Rozdział 2

FIZJOLOGIA HEMOSTAZY

*Krystyna Zawilska**

Nazwą „hemostaza" określa się zespół procesów fizjologicznych, które zapewniają sprawne hamowanie krwawienia po przerwaniu ciągłości ściany naczyń krwionośnych, szczelność łoża naczyniowego i płynność krążącej krwi.

Rozróżnia się hemostazę pierwotną i wtórną. Pierwsza, odbywająca się w ciągu kilkunastu sekund, polega na skurczu uszkodzonego naczynia oraz przyleganiu (adhezji) i gromadzeniu się (agregacji) płytek krwi w miejscu uszkodzenia z wytworzeniem płytkowego czopu hemostatycznego. Uszkodzona ściana naczyniowa jest źródłem czynnika tkankowego (*tissue factor* – TF), zwanego dawniej tkankową tromboplastyną. Czynnik tkankowy inicjuje aktywację krzepnięcia krwi i w następstwie – umacnianie czopu płytkowego przez złogi fibryny. Proces ten, trwający kilka minut, jest nazywany hemostazą wtórną. Istnieje wiele mechanizmów lokalizujących czop hemostatyczny i ograniczających jego narastanie.

Zakrzep można uważać za czop hemostatyczny, który rozwijał się w sposób niedostatecznie kontrolowany lub w niewłaściwym miejscu. Rozpuszczanie fibryny przez enzym fibrynolityczny – plazminę, oraz usuwanie składników czopu hemostatycznego przez komórki żerne to wstępne warunki *restitutio ad integrum*.

Głównymi elementami hemostazy są: ściana naczyń krwionośnych, płytki krwi oraz układy krzepnięcia i fibrynolizy.

2.1. **Płytki krwi**

Płytki, najmniejsze bezjądrowe komórki krwi, są fragmentami cytoplazmy megakariocytów szpiku kostnego. W fazie spoczynkowej mają kształt dyskoidalny, średnicę 3,6 ± 0,7 µm i objętość 7,6 ± 4, 85 μm^3. Ich liczba u osób zdrowych wynosi 140-440 G/l (140-440 x 10^9/l). Komórki te przeżywają od 8 do 12 dni i są usuwane z krwiobiegu przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Około 30% całkowitej masy płytek znajduje się w śledzionie.

Proliferację i różnicowanie komórek prekursorowych układu płytkotwórczego oraz dojrzewanie megakariocytów aż do wytwarzania płytek reguluje trombopoetyna – glikoproteina (masa cząsteczkowa 36 kD) syntetyzowana w komórkach miąższu wątroby i – w małych ilościach – przez nerki. W mniejszym stopniu wytwarzanie płytek pobudza interleukina 11 (IL-11).

* Współautorem rozdziału w poprzednim wydaniu książki był pan prof. Stanisław Łopaciuk†.

