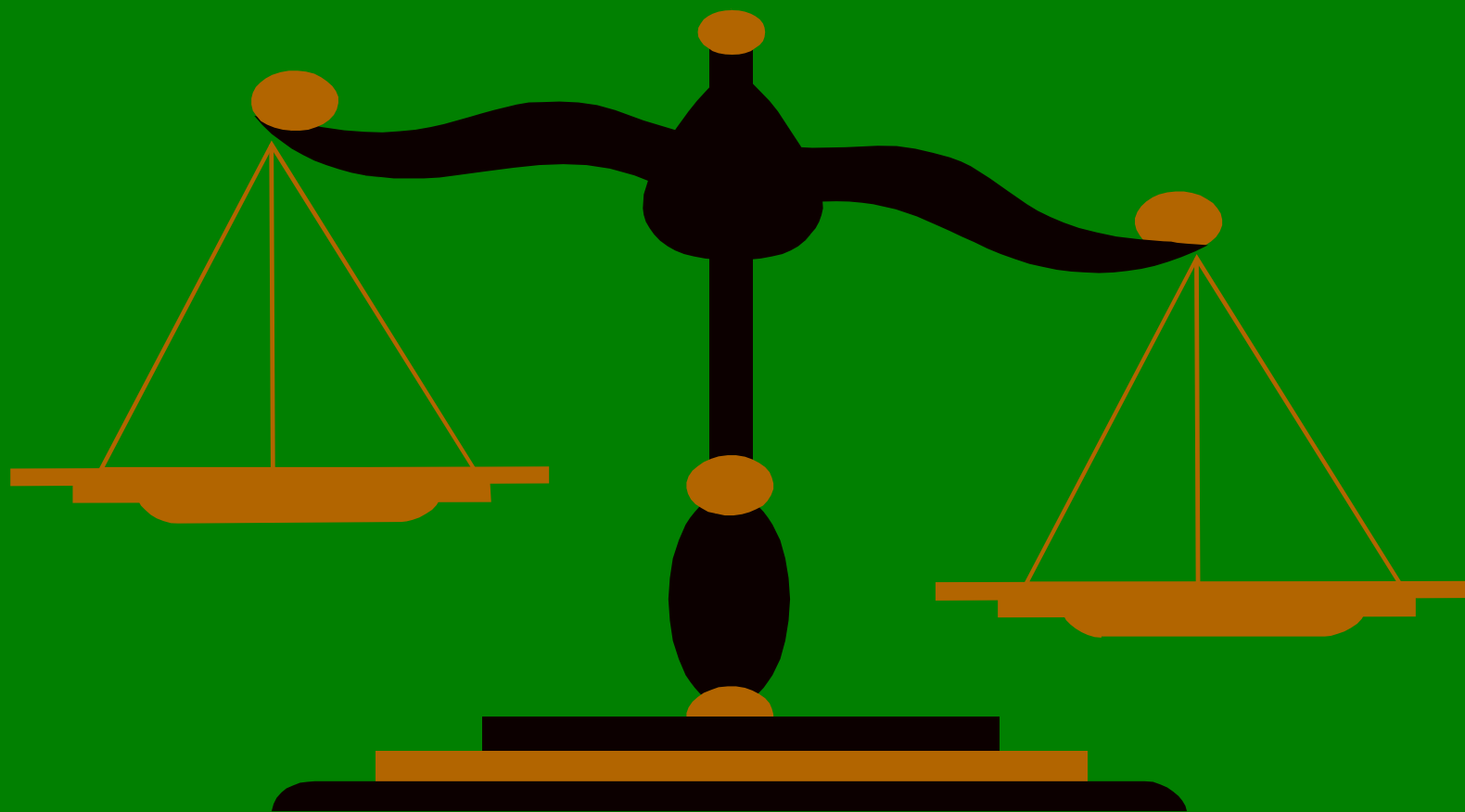


Trombóza - Hemostáza - Krvácení



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

primární hemostáza	koagulační systém	fibrinolýza
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

