



Fyziologie krevního srážení

MUDr. Zdeňka Hajšmanová

Hemostáza

Definice

- Vybalancovaná rovnováha udržující krev cirkulující v krevním oběhu v tekutém stavu a lokalizující proces krevního srážení na místo poškození cévní stěny

Podmínky rovnovážného stavu

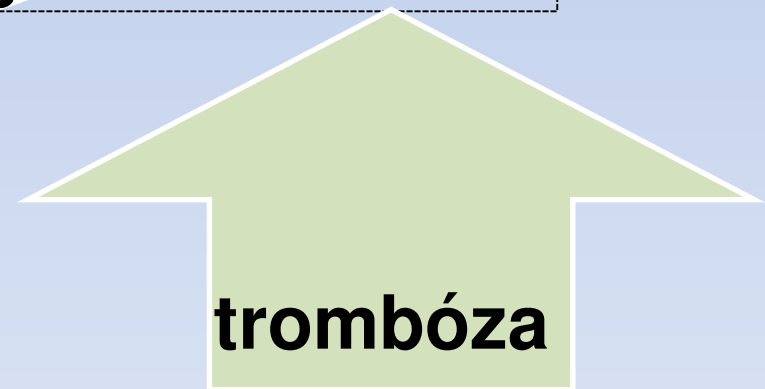
- neporušená cévní výstelka (endotel)
- správný počet a funkce trombocytů
- správná struktura a funkce plazmatických koagulačních faktorů
- správná struktura a funkce přirozených inhibitorů krevního srážení
- správná funkce fibrinolýzy

Vychýlení rovnovážného stavu

krvácení



Hemostatický potenciál



trombóza

Proces krevního srážení

- Vnitřní cévní endotelová výstelka je nesmáčivá (fyziologicky na jejím povrchu nic neulpívá)
- Po jakémkoli poškození endotelu
 - mechanické - říznutí
 - chemické – popálení
 - biologické – bakteriální endotoxinyzačíná proces krevního srážení s cílem zastavit krvácení hemostatickou zátkou (koagulem), která mechanicky ránu ucpe.
- Zároveň se spouští proces hojení rány jizvou
Po zajizvení se koagulum rozpustí a obnoví se normální krevní průtok.

Hlavní mechanismy hemostázy

Krevní srážení (koagulace)

zastaví krvácení v místě poškození cévní stěny

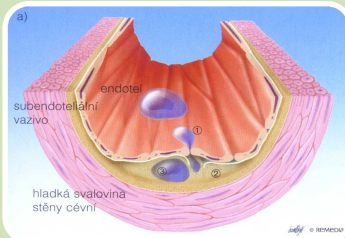
Přirozené inhibiční mechanismy

ukončí proces krevního srážení zabrzdí

Fibrinolýza

rozpustí koagulum a obnoví průtok krve

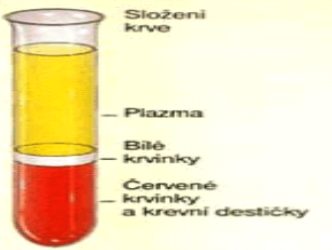
Proces krevního srážení



Cévní stěna



Krevní destičky



Plazma

Proces krevního srážení

Vazokonstrikce

Endotel

Adhese a agregace destiček
provizorní zátka křehká a propustná

Koagulační kaskáda → fibrin

Koagulum (zátka pevná,
nepropustná)