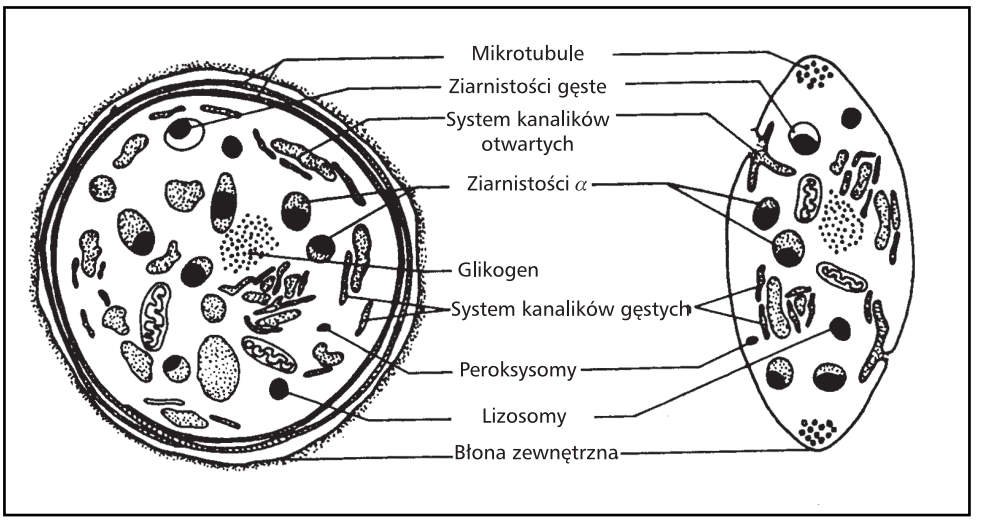
2.1.1. **Budowa płytek**

Płytka krwi jest oddzielona od otoczenia błoną komórkową i ma bogatą strukturę wewnętrzną. Błona komórkowa jest niewidoczna pod mikroskopem świetlnym. Natomiast na przekroju poprzecznym, w mikroskopie elektronowym widoczna jest w postaci dwóch ciemnych linii, przegrodzonych jasną przestrzenią. Zasadniczy zrąb błony komórkowej składa się z dwóch warstw fosfolipidów (zewnętrznej i wewnętrznej), w których są rozmieszczone glikolipidy, cholesterol i białka. Umiejscowienie fosfolipidów w błonie jest asymetryczne. W warstwie wewnętrznej znajdują się głównie aminofosfolipidy, obdarzone ujemnym ładunkiem (np. fosfatydyloseryna) lub obojętne (np. fosfatydyloetanoloamina). Natomiast w warstwie zewnętrznej błony dominują obojętne lipidy cholinowe (np. fosfatydylocholina i sfingomielina). Wiele białek przechodzi przez obie warstwy błony, a końce ich cząsteczek mogą znajdować się po zewnętrznej i wewnętrznej stronie. Końce zewnętrzne wiążą się z oligosacharydami i wytwarzają glikoproteiny (GP). Takie białka są receptorami dla czynników aktywujących i hamujących funkcje płytek, zawierają kanały przepływu jonów i pełnią funkcję enzymów.

Błona komórkowa ma liczne wgłębienia skierowane ku cytoplazmie, tzw. układ otwartych kanalików, przez który wędrują poza płytkę składniki uwalniane z ziarnistości płytek. Błona ta stanowi rodzaj płynnej, dynamicznej struktury, pozwalającej na przemieszczanie poszczególnych elementów w zależności od stanu aktywności komórki. Jej powierzchnia pokryta jest amorficznym płaszczem (glikokaliksem), zawierającym zewnętrzne końce błonowych glikoprotein, glikolipidy i zaadsorbowane białka osocza. Reszty kwasu sialowego w białkach i lipidy nadają glikokaliksowi ujemny ładunek elektryczny.

Cytoplazma płytkowa zawiera czynnik krzepnięcia XIII i płytkopochodny czynnik wzrostowy komórek śródbłonka (*platelet-derived endothelial cell growth factor* – PDECGF).

Wśród struktur wewnątrzkomórkowych płytki wyróżnia się podbłonowy system mikrotubuli, system kanalików gęstych i kilka rodzajów ziarnistości, w tym α-ziarnistości, ziarnistości elektronowo gęste δ (gęste ciałka), lizosomy i peroksysomy (ryc. 2.1).



Ryc. 2.1. Schemat wewnętrznej struktury płytki krwi.

Tabela 2.1. Składniki ziarnistości wewnątrzpłytkowych

Rodzaj ziarnistości	Składniki
Ziarnistości α	Białka swoiste płytek: czynnik płytkowy 4, β-tromboglobulina
	Białka adhezyjne: fibronektyna, czynnik von Willebranda, trombospondyna, witronektyna
	Białka czynne w krzepnięciu krwi i fibrynolizie: fibrynogen, czynnik (cz.) V, cz. VIII, wielkocząsteczkowy kininogen (HMWK), cz. XI, inhibitor C1-esterazy, białko S, PAI-I, t-PA
	Mitogeny: płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), czynnik wzrostu śródbłonka (VEGF), transformujący czynnik wzrostu β (TGF-β)
	Białka błony ziarnistości: P-selektyna, białko 33 (GMP-33), GP IIb-IIIa, GP Ib-IX, GP IV (CD36), GP V, CD9, osteonektyna, Rap Ib
Ziarnistości gęste δ	ADP, ATP, GDP, GTP, jony wapnia, jony magnezu, serotonina
	Fosfoinozytole, polifosforany
Lizosomy	Kwaśne hydrolazy
Peroksysomy	Katalaza

Mikrotubule składają się z dwóch rodzajów cząsteczek białka globularnego – tubuliny α i tubuliny β. Wraz z filamentami (włókienkami) aktynowymi i filamentami pośrednimi tworzą one tzw. cytoszkielet płytkowy, warunkujący utrzymywanie dyskoidalnego kształtu płytki i jego zmiany podczas aktywacji. Oprócz tych podstawowych struktur w skład cytoszkieletu wchodzą białka dodatkowe, które wpływają na procesy polimeryzacji mikrotubuli i włókienek lub łączą włókienka między sobą, a także białka motorowe, do których należy miozyna.