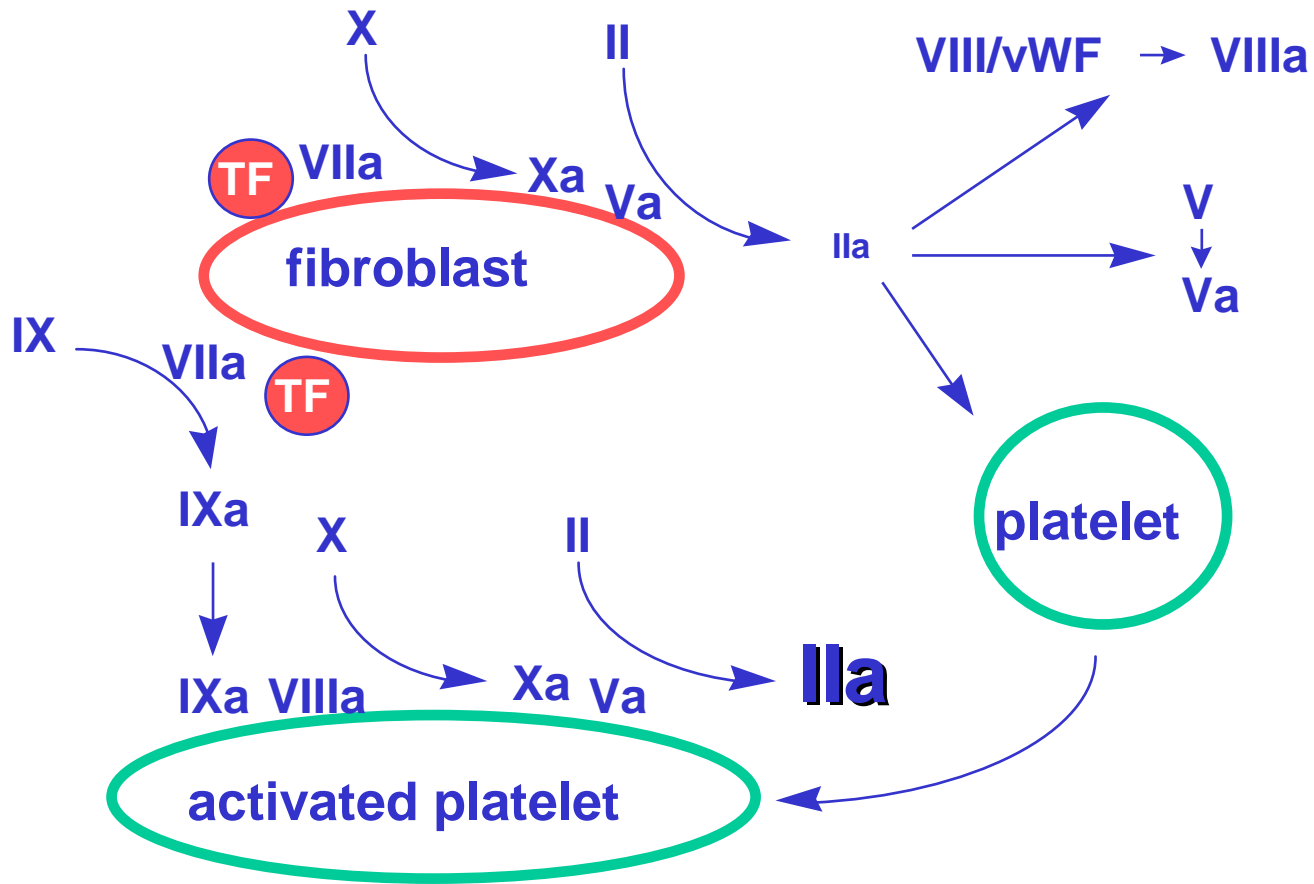
Primární hemostáza

- 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 proteinu – 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

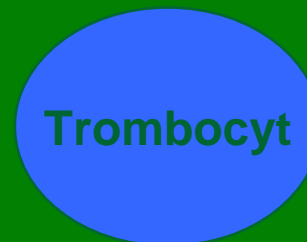
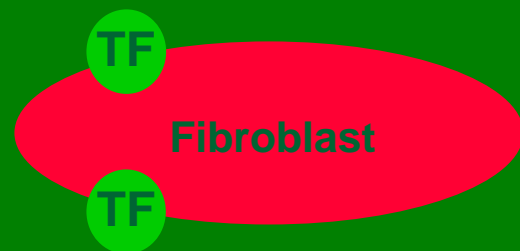


Monroe et al. (1994) Br J Haematol 88, 364-371, Hoffman et al. (1995) Blood 86, 1794-1801

