

Krevní srážení

MUDr. Gabriela Romanová
Oddělení klinické hematologie FN Brno

Hemostáza

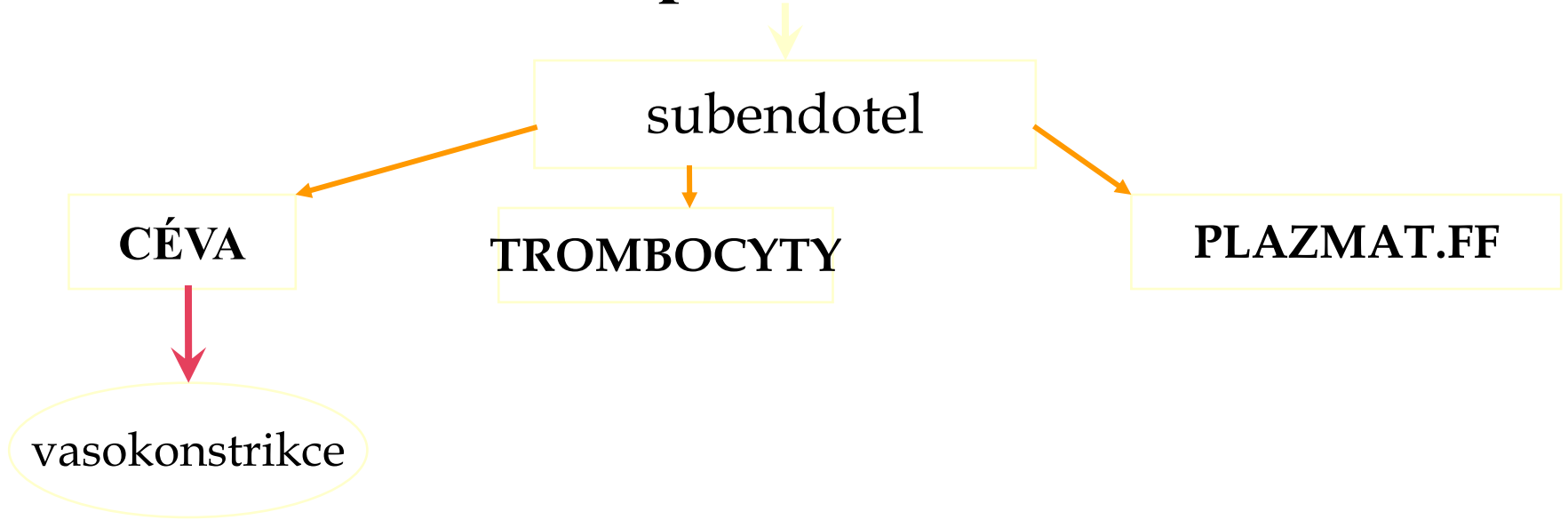
schopnost organismu zastavit krváčení

- udržení tekutosti krve při neporušeném cévním řečišti

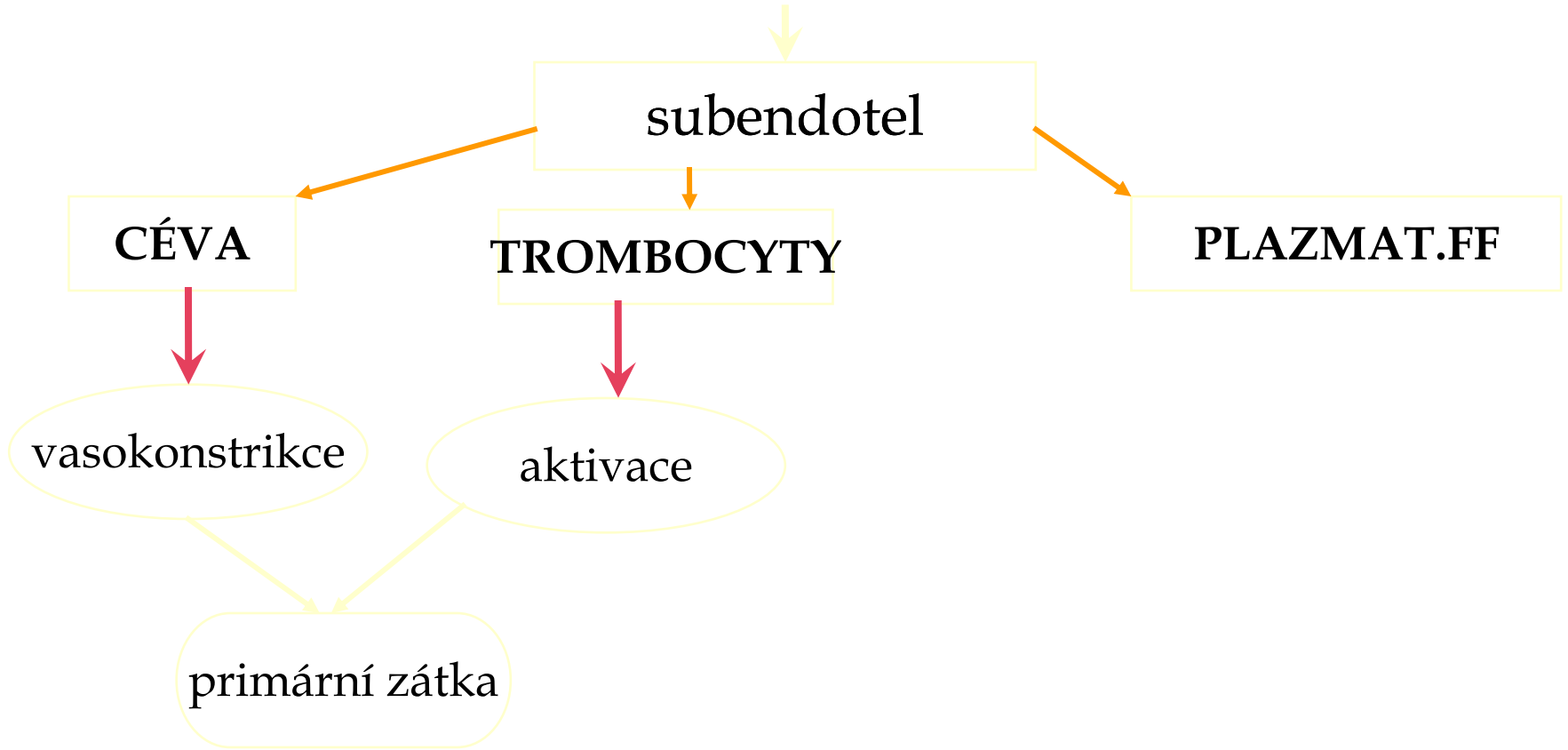
účastní se:

- cévní stěna - endotel
- látky přítomné v krvi a na vnitřní straně cévy - trombocyty, červené krvinky, leukocyty, lipidy, bílkoviny, minerály atd.
- porušená tkáň - tkáňový faktor, ADP

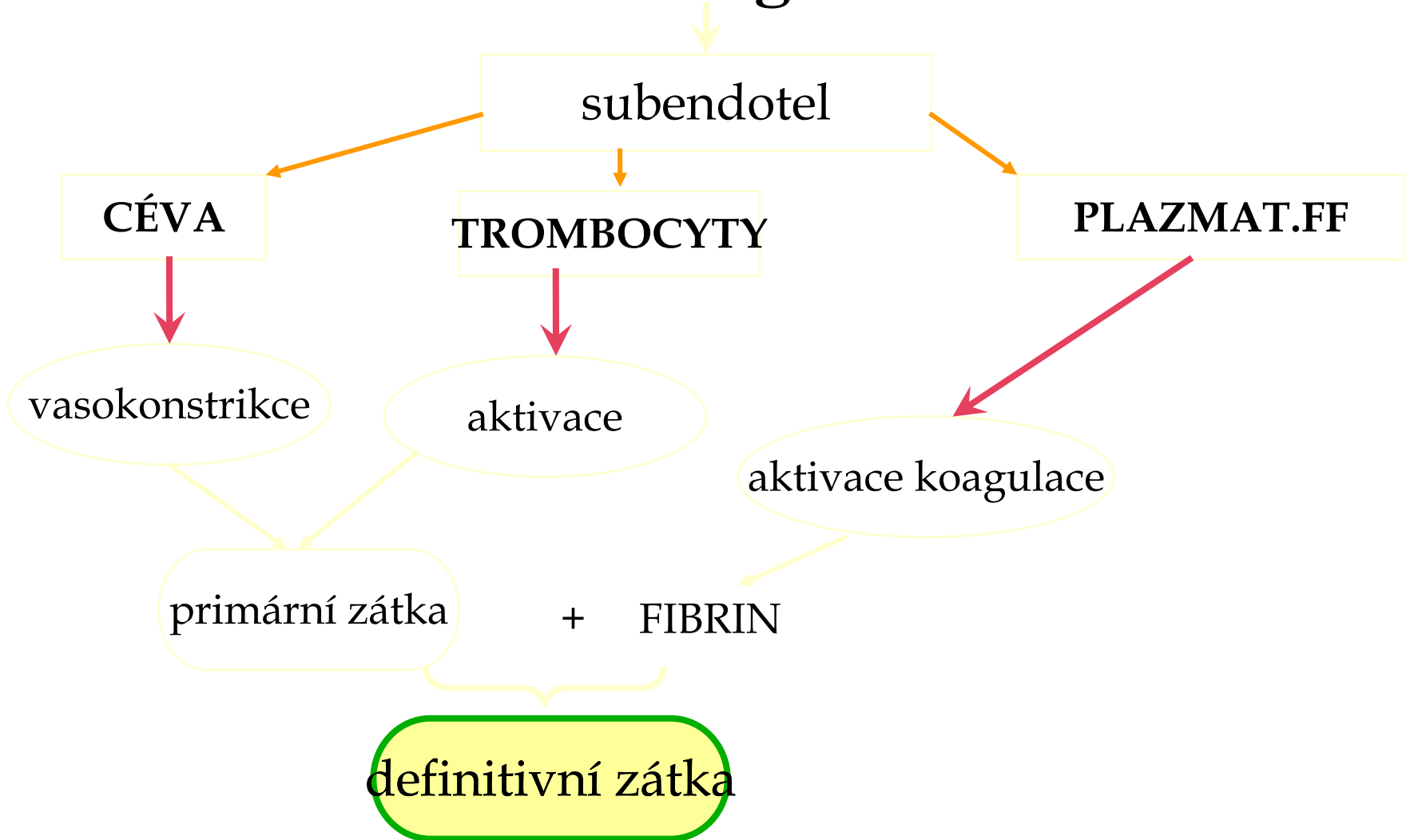
Poranění = poškození endotelu



Primární hemostáza



Hemokoagulace



Fibrinolytický systém



Hemostáza

➤ primární

vasokonstrikce

ihned

adheze trombocytů

sekundy

agregace trombocytů

sekundy až minuty

➤ sekundární (koagulace)

aktivace koagul. faktorů

sekundy až minuty

tvorba fibrinu

minuty

➤ fibrinolýza

aktivace

minuty

lýza krevní sraženiny

hodiny

Endotel – význam pro hemostázu

Endotelové buňky:

- produkují složky podporující krevní srážení
- produkují faktory podporující fibrinolýzu

