

Klinická biochemie II

Pathobiochemie krve

Krev

- Krevní plasma
- Korpuskulární elementy
 - Erytrocyty
 - Leukocyty
 - Trombocyty

Biochemie erytrocytů

- Ne buněčné jádro, mitochondrie
- Přesycený roztok Hb
- Metabolismus RBC → metabolismus sacharidů
- Glykolysa → ATP
 - Buněčná struktura
 - Aktivní transport (Na^+ výměnou za K^+)
- Enzymy pentosového cyklu → NADPH → GSH → lipidy membrány, -SH skupiny, redukce metHb

Erytropoesa

- Stárnutí RBC
 - 110-130 dní
 - Enzymy sacharidového metabolismu
 - Limitující je hexokinasa
 - ATP pod 20 % normy → transportní pochody → Na^+ do buňky, K^+ ven → kulovitý tvar → fagocytosa ve slezině

Regulace erythropoesy

- Erythropoetin
 - Peptidový hormon
 - Ledviny (játra)
 - Vylučován, když $\downarrow pO_2 \rightarrow$ v KD $\uparrow$ erythropoesa
 - Rychlejší diferenciací kmenových buněk se vzrůstající syntézou DNA, RNA a hemu
- Stimulace také T_3 , glukokortikoidy, STH, testosteron

Hospodaření železem

- Asi 3/4 v Hb
- Játra, RES, střevní mukosa → ferritin, hemosiderin
→ vazba ve formě gelu hydroxidu železitého
- Menší frakce vázaná na transferrin

Resorpce železa

- Redukce na Fe^{2+}
- Ovlivněno gastroferrinem
- Střevní mukosa → KO → transferrin → KD → basofilní erytroblasty (specifický R pro transferrin) → syntéza hemu nebo ukládání (ferritin; při vyšší nabídce → hemosiderin)

Syntéza globinu

- 4 jednotky, 2 identické

HbA ₁	$\alpha_2\beta_2$	98 %	
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	1,0-1,5 %	
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	~0,5 %	80 % při narození
Gower I	ϵ_4		10.-12. týden života
Gower II	$\alpha_2\epsilon_2$		10.-12. týden života



Syntéza globinu

- Peptidové řetězce homologní → rozdíly v sekvenci AA nepatrné
- Modifikace již syntetizovaných hemoglobinů:
 - $A_{1C} \rightarrow$ glukosa
 - $A_3 \rightarrow$ glutathion
- Regulace biosyntézy ?
- Tvorba peptidových řetězců, syntéza hemu a příjem železa v souladu
 - $\uparrow$ hem a Fe $\rightarrow$ stimulace syntézy globinu
 - Prekurzory RBC s jádry: příjem Fe $\rightarrow$ indukce δ -ALA-synthasy $\rightarrow$ hem $\rightarrow$ stimulace syntézy globinu

Methemoglobin

- *Methemoglobinreduktasa*
- GSH

Anemie

- ↓ RBC nebo koncentrace hemoglobinu
- ↓ erytropoesa
- ↓ syntéza Hb
- ↑ odbourávání RBC

Anemie

- Anemie způsobená poruchou erythropoesy
 - Perniciosní, hyperchromní, megaloblastická
 - Nedostatek B₁₂, folátu
 - Toxického původu, Ab, ozářením
- Anemie způsobená sníženou syntézou Hb
 - Z nedostatku Fe: sideroachrestická
 - Nedostatečná resorpce Fe
 - Poruchy syntézy hemu
 - Porucha syntézy TRF



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Anemie

- Hemolytické anemie
 - Sferocytární hemolytická anemie
 - Enzymopenická hemolytická anemie
 - Hemoglobinopatie
 - Srpkovitá anemie
 - α -thalasemie, β -thalasemie
- Porušení membrány
- Enzymové poruchy
- Patologické hemoglobiny (HbS)
- Chybějící nebo snížená syntéza řetězců (α , resp. β)