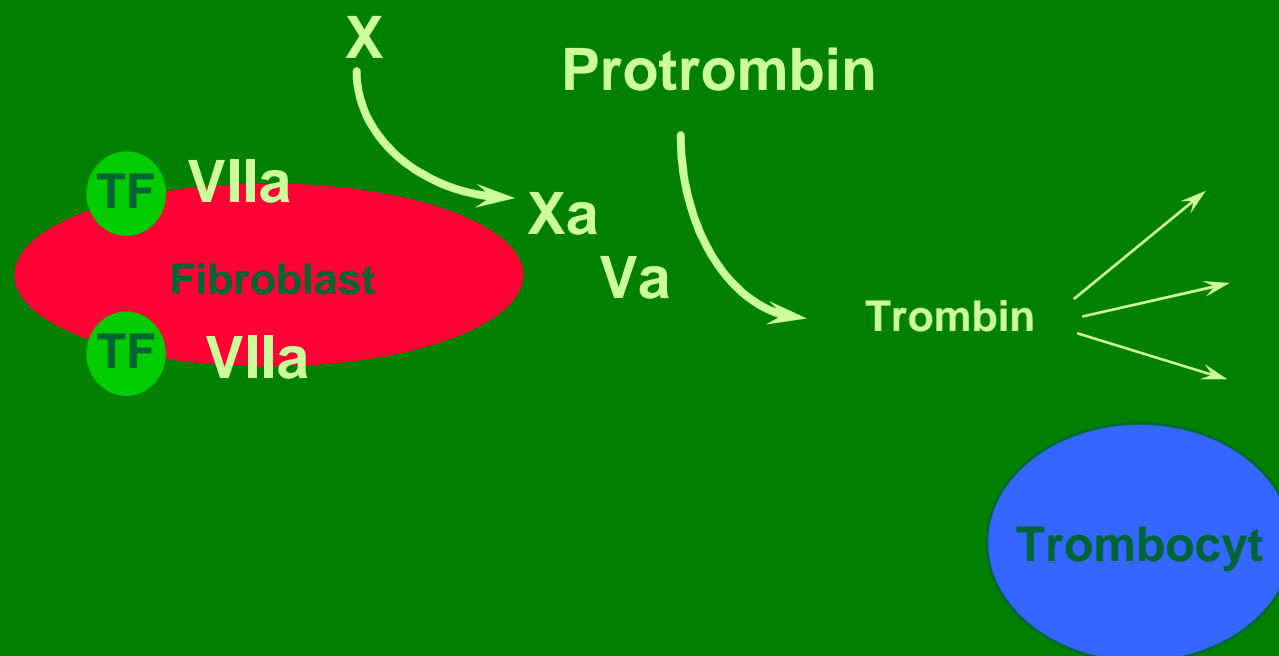
Hemostáza a tkáňový faktor (TF)

