

Ε. Φυλάκη
Β. Λιακόπουλος

Π. Ζεμπεκιάκης
Μ. Ποικιλίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από τα πρώιμα κιάλια στάδια της πανδημίας η επιστημονική κοινότητα ήρθε αντιμέτωπη με τις σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές που προκαλεί ο ιός SARS-COV-2, ιδιαίτερα στην οξεία φάση της νόσου. Πέρα, όμως, από την άμεση καρδιοτοξικότητα, χαρακτηριστικό γνώρισμα του ιού είναι η επιβλαβής δράση που ασκεί στο ενδοθήλιο, είτε μέσω άμεσης προσβολής των ενδοθηλιακών κυττάρων, είτε έμμεσα, μέσω ενεργοποίησης μονοπατιών σηματοδότησης στο πλαίσιο της συστηματικής φλεγμονής που προκαλεί. Απότοκος της εμμένουσας ενδοθηλίτιδας, μετά την αποδρομή της νόσου, είναι η ανάπτυξη αρτηριακής σκληρίας, η οποία είναι ενδεικτική της πρόωρης γήρανσης του αγγειακού δέντρου (“vascular ageing”). Λαμβάνοντας υπόψη τα εκατομμύρια ασθενών που ανέρρωσαν από την COVID-19, η αποσαφήνιση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της στην καρδιαγγειακή υγεία, όπως αυτή εκφράζεται με την εκτίμηση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας, θα συμβάλει καταλυτικά στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε παγκόσμιο επίπεδο.

 **Key-words:** COVID-19, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αρτηριακή σκληρία, μακροχρόνιες επιδράσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το στέλεχος SARS-COV-2 της ομάδας των κορονοϊών αναφέρθηκε για 1^η φορά, ως αιτιολογικός, λοιμογόνος παράγοντας βαριάς μορφής πνευμονίας και, ακολούθως, οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, τον Δεκέμβριο του 2019^{1,2}, ενώ τον Μάρτιο του επόμενου έτους (2020) η νόσος που προκαλεί (COVID-19) χαρακτηρίστηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως πανδημία.

Έως σήμερα έχουν καταγραφεί παγκοσμίως περίπου 700 εκατομμύρια κρούσματα της COVID-19, καθώς και 7 εκατομμύρια θάνατοι. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τη χώρα μας αφορούν σε περισσότερες από 6 εκατομμύρια περιπτώσεις νόσησης και 37 χιλιάδες θανάτους (www.worldmeters.info). Ωστόσο, ο μεγάλος αριθμός των ασθενών που επέζησαν της οξείας φάσης της νόσου καθιστά προφανή την ανάγκη μελέτης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στις μακροπρόθεσμες επιπλοκές αυτής, προκειμένου, στη συνέχεια, να γίνει προσπά-

θεια πρόληψής τους, αλλά και διερεύνηση πιθανών θεραπευτικών επιλογών.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΤΗΝ COVID-19

Παρότι ο ιός SARS-COV-2 μεταφέρεται αερογενώς και το αναπνευστικό σύστημα είναι το πρώτο που προσβάλλεται, υπάρχουν πια αρκετά δεδομένα πως προκαλεί μια πολυσυστηματική νόσο, η οποία επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το καρδιαγγειακό σύστημα³. Το ενδοθήλιο αποτελεί την «Αχίλλειο πτέρνα» όσων προσβάλλονται από τον ιό⁴, αφού αναγνωρίζεται ως παράγοντας «κλειδί» στην παθογένεση της βλάβης των οργάνων-στόχων⁵⁻⁸. Από τη νεκροτομική εξέταση ασθενών που απεβίωσαν λόγω της COVID-19 προέκυψαν ευρήματα συμβατά με φλεγμονή του ενδοθηλίου και του περιαγγειακού χώρου⁹⁻¹¹, ιστοπαθολογική, δηλαδή, εικόνα ομοιάζουσα με αγγειίτιδα (*Kawasaki-like-syndrome*)¹². Παράλληλα, παρατηρήθηκε μικρο- και μακροαγγειακή θρόμβωση σε αρτηρίες και αρτηριόλια, φλέβες και

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

✉ **Αλληλογραφία:** Φυλάκη Ειρήνη • Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση Α' Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ • Στίλβωνος Κυριακίδου 1 • Τ.Κ. 546 36 Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310999620 • Κιν.: 6936609209 • E-Mail: flakiei@gmail.com

