

# Физиологија на коагулација

Насл. Доц. Весна Дурнев

Предавање за специјализанти

25.03.2020

# Хемостаза

- Обезбедува флуидност на крвта
- Мора да коагулира за одредено време
  - Брзо
  - Локализирано
  - Реверзибилно

Тромбоза .... Несоодветна коагулација

Фибриноген → Фибрин

↑  
Тромбин

Природен хепарин со улога за  
инактивација на тромбинот

**Тромбоза**



**Анти-  
тромботичен  
механизам**



Тромбомодулин

Фибринолиза

Кога се врзува за тромбин

Деградација на фибрин

1. Го Активира протеин Ц
2. Ги инактивира коагулантните фактори

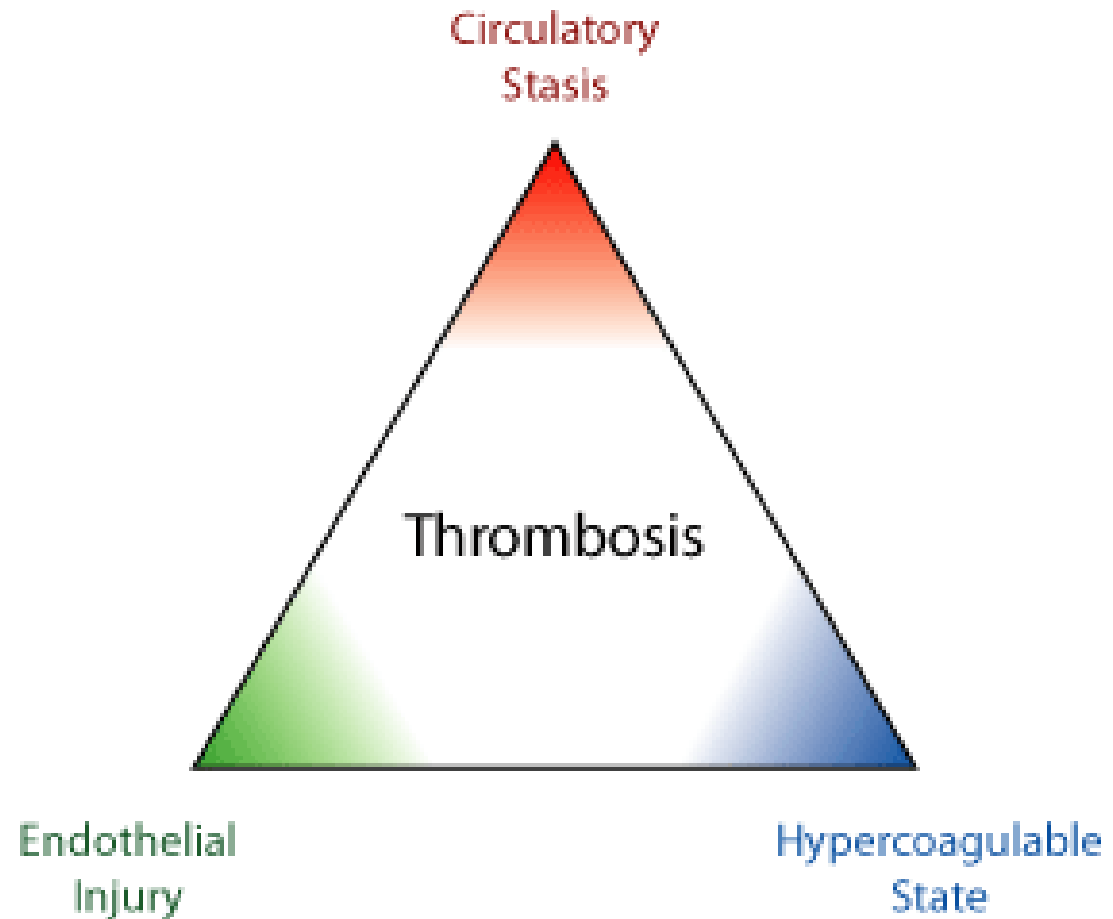
Плазмин (Плазминоген)

