

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. Ι. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ

ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Έκβαση βαρέως πασχόντων με COVID-19».

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή.....1

2. Βιοδείκτες και COVID-19.....	2
3. Ορόλος της αξονικής θώρακος σε ασθενείς με COVID-19.....	9
4.Θρομβοπενία στη νόσο-19.....	10
5. Η τεχνητή νοημοσύνη στην έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση της COVID-19.....	10
6. Φλεγμονώδεις δείκτες και δυνητικοί βιοδείκτες για την εκτίμηση της βαρύτητας και έκβασης της COVID-19.....	11
7. Σημαντικές εργαστηριακοί παράμετροι για την διάγνωση/πρόγνωση της COVID-19.....	13
8. Ειδικό μέρος.....	13
9. Συμπεράσματα.....	21

Εισαγωγή

Τον Δεκέμβριο του 2019 καταγράφηκε για πρώτη φορά, ένα σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, που αποδόθηκε στον Coronavirus 2 (SARS –CoV-2) και σχετίστηκε με την εμφάνιση της νόσου COVID-19 (Coronavirus Disease-19). Λόγω της ταχύτατης εξάπλωσης σε πολλές χώρες η νόσος γρήγορα χαρακτηρίστηκε ως πανδημία. Η πλειονότητα των ασθενών με COVID-19 είναι ασυμπτωματικοί ή εμφανίζουν μέτριας βαρύτητας νόσο από το αναπνευστικό σύστημα ενώ ένα ποσοστό (περίπου 5% των κρουσμάτων) εμφανίζουν σοβαρή νόσο (ARDS-Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας) που χρήζει νοσηλεία στην ΜΕΘ και επιπλέκεται από συστηματικές εκδηλώσεις όπως σήψη, σηπτικό shock και σύνδρομο πολλαπλής ανεπάρκειας οργάνων (MODS). Η θνητότητα στους ασθενείς με ήπια νόσο υπολογίζεται σε 1% - 3%, στους ασθενείς που θα νοσηλευθούν σε νοσοκομείο 6% - 34% και στους βαρέως πάσχοντες που χρήζουν εισαγωγή σε ΜΕΘ >50%. Ο SARS-CoV-2 είναι κυτταροπαθητικός ιός, προσβάλλει άμεσα τον πνεύμονα και αμέσως μετά από την σύνδεση του με τα επιθηλιακά κύτταρα ενεργοποιεί αντίστροφα το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς που θεωρητικά θα έπρεπε να εξουδετερώσει τον ιό και κατά συνέπεια να επιφέρει την ίαση.(2)

Η αρνητική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί στην έκκριση κυτταροκινών και εάν αυτή η έκκριση είναι υπερβολική, ονομάζεται «καταιγίδα κυτταροκινών», γεγονός που εξηγεί γιατί κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν σοβαρή νόσο. Η καταιγίδα κυτταροκινών ενεργοποιείται από

λοιμώδεις και μη λοιμώδεις νόσους. Η ανάπτυξη μιας λοίμωξης αναγνωρίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα με δύο τρόπους, την εγγενή και την επίκτητη ανοσία. Η πρώτη αναγνωρίζει κυτταρικά πρότυπα που συσχετίζονται με το παθογόνο (PAMPs) , ενώ η δεύτερη είναι μια αντιγόνο – ειδική προσαρμοσμένη ανοσολογική απάντηση. Και στις δύο ανοσολογικές απαντήσεις συμμετέχουν ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που διαδραματίζουν ρόλο κλειδί στην έκκριση κυτταροκινών. Η καταιγίδα κυτταροκινών οδηγεί στην εμφάνιση σοβαρής φλεγμονώδους αντίδρασης η οποία είναι υπεύθυνη για ιστικές βλάβες και την δυσμενή πρόγνωση των ασθενών με σοβαρή νόσο.(2)

Βιοδείκτες και COVID-19

Η αυξημένη θνητότητα που σχετίζεται με την σοβαρή COVID-19 επέβαλλε την ανάγκη ανεύρεσης βιοδεικτών με σκοπό τη πρόγνωση της βαρύτητας. Ως βιοδείκτης ορίζεται ένας βιολογικός δείκτης που μπορεί να μετρηθεί και να αξιολογηθεί, ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών ή παθολογικών διαδικασιών, ή φαρμακευτικών απαντήσεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση.(1).Οι βιοδείκτες που μελετήθηκαν στον COVID-19 είναι, αιματολογικοί παράμετροι (αιμοσφαιρίνη, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, μονοκύτταρα, βασεόφιλα, αιμοπετάλια), Σύνθετοι αιματολογικοί και φλεγμονώδεις παράμετροι (CRP, PCT, φερριτίνη, κυτταροκίνες), Παράγοντες πήξης (ινωδογόνο, d-dimers), Καρδιακοί και βιοχημικοί βιοδείκτες (LDH, CK , AST, troponin-I, MB, pro-BNP, αλβουμίνη ορού) καθώς και βιοχημικοί παράμετροι των ούρων (γλυκόζη και πρωτεΐνες ούρων).

(1) Μια μελέτη που διενεργήθηκε στο Renmin Hospital of Wuhan University (2) έδειξε πως οι τιμές των κυτταροκινών και της CRP είναι υψηλότερες σε ασθενείς με COVID-19 συγκριτικά με τους υγιείς της ομάδος ελέγχου (η μέση αύξηση των τιμών των κυτταροκινών ήταν της τάξης του 20% συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου) λόγω ενεργοποίησης της ανοσολογικής απάντησης. Η IL-10 αυξήθηκε κατά 37% ενώ διπλασιάστηκε η τιμή της IL-6. Η CRP στην ομάδα ελέγχου εμφάνιζε τιμή 0,4 mg/L ενώ στους ασθενείς με COVID-19 5.56 mg/L. Οι τιμές της CRP και της IL-6 αυξάνονταν ανάλογα τη βαρύτητα ενώ παρατηρήθηκε και δυναμική μεταβολή της έκφρασης των TNF- α ,IL-2, IL-10 και της CRP σε σχέση με την επιδείνωση της νόσου γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα πως αυτοί οι βιοδείκτες προβλέπουν την πρόγνωση και επιδείνωση της. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη η IL-10 και η IL-6 αποτελούν βιοδείκτες πρώιμης διάγνωσης της βαρύτητας της νόσου σε ασθενείς με COVID-19 γιατί παράγονται στους ιστούς που φλεγμαίνουν και εν συνεχεία απελευθερώνονται στην κυκλοφορία από διάφορα κύτταρα και ινοδωβλάστες κατά τη διάρκεια

ανάπτυξης σήψης και οξείας βλάβης των οργάνων. Η IL-6 λειτουργεί ως μείζων προφλεγμονώδης διαμεσολαβητής της οξείας φάσης της ανοσολογικής απάντησης διαδραματίζοντας ρόλο κλειδί και προκαλώντας πυρετό, στράτευση λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοδυναμικές μεταβολές (3). Η υπερβολική και υπέρμετρη σύνθεση της κατά τη διάρκεια της νόσου COVID-19 οδηγεί σε σοβαρή οξεία συστηματική φλεγμονώδη απάντηση («καταιγίδα κυτταροκινών») και από ότι φαίνεται η θεραπεία με Tocilizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του ανθρώπινου υποδοχέα της IL-6 που οδηγεί σε αποκλεισμό της IL-6) αποφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα. (3)

Εκτός από τα υψηλά επίπεδα IL-6 χρησιμοποιήθηκαν και άλλοι βιοδείκτες και παράμετροι με σκοπό την έγκαιρη πρόγνωση της σοβαρής νόσου και της κακής έκβασης, όπως η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), τα επίπεδα d-dimers, τα επίπεδα φερριτίνης, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα, η χαμηλή αλβουμίνη, ο αριθμός λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων, ο λόγος του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο προς την τιμή του μείγματος αναπνεόμενου οξυγόνου (SpO₂/FiO₂) καθώς, η προχωρημένη ηλικία, η χαμηλή τιμή αιμοπεταλίων και το SOFA score. Οι τιμές IL-6, CRP, LDH, d-dimer, φερριτίνης είναι ιδιαίτερα υψηλές σε ασθενείς που απεβίωσαν συγκριτικά με τις τιμές ασθενών που ανάρρωσαν και εξήλθαν από το νοσοκομείο ενώ αντίθετα τα επίπεδα αλβουμίνης, αιμοπεταλίων, μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, ο λόγος SpO₂/FiO₂ και η τιμή της ALT ήταν μειωμένα. Ο βιοδείκτης με την υψηλότερη ευαισθησία φαίνεται ότι είναι η CRP ενώ η IL-6 εμφανίζει υψηλότερη ειδικότητα. (4) Σε μια μελέτη οι ασθενείς με τιμή CRP χαμηλότερη από 8,75 mg/dl είχαν πιθανότητα <1% για κακή έκβαση ενώ τιμές IL-6 > 86pg/mL και λόγος SpO₂/FiO₂ < 211 αύξησαν την πιθανότητα θανάτου σε 26% ή 32% αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη τρεις ομάδες (ασθενείς που εξήλθαν από το νοσοκομείο χωρίς νοσηλεία σε ΜΕΘ, ασθενείς που εισήχθησαν σε ΜΕΘ και επιβίωσαν και ασθενείς που απεβίωσαν είτε εισήχθησαν είτε όχι σε ΜΕΘ) ασθενών εμφάνισαν διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά τους βιοδείκτες εκτός των επιπέδων της AST. Τα επίπεδα των ουδετερόφιλων και της CRP στους ασθενείς που εισήχθησαν σε ΜΕΘ ήταν παρόμοια με αυτών που δεν επιβίωσαν ενώ τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων ο λόγος SpO₂/FiO₂ και τα επίπεδα LDH στους ασθενείς σε ΜΕΘ, είχαν ενδιάμεση τιμή ανάμεσα στις τιμές όσων νόσησαν ήπια και όσων απεβίωσαν. Σύμφωνα με τη μελέτη, οι τιμές της CRP, της LDH και τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων μπορούν να προβλέψουν την 10 ημερών θνητότητα των ασθενών. (4)

