



Zaburzenia układu krzepnięcia.

Wykład 12

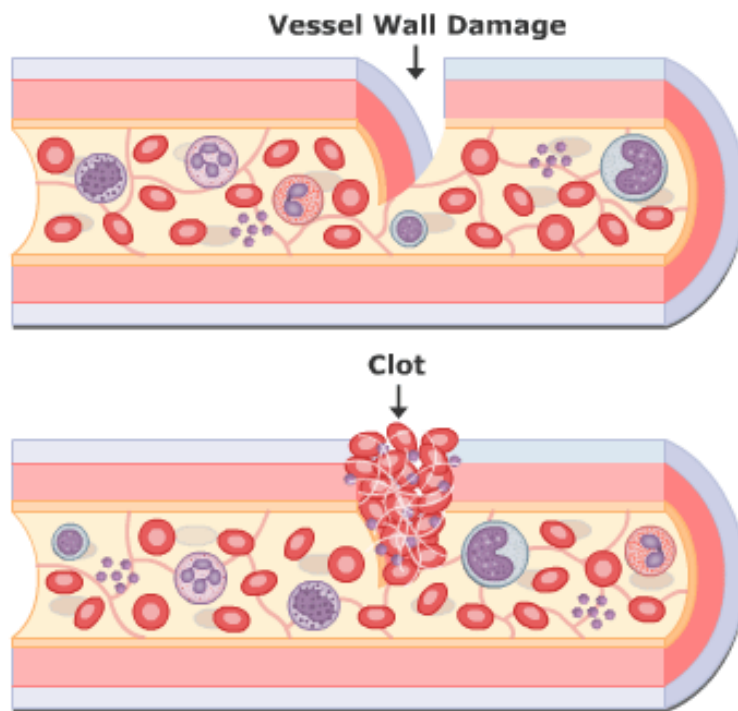
Dr Agnieszka Jaźwa
agnieszka.jazwa@uj.edu.pl





Hemostaza

Jest to zespół mechanizmów obronnych organizmu, pozwalający na utrzymanie płynności krwi krążącej i chroniący przed utratą krwi w wyniku przzerwania ciągłości naczyń krwionośnych.





Hemostaza

Prawidłowa hemostaza jest wynikiem równowagi pomiędzy czynnikami aktywującymi i hamującymi procesy krzepnięcia, co wymaga współdziałania wielu elementów, w tym:

- naczyń krwionośnych i przyległych tkanek
- płytek krwi
- białek układu krzepnięcia
- białek układu fibrynolitycznego
- inhibitorów i aktywatorów obu układów
- układu fagocytarnego, monocytów i granulocytów obojętnochłonnych

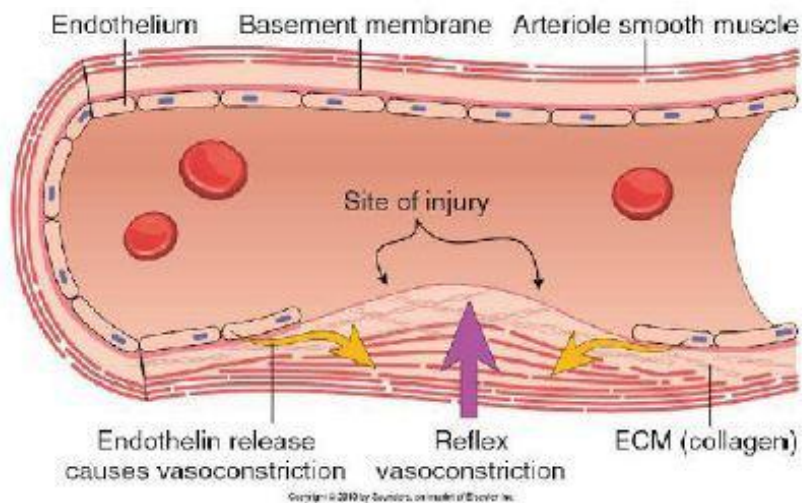
- 1) PIERWOTNA HEMOSTAZA
- 2) KRZEPNIĘCIE
- 3) FIBRYNOLIZA





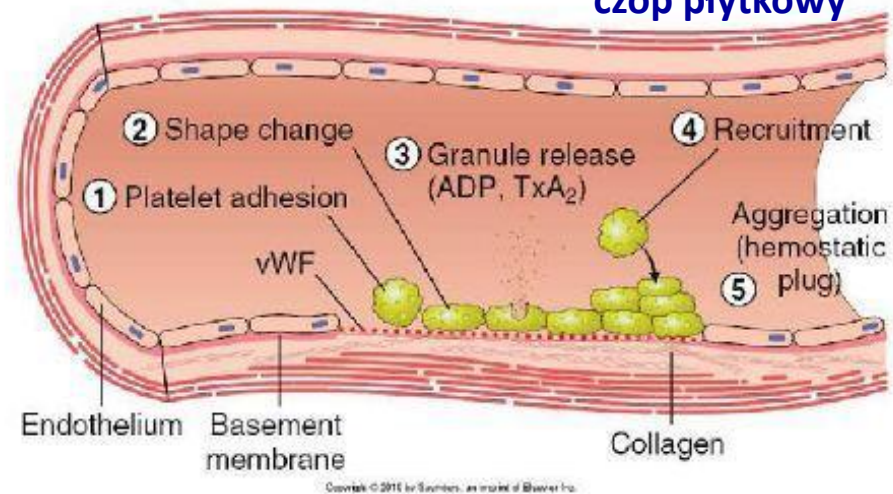
Fazy formowania skrzepu

A. SKURCZ NACZYŃ



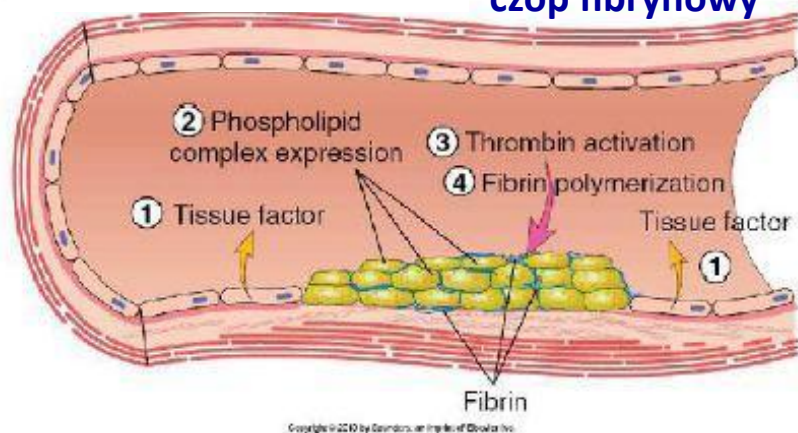
B. HEMOSTAZA PIERWOTNA

Niestabilny czop płytkowy

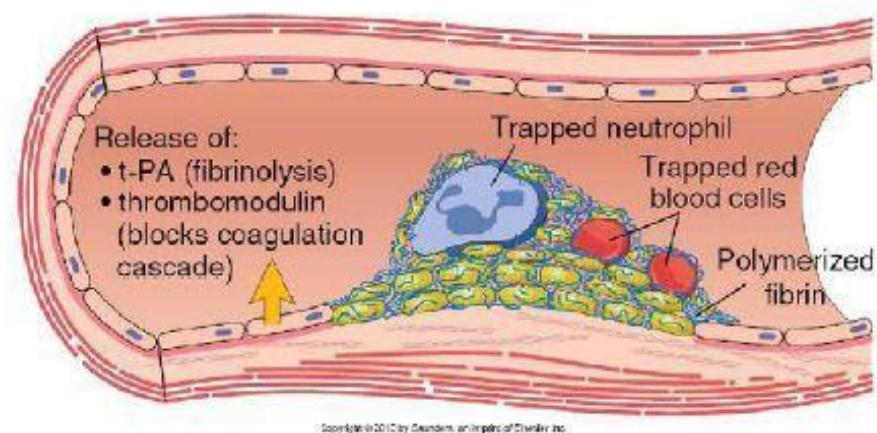


C. HEMOSTAZA WTÓRNA

Stabilny czop fibrynowy



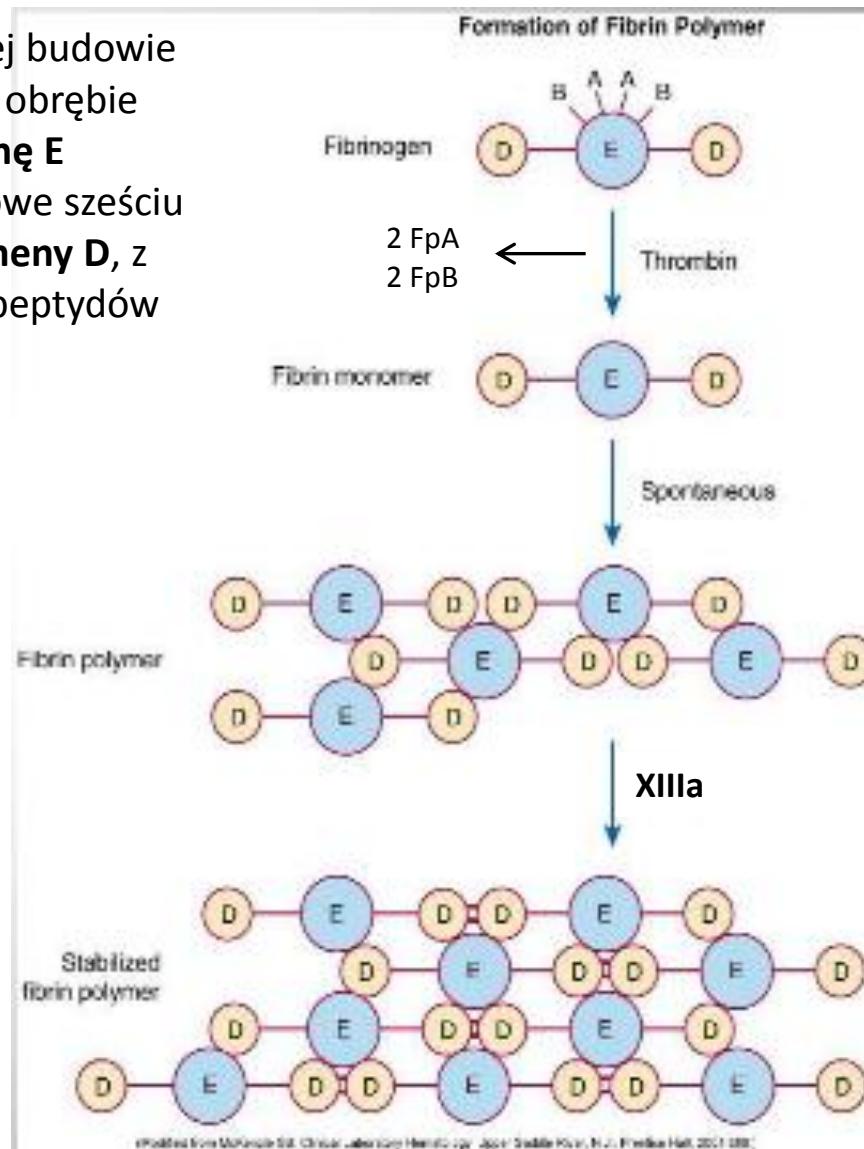
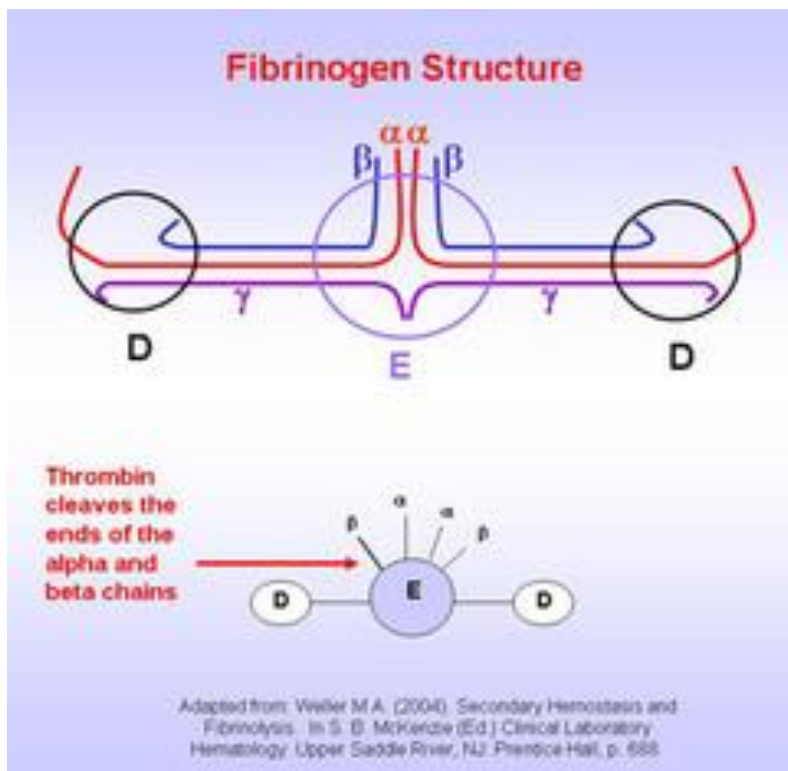
D. TWORZENIE SKRZEPU I FIBRYNOLIZA





