Fibrynoliza w przewlekłych chorobach wątroby

Fibrinolysis in chronic liver disease

Piotr Czupryński[1], Marta Wawrzynowicz-Syczewska[2]

[1] Novo Nordisk Pharma, Warszawa, Polska
[2] Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin, Polska

Summary: Integrity of vascular system is guarded by a complicated system of interplaying cellular and humoral processes that include: primary hemostasis (platelets and the vessel's wall), coagulation (thrombin generation and conversion of fibrinogen into fibrin) and fibrinolysis (fibrin clot dissolution). In the advanced chronic liver disease an acquired hemostasis dysfunction is observed such as prolonged bleeding time, chronic activation of coagulation and secondary hyperfibrinolysis. Depending on the type of impairment either thrombosis or bleeding can occur. Most observations, based on measurements of individual components of the system suggest hyperfibrinolytic state in decompensated liver cirrhosis but further observations are necessary to assess its true role in the initiation/maintenance of bleeding events.

Słowa kluczowe: fibrynoliza • marskość wątroby • aktywowany trombiną inhibitor fibrynolizy

Key words: fibrinolysis • liver cirrhosis • thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

Adres do korespondecji: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail: martaws@wp.pl

Fizjologia fibrynolizy

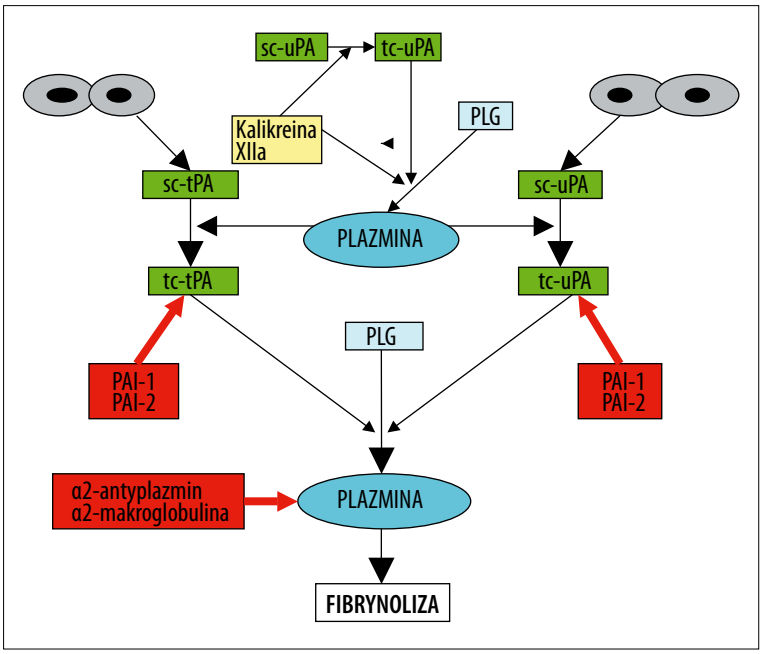
W warunkach fizjologicznych procesy krzepnięcia i fibrynolizy są precyzyjnie regulowane przez skomplikowany układ substratów, aktywatorów, inhibitorów, kofaktorów i receptorów komórkowych. Dokładnie odmierzone powiązania między tymi układami pozwalają na utrzymanie krwi w fazie płynnej bez jej utraty, przy jednoczesnym usuwaniu powstających złogów fibryny w łożysku naczyniowym [1–4].

