

XXIV. VÝROČNÍ SJEZD ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI, BRNO, 2016

KOAGULACE - edukační workshop České společnosti pro trombózu
a hemostázu ČLS JEP pro PS Kardio 35

MECHANIZMY HEMOSTÁZY 2016 - CO BY MĚL VĚDĚT KARDIOLOG

J. Kvasnička, Praha

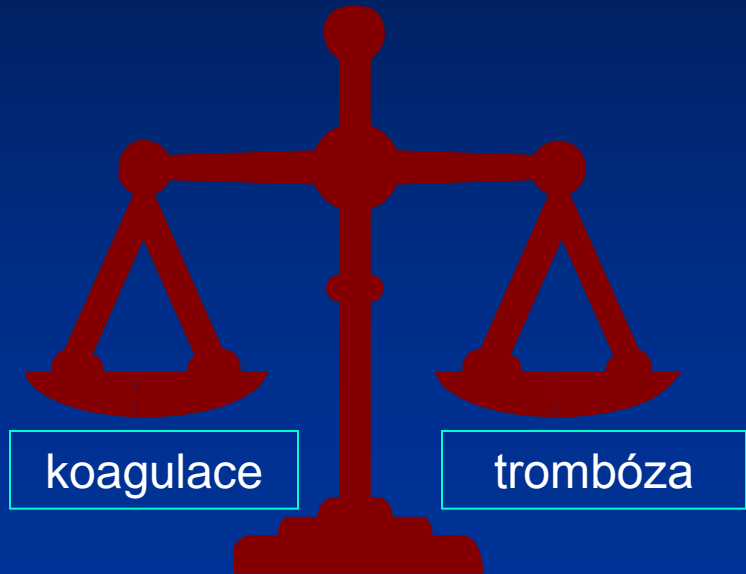


ÚVOD

- Koagulace nehraje roli jen v patofyziologii trombotických příhod nebo krvácení, které řeší kardiolog ve své praxi, ale nové poznatky o hemostáze se uplatňují i v objasnění molekulární patogeneze řady kardiovaskulárních chorob, například v interakci se zánětlivou reakcí, autoimunitou, neovaskularisací a jinými ději.
- To byl důvod zařadit stávající poznatky o hemostáze do semináře určeného i kardiologům.

Hemostáza

- Složky hemostázy:
- Cévní systém (endotel)
- Koagulační faktory a jejich inhibitory
- Krevní destičky
- Fibrinolýza



Biochemická teorie : Koagulační kaskády

- “Waterfall” teorie byla vytvořena v 60. letech na základě objevů biochemických vlastností koagulačních faktorů
 - Srážení krve je sériová reakce během které jsou zymogeny (koagulační faktory) postupně vzájemně štěpeny proteázami, které jsou aktivovanými koagulačními faktory v předchozím stupni kaskády.