Konwersja fibryngenu do fibryny

Fibrynogen – glikoproteina (340 kDa), zawiera w swej budowie trzy pary łańcuchów polipeptydowych α , β oraz γ . W obrębie cząsteczki fibryngenu wyróżnia się centralną **domenę E** utworzoną przez N-końcowe sekwencje aminokwasowe sześciu łańcuchów polipeptydowych oraz dwie dystalne **domeny D**, z których każda obejmuje C-końce trzech różnych polipeptydów

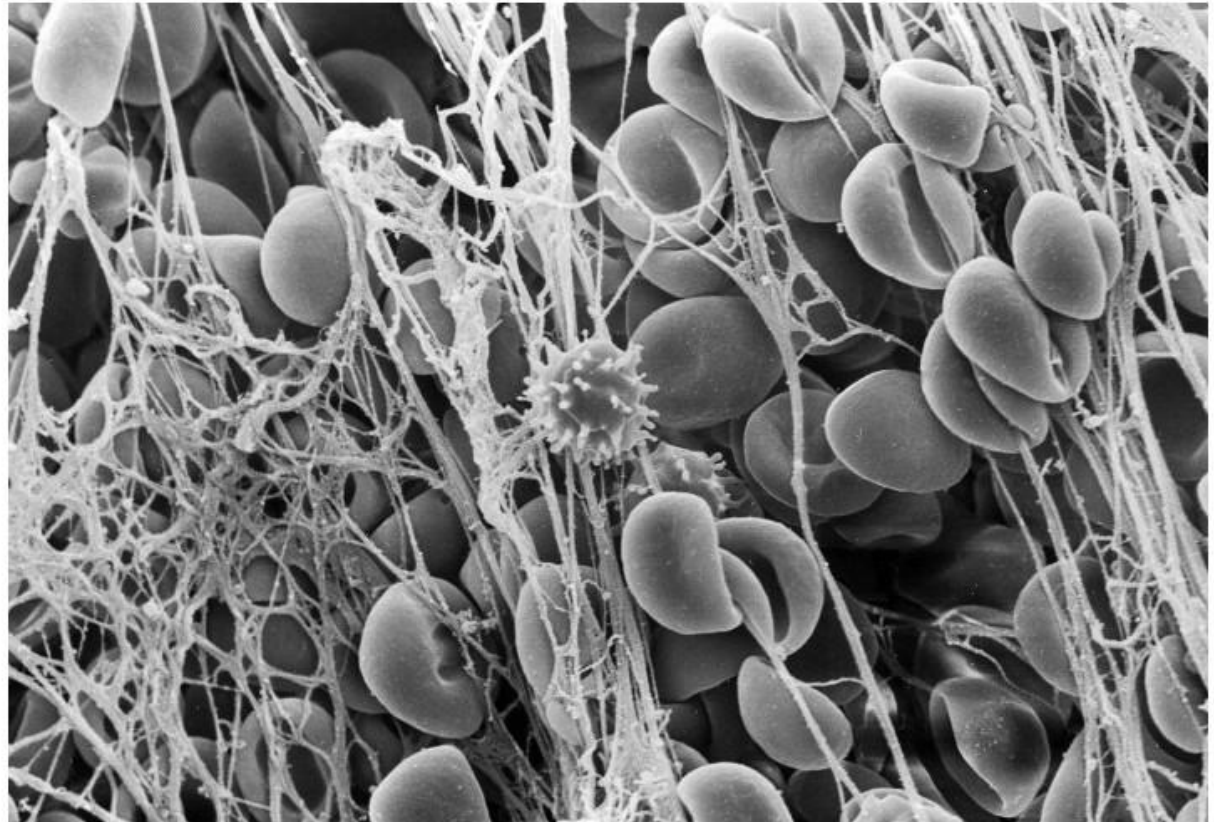




Electron micrograph of blood clot

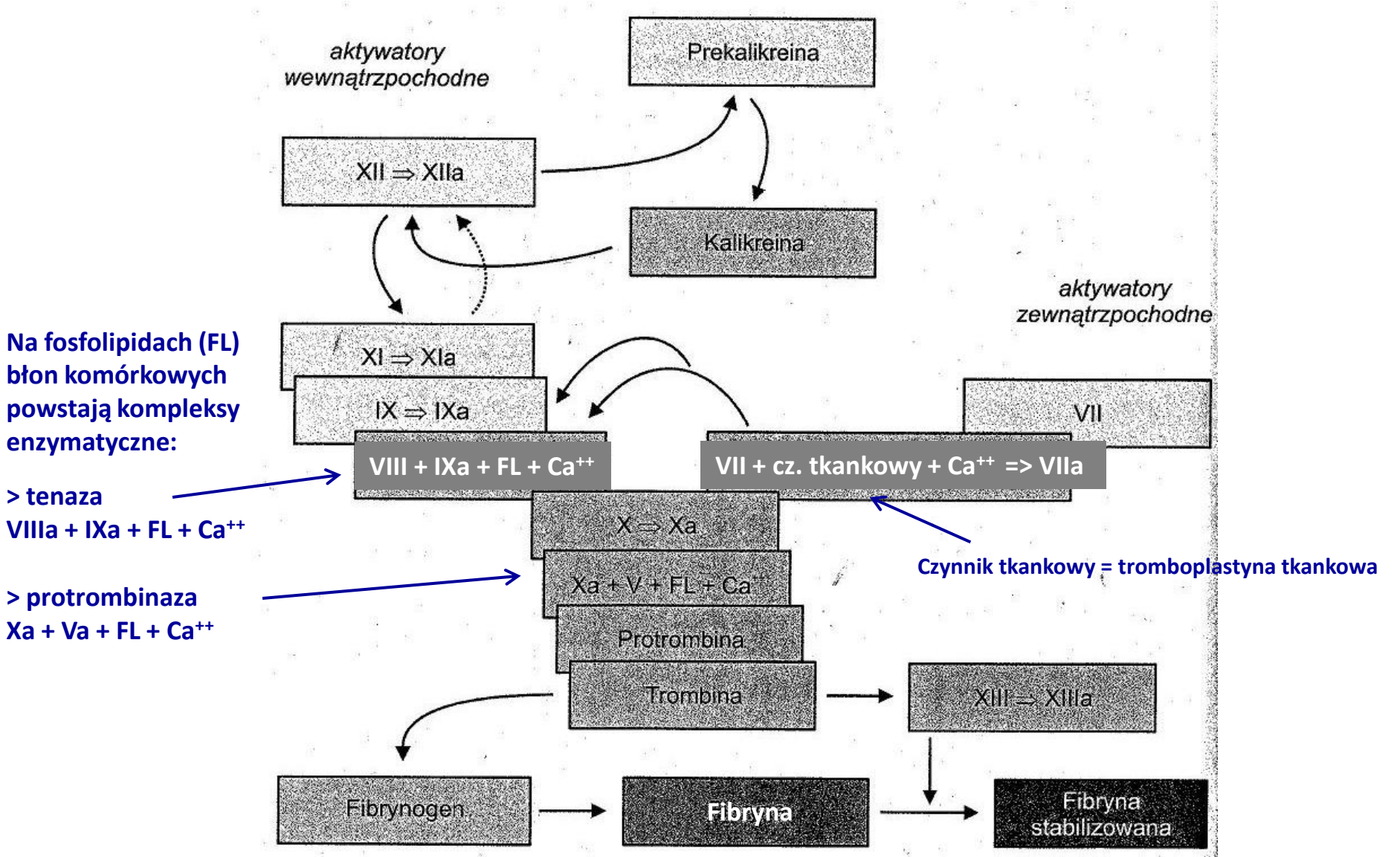
David Gregory &
Debbie Marshall.

[images](#)
[@wellcome.ac.uk](#)





Wewnątrz- i zewnątrzpochodna aktywacja układu krzepnięcia





Charakterystyka wybranych czynników układu krzepnięcia

Nomenklatura międzynarodowa	Nazwa czynnika	Miejsce syntezy	Masa cząsteczkowa (kD)	Stężenie w osoczu (µg/ml)	Czas półtrwania (godz.)	Rola w procesach krzepnięcia
Czynnik I	Fibrynogen	Wątroba	340	2000-4000	90	prekursor fibryny białko strukturalne
Czynnik II	Protrombina	Wątroba (+ wit. K)	70	100-150	60	proenzym
Czynnik III	Czynnik tkankowy Tromboplastyna tkankowa	Komórki śródbłonka Monocyty				kofaktor
Czynnik IV	Jony wapnia					kofaktor
Czynnik V	Proaceleryna	komórki śródbłonka	330	5-10	12-36	kofaktor
Czynnik VII	Prokonwertyna	Wątroba (+ wit. K)	48	0,5	3-6	proenzym
Czynnik VIII		Wątroba	200	0,2	8-12	kofaktor
Czynnik von Willebranda		Megakariocyty i komórki śródbłonka	800-140000	10	24	kofaktor
Czynnik IX	Cz. Christmasa	Wątroba (+ wit. K)	57	4	24	proenzym
Czynnik X	Cz. Stuarta	Wątroba (+ wit. K)	58	10	40	proenzym
Czynnik XI	Cz. Rosentala	Wątroba	158	6	60	proenzym
Czynnik XII	Cz. Hagemana	Wątroba	80	30	48-52	proenzym
Czynnik XIII	Cz. stabilizujący fibrynę	Wątroba	32	30	3-5 dni	proenzym
Prekalikreina	Cz. Fletchera	Wątroba	85	40	48	proenzym
HMWK	Cz. Fitzgeralda	Wątroba	120	80	6 dni	kofaktor
Białko S		Wątroba (+ wit. K)	70	25	42	kofaktor
Białko C		Wątroba (+ wit. K)	62	4-5	6	proenzym
Białko Z		Wątroba (+ wit. K)	62	0,6-5,7	60	kofaktor





Wewnątrz- i zewnątrzpochodne czynniki układu krzepnięcia

1. **Białkowe czynniki krzepnięcia**, które możemy podzielić na 3 grupy:

a) czynniki zespołu protrombiny - **II**-protrombina; **VII**-prokonwertyna - czynnik stabilny; **IX**-czynnik Christmasa - przeciwhemofilowy B (PTC - *Plasma Thromboplastin Component*), **X**-czynnik Stuarta i Prowera

b) czynniki wrażliwe na trombinę - **I**-fibrynogen, **V**-proakceleryna, **VIII**-czynnik przeciwhemofilowy A, **XI**-czynnik Rosenthala (według Gailaniego i Brozego), **XIII**-fibryna (transglutaminaza osoczowa)

c) czynniki kontaktu: **XII**-czynnik Hagemana, **prekalikreina** (czynnik Fletchera), **HMWK** - czynnik Fitzgeralda (kininogen wielkocząsteczkowy) – nie są konieczne do aktywacji procesów krzepnięcia *in vivo*, ale uczestniczą w regulacji procesów fibrynolitycznych i generacji peptydów oddziałujących na naczynia (np. bradykininy).