Głównymi składnikami układu fibrynolitycznego są: plazminogen (PLG), aktywatory plazminogenu (tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), aktywator plazminogenu typu urokinazy (u-PA)), które przekształcają go w aktywny enzym plazminę, inhibitory plazminy (alfa2-antyplazmina, alfa2-makroglobulina) oraz inhibitory aktywatorów plazminy (PAI-1, PAI-2). Plazminogen – białko o masie cząsteczkowej 92 KD, syntetyzowane głównie w wątrobie, krąży w formie zymogenu w osoczu krwi. W skład plazminogenu wchodzi 791 aminokwasów usieciowanych przez 24 mostki dwusiarczkowe, 16 z nich bierze udział w tworzeniu pętlowych struktur zwanych "*kringles*". W strukturach tych zlokalizowane są miejsca wiążące lizynę, które determinują powinowactwo plazminogenu i plazminy do fibryny [4–6]. Plazmina jest proteazą serynową, która powstaje w wyniku hydrolizy wiązania pomiędzy 560. a 561. aminokwasem plazminogenu [4]. Aktywatory plazminogenu (t-PA, u-PA) w postaci czynnej są swoistymi proteazami serynowymi, dla których substratem jest PLG [7–9]. Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) – proteaza serynowa o masie cząsteczkowej 72KD, syntetyzowany jest głównie w śródbłonku naczyniowym jako białko jednołańcuchowe (sct-PA, *single chain*). Pod wpływem plazminy zostaje przekształcony w aktywator dwułańcuchowy (tct-PA). Do krwioobiegu jest uwalniany przez wiele bodźców takich jak trombina, histamina, bradykinina, adrenalina, acetylocholina, wazopresyna, wysiłek fizyczny, czy stres. Zarówno forma jedno- jak i dwułańcuchowa mają aktywność zbliżoną do syntetycznych substratów i PLG, jednak przy braku fibryny aktywacja PLG jest mało skuteczna. W obecności fibryny wydajność tkankowych aktywatorów plazminogenu wzrasta 200–400-krotnie.

Tkankowy aktywator plazminogenu typu urokinazy (u-PA) – proteaza serynowa o masie cząsteczkowej 54 KD, wytwarzany jest przez wiele typów komórek i podobnie jak t-PA pierwotnie występuje w formie jednołańcuchowej (scu-PA). Do formy dwułańcuchowej przekształcany jest pod wpływem plazminy, kalikreiny lub aktywnego czynnika krzepnięcia XII (cz. XIIa). Forma dwułańcuchowa ma 1000-krotnie większą aktywność wobec PLG niż forma jednołańcuchowa [4].

Inhibitory plazminy

Alfa2-antyplazmina jest głównym osoczowym inhibitorem plazminy. Syntetyzowana jest w wątrobie jako jednołańcuchowa glikoproteina o masie cząsteczkowej 70 KD, należąca do



Rycina 1. Ogólny schemat procesów fibrynolizy.

rodziny serpin. Tworzy z plazminą nieodwracalne kompleksy w stosunku 1:1, a reakcja ta należy do najszybszych tego rodzaju. Do fibryny jest wiązana przy udziale aktywnego czynnika XIII (cz. XIIIa), tworząc wiązanie typu kowalencyjnego.

Alfa2-makroglobulina syntetyzowana jest przez komórki śródbłonka, makrofagi, znajduje się również w alfa ziarnistościach płytek krwi. Jest to białko o masie cząsteczkowej 72,5 KD, nie jest serpiną, z plazminą tworzy wiązania niekowalencyjne.

Inhibitory aktywatorów plazminy (PAI-1, PAI-2)

PAI-1 – białko o masie cząsteczkowej 52 KD jest najważniejszym i najdynamiczniej działającym inhibitorem zarówno w stosunku do tct-PA i tcu-PA, nie działa na scu-PA. Wytwarzany jest m. in. w komórkach wątroby, śródbłonka, monocytach i makrofagach. Do osocza jest uwalniany ze śródbłonka w formie aktywnej i po napotkaniu t-PA i u-PA inaktywuje je. PAI-2 – białko o masie cząsteczkowej 60 KD jest drugim inhibitorem aktywatorów plazminy, wytwarzanym przez monocyty, makrofagi i inne komórki o podobnym działaniu do PAI-1, inaktywuje szybciej u-PA i t-PA niż PAI-1.

TAFI (aktywowany trombiną inhibitor fibrynolizy) jest inhibitorem fibrynolizy, aktywowanym przez trombinę powstałą w czasie aktywacji układu krzepnięcia i przez kompleks trombomodulina/trombina (reakcja wydajniejsza ponad 1000-krotnie). Aktywny TAFI odszczepia C-końcowe reszty lizyny z fibryny zmniejszając w ten sposób powinowactwo plazminogenu i plazminy do fibryny (Rycina 1).