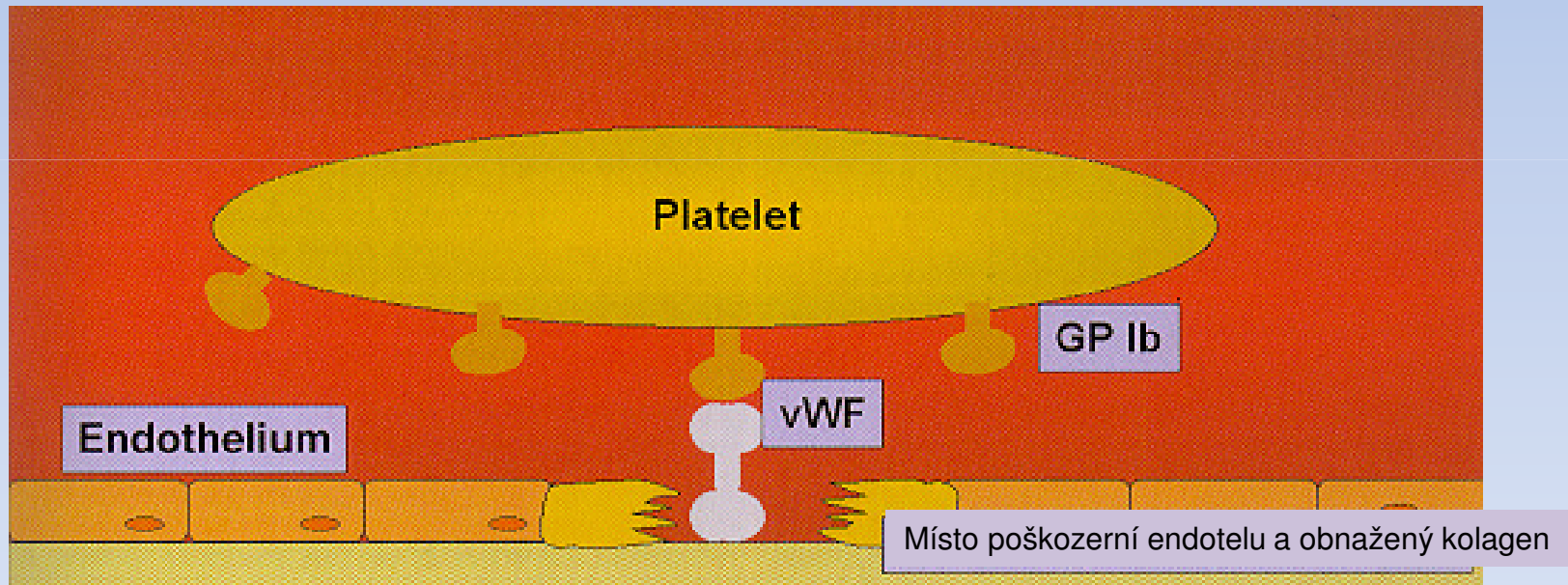
Primární destičková zátka

Funkce a metabolismus destiček

- Fyziologický počet $150 - 400 \times 10^9/l$
 - Adhese (kolagen, vWF, GPIb)
 - Aktivace a autoaktivace (ADP, Ca^{2+})
 - Agregace (GPIIb/IIIa)
- ↓
- **Primární hemostatická zátka**
(**křehká, propustná**)

