



COLLEGIUM MEDICUM
Uniwersytet Jana Kochanowskiego

UNIWERSYTET JANA KOCHANOWSKIEGO W KIELCACH
COLLEGIUM MEDICUM

Lek. Patrycja Zając

**Wirus SARS-CoV-2 jako czynnik modyfikujący przebieg kliniczny oraz
strategie leczenia u chorych ze STEMI oraz z zatorowością płucną**

Rozprawa doktorska
napisana pod kierunkiem
promotora
dr hab. n. med. Janusza
Sielskiego, prof. UJK
oraz promotora pomocniczego
dr n. med. Karola Kaziród-
Wolskiego

Praca przyjęta pod względem
merytorycznym i formalnym
w formie papierowej i elektronicznej

.....
/data i podpis promotora/

Kielce 2025

Podziękowania

Ta rozprawa doktorska jest dowodem, że rzeczy pozornie niemożliwe stają się możliwe dzięki osobom, które potrafią uwierzyć zanim sami zdobędziemy tę wiarę.

Dziękuję moim Mentorom, profesorowi Sielskiemu oraz doktorowi Kaziród-Wolskiemu za motywację, inspirację i cenne uwagi, które wytyczały kierunek.

Podziękowania dla mojego Męża- za wsparcie i wyrozumiałość, moim Dzieciom- za uśmiech, który dodawał sił oraz całej Rodzinie za wszystko co uczyniło tę drogę możliwą.

Spis treści

Wykaz skrótów stosowanych w tekście	4
Słowa klucze	5
Analiza bibliometryczna publikacji autora z uwzględnieniem prac wykorzystanych w rozprawie.....	6
Wprowadzenie.....	9
Założenia i cele pracy.....	14
Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	15
Praca I – „ <i>Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review</i> ”	16
Praca II – „ <i>COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022</i> ”	27
Praca III – „ <i>Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in Świętokrzyskie, Poland</i> ”	36
Podsumowanie i wnioski.....	47
Piśmiennictwo	57
Streszczenie w języku polskim	64
Streszczenie w języku angielskim.....	66
Opinia Komisji Bioetycznej	68
Udział współautorów w publikacjach: zakres, procentowy wkład i oświadczenia.....	70
Spis rysunków i tabel	87

O doktorance 90

Wykaz skrótów stosowanych w tekście

STEMI- ST- Elevation Myocardial Infarction

COVID-19- Coronavirus Disease 2019

SARS-CoV-2- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TIMI- Thrombolysis In Myocardial Infarction

PCI- Percutaneous Coronary Intervention

ZP- zatorowość płuca

ORPKI- Ogólnopolski Rejestr Procedur Kardiologii Inwazyjnej

ZŻG- zakrzepica żył głębokich

ŻChZZ- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

LMWH- heparyna drobnocząsteczkowa

UFH- heparyna niefrakcjonowana

IBV- wirus zakaźnego zapalenia oskrzeli ptaków

LZO- warianty SARS-CoV-2 budzące obawy

WHO- Światowa Organizacja Zdrowia

OIT- Oddział Intensywnej Terapii

ACE-2- receptor enzymu konwertującego angiotensynę 2

MINOCA- Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries

tPA- tkankowy aktywator plazminogenu

SARS-CoV -Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

MERS -Middle East respiratory syndrome

ASH- American Society of Hematology

Słowa klucze

COVID-19, SARS-CoV-2, zakrzepica, zatorowość płucna, zaburzenia krzepnięcia,
fibrynliza, ostre zespoły wieńcowe / STEMI, rokowanie kliniczne

Analiza bibliometryczna publikacji autora z uwzględnieniem prac wykorzystanych w rozprawie

Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa lek. Patrycji Zająć

ORCID ID: 0000-0001-7981-328X

I. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe (bez streszczeń zjazdowych i konferencyjnych, prac w suplementach czasopism, listów do redakcji oraz udziału autora wymienionego w dodatku (appendix) jako uczestnika badań wieloosrodkowych, recenzji):

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	IF	Punkty MNiSW
2023	Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej	1	1.5	70
2023	Journal of Cardiovascular Development and Disease	1	2.4	20
2022	Journal of Clinical Medicine	1	3.9	140
Łącznie:		3	7.8	230

B. W czasopismach bez Impact Factor: 0

Opisy przypadków:

A. W czasopismach z Impact Factor: 0

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MNiSW
2022	Folia Cardiologica	2	80
Łącznie:		2	80

Prace przeglądowe:

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	IF	Punkty MNiSW
2022	Journal of Cardiovascular Development and Disease	1	2.4	20
Łącznie:		1	2.4	20

B. W czasopismach bez Impact Factor: 0

II. Publikacje książkowe (autorstwo lub współautorstwo):

A. W języku obcym: liczba: 0

B. W języku polskim: liczba: 0

*Na podstawie zweryfikowanej listy publikacji dostarczonej przez Autora.

III. Rozdziały w wydawnictwach zwartych:	
A. W języku obcym:	liczba: 0
B. W języku polskim:	liczba: 0
IV. Redaktor naczelny czasopisma o zasięgu:	
A. Międzynarodowym:	liczba: 0
B. Krajowym:	liczba: 0
V. Redaktor naczelny wieloautorskiej publikacji książkowej:	
A. W języku obcym:	liczba: 0
B. W języku polskim:	liczba: 0

Informacje dodatkowe:

VI. Liczba streszczeń:	0
VII. Prace popularnonaukowe i inne:	0
VIII. Publikacje w suplementach czasopism	0
Łączna liczba publikacji:	6
Łączna punktacja Impact Factor:	10.2
Łączna punktacja MNISW:	330

Liczba cytowań (Web of Science Core Collection):

sumaryczna liczba cytowań:	7
liczba cytowań bez autocytowań:	7
indeks Hirscha:	2

Liczba cytowań (Scopus):

sumaryczna liczba cytowań:	8
liczba cytowań bez autocytowań:	8
indeks Hirscha:	3

Podpis osoby zatwierdzającej

DYREKTOR
Biblioteki Uniwersyteckiej
w Kielcach
mgr Andrzej Antoniak

Wprowadzenie

Krzepnięcie i fibrynoliza to dwa uzupełniające się, skomplikowane procesy, których celem jest zapobieganie utracie krwi, początkowo przez uszczelnienie uszkodzonego naczynia krwionośnego, a ostatecznie poprzez wspomaganie jego naprawy. Komórki śródbłonna, leukocyty i płytki krwi biorą udział w miejscowej hemostazie, zapewniając aktywację czynników krzepnięcia. Do patologicznych procesów o charakterze zakrzepicy dochodzi, gdy krzepnięcie jest wyzwalane bez uszkodzenia naczynia lub gdy w miejscu urazu występuje niekontrolowane krzepnięcie [1]. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) to pojęcie obejmujące zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) i zatorowość płucną (ZP). ZŻG to tworzenie się skrzepów w żyłach głębokich — najczęściej w dużych żyłach kończyn dolnych lub miednicy, ZP rozwija się zaś, gdy części zakrzepów odrywają się i przemieszczają przez serce do tętnic płucnych [2].

W Polsce zapadalność na ŻChZZ wynosi 1–2/1000 osób rocznie. Na podstawie tych danych szacuje się, że co roku około 57 tys. osób choruje na zakrzepicę żył głębokich, a około 36 tys. na zatorowość płucną [3]. Czynniki mające udział w patogenezie zakrzepicy to według triady Virchowa: zastój żylny, uszkodzenie naczyń i nadkrzepliwość. Zakrzepica żylna występuje zazwyczaj w obszarach o zmniejszonym lub mechanicznie zmienionym przepływie krwi, co powoduje spadek stężenia parcjalnego tlenu, czemu towarzyszy wzrost hematokrytu. Powstające w ten sposób hiperkoagulacyjne mikrośrodowisko może obniżać ekspresję niektórych białek przeciwzakrzepowych, w tym trombomoduliny i receptora białka C. Ponadto niedotlenienie napędza ekspresję niektórych prokoagulantów, np. selektyny P, która przyciąga do śródbłonna komórki immunologiczne zawierające czynnik tkankowy, stanowiący jedno z głównych ognisk powstawania zakrzepów [4]. Do najczęstszych czynników ryzyka ŻChZZ możemy zaliczyć m.in.: cukrzycę, otyłość, palenie tytoniu, urazy i

złamania, ciężę, unieruchomienie, zespół antyfosfolipidowy, zabiegi chirurgiczne, raka, doustne środki antykoncepcyjne, hormonalną terapię zastępczą, resztkową zakrzepicę żylną, loty długodystansowe. W ostatnich latach włączono również do tej grupy zakażenie SARS-CoV-2 [5].

Dotychczas zakładano, że patofizjologia zakrzepicy żyłnej różni się od patofizjologii zakrzepicy tętniczej. Uważano, że zakrzepy żyłne rozwijają się w naczyniach o niskim przepływie, natomiast zakrzepy tętnicze — w obszarach wysokiego naprężenia ścinającego, gdzie składają się głównie z płytek krwi przy niewielkiej ilości fibryny lub czerwonych krwinek. Obecnie jednak wydaje się, że procesy te mogą się wzajemnie nakładać [6].

Wykazano m.in. zwiększoną częstość występowania tętnicznych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów dotkniętych niesprowokowaną zatorowością płucną, która była istotnie wyższa niż u pacjentów z ZP wtórną do przejściowych czynników ryzyka, takich jak zabieg chirurgiczny, uraz lub unieruchomienie [7,8].

Już na wczesnych etapach pandemii wykazano, że choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19) może predysponować pacjentów do chorób zakrzepowych, zarówno w krążeniu żylnym, jak i tętniczym [9]. Do stanu hiperkoagulacji może przyczyniać się kilka mechanizmów, tj. hipoksja, poprzez zwiększenie lepkości krwi, dysfunkcja śródbłonna, uwalnianie wysokich poziomów prozapalnych cytokin w osoczu (IL-2, IL-6, IL-7, IL-8 — tzw. „burza cytokinowa”), co jest powszechną cechą sepsy. Wreszcie interakcje między różnymi typami komórek krwi (makrofagami, monocytami, komórkami śródbłonna, płytkami krwi i limfocytami) mogą odgrywać kluczową rolę w prozakrzepowym efekcie infekcji wirusowych, a także cechy indywidualne pacjenta, jak wiek, unieruchomienie, choroby towarzyszące [10]. Schemat mechanizmów doprowadzających do powstawania zakrzepicy tętniczej i żyłnej indukowanej zakażeniem SARS-CoV-2 przedstawia ryc. 1. Obserwacje patologów wykazały charakterystyczny obraz histopatologiczny u osób zmarłych na COVID-

19. Stwierdzano zarówno zakrzepicę makronacyniową, obejmującą typy czerwone (erytrocyty, leukocyty, fibryna) oraz białe (płytki krwi i fibryna), jak i mikronacyniową składającą się zakrzepów płytkowo-fibrynowych w żyłkach, tętniczkach i naczyniach włosowatych we wszystkich głównych narządach. Dodatkowymi cechami były: minimalne oznaki mikroangiopatii, obecność megakariocytów wewnątrznaczyniowych, zakrzepy wsierdziejowe, cząstki wirusowe w adipocytach oraz znacznie zwiększona liczba płytek krwi w śledzionie [11].

Określono, że większość zdarzeń zakrzepicy naczyń tętnicznych i żylnych występuje u pacjentów z ciężkim lub krytycznym przebiegiem choroby w fazie nadostrej (pierwsze 1–2 tygodnie) lub ostrej (2–4 tygodnie) zakażenia SARS-CoV-2 [11]. W innych opracowaniach wskazywano, że wysoka względna częstość występowania zdarzeń naczyniowych wkrótce po rozpoznaniu COVID-19 spada szybciej w przypadku zakrzepicy tętnicznej niż w przypadku ŻChZZ, jednak pozostaje ona podwyższona do 49 tygodni po rozpoznaniu COVID-19 [12]. W przeprowadzonej analizie Tan BK i wsp. częstość występowania zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych u pacjentów z COVID-19 określili na 7,8% i 11,2%, zaś ogólnego zatoru tętnicy wieńcowej (ATE), ostrego zespołu wieńcowego, udaru mózgu i innych zatorowości tętnicy wieńcowej (ATE) odpowiednio na 3,9%, 1,6% i 0,9% [13]. Według innych opracowań częstość epizodów zakrzepicy tętnic obwodowych, zakrzepicy żylniej oraz zdarzeń mieszanych oszacowano odpowiednio na 33,3%, 63,2% i 3,5% [14].

Patofizjologia i charakterystyka kliniczna ZP związanej z COVID-19 może różnić się od ZP niezwiązanej z zakażeniem. Oprócz zdarzeń zatorowych spowodowanych zakrzepicą żył głębokich, u pacjentów z COVID-19 istnieje ryzyko występowania zakrzepicy płucnej in situ, szczególnie w mniejszych łożyskach naczyniowych [15]. Oszacowano, że łączna częstość występowania zatorowości płucnej u pacjentów z COVID-19 przyjmowanych do

oddziałów OIT i poza OIT wyniosła odpowiednio 21–26% i 2,2–17% hospitalizowanych pacjentów [16,17,18,19]. W analizie przeprowadzonej na dużej grupie określono, że śmiertelność szpitalna u pacjentów z COVID-19 i ZP była wyższa, sam pobyt w szpitalu był dłuższy, a generowany koszt wyższy [20,21]. Donoszono, że u pacjentów z COVID-19 może rozwinąć się ŻChZZ, w tym ZP, pomimo antykoagulacji opartej na heparynie, w tym heparyn w dawkach terapeutycznych. W tej grupie pacjentów zgłaszano upośledzoną fibrylizę związaną z bardziej zwartą strukturą fibryny. Pojawiły się publikacje, które wnioskowały, że pacjenci z COVID-19 wykazywali zwiększoną oporność na lizę i dłuższy czas lizy po stymulacji tPA w porównaniu z grupą kontrolną. W przeglądzie własnym dotyczącym roli fibrylizy u pacjentów z COVID-19 i powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi podnoszono ten temat. Na pewnym etapie wydawało się, że leczenie na podstawie konwencjonalnych, ogólnych zaleceń nie przynosiło zakładanych korzyści.

W dobie pandemii stosunkowo szybko zauważono, że pacjenci zakażeni wirusem SARS-CoV-2 mają zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego [22]. Określono, że wirus wnika poprzez receptory enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE-2), powodując bezpośrednio uszkodzenie kardiomiocytów, odpowiedź immunologiczną, destabilizację blaszki miażdżycowej i niedotlenienie [23]. Donoszono, że u pacjentów ze STEMI i jednoczesnym zakażeniem COVID-19 częściej występuje zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych — MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries). Odsetek takich przypadków oszacowano na 21%, co stanowi znacznie wyższy wynik w porównaniu z pacjentami bez współistniejącego COVID-19, u których MINOCA wynosi około 3–6% przypadków. Zauważono również, że kobiety były ponad dwukrotnie bardziej narażone na wystąpienie MINOCA niż mężczyźni (33% vs 18%) i częściej otrzymywały wyłącznie terapię farmakologiczną [24]. Zaobserwowano, że pacjenci z COVID-19 i STEMI

na początkowych etapach pandemii mieli wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną oraz częściej wymagali otrzymywania systemowej terapii trombolitycznej [25]. Wykazano także, że w tej grupie pacjentów częściej konieczne było wykonywanie trombektomii mechanicznej, częściej wymagali podawania inhibitora GP IIb/IIIa, a ryzyko zakrzepicy w stencie i rozwoju wstrząsu kardiogenego po PCI było wyższe [26]

Założenia i cele pracy

Cel główny pracy:

Ocena wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na zaburzenia hemostazy i implikacje kliniczne w przebiegu oraz leczeniu ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST oraz u pacjentów z incydentami zatorowo- zakrzepowymi ze szczególnym uwzględnieniem zatorowości płucnej.

Cele szczegółowe:

1. Przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu zakażenia SARS-CoV2 na odmiennosc procesów krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z COVID-19 oraz analiza aktualnych zaleceń dotyczących profilaktyki i leczenia pacjentów z powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi.
2. Ocena wpływu zakażenia wirusem SARS Co-V 2 19 na zastosowanie i skuteczność trombektomii aspiracyjnej u pacjentów z STEMI.
3. Ocena rokowania krótkoterminowego i długoterminowego u pacjentów z zatorowością płucną, z i bez COVID-19.
4. Ocena wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na ryzyko występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz próba określenia czy zakażenie stanowi przejściowy czynnik ryzyka tych powikłań.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review

Zajac P, Kaziród-Wolski K, Oleś I, Sielski J, Siudak Z.

J Cardiovasc Dev Dis. 2022 Oct 17;9(10):356. doi: 10.3390/jcdd9100356. PMID: 36286308; PMCID: PMC9604283.

2. COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022

Zajac P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Wolska M, Malinowski KP, Siudak

Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2023 Jun;19(2):119-126. doi: 10.5114/aic.2023.127893.

Epub 2023 Jun 5. PMID: 37465631; PMCID: PMC10351080.

3. Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in Świętokrzyskie, Poland.

Zajac P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Sleiman Y, Wolska M, Siudak Z.

Medical Studies/Studia Medyczne. 2025;41(1):28-37. doi:10.5114/ms.2024.142953.

Praca I – „*Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review*”

Review

Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review

Patrycja Zajac¹, Karol Kaziród-Wolski², Izabela Oleś², Janusz Sielski^{2,*} and Zbigniew Siudak²

¹ The Rheumatology Department, Province Hospital in Konskie, Poland ul. Gimnazjalna 41B, 26-200 Końskie, Poland

² Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce, al. IX Wieków Kielc 19A, 25-369 Kielce, Poland

* Correspondence: jsielski7@interia.pl

Abstract: An impaired fibrinolytic process has been demonstrated in patients infected with SARS-CoV-2, including those in severe or critical condition. Disruption of fibrinolysis leads to fibrin deposition, which exacerbates inflammation and fibrosis and damages the pulmonary surfactant. Numerous authors point out the different course of coagulopathy in patients with COVID-19. It is reported that they may have a state of secondary hyperfibrinolysis, which may explain, at least in part, the increased incidence of venous thromboembolism, even among those patients already receiving appropriate anticoagulant treatment. This raises the question of whether current guidelines for the prevention and treatment of embolic–thrombotic complications, among patients with severe COVID-19, are sufficient. Some studies show evidence of clinical improvement in patients who have received fibrinolytic therapy, beyond the current indications for its implementation. However, when considering the inclusion of systemic fibrinolytic therapy, the benefits of such treatment should always be weighed over the risk of adverse effects. Thromboelastography and rotational thromboelastometry can be helpful in making such decisions. The purpose of this study was to review the current knowledge regarding fibrinolysis and its role in the treatment of patients with severe COVID-19, including those with thromboembolic complications.

Keywords: fibrinolysis; COVID-19; venous thromboembolism; pulmonary embolism



Citation: Zajac, P.; Kaziród-Wolski, K.; Oleś, I.; Sielski, J.; Siudak, Z. Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2022**, *9*, 356. <https://doi.org/10.3390/jcdd9100356>

Academic Editor: Aleš Blinc

Received: 14 September 2022

Accepted: 14 October 2022

Published: 17 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Fibrinogen

Fibrinogen, produced by the liver, is an important protein involved in the final step of blood clotting. After conversion to fibrin via a reaction with thrombin, fibrinogen forms an insoluble clot to prevent bleeding. Fibrinogen is also an acute-phase protein. Its elevated levels are found in patients with infections, injuries, cancer, stress-related disorders and increased cardiovascular disease (CVD) mortality [1,2]. During Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection, a mean fibrinogen concentration around the upper limit of normal was observed, while patients who died showed a sudden reduction in fibrinogen before death [3,4]. Li et al. [5] studied hematological covariates in 1449 hospitalized patients with COVID-19. At baseline, patients who died had higher fibrinogen levels than survivors (median, 4.3 g/L (interquartile range [IQR], 3.2–5.2 g/L) vs. 3.6 g/L (IQR, 2.9–4.5 g/L)), but they had lower minimum fibrinogen levels (2.6 g/L (IQR, 1.7–3.9 g/L)) vs. 3.2 g/L (IQR, 2.6–3.9 g/L) [5]. The authors concluded that the dynamic changes in fibrinogen levels are correlated with the risk of death in patients with COVID-19. While fibrinogen testing is not routinely performed in all COVID-19 patients on admission to the hospital [6], this parameter might be useful in the early assessment of coagulation in this population.

2. Fibrinolysis

Fibrinolysis is a normal body process that is an integral part of the hemostatic system. The activation of the fibrinolytic cascade results in fibrin degradation. Fibrinolysis is

regulated by numerous enzymes, with plasmin being the key enzyme involved in the fibrinolytic system. Plasmin is responsible for the lysis of the fibrin clot, thus producing fibrin degradation products. Thrombin is also an important enzyme in the regulation of the coagulation system. Endogenous fibrinolysis is also strongly linked to thrombin, an enzyme responsible for significant resistance to fibrinolysis. High thrombin levels act as a potent platelet activator and facilitate the formation of stable clots by converting fibrinogen into fibrin, which binds platelets together. Moreover, thrombin inhibits endogenous fibrinolysis by activating thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, which prevents the binding and activation of plasminogen into plasmin [7]. Finally, it indirectly inhibits endogenous fibrinolysis by releasing plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) from platelets, a principal inhibitor of tissue plasminogen activator (tPA) [7].

3. Fibrinolysis and COVID-19

An impaired fibrinolytic process has been demonstrated in patients infected with SARS-CoV-2 with interstitial lung disease, including critically ill patients [8–10]. Hypercoagulation in these patients is a complex and multifactorial process. SARS-CoV-2 enters the cells via the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor. It is considered that with SARS-CoV-2 virus attachment, excess angiotensin increases the expression of PAI-1, which inhibits fibrinolysis on endothelial cells [3,11]. Patients with interstitial lung disease were also reported to have elevated levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and protein C inhibitor (plasminogen activator inhibitor-3) [9]. SARS-CoV-2 infection leads to acute inflammation, which leads to an increase in bradykinin and tPA. However, increased tPA levels are not sufficient to counterbalance the high levels of PAI-1, which likely explains the impaired fibrinolysis and fibrin accumulation in the lung alveoli [12]. Fibrin deposits enhance inflammation and fibrosis, and lead to lung surfactant damage [9].

4. Role of Plasmin in COVID-19

Plasmin is the major fibrinolytic protease. In their review article, Hong-Long et al. [13] summarized the current evidence for the presence of elevated plasmin levels in COVID-19 patients with hypertension, diabetes, coronary artery disease, cerebrovascular disorders, chronic obstructive pulmonary disease and kidney dysfunction. Plasmin, along with other proteases, may contribute to increased SARS-CoV-2 infectivity, and antiproteases targeting the plasmin(ogen) system may be a promising therapeutic option in patients with COVID-19 [13]. There is also an increasing body of evidence that systemic fibrinolysis may be an effective therapeutic approach in critically ill patients with COVID-19 [12–14]. Medcalf et al. [15] described the so-called plasmin paradox in patients with COVID-19, wherein plasmin formation can be either harmful or beneficial, although not at the same time. The authors suggested that an appropriate therapeutic approach aimed either at promoting or inhibiting fibrinolytic activity depends on the severity of infection. In patients with mild or moderate infection, suppression of fibrinolysis may reduce the amount of the virus and improve the immune response. On the other hand, activation of the fibrinolytic system may be protective in severe cases [15]. These conclusions may have important implications for management decisions in patients with COVID-19.