Αξιολογήθηκε επίσης η προγνωστική αξία της IL-6, της προκαλσιτονίνης και της CRP σε ασθενείς με COVID-19. (4) Τα επίπεδα IL-6 > 32 pg/ml ή CRP > 41.8 mg/L ήταν προγνωστικά για σοβαρή

νόσο και επιπλοκές. Από τους τρεις παράγοντες η PCT χρήζει περαιτέρω έρευνα όσον αφορά την αξιοπιστία της ως προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη της νόσου COVID-19. Άλλος προγνωστικός βιοδείκτης που μελετήθηκε είναι η λευκοκυττάρωση, η οποία μαζί με την εμφάνιση πυρετού και αυξημένης τιμής CRP αποτελούν παράγοντες που σχετίζονται με κακή πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου, ενώ η λευκοπενία σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση, αυξημένα επίπεδα της CRP είχαν σχετισθεί με αναπνευστική δυσλειτουργία και θάνατο το 2002 κατά τη διάρκεια της εμφάνισης του οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS), ενώ σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές της νόσου, όπως οξεία νεφρική βλάβη, σηπτικό shock, οξεία καρδιακή βλάβη και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (αύξηση της τιμής της CRP παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη και επιδείνωση της καρδιακής βλάβης).(4)(5)

Η IL-8 είναι μια ισχυρή προφλεγμονώδης κυτταροκίνη υπεύθυνη για την επιστράτευση και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και κατά συνέπεια της ουδετεροφιλίας που παρατηρείται συχνά στη νόσο COVID-19. Μελέτες έδειξαν πως οι ασθενείς ανδρικού φύλου συγκριτικά με τις γυναίκες ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές IL-6 αλλά δεν παρατηρήθηκαν διαφορετικές τιμές ανάμεσα στα δύο φύλα για τις IL-8, TNF-a και IL1β. Η IL-8 και ο TNF-a βρέθηκε ότι είναι αυξημένες σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ενώ σε ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής είναι αυξημένα τα επίπεδα των IL-6 και IL-8. Επιπρόσθετα δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα σε αυτές τις κυτταροκίνες και το ιστορικό ενεργούς κακοήθειας, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, HIV νόσου και υπνικής άπνοιας.(6)

Η παραγωγή κυτταροκινών αξιολογήθηκε ως προς την έκβαση της νόσου ανεξάρτητα από τις γνωστές κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους (θερμοκρασία, κορεσμός οξυγόνου, αριθμός αναπνοών και κλίμακα βαρύτητας) και βρέθηκε ότι η παραγωγή IL-6 και IL1-β παρουσία πυρετού σχετίζεται με την αύξηση των τιμών των δεικτών φλεγμονής (CRP, d-dimer, ferritin) αλλά και με την βαρύτητα της ακτινολογικής απεικόνισης της νόσου, την κάθαρση κρεατινίνης, την χρήση αγγειοδραστικών ουσιών και τα επίπεδα αερισμού. Ο δείκτης TNF-a αυξάνεται στην τελική βλάβη οργάνων και από ότι φαίνεται τα επίπεδα IL-6 και IL-8 παραμένουν προγνωστικοί και μη εξαρτώμενοι δείκτες επιβίωσης. Μελετήθηκε επίσης ο συσχετισμός της παραγωγής κυτταροκινών με τους δείκτες φλεγμονής, τη νεφρική λειτουργία, την ισχαιμία του μυοκαρδίου και την αναπνευστική συμφόρηση. Όλες οι κυτταροκίνες παρουσίασαν συσχέτιση με τον αριθμό των ουδετερόφιλων, λευκών αιμοσφαιρίων, τα επίπεδα φερριτίνης, την υποξυγοναιμία, τα επίπεδα

CRP και d-dimer εκτός του TNF-α που συσχετιζόταν με δείκτες ιστικής βλάβης όπως η κρεατινίνη. Στις παραμέτρους κινδύνου συνυπολογίζονται και η τιμή των αιμοπεταλίων, η χαμηλή αλβουμίνη, η συστολική πίεση, τα επίπεδα ασβεστίου και χλωρίου. Από αυτές τις μελέτες φάνηκε ότι η IL-6 και ο TNF-α αποτελούν δείκτες κακής πρόγνωσης ενώ σε ασθενείς με υψηλό SOFA score η IL-8 και TNF-α είναι κακοί προγνωστικοί δείκτες.(6)

Σε ασθενείς με προοδευτική αναπνευστική ανεπάρκεια χορηγήθηκε το μονοκλωνικό αντίσωμα tocilizumab κατά του υποδοχέα της IL-6. Αρχικά παρατηρήθηκε παροδική αύξησή της IL-6 στον ορό που εξηγήθηκε από τον κορεσμό του υποδοχέα από το φάρμακο (αυτή η παροδική αύξηση παρατηρήθηκε μόνο για την IL-6 και όχι για την IL-8) ενώ η τιμή του TNF-α σταδιακά μειώθηκε μετά τη θεραπεία. Ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή ή remdesivir εμφάνισαν αντίστοιχα ταχεία μείωση της IL-6 συγκριτικά με ασθενείς που δεν έλαβαν αυτά τα φάρμακα ενώ τα επίπεδα TNF-α δεν επηρεάστηκαν. Η υδροχλωροκίνη, η ακεταμινοφαίνη ή τα αντιθρομβωτικά δεν επηρέασαν τα επίπεδα των κυτταροκινών. Εν κατακλείδι IL-6 είναι σημαντικός δείκτης έκβασης της COVID-19, ενώ ο TNF-α και η IL-8 συνδέονται με βλάβη οργάνων και κακή πρόγνωση. (6)

Η συσχέτιση της βαρύτητας της νόσου με το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών μελετήθηκε με την μέτρηση 34 μεσολαβητών, κυτταροκινών και χημειοκινών στο περιφερικό αίμα ασθενών, κάθε 4-7 ημέρες για ένα μήνα, με ανοσοδοκιμασία bioplex-multiplex. Σε ασθενείς με ήπια νόσο η χημειοκίνη RANTES (CCL5) ήταν σημαντικά αυξημένα από την έναρξη της νόσου ενώ η πρόωμη παραγωγή ανασταλτικών διαμεσολαβητών (ιδιαίτερα IL-10 και IL-1RA) φάνηκε ότι σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου. Η RANTES είναι μία χημειοκίνη σημαντική για την παραγωγή και μετανάστευση των λεμφοκυττάρων T κατά τη διάρκεια μιας οξείας ιογενούς λοίμωξης, καθώς και για την υποστήριξη της απάντησης των CD8T κυττάρων σε χρόνια συστηματική ιογενή λοίμωξη. Η RANTES εκφράζεται από T- κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, αιμοπετάλια και χημειοτακτικά για τα T κύτταρα, τα NK, τα μονοκύτταρα, τα DCs και τα ηωσινόφιλα. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην RANTES και τον αριθμό των λεμφοκυττάρων όπως και εξάπλωση των CD8 στο βρογχοκυψελιδικό υγρό σε ήπια νόσο COVID-19. Αυξημένα επίπεδα της RANTES παρατηρήθηκαν μόνο σε ήπια νόσο και παρέμειναν υψηλά κατά την περίοδο αποκατάστασης την 3^η και 4^η εβδομάδα. Η RANTES δεν αυξήθηκε σε βαριά νόσο και αυτό ίσως να δείχνει έναν προστατευτικό ρόλο για βαριά νόσηση. (7) Η αξιολόγηση των CCL5, IL-1RA και IL-10 την πρώτη εβδομάδα από την έναρξη της νόσου μπορεί να προβλέψει την έκβαση της. Η IL-1RA είναι μια κυτταροκίνη πρόωμης φάσης η οποία αναστέλλει τις εκδηλώσεις των προφλεγμονωδών

