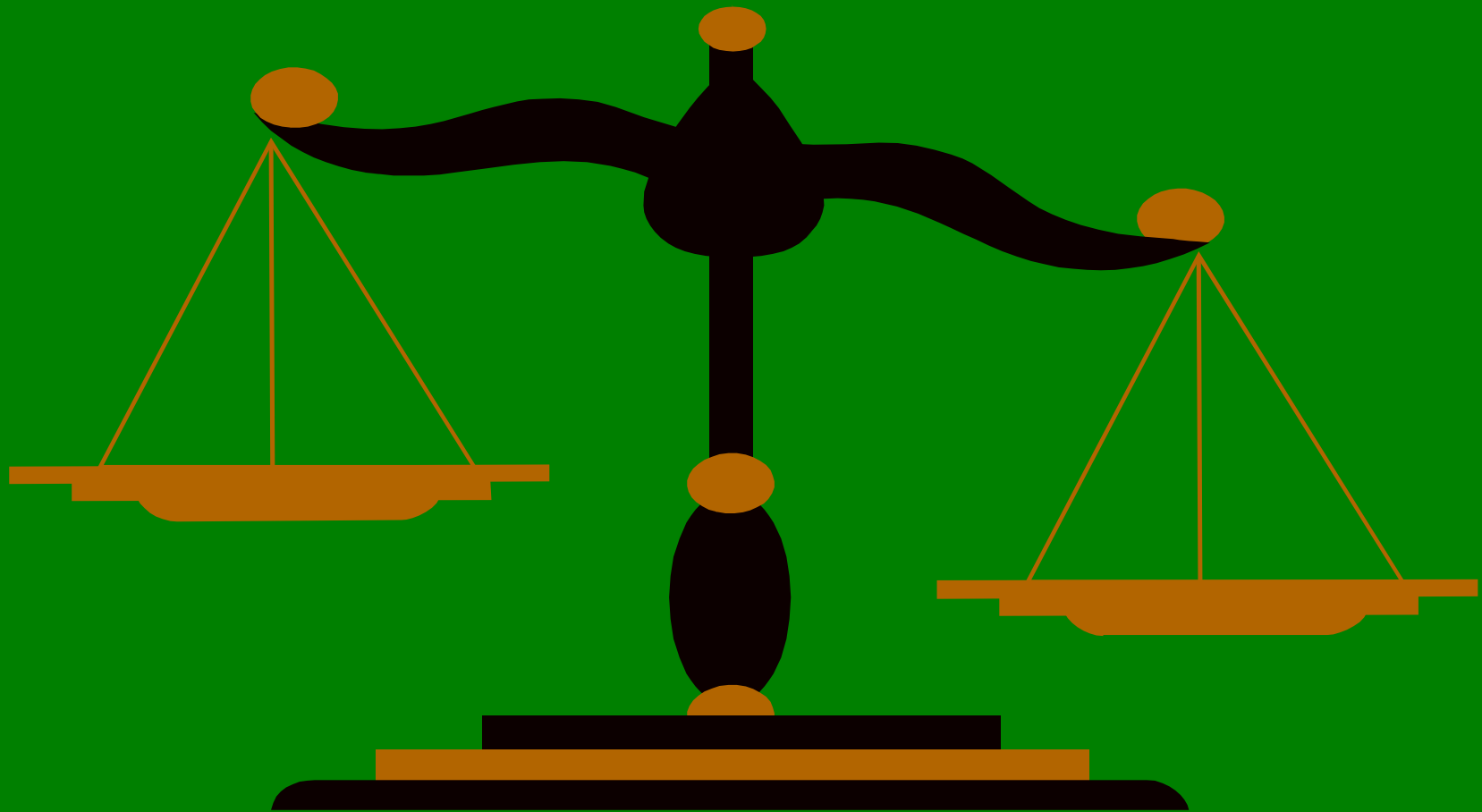


# Trombóza - Hemostáza - Krvácení



# Fyziologie krevního srážení

- Základní homeostatický mechanismus
- Spolupůsobení různých systémů včetně regulačních zpětných vazeb
  - Cévní stěny
  - Trombocytů
  - Plazmatické koagulační faktory
  - Plazmatické inhibitory
  - Systém fibrinolytický

# Časové relace

<b>primární hemostáza</b>	<b>koagulační systém</b>	<b>fibrinolýza</b>
vazokonstrikce bezprostředně	aktivace faktoru sec až min	aktivace min
adheze destiček desetiny sec. až sec.	formace fibrinu min	lýza staženiny hod
agregace destiček sec až min		

# Primární hemostáza

- Neaktivní destička má diskoidní tvar, nereaguje na nenarušenou endotelovou výstelku
- Adheze – přichycení krevních destiček pomocí receptorů glykoproteinové povahy (GP Ia/IIa/IIb a GP Ib/V/IX) ke kolagenovým vláknům. Spojení je zprostředkováno bivaletními proteiny vWF nebo fibronectinem

# Primární hemostáza

- Adheze navodí s aktivací receptorů kaskádu pochodů – aktivace trombocytů
  - Změna tvaru, centralizace granulí
  - Uvolnění působků – sekreční fáze – PDGF, PF4, betaTG, fibrinogenu
  - Aktivaci receptorů GP IIb/IIIa