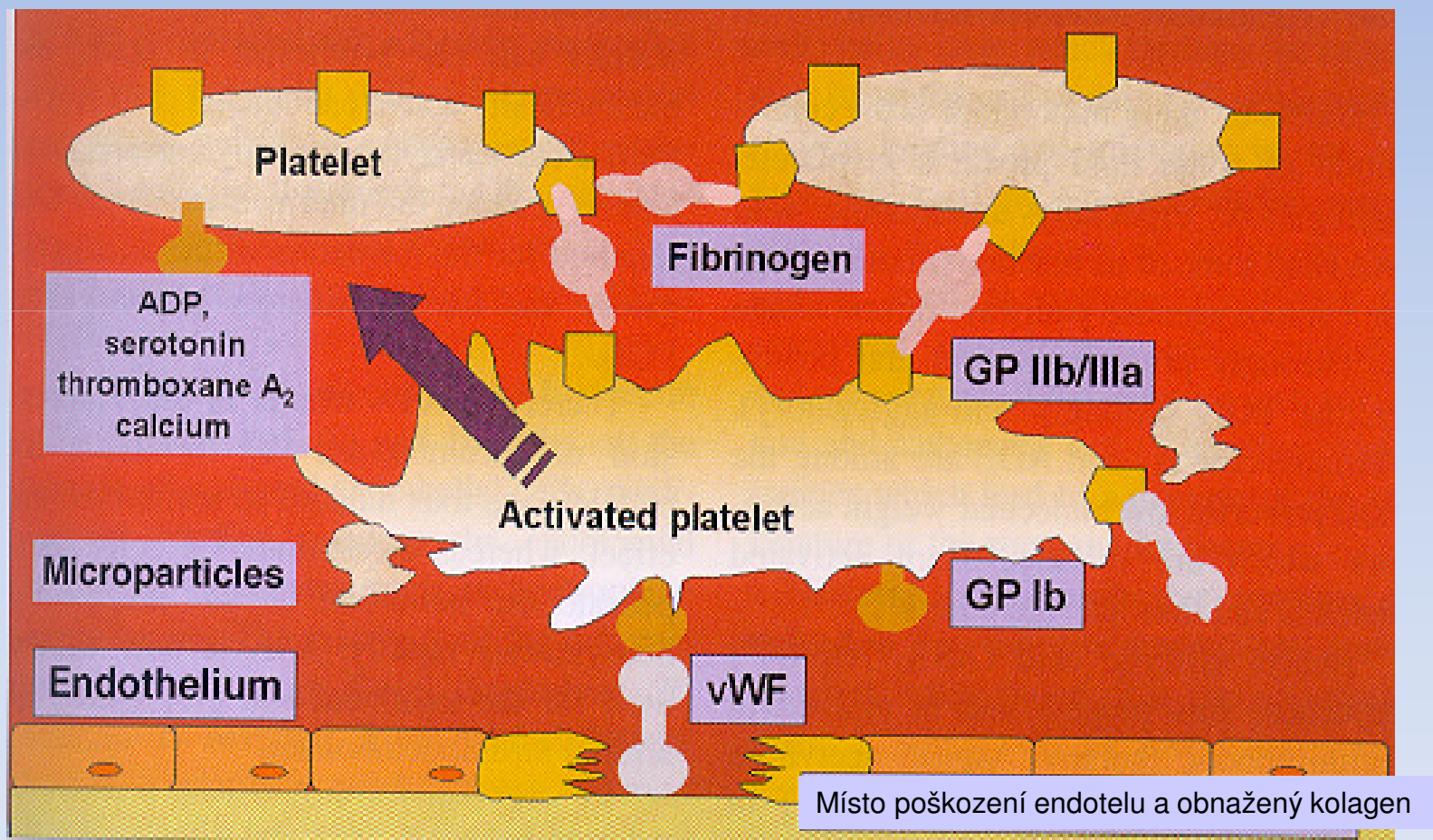
Adheze destiček

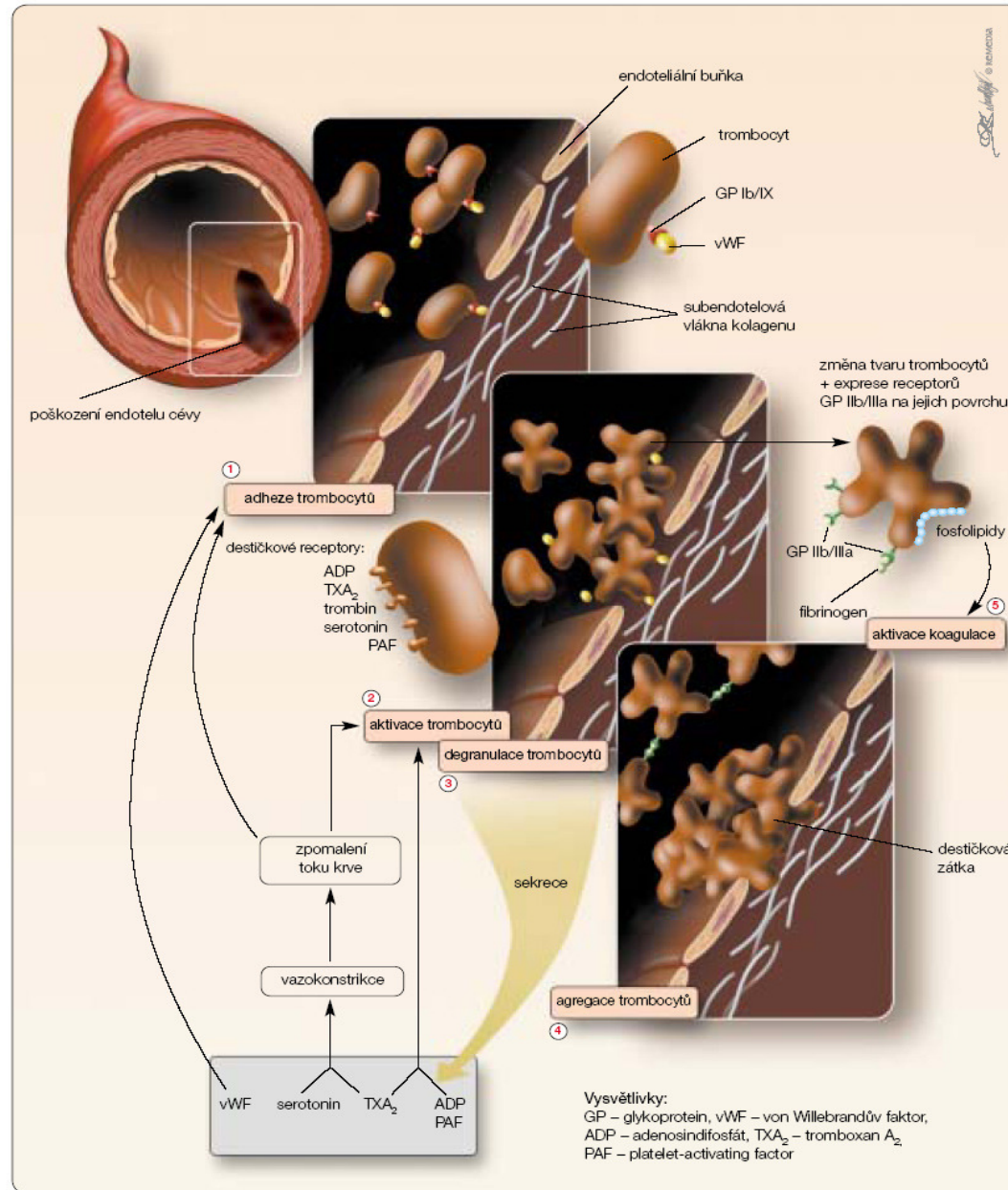
Neaktivovaná destička



Agregace destiček

Aktivovaná , metabolicky aktivní destička s výběžky a receptory





Obr. 3 Schéma primární (trombocytární) hemostázy

① adheze: na obnažené subendoteliální struktury (zejm. kolagen) nasedá trombocyt prostřednictvím bivalentního proteinu von Willebrandova faktoru (vWF); ② aktivace – po stimulaci trombocytárních receptorů je a) aktivována syntéza a uvolnění trombocytárních působků (tromboxanu A₂, serotoninu, adenosindifosfátu, trombinu aj. – degranulace), b) stimulována exprese receptorů GP IIb/IIIa a fosfolipidů na povrchu trombocytu; ③ agregace – pomocí aktivovaných receptorů GP IIb/IIIa a vazných bivalentních proteinů (zejm. fibrinogenu a vWF) jsou trombocyty navzájem navázány; ④ iniciace a potenciace sekundární hemostázy – fosfolipidy na povrchu aktivovaných trombocytů výrazně urychlují průběh koagulace ⑤; dochází k uvolnění trombinu s polymerizací fibrinu na jedné straně a další aktivaci trombocytů na straně druhé



Koagulační faktory

- Synonymum **serinové proteázy**
- **Faktor koagulačně neaktivní se označuje FVII**
- **Faktor koagulačně aktivní se označuje FVIIa**
- Koagulační faktory tvořeny v játrech, součást plazmy
- Aktivace jednotlivých faktorů kaskádovým mechanismem, reakci spouští tkáňový faktor (TF) uvolněný do oběhu z poškozeného endotelu.
- TF se ihned váže na FVIIa cirkulující v plazmě a tento komplex vede k postupnému naštěpení jednotlivých koagulačních enzymů v té části molekuly, kde je přítomen serin
- Konečným produktem kaskády je vznik pevného fibrinového vlákna resp. sítě.