tPA

# Коагулација или тромбоза

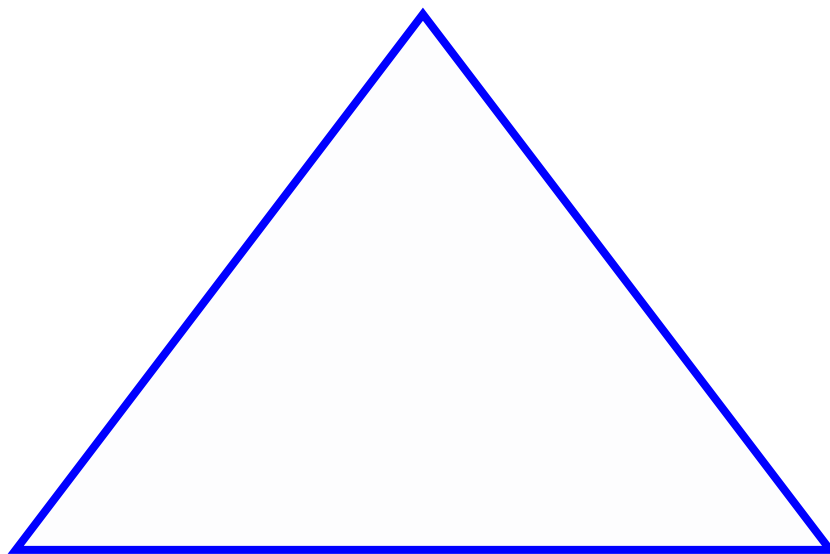


Rudolph Virchow



# Компоненти на хемостаза

**Коагулациони  
протеини**



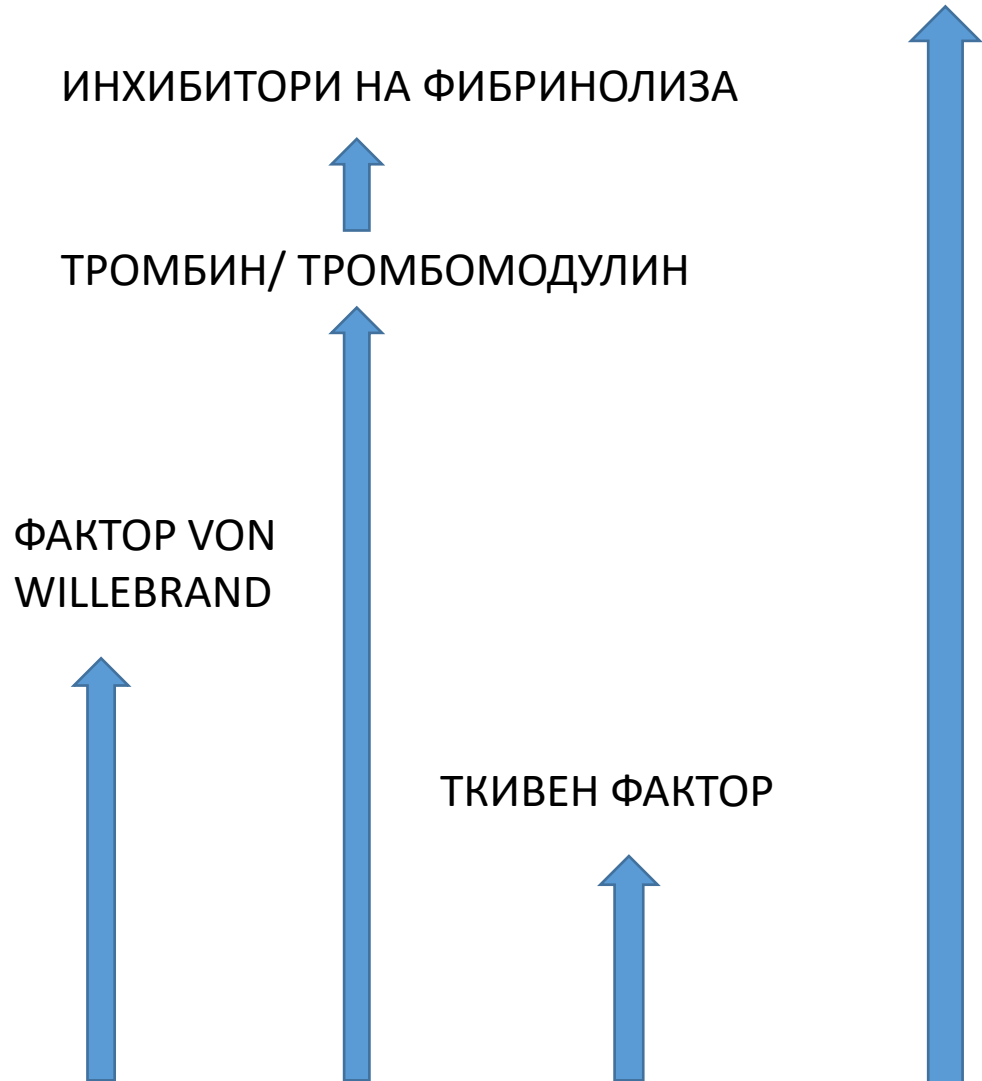
**Ендотелиум**

**Тромбоцити**

ЕНДОТЕЛИУМ

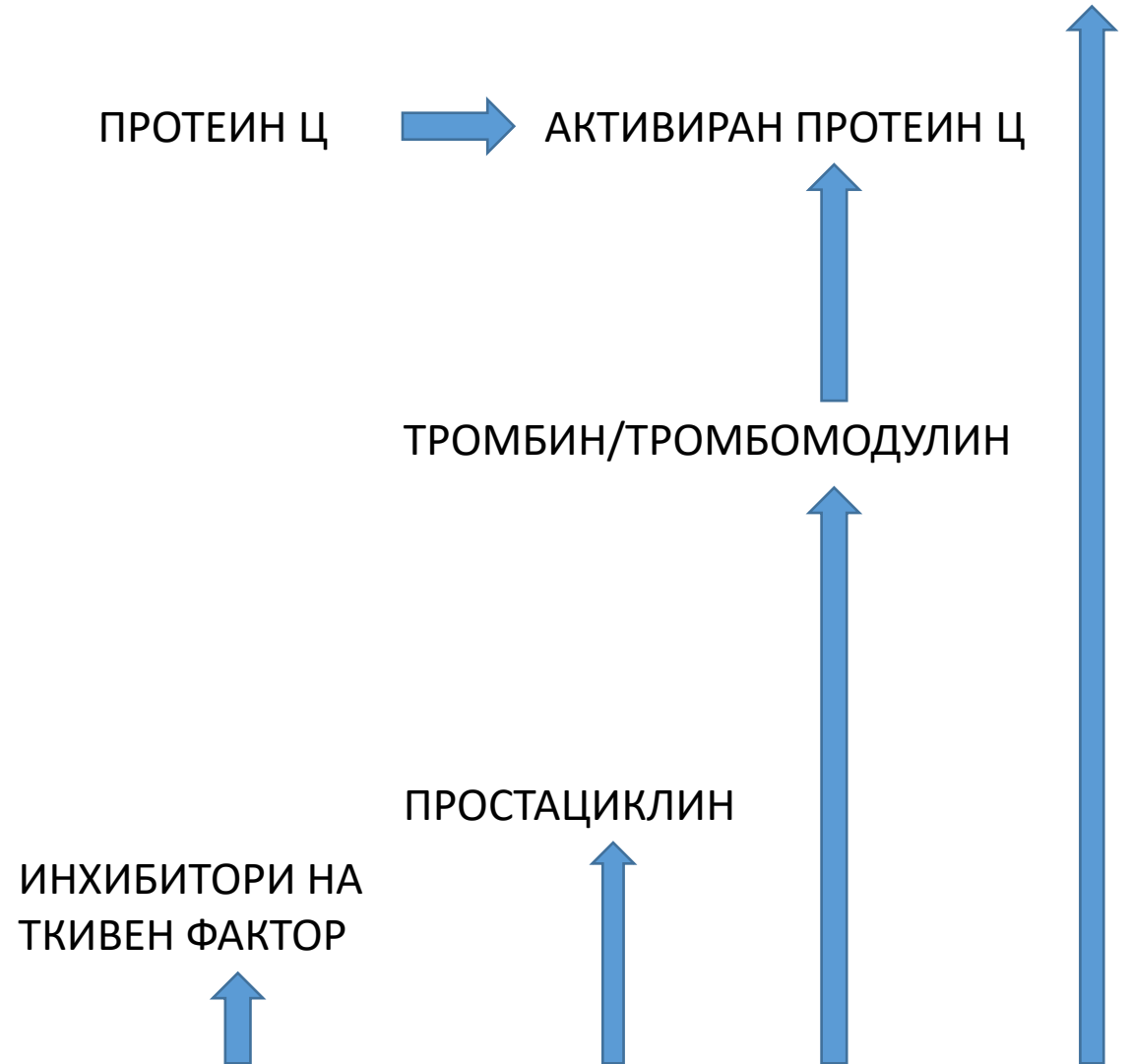
# ПРОКОАГУЛАНТ

## ИНХИБИТОРИ НА ПЛАЗМИНОГЕН АКТИВА



# АНТИКОАГУЛАНТ

## ПЛАЗМИНОГЕН АКТИВАТОРИ



# Прокоагулантната улога на оштетен ендотелиум

- **Ендотелот кога е оштетен синтетизира ткивен фактор**
  - Ткивен фактор од макрофаги
  - Ткивниот фактор врзан за VII а е главен активатор на надворешниот пат на коагулацијата
- **Главно место за синтеза и складирање на vWF**
  - Зголемена адхезија на тромбоцити
  - Главен протеин носач за Фактор VIII
- **Инхибиција на фибринолиза**
  - Тромбин активирани инхибитор на фибринолиза
  - Инхибитор на плазминоген активатор



# Тромбоцити

- Анеуклеирани суб-клеточни фрагменти
- Произлегуваат од мегакариоцитите во коскената срцевина
- Нормален број: 200-400 илјади/  $\mu$ л
- Поседуваат површински рецептори
- Се активираат при контакт со екстраклеточниот матрикс
- Агрегација до формирање на тромбоцитен чеп
- Стабилизација со формирање на фибрински коагулум

# Тромбоцити

- Контакт со колаген
- Едематозни со формирање псевдоподи
- Контракtilни протеини
- Ослободување на ромбоцитни гранули
- Зголемена адхезија
- Адхезија за колаген и vWF
- АДП и продукција на тромбоксан
- Каскада на случувања кои водат до формирање тромбоцитен чеп