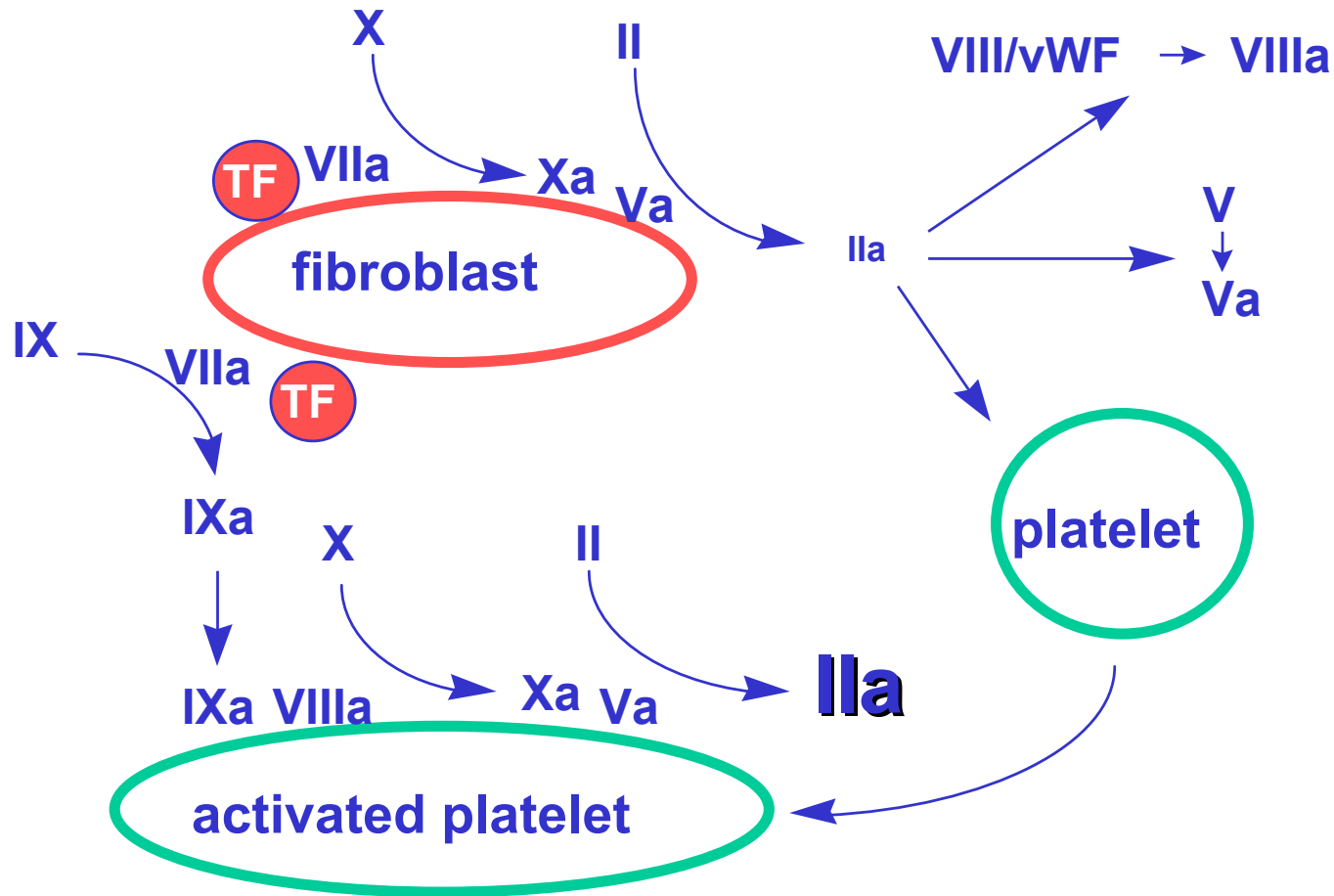
# Primární hemostáza

- Aktivované destičky uvolňují ADP, metabolismem kyseliny arachidonové vzniká TXA2 – obě látky výrazné stimulatory agregace trombocytů
- Změna tvaru kulovitý s výběžky – změna struktury, obnažení vazebných míst receptorů GP IIb/IIIa

# Primární hemostáza

- Agregace – vazba mezi destičkami a bivalentními proteiny – fibrinogen, vWF a vitronektin
  - Primární agregace – ADP z porušených buněk a tkání
  - Sekundární agregace – ADP a TXA2 z trombocytů
- Amplifikace děje – vznik bílého destičkového trombu
- Nakonec také přesun fosfolipidů (flip-flop), vznik vazebných míst pro další hemostázu

# Model for tissue factor-initiated coagulation



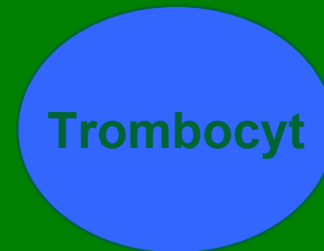
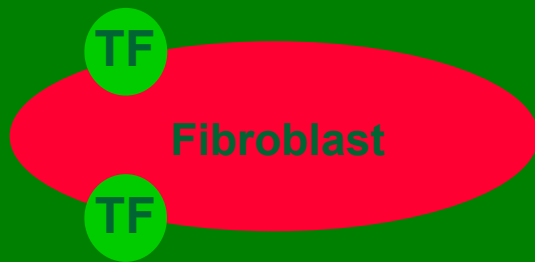
Monroe et al. (1994) Br J Haematol 88, 364-371, Hoffman et al. (1995) Blood 86, 1794-1801