Tvorba fibrinu

Iniciační fáze

Tkáňový faktor + FVIIa

Amplifikační fáze

Serinové proteázy a kofaktory

Propagační fáze

Zesít'ovaný fibrin

Koagulační faktory

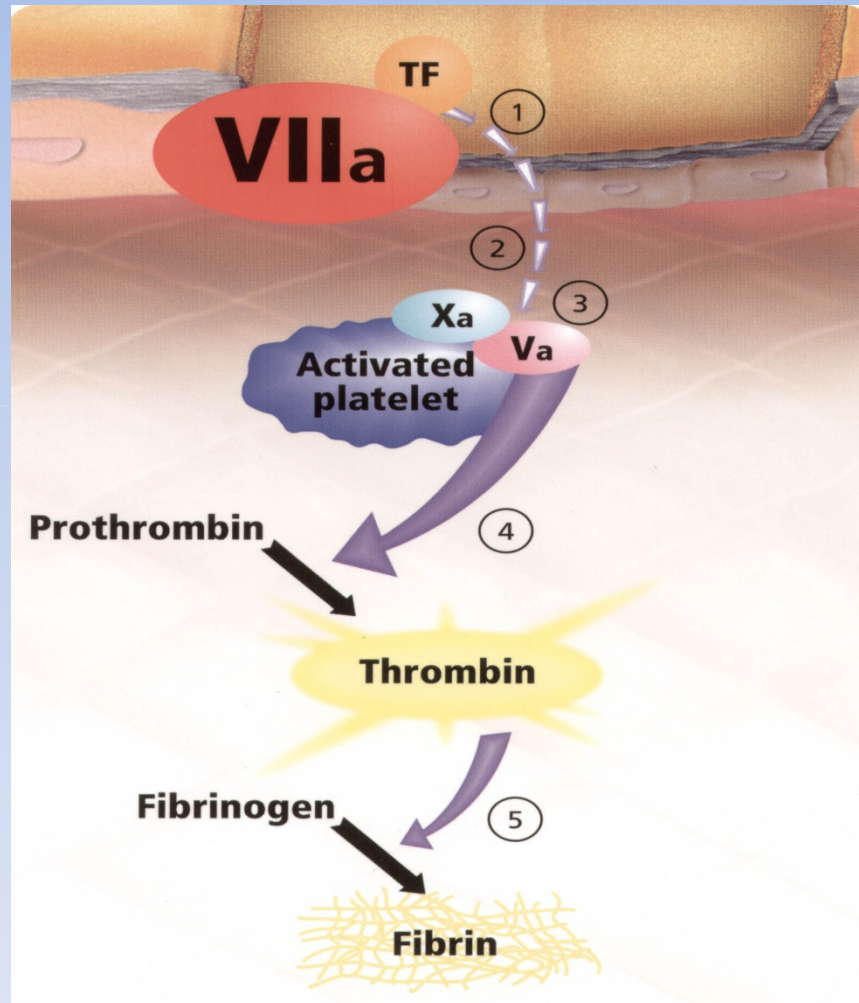
Serinové proteázy

- Bílkoviny s enzymatickou aktivitou
- Naštěpením koa faktoru v pozici, kde je v řetězci AMK lokalizován serin vzniká ze substrátu produkt se stejnou enzymatickou aktivitou a ten stejným způsobem aktivuje další faktor lokalizovaný o úroveň níže

Kofaktory

- FVa, FVIIIa
- Nemají charakter enzymů
- Koagulační reakci mnohonásobně urychlují

Základní princip krevního srážení



Minimální iniciační podnět

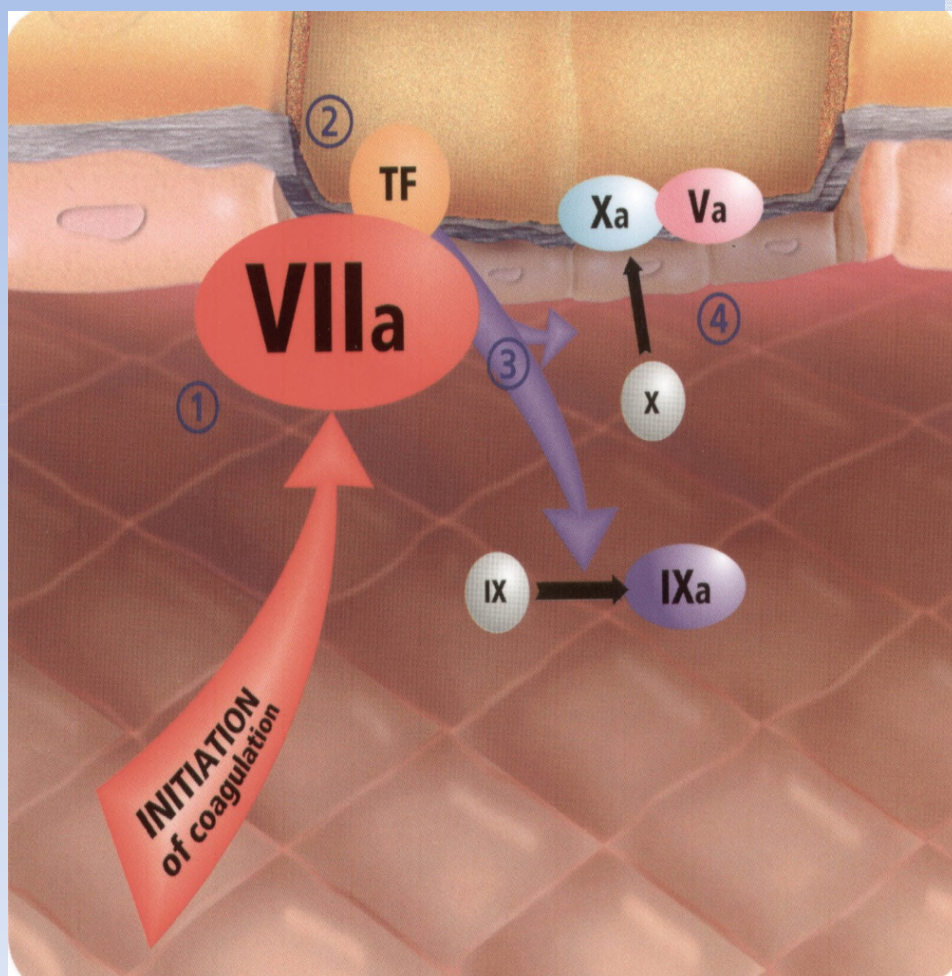
(množství uvolněného tkáňového faktoru z endotelu a poškozených buněk)



