

trombinu zvyšuje nejen riziko vzniku trombu, ale dochází díky ní i k akceleraci zánětlivé odpovědi. Epicentrem poškození při infekci koronavirem jsou plicce. Virus zde způsobuje přímé poškození alveolárního epitelu i endotelu. V přítomnosti viru v plicním parenchymu dochází k aktivaci makrofágů, apoptóze neutrofilů a lymfocytů, což má za následek generalizovanou vaskulitidu malých cév s mikro-trombotizací. Virus také indukuje vaskulární endoteliální poškození aktivací komplementu, následuje zvýšení permeability plicních kapilár s tvorbou zánětlivého trombu. Tento mechanismus je pravděpodobně příčinou vzniku plicní embolie in situ.

Mezi laboratorní ukazatele hyperkoagulačního stavu u infekce COVID-19 patří vzestup koncentrace von Willebrandova faktoru, vzestup faktoru VIII, zvýšená hladina fibrinogenu, aktivace tkáňového faktoru.

Koagulopatie asociovaná s onemocněním COVID-19 (CAC) má určité odlišné rysy od DIC či její iniciální fáze, tzv. sepsí indukované koagulopatie – SIC (skórovací systémy DIC a SIC hodnotí počet trombocytů, hodnotu FDP či D-dimerů, hladinu fibrinogenu, PT a orgánovou dysfunkci – blíže viz tabulka 1) (9). U CAC se neobjevují typické krvácivé komplikace, které vidáme u dekompenzovaného průběhu DIC, nýbrž komplikace trombotického charakteru. Oproti klasickému syndromu DIC jsou přítomné i laboratorní odlišnosti v podobě vysoké koncentrace koagulačního faktoru VIII a zvýšené hladiny fibrinogenu. Dále zde není přítomna tak výrazná trombocytopenie, jak tomu bývá v případě DIC.

Tab. 1. SIC a DIC – definice (9)

Sledovaný parametr	Skóre	ISTH zjevný DIC	SIC
		Rozsah	Rozsah
Trombocyty ($\sim 10^9/L$)	2	< 50	< 100
	1	≥ 50 , < 100	≥ 100 , < 150
FDP/D-dimer	3	Výrazný nárůst	-----
	2	Mírný nárůst	-----
Protrombinový čas (PT)	2	≥ 6 s	(> 1,4)
	1	≥ 3 s, < 6 s	(> 1,2, $\leq 1,4$)
Fibrinogen	1	< 100	-----
SOFA	2	-----	≥ 2
	1	-----	1
Celkové skóre pro DIC a SIC		≥ 5	≥ 4

ISTH, Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu; DIC, diseminovaná intravaskulární koagulace; SIC, sepsí indukovaná koagulopatie; SOFA skóre – "sequential organ failure assessment score"

Trombotické komplikace, angiogeneze a endotelitida v plicním řečišti u pacientů s infekcí COVID-19

Z pitevních nálezů zemřelých pacientů byla zjištěna unikátní patofyziologie, kterou virus způsobuje trombotické komplikace.

Byly porovnány výsledky pitev u pacientů, kteří zemřeli na onemocnění COVID-19, s pacienty, kteří zemřeli na syndrom akutní dechové tísně v rámci chřipky typu A. Z těchto pitevních nálezů je zřejmé, že pacienti, kteří zemřeli na onemocnění COVID-19, měli výrazné difúzní alveolární poškození plic s perivaskulární infiltrací T-lymfocyty. Dále bylo přítomno závažné endoteliální poškození s intracelulárně přítomným virem a s disrupcí buněčných membrán. Výrazným nálezem byla rozsáhlá trombóza plicních cév s mikroangiopatií. Alveolární kapilární mikrotromby byly u nemocných zemřelých na onemocnění COVID-19 až 9x častější než

u pacientů, kteří zemřeli na chřipku typu A (10). Z pitevních nálezů byla patrná nejen přítomnost mikrotrombů v interalveolárních septech plic, ale také vrstva fibrinových depozit v oblasti alveolů. Bylo rovněž objeveno velké množství novotvořených cév – až 2,7x více než u pacientů zemřelých na chřipku A (10). Jako hlavní mechanismus novotvorby cév byla popsána intususceptivní angiogeneze, kdy rozštěpením existující cévy vznikají dvě nové cévy.

Trombocytopenie

Různý stupeň trombocytopenie je častým nálezem u pacientů s infekcí COVID-19. Těžká trombocytopenie je asociovaná se závažným průběhem infekce COVID-19 (11). Byla provedena studie, kde byli sledováni pacienti se závažným průběhem koronavirové infekce, jejich počáteční hodnota krevních destiček a dynamický vývoj počtu trombocytů během hospitalizace. Dále se sledovala úloha trombocytů v progresi onemocnění a souvislost s mortalitou. V retrospektivní studii, která proběhla ve Wuchanu, byli pacienti rozděleni do několika skupin dle vážnosti trombocytopenie. Bylo zjištěno, že výrazná trombocytopenie $31 \times 10^9/l$ se vyskytovala u pacientů se závažným průběhem infekce a byla asociovaná až s 3x vyšší mortalitou (11, 12). Počet trombocytů je tedy nezávislý faktor predikce mortality u nemocných. V případě, že došlo ke zvýšení počtu trombocytů u nemocných nad $50 \times 10^9/l$, klesla mortalita nemocných až o 40 % (11). Lze tedy konstatovat, že čím je závažnější trombocytopenie, tím je vyšší mortalita. Příčina trombocytopenie je multifaktoriální, ale její přesný mechanismus není znám. Předpokládá se, že virus přímo snižuje produkci trombocytů, nebo způsobuje zvýšenou destrukci trombocytů pomocí imunitního systému. U pacientů s přítomností DIC může také docházet ke konzumaci trombocytů. Laboratorní sledování trombocytů může sloužit jako prediktor průběhu onemocnění COVID-19. Výhodou monitorace počtu trombocytů je snadná a rychlá dostupnost vyšetření. U pacientů s onemocněním COVID-19 s trombocytopenií dosud nebyly zaznamenány závažné krvácivé projevy.

Role D-dimerů

Během nynější koronavirové pandemie byla celosvětová snaha najít efektivní a dobře dostupné prediktory klinického průběhu u nemocných a objasnit jejich vliv na mortalitu. D-dimery, jakožto degradační produkty zesíťovaného fibrinogenu, vypovídají o aktivaci koagulace a fibrinolýze. Z klinického hlediska mohou tedy dobře posloužit k predikci klinického průběhu a mortality u nemocných s infekcí COVID-19. Na základě retrospektivní studie ve Wuchanu, do které bylo zařazeno 343 pacientů, byla stanovena cutt-off hodnota D-dimerů 2,0 mcg/ml. Bylo zjištěno, že mortalita byla signifikantně větší u těch pacientů, kteří měli hodnotu D-dimerů nad 2 mcg/ml, než u těch pacientů, kteří měli hodnotu D-dimerů pod 2 mcg/ml (13). D-dimery jsou tedy efektivní, snadno stanovitelné markery, které mohou pomoci k predikci vážnosti onemocnění a usnadnit management u pacientů s koagulopatií při onemocnění COVID-19. Hodnota D-dimerů také klesá při podávání antikoagulační terapie. Můžeme tedy díky nim sledovat i efektivitu antikoagulační léčby.