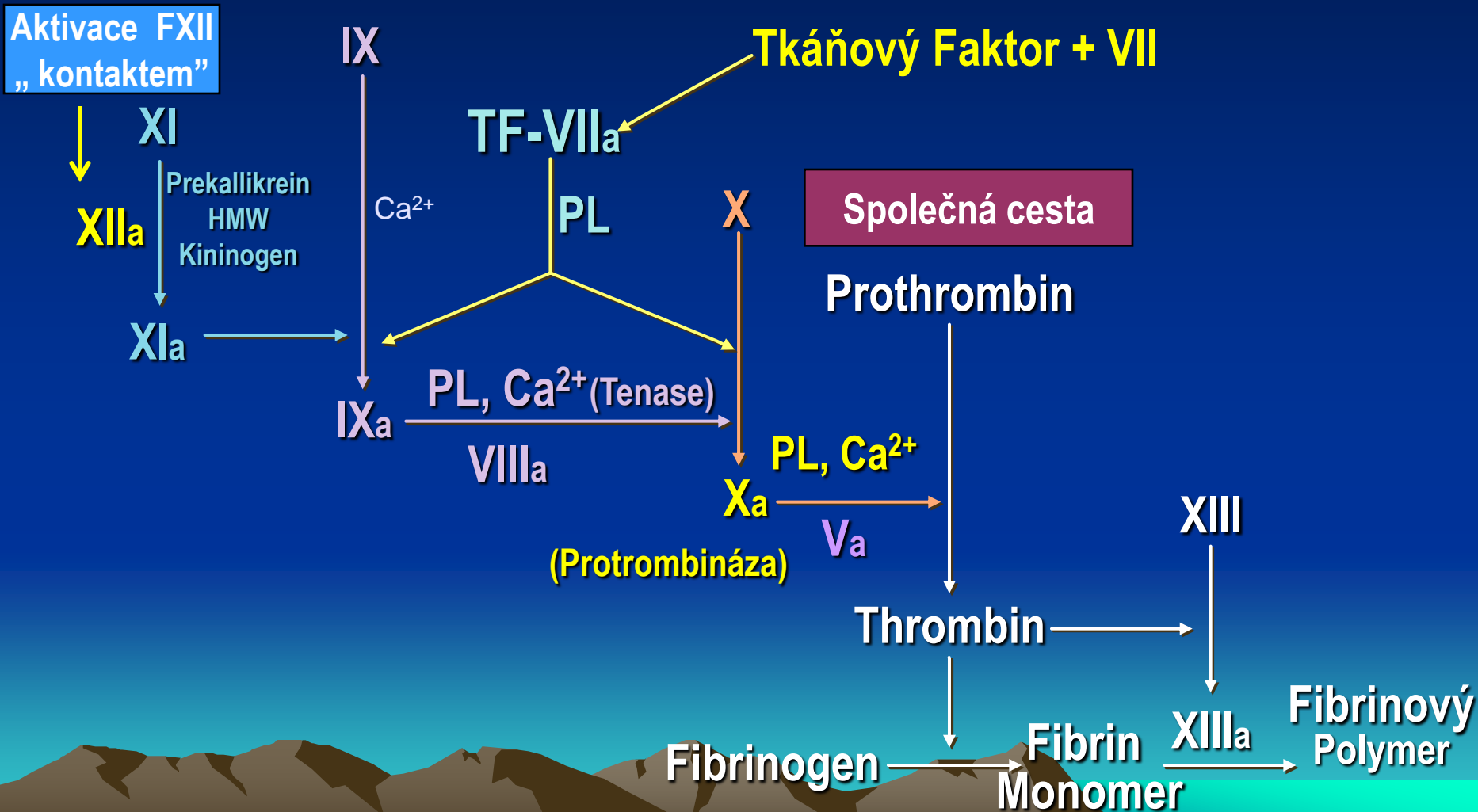
Koagulační kaskáda

Vnitřní cesta

Zevní cesta

Aktivace FXII
„kontaktem“

Tkáňový Faktor + VII

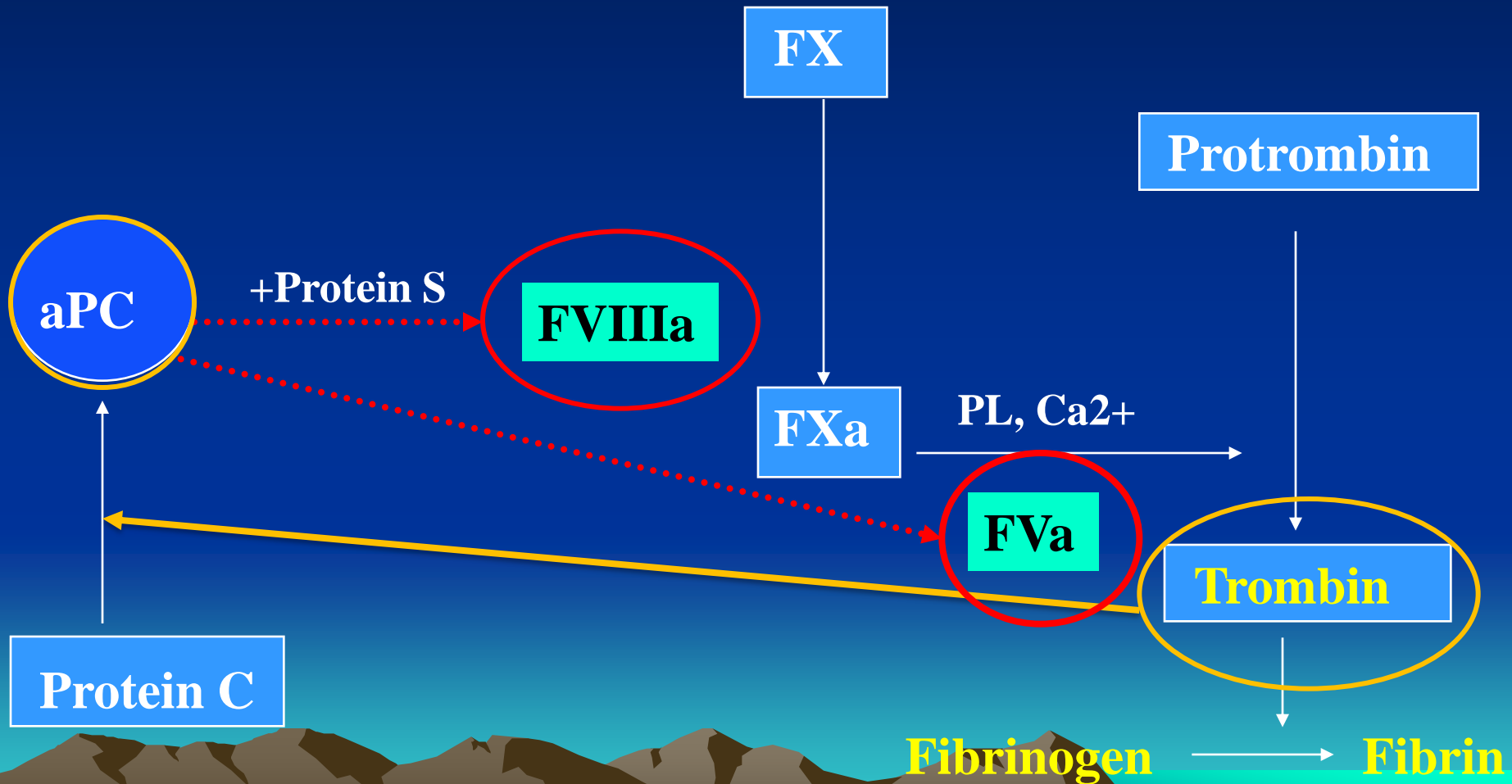


