnel patsiendil (4,6%) tekkis isheemiline insult, ühel (< 1%) esines ajusisene verejooks (40). Enamik patsiente olid üle 60 aasta vanad ja paljudel esinesid ajuveresoonkonna haiguste riskitegurid, sh hüpertensioon, diabeet, hüperlipideemia ja muud kardiovaskulaarsed haigused (40). Retrospektiivses uuringus Itaalias tuvastati 388-st COVIDi-patsiendist üheksal (2,3%) isheemiline insult (41). Teises Itaalias tehtud uuringus leiti, et 43 COVID-19-positiivsel patsiendil (77%) 56-st oli tserebrovaskulaarne haigus; 35-l oli isheemiline insult ja kolmel hemorraagiline insult, viiel esinesid transitoorsed isheemilised atakid (42).

New Yorgis korraldatud uuringus, kuhu kaasati 11 haiglat ajavahemikul 14. märtsist kuni 26. aprillini 2020, tuvastati COVID-19-haigetel 86 insuldijuhtu (keskmise vanus 67,4 aastat; 44,2% naisi) (43). Domineerivalt esines isheemiline insult (83,7%). Võrreldes kontrollrühmaga oli COVID-19 statistiliselt oluliselt seotud haiglaravi ajal tekkinud insuldiga (47,7% vs. 5,0%) ja suurema suremusega (29,1% vs. 9,0%) (43).

Alajäseme äge isheemia

Alajäseme äge isheemia (AÄI) on samuti üks võimalikke trombootilisi tüsistusi COVID-19-haigetel. AÄI-patsientidel on sageli mitme erineva arteri tromboos ja paljudel neist pole eelnevalt diagnoositud alajäseme

arterite haigust (44). AÄI võib esineda isegi tromboosiprofülaktikast saavatel patsientidel (45). Itaalias Lombardia regioonis läbiviidud uuringus registreeriti 2020. aasta jaanuarist märtsini AÄI esinemissageduse statistiliselt oluline tõus võrreldes 2019. aasta sama ajavahemikuga vastavalt 16,3%-l ja 1,8%-l (46). Neil patsientidel on tavaliselt D-dimeeride tase kõrgeenenud (45, 46).

Äge mesenteriaalne isheemia

Äge mesenteriaalne isheemia on harva esinev trombootiline tüsistus, mida on kirjeldatud COVID-19-patsientide juhtumianalüüsidest (47, 48). Haiguse sümptomid on enamasti mittespetsiifilised ja varieeruvad kõhuvalust, oksendamisest ja kõhulahtisusest üldperitoniidi kliinilise pildini, lisaks esineb D-dimeeride (47) ja/või CRV suurenenud sisaldus veres (48). Kuna haiguse prognoos on väga halb ja ravi aegkriitiline, on ülioluline õigeaegne diagnostika ja ravi ning COVID-19 puhul ka tromboosi põhjendatud profülaktika.

Tromboosi profülaktika

Kodusel ravil olevatele kerge COVID-19-ga patsientidele soovitatakse tromboosi profülaktikaks eelkõige aktiivset liikumist (26). Enne farmakoloogilise profülaktikaga alustamist neil tuleb hinnata SVT ja võimaliku veritsuse tekkeriski: SVT suure ja veritsuse väikse riski korral on farmakoloogiline profülaktika näidustatud (26). Haiglaravil viibivate patsientide tromboosi profülaktika on aga peamiselt farmakoloogiline: süsteemne antikoagulantravi (26).

COVID-19-ga hospitaliseeritud patsientidele, kellel pole tekkinud DIKi, on soovitatud SVT ennetamiseks manustada profülaktilises annuses madalmolekulaarset hepariini sõltuvalt kehakaalust (26). Neerufunktsiooni häirega (s.t kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel võib kaaluda hepariini manustamist naha alla (5000 U kaks korda kuni 3 korda päevas) (26).

Intensiivravil olevatele COVID-19-haigetele, kellel pole tuvastatud või kahtlustatud SVT-d, võib antikoagulantravi rakendada profülaktilises doosis (50). Uuringutes pole leitud, et suuremas annuses antikoagulandi manustamine aitaks intensiivravil viibivatel patsientidel paremini ennetada AT-d ja SVT-d (51, 52).

Hepariinil ja madalmolekulaarsel hepariinil on teoreetiliselt suurem kasu võrreldes

K-vitamiini antagonistide ja teiste suukaudsete antikoagulantidega (49). Hepariinil on lisaks spetsiifilised põletikuvastased omadused, mis on võimelised IL-6 hulka vähendama (24). Lisaks on hepariini manustamine kasulik COVID-19-haigetele, kuna see seob SARS-CoV-2 S-alku (24, 49).