- 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

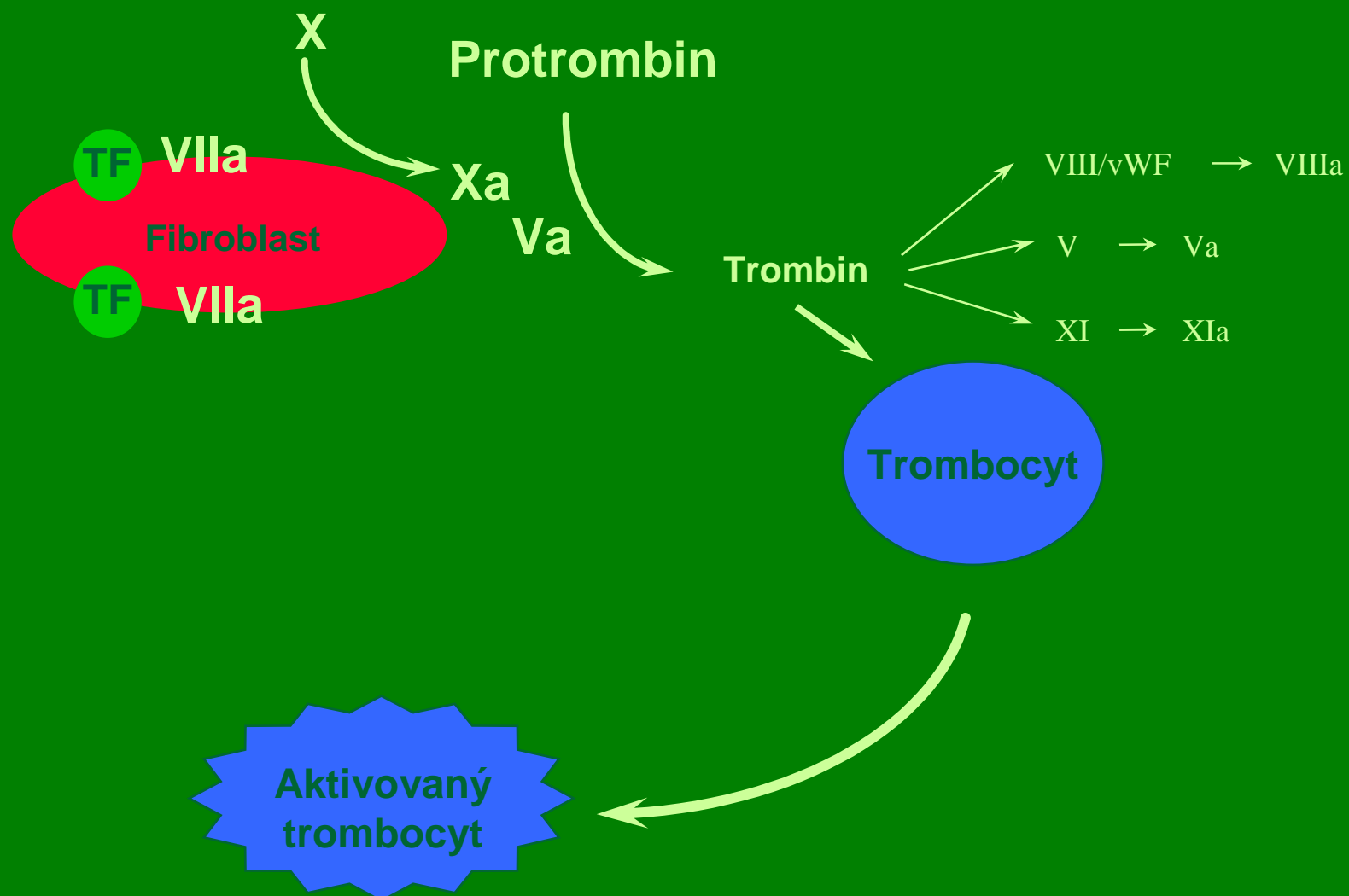
Zahájení hemostázy



Zahájení hemostázy



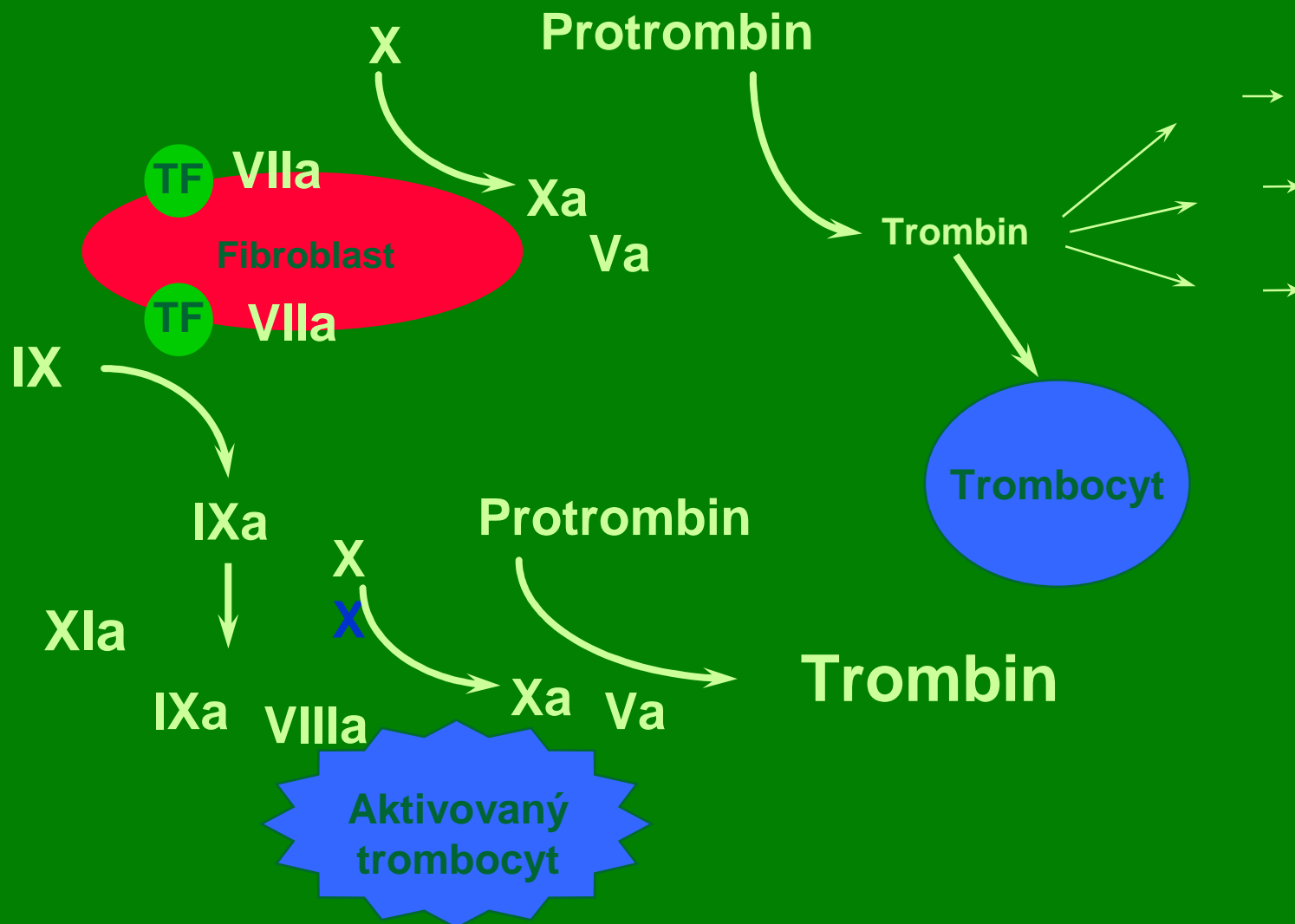
