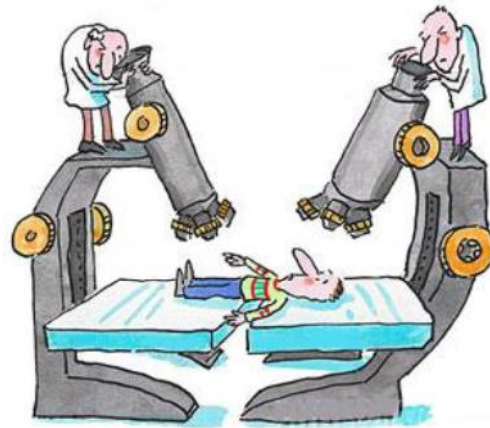
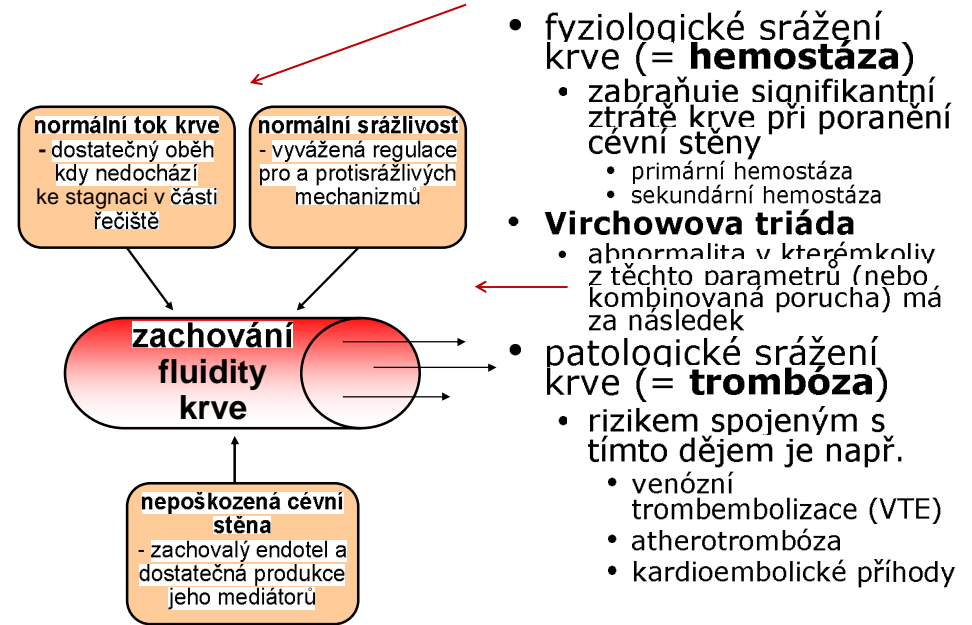


# Patofyziologie krve a krevetvorné tkáně II

Hemostáza  
Poruchy krevního srážení  
Krevní skupiny a související reakce



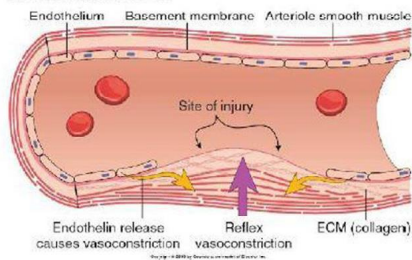
## Faktory zajišťující fluiditu krve



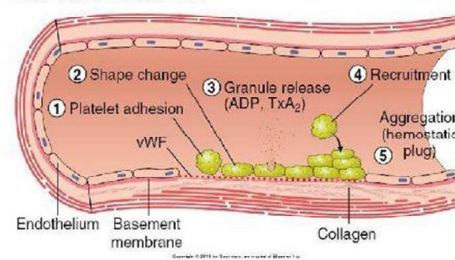
- fyziologické srážení krve (= **hemostáza**)
  - zabraňuje signifikantní ztrátě krve při poranění cévní stěny
    - primární hemostáza
    - sekundární hemostáza
- Virchowova triáda**
  - abnormalita v kterémkoliv z těchto parametrů (nebo kombinovaná porucha) má za následek
- patologické srážení krve (= **trombóza**)
  - rizikem spojeným s tímto dějem je např.
    - venózní trombembolie (VTE)
    - atherotrombóza
    - kardioembolické příhody