V klidovém fyziologickém stavu převládají složky proti krevnímu srážení

Trombocyty

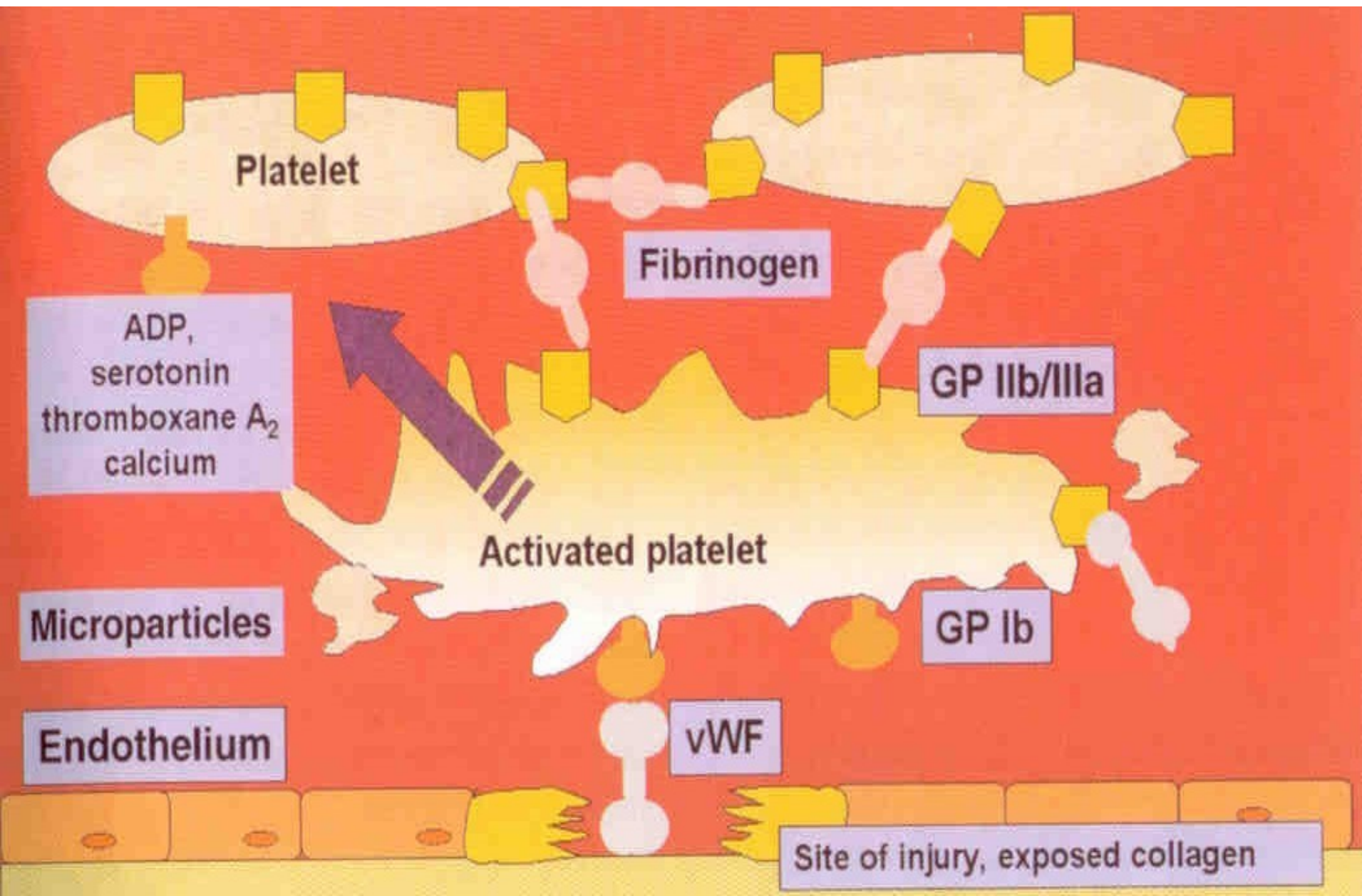
Funkce v procesu krevního srážení

- tvorba primární krevní zátky
- prokoagulační funkce – poskytnutí povrchů (fosfolipidů) pro průběh koagulačních dějů

Účast trombocytů v hemostáze

- adheze
- změna tvaru
- uvolňovací reakce
- agregace
- přesun negativně nabitých fosfolipidů na povrch
- retrakce

Primární hemostáza



Adheze trombocytů

- přilnutí trombocytů na jakýkoliv povrch s výjimkou dalšího trombocytu
- vedle trombocytů se na ni podílejí
 - struktury subendotelu (kolagen)
 - plazmatické adhezivní proteiny (vWF, fibronectin)
 - hemodynamické změny (množství a viskozita krve, velikost a tvar cév)
- adheze je přímo lineárně závislá na počtu trombocytů

Agregace trombocytů

- je vzájemné spojení destiček mezi sebou
- probíhá s pomocí specifického komplexu závislém na Ca^{2+} , GP IIb/IIIa a fibrinogenu
- adheze a agregace trombocytů zprostředkována vazbou vWF na GPIIb/IIIa
 - primární agregace
 - ADP z porušených buněk a tkání - reverzibilní
 - sekundární agregace
 - ADP a TXA2 z trombocytů – ireverzibilní
- vznik bílého destičkového trombu

Retrakce

- smrštění“ vytvořené krevní zátky
- jedná se o destičkovou funkci - analogní kontrakci svalů
- slouží k podpoře uzavření rány
- pro retrakci jsou destičky nezbytné
- pseudopodia destiček **přilnou k fibrinovým vláknům** a retrakce kontraktilních bílkovin destiček (tj. „zatažení“ pseudopodií) **vyvolá retrakci sraženiny**

Plazmatický koagulační systém

Proenzymy

- serinové proteázy: FII, VII, IX, X, XI, XII, PK
PLG, tPA, uPA, PC
- transglutaminázy: FXIII