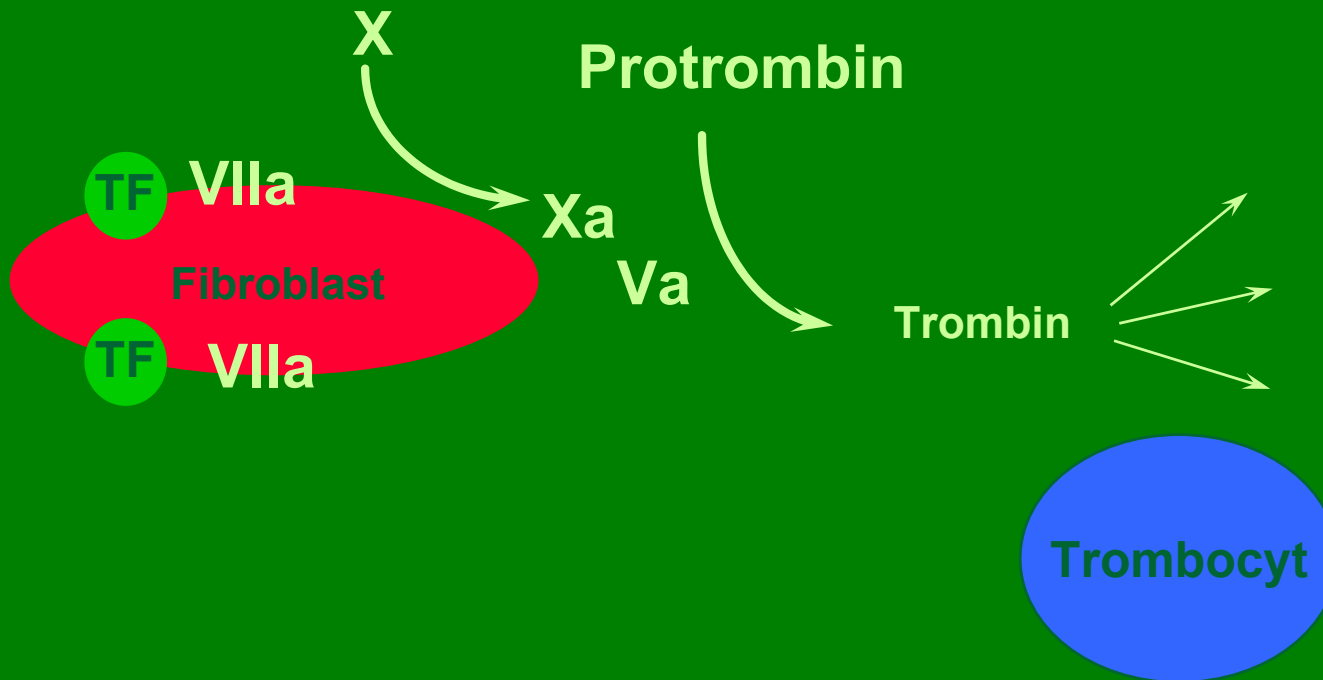
# Hemostáza a tkáňový faktor (TF)

- Hemostázu zahajuje tvorba komplexu mezi TF a FVIIa
- Tkáňový faktor není za normálních okolností vystaven působení cirkulující krve
- Tvorba komplexů TF-FVIIa na povrchu buněk nesoucích TF vede k aktivaci FIX a FX

