

NOWA KONCEPCJA KASKADY KRZEPNIĘCIA KRWI

Bożena Sokołowska

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie

Streszczenie

W pracy przedstawiono nową koncepcję kaskady krzepnięcia krwi oraz przypomniano podstawy patofizjologii mechanizmów krzepnięcia i trombolizy. Dla fizjoterapeuty istotne jest rozumienie mechanizmów, dzięki którym krew nie krzepnie w naczyniach, a krzepnie po wynaczynieniu.

Słowa kluczowe: kaskada krzepnięcia krwi, antytrombina, białko C, S, TFPI

Hemostaza to zespół procesów mających na celu utrzymanie krwi w stanie płynnym w łożysku naczyniowym, a w przypadku uszkodzenia naczynia zapobieganie wynaczynieniu poprzez utworzenie skrzepu początkowo płytkowego, a następnie fibrynowego.

Jest wiele mechanizmów zapewniających płynność krwi w łożysku naczyniowym. Są to między innymi:

- jednakowe, ujemne ładunki elektryczne śródbłonna i płytek krwi, co powoduje, że nieuszkodzone komórki śródbłonna i nieaktywne płytki krwi odpychają się;
- stałe wydzielanie przez komórki śródbłonna niewielkich ilości prostacykliny (PGI₂), która hamuje agregację płytek i powoduje rozszerzenie naczynia;
- odpowiednia zawartość 13-HODE (kwasu 13-hydroksyoktadekadienowego) w komórkach śródbłonna;
- wydzielanie EDRF (endothelial derived relaxing factor) przez śródbłonek w odpowiedzi na bodźce chemiczne np. trombina, ATP, adrenalina;

- pozostawanie czynników krzepnięcia w osoczu w postaci nieczynnych prekursorów, które dopiero w czasie trwania procesów hemostazy ulegają aktywacji;
- obecność naturalnych inhibitorów krzepnięcia.

Do wytworzenia skrzepu płytkowego prowadzą procesy **hemostazy pierwotnej płytkowo-naczyniowej**, do powstania fibryny – **procesy hemostazy wtórnej, osoczowej**. Podział ten ma jedynie znaczenie dydaktyczne, ułatwiające lepsze zrozumienie tych procesów. W organizmie zjawiska te toczą się praktycznie równocześnie i są ściśle ze sobą powiązane.

Hemostaza osoczowa

Nazwy czynników krzepnięcia od I do IX przyjęto na posiedzeniu w Rzymie w roku 1957, nazwę czynnika X w Montreux w roku 1959, czynnika XII w roku 1964 w Wiesbaden. W roku 1964 z braku dowodów istnienia skreślono z listy czynnik VI a dopisano czynnik XIII. W ten sposób powstała lista 12 osoczowych czynników krzepnięcia obowiązująca do dzisiaj.

Na początku lat siedemdziesiątych niezależnie od siebie MacFarlane [1964, s. 498-499], Davie i Ratnoff [1964, s.1310-1312] przedstawili krzepnięcie w postaci kaskady reakcji, w której każdy z czynników jest aktywowany do formy enzymatycznie aktywnej. Aktywny czynnik krzepnięcia aktywuje kolejny, poprzez wywołanie jego częściowej proteolizy.

Tab. 1. Osoczowe czynniki krzepnięcia krwi [Kopeć, Łopaciuk 2002, s. 29]

Czynnik	Synonimy	Rola w krzepnięciu
I	Fibrynogen	Prekursor fibryny
II	Protrombina	Proenzym
III	Czynnik tkankowy	Kofaktor
IV	Jony Ca ²⁺	Kofaktor
V	Proakceleryna, czynnik chwiejny	Proenzym
VII	Prokonwertyna, czynnik stały	Kofaktor
VIII	Czynnik przeciwhemofilowy A, globulina antyhemofilowa	Proenzym
IX	Czynnik przeciwhemofilowy B	Proenzym
X	Czynnik Stuarta	Proenzym
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	Proenzym
XII	Czynnik Hagemana	Proenzym
XIII	Czynnik stabilizujący fibrynę	Proenzym

Krzepnięcie wg tej koncepcji odbywało się dwoma drogami [Waalder 1957, s. 322-330]:

- drogą zewnątrzpochoдную zależną od czynnika tkankowego-TF (tissue factor);
- drogą wewnątrzpochoдную, niezależną od czynnika tkankowego.