Kofaktory:

- plazmatické: FV, VIII, HMWK
PS
- buněčné: TF
TM, EPCR

Substrát: fibrinogen

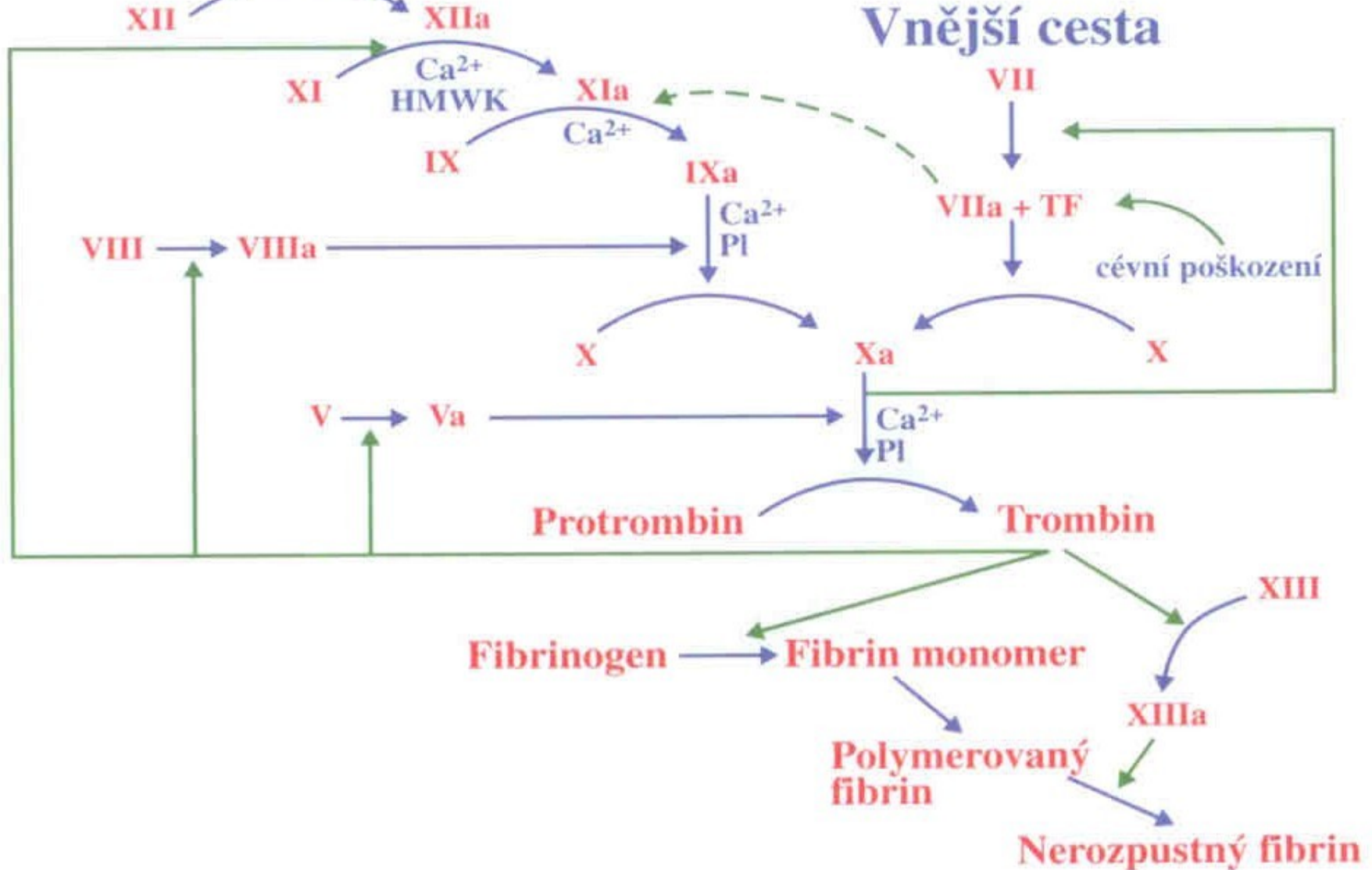
Regulační proteiny: AT III, HC II, C1inh, alfa2AP, PAI-1,2,3
PC, TFPI, alfa2MG