Konsekwencją aktywacji układu krzepnięcia jest wybuch trombinowy, prowadzący do przejścia dużych ilości fibrynogenu w fibrynę i aktywacji płytek krwi. Aby nie doszło do zamknięcia światła wcześniej uszkodzonego naczynia, a tylko do zamknięcia uszkodzenia, w warunkach fizjologicznych jednoczasowo rozpoczyna działalność układ fibrynolityczny, którego zadaniem jest ograniczenie skrzepu do miejsca uszkodzenia. Pod wpływem aktywacji czynników kontaktu (cz. XII i kalikreiny) dochodzi do aktywacji plazminogenu do plazminy i prourokinazy (scu-PA) do urokinazy (tcu-PA). Plazmina powstała w wyniku tych reakcji przekształca jednołańcuchowe aktywatory plazminogenu (sct-PA i scu-PA), pochodzące z komórek śródbłonka naczyniowego i innych komórek obecnych w obrębie uszkodzenia, do form dwułańcuchowych (tct-PA, tcu-PA), które z kolei w obecności fibryny powstałej w procesach krzepnięcia aktywują odpowiednie ilości plazminy z plazminogenu. Plazmina powstała w wyniku tych reakcji prowadzi do fibrynolizy nadmiaru fibryny i ograniczenia skrzepu. Podobnie jak reakcje krzepnięcia, tak i reakcje fibrynolizy w warunkach fizjologicznych zachodzą głównie na powierzchniach komórkowych.

Procesy degradacji fibrynogenu i fibryny przez plazminę prowadzą do powstania produktów degradacji (FDP). W przypadku degradacji fibrynogenu powstają monomery łańcuchów D i dimery łańcuchów E, w przypadku degradacji stabilizowanej fibryny dochodzi do powstania D-dimerów. Wielkocząsteczkowe FDP mają właściwości antykoagulacyjne, hamują funkcje płytek i stymulują produkcję fibrynogenu. Drobnocząsteczkowe FDP między innymi zwiększają przepuszczalność naczyń włosowatych.

Zaburzenia w równowadze pomiędzy czynnikami pro- i antyfibrynolitycznymi mogą skutkować stanem hiper- albo hipofibrynolizy, czyli mieć związek odpowiednio z epizodami krwotocznymi lub zakrzepowymi.

Fibrynoliza w chorobach wątroby

Wątroba odgrywa kluczową rolę w hemostazie syntetyzując większość czynników krzepnięcia (z wyjątkiem cz. VIII), inhibitorów krzepnięcia i białek układu fibrynolizy. Dodatkowo aparat siateczkowo-śródbłonkowy wątroby odpowiedzialny jest za usuwanie krążących aktywowanych czynników krzepnięcia oraz aktywnych kompleksów układu krzepnięcia i fibrynolizy. Pacjenci, którzy cierpią na zaawansowane choroby wątroby, przede wszystkim marskość, mogą rozwijać różnorodne zaburzenia zarówno układu krzepnięcia, jak i fibrynolizy. Zaburzenia te są wikłane przez małopłytkowość wtórną do nadciśnienia wrotnego. Tak, więc w marskości

wątroby spotykamy u ok. 30% chorych bardzo złożoną nabytą dysfunkcję hemostazy w postaci wydłużonego czasu krwawienia, przewlekłej aktywacji krzepnięcia i wtórnej hiperfibrynolizy. Dysfunkcja ta zależy wprost proporcjonalnie od stopnia niewydolności wątroby [10]. W przeciwieństwie do alkoholowej marskości, w początkowych fazach alkoholowej choroby wątroby (ALD), czyli w stłuszczeniu i w zapaleniu alkoholowym, obserwuje się stan hipofibrynolizy, związany z podwyższonym poziomem PAI-1. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest niejasne, ale sugeruje się, że PAI-1, oprócz swojej klasycznej funkcji w kontrolowaniu fibrynolizy, może odgrywać rolę w progresji ALD do bardziej zaawansowanych postaci [11].

Chociaż zdekompensowaną marskość wątroby cechuje stan hiperfibrynolizy, jej rola w warunkowaniu incydentów krwotocznych u tych chorych jest nadal przedmiotem dyskusji i wątpliwości. Wynika to z braku możliwości globalnej oceny fibrynolizy w warunkach *in vivo*. Większość obserwacji bazuje na pomiarach poszczególnych elementów systemu, co nie oddaje jego ogólnej aktywności, wynikającej z równowagi pomiędzy składowymi pro- jak i antyfibrynolitycznymi. W marskości wątroby upośledzeniu ulega bowiem synteza plazminogenu, inhibitora plazminy, czynnika XIII i TAFI, ale wzrasta poziom tPA i PAI-1. Wartość kliniczna hiperfibrynolizy jest więc w tych warunkach dyskusyjna.