κυτταροκινών και των λεμφοκυττάρων T, ελέγχει τις φλεγμονώδεις απαντήσεις κατά την πρώιμη φάση της ανοσολογικής ενεργοποίησης, συνδέεται ανταγωνιστικά στον IL-1R και παράγεται από μονοκύτταρα, μακροφάγα ή DCs. Η IL-1A μπορεί να ελέγξει την παραγωγή IL-1, INF1 και TNF-α. Η πρώιμη παραγωγή της IL-1RA μπορεί να επηρεάσει την επαγωγή των προφλεγμονωδών και αντιικών κυτταροκινών.. κατά την πρώιμη φάση της λοίμωξης από COVID-19. Ο ρόλος της IL-1Ra στην ανοσολογική απάντηση μπορεί να διαφέρει και το βλέπουμε με τις διαφορετικές τιμές της στον ορό σε ήπια και βαριά νόσο. Σε ήπια νόσο ο ανασταλτικός ρόλος της μπορεί να ξεπεραστεί από μία έντονη προσαρμοστική ανοσολογική απάντηση στον ιό. Το αντίθετο συμβαίνει σε βαριά νόσο όπου υπερπαράγεται και αυτό προκαλεί εξαρτώμενη από τη φλεγμονή ιστική βλάβη. (7) Η IL-6 και η IFN γ ήταν αυξημένες στα τελικά στάδια της νόσου ενώ ο TNF-α και ο GM-CSF δεν εμφάνισαν σημαντικές μεταβολές σε ήπια και σοβαρά περιστατικά. Πρόσφατες κλινικές μελέτες αναφέρουν ότι ασθενείς με σοβαρή νόσο παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα CD4+ και CD8- Tκυττάρων και υψηλότερα επίπεδα IL-6 και IL-10 συγκριτικά με ασθενείς με ήπια νόσο. Ο συνδυασμός αυτός σχετίστηκε με κακή έκβαση των ασθενών.(7)

Σε βαριά περιστατικά, κατά την έναρξη της νόσου, οι ανασταλτικές κυτταροκίνες IL-1RA και IL-10 είναι αυξημένες. Η πρώτη αυξάνεται τόσο στα ήπια όσο και στα βαριά περιστατικά και παραμένει υψηλή κατά τη διάρκεια των τεσσάρων εβδομάδων του follow up. Μία σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μόνο τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η IL-10 και η IL-1RA αυξάνοντο σε βαριά και όχι σε ήπια περιστατικά τις πρώτες 2εβδομάδες. Υψηλές τιμές IL-6, IL-7, IL-12, IL-1 β , IFN- γ και IFN-27 παρατηρήθηκαν μόνο σε βαριά νόσο και κατά την τελική της φάση. Οι περισσότερες κυτταροκίνες του καταρράκτη της φλεγμονής παρουσίασαν αύξηση στην όψιμη φάση της βαριάς νόσου, κυρίως την 4^η εβδομάδα από την έναρξη της. (7) Με την βαρύτητα της νόσου είναι συνδεδεμένη και η πρωτεΐνη 10 που επάγεται από την IFN- γ (IP-10), καθώς και η χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων(MCP-1). Η IP-10 ήταν σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με COVID-19, την 1^η εβδομάδα της έναρξης της νόσου τόσο σε ασθενείς με ήπια αλλά και σοβαρή νόσο, συγκριτικά με την ομάδα των υγιών εθελοντών. Στην ομάδα με ήπια νόσο τα επίπεδα της IP-10 μειώνονται από τη 2^η εβδομάδα και επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα την 4^η εβδομάδα. Στα βαριά περιστατικά οι τιμές παρέμειναν αυξημένες την 2^η εβδομάδα και άρχισαν να μειώνονται την 3^η και περαιτέρω την 4^ηεβδομάδα αντίστοιχα. Σημαντικά υψηλότερα επίπεδα της IP-10 στον ορό παρατηρήθηκαν σε σοβαρή λοίμωξη, συγκριτικά με αυτά της ήπιας νόσου, την 2^η, 3^η, 4^ηεβδομάδα. Η MCP-1 ήταν και αυτή αυξημένη σε COVID-19 ασθενείς είτε με ήπια είτε με βαριά νόσο, στην έναρξη της λοίμωξης και παρέμεινε συνεχώς

αυξημένη σε όλες τις χρονικές στιγμές που έγινε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου των υγιών εθελοντών. Εξαιρετικά υψηλά επίπεδα της παρατηρήθηκαν όταν έγινε σύγκριση των τιμών της με ήπια περιστατικά στην έναρξη της νόσου και όχι αργότερα. (8) Το μεγαλύτερο μέρος των κυτταροκινών που συνδέονται με τον καταρράκτη των κυτταροκινών αυξάνονται στην όψιμη φάση της νόσου COVID-19. Κατά συνέπεια η κλασική καταιγίδα κυτταροκινών ίσως δεν είναι η κύρια αιτία σοβαρής νόσησης από COVID-19, οπότε χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και μελέτες (8). Η IL-10 αυξάνεται μόνο σε βαριά μορφή νόσου. Ο ανασταλτικός της ρόλος συμβάλλει στη συνολική καταπίεση, τον ιογενή έλεγχο και την βαρύτητα της νόσου. (8)

Σε μια αναδρομική μελέτη εξετάσθηκε ως προγνωστικός παράγοντας ο λόγος των ουδετερόφιλων προς τα λεμφοκύτταρα (NLR). Οι τιμές του NLR μετρήθηκαν την ώρα της εισαγωγής του ασθενούς και φάνηκε ότι στην ομάδα όσων δεν επέζησαν η τιμή του ήταν υψηλότερη με αποτέλεσμα να συσχετισθεί με την αύξηση της θνητότητας των ασθενών. Ο NLR, ιστορικά είχε προταθεί ως απλός δείκτης της εμφάνισης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς (φάνηκε ότι είναι ανεξάρτητος δείκτης στην πρώιμη και όψιμη θνητότητα) και ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σε μη φλεγμονώδεις νόσους (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, διάφορα είδη καρκίνου). Βάσει προηγούμενων μελετών δημιουργήθηκε η υπόθεση ότι ο NLR θα μπορούσε να συσχετισθεί με τη βαρύτητα και τη θνητότητα της νόσου COVID-19 με αποτέλεσμα σε μια αναδρομική μελέτη να αναφέρεται ότι υψηλή τιμή NLR συνδέεται με ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα hs-CRP, NT-proBNP, ουρίας, ιστορικού αναπνευστικής ανεπάρκειας, νόσων του πεπτικού συστήματος, υπέρτασης καθώς και νόσων του εγκεφάλου. Στη μελέτη αυτή υπήρξε συσχέτιση του NLR με την κλινική έκβαση των ασθενών με COVID-19. Πολλοί απ' αυτούς εμφανίζουν λεμφοπενία, υψηλότερες τιμές ουδετερόφιλων και χαμηλότερες αντίστοιχες λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα η τιμή NLR να είναι αυξημένη στην ομάδα των ασθενών που δεν επέζησαν. Τα ουδετερόφιλα παίζουν σημαντικό ρόλο στην αρχέγονη ανοσολογική απάντηση ενώ τα λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην φλεγμονώδη απάντηση με αποτέλεσμα υψηλό NLR δείχνει ανισορροπία της φλεγμονώδους απάντησης.

Τα δ-διμερή (d-dimers) αποτελούν ένα ακόμη βιοδείκτη που χρησιμοποιείται για την πρόγνωση της έκβασης της νόσου COVID-19. Τα δ-διμερή προέρχονται από τον σχηματισμό και την καταστροφή ινώδους που αντικατοπτρίζει την ενεργοποίηση της πήξης και της ινοδύλωσης. Τιμές

>2.0 μg/ml (τετραπλάσια αύξηση της φυσιολογικής τιμής) με ευαισθησία 92.3% και ειδικότητα 83.3%) κατά την εισαγωγή των ασθενών αποτελεί έμμεσο στοιχείο αυξημένης θνητότητας λόγω θρομβώσεων. Οι αιτίες εμφάνισης θρομβώσεων είναι **α)** η έντονη προφλεγμονώδης απάντηση και ο ανεπαρκής έλεγχος της ισορροπίας της αντιφλεγμονώδους απάντησης με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και τον υπερβολικό σχηματισμό ινώδους, **β)** η υποξυγοναιμία μέσω της αύξησης του ιξώδους του αίματος και του παράγοντα μεταγραφής, **γ)** οι διάφορες συνοσηρότητες (τρίτη ηλικία, μακροχρόνια κατάκλιση, επεμβατικές θεραπείες κτλ) **δ)** διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος που επάγεται από την σήψη. Από νεκροτομικό υλικό φάνηκε ότι αυτά τα θρομβωτικά επεισόδια σε σοβαρή COVID-19 αφορούν κυρίως μικροθρομβώσεις σε μικρά πνευμονικά αγγεία (9).