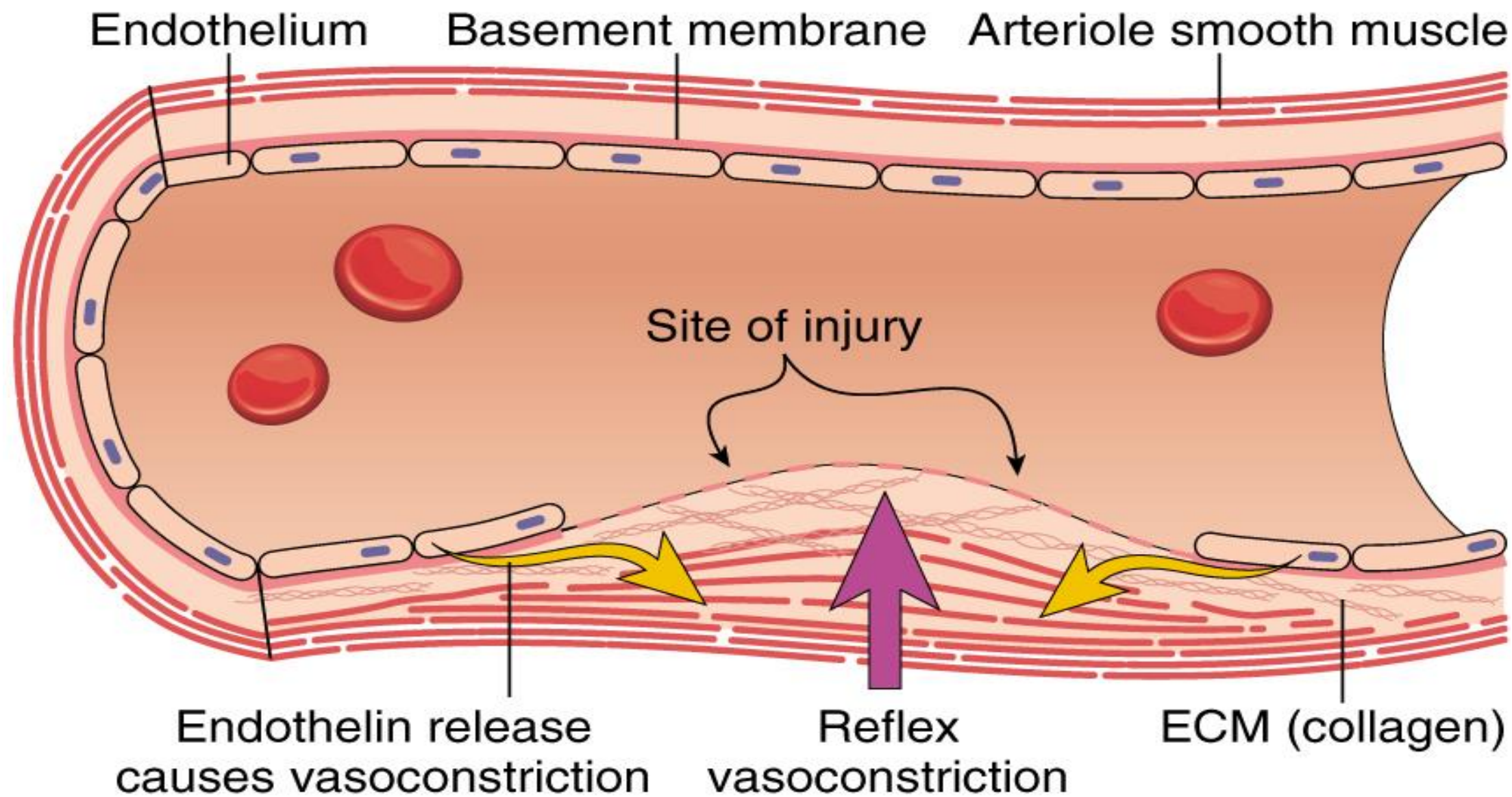
# Анти-тромбоцитни агенси

- Инхибиција на COX посредувана синтеза на тромбоксан:  
аспирин
- АДП рецептор инхибиција: Клопидогрел
- Инхибиција на тромбоцитна фофодиестераза:  
Дипиридамол