## Hemostáza

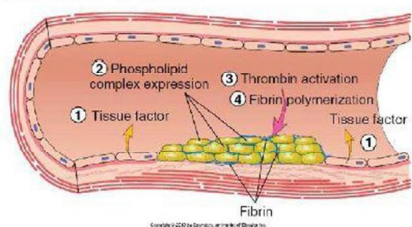
A. VASOCONSTRICTION



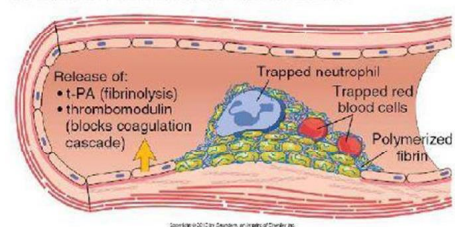
B. PRIMARY HEMOSTASIS



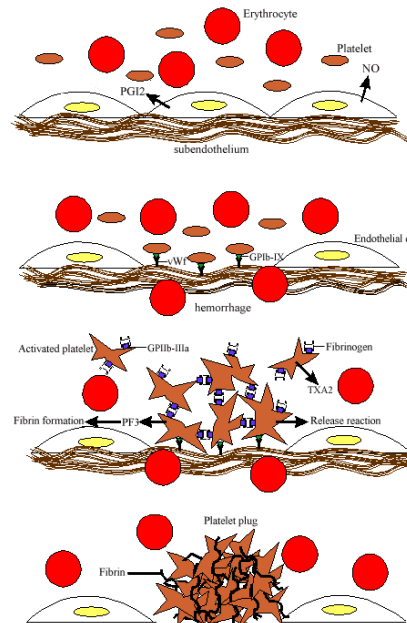
C. SECONDARY HEMOSTASIS



D. THROMBUS AND ANTITHROMBOTIC EVENTS



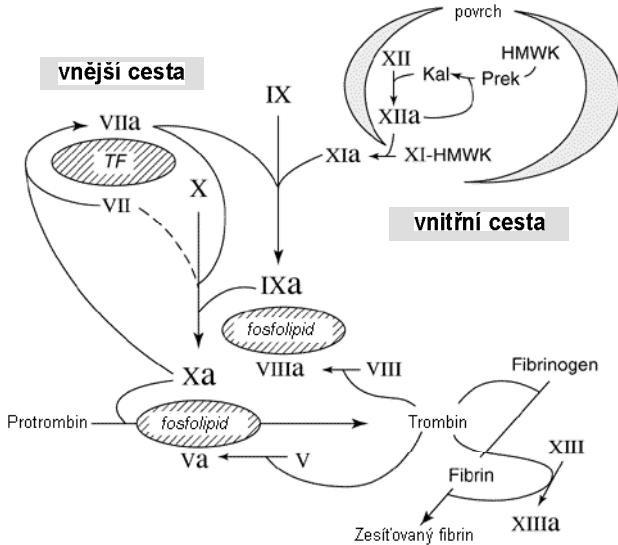
## Primární hemostáza



- vazokonstrikce
- endotel normálně hrání hemostáze sekrecí inhibitorů agregace destiček a koagulace
  - produkce oxidu dusnatého, prostacyklinu, trombomodulinu, heparan-sulfátu, tPA, ...
- při poškození endotelu **adherují** trombocyty k vWf exprimovanému na odkrytém subendotelu prostřednictvím jejich receptorů (prostřednictvím GPIIb-IX)
- dochází k **aktivaci** destiček a uvolnění jejich mediátorů z granul
  - tromboxan. PAF. ADP. serotonin → aktivace dalších trombocytů (**agregace**)
  - vazokonstrikce
  - exprese integrinů (GPIIb/IIIa) → vazba fibrinu a tvorba def. zátky
- thrombocyty se podílí i na aktivaci sekundární hemostázy

# Sekundární hemostáza

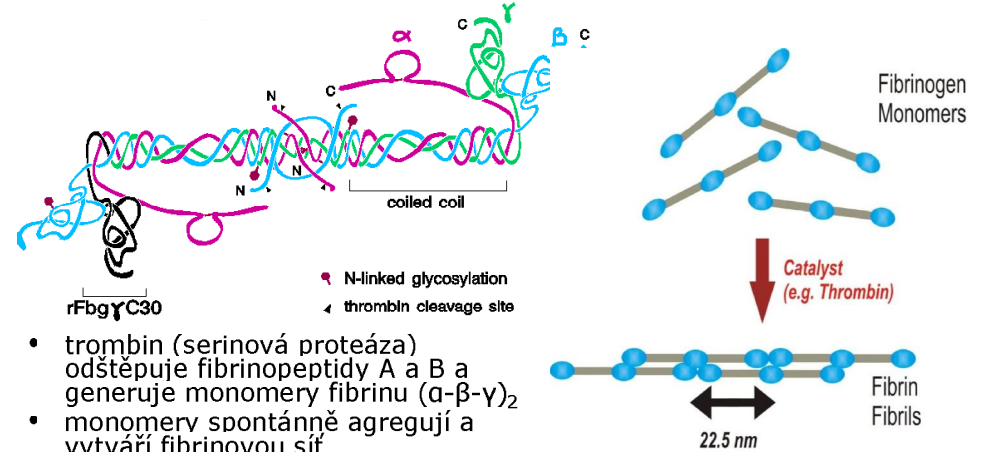
- 2 typy aktivace



- vnitřní cesta
  - nastává po kontaktu HMWK, faktorů XII a XI s negativně nabitým povrchem, např.
    - obnažený kolagen v sub-endoteliální vrstvě cév
    - lipoproteiny (chylomikrony, VLDL)
    - stěna bakterií
- vnější cesta
  - tkáňová faktor (TF, fIII) uvolněný z poškozených tkání funguje jako kofaktor f VII a V

