




1

2/27/2021 2

- I. **Opakovanie fyziológie I**
 Všeobecný prehľad systému zrážania
 Faktory zrážania a ich aktivácia
 Úloha vitamínu K pri zrážaní krvi
 Nový koncept koagulácie – iniciácia, amplifikácia a terminácia
 Premena fibrinogénu na fibrín
- II. **Opakovanie fyziológie II**
 Antikoagulačné faktory
 Fibrinolýza
- III. **Metódy diagnostiky porúch zrážania**
- IV. **Hemoragické diatézy – koagulopatie**
- V. **Hemoragické diatézy – poruchy doštičiek a cievnej steny**
- VI. **Diseminovaná intravaskulárna koagulácia**
- VII. **Trombofília**

koag21s

Osnova



2



Všeobecný prehľad porúch zrážania krvi

HEMORAGICKÉ DIATÉZY
(vrodené a získané)

- Poruchy koagulácie – hemofília, von Willebrandova choroba a iné
- Poruchy doštičiek, trombocytopenia a trombocytopátie
- Poruchy cievnej steny – vaskulárne purpury

DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNA KOAGULÁCIA

TROMBOFILNÉ STAVY
(vrodené, získané a komplexné)

- Faktor V Leiden, deficit antitrombínu
- Venózna trombembólia
- Iné formy trombózy
- Embolizácia

3 koag21s 2/27/2021

3

2/27/2021

PORUCHY ZRÁŽANIA KRVÍ I

OPAKOVANIE FYZIOLÓGIE TVORBA KRVNEJ ZRAZENINY

koag21s 4

4

System hemostázy

Udržiava krv v tekutom stave

Zabezpečuje lokálnu tvorbu zrazeniny pri porušení cievnej steny

Zabezpečuje integritu cievnej steny

Spolupráca buniek cievnej steny, trombocytov, iných krvných buniek, koagulačných/antikoagulačných faktorov a fibrinolytického systému

Nehemostatické funkcie systému

Zápal, imunita, metabolizmus glukózy a lipidov, angiogenéza, atď

koag21s

2/27/2021

5

5

História

Krvácanie po cirkumcízii – Talmud (hemofília)

Schmidt 1861 - Morawetz 1905

- I. Tromboplastín
- II. Trombín
- III. Fibrinogén
- IV. Vápnik

1937 Quick, laboratórne metódy

1950 – 1959 DIC, Hardaway, McKay

1964 MacFarlane, Davie, Ratnoff - klasická kaskáda

1974 Úloha vitamínu K

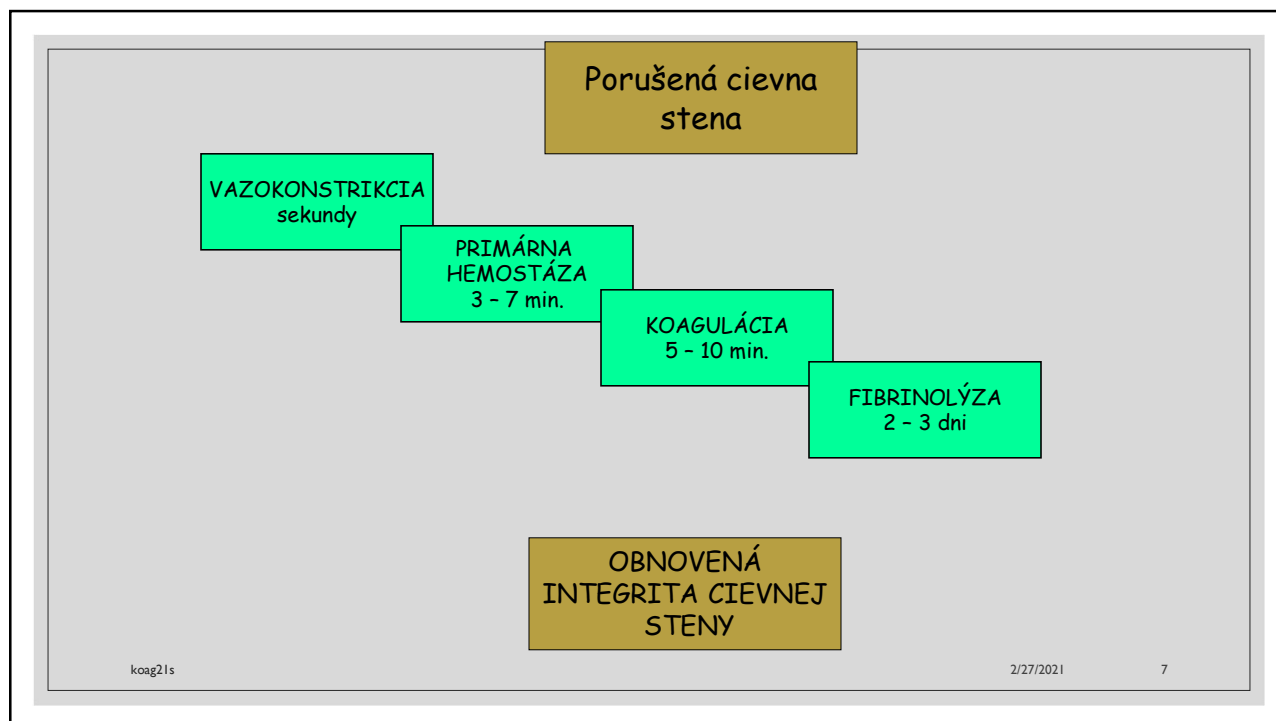
XXI. storočie – nová koncepcia, molekulová podstata ochorení

koag21s

2/27/2021

6

6



7

I	Fibrinogén ⇒ fibrín	
II	Protrombín ⇒ trombín	vit K
III	Tkanivový faktor (tromboplastín)	
IV	Ca ²⁺	
V	Proakcelerín ⇒ akcelerín	
VII	Prokonvertín ⇒ konvertín	vit K
VIII	Antihemofilný globulín	
IX	Christmasov faktor	vit K
X	Stuartov faktor	vit K
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	
XII	Hagemanov faktor (???)	
XIII	Fibrin stabilizujúci faktor (FSF) Prekalikrein ⇒ kalikrein von Willebrandov faktor High & low molecular weight kininogen (HMK, LMK)	

koag21s 2/27/2021 8

8

Základný princíp – proteolytická kaskáda

7 faktorov patrí ku skupine serínových proteáz (ale aj niektoré antikoagulačné faktory)

Kaskádová aktivácia - amplifikácia a možnosť regulácie

Príklad: premena protrombínu na trombín aktivovaným X. faktorom

koag21s

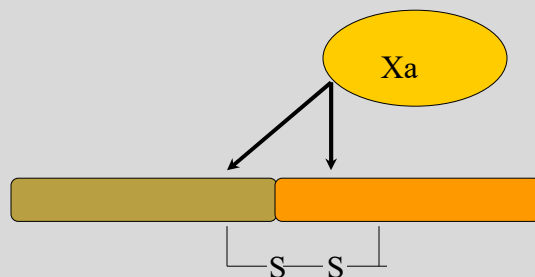
2/27/2021

9

9

Základný princíp – proteolytická kaskáda

Príklad: premena protrombínu na trombín aktivovaným X. faktorom



koag21s

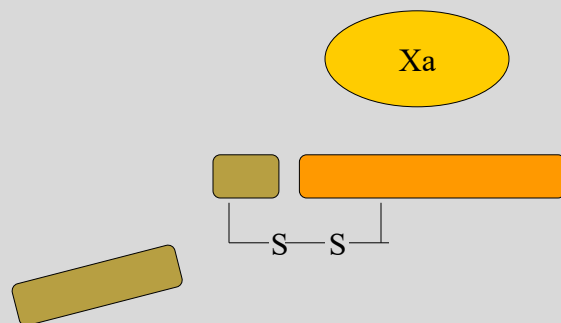
2/27/2021

10

10

Základný princíp – proteolytická kaskáda

Príklad: premena protrombínu na trombín
aktivovaným X. faktorom



koag21s

2/27/2021

11

11

Čo robí vitamín K ?