Η καρδιακή τροπονίνη I αποτελεί έναν άλλο βιοδείκτη που χρησιμοποιήθηκε για τη πρόγνωση της κακής έκβασης σε ασθενείς με COVID-19. Οι Wang et al έδειξαν την ύπαρξη μυοκαρδιακής βλάβης σε 7.2% των ασθενών με COVID-19 και στο 22.2% των ασθενών που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ vs του 2.0% των ασθενών στους οποίους δεν απαιτήθηκε η νοσηλεία τους σε ΜΕΘ. Στους ασθενείς αυτούς η συγκέντρωση της καρδιακής τροπονίνης ήταν σημαντικά υψηλότερη σε μη επιζήσαντες ασθενείς από ότι στους ασθενείς που επιβίωσαν. (10)

Ο ρόλος της αξονικής θώρακος στους ασθενείς με COVID-19

Η αξονική τομογραφία επιτρέπει την ποσοτικοποίηση του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου που εμφανίζεται στη λοίμωξη από SARS-CoV-2, βοηθώντας στην πρόγνωση της έκβασης της νόσου. Μετρώντας τον όγκο της ασθένειας (VoD), χρησιμοποιώντας μια απλή αξονική θώρακος, μπορούμε να εκτιμήσουμε τη βαρύτητα της νόσου COVID-19. Η CT μαζί με τα κλινικά δεδομένα παρέχουν μια βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της έκβασης της νόσου. (11) Η αξονική τομογραφία πνευμόνων μας δίνει τα κάτωθι στοιχεία: ο μέσος VoD που προκλήθηκε από τον SARS-CoV-2 είναι 249.5cm. Οι βλάβες από τη νόσο είναι αμφοτερόπλευρες στους 99/106 ασθενείς και ήταν παρούσες στους κατώτερο λοβό(ους) και τουλάχιστον σε ένα λοβό ακόμη σε 97/106 ασθενείς. Σε 65/106 περιστατικά αμφότερες οι περιφερικές και οι κεντρικές περιοχές του πνεύμονα έπασχαν. Η πιο συχνή απεικόνιση στην αξονική των πνευμόνων ήταν η θαμβή ύαλος,

ενώ το πιο σημαντικό σημείο είναι οι γραμμοειδείς θολερότητες σε 66/106 ασθενείς , ακολουθούμενο από την ασβεστοποίηση των στεφαναίων σε 53/106 ασθενείς. Η αξονική τομογραφία έχει υψηλή ευαισθησία για τη διάγνωση του SARS-CoV-2 , σε ασθενείς με συμπτώματα από το αναπνευστικό. Χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για τη σταδιοποίηση και το follow-up του SARS-CoV-2. Η αξονική έχει αποδείξει ότι μπορεί να προβλέψει την κακή έκβαση της νόσου καθώς και να μας δώσει στοιχεία τόσο για τη νόσο COVID-19 αλλά και για πιθανά ευρήματα από υποκείμενα αναπνευστικά νοσήματα του ασθενούς. Πραγματοποιήθηκε λοιπόν μια μελέτη που συνδύασε τα δεδομένα που παρέχει η αξονική τομογραφία, με τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα, με σκοπό να μπορέσουμε να προβλέψουμε ποιοί ασθενείς κινδυνεύουν με κακή έκβαση της νόσου. Από την 1 έως τις 22 Μαρτίου του 2020 έλαβαν μέρος στη μελέτη, ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο με RT-PCR, με συμπτώματα πνευμονίας και θετική αξονική πνευμόνων. Συγκεντρώθηκαν επίσης δημογραφικά δεδομένα των ασθενών, κλινικές πληροφορίες και υποκείμενα νοσήματα. Οι εργαστηριακές εξετάσεις ελήφθησαν την ίδια ημέρα που πραγματοποιήθηκε η αξονική πνευμόνων. Παρακολουθήσαμε λοιπόν την κλινική έκβαση κατόπιν 10ημερών από την εκτέλεση της αξονικής πνευμόνων. Η μελέτη μας έδειξε πως τα αποτελέσματα της αξονικής πνευμόνων μαζί με τα επίπεδα της CRP ,ήταν τα πιο σημαντικές μεταβλητές για μια ακριβή πρόγνωση των βλαβών από τη νόσο. Η αξονική είναι ακριβής στον εντοπισμό και την σταδιοποίηση του COVID-19. Από μόνη της η αξονική δεν μπορεί να προβλέψει την έκβαση της νόσου. Οι πιο προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και κακή έκβαση της νόσου είναι η ηλικία και οι υποκείμενες νόσοι. (11) Συμπερασματικά μπορούμε να εκτιμήσουμε την πνευμονική βλάβη από COVID-19, μετρώντας με αξονική πνευμόνων τον VoD (ο οποίος είναι προβλεπόμενος από την CRP και το ποσοστό των λεμφοκυττάρων. Η διάγνωση του COVID-19 γίνεται με την αλυσιδωτή αντίδραση της ανάδρομης μεταγραφικής πολυμεράσης (RT-PCR), χρησιμοποιώντας κυρίως ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. Η rt-PCR αποτελεί την gold standard εξέταση για την επιβεβαίωση ότι ένας ασθενής που παρουσιάζει COVID-19 ενεργό απέκκριση του SARS-CoV-2. Παρόλα αυτά η χρήση της rt-PCR για έλεγχο ευρείας ομάδας ασθενών παρουσιάζει πολλά προβλήματα. Επίσης η ακρίβεια του τεστ ανέρχεται στο 80% , συγκριτικά με τα αποτελέσματα της αξονικής θώρακος, πράγμα το οποίο μπορεί να εξαρτάται από την απέκκριση του ιού τη στιγμή της λήψης του δείγματος. Όσον αφορά το χρονικό διάστημα από τη λήψη του δείγματος μέχρι την πληροφόρηση του ασθενούς για το αποτέλεσμα, αυτό μπορεί να είναι ώρες έως μέρες. (11) Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα σε συνδυασμό με την ποσοτική αξονική πνευμόνων μας παρέχουν βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της έκβασης της νόσου COVID-19.

Θρομβοπενία στη νόσο COVID-19

Η θρομβοπενία στη νόσο COVID-19 συνδέεται με πτωχή έκβαση. Έως και στο 36% των ασθενών με σοβαρή νόσο παρατηρείται θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 150.000/L) που οφείλεται σε ενεργοποίηση και κατανάλωση των αιμοπεταλίων. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 31 μελετών που συμπεριλάμβαναν 7613 συμμετέχοντες αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ θρομβοπενίας και σοβαρής νόσου ή κακής έκβασης που είναι ανεξάρτητη από άλλους δείκτες βαρύτητας. (12) Πολλές μελέτες έδειξαν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια του COVID-19, καθώς και αύξηση του μεγέθους τους (MPV), πράγμα που μας δείχνει ότι υπάρχει μια γρήγορη παραγωγή αιμοπεταλίων από τον μυελό. Για το λόγο αυτό υπάρχει σύσταση για χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς αυτούς.

Η τεχνητή νοημοσύνη στην έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση της COVID-19

Σε μια μελέτη χρησιμοποιήθηκαν μια μηχανή εκμάθησης (MI), ένα τεχνητό ουδέτερο δίκτυο (ANN), μια απλή στατιστική δοκιμή και το ολικό αίμα ενός ατόμου για να αναγνωρισθούν οι θετικοί SARS-CoV-2 ασθενείς από μετρήσεις του ολικού αίματος χωρίς να είναι γνωστά τα συμπτώματα ή το ιστορικό τους. Οι θετικοί ασθενείς εμφανίζουν μείωση των αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, αύξηση των ηωσινοφίλων, μείωση βασεόφιλων και λεμφοκυττάρων, αύξηση των μονοκυττάρων, χαρακτηριστική ανοσολογική απάντηση και μεταβολές σε διάφορους παραμέτρους του ολικού αίματος με αποτέλεσμα να τίθεται με μεγάλη ακρίβεια, έγκαιρα, η διάγνωση της νόσου συγκριτικά με την RT-PCR που είναι σε εξέλιξη βελτιώνοντας παράλληλα το αρχικό screening. (13) Η ηωσινοφιλία μαζί με την λεμφοπενία είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης λοίμωξης ενώ το αυξημένο πηλίκο ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα αποτελεί δείκτη της διάγνωσης. Στην εν λόγω μελέτη αξιολογήθηκαν επίσης το πηλίκο ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα, το πηλίκο αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα και το πηλίκο λεμφοκύτταρα προς μονοκύτταρα. Το πηλίκο μονοκυττάρων προς ουδετερόφιλα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστεί η βαρύτητα της σήψης.