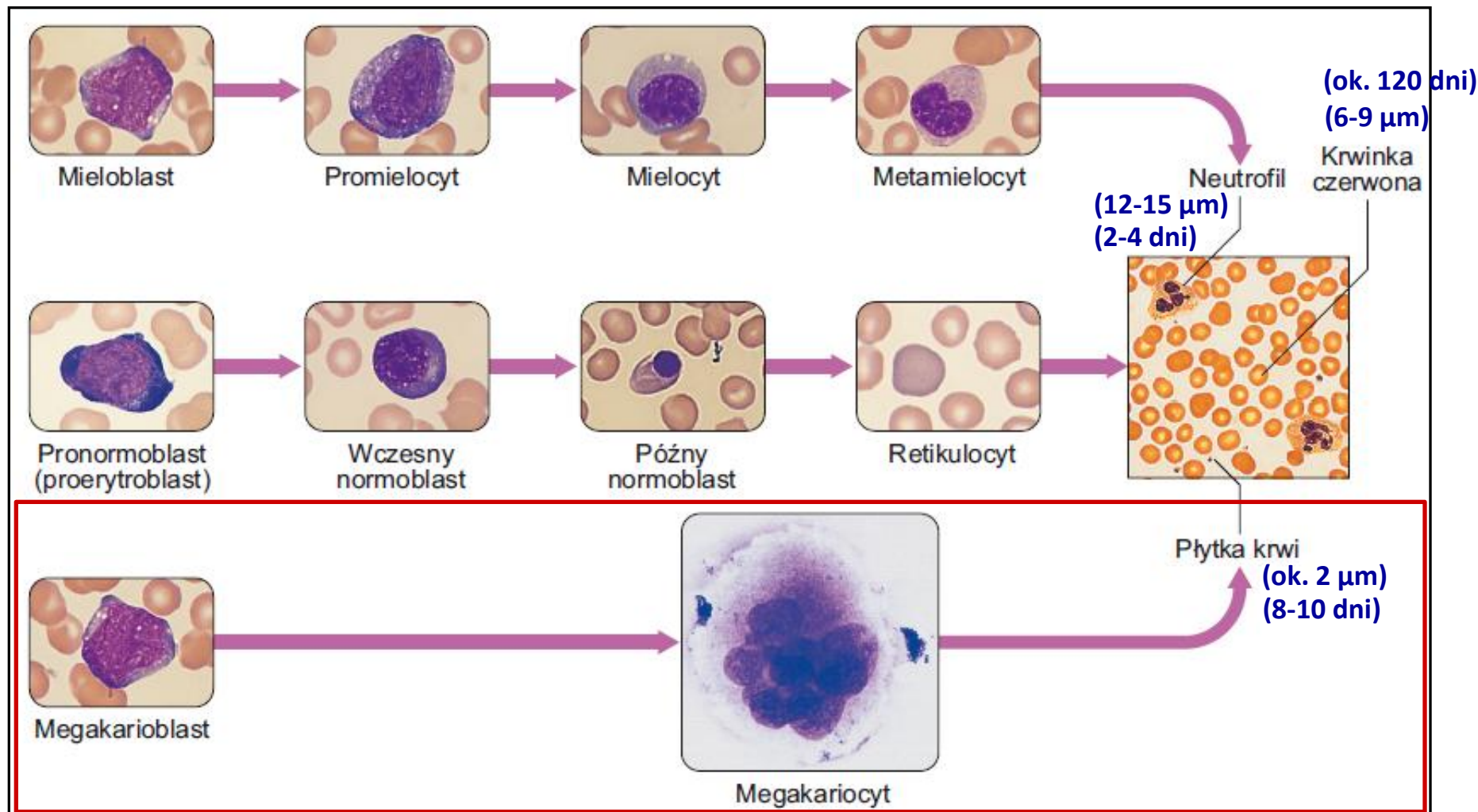
2. **Jony wapnia** (czynnik IV).

3. **Czynnik tkankowy**, tromboplastyna tkankowa (TF, czynnik III).



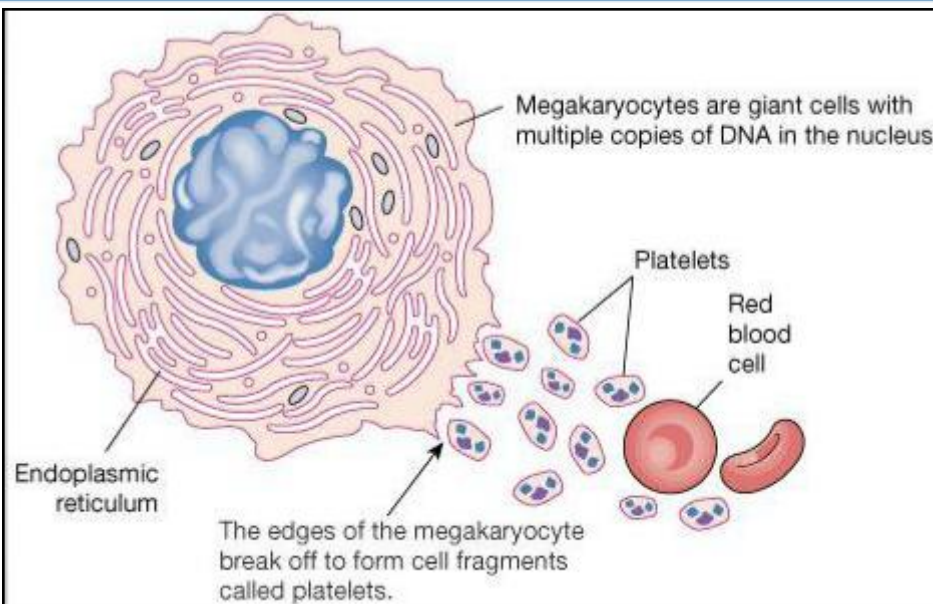


Szereg rozwoju krwinek czerwonych, granulocytów i płytek krwi





Powstawanie i rola płytek krwi w procesie krzepnięcia



- Od 30-50% płytek znajduje się w śledzionie (tzw. **pula śledzionowa**), gdzie również następuje ich rozkład.
- Po usunięciu śledziony - 75% płytek rozkłada wątroba.
- Reszta płytek to tzw. **pula pozaśledzionowa** obejmująca krwinki płytkowe znajdujące się w naczyniach krwionośnych.

Płytki pełnią dwie zasadnicze funkcje:

- 1. Tworzą hemostatyczny czop płytkowy**, który przywraca ciągłość uszkodzonej ściany naczynia. Etapami tworzenia czopa płytkowego są: adhezja płytek do warstwy podśródbłonkowej; aktywacja płytki, zmiana jej kształtu, uwalnianie zawartości - ziarnistości (enzymów lizosomalnych); agregacja, aktywacja układu krzepnięcia na odsłanianych fosfolipidach powierzchni płytek.
- 2. Biorą udział w reakcjach układu krzepnięcia:** udostępniają fosfolipidy, na powierzchni których aktywowany jest wewnątrzpochozny układ krzepnięcia; uwalniają czynnik V, przemieszczają czynnik XIII z cytozolu na powierzchnię.





Rola naczyń w procesie krzepnięcia

Ściana naczynia składa się z trzech warstw:

1. **Warstwa zewnętrzna (*adventitia*)** –

przydanka, zbudowana głównie z fibroblastów.

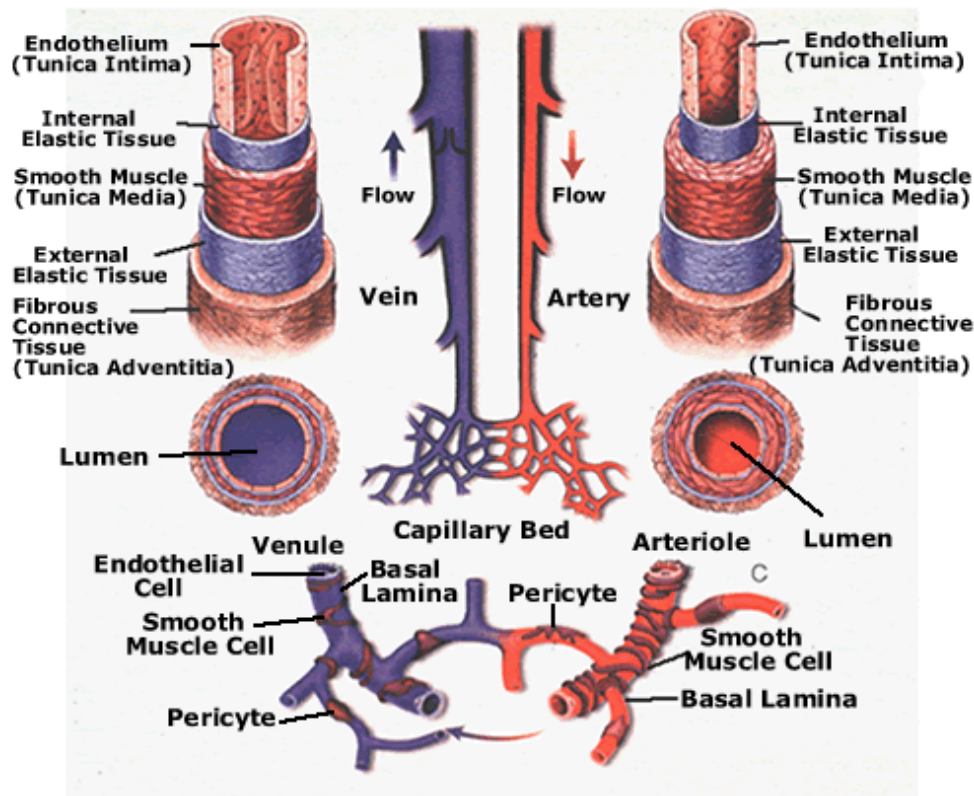
2. **Warstwa środkowa (*media*)** –

zbudowana z komórek mięśni gładkich, reguluje średnicę światła naczynia poprzez autonomiczny układ nerwowy i hormonalny (-adrenalina, serotonina, histamina).

Warstwy te zawierają TF.

3. **Warstwa wewnętrzna (*intima*)** –

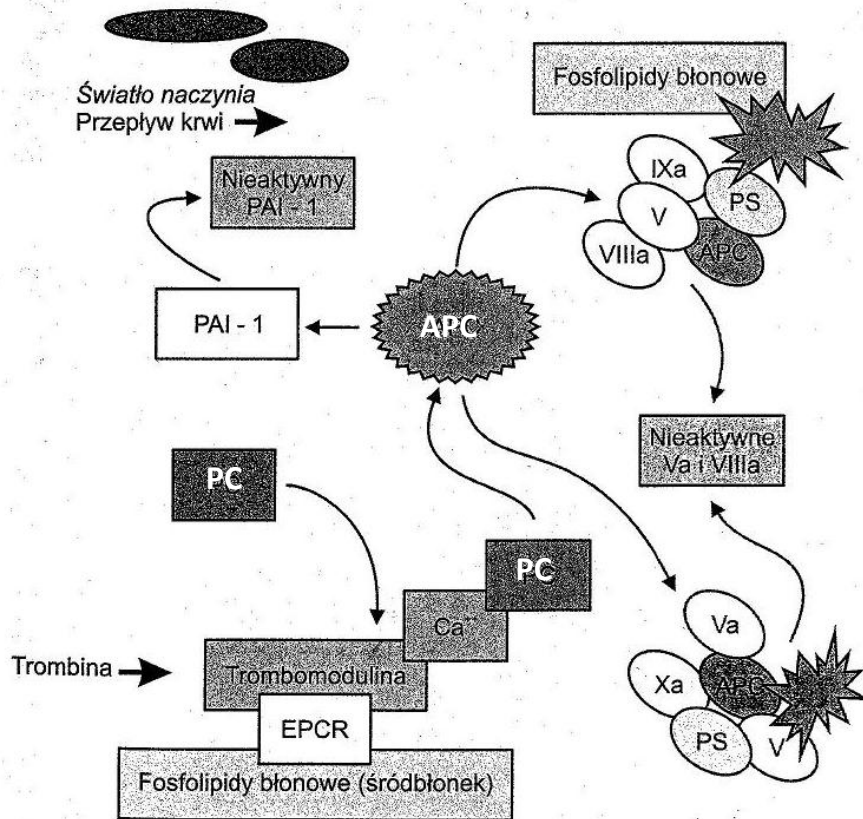
składa się z warstwy podśródbłonkowej oraz śródbłonka (*endothelium*), będącego pojedynczą warstwą komórek, stanowiących barierę między płytkami i osoczymi czynnikami krzepnięcia a warstwą podśródbłonkową. Komórki te produkują także czynniki hamujące krzepnięcie i agregację płytek oraz aktywujące fibrylizę (prostacyklina - PGI₂, prostaglandyna PGE, tlenek azotu - EDRF, AT III, tkankowy aktywator plazminogenu - tPA, angiotensyna II)





Układ antykoagulacyjny białka C

Układ antykoagulacyjny białka C hamuje prokoagulacyjne działanie czynników VIIIa i Va, czyli istotnych kofaktorów kompleksu tenazy i protrombinazy. Kluczowym składnikiem tego systemu jest białko C, witamino-K-zależny proenzym proteazy antykoagulacyjnej. Aktywatorem białka C jest trombina, wiążąca się z białkiem błonowym – trombomoduliną, na powierzchni nieuszkodzonych komórek śródbłonka. Śródbłonkowy receptor dla białka C (EPCR) stymuluje aktywację białka C (ryc. 1.3).



Ryc. 1.3.
Antykoagulacyjne działanie układu białka C.