Wśród czynników krzepnięcia należy wyróżnić czynniki zespołu protrombiny:

- należą do nich czynniki: II, VII, IX i X;
- są syntetyzowane w wątrobie, przy udziale witaminy K, niezbędnej jako kofaktor w potranslacyjnej karboksylacji kwasu glutaminowego;
- zamiana reszt kwasu glutaminowego w reszty kwasu γ -glutaminowego umożliwia czynnikom zespołu protrombiny wiązanie jonów wapnia.

Występowanie groźnych dla życia krwawień u chorych na hemofilię (A – niedobór czynnika VIII, B – niedobór czynnika IX) spowodowało, że badacze początkowo traktowali drogę wewnątrzpochodną jako główną drogę krzepnięcia. Drogę zewnątrzpochodną traktowali jako drogę wspomagającą. Pod koniec XX wieku pojawiły się wątpliwości, czy droga wewnątrzpochodna jest na pewno główną drogą aktywacji krzepnięcia [Rapaport SI 1995, s. 2-12] Pewne dane przemawiały za tym, że rolę drogi głównej spełnia jednak droga zewnątrzpochodna, krótsza i bardziej efektywna [Nemerson 1992, s. 170-176].

Do powstania nowej koncepcji kaskady krzepnięcia przyczyniło się [Rapaport SI.1992,111-1121]:

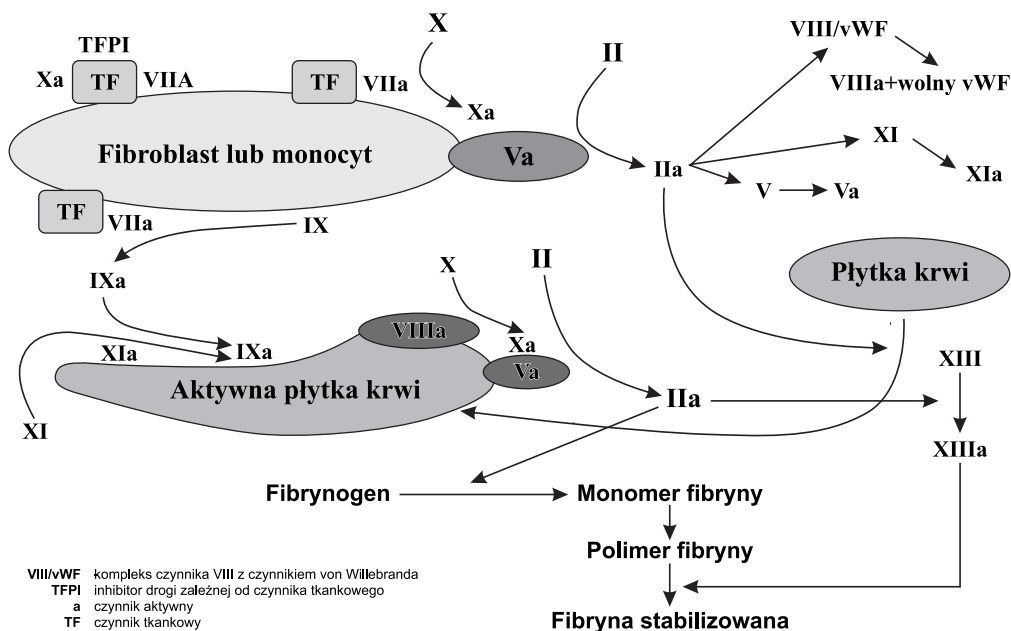
- dokładne poznanie struktury i roli inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia krwi-TFPI (tissue factor pathway inhibitor);
- w 1977 roku udowodniono, że kompleks czynnika VIIa i czynnika tkankowego: VIIa/TF w obecności jonów wapnia, oprócz czynnika X aktywuje również czynnik IX;
- aktywacja czynnika X za pomocą kompleksu cz. VIIa/TF jest szybsza niż aktywacja czynnika X poprzez kompleks cz. IXa/VIII;
- czynnik X musi być aktywowany za pomocą dwóch mechanizmów, tzn. poprzez kompleks czynnika VIIa/TF oraz kompleks cz. IXa/VIII, ponieważ TFPI uniemożliwia stałą aktywację czynnika X przez kompleks czynnika VIIa /TF.