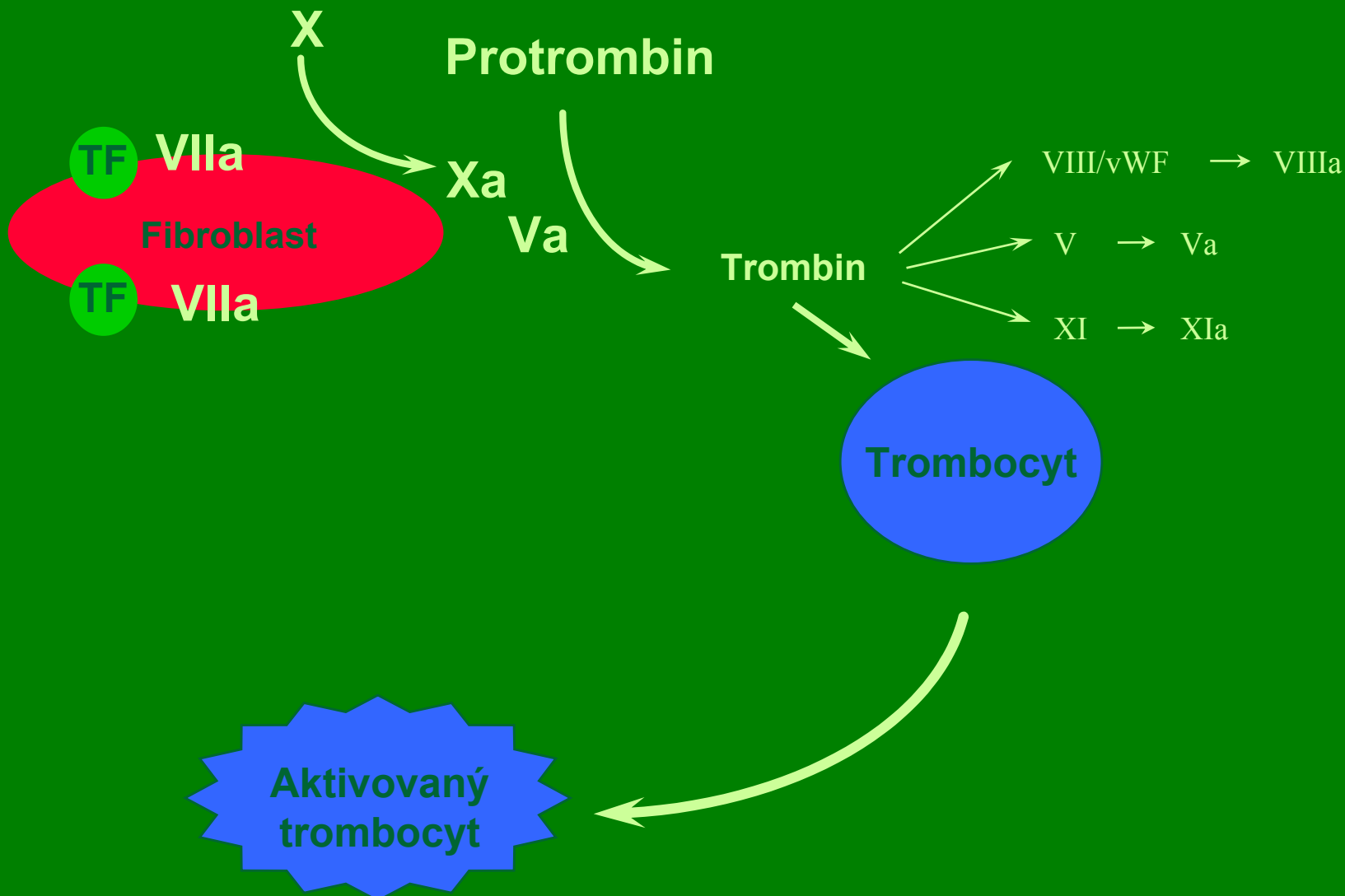
# Zahájení hemostázy



# Zahájení hemostázy



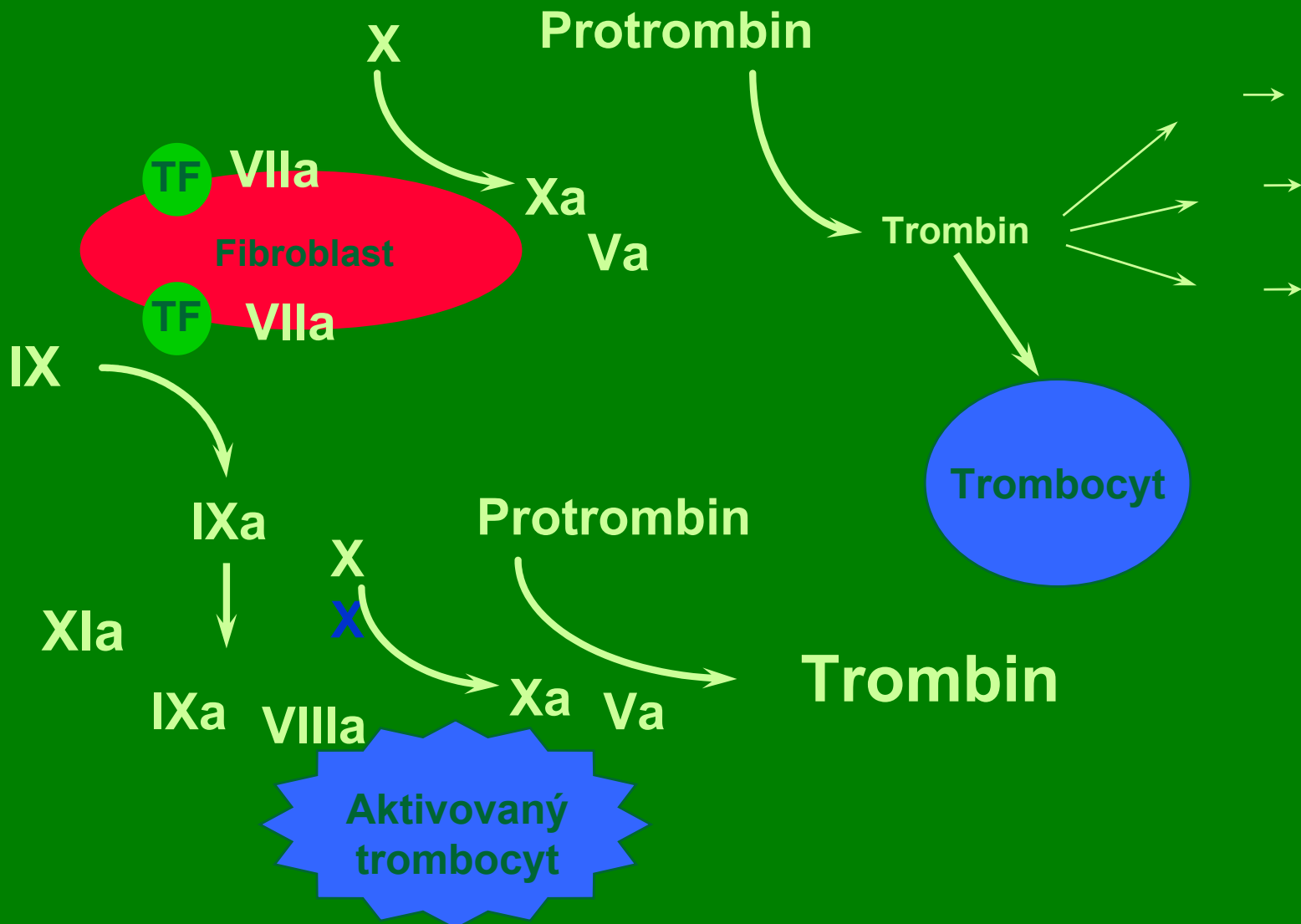
# Zahájení hemostázy



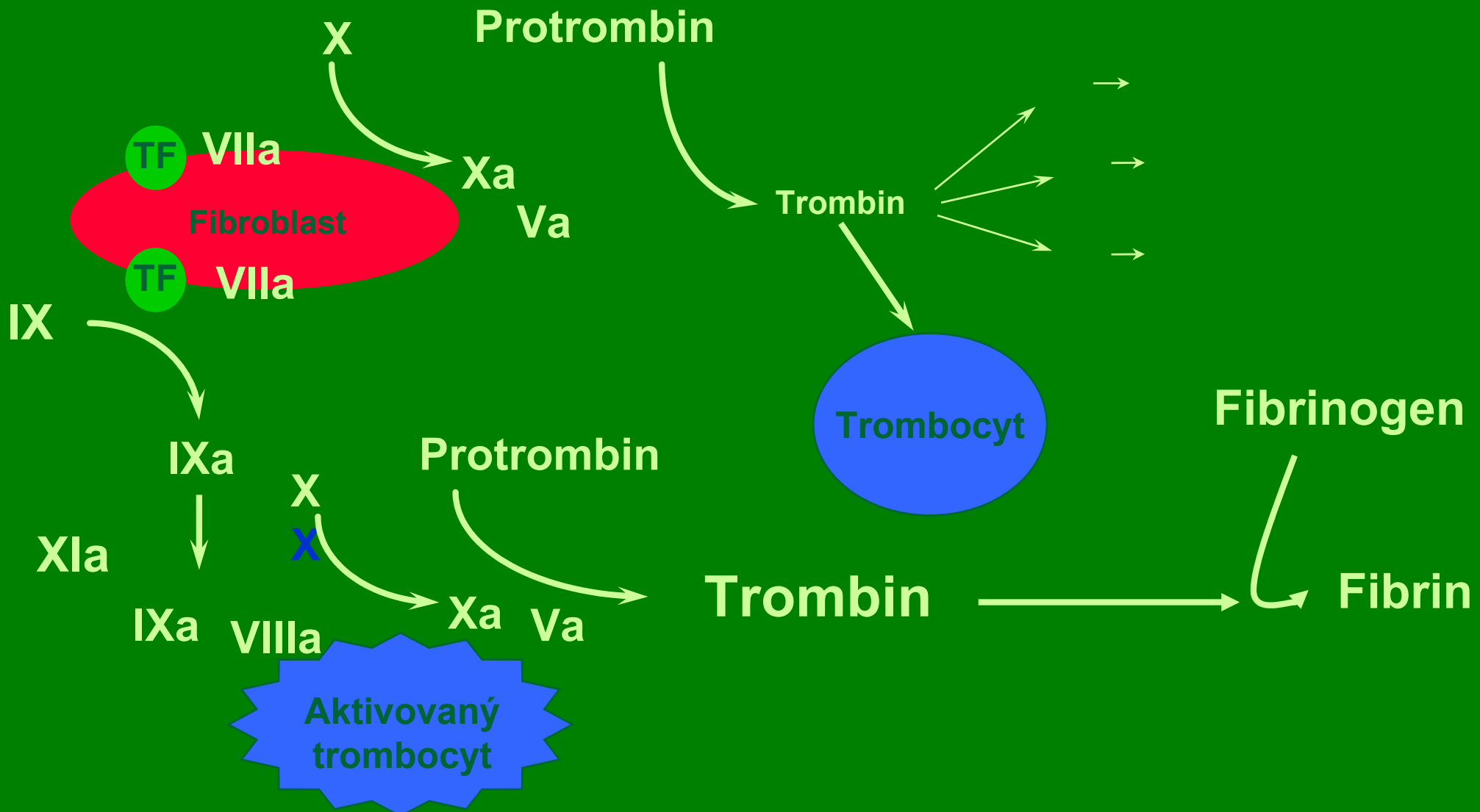
# Zahájení tvorby trombinu

- Vytvoření iniciálního malého množství trombinu se následně podílí na aktivaci dějů, které zvyšují tvorbu trombinu více než 1000-násobně
  - Pomáhá aktivovat trombocyty v místě poranění a stimuluje je k vytvoření destičkového koagula, jenž je ideálním fosfolipidovým povrchem potřebným pro další aktivaci koagulačních faktorů
  - Aktivuje koagulační faktory V a VIII
  - Aktivuje koagulační faktor XI

# Zahájení hemostázy



# Zahájení hemostázy



- 1) Tvorbu dostatečné a pevné fibrinové zátky