φλεβίδια, ακόμη και σε επίπεδο τριχοειδών, στο σύνολο του οργανισμού^{13,14}. Η παρατηρούμενη ενδοθηλίτιδα μπορεί να αποδοθεί είτε σε άμεση (μέσω του υποδοχέα ACE-2)¹⁴, είτε σε έμμεση (μέσω του καταρράκτη των κυτταροκινών στο πλαίσιο της λοίμωξης)^{15,16} βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Από πολύ νωρίς στην πορεία της πανδημίας αναγνωρίστηκε ο ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme II) ως ο λειτουργικός υποδοχέας που διευκολύνει την είσοδο του SARS-COV-2 στα κύτταρα του ξενιστή^{8,17,18}. Πρόκειται για μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη, με σημαίνοντα ρόλο στη λειτουργία του Συστήματος Ρενίνης-Αγγιοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΠΑΑ / Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS), οι πολυμορφισμοί της οποίας, καθώς και ο ρυθμός έκφρασής της οδηγούν σε διαφορετικού βαθμού συγγένεια και σύνδεση με την πρωτεΐνη-«ακίδα» (spike-protein) του ιού, και κατ' επέκταση, σε ποικίλη κλινική βαρύτητα της COVID-19^{17,19}. Σε νεκροτομικό υλικό διαπιστώθηκε ετερογενής έκφραση του ACE2 στους διάφορους ιστούς, με τα υψηλότερα επίπεδα να εντοπίζονται στο ενδοθήλιο των αγγείων¹⁹ και των πνευμόνων²⁰. Μερικά ερευνητών, ωστόσο, εκφράζει την άποψη πως η παραγωγή του ACE2 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν είναι τόσο σημαντική, υποστηρίζοντας πως η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου είναι άμεση, επί του φλεγμονώδους υποστρώματος, ενώ για την είσοδο του ιού εντός του κυτταροπλάσματος είναι απαραίτητη η συμβολή άλλων υποδοχέων (π.χ. Neupilin-1, SR-B1, CD147)^{11,21}.

Μετά την ενδοκύτωση των ιικών σωματιδίων (ή τμημάτων αυτών, όπως συμβαίνει π.χ. στα ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού και του ήπατος^{14,22}), το RNA του ιού αναγνωρίζεται μέσω του συστήματος της ενδογενούς ανοσιακής απόκρισης. Ακολουθεί ενεργοποίηση μονοπατιών σηματοδότησης, μέσω των οποίων διεγείρεται η έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α, η IL-6 και η IFN-γ¹⁷. Η παρατηρούμενη παθολογική απόκριση της ιντερφερόνης (καθυστερημένη απόκριση, με συνοδό «παράδοξη» υπερφλεγμονώδη αντίδραση) οδηγεί σε συσσώρευση ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων²³. Όμοια αποτελέσματα φαίνεται να έχει και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στο πλαίσιο της COVID-19. Σε σοβαρές μορφές της νόσου ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα C3a, τα οποία σηματοδοτούν τη χημειοταξία CD16⁺ κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων²⁴ και την ενεργοποίηση προθρομβωτικών μορίων («ανοσοθρόμβωση», immunothrombosis²⁵).

Παράλληλα, παρατηρείται διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων, η οποία οδηγεί σε εκσεσημασμένη παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), απελευθέρωση του μιτοχονδριακού DNA, εμφάνιση οξειδωτικού stress^{7,26}, διαταραχή της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας των κυττάρων και, τελικά, ενορχηστρωμένη έκφραση γονιδιακών τόπων που σχετίζονται με τη φλεγμονή, διαιωνίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη δυσλειτουργία και γήρανση των ενδοθηλιακών κυττάρων²⁷. Επιπλέον ποσότητα ROS παράγεται μετά από ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης, ένζυμο το οποίο παίζει καταλυτικό ρόλο στη διάσπαση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου στο ενδοθήλιο (endothelial nitric oxide synthase, eNOs)²⁶. Σε συνδυασμό με τη μειωμένη έκφραση του γονιδίου της eNOs, ελαττώνεται σημαντικά η βιοδιαθεσιμότητα του NO στο ενδοθήλιο. Τα γηρασμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, τελικά, αποπίπτουν, χωρίς να υπάρχει επαρκής χρόνος αναγέννησης αυτών, αφού στο πλαίσιο της COVID-19 ο ρυθμός αποκόλλησής τους είναι μεγαλύτερος. Καταλήγουμε έτσι σε απογύμνωση του αγγειακού αυλού από το ενδοθήλιό του, με περαιτέρω μείωση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου²⁸ και τελικό αποτέλεσμα την περιορισμένη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος⁷.

ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ COVID-19

Ο όρος «γλυκοκάλυκας» αποδίδεται στο προστατευτικό στρώμα γλυκοπρωτεϊνών που επικαλύπτει το αγγειακό ενδοθήλιο και παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης σε επίπεδο τριχοειδών, ελέγχοντας τις φλεγμονώδεις διαδικασίες²⁹. Η προσβολή από τον ιό SARS-COV-2 φαίνεται να σχετίζεται με λέπτυνση του στρώματος του γλυκοκάλυκα^{29,30}. Η περαιτέρω αποδόμησή του διαταράσσει τη σταθερότητα των στενών διακυτταρικών συνδέσεων στο ενδοθήλιο¹⁹, αποκαλύπτοντας τα υπενδοθηλιακά δομικά στοιχεία προς την κυκλοφορία του αίματος και ενεργοποιώντας, στη συνέχεια, τους καταρράκτες της πήξης και της φλεγμονής³¹.

Έχουν παρατηρηθεί, επίσης, αλλαγές και στη σύνθεση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ως επακόλουθες της COVID-19. Αυτές αφορούν κυρίως σε αντικατάσταση των ινών ελαστίνης από άκαμπτες ίνες κολλαγόνου³², αλλά και σε παράλληλη αύξηση των επιπέδων των μεταλλοπρωτεϊναιών στον εξωκυττάριο χώρο^{33,34}. Αυτές οι δομικές μεταβολές οδηγούν σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση

(adverse remodeling) του αγγειακού τοιχώματος, καθώς και μειωμένη ευενδοτικότητα (compliance) αυτού, αρχικά των μεγάλων ελαστικών αρτηριών, όπως η αορτή, και στη συνέχεια ολόκληρου του αγγειακού δικτύου⁷.

Αγγειακή δυσλειτουργία, στο πλαίσιο της λοίμωξης από τον SARS-COV-2, προκαλείται και με έμμεσο τρόπο, απότοκος της νευροτοξικής δράσης του ιού. Στο πρώιμο στάδιο της νόσου αναφέρεται δυσλειτουργία των τασεοϋποδοχέων, σε διάφορα σημεία του αορτικού τόξου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή αντίληψη της τάσης του αγγειακού τοιχώματος και ως εκ τούτου τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης^{32,35}. Αποδίδεται, επίσης, στη δράση του ιού η εμφάνιση δυσαντονομίας, η ενεργοποίηση, δηλαδή, του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ), η οποία οδηγεί σε υπεραντιδραστικότητα των αδρενεργικών υποδοχέων και, ακολούθως, σε διαταραχή ρύθμισης του αγγειακού τόνου³⁴.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ COVID-19 ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ

Ήδη από το 2015 οι *Corrales-Medina και συν.* αναφέρουν αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν λόγω βακτηριακής πνευμονίας, στην επανεκτίμησή τους μετά από 10 έτη (10-year follow-up)³⁶. Υπάρχουν δεδομένα πως το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς που προσβλήθηκαν από ιογενείς λοιμώξεις (CMV, Ebola, Dengue virus)^{19,25}. Η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου αποδίδεται στη «θρομβοφλεγμονή» που αναπτύσσεται στις περιπτώσεις αυτές, η οποία λαμβάνει χαρακτηριστικά υποκλινικής, χρόνιας φλεγμονής, ομοιάζοντας με αυτή που παρατηρείται στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, τα ανοσολογικά νοσήματα (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα) και την αθηροσκλήρωση⁷. Στην COVID-19 αυτή η «θρομβοφλεγμονή» είναι συστηματική, εκδηλώνεται δηλαδή ως πολυοργανική αγγειίτιδα^{14,37}.