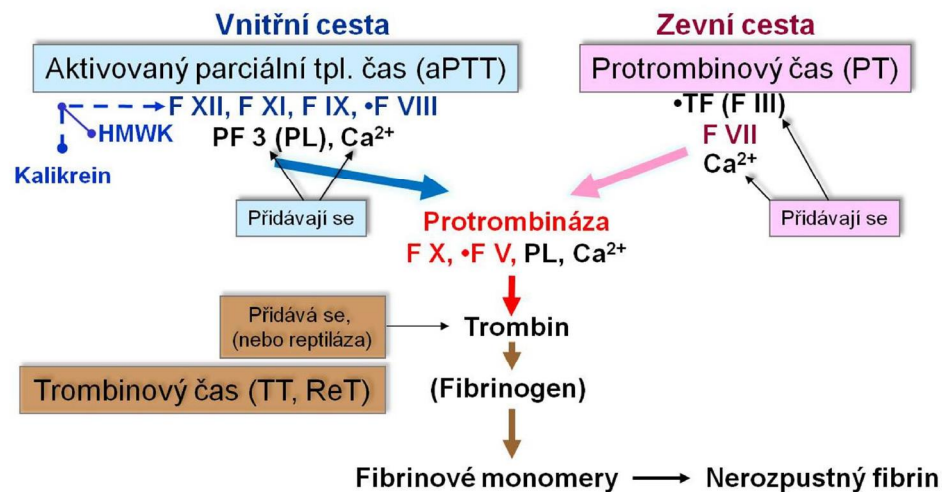
# Fibrinogen - fibrin

- 3 páry polypeptidů  $([A-\alpha][B-\beta][\gamma])_2$  - 340kDa



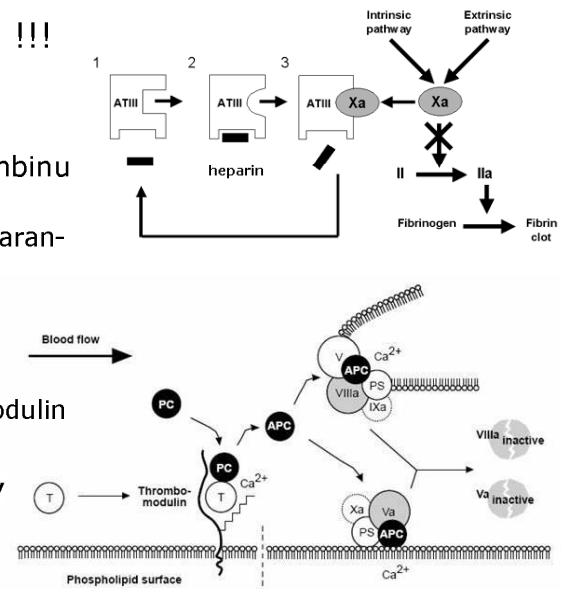
- trombin (serinová proteáza) odštěpuje fibrinopeptidy A a B a generuje monomery fibrinu  $(\alpha-\beta-\gamma)_2$
- monomery spontánně agregují a vytváří fibrinovou síť
- trombin rovněž aktivuje fXIII (transglutamináza), který tvoří příčné vazby mezi polymery fibrinu

# Vyšetření krevní srážlivosti



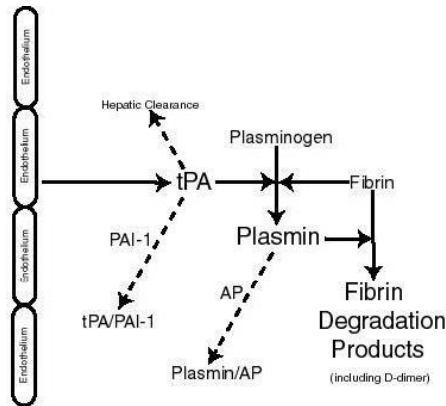
# Regulační mechanismy kr. srážení

- (1) rychlost toku krve !!!
- (2) koncentrace inhibičních faktorů
  - kontrola na úrovni trombinu a faktoru Xa
    - antitrombin III (a heparan-sulfát)
    - $\alpha_2$ -makroglobulin
    - heparin kofaktor II
    - $\alpha_1$ -antitrypsin
    - protein C + trombomodulin
    - protein S
- (3) aktivita fibrinolýzy