Przykładem mogą być badania nad udziałem TAFI w wywoływaniu stanu hiperfibrynolizy w przewlekłych chorobach wątroby, co mogłoby mieć związek ze zwiększoną tendencją do krwawień lub trudnościami w opanowaniu krwawienia. Autorzy Lisman i wsp. stwierdzili, że wprawdzie w marskości wątroby synteza TAFI jest wyraźnie upośledzona, ale nie przekłada się to na wzmożoną osoczową fibrynolizę badaną w globalnych testach, jako że niedobór TAFI kompensowany jest przez równoczesny niedobór elementów antyfibrynolitycznych [12]. Sprzeczne wyniki uzyskali Colucci i wsp. [13], co można wytłumaczyć różnicami metodologicznymi w obu badaniach, a jednocześnie nadal nierozstrzygniętymi kwestiami klinicznego znaczenia hiperfibrynolizy u chorych z marskością wątroby, zagrożonych krwawieniem z żylaków przełyku czy krwawieniem śródoperacyjnym. Z obu doświadczeń wyłania się potrzeba wypracowania jednolitej i potwierdzonej badaniami klinicznymi metody oceny fibrynolizy w warunkach *in vivo*, nie bazującej na ocenie poszczególnych składowych systemu. Podobne przykłady dotyczą kaskady krzepnięcia, gdzie wykazanie wyraźnego niedoboru jednego ze składników nie zawsze jest równoznaczne ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Nie tylko trudno jest jednoznacznie udowodnić nasiloną fibrynolizę u chorych z marskością wątroby, ale można obiektywnie pomylić ją z wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym, które czasami towarzyszy chorobie w bardzo zaawansowanej fazie. Z uwagi na wymienione wątpliwości bardzo trudno jest podjąć decyzję o leczeniu antyfibrynolitycznym u chorych, którzy krwawią spontanicznie albo w wyniku inwazyjnej procedury medycznej. Retrospektywna analiza piśmiennictwa wskazuje, że w takich przypadkach leczenie antyfibrynolityczne powinno być podejmowane [14], ale na podstawie kontrolowanych badań prospektywnych nie udało się wykazać ani skuteczności, ani bezpieczeństwa takiego postępowania.

Piśmiennictwo:

1. Esmon CT, Fukudome K, Mather T i wsp.: Inflammation, sepsis and coagulation. Haematologica, 1999; 84: 254–59
2. Degen JL: Genetic interactions between the coagulation and fibrinolytic systems. Thrombosis and Haemostasis, 2001; 86: 130–37
3. Hajjar KA: The endothelium in thrombosis and hemorrhage. W: Thrombosis and Hemorrhage. Loscalzo J, Schaefer AI (red.), Lippincott Williams and Wilkins 2003, 206–19, Philadelphia, USA
4. Łopaciuk S: Zakrzepy i zatory. PZWL Warszawa 2002, Wyd. II zmienione i unowocześnione, 19–51
5. Raum D, Marcus D, Alper CA i wsp.: Synthesis of human plasminogen by the liver. Science, 1980; 208: 1036–37
6. Forsgren M, Raden B, Israelsson M i wsp.: Molecular cloning and characterization of a full-length cDNA clone for human plasminogen. FEBS Letters, 1987; 213: 254–60
7. Cierniewski CS: Postępy wiedzy o regulacji fibrynolizy. Acta Haemat Polonica, 1994; 25(Suppl.2): 15–26
8. Collen D: The plasminogen (fibrinolytic) system. Thromb Haemost, 1999; 82: 259–70
9. Lijnen HR, Collen D: Molecular and cellular basis of fibrinolysis.W: Hematology. Basic principles and practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ i wsp. (red.), Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia, San Francisco 2000, 1804–14
10. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T i wsp.: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology, 2006; 44: 1039–46
11. Arteel GE: New role of plasminogen activator inhibitor-1 in alcohol-induced liver injury. J Gastroenterol Hepatol, 2008; (Suppl.1): S54–S59
12. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO i wsp.: Thrombin-activatable fibrynolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. Gastroenterology, 2001; 121: 131–39
13. Colucci M, Binetti BM, Branca MG i wsp.: Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis in cirrhosis is associated with increased plasma fibrynolysis. Hepatology, 2003; 38: 230–37
14. Gunawan B, Runyon B: The efficacy and safety of ε-aminocaproic acid treatment in patients with cirrhosis and hyperfibrinolysis. Alim Pharm Ther, 2006; 23: 115–20