Βάσει των δομικών αλλά και λειτουργικών μεταβολών που προκαλεί ο ιός SARS-COV-2, τόσο στο αγγειακό τοίχωμα, όσο και στον περιαγγειακό χώρο, προκύπτει εύλογα το συμπέρασμα πως η COVID-19 συνδέεται, μέσω διαφόρων παθοφυσιολογικών οδών, με την εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας και, πιθανώς, την επιδείνωση ήδη υπάρχουσας^{33,34}. Αυτή, λοιπόν, η διαπίστωση αποτέλεσε το έναυσμα για διάφορες ερευνητικές ομάδες προκειμένου να μελετήσουν τις βραχυπρόθεσμες αλλά και μακροπρόθεσμες συνέπειες της νόσου στη λειτουρ-

γικότητα του αγγειακού δέντρου.

Μία από τις πρώτες εργασίες που δημοσιεύθηκαν σχετικά με την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας μετά την οξεία φάση της νόσου ήταν αυτή των *Ratchford και συν.*³⁸, τον Δεκέμβριο του 2021 – 1 έτος μετά την ανακοίνωση του πρώτου κρούσματος της COVID-19. Πρόκειται για μια μικρή σειρά ασθενών, στην οποία αναδείχθηκε διαταραχή της αγγειακής λειτουργικότητας σε νεαρούς ενήλικες με θετική PCR (Polymerase Chain Reaction) για τον SARS-COV-2, 3-4 εβδομάδων νωρίτερα. Η αγγειακή δυσλειτουργία αποτυπώθηκε με περιορισμό της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής μέσω ροής (Flow-Mediated Dilation, FMD), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η οποία αποτελούνταν από ενήλικες οι οποίοι δεν είχαν έως τότε θετικοποιηθεί ποτέ στον ιό.

Η σκυτάλη παραδόθηκε στην *R. Szeghy* και τους συνεργάτες της στο Πολιτειακό Πανεπιστήμιο της Βόρειας Καρολίνας³⁹. Στρατολόγησαν 15 νεαρούς ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν νοσήσει 3-4 εβδομάδες πριν τη διεξαγωγή της μελέτης. Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου καταγράφηκε αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, όπως αυτή εκφράζεται με τον Δείκτη Ενίσχυσης των Ανακλώμενων Κυμάτων (Augmentation Index, AIx) και τη σκληρία του τοιχώματος της καρωτίδας (carotid stiffness). Οι ίδιοι ασθενείς εκτιμήθηκαν ξανά 2-6 μήνες μετά τη νόσηση⁴⁰. Από τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας που μετρήθηκαν αυτή τη φορά μόνο η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος στον καρωτιδο-μηριαίο άξονα (carotid-femoral Pulse Wave Velocity, cfPWV) παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε περίοδο 6 μηνών από τη νόσηση. Η βελτίωση αυτή συσχετίστηκε θετικά με τη μείωση των επιπέδων του μορίου προσκόλλησης VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), το οποίο αποτελεί δείκτη της ενδοθηλιακής φλεγμονής. Η παραμονή στα ίδια επίπεδα των άλλων δεικτών της αρτηριακής σκληρίας, όπως είναι η PWV στον καρωτιδο-μηριαίο άξονα (carotid-radial PWV, crPWV) και ο AIx, φαίνεται πως αντανάκλα την ετερογένεια του αγγειακού δικτύου.

Στη συνέχεια, μία ελληνική ερευνητική ομάδα⁴¹, από το Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», επανεκτίμησε ασθενείς που είχαν προηγουμένως νοσήσει από COVID-19, θέλοντας να συγκρίνει τα αποτελέσματα με δύο ομάδες ελέγχου: η πρώτη αποτελούνταν από ενήλικες χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η δεύτερη περιελάμβανε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης. Όσοι συμπεριελήφθησαν στις ομάδες ελέγχου είχαν αρνητική PCR για τον SARS-