- 2) Aktivaci FXIII, vedoucí ke stabilizaci fibrinové sítě
- 3) Aktivaci TAFI, zajišťující rezistenci fibrinové zátky k fibrinolýze



Množství trombinu vytvořené v iniciační fázi je rozhodující pro:

Tvorbu dostatečné a pevné fibrinové zátky

Aktivaci FXIII, vedoucí ke stabilizaci fibrinové sítě

Aktivaci TAFI, zajišťující rezistenci fibrinové zátky k fibrinolýze

Trombomodulin a protein C

Trombocyty

FVIII a FV

**TROMBIN**

**FXIII**

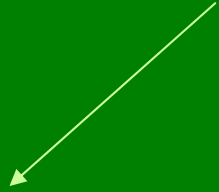
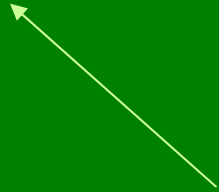
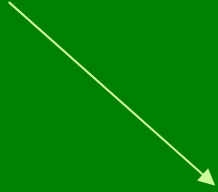
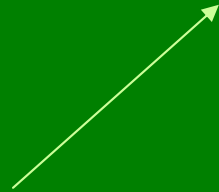
(plně stabilizovaná  
fibrinová zátka)

**FXI**

(zpětnovazebné  
zesílení)

**TAFI**

(trombinem aktivovaný inhibitor fybrinolýzy)