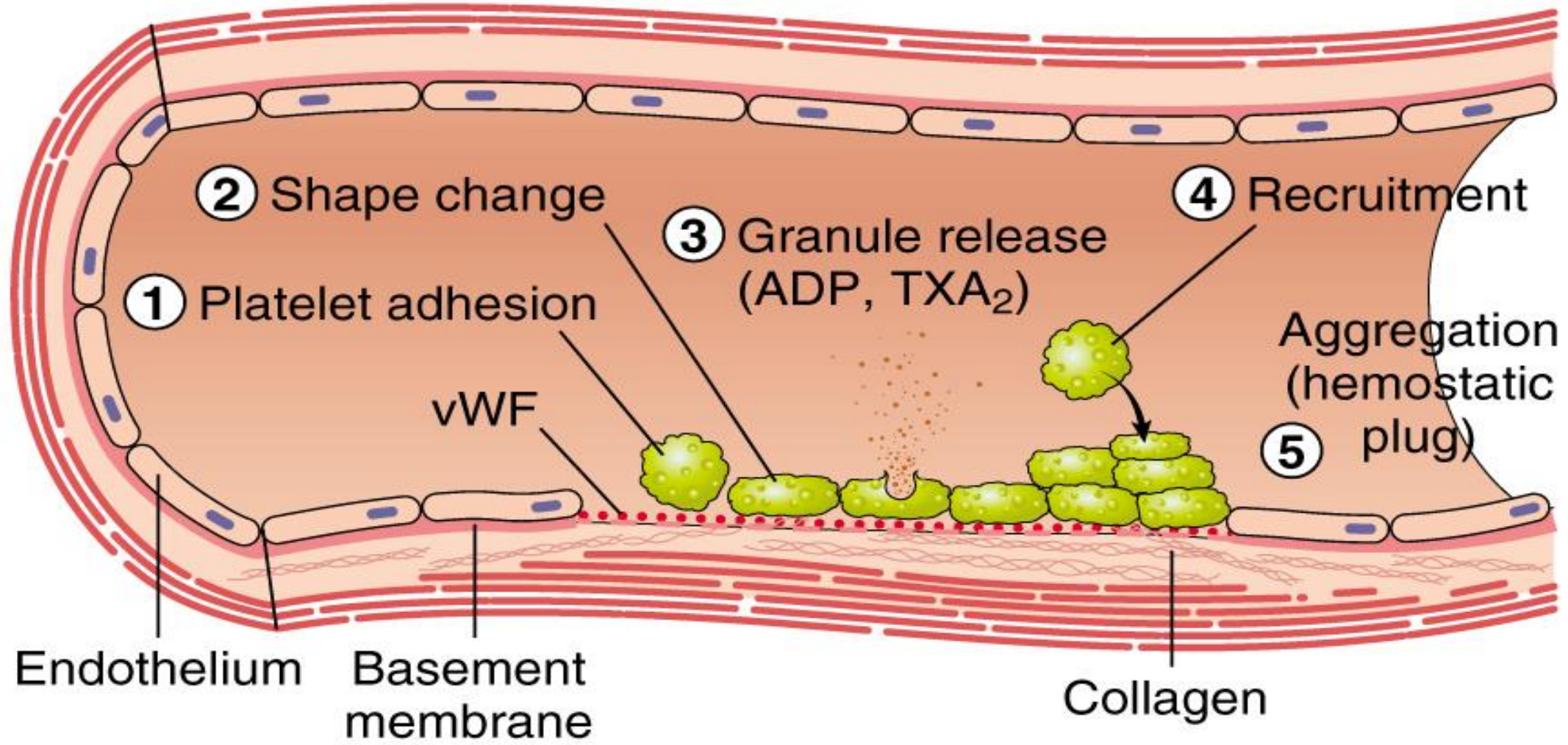
# Хемостаза

- Примарна
  - Вазоконстрикција
  - Формирање на тромбоцитен чеп
  
- Секундарна
  - Коагулација
  - Организација на коагулум

# A. VASOCONSTRICTION



## B. PRIMARY HEMOSTASIS



Секундарна хемостаза  
и  
коагулациони протеини

Секундарна хемостаза  
и  
Коагулациони протеини



**ФИБРИНОГЕН**



**ФИБРИН**

**ТРОМБИН**

**ФИБРИНОГЕН**



**ФИБРИН**

**ФАКТОР II  
ПРОДУКЦИЈА ВО ХЕПАР  
ВИТ К ЗАВИЗНА ПОСТТРАНСЛАЦИОНА  
МОДИФИКАЦИЈА**

**ПРОТРОМБИН**



Ха

Va



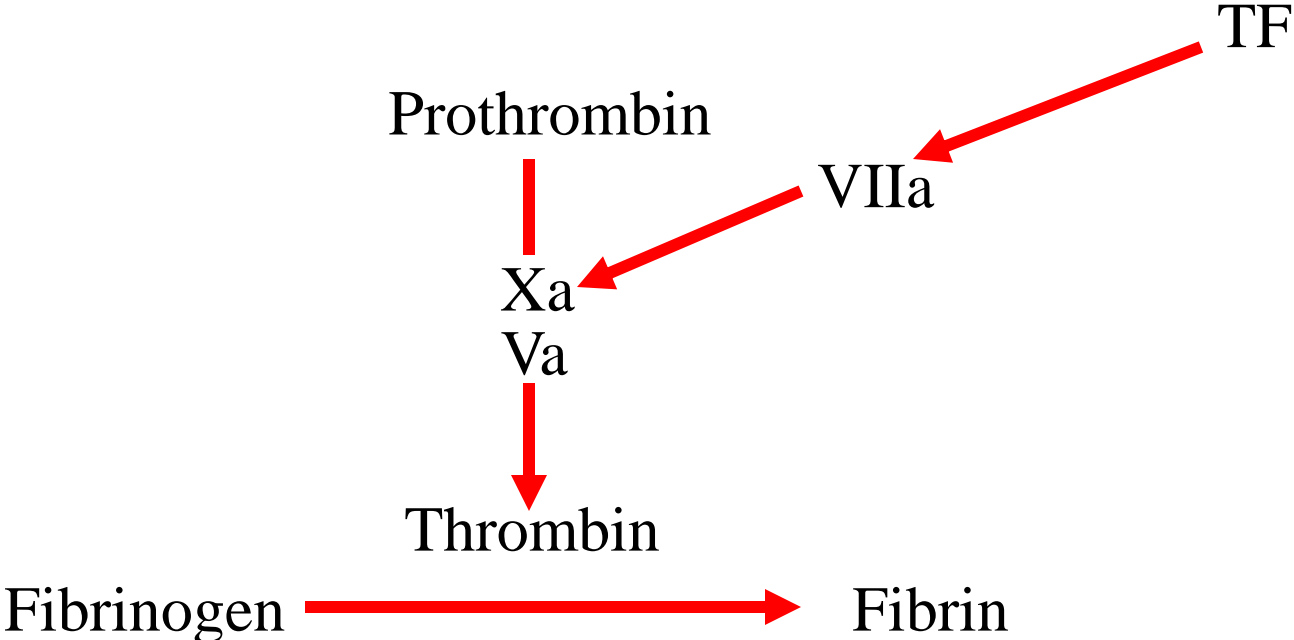
**ТРОМБИН**

**ФИБРИНОГЕН**



**ФИБРИН**

Extrinsic Pathway



