

Hemostáza

Hemostáza (zástava krvácení) je proces, který zastavuje krvácení a tím omezuje únik krve z cévního řečiště. Proces se uplatňuje jak u otevřeného krvácení, kdy krev uniká z organismu (ochrana organismus před nadměrnou ztrátou krve) tak u vnitřního krvácení, kdy krev nevytéká mimo tělo, ale uniká z narušeného cévního řečiště do mezibuněčných prostor a tělních dutin. Hemostáza je první fází hojení a zahrnuje u všech savců (vč. člověka) spolupráci buněčné i látkové složky. **Buněčná složka** je představována především krevními destičkami (trombocyty), ale můžeme do ní zahrnout i buňky cévního endotelu, který proces hemostázy také aktivně ovlivňuje. **Látková složka** je představována především proteiny tzv. koagulační kaskády; jde zpravidla o enzymy (serinové proteázy), které štěpení postupně aktivují jednotlivé složky hemokoagulační kaskády.

K pochopení všech souvislostí v procesu hemostázy, je třeba si nejprve uvědomit fyziologické procesy uplatňující se ve zdravém neporušeném cévním systému. Hlavními „hráči“ uplatňující se při zástavě krvácení jsou: cévní **endotel**, stav **cirkulace krve** (plynulost, rychlost) a **krevní destičky**, jako klíčový **spouštěč koagulační kaskády**.

	Fyziologický stav	Poškození cév
Endotel	Plně funkční nepoškozený endotel: <ul style="list-style-type: none"> • produkuje inhibitory srážení krve (látky podobné heparinu) • vazodilatační látky (např. NO¹) • látky bránící agregaci krevních destiček (prostacyklin a ADP-áza, která štěpí ADP, jeden z hl. aktivátorů destiček). 	Poškozením cév dochází k obnažení subendoteliálního kolagenu Ten nejen že inhibuje sekreci antikoagulačních látek, ale je jedním z hlavních aktivátorů trombocytů a tím koagulační kaskády
Cirkulace	Plynulý průtok cévním řečištěm	Lokální vazokonstrikce a dočasné omezení průtoku krve místem poranění
Krevní destičky a hemokoag. faktory	<ul style="list-style-type: none"> • Jsou v klidové neaktivovaném stádiu • mají oválný tvar s hladkým povrchem • plynule cirkulují • neadherují na stěny cév • Hemokoagulační faktory se vyskytují v neaktivní formě 	<ul style="list-style-type: none"> • adheze k endotelu v místě poškození prostřednictvím aktivace povrchových receptorů • Změna tvaru (formování výběžků) • Uvolnění granul obsahujících sebeaktivujících faktorů a faktorů spouštěcích koagulační kaskádu • Aktivace pro-koagulačních faktorů a hemokoagulační kaskády

Jakékoli změny v rovnováze těchto tří složek, může iniciovat proces hemostázy²:

- **Narušení endotelu cév:** *Obnažení kolagenu* vyskytujícího se pod endotelem, je signálem k omezení produkce faktorů inhibujících hemokoagulaci a hemostázu. Navíc látky, které jsou u neporušené cévy izolovány od krve a trombocytů se dostávají do kontaktu. Takže

¹ Významná regulační molekula-podílí se mimo jiné také na nervovém přenosu, na vzniku paměti, imunitních dějích, na metabolismu železa, apoptóze aj

² Podle německého lékaře Rudolfa Virchowa (1821-1902) se prezentují tyto tři faktory hemostázy jako tzv. Virchowovův trojúhelník

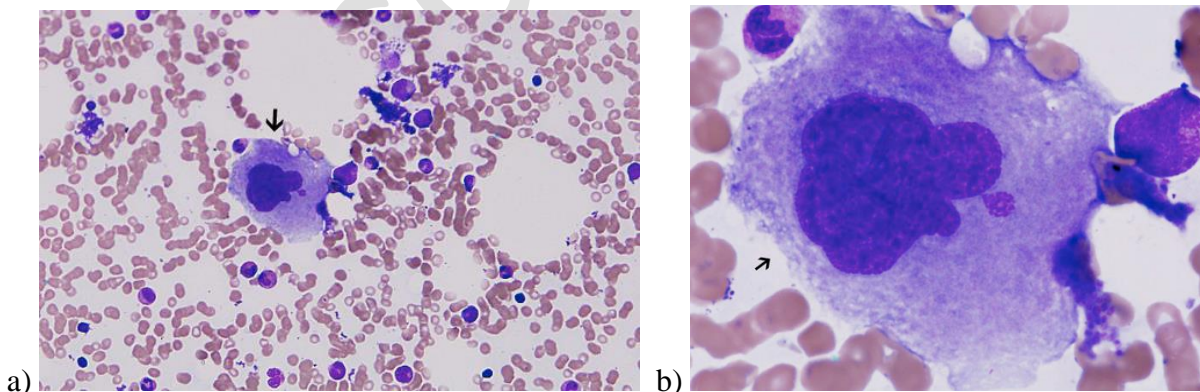
na obnažený kolagen jednak adherují prostřednictvím receptorů trombocyty, a dále se na kolagen váže také tzv. *von Willebrandův faktor*³. Z hlubších vrstev poškozené cévní stěny se uvolňuje do krve tzv. *tkáňový faktor tromboplastin* (= faktor VIII, proteino-fosfolipidová směs), který aktivuje tzv. vnější cestu hemokoagulace (viz dále).

- **Zástava (zpomalení) krevní cirkulace:** V případě poranění cévy dochází lokálně k regulovanému omezení průtoku krve formou řízené dočasné *vazokonstrikce*. Plynulé proudění krve je však samo o sobě významným protisrážlivým obranným faktorem. Proto pokud dojde ke *zpomalení nebo lokální zástavě proudění krve* (např. i při dlouhodobém nehybném sezení, nebo při hromadění krve v cévních rozšířeních), může dojít k aktivaci procesu srážení (a to i v cévě bez úplného protržení, ale jen s narušeným endotelem).
- **Činnost krevních destiček vedoucí k aktivaci koagulace:** Narušení integrity cévního endotelu *aktivuje trombocyty* a jejich prostřednictvím *koagulační kaskádu* jež vyústí v řadu biochemických změn ve složení krve. To v zásadě vede ke *změně tekutého skupenství krve na „pevné“* – vytváří se krevní sraženina (trombus) – viz dále.