PC – białko C,
APC – aktywne białko C,
PS – białko S,
EPCR – śródbłonkowy receptor białka C



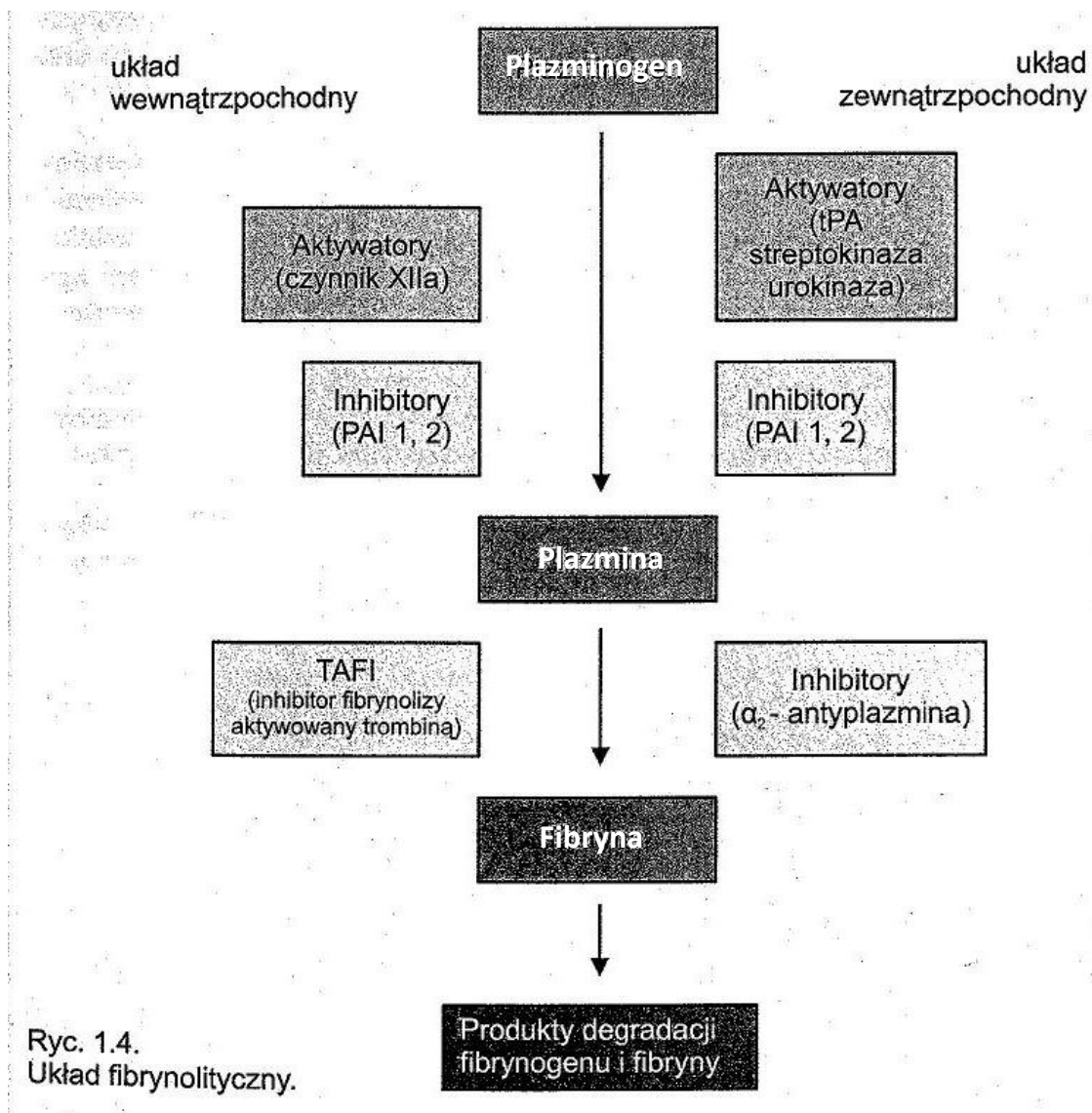


Układ fibrynolityczny

Fibrynoliza to enzymatyczny proces degradacji fibryny i fibrynogenu.

Proces ten jest przeciwwagą dla krzepnięcia krwi .

Układ krzepnięcia i fibrynolizy pozostają w stanie dynamicznej równowagi.



Ryc. 1.4.
Układ fibrynolityczny.



Wpływ czynników przedlaboratoryjnych na wynik badania koagulologicznego

Rola czynnika przedlaboratoryjnego	Zmiana parametru krzepnięcia
Wysiłek fizyczny	Aktywacja czynników krzepnięcia, wzrost czynników VIII i vW, aktywacja fibrynolizy, wzrost DD
Stres	Obniżenie aktywności czynników V, VIII i IX
Rytm dobowy (pora dnia)	tPA, PAI, czas lizy euglobulin, agregacja płytek, białka układu antykoagulacyjnego (białko C i S)
Posiłek bogatotłuszczowy, palenie papierosów	Wzrost aktywności fibrynolitycznej, aktywacja czynników krzepnięcia, aktywacja płytek
Staza, uszkodzenie tkanek i naczyń	Wzrost aktywności fibrynolitycznej, aktywacja czynnika VII, wzrost vW i DD
Rodzaje probówek (szkło)	Aktywacja czynników XII i XI, skrócenie APTT
Temperatura pokojowa (czas od pobrania do wykonania badania)	Spadek aktywności czynników V i VIII, przedłużenie APTT
Temperatura 4 – 6°C	Wzrost aktywności czynników VII i XI, skrócenie PT, spadek aktywności czynnika VIII i vW, przedłużenie APTT
Przechowywanie materiału zamrożonego (-20°C)	Przedłużenie PT i/lub APTT
Stosowanie leków zaburzających funkcje wątroby, działających antykoagulacyjnie i fibrynolitycznie	Aktywacja układu krzepnięcia, rozpad białek, interferencja optyczna
Hemoliza (Hb > 0,3 g/l)	Interferencja optyczna





Środki przeciwkrzepliwe w badaniach układu krzepnięcia

Probówka do koagulologii z 3,2% roztworem cytrynianu sodowego



Probówka do badań hematologicznych z K_3EDTA



Probówka z heparyną litową



Czynnik przeciwkrzeplowy	Zastosowanie	Mechanizm działania
Cytrynian trójsodowy 3,2 % (0,11 M)	Badania układu krzepnięcia (9 cz. krwi : 1 cz. roztworu cytrynianu)	Odwracalnie wiąże jony wapnia
Cytrynian trójsodowy 3,8 % (0,13 M)	Badania układu krzepnięcia (9 cz. krwi : 1 cz. roztworu cytrynianu)	Odwracalnie wiąże jony wapnia
CTAD (cytrynian, teofilina, adenozyne, dipirydamol)	Rutynowe oraz specjalistyczne badania układu krzepnięcia	Wiąże jony wapnia – rozpuszczalny kompleks, dodatkowo hamuje uwalnianie heparyny przez płytki
Wersenian potasu (EDTA - K2)	Badania morfologiczne krwi, (liczba płytek) oraz niektóre testy funkcji płytek	Hamuje reakcję katalizowaną przez trombinę, nieodwracalnie kompleksuje jony wapnia
Heparyna Hirudyna	Wykluczone z badań krzepnięcia, stosowane w niektórych testach płytkowych	Hamują reakcję katalizowaną przez trombinę Heparyna reaguje z antytrombiną i hamuje reakcje kaskady krzepnięcia





Podstawowe badania układu krzepnięcia

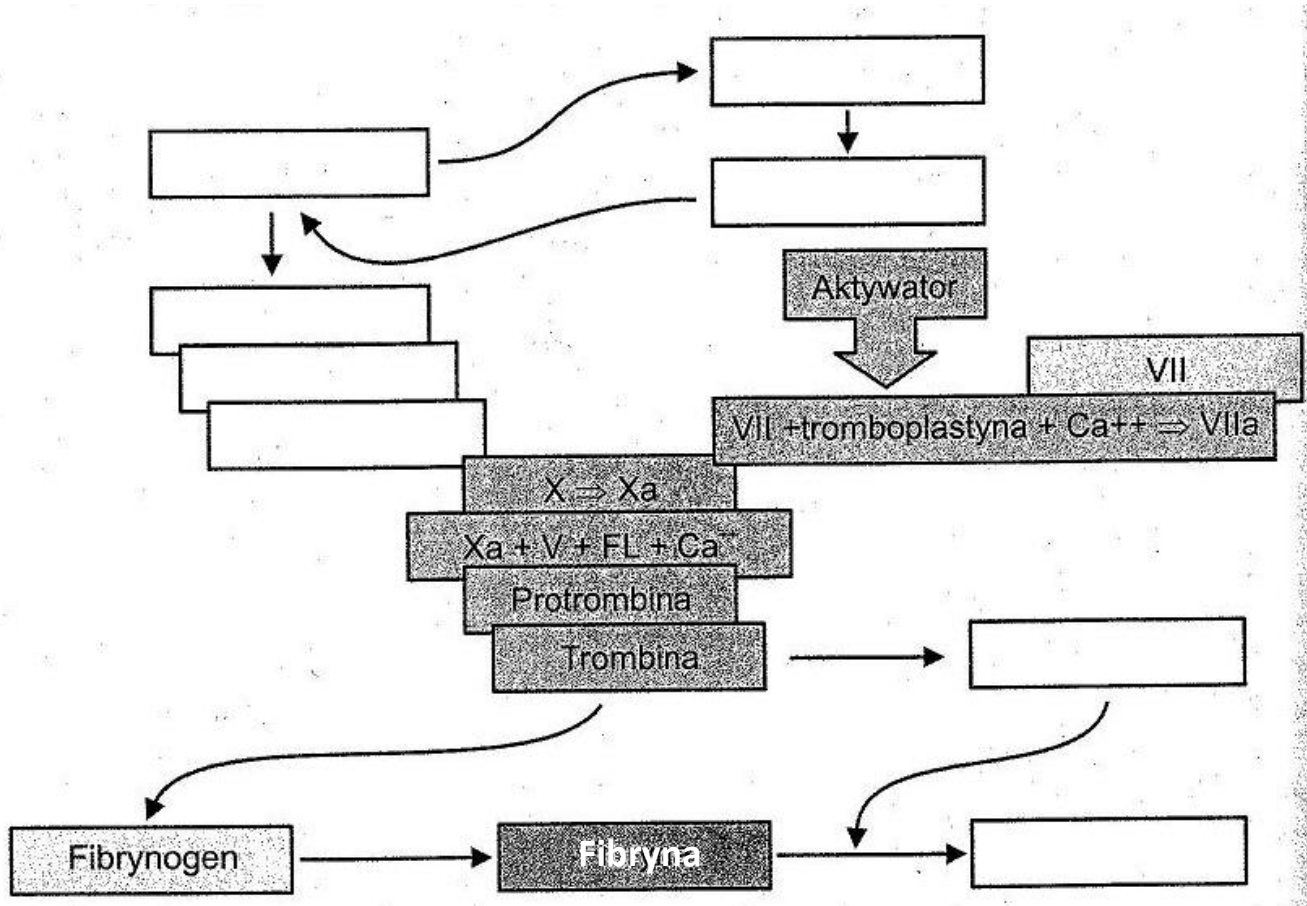
- **objaw opaskowy Rumpla i Leedego** – pojawianie się wybroczyn na skórze ręki poniżej miejsca założenia opaski (mankietu ciśnieniomierza); służy do oceny kruchości i przepuszczalności naczyń włosowatych (wynik dodatni także w małopłytkowości i chorobie von Willebranda)
- **czas krwawienia** - czas upływający od momentu wystandaryzowanego zranienia skóry do chwili ustania wypływu krwi; zależy od zdolności naczyń do skurczu i spowolnienia przepływu krwi, nie zależy od procesów krzepnięcia (1-5 min w met. Duke'a i 3-8 min w met. Ivy)
- badanie **liczby płytek** krwi obwodowej (150-400 tys./mm³)
- badanie **funkcji** (zdolności do **adhezji** i **agregacji**) **płytek** krwi
- ocena zewnątrzpochodnej drogi procesu krzepnięcia (**PT**) - całkowicie niezależna od czynników układu wewnątrzpochodnego (12-16 sek.)
- **INR** (0,8-1,2) – monitorowanie terapii doustnymi antykoagulantami
- ocena wewnątrzpochodnej drogi procesu krzepnięcia (**APTT**) - (37-46 sek.)
- stężenie **fibrynogenu** (2-4 g/L)
- **czas krzepnięcia krwi pełnej** (met. Lee-White'a) – to czas od wynaczynienia krwi do jej skrzepnięcia w szklanych probówkach (4-10 min); obecnie rzadko wykonywany





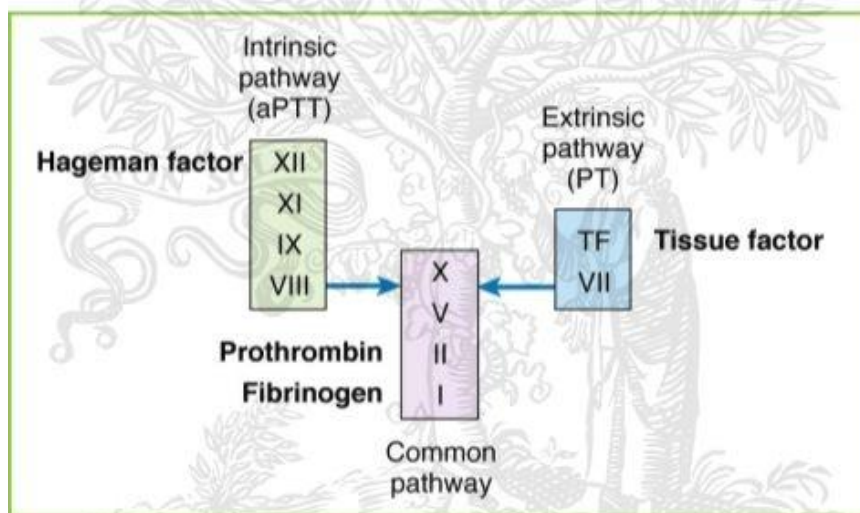
Czas protrombinowy

PT – ang. Prothrombin Time





Czynniki układu krzepnięcia



ELSEVIER

©ELSEVIER, INC. – ELSEVIERIMAGES.COM





Podstawowe badania układu fibrynolizy

➤ **czas lizy skrzepu euglobulin** - to czas rozpuszczania skrzepu zawierającego frakcję euglobulinową osocza po obniżeniu siły jonowej i zakwaszeniu próbki do pH 5,3.