# Struktura fibrinu závisí na:

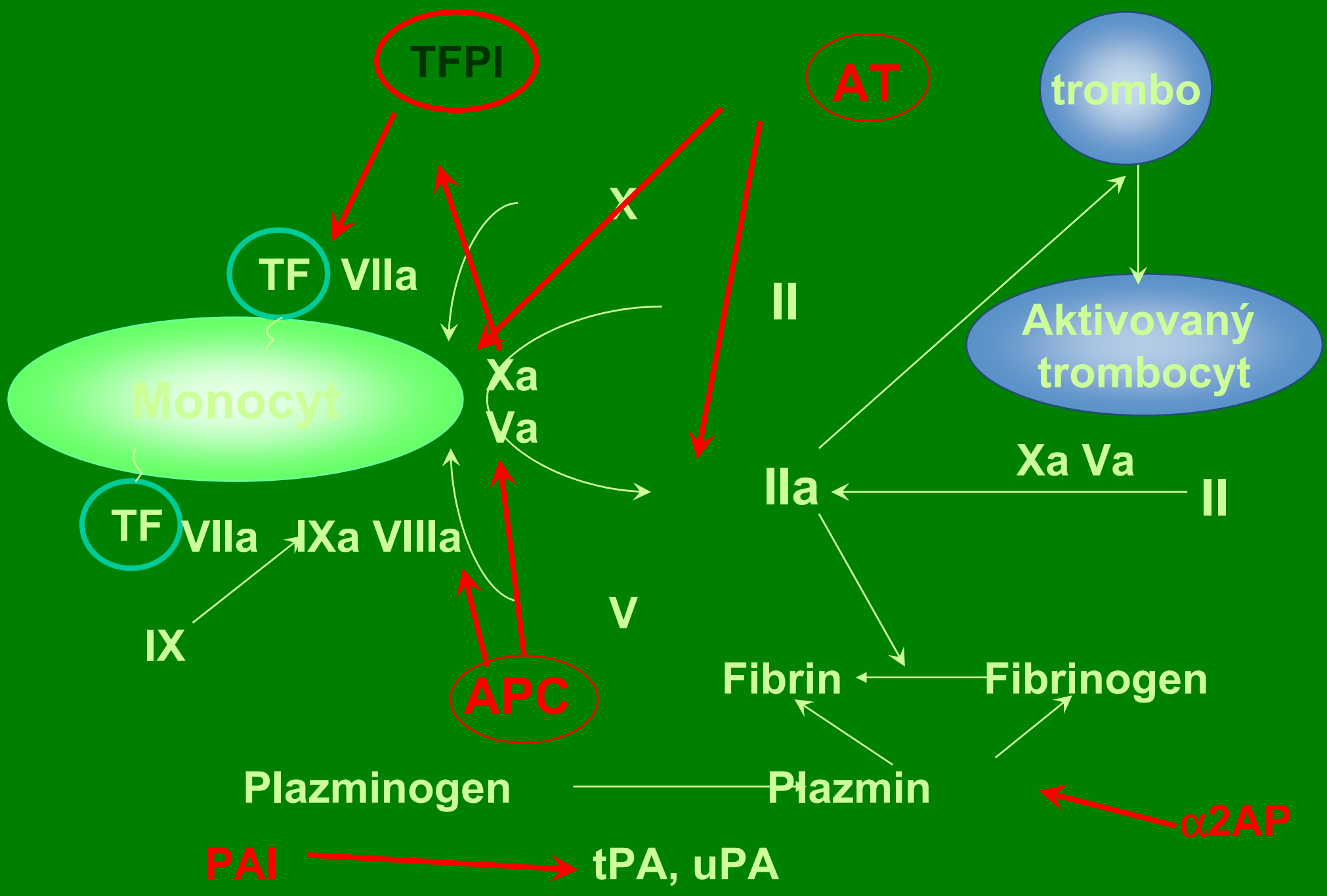
- *Množství* vytvořeného trombinu,

ale rovněž na

- *Rychlosti* jeho tvorby

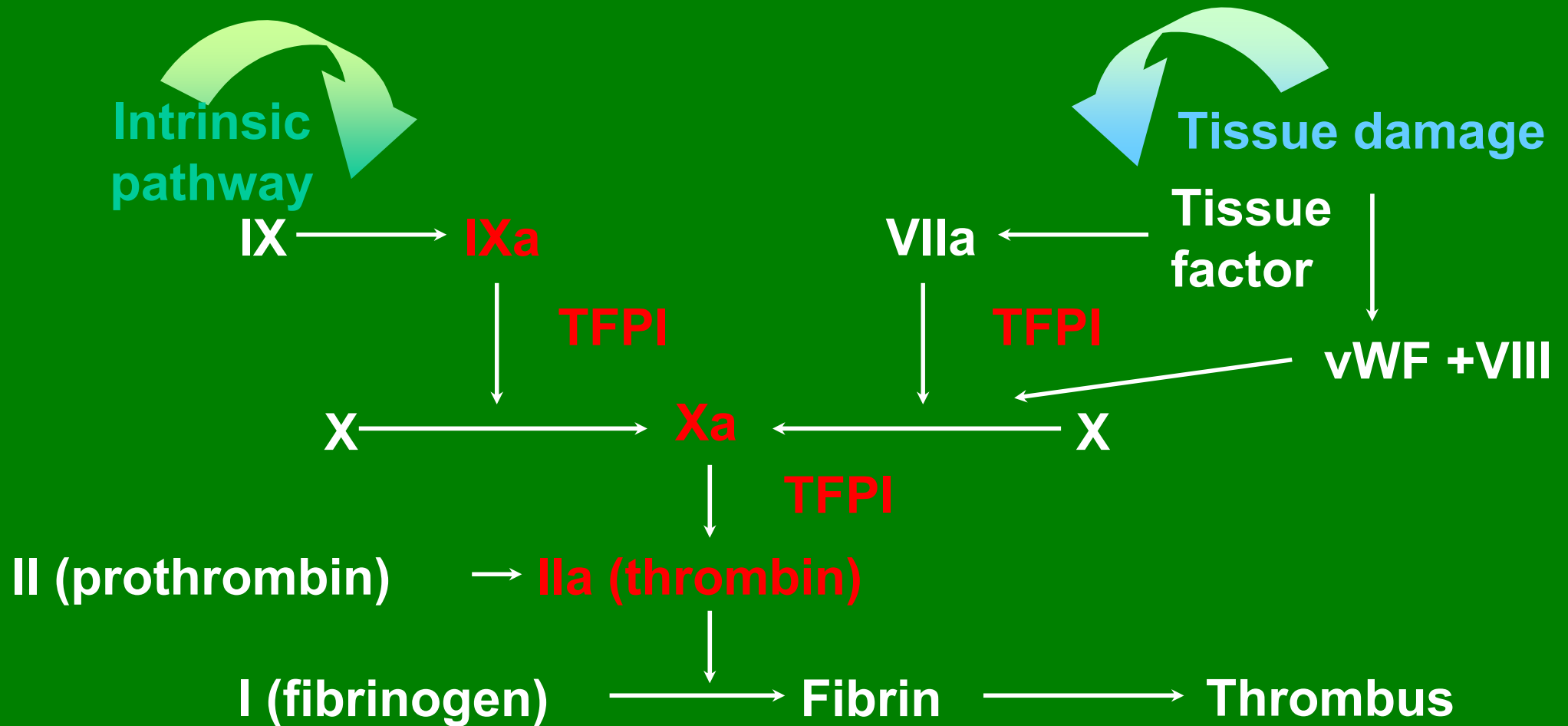
# Fibrinová zátka

- Strukturu fibrinového gelu určují kinetické faktory
- Na počátku vytvořená síťovitá struktura je osnovou, do které jsou následně inkorporovány všechny vytvořené monomery fibrinu
- Při nízké koncentraci fibrinu dochází k tvorbě této primární struktury s nižší hustotou
- Hustota fibrinového gelu se snižuje se snižující se koncentrací fibrinogenu