# Fibrinolytický systém

- plazmin (serinová proteáza) cirkuluje jako neaktivní proenzym (plazminogen)
  - volný plazmin rychle inhibován  $\alpha_2$ -antiplazminem
- aktivace plazminogenu pomocí tPA (endotel. bb.) a ukokinázy (epitel. bb.) na plazmin
- degradace fibrinu na degradační produkty
- aktivita tPA inhibována PAI-1



## HYPOKOAGULAČNÍ STAVY (KRVÁČIVÉ DIATÉZY)

# Poruchy krevního srážení

- (A) hypokoagulační stavy (krvácivé diatézy)
  - defekt primární hemostázy
    - poruchy cévní stěny (senilní purpura)
    - trombocytopenie a trombocytopatie
    - von Willebrandova choroba
  - defekt sekundární hemostázy (koagulopatie)
    - hemofilie A a B
    - chronické jaterní onemocnění
- (B) hyperkoagulační stavy (trombofilie)
  - hereditární
    - activated protein C resistance (APCR)
  - získané
- (C) kombinované
  - syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC)

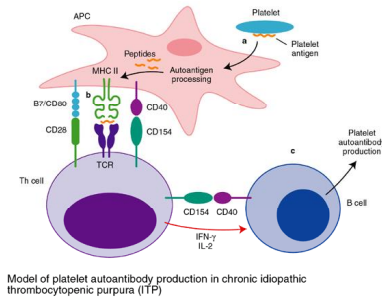
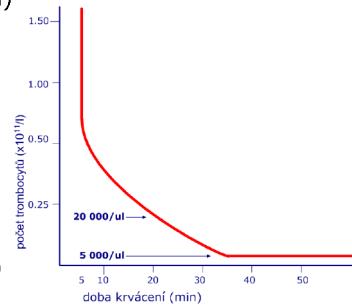
## Defekty primární hemostázy

- projevy: petechie, purpura, epistaxe, krvácení z dásní či do GIT, hematurie, menoragie
- (1) poruchy cévní stěny (vaskulopatie)
  - vrozené
    - telangiectasia hereditaria (m. Rendu-Osler)
      - AD, oslabení úseků stěny cév → telangiectazie (kůže, sliznice, plíce, urogenitální trakt)
    - Ehlers-Danlos a Marfanův syndrom
      - defekt struktury pojiva (kolagen)
  - získané
    - senilní purpura
    - bakteriální toxiny (spála, spalničky)
    - karence vit. C (scorbut)
    - imunokomplexy (Henoch-Schönleinova purpura)
- (2) trombocytopenie
- (3) trombocytopatie
- (4) von Willebrandova choroba



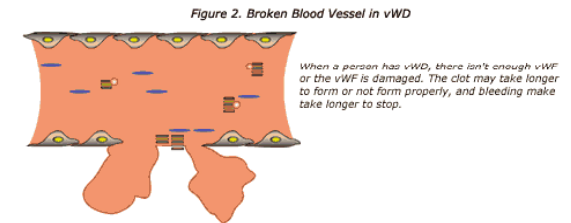
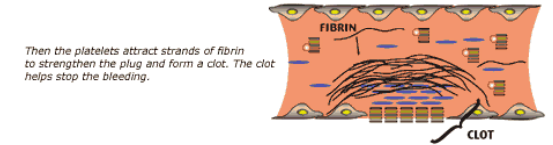
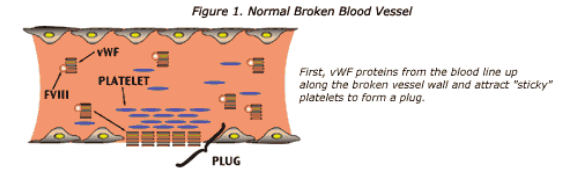
# Trombocytopenie a trombocytopenie

- počet trombocytů 150 – 400 000/μl ( $1.5-4 \times 10^{11}/l$ )
- v cirkulaci přežívají cca 8-10 dní
- (A) trombocytopenie = snížení počtu
  - <50 000/μl - zvýšené riziko krvácení
  - <20 000/μl - významné riziko
  - <5 000/μl - extrémně vysoké riziko
  - primární nebo sekundární
  - etiologie
    - snížená produkce
      - aplastická anemie
      - myelodysplastický syndrom
      - myelofibróza
    - destrukce
      - autoimunitní - idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)
      - poléková
      - hypersplenismus
    - zvýšená spotřeba
      - DIC
      - trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
- (B) trombocytopenie = porucha funkce
  - porucha adheze a agregace
    - Bernard-Soulierův syndrom (porucha receptoru GPIb-IX)
    - Glanzmannova trombocytopenie (porucha receptoru GPIIb-IIIa)
  - porucha degranulace
    - Heřmanského-Pudlákův syndrom
    - Chédiak-Higashiho syndrom