Zahájení hemostázy



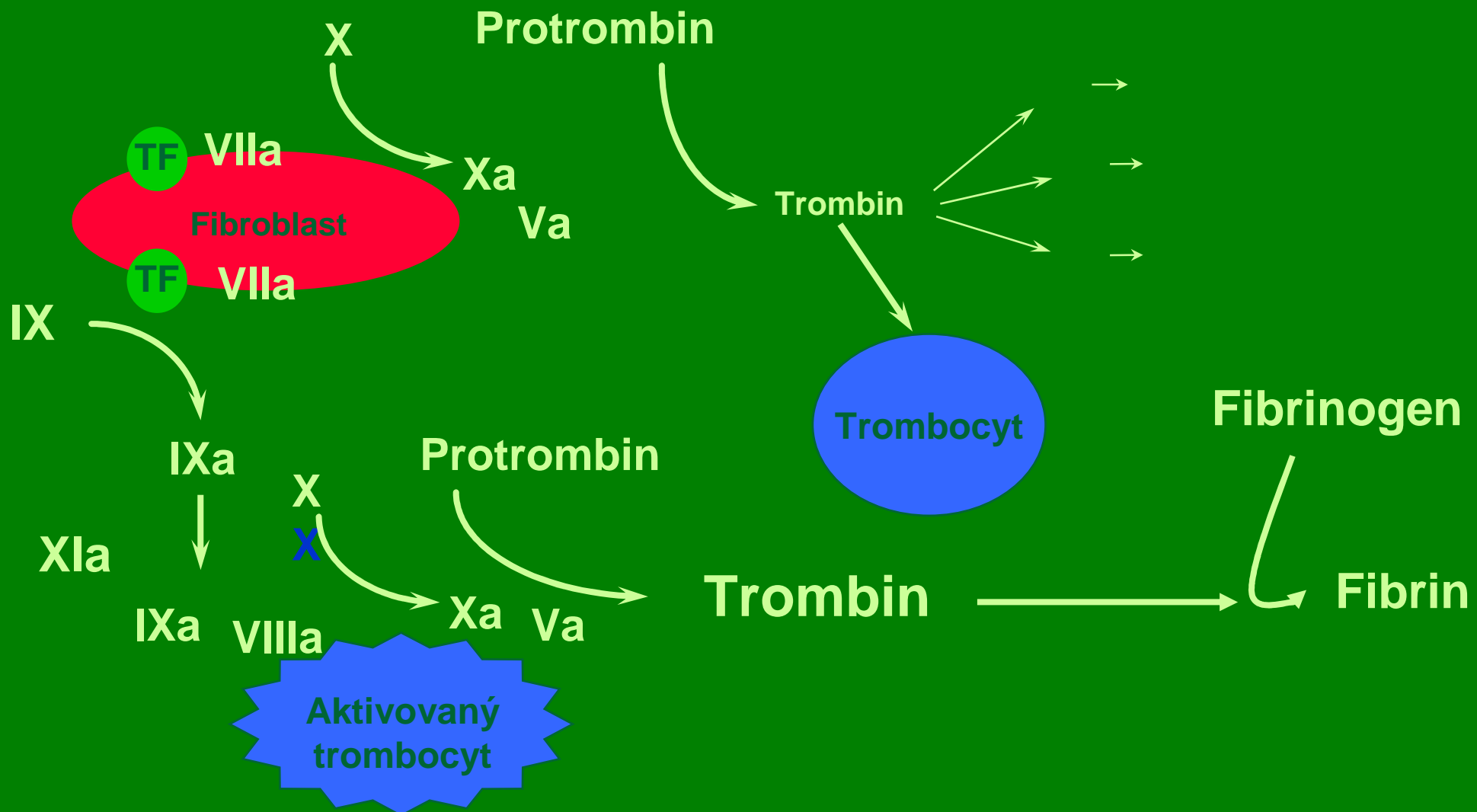
Zahájení tvorby trombinu

- 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



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:

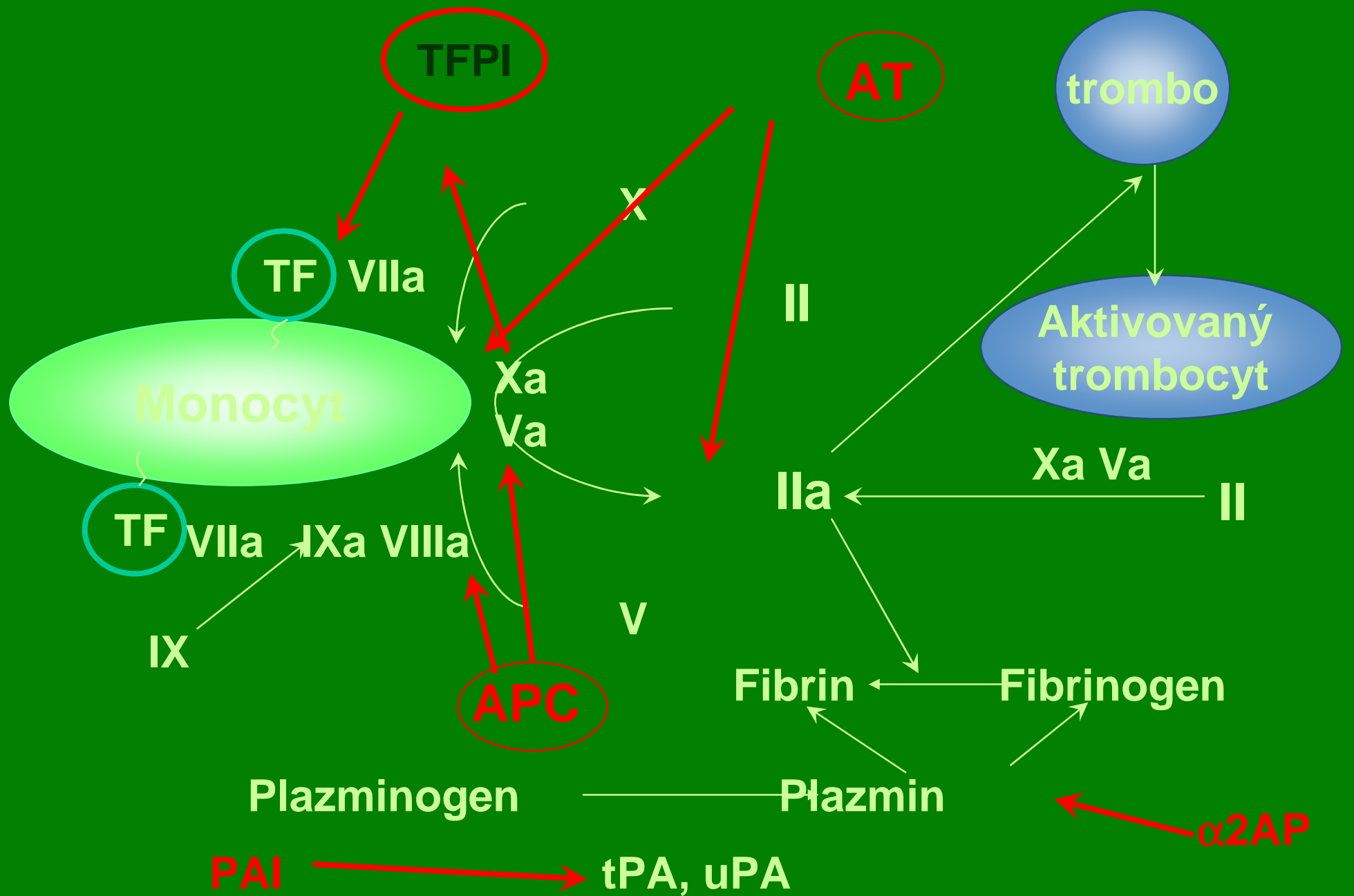
- *Množství* vytvořeného trombinu,

ale rovněž na

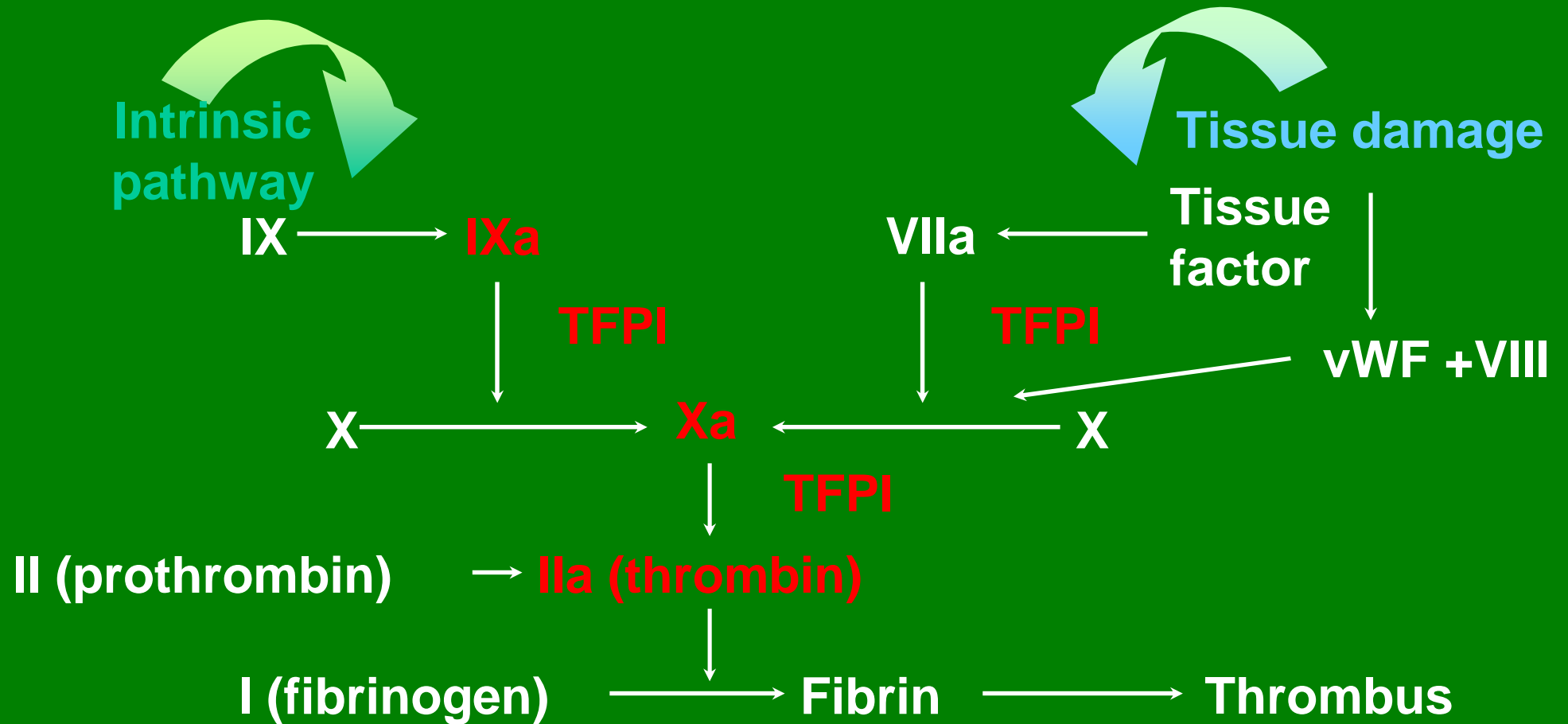
- *Rychlosti* jeho tvorby

Fibrinová zátka

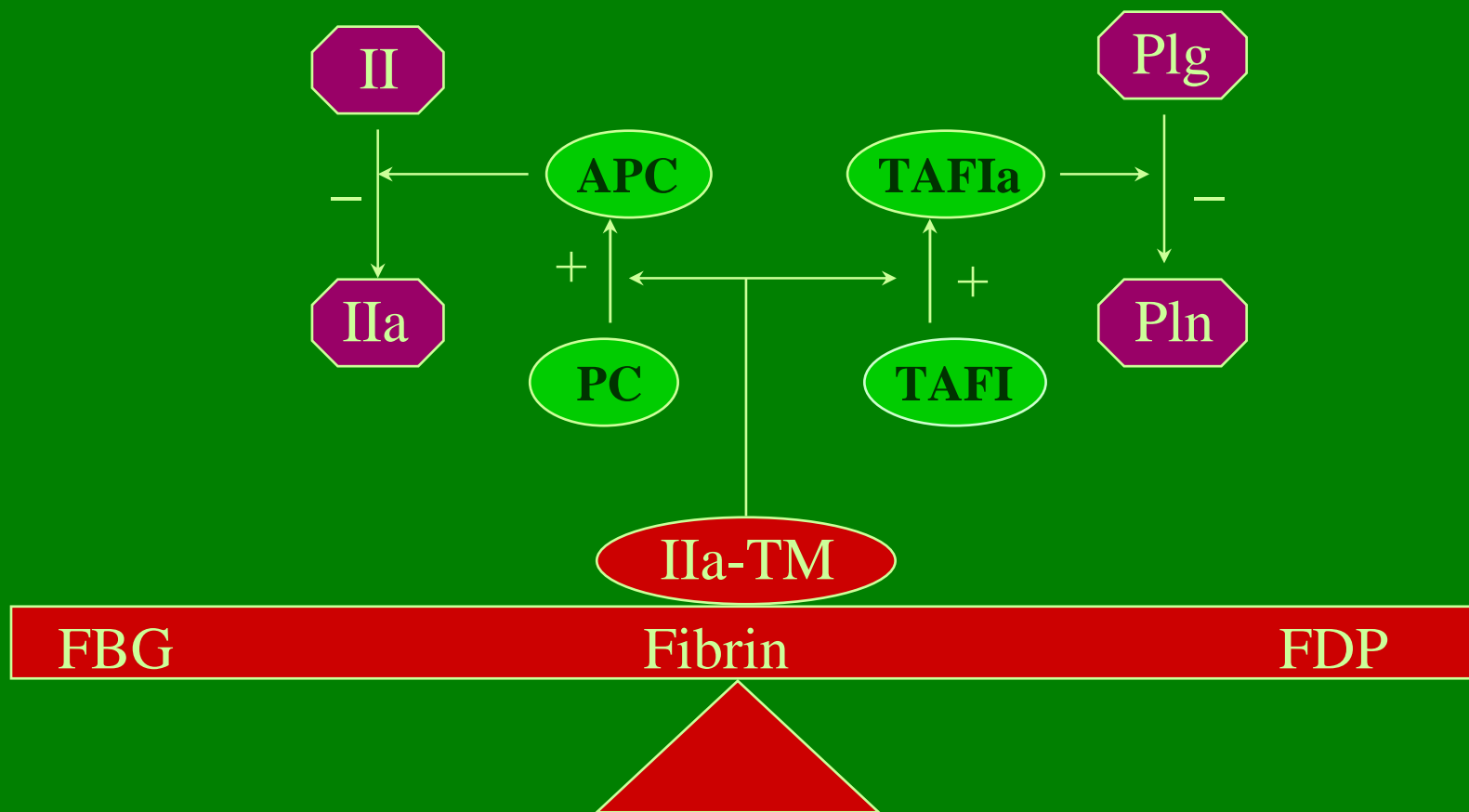
- Strukturu fibrinového gelu určují kinetické faktory
- Na počátku vytvořená síťovitá struktura je osnovou, do které jsou následně inkorporovány všechny vytvořené monomery fibrinu
- Při nízké koncentraci fibrinu dochází k tvorbě této primární struktury s nižší hustotou
- Hustota fibrinového gelu se snižuje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