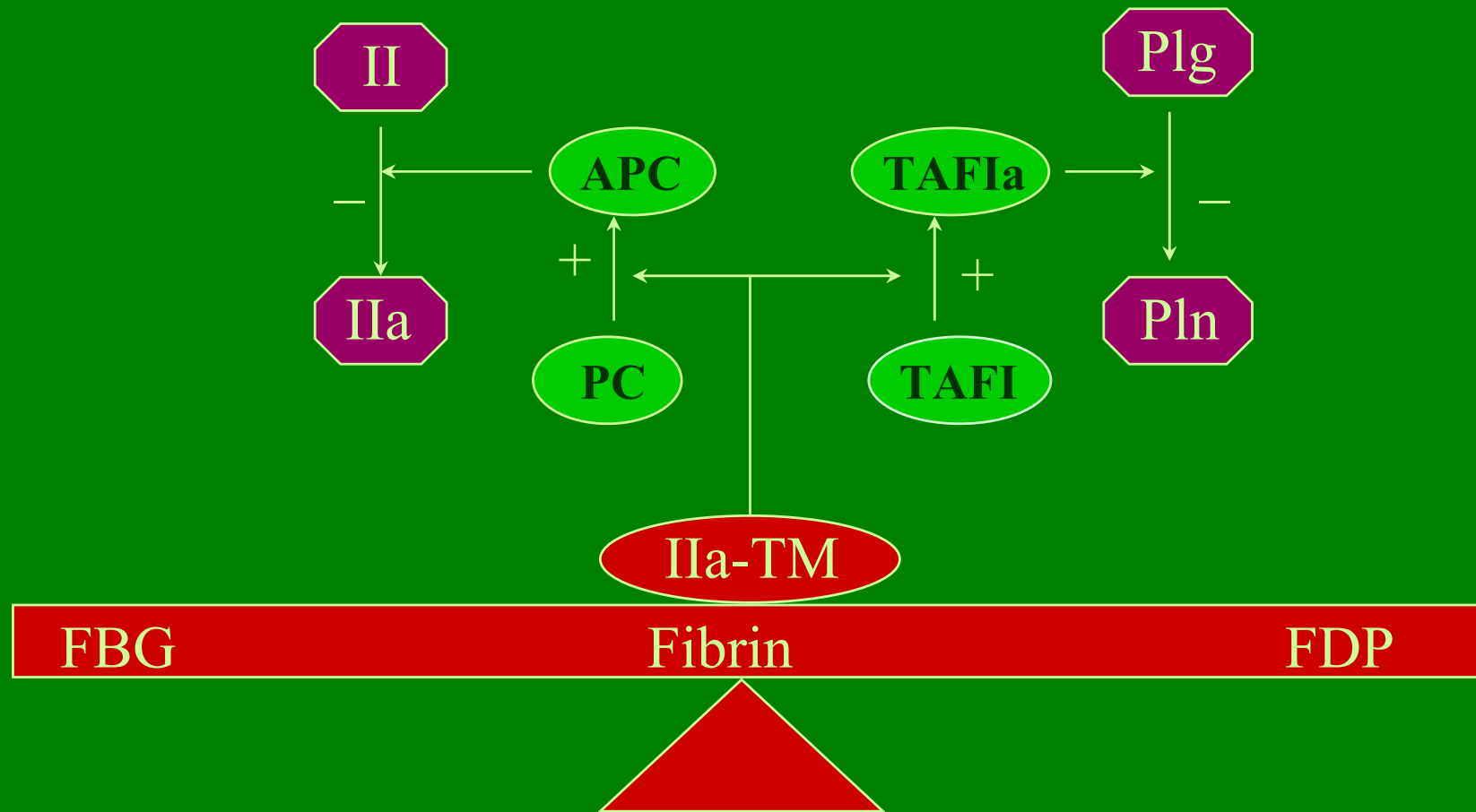




# Koagulační kaskáda in vitro



# Vztah koagulace a fibrinolýzy





# Aktivace fibrinolýzy - přeměna plazminogenu na plazmin

Plazminogen

silné aktivátory

tkáňový aktivátor

plazminogenu - tPA

urokinázový aktivátor

plazminogenu - uPA

slabé aktivátory

kalikrein

fXIIa, f XIa

Plazmin

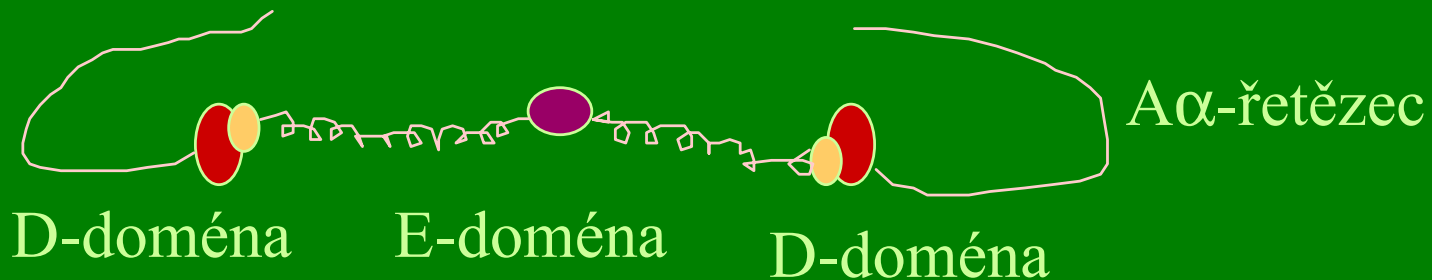
# Inhibitory fibrinolýzy

- přirozené inhibitory serinových proteáz:
  - svůj inhibiční vliv uplatňují zejména proti plazminu
  - patří sem:  $\alpha_2$  makroglobulin
    - $\alpha_1$ -proteinase inhibitor ( $\alpha_1$ -antitrypsin)
    - antitrombin, C1- esterase inhibitor
  - jde za fyziologických stavů o slabé inhibitory