Experiment – potkany bez vitamínu K

PIVKA = protein induced in vitamin K absence

Afunkčný protrombín

Vitamín K je koenzýmom glutamátkarboxylázy

Katalyzuje premenu kys. glutámovej na γ -karboxyglutamát

V protrombíne je ich 10

Dve COO^- viažu Ca^{2+}

Dikumarol je inhibítor enzýmu

koag21s

2/27/2021

12

12

Čo robí vitamín K ?

Chemical structure of glutamic acid side chain: $\text{-NH-CH(COO}^{\text{-}}\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}^{\text{-}}$

Chemical structure of γ -carboxyglutamic acid side chain: $\text{-NH-CH(COO}^{\text{-}}\text{)-CH}_2\text{-CH(COO}^{\text{-}}\text{)-COO}^{\text{-}}$ (with a yellow arrow pointing to the γ -carboxyl group)

koag21s 2/27/2021 13

13

Vitamín K je koenzýmom

Glutamátkarboxyláza robí postsyntetickú modifikáciu niektorých koagulačných (aj antikoagulačných) faktorov

Glutamic acids

S-S

„PIVKA“

γ -carboxyglutamic acids

S-S

Enzyme with vit K

koag21s 2/27/2021 14

14



koag21s

Nová koncepcia

Iniciácia – minimálna premena protrombínu na trombín (bez zrazeniny)

Amplifikácia

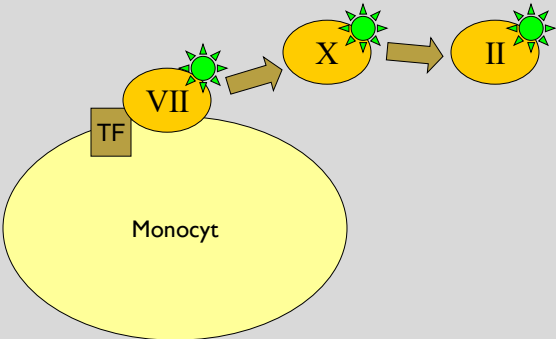
Terminácia

Pochybnosti o in vivo úlohe „kontaktného“ systému (XII)

2/27/2021
15

15

Iniciácia zrážania krvi



TF = FIII, (tromboplastín) CD142

koag21s
2/27/2021
16

16

Tkanivový faktor

TF = III, tromboplastín, CD142.

47 kD transmembránový proteín, z rodiny cytokínových receptorov

Exprimovaný predovšetkým na monocytoch, na hladkej svalovine a fibroblastoch v subendotelovej oblasti ciev, perivaskulárne, ale málo na endotelových bunkách

