

byly u pacientů zaznamenány také atypické symptomy, jako je ztráta čichu, chuti, gastrointestinální symptomy. Dalším poměrně častým laboratorním nálezem je lymfopenie, jejíž závažnost může sloužit i jako prognostický faktor. Byly zaznamenány také poměrně výrazné trombocytopenie, které vidáme u nemocných s těžkým průběhem infekce.

Je všeobecně známo, že v průběhu řady infekcí dochází k rozvoji zánětlivé odpovědi s elevací zánětlivých parametrů a k nastartování koagulace. Jako ukazatelé probíhajícího infektu slouží především reaktanty akutní fáze, například C-reaktivní protein (CRP), fibrinogen, interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 β a prokalcitonin. Dále je vhodné sledování ferritinu, jehož zvýšená hladina byla zaznamenána u pacientů s těžkým průběhem infekce COVID-19 a může sloužit jako prediktor úmrtí.

Přítomnost hyperkoagulačního stavu odráží vzestup degradačních produktů fibrinu (FDP), včetně D-dimerů, tedy degradačních produktů zesíťovaného fibrinu. Je tomu tak i v případě infekce COVID-19, kdy laboratorní sledování D-dimerů se ukázalo jako efektivní prediktor závažnosti stavu nemocných.

Tromboembolické komplikace

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) při infekci COVID-19 je přítomna u čtvrtiny až třetiny hospitalizovaných osob, s výraznou převahou plicní embolie (PE). Tromboembolické příhody v tepenném řečišti (kam patří infarkt myokardu – IM, ischemické cévní mozkové příhody – CMP, systémové embolizace či trombózy periferních tepen) se objevují u nemocných s těžším průběhem také, avšak ve výrazně menším počtu (1). První zmínky o trombotických komplikacích referovali lékaři přímo z Wu-chanu. Jimi provedená studie prokázala vysoký výskyt TEN u nemocných s pneumonií způsobenou infekcí COVID-19 hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče (JIP), a to 25 %, resp. 20 z 81 pacientů, 8 z nich zemřelo. Ukazatelem vysokého rizika TEN byl výrazný vzestup D-dimeru (2). Nizozemští autoři hodnotili výskyt žilních i tepenných tromboembolických příhod v souboru 184 pacientů hospitalizovaných na JIP s pneumonií způsobenou COVID-19, a to během hospitalizace i při následném sledování (follow-up) po 7–14 dnů. Z tohoto souboru 22 % nemocných zemřelo. Výskyt tromboembolických komplikací byl vysoký (49 %) a jejich nezávislými prediktory byl věk a koagulopatie, definovaná spontánním prodloužením protrombinového času (PT) o více než 3 sekundy nebo aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) o více než 5 sekund. Nejčastějším typem tromboembolických komplikací byla PE (87 %). CMP utrpělo 6,6 %, hlubokou žilní trombózu (HŽT) 4 %, trombózu periferních tepen 2,6 % pacientů. Pacienti s tromboembolickou příhodou měli více než pětinasobně zvýšené riziko úmrtí (3, 4).

Na vzniku tromboembolických komplikací při onemocnění COVID-19 se podílí rozvoj zánětu s následným uvolněním řady zánětlivých mediátorů, přičemž některé z nich vykazují zároveň prokoagulační účinky. Dále dochází k aktivaci trombocytů a v neposlední řadě také vlivem virové infekce k přímému poškození cévního endotelu. Jako další faktory, které hrají roli při vzniku trombotických komplikací, jsou možné invazivní cévní přístupy u těžce nemocných spolu se stagnujícím krevním tokem při dlouhodobém pobytu na lůžku (převážně u pacientů dlouhodobě hospitalizovaných s těžkým průběhem onemocnění).

Arteriální tromboembolické příhody (CMP, IM, akutní končetinová ischemie, event. další projevy) jsou referovány ve sledovaných souborech výrazně méně často než žilní, případně jsou publikovány jen formou kazuistik (5). Za vznik těchto onemocnění je pravděpodobně nejvíce zodpovědné poškození cévního endotelu a hlubších vrstev stěny tepny. Spekuluje se také o možné asociaci arteriálních příhod s antifosfolipidovými protilátkami (6).

Z dosavadních údajů víme, že pacienti, u kterých se vyskytnou trombotické komplikace, ať už žilní nebo arteriální, mají horší prognózu onemocnění. Je třeba ale znovu zdůraznit, že tyto komplikace se vyskytují hlavně u nemocných se závažným průběhem onemocnění COVID-19, nikoliv u nemocných s lehkým průběhem onemocnění léčených v ambulantním režimu. Vzhledem k tomu, že u pacientů se zjištěnou koagulopatií je vyšší riziko tromboembolických komplikací i vyšší mortalita, odborné společnosti doporučují trombopropylaxi u všech hospitalizovaných pacientů, a to podáváním nízkomolekulárních heparinů (LMWH), eventuálně nefrakcionovaného heparinu (v případě kontraindikace pak alespoň mechanickou trombopropylaxi) (7).

Jak uvedeno výše, z tromboembolických komplikací byla nejčastějším nálezem PE. Často se jedná o embolii in situ, jelikož trombus může vzniknout přímo v plicích, nikoliv v periferních žilách dolních končetin s následnou embolizací do plic, jak je to běžné ve většině případů klasické plicní embolizace.

Koagulopatie asociovaná s těžkým průběhem onemocnění COVID-19 (CAC) a patofyziologický mechanismus jejího vzniku

V jedné z prvních zpráv o souvislosti koagulopatie s prognózou nemocných porovnávali čínští autoři koagulační parametry u 183 pacientů s koronarovirovou pneumonií. Mortalita v souboru byla 11,5 %. Bylo zjištěno, že u 71 % zemřelých pacientů byly přítomné známky diseminované intravaskulární koagulace (DIC) oproti 0,6 % přeživších (8).

Vznik tromboembolických komplikací u infekce COVID-19 je komplexní proces, na kterém se podílí kombinace řady faktorů.

V průběhu infekce dochází ke spuštění systémové zánětlivé odpovědi organismu (SIRS), která má za následek nerovnováhu mezi přirozenými systémy antikoagulace a prokoagulačními faktory.

Dochází k tzv. „cytokinové bouři“. Virem indukovaná cytokinová aktivita spouští koagulační kaskádu pomocí prozánětlivých mediátorů, jako jsou IL-6 a IL1 β . Následuje zvýšená exprese tkáňového faktoru s aktivací vnější koagulační kaskády. Mluvíme o takzvaném modelu imuno-trombózy.

Rozpoznáním antigenů viru dochází k aktivaci krevních destiček, které následně interagují s leukocyty ve snaze odstranit patogen.

Dále při infekci COVID-19 dochází k přímému poškození endotelu cév a k endoteliální dysfunkci. Endoteliální dysfunkce je podpořena také sníženou regulací trombomodulinu (který za normálních okolností svojí vazbou na trombin snižuje jeho koagulační aktivitu) a zvýšenou expresí vaskulárních buněčných adhezivních molekul (vascular cells adhesion molecules, VCAMs). Dalším významným faktorem rozvoje koagulopatie asociované s onemocněním COVID-19 je utlumení fibrinolýzy díky zvýšené aktivaci inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI1). Následná kumulace