5. COVID-19-Associated Coagulopathy and Sepsis-Induced Coagulopathy/Disseminated Intravascular Coagulation

Many authors note the different course of coagulopathy in patients with COVID-19 (CAC, COVID-19-associated coagulopathy) compared to coagulopathy during bacterial sepsis (SIC, sepsis-induced coagulopathy)/disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome. In hospitalized patients with COVID-19, an important coagulation disorder is high D-dimer levels, which are reported to be a negative prognostic factor associated with both increased disease severity and high mortality rates [16]. Although the increase in dimers was initially misinterpreted as a marker of increased fibrinolysis [16], it is now indicated that the essence of CAC is massive fibrin formation, not degradation [17]. The

causes of this coagulopathy have not been fully explained; it is thought that a dysregulation of the immune response by inflammatory cytokines, lymphocyte cell death, hypoxia and endothelial damage may be responsible for the abnormal coagulation process in patients with COVID-19 [17]. The hyperinflammatory response, which occurs in most severe cases, can directly and indirectly activate the coagulation cascade; in addition, endothelial cells damaged by the cytokine storm, such as macrophages and monocytes, release TF, activating the extrinsic coagulation pathway and enhancing the coagulation process [16].

Critically ill patients with COVID-19, hospitalized in intensive care units, are at risk for secondary infections and their complications. Ripa et al. studied the incidence of secondary bacterial infections or possible lower respiratory tract infections occurring 48 h after hospital admission until death or discharge. The overall cumulative incidence after 28 days was 16.4% (95% CI, 12.4–21.0%), so the incidence of secondary bacterial infections can be considered high [18]. Bacterial infection may be the starting point of sepsis, with an overlapping risk of progression of coagulopathy to DIC in hospitalized patients with COVID-19. Early detection of infection, prior to decompensation in patients, and the implementation of appropriate treatment therefore appear to be important in its treatment.

Mechanisms affecting SIC and DIC include the coagulation system, platelets, inflammatory cells and damage to the vascular endothelium. The vascular endothelium plays a very important role in this type of disorder, as, under physiological conditions, it releases nitric oxide and prostacyclin, thus contributing to the anticoagulant effect, while, during septic conditions, it promotes prothrombotic effects by expressing the tissue factor and releasing the von Willebrand factor [19]. Endothelial cells, through the production of tissue-type plasminogen activator and PAI-1, regulate fibrinolysis, which is suppressed during SIC/DIC, resulting in the formation of fibrin clots in the tissue microcirculation [19]. In patients with sepsis, coagulopathy can progress from the compensatory phase to the uncompensated phase of DIC, in which thrombosis and bleeding coexist as a consequence of coagulation activation and coagulation factor consumption. Laboratory criteria for diagnosing SIC include thrombocytopenia and a prolonged prothrombin time, among others. The development of thrombocytopenia is often key to the diagnosis of this type of coagulopathy, but this condition should be differentiated from possible other causes of decreased platelet levels in critically ill patients.

To summarize the differences in laboratory deviations in SIC/DIC and CAC, the first aspect is the increase in D-dimers and fibrinogen, which is characteristic of CAC. Of further note are the relatively small deviations in other coagulation biomarkers, including a relatively normal PT level and a slight decrease in platelets, while these two deviations are more common in SIC/DIC [20]. However, platelets in CAC, even if they remain normal, are overactive and have increased interactions with leukocytes, and their hyperactivity leads to the increased release of α -granules and CK, which contributes to inflammation and thrombosis [16]. In anticoagulation protein deviations, the antithrombin level in SIC/DIC decreases significantly, which can be associated, among other aspects, with increased vascular permeability [19]; such a phenomenon has not been observed in CAC, where antithrombin levels either remain normal or remain at the lower end of the reference value range. The main differences regarding the laboratory parameters of the coagulation system in CAC and SIC/DIC are shown in Table 1.

Table 1. Abnormalities in coagulation parameters in patients with CAC and SIC/DIC [4,6,21,22].

Parameter	CAC	SIC/DIC
Platelets ¹	Reduced platelet count is possible although not characteristic	Decreased
D-dimer	Increased	Increased
PT ¹	Prolonged	Prolonged
aPTT	May be longer with worsening of coagulopathy	Prolonged

Table 1. Cont.

Parameter	CAC	SIC/DIC
Fibrinogen ²	Initially increased and then reduced with worsening of coagulopathy	Initially normal and then reduced with worsening of coagulopathy
Antithrombin	Reduced but rarely below the lower limit of normal	Decreased

PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; CAC, COVID-19-associated coagulopathy; SIC, sepsis-induced coagulopathy; DIC, disseminated intravascular coagulation. ¹ ISTH experts recommend D-dimer, prothrombin time and platelet testing in each patient with COVID-19. ² Fibrinogen testing may also be useful.

6. Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism in COVID-19

Already in the early phase of the pandemic, a very high incidence of venous thromboembolism (VTE) incidents was noted in patients with COVID-19, and thrombotic symptoms involved not only the venous side, but also the arterial side. Moreover, in addition to macrovascular complications, COVID-19 appears to be associated with microvascular thrombosis [16]. Enhanced levels of D-dimers and fibrin or fibrinogen degradation products indicate that massive fibrin formation is the essence of coagulopathy in COVID-19 [17]. The fibrinolytic system is closely linked to D-dimers, a degradation product of fibrin. In COVID-19 patients with suspicion of VTE and pulmonary embolism (PE), D-dimer testing plays a key role. Numerous studies have linked elevated D-dimer levels with worse prognosis [21]. Moreover, admission D-dimer testing showing a more than four-fold increase in D-dimer levels may be a useful prognostic marker of in-hospital mortality in patients with COVID-19 [23].

Manzoor et al. [12] suggested that, similar to fibrinogen, a reduction in D-dimer levels correlating with clinical deterioration may indicate the suppression of the fibrinolytic system. However, Tang et al. [4] reported moderately or markedly elevated levels of D-dimer and fibrin degradation products in all patients who died from novel coronavirus pneumonia, which suggests coagulation activation and secondary hyperfibrinolysis in these patients [4]. Bouck et al. [24] assessed differences in plasma coagulation and fibrinolytic potential between patients with COVID-19, critically ill patients with sepsis and healthy donors. Patients with COVID-19 and sepsis had higher levels of fibrinogen, D-dimer and plasmin-antiplasmin complexes than healthy donors. Moreover, COVID-19 patients had higher thrombin generation potential despite anticoagulant prophylaxis, as well as higher endogenous plasmin potential. Moreover, the lag times to plasmin, thrombin and fibrin formation were prolonged with the increasing severity of COVID-19 [24]. Coagulation disorders with systemic microthrombi and increased incidence of VTE were also confirmed by autopsy studies in patients with COVID-19 [12,25,26]. In a systematic review and meta-analysis, Suh et al. [27] assessed the incidence of PE and DVT in patients with COVID-19. The pooled incidence rates of PE and DVT were 16.5% (95% confidence interval (CI), 11.6–22.9) and 14.8% (95% CI, 8.5–24.5), respectively, and exceeded 20% among patients admitted to the intensive care unit [27]. The treatment and prevention of VTE, including PE, in patients with COVID-19 mostly follows the guidelines for patients without COVID-19. According to the Anticoagulation Forum [28] guidelines, standard-dose pharmacologic VTE prophylaxis is recommended in hospitalized patients with COVID-19. In critically ill patients, increased doses of VTE prophylaxis are recommended. For the treatment of confirmed or suspected VTE in patients with COVID-19, the authors suggest using low-molecular-weight heparin over unfractionated heparin whenever possible. In patients with COVID-19 suspected to have a hospital-associated VTE event, 3-month therapeutic anticoagulation is recommended. Thrombolytic therapy in patients with COVID-19 is not recommended, except in those with high-risk PE with hemodynamic compromise [28]. The above recommendations are in agreement with the International Society on Thrombosis and Haemostasis guidance on the recognition and management of coagulopathy in COVID-19 [6]. Adams et al. [29] emphasized that in COVID-19 patients with significantly elevated D-

dimer levels, full anticoagulation appears to provide more benefits. Full-therapeutic-dose anticoagulation is recommended for patients with increased fibrinogen (>8 g/L) or D-dimer (>3.0 µg/mL) levels. This recommendation may be supported by the fact that elevated fibrinogen levels may compromise the efficacy of heparin-based VTE prophylaxis [30]. Practical guidance on VTE prevention and treatment in patients with COVID-19 was also published by the COVID-19 Scientific Forum of the Chamber of Physicians and Dentists (in Polish: Forum Naukowe COVID-19 Naczelnej Izby Lekarskiej). These guidelines are in line with other expert recommendations. As an add-on, they include sections on VTE management at discharge and on home-based treatment. Based on current expert recommendations, an example of a thromboprophylaxis and anticoagulant treatment regimen in adult patients hospitalized due to COVID-19 is shown in Figure 1.

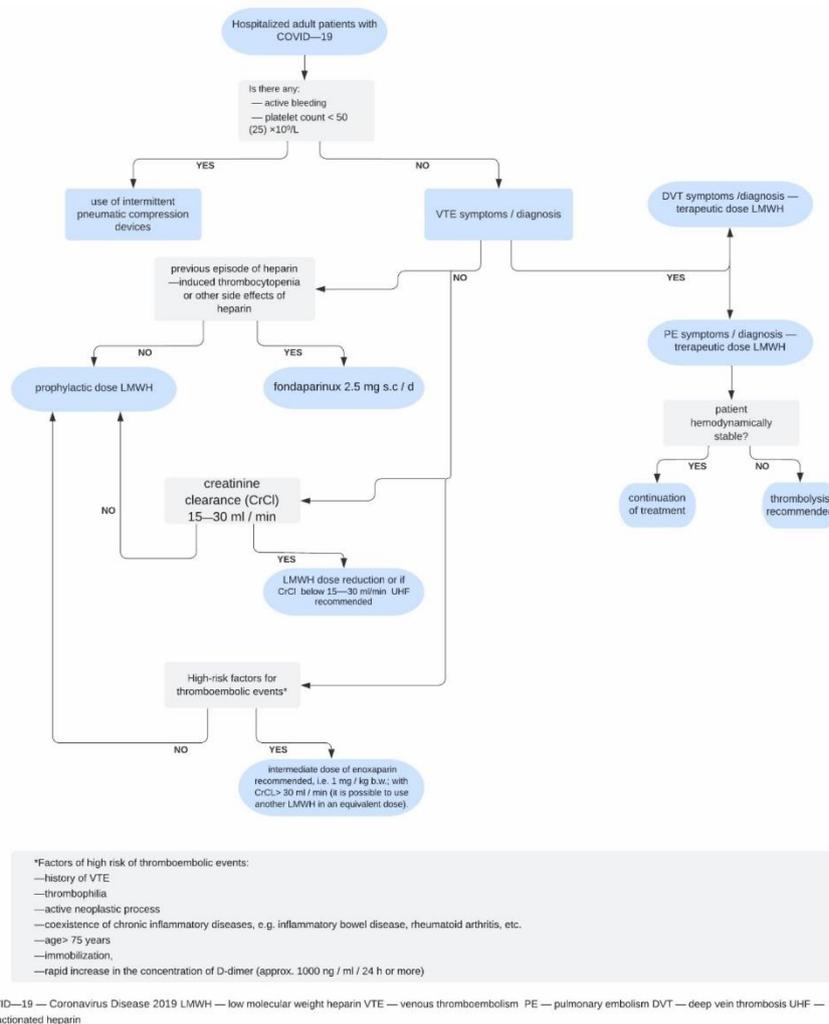


Figure 1. An exemplary algorithm for thromboprophylaxis and anticoagulant treatment in adult patients hospitalized due to COVID-19 based on current expert recommendations.

However, considering the differences in coagulopathy and prothrombotic potential in patients with vs. those without COVID-19, the above guidelines seem to be insufficient. Moreover, it was reported that patients with COVID-19 may develop VTE, including PE, despite heparin-based anticoagulation, including therapeutic-dose heparins [12,13]. This may necessitate updates in the guidelines on the management of this particular patient population. Barrett et al. [31] suggested that in patients with severe COVID-19, therapeutic anticoagulation with unfractionated heparin should be considered, and that antithrombin supplementation may be of utility [31]. In the setting of COVID-19 and related thromboembolic complications, the efficacy of fibrinolytic therapy becomes an important topic. Patients with VTE, including PE, were reported to have impaired fibrinolysis associated with a more compact fibrin structure [32]. Moreover, fibrin accumulation was shown to promote alveolar damage and hyaline membrane formation [33]. Maier et al. [34] assessed differences in fibrinolysis stimulated by tPA by comparing the plasma of patients with COVID-19 on prophylactic heparin therapy with that of healthy donors. The addition of tPA resulted in lower fibrinogen levels ($37.9\% \pm 16.5\%$ vs. $58.9\% \pm 18.3\%$, $p = 0.0035$) and a longer time to lysis (48.8 ± 16.3 min vs. 30.5 ± 15.4 min, $p = 0.0053$) in patients with COVID-19 [34]. Differences in the features of hemostatic disorders in patients with COVID-19 were also confirmed by Blasi et al. [35]. In their study, patients with COVID-19 were shown to have enhanced clot formation and reduced fibrinolytic potential despite heparin therapy. Moreover, the hypercoagulable state is more prominent in more severely ill patients [35]. These findings are in line with other studies. Hammer et al. [36] assessed whole-blood samples from COVID-19 patients to assess coagulation and fibrinolysis. COVID-19 patients showed increased resistance to lysis and a longer lysis time after stimulation with tPA, as compared with controls (maximum lysis: $3.25 \pm 0.56\%$ vs. $6.20 \pm 0.89\%$, $p = 0.0127$; lysis time: 365.7 ± 44.6 vs. 193.2 ± 16.3 s, $p = 0.0014$).

7. Monitoring of Coagulation and Fibrinolysis: Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry

Thromboelastography and rotational thromboelastometry are viscoelastic methods that provide a dynamic picture of clot formation, stabilization and lysis in whole blood. Moreover, they are used for the assessment of fibrinolysis [37,38]. These useful point-of-care tools have an advantage over conventional laboratory testing in that they can rapidly detect changes in coagulation and fibrinolysis [37]. Creel-Bulos et al. [39] assessed patients admitted to the intensive care unit, 44% of whom had impaired fibrinolysis. Pavoni et al. [40] conducted a similar study in critically ill patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. Patients were assessed on admission and at 5 and 10 days. In line with previous research, rotational thromboelastometry confirmed a hypercoagulable state in these patients. Nougier et al. [41] assessed patients with SARS-CoV-2 infection admitted to internal disease and intensive care units. Thromboelastography showed normal thrombin generation capacity despite heparin use. Impaired fibrinolysis was found in all patients. Interesting results about the altered clot structure in COVID-19 patients were provided by Wygrecka et al. The authors compared changes in coagulation activation during the contact phase and fibrinolysis between COVID-19 patients, acute respiratory distress syndrome influenza patients and healthy subjects. The presented data showed that the pathological events described in COVID-19 create an environment that promotes FXII activation, which, combined with high levels of fibrinogen, may contribute to the formation of a compact, lysis-resistant clot in a thrombin-dependent and -independent manner [42].

Salem et al. [43] reported a hypercoagulable state in 30.8% of critically ill patients with COVID-19 despite pharmacologic thromboprophylaxis. All these studies confirm that critically ill patients with COVID-19 are susceptible to hemostatic disorders and hypercoagulability despite antithrombotic treatment. Thromboelastography and rotational thromboelastometry may help to identify patients who may benefit from fibrinolytic therapy in terms of improved clinical status [37].

8. Fibrinolysis in Critically Ill Patients with COVID-19: Yes or No?

Considering that coagulopathy in patients with COVID-19 has different features that have not been fully understood so far, clinicians have made attempts to use different treatment options, including fibrinolysis. Della Bona et al. [14] reported a case series of four patients who developed PE despite heparin use, including during treatment with sodium heparin. In most cases, systemic fibrinolysis with alteplase proved effective. Other authors also reported clinical improvement in critically ill patients with COVID-19 after fibrinolytic therapy [14,44–46]. It is suspected that pulmonary microemboli may contribute to respiratory failure in patients with COVID-19. Therefore, tPA therapy may offer clinical benefits in these patients [45,47], including those with comorbidities [48]. In a retrospective study in critically ill patients with COVID-19, So et al. [26] administered tPA to patients with a suspicion of PE. tPA infusion was associated with an improvement in 49.1% of patients. All-cause mortality in this population was 89.5% [26].

Plasminogen may be another interesting therapeutic agent in the fight against COVID-19. In a study by Della-Morte et al. [49], patients with COVID-19 with low plasminogen levels showed a 12-fold higher risk of mortality than COVID-19 patients with normal or high plasminogen levels (odds ratio, 12.57; 95% CI, 2.46–64.0; $\beta = 2.53$; $p = 0.002$). Wu et al. [50] studied the effect of atomization inhalation with freeze-dried plasminogen in patients with moderate to severe COVID-19. They showed that additional plasminogen may be effective in treating lung lesions and hypoxemia in these patients. The authors concluded that while further studies are needed, this fibrinolytic agent may be an adequate therapeutic option in this population of patients [50].

Consideration of systemic fibrinolysis should always involve a careful risk-to-benefit assessment in terms of possible adverse events. The risk of bleeding in COVID-19 patients was reported at 4.8%, with a slightly higher risk of 7.6% in those with critical disease [33]. Moreover, the initial enthusiasm as to the continuation of fibrinolytic therapy in critically ill patients with COVID-19 was dampened by the results of a randomized clinical trial in patients receiving thrombolytic therapy. Based on preliminary findings, thrombolytic therapy does not improve oxygenation in these patients. Moreover, major bleeding was reported in 10.2% of patients within 7 days of the infusion of recombinant tPA, while concomitant anticoagulation and tPA resulted in a higher risk of bleeding (in 5 of 6 patients with major bleeding) [51]. On the other hand, coagulopathy in critically ill patients with COVID-19 has prothrombotic potential. A large, multicenter, randomized controlled trial showed that the combination of tPA bolus and heparin is safe in COVID-19 patients with severe respiratory failure. None of the patients experienced major bleeding, including intracranial bleeding, although the authors noted that this might have been due to the careful patient selection [52].

Thus, based on current knowledge, it is difficult to conclusively answer the question of whether the routine use of fibrinolysis in COVID-19 patients with a severe course and/or with coexisting pulmonary embolism in hemodynamically stable patients is warranted.

Nevertheless, the distinct features of coagulopathy in this patient population have been well described. It is possible that the point-of-care testing with thromboelastography and rotational thromboelastometry could be helpful in selecting candidates for fibrinolytic therapy. Although the general vaccination program and virus evolution have changed the dynamics of the pandemic, the large discrepancies in the current literature necessitate further research to clarify treatment recommendations for patients with severe COVID-19.

9. Study Limitations

The lack of adequate control groups for retrospective studies is a major limitation of this review.

Author Contributions: Conceptualization, Z.S. and J.S.; methodology, P.Z. and K.K.-W.; resources, I.O.; writing—original draft preparation, P.Z., I.O. and K.K.-W.; writing—review and editing, Z.S. and J.S.; visualization, P.Z.; supervision, J.S.; project administration J.S. and Z.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: Language and editorial assistance was provided by Proper Medical Writing, Warsaw, Poland.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Koenig, W. Fibrinogen and coronary risk. *Curr. Cardiol. Rep.* **1999**, *1*, 112–118. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pieters, M.; Ferreira, M.; de Maat, M.P.M.; Ricci, C. Biomarker association with cardiovascular disease and mortality—The role of fibrinogen. A report from the NHANES study. *Thromb. Res.* **2021**, *198*, 182–189. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Meizoso, J.P.; Moore, H.B.; Moore, E.E. Fibrinolysis Shutdown in COVID-19: Clinical Manifestations, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Implications. *J. Am. Coll. Surg.* **2021**, *232*, 995–1003. [\[CrossRef\]](#)
- Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 844–847. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Li, Q.; Cao, Y.; Chen, L.; Wu, D.; Yu, J.; Wang, H.; He, W.; Chen, L.; Dong, F.; Chen, W.; et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia* **2020**, *34*, 2163–2172. [\[CrossRef\]](#)
- Thachil, J.; Tang, N.; Gando, S.; Falanga, A.; Cattaneo, M.; Levi, M.; Clark, C.; Iba, T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1023–1026. [\[CrossRef\]](#)
- Kanjji, R.; Gue, Y.X.; Memtsas, V.; Gorog, D.A. Fibrinolysis in Platelet Thrombi. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 5135. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bachler, M.; Bösch, J.; Stürzel, D.P.; Hell, T.; Giebl, A.; Ströhle, M.; Klein, S.J.; Schäfer, V.; Lehner, G.F.; Joannidis, M.; et al. Impaired fibrinolysis in critically ill COVID-19 patients. *Br. J. Anaesth.* **2021**, *126*, 590–598. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Boknäs, N.; Laine, C.; Hillarp, A.; Macwan, A.S.; Gustafsson, K.M.; Lindahl, T.L.; Holmström, M. Associations between hemostatic markers and mortality in COVID-19—Compounding effects of D-dimer, antithrombin and PAP complex. *Thromb. Res.* **2022**, *213*, 97–104. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Whyte, C.S.; Morrow, G.B.; Mitchell, J.L.; Chowdary, P.; Mutch, N.J. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1548–1555. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Coccheri, S. COVID-19: The crucial role of blood coagulation and fibrinolysis. *Intern. Emerg. Med.* **2020**, *15*, 1369–1373. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Manzoor, D.; Bui, C.; Makhoul, E.; Luthringer, D.; Marchevsky, A.; Volod, O. Improvement in plasma D-dimer level in severe SARS-CoV-2 infection can be an indicator of fibrinolysis suppression: Case reports. *Medicine* **2021**, *100*, e25255. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Ji, H.L.; Zhao, R.; Matalon, S.; Matthay, M.A. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol. Rev.* **2020**, *100*, 1065–1075. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Della Bona, R.; Valbusa, A.; La Malfa, G.; Giacobbe, D.R.; Ameri, P.; Patroniti, N.; Robba, C.; Gilad, V.; Insoresi, A.; Bassetti, M.; et al. Systemic fibrinolysis for acute pulmonary embolism complicating acute respiratory distress syndrome in severe COVID-19: A case series. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* **2021**, *7*, 78–80. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Medcalf, R.L.; Keragala, C.B.; Myles, P.S. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2118–2122. [\[CrossRef\]](#)
- Lorini, F.L.; Di Matteo, M.; Gritti, P.; Grazioli, L.; Benigni, A.; Zacchetti, L.; Bianchi, I.; Fabretti, F.; Longhi, L. Coagulopathy and COVID-19. *Eur. Heart J. Suppl.* **2021**, *23*, E95–E98. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Iba, T.; Levy, J.H.; Levi, M.; Thachil, J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2103–2109. [\[CrossRef\]](#)
- Ripa, M.; Galli, L.; Poli, A.; Oltolini, C.; Spagnuolo, V.; Mastrangelo, A.; Muccini, C.; Monti, G.; De Luca, G.; Landoni, G.; et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: Incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.* **2021**, *27*, 451–457. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Iba, T.; Levy, J.H. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology* **2020**, *132*, 1238–1245. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Iba, T.; Levy, J.H.; Connors, J.M.; Warkentin, T.E.; Thachil, J.; Levi, M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care* **2020**, *24*, 360. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Li, Y.; Zhao, K.; Wei, H.; Chen, W.; Wang, W.; Jia, L.; Liu, Q.; Zhang, J.; Shan, T.; Peng, Z.; et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br. J. Haematol.* **2020**, *190*, e24–e27. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