Anemie způsobené poruchami erythropoesy

- Hyperchromní megaloblastická anemie
 - Perniciosní anemie (morbus Biermen)
 - Nedostatek B₁₂
 - Anemie z nedostatku folátu
 - Folát i B₁₂: účast na biosyntéze purinů → DNA → množení buněk
 - Folát: nedostatek v potravě, malabsorpční syndrom
 - B₁₂: spíše porucha resorpce → nedostatek „vnitřního“ faktoru (intrinsic factor)
 - Ab proti „vnitřnímu“ faktoru



Anemie způsobené poruchami erytropoesy

- Hyperchromní megaloblastická anemie
 - Atrofická gastritida
 - Ab proti proteinům žaludeční sliznice
 - Porucha zrání prekursorových buněk RBC
 - V KD atypické buňky – megaloblasty
 - V periferní krvi téměř žádné retikulocyty
 - RBC velké → megalocyty



Anemie způsobené poruchami erythropoesy

- Hyperchromní megaloblastická anemie
 - Porucha tvorby buňky, ale Hb v normě → hyperchromní anemie
 - Poruchy také granulopoesy → granulocyty se zvýšeným počtem segmentů, velká tyčkovitá jádra
 - Poruchy trombopoesy
 - Parenterální podávání B₁₂

Anemie způsobené poruchami erytropoesy

- Aplastická anemie
 - Značně snížená erytropoesa
 - Porucha proliferace kmenových buněk
 - Toxiny, ozáření, Ab

Anemie způsobené sníženou syntézou hemoglobinu

- Hypochromní anemie
- Poruchy ve struktuře Hb (hemoglobinpatie)
 - Ne hypochromní anemie, ale zkrácení životnosti RBC
- β -thalasemie
 - Hypochromní anemie, snížená syntéza Hb → porušeno zužitkování železa



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Anemie způsobené sníženou syntézou hemoglobinu

- Anemie z nedostatku železa
 - Porucha resorpce Fe ze střeva
 - Průjmy, malabsorpce, resekce žaludku, tenkého střeva
 - Achlorhydrie a neatrofická gastritis → nedostatek Fe → ↓sekrece gastroferrinu (důležitý pro resorpci Fe)
 - Spotřeba zásobního Fe → ↓ v krvi → kompenzačně ↑TRF
 - Lehká, téměř normochromní anemie
 - Dlouhotrvající nedostatek → hypochromní, mikrocytární anemie

Anemie způsobené sníženou syntézou hemoglobinu

- Anemie z nedostatku železa
 - Regulace:
 - $\downarrow \text{Fe} \rightarrow \uparrow \text{TRF}$
 - Nedostatek $\text{O}_2 \rightarrow$ stimulace erytropoesy v KD $\rightarrow$ prekurzory s málo Hb nebo obsahují protoporfyrin



Anemie způsobené sníženou syntézou hemoglobinu

- Sideroachrestická anemie
 - Porucha zužitkování Fe
 - $\uparrow\text{Fe} \rightarrow$ málo vázáno na TRF
 - V KD siderocyty
 - Prekurzory RBC fluoreskují (porfyriny)

Anemie způsobené sníženou syntézou hemoglobinu

- Sideroachrestická anemie
 - Hypochromní anemie:
 - Dědičná sideroachrestická anemie
 - Porucha syntézy protoporfyrinu
 - URO-III a C-III zmnoženy
 - Nedostatek *uroporfyrinogendekarboxylasy*
 - Nedostatek *δ-ALA-dehydratasy*



Anemie způsobené sníženou syntézou hemoglobinu

- Sideroachrestická anemie
 - Hypochromní anemie:
 - Sideroachrestická anemie citlivá na PL
 - Porucha syntézy δ -ALA
 - Vysoké dávky PL → normalizace
 - Pozměněný apoprotein
 - Refrakterní sideroachrestická anemie
 - Získaná porucha ve využití Fe
 - V RBC a prekurzorech ↑ protoporfyrin
 - V KD buňky obsahující hemosiderin



Anemie způsobené sníženou syntézou hemoglobinu

- Hereditární atranferrinemie
 - Porucha syntézy TRF
 - Přenos Fe nedostatečný
 - Nedostatečný příjem Fe erytroblasty (0 interakce s R) → syntéza Hb narušena
 - Hypochromní anemie s nízkou hladinou Fe v krvi
 - „target cells“ v KO
 - Hemosiderosa (játra, slezina, ...)