Fosfolipidy (negativně nabité): fosfatidylserin, fosfatidyletanolamin
 Ca^{2+}

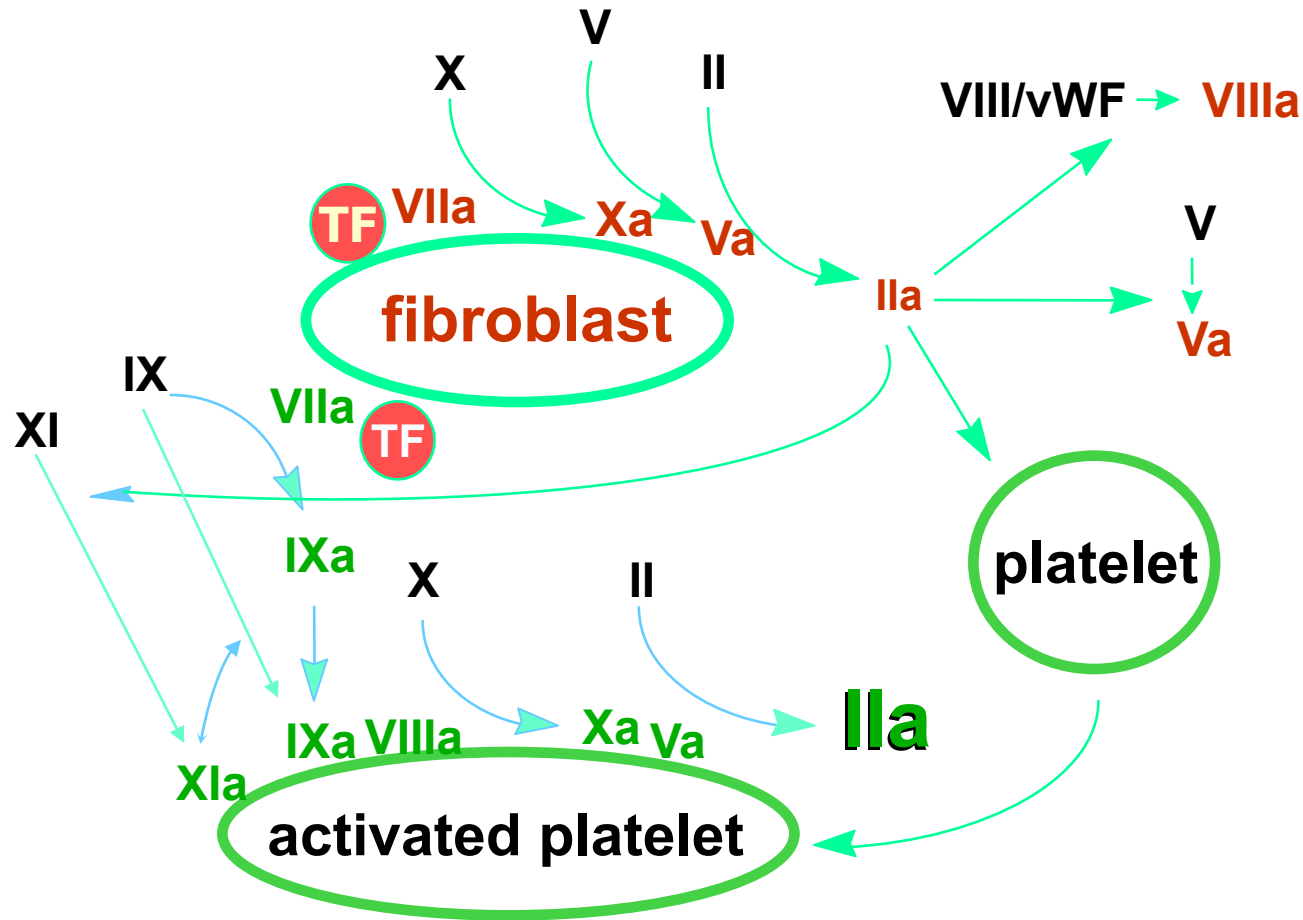
Vnitřní cesta

negativně nabitý povrch
HMWK
PK

Původní schéma koagulačních dějů



Současný model koagulace



Hemostáza a tkáňový faktor (TF)

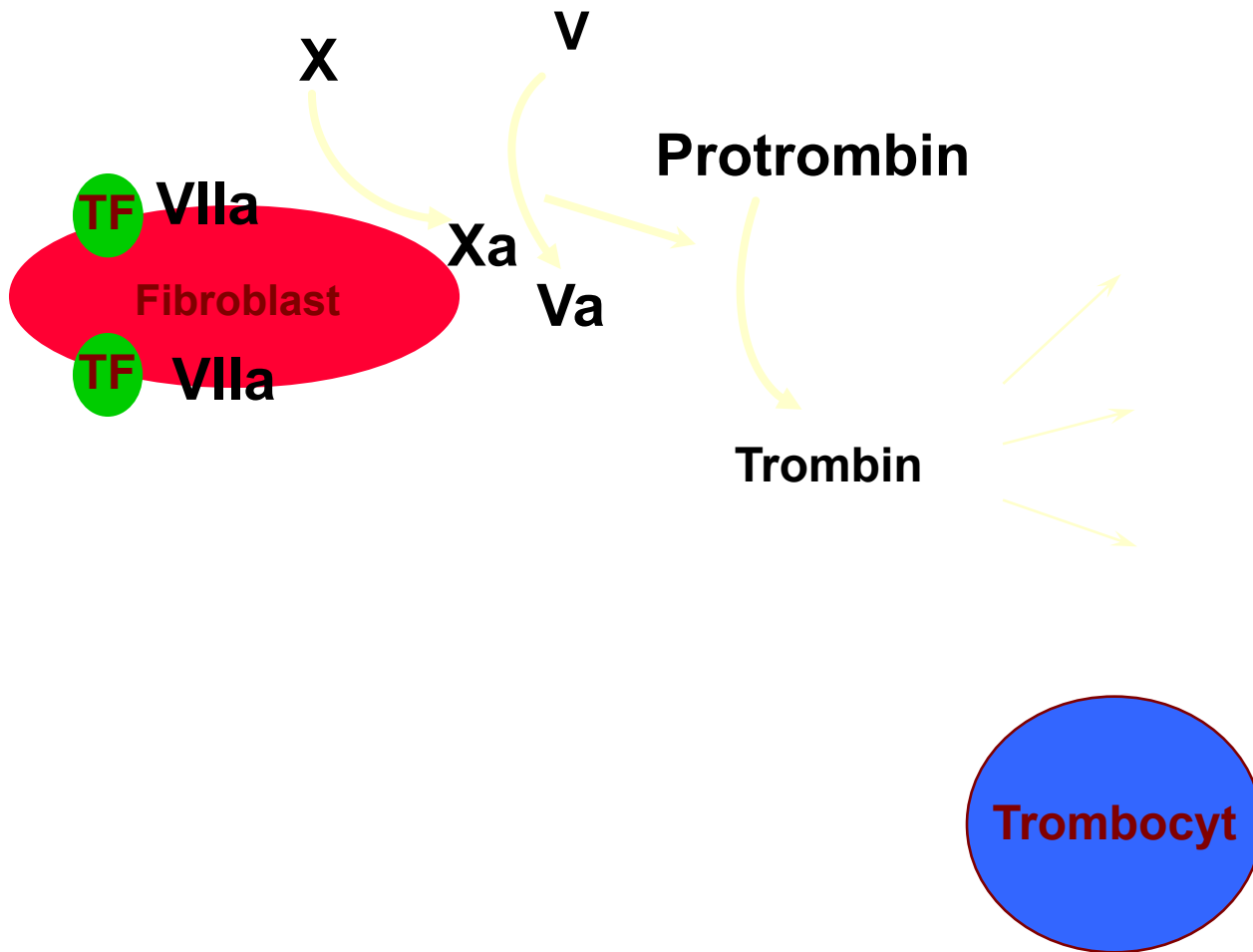
- transmembránový glykoprotein
 - v subendotelu na fibroblastech a svalových buňkách
 - fyziologicky na všech buňkách mimo cévní řečiště
 - za patologických stavů i na monocytech a endotelu