Trombocyty (krevní destičky)

Trombocyty jsou buněčné úlomky vzniklé v kostní dřeni či krevním oběhu odškrabáním cytoplazmy z prekursorové buňky, tzv. **megakaryocytu**⁴ (obr. 1). Produkce trombocytů je regulována hormonem trombopoetinem, který vzniká v ledvinách a v játrech. Jejich počet se u člověka pohybuje kolem 150 000 - 300 000 trombocytů/mm³ (tj. v μ l); může však kolísat (např. v závislosti na menstruačním cyklu u žen). 2/3 destiček se pohybuje v cirkulaci, 1/3 je uložena ve slezině.

Zatímco u ptáků a obojživelníků jsou trombocyty jaderné, u savců představují bezjaderné útvary. Neprobíhá v nich tedy proteosyntéza, ani se nedělí; Jejich životnost je nízká, v řádech několika dnů (8-12 dnů). **Morfologie trombocytů závisí na jejich aktivitě a stimulaci.** V klidovém stádiu se jedná o malé⁵, ploché (diskovité) útvary s hladkým povrchem. Aktivované trombocyty výrazně mění svůj tvar a vytvářejí na svém povrchu řadu výběžků.



Obr. 1. Megakaryocyt: a) Megakaryocyt (prekurzor trombocytů) v nátěru kostní dřeni. b) detail megakaryocytu (foto: HOK FN OL)

Hlavní funkcí trombocytů je aktivní účast v procesu zástavy krvácení. Této funkci jsou přizpůsobeny jednak přítomností řady **membránových receptorů pro hemokoagulační**

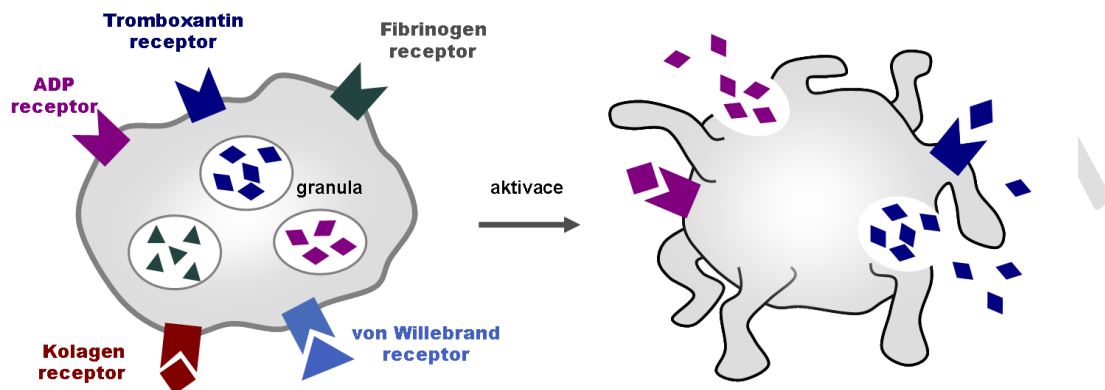
³ Plazmatický protein uvolňovaný trombocyty, megakaryocyty, endotelovými i subendotelovými buňkami

⁴ Z jednoho megakaryocytu se může odštěpit 5-10tis. destiček

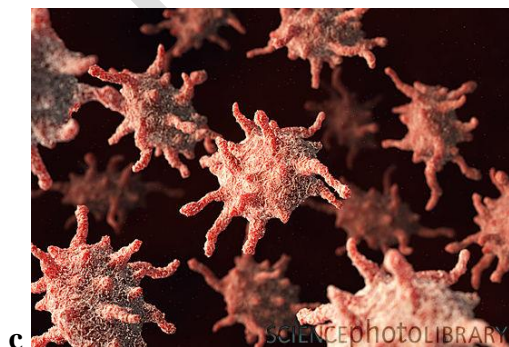
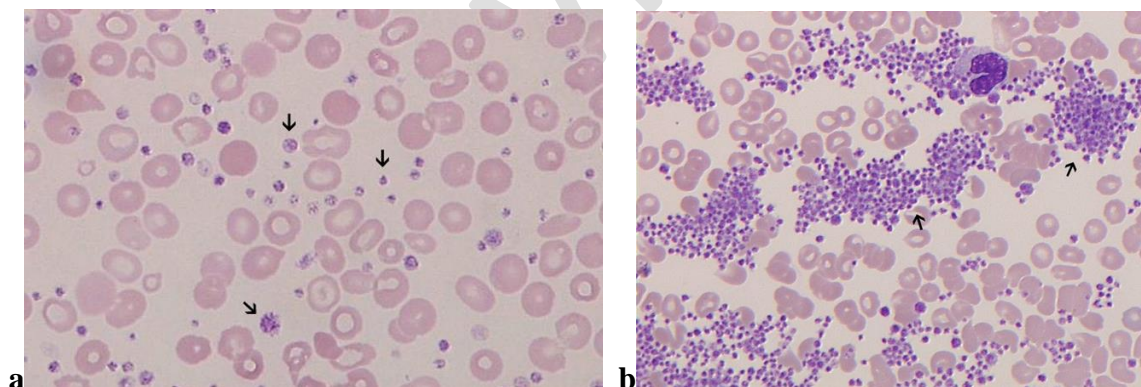
⁵ U člověka cca 2-4 μ m

faktory (např. pro kolagen, ADP, tromboxan, fibrinogen a další) a dále přítomností **několika typů granulí** v cytoplazmě (obr. 2):

- **Denzní granula** (σ , delta): Obsahují ADP, ATP, Ca^{2+} , serotonin. Výsky 3-8/trombocyt.
- **Alfa granula** (α): Obsahují směs různých proteinů např. **fibrinogen**, **vWF** (von Willebrandův faktor), **PDGF**⁶, **destičkový faktor 4** (inhibuje heparin). Výskyt 50-80/trombocyt.
- **Lambda granula** (λ): Jsou podobné lysozomům - obsahují hydrolytické enzymy a proteázy



Obr. 2. Morfologie trombocytu: Trombocyt v klidovém stádiu má tvar oválného disku s hladkými okraji. V membráně se nachází řada receptorů pro koagulační faktory. Součástí cytoplazmy je několik typů granul obsahujících autokrinní a parakrinní látky uplatňující se při hemokoagulaci a následné fázi hojení a fibrinolýzy (vlevo). Aktivovaný trombocyt: na povrchu se tvoří četné membránové výběžky a dochází k sekreci obsahu granul (vpravo)



Obr. 3: a) neaktivované trombocyty v nátěru periferní krve. b) shluky trombocytů v krvi. c) morfologie aktivovaných trombocytů. (foto HOK FN OL)

⁶ Platelet-derived Growth Factor-aktivuje proliferaci hladké svaloviny a fibroblastů

Časová posloupnost jednotlivých kroků hemostázy

Z hlediska časové posloupnosti můžeme proces zástavy krvácení rozdělit do čtyř, těsně na sebe navazujících kroků: vazokonstrikce, aktivace destiček, hemokoagulace a fibrinolýza.