mnohonásobně větší účinek

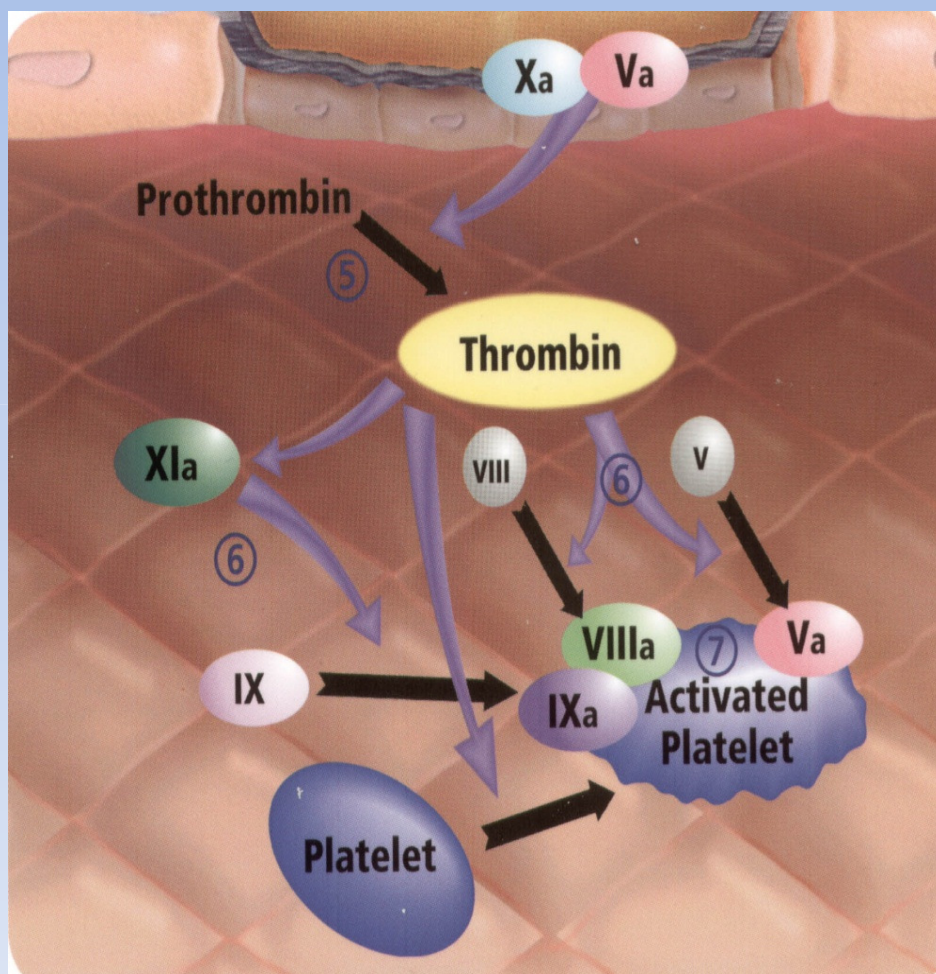
(tvorba zesíťovaného fibrinu)

