

ROLUL ERITROCITELOR ÎN HEMOSTAZĂ

(reviu de literatură)

Olesea Cibotari, Marian Vicol, Rodica Bordian, Galina Eșanu, Valentin Țurea

Departamentul Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The role of erythrocytes in hemostasis

The study was geared towards the evaluation of the role that other blood elements partake in hemostasis. Nowadays it was established that besides thrombocytes, erythrocytes also participate actively in hemostasis, especially in vascular-platelet hemostasis, in clot formation, clot retraction and fibrinolysis.

Rezumat

Acest studiu a fost orientat spre a evalua rolul altor elemente în sistemul de hemostază. În prezent a fost stabilit că pe lângă trombocite și eritrocitele participă activ în procesul de hemostază și anume în hemostaza vasculo-trombocitară, în coagularea sângelui, rețacția cheagului sanguin și fibrinoliză.

Actualitatea

Rolul trombocitelor în procesul de hemostază primară este incontestabil. Este binecunoscut rolul trombocitelor și în procesul hemostazei secundare. În plasma sanguină pe lângă trombocite mai sunt și alte elemente figurate sanguine, mult mai complexe ca structură și funcție decât trombocitele. Oare chiar nu au eritrocitele nici un rol în funcția de hemostază?

Scopul

Studierea și analizarea surselor bibliografice din ultimul deceniu în vederea elucidării rolului eritrocitelor în mecanismele complexe ale hemostazei în condiții fiziologice și patologice.

Material și metode

Au fost studiate și analizate sursele bibliografice publicate în ultimii 9 ani (2003 - 2012) în limbile engleză și rusă la tema propusă pentru cercetare.

Rezultate și discuții

În prezent se cunoaște că eritrocitele participă activ în procesul de hemostază și anume în hemostaza vasculo-trombocitară, în coagularea sângelui, rețacția cheagului sanguin și fibrinoliză [2, 14, 15, 18]. A fost demonstrat că, în caz de hemoragie, trombocitele se grupează în jurul eritrocitelor și se distrug parțial [7, 16]. Acest fenomen se datorează faptului că eritrocitele și plachetele sanguine au încărcătură diferită. În arterele și venele în care viteza circulației sanguine este relativ mare legătura eritrocito-trombocitară nu se formează, fapt ce demonstrează că moleculele eritrocitare adevize în circulație nu sunt accesibile liganzilor lor, în schimb în capilare unde viteza circulației sanguine este extrem de mică (0,3-1,5 mm/sec) eritrocitele sunt capabile să atragă trombocitele, fenomen observat mai intensiv la nivelul capilarelor lezate [13, 17].

Trebuie menționat că numărul eritrocitelor în sânge este de 160 ori mai mare decât a leucocitelor și trombocitelor, de aceea sângele trebuie privit ca un sistem bifazic compus din eritrocite și plasmă [5, 6, 10]. În timpul circulației eritrocitul este supus unei forțe centripete de mișcare – mai importantă la periferie având direcția spre peretele vascular și mai puțin în centrul vaselor. Diferența vectorilor care influențează circulația eritrocitelor le permite o mișcare în spirală astfel ca ciocnirea cu trombocitele, care au o dimensiune mai mică și o capacitate de deformare mai mică în comparație cu eritrocitele, provoacă aruncarea plachetelor vasculare spre peretele vasului, datorită cărui fapt endoteliul este „învelit” de un strat de trombocite [18]. Acest

efect depinde de nivelul hematocritului, dimensiunile eritrocitelor și a trombocitelor și deasemenea de rigiditatea membranei lor. Mărirea oricărui parametru menționat mai sus este însoțit de intensificarea mișcării plachetelor sanguine spre peretele vascular și în cazul prezenței unei leziuni la nivelul endoteliului are loc adeziunea trombocitelor la subendoteliu [11, 17].

A.J.Hellem a determinat că adeziunea trombocitelor la peretele vascular are loc doar în prezența eritrocitelor. Mai târziu a fost determinat că adeziunea și agregarea trombocitelor este direct proporțională cu nivelul hematocritului, astfel încât creșterea hematocritului de la 0 la 60%, mărește adeziunea eritrocitelor la subendoteliul arterial de 7 ori [18].

În condiția circulației arteriale, în cazul unui hematocrit de 45% crește brusc atât numărul cât și dimensiunea agregatelor trombocitare. În cazul blocării receptorilor trombocitari la diferiți agoniști ai agregatei, intensificarea formării conglomeratelor sub influența eritrocitelor nu se determină [3]. Transformarea ADP în ATP de asemenea preîntâmpină influența eritrocitelor asupra activității agregationale a trombocitelor [17].

