

Hemostázu lze schematicky rozdělit do čtyř základních funkcí: vazokonstrikci, vznik krevní sraženiny na místě poškození cévní stěny, zabránění šíření koagula mimo místo poranění a rozpuštění vytvořené krevní sraženiny (fibrinolýza). Teorie buňkami mediované hemostázy předpokládá, že klíčovou roli při regulaci krevního srážení hrají buněčné elementy, zejména krevní destičky a buňky cévního endotelu. Tvorba sraženiny v tomto modelu probíhá ve třech vzájemně se překrývajících fázích: iniciaci, amplifikaci a propagaci [7]. Detailní popis fyziologie koagulace přesahuje rámec tohoto článku.

Traumatem indukovaná koagulopatie je komplexní porucha zahrnující dva etiologické okruhy příčin. První je vlastní porucha krevní srážlivosti vyvolaná narušením cévní stěny, krevní ztrátou, poškozením endotelu v důsledku aktivace sympatiku a případně dalšími konsekvencemi úrazu (hypotermie). Druhá část příčin souvisí s individuálními faktory na straně pacienta (např. léčba antikoagulancii, věk) a léčebnými intervencemi (hemodiluce, hypotermie) [8]. Efekt TIC na hemostázu je typicky charakterizován snížením koagulace v časných hodinách po úrazu (časná TIC), který následně po dosažení kontroly zdroje krvácení přechází do fáze hyperkoagulace s rizikem vzniku tromboembolické nemoci a/nebo mikrotrombózy s následným orgánovým selháním (pozdní TIC) [4, 9–11].

Poškození tkání

Úraz a následné narušení integrity stěny cévního řečiště vede ke kontaktu krve s buňkami exprimujícími tkáňový faktor (TF) a spouští fázi iniciace krevního srážení. Malé množství takto vzniklého trombinu dále proteolyticky aktivuje koagulační faktory V, VIII a XI. Tím je tvorba trombinu dále amplifikována a propagována. Popsaný proces může být narušen dilucí podanými infuzními roztoky, rychlou konzumpcí koagulačních faktorů v časně fázi rozvoje TIC, nebo acidózou či hypotermií, které obě snižují aktivitu proteinů koagulační kaskády [4, 12, 13].

Poškození tkání způsobené mechanickým účinkem absorbované energie způsobuje rychlé uvolnění látek ze skupiny *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) a mikročástic. Ty aktivují koagulaci i mimo oblast vlastního poranění a akcelerují spontánní tvorbu trombinu s následující konverzí fibrinogenu na fibrin v krevním řečišti. Dochází k neefektivní spotřebě koagulačních faktorů a rozvoji konzumpční koagulopatie [4]. DAMPs dále negativně ovlivňují funkci krevních destiček [14]. Dopad poškození tkání na koagulaci se může lišit v závislosti na jejich specifickém složení. Například traumatické poškození mozku (*Traumatic Brain Injury*, TBI) vede k uvolnění velkého množství prokoagulačně působících mozkových fosfolipidů a mikročástic mozkové tkáně. Plíce, slinivka břišní a orgány močopohlavního systému zase obsahují velké množství tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) [4, 15].

Endotel cév

Endotelová výstelka krevních cév za normálních okolností brání aktivaci koagulace na nepoškozených částech cévního řečiště. Vysoké koncentrace endogenního adrenalinu v plazmě spojené s aktivací sympatoadrenálního systému v důsledku bolesti či traumatického šoku narušují endotel a pozitivně koreluje s hladinou markerů jeho poškození (solubilní trombomodulin, syndecan-1). Uvolnění heparinu podobných látek (heparan-sulfát) z povrchu endotelu může vést k tzv. autohepa-

rinizaci pacienta a souvisejícímu defektu krevní srážlivosti. Poškození endotelu s následnou alterací hemokoagulace mediované vysokou hladinou katecholaminů je společné pro TIC i další nozologické jednotky – *Post-Cardiac Arrest Syndrom* (PCAS), sepsi a infarkt myokardu. Pro tento společný patofyziologický mechanismus byl navržen název *SHock-Induced Endotheliopathy* (SHINE) [16]. Narušení endoteliálního glykokalyxu a integrity mitochondrií spolu s aktivací sympatiku vedoucí k narušení činnosti srdce a cév (CNS-kardiovaskulární uncoupling) je klíčovou komponentou recentně publikované hypotézy SHOT (*System Hypothesis Of Trauma*) [17].

Protein C

Trombin unikající z místa poranění nebo vznikající v rámci povšechné aktivace koagulace vede ke vzniku komplexů trombin–trombomodulin na povrchu endoteliálních buněk. Ty v dalším kroku konvertují protein C na aktivovaný protein C (APC). Z plejády účinků APC jsou v časně fázi traumatu zásadní jeho antikoagulační účinky spojené s inaktivací FVa a FVIIIa působící na aktivitu trombinu jako negativní zpětná vazba. APC dále snižuje aktivitu aktivátoru inhibitoru plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor* – 1, PAI-1). Snižená aktivita PAI-1 facilituje fibrinolýzu, neboť poměr antifibrinolytického PAI-1 a profibrinolytického tPA je vychýlen ve prospěch tPA. Poměr PAI-1 a tPA je profibrinolytickým směrem ovlivněn i uvolněním tPA z Weibel-Paladeho granulí buněk endotelu cév v důsledku aktivace sympatoadrenálního systému [4, 12]. Vysoké koncentrace APC při příjmu pacienta s jeho následnou přetrvávající deplecí jsou spojeny s vyšším rizikem akutního poškození plic, nozokomiální pneumonie, multiorgánového selhání a úmrtí [18, 19].

Krevní destičky

Porucha funkce krevních destiček se vyskytuje až u poloviny pacientů se závažným úrazem. Přestože pacienti s TIC nemusí mít v časně fázi trombocytopenii, funkce trombocytů je snižena v důsledku „vyčerpání trombocytů“ následkem jejich stimulace uvolněným tkáňovým faktorem, destičky aktivujícím faktorem (platelet activating factor, PAF) a vonWillebrandovým faktorem (vWF). Takto aktivované trombocyty sice cirkulují v krevní oběhu, ale jejich schopnost se účinně zapojit do primární hemostázy je omezena [14].

Fibrinolýza

Traumatem indukovaná koagulopatie je ve své podstatě charakterizována poruchou tvorby krevního koagula a dysfunkcí systému fibrinolýzy v obou směrech (hyper i hypofibrinolýza). Časně období po úrazu je typické hyperfibrinolýzou charakterizovanou posunem poměru tPA/PAI-1 ve prospěch tPA [4, 12, 20]. U většiny pacientů je v řádu jednotek hodin fibrinolýza ukončena vzestupem PAI-1, který zpravidla vyústí v zastavení fibrinolýzy (*fibrinolysis shutdown*) během 12 hodin. Pacienti, u kterých dochází k zástavě fibrinolytických dějů do jedné hodiny po úrazu, mají zvýšené riziko úmrtí a vyšší výskyt syndromu multiorgánové dysfunkce [10].

Ostatní faktory přispívající k TIC

Přispívajícími faktory poruchy koagulace jsou hypotermie, acidóza, hypokalcemie, anémie a diluce. K nařazení koagulačních faktorů dochází