22. Lippi, G.; Plebani, M.; Henry, B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* **2020**, *506*, 145–148. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Düz, M.E.; Balci, A.; Menekşe, E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberk Toraks* **2020**, *68*, 353–360. [\[CrossRef\]](#)
24. Bouck, E.G.; Denorme, F.; Holle, L.A.; Middelton, E.A.; Blair, A.M.; de Laat, B.; Schiffman, J.D.; Yost, C.C.; Rondina, M.T.; Wolberg, A.S.; et al. COVID-19 and Sepsis Are Associated With Different Abnormalities in Plasma Procoagulant and Fibrinolytic Activity. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2021**, *41*, 401–414. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Lobastov, K.; Porembskaya, O.; Tsaplin, S.; Schastlivtsev, I.; Saiganov, O. Thrombosis of pulmonary vasculature despite anticoagulation and thrombolysis: The findings from seven autopsies. *Thromb. Updat.* **2020**, *1*, 100017. [\[CrossRef\]](#)
26. So, M.; Steiger, D.J.; Takahashi, M.; Egorova, N.N.; Kuno, T. The characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 who received systemic thrombolysis for presumed pulmonary embolism: An observational study. *J. Thromb. Thrombolysis* **2021**, *52*, 1061–1067. [\[CrossRef\]](#)
27. Suh, Y.J.; Hong, H.; Ohana, M.; Bompard, F.; Revel, M.P.; Valle, C.; Gervaise, A.; Poissy, J.; Susen, S.; Hékimian, G.; et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* **2021**, *298*, E70–E80. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Barnes, G.D.; Burnett, A.; Allen, A.; Blumenstein, M.; Clark, N.P.; Cuker, A.; Dager, W.E.; Deitelzweig, S.B.; Ellsworth, S.; Garcia, D.; et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: Interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J. Thromb. Thrombolysis* **2020**, *50*, 72–81. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Adams, E.; Broce, M.; Mousa, A. Proposed Algorithm for Treatment of Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *Ann. Vasc. Surg.* **2021**, *70*, 282–285. [\[CrossRef\]](#)
30. Harr, J.N.; Moore, E.E.; Chin, T.L.; Ghasabyan, A.; Gonzalez, E.; Wohlaue, M.V.; Sauaia, A.; Banerjee, A.; Silliman, C.C. Postinjury hyperfibrinogenemia compromises efficacy of heparin-based venous thromboembolism prophylaxis. *Shock* **2014**, *41*, 33–39. [\[CrossRef\]](#)
31. Barrett, C.D.; Moore, H.B.; Yaffe, M.B.; Moore, E.E. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2060–2063. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Undas, A.; Natarska, J. Improving fibrinolysis in venous thromboembolism: Impact of fibrin structure. *Expert Rev. Hematol.* **2019**, *12*, 597–607. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Zuo, Y.; Warnock, M.; Harbaugh, A.; Yalavarthi, S.; Gockman, K.; Zuo, M.; Madison, J.A.; Knight, J.S.; Kanthi, Y.; Lawrence, D.A. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1580. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Maier, C.L.; Sarker, T.; Szlam, F.; Sniecinski, R.M. COVID-19 patient plasma demonstrates resistance to tPA-induced fibrinolysis as measured by thromboelastography. *J. Thromb. Thrombolysis* **2021**, *52*, 766–771. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Blasi, A.; von Meijenfeldt, F.A.; Adelmeijer, J.; Calvo, A.; Ibañez, C.; Perdomo, J.; Reverter, J.C.; Lisman, T. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2646–2653. [\[CrossRef\]](#)
36. Hammer, S.; Häberle, H.; Schlensak, C.; Bitzer, M.; Malek, N.P.; Handgretinger, R.; Lang, P.; Hörber, S.; Peter, A.; Martus, P.; et al. Severe SARS-CoV-2 Infection Inhibits Fibrinolysis Leading to Changes in Viscoelastic Properties of Blood Clot: A Descriptive Study of Fibrinolysis in COVID-19. *Thromb. Haemost.* **2021**, *121*, 1417–1426. [\[CrossRef\]](#)
37. Korpallová, B.; Samoš, M.; Bolek, T.; Škorňová, I.; Kovář, F.; Kubisz, P.; Staško, J.; Mokáň, M. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2018**, *24*, 1199–1207. [\[CrossRef\]](#)
38. Schmidt, A.E.; Israel, A.K.; Refaai, M.A. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *Am. J. Clin. Pathol.* **2019**, *152*, 407–422. [\[CrossRef\]](#)
39. Creel-Bulos, C.; Sniecinski, R. Fibrinolysis Shutdown and Thrombosis in a COVID-19 ICU. *Shock* **2021**, *55*, 845–846. [\[CrossRef\]](#)
40. Pavoni, V.; Ganesello, L.; Pazzi, M.; Stera, C.; Meconi, T.; Frigieri, F.C. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J. Thromb. Thrombolysis* **2020**, *50*, 281–286. [\[CrossRef\]](#)
41. Nougier, C.; Benoit, R.; Simon, M.; Desmurs-Clavel, H.; Marcotte, G.; Argaud, L.; David, J.S.; Bonnet, A.; Negrier, C.; Dargaud, Y. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-CoV-2 associated thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2215–2219. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Wygrecka, M.; Bimhuber, A.; Seeliger, B.; Michalick, L.; Pak, O.; Schultz, A.S.; Schramm, F.; Zacharias, M.; Gorkiewicz, G.; David, S.; et al. Altered fibrin clot structure and dysregulated fibrinolysis contribute to thrombosis risk in severe COVID-19. *Blood Adv.* **2022**, *6*, 1074–1087. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Salem, N.; Atallah, B.; El Nekidy, W.S.; Sadik, Z.G.; Park, W.M.; Mallat, J. Thromboelastography findings in critically ill COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis* **2021**, *51*, 961–965. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Barrett, C.D.; Moore, H.B.; Moore, E.E.; Benjamin Christie, D., 3rd; Orfanos, S.; Anez-Bustillos, L.; Jhunjunwala, R.; Hussain, S.; Shaefi, S.; Wang, J.; et al. Multicenter Study of tissue plasminogen activator (alteplase) use in COVID-19 severe respiratory failure (MUST COVID): A retrospective cohort study. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* **2022**, *6*, e12669. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Ghia, S.; Bhatt, H.; Lazar, M. Role of Tissue Plasminogen Activator for Diffuse Pulmonary Microemboli in Coronavirus Disease 2019 Patient. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **2021**, *35*, 2137–2139. [\[CrossRef\]](#)

46. Wang, J.; Hajizadeh, N.; Moore, E.E.; McIntyre, R.C.; Moore, P.K.; Veress, L.A.; Yaffe, M.B.; Moore, H.B.; Barrett, C.D. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1752–1755. [CrossRef]
47. Poor, H.D.; Ventetuolo, C.E.; Tolbert, T.; Chun, G.; Serrao, G.; Zeidman, A.; Dangayach, N.S.; Olin, J.; Kohli-Seth, R.; Powell, C.A. COVID-19 Critical Illness Pathophysiology Driven by Diffuse Pulmonary Thrombi and Pulmonary Endothelial Dysfunction Responsive to Thrombolysis. *Clin. Transl. Med.* **2020**, *10*, e44. [CrossRef]
48. Sehgal, T.; Gupta, N.; Kohli, S.; Khurana, A.; Dass, J.; Diwan, S.; Mahendran, A.J.; Khan, M.; Aggarwal, M.; Subramanian, A. A Prospective Study of Specialized Coagulation Parameters in Admitted COVID-19 Patients and Their Correlation With Acute Respiratory Distress Syndrome and Outcome. *Cureus* **2021**, *13*, e17463. [CrossRef]
49. Della-Morte, D.; Pacifici, F.; Ricordi, C.; Massoud, R.; Rovella, V.; Proietti, S.; Iozzo, M.; Lauro, D.; Bernardini, S.; Bonassi, S.; et al. Low level of plasminogen increases risk for mortality in COVID-19 patients. *Cell Death Dis.* **2021**, *12*, 773. [CrossRef]
50. Wu, Y.; Wang, T.; Guo, C.; Zhang, D.; Ge, X.; Huang, Z.; Zhou, X.; Li, Y.; Peng, Q.; Li, J. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19. *QJM Int. J. Med.* **2020**, *113*, 539–545. [CrossRef]
51. Available online: <https://nil.org.pl/aktualnosci/5395-tromboprofilaktyka-i-leczenie-przeciwkrzepliwe-u-doroslych-chorych-hospitalizowanych-z-powodu-covid-19> (accessed on 24 March 2021).
52. Rashidi, F.; Barco, S.; Rezaeifar, P.; Sadeghipour, P.; Ghodrati, S.; Bakhshandeh, H.; Mousavi-Aghdas, S.A.; Sadeghi, A.; Sharifi, A.; Valizadeh, H.; et al. Tissue plasminogen activator for the treatment of adults with critical COVID-19: A pilot randomized clinical trial. *Thromb. Res.* **2022**, *216*, 125–128. [CrossRef] [PubMed]

Praca II – „*COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022*”

COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022

Patrycja Zająć¹, Karol Kaziród-Wolski², Janusz Sielski², Magdalena Wolska³, Krzysztof Piotr Malinowski⁴, Zbigniew Siudak²

¹Rheumatology Department of the Province Hospital, Końskie, Poland

²Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

³Outpatient Treatment Facility "CenterMed", Kielce, Poland

⁴Department of Bioinformatics and Telemedicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Adv Interv Cardiol 2023; 19, 2 (72): 119–126
DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2023.127893>

Abstract

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) exacerbates intravascular thrombosis that occurs in the coronary artery in ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Aim: To analyze the impact of COVID-19 on the application and effect of thrombectomy in STEMI patients.

Material and methods: 29915 STEMI patients were analyzed, of whom 3139 (10.5%) underwent thrombectomy. COVID-19 (+) was reported in 311 (10.8%). The clinical characteristics and management of STEMI in COVID-19 (+) and COVID-19 (–) patients were compared. A multivariable logistic regression analysis was performed in search of factors influencing thrombectomy.

Results: COVID-19 (+) patients had higher Killip class (IV class; $n = 33$ (12.31%) vs. $n = 138$ (5.84%); $p < 0.0001$) and cardiac arrest at baseline was more frequent in this group ($n = 25$ (8.04%) vs. $n = 137$ (4.84%); $p = 0.016$). Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 3 after percutaneous coronary intervention was less frequent ($n = 248$ (80.52%) vs. $n = 2388$ (87.19%); $p = 0.001$) in the COVID-19 (–) group. Periprocedural mortality was similar in both groups ($n = 28$ (0.99%) vs. $n = 4$ (1.29%); $p = 0.622$). In multivariable regression analysis COVID-19 increased the risk of thrombectomy (OR = 1.23; 97.5% CI: 1.05–1.43; $p = 0.001$).

Conclusions: STEMI patients undergoing aspiration thrombectomy who were COVID-19 (+) were more likely to be in a severe clinical condition (higher Killip class, more frequent cardiac arrest before the procedure) than COVID-19 (–) patients. Despite more intensive antiplatelet and anticoagulant treatment, PCI procedures were less likely to result in an optimal TIMI 3 effect. COVID-19 is an independent strong predictor of patient qualification for aspiration thrombectomy in STEMI.

Key words: thrombectomy, percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome, COVID-19, myocardial infarction, coronary thrombosis.

Summary

The authors found that coronary thrombosis in patients undergoing thrombectomy because of ST-elevation myocardial infarction with concomitant COVID-19 is more severe. In these patients percutaneous coronary intervention less frequently ends in an optimal result. COVID-19 is an independent and strong predictor of patient qualification for aspiration thrombectomy in ST-elevation myocardial infarction.

Introduction

Initially, with SARS-CoV-2 coronavirus infections, the main focus was placed on the infectious symptoms and the pulmonary complications that could eventually lead to pro-

gression of respiratory failure and, in many cases, inevitably lead to the patient's death. It was quickly recognized that infection with the new coronavirus could generate symptoms from other systems, likely due to the prevalence of the receptor by which the virus enters the host cell. One of

Corresponding author:

Karol Kaziród-Wolski MD, PhD, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland, phone: +48 41 36 71 493, e-mail: karol.kazirod-wolski@ujk.edu.pl

Received: 28.12.2022, accepted: 6.03.2023.

the first observations made was the effect of infection on the coagulation system. It was reported that patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) had an increased incidence of complications such as ischemic stroke, pulmonary embolism and acute coronary syndromes [1–3]. It has not been fully clarified what leads to the procoagulant state in COVID-19. Most likely, there are complex mechanisms between the innate immune response, coagulation and fibrinolysis pathways and vascular endothelial damage, as well as individual variables including mutations of factor V Leiden and prothrombin G20201A [4, 5]. The pathology observed in the course of COVID-19 in a mouse model was similar to that observed in patients with severe COVID-19, with evidence of diffuse bronchoalveolar injury with edema, fibrin deposits, leukocyte infiltration and pneumocyte hypertrophy [4]. Also there are significant histopathological changes in the accumulation of T lymphocytes (CD4-CD8 located around blood vessels are visible in the post-mortem examination of COVID-19 patients) [6]. The impact of disruptions of the fibrinolysis system in the course of COVID-19 infection may play a significant role not only in terms of cardiac diseases. The importance of this system and its disorders in the course of infection is also confirmed by the observations of other specialists. A complication that can be observed in patients with severe COVID-19 is pulmonary fibrosis, in which the formation of fibrin in the intraalveolar compartment and proteases of the coagulation system and plasminogen activation (plasminergic) system play an important role, which respectively create and break down fibrin [7]. In a study of the effect of drugs on pulmonary fibrosis in mice, lower fibrinogen levels and higher levels of tPA, the main intravascular activator of fibrinolysis, were found in the treatment group, which correlated with inhibition of fibrosis progression in mice [8]. Experts suggest that therapy to reduce fibrotic lesions used in the early stages of SARS-CoV-2 infection may have significant benefits [9].

It seems that the procoagulant potential in the course of SARS-CoV-2 virus infection may be enhanced in the course of acute coronary syndrome (ACS), where coagulation also occurs. As a result, this additive effect may lead to a more severe course and be associated with a higher risk of death [10, 11].

Aim

The aim of the study is to determine whether and how COVID-19 affects the clinical parameters of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients undergoing aspiration thrombectomy during percutaneous coronary intervention (PCI) as well as the application and effect of thrombectomy in STEMI patients.

Material and methods

In order to determine the most important factors that, due to the enhanced clotting potential of SARS-

CoV2 coronavirus infection, may have affected thrombus formation in the coronary vessel, as well as whether COVID-19 infection alone affected the frequency of aspiration thrombectomy, we analyzed patients with STEMI, based on the National Registry of Invasive Cardiology Procedures (ORPKI) [10].

The study group consisted of patients undergoing invasive treatment for STEMI from March 4, 2020, when the first COVID-19 infection was confirmed in Poland, until March 4, 2022.

The group of patients collected for analysis, namely those who qualified for treatment of STEMI and were registered in ORPKI, included 29915 patients, of whom 3139 underwent aspiration thrombectomy. This group consisted of 2828 COVID-19 negative patients and 311 patients who were diagnosed with COVID-19. The antigen tests were used to confirm positive cases, either in the ambulance or at the destination hospital. Due to the need to adhere to time standards, there was no waiting for PCR test results. Patients with suspected COVID-19 (as recommended for triage by the National Institute of Public Health and the Ministry of Health) were treated as potentially COVID-19 (+). A diagnosis of COVID-19 was always available before any interventional procedure (angiography or percutaneous coronary intervention) and was recorded in the ORPKI online database. Swabs for molecular RT-PCR were always collected before the procedure. The study included cases of patients who underwent primary PCI; rescue and facilitated PCI were excluded. The time from symptoms onset to PCI was less than 24 h.

We carried out a pooled analysis of factors predisposing to aspiration thrombectomy in STEMI patients undergoing invasive treatment. The mentioned patients received acetylsalicylic acid (ASA), P2Y12 or anticoagulation during PCI, which was included in the ORPKI registry; the remaining patients received the drugs earlier, which was not shown in the ORPKI registry. The ORPKI registry does not provide specific information about thrombolysis during PCI. Data on thrombus burden grades were not collected as part of the ORPKI registry. Chronic kidney disease was defined in compliance with the recommendations as the presence of an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60 ml/min/1.73 m². Two groups of patients were compared: patients with STEMI but without confirmed infection (COVID-19(-)) and patients with STEMI with confirmed infection (COVID-19(+)). We carried out multivariable regression analysis of clinical, prehospital and pharmacological factors to the endpoint of aspiration thrombectomy. The authors selected variables with a potential impact on the course of PCI; these were mainly clinical parameters. Patients qualified for invasive treatment signed informed consent forms in accordance with the recommendations of the 1964 Declaration of Helsinki. As we used anonymous data from the ORPKI database, the study did not require approval from the Bioethics Committee.

Statistical analysis

Nominal variables were presented as counts and percentages, whereas continuous variables were presented as means with standard deviation as well as median with the first and the third quartiles. Normality was assessed by Shapiro-Wilk test. Equality of variances was assessed using Levene's test. Differences between two groups were compared using Student's or Welch's *t* test depending on the equality of variances for normally distributed variables. The Mann-Whitney *U* test was used for non-normally distributed continuous variables. Comparison of nominal variables between analyzed groups was performed using the Pearson χ^2 test or Fisher's exact test. Multivariable logistic regression models were used to estimate odds ratios with 95% confidence intervals and *p*-values. A *p*-value of less than 0.05 was considered significant. No missing data imputation was performed. All available data were analyzed. The final model was run on all cases. The outcome was thrombectomy and exposure was COVID-19. Predictors were age, gender, weight, diabetes, previous myocardial infarction (MI), previous PCI, previous coronary artery bypass grafting (CABG), smoking status, psoriasis, arterial hypertension, kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Killip class at admission and cardiac arrest at baseline. Effect modifiers were advanced forms of coronary artery disease (stenosis of left main coronary artery (LMCA), multivessel disease with or without stenosis of LMCA). Confounders were time from pain to first medical contact (FMC) and time from FMC to angiography. All statistical calculations were performed with R version 4.1.3 (R Core Team, Vienna, Austria, 2022).

Results

Among 29915 patients with STEMI included in the study 3139 underwent aspiration thrombectomy. 2828 patients were COVID-19 (-) and 311 patients were COVID-19 (+).

Patients' distribution is presented in Figure 1. Baseline characteristics of clinical factors showed that patients with STEMI and concomitant COVID-19 who had undergone aspiration thrombectomy were in a higher Killip class (class IV; *n* = 33 (12.31%) vs. *n* = 138 (5.84%); *p* < 0.0001), more frequently had chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (*n* = 66 (2.33%) vs. *n* = 16 (5.14%); *p* = 0.003), chronic total occlusion (CTO) (*n* = 63 (2.23%) vs. *n* = 13 (4.18%); *p* = 0.034), had higher weight (*n* = 82 (73; 95) vs. *n* = 85 (77; 95); *p* = 0.026) and longer time from first contact to inflation or angiogram in minutes (75 (55; 120) vs. 90 (58.5; 142.5); *p* < 0.001) as well as being more likely to experience out-of-hospital cardiac arrest (*n* = 137 (4.84%) vs. *n* = 25 (8.04%); *p* = 0.016) (Table I). Patients with STEMI and concomitant COVID-19 who underwent aspiration thrombectomy during PCI more often received unfractionated heparin (UFH)

(*n* = 2295 (81.15%) vs. *n* = 268 (86.17%); *p* = 0.03), acetylsalicylic acid (*n* = 908 (32.11%) vs. *n* = 124 (39.87%); *p* = 0.006), clopidogrel (*n* = 370 (13.08%) vs. *n* = 50 (16.08%); *p* = 0.001) and ticagrelor (*n* = 843 (29.81%) vs. *n* = 119 (38.26%); *p* = 0.001) as well as bivalirudin (*n* = 20 (0.71%) vs. 6 (1.93%); *p* = 0.024). Total radiation dose was higher in COVID-19 patients (551 (315; 938) vs. 621 (376.5; 1130.5); *p* < 0.001) and these patients required thrombolysis during PCI more often (*n* = 24 (0.85%) vs. *n* = 9 (2.89%); *p* < 0.001). Post-PCI Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow was obtained less frequently (*n* = 2388 (87.19%) vs. *n* = 248 (80.52%); *p* < 0.001) (Table II). Multivariable regression analysis showed that independent predictors of thrombectomy were Killip class IV (OR = 2.06 (1.66–2.55); *p* < 0.001), COVID-19 (OR = 1.23 (1.05–1.43); *p* = 0.001), active smoking status (OR = 1.18 (1.07–1.31); *p* = 0.001), male gender (OR = 1.13 (1.01–1.27); *p* = 0.032), age (OR = 0.99 (0.98–0.99); *p* < 0.001), weight (OR = 1.01 (1.002–1.008); *p* = 0.003), multivessel disease with left main coronary artery (OR = 0.81 (0.74–0.89); *p* < 0.001) or without LMCA stenosis (OR = 0.63 (0.51–0.77); *p* < 0.001) and time from first medical contact to angiography (OR = 0.99 (0.9987–0.9996); *p* = 0.001) (Table III). Factors affecting qualification for thrombectomy are also shown in Figure 2.

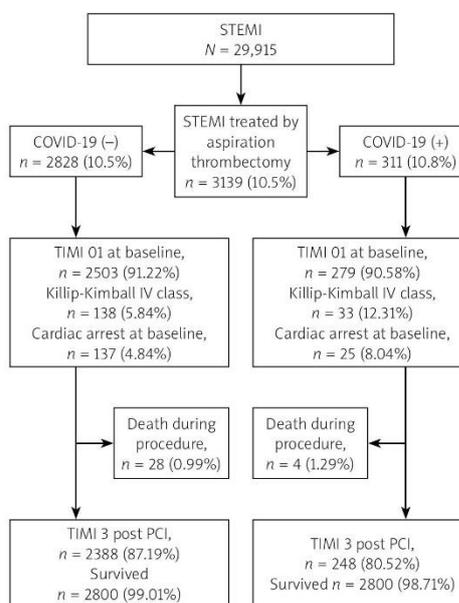


Figure 1. Distribution of patients with STEMI treated by aspiration thrombectomy
 COVID-19 – coronavirus disease 2019, PCI – percutaneous coronary intervention, STEMI – ST-elevation myocardial infarction, TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Table I. Baseline characteristics of clinical factors in STEMI patients (*n* = 29915) undergoing aspiration thrombectomy during PCI

Aspiration thrombectomy	Total (<i>n</i> = 3139; 10.5%)	COVID-19 (-) (<i>n</i> = 2828; 10.5%)	COVID-19 (+) (<i>n</i> = 311; 10.8%)	<i>P</i> -value
Age [years]	64 (56; 71)	64 (56; 71)	64 (55; 71)	0.555
Gender, male	2311 (73.76%)	2068 (73.26%)	243 (78.39%)	0.051
Weight [kg]	82 (74; 95)	82 (73; 95)	85 (77; 95)	0.026
Diabetes, <i>n</i> (%)	511 (16.28)	452 (15.98)	59 (18.97)	0.195
Previous stroke, <i>n</i> (%)	82 (2.61)	75 (2.65)	7 (2.25)	0.674
Previous MI, <i>n</i> (%)	387 (12.33)	342 (12.09)	45 (14.47)	0.226
Previous PCI, <i>n</i> (%)	380 (12.11)	337 (11.92)	43 (13.83)	0.327
Previous CABG, <i>n</i> (%)	58 (1.85)	48 (1.70)	10 (3.22)	0.059
Smoking status, <i>n</i> (%)	1157 (36.86)	1054 (37.27)	103 (33.12)	0.15
Psoriasis, <i>n</i> (%)	13 (0.41)	12 (0.42)	1 (0.32)	0.79
Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	1802 (57.41)	1618 (57.21)	184 (59.16)	0.509
COPD, <i>n</i> (%)	82 (2.61)	66 (2.33)	16 (5.14)	0.003
Killip class:				
I	2107 (80.05%)	1923 (81.35%)	184 (68.66%)	< 0.0001
II	272 (10.33%)	241 (10.19%)	31 (11.57%)	
III	82 (3.12%)	62 (2.62%)	20 (7.46%)	
IV	171 (6.50%)	138 (5.84%)	33 (12.31%)	
Cardiac arrest at baseline, <i>n</i> (%)	162 (5.16)	137 (4.84)	25 (8.04)	0.016
Time from pain to first contact [min]	120 (60; 360)	120 (60; 360)	120 (60; 480)	0.733
Time from pain to inflation or angiogram [min]	220 (135; 530)	220 (135; 504.5)	250 (135; 805.5)	0.05
Time from first contact to inflation or angiogram [min]	75 (55; 120)	75 (55; 120)	90 (58.5; 142.5)	< 0.001
Angiography result:				
1-vessel	1559 (49.67%)	1403 (49.61%)	156 (50.16%)	0.979
Multivessel	1418 (45.17%)	1278 (45.19%)	140 (45.02%)	
Multivessel + LMCA	154 (4.91%)	140 (4.95%)	14 (4.50%)	
LMCA	8 (0.25%)	7 (0.25%)	1 (0.32%)	
CTO, <i>n</i> (%)	76 (2.42)	63 (2.23)	13 (4.18)	0.034