În urma studiilor efectuate a fost stabilit că în sângele venos doar o parte nesemnificativă a trombocitelor este capabilă să adere la eritrocite. În același timp, când are loc lezarea capilarelor mici, până la 5% din trombocite sunt capabile să interacționeze cu eritrocitele [3, 4, 10]. Cu toate acestea în 100% cazuri are loc lizisul eritrocitelor, eliberând nu doar ADP-ul dar și procoagulanții eritrocitari [1, 11]. În cazul interacțiunii eritrocitelor cu suprafața lezată, ele se distrug parțial eliberând ADP-ul în plasmă [9]. În procesul formării cheagului de sânge deasemenea are loc distrugerea parțială a eritrocitelor [8], care poate avea ca efect intensificarea adeziunii trombocitelor și creșterea densității trombului.

Sub influența eritrocitelor, crește semnificativ adeziunea și agregarea trombocitelor la fibrele de collagen [2]. Prin intermediul unor experimente s-a dovedit că dacă printr-un vas lezat circulă plasmă cu un număr crescut de trombocite agregarea plachetelor lipsește. Însă dacă în plasmă se află eritrocite are loc agregarea rapidă a plachetelor sanguine și formarea trombului [15].

De asemenea eritrocitele stimulează agregarea collageninei legată de eliberarea ADP-lui și ATP-lui măbind deasemenea sinteza și secreția TxA₂ [1]. Influența TxA₂ asupra receptorilor specifici crește permeabilitatea membranei eritrocitare provocând liza lor datorită cărui fapt în plasmă crește conținutul de hemoglobină liberă [1, 18]. Referitor la PG I₂ – ea are efect invers și permite stabilizarea membranei eritrocitare [17].

Este extrem de important rolul factorilor reologici în procesul de adeziune și agregare a trombocitelor. Interacțiunea plachetelor sanguine între ele, cu peretele vascular și cu eritrocitele este un element inițial pentru activarea și formarea pseudopodelor [13]. Mișcarea eritrocitelor în torentul sanguin mărește capacitatea de difuzie a trombocitelor și deasemenea posibilitatea interacțiunii acestora cu alte elemente sanguine. Cu toate acestea pentru formarea legăturii trombocitelor cu peretele vascular lezat e nevoie doar de 0,1-0,5 sec. În acest timp trombocitele nu doar se activează, dar și aderă la fibrele de collagen [18, 19].

În prezent se cunoaște ca NO sintetizat de endoteliu pătrunde în eritrocite unde se leagă cu Hb [16, 17]. Se presupune următorul mecanism de transport al NO prin membrana eritocitară. Eritrocitele sunt capabile să sintetizeze de sinestătător NO [12]. Este cunoscut faptul că la nivelul eritrocitelor se află dizolvate guanilciclaza și fosfodiesteraza, deasemenea se conține și NO- sintetază, activarea căreia poate fi implicată în reglarea proprietăților reologice a eritrocitelor. Mai mult ca atât NO sintetizat de către eritrocite, are capacitatea nu doar de reglare a microcirculației, dar are influență și asupra plasticității membranei eritrocitelor și capacității de a se deforma. Transformarea ionilor de NO₂ în NO are loc în sânge și în această reacție participă hemoglobina sub formă de dezoxihemoglobină [16]. Oxigenul, legat de hemoglobină preîntâmpină transformarea NO₂ în NO. Ca urmare eritrocitele sunt capabile de a regla adeziunea și agregarea trombocitelor prin legarea cu hemoglobina și datorită formării de NO [8]. Deasemenea s-a determinat că insuficiența de oxigen reprezintă primul semnal metabolic care

inițiază schimbarea activității fermenților metabolici care participă în refacerea cantității ionilor de NO₂. De aici rezultă că toate procesele patologice ce se petrec pe fonul hipoxiei și ischemiei vor activa componentul nitritreductor al ciclului NO. Se cunoaște că o mare parte de NO se leagă cu grupul tiolic al hemoglobinei formând S-nitrozohemoglobina, care eliberează grupa NO în momentul cedării oxigenului la nivelul capilarelor. E stabilit faptul că NO, atât extracelular cât și cel eritrocitar încetinește procesul de agregare a trombocitelor [12]. În același timp eritrocitele intacte cât și oxihemoglobina inhibă activitatea factorului de relaxare a endoteliului care posedă o activitate antiagregantă marcată. Din cele expuse mai sus putem concluziona că eritrocitele reprezintă un regulator al activității NO și participă în menținerea hemostazei la nivelul microcirculației [14, 15, 17]. Astfel pe de o parte distrugerea eritrocitelor mărește agregarea plachetelor sanguine și pe de altă parte – eritrocitele intacte fiind transportatori de NO, pot favoriza dezagregarea plachetelor sanguine [8, 19].

În același timp eritrocitele pot fi folosite pentru transportul CO la nivelul țesuturilor în caz de maladie, care este însoțită de dereglarea metabolismului oxigenului [15, 19]. Hemoglobina este capabilă de a forma un complex stabil cu CO, datorită cărui fapt apare complexul stabil carboxihemoglobina [8]. De aceea hemoglobina legată de CO nu poate lega oxigenul. Chiar și o concentrație nesemnificativă a CO în aer (0,7%), în cazul unui conținut normal de oxigen (21%) este letală, deoarece aproximativ 50% din hemoglobină se transformă în carboxihemoglobină, neavând posibilitatea de a transporta oxigen. Nu se exclude faptul că în cazul disocierii carboxihemoglobinei, CO eliberat este capabil de a influența hemostaza vasculo-trombocitară. În organism sub influența CO-ului, are loc dilatarea vaselor sanguine, dezagregarea trombocitelor și intensificarea fibrinolizei [18].