Nowa koncepcja kaskady krzepnięcia krwi [Roberts 1998, s. 331-334]:

- momentem inicjującym krzepnięcie jest ekspozycja czynnika tkankowego na powierzchni monocytów lub fibroblastów;
- czynnik tkankowy w kompleksie z czynnikiem VII aktywuje czynnik X. Proces ten jest pierwszym etapem drogi zewnątrzpochodnej, nazywanej obecnie również **fazą inicjacji**;
- aktywny czynnik X w kompleksie z czynnikiem V i jonami wapnia aktywuje protrombinę do trombiny;
- powstają niewielkie ilości trombiny, za mało do utworzenia stabilnej fibryny ale wystarczające do: rozdzielenia kompleksu czynnika VIII z czynnikiem von Willebranda, aktywacji płytek, aktywacji kolejnej porcji czynnika V oraz utworzenia aktywnego czynnika XI;
- tak więc procesy składające się na fazę inicjacji spełniają rolę procesów przygotowawczych;
- większa ilość trombiny powodująca przejście fibrynogenu w fibrynę powstaje na drodze wewnątrzpochodnej nazywanej obecnie również **fazą wzmocnienia**;
- droga ta jest uruchamiana w wyniku aktywacji czynnika IX przez kompleks cz. VII/TF. Czynnik IXa na powierzchni aktywowanych płytek tworzy kompleks (tzw. tenazę) z fosfolipidami błony płytkowej, cz. VIIIa i cz. X;
- w kompleksie tym aktywowany jest czynnik X do Xa. Czynnik Xa z kolei tworzy kolejny kompleks (tzw. protrombinazę) z cz. Va i protrombiną, w którym powstaje trombina;
- poza przemianą fibrynogenu w fibrynę, trombina aktywuje cz. XIII-stabilizujący skrzep, dzięki

któremu rozpuszczalna fibryna przyjmuje postać fibryny stabilizowanej.

- powstała fibryna wzmacnia hemostaticzny czop płytkowy i powstaje skrzep. Tak więc powstanie skrzepu odbywa się dzięki współdziałaniu płytek i obu dróg krzepnięcia. Na schemacie przedstawiono aktualnie obowiązujący schemat krzepnięcia krwi.



Schemat krzepnięcia krwi [Roberts 1998, s. 333]

Według nowej koncepcji kaskady krzepnięcia fizjologicznym aktywatorem czynnika XI nie jest, jak uważano dotychczas, wyłącznie cz. XIIa, lecz także trombina powstała na drodze zewnątrzpochodnej krzepnięcia, czyli w fazie inicjacji. Tłumaczy to znaną od dawna obserwację kliniczną, że niedobór czynnika XII (anomalia Hagemana) nie powoduje powikłań krwotocznych. Czynnik XII odgrywa bowiem większą rolę w inicjowaniu procesu fibrylizacji. Potwierdza to przypadek Johna Hagemana (od którego nazwiska pochodzi nazwa czynnika XII), który zmarł z powodu zawału serca.

Naturalne inhibitory krzepnięcia krwi:

- płynność krwi w łożysku naczyniowym zapewniają m.in. naturalne inhibitory krzepnięcia krwi;
- najważniejsze z nich to: antytrombina (AT), układ antykoagulacyjny białka C i inhibitor drogi zależnej od czynnika tkankowego (TFPI-tissue factor pathway inhibitor) [Esmon 2000, s.1814-1824];
- **antytrombina (AT)** jest odpowiedzialna za 75% aktywności antykoagulacyjnej osocza. Jest głównym inhibitorem trombiny (czynnika IIa) i czynnika Xa, ale unieczynnia też czynniki XIIa, XIa, plazminę i kalikreiny, składową C1 komplementu. AT jest glikoproteiną syntetyzowaną w wątrobie, komórkach śródbłonna naczyń i prawdopodobnie w megakariocytach. Aktywność antykoagulacyjna wzrasta 1000-krotnie w obecności heparyny. W warunkach fizjologii rolę

heparyny spełnia siarczan heparanu zlokalizowany na powierzchni komórek śródbłonka naczyń;