Euglobuliny to frakcja białek osocza zawierająca jedynie śladowe ilości inhibitorów fibrynolizy i równocześnie dużą ilość jej aktywatorów. Zależy głównie od aktywności aktywatorów plazminogenu, plazminy oraz stężenia fibrynogenu

➤ Stężenie **plazminogenu**, tkankowego aktywatora plazminogenu (**tPA**), urokinazowego aktywatora plazminogenu (**uPA**) oraz inhibitorów - **α 2-antyplazminy**, **α 2-makroglobuliny**, inhibitorów tkankowego aktywatora plazminogenu (**PAI-1**), pozwalających na ocenę ilościową lub czynnościową składników układu fibrynolizy

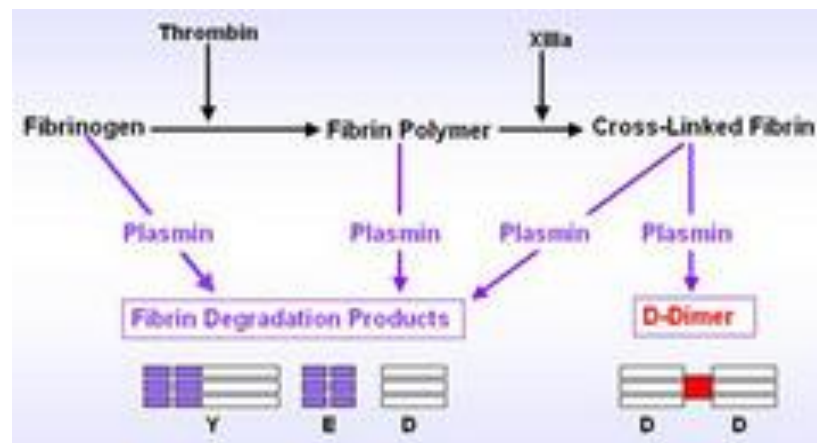
➤ ocena **produktów aktywności fibrynolitycznej**:

a) **FDP** - produkty rozpadu fibrynogenu i fibryny

b) **SFM** - poziom stężenia rozpuszczalnych monomerów fibryny

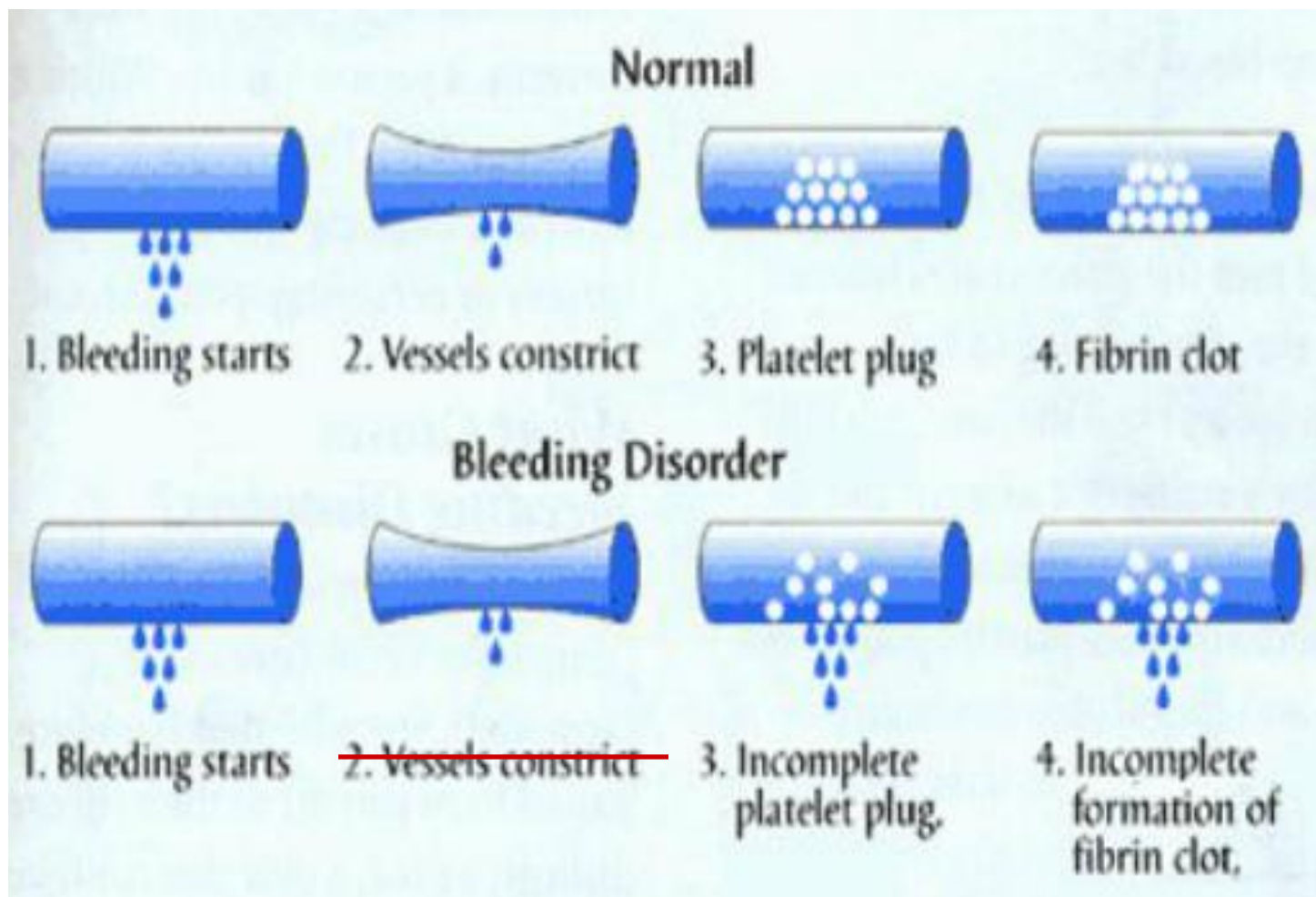
c) **D-dimer** - produkt trawienia stabilizowanej fibryny przez plazminę

d) **PAP** - pomiar stężenia kompleksów plazmina-antyplazmina





Zaburzenia krzepnięcia





Zaburzenia hemostazy – skazy krwotoczne

osoczowe

spowodowane niedoborami poszczególnych osoczowych czynników krzepnięcia



płytkowe

spowodowane ilościowym lub jakościowym uszkodzeniem płytek krwi; stanowią ok. 2/3 wszystkich skaz krwotocznych

małopłytkowość



naczyniowe

rzadko prowadzą do poważniejszych krwawień, gdyż funkcja płytek krwi jest prawidłowa a układ osoczowy sprawny

plamica Schönleina-Henocha





Naczyniowe skazy krwotoczne

a) **wrodzone**: Choroba Rendu-Oslera-Webera (wrodzona naczyńniakowatość krwotoczna); zaburzenia struktury kolagenu – zespół Marfana; zespół Kasabacha-Merritta - rozległy wrodzony naczyńniak.

b) **nabyte**: zespół Schönleina-Henocha - alergiczno-toksyczne zapalenie naczyń przebiegające ze wzrostem ich przepuszczalności; plamica posteroidea; niedobór witaminy C – skorbut (obecnie bardzo rzadko), zespół Moellera-Barlowa (u dzieci), zespół Churga i Strauss - alergiczne uszkodzenie naczyń płucnych; mięsak Kaposiego - nowotwór związany z zakażeniem wirusem opryszczki.

Diagnostyka:

- czas krwawienia
- badania czynnościowe (test opaskowy)
- badania specjalistyczne (biopsja skóry)



Grudkowe zmiany w
mięśaku Kaposiego



Płytkowe skazy krwotoczne

Małopłytkowość:

- a) **zaburzenia tworzenia** płytek w szpiku kostnym z powodu niedoboru megakariocytów - na skutek uszkodzenia szpiku, anemii Fanconiego, chorób nowotworowych szpiku lub z powodu zaburzeń dojrzewania megakariocytów (niedobór wit. B₁₂ lub kwasu foliowego),
- b) **zwiększone zużycie** obwodowe płytek krwi na skutek: wzmożonej aktywności trombiny (DIC, nowotwory, procesy zapalne), zespół hemolityczno-mocznicowy
- c) **immunologiczne** (samoistne plamice małopłytkowe, chłoniaki, toczeń rumieniowaty układowy - SLE),
- d) **polekowe** (NLPZ, diuretyki, digoksyna, nitrogliceryna, prokainamid, doustne leki przeciwcukrzycowe, penicyliny, cefalosporyny, sulfonamidy, heparyna)
- e) **innego pochodzenia** (hipersplenizm, sztuczne zastawki serca, krążenie pozaustrojowe)

Trombopatie:

- a) wrodzone (trombastenia Glanzmanna – zaburzenie agregacji przy prawidłowej liczbie płytek),
- b) zespół Bernarda-Souliera, charakteryzujący się płytkami ogromnej wielkości z zaburzeniami adhezji i agregacji,
- c) defekt puli magazynowej,
- d) defekt mechanizmu uwalniania

Diagnostyka:

- liczba płytek
- czas krwawienia
- badania czynnościowe
 - adhezja płytek krwi
 - agregacja
 - degranulacja
 - badania met. cytometrii przepływowej





Osoczowe skazy krwotoczne

- a) **wrodzone** (hemofilia A, B i C, choroba von Willebranda),
- b) **nabyte** (synteza większości czynników krzepnięcia zachodzi w wątrobie przy współdziałaniu wit. K, więc do zaburzeń dochodzi w przebiegu uszkodzenia wątroby, choroby krwotocznej noworodków, niedoboru wit. K),
- c) **immunologiczne** (mogą być obecne przeciwciała w następstwie leczniczego stosowania czynników krzepnięcia lub w przebiegu chorób immunologicznych)
- d) koagulopatie ze zużycia (nadmierne krwawienie, DIC - *Disseminated Intravascular Coagulation*),
- e) zespoły nadmiernej fibrynolizy

Diagnostyka:

- badania koagulologiczne (PT, APTT, fibrynogen)
- badania fibrynolityczne (czas lizy euglobulin, D-dimery)
- czynniki krzepnięcia, krążące koagulanty, inhibitory krzepnięcia (AT, białko C, białko S), plazminogen, aktywatory fibrynolizy (tPA), inhibitory fibrynolizy (PAI-1), α 2-antyplazmina)



Hemofilia – patogeneza, objawy, leczenie

Hemofilia A – spowodowana mutacją w *locus* Xq28 powodującą niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi (czynnika antyhemolitycznego); klasyczna hemofilia.

Hemofilia B – mutacja w *locus* Xq27.1-q27.2, niedobór IX czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Christmasy).