Iniciační fáze



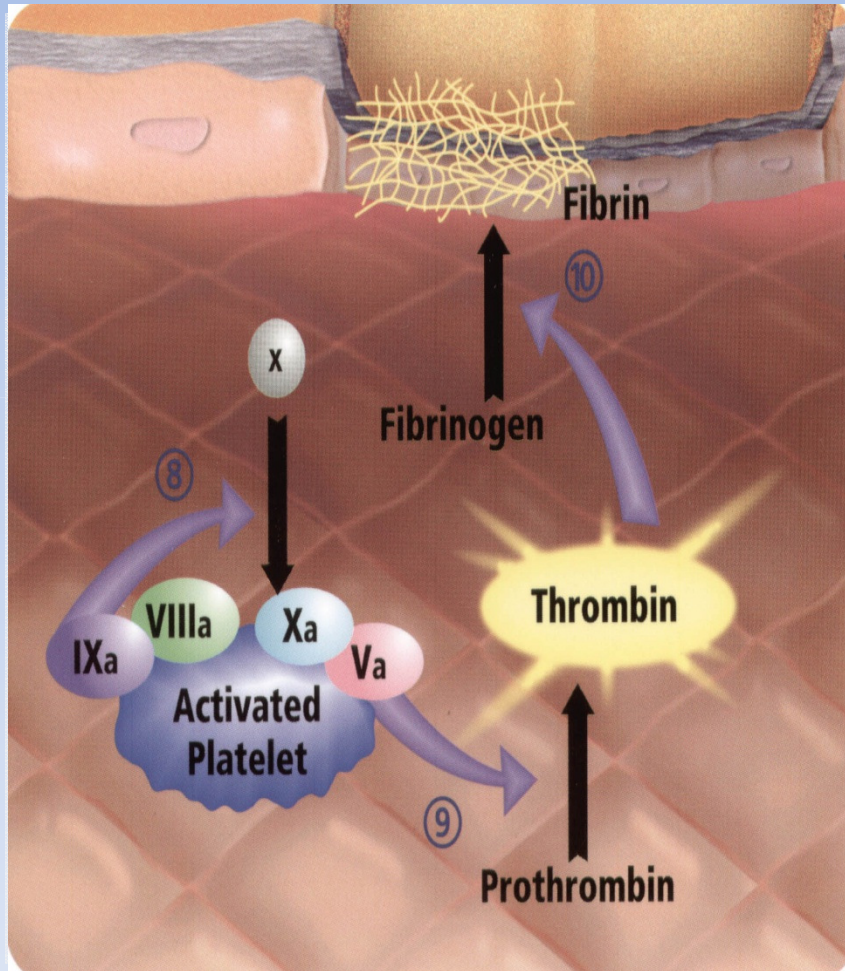
- poškození cévní stěny vede ke kontaktu s kolagenem
- uvolňuje se tkáňový faktor (TF) aktivující dosud volně kolující plasmatický FVII na FVIIa
- komplex TF/FVIIa aktivuje přímo FX a dochází k tvorbě trombinu (FIIa)
- **trombin má stěžejní regulační úlohu v systému koagulace a jeho regulace**

Amplifikační fáze



- komplex FXa/Va (tenáza) konvertuje malé množství protrombinu na trombin
- minimální množství trombinu způsobí aktivaci FV, VIII, IX a XI a dalších destiček
- Autoaktivace a potenciace reakce („thrombin – burst“) zajistí dostatečnou tvorbu fibrinu

Propagační fáze



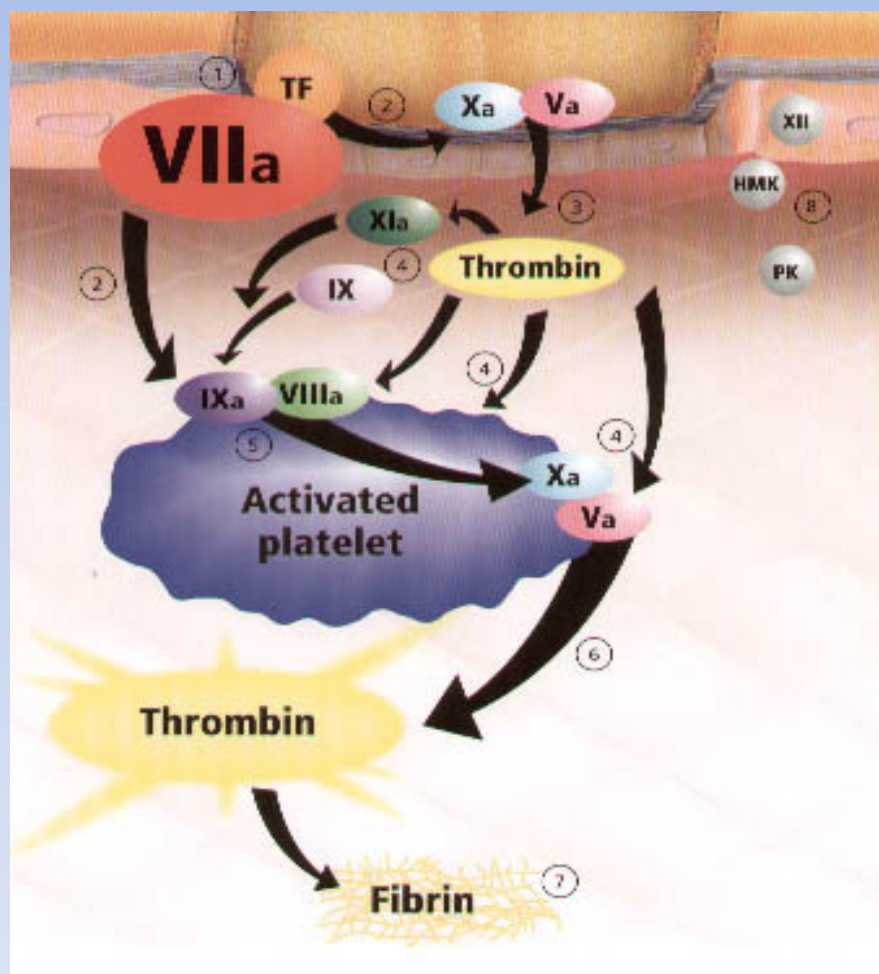
- Komplex FXa / FVa na povrchu destiček aktivuje FII
- Exploze trombinu zajistí dostatek fibrinu pro vznik
 - pevné
 - nerozpustné
 - nepropustné
 - krevní sraženiny