- tkáňový faktor není za normálních okolností vystaven působení cirkulující krve

- hemostázu zahajuje tvorba komplexu mezi TF a FVIIa

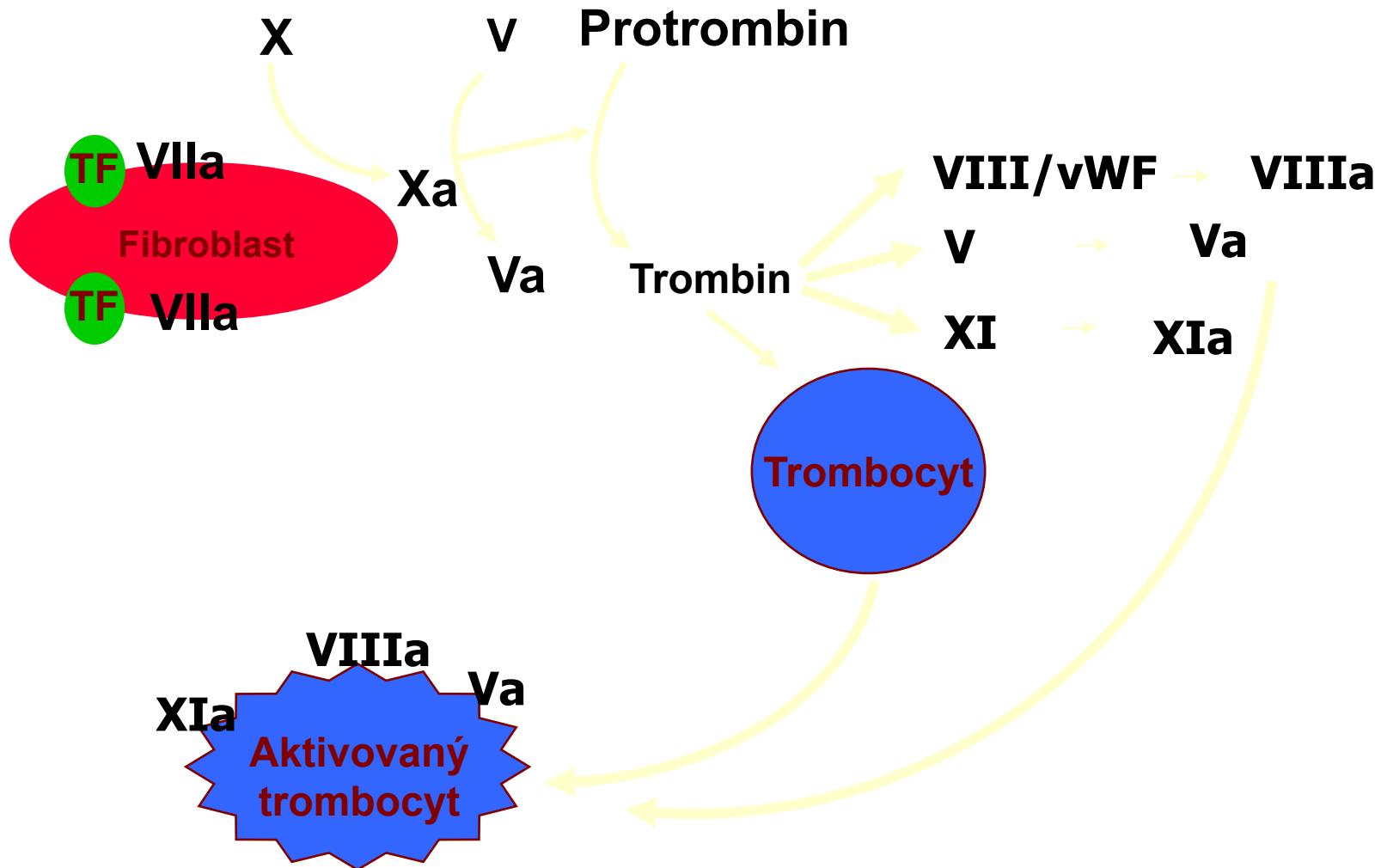
- tvorba komplexů TF-FVIIa na povrchu buněk nesoucích TF vede k aktivaci FIX a FX

Zahájení (iniciace) koagulace



Fáze aplikace koagulace

(priming= narůstání)



Propagace koagulace

klíčové enzymatické komplexy

➤ **Tenáza (vnitřní)**

- FIXa
- FVIIIa
- fosfolipidy
- Ca

➤ **Protrombináza**

- FXa
- FVa
- fosfolipidy
- Ca

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
- **aktivace fibrinolýzy** – přeměnou plazminogenu na **plazmin** pomocí aktivátorů: silné aktivátory (tkáňový aktivátor plazminogenu – tPA, urokinázový aktivátor plazminogenu – uPA, slabé aktivátory (kalikrein, FXIIa, FXIa)