W układzie kanalików gęstych (*dense tubular system*) magazynowane są jony wapniowe i występują enzymy kierujące przemianami kwasu arachidonowego. Ziarnistości wewnątrzpłytkowe są miejscem magazynowania wielu składników biologicznie czynnych, które są uwalniane do otaczającego środowiska podczas aktywacji płytek (tab. 2.1). Uwalnianie do osocza swoistych białek płytkowych – czynnika płytkowego 4 (PF-4) i β-tromboglobuliny (β-TG) oraz przemieszczenie P-selektyny (CD62P, GMP-140) wraz z błonami α-ziarnistości na powierzchnię płytek jest uważane za wskaźnik aktywacji płytek *in vivo*. PF-4 i β-tromboglobulina są zdolne do zobojętniania heparyny. P-selektyna pośredniczy w przyleganiu aktywowanych płytek do leukocytów i T-limfocytów. Wiązanie się tej glikoproteiny z receptorami monocytów powoduje aktywację reakcji prozapalnych i prozakrzepowych, w tym ekspresję czynnika tkankowego. Płytki zawierają też lizosomy, mitochondria, peroksysomy, ziarna glikogenu i nieliczne struktury aparatu Golgiego.

Płytki pełnią dwie zasadnicze funkcje w hemostazie. Pierwszą z nich jest tworzenie hemostatycznych czopów płytkowych, które mogą zatykać drobne uszkodzenia w ścianach naczyń, a drugą funkcją jest udział w reakcjach krzepnięcia krwi. Istnieją dowody na to, że oprócz udziału w hemostazie płytki krwi odgrywają rolę w reakcjach zapalnych, miażdżycy i obronie przeciwbakteryjnej, stymulują angiogenezę, gojenie się ran, procesy regeneracyjne wątroby, mogą sprzyjać tworzeniu się przerzutów nowotworowych.

2.1.1.1. Glikoproteiny płytek obdarzone funkcją receptorową

W odpowiedziach na wpływ czynników pochodzących z otaczającego środowiska uczestniczą receptory obecne na powierzchni płytek. Pośredniczą one w oddziaływaniach płytek wzajemnie na siebie i na inne komórki oraz na składniki osocza i macierzy zewnątrzkomórkowej. Receptorami tymi są integralne glikoproteiny błon płytki lub ich kompleksy. Na podstawie szybkości wędrówki w elektroforezie nadano im symbole GP Ia, Ib, IIa, IIb itd. W ludzkich płytkach wykryto około 50 glikoprotein, lecz poznano znaczenie czynnościowe tylko nielicznych. Podobnie jak białka receptorowe innych komórek, glikoproteiny płytek należą do dużych rodzin integryn, białek bogatych w leucynę, selektyn, immunoglobulin, tetraspanin i serpentyn. Zidentyfikowano glikoproteiny płytek uczestniczące w adhezji do składników tkanki łącznej, aktywacji i agregacji (tab. 2.2).

Swoiste dla płytek są kompleksy GP IIb-IIIa i GP Ib-IX-V. Podobnie jak inne integryny, GP IIb-IIIa jest zależnym od jonów Ca^{2+} niekowalencyjnym dimerem. Cechą charakterystyczną integryn są zmiany zachodzące w funkcji receptorowej pod wpływem aktywacji komórki. W płytce spoczynkowej GP IIb-IIIa jest obecna i rozpoznawana przez przeciwciała na powierzchni, a także w błonach układu otwartych kanalików i ziarnistości. Glikoproteina IIb-IIIa jest receptorem dla fibrynogenu. Zdolność wiązania fibrynogenu płytka uzyskuje jednak dopiero po zmianach konformacji GP IIb-IIIa wywoływanych przez wielu agonistów. Aktywacji płytek towarzyszy też ekspozycja większej liczby receptorów dla fibrynogenu dzięki przemieszczeniu GP IIb-IIIa z puli wewnątrzkomórkowej na powierzchnię. Utworzenie mostków fibrynogenowych między płytkami jest warunkiem powstania agregatu płytek, niezależnie od rodzaju agonisty. Czynnościowego znaczenia GP IIb-IIIa niewątpliwie dowodzi zachowanie płytek w trombastenii Glanzmanna. W ciężkich postaciach tej wrodzonej skazy krwotocznej płytki nie zawierają prawidłowej GP IIb-IIIa, nie agregują, nie wiążą fibrynogenu, a w α-ziarnistościach albo nie ma fibrynogenu, albo jego stężenie jest znikome.

Kompleks glikoprotein Ib-IX-V ma znaczenie w wiązaniu płytek do uszkodzonego śródbłonka lub warstwy podśródbłonkowej za pośrednictwem czynnika von Willebranda (vWF). GP Ib składa się z dwóch łańcuchów (α i β), przy czym miejsce wiążące vWF znajduje się w zewnątrzkomórkowym odcinku łańcucha α. Do kompleksu GP Ib-IX dołączona jest inna glikoproteina bogata w leucynę – GP V. Podstawowa jednostka kompleksu składa się z dwóch cząsteczek GP Ib, dwóch cząsteczek GP IX i jednej cząsteczki GP V. W wyniku wiązania vWF z kompleksem GP Ib-IX-V jest inicjowana aktywacja płytek. Jednak do pełnej aktywacji i agregacji płytek konieczne jest wiązanie vWF także z drugim jego receptorem – GP IIb-IIIa. Niedobór lub brak GP Ib, GP IX i GP V jest przyczyną upośledzenia adhezji płytek w zespole Bernarda-Souliera.