1. Vazokonstrikce

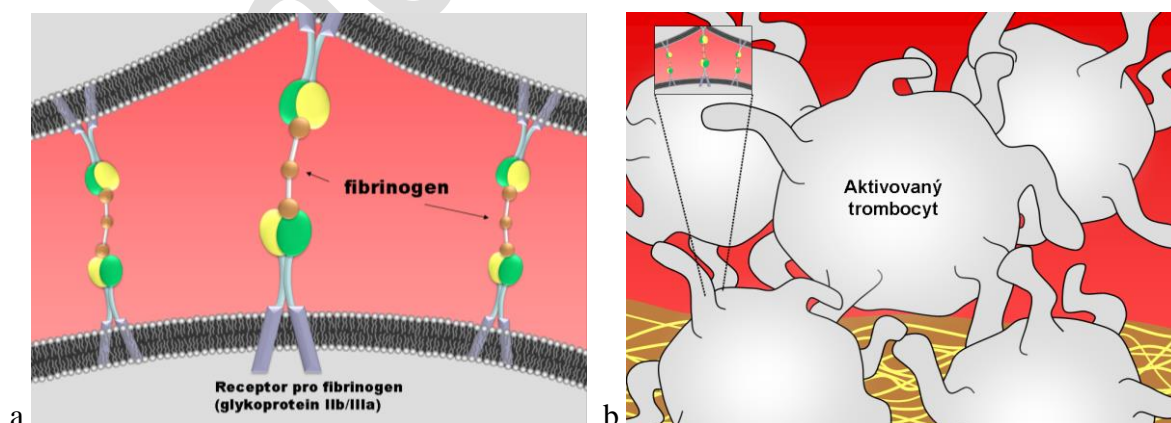
Okamžitě po poranění dochází k **vazokonstrikci** poškozené cévy což omezí krevní průtok poraněným místem a tím únik krve. Je to způsobeno jednak (1) mechanicky, tlakem vytékající krve, která se hromadí v okolní tkáni a (2) řízeným smrštěním hladké svaloviny. Při vazokonstrikci se uplatňují nervové reflexy (spouštěné aktivací rec. bolesti), adrenalin⁷, látky uvolňované z poškozené tkáně a aktivovaných trombocytů - serotonin a tromboxan A₂. Vazokonstrikce je účinnější u menších cévek; je však časově omezena. U velkých tepen není prakticky možná ani slučitelná se životem.

2. Aktivace trombocytů

Ve druhé fázi se aktivně zapojují především **krevní destičky (trombocyty)**, které představují klíčový článek také pro následující krok – hemokoagulaci krve.

Bezprostředně po poranění při kterém dojde k obnažení subendoteliální vrstvy (kolagenu) se začnou v místě poškození hromadit trombocyty. Tato tzv. **adheze destiček** je realizována prostřednictvím povrchových **receptorů pro kolagen (Ia/IIb) a von Willebrandův faktor** v membráně destiček. Aktivované destičky začnou velmi rychle měnit svůj tvar, zvětší se objem jejich cytoplazmy a z ní se na povrchu začínají vytvářet výčlipky (pseudopodia). Kontrakcí aktivovaných destiček dochází k **uvolnění destičkových granúl a sekreci látek** v nich obsažených - serotonin, ADP (adenosindifosfát), tromboxan A₂ a PAF (**Platelet activation factor**). Tyto látky aktivují další trombocyty a tím celý proces amifikují.

Následuje **agregace destiček** (spojování), které je způsobeno propojením destiček pomocí fibrinogenu vázaného na fibrinogenový receptor (GPIIb/IIIa) – **obr. 4**. Aktivátory tohoto receptoru jsou právě látky uvolněné z destiček (ADP, TXA₂) a dále adrenalin, kolagen a trombin. Z granúl cytoplazmy trombocytů se ještě uvolňují ionty Ca²⁺ uplatňující se při následné hemokoagulaci. Vytváří se tzv. **primární trombus** tvořený pouze destičkami. U kapilárních poranění nebo poranění drobných arteriol a venul je vznik destičkového trombu dostačující k zástavě krvácení.



Obr. 4. Agregace trombocytů: a) Detail vazby receptoru IIb/III s fibrinogenem. b) agregace trombocytů

⁷ Označován především v angl. literatuře jako epinefrin

3. Hemokoagulace

Při větším poranění je nutné aktivovat proces **hemokoagulace**. Jedná se o kaskádovitý systém přeměn řady tzv. koagulačních faktorů, jejímž hlavním cílem je **přeměnu rozpustného plazmatického fibrinogenu na nerozpustný fibrin** a tvorbu fibrinové sítě. To umožní vznik tzv. **definitivního** (červeného) **trombu**. Přeměna fibrinogenu na fibrin je složitý děj, který probíhá v několika po sobě jdoucích krocích; tento sled označujeme jako **hemokoagulační kaskádu**. Podmínkou spuštění koagulační kaskády je aktivace koagulačních faktorů, které se jinak vyskytují v plazmě v neaktivní formě. Proces probíhá následovně:

Z aktivovaných destiček a poškozené endotelové tkáně dochází k uvolnění spouštěčů koagulační kaskády, jejímž konečným cílem je přeměna rozpustného plazmatického fibrinogenu na fibrin (nerozpustná vláknitá molekula stabilizující krevní trombus). Podle původu spouštěčů koagulační kaskády **můžeme rozlišit tzv. vnější a vnitřní cestu** a nakonec **společnou fázi koagulace**. Prakticky jsou však tyto procesy vzájemně provázány a dílčí faktory spolu vzájemně interagují. Rozdělení na vnější, vnitřní a společnou fázi má proto význam především pro snazší pochopení celého komplikovaného procesu.