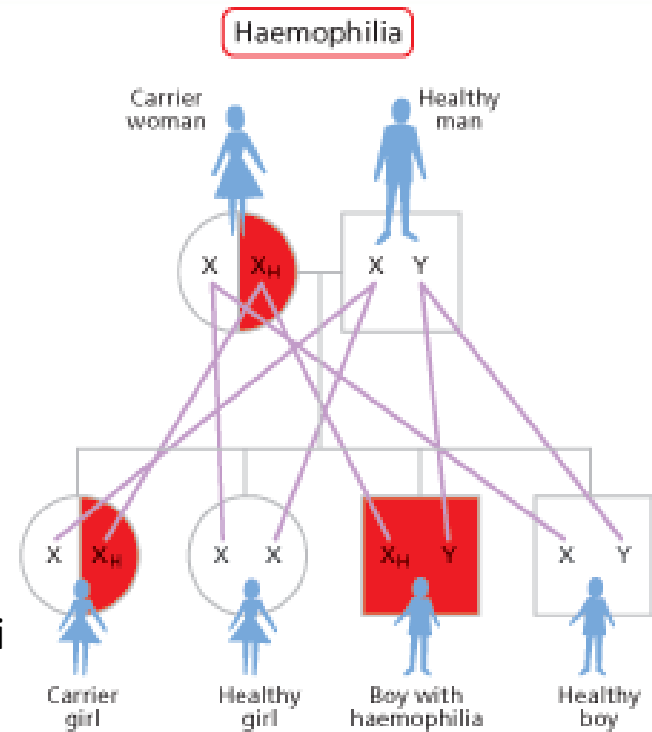
Hemofilia C – mutacja w *locus* 4q35, niedobór XI czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Rosenthala), najczęściej w populacji Żydów Aszkenazyjskich

Objawy:

- krwawienia spontaniczne lub wtórne do urazów lub operacji (w zależności od postaci choroby – ciężka lub łagodna)
- krwawienia dostawowe (bolesność, obrzęki)
- krwiomocz
- krwawienia śródczaszkowe (najgroźniejsze dla życia)
- krwawienia z błon śluzowych (z nosa, krwiopłucie)
- krwawienia pooperacyjne, po ekstrakcji zęba

Leczenie:

- substytucja czynnika VIII (hemofila A) lub IX (hemofilia B)



Łączna częstość hemofilii A i B w populacji wynosi około 1:12 000. Hemofilia A jest 4 do 8 razy częstsza niż hemofilia B.

APTT ↑
liczba płytek, czas krwawienia, PT N





Choroba von Willebranda – podtypy, objawy, leczenie

Table 1. Classification of vWF⁸

Subtype	Description	Inheritance	Lab Findings	Multimer	Prevalence
Type 1	Quantitative deficiency of vWF	Autosomal dominant	Parallel reductions in vWF antigen, activity, and Factor VIII	Normal Distribution	70–80%
Type 2A	Abnormal platelet-dependent function of vWF; loss of large multimers	Autosomal dominant	Reduced vWF activity-to-antigen ratio (< 0.6)	Loss of mid-sized and highest molecular weight multimers	10–15%
Type 2B	Increased platelet-dependent functions of vWF; loss of large multimers	Autosomal dominant	Reduced vWF activity-to-antigen ratio (< 0.6) Abnormal Ristocetin-induced platelet aggregation	Loss of highest molecular weight multimers secondary to platelet binding and clearance	Approx. 5%
Type 2M	Abnormal platelet-dependent function of vWF	Autosomal dominant	Reduced vWF activity-to-antigen ratio (< 0.6)	Normal distribution	Rare
Type 2N	Decreased affinity of vWF for Factor VIII	Autosomal dominant	Reduced Factor VIII level (2–10%)	Normal distribution	Rare
Type 3	Near complete deficiency of vWF	Autosomal recessive	Marked reductions or absence in vWF levels Low Factor VIII (5–10%)	Absent	Rare

Objawy:

- krwawienia z dziąseł, błon śluzowych przewodu pokarmowego, dróg oddechowych, nosa
- podskórne wylewy krwawe
- przedłużające się bardzo obfite krwawienia miesiączkowe
- wylewy do stawów i mięśni
- krwawienia po ekstrakcji zębów i zabiegach operacyjnych

Leczenie:

- koncentrat czynnika VIII z vWF
- desmopresyna (DDAVP) – syntetyczny analog wazopresyny; uwalnia cz. VIII i vWF z hepatocytów i śródbłonna naczyń

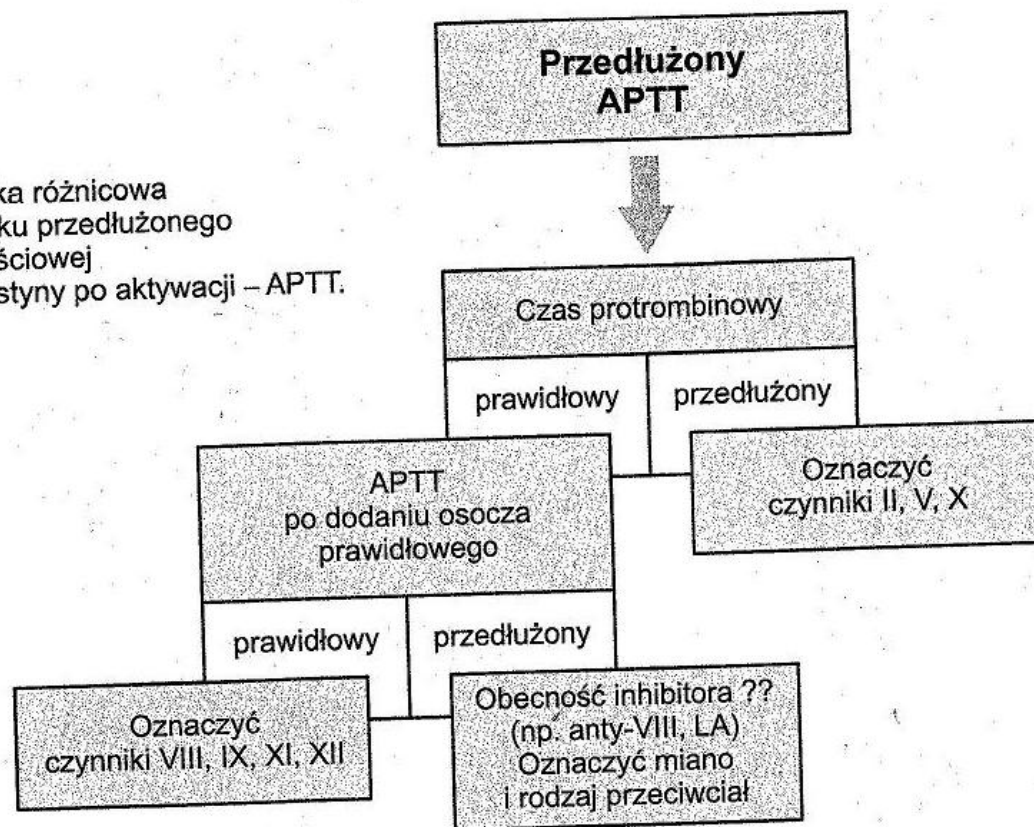
APTT ↑





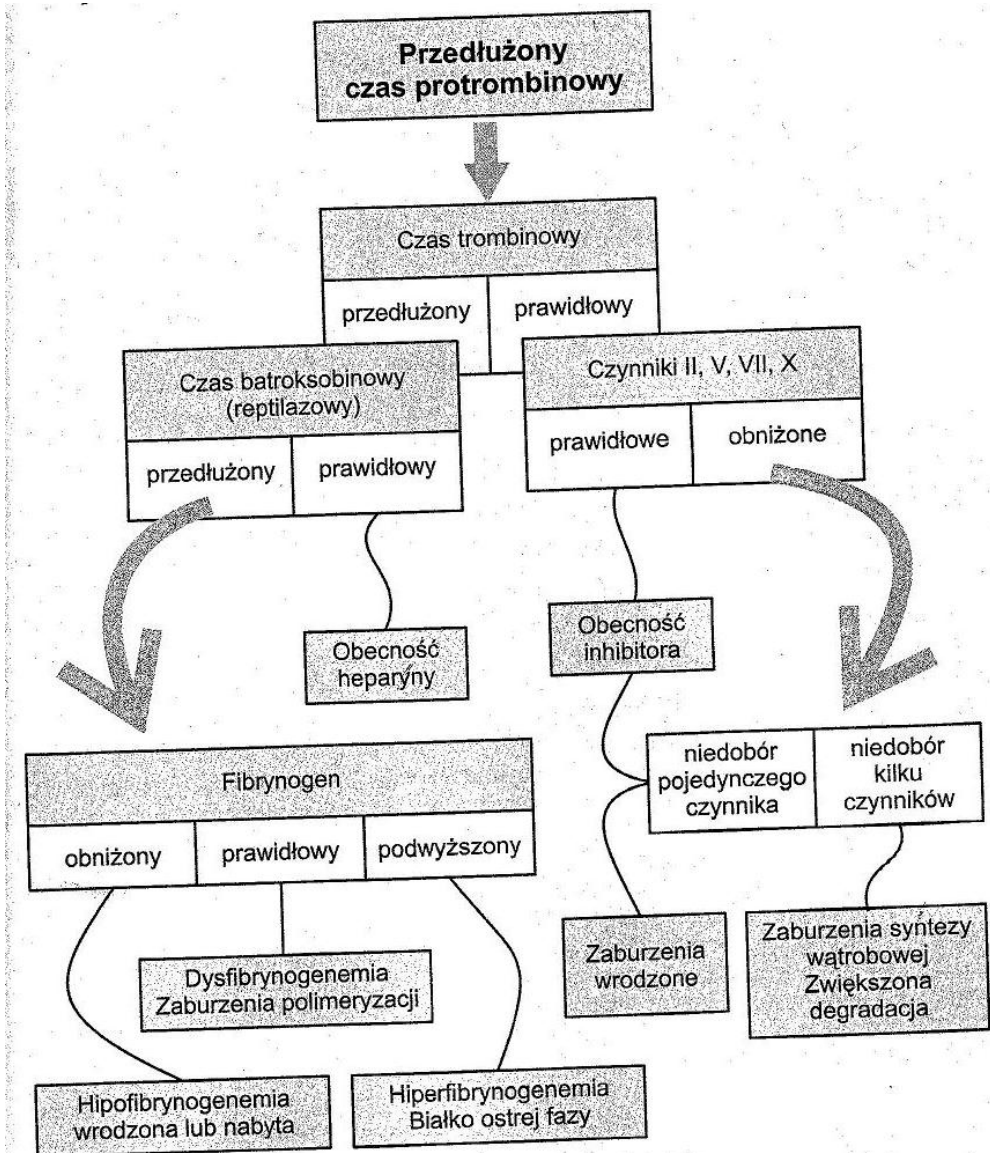
Diagnostyka różnicowa w przypadku przedłużonego APTT

Ryc. 4.5.
Diagnostyka różnicowa
w przypadku przedłużonego
czasu częściowej
tromboplastyny po aktywacji – APTT.





Diagnostyka różnicowa w przypadku przedłużonego PT

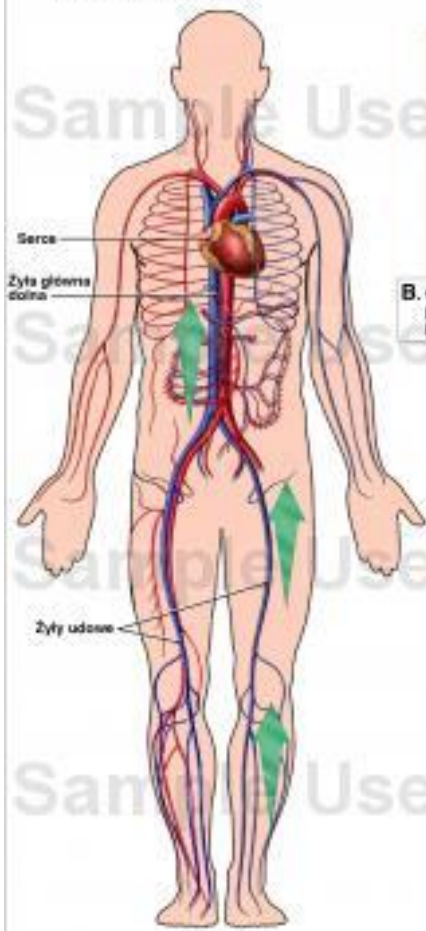




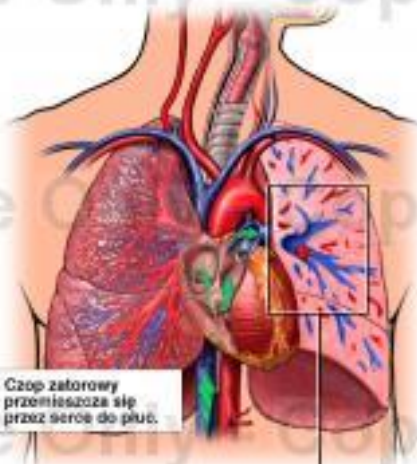
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Mechanizm zatoru tętnicy płucnej

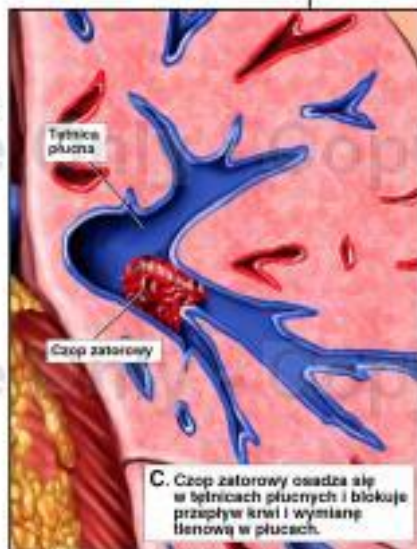
A. Czopek zatorowy powstaje w kończynie dolnej i przesuwa się wewnątrz żył do serca.