Czynnościowym receptorem, za pośrednictwem którego trombina aktywuje płytki, są glikoproteiny należące do rodziny PAR (*protease-activated receptors*) – PAR-1 i PAR-2. Płytki mają trzy receptory dla ADP: P2Y1, P2Y12 i P2X1. Pierwszy z nich jest niezbędny do pełnej aktywacji GP IIb-IIIa przez ADP, drugi łączy się z białkiem hamującym cyklazę adenylanową, a trzeci jest kanałem jonowym uczestniczącym w transporcie Ca^{2+}. Inne receptory płytkowe to m.in. receptor dla tromboksanu A_2 (TXA_2) i dla czynnika aktywującego płytki (*platelet activating factor* – PAF) lub nowo wykryty receptor CLEC-2.

Receptorami płytek krwi dla kolagenu, odgrywającymi ważną rolę w fizjologicznej hemostazie, jest integryna GP Ia/IIa oraz GP VI. Obecność obu tych receptorów jest niezbędna dla prawidłowej reakcji płytek na kolagen.

Tabela 2.2. Główne glikoproteiny błon płytek krwi uczestniczące w adhezji, aktywacji i agregacji płytek

Glikoproteiny	Liczba kopii na płytce	Ligand	Funkcja
Integryny			
GP IIb-IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$, CD41/CD61)	80 000*	Fibrynogen, czynnik von Willebranda, fibronektyna, witronektyna, trombospondyna	Agregacja
GP Ia-IIa (VLA-2, $\alpha_2\beta_1$, CD49b/CD29)	1000	Kolagen	Adhezja
GP Ic-IIa ($\alpha_5\beta_1$, CD49e/CD29)	1000	Fibronektyna	Adhezja
GP Ic-IIa (VLA-6, $\alpha_6\beta_1$, CD49f/CD29)	1000	Laminina	Adhezja
$\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61)	100	Witronektyna, czynnik von Willebranda, fibrynogen, fibronektyna, trombospondyna	Adhezja
Bogate w leucynę			
GP Ib-IX-V (CD42)	25 000	Czynnik von Willebranda, trombina, P-selektyna	Adhezja
Serpiny			
PAR-1	1800	Trombina	Aktywacja
PAR-4		Trombina	Aktywacja
$P2Y_1$ i $P2Y_{12}$		ADP	Aktywacja
Immunoglobuliny			
GP VI		Kolagen	Adhezja

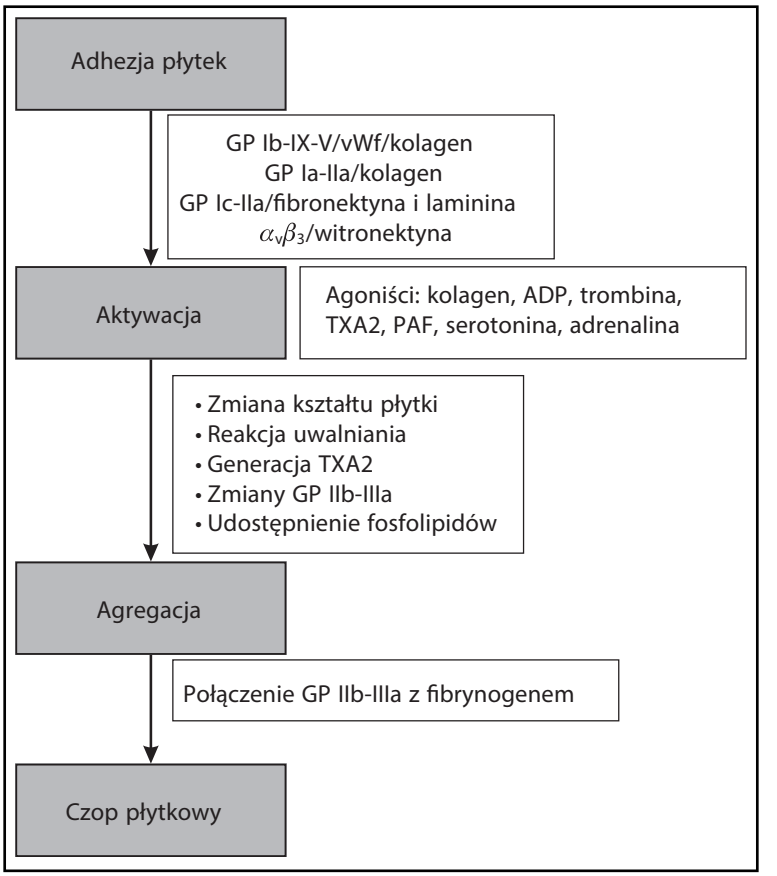
* Na powierzchni płytki spoczynkowej, dodatkowo 20 000-40 000 kopii znajduje się w błonach układu otwartych kanalików i α-ziarnistości.