Aj v mozgu na astrocytoch, pľúcach, adipocytoch, placentе a inde

Široká škála aktivátorov a inhibítorov expresie

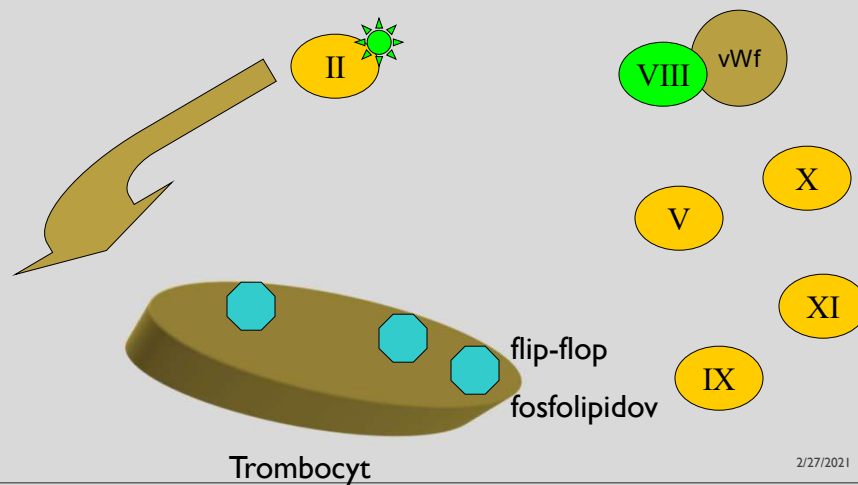
koag21s

2/27/2021

17

17

Amplifikácia zrážania krvi I Aktivácia trombocytov



koag21s

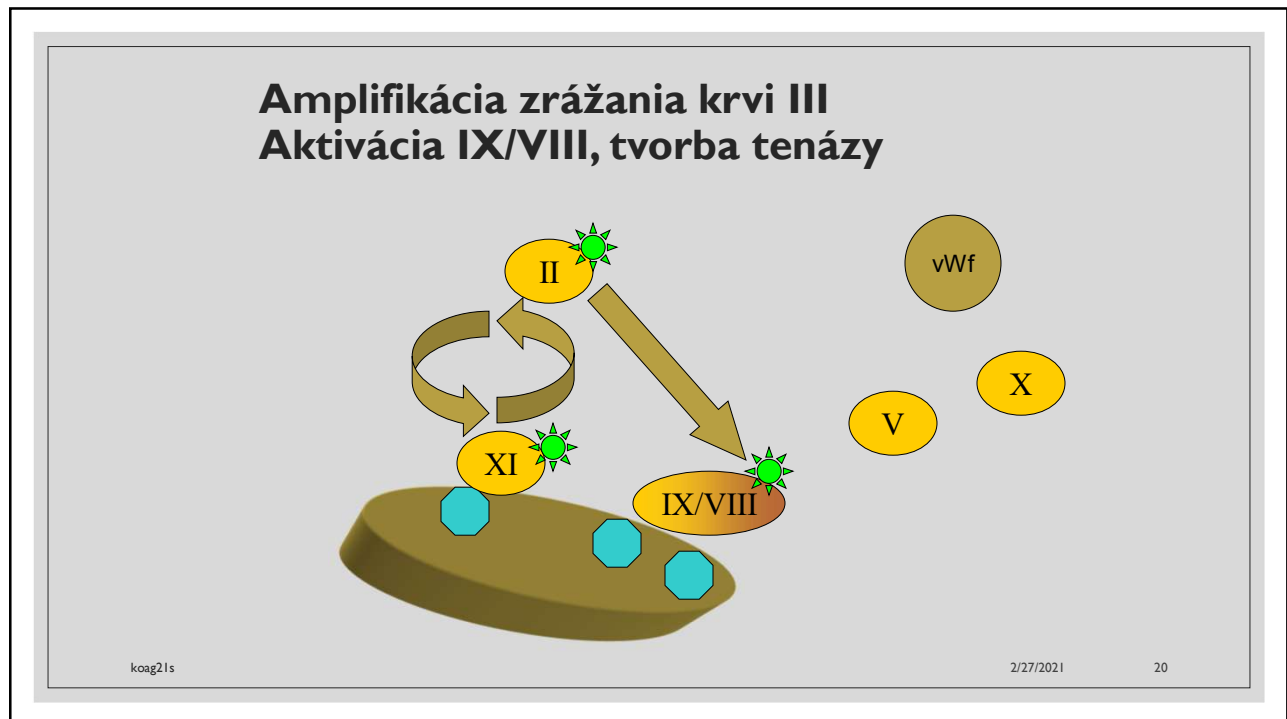
2/27/2021

18

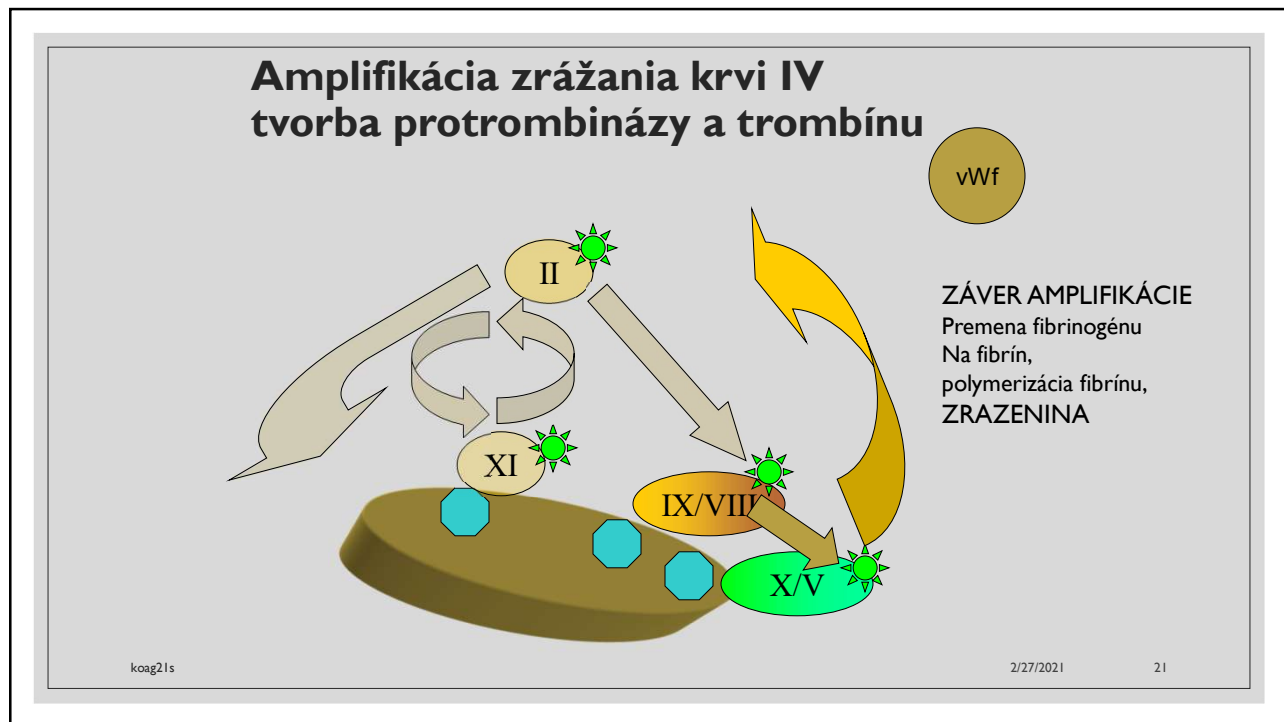
18



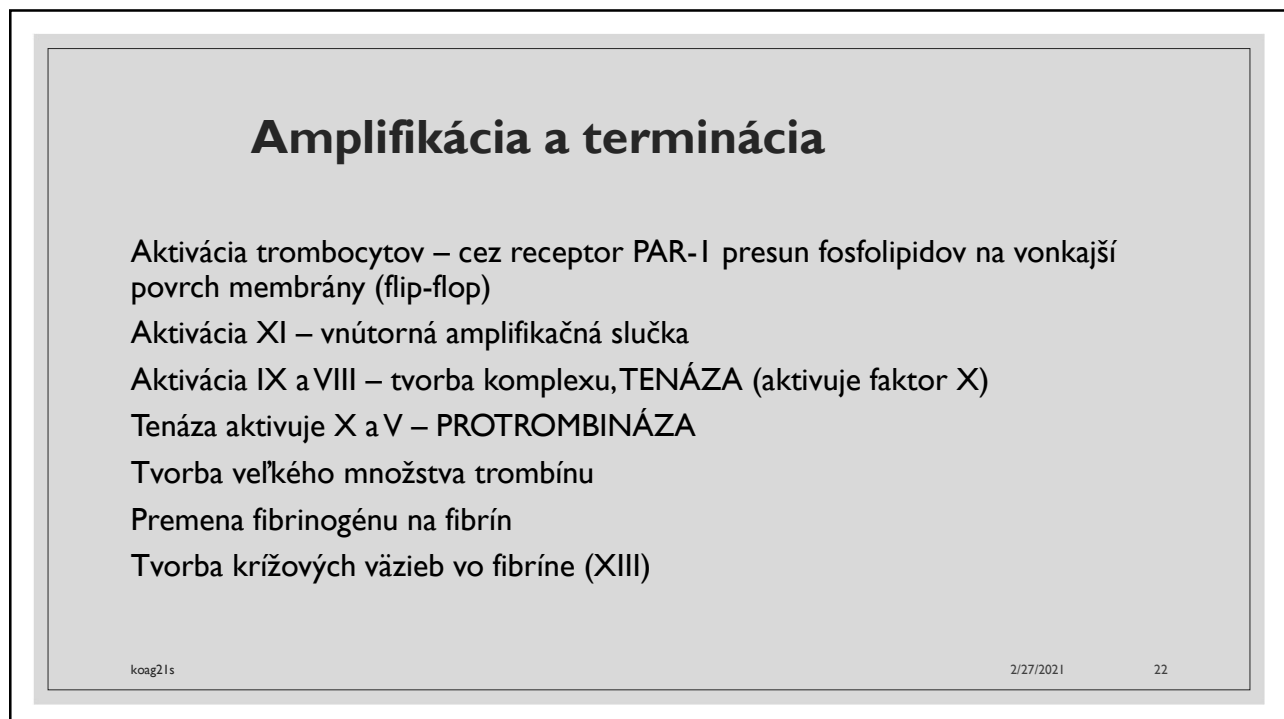
19



20



21



22

Amplifikácia a terminácia

**Je to komplikovaná
a nie lineárna kaskáda**

Aktivácia trombocytov = citlivé na vonkajší povrch membrány
 Aktivácia XI – vnútorná modifikácia došľachy
 Aktivácia IX a VIII – tvorba komplexu, TENÁZA
 Tenáza aktivuje X a V – PROTROMBINÁZA
 Tvorba veľkého množstva trombínu
 Premena fibrinogénu na fibrín
 Tvorba krížových väzieb vo fibríne (XIII)