CABG – coronary artery bypass grafting, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19 – coronavirus disease 2019, CTO – chronic total occlusion, LMCA – left main coronary artery, MI – myocardial infarction, PCI – percutaneous coronary intervention, STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

Discussion

In the course of COVID-19 infection, an increased incidence of thromboembolic complications was very quickly noted, and disorders of the hemostasis system became distinguished from the previously known coagulopathy, which was referred to as COVID-19-associated coagulopathy (CAC). Equally quickly, a different course of STEMI in the course of SARS-CoV2 infection began to be observed. It was found that some of the infected patients undergoing invasive examination did not have an identifiable coronary lesion [12], and the occurrence of non-obstructive coronary artery disease was significantly more frequently observed in COVID-19 STEMI than in the control group (13% vs. 1%, *p* = 0.03) [13]. In addition, there have been reports that this problem occurred with an increased frequency in women (1/3 of women vs. 1/5 of men) [14]. Information is available in the literature on cases of patients who developed coronary artery embolism during COVID-19 infection. During angiography, thrombectomy

was performed, and due to the absence of a coronary lesion, stent implantation was abandoned, and then anticoagulant therapy was continued with a satisfactory effect [15]. Similar clinical cases have also been reported by other authors [16]. The angiographic image in the form of extensive and multivessel thrombosis, regardless of the presence of atherosclerotic plaques, poses a new therapeutic challenge and may be associated with an increase in the incidence of stent thrombosis [17], which in in-hospital settings may increase up to five times [18]. In a large multicenter, retrospective study in patients with COVID-19 and STEMI disease, the percentage of stent thrombosis in patients undergoing PCI treatment was estimated to be 21% vs. 1% compared to the control group [19]. Interesting conclusions were provided by the study of Cornelissen *et al.*, who assessed the inflammatory potential and thrombogenicity of different stents using the blood of healthy volunteers, enriched with high levels of IL-6 and TNF- α to simulate a cytokine storm, similar to that occurring in the course of COVID-19. The study indi-

Table II. Descriptive characteristics of procedural factors in STEMI patients undergoing aspiration thrombectomy during PCI

Aspiration thrombectomy	Total (n = 3139; 10.5%)	COVID-19 (-) (n = 2828; 10.5%)	COVID-19 (+) (n = 311; 10.8%)	P-value
Infarct-related artery:				
LMCA	53 (1.69%)	48 (1.70%)	5 (1.61%)	0.907
LAD	1245 (39.66%)	1108 (39.18%)	137 (44.05%)	0.096
Cx	298 (9.49%)	268 (9.48%)	30 (9.65%)	0.923
RCA	1481 (47.18%)	1345 (47.56%)	136 (43.73%)	0.199
LIMA-LAD	3 (0.10%)	2 (0.07%)	1 (0.32%)	0.269
SVG	36 (1.15%)	31 (1.10%)	5 (1.61%)	0.421
Number of implanted stents:				
0	341 (10.86%)	306 (10.82%)	35 (11.25%)	0.94
1	2400 (76.46%)	2160 (76.38%)	240 (77.17%)	
2	342 (10.90%)	310 (10.96%)	32 (10.29%)	
3	54 (1.72%)	50 (1.77%)	4 (1.29%)	
4	2 (0.06%)	2 (0.07%)	0 (0.00%)	
TIMI 01 at baseline, n (%)	2782 (91.15%)	2503 (91.22%)	279 (90.58%)	0.711
Post-PCI TIMI 3, n (%)	2636 (86.51%)	2388 (87.19%)	248 (80.52%)	0.001
Total amount of contrast used during procedure [ccm]	150 (120; 200)	150 (120; 200)	150 (120; 200)	0.682
Total radiation dose during procedure [mGy]	558 (321; 959.25)	551 (315; 938)	621 (376.5; 1130.5)	< 0.001
Death during procedure, n (%)	32 (1.02%)	28 (0.99%)	4 (1.29%)	0.622
No reflow, n (%)	111 (3.54%)	95 (3.36%)	16 (5.14%)	0.107
Cardiac arrest during PCI, n (%)	48 (1.53%)	42 (1.49%)	6 (1.93%)	0.545
GPI IIb/IIIa, n (%)	1635 (52.09%)	1472 (52.05%)	163 (52.41%)	0.9
ASA during PCI, n (%)	1032 (32.88%)	908 (32.11%)	124 (39.87%)	0.006
UFH during PCI, n (%)	2563 (81.65%)	2295 (81.15%)	268 (86.17%)	0.03
LMWH during PCI, n (%)	9 (0.29%)	7 (0.25%)	2 (0.64%)	0.216
Thrombolysis during PCI, n (%)	33 (1.05%)	24 (0.85%)	9 (2.89%)	< 0.001
Bivalirudin during PCI, n (%)	26 (0.83%)	20 (0.71%)	6 (1.93%)	0.024
P2Y12 during PCI:				
None	1708 (54.41%)	1568 (55.45%)	140 (45.02%)	0.001
Clopidogrel	420 (13.38%)	370 (13.08%)	50 (16.08%)	
Prasugrel	49 (1.56%)	47 (1.66%)	2 (0.64%)	
Ticagrelor	962 (30.65%)	843 (29.81%)	119 (38.26%)	

ASA – acetylsalicylic acid, Cx – critical stenosis of circumflex artery, COVID-19 – coronavirus disease 2019, GPI IIb/IIIa – IIb/IIIa glycoprotein inhibitor, LAD – critical stenosis of left anterior descending artery, LIMA-LAD – critical stenosis of left internal mammary artery – left anterior descending bypass, LMCA – critical stenosis of left main coronary artery, LMWH – low molecular weight heparin, PCI – percutaneous coronary intervention, RCA – critical stenosis of right coronary artery, STEMI – ST-elevation myocardial infarction, SVG – critical stenosis of saphenous vein graft, TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction, UFH – unfractionated heparin.

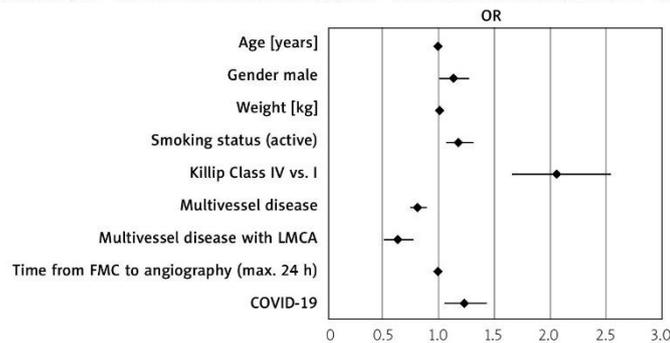


Figure 2. Independent predictors of aspiration thrombectomy in STEMI
 COVID-19 – coronavirus disease 2019, FMC – first medical contact, LMCA – stenosis of left main coronary artery, STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

Table III. Clinical factors influencing the use of aspiration thrombectomy in all patients

Variable	OR (97.5% CI)	P-value
Age [years]	0.99 (0.98–0.99)	< 0.001
Gender male	1.13 (1.01–1.27)	0.032
Weight [kg]	1.01 (1.002–1.008)	0.003
Diabetes	0.97 (0.85–1.1)	0.587
Previous stroke	1.00 (0.75–1.31)	0.993
Previous MI	0.98 (0.79–1.21)	0.862
Previous PCI	1.03 (0.83–1.27)	0.815
Previous CABG	1.42 (0.98–2.01)	0.053
Smoking status (active)	1.18 (1.07–1.31)	0.001
Psoriasis	0.84 (0.41–1.55)	0.603
Arterial hypertension	1.01 (0.92–1.11)	0.847
Kidney disease	1.22 (0.93–1.57)	0.139
COPD	1.12 (0.83–1.48)	0.438
Killip class II vs. I	1.12 (0.96–1.29)	0.156
Killip class III vs. I	1.16 (0.87–1.51)	0.300
Killip class IV vs. I	2.06 (1.66–2.55)	< 0.001
Multivessel disease	0.81 (0.74–0.89)	< 0.001
Multivessel disease with LMCA	0.63 (0.51–0.77)	< 0.001
LMCA	1.3 (0.51–2.86)	0.547
Cardiac arrest at baseline	1.03 (0.82–1.27)	0.819
CTO	0.78 (0.58–1.03)	0.093
Time from pain to FMC (max 24 h) [min]	1.0 (0.99–1.0)	0.219
Time from FMC to angiography (max 24 h) [min]	0.99 (0.9987–0.9996)	0.001
COVID-19	1.23 (1.05–1.43)	0.001

CABG – coronary artery bypass grafting, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19 – coronavirus disease 2019, CTO – chronic total occlusion, FMC – first medical contact, LMCA – critical stenosis of left main coronary artery, MI – myocardial infarction, PCI – percutaneous coronary intervention, STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

icates that patients with SARS-COV2 infection should be treated with stents with the lowest thrombogenicity, using nano-coatings that prevent platelet adhesion [20]. The prevention of stent thrombosis is also influenced by other variables that have already been studied. Preference is given to stents made of materials that reduce adhesion and activation of platelets through albumin adsorption. Of great importance after stent implantation is the rate of endothelial coverage, which is influenced by factors such as thinner struts, type of polymer, type of drug and its quantity [21].

Our results indicate that COVID-19 infection is a strong independent predictor of a patient's eligibility for aspiration thrombectomy in the course of STEMI. Similar conclusions were described by Rodriguez-Leor *et al.*, in whose study mechanical thrombectomy was performed significantly more often in STEMI patients with confirmed SARS-COV2 virus infection compared to controls (44% vs. 33.5%, $p = 0.046$) [22]. In our analysis, STEMI and COVID+ patients were more likely to be both in a serious condition and to experience out-of-hospital sudden cardiac arrest. The study group of patients undergoing aspiration thrombectomy required the use of more intensive anticoagulant therapy. During PCI they were more often subjected to thrombolysis; moreover, a satis-

factory effect (TIMI 3) was less often obtained than in the control group. In this work, among the predisposing factors for aspiration thrombectomy in STEMI patients enrolled in the study were COVID-19, Killip-Kimball class IV, male gender, and smoking.

The prothrombotic state described in the course of COVID-19 infection and the difference in its course compared to coagulation disorders previously known may worsen the course of ACS and require a different therapeutic approach. In the early stages of the pandemic, according to some authors, fibrinolysis may have been a reasonable alternative to STEMI treatment [23]. The authors of a large review concluded that intracoronary thrombolytic drugs significantly improved myocardial perfusion and significantly reduced the occurrence of serious adverse cardiovascular events without increasing the risk of bleeding compared to aspiration thrombectomy [24]. Polish research on the phenomenon of thrombectomy also brings important data. Siudak *et al.* in the NRDES study, which involved 13 hemodynamic labs, divided patients into two large groups: those who were treated with thrombectomy at the time of primary PCI and those not treated with this method. The study involved 2686 patients. As a result, thrombectomy in patients undergoing primary PCI in STEMI was not associ-

ated with an improvement in long-term, 1-year clinical outcome [25].

The results regarding the time from first medical contact to balloon inflation or angiogram in patients with STEMI and COVID-19 in the available literature are contradictory. Although most studies indicate that this time was longer compared to the controls [26, 27], some authors did not find significant differences in this respect [28]. In our analysis, the time from first contact to balloon inflation or angiogram was significantly longer for STEMI patients with co-infection with COVID-19 compared to controls, but the median ischemia time was similar in both groups. The reasons for this state of affairs could be e.g. the patient's fears of internal infection, operator covers, lack of barrier clothing available at the beginning of the pandemic, or longer time of patient transport to the interventional cardiology center. In the regression analysis, time from first contact to balloon inflation or angiogram had a significant but small effect on the occurrence of thrombectomy.

Summing up these reports, it seems that the hyper-inflammatory response generated by COVID-19 infection strongly affects changes in the coagulation system, which can cause hypercoagulability and related complications. The fact that in patients with STEMI and COVID-19 non-obstructive coronary artery disease is more common, aspiration thrombectomy is more frequently performed, incidence of stent thrombosis is higher, and higher doses of anticoagulants are necessary raises the question of what the actual role of the coagulation and fibrinolytic systems is in the context of this disease and how this knowledge can be applied for potential risk-based benefits. It seems that in the case of patients with STEMI and COVID-19 who did not show a coronary vascular lesion of the nature of concomitant atherosclerotic plaque during PCI, thrombectomy, intravascular thrombolysis, without stent implantation, may be a promising direction of treatment, especially since stent thrombosis was more common among patients diagnosed with COVID-19. In the group with concomitant atherosclerotic lesions, the best solution seems to be the use of thinner stents, covered with a polymer with the lowest possible thrombogenicity. In addition, it remains to be determined which therapy affecting the coagulation system would be the most optimal, taking into account the fact that despite more intensive anticoagulant treatment in the group of COVID-19 STEMI patients (+), PCI treatments were less likely to result in an optimal clinical outcome (TIMI 3).

Summing up these data and current knowledge, in the course of COVID-19 and STEMI infection, in some cases a different pathophysiology of coronary vascular lesion formation should be taken into account, and the occurring coagulation disorders and shifting the balance in the procoagulation direction can be treated as a consequence of the inflammatory reaction generated in the course of SARS-CoV2 coronavirus infection. This may lead to a dif-

ferent therapeutic approach to this group of patients. Unlike many other studies on thrombectomy in STEMI with concomitant COVID-19, our study considered perioperative mortality (instead of in-hospital mortality), which was similar in both groups. The study presented here is the first to focus directly on examining the factors affecting eligibility for thrombectomy. When analyzing the factors influencing the eligibility for thrombectomy, we considered STEMI with a short time from the onset of pain to FMC and from FMC to angiography (< 24 h). COVID-19 independently increased the risk of thrombectomy.

Study limitations

No techniques were used to adjust for baseline differences in patients of the 2 unequal groups such as propensity matching. Whether a patient was included in the STEMI COVID-19 (+) group was determined by the positive result of the antigen test performed in the ambulance or at the destination hospital. Swabs for molecular RT-PCR were always performed before the procedure; however, due to the urgency of the intervention, its results were not waited for. There is no database that presents these data, which is a limitation of this study.

Conclusions

COVID-19 (+) STEMI patients undergoing aspiration thrombectomy were more often in a severe clinical condition (higher Killip-Kimball class, more often pre-procedure cardiac arrest) than COVID-19 (-) patients. Despite more intensive antiplatelet and antithrombotic treatment, PCI procedures less often resulted in an optimal TIMI 3 effect. COVID-19 is an independent strong predictor of patients' qualification for aspiration thrombectomy in STEMI.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez O, Farrington P, et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet* 2021; 398: 599-607.
2. Candeloro M, Schulman S. Arterial thrombotic events in hospitalized COVID-19 patients: a short review and meta-analysis. *Semin Thromb Hemost* 2023; 49: 47-54.
3. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46: 763-71.
4. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 639-49.
5. Ali EW, Ibrahim IK. Multi-factorial mechanism behind COVID-19 related thrombosis. *Med Arch* 2022; 76: 62-5.
6. Zaremba M, Ptusa A, Radowicz-Chil A. Cytotoxic T lymphocytes could contribute in COVID-19-induced passing anosmia. *Medical Studies* 2021; 37: 258-60.

7. Schuliga M, Grainge C, Westall G, Knight D. The fibrogenic actions of the coagulant and plasminogen activation systems in pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2018; 97: 108-17.
8. Xu J, Li W, Xu S, et al. Effect of dermatan sulphate on a C57-mouse model of pulmonary fibrosis. *J Int Med Res* 2019; 47: 2655-65.
9. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 807-15.
10. De Luca G, Silverio A, Verdoia M, et al. Angiographic and clinical outcome of SARS-CoV-2 positive patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: a collaborative, individual patient data meta-analysis of six registry-based studies. *Eur J Intern Med* 2022; 105: 69-76.
11. De Luca G, Debel N, Cercek M, et al. Impact of SARS-CoV-2 positivity on clinical outcome among STEMI patients undergoing mechanical reperfusion: Insights from the ISACS STEMI COVID 19 registry. *Atherosclerosis* 2021; 332: 48-54.
12. Diaz-Arocutipa C, Torres-Valencia J, Saucedo-Chinchay J, Cuevas C. ST-segment elevation in patients with COVID-19: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 52: 738-45.
13. Alvarez Vilella MA, Alkhalil A, Weinreich MA, et al. Atypical ST-segment-elevation myocardial infarction presentation in patients with COVID-19 at a High-Volume Center in New York City. *Tex Heart Inst J* 2021; 48: e207446.
14. Quesada O, Van Hon L, Yildiz M, et al. Management strategies, and outcomes of STEMI with COVID-19: NACMI Registry. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2022; 1: 100360.
15. Kumar S, Chawla S, Karimi H, et al. Cardiac thromboembolism in COVID-19: a case series. *Cureus* 2022; 14: e25193.
16. Green C, Nadir A, Lester W, Dosaanjh D. Coronary artery thrombus resulting in ST-elevation myocardial infarction in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e243811.
17. Kermani-Alghoraishi M. A review of coronary artery thrombosis: a new challenging finding in COVID-19 patients and ST-elevation myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 2021; 46: 100744.
18. Gitto M, Novelli L, Reimers B, et al. Specific characteristics of STEMI in COVID-19 patients and their practical implications. *Kardiol Pol* 2022; 80: 266-77.
19. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, et al. Characteristics and outcomes in patients presenting with COVID-19 and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2020; 131: 1-6.
20. Cornelissen A, Kutyna M, Cheng Q, et al. Effects of simulated COVID-19 cytokine storm on stent thrombogenicity. *Cardiovasc Revasc Med* 2022; 35:129-38.
21. Jinnouchi H, Mori H, Cheng Q, et al. Thromboresistance and functional healing in the COBRA PfF stent versus competitor DES: implications for dual antiplatelet therapy. *EuroIntervention* 2019; 15: e342-53.
22. Rodriguez-Leor O, Cid Alvarez AB, Pérez de Prado A, et al. In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients. *EuroIntervention* 2021; 16: 1426-33.
23. Wang N, Zhang M, Su H, et al. Fibrinolysis is a reasonable alternative for STEMI care during the COVID-19 pandemic. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520966151.
24. Kaddoura R, Mohamed Ibrahim MI, Al-Badriyeh D, et al. Intracoronary pharmacological therapy versus aspiration thrombectomy in STEMI (IPAT-STEMI): a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2022; 17: e0263270.
25. Siudak Z, Mielecki W, Dziewierz A, et al. No long-term clinical benefit from manual aspiration thrombectomy in ST-elevation myocardial infarction patients. Data from NRDES registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85: E16-22.
26. 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.
27. Chew NW, Sia CH, Wee HL, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on door-to-balloon time for primary percutaneous coronary intervention – results from the Singapore Western STEMI Network. *Circ J* 2021; 85: 139-49.
28. Matsushita K, Hess S, Marchandot B, et al. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 52: 95-104.

Praca III – „Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in Świętokrzyskie, Poland”.

Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in Świętokrzyskie, Poland

Czy COVID-19 determinuje krótko- i długoterminowe rokowanie u pacjentów z zatorowością płucną? Analiza danych z ośrodka pulmonologicznego w województwie świętokrzyskim

Patrycja Zająć¹, Karol Kaziród-Wolski², Janusz Sielski², Youssef Sleiman³, Magdalena Wolska⁴, Zbigniew Siudak²

¹Rheumatology Department of the Province Hospital, Końskie, Poland

²Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

³Provincial Specialist Hospital, Czerwona Góra, Poland

⁴Outpatient Treatment Facility "CenterMed", Kielce, Poland

Medical Studies/Studia Medyczne 2025; 41 (1): 28–37

DOI: <https://doi.org/10.5114/ms.2024.142953>

Key words: pulmonary embolism, long-term outcome, COVID-19, SARS-CoV2.

Słowa kluczowe: zatorowość płucna, rokowanie długoterminowe, COVID-19, SARS-CoV2.

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infection has been associated with thrombotic complications, the pathophysiological mechanism of which is complex.

Aim of the research: To analyse factors influencing the prognosis of patients with pulmonary embolism and COVID-19 (coronavirus disease 2019).

Material and methods: A retrospective study was conducted on a group of 70 patients with pulmonary embolism and concomitant respiratory system infection. The patients were divided into those with a negative test result for the presence of the SARS-CoV-2 ($n = 25$) and those with a positive result ($n = 45$). Clinical and imaging characteristics of both groups were presented. Univariate and multivariable logistic regression analyses were performed to identify predictors of 30-day and 1-year mortality.

Results: The study revealed that short-term survival did not differ between the COVID (+) and COVID-19 (-) groups (40 (88.9%) vs. 18 (72.0%), $p = 0.1$), while long-term survival was higher in the COVID-19 (+) group compared to the COVID-19 (-) group (38 (84.4%) vs. 10 (40.0%), $p = 0.0001$). Factors influencing short-term survival were lymphocyte levels and left-sided intraparenchymal changes on imaging, while long-term survival was influenced by platelet count, INR, respiratory failure, oxygen saturation, fibrous-striated changes on imaging, and subpleural location. Both short- and long-term survival were determined by higher levels of erythrocytes, haemoglobin, longer prothrombin time, and the intensity of oxygen therapy. The only independent predictor of long-term mortality was concomitant neoplastic disease (OR = 29.03 (1.32–640.2); $p = 0.03$).

Conclusions: COVID-19 does not independently affect long-term survival in patients with pulmonary embolism.

Streszczenie

Wprowadzenie: Zakażenie SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi, których mechanizm patofizjologiczny jest złożony.

Cel pracy: Analiza czynników wpływających na rokowanie pacjentów z zatorowością płucną i COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).

Materiał i metody: Retrospektywne badanie przeprowadzono w grupie 70 pacjentów z zatorowością płucną i współistniejącą infekcją układu oddechowego. Pacjentów podzielono na tych z ujemnym wynikiem testu na obecność wirusa SARS-CoV-2 ($n = 25$) i tych z wynikiem dodatnim ($n = 45$). Przedstawiono charakterystykę kliniczną i obrazową obu grup. Przeprowadzono jednoczynnikowe i wieloczynnikowe analizy regresji logistycznej w celu zidentyfikowania predyktorów 30-dniowej i 1-roczonej śmiertelności.

Wyniki: W badaniu wykazano, że krótkoterminowe przeżycie nie różniło się między grupami COVID-19 (+) i COVID-19 (-) (40 (88,9%) vs 18 (72,0%), $p = 0,1$), podczas gdy długoterminowe przeżycie było wyższe w grupie COVID-19 (+) w porównaniu z grupą COVID-19 (-) (38 (84,4%) vs 10 (40,0%), $p = 0,0001$). Poziomy limfocytów i lewostronne zmiany śródmiąższowe

Medical Studies/Studia Medyczne 2025; 41/1

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)

w obrazowaniu wpływały na przeżycie krótkoterminowe, podczas gdy liczba płytek krwi, INR, niewydolność oddechowa, wysycenie tlenem, zmiany włóknisto-pręcikowe w obrazowaniu i lokalizacja podopłucnowa – na przeżycie długoterminowe. Zarówno krótko-, jak i długoterminowe przeżycie zależało od wyższego poziomu erytrocytów, hemoglobiny, dłuższego czasu protrombinowego i intensywności tlenoterapii. Jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym długoterminowej śmiertelności była współistniejąca choroba nowotworowa (OR = 29,03 (1,32–640,2); $p = 0,03$).

Wnioski: COVID-19 nie wpływa niezależnie na długoterminowe przeżycie u pacjentów z zatorowością płucną.