Opisano wiele polimorfizmów glikoprotein płytkowych, które wywierają wpływ na czynność płytek, a także na ich immunogenność.

2.1.2. Udział płytek w hemostazie pierwotnej

Kolejne fazy tworzenia i narastania czopu hemostatycznego to adhezja płytek do warstwy podśródbłonkowej, aktywacja płytek, w przebiegu której następuje zmiana ich kształtu z dyskoidalnego do nieforemnej komórki mającej liczne nibynóżki (pseudopodia), reakcja uwalniania składników α-ziarnistości, gęstych ciałek i lizosomów (*release reaction*), generacja tromboksanu A_2 (TXA_2), zwiększenie liczby i funkcji receptorowej GP IIb-IIIa, udostępnienie fosfolipidów na powierzchni płytek dla reakcji krzepnięcia krwi oraz agregacja (ryc. 2.2). Tak utworzony czop płytkowy jest następnie wzmacniany włóknami fibryny.

Płytki za pośrednictwem swoich receptorów mogą ulegać adhezji do wielu składników podśródbłonkowej tkanki łącznej, w tym do kolagenu, fibronektyny, lamininy i witronektyny. Na adhezję płytek istotny wpływ mają warunki reologiczne. W warunkach przepływu krwi typowych dla dużych naczyń krwionośnych, czyli przy niskim module ścinania (*low shear rate*), płytki wiążą się bezpośrednio do wspomnianych białek tkanki łącznej. Natomiast przy wysokim module ścinania (*high shear rate*), charakteryzującym przepływ krwi w drobnych naczyniach, niezbędnym spoiwem między płytkami i białkami macierzy pozakomórkowej jest



Ryc. 2.2. Przebieg hemostazy pierwotnej (komórkowej).

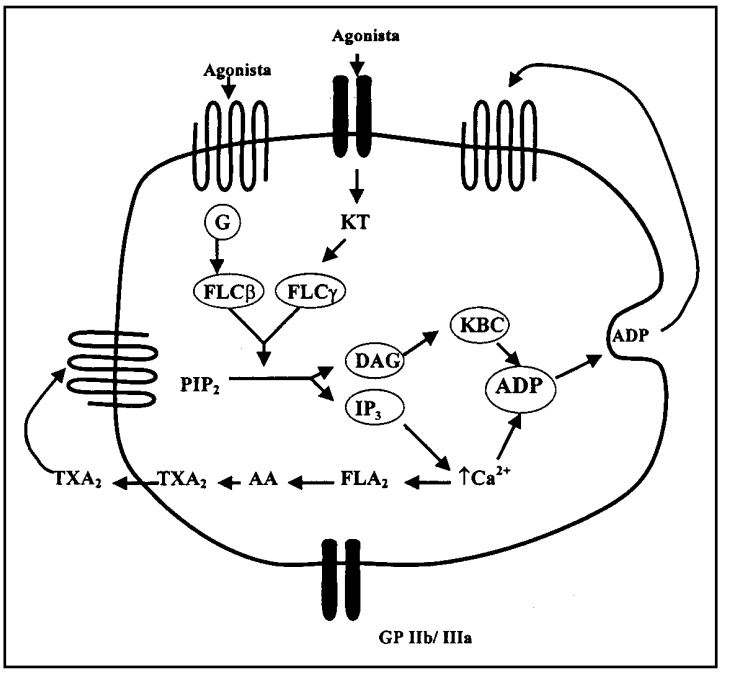
czynnik von Willebranda. Wiadomo, że obecny w osoczu vWF nie agreguje płytek. Przypuszcza się, że przyłączenie tego czynnika do warstwy podśródbłonkowej i warunki wysokiego modułu ścinania wywołują takie zmiany w konfiguracji vWF, które umożliwiają jego wiązanie z kompleksem GP Ib-IX-V na powierzchni płytek. Istotne znaczenie ma także interakcja GP Ibα ze śródbłonkową selektyną P (CD62), odpowiedzialna za „toczenie" się płytek na powierzchni śródbłonka.

Aktywacja płytek następuje w wyniku ich adhezji do podśródbłonkowej tkanki łącznej oraz pod wpływem różnorodnych substancji zwanych agonistami. *In vivo* aktywację płytek inicjują przede wszystkim: trombina (najsilniejszy fizjologiczny agonista płytkowy), kolagen, adrenalina, czynnik aktywujący płytki (PAF) i ADP. Do dalszej aktywacji i agregacji przyczyniają się substancje uwalniane z samych płytek: ADP, tromboksan A_2 i serotonina. PAF jest fosfolipidem uwalnianym z pobudzonych leukocytów i komórek śródbłonka.