Trombin

- Stěžejní regulační úlohu má v procesu krevního srážení

trombin = FIIa

Souhrn



- exprese TF z poškozeného endotelu
- adheze, agregace destiček,
- uvolnění prokoagulačních mediátorů a aktivace plasmatické koagulace
- TF váže a aktivuje FVII
- komplex TF/ FVIIa spouští koagulační kaskádu
- FXa/FVa odpovídá za genezi trombinu
- trombin konvertuje fibrinogen na fibrin a vytvoření fibrinové sítě (fibrin – polymeru)

Přirozené inhibitory koagulace

- Regulují proces krevního srážení a zabraňují nadměrnému krevnímu srážení
- Každý koagulační faktor má svého „hlídače“
 - Antitrombin – **SERP****IN** inhibitor **ser**inových **p**roteáz – inhibice koagulačních faktorů XII, XI, IX, X, II
 - Systém APC – štěpí kofaktory FVIII a FV
 - TFPI – inhibuje komplex TF+ FVIIa
 - Nespecifické inhibitory

Antitrombin

- Bílkovina tvořená v játrech
- Fyziologická hladina 80 - 120 %
- Antitrombin se po své aktivaci váže na serinové proteázy a tato pevná kovalentní vazba zpomalí proces krevní srážení
- Heparin je nejvýznamnější aktivátor antitrombinu
- Vrozený nebo získaný nedostatek antitrombinu navozuje hyperkoagulační stav

System aktivovaného proteinu C APC

- Trombomodulin - receptor endotelové buňky
- Protein C - vitamín K dependentní bílkovina
- Protein S - vitamín K dependentní bílkovina
- FVa
- FVIIIa

kofaktor x serinová proteáza
pamatuješ si ??

System APC - princip

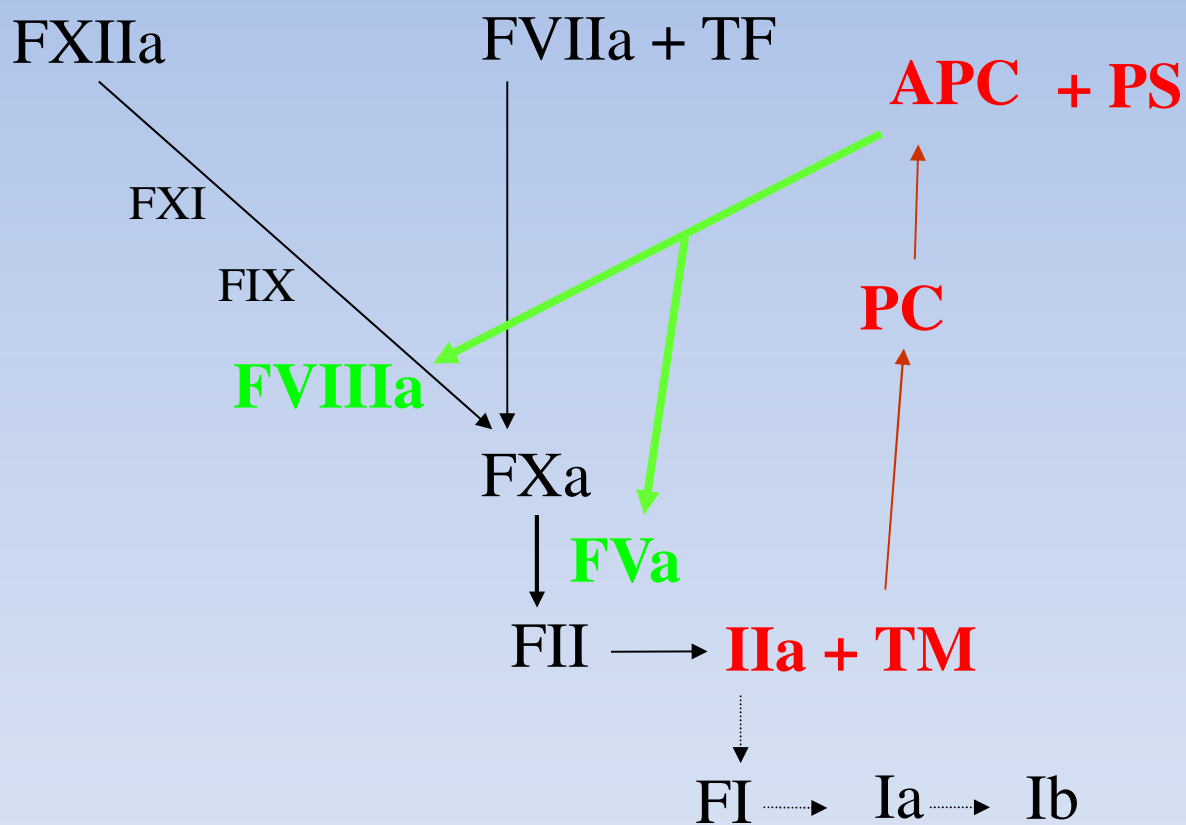
- V okamžiku vzniku trombinu procesem krevního srážení ztratí část trombinu (**FIIa**) svoji prokoagulační schopnost, váže se na endotelový receptor trombomodulin a tento komplex aktivuje v plazmě volně kolující protein C na aktivovanou formu – aktivovaný protein C (APC).
- APC spolu s volnou složkou proteinu S pak štěpí kofaktory (FVIIIa a FVa), které tvorbu trombinu urychlují a násobí.
- Tímto mechanismem se proces krevního srážení oslabuje.

