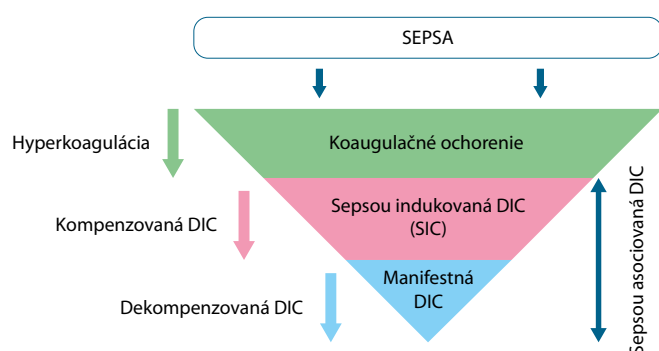


o čom svedčia aj rôzne skórovacie systémy. Jedným z posledných výstupov je aj návrh a klasifikácia ISTH novej kategórie identifikujúca skoršiu fázu DIC, nazvanú „sepsou indukovaná koagulopatia“ (SIC – sepsis-induced coagulopathy) (8).

Patofyziológia, fenotypová expresia a liečba DIC sa značne líšia v závislosti od základných prírodných ochorení. V spojitosti so sepsou sa prejavuje ako trombotický typ (menej často sa vyskytujúce hemoragické príhody), ktorý sa môže dynamicky meniť. Začína vystupňovanou koaguláciou – hyperkoaguláciou, poruchou cirkulácie a orgánovou dysfunkciou, ako reakcia hostiteľa na infekciu. Sepsou indukovaná koagulopatia (SIC) je skorá fáza DIC a potenciálny cieľ antikoagulačnej liečby. Pokročilé štádium je definované ako manifestná DIC s potenciálom suplementačnej terapie (Obr. 1) (6).

**Obr. 1.** Iniciácia a progresia imunotrombózy pri sepe



## Patogenéza sepsou asociovej DIC/SIC

V súčasnosti sa uznáva, že systémová aktivácia koagulácie a potlačené fibrinolytické dráhy sú hlavnými facilitátormi multiorgánovej dysfunkcie a smrti sepsou indukovanej DIC (9). Mechanizmy aktivácie koagulácie a inhibície fibrinolýzy sú multifaktoriálne, ale za hlavný iniciátor koagulačných kaskád sa považuje tkanivový faktor. Spomedzi koagulačných faktorov je kritickým mediátorom, ktorý reguluje zápal a koaguláciu, trombín (10).

Monocyty/makrofágy sú odpoveďou prvej línie na patogény a integrujú imunitný a koagulačný systém vyvolávajúci v reakcii na ich detekciu prozápalovú a prokoagulačnú odpoveď (11). Ako receptory exprimujú Toll-like receptory (TLR – Toll-like receptors), Fcy-receptory a receptory spojené s G-proteínom, ktoré detegujú molekulárne vzory spojené s patogénmi (PAMP – pathogen-associated molecular patterns) (12). TLR nielen reagujú na PAMP, ale tiež prenášajú väzbové signály stresových molekúl odvodených od hostiteľa, menovite molekulárne vzory spojené s poškodením (DAMP – damage-associated molecular patterns), čím spúšťajú začarovaný kruh zápalu a koagulácie (13). DAMP sú prozápalové látky uvoľňované hostiteľom, ktoré hrajú kľúčovú úlohu vo vrodennom imunitnom systéme, oprave tkaniva a tiež prispievajú k patogenéze zápalu a trombogenéze vedúcim k poruchám mikrocirkulácie a dysfunkcii orgánov. Príkladom DAMP, dôležitým iniciátorom koagulácie s potenciou indukovať DIC, sú históny, chromozomálna DNA, mitochondriálna DNA, nukleozómy, vysokomobilný proteín skupiny 1 (HMGB1 – high-mobility group box 1) a proteín tepelného šoku (14).