Lühikokkuvõte

COVID-19-pandeemia on suur väljakutse kogu maailma tervishoiusüsteemile. Lisaks hingamiseldundite kahjustustele võivad COVID-19-haigetel tekkida ka teised süsteemsed tüsistused, sh trombootilised. COVID-19-haigetel on venoosse ja arteriaalse tromboosi esinemissagedus suurenenud. Endoteelirakkude düsfunktsioon koos põletikuga SARS-CoV-2-infektsiooni tagajärjel on trombootiliste tüsistuste tekke aluseks.

SUMMARY

Thrombosis in COVID-19 patients

Laura Liisa Katariina Jürgenson¹
Supervisor: Prof. Jaak Kals²

COVID-19 pandemic is caused by SARS-CoV-2 virus – a respiratory infection, which can produce also systemic, e.g. thrombotic, complications. Prevalence of venous and arterial thrombosis is higher in patients with COVID-19 compared to the rest of population. Inflammation (i.e. cytokine storm) results in endothelial damage that activates coagulation cascade. Endothelial dysfunction combined with stasis can lead to thrombotic events. The current overview describes the mechanisms of COVID-19-caused endothelial dysfunction and thrombosis, as well as the prevalence and prevention strategies of thrombosis.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA* 2020;323:1239.
2. Jin Y, Yang H, Wangquan J, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020;12:372.
3. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. *Braunwald's Heart Disease*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:859–75.
4. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immun* 2020;20:389–91.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271–80. e8.
6. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens WS, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020;251:228–48.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
Laura Liisa
Katariina Jürgenson
lauraliisa.jurgenson@gmail.com

Keywords:
SARS-CoV-2 infection,
endothelial dysfunction,
venous and arterial
thrombosis

7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–8.
8. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:803–15.
9. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 2020;24:353.
10. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–39.
11. Pons S, Arnaud M, Loïselle M, et al. Immune consequences of endothelial cells' activation and dysfunction during sepsis. *Crit Care Clin* 2020;36:401–13.
12. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80:607–13.
13. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620–9.
14. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res* 2002;104:118–23.
15. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:2283–5.
16. Hou H, Zhang B, Huang H, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 4]. *Clin Exp Immunol* 2020;10.1111/cei.13450.
17. Malek TR, Bayer AL. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2. *Nat Rev Immunol* 2004;4:665–74.
18. Krieg C, Letourneau S, Pantaleo G, Boyman O. Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:11906–11.
19. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
20. Nachman RL, Rafii S. Platelets, Patechiae, and Preservation of the Vascular Wall. *NEJM* 2008;359:1261–70.
21. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, et al. Predictors of adverse prognosis in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020;50:e13362.
22. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:1738–42.
23. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax* 2021;76:970–9.
24. Giustino G, Pinney SP, Lala A, et al. Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2011–23.
25. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 2020;20:493–506.
26. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950–73.
27. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of more than 20 000 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006278.
28. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:264–72.
29. Baccellieri D, Bertoglio L, Apruzzi L, et al. Incidence of deep venous thrombosis in COVID-19 hospitalized patients during the first peak of the Italian outbreak. *Phlebology* 2020;26:26835520975592.
30. 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.
31. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R. [Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020;77:198–209.
32. Wichmann D, Sperhake J, Lutgehetmann M. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Ann Intern Med* 2020:M20–2003.
33. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148–50.
34. Helms J, Tacquard C, Severac F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089–98.
35. Guo T, Fan Y, Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–18.
36. Modin D, Clagett B, Sindet-Pedersen C, et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Myocardial Infarction. *Circulation* 2020;142:2080–2.
37. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Pérez de Prado A, et al. Impact of COVID-19 on ST-segment elevation myocardial infarction care. The Spanish experience. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:994–1002.
38. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008;7:341–53.
39. Gildea D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:731–40.
40. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020;5:279–84.
41. Lodigiani C, Iapichino G, Carezno L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;19:9–14.
42. Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology* 2020;95:e910–e920.
43. Katz JM, Libman RB, Wang JJ, et al. Cerebrovascular complications of COVID-19. *Stroke* 2020;51:e227–e231.
44. Andrea V, Gianluca F, Rodolfo P, et al. Unheralded lower limb threatening ischemia in a COVID-19 patient. [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Int J Infect Dis* 2020;20:S1201–9712.
45. Ilonzo N, Rao A, Safir S. Acute thrombotic manifestations of COVID-19 infection: experience at a large New York City Health System. [published online ahead of print, 2020 Aug 31]. *J Vasc Surg* 2020;20:S0741–5214.
46. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg* 2020;72:1864–72.
47. Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Br J Haematol* 2020;189:1053–4.
48. Beccara LA, Pacioni C, Ponton S, et al. Arterial mesenteric thrombosis as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7:001690.
49. de Haan CA, Li Z, te Lintelo E, et al. Murine coronavirus with an extended host range uses heparan sulfate as an entry receptor. *J Virol* 2005;79:14451–56.
50. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* 2021;5:872–88.
51. INSPIRATION Investigators. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1620–30.
52. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397:2253–63.