COVID-2. Τέσσερις μήνες μετά η cfPWV παρέμεινε αυξημένη και η FMD περιορισμένη σε όσους είχαν νοσήσει, χωρίς, όμως, ο βαθμός αύξησης των τιμών τους να σχετίζεται με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας της νόσου (ήπια, μέτρια, σοβαρή). Θετική συσχέτιση, ωστόσο, παρατηρήθηκε με την παρουσία εμμένουσας συμπτωματολογίας (σύνδρομο long-COVID), κυρίως όσον αφορά συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Σκόπιμο είναι να αναφερθεί πως οι τιμές των δύο δεικτών αρτηριακής σκληρίας που προαναφέρθηκαν δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των post-COVID και των υπερτασικών ασθενών. Η παρατήρηση αυτή μας οδηγεί στο συμπέρασμα πως η COVID-19 και η αρτηριακή υπέρταση είναι δυνατόν να προκαλέσουν μικροαγγειακή βλάβη με παρόμοιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Οι *Jud και συν.* θέλησαν κι εκείνοι να συγκρίνουν την αρτηριακή σκληρία σε ενήλικες που νοσηλεύθηκαν λόγω της COVID-19 όχι μόνο με την αρτηριακή σκληρία σε μια ομάδα υγιών εθελοντών, αλλά και σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο⁴². Τόσο οι τιμές της PWV, όσο και του Aix ήταν αυξημένες στους post-COVID ασθενείς σε σχέση με την ομάδα των υγιών ενηλίκων, όμως δεν διέφεραν σημαντικά από την ομάδα όσων έπασχαν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Παράλληλα, στους post-COVID ασθενείς παρατηρήθηκαν αλλαγές της δομής των τριχοειδών (αυξημένες διακλαδώσεις, μεταβολή της διαμέτρου τους και επιμήκυνσή τους), εύρημα συμβατό με μικροαγγειοπάθεια. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί πως είχε προηγηθεί η δημοσίευση, από τους ίδιους ερευνητές, της περίπτωσης (case report) μιας 24χρονης ασθενούς, με ελεύθερο ατομικό ιστορικό, στην οποία εφαρμόστηκε συσκευή 24ωρης καταγραφής (Mobil-O-Graph) αρχικά κατά την οξεία φάση της νόσου και ακολούθως μετά από 6 εβδομάδες. Και τις δύο φορές οι τιμές PWV που καταγράφηκαν βρισκόνταν εντός των φυσιολογικών ορίων, η διαφορά, ωστόσο, μεταξύ τους (0,3m/sec) θέτει την υπόνοια πως η COVID-19 επηρεάζει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου και, κατ' επέκταση, των αγγείων σε πρώιμο στάδιο ακόμη και σε νεαρούς, υγιείς, κατά τα άλλα, ενήλικες.

Μόλις τον Μάρτιο του 2023 δημοσιεύθηκε μία εργασία κατά την οποία εκτιμήθηκε η αρτηριακή σκληρία post-COVID ασθενών για τους οποίους, όμως, υπήρχαν τα αντίστοιχα δεδομένα πριν από την έναρξη της πανδημίας⁴³. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν ήταν, ως επί το πλείστον, νεαροί

ενήλικες, χωρίς συννοσηρότητες, οι οποίοι εκδήλωσαν μια ήπια μορφή της νόσου. Συγκρίνοντας τα δεδομένα από τις δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους, πριν από τη νόσηση και 2-3 μήνες μετά την παρέλευσή της, παρατηρήθηκε αύξηση της cfPWV, του AIX75 και των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, ανάλογη με την ηλικία του εκάστοτε ασθενούς, καθώς και με το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη λοίμωξη. Αξιοσημείωτη, και μάλλον παράδοξη, είναι η περαιτέρω επιδείνωση της αρτηριακής σκληρίας που καταγράφηκε με την πάροδο του χρόνου μετά την αποδρομή της COVID-19. Η εξέλιξη αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στην πυροδότηση, από τον ιό, κάποιας αυτοάνοσης αντίδρασης και στην αδυναμία περιορισμού της στη συνέχεια, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει και το υπόβαθρο για την εμφάνιση του long-COVID συνδρόμου στη συνέχεια.

Αυτή η ανοδική πορεία των δεικτών αρτηριακής σκληρίας φαίνεται να ανατρέπεται εν μέρει προϊόντος του χρόνου, σύμφωνα με μια μελέτη παρατήρησης διάρκειας 1 έτους³². Ο *L. Zanoli και οι συν.* εργάτες του διαπίστωσαν πως, παρότι αρχικά (12-24 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη) οι τιμές της PWV στην αορτή και τη βραχιόνιο αρτηρία (aPWV, brPWV, αντίστοιχα) ήταν αυξημένες, στη συνέχεια (25-48 εβδομάδες μετά) ακολούθησαν πτωτική τάση, με ταυτόχρονη βελτίωση της διατασιμότητας του τοιχώματος της καρωτίδας. Ωστόσο, η aPWV παρέμεινε αυξημένη, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, για όσους νόσησαν σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, έως και το τέλος της μελέτης.