Hemolytická anemie

- Zvýšené odbourávání RBC
- Poruchy enzymů
 - Enzymopenická hemolytická anemie
- Porucha syntézy Hb
 - Hemoglobinpatie



Hemolytická anemie

- Symptomy:
 - ↑ retikulocyty (↑ erytropoesa)
 - V KD ↑ erytroblasty a normoblasty
 - ↑ BIL
 - ↑ urobilinogen, urobilin (moč), sterkobilin (stolice)
 - Často ↑ Fe
 - ↑ LD (I a II)
 - Hb → haptoglobin → ↓
 - Volný Hb jen při těžkých hemolýzách

Hemolytická anemie

- Sferocytární hemolytická anemie (sferocytosa)
 - Ne bikonkávní, ale kulovitý tvar → porucha membrány →
↓osmotická resistance → kratší životnost
 - AD
 - Mutací postiženy membránové proteiny → změna náboje →
změna elasticity → ↑ permeabilita pro K^+ a Na^+
 - Hemolýza v atakách



Enzymové poruchy erytrocytů

- Glykolýza a pentosový cyklus
- Pentosový cyklus → metabolismus GSH
- Porucha metabolismu nukleotidů
 - ↓ aktivita ATPasy
- Klinický obraz:
 - Spontánní nebo exogenně vyvolaná nesferocytární anemie
 - Osmotická a mechanická resistance v normě



Enzymové poruchy erytrocytů

- Pentosový cyklus
 - NADPH → **GSH** (GR)
 - metHb → Hb
 - -SH skupiny
 - Denaturace Hb
 - Exogenní noxy:
 - Léky: sulfonamidy, antimalarika, deriváty 8-aminochinolinu
 - Potraviny: boby – semena leguminos
 - Hemolytické krize (↓ GSH)
 - Vydělení denaturovaného Hb → Heinzova tělíska

Enzymové poruchy erytrocytů

- Nedostatek *glukosa-6-fosfátdehydrogenasy*
 - Nejčastější enzymové anomálie u člověka
 - Postiženo asi 100 milionů lidí
 - Známo více než 100 různých variant
 - Dědičný přenos neúplný dominantní
 - Gen lokalizovaný na chromosomu X
 - Jistá evoluční výhoda
 - RBC resistantnější proti plasmodiím
 - Exogenní noxy zvyrazňují klinické příznaky
 - Favismus: odvození od pojídání jistých bobů



Enzymové poruchy erytrocytů

- Další poruchy v metabolismu GSH
 - Nedostatek *glutathionsynthetasy*
 - Nedostatek *glutathionperoxidasy*



Enzymové poruchy erytrocytů

- Anaerobní glykolysa
 - Jediný metabolický pochod poskytující ATP
 - ATP:
 - Zachování struktury
 - Aktivní transportní pochody
 - Biosyntéza
 - Enzymové poruchy jen částečné
 - Zkrácení životnosti RBC se symptomy hemolýzy

Enzymové poruchy erytrocytů

- Poruchy *hexokinasy*
 - AR
 - Několik variant
 - U některých hereditární panmyelopatie
 - Na úrovni kmenových buněk
 - Anemie
 - Leukopenie
 - Trombocytopenie

Enzymové poruchy erytrocytů

- Nedostatek *hexosafosfátisomerasy*
 - AR
 - Nestabilita enzymového proteinu
 - Obejití přes PC → hemolýza na nízkém stupni



Enzymové poruchy erytrocytů

- Nedostatek fosfofruktokinasy
 - Glykogenosa, typ VII
 - V RBC aktivita ↓ asi jen na polovinu → nepatrná hemolýza
 - V RBC kromě „normální“ *fruktokinasy* ještě isoenzym → není zatížen poruchou