Po následnej viacstupňovej signálnej transdukcii monocytu/makrofágy produkujú prozápalové cytokíny (najmä interleukín (IL) 6, IL1 $\beta$  a faktor nekrotizujúci nádory  $\alpha$  (TNF) a chemokíny, ktoré aktivujú neutrofile a upregulujú expresiu tkanivového faktora (TF), fosfatidylserínu (PS) a inhibitor aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1), čo spúšťa koagulačnú kaskádu a posilňuje prokoagulačný stav. Navyše makrofágy prostredníctvom inflamazómu produkujú IL1 a IL18, ktoré napomáhajú aktivovať endotelové bunky, čo ďalej potencieje protrombotické prostredie (15).

Aktivované neutrofile usmrčujú patogény pomocou proteáz, reaktívnych foriem kyslíka a uvoľňovaním špecifických sietí, tzv. neutrofilných extracelulárnych pascí (NET – neutrophil extracellular traps). Tie zachytávajú peptidy s antimikrobiálnymi vlastnosťami (napr. myeloperoxidáza, defenzíny, neutrofilná elastáza), čím vychytávajú patogény a napomáhajú tak v ich likvidácii (16). Zároveň NETs obsahujú histony, ktoré sa podieľajú na aktivácii trombocytov a zodpovedajú za zhromažďovanie prokoagulačných komponentov, ako sú doštičky a koagulačné faktory (napr. vWF, TF a fibrín). Neutrofile ďalej produkujú rad cytokínov (napr. IL1 $\beta$ , IL1Ra, IL6 alebo TNF $\alpha$ ), ktoré ďalej môžu potenciovat imunitnú odpoveď (17). Na vytvorení prokoagulačného prostredia sa podieľajú viacerými mechanizmami. Jednak produkujú serínové proteázy (ako je katepsín G a neutrofilová elastáza), ktoré aktivujú faktor X, a tak aktivujú koagulačnú kaskádu, a na druhej strane štiepia inhibitor TF (TFPI – Tissue Factor Pathway Inhibitor), čím potencujú prokoagulačný stav. Ďalej produkujú TF, k čomu sú stimulované aj C5a zložkou komplementu a sú tak súčasťou osi komplement/neutrofile/TF uplatňujúcej sa pri imunotrombóze (18).

Popri participácii na tvorbe koagula môžu mať trombocyty aj iné úlohy a podporovať nielen prokoagulačné prostredie, ale aj zápalovú odpoveď uvoľňovaním prozápalových cytokínov. Na obrane hostiteľa sa krvné doštičky podieľajú rozvojom tvorby trombu prostredníctvom expresie adhézných molekúl, uvoľňovaním zložiek granúl, ako je doštičkový faktor 4 (PF4 – platelet factor 4), von Willebrandov faktor (vWF) a prokoagulačné mikrovezikuly. Tieto reakcie vedú k intravaskulárnej tvorbe mikrotrombov (imunotrombóza) na ochranu hostiteľa pred infekciou (19).

Trombín, ako ústredný faktor, upreguluje prozápalové a prokoagulačné reakcie väzbou na proteázou aktivovaný receptor-1 (PAR-1 – protease-activated receptor-1) exprimovaný na monocytoch, neutrofiloch, krvných doštičkách a endotelových bunkách (20). Zároveň indikuje exocytózu Weibel-Paladeho teliesok, ktorá uvoľňuje vWF z endotelových buniek a deštruuje ich štiepením komplementov a tvorbou komplexov atakujúcich membránu (MAC – membrane attack complexes) (8).

Aktivácia, porucha funkcie a prípadná deštrukcia endotelálnych buniek (EB) s odhalením subendotelálneho protrombogénneho povrchu sa na patofyziológii imunotrombózy podieľa veľmi významným spôsobom. Aktivované polymorfonukleárne neutrofile uvoľňujú NET, reaktívne formy kyslíka a prozápalové mediátory (interleukíny a tumor nekrotizujúce faktory  $\alpha$  a  $\beta$ ), v dôsledku čoho strácajú vaskulárne EB svoje antitrombotické vlastnosti zníženou produkciou oxidu dusnatého/prostaglandínu I $_2$ , inhibítora dráhy tkanivového faktora (TAFI – tissue factor pathway inhibitor) a narušením glykokalyxu. Poškodené EB