# von Willebrandova nemoc

- nejčastější vrozená porucha koagulace
- skupina stavů vedoucích k snížení hladiny vWf v plazmě
  - porucha adheze trombocytů, tedy primární hemostázy
  - vWf je rovněž plazm. nosič fVIII (bez něho je nestabilní a rychle degradován) → tedy i porucha sekundární hemostázy
- několik typů vW nemoci
  - typ 1 (~75%) – snížení koncentrace vWf
  - typ 2 (~20%) – normální koncentrace nefunkčního vWf
    - porucha vazby na destičky (typ 2A)
    - porucha vazby na kolagen subendoteliální vrstvy (typ 2B)
    - porucha transportu fVIII (typ 2N)
  - typ 3 – absolutní deficit vWf (homozygoti)



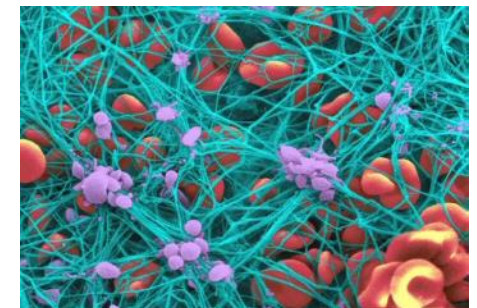
# Defekty sekundární hemostázy

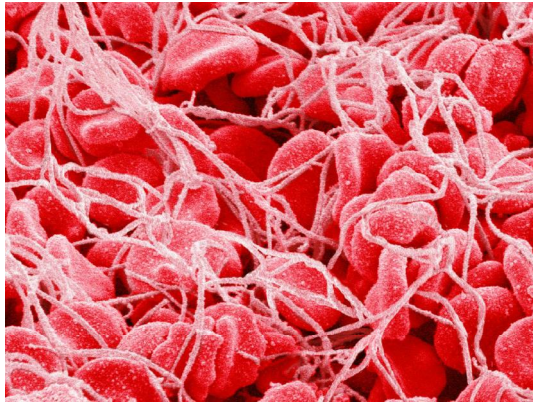
- typické krvácení do tkání (hematomy), např. klouby, svaly, mozek, retroperitoneum, nejsou petechie a purpury
- (A) vrozené poruchy
  - hemofilie A (Xq-chromozom vázaná) – defekt fVIII
    - fVIII je kofaktor při aktivaci fX na fXa v reakci katalyzované fIXa
    - snížení koncentrace až na 25% normálu nepůsobí koagulační poruchu, snížení na 25-1% mírná forma, <1% těžká forma
    - >150 bodových mutací v fVIII genu – velká fenotypová variabilita!!!
    - prevalence v mužské populaci 1:5,000 až 1:10,000
  - hemofilie B (Xq-chromozom vázaná) – defekt fIX
    - prevalence 10x menší než hemofilie A
    - >300 bodových mutací v fIX genu (85% bodové, 3% krátké delece a 12% rozsáhlé delece)
  - defekty ostatních faktorů
    - vzácné, většinou autozomálně recesivní, klinicky manifestní poruchy jen při těžkém deficitu
      - afibrinogenemie (defekt fI)
      - hemofilie C (defekt fXI) – Aškenazy Židé
      - ostatní
- (B) získané poruchy
  - jaterní insuficience/selhání
  - nedostatek vitamínu K (porucha resorpce tuků ve střevě)
  - DIC



# DIC (konzumpční koagulopatie)

- zpočátku nadměrná koagulace (trombotický stav), ale posléze vyčerpání koagul. faktorů (krváčivý stav)
- koagulace při DIC je místně neohrazená a není primárně reakcí na poškození řečiště
- patogeneze
  - v cirkulaci není normálně přítomen TF!!!
    - endotel ani kr. bb. jej na svém povrchu neprodukuje
  - při některých patologických stavech se vyskytuje a aktivuje faktor VII (a následně vnější cestu kr. srážení)
    - patologické zdroje TF
      - buňky jiných tkání – např. bb. plodu při porodu, rozsáhlá poranění, rozsev nádorových bb. při operaci atd.
      - patologické kr. elementy exprimující TF – např. při myelo- a lymfoproliferacích nemocích
      - patologicky aktivované endotelie a monocytů, které začnou exprimovat TF v membráně – např. endotoxínem při sepsi
      - TF z cytoplazmy erytrocytů uvolněný při hemolýze
- důsledky
  - 1. fáze - tvorba mikrotrombů v mikrocirkulaci
    - ischemie až gangrény
  - 2. fáze - hypo- až afibrinogenemie, trombocytopenie
    - krvácení do orgánů
  - patologicky vystupňovaná fibrinolýza