Introduction

The global public health emergency caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19) was officially lifted in May 2023. However, the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) persisted in the population with a high potential for mutation. During the pandemic, it was established that the virus increased the risk of cardiovascular complications and coagulation disorders during infection [1, 2]. Thromboembolic complications were found to be more common not only in the acute phase but also after the first 30 days of infection, leading to higher mortality and poor outcomes [3]. Indirectly, coagulation disorders occurring not only in the acute phase of infection may be indicated by better clinical outcomes in high-risk patients hospitalised for COVID-19 who received rivaroxaban prophylaxis for 35 days [4]. The pathophysiology of haemostasis disorders in COVID-19 infection is associated with the disruption of cellular response, including neutrophils and monocytes/macrophages, endothelial inflammation, cytokine release syndrome, and dysregulation of fibrinolysis [5]. Such a mechanism may contribute to vessel occlusion by thrombotic material, but also promote the occurrence of in situ pulmonary thrombosis [5]. Simultaneously, the association of inflammatory state with the risk of thromboembolic disease was reported even before the onset of the pandemic [6, 7]. Studies have also established that bacterial pneumonia is a risk factor for the development of pulmonary embolism during its course [8].

Aim of the research

The aim of our study was to determine the factors influencing the course and prognosis of patients with pulmonary embolism and concomitant COVID-19 infection in relation to a group of patients with pulmonary embolism and respiratory tract infection of aetiology other than COVID-19.

Material and methods

The study group consisted of patients treated in the pulmonary, internal medicine, and intensive care units of the Regional Specialist Hospital in Czerwona Góra, located in the Świętokrzyskie Voivodeship, Poland. According to data from the Central Statistical Office, in the Świętokrzyskie Voivodeship in the year 2021, 5815 individuals were treated for lung diseases in pulmonary departments, with a total of 208 pul-

monary beds [9]. The majority, 151 beds, were allocated to the hospital in Czerwona Góra (72.59%), highlighting its predominant role in the diagnosis and treatment of respiratory diseases. The hospital is considered the largest pulmonary healthcare facility in the Świętokrzyskie Voivodeship, diagnosing 80% of patients with lung diseases (including cancer), and showing a significant concentration of services related to interstitial lung disease. According to the Ministry of Health data from 2014, 81% of patients with this diagnosis were hospitalised in this facility [10]. Figure 1 presents a map of pulmonary centres in the Świętokrzyskie Voivodeship.

The analysed group comprised patients diagnosed with pulmonary embolism and respiratory system infection from 1 January 2020 to 1 October 2022, identified using ICD-10 codes. The group consisted of 70 patients, further divided into those with a negative test result for the presence of the SARS-CoV-2 ($n = 25$) and those with a positive result ($n = 45$). Patients with positive results on antigenic and/or molecular RT-PCR tests were considered COVID-19 (+). Patients were considered COVID-19 (–) if they had a negative result on antigen and/or RT-PCR testing for SARS-CoV-2 infection and a negative test for the presence of influenza A/B virus antigens, and presented clinical features of respiratory tract infection upon admission such as cough, fever, malaise, or dyspnoea, along with possible signs of infectious background evident on radiographic examination. The study compared 2 groups of patients: those with pulmonary embolism without confirmed COVID-19 infection (–) and those with pul-

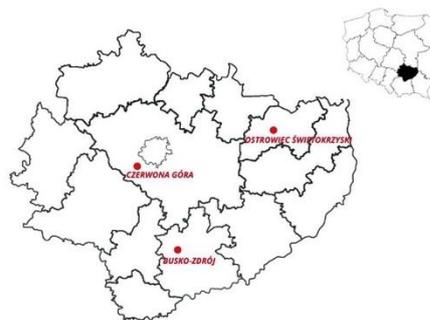


Figure 1. Map showing the location of pulmonology centres in the Świętokrzyskie region (Poland)

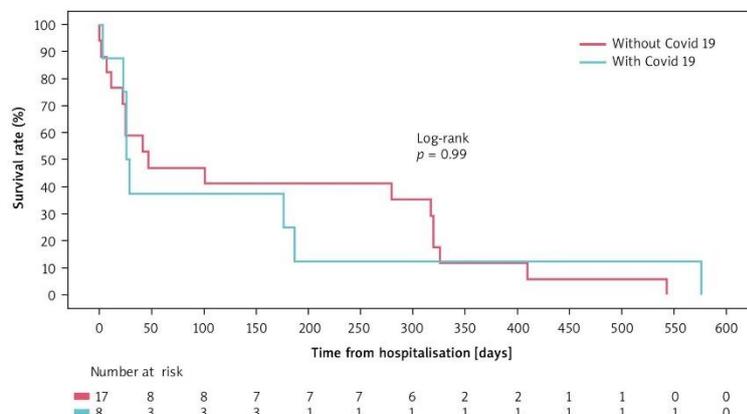


Figure 2. Long-term survival of patients with pulmonary embolism grouped by COVID-19 status

monary embolism with confirmed COVID-19 infection (+). Antithrombotic treatment was conducted according to generally accepted principles for managing pulmonary embolism in both patient groups. During hospitalisation, mainly low-molecular-weight heparins were administered at a dose adjusted for body weight. No patient received fibrinolytic therapy. The study focused on factors influencing the course of pulmonary embolism in these 2 groups, as well as their 30-day and 1-year survival post-hospitalisation.

Statistical analysis

Continuous data were described by means and standard deviations. Categorical data were summarised by frequencies and percentages. Group comparisons were performed using the χ^2 or Fisher exact test for categorical variables, and the *t*-test for continuous normally distributed variables. Normality of distributions was checked by the Shapiro-Wilk test. Univariable and multivariable analyses according to factors affecting the 30- or 365-day mortality were done with logistic regression models. For these univariable and multivariable analyses, odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. Multivariable logistic regression analysis was performed with the stepwise forward selection method. The Kaplan-Meier method was applied for creating survival curves, and the log-rank test was used to compare survival depending on COVID-19 status. A 2-tailed *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using the R software package version 4.0.3.

Results

The study included 70 individuals with pulmonary embolism and respiratory system infection, among

whom 45 were diagnosed with SARS-CoV-2 infection, with an average age of 63.9 (16.3) years upon hospital admission. In the COVID-19 (+) group, compared to the COVID-19 (-) group, high leukocytosis was more common, while hypercapnia and heart failure were less frequent. Additionally, the COVID-19 (+) group exhibited lower one-year mortality, but Kaplan-Meier survival curves showed no differences in survival between COVID-19 (+) and COVID-19 (-) patients diagnosed with pulmonary embolism (Figure 2). The baseline clinical characteristics of the study participants are presented in Table 1. Clot localisation in the main pulmonary arteries and air bronchograms were significantly more common in the COVID-19 (-) group. On the other hand, subpleural localisation of interstitial changes, involvement of lower lobes, bilateral parenchymal changes, and a predominance of fibrous-striated interstitial changes were significantly more common in the pulmonary embolism with COVID-19 (+) group (Table 2). Tables 3 and 4 present baseline characteristics for 30-day and 365-day survival. Short-term survivors had a lower incidence of respiratory failure, lower INR (international normalised ratio), lymphocyte, red blood cell and haemoglobin levels, and parenchymal lesions were less often localised to the left lung. Long-term survivors had less frequent respiratory failure and had higher oxygen saturation, lower oxygen flow during oxygen therapy, lower INR, higher levels of platelets, red blood cells, and haemoglobin, higher numbers of fibrous strips and subpleural peripheral lesions, and less frequent malignancy. Logistic regression analysis showed that higher lymphocyte levels contributed to reducing the risk of death in short-term observation, while in long-term observation, a higher platelet count and higher saturation values were associated with a lower risk of death. A higher level of erythro-

Table 1. Baseline characteristics of clinical parameters of patients with pulmonary embolism according to COVID-19 status

Variable	Total	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	P-value	
Age [years]	63.9 (16.3)	63.1 (15.6)	65.2 (17.6)	0.60	
Gender male, n (%)	58 (82.9)	37 (82.2)	21 (84.0)	0.99	
Respiratory failure*, n (%)	53 (75.7)	32 (71.1)	21 (84.0)	0.23	
Oxygen therapy during gas analysis [l/min]	7.7 (15.0)	8.0 (15.5)	7.1 (14.4)	0.72	
Oxygen saturation [< 95%]	52 (74.3%)	30 (66.7%)	52 (74.3%)	0.05	
Partial pressure of O ₂ [mm Hg] [#]	< 65	44 (62.9%)	24 (53.3%)	20 (80.0%)	0.06
	65–95	23 (32.9%)	19 (42.2%)	4 (16.0%)	
	> 95	3 (4.3%)	2 (4.4%)	1 (4.0%)	
Partial pressure of O ₂ [mm Hg] [#]	62.2 (13.4)	64.3 (12.7)	58.2 (14.0)	0.06	
Partial pressure of CO ₂ [mm Hg] [#]	< 32	16 (22.9%)	10 (22.2%)	6 (24.0%)	0.03
	32–48	50 (71.4%)	35 (77.8%)	15 (60.0%)	
	> 48	4 (5.7%)	0 (0.0%)	4 (16.0%)	
Partial pressure of CO ₂ [mm Hg] [#]	36.3 (8.6)	34.7 (5.2)	39.0 (12.3)	0.38	
INR	1.3 (0.2)	1.3 (0.1)	1.4 (0.3)	0.1	
Platelets [g/l]	< 150	11 (15.7%)	6 (13.3%)	5 (20.0%)	0.7
	150–400	48 (68.6%)	31 (68.9%)	17 (68.0%)	
	> 400	11 (15.7%)	8 (17.8%)	3 (12.0%)	
Platelets [g/l]	278.9(150.5)	287.1(133.4)	264.2(179.4)	0.25	
White blood cells [g/l]	< 4	2 (2.9%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	0.04
	4–10	32 (45.7%)	16 (35.6%)	16 (64.0%)	
	> 10	36 (51.4%)	27 (60.0%)	9 (36.0%)	
White blood cells [g/l]	26.6 (120.3)	33.2 (149.3)	14.7 (22.4)	0.37	
Lymphocytes [g/l]	1.5 (0.9)	1.3 (0.7)	1.8 (1.2)	0.13	
Red blood cells [T/l]	4.5 (1.6)	4.7 (1.9)	4.2 (0.7)	0.22	
Haemoglobin [g/dl]	13.2 (2.3)	13.6 (1.9)	13.2 (2.3)	0.07	
Previous PCI or CABG, n (%)	5 (7.1)	1 (2.2)	4 (16.0)	0.05	
Heart failure, n (%)	17 (24.3)	6 (13.3)	11 (44.0)	0.004	
Diabetes, n (%)	11 (15.7)	7 (15.6)	4 (16.0)	0.99	
Arterial hypertension, n (%)	32 (45.7)	20 (44.4)	12 (48.0)	0.77	
Obesity, n (%)	13 (18.6)	9 (20.0)	4 (16.0)	0.76	
Neoplastic disease, n (%)	11 (15.9)	6 (13.3)	5 (20.8)	0.5	
Survival 30 days from admission, n (%)	58 (82.9)	40 (88.9)	18 (72.0)	0.1	
Survival 12 months from admission, n (%)	48 (68.6)	38 (84.4)	10 (40.0)	0.0001	

*Respiratory failure according to Campbell: type I – partial, hypoxaemic, type II – complete, hypoxaemic, and hypercapnic. [#]Gasometry test was performed using capillary blood. CABG – coronary artery bypass grafting, COVID-19 – coronavirus disease 2019, INR – international normalised ratio, PCI – percutaneous coronary intervention.

cytes and haemoglobin significantly reduced the risk of death in patients with pulmonary embolism, in both 30-day and one-year observations post-hospitalisation. A higher INR decreased this risk in long-term observation. Respiratory failure, both type I and II

according to Campbell, increased the risk of death in long-term observation, while more intensive oxygen therapy significantly increased the risk of death in both 30-day and 12-month observations from hospital admission. Regarding changes in imaging studies,

Table 2. Baseline characteristics of imaging findings in patients with pulmonary embolism according to COVID-19 status

Variable	Total	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	P-value
Thrombus in large pulmonary arteries*	25 (41.7%)	9 (23.7%)	16 (72.7%)	< 0.001
Thrombus in segmental and/or subsegmental arteries	56 (93.3%)	37 (97.4%)	19 (86.4%)	0.14
Thrombus in arteries of both lungs	21 (35.0%)	16 (42.1%)	5 (22.7%)	0.1
Thrombus in arteries of left lung	19 (31.7%)	11 (28.9%)	8 (36.4%)	0.55
Thrombus in arteries of right lung	19 (31.7%)	11 (28.9%)	8 (36.4%)	0.55
Parenchymal lesions located in both lungs	44 (81.5%)	30 (93.8%)	14 (63.6%)	0.01
Parenchymal lesions located in the left lung	5 (9.3%)	1 (3.1%)	4 (18.2%)	0.15
Parenchymal lesions located in the right lung	5 (9.3%)	1 (3.1%)	4 (18.2%)	0.15
Parenchymal lesions – fibrous stripes	25 (46.3%)	19 (59.4%)	6 (27.3%)	0.02
Ground-glass opacities	38 (70.4%)	23 (71.9%)	15 (68.2%)	0.77
Air bronchogram	10 (18.5%)	1 (3.1%)	9 (40.9%)	< 0.001
Parenchymal lesions located subpleural	29 (53.7%)	26 (81.2%)	3 (13.6%)	< 0.001
Parenchymal lesions located in lower lobes	43 (79.6%)	29 (90.6%)	14 (63.6%)	0.04

*Pulmonary trunk, right and left pulmonary arteries, lobar arteries.

Table 3. Baseline characteristics according to 30-day survival

Variable	Survived (n = 58)	Dead (n = 12)	Total (n = 70)	P-value	
Age [years]	62.8 (16.4)	68.8 (15.5)	63.9 (16.3)	0.35	
Male gender, n (%)	50 (86.2)	8 (66.7)	58 (82.9)	0.2	
COVID-19 (+), n (%)	40 (69.0)	5 (41.7)	45 (64.3)	0.1	
COVID-19 (-), n (%)	18 (31.0)	7 (58.3)	25 (35.7)		
Respiratory failure*, n (%)	41 (70.7)	12 (100.0)	53 (75.7)	0.03	
Oxygen saturation* (%)	89.8 (6.9)	88.5 (4.9)	89.6 (6.6)	0.17	
Oxygen therapy during gas analysis [l/min]	5.6 (11.9)	17.7 (23.6)	7.7 (15.0)	0.05	
Partial pressure of O ₂ [mm Hg] [#]	62.1 (12.7)	62.5 (16.8)	62.2 (13.4)	0.55	
Partial pressure of CO ₂ [mm Hg] [#]	35.3 (5.8)	41.1 (16.2)	36.3 (8.6)	0.29	
INR	1.3 (0.1)	1.5 (0.4)	1.3 (0.2)	0.04	
Platelets, n (%)	< 150 g/l	8 (13.8)	3 (25.0)	11 (15.7)	0.63
	150–400 g/l	40 (69.0)	8 (66.7)	48 (68.6)	
	> 400 g/l	10 (17.2)	1 (8.3)	11 (15.7)	
Platelets [g/l]	280.9(133.8)	269.2(222.1)	278.9(150.5)	0.26	
White blood cells [g/l]	30.0 (132.1)	10.2 (4.7)	26.6 (120.3)	0.51	
Lymphocytes [g/l]	1.6 (0.9)	0.9 (0.5)	1.5 (0.9)	0.01	
Red blood cells [T/l]	4.6 (1.7)	3.9 (0.5)	4.5 (1.6)	0.01	
Haemoglobin [g/dl]	13.5 (2.3)	11.9 (1.6)	13.2 (2.3)	0.01	
In- hospital mortality, n (%)	0 (0.0)	8 (66.7)	8 (11.4)	N/A	
Neoplastic disease	9 (15.8)	2 (16.7)	11 (15.9)	1	
Parenchymal lesions located in the both lungs	40 (85.1)	4 (57.1)	44 (81.5)	0.11	
Parenchymal lesions located in the left lung	2 (4.3)	3 (42.9)	5 (9.3)	0.01	
Parenchymal lesions located in the right lung	5 (10.6)	0 (0.0)	5 (9.3)	1	

*Respiratory failure according to Campbell: type I – partial, hypoxaemic, type II – complete, hypoxaemic, and hypercapnic. [#]Gasometry test was performed using capillary blood. COVID-19 – coronavirus disease 2019, INR – international normalised ratio.

Table 4. Baseline characteristics according to 365-day survival

Variable	Survived (n = 48)	Dead (n = 22)	Total (n = 70)	P-value
Age [years]	62.2 (16.9)	67.6 (14.5)	63.9 (16.3)	0.34
Gender, male, n (%)	40 (83.3)	18 (81.8)	58 (82.9)	1
COVID-19 (+), n (%)	38 (79.2)	7 (31.8)	45 (64.3)	< 0.001
COVID-19 (-), n (%)	10 (20.8)	15 (68.2)	25 (35.7)	
Respiratory failure*, n (%)	32 (66.7)	21 (95.5)	53 (75.7)	0.01
Oxygen saturation* (%)	91.2 (4.0)	86.0 (9.3)	89.6 (6.6)	0.02
Oxygen therapy during gas analysis [l/min]	4.5 (8.8)	15.5 (22.7)	7.7 (15.0)	0.03
Partial pressure of O ₂ [mm Hg] [#]	63.1 (10.1)	60.0 (18.7)	62.2 (13.4)	0.07
Partial pressure of CO ₂ [mm Hg] [#]	35.1 (5.6)	38.9 (12.8)	36.3 (8.6)	0.5
INR	1.2 (0.1)	1.4 (0.3)	1.3 (0.2)	0.002
Platelets (n, %)	< 150 g/l	3 (6.2)	8 (36.4)	0.01
	150–400 g/l	36 (75.0)	12 (54.5)	
	> 400 g/l	9 (18.8)	2 (9.1)	
Platelets [g/l]	297.9 (128.3)	237.4 (187.1)	278.9 (150.5)	0.02
White blood cells [g/l]	31.4 (144.6)	16.0 (23.9)	26.6 (120.3)	0.94
Lymphocytes [g/l]	1.5 (0.7)	1.4 (1.2)	1.5 (0.9)	0.08
Red blood cells [T/l]	4.7 (1.8)	4.0 (0.6)	4.5 (1.6)	0.01
Haemoglobin [g/dl]	13.8 (2.0)	12.0 (2.5)	13.2 (2.3)	0.002
In-hospital mortality	0 (0.0%)	8 (36.4%)	8 (11.4%)	N/A
Neoplastic disease	4 (8.3%)	7 (33.3%)	11 (15.9%)	0.03
Parenchymal lesions – fibrous stripes	21 (55.3%)	4 (25.0%)	25 (46.3%)	0.04
Parenchymal lesions located subpleural, peripheral parts	24 (63.2%)	5 (31.2%)	29 (53.7%)	0.03

*Respiratory failure according to Campbell: type I – partial, hypoxaemic, type II – complete, hypoxaemic, and hypercapnic. [#]Gasometry test was performed using capillary blood. COVID-19 – coronavirus disease 2019, INR – international normalised ratio.

left-sided intraparenchymal changes were associated with an increased risk of death in short-term observation, while subpleural changes and fibrous-striated changes significantly reduced the risk of death in long-term observation. COVID-19 infection did not affect the mortality in patients with pulmonary embolism and concurrent respiratory system infection in the 30-day observation from the day of hospital admission. In long-term observation (12 months), COVID-19 infection significantly reduced the risk of death compared to the control group. Concomitant cancer was the only independent factor affecting mortality in long-term follow-up (Tables 5, 6).

Discussion

Our analysis revealed that among patients with pulmonary embolism and COVID-19 infection, there was no significantly higher mortality observed within 30 days of admission compared to the control group. However, during long-term observation,

COVID-19 infection significantly reduced the risk of death compared to the control group. This intriguing observation may stem from distinct mechanisms contributing to coagulation disorders in the context of concomitant COVID-19 infection. The divergence might not only concern the acute phase of coagulopathy but also the convalescent period. Agudo *et al.* retrospectively analysed patients with thrombotic complications and COVID-19, observing them for at least 6 months from diagnosis to assess vascular reperfusion and the potential for discontinuation of anticoagulant therapy. Based on CT angiography, they found only 1 patient without complete reperfusion after 6 months of anticoagulant treatment, and no cases of recurrent thrombotic events were reported [11]. These observations may explain the results of our study, in which the lower mortality in the group of patients with pulmonary embolism and concomitant SARS-CoV-2 infection could be attributed to the resolution of inflammation and withdrawal of thrombotic-embolic changes. Another significant aspect could

Table 5. Factors affecting 30-day mortality in patients with pulmonary embolism

Variable	OR	95% CI	P-value
Age [years]	1.03	0.98–1.07	0.25
Gender, male	0.32	0.08–1.32	0.11
COVID-19	0.32	0.32	0.08
Respiratory failure*		N/A	
Oxygen saturation# [per 1%]	0.97	0.89–1.06	0.52
Partial pressure of O ₂ # [per 1 mm Hg]	1	0.96–1.05	0.92
Partial pressure of CO ₂ # [per 1 mm Hg]	1.07	0.99–1.16	0.09
Oxygen therapy during gas analysis [l/min]	1.04	1–1.08	0.03
INR per 1 unit	1.64	0.97–2.78	0.06
White blood cells	0.96	0.84–1.1	0.59
Lymphocytes	0.16	0.03–0.77	0.03
Red blood cells	0.31	0.11–0.83	0.02
Haemoglobin	0.76	0.58–0.99	0.04
Platelets [150–400 g/l vs. < 150 g/l]	0.53	0.12–2.46	0.42
Diabetes	3.64	0.87–15.33	0.08
Hypercholesterolaemia	0.48	0.1–2.44	0.38
Hypertension	1.23	0.35–4.27	0.74
Obesity	0.35	0.04–2.97	0.34
Neoplastic disease	1.07	0.2–5.71	0.74
Parenchymal lesions located in both lungs	0.23	0.04–1.28	0.09
Parenchymal lesions located in the left lung	16.87	2.15–132.51	0.01
Parenchymal lesions located in the right lung		N/A	
Parenchymal lesions – fibrous stripes		N/A	
Parenchymal lesions located subpleural, peripheral parts	0.61	0.12–3.01	0.54

*Respiratory failure according to Campbell: type I – partial, hypoxaemic, type II – complete, hypoxaemic, and hypercapnic; #Gasometry test was performed using capillary blood. †Due to the lack of a sufficient number of events, multivariable logistic regression was not performed for short-term survival. COVID-19 – coronavirus disease 2019, INR – international normalised ratio.

be the selection of patients included in our analysis. Safriyu *et al.* determined that in-hospital mortality risk was increased in patients with concurrent pulmonary embolism and COVID-19 (adjusted odds ratio [aOR]: 1.62; 95% CI: 1.17–2.24; $p = 0.004$) [12]. Additionally, a higher percentage of patients of African and Latino origin was observed in the study group. Similar conclusions were supported by Martin *et al.*, demonstrating the impact of racial and ethnic differences on deaths due to pulmonary embolism and accompanying SARS-CoV-2 infection [13]. There was an almost threefold higher rate among Native American/Alaskan Native individuals and non-Latino African Americans, and nearly twofold higher rate among Latinos. The convergence of these data, along with the fact that according to the 2021 National Census in our country, 97.7% of the total population identified

as ethnically Polish [14], provides a basis for asserting that the studied group, ethnically homogeneous, may have influenced the final study outcome.

The association between cancer and thrombotic events has long been recognised, with cancer being an independent risk factor for mortality related to pulmonary embolism [15]. Our analysis demonstrated that oncological disease was an independent factor influencing increased mortality risk in patients with pulmonary embolism and respiratory system infection with COVID-19, both in positive and negative cases, during the 12-month observation period (OR = 29.03 (1.32–640.2); $p = 0.03$). Yousaf *et al.* did not confirm the impact of pulmonary embolism on mortality in COVID-19-positive patients, nor did they find an association between pulmonary embolism and coexisting diseases included in the study [16].