Intrinsic pathway

XIIa



XIa



IXa

VIIIa

Prothrombin

Xa

Va



Thrombin

Fibrinogen



Fibrin

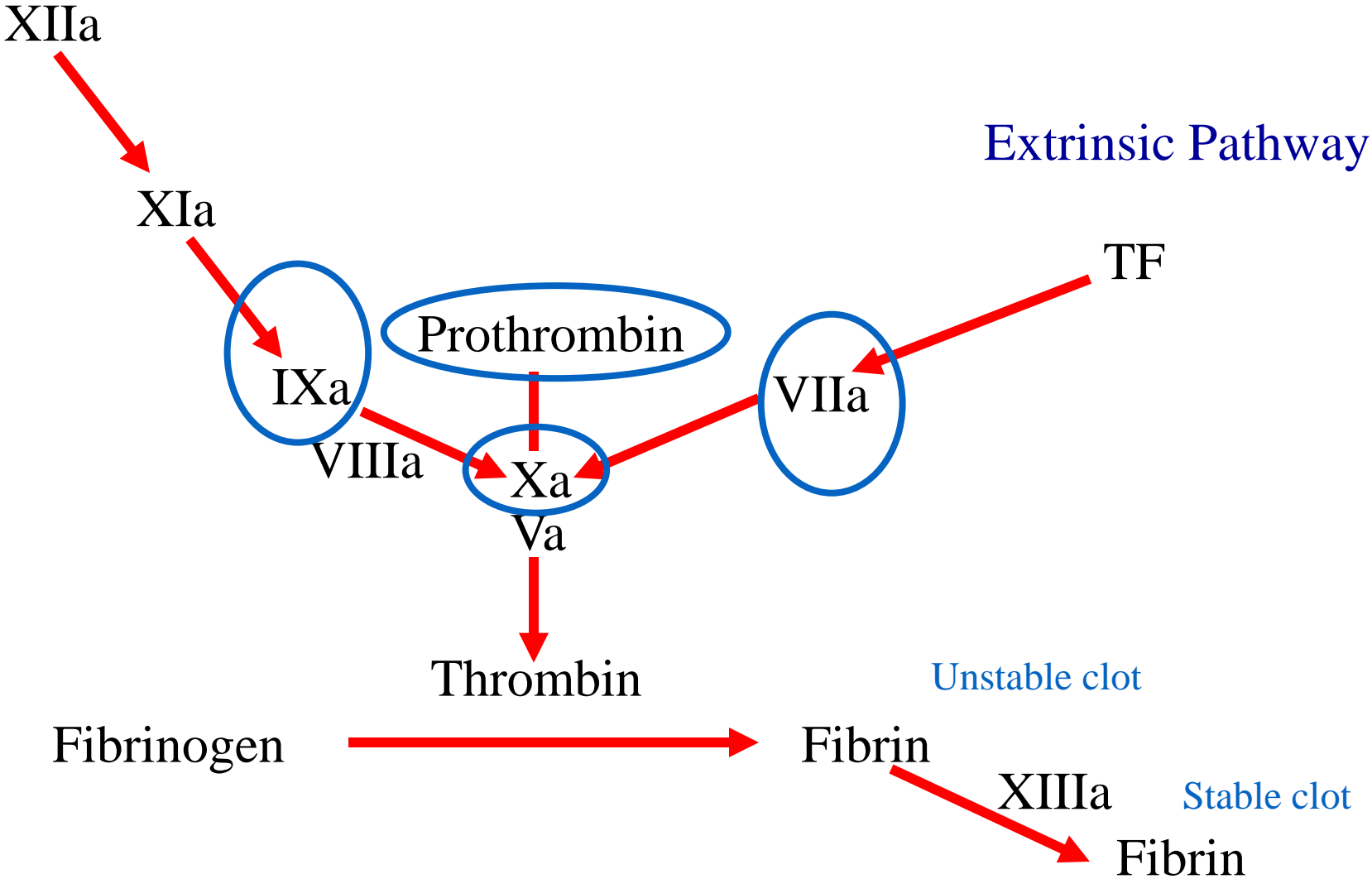
Extrinsic Pathway

TF

VIIa



Intrinsic pathway

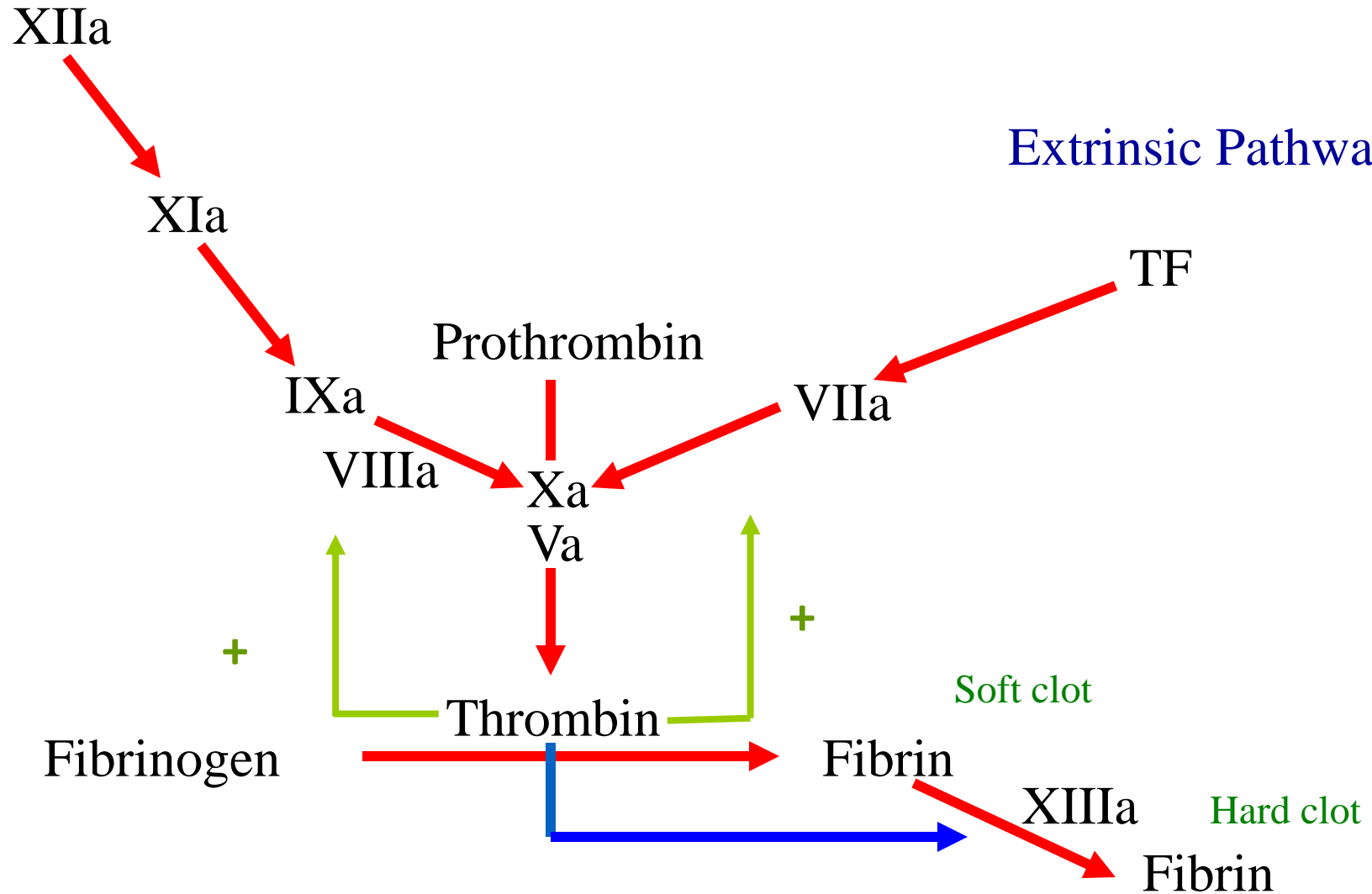


# APTT/ACT

Intrinsic pathway

Prothrombin time

Extrinsic Pathway



## **Хемофилија А**

**Дефицит на нефункционален VIII**

**X рецесивно поврзана**

**Жени: асимтоматски носители**

**1:5-10,000 машки родени**

## **Хемофилија В**

**Дефицит на нефункционален IX**

**X рецесивно поврзана**

**Жени: асимтоматски носители**

**1:20-30,000 машки родени**



# Физиолошки инхибитори на коагулација

- Антитромбин III
- Активиран Протеин Ц и Протеин С
- Тромбомодулин (Гликопротеин )
  - Се врзува за тромбин
  - Ја намалува способноста за продукција на фибрин
  - Ја зголемува способноста за активација на протеин Ц

# ХЕПАРИН

- Природно настанат мукополисахарид
- Многу ацидозен
- Хетерогена група на супстанции
- Го инаktivира тромбинот и Ха
- Висок афинитет за врзување со антитромбин-3
- Се неутрализира со протамин
- Хемиска неутрализација
- ПТ и АПТТ продолжени
- Се мониторира преку АПТТ
- Повеќе функционални тестови достапни: Хепариназа тест