Concluzii

1. Adeziunea trombocitelor la peretele vascular are loc doar în prezența eritrocitelor.
2. Eritrocitele reprezintă un regulator al activității NO și participă în menținerea hemostazei la nivelul microcirculației.
3. Adeziunea și agregarea plachetelor este direct proporțională cu nivelul hematocritului, astfel încât mărirea Ht de la 0 la 60%, crește adeziunea eritrocitelor la subendoteliul arterial de 7 ori.
4. În cazul blocării receptorilor plachetari ai diferitor agoniști ai agregării, intensificarea formării conglomeratelor sub influența eritrocitelor nu are loc.
5. În cazul disocierii carboxihemoglobinei, CO eliberat influențează hemostaza vasculo-trombocitară prin inhibiția agregării trombocitare și vasodilatație.

Bibliografie

1. Burnier L., Fontana P., Kwak B.R., Angellilo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine, *Thromb Haemost.* 2009, p. 439-451
2. Campbell J. et al. Cellular regulation of blood coagulation: a model of venous stasis, *Blood* 2010. vol.116, p.6082-6091
3. Hillyer C. et al. *Transfusion medicine and hemostasis. Clinical and laboratory aspects*, 1st edition, 2009, 706 p.
4. Lanszkowsky Ph. et al. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 5th edition, 2011, 1054 p.
5. Lichtman M. et al. *William's Hematology*, 7th edition, 2007, 1250 p.
6. Longo L. Dan et al. *Harrison's Hematology and Oncology*, 2010, 785 p.
7. Kitchens C. et al. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 2007, 781 p.
8. Nagy E., Eaton J.W. Red Cells, Hemoglobin, Heme, Iron and Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010. vol. 30, p.1347-1353
9. Puddu P., Puddu G. The involvement of circulating microparticles in inflammation, coagulation and cardiovascular disease, *Can J Cardiol.* 2010. vol.26 (4), p. 140-145

10. Reinhold M. et al. Modern Hematology- Biology an Clinical Management, 2nd edition, 2007, 677 p.
11. Rubin O., Crettaz D. Microparticles in stored red blood cells: submicron clotting bombs? Blood Transfus 2010. vol. 8 (3), p. 31-38
12. Srihirun S., Sriwantana T. Platelet inhibition by nitrate is dependent on erythrocytes and deoxygenation, PloS ONE 2012. vol. 7 (1), p. 1371-1373
13. Van Ommen H., M. Peters The bleeding child. Part I: primary hemostatic disorders, Eur J Pediatr 2012. Vol. 171, p.1-10
14. Van Beers E., Schaap M. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. Hematologica 2009. vol. 94 (11) p. 1513-1519
15. Wohner N., Role of cellular elements in thrombus formation and dissolution. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2008 July. vol. 6(3) p. 224-228
16. Абакумов М.М. Оксид азота и свертывающая система крови в клинике. Вестник Российской академии медицинских. 2005. №10, с. 53-60
17. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита 2010, 826 с.
18. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Москва, Вузовская книга, 2004, 336 с.
19. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. Москва, Медицина, 2003, 288 с.

ROLUL LEUCOCITELOR ÎN PROCESUL DE HEMOSTAZĂ (reviu de literatură)

Olesea Cibotari, Marian Vicol, Rodica Bordian, Galina Eșanu, Valentin Țurea
Departamentul Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The role of leucocytes in hemostasis

The study was geared towards the evaluation of the role that other blood elements partake in hemostasis. Nowadays it was established that besides thrombocytes, leucocytes also participate actively in primary and secondary hemostasis. Depending upon predominant mechanisms involved by leucocytes in hemostasis, they can lead to DIC- syndrome, or can create conditions to improve microcirculation and liquidate the pathological process.

Rezumat

Acest studiu a fost orientat spre a studia și rolul altor elemente în sistemul de hemostază. În prezent a fost stabilit că pe lângă trombocite și leucocitele participă activ în procesul de hemostază primară și secundară. În dependență de mecanismele predominante prin care leucocitele participă în procesul de hemostază, ele o pot degrada până la dezvoltarea CID-sindromului, sau din contra pot crea condiții pentru ameliorarea microcirculației și lichidarea procesului patologic.

Actualitatea

Rolul trombocitelor în procesul de hemostază primară este incontestabil. Este binecunoscut rolul trombocitelor și în procesul hemostazei secundare. În plasma sanguină pe lângă trombocite mai sunt și alte elemente figurate sanguine, mult mai complexe ca structură și funcție decât trombocitele. Oare chiar nu au leucocitele nici un rol în funcția de hemostază?