koag21s

2/27/2021

23

23

Revízia kontaktného systému

John Hageman (deficit XII) zomrel v roku 1968 na trombembóliu po úraze panvy

Asi nečítal učebnice fyziológie

A s ním celá koncepcia kontaktného systému

Dnešný názor na kinínový a kalikreínový systém

Modulácia zápalovej reakcie

Regulácia mikrocirkulácie a permeability kapilár

Fibrinolytický účinok

Antiagregačný účinok

Metabolický účinok - glukóza a lipidy

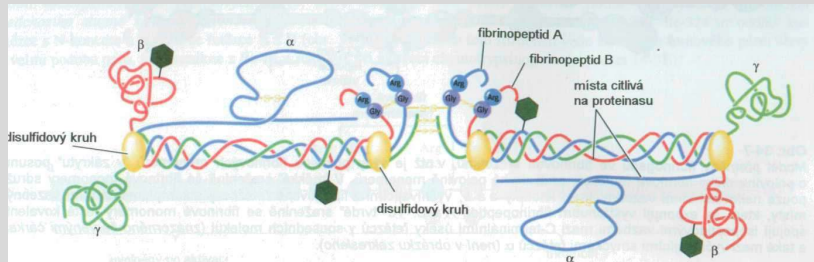
koag21s

2/27/2021

24

24

Štruktúra fibrinogénu



Dvkrát tri reťazce – α , β , γ
 Proteolytické odstránenie fibrinopeptidov A a B
 Polymerizácia

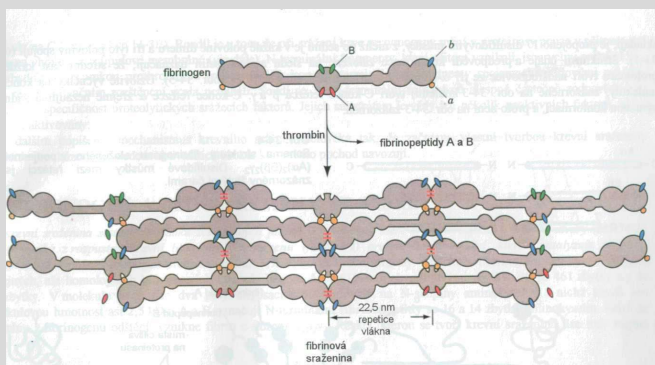
koag21s

2/27/2021

25

25

Vznik fibrínu - polymerizácia



ZÁTKY NA KONCOCH
 +
 DIERY V STREDE

V skutočnosti sú to elektrostatické interakcie

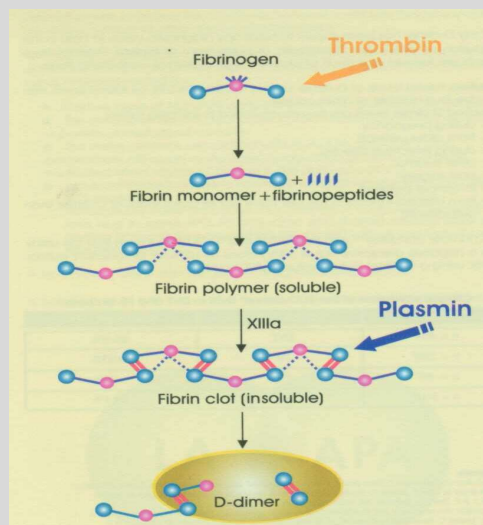
koag21s

2/27/2021

26

26

Stabilizácia fibrínu a fibrinolýza



Faktor XIII robí silné
Kovalentné väzby
Medzi susednými „D“
Doménami fibrínu

Tie nerozštípe ani
plazmín, vznikajú rôzne
degradačné produkty a
stabilné D-DIMÉRY
Dôležitý marker pre
posúdenie intenzity
fibrinolýzy

koag21s

2/27/2021

27

27

2/27/2021

PORUCHY ZRÁŽANIA KRVI II

OPAKOVANIE FYZIOLOGIE

ANTIKOAGULČNÝ SYSTÉM A FIBRINOLÝZA

koag21s

28

28

Antikoagulačný systém

TRI MOŽNOSTI NEGATÍVNEJ REGULÁCIE ZRÁŽANIA Za normálnych okolností rovnováha „pro“ a „anti“

I. Serpíny – inhibítory proteáz (inhibujú faktory, ktoré sú proteolytické enzýmy)

Inhibítor systému iniciácie TFPI
Antitrombín (AT III)

II. Proteín C spolu s proteínom S a trombomodulínom inhibujú amplifikáciu – proteolytická degradácia V a VIII (inhibícia tým istým spôsobom ako amplifikácia).

III. Blokáda fosfolipidov na povrchu buniek – aneXín V

koag21s

2/27/2021

29

29

Fibrinolytický – plazminogénový systém – I

Plazminogén – 92 kDa glykoproteín

5 domén špecifické na väzbu na fibrín a povrch buniek
Katalytická doména, dvojstupňová aktivácia
autokatalytickou proteolýzou a aktivátormi na aktívny plazmín

Plazmín degraduje fibrínové koagulum a...

moduluje funkciu doštičiek (inhibuje)
moduluje funkciu monocytov, reguluje zápal
moduluje funkciu endotelu a reguluje angiogénu
zasahuje do reparačných pochodov a do hojenia rán
zasahuje do metabolizmu tukového tkaniva
vplyv na fertilitu a na metastázovanie nádorov

koag21s

2/27/2021

30

30

Fibrinolytický – plazminogénový systém – 2 aktivácia

Tkanivový aktivátor plazminogénu – tPA

Proteáza, mení plazminogén na plazmín

Tvorí sa predovšetkým v endotelových bunkách (tkanivová/orgánová špecificita)

Má krátky polčas, inaktivácia tvorbou komplexu s PAI-I

Stres, telesná aktivita, adrenalín, vazopresín – zvyšujú tPA.

Diurnálny rytmus – maximum večer

(PAI opačne)

Gén na 8. chromozóme. polymorfny s dopadom na aktivitu

koag21s

2/27/2021

31

31

Fibrinolytický – plazminogénový systém – 3 regulácia, iné faktory

Inhibitor tPA – PAI-I (plazmín aktivátor inhibitor)

veľmi vysoká individuálna variabilita daná polymorfizmami a metabolickými faktormi (obezita)