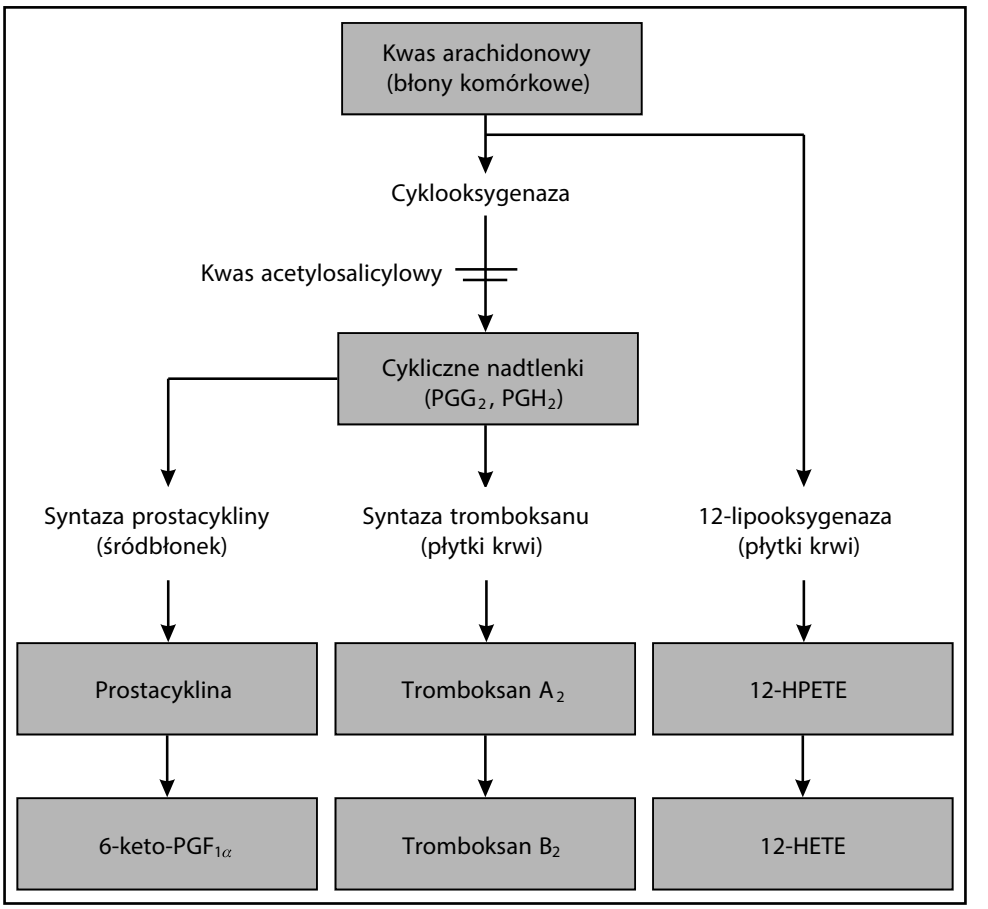
2.1.3. Mechanizmy aktywacji płytek

Adhezja płytek krwi do kolagenu i innych białek podśródbłonkowej tkanki łącznej, podobnie jak wiązania agonistów z receptorami na błonie płytkowej, uruchamia wewnątrzkomórkowe systemy przesyłania sygnałów aktywujących. Płytki przechodzą wówczas ze stanu spoczynku w stan aktywny, co we wczesnej fazie można stwierdzić, obserwując zmianę ich kształtu z dyskoidalnego w nieregularny z licznymi pseudopodiami. W zaktywowanych płytkach dochodzi do zmian architektury cytoszkieletu i do translokacji białek. Zmiany te umożliwiają uwolnienie substancji biologicznie aktywnych z ziarnistości wewnątrzpłytkowych, agregację płytek i ich udział w retrakcji skrzepu.

Niektóre receptory płytkowe (np. receptory trombiny) są sprzężone z białkami G. Pobudzenie receptora prowadzi do aktywacji fosfolipazy Cβ. Receptory reagujące z białkami adhezyjnymi (np. integryny) przesyłają natomiast sygnały przy udziale kinaz tyrozynowych (np. kinazy Syk), które po uczynnieniu przez receptor aktywują fosfolipazę Cγ. Fosfolipazy Cβ i Cγ hydrolizują difosforan fosfatydyloinozytolu (PIP_2) do trifosforanu inozytolu (IP_3) oraz diacyloglicerolu (ryc. 2.3). Oba produkty są wtórnymi przekaźnikami sygnału. Trifosforan inozytolu powoduje uwalnianie Ca^{2+} z układu kanalików gęstych do cytozolu. Jony wapnia wychwytywane są przez kalmodulinę, a następnie uaktywniają wiele enzymów, w tym fosfolipazę A_2. Pojawienie się diacyloglicerolu przyczynia się do aktywacji kinazy białkowej C, co ma istotne