Enzymové poruchy erytrocytů

- Nedostatek *triosafosfátisomerasy*
 - AR
 - K dispozici jen polovina trios → produkce ATP s „čistým“ výtěžkem při anaerobní glykolyse neprobíhá
 - Částečná kompenzace PC → glyceraldehyd-3-fosfát
 - Hemolysa nízkého stupně



Enzymové poruchy erytrocytů

- Nedostatek fosfoglycerátkinasy
 - Mutace na X chromosomu
 - Výrazný nedostatek ATP → těžké hemolýzy s poruchami CNS

Enzymové poruchy erytrocytů

- Nedostatek fosfoglycerátmutasy
 - Nedostatek 2,3-bisfosfoglycerátu → ↑ afinita Hb pro kyslík
 - Heinzova tělíška a mesobilifuscinurie
 - Tmavá moč → produkty degradace BIL ???

Enzymové poruchy erytrocytů

- Nedostatek *pyruvátkinasy*
 - Nejčastěji geneticky zatížen
 - Změna afinity, allosterické aktivovatelnosti nebo termostability
 - Lehké až těžké hemolytické anemie
 - Anisocytosa, poikilocytosa, polychromie
 - Často zvětšena slezina



Enzymové poruchy erytrocytů

- Poruchy v metabolismu nukleotidů
 - Nedostatek *adenylátkinasy*
 - Nedostatek membránové *ATPasy*
 - Nedostatek *pyrimidin-5'-nukleotidnukleosidasy*
 - AR

Hemoglobinpatie

- Dědičné poruchy biosyntézy globinu
- Bodová mutace v strukturním genu → záměna AA
- Mutace, kde se řetězce nevytvoří v dostatečném množství nebo vůbec

Hemoglobinpatie

- Bodové mutace
 - Více než 100 typů
 - Mnohé neškodné, náhodně objevené
 - Výměnou AA:
 - Pozměněno vázání kyslíku (Bohrův efekt)
 - Pozměněn pufrovací účinek
 - Pozměněna rozpustnost Hb
 - Zkrácení životnosti RBC, hemolytická anemie



HbS

HbC

HbM_{Boston}

Hb_{Saskatoon}

Hb Barts γ_4

Hb H

$\alpha_2\beta_2$ ^{6Glu→Val}

$\alpha_2\beta_2$ ^{6Glu→Lys}

α_2 ^{58His→Tyr} β_2

$\alpha_2\beta_2$ ^{63His→Tyr}

β_4

srpkovitá anemie

lehká hemolytická anemie

tvorba methemoglobinu

tvorba hemoglobinu

při thalasemii α

při thalasemii α



Hemoglobinpatie

- Bodové mutace
 - Existence prokázána ELFO
 - Změna v náboji: neutrální AA → AA s nábojem
 - HbM: ↑ tvorba metHb (nelze redukovat metHb-reduktasou)
 - His zbytek → interakce s hemovým železem
 - V homozygotním stavu letální
 - Heterozygoti: nahnědlá cyanosa

Hemoglobinpatie

- Srpkovitá anemie
 - $\alpha_2\beta_2^{6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}}$
 - HbS o 2 negativní náboje méně
 - HbS bez navázaného O_2 má menší rozpustnost → uvnitř RBC se vylučuje jako polopevný gel → srpkovitý tvar → slezina → fagocytovány
 - Acidosa, infarkty orgánů
 - Těžká hemolýza
 - Kompenzace: ↑ produkce Hb bez řetězců β (HbA₂, HbF) → lehká hemolýza
 - Heterozygoti → malárie (40 % černochů)



Hemoglobinpatie

- Thalasemie
 - Buď ne α nebo β
 - Genetická příčina ?
 - Mutace regulátorového genu, mutace v oblasti promotoru nebo mutace či delece vedoucí k přerušení syntézy řetězce

Hemoglobinpatie

- Thalasemie α
 - Všechny fyziologické Hb obsahují řetězce α → homozygotní forma letální
 - Heterozygoti hlavně HbA, krom toho Hb Barts a HbH (β_4)