Urokinázový aktivátor – uPA

podobná bielkovina ako tPA

vzniká v tubuloch obličiek, zodpovedá za priechodnosť močových ciest

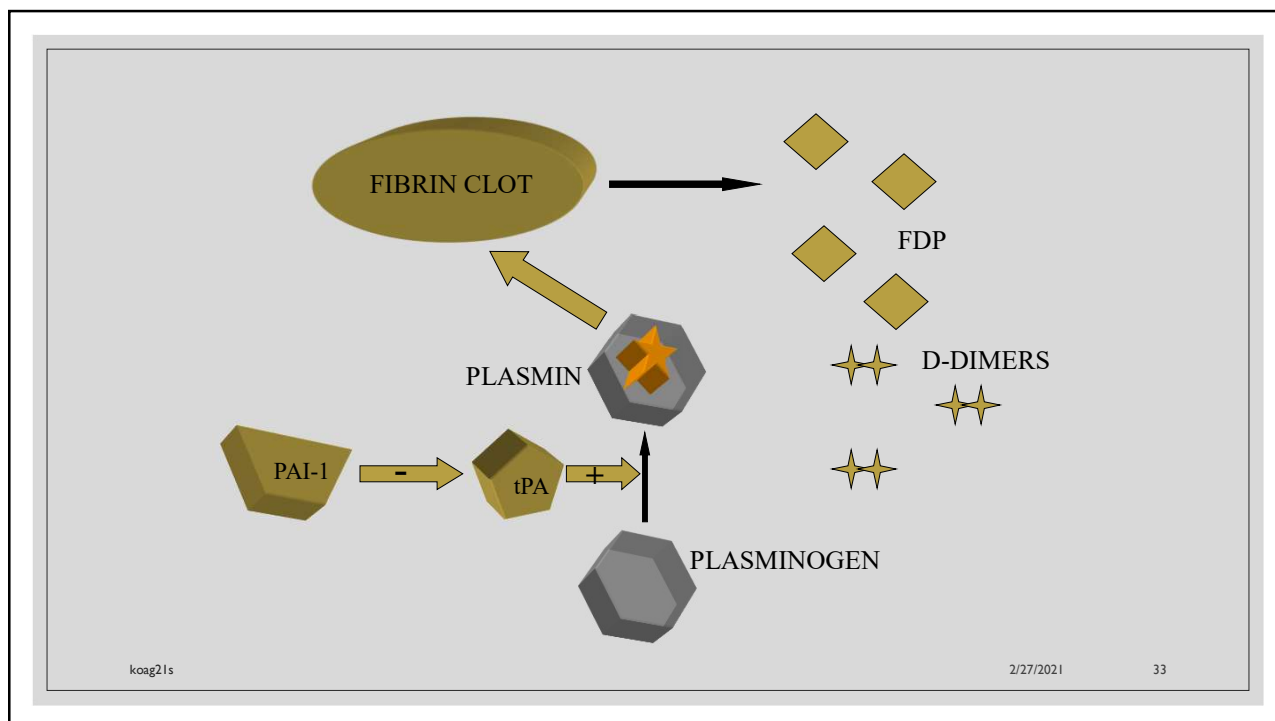
V cirkulácii funkcie ako tPA

koag21s

2/27/2021

32

32



33

2/27/2021

PORUCHY ZRÁŽANIA KRVÍ III

METÓDY DIAGNOSTIKY PORÚCH ZRÁŽANIA

koag21s
34

34

Základné princípy diagnostiky I

Rumpel-Leede, test fragility kapilár

Čas krvácania (štandardizované metódy!)

—norma: 4—6 min.; patol.: > 10 min.

Zrážací čas celej krvi (Lee-White)

—norma: 4—8 min.

Dnes sa už nepoužívajú

Počet doštičiek (automatické analyzátory)

- norma: 140 – 440*10⁹/l
- 100*10⁹/l – trombocytopenia (žiadne krvácanie)
- 50*10⁹/l – riziko dlhšieho krvácania po úrazoch
- 40*10⁹/l – spontánne krvácanie (alebo ani nie)
- 10*10⁹/l – nebezpečie fatálneho krvácania (GIT, NS)

Široké rozmedzie normálnych hodnôt

Pri poklese dlho nič
Po dosiahnutí kritickej hodnoty nebezpečné krvácanie

Sledovať dynamiku!

koag21s

2/27/2021

35

35

Základné princípy diagnostiky II testy koagulácie – princíp

1. krok: Antikoagulovaná krv (väzba Ca²⁺ citrátom);
2. krok: Odstránenie buniek a doštičiek (centrifugácia)
3. krok: Pridanie nadbytku Ca²⁺ a aktivátorov k plazme
4. krok: Meranie času do vytvorenia fibrínových vlákien

Vyjadrenie výsledkov

A. v sekundách

B. v relatívnych jednotkách oproti norme (čas pacienta/čas kontroly). INR = International Normalized Ratio

INR vysoký – pomalé zrážanie, INR krátky – nebezpečie trombózy

koag21s

2/27/2021

36

36

Základné princípy diagnostiky III testy koagulácie – bežná diagnostika

NAJČASTEJŠIE POUŽÍVANÉ

Protrombínový čas

Plazma + Ca^{2+} + tkanivový tromboplastin

Norma: 11 - 15 sec

Faktory potrebné: VII, X, V, II

Kontrola orálnej antikoagulačnej liečby (OAC - Quick)

POSKYTUJÚ
INFORMÁCIU O
ZRÁŽANÍ, ALE NIE
O JEDNOTLIVÝCH
KOMPONENTOCH

APTT = activated partial tromboplastin time

Test vnútornej cesty koagulácie

plazma + Ca^{2+} + kaolin (negat. náboj) + fosfolipid (aktivátor)

Norma: 35 - 45 sec.

Faktory potrebné: XI, IX, VII, X, V, II

Predoperačné vyšetrenie

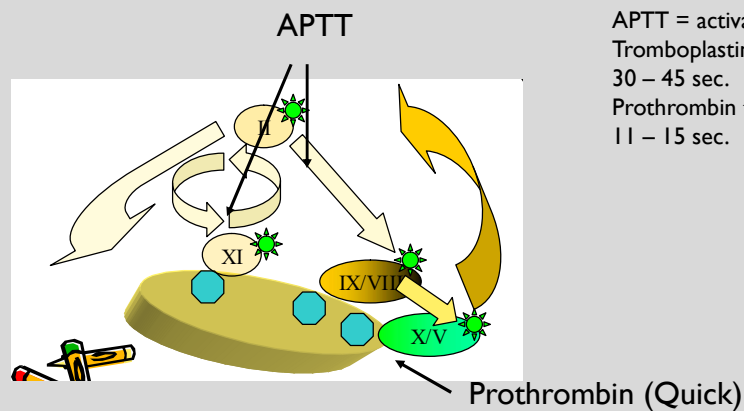
koag21s

2/27/2021

37

37

Prothrombin and APTT assay



APTT = activated partial
Tromboplastin time
30 – 45 sec.
Prothrombin time
11 – 15 sec.

koag21s

2/27/2021

38

38

Základné princípy diagnostiky IV iné vyšetrenia

Koncentrácia fibrinogénu (2 – 4 g/l)

Fibrín a fibrinogén degradačné produkty

D-dimér, degradačný produkt fibrínovej siete plazmínom

pri diagnostike DIC

pri vylúčení diagnózy hlbkej žilovej trombózy a pľúcnej embolizácie
(hranica 500 µg/l)

Špeciálne vyšetrenia - agregometria, adhezivita
trombocytov

Priame meranie faktorov

Stanovenie polymorfizmov, mutácií

koag21s

2/27/2021

39

39

CoaguChek XS

Nová forma monitoringu PT



VYUŽITIE: ambulantný monitoring, selfmonitoring u pacientov, lôžkové oddelenia kardiochirurgie...

40



41

2/27/2021

PORUCHY ZRÁŽANIA KRVÍ IV

HEMORAGICKÉ DIATÉZY, KOAGULOPATIE

koag21s 42

42

Vrodené koagulopátie

Hemofília A (1/10 000 mužov)

Nepredvídateľné fluktuácie klinického priebehu
 Pomalé zrážanie, dlhotrvajúce a opakované krvácania
 Krvácanie do vnútorných orgánov
 Intrakraniálne krvácanie (môže byť fatálne)
 Chronická anémia, ikterus
 Ťažké poškodenie kĺbov

Hemofília B (IX- XR) C (XI - AR), miernejšie

Opakovať genetiku

koag21s

2/27/2021

43

43

Koncentrácia f.VIII a príznaky

Koncentrácia, $\mu\text{g/l}$	Príznaky
100 – 50	
50 - 30	Silné – dlhé krvácanie pri veľkých úrazoch
30 – 5	Dlhšie krvácanie pri operáciách a menších úrazoch
5 – 1	Silné krvácanie pri malých úrazoch
< 1	Spontánne krvácanie

koag21s

2/27/2021

44

44

The Queen and epidemiology today

Queen Victoria 1819 – 1901, 9 children

First carrier?