Table 6. Factors affecting 12-month mortality in patients with pulmonary embolism

Variable	Univariable			Multivariable		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Age [years]	1.02	0.99–1.06	0.2		N/A	
Gender, male	0.9	0.24–3.38	0.9		N/A	
COVID-19	0.12	0.04–0.38	< 0.001		N/A	
Respiratory failure*	10.5	1.29–85.22	0.03		N/A	
Oxygen saturation [per 1%] [#]	0.87	0.78–0.96	0.01		N/A	
Partial pressure of O ₂ [per 1 mm Hg] [#]	0.98	0.94–1.02	0.36		N/A	
Partial pressure of CO ₂ [per 1 mm Hg] [#]	1.06	0.98–1.14	0.13		N/A	
Oxygen therapy during gas analysis [l/min]	1.05	1.01–1.09	0.02		N/A	
INR per 1 unit	2.74	1.26–5.94	0.01		N/A	
White blood cells	1	0.99–1.01	0.65		N/A	
Lymphocytes	0.77	0.39–1.53	0.46		N/A	
Red blood cells	0.35	0.16–0.8	0.01		N/A	
Haemoglobin	0.68	0.52–0.89	0.01	0.62	0.37–1.04	0.07
Platelets [150–400 g/l vs. < 150 g/l]	0.13	0.03–0.55	0.01	0.034	0.001–1.36	0.07
Diabetes	3.22	0.86–12.05	0.08		N/A	
Hypercholesterolaemia	1.4	0.46–4.25	0.55		N/A	
Hypertension	2.2	0.79–6.16	0.13		N/A	
Obesity	0.6	0.15–2.44	0.48		N/A	
Neoplastic disease	5.5	1.4–21.6	0.02	29.03	1.32–640.2	0.03
Parenchymal lesions – fibrous stripes	0.27	0.07–0.99	0.048		N/A	
Parenchymal lesions located subpleural, peripheral parts	0.27	0.08–0.92	0.04		N/A	

*Respiratory failure according to Campbell: type I – partial, hypoxaemic, type II – complete, hypoxaemic, and hypercapnic; [#]Gasometry analysis from capillary blood. COVID-19 – coronavirus disease 2019, INR – international normalised ratio.

Similarly, our analysis, aside from oncological disease, did not show an impact of comorbidities, including heart failure, on the course of pulmonary embolism in patients with concomitant respiratory tract infection. However, it should be noted that heart failure constitutes an independent risk factor for increased mortality. The severity of this condition can be demonstrated by a study describing the 6-year survival probability of older adults after their first hospitalisation due to heart failure, which showed that up to one-third of individuals died within the first year of hospitalisation [17]. In the case of COVID-19 infection, anaemia at admission was independently associated with increased all-cause mortality risk in hospitalised patients with COVID-19 [18]. Our study indicates that a lower level of red blood cells and haemoglobin was a statistically significant factor influencing mortality among patients with respiratory system infection and pulmonary embolism due to COVID-19, both in observations < 30 days and in long-term observation.

Another factor influencing mortality in long-term observation was a lower INR, possibly resulting from a shift in haemostasis towards increased coagulability. Notable deviations in blood morphology were also found in lymphocytes and platelets – their reduced levels contributed to increased mortality. Similar findings were reported globally; Alsubhi *et al.* demonstrated a statistically significant decrease in both of these fractions in patients with acute pulmonary embolism who subsequently died [19]. Moreover, studies describing the use of morphological parameters as biomarkers for early detection of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients are available in the literature [20].

Acute hypoxemic respiratory failure is the most common complication of COVID-19 [20]. Xia *et al.* investigated the impact of high-flow nasal oxygen therapy in patients with COVID-19 and hypoxaemic respiratory failure. The study showed that respiratory failure requiring high-flow oxygen therapy was as-

sociated with an unfavourable prognosis [21]. In our analysis, more intensive oxygen therapy significantly increased the risk of death in both short- and long-term observation, and respiratory failure at admission was a prognostically unfavourable factor increasing the risk of death in long-term observation.

An interesting result of our study is the difference in the occurrence of blood clots in COVID-19 (+) and (-) patients. Clots in the main pulmonary arteries (pulmonary trunk, right and left pulmonary arteries, lobar arteries) were significantly more common in patients with an ongoing respiratory system infection of COVID-19 (-), which may be related to the previously mentioned distinct mechanisms of coagulopathy during SARS-CoV-2 infection and the strong inflammatory response it induces. The CT imaging of the chest in the course of COVID-19-induced pneumonia is nonspecific. The most commonly observed changes include ground-glass opacities, reticular densities, vessel thickening, with a more peripheral distribution [22]. In our observation, among patients with pulmonary embolism and COVID-19 infection, fibrous-band-like changes predominated in chest CT scans, and air bronchograms were more frequently observed in the COVID-19 (-) group, which is probably associated with an ongoing respiratory system infection. The analysis also showed that fibrous-band-like changes reduced the risk of death in long-term observation. In patients with pneumonia in the course of COVID-19, it has been demonstrated that a stronger fibroproliferative response at admission was associated with increased mortality, but it did not correlate with long-term consequences of lung fibrosis in survivors [23]. It is challenging to explain why changes located subpleurally contributed to reduced long-term mortality, while left-sided localisation increased short-term mortality – further research involving larger groups of patients is required.

A separate issue in the discussion of the COVID-19 epidemic is the topic of applied preventive vaccinations. In some cases, the use of vaccination has been fraught with complications [24, 25].

Overall, our study highlights the complex relationships between pulmonary embolism and COVID-19, where differences in coagulation mechanisms influencing disease progression may be significant both in the acute phase and during the convalescent period. However, it is important to note that these results should be interpreted with caution due to the limitations of the study, including the size of the study group. Further research with larger patient cohorts is warranted to validate and extend these findings.

Study limitation: A limitation of this study is the relatively small size of the included patient group. The low number of events did not allow for the development of a multifactorial model regarding deaths within 30 days. Insufficient clinical data resulted in a lack of clinical risk stratification (e.g. PESI). Most

patients in the COVID-19 (+) group were individuals who had obtained a positive result from an antigen and/or molecular RT-PCR test. This group included a few patients who were tested solely with the RT-PCR method, which may not necessarily indicate an active SARS-CoV-2 infection. This consideration is relevant, especially in the context of the control group, consisting of patients with pulmonary embolism with concomitant lung infection and/or respiratory failure. The study does not provide information about outpatient antithrombotic treatment and its duration.

Conclusions

The course of pulmonary embolism in patients with concomitant COVID-19 infection differed from the control group, which consisted of patients with pulmonary embolism and respiratory tract infection other than SARS-CoV-2 infection. Differences pertained to laboratory tests, imaging studies, as well as the localisation of thromboembolic changes in pulmonary vessels.

COVID-19 did not independently affect the long-term survival of patients with pulmonary embolism. The only independent predictor of long-term mortality was concomitant neoplastic disease

Funding

Jan Kochanowski University Grant: SUPB.RN.23.012.

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee of the Świętokrzyskie Chamber of Physicians, No. 6/2023-VIII, dated 26 January 2023.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug; 18(8): 1995-2002.
2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul; 191: 145-147.
3. Kole C, Stefanou E, Karvelas N, Schizas D, Toutouzas KP. Acute and post-acute COVID-19 cardiovascular complications: a comprehensive review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023 May 20: 1-16. doi: 10.1007/s10557-023-07465-w.
4. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, Santos JLD, Volpiani GG, Sobreira ML, Joviliano EE, Bohatch Júnior MS, Lopes da Fonseca BA, Ribeiro MS, Dusilek C, Itinose K, Sanches SMV, de Almeida Araujo Ramos K, Franzin de

- Moraes N, Tierno PFGMM, de Oliveira ALML, Tachibana A, Chate RC, Santos MVB, de Menezes Cavalcante BB, Moreira RCR, Chang C, Tafur A, Fareed J, Lopes RD; MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022 Jan 1; 399(10319): 50-59.
5. Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, Henke PK, Wakefield TW. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Jan; 9(1): 23-35.
 6. Branchford BR, Carpenter SL. The role of inflammation in venous thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018 May 23; 6: 142.
 7. Galeano-Valle F, Ordieres-Ortega L, Oblitas CM, Del-Toro-Cervera J, Alvarez-Sala-Walther L, Demelo-Rodriguez P. Inflammatory biomarkers in the short-term prognosis of venous thromboembolism: a narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar; 22(5): 2627.
 8. Xu F, Xi L, Tao Y, Liu J, Wang D, Zhang Z, Zhang S, Gao Q, Zhai Z. Risk factors for venous thromboembolism in patients with pneumonia in the pre-COVID-19 era: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis*. 2023 Dec; 15(12): 6697-6707.
 9. GUS. Bank danych lokalnych. Available online: <https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/tablica>. (accessed on 14 May 2023).
 10. Ministerstwo zdrowia. Podsumowanie mapy potrzeb zdrowotnych dla województwa świętokrzyskiego w zakresie 30 grup chorób. Available online: https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/podsumowanie_mpz_13.pdf. (accessed on 20 May 2023).
 11. Tworek A, Rydzewski A, Rydzewska G, Głuszek-Osuch M, Lewandowski K. COVID-19 humoral response. *Medical Studies* 2023; 39(3): 296-303.
 12. Safiriyu I, Fatuyi M, Mehta A, Naser A, Alexander E, Vovan H, Shamaki GR, Bob-Manuel T. Impact of COVID-19 infection on the clinical outcomes of pulmonary embolism hospitalizations: a nationwide analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Jul; 48(7): 101669.
 13. Martin KA, Harrington K, Huang X, Khan SS. Pulmonary embolism-related mortality during the COVID-19 pandemic: Data from the United States. *Res Pract Thromb Hemost*. 2022 Nov 16; 6(8): e12845.
 14. GUS. Wstępne wyniki narodowego spisu powszechnego 2021 w zakresie struktury narodowo-etnicznej oraz języka kontaktów domowych. Available online: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/6494/10/1/1/wstepne_wyniki_nsp_2021_w_zakresie_struktury_narodowo-etnicznej_oraz_jezyka_kontaktow_domowych.pdf. (accessed on 24 May 2023).
 15. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013 Jan; 131(1): 24-30.
 16. Yousaf M, Thomas MM, Almughalles S, Hameed MA, Alharafsheh A, Varikkodan I, Waseem A, Babikir M, Chengamaraju D, Khatib MY. Pulmonary embolism in COVID-19, risk factors and association with inflammatory biomarkers. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb; 102(7): e32887.
 17. Croft JB, Giles WH, Pollard RA, Keenan NL, Casper ML, Anda RF. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med*. 1999 Mar; 159(5): 505-510.
 18. Oh SM, Skendelas JP, Macdonald E, Bergamini M, Goel S, Choi J, Segal KR, Vivek K, Nair S, Leff J. On-admission anemia predicts mortality in COVID-19 patients: a single center, retrospective cohort study. *Am J Emerg Med*. 2021 Oct; 48: 140-147.
 19. Alsubhi YM, Alhadi AH, Hammudah AM, Alahmadi RA, Aljohani AM, Al Dubai S, Susi AI, Almuwallad K, Alwasaidi TA. Comparison of laboratory biomarkers for the prediction of in-hospital mortality and severity of acute pulmonary embolism: a multi-center study. *Saudi Med J*. 2023 Sep; 44(9): 898-903.
 20. Strazzulla A, Abroug Ben Halima S, Chouchane I, Rezek M, Stiebler MP, Hamrouni S, Maalaoui M, Ghriess N, Guedec-Ghelfi R, Moini C, Monchi M, Belfeki N. The predictive value of cell blood count parameters to diagnose pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 infection: a case control study. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jan; 11(1): 60.
 21. Xia J, Zhang Y, Ni L, Chen L, Zhou C, Gao C, Wu X, Duan J, Xie J, Guo Q, Zhao J, Hu Y, Cheng Z, Zhan Q. High-flow nasal oxygen in coronavirus disease 2019 patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center, retrospective cohort study. *Crit Care Med*. 2020 Nov; 48(11): e1079-e1086.
 22. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, Pan I, Shi LB, Wang DC, Mei J, Jiang XL, Zeng QH, Egglin TK, Hu PF, Agarwal S, Xie FF, Li S, Healey T, Atalay MK, Liao WH. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT. *Radiology*. 2020 Aug; 296(2): E46-E54.
 23. Zhang S, Boers LS, de Brabander J, van den Heuvel LB, Blok SG, Kullberg RFJ, Smids-Dierdorff BS, Dekker T, Aberson HL, Meijboom LJ, Vlaar APJ, Heunks L, Nosent EJ, van der Poll T, Bos LDJ, Duitman JW; ArtDECO consortium and the Amsterdam UMC COVID study group. The alveolar fibroproliferative response in moderate to severe COVID-19-related acute respiratory distress syndrome and 1-yr follow-up. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2024 Jan; 326(1): L7-L18.
 24. Sleziać J, Gawor A, Gomułka K. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia – overview. *Medical Studies* 2022; 38(3): 226-232.
 25. Zając P, Kaziród-Wolski K, Oleś I, Sielski J, Siudak Z. Role of fibrinolysis in the management of patients with COVID-19 and thromboembolic complications: a review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Oct; 9(10): 356.

Address for correspondence:

Karol Kaziród-Wolski
Collegium Medicum
Jan Kochanowski University
Phone: +48 41 36 71 493
E-mail: karol.kazirod-wolski@ujk.edu.pl

Received: 12.03.2024

Accepted: 6.05.2024

Online publication: 13.09.2024

Podsumowanie i wnioski

Koronawirusy to wspólna nazwa dla grupy wirusów RNA należących do rodziny Coronaviridae. Pierwszym odkrytym przedstawicielem tej grupy był wirus zakaźnego zapalenia oskrzeli ptaków (IBV), zaś pierwsze wirusy które zainfekowały ludzi zostały zidentyfikowane jako HCoV-229E i HCoV-OC43 odpowiednio w latach 1966 i 1967. SARS-CoV-2 był siódmym koronawirusem, który odkryto u ludzi [27]. W trakcie pandemii zidentyfikowano kilka wariantów SARS-CoV-2, z których tylko pięć uznano za warianty budzące obawy (LZO). Według aktualizacji epidemiologicznej WHO, są to Alfa (B.1.1.7): pierwszy wariant budzący obawy, opisany w Wielkiej Brytanii pod koniec grudnia 2020 r.; Beta (B.1.351)- pierwszy zgłoszony w Republice Południowej Afryki w grudniu 2020 r.; Gamma (P.1)- zgłoszony na początku stycznia 2021 r., Delta (B.1.617.2)- zgłoszony w Indiach w grudniu 2020 r.; Omikron (B.1.1.529)- pierwszy zgłoszony w Republice Południowej Afryki w listopadzie 2021 roku [28].

Dane literaturowe są sprzeczne co do ryzyka hospitalizacji i zgonu w zakażeniu poszczególnymi wariantami wirusów. W przeprowadzonej metaanalizie Lin L. i wsp. stwierdzili, że wszystkie lotne związki organiczne (LZO) zwiększały ryzyko hospitalizacji, przyjęcia na OIOM i zgonu w porównaniu z wirusem typu dzikiego. Ryzyko wariantu Beta było istotnie wyższe niż wariantu Alfa, podczas gdy ryzyko wariantu Alfa było podobne do wariantu Gamma, natomiast warianty Beta i Delta miały wyższe ryzyko niż warianty Alfa i Gamma [29]. W badaniu, w którym przeprowadzono ocenę parametrów krzepnięcia krwi za pomocą analizy mikroskrzepów metodą TEG i fluorescencyjną PPP u osób zdrowych, w porównaniu z uczestnikami COVID-19, którzy zostali zakażeni różnymi wariantami SARS-CoV-2, wykazano, że warianty Omikronowe charakteryzowały się łagodniejszymi objawami i mniejszym prawdopodobieństwem hospitalizacji w porównaniu z wcześniejszymi wariantami, takimi jak Beta i Delta [30]. W swoim przeglądzie Guarienti, F.A. i wsp.

określili, że bezobjawowe zakażenie SARS-CoV-2 Omicron wynosiło wg niektórych autorów 25,5%, a łączny odsetek nieciężkiej choroby 97,9% (95% CI). Odsetek bezobjawowego zakażenia Omicron i nieciężkiej choroby był istotnie wyższy niż w przypadku wariantu Delta, ponadto wariant Delta charakteryzował się najwyższym ryzykiem hospitalizacji, przyjęcia na OIOM lub zgonu spośród pozostałych wariantów. W przypadku wariantu Beta odnotowano wysokie ryzyko hospitalizacji, ale niski wskaźnik śmiertelności z jej powodu [31]. Według innych opracowań ryzyko przyjęcia na OIOM było niższe o 88%, a ryzyko zgonu o 69% w przypadku choroby koronawirusowej wywołanej wirusem Omicron BA.1 w porównaniu z osobami zakażonymi wariantem Delta [32]. Odnotowano, że najczęstszymi objawami COVID-19 były gorączka, kaszel i bóle mięśni, zapalenie płuc, które to były zmienne w zależności od wariantu. W przypadku wariantu Gamma dodatkowymi objawami był ból głowy, ból gardła, astenia (osłabienie), zaburzenia węchu, zaburzenia smaku; w przypadku wariantu Omicron ból gardła, ból głowy, katar, zmęczenie, utrata węchu [33]. Próbowano także ocenić czy częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych może różnić się w zależności od wariantu wirusa wywołującego zakażenie. W retrospektywnym przeglądzie Manzur-Pineda K. i wsp. analizowali częstość występowania incydentów- zakrzepowych u pacjentów z COVID-19 przed i w trakcie szczytu wariantu Delta. U 60% stwierdzono żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, u 23% zakrzepicę tętniczą, a u 17% zarówno zakrzepicę żylną, jak i tętniczą. U pacjentów z wariantem fali Delta epizody zakrzepowe wystąpiły u 34,7% przypadków w porównaniu z 25% pacjentów bez wariantu fali Delta. Analizy statystyczne wykazały, że pacjenci afroamerykańscy byli bardziej narażeni na zakrzepicę tętnic w porównaniu z innymi grupami w przypadku pozytywnego wyniku testu na COVID-19, zaś kobiety oraz pacjenci z aktywną chorobą nowotworową mieli zwiększone ryzyko wystąpienia wielu zdarzeń zakrzepowych w różnych lokalizacjach wtórnych do COVID-19 [34]. Ciekawe badanie przeprowadzili Noriaki i wsp. Autorzy próbowali określić występowanie ZP w

okresach dominacji pierwotnego szczepu oraz wariantów Alpha, Delta i Omicron. Spośród 720 pacjentów z COVID-19, u których wykonano angiografię TK tętnic płucnych, ZP rozpoznano u: 12% w okresie dominacji pierwotnego szczepu, 8% w okresie dominacji wariantu Alpha, 11% w okresie dominacji wariantu Delta, 9% w okresie dominacji wariantu Omicron [35]. Podobną częstość występowania ZP przedstawili w swoim retrospektywnym przeglądzie Law. N i wsp. Epizody ZP stwierdzono u 10,6% z kohorty Delta COVID i 9,23% z kohorty Omicron, choć jak podkreśli autorzy, badanie miało niewystarczającą moc, a różnica w częstości występowania ZP nie była istotna statystycznie ($p = 0,43$ i $p = 0,22$) [36]. Charakterystykę wariantów SARS-CoV-2 zestawiono w tabeli 1.

Powyższe obserwacje mogą korespondować z wynikami badań laboratoryjnych. Już na początkowych etapach pandemii wskazywano na podwyższoną wartość D-Dimerów, która mogła korelować z ciężkością przebiegu COVID-19 [37]. Obecnie wytypowano wiele nowych biomarkerów ryzyka zakrzepowego w COVID-19. Uwagę zwracają neutrofilowe sieci zewnątrzkomórkowe (NETs), obejmujące wolne DNA, kompleksy MPO–DNA, elastazę neutrofilową–DNA oraz cytrulinowany histon 3 (H3Cit), których podwyższone poziomy mogą wiązać się z ciężkością choroby. Znaczenie prognostyczne wykazano dla zwiększonych stężeń czynników dopełniacza (C3, C5, C5a, sC5b-9), specyficznych profili mikroRNA (miR-148a-3p, miR-451a, miR-486-5p). Stwierdzono, że białka chromatyny, białka HMGB1 (regulatora transkrypcji o wysokiej ruchliwości) progranuliny były podwyższone w surowicy i osoczu pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 i wiązały się z niekorzystnym rokowaniem, natomiast poziom kalprotektyny był niezależnie związany z zakrzepicą [38].

Pandemia COVID-19 miała duży wpływ na rozwój wakcynologii. Dopuszczenie do obrotu szczepionek okazało się indukować szybką i trwałą odpowiedź immunologiczną przeciwko zakażeniu SARS-CoV-2 [39,40,41,42]. Wydaje się że szczepionki, szczególnie

mRNA stały się przełomową platformą. Wkład rozwój szczepionek został doceniony przez przyznanie Katalin Kariko i Drew Weissmanowi Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za rok 2023 [43]. Pierwsze badania nad mRNA rozpoczęły się w latach 70. XX wieku, zaś pierwsze wzmianki dotyczące idei szczepionki opartej na mRNA datuje się na lata 90. Od tego czasu rozwój szczepionek mRNA szybko zyskał na znaczeniu. Ich sukces podczas pandemii COVID-19, czego dowodem są szczepionki firm Pfizer-BioNTech i Moderna, ukazał ich możliwości[44]. Bardzo ciekawego przeglądu dotyczącego możliwości szczepionek mRNA dokonali Haghmorad, D i wsp. Autorzy przedstawili doniesienia wskazujące, że model szczepionek mRNA stwarza nowe możliwości interwencji terapeutycznych. Jedną z najbardziej obiecujących nowych perspektyw jest potencjał spersonalizowanych szczepionek mRNA wykorzystywanych w onkologii, projektowanych tak, aby celowały w specyficzne mutacje obecne w guzie pacjenta. Ponadto wskazano na możliwe korzyści w leczeniu chorób autoimmunologicznych poprzez indukcję tolerancji immunologicznej na specyficzne autoantygeny, w schorzeniach takich jak cukrzyca typu I, stwardnienie rozsiane i reumatoidalne zapalenie stawów, a także w chorobach przewlekłych np. poprzez dostarczanie terapeutycznych białek, których niedobór lub dysfunkcja występuje w tej grupie pacjentów [45]. Szybki rozwój szczepionek przeciwko COVID-19 potwierdził także transformacyjny potencjał sztucznej inteligencji (AI), który może skracać pewne procesy z lat do miesięcy. Smith, J. i Kowalski, M. przeprowadzili przegląd parasolowy w celu skonsolidowania dowodów na temat wkładu AI w odkrywanie szczepionek, ich optymalizację, badania kliniczne, logistykę łańcucha dostaw i akceptację społeczną. Potwierdzono kluczową rolę sztucznej inteligencji w przyspieszeniu rozwoju szczepionek, zwiększeniu ich skuteczności i bezpieczeństwa oraz wzmocnieniu akceptacji społecznej[46]. Zakres i dostęp do szczepionek przeciwko COVID-19 różni się na całym w świecie, w Polsce obecnie dostępne są: Comirnaty (Pfizer-BioNTech) – szczepionka mRNA, Spikevax

(Moderna) – szczepionka mRNA, Vaxzevria (AstraZeneca) – szczepionka wektorowa (adenowirusowa), Janssen (Johnson & Johnson) – szczepionka wektorowa (adenowirusowa), jednodawkowa, Nuvaxovid (Novavax) – szczepionka proteinowa [47]. Standardową formą podania szczepionek COVID-19 jest podanie domięśniowe. Obecnie trwają badania nad innymi formami podaży. W badaniach donosowe szczepionki przeciwko COVID-19 mogą oferować generowanie odporności śluzówkowej [48] [49]. Trwają także badania zaślepienie, wielośrodkowe, randomizowane z grupą kontrolną porównawczą, mające na celu ocenę względnej skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności doustnej szczepionki przeciw COVID-19 w porównaniu ze szczepionką mRNA przeciw COVID-19 u dorosłych [50].