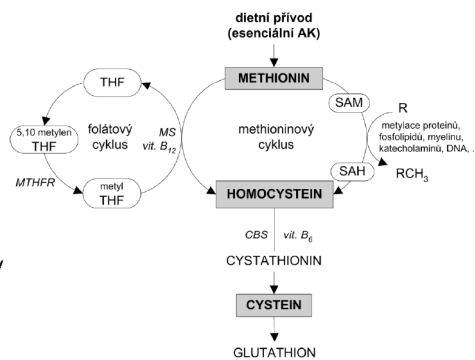




## HYPERKOAGULAČNÍ STAVY (TROMBOFILIE)

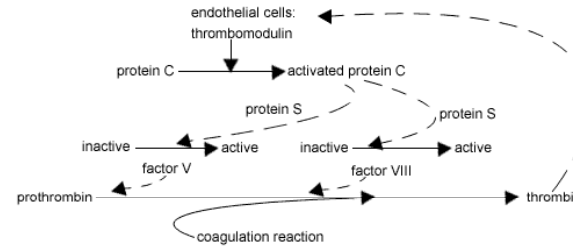
## Hyperhomocysteinemie

- homocystein je meziprodukt přeměny methioninu v methioninovém cyklu
  - je buď dále metabolizován na cystein
  - nebo remetylován zpět na methionin (ve folátovém cyklu)
- nutná přítomnost několika enzymů a jejich kofaktorů (vitaminů skupiny B, kyseliny listové)
- důvodem poruchy metabolismu homocysteinu a následně HHcy mohou být genetické a nutriční faktory
  - mutace v genech kódujících enzymy
  - snížený příjem vitamínu B6, B12 a kyseliny listové
- HHcy = patologické zvýšení plazm. koncentrace homocysteinu
- HHcy je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy a trombembolizmu, poruch fertility a některých vývojových a neurologických abnormalit (rozštěpové vady páteře)
- homocystein způsobuje endotelovou dysfunkci a iniciuje apoptózu
- (A) monogenní homocystinurie
  - deficit cystathionin- $\beta$ -syntázy vede v homozygotním stavu ke značné elevaci plazmatických hladin Hc
  - poměrně vzácné onemocnění
- (B) tzv. mírná hyperhomocysteinemie
  - polymorfismus v genu pro metylenetetrahydrofolátreduktázu (MTHFR)



## Hyperkoagulační stavy

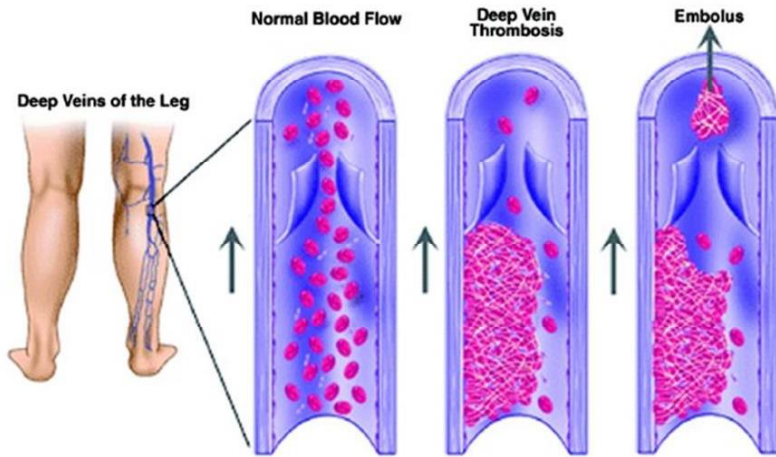
- (A) vrozené trombofilie
  - (1) poruchy tvorby inhibitorů srážení
    - defekt ATIII (AR)
    - defekt proteinů C a S (AD)
    - syndrom rezistence fV k aktivovanému proteinu C (APCR)
      - nejčastější vrozená porucha ("Leidenská" mutace fV)
    - mutace protrombinového genu (promotor  $\rightarrow$  kvantitativní efekt)
    - hyperhomocysteinemie (mutace s genu pro MTHFR)
  - (2) porucha fibrinolýzy
    - $\uparrow$ LP(a)
    - $\uparrow$  PAI-1 (promotor  $\rightarrow$  kvantitativní efekt)