- **Vnější cesta aktivace.** Spouštěče vnější cesty pocházejí z tkáně mimo vlastní cévu. Jedná se o směs fosfolipidů a fosfoproteidů, označovaných jako **tkáňový faktor III** nebo také **tromboplastin**. Tkáňový faktor III aktivuje **faktor VII** a ten následně (za přítomnosti Ca^{2+}) aktivuje **faktor X**, který již aktivuje protrombin (faktor II).
- **Vnitřní cesta aktivace.** Je započata kontaktem **kolagenu** cév s faktorem XII. **Aktivovaný faktor XII** následně štěpí další **faktor IX**, přičemž je v tomto kroku nutná spolupráce látek kalikreinu a kininogenu. Aktivovaný faktor IX pak s pomocí **faktoru VIII** a **destičkového faktoru 3** aktivuje **faktor X**. Další fáze koagulace je již společná s vnější cestou.
- **Společná cesta.** Faktor X katalyzuje za účasti destičkových fosfolipidů, Ca^{2+} a faktoru Va přeměnu **protrombinu⁸ na trombin**. Aktivní trombin zpětně aktivuje koagulační faktory VIII, V a XIII. Trombin štěpí **fibrinogen⁹ na monomery fibrinu**, které spontánně **polymerizují** a vytvářejí **sít' fibrinových vláken**. Vazby mezi fibrinovými vlákny jsou relativně slabé, nekovalentní (aby bylo možné sít' snadno rozložit) a proto je celý komplex stabilizován faktorem XIII (fibrin stabilizující faktor). Sít' fibrinových vláken zpevňuje agregované destičky a umožňuje zachycení dalších krevních elementů jako jsou erytrocyty a leukocyty.

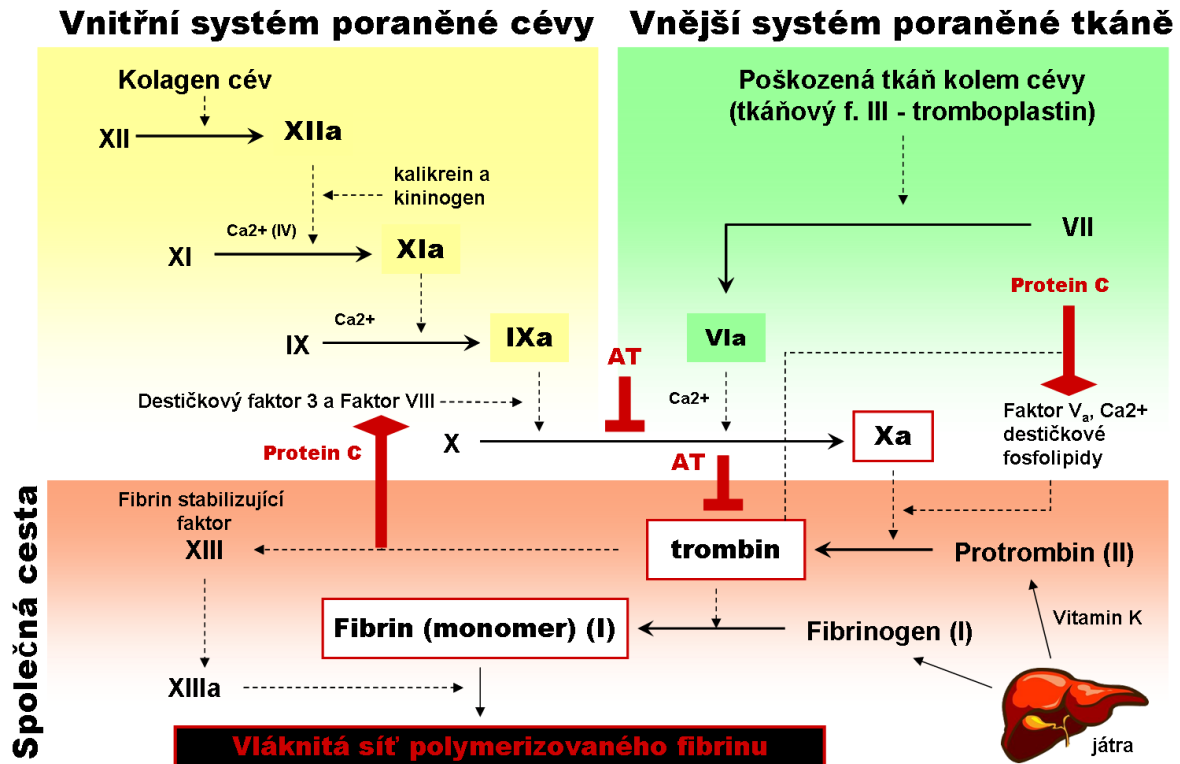
4. Fibrinolýza

Když trombus splnil svoji funkci a zastavil krvácení je postupně odstraněn. Aktivová a myozinová vlákna trombocytů se smršťují, dochází k tzv. **retrakci destiček** a tím se smršťuje také trombus. Zároveň tím dochází k uvolnění místa pro fibroblasty, myocyty a endotelové buňky, které se podílí na regeneraci poškozené tkáně. Z trombu je **vytlačováno krevní sérum**. Má stejné složení jako plazma, ale postrádá některé faktory (zejména fibrinogen), které se uplatnily při procesu hemokoagulace. Následuje rozpouštění fibrinové sítě, tzv. **fibrinolýza** pomocí enzymu plazminogenu (serinová proteáza). Neaktivní forma plazminogenu je aktivována látkami, které jsou postupně uvolňovány z poškozené tkáně. Aktivní plazmin štěpí fibrinová vlákna, ale také faktory V, VIII a XII. Hraje také významnou roli při udržování průchodnosti kapilár odstraňování drobných sraženin.

⁸ Protrombin je plazmatický protein produkovaný v játrech a kontinuálně vyplavován do krevního oběhu.

K posttranslační modifikaci protrombinu je nezbytná přítomnost vitamínu K

⁹ Protein produkovaný v játrech



Obr. 5. Schéma koagulace. Koagulační kaskáda je tvořena dvěma vzájemně propojenými systémy. Vnější systém je iniciován tkáňovým faktorem uvolňovaným z poškozené tkáně. Vnitřní systém je stimulován poškozením endotelu a obnažením kolagenu cévy. Konečným procesem koagulace je aktivace plazmatického protrombinu na trombin, který katalyzuje přeměnu rozpustného fibrinogenu na vláknitý fibrin a tím vytvoření fibrinové sítě, která spolu se zachycenými buňkami uzavře poraněnou cévu tzv. definitivním trombem. Za fyziologických podmínek brání koagulaci přirozené antikoagulanty vyskytující se v krvi: především protein C a antitrombin III (AT) – látky blokující koagulační faktory.