Regulační mechanismy k udržení rovnovážného stavu hemokoagulace a hemocirkulace

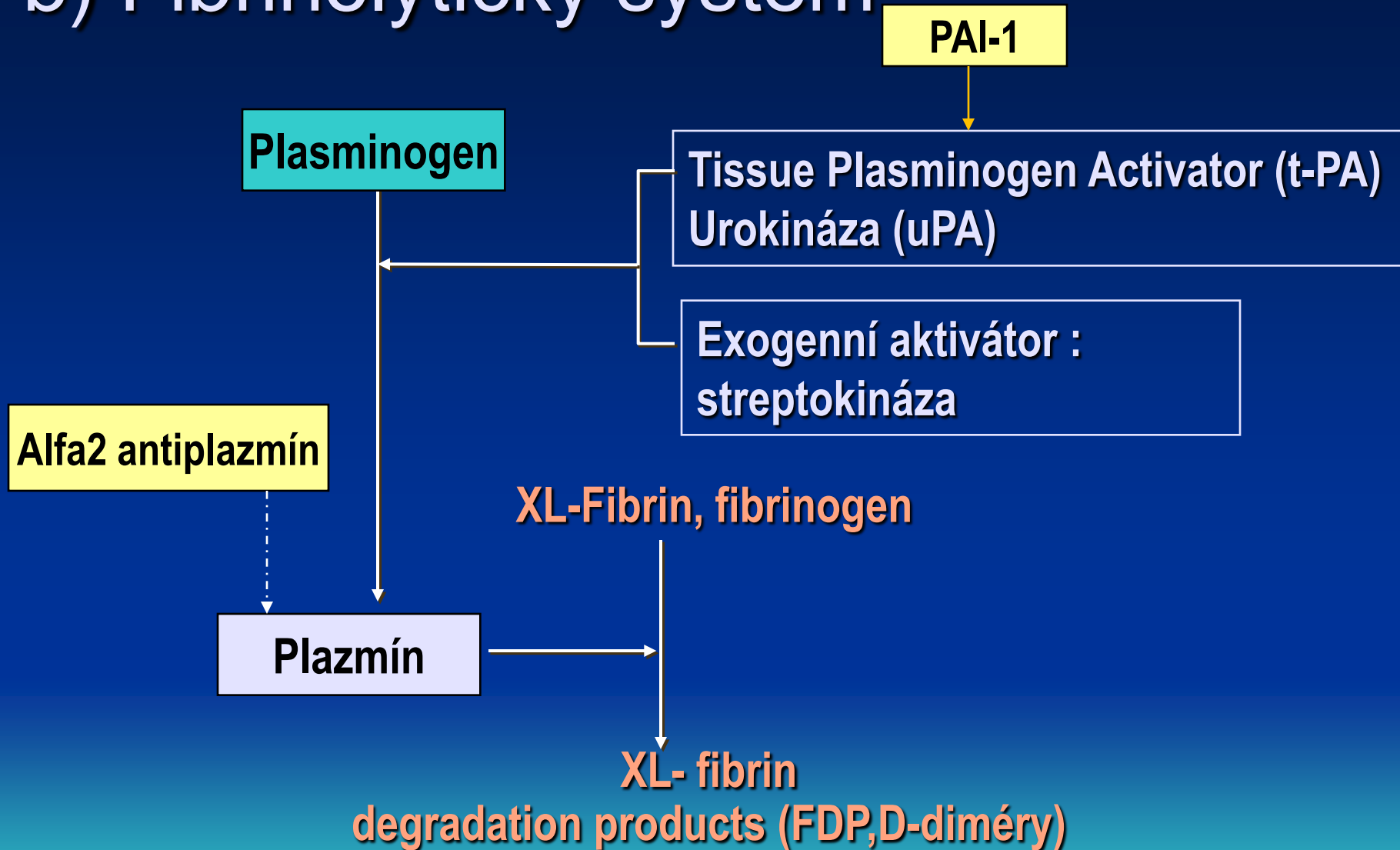
a) Přírodní inhibitory koagulace

- Antitrombin – antiproteáza, odpovídá za inhibici vytvořeného trombinu a F Xa
- Protein C a Protein S - inhibují akcelerátory koagulace F V a a F VIII a

Inhibice Proteiny C a S (kofaktor aPC)