Hemoglobinpatie

- Thalasemie β
 - Ani v homozygotní formě není letální
 - Nepřítomnost HbA₁, kompenzováno $\rightarrow \uparrow$ syntéza řetězců γ - a δ - za tvorby HbA₂ a HbF
 - Při narození se porucha neprojevuje $\rightarrow$ HbF



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Hemoglobinpatie

- Thalasemie

- Klinický obraz:

- Thalasemie major

- Homozygoti s poruchou syntézy řetězců β → výrazná anemie, RBC deformovány (target cells) → osmoticky resistantnější, ale $\uparrow$ odbourávání ve slezině

- Thalasemie minor

- Heterozygoti → lehká hemolýza

Leukocyty



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Trombocyty, srážení krve, fibrinolysa

- Srážení krve:
 - Buněčné elementy (T)
 - Plasmatické faktory
- Tromby
 - Nutno rozpustit → systém fibrinolysy
- Oba systémy společné rysy → kaskáda reakcí



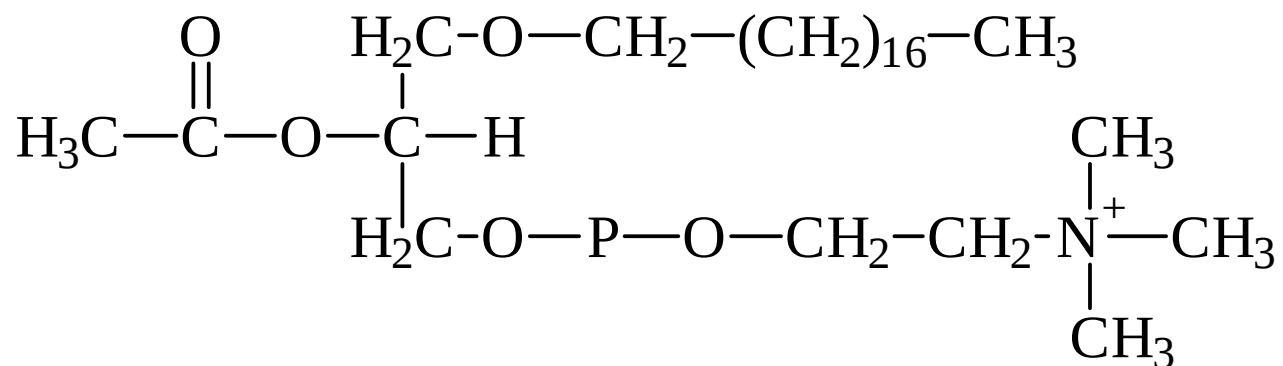
Trombocyty

- Vznik: zaškrčení z megakaryocytů
- Bezjaderné, polysomy, mitochondrie, granula
- Adhesivita
- Améboidní pohyblivost: pseudopodie, retrakce
- Tvorba agregátů
- Tvorba destičkových faktorů



Trombocyty

- Poranění → aktivace T kontaktem s kolagenem, typ I + specifické PL → agregace → uvolňují ATP, ADP, serotonin
- Thromboxany z T stimulují agregaci
- Prostacykliny inhibují



Trombocyty

- Energetický metabolismus
 - Aerobní metabolismus glukosy
 - Mnoho ATP
 - Vysoký obsah glykogenu
 - Proteosyntéza: bezjaderné, ale zbytky RNA → syntéza kontraktilního proteinu thrombosteninu



Plasmatický systém srážení krve

- Převedení rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou sraženinu fibrin
- 4 fáze:
 - Pre-fáze: tvorba aktivátoru prothrombinu
 - Fáze I: prothrombin → thrombin
 - Fáze II: fibrinogen → fibrinová síťovina (thrombin, F XIII)
 - Fáze III: retrakce sraženiny
 - ???