Kofaktory koagulace:

- **Vitamin K** – potřebný pro syntézu protrombinu (II) a fibrinogenu (I), a dalších faktorů VII (tkáňový faktor), IX a X v játrech.
 - Výskyt: hl. listová zelenina a mléčné výrobky; přirozená produkce střevních bakterií.
 - Deficit vitamínu K: zvýšená krvácivost (např. hemoragická choroba novorozenců)
 - Účinky vit. K jsou blokovány lékem Warfarinem
- **Ca²⁺** - nezbytný pro aktivaci protrombinu (II), faktoru XI, IX a tvorbu fibrinové sítě
- **von Willebrandův faktor** (produkovaný endotelovými buňkami cév a megakaryocyty) - reguluje hladinu VIII a přilnutí destiček na obnažený kolagen

Za normálních okolností (u nepoškozené cévy) je udržována rovnováha mezi prokoagulačními a antikoagulačními faktory v krvi. Tzv. **antikoagulanty** jsou látky bránící nežádoucímu vzniku trombů. Hlavními přirozenými antikoagulačními faktory jsou:

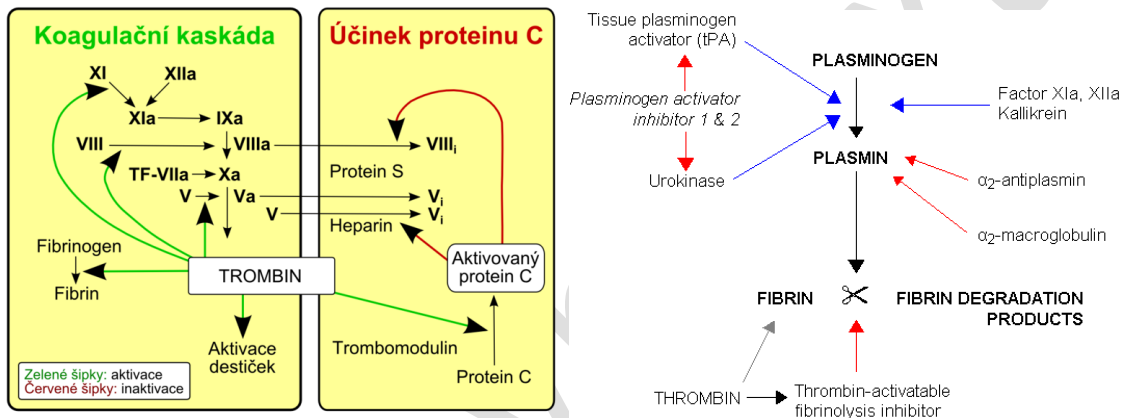
- **Protein C** – hl. fyziologický antikoagulant. Vitamin K dependentní serinová proteáza inaktivující koagulační faktory VIII a V. Protein C je aktivován trombinem a vazbou na trombomodulin
- **Antitrombin III (AT)** – glykoproteid tvořený v játrech. Představuje další významný fyziologický inhibitor koagulace. Inaktivuje trombin a řadu dalších koagulačních faktorů (serinových proteáz). Účinek antitrombinu je značně zesilován heparinem, se kterým

vytváří komplexy. Přírodní heparin (polysacharid) je u člověka produkován žírnými buňkami v místě poranění ale jeho antikoagulační funkce je v této situaci sporná.

- **Plazminogen** je udržován aktivní – nedovolí vytvoření fibrinové sítě
- **NO a PGI₂** působí vazodilatačně a současně mají antiagregační účinky na destičky (NO ↑ v destičkách cGMP a PGI₂ ↑ v destičkách cAMP)

Další látky s antikoagulačními vlastnostmi:

- **Heparin** - mukopolysacharid, přirozeně se vyskytující v granulích žírných buněk (tkáňové formy bazofilů). Funguje jako antikoagulant tím, že svojí vazbou zvyšuje aktivitu antitrombinu III. Externě se heparin používá v lékařství např. při operacích srdce, vypasu, fibrilacích síní, plicní embolii.
- Antikoagulační látky produkuje také řada krev sajících živočichů - komárů, klíšťat. Např. **hirudin** pijavic blokuje aktivitu trombinu.
- **Walfarin** – lék s antikoagulačními účinky - blokuje vitamín K
- **Aspirin** – lék s antikoagulačními účinky - blokuje tromboxanA₂



Slovníček-hemostáza (prokoagulanty, antikoagulační I.)

- **Antitrombin III (AT)** – glykoproteid tvořený v játrech. Významný fyziologický antikoagulant – blokuje trombin a další koagulační faktory. Jeho antikoagulační účinky jsou zesilovány heparinem.
- **Bradykinin** - vazodilatačně působící peptid (o 9 aminokyselinách) tvořený působením kallikreinu z kininogenu. Je degradován enzymem totožným s ACE. Látka s řadou fyziologických účinků, která se uplatňuje zejména při zánětu, edémech, a bolesti. Zvyšuje vazodilataci, propustnost kapilár, hypotenzi, stimuluje nociceptory bolesti, Je cílovým produktem kininové kaskády (čtvrtá nejdůležitější vedle koagulační, fibrinolytické a komplementové).
- **Destičkový faktor 4** – malý protein obsažený v alfa granulích trombocytu. Aktivuje koagulaci tím, že se váže na heparin a tím inhibuje jeho protisrážlivé účinky.
- **Fibrinonektin** – glykoproteid extracelulární matrix. Váže se na integrity (tj. transmembránové buněčné receptory). U obratlovců má řadu fyziologických funkcí (adheze, růst, migrace a diferenciací buněk). Při poranění se významně podílí na adhezi destiček v místě poškozené cévy a tím se uplatňuje při hemostáze a následném hojení.
- **Heparin** – mukopolysacharid, přirozeně se vyskytující v granulích žírných buněk (tkáňové formy bazofilů). Funguje jako antikoagulant tím, že svojí vazbou zvyšuje aktivitu antitrombinu III. Externě se heparin používá v lékařství např. při operacích srdce, vypasu, fibrilacích síní, plicní embolií.
- **Kalikrein** – skupina serinových proteáz. Výskyt – plasmový kalikrein (KLKB1) a tkáňové kalikreiny (KLKs). Funkce: řada fyziologických homeostatických funkcí (krevní tlak aj.)
- **Kininy** – skupina strukturně podobných polypeptidů (např. bradykinin, kalikrein). Vznikají z prekursoru kininogenu. Vyvolávají lokální vazodilataci a kontrakci hl. svaloviny
- **Plasminogen** - krevní bílkovina, která po aktivaci na **plasmin** zejm. rozpouští krevní sraženinu (rozrušuje vlákna fibrinu).
- **Plasmin** – serinová proteáza, která štěpí (rozpouští) fibrin
- **PDGF (platelet-derived grow factor)** růstový faktor uvolňovaný destičkami (ale i řadou jiných buněk). Aktivuje proliferaci především hladké svaloviny a fibroblastů – uplatnění při hojení stěn poškozené cévy. Obecně hraje významnou roli při angiogenezi (tvorbě nových cév) – negativní při novotvorbě cévního zásobení nádorů. destičkový faktor č. 4 (antagonista heparinu)
- **Protein C** - hl. fyziologický antikoagulant. Vitamin K dependentní serinová proteáza inaktivující koagulační faktory VIII a V. Protein C je aktivován trombinem a vazbou na trombomodulin
- **Serotonin** - výskyt v trombocytech (ovlivňuje srážení), GI traktu a nervovém systému (mediátor-mimo jiné v limbickém systému-vliv na nálady, deprese,). Působí vazokonstrikčně na hl. svalstvo
- **Trombomodulin** – protein s antikoagulační aktivitou, vyskytující se v membráně neaktivovaného endotelu. Váže trombin, který následně aktivuje peptid C, čímž dochází k inhibici koagulačních faktorů V a VIII.
- **Tromboxan A2** – derivát kys. arachidonové. Tvoří se v aktivovaných trombocytech a má prokoagulační vliv.
- **Vitamin K** – vitamín potřebný k syntéze protrombinu a fibrinogenu v játrech a dalších koagulačních faktorů. Je obsažen hl. v listové zelenině a mléce. Nedostatek vit. K může být příčinou zvýšeného krvácení.
- **Von Willebrandův faktor** (vWF) je plazmatický glykoproteid, který je obsažen v α -granulích trombocytů, dále je syntetizován megakaryocyty, buňkami endotelu (uložen v organelách zvaných Weibelova-Paladeho tělíska) a buňkami subendoteliální pojivové tkáni odkud je následně uvolňován do krevní plazmy. vWF má řadu vazebných míst např. pro trombocyty (gpIb a další receptory) a kolagen (při porušení endotelu). V krvi také fyziologicky váže inaktivní koagulační faktor VIII (který je účinkem trombinu uvolňován). Deficit nebo dysfunkce VWF (von Willebrandova nemoc) způsobuje krvácivost.
- **Zymogen** – neaktivní forma enzymu (proenzym)