Η μηχανική μάθηση (MI) και η τεχνητή νοημοσύνη (AI) εξελίχθηκαν τάχιστα στην πρόσφατη πανδημία με σκοπό βοηθήσουν τόσο στη διάγνωση (ακτινολογικά πρότυπα αξονικών τομογραφιών) όσο και στην αξιολόγηση των νέων θεραπειών. (13)

Φλεγμονώδεις δείκτες και δυνητικοί βιοδείκτες για την εκτίμηση της βαρύτητας και έκβασης της COVID-19

Η μέτρηση των φλεγμονωδών δεικτών συνεισφέρει στην αξιολόγηση της βαρύτητας και την πρόγνωση του COVID-19 γιατί πυροδοτούνται από τη ταχεία αναπαραγωγή του ιού και τη κυτταρική καταστροφή προκαλώντας στράτευση των μακροφάγων και των μονοκυττάρων και τη συνοδό παραγωγή κυτταροκινών και χημοκινών που στη συνέχεια έλκουν τα ανοσολογικά κύτταρα και ενεργοποιούν την ανοσοποιητική απάντηση. Αυτή η διεργασία οδηγεί στην εμφάνιση του καταρράκτη κυτταροκινών. Αρκετοί φλεγμονώδεις δείκτες μπορούν να αναγνωρίσουν την βαρύτητα και την πιθανότητα κακής έκβασης (προκαλσιτονίνη [PCT], φερριτίνη ορού, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών [ΤΚΕ], CRP, IL-6). Η IL-6 και ο GM-CSF εκκρίνονται από το ενεργό παθογόνικο κύτταρο T κατά τη διάρκεια της λοίμωξης ενώ τα CD14 και CD16 μονοκύτταρα ενεργοποιούνται από τον GM-CSF και εκκρίνουν περισσότερη IL-6 καθώς και άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες (Zou et al., 2020b). Ελάττωση των επιπέδων της IL-6, δείχνει επιδείνωση του COVID-19. Άλλος βιοδείκτης είναι το αμυλοειδές A, τα υψηλά επίπεδα του οποίου στον ορό συνδέονται με την παθογένεση του COVID-19 και χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. (14) Μια μετα-ανάλυση σύγκρινε τα επίπεδα των φλεγμονωδών δεικτών σε ασθενείς με βαριά και ήπια COVID-19 και βρήκε ότι οι CRP, PCT, IL-6, ESR σχετίζοντο θετικά με την βαρύτητα του COVID-19. (14) Άλλοι παράγοντες που συνδέονται με αυξημένη θνητότητα είναι το φύλο (άνδρες 70% vs γυναίκες 65%) και οι φυλετικές ομάδες (οι μαύροι ασθενείς αποτελούν το 33% των νοσηλειών).

Ο ρόλος της διαμεμβρανικής σερίνης πρωτεάσης-2 (TMPRSS2) σχετίσθηκε με χειρότερη έκβαση σε ασθενείς με COVID-19. (15) Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης 2 (ACE) και η TMPRSS2 εμπλέκονται τόσο στην γρίπη όσο και στη λοίμωξη από SARS-CoV-2 μεσολαβώντας στην είσοδο του ιού στο κύτταρο ξενιστή. Τα δυο αυτά γονίδια είναι φυλοσύνδετα (το ACE2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα X και η TMPRSS2 ρυθμίζεται από τα ανδρογόνα και βρίσκεται στο γονίδιο 21q22.3). Η ACE 2 είναι ο κύριος υποδοχέας για την πρωτεΐνη ακίδα και για τους δυο ιούς αλλά η έκφραση και ο γονιδιακός πολυμορφισμός της δεν επηρεάζουν την έκβαση του SARS ή της COVID-19. Η TMPRSS2 είναι μια σερίνη πρωτεάση, ανδρογόνο-ευαίσθητη που διασπάει την πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 και διευκολύνει την είσοδο και ενεργοποίηση του ιού στον οργανισμό. Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς εκτός των πνευμόνων και είναι ιδιαίτερα γνωστή για την κυρίαρχη έκφρασή της στο επιθήλιο του προστάτη και στο ρόλο που παίζει στην καρκινογένεση του προστάτη. Ο ανδρογόνο-ρυθμιζόμενος υποστηρικτής του TMPRSS2, σχηματίζει ένα μικτό γονίδιο με τις κωδικοποιημένες περιοχές της μεταγραφής του πρωτο-ογκογονιδιακού παράγοντα ETS, που είναι έντονα συνδεδεμένο με τον καρκίνο του προστάτη και ρυθμίζει πολλές βιολογικές διαδικασίες. Ο TMPRSS2 εκφράζεται επίσης στο καρδιακό ενδοθήλιο, τους νεφρούς και τον πεπτικό σωλήνα υποδηλώνοντας ότι αυτά μπορεί να είναι όργανα στόχοι για λοίμωξη από SARS-CoV-2. Ο TMPRSS2 εκφράζεται και στο ενδοθήλιο μικρών αγγείων με αποτέλεσμα η λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 να μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και θρόμβωση. (15) Πολλές μελέτες εστίασαν στους πολυμορφισμούς του TMPRSS2 μονονουκλεοτιδίου (SNPs) σε διάφορες νόσους. Μια από τις μελέτες προτείνει πως η TMPRSS2 μπορεί να είναι το υπεύθυνο γονίδιο για τα υψηλά ποσοστά θανάτων που παρατηρήθηκαν στην Ιταλία και τη διαφορά της βαρύτητας της νόσου ανάμεσα στα δυο φύλα που παρατηρήθηκε στους Ανατολικούς Ασιάτες. (15) Σε πειραματικές μελέτες φάνηκε ότι ποντίκια με έλλειμμα σε TMPRSS2 ήταν προστατευμένα από τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 αφού εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης των κυτταροκινών και χημειοκινών υποδηλώνοντας ότι η TMPRSS2 μπορεί να εμπλέκεται στη ρύθμιση της παραγωγής αυτών των φλεγμονωδών δεικτών. Η TMPRSS2 συμβάλει στην εξάπλωση του ιού ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβων. Επειδή είναι άγνωστος ο φυσιολογικός ρόλος του TMPRSS2, αυτό που πρέπει να καθοριστεί, είναι ο ρόλος των ανδρογόνων/ανδρογόνο-σηματοδοτημένων και άλλων στεροειδών που καθορίζουν το φύλο, στην διαμόρφωση της έκφρασης του TMPRSS2 κατά τη διάρκεια ενεργού λοίμωξης. (15)

Σημαντικές εργαστηριακές παράμετροι για τη διάγνωση/πρόγνωση της COVID-19

Οι συνήθεις εργαστηριακές παράμετροι είναι σημαντικές στην ανίχνευση του COVID-19. Στην πνευμονία από COVID-19 οι τιμές ΛΚ, ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων είναι σημαντικά χαμηλές ενώ οι τιμές των D-dimer και CRP είναι αυξημένες σε σχέση με ασθενείς που δεν εμφανίζουν πνευμονία. (16) Οι τιμές των λεμφοκυττάρων, D-dimer και CRP δεν έχουν διαγνωστική αξία αλλά δείχνουν τη βαρύτητα της νόσου. Δεν υπάρχει διαφορά στα επίπεδα της προκαλσιτονίνης. (16) Η θρομβοπενία που παρατηρείται σε πρώιμα και όψιμα στάδια του COVID-19 οφείλεται σε έναν πολυπαραγοντικό μηχανισμό που εμπλέκεται στη παραγωγή, ενεργοποίηση και κατανάλωση των αιμοπεταλίων. Ο πιο πιθανός άμεσος μηχανισμός είναι η προσβολή του μυελού των οστών από τον ιό που παρεμβαίνει στην παραγωγή των αιμοπεταλίων από τα μεγακαρυοκύτταρα προκαλώντας απόπτωση ταυτόχρονα. Άλλοι μηχανισμοί θρομβοπενίας είναι η υπερβολική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από ανοσοσυμπλέγματα που ενεργοποιούνται από τον ιό και την αυξημένη κατανάλωση που οφείλεται στην θρόμβωση που συμβαίνει κατά την πνευμονική βλάβη. Ακραία θρομβοπενία παρατηρείται συχνά σε σοβαρή και βαριά κατάσταση εξαιτίας της παρουσίας διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, η οποία αντανακλά ακραία δραστηριότητα πήξης λόγω των υψηλότερων τιμών των D-dimer σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19. Τα D-dimer χρησιμοποιούνται ως δείκτης σοβαρής νόσου COVID-19, αλλά και ως δείκτης θνητότητας σε τιμές υψηλότερες του 1μg/L. (16)

Ειδικό μέρος

Το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (MALS) καθώς και η ανοσολογική απορρύθμιση (CID) αποτελούν αιτίες εμφάνισης του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), στην COVID-19. Βάσει αυτής της παραδοχής σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε μια ανοιχτή μελέτη φάσης II (μελέτη ESCAPE), η οποία διεξήχθη σε 4 τμήματα εσωτερικής παθολογίας και 7 ΜΕΘ τριτοβάθμιων νοσοκομείων στην Ελλάδα μεταξύ του Νοεμβρίου και του Απριλίου του 2020, (17) που είχε σαν αντικείμενο την επίδραση της εξατομικευμένης ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19. Η φερριτίνη ορού και η έκφραση του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου HLA-DR αποτελούν βιοδείκτες της ανοσολογικής απορρύθμισης. Η φερριτίνη είναι ενδεικτική υπερκυτταροκιναιμίας, υπερφλεγμονής και κυτταρικής βλάβης που οφείλεται σε ενεργοποίηση των μακροφάγων ενώ αύξηση των επιπέδων