# Улога на витамин К

- Некои коагулациони фактори подлегнуваат на пост-транслациона модификација (ПТМ) пред да се активни за коагулација
- Овие фактори се II, VII, IX, X, протеин Ц и С
- ПТМ ја вклучува карбоксилната група да обезбеди глутамат остато во коагулационите фактори
- Остатоци од гама-карбоксиглутамат
- Есенцијално за врзување со  $\text{Ca}^{2+}$
- Оваа ПТМ побарува витамин К

# Инхибитори на коагулација

- Витамин К антагонисти ( ин виво само)
- Са хелатори ( ин витро )
  - ЕДТА
  - Цитрат
  - Оксалат
- Хепарин (ин виво и ин витро)

# Дисиминирана интраваскуларна коагулација

- Неконтролирана коагулација
- Истовремена фибринолиза
- Деплеција на сите коагулациони фактори- коагулација
- Консумптивна коагулопатија
- Зголемување на продуктите на разградба на фибрин
- Тешка сепса, масивна траума/твивно оштетување. Опекотини, панкреатит, абрупција на пацента, емболија со амнионска течност

Отстранување на коагулум

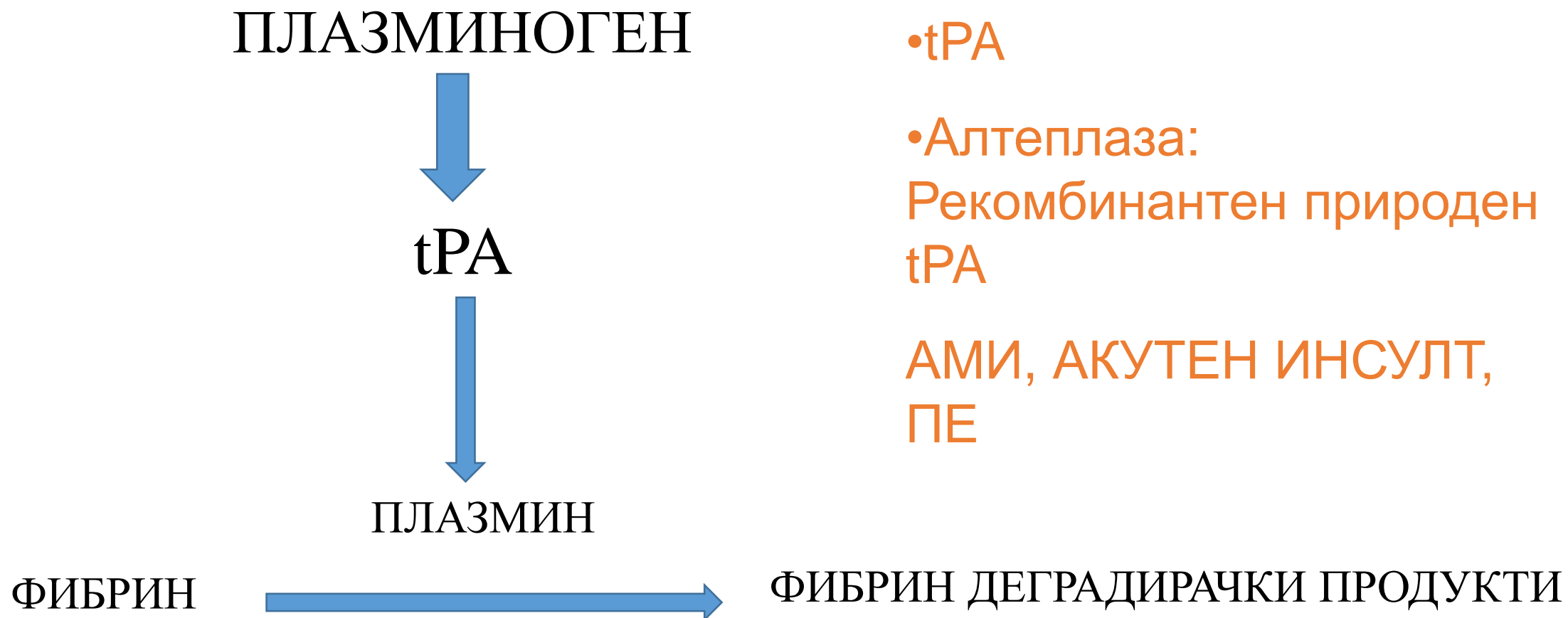
# ФИБРИНОЛИЗА



# ФИБРИНОЛИЗА

## Тромболитични агенси

- Стрептокиназа
  - Урокиназа
  - tPA
  - Алтеплаза:  
Рекомбинантен природен tPA
- АМИ, АКУТЕН ИНСУЛТ,  
ПЕ





# Инхибитори на фибринолиза

- Инхибитори на Плазминоген активатор

При масивно крварење

ДИК после КПБ

Крварење после простатектомија

1. Транексамична киселина

2.  $\alpha_2$  – антиплазмин (серпин)

Се користат само после функционално тестирање на коагулацијата:

Тромбоеластографија