Plasmatický systém srážení krve

- Více jak 15 faktorů
- Kolují v neaktivní formě → aktivace (a)
- 2 různé aktivační cesty
 - Endogenní, intravaskulární (intrinsic system)
 - Jen faktory krevní plasmy a krevních buněk
 - Exogenní, extravaskulární (extrinsic system)
 - Aktivace enzymů uvolňující se z poraněné tkáně
 - Obě aktivační cesty se nakonec setkávají

F I	fibrinogen	β -globulin	játra
F II	prothrombin	α_1 -globulin	játra, K
F III	tkáňový thromboplastin		buňky tkání
F IV	Ca^{2+}		
F V	proakcelerin	β -globulin	játra
F VII	prokonvertin	α -globulin	játra, K
F VIII	antihemofilní globulin A	β -globulin	slezina, RES
F IX	antihemofilní globulin B	α_1 -globulin	játra, K
F X	Stuartův-Prowerův faktor	α_1 -globulin	RES

F XI	Prekurzor plasmatického thromboplastinu	γ -globulin	RES
F XII	Hagemannův faktor	β -globulin	RES
F XIII	faktor stabilizující fibrin	β -globulin	játra
	prekallikrein	β -globulin	
	kininogen	α -globulin	
	fibronektin	β -globulin	
inhibitory	antithrombin III	α_1 -globulin	játra
	α_2 -makroglobulin	α_2 -globulin	játra
	α_1 -antitrypsin	α_1 -globulin	játra

Plasmatický systém srážení krve

- Intravaskulární systém
 - Aktivace F XII
 - Kontakt s kolagenem → konformační změna → možnost štěpení kallikreinem → XIIa
 - XIIa (proteinasa):
 - mění prekallikrein → kallikrein (pozitivní zpětná vazba)
 - XI → XIa
 - Pak kaskáda reakcí
 - Kallikrein:
 - nejdůležitější aktivátor plasminogenu (fibrinolysa)
 - Aktivuje systém komplementu
 - Uvolňuje z kininogenu bradykinin → ↓TK v místě, bolest

Plasmatický systém srážení krve

- Extravaskulární systém
 - Uvádí se do chodu uvolněním F III z poraněných buněk
 - 3 stupně k aktivaci prothrombinu → rychlejší
 - Význam: snížení krevních ztrát při poraněních, resp. krvácení do tkání



Plasmatický systém srážení krve

- Přeměna fibrinogenu na fibrinovou síť
 - Prothrombin → odštěpuje z fibrinogenu peptidy → monomery fibrinu → asociace vedlejšími valencemi → polymerní provazce → síťovina působením F XIII
 - F XIII
 - Transamidasa
 - -NH_2 Lys + amidové skupiny Gln → amidová vazba (-NH_3)

Plasmatický systém srážení krve

- **Biochemie aktivace faktorů**

- Proenzym → enzym omezenou proteolysou
- Aktivované faktory: proteiny (Ser)

- **Úloha vápníku a PL**

- PL z T z buněk poraněných tkání → lipidová vrstva → adherence faktorů krevního srážení (za přispění Ca^{2+})
- Komplexy s Ca^{2+} → (II, VII, IX, X) → nutnost zbytky karboxyglutamové kyseliny (K)
- Antagonisté K:
 - Dikumaroly (antikoagulační)



Plasmatický systém srážení krve

- **Regulace krevní srážlivosti**
 - Aktivací značné zesílení účinku
 - Intravasální až $1:10^6$ → masivní smrtelné srážení krve → nutné fyziologické inhibitory (antithrombin III, α_2 -makroglobulin)
 - Tvorba komplexu thrombin-antithrombin III podporován působením heparinu
 - Heparin:
 - Glykosaminoglykan
 - Mnoho negativních nábojů
 - Tvorba jakési matrice

Plasmatický systém srážení krve

- Fibrinolysa

- Principiálně jako srážení krve
- Thrombin: centrální enzym krevního srážení
- Plasmin: centrální enzym fibrinolysy
- 2 fáze:
 - Fáze I: aktivace plasminogenu na plasmin
 - Fáze II: hydrolytické štěpení fibrinu