της αποτελεί ένδειξη ηπατικής δυσλειτουργίας και σοβαρού κινδύνου θανάτου. Οι διάφορες αναλύσεις ανέδειξαν πως το 25% των ασθενών με ARDS οφειλόμενο σε COVID-19 είχε MALS, ενώ οι υπόλοιποι παρουσίαζαν χαμηλή έκφραση του HLA-DR στα κυκλοφορούντα μακροφάγα. Η ελαττωμένη έκφραση του HLA-DR ερμηνεύτηκε ως σύμπλεγμα ανοσολογικής απορρύθμισης (CID), αφού τα κυκλοφορούντα μακροφάγα διατηρούν την λειτουργία παραγωγής κυτταροκινών. Παλαιότερες μελέτες πάνω στη σήψη έδειξαν πως οι ασθενείς με MALS εμφάνιζαν καλύτερη επιβίωση λαμβάνοντας το φάρμακο anakinra (μη γλυκοζυλιωμένη ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1). Όσον αφορά τους ασθενείς με CID παρουσίασαν οφέλη στην επιβίωσή τους μετά από θεραπεία με tocilizumab (ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-6). Σε μια κοορτή 102 ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη, στους 60 χορηγήθηκε anakinra (ασθενείς με MALS) και στους λοιπούς 42 χορηγήθηκε tocilizumab (ασθενείς με CID). Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκαν ορισμένοι βιοδείκτες (ηλικία, φύλο, εθνικότητά κλπ.) και το ποσοστό τους που συναντάται στους ασθενείς που έλαβαν anakinra ή tocilizumab. **(Table I)**

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν υπέγραψαν τη συναίνεση τους και τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού στη μελέτη ήταν τα κάτωθι :

Κριτήρια εισαγωγής Ηλικία >18 ετών, Αρσενικό ή θηλυκό γένος, οι γυναίκες θα έπρεπε να μην επιθυμούν εγκυμοσύνη για όσο διαρκεί η μελέτη, επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 χρησιμοποιώντας μοριακές τεχνικές όπως ορίζει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, δυσλειτουργία οργάνων, SOFA score \geq 2, συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, εργαστηριακή τεκμηρίωση MALS – φερριτίνη > 4,420ng/ml, ή ανοσολογικής δυσλειτουργίας - φερριτίνη \leq 4,420 ng/ml και λιγότεροι από 5000 υποδοχείς του HLA-DR στην κυτταρική μεμβράνη των CD14-μονοκυττάρων στο αίμα, ή λιγότεροι από 30 MFI στην κυτταρική μεμβράνη των CD14-μονοκυττάρων στο αίμα.

Κριτήρια αποκλεισμού Ηλικία<18 ετών, άρνηση υπογεγραμμένης συναίνεσης, στάδιο κακοήθειας υπό ενδοφλέβια θεραπεία, επιθυμία μη ανάνηψης, ενεργός φυματίωση υπό αγωγή, λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV), πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια, ενδοφλέβια ή per os καθημερινή χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση \geq 0,4 mg πρεδνιζόνης τις τελευταίες 15 ημέρες, θεραπεία αντι-κυτταροκινών τον τελευταίο μήνα, ιατρικό ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης ή οποιασδήποτε άλλης απομυελινωτικής διαταραχής, εγκυμοσύνη ή θηλασμός. Οι γυναίκες με δυνητική εγκυμοσύνη ελέγχθηκαν με τεστ ούρων εγκυμοσύνης πριν συμπεριληφθούν στη μελέτη.

Στη μελέτη εντάχθηκαν 102 ασθενείς με ARDS από SARS-CoV-2 οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν σε δυο ομάδες, ασθενείς με επίπεδα φερριτίνης > 4,420ng/mL (ανήκαν στην ομάδα MALS) και εκείνοι με φερριτίνη ≤ 4,420 ng/ml και χαμηλή τιμή του αντιγόνου των ανθρώπινων λευκοκυττάρων HLA-DR (ανήκαν στην ομάδα CID). Οι ασθενείς με MALS ή CID και αυξημένες αμινοτρανσφεράσες έλαβαν ενδοφλέβια anakinra. Οι ασθενείς με CID και φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες έλαβαν tocilizumab. Το 58,3% των ασθενών έλαβαν anakinra και το 33,3% tocilizumab. Στους περισσότερους ασθενείς χορηγήθηκε παράλληλα και δεξαμεθαζόνη. Το πρωτοπαθές καταληκτικό σημείο της μελέτης έδειξε μείωση του SOFA score ≥25% και/ή αύξηση του αναπνευστικού λόγου PaO₂/FiO₂ την 8^η ημέρα. Τα δευτεροπαθή καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την αξιολόγηση της θνητότητας την 28^η ημέρα, τη μεταβολή του SOFA score από την 28^η ημέρα, τον έλεγχο των επιπέδων βιοδεικτών ορού και τη παραγωγή κυτταροκινών από μονοπύρνα κύτταρα. Η αξιολόγηση των δευτεροπαθών καταληκτικών σημείων δεν έδειξε καμία διαφορά ενώ στους ασθενείς που έλαβαν anakinra ελαττώθηκε η φερριτίνη και σε όσους έλαβαν tocilizumab αυξήθηκαν η IL-6, ο δείκτης SUPAR και το HLA-DR. Οι επιζήσαντες την 28^η ημέρα, που έλαβαν anakinra, κατανεμήθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα βαρύτητας στην κλινική ταξινόμηση της εξέλιξης της νόσου από τον Π.Ο.Υ. Όσοι ασθενείς έλαβαν tocilizumab είχαν μεγαλύτερη επίπτωση δευτεροπαθών λοιμώξεων. (17)

Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών που έλαβαν anakinra ήταν 61,6 έτη (το μεγαλύτερο ποσοστό είχαν ηλικία ≥65 έτη) ενώ ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών που έλαβαν tocilizumab είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 66,3 έτη (το μεγαλύτερο ποσοστό τους ήταν >65 ετών). Και στις δύο ομάδες ασθενών το μεγαλύτερο ποσοστό ήταν άνδρες, στη λευκή φυλή ανήκε το 60% (όσων έλαβαν anakinra) και το 42% εκείνων που τους χορηγήθηκε tocilizumab. Το 39% των ασθενών που τους χορηγήθηκε anakinra και το 32% όσων έλαβαν tocilizumab ήταν σε μηχανικό αερισμό. Οι κλίμακες βαρύτητας της νόσου (CCI, PSI, SOFA, APACHEII) τη στιγμή που έλαβαν τη αγωγή με anakinra ή tocilizumab, εμφάνιζαν χαμηλές τιμές ενώ όσον αφορά τις συννοσηρότητες των ασθενών περιλάμβαναν την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, την καρδιακή ανεπάρκεια, την στεφανιαία νόσο, την κολπική μαρμαρυγή, την δυσλιπιδαιμία, τον υποθυρεοειδισμό, την εγκεφαλοαγγειακή νόσο και την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Στους ασθενείς που έλαβαν anakinra ένα ποσοστό 12% είχε αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, το 9% σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και το 8% στεφανιαία νόσο. Στην ομάδα αυτή των ασθενών μόλις το 2% έπασχε από εγκεφαλοαγγειακή νόσο. Στους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab το 20% έπασχε από αρτηριακή υπέρταση, το 14% από

δυσλιπιδαιμία και το 10% από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στην ομάδα αυτή κανένας ασθενής δεν έπασχε από εγκεφαλοαγγειακή νόσο. Αξιολογήθηκαν επίσης οι μεταβολές των τιμών κρεατινίνης, ALT και AST, του απόλυτου αριθμού των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων και η τιμή των αιμοπεταλίων. Και στις δύο ομάδες οι τιμές των παραμέτρων ήταν αυξημένες σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές αναφοράς. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς που θα ελάμβαναν tocilizumab η τιμή του απόλυτου αριθμού των ουδετερόφιλων ($9,392.0/\text{mm}^3$) ήταν σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές των ασθενών που θα ελάμβαναν anakinra ($7,284.6/\text{mm}^3$). Οι ασθενείς που θα ελάμβαναν anakinra παρουσίαζαν υψηλότερη τιμή των ALT και AST ($65,7\text{U/L}$ και $61,5\text{U/L}$ αντίστοιχα) και της τιμής της κρεατινίνης έναντι των αντίστοιχων τιμών των ασθενών που θα ελάμβαναν tocilizumab. Όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή, αυτή περιλάμβανε τη χορήγηση υδροξυχλωροκίνης, remdesivir και δεξαμεθαζόνης. Στους ασθενείς που έλαβαν anakinra είχε χορηγηθεί αζιθρομυκίνη (38%), δεξαμεθαζόνη (35%), λινεζολίδα (26%), κολιμυκίνη (25%) πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (24%) και μεροπενέμη (22%). Η remdesivir χορηγήθηκε στο 17% αυτών των ασθενών. Όσον αφορά τους ασθενείς που χορηγήθηκε tocilizumab είχε χορηγηθεί δεξαμεθαζόνη (30%), λινεζολίδα (24%), κολιμυκίνη (23%), μεροπενέμη (22%), πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (17%) ενώ το 14% έλαβε remdesivir. (17) **(Table 1)**

Μελετήθηκαν επίσης οι τιμές ορισμένων βιοδεικτών και η συσχέτισή τους με την επίτευξη ή όχι του πρωτοπαθούς τελικού σημείου της μελέτης **(Table 3)**.