## Hyperkoagulační stavy

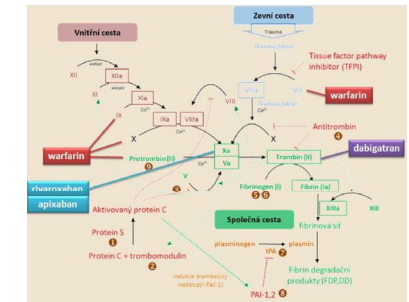
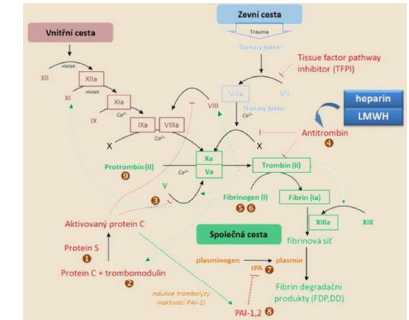
- (B) získané trombofilie
  - (1) klin. situace a komplikace léčby
    - imobilizace
    - hyperestrogenní stavy (těhotenství, orální kontraceptiva, HRT)
  - (2) patologické stavy
    - ateroskleróza
    - obezita ( $\uparrow$  PAI-1)
    - hyperviskózní syndromy
      - polycytémia vera, trombocytémie, sek. polyglobulie, gamapatie)
    - nádorová onem.
    - srdeční selhání
    - hyperlipidémie
    - nefrot. syndrom
    - žilní insuficience
    - antifosfolipidový syndrom
      - protiátky anti-kardiolipinové, lupus antikoagulans aj.
      - patofyziologie nejasná
- Důsledky trombofilií**
  - vedou ke zvýšení rizika nebo až spontánním a často opakovaným venózním trombózám a trombemboliím (do plic nejčastěji)
  - komplikují aterosklerózu
    - trombóza plátna
  - popř. ke komplikacím těhotenství a infertilitě

# Hluboká žilní trombóza a následná plicní embolie



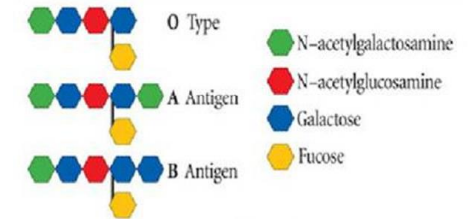
# Antikoagulační léčba

- krátkodobá (profylaxe) i dlouhodobá
- mechanismus účinku
  - přímá antikoagulační = zasahují do srážecí kaskády
  - nepřímá = inhibice tvorby srážecích faktorů
- léčiva
  - parenterální
    - heparin
    - jeho nízkomolekulární deriváty
  - perorální
    - inhibitory vit. K (warfarin)
    - novější preparáty (gatran, xabany)
- + antiagregační léčba!
  - např. acetylsalicylová kyselina, dipyridamol, ticlopidin, clopidogrel



# Krevní skupiny

- označení povrchových antigenů (aglutinogenů - sacharidů/bílkovin) na povrchu erytrocytů
  - ABO
    - A (42%), B (12%), AB (8%) 0 (38%)
    - přítomnost protilátek (aglutininů) proti chybějícím antigenům
      - trvale typ IgM
    - důvod tvorby není znám – podobnost s bakteriálními antigeny?
  - Rh
    - cca 40 antigenů, ale nevýznamnějších je pět antigenů uložených na třech genech
    - nejsilnější je antigen D; pokud je antigen D přítomen na povrchu červených krvinek, označuje se krev jako Rh+, v opačném případě pak Rh-
  - další (cca 50)



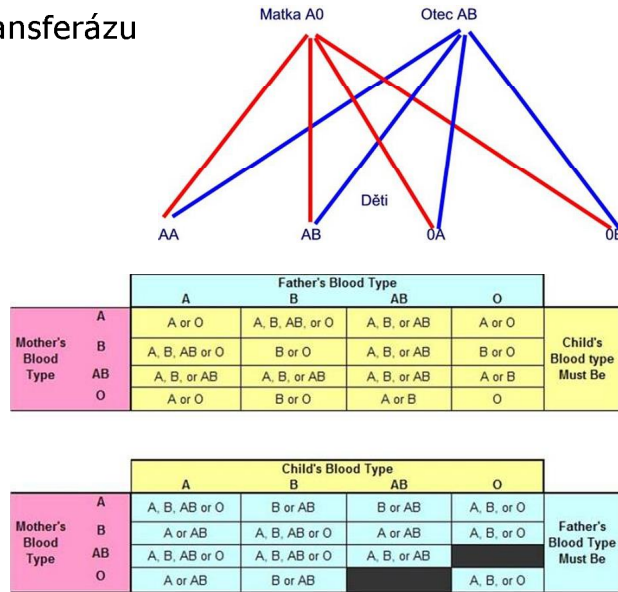
Obrázek č. 1 Antigenní určení systému ABO. Antigeny ABO se liší jen jedním sacharidem na konci antigenu. Na obrázku je pouze uhlovodanová část antigenů.