Carriers Alice and Beatrice (2/5 daughters)

Affected Leopold, 1853 – 1884 (1/4 sons)

Edward VII, the next king, healthy

Alexandra, granddaughter of Alice carrier

Alexandra and Alexei (1904 – 1918, Russia)

4 daughters and one affected son

Charles, William, Harry, George (descendants of Edward VII, healthy)



HEMOPHILIA (ALL)

172 000 worldwide

60% severe, classic mutation (f. VIII gene inversion)

15% moderate (1-5 % activity)

25% mild (6-30%)

Moderate and mild, more “B” and other

koag21s

2/27/2021

45

45

Liečba hemofílie

1840 – prvé pokusy s tranzfúziou

1923 – Liečba krvnou plazmou

Okolo 1960 nedostatočná kontrola darcov krvi ≈ 40 000 HIV INFEKCIÍ

1989 – Genetické inžinierstvo, výroba faktorov v kvasinkách a baktériách

2014 – Preparát s predĺženým účinkom

Perspektíva: génová terapia (gén do trombocytov)

Aj psy majú hemofíliu – pomoc vo výskume

Lepšia liečba poškodenia kíbov

koag21s

2/27/2021

46

46

Hemofília a imunita, perspektívy

Nová forma porúch imunity – antidrug autoimmunity

Protilátky proti faktoru VIII (a iným biologickým liečivám)

Riešenie: bielkovina do nanočastíc spolu s rapamycínom (blokuje humorálnu imunitnú odpoveď (SVP = synthetic vaccine particles)

Alebo cez siRNA - fitusiran

Alebo preskočiť účinok VIII – spojiť IX a X (emicizumab)

(NATURE outlook, hemophilia)

(WALDHOLZ M, SCIENTIFIC AMERICAN 2018/1)

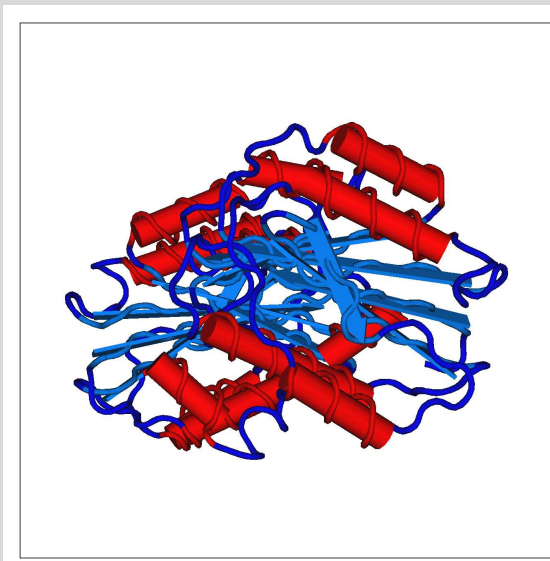
koag21s

2/27/2021

47

47

von Willebrandova choroba



koag21s

2/27/2021

48

V minulosti považovaná za miernu formu hemofílie

vWf = veľká bielkovina, podjednotky

Tvorí sa v bunkách endotelu a v megakaryocytoch

Funkcie – spojenie poškodeného endotelu s trombocytmi, vzájomná adhézia trombocytov

stabilizuje faktor VIII.

Koncentrácia je najvyššia u ľudí s krvnou skupinou AB, najnižšia u 0

48

von Willebrandova choroba

Deficit až u 1-3 % populácie, väčšinou asymptomaticky. Podľa iných menej.

Pri kumulácii rôznych faktorov (napr. podávanie kys. acetylsalicylovej) sa môže prejaviť krvácaním zo slizníc, po extrakcii zubov, menorágiou.

Viac typov I, IIa, IIb, III.

Lieči sa podávaním analógov vazopresínu

koag21s

2/27/2021

49

49

Získané koagulopatie

Vitamin K deficit

Výskyt: novorodenci, malabsorbcia, obštrukčný ikterus, etc.

Antikoagulačné lieky

Dikumarolové deriváty (antivitamin K);

Heparín (aktivátor antitrombínu, inaktivácia, X, IX & XI)

Streptokináza

Choroby pečene Najčastejšia príčina zvýšenej krvácavosti v praxi! Nízka hladina fibrinogénu a iných faktorov

koag21s

2/27/2021

50

50

2/27/2021

ZRÁŽANIE KRVI V

HEMORAGICKÉ DIATÉZY, TROMBOCYTOPÉNIA. TROMBOCYTOPÁTIE A PORUCHY CIEVNEJ STENY

koag21s
51

51

Trombocytopenia a trombocytopenia

Didakticky odlišné stavy, ale v praxi často kombinované

Nesmierne komplikovaná genéza doštičiek z megakaryocytov

Zložité, rozmanité funkcie (možnosti poruchy na každej úrovni vývoja a funkcie)

Regulátor vývoja: Trombopetín. Megakaryocyty sú polyploidné!

Z jedného megakaryocytu cca 20 pro-platelets, do krvi sa dostanú ako pre-platelets a nakoniec dozrievajú. Trombocyty kolujú v krvi 8 – 10 dní

Malé častice bez jadra, napchaté organelami, granulami rôzneho typu, RNA a bielkovinami a organickými látkami (ADP, ATP, serotonin a i.). Na membráne veľký počet receptorov. Syntéza prostaglandínov

Účasť v primárnej hemostáze (aktivácia a sekrécia, adhézia, agregácia) a v druhej (tvorba trombu).

Nehematologické funkcie (zápal, imunita)

koag21s
2/27/2021
52

52

Trombocytopenia – tri mechanizmy

A. Nedostatočná produkcia megakaryocytov (často spolu s anémiou)

Poškodenie kostnej drene: lieky, chemikálie, radiácia, infekcia, nádory, leukémia, fibróza

Vrodené – dedičné formy nedostatočnosti kostnej drene

Deficit kobalamínu a kyseliny listovej

B. Zvýšená deštrukcia trombocytov

Autoimunita – Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) – najčastejšia v praxi

Pri fetálnej/maternálnej inkompatibilite

Pri diseminovanej intravaskulárnej koagulácii

Umelé srdcové chlopne v minulosti

o C. Abnormálna distribúcia trombocytov v cirkulácii

koag21s

2/27/2021

53

53

Trombocytopenia (väčšinou aj pokles počtu)

Získané

Dlhodobá aplikácia kys. acetylsalicylovej, fenylobutazónu

Urémia

EBOLA a mnohé iné virózy

COVID 19, spolu s poruchou endotelu

Kongenitálne – zriedkavé – veľký počet

Bernard – Soulier syndróm, AR dedičnosť, deficiency of the glycoprotein Ib-IX-V complex (GPIb-IX-V), the receptor for von Willebrand factor.