Η μοναδική, έως τώρα, μελέτη με μερικώς αντικρουόμενα αποτελέσματα ήταν αυτή της *Nandaneva και συν.*⁴⁴, στην οποία ως αρχική υπόθεση τέθηκε η διαταραχή της μικρο- και μακροκυκλοφορίας σε όσους προσβλήθηκαν από τον SARS-COV-2. Η υπόθεση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε, παρά μόνο για τους ασθενείς εκείνους οι οποίοι ανέφεραν συμπτώματα της νόσου παρόντα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4 μηνών από τη στιγμή που αρνητικοποιήθηκαν (σύνδρομο long-COVID). Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς οι τιμές των δεικτών αρτηριακής σκληρίας στην περιφέρεια ήταν παρόμοιες με εκείνες των υγιών ενηλίκων. Επιπλέον, και στις δύο ομάδες ασθενών, ασυμπτωματικών και μη, η λειτουργικότητα των αγγείων του εγκεφάλου, καθώς και οι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας στην αορτή (κεντρική αρτηριακή σκληρία) παρέμειναν εντός των φυσιολογικών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι πλέον καθολικά αποδεκτό πως η COVID-19 αποτελεί μία πολυσυστηματική φλεγμονώδη νόσο, η οποία προκαλεί πρόωρη γήρανση και σκληρία των αγγειακών τοιχωμάτων, μέσω ποικίλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η ενδοθηλιακή φλεγμονή και δυσλειτουργία που τη χαρακτηρίζουν μεταπίπτουν σε χρονιότητα ακόμη και σε νέους, υγιείς ενήλικες, οι οποίοι εκδήλωσαν ήπια νόσο. Η εκτίμηση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας, η οποία αποτελεί τον πλέον ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών νοσημάτων, αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο στα χέρια των κλινικών γιατρών προκειμένου για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μακροπρόθεσμα, την πρόληψη των επιπλοκών, αλλά και τη διερεύνηση πιθανών θεραπευτικών επιλογών.

SUMMARY

Fylaki E, Zempekakis P, Pikilidou M, Liakopoulos V, Pikilidou M.

The effects of COVID-19 on the vasculature

Arterial Hypertension 2024; 33: 48-53.

TFrom the very early days of the pandemic, the scientific community was confronted with the serious cardiovascular complications caused by the SARS-CoV-2 virus, especially in the acute phase of the disease. However, apart from the direct cardiotoxicity, a characteristic feature of the virus is its deleterious effect on the endothelium, either through a direct attack on the endothelial cells, or indirectly, through the activation of inflammatory signaling pathways in the context of systemic inflammation. The consequence of persistent endothelitis, after the disease subsides, is the development of arterial stiffness, which is indicative of premature aging of the vascular tree ("vascular ageing"). Given the millions of patients who have recovered from COVID-19, elucidating its long-term effects on cardiovascular health, as expressed by the assessment of arterial stiffness markers, will contribute the most to the global cardiovascular risk stratification.

Key-words: COVID-19, endothelial dysfunction, arterial stiffness, long-term outcomes

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet] 2020; 395(10223): 507-13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-3.
3. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 2019: 1648-55.
4. Gladka MM, Maack C. The endothelium as Achilles' heel in COVID-19 patients. *Cardiovasc Res* 2020; 116(14): E195-7.
5. Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ, Matthias PN. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 2020; 314(2020): 58-62.
6. Kaur S, Tripathi DM, Yadav A. The Enigma of Endothelium in COVID-19. *Front Physiol* 2020; 11(August): 1-7.
7. Saeed S, Mancia G. Arterial stiffness and COVID-19: A bidirectional cause-effect relationship. *J Clin Hypertens* 2021; 23(6): 1099-103.
8. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is covid-19 an endothelial disease? a comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020; 9(5).
9. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020; 41(32): 3038-44.
10. Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines* 2022; 10(4).
11. Ma Z, Yang KY, Huang Y, Lui KO. Endothelial contribution to COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol* 2020; 164(January): 69-82.
12. Aquino M. An Outbreak of Severe Kawasaki-Like Disease at the Italian Epicentre of the SARS-CoV-2 Epidemic: An Observational Cohort Study. *Pediatrics* 2021; 148(Supplement 3): S74-S74.
13. Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet] 2020; 50(3): 512-24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02266-6>
14. Varga Z et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Ann Oncol* 2020;395(April):1417-1418. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet] 2020; 395(10229): 1033-4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
16. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2021; 93(1): 250-6.
17. Fodor A, Tiperciuc B, Login C, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19 – Mechanisms and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021(Dic).
18. Jinbo L, Jie C, Hongyu W. Arterial function should be focused in the follow-up treatment of COVID-19 mild patients. *J Cardiovasc Med Cardiol* 2021; 8: 021-2.
19. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin* 2023; 44(4): 695-709.
20. Chua RL, Lukassen S, Trump S, et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol*