Poruchy srážlivosti krve

U faktorů, ovlivňujících koagulaci nacházíme řadu vrozených i získaných anomálií, které **narušují rovnováhu mezi koagulačními i antikoagulačními faktory**. Jedná se jak o poruchy koncentrace nebo funkce jednoho či více faktorů. V souvislosti se srážením krve můžeme vymezit dvě základní formy anomálií:

1. **Krvácivost**, tj. snížená schopnost srážení krve (hemofilie, von Willebrandova choroba) – dědičná onemocnění
2. **Trombofilie** tj. zvýšené riziko tvorby krevních sraženin, tzv. trombů – vrozená nebo získaná onemocnění

1. Krvácivé stavy

Jedná se o zvýšené riziko krvácení způsobené:

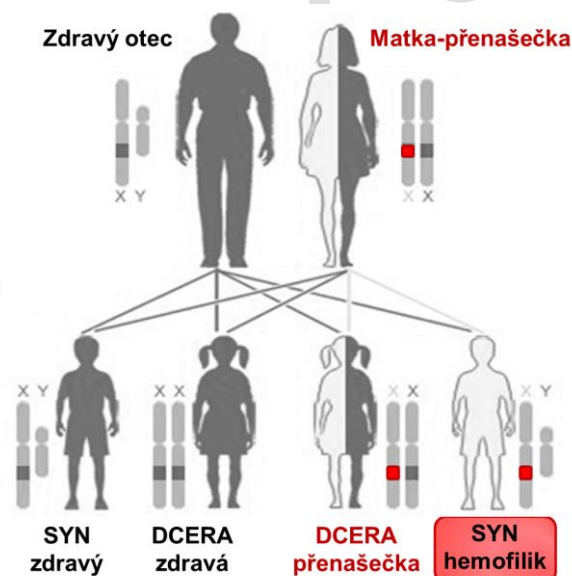
- nedostatkem nebo dysfunkcí některého koagulačního faktoru. Zahrnujeme se jak změny v počtu nebo funkci trombocytů, tak změny ve faktorech koagulační kaskády, popř. poškození funkce endotelu cév. Nedostatečnost jednoho nebo více koagulačních faktorů označujeme jako tzv. **koagulopatie**.
- převažující aktivita inhibitorů koagulace nebo fibrinolytického systému

1.1. Hemofilie

Jedná se o krvácivé stavy, charakterizované deficitem určitých koagulačních faktorů. Jde o **recesivně dědičné** onemocnění¹⁰, **vázané na chromozom X**. Proto obvykle postihuje jen muže (kromě velice raritních případů např. dcera hemofilika a přenašečky). Ženy jsou v heterozygotní konfiguraci jen přenašečky bez symptomů. Všechny dcery hemofilika jsou přenašečky, ale jeho synové onemocnění nemají ani nepřenášejí.

- **Hemofilie A** – deficit koagulačního faktoru VII; výskyt onemocnění hemofilie A 1/10 000 nově narozených dětí
- **Hemofilie B** - deficit koagulačního faktoru IX; výskyt 1/60 000 u nově narozených dětí

Obě onemocnění jsou si geneticky, biologicky a klinické podobné – dochází ke spontánnímu krvácení (často do kloubů). Při poraněních vznikají rozsáhlé hematomy. Hlavním cílem terapie je prevence krvácení a dostatečná intravenózní substituce chybějících koagulačních faktorů.



Obr. 6: Hemofilie

Mutovaný gen leží na pohlavním chromozomu X. Pokud je nositelem mutace muž, je vždy hemofilik. Pokud je nositelkou žena, pak v heterozygotní kombinaci je jen přenašečkou (nemoc se neprojevuje). Hemofilie u ženy se projeví jen v případě homozygota v mutovaném genu (upraveno podle

<http://www.wikiskripta.eu/index.php/Hemofilie>
17.8.2013)

¹⁰ slavní hemofilikové: britská královna Viktorie, ruský cesarevič Alexej Nikolajevič

1.2. Von Willebrandova choroba¹¹

Nejčastější dědičné krvácivé onemocnění (prevalence kolem 1/1000 obyvatel). Příčinou je deficit plazmatického glykoproteinu – von Willebrandova faktoru, který fyziologicky zajišťuje adhezi krevních destiček na místa cévního poškození a současně stabilizuje plazmatickou hladinu koagulačního faktoru VIII v cirkulaci. Projevem jsou mírné až středně těžké krvácivé projevy s lokalizací do sliznic a menoragie (silné menstruační krvácení). Léčba většinou není nutná, důležité je počítat s větší krvácivostí při operacích (příp. faktor podat před zákrokem injekčně).