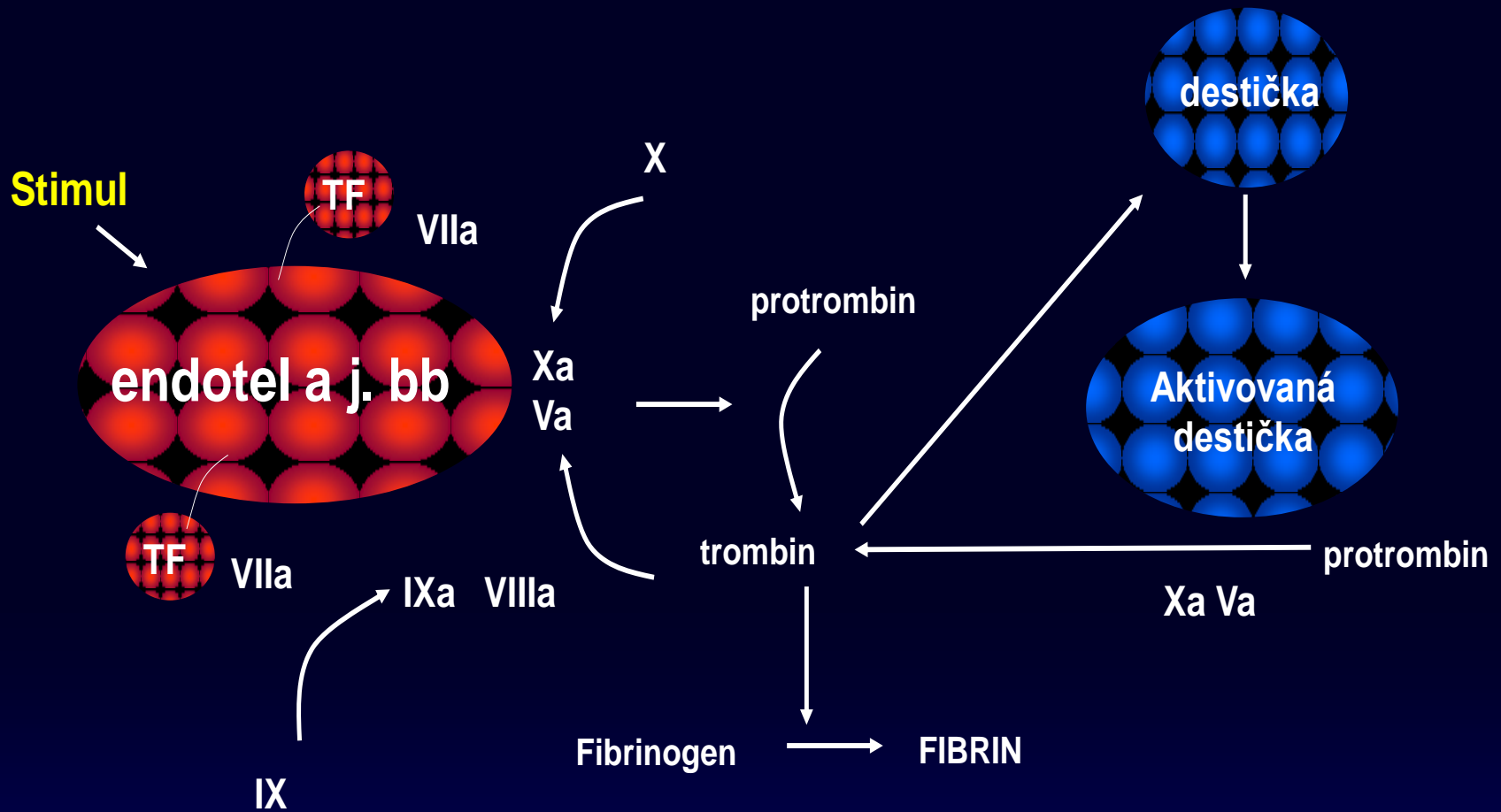


b) Fibrinolytický systém



Novější představa o koagulaci od devadesátých let

Dynamická aktivace koagulace *in vivo* za účasti buněčných složek krve a TF.



Tkáňový faktor

- Tkáňový faktor (TF) je na buňkách v „neaktivní“ formě, tzv. „neodkrytý“ a má dimerickou strukturu.
- Může sice vázat plazmatický F VII, či jeho aktivovanou formu F VII^a, ale ne již F X nebo F IX, které jsou potřebné k dalšímu kroku aktivace koagulačního systému.

Tkáňový faktor

- na poškození, apoptózu nebo na růstové faktory, cytokiny, aj reaguje buňka **změnou složení membránových fosfolipidů a na povrchu se objeví negativně nabitý fosfolipid fosfatidylserin (FS)**, dochází **k proteolýze TF a jeho „odkrytí“ TF, mění se na aktivní monomér (TF a)**.
- na komplex **TFa + F VIIa** se postupně uchycují faktory „zevního“ koagulačního systému (**F VII a F V**) i „vnitřního“ koagulačního systému (**F VIII, F IX a F XI**). Spolu s Ca^{2+} se zde vytváří „protrombinázový komplex“ (**F Xa a F Va**), který dál aktivuje protrombin (**F II**) na proteázu trombin (**F IIa**).



Z hlediska dynamické generace většího množství trombinu lze proces hemokoagulace rozčlenit na 3 fáze:

1.t.zv. „*zahajovací fáze hemokoagulace*“, srážení krve - komplex TFa +F VIIa aktivuje plazmatické faktory F X a F IX, poté následuje aktivace protrombinu na trombin.