- **białko C** – jest witamino-K zależną glikoproteiną, produkowaną w wątrobie. Najważniejszym fizjologicznym aktywatorem białka C jest trombina. Kofaktorem tej reakcji jest zlokalizowana na powierzchni śródbłonka trombomodulina. Aktywowane białko C w obecności białka S powoduje wybiórczą proteolizę czynnika Va, VIIIa i PAI. TFPI [Kłoczko 1997, s. 30-32];
- TFPI jest białkiem syntetyzowanym w komórkach wątroby, śródbłonka naczyń i w megakariocytach;
- krąży w osoczu głównie w postaci związanej z lipoproteinami: 50% w połączeniu z LDL i VLDL, 40-45% z HDL. 5-10% występuje w postaci wolnej, a niewielka ilość jest prawdopodobnie związana z glikoproteinami znajdującymi się na powierzchni śródbłonka naczyń;
- heparyna powoduje 2-8 krotny wzrost zawartości TFPI w osoczu, wydaje się, że dzięki puli TFPI związanej z glikozaminoglikanami;
- inaktywacja fazy inicjacji odbywa się dwuetapowo. TFPI łączy się początkowo z czynnikiem Xa, inaktywując go oraz dokonując zmiany konformacyjnej swojej cząsteczki. Następnie łączy się z czynnikiem VIIa tworzącym kompleks z czynnikiem tkankowym.

Przeciwwakrzepowe działanie komórek śródbłonka naczyń:

- komórki śródbłonka naczyń wydzielają wiele substancji, które mogą hamować najważniejsze etapy prawidłowej hemostazy;
- prostacyklina i tlenek azotu hamują adhezję i agregację krwinek płytkowych. Trombomodulina wspólnie z trombiną aktywuje układ antykoagulacyjny białka C;
- ponadto na powierzchni komórek śródbłonka znajdują się naturalne glikozaminoglikany, przede wszystkim siarczan heparanu mający działanie antykoagulacyjne;
- poza hamowaniem krzepnięcia śródbłonek nasila fibrylizę poprzez uwalnianie aktywatorów plazminogenu: t-PA i u-PA;
- Wszystkie te substancje zapewniają nietrombogenicność zdrowym komórkom śródbłonka.

Przeciwwakrzepowe działanie płytek

- wynika z obecności w ziarnistościach wewnątrzpłytkowych urokinazowego aktywatora plazminogenu: u-PA (urokinazy).

Piśmiennictwo

1. Davie E.W., Ratnoff O.D. (1964) Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* **145**: 1310-1312.
2. Esmon C.T. (2000) Regulatory mechanisms in hemostasis: natural anticoagulants. W: Hoffman R., Benz E.J., Shattil S.J., Furie B., Cohen H.J., Stilberstein L.E., McGlave P. (red.) Hematology. Basic principles and practice. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia, San Francisco, s. 1814-1824.
3. Kłoczko J. (1997) Inhibitor drogi zależnej od czynnika tkankowego. *Acta Haematologica Polonica* **28**: 30-32.
4. Kopeć M., Łopaciuk S. (2002) Hemostaza fizjologiczna. W: Łopaciuk S. (red.) Zakrzepy i zatory. Warszawa, s. 19-48.

5. MacFarlane R.G. (1964) An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* **202**: 498-499.
6. Nemerson Y. (1992) The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol* **29**: 170-176.
7. Rapaport S.I., Rao L.V.M. (1992) Initiation and regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. *Arterioscler Thromb* **12**: 1111-1121.
8. Rapaport S.I., Rao V.M. (1995) The tissue factor pathway: How it became a "Prima Ballerina". *Thrombosis and Haemostasis* **74(1)**: 7-17.
9. Roberts H.R., Monroe D.M., Oliver J.A., Chang J.Y., Hoffman M. (1998) Newer concept of blood coagulation. *Haemophilia* **4**: 331-334.
10. Waaler B.A. (1957) Simultaneous contribution to the formation of thrombin by the intrinsic and extrinsic blood clotting systems. *Scan J Clin Lab Invest* **9**: 322-330.

NEWER CONCEPT OF BLOOD COAGULATION

Summary

The paper presents a new concept of the blood coagulation cascade, and pointed out the basis of pathophysiology and mechanisms of clotting thrombolysis. For the physiotherapist is vital to understand mechanisms thanks to whom the blood does not coagulate in the vessels, and coagulate after extravasation.

Key words: coagulation, antythrombin, protein C,S, TFPI