System APC

- Cíl:

**zastavit proces krevního srážení a
zabránit nadměrné tvorbě koagula**

Funkce APC - princip



Fibrinolýza

- Proces zabezpečující obnovení krevního proudu koagulem ucpanou cévou procesem enzymatického štěpení zesíťovaného fibrinu (Fib)
- Uplatňuje se při novotvorbě cév, při tvorbě metastáz, při nidaci vajíčka do děložní sliznice
- Nejmenší štěpný produkt je D-dimer
- Přítomnost zvýšeného množství D-dimerů v plazmě je laboratorní **nepřímou** známkou přítomnosti fibrinového koagula v cirkulaci (nepřímá známka trombózy)

Názvosloví

- TAFI - **T**rombinem **a**ktivovaný **i**nhibitor fibrinolýzy (koluje v plazmě)
- T-PA- tkáňový plazminogen aktivátor (tkáně)
- PAI-1 - **P**lazminogen **a**ktivátor **i**nhibitor (plazma)
- Plg – plazminogen
- Pl - plazmin
- α_2 AP – alfa 2 antiplazmin

Schéma fibrinolýzy

Trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy

Tkáňový plazminogen aktivátor

• t- PA ←

TAFI

Plazminogen aktivátor inhibitor

PAI- I

Alfa 2 antiplazmin, alfa2 makroglobulin

plazminogen → plazmin ← $\alpha_2AP + \alpha_2MG$

fibrin monomer polymer

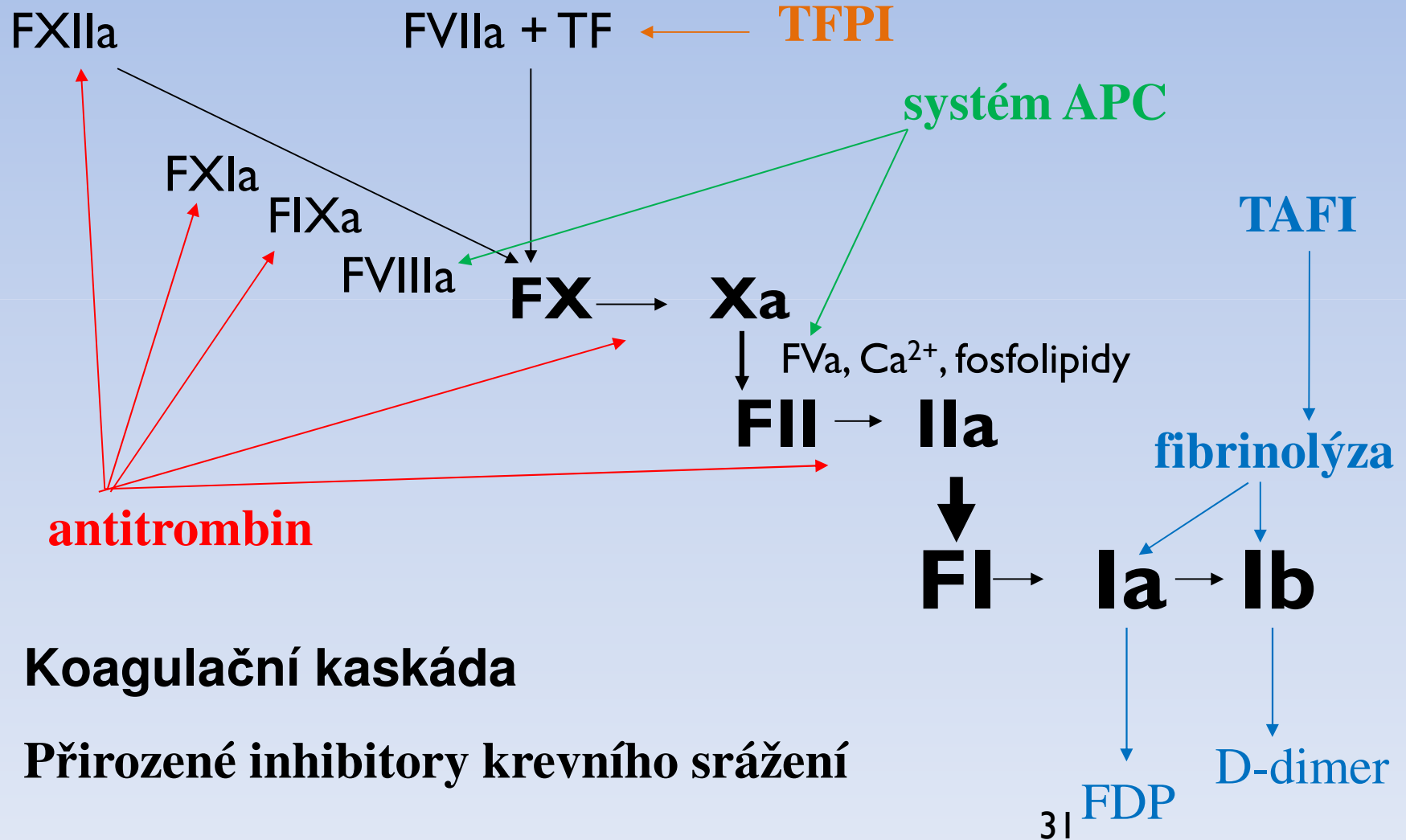
FDP

D-dimer

Schéma plazmatické hemostázy

Vnitřní koagulační cesta

Zevní koagulační cesta



Koagulační kaskáda

Přirozené inhibitory krevního srážení

Děkuji Vám za pozornost

...jestli si dovedete představit, jak se vytvoří strup na odřené koleno, jsem spokojená.

...ale pro jistotu...

kontrolní test Vás utvrdí v tom, že jste pochopili správně ...