1.3. Trombocytopenie

Fyziologické hodnoty trombocytů se pohybují 15- 30 x 10⁹/L. Stav, kdy dojde k poklesu počtu trombocytů pod 10 x 10⁹/L, již zpravidla označujeme jako tzv. **trombocytopenii**. Může vzniknout z následujících příčin:

- Nedostatkem vitamínu B (hl. B₉) – účast na hemopoéze
- Selháním jater (produkují trombopoetin, který stimuluje trombopoézu v kostní dřeni)
- Virová nebo bakteriální infekce
- Leukémie, popř. jiná nádorová onemocnění zasahující krvetvorné orgány
- Autoimunitním onemocněním - ničení trombocytů vlastními protilátkami
- Většími ztrátami krve.

Jako tzv. **trombocytopenii** označujeme onemocnění (zpravidla dědičná), kdy je narušena některá z funkcí trombocytů (např. adheze, agregace aj.)

1.4. Koagulopatie při hypovitaminóze K

V tucích rozpustný vitamín K se vyskytuje hl. v listové zelenině a mléce; vzniká také činností střevní mikroflóry. Vit. K je nutný pro syntézu řady koagulačních faktorů v játrech¹² (protrombinu, fibrinogenu, faktoru VII, IX, X, proteinu C). S hypovitaminózou se setkáváme např. při poruchách funkce jater.

U novorozenců a kojenců se vyskytuje tzv. **hemoragická choroba novorozenců a kojenců** způsobená nedostatkem vitamínu K. Ten totiž prochází špatně placentou a tvorba mikroorganismy ve střevě je u novorozenců nedostatečná. Projevuje se krvácením do sliznic a GI traktu. Proto se cca do 3 měsíců podává kojencům vitamín K perorálně.

2. Trombofilní (hypekoagulační) stavy

Jedná se o **vrozené** nebo **získané** poruchy hemostázy, spojené se zvýšeným výskytem nebo **rizikem trombózy, tj. krevní sraženiny**. Sraženina omezuje v postižené cévě tok krve a tím dochází k ischemii tkáně vyživované příslušnou cévou. K trombóze dochází při dysfunkci jedné nebo více složek definovaných jako tzv. Virchowovův trojúhelník: Cévní endotel, proudění krve a stav trombocytů vč. koagulačních faktorů.

2.1. Dysfunkce cévního endotelu

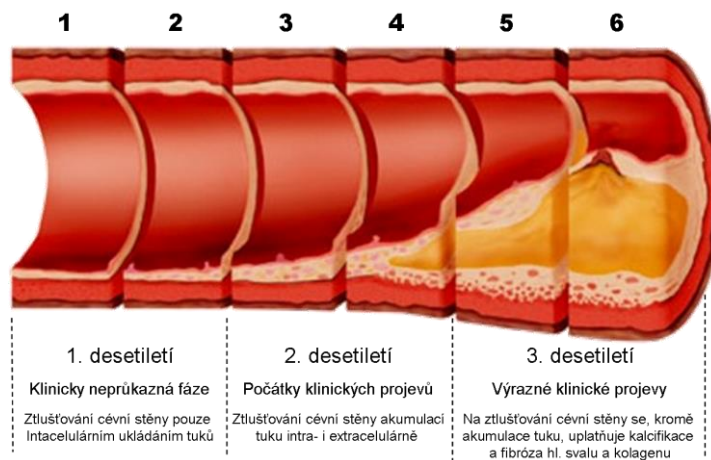
K poškození celistvosti endotelu může dojít zánětem a ukládáním tuků ve stěně cév - **ateroskleróza**.

Ateroskleróza je považována za komplexní zánětlivý proces cévního endotelu, jehož průběh je zásadně ovlivněn nadbytkem plazmatických lipidů a cholesterolu. Při tomto procesu je do poškozené cévní stěny ukládán cholesterol (z LDL) a další lipidy, čímž dochází k postupnému zužování průsvitu cévy (obr. 1x11). Zánětem narušená stěna cévy zvyšuje také

¹¹ Název podle finského lékaře Erika von Willebranda, který poprvé nemoc v roce 1924 popsal

¹² Vit. K je kofaktorem enzymu potřebného k syntéze jednotlivých koagulačních faktorů

pravděpodobnost vzniku krevní sraženiny. Ta se může podílet na ucpaní cévy nebo se může uvolnit do oběhu a omezit průchodnost cévy na jiném místě těla. Pokud se jedná o životně důležitý orgán (srdce, mozek, plíce), může to mít velmi vážné, život ohrožující důsledky.



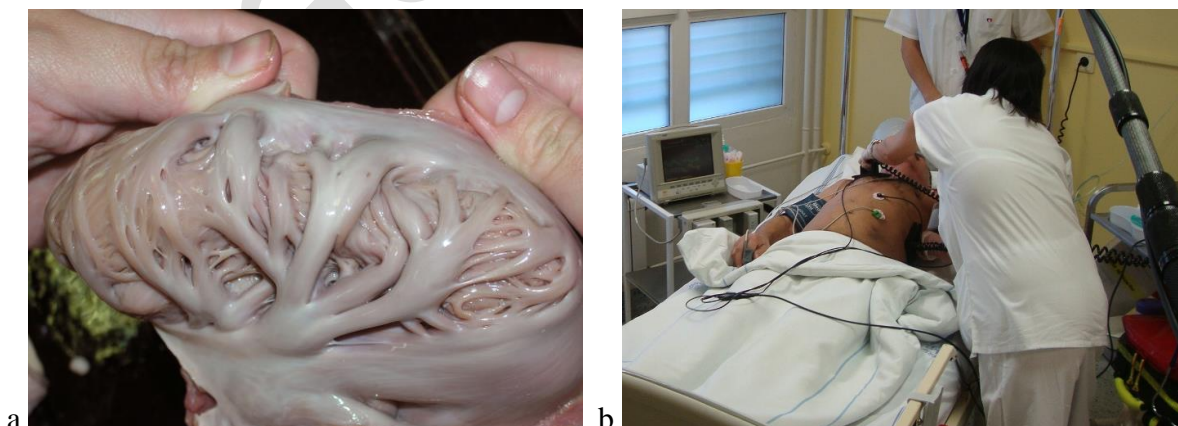
Obr. 7 Časový vývoj aterosklerózy

1-histologicky zdravá tkáň. 2-počátek intracelulárního ukládání tuků. 3-počátek extracelulární akumulace tuků. 4-formování tukového plátu z extracelulárních tuků. 5-fibróza a kalcifikace tkáně. 6-porušení endotelu, obnažení kolagenu, vznik trombu. (Zdroj: www.zbynekmlcoch.cz, upraveno autory „brunt“)