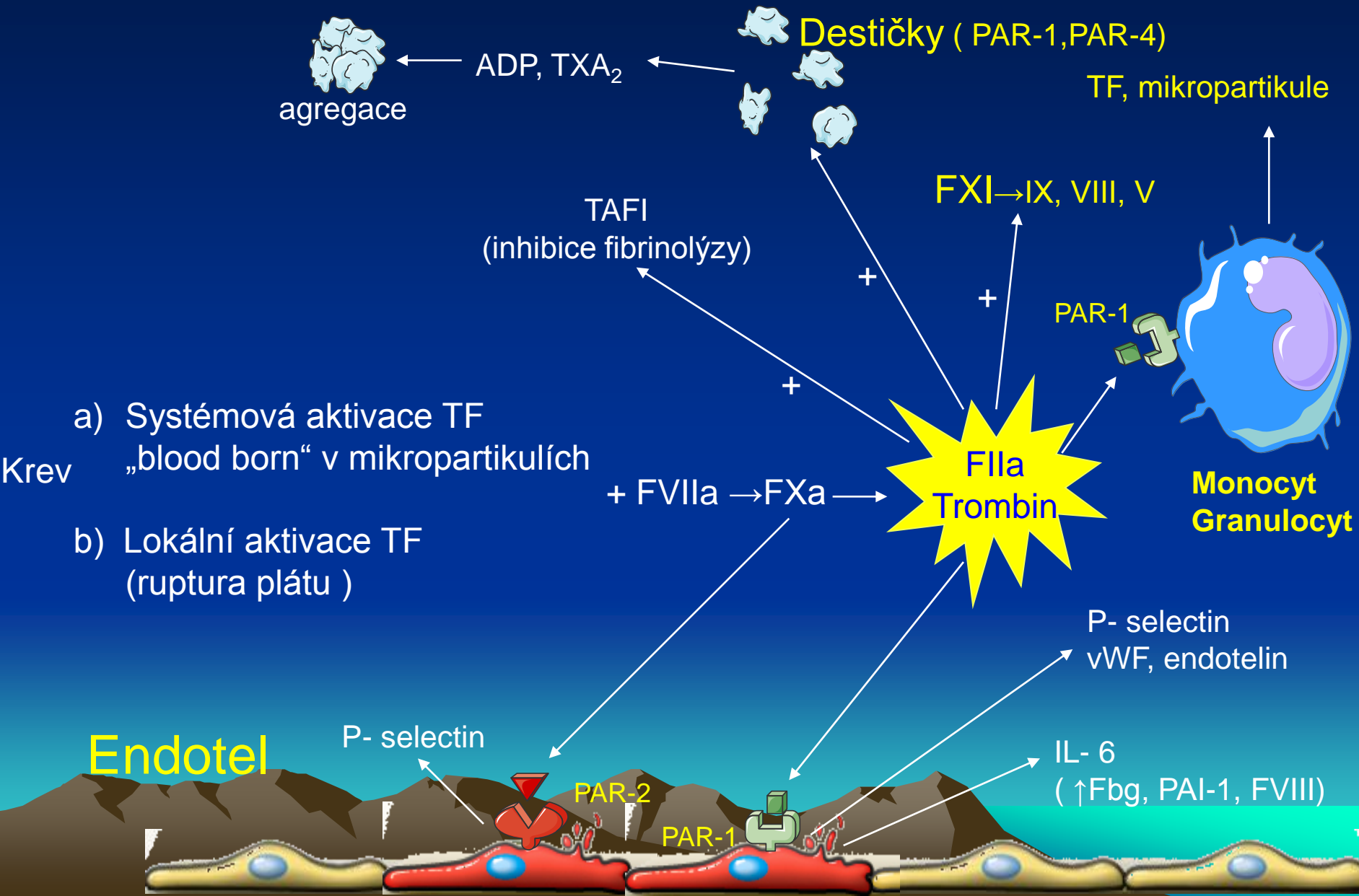
Generace trombinu

- 2. tzv. *amplifikační fáze hemokoagulace* – na povrchu adherovaných destiček dochází k jejich aktivaci vytvořeným trombinem,
(tr mají 2 receptory pro trombin: PAR-1, PAR-4).
- Na destičky uchycené koagulační faktory F V, F VIII a FXI se zde aktivují a urychlují koagulační proces

Generace trombinu a TF

3. tzv. *propagační fáze hemokoagulace*, kdy aktivace koagulačních proteáz (F IIa, F IXa, F Xa a **F XIa**) na **povrchu aktivovaných destiček i jiných aktivovaných buněk** v okolí vede za účasti jejich neenzymatických akceleratorů (F Va + F VIIIa) k dalšímu zvýšení produkce trombinu a TF a šíření trombogeneze.