Inhibitory fibrinolýzy

➤ inhibitory plazminu:

- alfa₂-antiplazmin
- TAFI - **T**rombin **A**ctivated **F**ibrinolysis **I**nhibitor

➤ inhibitory aktivátorů plazminu:

- PAI-1 (endotel)
- PAI-2 (placenta)
- PAI-3 (úloha v patofyziologii fibrinolýzy je nejasná)

Přirozené inhibitory koagulace

Antitrombin – přirozeně se vyskytující inhibitor proteáz

- hlavní fyziologický inhibitor **trombinu (FIIa)** a **Fxa** (inhibuje i IXa, XIa, XIIa a fragmenty, kalikrein, plazmin, TF-FVIIa)
- přítomnost heparinu a heparinu podobných látek (glykosaminoglykanů - GAG) urychluje tuto reakci 1000 – 2 000x - vazba na AT je reverzibilní

Protein C

- K-dependentní glykoprotein, serin. proteáza
- syntetizován v játrech
- aktivován na endotelu komplexem IIa/TM
- EPCR - receptor endotel. buněk pro PC
 - ↳ podporuje aktivaci PC na endotelu
- za přítomnosti kofaktoru proteinu S:
 - ↳ štěpí FVa, FVIIIa

Protein S

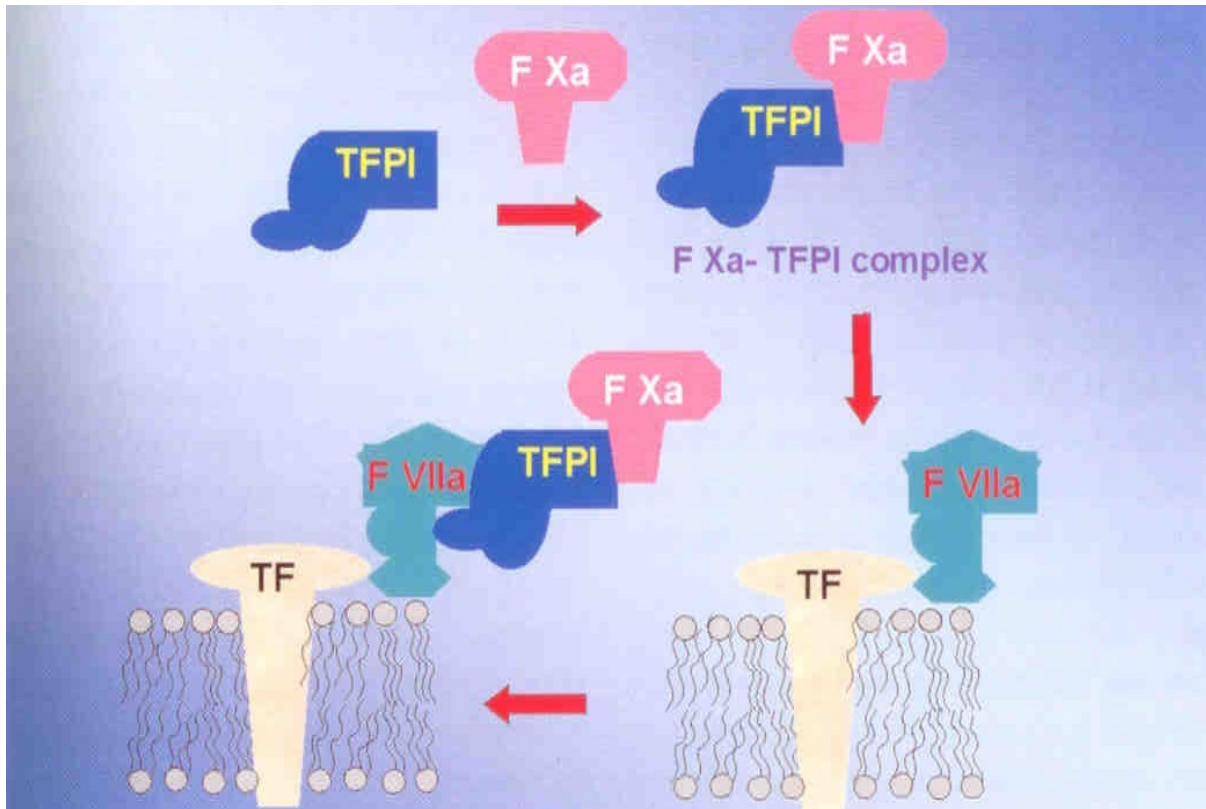
- K-dependentní protein
- syntetizován v játrech, cévním endotelu, megakaryocytech a d.
- uložen v alfa-granulích trombocytů
- **kofaktor APC při enzymatickém štěpení kofaktorů Va a VIIIa**
- přímo inhibuje faktory Va a Xa
- v plazmě je asi 60% nekovalentně vázáno (komplex 1:1) na C4BP (regulační protein cesty komplementu)
- vazba je reverzibilní
- vázaný PS již nemá funkci kofaktoru

Trombomodulin

- transmembránový protein
- trombin vázaný na TM ztrácí koagulační aktivitu
- **v komplexu s trombinem aktivuje PC**
- **v komplexu s trombinem aktivuje TAFI** (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)
- urychluje inhibici trombinu antitrombinem

TFPI – inhibitor zevní koagulační cesty

V iniciační fázi koagulace **inhibuje**: - uvolněný FXa
- komplex TF/FVIIa
(až po vazbě na FXa)



Rozdělení poruch krevního srážení

Dle dědičnosti:

- Vrozené - porucha tvorby
 - dysproteinémie
- Získané - porucha tvorby
 - zvýšený obrat (spotřeba, ztráty)

Dle projevů:

- Hypokoagulační poruchy – projevy krvácivé
- Hyperkoagulační poruchy - projevy tromboembolické