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia

Trombasténia - m. Glanzman AR dedičnosť, nedostatočná agregácia doštičiek

koag21s

2/27/2021

54

54

Vaskulárne purpury

Pomerne časté - nie všetky radíme k hemoragickým diatézam,
napr.:

„vyrážky“ pri detských infekčných ochoreniach

senilná purpura

skorbut - deficit vitamínu C

Chybná tvorba kolagénu (porucha syntézy hydroxyprolínu) a abnormálna funkcia doštičiek. Krvácanie do kože (perifolikulárne), svalov, GIT, hematúria. Opuch a krvácanie z ďasien. Hyperkeratóza kože.

Poškodenie endotelu pri najrôznejších bežných ochoreniach?

Endotelopátia pri COVID 19

koag21s

2/27/2021

55

55

Vrodené vazopatie

Hereditárna hemoragická teleangiektázia

(m. Osler-Weber-Rendu), AD dedičnosť, častejšia u ľudí s krvnou skupinou 0

Epistaxis, teleangiektázie

Anémia, DIC, cirhóza pečene

Chýbanie elastických vlákien v cievnej stene

Iné poruchy spojiva

Marfan – Lincoln, Ehlers-Danlos – Paganini?

koag21s

2/27/2021

56

56

2/27/2021

ZRÁŽANIE KRVI VI

DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNA KOAGULÁCIA

koag21s 57

57

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia, DIC

Starší názov: Konzumpčná koagulopatia
 Život ohrozujúca sekundárna porucha hemostázy
(Death Is Coming ! Disseminated Intellectual Confusion)
 Generalizovaná aktivácia hemostázy
 Trombóza a krvácanie naraz, ťažká hypoxia orgánov

koag21s 2/27/2021 58

58

DIC - príčiny

Ťažké komplikácie gravidity:

Embolizácia plodovou vodou, abruptio placentae, preeklampsia, eklampsia

Sepsa a septický šok a závažné infekcie:

Väčšinou, ale nie len G- infekcie (endotoxín), meningococci, pneumococci, plasmodium malariae

Syndróm Waterhouse-Friederichsen pri meningitíde

Malígne nádory

Zlyhanie pečene

Akútna hemolýza z rôznych príčin (inkompatibilná transfúzia)

Trauma (hemoragický šok, operácie, úpal)

Rejekcia transplantovaných orgánov

Uštipnutie jedovatými hadmi (v tropoch)

koag21s

2/27/2021

59

59

Riziko vzniku a rozhodujúce faktory

◦ NEBEZPEČIEVZNIKU

◦ Ťažká trauma 50 – 70 %

◦ Pôrodné komplikácie ≅ 50 %

◦ G negatívna sepsa 30 – 50 %

◦ Nádory 15 – 20 %

◦ Veľký hemangióm ≅ 25 %

➤ VÝSKYT

➤ 1/3000 novorodencov

➤ 1/900 dospelých hospitalizovaných chorých

➤ 65 % mortalita !!!

FAKTORY PROGNOZY

Intenzita a trvanie vyvolávajúcej príčiny

Stav pečeňového parenchýmu

Stav endotelu

Stav kostnej drene

koag21s

2/27/2021

60

60

Patogenéza DIC

- A. Generalizovaná aktivácia koagulácie
- B. Tvorba trombov (vznik trombínu, aktivácia doštičiek)
Mikrotromby v cirkulácii
Ukladanie mikrotrombov v orgánoch, porucha ich funkcie
- C. Znížená hemostáza
Aktivácia fibrinolytického systému
Pokles počtu trombocytov a hladiny koagulačných faktorov
- D. Krvácanie do orgánov.
- E. Porucha nehemostatických funkcií systému zrážania krvi

koag21s

2/27/2021

61

61

GENERALIZOVANÁ AKTIVÁCA ZRÁŽANIA

MIKROTROMBY

EMBOLIZÁCIA

POKLES TROMBOCYTOV
A FAKTOROV

AKTIVÁCIA FIBRINOLÝZY

KRVÁCANIE

HYPOXIA, NEKRÓZA,
ZLYHANIE MIKROCIRKULÁCIE

koag21s

2/27/2021

62

62

Príznaky a formy

Ischémia, gangréna prstov;
 Krvácanie (napr. po injekciách);
 Kortikálna & tubulárna nekróza obličiek, anúria;
Hemoragický infarkt nadobličiek – syndróm Waterhouse-Friderichsen
 (meningitis, DIC, akútna nedostatnosť kôry nadobličiek);
 hemolytická anémia, hemoglobinúria;
 paralýza nervov; atď.

Nie je to len porucha hemostázy
Akútny (fulminantný) alebo subakútny začiatok
Kompenzované, dekompenzované a manifestné štádium (high-grade, low-grade)

koag21s

2/27/2021

63

63

Staršia kazuistika

	Parameter	pred	začiatok	DIC!
FDP = fibrín degradačné produkty DNES D-diméry Presná informácia	Th	200	60	20
	Quick	12	12	23
	aPTI	35	35	63
	Fibrinogén	3,0	1,5	0,5
	FDP	negat	+	+++

koag21s

2/27/2021

64

64

2/27/2021

ZRÁŽANIE KRVÍ VII

TROMBOFÍLIA

koag21s
65

65

Trombóza, trombembólia, trombofília

Faktory (Virchowova triáda – cieva, zrážanie, stáza)

- endotel (ateroskleróza, zápal)
- trombocyty
- koagulácia pro a kontra, fibrinolýza
- cirkulácia (stáza)

Formy

- venózna trombóza
- artérová (IM)
- intrakardiálna (mitrálna stenóza)
- difúzna (DIC)

Okluzívne – nonokluzívne tromby

Embólie – pľúca, mozog, paradoxná embólia, mikroembolizácia...

Iné embólie – tuková, vzduchová

koag21s
2/27/2021
66

66

Incidenca venóznei tromboembólie

V EU zomrie ročne

53,599 ľudí pri dopravných nehodách
 63,636 mužov na rakovinu prostaty
 86,831 žien na rakovinu prsníka
543,454 ľudí v dôsledku VTE

VÝSKYT V CHIRURGII

Všeobecná chirurgia, gynekológia a urológia:	15-40 %
Náhrada bedrového kľbu	40-60 %
Väčší úraz	40-80 %

RIZIKO PODĽA VEKU

Do 20 rokov	1/100 000
20 – 40	1/10 000
Nad 70	1/100 !!!?

Prečo otázniky? Genetické pozadie!
 1/10 000 je 1/10 a 1/1 000 000

koag21s

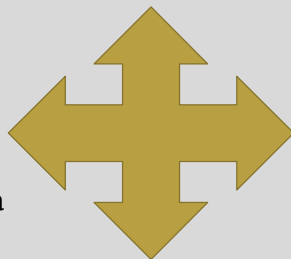
2/27/2021

67

67

Trombofília – komplexná choroba

- Imobilizácia
- Stáza krvi (srdce)
- Varixy
- Obezita
- Zápal
- Gravidita, hormonálna antikoncepcia
- Trauma, popáleniny
- Malígne nádory
- Lieky
- Vek



- ✓ DEFICIT ANTIKOAGULAČNÝCH FAKTOROV
- ✓ ZVÝŠENÁ AKTIVITA PROKOAGULAČNÝCH FAKTOROV
- ✓ ZNÍŽENÁ AKTIVITA FIBRINOLÝZY

koag21s

2/27/2021

68

68

Trombofília – komplexná choroba – výskyt mutácií a polymorfizmov (heterozygoti)

Deficit antitrombínu III	(1965)	0,2
Deficit proteínu C	(1980)	0,8
Deficit proteínu S	(1984)	1,3
Faktor V Leiden	(1994)	3 !!!
Protrombín (G20210A)	(2000)	2,3 !!!