Trombin a jeho interakce



agregace

ADP, TXA₂

Destičky (PAR-1, PAR-4)

TF, mikropartikule

TAFI
(inhibice fibrinolýzy)

FXI → IX, VIII, V

PAR-1

Monocyt
Granulocyt

a) Systémová aktivace TF
Krev „blood born“ v mikropartikulích

b) Lokální aktivace TF
(ruptura plátu)

+ FVIIa → FXa

FIIa
Trombin

P- selectin
vWF, endotelin

Endotel

P- selectin

PAR-2

PAR-1

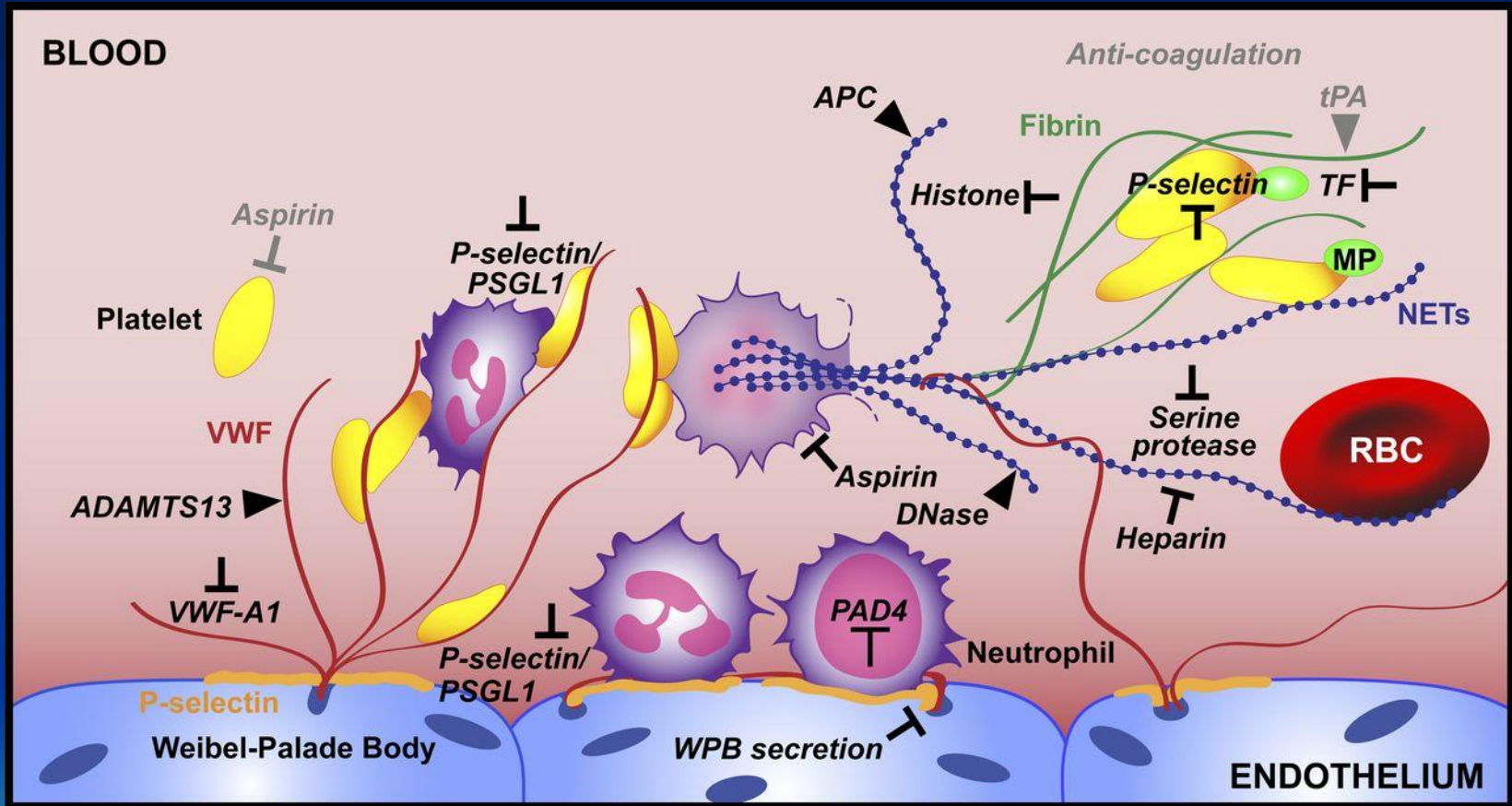
IL- 6
(↑Fbg, PAI-1, FVIII)