Table I. Baseline characteristics of patients enrolled in ESCAPE trial

	Anakinra (N=60)	Tocilizumab (N = 42)	P value
Age Mean(SD),years	61.6(16.4)	66.3(10.8)	0.13
>65years,n (%)	28(46.7)	25(59.5)	0.28
≤65years,n(%)	32(53.3)	17(40.5)	
Sex n(%)			
Female	15(25.0)	8(19.0)	
Male	45(75.0)	34(81.0)	0.63
Ethnicity(white),n(%)	60(100)	42(100)	1.00
Invasive mechanical ventilation ,n(%)	39(65.0)	32(76.2)	0.28
Severity scores ,mean(SD)			
CCI	2.63(2.38)	2.72(1.48)	0.83
PSI	82.4(32.9)	89.1(29.6)	0.31
APACHEI score	10.3(7.9)	11.3(11.3)	0.61
SOFA score	4.42(2.31)	4.74(2.06)	0.48
Comorbidities ,n(%)			
Type2diabetesmellitus	9(15.0)	10(23.8)	0.31
Chronic heart failure	3(5.0)	1(2.4)	0.64
Chronic renal disease	3(5.0)	1(2.4)	0.64
Coronary heart disease	8(13.3)	7(16.7)	0.78
Arterial hypertension	12(20.0)	20(47.6)	0.005
Cerebrovascular disease	2(3.3)	0(0.0)	0.51
COPD	3(5.0)	1(2.4)	0.64
Atrial fibrillation	5(8.3)	1(2.4)	0.40
Dyslipidemia	12(20.0)	14(33.3)	0.17
Hypothyroidism	5(8.3)	2(4.8)	0.70
Laboratory values mean(SD)			
Absolute neutrophil count,/mm ³	7,284.6(4,605.1)	9,392.0(5,501.3)	0.06
Absolute lymphocyte count,/mm ³	879.5(624.8)	835.0(693.4)	0.78
Platelets, × 10 ³ /mm ³	238.6(107.8)	281.9(96.1)	0.06
AST,U/L	61.5(39.7)	36.4(15.9)	<0.0001
ALT,U/L	65.7(48.6)	31.9(13.9)	<0.0001
Creatinine ,mg/dL	1.03(0.51)	0.87(0.25)	0.13
Treatment, n(%)			
β-lactamase inhibitor	13(21.7)	4(9.5)	0.18
Piperacillin/tazobactam	24(40.0)	17(40.5)	1.00
3rdgenerationcephalosporin	21(35.0)	10(23.8)	0.28
Ceftaroline	16(26.7)	15(35.7)	0.38
Ceftazidime/avibactam	5(8.3)	8(19.1)	0.14
Colistin	25(41.7)	23(54.8)	0.23
Meropenem	22(36.7)	22(52.4)	0.16
Glycopeptide	11(18.3)	17(40.5)	0.02
Linezolid	26(43.3)	24(57.1)	0.23
Tigecycline	14(23.3)	17(40.5)	0.08
Moxifloxacin	5(8.3)	11(26.2)	0.03
Azithromycin	38(63.3)	19(45.2)	0.11
Hydroxychloroquine	9(15.0)	9(21.4)	0.44
Remdesivir	17(28.3)	14(33.3)	0.66
Dexamethasone	35(58.3)	30(71.4)	0.21

APACHEII, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ;AST ,aspartate aminotransferase; ALT alanine aminotransferase CCI Charlson's Comorbidity Index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease ;n, number; SOFA, sequential organ failure assessment; SD, standard deviation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment Score;PSI,PneumoniaSeverityIndex.Boldtextdenotessignificanceat<0.05level.

Table 3. Multivariate analysis of variables associated with the incidence of the primary endpoint

	Meeting primary endpoint (N=49)	Not meeting primary endpoint (N=53)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			OR(95% CIs)	P value	OR(95% CIs)	P value
Age ,years, mean (SD)	60.0(15.3)	66.7(13.1)	0.97(0.94–0.99)	0.02	*	
Male sex ,n(%)	37(75.5)	42(79.2)	0.81(0.32–2.05)	0.81	**	
Mechanical ventilation ,n(%)	29(59.2)	42(79.2)	0.38(0.16–0.91)	0.03	*	
CCI, mean(SD)	2.19(1.75)	3.12(2.22)	0.79(0.63–0.98)	0.03	0.77(0.62–0.96)	0.02
PSI, mean(SD)	77.3(31.9)	92.9(29.7)	0.98(0.97–0.99)	0.02	*	
APACHEII score, mean(SD)	11.1(12.6)	10.4(4.4)	1.00(0.96–1.05)	0.75	**	
SOFA score ,mean(SD)	4.46(2.29)	4.62(2.14)	0.96(0.81–1.15)	0.69	**	
PaO ₂ /FiO ₂ ,mmHg,mean(SD)	175.1(117.9)	136.8(61.7)	1.00(0.99–1.01)	0.06	*	
Absolute neutrophil count,/mm ³ ,mean(SD)	8,212.7(4,937.8)	8,287.3(5,348.2)	1.00(0.99–1.00)	0.85	**	
Absolute lymphocyte count,/mm ³ ,mean(SD)	949.7(707.6)	767.0(577.9)	1.00(0.99–1.00)	0.24	**	
Plateletcount, × 10 ³ /mm ³ ,mean(SD)	242.0(83.7)	275.2(120.7)	1.00(0.99–1.00)	0.16	**	
AST,U/L ,mean(SD)	51.9(32.7)	48.1(34.4)	1.00(0.99–1.02)	0.60	**	
ALT,U/L, mean(SD)	52.7(40.3)	47.8(41.7)	1.00(0.99–1.01)	0.58	**	
Ferritin ,ng/mL, mean(SD)	1,635.5(1,643.1)	2,416.6(3,103.9)	1.00(0.99–1.00)	0.14	**	
Anakinra treatment, n(%)	35(70.0)	25(48.1)	2.80(1.23–6.37)	0.02	3.11(1.29–7.73)	0.01
Azithromycin treatment ,n(%)	32(65.3)	24(45.3)	2.10(0.94–4.68)	0.07	*	
Hydroxychloroquine treatment ,n(%)	5(27.8)	13(72.2)	0.35(0.11–1.07)	0.07	*	
Glycopeptide treatment, n(%)	17(34.7)	11(20.8)	2.02(0.83–4.92)	0.13	*	
Dexamethasone treatment ,n(%)	28(57.1)	37(69.8)	0.58(0.26–1.30)	0.19	**	
Remdesivir treatment, n(%)	14(28.6)	17(32.1)	0.85(0.36–1.98)	0.70	**	

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ;AST aspartate aminotransferase;ALT,alanineaminotransferase;CCICharlson'sComorbidityIndex;CI, confidence interval; OR, odds ratio; PSI, Pneumonia Severity Index; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SD, standard deviation. *Variables were included in the equation of the multivariate analysis but they were excluded after 2 steps of analysis. **Variables not included In the equation.

Από τους 102 ασθενείς που μελετήθηκαν, στους 49 επιτεύχθηκε το πρωτοπαθές τελικό σημείο της μελέτης, ενώ δεν επιτεύχθηκε στους υπόλοιπους 53. Οι ασθενείς που επιβίωσαν και εξήλθαν του νοσοκομείου είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 60 έτη και το 37% αυτών ήταν άντρες. Οι τιμές των προγνωστικών score ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Το 42% όσων απεβίωσαν ήταν διασωληνωμένοι έναντι του 29% εκείνων που τελικά επιβίωσαν. Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στην τιμή της φερριτίνης η οποία ήταν 2,416ng/mL στην ομάδα των ασθενών που απεβίωσαν, ενώ ήταν 1,635ng/mL σε εκείνους που τελικά επιβίωσαν. Anakinra είχε λάβει το 35% όσων επιβίωσε και το 25% όσων απεβίωσαν. (17)

Στα δευτεροπαθή τελικά σημεία της μελέτης περιλαμβάνεται α) η μεταβολή του SOFA score την 28^η ημέρα, β) η θνητότητα την 28^η ημέρα, γ) η θνητότητα την 90^η ημέρα, δ) η μεταβολή στη διέγερση του ανοσοποιητικού ανάμεσα στις ημέρες 0 και 4, ε) η μεταβολή στη γονιδιακή έκφραση ανάμεσα στις ημέρες 0 και 4, ζ) η αλλαγή στις πρωτεΐνες ορού/πλάσματος ανάμεσα στις ημέρες 0 και 4 και η) η κατάταξη της ανοσολογικής λειτουργίας των ασθενών που δεν πληρούσαν τις προϋποθέσεις ένταξης στην μελέτη και θ) η σύγκριση του πρωτοπαθούς τελικού σημείου της μελέτης με εκείνου μελετών που χρησιμοποίησαν τους ίδιους βιοδείκτες. Για διευκόλυνση της στατιστικής ανάλυσης, για όσους ασθενείς απεβίωσαν πριν την 28^η ημέρα της μελέτης, το SOFA score από την ημέρα του θανάτου έως την 28^η ημέρα θεωρήθηκε ίσο με 24 και ο λόγος pO₂/FiO₂ ίσος με τον λόγο του ασθενούς την ημέρα πριν την έναρξη της μελέτης.