# KREVNÍ SKUPINY, KREVNÍ TRANSFUZE A S NÍ SPOJENÉ PATOFYZIOLOGICKÉ STAVY

	SKUPINA A	SKUPINA B	SKUPINA AB	SKUPINA 0
erytrocyty				
protilátky			žádné	
antigeny	A antigen	B antigen	A a B antigeny	žádné

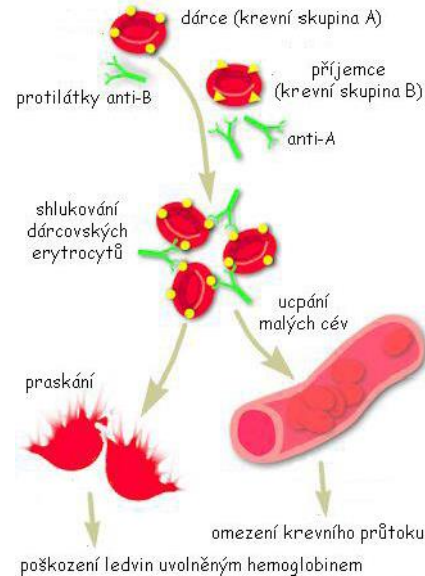
# Dědičnost AB0 skupin

- ch. 9q34
- gen pro glykosyltransferázu
- 3 alely
  - dominantní:
    - A
    - B
  - recesivní:
    - i (ii = sk. 0)



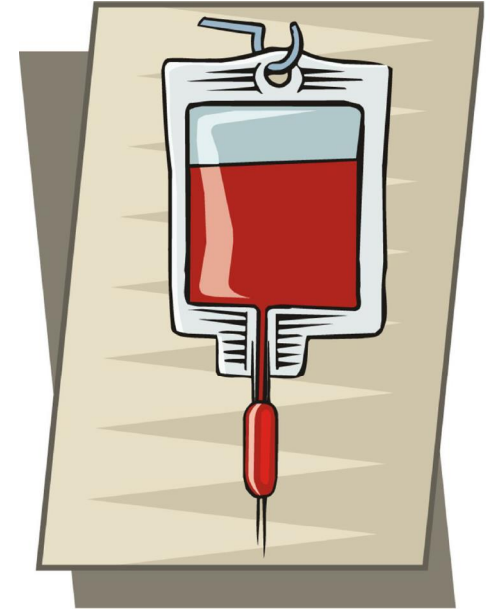
## Patologické situace v souvislosti s krevními skupinami: transfuzní reakce

- AB0 inkompatibilita
  - anti-A, -B jsou IgM
  - rychlá, dramatická reakce
- další krevní antigeny (Rh, Kidd, Kell, Duffy)
  - IgG
    - opožděná (IgG jsou méně aktivní při aktivaci komplementu)
  - po mnohočetných AB0 kompatibilních kr. transfuzích

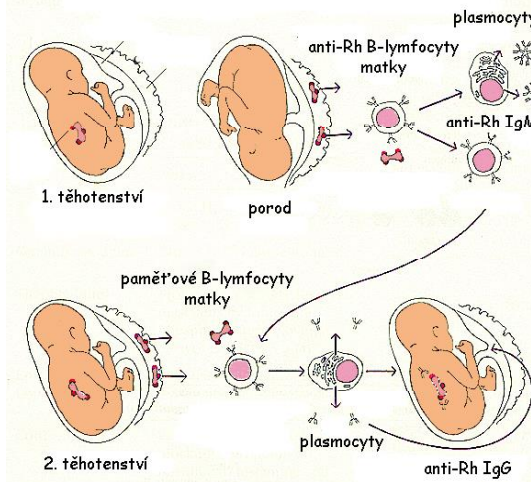


# Hemoterapie

- transfuzní přípravky
  - plná krev
    - jen jako meziprodukt
  - erytrocytární přípravky
    - možná deleukotizace
  - trombocytární přípravky
  - čerstvě zmrazená plazma
  - granulocytární přípravky
- krevní deriváty
  - albumin
  - imunoglobuliny
  - koncentráty koagulačních faktorů
  - koncentráty inhibitorů



## Patologické situace v souvislosti s krevními skupinami: Hemolytická nemoc novorozenců



- má podobný průběh jako transfuzní reakce
  - anti-Rh IgM produkované matkou během 1. těhotenství neprochází placentou a nepoškodí dítě
  - po porodu prvního dítěte odstraní tyto protilátky Rh<sup>+</sup> antigen dítěte z oběhu Rh<sup>-</sup> matky
  - paměťové anti-Rh B-lymfocyty v matčině oběhu produkují anti-Rh<sup>+</sup> IgG během následující gravidity
    - IgG prochází placentou a poškodí plod (hemolýza plodu)
  - nutná prevence podáním anti-Rh protilátek do 48 hodin po prvním porodu
    - předejde se senzibilizaci matky



I agree O-positive is rather nice,  
but my favourite by far is AB-negative...