W trakcie trwania pandemii pojawiły się doniesienia, że szczepionki mogą generować występowanie zakrzepicy żyłnej i małopłytkowości po podaniu szczepionki wektorowej adenowirusowej. Nina H i wsp. przedstawili wyniki badań pięciu pacjentów, u których wystąpiły ww. powikłania po 7 do 10 dniach od podania pierwszej dawki szczepionki wektorowej adenowirusowej- ponieważ jednak pięć przypadków wystąpiło w populacji ponad 130 000 osób zaszczepionych, oceniono, że powikłanie stanowi rzadką odmianę spontanicznej małopłytkowości indukowanej heparyną [51]. Tran, H.N.Q. i wsp. w swoim badaniu wykazali zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych po szczepieniu, jednocześnie stwierdzając, że samo szczepienie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z zakażeniem (iloraz szans: 4,65, 95% CI: [4,18, 5,17] u osób niezaszczepionych w porównaniu z 2,77, 95% CI: [2,40, 3,24] u osób zaszczepionych [52]. Donoszono także o takich powikłaniach poszczepiennych jak zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia czy arytmii serca jako zdarzeń niepożądanych, jednak w przeprowadzonym badaniu Patone, M. i wsp. stwierdzili, że szczepienia przeciw COVID-19 wiążą się z niewielkim ryzykiem zapalenia mięśnia sercowego w określonych sytuacjach (szczególnie u młodszych osób po mRNA), ale to ryzyko jest przynajmniej czterokrotnie

niższe niż po samym zakażeniu SARS-CoV-2 [53]. Inni autorzy ocenili, że szczepienie wiązało się z mniejszą częstością występowania uszkodzeń serca [54], zaś polscy badacze określili, że szczepienie przeciwko COVID-19 nie wpływa na rokowanie okołoperacyjne u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, co dodatkowo potwierdza bezpieczeństwo szczepień w populacjach wysokiego ryzyka [55].

Wdrożenie szczepień ochronnych oraz naturalny proces mutacji wirusa determinowały przebieg pandemii. Ciekawego przeglądu dokonali Rathod, K i wsp. W badaniu próbowano określić w jaki sposób postęp pandemii COVID-19 wpłynął na obciążenie zakrzepowe, cechy angiograficzne i wyniki kliniczne u pacjentów z chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19) z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) w porównaniu z pacjentami ze STEMI bez COVID-19. Potwierdzono, że pacjenci ze STEMI u których wystąpiło zakażenie COVID-19 podczas pierwszej fali, mieli istotnie wyższe wskaźniki zakrzepicy w stencie, ryzyko zakrzepicy wielonaczyniowej i zmodyfikowanej zakrzepicy stopnia 4-5 porównaniu z pacjentami bez COVID-19, natomiast nie zaobserwowano ich w kolejnych falach pandemii. W trzeciej fali odsetek zakrzepicy w stencie i zmodyfikowanej zakrzepicy stopnia 4-5 był porównywalny u pacjentów z COVID-19-pozytywnych i bez COVID-19. Ponadto zaszczepieni pacjenci z COVID-19-pozytywnym STEMI mieli porównywalne cechy angiograficzne i wyniki leczenia do pacjentów z grupy kontrolnej bez COVID-19, a gorsze wyniki obserwowano u niezaszczepionych pacjentów z COVID-19-pozytywnych. Czas od wystąpienia objawów do reperfuzji był podobny we wszystkich falach [56]. Badanie Galeano-Valle i wsp. również ukazuje odmienność przebiegu choroby koronawirusowej i jej wpływu na powikłania zatorowo-zakrzepowe na różnych etapach pandemii. W analizie porównywano okresy przed i po powszechnym wprowadzeniu szczepionek przeciwko COVID-19: od marca do grudnia 2020 r. (okres przed szczepieniami) oraz od marca 2021 r. do grudnia 2022 r. (okres po szczepieniach) - wykazano ponad

dwukrotny wzrost ryzyka zgonu w ciągu 90 dni i poważnego krwawienia u pacjentów z okresu 2020 roku w porównaniu z pacjentami z okresu 2021–2022, wskazano na znaczący spadek częstości występowania 90-dniowej śmiertelności i poważnych krwawień u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową związaną z COVID-19 w okresie 2021–2022. W tym samym badaniu częstość nawrotów żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej była niska (odpowiednio 1,1% w porównaniu z 0,7%) [57]. W innym ciekawym badaniu analizie poddano krótko- i długoterminowe leczenie oraz powikłania u pacjentów z ŻChZZ z COVID-19 i bez niego. Oceniono, że pacjenci z COVID-19 mieli mniej chorób współistniejących, wyższy odsetek zatorowości płucnej na początku badania (96,7% w porównaniu z 76,4%, $p = 0,01$) i mniejsze prawdopodobieństwo pozostania na terapii przeciwzakrzepowej po trzech miesiącach. U 6,7% pacjentów z COVID-19 w porównaniu z 2,4% pacjentami bez COVID-19 (różnica statystycznie nieistotna) wystąpiły poważne zdarzenia krwotoczne, wszystkie w ciągu pierwszych trzech miesięcy. Co ciekawe, nie odnotowano zgonów wśród pacjentów z COVID-19 w porównaniu ze śmiertelnością wynoszącą (9,4%) w podgrupie pacjentów bez COVID-19 [58]. We własnym badaniu klinicznym dotyczącym pacjentów z COVID-19 i zatorowością płucną przeżycie w ciągu 30 dni nie różniło się między grupami COVID-19 (+) i COVID-19 (–) podczas gdy po ocenie rocznej przeżycie było wyższe w grupie COVID-19 (+) w porównaniu do grupy COVID-19 (–). Na początku nie było pewne jaki jest konkretnie wpływ na powikłania zatorowo-zakrzepowe u pacjentów z towarzyszącym zakażeniem wirusem SARS-Co-V2. Na podstawie przeprowadzonych klaruje się odpowiedź że zakażenie wirusem stanowi przejściowym czynnikiem ryzyka powikłań zatorowo- zakrzepowych. Do podobnych wniosków doszli także inni autorzy. Przykładem może być badanie Rubén Alonso-Beato i wsp., którzy przedstawili wyniki leczenia u pacjentów z ŻChZZ COVID-19 i bez niego. Oceniono, że po 30 dniach COVID-19 wiązał się ze zwiększoną śmiertelnością i poważnymi krwawieniami , zaś po roku ryzyko krwawienia pozostało wyższe, podczas gdy

nawrót ŻChZZ był niższy. Uznano zatem, że niższe wskaźniki nawrotów ŻChZZ przemawiają za uznaniem COVID-19 za przejściowy czynnik prowokujący [59].

Aktualizacja doniesień miała wpływ na kształtowanie się zaleceń dotyczących terapii powikłań zatorowo- zakrzepowych. Obecne dane nie dały podstaw do sformułowania odrębnych zaleceń dotyczących leczenia powikłań zatorowo- zakrzepowych, w tym zatorowości płucnej, u pacjentów z COVID-19 i bez współistniejącego zakażenia- wytyczne leczenia w tych przypadkach są takie same jak dotychczas ustalonych zasadach.

W zakresie profilaktyki u pacjentów z chorobą koronawirusową zarówno najnowsze zalecenia światowe wg American Society of Hematology 2025 oraz aktualizacja polskich zaleceń postępowania w żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) z 2024 roku formułują podobne rekomendacje [60,61]. W zależności od ciężkości przebiegu, u pacjentów leczonych ambulatoryjnie nie zaleca się stosowania profilaktyki przeciwkrzepliwej; u chorych o dużym ryzyku progresji COVID-19, można rozważyć leczenie sulodeksydem – włączenie do terapii się zalecane jest w ciągu 3 dni od początku objawów. U pacjentów hospitalizowanych niebędących w stanie krytycznym preferowane jest stosowanie dawki profilaktycznej w porównaniu z niestosowaniem profilaktyki, u wybranych chorych stosowanie dawki leczniczej w porównaniu z mniejszą (profilaktyczną i pośrednią) ; sugeruje się także rozważenie stosowania apiksabanu w dawce leczniczej. U chorych hospitalizowanych w stanie krytycznym preferowane jest stosowanie dawki profilaktycznej w porównaniu z brakiem profilaktyki (rozważenie wyższej intensywności może być preferowane u pacjentów z niskim ryzykiem krwawienia i wysokim ryzykiem zakrzepicy) . W żadnej grupie nie zaleca się stosowania leków przeciwplatek. Nie udowodniono korzyści w przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej po wypisie ze szpitala u pacjentów z COVID-19, u których nie podejrzewano ani nie potwierdzono ŻChZZ, u chorych dużego ryzyka sugeruje rozważenie stosowania rywaroksabanu w dawce profilaktycznej przez 30 dni.

Według zaleceń ASH obecnie nie ma bezpośrednich dowodów o wysokiej pewności porównujących różne rodzaje leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z COVID-19. Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH) lub UFH mogą być preferowane ze względu na przewagę dowodów dotyczących tych leków. Nie ma badań dotyczących intensywnego leczenia terapeutycznego fondaparynuksiem, abigatranem ani biwalirudyną w tej populacji. Panel przyznaje, że leczenie przeciwzakrzepowe o niższej intensywności może być preferowane u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia i niskim ryzykiem zakrzepicy.

Pomimo że pandemia COVID-19 jest już za nami, badania prowadzone w jej trakcie i po niej pozostają niezwykle istotne. Doświadczenia te stanowią fundament dla skutecznej odpowiedzi naukowej oraz umożliwiają przygotowanie się na ewentualne przyszłe zagrożenia epidemiologiczne. W tym miejscu warto dodać, że do lepszego zrozumienia budowy samego wirusa SARS-CoV-2, patofizjologii przebiegu zakażenia, a także opracowania skutecznych szczepionek miały wpływ wcześniejsze badania, szczególnie nad wirusami SARS-CoV zidentyfikowanego w Chinach w 2003r. oraz MERS (Middle East respiratory syndrome) wykrytego w 2012 roku w Arabii Saudyjskiej.

W niniejszej rozprawie podjęto próbę opisanie molekularnych i klinicznych mechanizmów wpływu COVID-19 na zakrzepicę i choroby serowo naczyniowe, od konkretnych interwencji medycznych, aż po krótko- i długoterminowe skutki kliniczne. Badanie dotyczące trombektomii aspiracyjnej u pacjentów z STEMI ukazało odrębny przebieg kliniczny oraz konieczność identyfikacji pacjentów, którzy wymagają bardziej agresywnego leczenia z powodu zwiększonego ryzyka zakrzepicy. Wykorzystanie danych z krajowego rejestru ORPKI wpłynęło na uzyskanie bardziej wiarygodnego wyniku. Jednocześnie przeprowadzona analiza danych z ośrodka pulmonologicznego pozwoliła na ocenę krótkoterminowych i długoterminowych wyników leczenia u pacjentów z zatorowością płucną i towarzyszącym COVID-19. Choć badanie przeprowadzono na małej grupie

pacjentów, wyniki korespondowały z doniesieniami światowymi i potwierdzały wpływ choroby koronawirusowej jako czasowego czynnika ryzyka powikłań zatorowo zakrzepowych u pacjentów. Praca pogładowa, łącząca dzieło, podsumowuje wpływ SARS-CoV-2 na procesy krzepnięcia i fibrylizy oraz ukazuje zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Uzyskane wyniki umożliwiły lepsze zrozumienie zachodzących procesów, które mogły wpłynąć na lepszą odpowiedź na dynamicznie powstające, nowe problemy kliniczne, skuteczniejsze leczenie i poprawę opieki nad pacjentami.

Piśmiennictwo

1. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism. *Circ Res.* 2021;128(12):2017–36.
doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318225. PMID:34110909; PMCID:PMC8202069.
2. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care.* 2017;23(20 Suppl):S376–82. PMID:29297660.
3. Pruszczyk P, Ciurzyński M, Kostrubiec M, red. Żyłna choroba zakrzepowozatorowa. Wyd. 2. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021. ISBN:978-83-960509-8-4.
4. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S276–84. doi:10.21037/cdt.2017.09.01.
PMID:29399531; PMCID:PMC5778510.
5. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3169.
doi:10.3390/ijms24043169. PMID:36834580; PMCID:PMC9964264.
6. Franchini M, Mannucci PM. Association between venous and arterial thrombosis: clinical implications. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):333–7.
doi:10.1016/j.ejim.2012.02.008. PMID:22560380.
7. Ageno W. Arterial and venous thrombosis: clinical evidence for mechanistic overlap. *Blood.* 2014;124:SCI-3.
8. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: is there a link? *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:273–83. doi:10.1007/5584_2016_121. PMID:27628000.

9. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
10. Sakr Y, Giovini M, Leone M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2020;10:124. doi:10.1186/s13613-020-00741-0.
11. Becker RC, Tantry US, Khan M, et al. The COVID-19 thrombus: distinguishing pathological, mechanistic, and phenotypic features and management. *J Thromb Thrombolysis.* 2025;58:15–49. doi:10.1007/s11239-024-03028-4.
12. Yogendra R, Perlowski A, Johng B, Dahshan H, Orr C, Jeffers D, et al. Perioperative and anesthetic considerations for post-acute sequelae of COVID (PASC)/long COVID. *Perioper Med.* 2025;14(1):1. doi:10.1186/s13741-025-00558-0.
13. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertolotti L, Douplat M, Dargaud Y, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021;76(10):970–9. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215383. PMID:33622981.
14. Ulloa JH, Moreno Rocha OY, Pinto P, et al. Post-COVID-19 arterial thrombosis: a systematic review. *J Vasc Surg.* 2022;75(6):e116. doi:10.1016/j.jvs.2022.03.158. PMID:36223804.
15. Ortega-Paz L, Talasaz AH, Sadeghipour P, et al. COVID-19-associated pulmonary embolism: review of pathophysiology, epidemiology, prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2023;49(8):816–32. doi:10.1055/s-0042-1757634. PMID:36223804.
16. Gong X, Yuan B, Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(3):e0263580. doi:10.1371/journal.pone.0263580.

17. Roncon L, Zuin M, Barco S, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2020;82:29–37. doi:10.1016/j.ejim.2020.09.006. PMID:32958372; PMCID:PMC7498252.
18. Maas AFG, Wyers C, Dielis A, et al. The incidence of pulmonary embolism in hospitalized non-ICU COVID-19 patients. *J Vasc Res.* 2024;61(3):142–50. doi:10.1159/000538312. PMID:38631294; PMCID:PMC11151976.
19. Boonyawat K, Chantrathamchart P, et al. Incidence of thromboembolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2020;18(1):34. doi:10.1186/s12959-020-00248-5. PMID:33292258; PMCID:PMC7680990.
20. Nasrullah A, Gangu K, Shumway NB, et al. COVID-19 and pulmonary embolism outcomes: a propensity-matched analysis. *Vaccines (Basel).* 2022;10(12):2104. doi:10.3390/vaccines10122104.
21. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with higher mortality: a systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100639. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100639.
22. Triantafyllis AS, Sfantou D, Karapedi E, et al. Coronary implications of COVID-19. *Med Princ Pract.* 2025;34(1):1–12. doi:10.1159/000541553. PMID:39307131; PMCID:PMC11805551.
23. Turshudzhyan A. SARS-CoV-2–induced cardiovascular syndrome: etiology, outcomes, and management. *Cureus.* 2020;12(6):e8543. doi:10.7759/cureus.8543. PMID:32670680; PMCID:PMC7357341.
24. Alasnag M, Shah B, Botti G, et al. STEMIs and MINOCA during the COVID-19 pandemic. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022;1(4):100372. doi:10.1016/j.jscai.2022.100372.

25. Goel A, Malik AH, Bandyopadhyay D, et al. Impact of COVID-19 on outcomes of patients hospitalized with STEMI. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(4):101547. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101547. PMID:39749390.
26. Rodriguez-Leor O, Cid Alvarez AB, Pérez de Prado A, et al. In-hospital outcomes of COVID-19 STEMI patients. *EuroIntervention.* 2021;16(17):1426–33. doi:10.4244/EIJ-D-20-00935.
27. Mingaleeva RN, Nigmatulina NA, Sharafetdinova LM, et al. Biology of the SARS-CoV-2 coronavirus. *Biochemistry (Mosc).* 2022;87:1662–78. doi:10.1134/S0006297922120215.
28. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID:32150360.
29. Lin L, Liu Y, Tang X, et al. Disease severity and outcomes of SARS-CoV-2 variants of concern. *Front Public Health.* 2021;9:775224. doi:10.3389/fpubh.2021.775224.
30. Grobbelaar LM, Kruger A, Venter C, et al. Relative hypercoagulopathy of Beta and Delta variants vs Omicron. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(7):858–68. doi:10.1055/s-0042-1756306.
31. Guarienti FA, Xavier FAC, Ferraz MD, et al. Identifying COVID-19 variant through symptoms profile. *BMC Infect Dis.* 2024;24:1306. doi:10.1186/s12879-024-10094-9.
32. Nyberg T, Bager P, Svalgaard IB, et al. Protocol for SARS-CoV-2 variant severity assessment. *Euro Surveill.* 2023;28(36):2300048. doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.36.2300048.

33. Ahmad A, Fawaz MAM, Aisha A. Comparative overview of SARS-CoV-2 variants. *Infez Med.* 2022;30(3):328–43. PMID:36148164; PMCID:PMC9448317.
34. Manzur-Pineda K, O'Neil CF, Bornak A, et al. COVID-19 thrombotic complications before and during Delta wave. *J Vasc Surg.* 2022;76(5):1374–82.e1. doi:10.1016/j.jvs.2022.04.053.
35. Noriaki M, Li Y, Gagne SM, et al. Incidence and severity of pulmonary embolism in COVID-19 infection: variants comparison. *Medicine.* 2023;102(48):e36417. doi:10.1097/MD.00000000000036417.
36. Law N, Chan J, Kelly C, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 in ED: variants and vaccines. *Emerg Radiol.* 2022;29:625–9. doi:10.1007/s10140-022-02039-z.
37. Zhan H, Chen H, Liu C, et al. Diagnostic value of D-dimer in COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211010976. doi:10.1177/10760296211010976.
38. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, et al. Biomarkers of thrombotic risk in COVID-19. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:475–95. doi:10.1038/s41569-021-00665-7.
39. Soheili M, Khateri S, Moradpour F, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines: mini-review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22:42. doi:10.1186/s12941-023-00594-y.
40. Bawazir WM, Al Ibad A, Mohsin M, et al. Immune and hematological responses to a third mRNA COVID-19 dose. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1615227. doi:10.3389/fcimb.2025.1615227.
41. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of mRNA-1273 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403–16. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
42. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2187–201. doi:10.1056/NEJMoa2101544.

43. Rappuoli R, Alter G, Pulendran B. Transforming vaccinology. *Cell*. 2024;187(19):5171–94. doi:10.1016/j.cell.2024.07.021.
44. Leong KY, Tham SK, Poh CL. mRNA vaccine technology review. *Virology*. 2025;22:71. doi:10.1186/s12985-025-02645-6.
45. Haghmorad D, Eslami M, Orooji N, et al. mRNA vaccine platforms. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025;13:1547025. doi:10.3389/fbioe.2025.1547025.
46. Smith J, Kowalski M. AI in vaccine research: umbrella review. *Front Immunol*. 2025;16:1567116. doi:10.3389/fimmu.2025.1567116.
47. <https://www.mp.pl/pacjent/szczepienia/sytuacje-szczegolne/275254> -2025.02.20
48. Singh C, Verma S, Reddy P, et al. Comparative trial of intranasal iNCOVACC and intramuscular Covaxin. *NPJ Vaccines*. 2023;8:125. doi:10.1038/s41541-023-00717-8.
49. Kaufmann JK, Wyllie K, Zhao Y, et al. CoviLiv™: intranasal live-attenuated COVID-19 vaccine, first-in-human trial CDX-CoV-001. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(Suppl 2):ofad500.2469. doi:10.1093/ofid/ofad500.2469.
50. Abene S. Vaxart's Oral COVID-19 Vaccine Moves Forward After Positive Safety Review <https://www.contagionlive.com/> - 2025.01.29
51. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124–30. doi:10.1056/NEJMoa2104882.
52. Tran HNQ, Risk M, Nair GB, et al. Risk–benefit analysis of thromboembolism after mRNA vaccination. *NPJ Vaccines*. 2024;9:166. doi:10.1038/s41541-024-00960-7.
53. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and arrhythmias after vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28:410–22. doi:10.1038/s41591-021-01630-0.

54. Parodi JB, Indavere A, Bobadilla JP, et al. Impact of COVID-19 vaccination on post-COVID cardiac complications. *Vaccine*. 2023;41(8):1524–8. doi:10.1016/j.vaccine.2023.01.052.
55. Kaziród-Wolski K, Zając P, Zabojszcz M, et al. Effect of COVID-19 on perioperative ACS: 243,515 cases. *J Clin Med*. 2022;11:5394. doi:10.3390/jcm11185394.
56. Rathod K, Teoh Z, Tyrllis A, et al. Thrombus burden and outcomes in COVID-19 STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(25):2406–16. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.029.
57. Galeano-Valle F, Demelo-Rodríguez P, Alonso-Beato R, et al. Outcomes of COVID-19-associated VTE: evolution 2020–2022. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57:1239–48. doi:10.1007/s11239-024-03026-6.
58. Goel A, Malik AH, Bandyopadhyay D, et al. Outcomes of hospitalized STEMI patients with COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(4):101547. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101547.
59. Alonso-Beato R, Demelo-Rodríguez P, Ordieres-Ortega L, et al. Short- and long-term outcomes of COVID-19-associated VTE. *Intern Emerg Med*. 2025;20(4):935–45. doi:10.1007/s11739-025-04042-x.
60. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. *ŻChZZ 2024*. 2024
https://www.pto.med.pl/sites/default/files/page-2025/ZChZZ_2024_061124_F.pdf
12.2024
61. Siegal DM, Tseng EK, Schünemann HJ, et al. ASH guidelines on anticoagulation in COVID-19: executive summary. *Blood Adv*. 2025;9(6):1247–60. doi:10.1182/bloodadvances.2024014219. PMID:39437797; PMCID:PMC11950770.

Streszczenie w języku polskim

Patofizjologia i charakterystyka kliniczna ostrych zespołów wieńcowych oraz powikłań zatorowo-zakrzepowych przy współistniejącym zakażeniu SARS-CoV-2 mogą różnić się od konwencjonalnego przebiegu u pacjentów bez towarzyszącej infekcji.

Celem rozprawy była ocena wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na zaburzenia hemostazy oraz znaczenie kliniczne w przebiegu i leczeniu ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST oraz u pacjentów z incydentami zatorowo-zakrzepowymi, ze szczególnym uwzględnieniem zatorowości płucnej.

Przebadano 29 915 pacjentów ze STEMI; 3139 (10,5%) osób poddano trombektomii, z czego 311 (10,8%) miało infekcję COVID-19. Porównano charakterystykę kliniczną i leczenie pacjentów COVID-19 (+) i COVID-19 (-). Ustalono, że pacjenci z COVID-19 (+) częściej znajdowali się w ciężkim stanie klinicznym. Pomimo bardziej intensywnego leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego zabiegi PCI rzadziej dawały optymalny efekt TIMI 3. COVID-19 okazał się być niezależnym, silnym predyktorem kwalifikacji do trombektomii aspiracyjnej. Równocześnie analizie poddano grupę 70 pacjentów z zatorowością płucną i infekcją układu oddechowego, których podzielono na COVID-19 (-) (n = 25) i COVID-19 (+) (n = 45). Przedstawiono charakterystykę kliniczną i obrazową oraz wykonano analizy regresji logistycznej w celu identyfikacji predyktorów śmiertelności 30-dniowej i rocznej. COVID-19 nie wpływał niezależnie na przeżywalność długoterminową. Przeżywalność krótkoterminowa była podobna, natomiast długoterminowa wyższa w grupie COVID-19 (+). Jedynym niezależnym predyktorem śmiertelności długoterminowej była choroba nowotworowa. Przegląd dopełniający dzieło, miał na celu przedstawienie wpływu SARS-CoV-2 na procesy krzepnięcia i fibrylizacji oraz zaprezentowanie zaleceń dotyczących profilaktyki i leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych ze szczególnym omówieniem leczenia fibrynolitycznego.