Ryc. 2.3. Schemat aktywacji płytek przez agonistów. Receptory płytkowe reprezentowane są przez glikoproteiny zawierające 7 domen transbłonowych (serpiny) i integryny (w tym GP IIb/IIIa). G – białko G; KT – kinaza tyrozynowa; FLCβ – fosfolipaza Cβ; FLCγ – fosfolipaza Cγ; PIP_2 – difosforan fosfatydyloinozytolu; DAG – diacyloglicerol; IP_3 – trifosforan inozytolu; KBC – kinaza białkowa C; ADP – adenozynodifosforan; AA – kwas arachidonowy; FLA_2 – fosfolipaza A_2; TXA_2 – tromboksan A_2.



Ryc. 2.4. Metabolizm kwasu arachidonowego. 6-keto-PGF1α – prostaglandyna 6-keto-F1α; 12-HPETE – kwas 12-hydroperoksyeikozatetraenowy; 12-HETE – kwas 12-hydroeikozatetraenowy.

znaczenie dla fosforylacji białek cytoszkieletu i jej następstw, w tym uwalniania ADP z ziarnistości gęstych poza płytkę.

W czasie aktywacji płytek uruchamiana jest także kaskada kwasu arachidonowego. Stężenie tego kwasu w płytkach jest znikome, lecz w czasie aktywacji może on być uwalniany z fosfolipidów błonowych (głównie z fosfatydylocholiny i fosfatydyloetanoloaminy) na drodze dwóch mechanizmów: albo bezpośrednio przez działanie fosfolipazy A_2, albo przez kolejne działanie fosfolipazy C i lipazy diacyloglicerolu. Główny szlak przemian kwasu arachidonowego (AA) w płytce prowadzi do wytwarzania tromboksanu A_2 (TXA_2). Inicjuje je cyklooksygenaza – enzym hamowany przez kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (ryc. 2.4). Cyklooksygenaza przekształca AA w wewnętrzne cykliczne nadtlenki prostaglandynowe PGG_2 i PGH_2. Z nich, w zależności od enzymatycznego wyposażenia komórki, powstają: w płytkach krwi – tromboksan (TXA_2), a w śródbłonku naczyń – głównie prostacyklina. Zarówno TXA_2, jak i PGG_2 oraz PGH_2 powodują skurcz naczyń i agregują płytki. Tromboksan A_2 jest niestabilny i szybko przekształcany w nieczynny TXB_2. Czas półtrwa-

nia TXA_2 wynosi około 30 s. W ludzkich płytkach znacznie mniej wydajne są przemiany kwasu arachidonowego inicjowane przez 12-lipooksygenazę. Ich główny produkt – kwas 12-hydroksyeikozatetraenowy (HETE) – hamuje agregację płytek, lecz jest w dużej mierze przekazywany z płytek do dalszych przemian w leukocytach. Należy dodać, że oprócz konstytutywnej cyklooksygenazy, występującej zawsze w płytkach krwi (COX-1), istnieje druga izoforma tego enzymu – COX-2. Pojawia się ona (głównie w monocytach/makrofagach i komórkach śródbłonka) podczas procesów zapalnych, wyindukowana przez endotoksynę lub cytokiny prozapalne (TNF, IL-1). Aktywność COX-2 jest odpowiedzialna za wytwarzanie znacznych ilości prostaglandyn wywołujących objawy zapalenia.

Krytyczną rolę w odpowiedzi na czynniki hamujące hemostatyczne funkcje płytek przypisuje się układowi cyklazy adenylanowej. Aktywacja tego enzymu za pośrednictwem receptora w błonie płytki i związanych z nim białek G powoduje zwiększenie śródkomórkowego stężenia cyklicznego AMP (cAMP). Zjawisko to jest uznawane za główny mechanizm działania prostacykliny i jej analogów.