Wzrost z przebiegiem



B. Czopek zatorowy przemieszcza się przez serce do płuc.



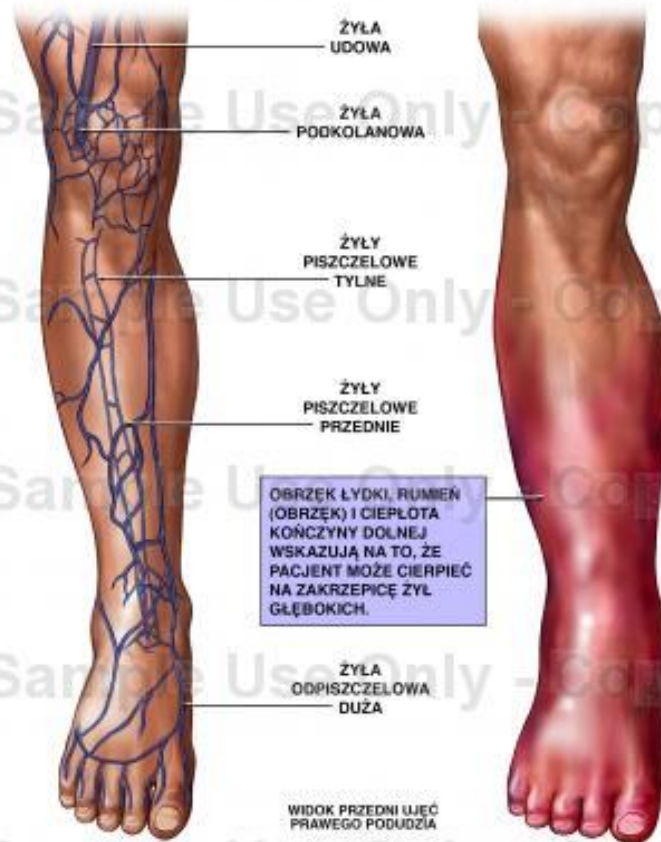
C. Czopek zatorowy osadza się w tętnicach płucnych i blokuje przepływ krwi i wymianę tlenową w płucach.

Powiększenie płuca w przekroju

Objawy zakrzepicy żył głębokich (DVT)

PRAWIDŁOWA ANATOMIA

ZAKRZEPICA ŻYŁ GŁĘBOKICH



WIDOK PRZEDNI ŁWEC PRAWEGO PODUDZIA

carretta.medicalillustration.com

catalog.nucleusinc.com





Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Zatorowość płucna (ZP) – ang. pulmonary embolism (PE)

Zmodyfikowana skala genewska oceny klinicznego prawdopodobieństwa ZP

wiek > 65 lat	+1
przebyta ŻChZZ	+3
operacja lub złamanie < 1 mies.	+2
nowotwór złośliwy	+2
ból kończyny dolnej jednostronny	+3
krwioplucie	+2
częstość serca:	
75 - 94 /min	+3
≥ 95 /min	+5
ból na przebiegu żyły głębokiej i niesymetryczny obrzęk kończyny dolnej	+4

Prawdopodobieństwo kliniczne ZP:

niskie	0-3
pośrednie	4-10
wysokie	≥ 11

0,2-0,6 / 1000 osób

Zakrzepica żył głębokich (ZŻG)- ang. deep vein thrombosis (DVT)

Skala Wellsa oceny klinicznego prawdopodobieństwa ZŻG

Dane kliniczne	punkty
Aktywny nowotwór	1
Porażenie kończyn dolnych, opatrunek gipsowy	1
Unieruchomienie > 3 dni lub duży zabieg chirurgiczny 4 tyg	1
Bolesność wzdłuż przebiegu naczyń	1
Różnica obwodów łydek > 3 cm	1
Obrzęk kończyny ciastowaty	1
Wypełnienie żył powierzchownych (nie żylaki)	1
Prawdopodobne inne rozpoznanie kliniczne	-2

Prawdopodobieństwo kliniczne:

wysokie	≥ 3,
umiarkowane	1-2,
niskie	< 1

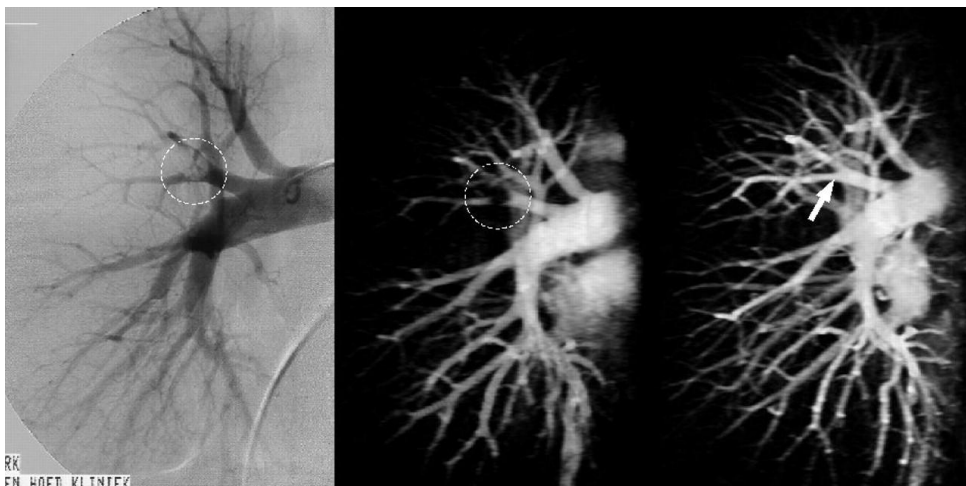
0,5-1,2 / 1000 osób





Diagnostyka ŻChZZ – metody obrazowe

Angiografia płucna

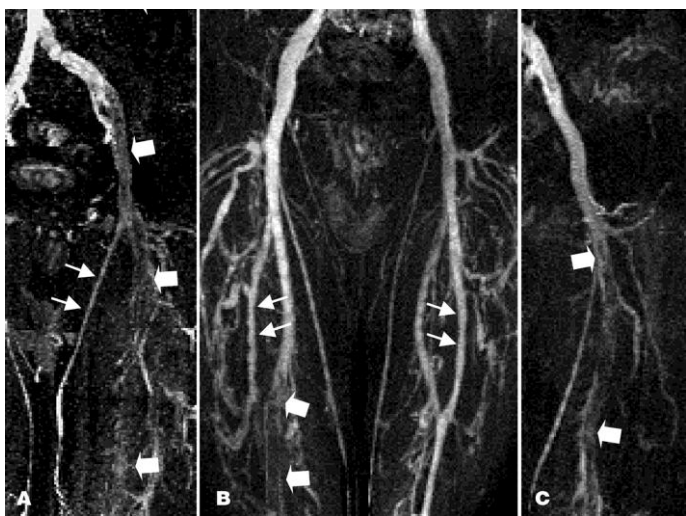


Hill & Van Beek, Imaging

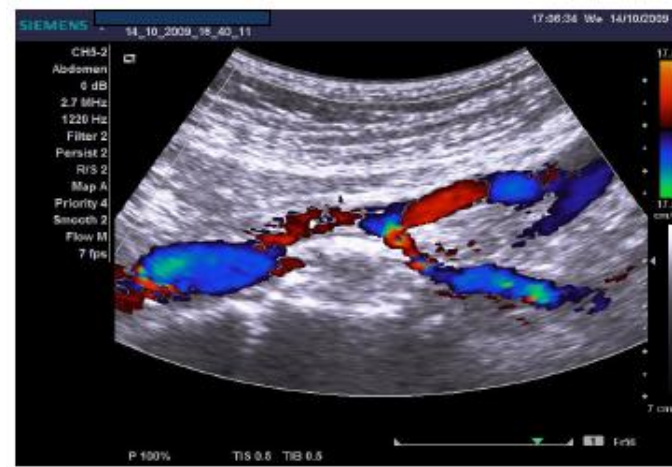
Uciskowa ultrasonografia żylna uzupełniona kolorowym dopplerem



Flebografia kontrastowa



radiology.rsna.org



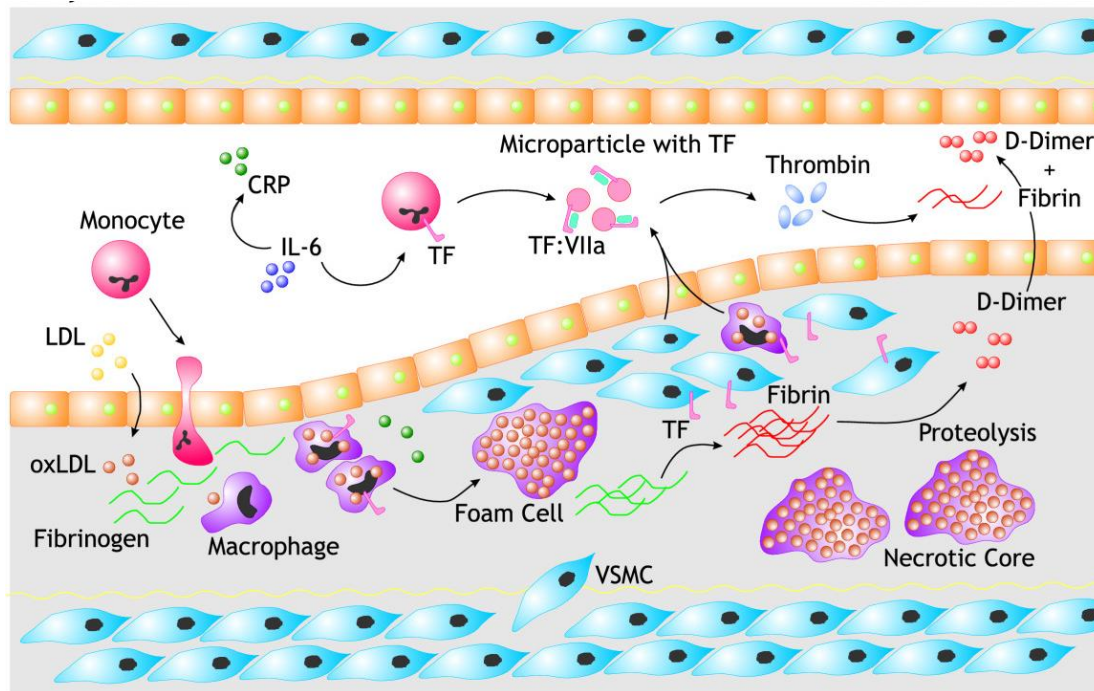
Szajkowski R, Rozprawa doktorska, Poznań, 2010





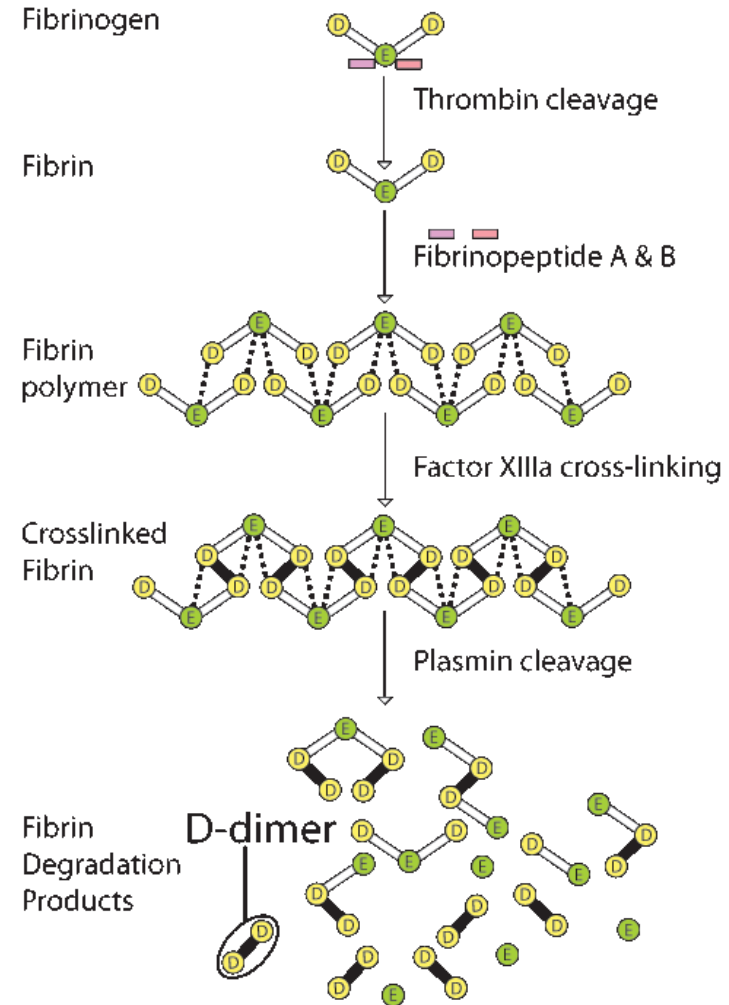
D-dimery – produkty degradacji fibryny

D-dimery to specyficzne produkty rozpadu fibryny, a ich podwyższone stężenie w osoczu pacjentów z ostrą ZP czy ZŻG związane jest ze wzmożoną aktywacją fibrynolizy stymulowaną obecnością świeżej skrzepliny.