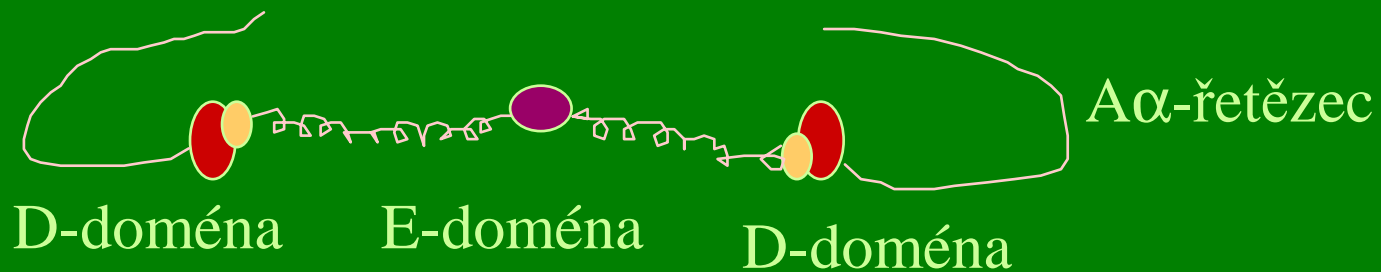
Inhibitory fibrinolýzy

- přirozené inhibitory serinových proteáz:
 - svůj inhibiční vliv uplatňují zejména proti plazminu
 - patří sem: α_2 makroglobulin
 - α_1 -proteinase inhibitor (α_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 + A α -řetězec, B β 1-42

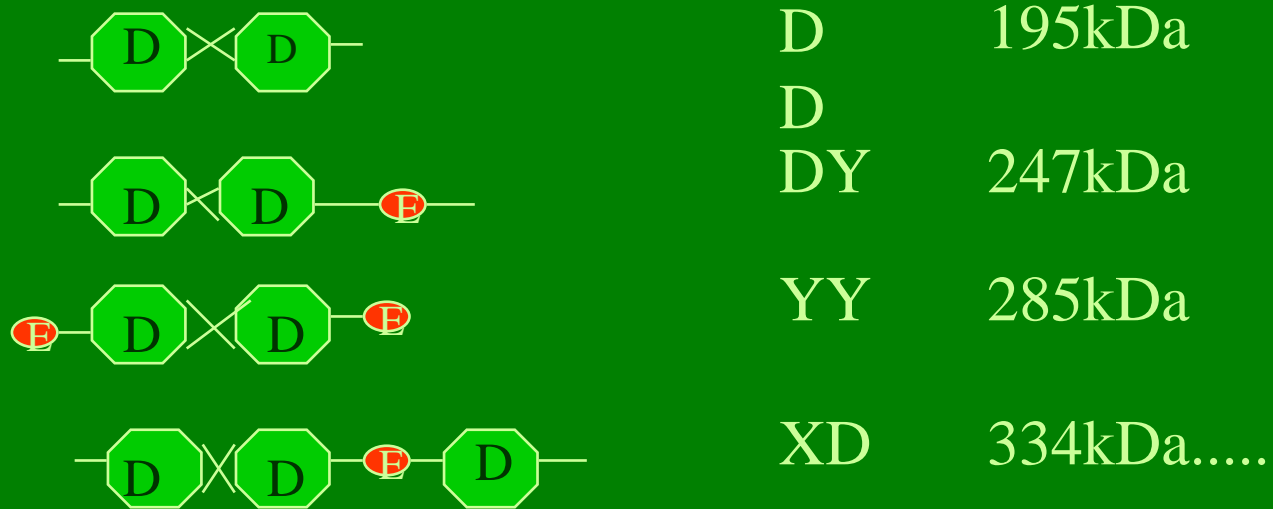


Fragment Y + Fragment D



Fragment D + Fragment E

Štěpení fibrinu plazminem



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