- jiné mechanismy inhibice fibrinolýzy:
  - HRGP, trombospondin, lipoprotein (a)

# Fibrinolýza

- patří k základním fyziologickým mechanismům
- má dvě funkce v procesu hemostázy
  - odstraňuje fibrinová koagula po té, co naplnily svou funkci
  - limituje tvorbu koagula
- hraje dále roli v procesech zánětu, metastazování nádorů, ateroskleróze, odlučování placenty a embryogenezi

# Štěpení fibrinogenu plazminem



↓ plazmin

Fragment X +  $\alpha$ -řetězec, B $\beta$  1-42

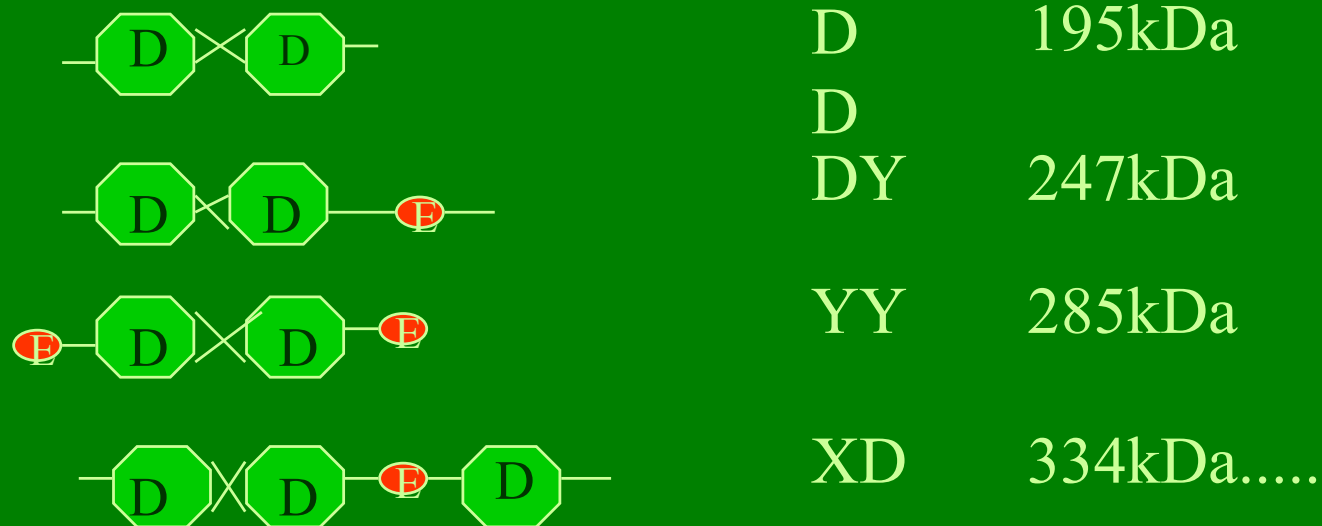


Fragment Y + Fragment D



Fragment D + Fragment E

# Štěpení fibrinu plazminem



Vznikají fibrin degradační produkty, obsahující zkříženou vazbu  
Časným štěpným produktem je peptid B $\beta$ -15-42