Spronk et al. Thrombosis Journal 2004 2:12

Generation of D-dimer from cross-linked fibrin





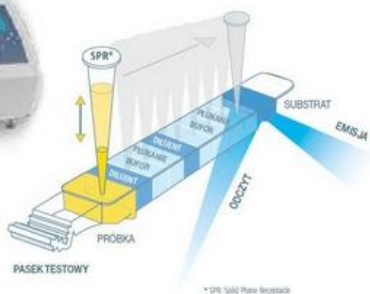
D-dimery – metody oznaczenia

Metody immunoenzymatyczne

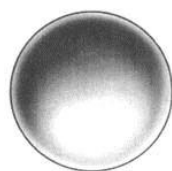
➤ Klasyczna ELISA



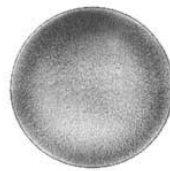
➤ ELISA automatyczna (np. test VIDAS, bioMérieux) –



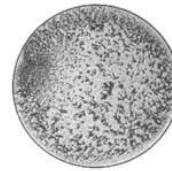
Metody lateksowe



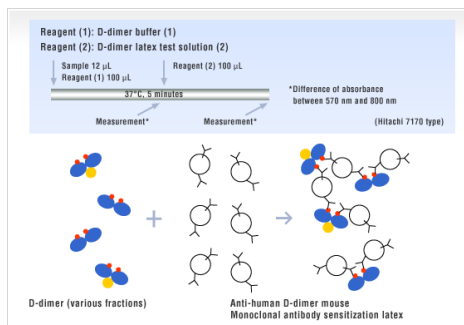
Negative D-Dimer (no agglutination)



Weakly Positive D-Dimer



Strongly Positive D-Dimer



Metody aglutynacji pełnej krwi

➤ SimplyRED – przeciwciała o podwójnej specyficzności: przeciwko antygenowi erytrocytów i D-dimerom





D-dimery w diagnostyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

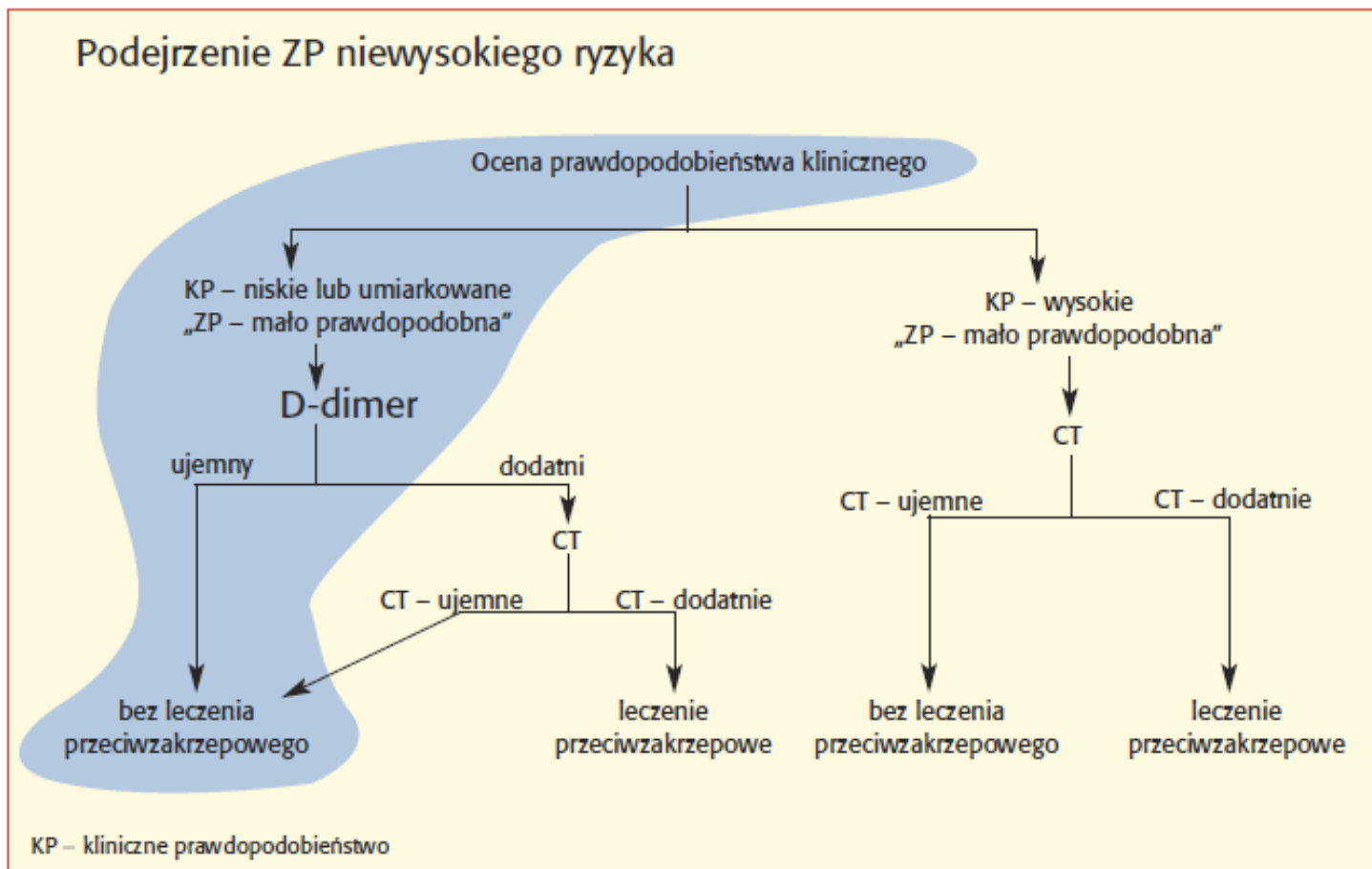
Test D-dimer (liczba badań)	Zakrzepica żylna		Zatorowość płucna	
	Sens, %	Spec, %	Sens, %	Spec, %
ELFA				
VIDAS (40)	96 (93-98)	44 (36-52)	97 (91-99)	41 (26-57)
Microplate ELISA				
Asserachrome (24)	94 (83-98)	47 (29-65)	96 (80-99)	44 (21-69)
Latex ilościowy				
STA-lia test (25)	94 (83-98)	46 (28-64)	96 (80-99)	43 (20-68)
Tinaquant (12)	92 (75-98)	53 (32-73)	94 (71-99)	50 (23-76)
Membrane ELISA				
Nycocard (23)	88 (68-96)	50 (31-68)	91 (64-98)	47 (23-72)
Instantia (13)	86 (59-96)	65 (43-81)	89 (54-98)	62 (33-84)
Testy pełnej krwi				
SimpliRed (40)	82 (59-93)	72 (56-84)	86 (43-97)	70 (44-87)

Tab. 2. D-dimery w diagnostyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (wg. di Nisio et al, JTH 2007;5:296-304).





D-dimery w diagnostyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej



Ryc.1. Strategia diagnostyki zatorowości płucnej niskiego ryzyka według „Wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia zatorowości płucnej” Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2008 r. (zmodyfikowane wg. Torbicki et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal (2008) 29, 2276–2315). Na niebiesko zaznaczono „szlak diagnostyczny” pacjenta z ZP niskiego ryzyka, niewysokim klinicznym prawdopodobieństwem i prawidłowym stężeniem D-dimerów.



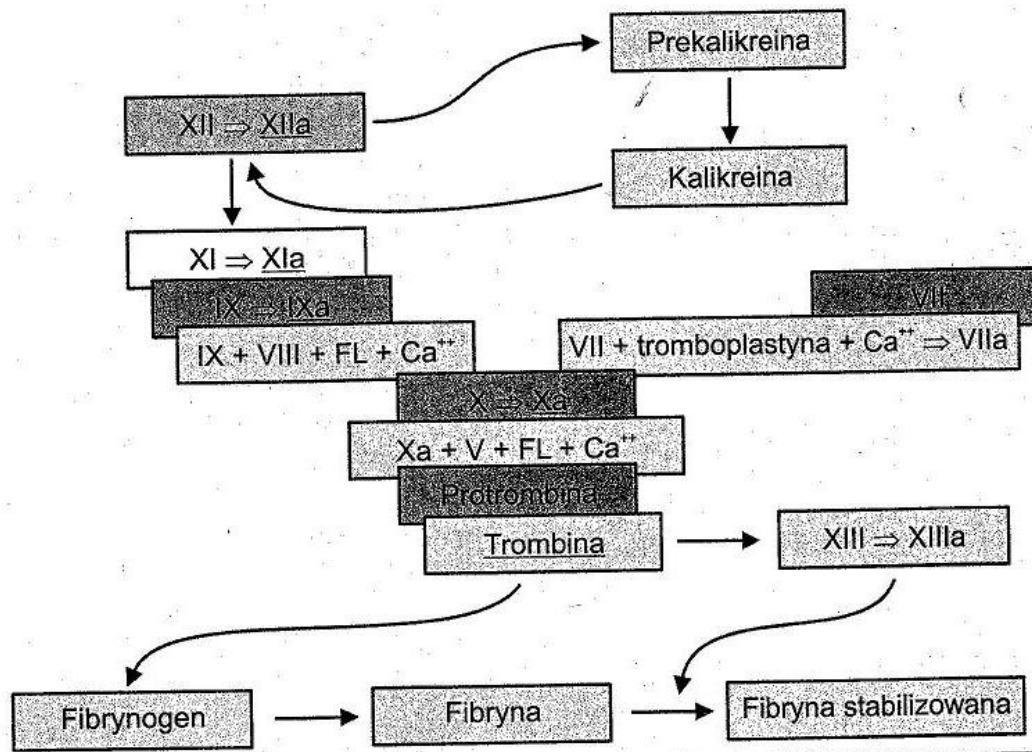


Leczenie farmakologiczne zakrzepicy

- 1) Zahamowanie powstawania fibryny (**standardowa heparyna** – mieszanina polisacharydów o masie cząsteczkowej ok. 15 kDa lub **heparyna drobnocząsteczkowa** - mieszanina polisacharydów o masie cząsteczkowej ok. 5 kDa) lub destrukcja fibrynogenu (ankrod – enzym z jadu węża malajskiego)
- 2) Inhibicja produkcji trombiny przez aktywne białko C (APC) - inaktywuje cz. Va i VIIIa lub przez selektywne inhibitory cz. Xa: przeciwzakrzepowe białko kleszczowe (TAP), antystatyna (AST)
- 3) Leki fibrynolityczne – aktywatory plazminogenu (**streptokinaza** wytwarzana przez paciorkowce hemolizujące, **urokinaza**, **tPA**, **APSAC** - acylowany kompleks streptokinazy z plazminogenem)
- 4) Leki przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy=**aspiryna** – nieodwracalnie hamuje COX i hamuje wytwarzanie TXA2 i agregację płytek; **tiklopidyna** – hamuje agregację płytek i wiązanie Fb do GPIIb/IIIa; **dipirydamol** – hamuje aktywność deaminazy adenozykowej, zwiększa stężenie adenozyminy (działanie antyagregacyjne))
- 5) Doustne antykoagulanty – antagoniści witaminy K (**warfaryna**, **acenokumarol**) – hamują ostatni etap po-translacyjnej modyfikacji zsyntetyzowanych łańcuchów polipeptydowych cz. II, VII, IX, X oraz białka C i S – karboksylacja reszt kwasu glutaminowego w obszarach cząsteczek bliskich N-końca jest zależna od wit. K i umożliwia przyłączenie Ca^{2+} i biologiczną aktywację wymienionych czynników krzepnięcia



Laboratoryjne monitorowanie leczenia przeciwzakrzepowego i trombolitycznego



Heparyna działa na aktywne formy czynników krzepnięcia:
XIIa, XIa, IXa, Xa i trombinę.

Doustne antykoagulanty powodują powstawanie nieaktywnych
prekursorów czynników krzepnięcia syntetyzowanych w wątrobie:
VII, IX, X i protrombiny.

Ryc. 5.1. Mechanizm działania heparyny i doustnych antykoagulantów.



Dziękuję za uwagę!