Vrozené krvácivé stavy - dělení dle etiologie

- **cévní stěna** (Ehler-Danlos, Rendu-Osler)
- **trombocyty**: trombocytopenie (Wiskot-Aldrich, Grey platelet sy), trombocytopatie (Glanzmann-Naegeli, Bernard-Soulier)
- **plazmatické koagulace**
 - hemofilie
 - von Willebrandova choroba
 - defekty ostatních koagulačních faktorů a inhibitorů krevního srážení

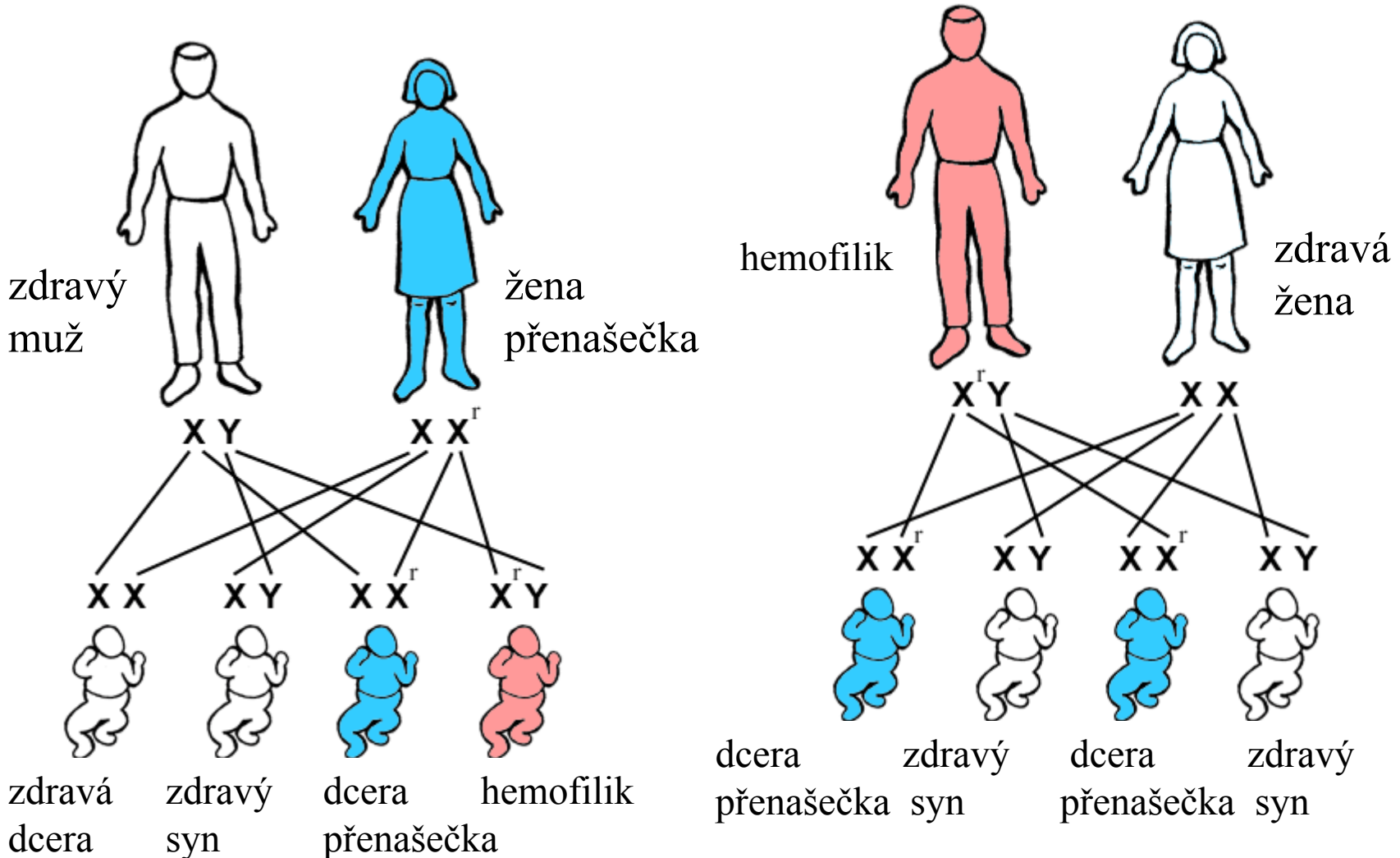
Krvácivé projevy - laboratoř

- počet trombocytů, aPTT, PT, fibrinogen, (TT, ReT)
- doba krvácení, PFA-100, vWF:Ac
- ověření počtu a morfologie trombocytů
- Rumpel-Leede test
- specifické vyšetření:
 - jednotlivých faktorů
 - trombocytárních funkcí

Frekvence hereditárních (AR) defektů koagulačních faktorů - homozygoti

faktor	odhadovaná prevalence v populaci
• Fibrinogen	1 : 1 000 000
• FII	1 : 2 000 000
• FV	1 : 1 000 000
• FVII	1 : 300 000 – 500 000
• FV+VIII	1 : 2 000 000
• FVIII (XR)	50 – 80 : 1 000 000
• FIX (XR)	10 – 15 : 1 000 000
• FX	1 : 1 000 000
• FXI	1 : 1 000 000 (Ashkenazi 8% heterozygoti)
• FXIII	1 : 1 000 000
• MvW (AD)	100 – 1 000 : 1 000 000

Hemofilie – pohlavně vázaná dědičnost (X-recesivní)



Hemofilie - výskyt

- Sporadický výskyt v rodině (25 - 30%)
 - po generace přenos pouze ženami
 - bez klinické manifestace
 - nová mutace
- Hemofilie A (FVIII) 1/5000 – 10000 chlapců
- Hemofilie B (FIX) 1/30000-50000 chlapců