

## Úvod

Jednou z nejzávažnějších známých komplikací koronavirového onemocnění covid-19, zejména u kriticky nemocných, je žilní tromboembolická nemoc (TEN). Tato skutečnost dnes proto obrací naši pozornost na souvislosti mezi infekčními onemocněními a TEN. O tom, že existuje vztah mezi infekcí, zánětem a akutními kardiovaskulárními příhodami, víme již dlouho, vřdyt chřipkové epidemie jsou každoročně provázené nárůstem kardiovaskulární mortality. Proti tomuto trendu se medicína zkouší bránit pravidelným, opakovaným očkováním rizikové populace starších, polymorbidních osob proti chřipce nebo pneumokokům.

**Vztah mezi infekcí a TEN je pro klinickou praxi významný již z prostého pohledu četnosti výskytu obou onemocnění v populaci.** Zanedbatelné není také riziko smrti a chronických následků, spojených s TEN. I když všechny podrobnosti nejsou stále objasněny, můžeme říct, že **akutní infekce a systémový zánět zvyšují riziko TEN, protože jsou spojené se všemi faktory Virchowovy triády – venostáza, zvýšená koagulace, poškození endotelu žilní stěny (Tab. 1).**

## Patofyziologie

Mechanismus prokoagulačních pochodů v organismu v reakci na infekci je komplexní. V patogenezi lze vystopovat spojení: **akutní infekce – tromboinflatorní obranná reakce organismu – Virchowova triáda – žilní tromboza.** Takto jednoduše nastíněná posloupnost je ve skutečnosti mnohem komplikovanější a doposud není dostatečně objasněna. Řešení problému neusnadňuje ani fakt, že procesy mohou probíhat obousměrně. Zánět může být příčinou, ale i důsledkem trombozy a imunitní systém může podněcovat vznik i rozpuštění trombu.

**Základními protiinfekčními obrannými mechanismy organismu jsou prozánětlivá odpověď a aktivace lokální a později systémové koagulace.** Prozánětlivá odpověď spočívá v tvorbě prozánětlivých cytokinů a proteinů komplementového systému, které mohou vyvolat koagulopatii. Aktivace lokální a systémové koagulace se odvíjí od exprese tkáňového faktoru (TF) na endotelových buňkách a monocytch/makrofázích, od aktivace trombocytů a neutrofilů.

Proniknutí jakéhokoliv infekčního agens do organismu vede k poškození buněčných membrán, jak epitelálních, tak endotelálních, a k tvorbě trombinu. Na epitelech orgánů a tělesných površích, na endotelových a perivaskulárních buňkách (pericyty obklopující endotelie v kapilárách, arteriolách a venulách, buňky hladkých svalů obklopující velké tepny a žíly) je trvale exprimovaný TF, který zde vytváří hemostatickou bariéru. TF je transmembránový proteinový receptor s vysokou afinitou k f. VII (prokonvertin), který aktivuje a spouští tak koagulaci. Během zánětu stoupá tvorba TF buňkami našeho těla a významně se zvyšuje také jeho produkce neutrofilními granulocyty a hlavně monocyty (1).

Infekcí poškozené nebo ovlivněné buňky cévního endotelu ve zvýšené míře syntetizují **TF (f. III, tkáňový tromboplastin)**, poté ho exprimují na svém povrchu a uvolňují do krve, snad také do perivaskulárního prostoru. V krvi je neustále přítomno malé množství f. VII (některé práce mluví o „předpřipraveném“ komplexu TF-f.VII/f.VIIa v krvi i ve tkáních), který se po setkání s TF aktivuje a vzniká komplex TF-VIIa-Ca<sup>2+</sup>-fosfolipidy, zahajující iniciální fázi koagulace aktivováním faktorů IX a X. Pokud tento proces není včas zastaven inhibitorem TF

**Tab. 1.** Faktory podílející se na patogenezi žilní trombozy u akutních virových a bakteriálních infekcí

<b>1. Aktivace koagulace</b>
zvýšená tvorba, povrchová exprese a uvolňování tkáňového faktoru (f. III) infikovanými endotelovými buňkami, monocyty a perivaskulárními buňkami
aktivace f. XII a navazujících koagulačních faktorů
<b>2. Potlačení fibrinolýzy</b>
snížená syntéza a exprese tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) na povrchích endotelovými buňkami
zvýšená syntéza inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1)
<b>3. Trombocytóza a aktivace trombocytů</b>
prozánětlivé cytokiny (IL-1 $\beta$ , IL-6) aktivují trombocyty, které adherují na poškozený endotel (vazbu mezi destičkovým glykoproteinem Ib a subendotelálním kolagenem zprostředkovává von Willebrandův faktor a komplement)
<b>4. Poškození endotelu</b>
poškození endotelových buněk patogenem mediátory zánětu, prozánětlivými cytokiny (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF-alfa) a hypoxemií
aktivace komplementové (C3a, C4, C5a, C5b) a kininové kaskády (bradykinin) vede ke zvýšené permeabilitě kapilár, vazodilataci, venostáze (potencované dlouhodobou imobilizací na lůžku), k poškození mikrocirkulace a tvorbě zánětlivých trombů
<b>5. Dehydratace u horečnatých stavů, pocení, průjmů a zvracení</b>
<b>6. Imobilizace podporující venostázu</b>

(TFPI – tissue factor pathway inhibitor, účinně zpětnovězobně inhibuje komplex TF-FVIIa a ukončuje aktivaci koagulační kaskády), následují podle nového revidovaného modelu koagulace další dvě fáze, amplifikace a progres, řízené trombinem (f. IIa). Výsledkem je vznik trombozy. V celé této kaskádě hrají klíčovou roli TF a trombin (1). Proces nastartování koagulace akutní infekcí přehledně schematicky ukazuje obrázek 1.

Důsledkem rychlé akcelerace koagulace je, že v iniciální fázi infekce stoupají hladiny D-dimerů a fibrinogenu v krvi. Infekce byla označena jako nejčastější důvod zvýšené hladiny D-dimerů u pacientů vyšetřených na urgentním příjmu (2). Sepse patří spolu s TEN a aktivními nádory k nejčastějším příčinám extrémního zvýšení hladin D-dimerů v krvi, desetinásobně přesahujících horní hranici normy (> 5 000  $\mu\text{g/l}$ ) (3).

Pokud chceme zkoumat vztah mezi infekcí, aktivací koagulace a trombozou, měli bychom na problém nahlížet ze dvou úhlů:

- přímé působení infekčního agens na endotel (molekulární vzorce aktivující koagulaci spojené s patogenem)
- prozánětlivá imunitní reakce organismu na patogen (molekulární vzorce aktivující koagulaci spojené s poškozením hostitele)

## Přímé působení infekčního agens na endotel

Expozice cévního endotelu virům nebo bakteriím vede k jeho dysfunkci bez makroskopického poškození. Mikroskopické změny jsou však výrazné. Přímou infekcí endotelových buněk virem, kdy virus prostřednictvím receptoru vstupuje do buňky a poškozuje ji, se zvyšuje exprese TF a potlačuje fibrinolýza uvolněným inhibitorem aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1). *In vitro* byla na kulturách plicních fibroblastů a lidských umbilikálních žilních endotelií demonstrována schopnost virů vyvolávajících závažné respirační infekce (virus chřipky typu A a B, parainfluenzavirus, respiračně-syncytiální virus, cytomegalovirus, adenovirus) navodit v infikovaných endotelálních buňkách prokoagulační aktivitu, kdy bylo prokázáno 55% zkrácení protrombinového času (PT) potřebného ke vzniku koagula.