Η ανοσοθεραπεία είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικές αλλαγές στους βιοδείκτες. Την 8^η ημέρα ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων και ο λόγος PaO₂/FiO₂ αυξήθηκε μόνο σε όσους έλαβαν anakinra. Ενώ η τιμή της CRP ελαττώθηκε τόσο στους ασθενείς που έλαβαν anakinra όσο και σε εκείνους που τους χορηγήθηκε tocilizumab. Η ικανότητα των μονοκυττάρων να παράγουν κυτταροκίνες αυξήθηκε την 4^η ημέρα μετά τη χορήγηση anakinra και συγκεκριμένα η ικανότητα παραγωγής IL-6. Επίσης η χορήγηση anakinra σε ασθενείς συνδέθηκε με χαμηλότερες κλίμακες βαρύτητας της νόσου (κλίμακες καθορισμένες από τον Π.Ο.Υ.). Η χορήγηση tocilizumab δεν είχε τα ανάλογα αποτελέσματα στην κλινική έκβαση και στο ανοσολογικό προφίλ των ασθενών. Χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα σύγκρισης 84 στο σύνολο ασθενείς οι οποίοι είχαν τα ίδια βασικά χαρακτηριστικά (εξετάσθηκαν δηλαδή οι ίδιοι βιοδείκτες) με τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη ESCAPE, οι οποίοι

όμως δεν έλαβαν θεραπεία με anakinra ή tocilizumab. Από τους ασθενείς αυτούς οι 7 είχαν MALS. Την 28^η ημέρα οι 6 απεβίωσαν. Όσον αφορά τους 14 ασθενείς που είχαν MALS και έλαβαν anakinra 9 απεβίωσαν την 28^η ημέρα. Κατά συνέπεια μειώθηκε η θνητότητα την 28^η ημέρα νοσηλείας για τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε anakinra. Στους ασθενείς αυτούς ελαττώθηκε και η διάρκεια νοσηλείας τους στο νοσοκομείο. Ο μέσος όρος παραμονής στο νοσοκομείο για όσους έλαβαν anakinra ήταν 20 ημέρες και 31 ημέρες για όσους έλαβαν tocilizumab.(17)

Συμπερασματικά, η μελέτη ESCAPE απέδειξε πως η εξατομικευμένη θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα και ιδία με anakinra ,σε ασθενείς που νοσούν από COVID-19, βελτιώνει την κλινική εικόνα , μειώνει τις κλίμακες βαρύτητας που έχει καθορίσει ο Π.Ο.Υ. ,ελαττώνει τη θνητότητα και την παραμονή στο νοσοκομείο. (17)

Συμπεράσματα

Η COVID-19 από την εμφάνιση της, τον Δεκέμβριο του 2019, αποτέλεσε πανδημία που χαρακτηρίστηκε από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα με αποτέλεσμα την επιτακτική ανάγκη ανεύρεσης δεικτών που να συνεισφέρουν στην πρόληψη της νόσου αλλά και στην έγκαιρη διάγνωση της σοβαρής νόσου με σκοπό την καλύτερη έκβαση των ασθενών. Η χρήση των βιοδεικτών επηρέασε θετικά την μάχη κατά της πανδημίας γιατί βοήθησε α) στο να αναγνωρίζονται έγκαιρα οι ασθενείς που θα εμφανίσουν σοβαρή νόσο και χρήζουν εισαγωγή στο νοσοκομείο ή την ΜΕΘ, β) στην έγκαιρη χορήγηση ειδικών θεραπειών (μονοκλωνικά αντισώματα κλπ) με σκοπό την αναστολή της εμφάνισης σοβαρής νόσου ή την πιο αποτελεσματική θεραπεία των ασθενών με σοβαρή νόσο και γ) την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της κάθε θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Samprathi, M., & Jayashree, M. (2021). Biomarkers in COVID-19: an up-to-date review. *Frontiers in pediatrics*, 972.
2. Laguna-Goya, R., Utrero-Rico, A., Talayero, P., Lasa-Lazaro, M., Ramirez-Fernandez, A., Naranjo, L., ... & Paz-Artal, E. (2020). IL-6–based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(4), 799-807.
3. Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., ... & Zhou, X. (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology*, 127, 104370.
4. Sahu, B. R., Kampa, R. K., Padhi, A., & Panda, A. K. (2020). C-reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clinica chimica acta*, 509, 91-94.
5. Yamada, T., Wakabayashi, M., Yamaji, T., Chopra, N., Mikami, T., Miyashita, H., & Miyashita, S. (2020). Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clinica chimica acta*, 509, 235-243.
6. Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., ... & Gnjanatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature medicine*, 26(10), 1636-1643.
7. Zhao, Y., Qin, L., Zhang, P., Li, K., Liang, L., & Sun, J. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight*. 2020; 5 (13).
8. Yan, X., Li, F., Wang, X., Yan, J., Zhu, F., Tang, S., ... & Li, D. (2020). Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cross-sectional study. *Journal of medical virology*, 92(11), 2573-2581.
9. Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(6), 1324-1329.
10. Nie, S. F., Yu, M., Xie, T., Yang, F., Wang, H. B., Wang, Z. H., ... & Cheng, X. (2020). Cardiac troponin I is an independent predictor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Circulation*, 142(6), 608-610.
11. Matos, J., Paparo, F., Mussetto, I., Bacigalupo, L., Veneziano, A., Perugin Bernardi, S., ... & Rollandi, G. A. (2020). Evaluation of novel coronavirus disease (COVID-19) using quantitative lung CT and clinical data: prediction of short-term outcome. *European radiology experimental*, 4(1), 1-10.
12. Maquet, J., Lafaurie, M., Sommet, A., & Moulis, G. (2020). Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *British journal of haematology*, 190(5), e276-e279.
13. Banerjee, A., Ray, S., Vorselaars, B., Kitson, J., Mamalakis, M., Weeks, S., ... & Mackenzie, L. S. (2020). Use of machine learning and artificial intelligence to predict SARS-CoV-2 infection from full blood counts in a population. *International immunopharmacology*, 86, 106705.
14. Zeng, F., Huang, Y., Guo, Y., Yin, M., Chen, X., Xiao, L., & Deng, G. (2020). Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 467-474.

15. Strobe, J. D., & Chau, C. H. (2020). TMPRSS2: Potential biomarker for COVID-19 outcomes. *Journal of clinical pharmacology*.
16. Soraya, G. V., & Ulhaq, Z. S. (2020). Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Medicina clinica*, 155(4), 143-151.
17. Journal of Innate Immunity. 2021 Dec 1;71:1-11. ESCAPE: An Open-Label Trial of Personalized Immunotherapy in Critically Ill COVID-19 Patients

[Eleni Karakike¹](#), [George N Dalekos²](#), [Ioannis Koutsodimitropoulos³](#), [Maria Saridaki¹](#), [Chryssa Pourzitaki⁴](#), [Georgios Papathanakos⁵](#), [Antigone Kotsaki¹](#), [Stamatios Chalvatzis¹](#), [Vasiliki Dimakopoulou⁶](#), [Nikolaos Vechlidis¹](#), [Elisabeth Paramythiotou⁷](#), [Christina Avgoustou¹](#), [Aikaterini Ioakeimidou⁸](#), [Elli Kouriannidi¹](#), [Apostolos Komnos⁹](#), [Evangelia Neou⁹](#), [Nikoletta Rovina¹⁰](#), [Eleni Stefanatou³](#), [Haralampos Milionis¹¹](#), [George Nikolaidis⁸](#), [Antonia Koutsoukou¹⁰](#), [Georgia Damoraki¹](#), [George Dimopoulos⁷](#), [VassileiosZoumpou¹](#), [JesperEugen-Olsen¹²](#), [Karolina Akinosoglou⁶](#), [Nikolaos K Gatselis²](#), [VasiliosKoulouras⁵](#), [Eleni Gkeka⁴](#), [Nikolaos Markou³](#), [Mihai G Netea^{13 14}](#), [Evangelos J Giamarellos-Bourboulis¹](#)