- [Internet] 2020; 38(8): 970-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41587-020-0602-4>
21. Mone P, Gambardella J, Wang X, Jankauskas SS, Matarese A, Santulli G. Mir-24 targets the transmembrane glycoprotein neuropilin-1 in human brain microvascular endothelial cells. *Non-coding RNA* 2021; 7(1): 1-10.
 22. Kondo Y, Larabee JL, Gao L, et al. L-SIGN is a receptor on liver sinusoidal endothelial cells for SARS-CoV-2 virus. *JCI Insight* 2021; 6(14): 1-15.
 23. Jensen S, Thomsen AR. Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *J Virol* 2012; 86(6): 2900-10.
 24. Georg P, Astaburuaga-García R, Bonaguro L et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell* 2022; 185(3): 493-512. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000768266500001>
 25. Levy JH, Iba T, Gardiner EE. Endothelial Injury in COVID-19 and Acute Infections: Putting the Pieces of the Puzzle Together. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; (May): 1774-6.
 26. Chang R, Mamun A, Dominic A, Le NT. SARS-CoV-2 Mediated Endothelial Dysfunction: The Potential Role of Chronic Oxidative Stress. *Front Physiol* 2021; 11 (January): 1-27.
 27. Costa TJ, Potje SR, Fraga-Silva TFC, et al. Mitochondrial DNA and TLR9 activation contribute to SARS-COV-2 induced endothelial cell damage. *Vascul Pharmacol* 2022; 142 (January).
 28. Six I, Guillaume N, Jacob V, et al. The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link Brief Title: Endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2022; 23(11).
 29. Zha D, Fu M, Qian Y. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage and Potential Targeted Therapy in COVID-19. *Cells* 2022; 11(12).
 30. Okada H, Yoshida S, Hara A, Ogura S, Tomita H. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection. *Microcirculation* 2021; 28(3): 1-7.
 31. Wang M, Hao H, Leeper N, Zhu L. Recent Highlights of ATVB Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arter Thromb Vasc Biol* 2018; 11(1): 509-33. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310367.
 32. Zanolli L, Gaudio A, Mikhailidis DP, et al. Vascular Dysfunction of COVID-19 Is Partially Reverted in the Long-Term. *Circ Res* 2022; 130(9): 1276-85.
 33. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005; 112(14): 2193-200.
 34. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med* 2021; 1-7.
 35. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, et al. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci* 2021; 15(June): 1-14.
 36. Corrales-Medina, Vicente, F Alvarez, Karina, N Weissfeld, LIsa A et al. Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2015; 313(3): 264-74. doi:10.1001/jama.2014.18229.
 37. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci* 2020; 258 (January).
 38. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2021; 320(1): H404-H410. doi:10.1152/AJPHEART.00897.2020.
 39. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol* 2022; 107(7): 694-707.
 40. Szeghy RE, Province VM, et al. Six-month longitudinal tracking of arterial stiffness and blood pressure in young adults following SARS-CoV-2 infection. *J Appl Physiol* 2022; 132(5): 1297-309.
 41. Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(11): 1916-26.
 42. Jud P, Gressenberger P, Muster V, et al. Evaluation of Endothelial Dysfunction and Inflammatory Vasculopathy After SARS-CoV-2 Infection – A Cross-Sectional Study. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8 (October): 1-14.
 43. Podrug M, Koren P, Dražić Maras E, et al. Long-Term Adverse Effects of Mild COVID-19 Disease on Arterial Stiffness, and Systemic and Central Hemodynamics: A Pre-Post Study. *J Clin Med* 2023; 12(6): 1-14.
 44. Nandadeva D, Young BE, Stephens BY, et al. Blunted peripheral but not cerebral vasodilator function in young otherwise healthy adults with persistent symptoms following COVID-19. *Am J Physiol – Hear Circ Physiol* 2021; 321(3): H479-84.