2.1.4. **Udział płytek w krzepnięciu krwi**

Płytki dostarczają fosfolipidów, na których z olbrzymią wydajnością zachodzą reakcje krzepnięcia krwi. Taką prokoagulacyjną aktywność mają fosfolipidy obdarzone ujemnym ładunkiem, fosfatydyloseryna i fosfatydyloetanolamina. W spoczynkowych płytkach nie są one dostępne dla czynników krzepnięcia, gdyż – podobnie jak w innych komórkach – są zlokalizowane w wewnętrznej warstwie błony komórkowej. Pod wpływem czynników aktywujących (np. trombiny lub kolagenu) z udziałem skramblazy zachodzi ich przemieszczanie na powierzchnię płytek. Związki te tworzą na powierzchni płytek kompleksy z czynnikami krzepnięcia IXa-VIIIa-X (tenaza) oraz z czynnikami Va-Xa (protrombinaza), które biorą udział w procesie powstawania trombiny. Istotne znaczenie w aktywacji krzepnięcia przypisuje się również tworzeniu i odszczepianiu od aktywowanych płytek tzw. mikrocząstek (*microparticles*) – kulistych fragmentów błony wielkości 0,1-1 μm. Mikrocząstki zawierają m.in. integryny płytkowe, selektynę P oraz fosfatydyloserynę, mają zdolność wiązania się ze śródbłonkiem i aktywacji krzepnięcia, nawet na nieuszkodzonej ścianie naczyniowej. Uwalniany z ziarnistości α czynnik V jest wiązany do powierzchni aktywowanych płytek i ma stanowić receptor dla czynnika X. Dużą rolę przypisuje się także uwalnianemu z ziarnistości α czynnikowi VIII, którego lokalne stężenie może w wyniku aktywacji płytek znacznie wzrastać. Substancje wewnątrzpłytkowe uwalniane podczas aktywacji płytek (P-selektyna i CD40L) mogą nasilać generację trombiny poprzez stymulację syntezy TF w monocytach i komórkach śródbłonka.

2.2. **Układ krzepnięcia krwi**

Istotę krzepnięcia krwi stanowi przejście rozpuszczalnego białka osocza – fibrynogenu – w sieć przestrzenną fibryny pod wpływem trombiny. W procesie tym bierze udział kilkanaście różnych czynników, w tym 12 białek osocza, jedno białko integralne błon komórkowych, fosfolipidy błon komórkowych i jony wapnia. Mechanizmy krzepnięcia są ściśle powiązane z hemostazą płytkową. Główną rolą fibryny jest wzmacnianie czopu płytkowego.

2.2.1. Czynniki krzepnięcia

W międzynarodowej nomenklaturze cyframi rzymskimi oznaczono dziesięć czynników krzepnięcia (tab. 2.3). Kolejność numeracji jest przypadkowa. Do czynników nieobjętych numeracją należą prekalikreina i wielkocząsteczkowy kininogen. Oba białka, poza udziałem w krzepnięciu krwi, są składnikami układu kininotwórczego osocza i układu renina-angiotensyna. Nazwy, takie jak np. czynnik Christmasa lub czynnik Hagemana, pochodzą od nazwisk pierwszych pacjentów, u których wykryto wrodzony niedobór.

Czynnik tkankowy (*tissue factor* – TF) jest glikoproteiną stanowiącą integralny składnik błon wielu komórek, w tym komórek podśródbłonkowej tkanki łącznej oraz błony środkowej i przydanki naczyń, z wyjątkiem błon płytek krwi. Jest on komórkowym receptorem dla czynnika VII. Prawidłowe komórki śródbłonka nie zawierają TF. Dopiero ich pobudzenie, np. przez endotoksyny i prozapalne cytokiny, powoduje ekspresję TF.

Czynniki krzepnięcia o charakterze białek osocza można podzielić na trzy grupy: 1) czynniki zespołu protrombiny – II, VII, IX i X; 2) czynniki wrażliwe na trombinę – I, V, VIII i XIII;

Tabela 2.3. Charakterystyka osoczowych czynników krzepnięcia

Czynnik	Masa cząsteczkowa (kD)	Chromosom	Gen (kb)	Stężenie w osoczu (mg/l)	Czynność
Fibrynogen (czynnik I)	340	4q26-q28		3000	Prekursor fibryny
Protrombina (czynnik II)	72	11p11-q12	21	100	Proenzym
Czynnik V (proakceleryna)	330	1q21-25	7	5-10	Kofaktor
Czynnik VII (prokonwertyna)	50	13q34	13	0,5	Proenzym
Czynnik VIII (globulina antyhemofilowa A)	330	q28	185	0,1	Kofaktor
Czynnik IX (czynnik Christmasa, globulina antyhemofilowa B)	56	q26-27.3	34	5	Proenzym
Czynnik X (czynnik Stuarta)	56	13q34	22	8-10	Proenzym
Czynnik XI (*PTA-plasma thromboplastin antecedent)*	160	15	23	5	Proenzym
Czynnik XII (czynnik Hagemana)	80	5	12	30	Proenzym
Czynnik XIII	320			60	Stabilizacja fibryny
Czynnik tkankowy (TF)	45	1pter-p12	12	0,1	Kofaktor
Czynnik von Willebranda (vWF)	225 x n	12pter--p12	175	10	Adhezja płytek krwi, wiązanie cz. VIII

[n] Liczba podjednostek o masie cząsteczkowej 225 000 ulegających multimeryzacji.