Uzyskane wyniki podkreśliły znaczenie spersonalizowanego podejścia terapeutycznego uzależnionego od danego przebiegu klinicznego. Takie podejście może sprzyjać optymalizacji leczenia oraz wpływać na poprawę opieki nad pacjentem.

Streszczenie w języku angielskim

The pathophysiology and clinical presentation of acute coronary syndromes and thromboembolic complications in the setting of concomitant SARS-CoV-2 infection may differ from the conventional course observed in patients without viral infection.

The aim of this dissertation was to evaluate the impact of SARS-CoV-2 infection on hemostatic disturbances and to assess their clinical significance in the course and management of ST-segment elevation acute coronary syndromes and thromboembolic events, with particular emphasis on pulmonary embolism.

A total of 29,915 patients with STEMI were analyzed; 3,139 (10.5%) underwent thrombectomy, of whom 311 (10.8%) were COVID-19–positive. The clinical characteristics and management of COVID-19 (+) and COVID-19 (–) patients were compared. It was found that COVID-19 (+) individuals more frequently presented in severe clinical condition. Despite more intensive antiplatelet and anticoagulant therapy, PCI procedures were less likely to achieve optimal TIMI 3 flow. COVID-19 emerged as an independent and strong predictor of qualification for aspiration thrombectomy.

In parallel, a cohort of 70 patients with pulmonary embolism and respiratory tract infection was evaluated and divided into COVID-19 (–) (n = 25) and COVID-19 (+) (n = 45) groups. Clinical and imaging characteristics were assessed, and logistic regression analyses were performed to identify predictors of 30-day and 1-year mortality. COVID-19 did not independently influence long-term survival. Short-term survival was comparable between groups, whereas long-term survival was higher among COVID-19 (+) patients. The only independent predictor of long-term mortality was a diagnosis of malignancy.

An integrative review accompanying the dissertation aimed to summarize the influence of SARS-CoV-2 on coagulation and fibrinolytic processes and to present current

recommendations for the prevention and management of thromboembolic complications, with particular focus on fibrinolytic therapy.

The findings underscore the importance of a personalized therapeutic approach tailored to individual clinical trajectories. Such an approach may contribute to optimization of treatment strategies and improvement of patient care.

Opinia Komisji Bioetycznej



KOMISJA BIOETYCZNA
PRZY ŚWIĘTOKRZYSKIEJ IZBIE LEKARSKIEJ
25-155 Kielce, Aleja ks. Jerzego Popiełuszki 43
tel.: 41 362 15 40 faks: 41 362 15 00

Uchwała Nr 6/2023 – VIII
Komisji Bioetycznej
Świętokrzyskiej Izby Lekarskiej w Kielcach
z dnia 26 stycznia 2023 r.

Na podstawie art. 29 ust. 1 i ust. 2 ustawy z dnia 05 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz. U. z 2022 r., poz. 1731ze zm.) oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r. Nr 47 poz. 480) oraz działając zgodnie z zasadami GCP (Good Clinical Practice):

Do Komisji Bioetycznej przy Świętokrzyskiej Izbie Lekarskiej w Kielcach wpłynęła prośba o wydanie opinii na temat eksperymentu medycznego pod tytułem:

„Wpływ Infekcji COVID-19 na przebieg i rokowanie krótko i średnioterminowe w przypadku zatorowości płucnej w tym zatorowości w przebiegu schorzeń nowotworowych”.

Główny badacz:

Lek. Patrycja Zając

Świętokrzyskie Centrum Reumatologii

Zespół Opieki Zdrowotnej, ul. Gimnazjalna 41B, 26-200 Końskie

Współbadacz:

Dr hab. n.med. Janusz Siedlecki

Collegium Medicum UJK Kielce

Miejsce prowadzenie badania:

Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Św. Rafała w Czerwonej Górze

Czerwona Góra 10, 26-060 Chęciny

Do Komisji wpłynęły następujące dokumenty:

1. Wniosek do Komisji Bioetycznej przy Świętokrzyskiej Izbie Lekarskiej w Kielcach z dnia 16 stycznia 2023r. wraz ze szczegółowym opisem eksperymentu medycznego i przebiegiem badania.
2. Życiorys naukowy Głównego Badacza.
3. Życiorys naukowy współbadacza.
4. Zgoda Dyrektora Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Św. Rafała w Czerwonej Górze na wykorzystanie dokumentacji medycznej wraz z danymi klinicznymi, laboratoryjnymi i obrazowymi pacjentów z rozpoznaniem schorzenia onkologicznego i zatorowości płucnej z lat 01.01.2020r. - 31.12.2022r.
5. Kopie polisy ubezpieczeniowej.
6. Wniosek Głównego badacza o zwolnienie z opłaty.

Komisja Bioetyczna przy Świętokrzyskiej Izbie Lekarskiej w Kielcach w składzie:

1. Dr n. med. Krzysztof Bartosz *Przewodniczący Komisji*
2. Dr n. med. Ewa Maroszyńska-Dmoch *Wiceprzewodnicząca Komisji*
3. Lek. med. Grażyna Borzęcka
4. Mgr Zbigniew Kopytek
5. Mgr Marek Król
6. Lek. Paweł Pabjan
7. Dr hab. n. med. Maciej Sikora
8. Prof. Dr hab. N. Med. Beata Wożakowska-Kapłon

na posiedzeniu w dniu 26 stycznia 2023r. zapoznała się z przedstawioną w niniejszym badaniu dokumentacją i w głosowaniu pozytywnie zaopiniowała przedstawiony projekt oraz odstąpiła od pobierania opłaty., jednocześnie zwolniła wnioskodawcę z opłaty.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia i obowiązuje w okresie trwania polisy ważności polisy ubezpieczeniowej dołączonej do wniosku.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji, o ciężkich lub niespodziewanych zdarzeniach niepożądanych i nieprzewidzianych okolicznościach, o zakończeniu badania, o jego wynikach i istotnych decyzjach innych komisji bioetycznych.

Skład i działanie Komisji Bioetycznej jest zgodne ze Wskazówkami i Zaleceniami dla Europejskich Komisji Etycznych opracowanych przez EFGCP, Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych (GCP) oraz wymogami lokalnymi.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy Świętokrzyskiej Izbie Lekarskiej

dr n. med. Krzysztof Bartosz

Pouczenie:

Zgodnie z art. 29 ust. 1 ustawy z dnia 05 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2022 r., poz. 1731ze zm.) odwołanie od niniejszej uchwały komisji bioetycznej wyrażającej opinie może wnieść:

- 1) Wnioskodawca;
- 2) Kierownik podmiotu, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony;
- 3) Komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wieloośrodkowym eksperymencie medycznym.

Odwołanie wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podjęła uchwałę, do odwoławczej Komisji Bioetycznej, ul. Miodowa 15, 00-952 Warszawa w terminie 14 dni od dnia otrzymania niniejszej uchwały wyrażającej opinie.

Udział współautorów w publikacjach: zakres, procentowy wkład i oświadczenia

„Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and

Thromboembolic Complications: A Review.” Zając P, Kaziród-Wolski K, Oleś I, Sielski J,

Siudak Z. J Cardiovasc Dev Dis. 2022 Oct 17;9(10):356. doi: 10.3390/jcdd9100356. PMID:

36286308; PMCID: PMC9604283.

Autor	Charakter udziału	Udział procentowy
Lek. Patrycja Zając	opracowanie koncepcji pracy, przegląd literatury, zebranie i opracowanie danych, przygotowanie manuskryptu	85%
Dr n. med. Karol Kaziród-Wolski	analiza danych, pełnienie funkcji autora korespondencyjnego	2%
Mgr. Izabela Oleś	analiza danych, redagowanie artykułu	3%
Dr hab. n. med. Janusz Sielski, prof. UJK	analiza danych, końcowa redakcja manuskryptu	3%
Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak	krytyczna rewizja artykułu i jego zatwierdzenie	7%

Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej

Dr n. med. Karol Kaziród-Wolski

Kielce, 17.11.2025 r.

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy **Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review** Zajac P, Kaziród-Wolski K, Oleś I, Sielski J, Siudak Z. J Cardiovasc Dev Dis. 2022 Oct 17;9(10):356. doi: 10.3390/jcdd9100356. PMID: 36286308; PMCID: PMC9604283 mój udział polegał na analizie danych, pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego. Mój wkład autorski wyniósł 2 %.

Karol-Wolski K.
.....

Mgr. Izabela Oleś

Kielce, 17.11.2025

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy **Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review** Zajac P, Kaziród-Wolski K, Oleś I, Sielski J, Siudak Z. J Cardiovasc Dev Dis. 2022 Oct 17;9(10):356. doi: 10.3390/jcdd9100356. PMID: 36286308; PMCID: PMC9604283 mój udział polegał na analizie danych i redagowaniu artykułu. Mój wkład autorski wyniósł 3 %.

 **PODPIS ZAUFANY**
IZABELA NATALIA
OLEŚ
12.11.2025 20:01:49 GMT+1
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

.....

dr hab. n. med. Janusz Sielski, prof. UJK

Kielce, 17.11.2025

Collegium Medicum

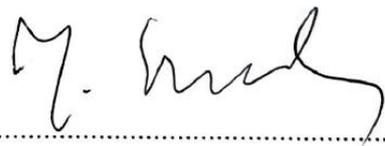
Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy **Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review** Zajac P, Kaziród-Wolski K, Oleś I, Sielski J, Siudak Z. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Oct 17;9(10):356. doi: 10.3390/jcdd9100356. PMID: 36286308; PMCID: PMC9604283 mój udział polegał na analizie danych, końcowej redakcji manuskryptu. Mój wkład autorski wyniósł 3%.



.....

Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak

Kielce, 06.11.2025

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy „**Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review**” Zając P, Kaziród-Wolski K, Oleś I, Sielski J, Siudak Z. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Oct 17;9(10):356. doi: 10.3390/jcdd9100356. PMID: 36286308; PMCID: PMC9604283 mój udział polegał na krytycznej rewizji artykułu i jego zatwierdzeniu. Mój wkład autorski wyniósł 7 %.

Podpisano przez/ Signed by:
ZBIGNIEW
SIUDAK
Data/ Date: 06.11.2025 13:29
 mSzofir

„COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI.

National data from the ORPKI register in the years 2020–2022” Zając P, Kaziród-Wolski

K, Sielski J, Wolska M, Malinowski KP, Siudak Postępy Kardiologii Interwencyjnej. 2023

Jun;19(2):119-126. doi: 10.5114/aic.2023.127893. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37465631;

PMCID: PMC10351080.

Autor	Charakter udziału	Udział procentowy
Lek. Patrycja Zając	przeгляд literatury, analiza danych, przygotowanie manuskryptu	70%
Dr n. med. Karol Kaziród-Wolski	projekt badania, analiza danych, pełnienie funkcji autora korespondencyjnego	10%
Dr hab. n. med. Janusz Sielski, prof. UJK	projekt badania, pozyskanie danych, krytyczna rewizja artykułu	7%
Lek. Magdalena Wolska	analiza statystyczna i redagowanie artykułu	2%
Dr Krzysztof Piotr Malinowski	analiza statystyczna i redagowanie artykułu	4%
Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak	projekt badania, pozyskanie danych, końcowa redakcja artykułu	7%

Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej

Dr n. med. Karol Kaziród-Wolski

Kielce, 17.11.2025 r.

Collegium Medicum

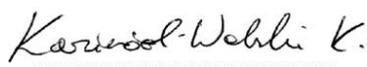
Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy „**COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022**” Zajęc P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Wolska M, Malinowski KP, Siudak Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2023 Jun;19(2):119-126. doi: 10.5114/aic.2023.127893. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37465631; PMCID: PMC10351080 mój udział polegał na projekcie badania, analizie danych, pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego. Mój wkład autorski wyniósł 10 %.


.....

dr hab. n. med. Janusz Sielski, prof. UJK

Kielce, 17.11.2025 r.

Collegium Medicum

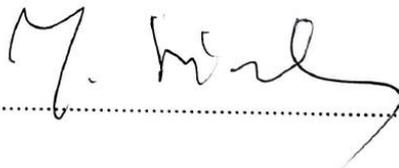
Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy „**COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022**” Zajęc P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Wolska M, Malinowski KP, Siudak Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2023 Jun;19(2):119-126. doi: 10.5114/aic.2023.127893. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37465631; PMCID: PMC10351080 mój udział polegał na projekcie badania, pozyskaniu danych, krytycznej rewizji artykułu. Mój wkład autorski wyniósł 7 %.



.....

Lek. Magdalena Wolska

Kielce, 06.11.2025 r.

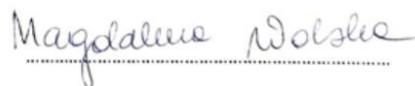
CenterMed

al. Tysiąclecia Państwa Polskiego 17A

25-314 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy „**COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022**” Zajac P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Wolska M, Malinowski KP, Siudak Postępy Kardiol Interwencyjnej. 2023 Jun;19(2):119-126. doi: 10.5114/aic.2023.127893. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37465631; PMCID: PMC10351080 mój udział polegał na analizie statystycznej i redagowaniu artykułu. Mój wkład autorski wyniósł 2 %.


.....

Dr Krzysztof Piotr Malinowski
Centrum Medycyny Cyfrowej i Robotyki
UJ CM Kraków
Kopernika 7E 31-034 Kraków

Kielce, 07.11.2025 r.

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy „**COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022**” Zając P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Wolska M, Malinowski KP, Siudak Postępy Kardiologii Interwencyjnej. 2023 Jun;19(2):119-126. doi: 10.5114/aic.2023.127893. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37465631; PMCID: PMC10351080 mój udział polegał na analizie statystycznej oraz redakcji artykułu. Mój wkład autorski wyniósł 4 %.

Krzysztof Malinowski

Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak

Kielce, 06.11.2025 r.

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy „**COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022**” Zajęc P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Wolska M, Malinowski KP, Siudak Postępy Kardiologii Interwencyjnej. 2023 Jun;19(2):119-126. doi: 10.5114/aic.2023.127893. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37465631; PMCID: PMC10351080 mój udział polegał na projekcie badania, pozyskaniu danych, końcowej redakcji artykułu. Mój wkład autorski wyniósł 7 %.

Podpisano przez/ Signed by:
ZBIGNIEW
SIUDAK
Data/ Date: 06.11.2025 13:29
 mSzoFIR

„Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in Świętokrzyskie, Poland.”

Zajac P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Sleiman Y, Wolska M, Siudak Z. Medical

Studies/Studia Medyczne. 2025;41(1):28-37. doi:10.5114/ms.2024.142953.

Autor	Charakter udziału	Udział procentowy
Lek. Patrycja Zajac	opracowanie koncepcji pracy, analiza i interpretacja danych, przeгляд literatury, opracowanie manuskryptu	80%
Dr n. med. Karol Kaziród-Wolski	gromadzenie danych oraz analiza statystyczna	2%
Dr hab. n. med. Janusz Sielski, prof. UJK	projekt badania, krytyczna rewizja artykułu	3%
Lek. Youssef Sleiman	gromadzenie danych, analiza statystyczna	2%
Lek. Magdalena Wolska	gromadzenie danych, analiza statystyczna	3%
Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak	projekt badania, analiza danych, końcowa redakcja artykułu i jego zatwierdzenie	10%

Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej

Dr n. med. Karol Kaziród-Wolski

Kielce, 17.11.2025 r.

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy „**Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in Świętokrzyskie, Poland**” Zając P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Sleiman Y, Wolska M, Siudak Z. Medical Studies/Studia Medyczne; 2025;41(1):28-37. doi:10.5114/ms.2024.142953 mój udział polegał na gromadzeniu danych oraz analizie statystycznej. Mój wkład autorski wyniósł 2 %.

Kaziród-Wolski K.
.....

dr hab. n. med. Janusz Sielski, prof. UJK

Kielce, 17.11.2025 r.

Collegium Medicum

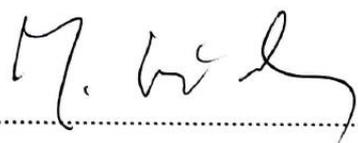
Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy **„Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in Świętokrzyskie, Poland ”** Zając P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Sleiman Y, Wolska M, Siudak Z. Medical Studies/Studia Medyczne; 2025;41(1):28-37. doi:10.5114/ms.2024.142953 mój udział polegał na projekcie badania oraz krytycznej rewizji artykułu. Mój wkład autorski wyniósł 3%.



.....

Lek. Youssef Sleiman

Kielce, 06.11.2025 r.

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny

im. św. Rafała

Czerwona Góra 10

26-060 Chęciny

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy „**Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in**

Świętokrzyskie, Poland ” Zajac P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Sleiman Y, Wolska M, Siudak Z.

Medical Studies/Studia Medyczne; 2025;41(1):28-37. doi:10.5114/ms.2024.142953 mój udział polegał

na gromadzeniu danych oraz analizie statystycznej. Mój wkład autorski wyniósł 2 %.



Lek. Magdalena Wolska

Kielce, 06.11.2025 r.

CenterMed

al. Tysiąclecia Państwa Polskiego 17A

25-314 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy „**Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in Świętokrzyskie, Poland**” Zając P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Sleiman Y, Wolska M, Siudak Z. Medical Studies/Studia Medyczne; 2025;41(1):28-37. doi:10.5114/ms.2024.142953 mój udział polegał na gromadzeniu danych oraz analizie statystycznej. Mój wkład autorski wyniósł 3 %.


.....

Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak

Kielce, 06.11.2025 r.

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego

al. IX Wieków Kielc 19A

25-516 Kielce

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy **„Does COVID-19 determine short- and long-term prognosis in patients with pulmonary embolism? Analysis of data from a pulmonology centre in Świętokrzyskie, Poland ”** Zając P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, Sleiman Y, Wolska M, Siudak Z. Medical Studies/Studia Medyczne; 2025;41(1):28-37. doi:10.5114/ms.2024.142953 mój udział polegał na projekcie badania, analizie danych, końcowej redakcji artykułu i jego zatwierdzeniu. Mój wkład autorski wyniósł 10 %.

Podpisano przez/ Signed by:
ZBIGNIEW
SIUDAK
Data/ Date: 06.11.2025 13:29
mSzofir

Spis rysunków i tabel

Rycina 1. Schemat mechanizmów doprowadzających do powstania zakrzepicy tętniczej i żylniej indukowanej zakażeniem SARS -CoV-2.

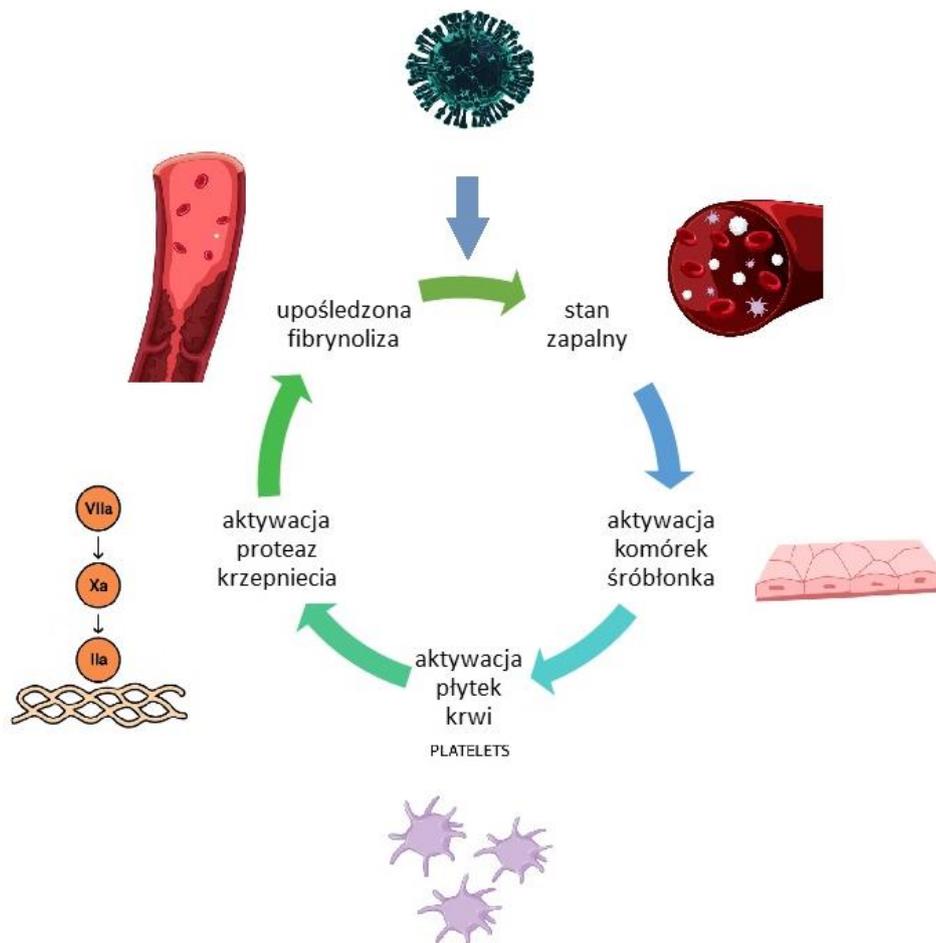


Tabela 1. Porównanie wariantów SARS-CoV-2 budzących obawy pod kątem objawów klinicznych, ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ciężkości przebiegu choroby.

Warianty SARS - CoV-2 budzące obawy (LZO)	Szczep	Najczęstsze objawy kliniczne	Szacowana częstość występowania powikłań zatorowo-zakrzepowych	Ryzyko hospitalizacji	Ryzyko zgonu
Alfa	B.1.1.7	gorączka, kaszel ból gardła, katar/niedrożność nosa, objawy zapalenia płuc	ok. 8%	podwyższone	podwyższone
Beta	B.1.351	gorączka, kaszel, ból gardła, katar/niedrożność nosa, objawy zapalenia płuc	brak dokładnych danych	podwyższone#	podwyższone
Gamma	P.1	katar, ból głowy kaszel, ból gardła bóle mięśni (myalgia) astenia (osłabienie), gorączka, zaburzenia węchu, zaburzenia smaku	ryzyko prawdopodobnie podwyższone - brak dokładnych danych	podwyższone	podwyższone
Delta	B.1.617.2	gorączka, kaszel duszność, zmęczenie, ból gardła, katar, często objawy zapalenia płuc	10,6%- 34,7%	podwyższone*	podwyższone*

Omikron	B.1.1.529	u 25,5-47,5 % przebieg bezobjawowy	ok. 9 %	zdecydowanie obniżone	zdecydowanie obniżone
		ból gardła, gorączka, ból głowy, kaszel, katar, bóle mięśni zmęczenie, utrata węchu			

#prawdopodobnie wyższe niż w przypadku wariantów Alfa i Gamma

*najwyższe spośród LZO wg większości opracowań

O doktorantce

Jestem absolwentką Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Obecnie pracuję w Świętokrzyskim Centrum Reumatologii w Końskich na stanowisku starszego asystenta. Szkolenie specjalizacyjne zakończyłam w styczniu 2025 roku, uzyskując tytuł specjalisty w dziedzinie reumatologii. Od początku mojej pracy zawodowej regularnie uczestniczę w licznych konferencjach naukowych, a w ostatnim czasie także aktywnie w nich występuję jako prelegent. W roku 2022, podczas stażu z zakresu kardiologii, realizowanego w ramach szkolenia specjalizacyjnego w Oddziale Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach, zainteresowałam się problematyką powikłań zatorowo-zakrzepowych w przebiegu infekcji COVID-19. Temat ten zapoczątkował mój rozwój naukowy, który kontynuuję do dziś, próbując zgłębiać zagadnienia z zakresu kardiologii i reumatologii.