

Tab. 2. Poměry četnosti výskytu jakékoliv TEN spojené s nemocničními a komunitními infekcemi k výskytu TEN u kontrol bez infekce

	Bez korekce na klasické rizikové faktory TEN	Po korekci podle výskytu klasických rizikových faktorů TEN
Všechny nemocniční infekce	12,5	3,3
Respirační infekce	17,4	4,9
Urogenitální infekce	8,9	1,7
Kožní infekce	12,8	4,1
Intraabdominální infekce	10,5	2,4
Septikemie	18,9	3,6

Upraveno podle Schmidt M, et al. *Acute infections and venous thromboembolism. J Int Med* 2012; 271: 608–618.

Prozánětlivá imunitní reakce organismu na patogen

Etiologie prokoagulační reakce organismu na infekční agens je komplexní vyvolaná specifickými interakcemi mezi imunitním a koagulačním systémem. Řada rizikových faktorů TEN vede ke vzniku trombózy prostřednictvím mediátorů zánětu. Celková zánětlivá reakce organismu na infekci je výsledkem interakce určitých komponent povrchových struktur infekčního agens nebo komplexů antigen-protilátka s receptory na kompetentních buňkách (v případě infekce COVID-19 je to receptor pro angiotenzin konvertující enzym 2) a s některými plazmatickými proteiny (8).

Infekce a zejména sepse vyvolávají v těle cytokinovou bouři, kdy se do krevního oběhu uvolňují buněčné signalizační proteiny, souhrnně nazývané prozánětlivé cytokiny (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF-alfa), které zvyšují syntézu a uvolňování proteinů akutní fáze játry (CRP, fibrinogen) a aktivují koagulaci. Bylo prokázáno spojení mezi zvýšenými hladinami těchto látek během systémového zánětu a rizikem TEN (9). Zánětlivá odpověď organismu závisí také na typu patogenu. Grampozitivní respirační a kožní infekce stafylokoky, streptokokky nebo pneumokoky vyvolávají ve srovnání s gramnegativními intraabdominálními a urogenitálními infekcemi rychlejší a výraznější zánětlivou odpověď (14). Z toho možná plyne nejvyšší riziko TEN provázející respirační infekce (Tab. 2).

Bakteriální antigeny, zejména **lipopolysacharidy bakteriální stěny**, a zánětlivé cytokiny indukují expresi TF na površích různých buněk lidského těla, zejména na endotelu a monocitech a inaktivují koagulaci a tvorbu trombinu. Některé cytokiny se mohou vázat přímo na TF a aktivovat ho. Na rozdíl od traumatického žilního poškození, které obnaží subendoteliální kolagen a smáčivou extracelulární matrix, může vést zánět ke vzniku trombózy v makroskopicky intaktní cévě, na jejímž povrchu se vlivem mediátorů zánětu exprimuje TF, který spustí koagulační kaskádu, která za určitých okolností může vyústit do vzniku žilní trombózy (9).

Mezi nejvýznamnější **bakteriální lipopolysacharidy patří endotoxin gramnegativních bakterií**, který byl zkoumán *in vitro* instilací na izolované segmenty povrchových žil horních končetin zdravých dobrovolníků. Během hodinového působení došlo k endoteliální dysfunkci se snížením syntézy bradykininu a kyseliny arachidonové. Výsledkem byla porucha endotelem zprostředkované relaxace hladké svaloviny cévní stěny, která přetrvávala až 7 dnů, tedy mnohem déle, než trval přímý vliv endotoxinu. Někteří autoři, proto mluví o „omráčení endotelu“, jako o jednom z možných mechanismů spojujících infekci, zánět a zvýšené riziko TEN (10).

Monocyty, klíčoví hráči buněčné imunity, exponované *in vitro* nebo *in vivo* **bakteriálnímu lipopolysacharidu** rychle na svém povr-

chu exprimují TF a také ho prostřednictvím extracelulárních vesikul uvolňují do oběhu. Jedná se o vrozenou imunitní odpověď usnadňující intravaskulární tvorbu krevní sraženiny, která má omezit diseminaci patogenů krevním oběhem (11). Obranné mechanismy organismu zvyšují svoji aktivitu podle závažnosti infekce a potenciálně mohou vést k poškození hostitele.

U sepse spojené s endotoxemií může reakce na patogen vyvrcholit až systémovou aktivací koagulace a potlačením fibrinolýzy s tvorbou fibrinových sraženin v mikrocirkulaci selhávajících orgánů (**DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace**), s vazodilatací a hypotenzí. Jindy mohou protilátky vytvářené v rámci imunitní odpovědi na infekci výrazně zvýšit hladinu von Willebrandova faktoru v krvi, který stimuluje agregaci a adhezi trombocytů na cévní stěnu a výsledkem je **trombotická trombocytopenická purpura**. Při poruše komplementového systému zase dochází k poškození endotelových buněk, tvorbě trombózy a vzniká **hemolyticko-uremický syndrom**.

Endotoxin, kromě stimulace TF, také aktivuje f. XII (Hagemanův) a spouští vnitřní cestu koagulace, ovlivňuje agregaci a degranulaci trombocytů, má vliv na makrofágy a neutrofile, ve vyšších koncentracích může aktivovat komplement, ale také fibrinolytickou a kininovou kaskádu. Čistý klinický výsledek aktivace Hagemanova faktoru závisí do značné míry na individuální výkonnosti homeostatických mechanismů jedince. Kromě prokoagulačního působení také dochází k výrazné venostáze, jednomu z faktorů Virchowovy triasy, a to hned dvojí cestou. Aktivací kininového systému se uvolňuje bradykinin s velmi výrazným vazodilatačním působením a zvýšenou permeabilitu a poškození kapilár, vazodilataci a venostázu má na svědomí také infekcí dysregulovaný systém **komplementu (C3a a C5a, C5b)** (8).

O tom, že o vztazích mezi infekcí a žilní trombózou toho stále víme málo, nás přesvědčila také probíhající pandemie. Případy PE u pacientů s covid-19, kde chybí HŽT a tromby jsou lokalizovány pouze daleko na periférii plicních tepen a arteriol, vedly ke vzniku nové hypotézy o tom, že se zde ve skutečnosti nejedná o emboly, ale o tromby primárně vznikající *in situ*. Tento fenotyp PE je definován jako **mikrotrombóza nebo imunotrombózy či zánětlivá trombóza** vznikající v plicních tepnách vlivem hypoxie a poškození endotelu zánětem (12, 13).

Akutní infekce a riziko TEN

Jak moc a jak dlouho zvyšují různé nozokomiální a komunitní infekce riziko TEN? Na tuto otázku se pokusila odpovědět v tomto směru zatím největší populační studie případů a kontrol zahrnující velkou skupinu