2.2. Plynulost proudění krve

Plynulé proudění krve je důležitým faktorem proti tvorbě nežádoucích trombů. Se zpomalením proudění krve se setkáváme při zhoršeném žilním návratu krve hl. u dolních končetin. To je způsobeno ztrátou pružnosti žilních stěn, poškození žilních chlopní a vzniku rozšíření – tzv. **varixy** (křečové žíly). Následkem zpomalení cirkulace může být tzv. hluboká žilní trombóza. Stav lze částečně kompenzovat aplikací kompresních punčoch.

Dalším případem narušení plynulé hemodynamiky může být **fibrilace síní**. Při fibrilacích nedochází k pravidelné síňové kontrakci, krev síněmi protéká pomaleji a částečně se může zastavovat v záhybech členité stěny síní, kde koaguluje. Při obnovení kontrakcí síní se pak může krevní sraženina uvolnit a po průchodu komorou ucpat některou z tepen (**obr. 8**). Tuto skutečnost je třeba mít na paměti při tzv. **kardioverzi**. Jedná se léčebný zákrok, kdy je u pacienta se srdeční arytmií proveden v narkóze elektrický výboj. Zároku vždy předchází ultrazvuk cíní (v případě výskytu trombu se kardioverze neprovádí nebo až po rozpuštění tr.) Fyziologická cirkulace krve může být narušena také např. dlouhodobou nehybností dolních končetin při dlouhých letech.



Obr. 8: Srdeční síň a trombóza.

a) Členitý povrch vnitřku srdeční síně. Při zpomalení nebo zástavě proudění krve (např. při srdečním selhání nebo fibrilaci síní) se mohou v záhybech svalových snopečků vytvářet krevní sraženiny. B) tzv. kardioverze, tj. zákrok při kterém je pacientovi v narkóze proveden elektrický výboj ve snaze odstranit srdeční arytmií. (foto I. Fellnerová, I. interní klinika-kardiokirurgická FN OL)

2.3. Trombocyty a koagulační faktory

Narušením rovnováhy mezi koagulačními a antikoagulačními faktory v krvi může dojít k tzv. **trombofilním stavům**, při kterých se zvyšuje riziko vzniku trombu. Příčiny mohou být jak vrozené, tak získané.

- K **vrozeným příčinám** patří především **deficit přirozených antikoagulantů** antitrombinu a proteinu C. Další příčinou může být **Leidenská mutace**. Jedná se o autosomálně dominantní bodovou mutaci¹³ genu pro koagulační faktor V. Ten následkem mutace *získává rezistenci k proteinu C* - přirozenému antikoagulantu. Leidenská mutace se vyskytuje přibližně u 5% evropské populace. U heterozygotů je riziko vzniku trombózy zvýšeno 5-10x; u homozygotů dokonce 80-100x.
- K **vnějším příčinám** trombofilních stavů patří např. **hormonální estrogenní antikoncepce**. Přesný mechanismus účinku závisí na konkrétním složení antikoncepčních přípravků. Nejčastěji ale *zvyšuje rezistenci k proteinu C*, popř. dochází k potlačení aktivity *dalších přirozených antikoagulantů* a naopak jsou nadměrně *aktivovány koagulační faktory*. Trombofilní rizika estrogenní antikoncepce se zvyšuje v kombinaci s dalšími faktory např. již zmíněnou Leidenskou mutací nebo kouřením. **Kouření** patří k dalším faktorům, zvyšujícím riziko aktivace strážení krve. U kuřáků byla prokázána zvýšená hladina fibrinogenu, faktoru XIII (fibrin stabilizující faktor) a inhibitoru plazminogenu, zodpovědného za fibrinolýzu¹⁴.

SLOVNÍK:

- **Hemoragie** – krvácení
- **Kardioverze** – léčebný zákrok, při kterém pacient v narkóze dostává elektrický výboj za účelem odstranění srdeční arytmie a znovunastolení fyziologického (sinusového rytmu)
- **Koagulopatie** – deficit koagulačních faktorů
- **Menoragie** – krvácení při menstruaci
- **Petechie** – drobné podlitinky, krvácení
- **Prevalence** – četnost výskytu
- **Profylaxe** – léčba?
- **-penie** – přípona označující nedostatek něčeho, např. erytrocytů (trombocytopenie)
- **-patie** – přípona označující dysfunkci některého faktoru nebo struktury, např. koagulopatie označuje dysfunkci některých koagulačních faktorů
- **Varix** - žilní rozšířenina, vzniklá oslabením žilní stěny v důsledku dlouhodobého zhoršení žilního návratu (přetěžování nadměrným množstvím krve). Vznikají hl. v dolních končetinách a označujeme je také jako „křečové žíly“.

¹³ Mutace představuje záměnu nukleotidu guaninu za adenin a tím dochází k substituci AMK argininu za glutamin

¹⁴ Victor F. Tapson "The Role of Smoking in Coagulation and Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", Proceedings of the American Thoracic Society, Vol. 2, SYMPOSIUM: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A DISORDER OF THE CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY SYSTEMS (2005), pp. 71-77.

Literatura:

http://cs.wikipedia.org/wiki/Sr%C3%A1%C5%BElivost_krve#Poruchy_sr.C3.A1.C5.BEen.C3.AD_krve (20.5. 13)

<http://cs.medixa.org/nemoci/srazeni-krve> (17.8.2013)

<http://www.nechcikazy.cz/slovník/diseminovana-intravaskularni-koagulace> (17.8.2013)

http://cs.wikipedia.org/wiki/Diseminovan%C3%A1_intravaskul%C3%A1rn%C3%AD_koagulopatie (4.6.2013)

<http://cs.medixa.org/nemoci/srazeni-krve> 18.8.2013

Klener et al. 2011: Vnitřní lékařství, 4.vydání, Galén, Praha.

SLOVNÍK:

- Hemoragie - krvácení
- Koagulopatie – deficit koagulačních faktorů
- Menoragie – krvácení při menstruaci
- Petechie – drobné podlitinky, krvácení
- Prevalence – četnost výskytu
- Profylaxe – léčba?