Nové poznatky o hemostáze *in vivo* – FXII je opět ve hře

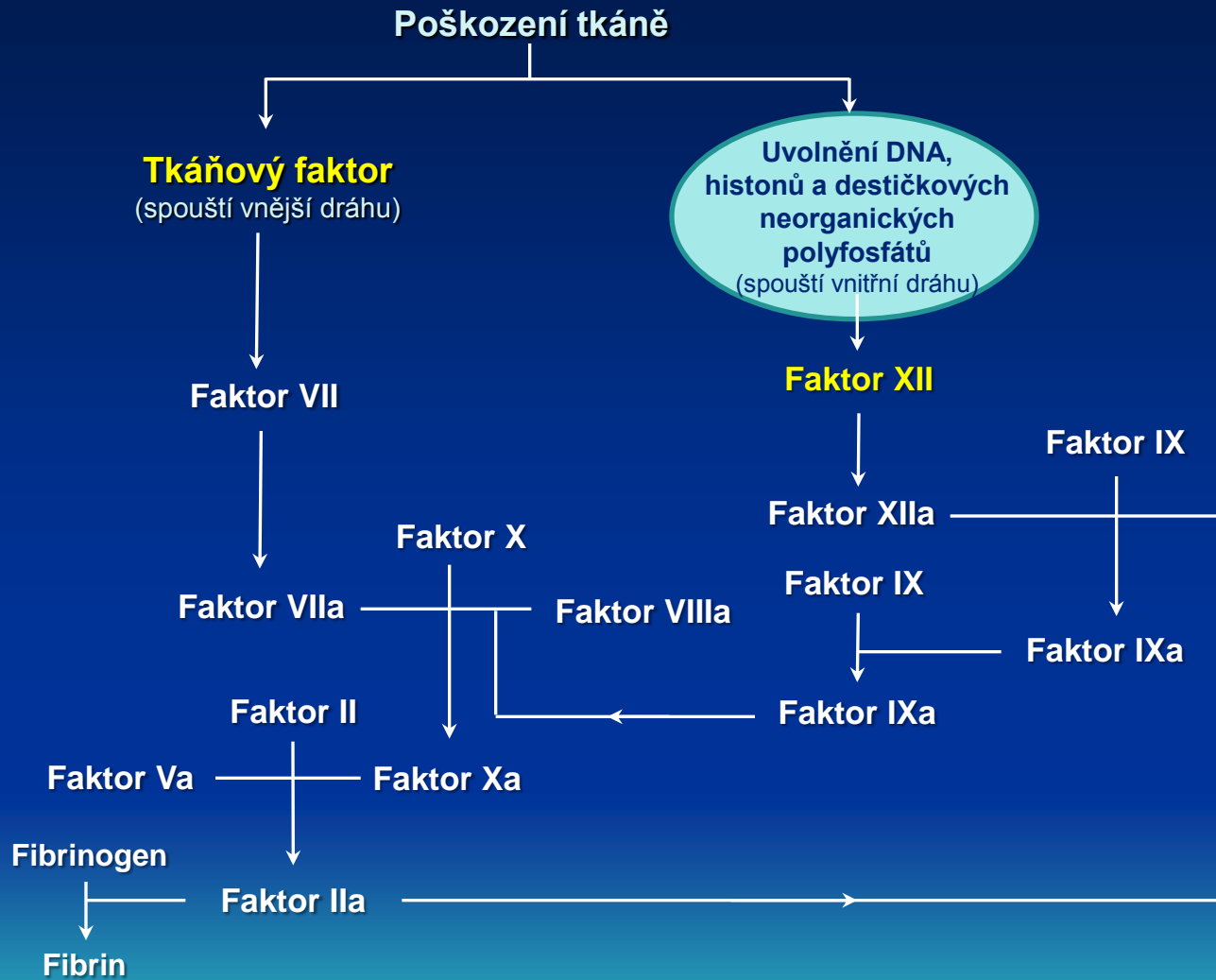
- 1) aktivace hemostázy (**F XII**) anorganickými polyfosfáty (**polyP**), což je řetězec monofosfátů $P_i+P_i+P_i\dots$, které se uvolňují z ATP v denzních granulích destiček,
- 2) aktivace hemostázy (**F XII**) histony z uvolněné DNA, která je vypuzována z jader neutrofilů (**NET**= neutrophil extracellular traps).



Komplex děje hemostázy – za účasti anorganických a organických složek krve a jejich buněčných částí



Zahájení a průběh koagulace po tkáňovém poškození - 2016



Děkuji za pozornost