A ešte aj ich kombinácia je možná!

koag21s

2/27/2021

69

69

Rezistencia na aktivovaný proteín C (APC)

Geneticky podmienená

Faktor V Leiden (R506Q), 2 – 10 % europoidnej populácie, geografický gradient.

Výhoda v dávnej minulosti pri poraneniach ?

Heterozygoti majú mierne zvýšené riziko trombózy, ak sa pridružia iné faktory (fajčenie, antikoncepcia, vek) je to horšie

Je aj faktor V Cambridge a Hongkong - zriedkavé

Polymorfizmus génu pre proteín C a génov väčšiny faktorov hemostázy

Funkčná APC rezistencia

- Vzostup fVIII a pokles PS počas gravidity, pri hormonálnej antikoncepcii, zápaly, obezite, nádoroch

koag21s

2/27/2021

70

70

Amplification of coagulation IV
formation of prothrombinase

WfI

Faktor V Leiden je funkčný, ale
ťažko sa inaktivuje

Amplification of coagulation IV
formation of prothrombinase

WfI

APC

12.2.2006 koage.ppt

12.2.2006 koage.ppt

18

koag21s 2/27/2021 71

71

Naša kazuistika

Vydavateľka časopisu, vek 50
Už tretí týždeň kašle, lieky nezaberajú
Ale mám aj opuchnuté nohy...
Nič vážne?
OKAMŽITE DO NEMOCNICE
D-DIMÉRY EXTRÉMNE
MNOHOTNÉ PĽÚCNE EMBOLY

koag21s 2/27/2021 72

72

Krvácanie vs zrážanie !

Hemofília: 1/10 000 (Sk 400)

Ostatné (nízke Th) nie sú také zriedkavé, ale nemusia sa manifestovať (vWd)

Trombofília až 1/10 u starších, obéznych chorých ľudí

EU viac ako 540 000 úmrtí, nedg, neskoro dg, chybné dg!!!

koag21s

2/27/2021

73

73

Odbočka do kardiológie, cieleňá antikoagulácia

Klasicky – heparín (1922 Howell) a antagonisti vitamínu K (dikumarol z baktérií, príčina úhynu zvierat zo skazeného sena = warfarín)

Nové

Nízkomolekulové heparíny 1980

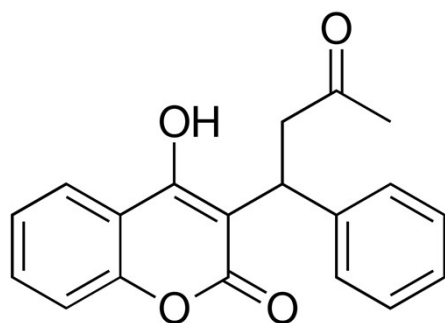
Inhibícia trombínu (IIa)

Inhibícia Xa, IXa, VIIa, VIIa

(fondaparínux, rivaroxaban, dabigatran, argatroban, lepirudin...)

Drahé a nie vždy je k dispozícii antidotum

Dicynone = etamsylate

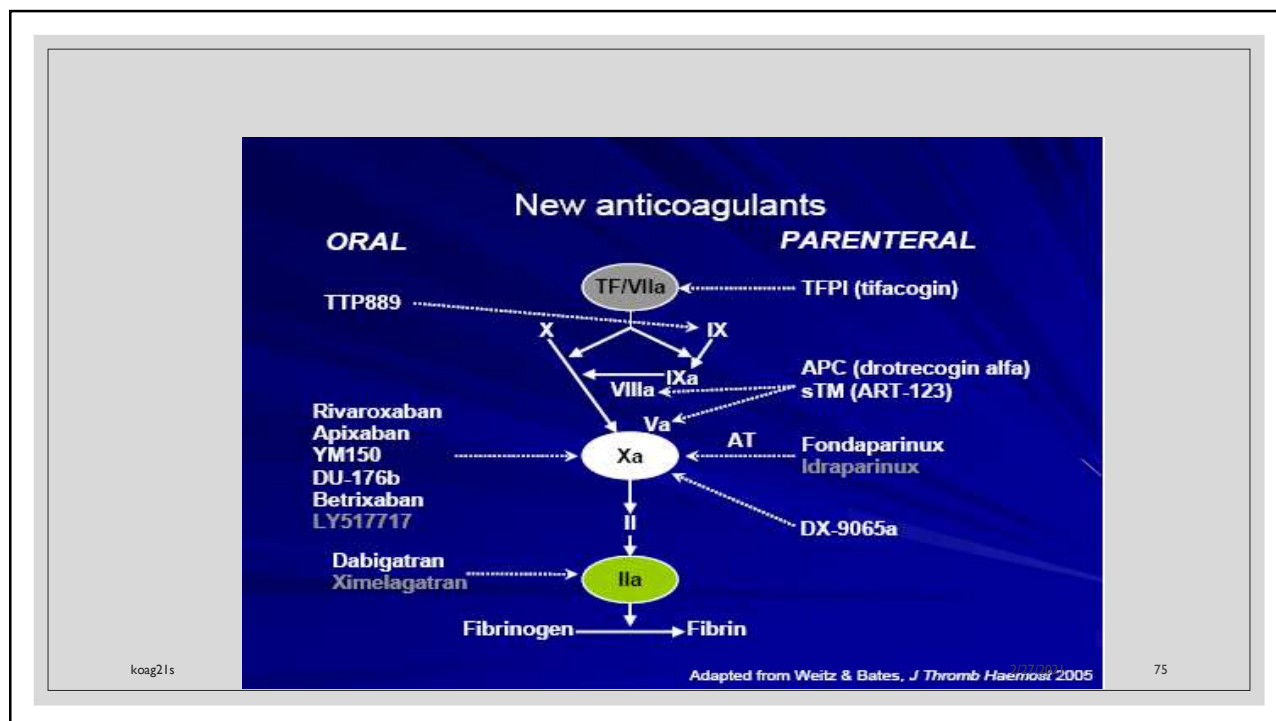


koag21s

2/27/2021

74

74



75

Použitá a odporúčaná literatúra

Galajda P, Mokáň M: Poruchy hemostázy pri diabetes mellitus. Martin 2001

Penka M a spol.: Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC). Grada – Avicenum Praha, 2003

Kozák T: Hematologie. In Anděl M a spol. (Eds.) Vnitřní lékařství IIIb. Karolinum a Galén Praha, 2001

McKenzie S B (Ed.) Textbook of hematology. Williams & Wilkins Baltimore, 2nd edition, 1996

Škorňová I, Slavík L a kol. Hemostáza P+M 2020

Nečas a spol. Patologická fyziologie orgánových systémů I, 92 - 116
vaskulopatie
trombocytopénia (a trombopoetín), kazuistika
trombocytopátia (v. Willebrand)
koagulopátie vrátane DIC
hyperkoagulačné stavy

koag21s 2/27/2021 76

76