Plasmatický systém srážení krve

- Fibrinolysa

- Fáze I

- Aktivace: štěpení jisté peptidové vazby → Val novou C-AA, Pro novou N-AA
 - Oba štěpy spojeny –S-S- můstkem
 - 2 cesty:
 - Přímo → za katalýzy aktivátorů tělu vlastních (specifita pro Arg-Val; *urokinasa*)
 - Nepřímo: z proaktivátoru aktivátor (plasminogen → plasmin)
 - » Streptokinasa → s plasminogenem komplex → plasmin
 - Fibrinolysy aktivována farmaky: heparin, kyselina salicylová, kyselina nikotinová, anabolické steroidy



Plasmatický systém srážení krve

- Fibrinolysa

- Fáze II

- Plasmin → endopeptidasa s relativně širokou specifitou
 - Štěpí fibrin na štěpné produkty
 - Působí i na fibrinogen a některé faktory krevního srážení



Plasmatický systém srážení krve

- **Vzájemné ovlivnění srážení a fibrinolysy**
 - Homeostasa
 - 3 mechanismy:
 - Překrývající se substrátová specifita proteinas
 - Inhibitory působící na oba systémy
 - Inhibice zúčastněných enzymů produkty jejich reakcí

Plasmatický systém srážení krve

- **Vzájemné ovlivnění srážení a fibrinolysy**
 - Proteinasy:
 - Plasmin
 - Široká specifita
 - Štěpí také fibrinogen, V a VIII → inhibice vzniku nových trombů
 - Thrombin
 - Fibrinogen → fibrin
 - Proteolysa utvořeného fibrinu

Plasmatický systém srážení krve

- **Vzájemné ovlivnění srážení a fibrinolysy**
 - Inhibitory
 - Antithrombin III a α_2 -makroglobulin: inhibitory thrombinu i plasminu
 - Inhibice produktem
 - Thrombinu fibrinem

Pathobiochemie trombocytů

- Krvácení:
 - Abnormální počet
 - Porucha funkce
 - Porucha plasmatického systému srážení
 - Změny cévních stěn
- Nejčastěji trombocytárně podmíněné krvácivé stavy



Pathobiochemie trombocytů

- Trombopenie
 - $\downarrow$ T pod $30 \cdot 10^9/l$
 - Snížená novotvorba nebo zvýšené odbourávání
 - Imunitní reakce
- Trombocytopatie
 - Porucha funkce
 - Glanzmannova-Nägeliho trombasthenie
 - AR, porucha agregace
 - Syndrom Willebrandův-Jürgensův
 - AD, komplexní porucha, poruchy v agregaci, adhesivitě, postiženy cévní funkce, nedostatek F VIII
 - Von Willebrandův faktor

Trombózy

- Častější než krvácivé stavy
- Intravitální venosní nebo arteriální tvorba krevní sraženiny
- Embolie
- Tvorba trombu:
 - Zpomalení nebo stáza KO
 - Změna cévního endotelu (adhese, aktivace T)
 - Zvýšená srážecí schopnost
- Terapie:
 - Streptokinasa
 - Antagonisté vitamínu K

Poruchy krevní srážlivosti (koagulopatie)

- Vrozené nebo získané
- Primární hemostasa → tvorba bílého trombocytového trombu → nenarušena
- Chybějící tvorba červeného (srážecího) trombu



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Poruchy krevní srážlivosti (koagulopatie)

- Vrozené koagulopatie
 - Mutace určitého genu → úplná nepřítomnost nebo ↓ syntéza nebo syntéza atypického faktoru
 - Terapie:
 - Substituce chybějícího faktoru
 - Podání frakce plasmatických proteinů obohacených příslušným faktorem



Poruchy krevní srážlivosti (koagulopatie)

- Vrozené koagulopatie
 - Hemofilie A (klasická), hemofilie B (Christmas), hemofilie C (nedostatek PTA), Hagemanova porucha, ...



Poruchy fibrinolysy

- Porucha tvorby plasminu
 - Nedostatek plasminogenu
 - Nedostatek aktivátorů
- Hyperfibrinolysy
 - Nepůsobí obvyklé inhibitory (antiplasminy)
 - Při onemocnění nebo operacích orgánů bohatých na aktivátory fibrinolytického systému (prostata, plíce, pankreas)



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky