

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА И ГЕМОРЕАЛОГИИ

Гемостаз (от греч. *haima* – кровь, *stasis* – остановка) – комплекс факторов и механизмов, направленных на сохранение крови в кровеносном русле, поддержание ее физико-химических свойств, препятствующих кровоточивости и обуславливающих восстановление кровотока в случае обтурации сосуда тромбом.

**ГЕМОСТАЗ – ЭТО
ОСТАНОВКА
КРОВОТЕЧЕНИЯ
И/ИЛИ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ
КРОВОТОКА.**

Комплекс факторов и механизмов гемостаза представлен тремя тесно взаимосвязанными системами:

- **свертывающей системой** – ответственной за коагуляцию белков крови и тромбообразование;
- **противосвертывающей системой** – обеспечивающей торможение или блокаду коагуляции белков и процесс тромбообразования;
- **фибринолитической системой** – осуществляющей процессы лизиса фибрина (лизис тромба).

**Реализуются механизмы гомостаза,
в основном, тремя взаимодействующими
структурно-функциональными
компонентами:**

- интимой (эндотелий) кровеносных сосудов;**
- клетками крови (в основном, тромбоциты);**
- плазменными ферментными системами крови (свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической, каллекринин-кининовой и др.).**

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗА (ВИДЫ)

1. Тромбоцитарно-сосудистый механизм (первичный гемостаз).

Время образования
тромбоцитарного белого тромба –
2-5 минут.

1. Коагуляционный механизм (вторичный гемостаз).

Время образования красного тромба
4-9 минут.

ОСНОВНЫЕ СОСУДИСТЫЕ КОМПОНЕНТЫ (ФАКТОРЫ) СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Тромбогенные факторы	Антитромбогенные факторы
<ol style="list-style-type: none">1. Эндотелеин, серотонин, нейропептид V и др. – обеспечивают спазм сосудов.2. Тромбоксан A₂ – совместно с простагландином F_{2a} обеспечивают спазм сосудов и адгезию тромбоцитов.3. Фактор Виллебранда – активирует адгезию и активацию тромбоцитов.4. Фибронектин – способствует прикреплению и распластыванию тромбоцитов, формирует тромбогенный псевдоэндотелий при повреждении стенки сосудов.5. Коллаген и эластин – обеспечивают адгезию тромбоцитов с помощью ф. Виллебранда и фибронектина при повреждении сосуда.6. Фактор активации тромбоцитов (ФАП) – обеспечивает адгезию и агрегацию тромбоцитов.7. Тканевой тромбопластин (ф. III) – активирует ф. VII, ингибирует гепарин.8. Рецепторы активированных плазменных факторов свертывания IX, X – активируются при повреждении сосудов, способствуют сборке факторов коагуляции.9. Ингибитор активации тканевого плазминогена – замедление лизиса тромба10. Проакцелерин (ф. V), в комплексе с ф. Ха и фосфолипидами (ф. III) ускоряет переход протромбина в тромбин	<ol style="list-style-type: none">1. Оксид азота (NO) – препятствует спазму сосудов и агрегацию тромбоцитов.2. Простаглицлин – антиагрегант тромбоцитов.3. Мономолекулярная фибриновая пленка эндотелия – препятствует контакту эндотелия с тромбоцитами, предохраняет от активации факторов свертывания.4. Антитромбин-I (фибрин эндотелиальной пленки) – инактивирует тромбин и ф. Ха.5. Тромбомодулин – связывает тромбин, способствует высвобождению тканевого активатора плазминогена.6. Протеин S – антикоагулянтный белок, в комплексе с тромбомодулином и протеином C (печеночного происхождения) лизирует ф. Va, VIIIa.7. Гепарин самостоятельно, но значительно эффективнее в комплексе с антитромбином III ингибирует тромбин, ф. ф. XII – IX.8. Гепариновый кофактор II – активируется на эндотелии гепарином – снижает активность тромбина и ф. Ха.9. Тканевой ингибитор плазминогена – ускоряет лизис тромба.10. Ингибитор ф. Ха и тканевого тромбопластина – синтезируется эндотелиоцитами под влиянием гепарина

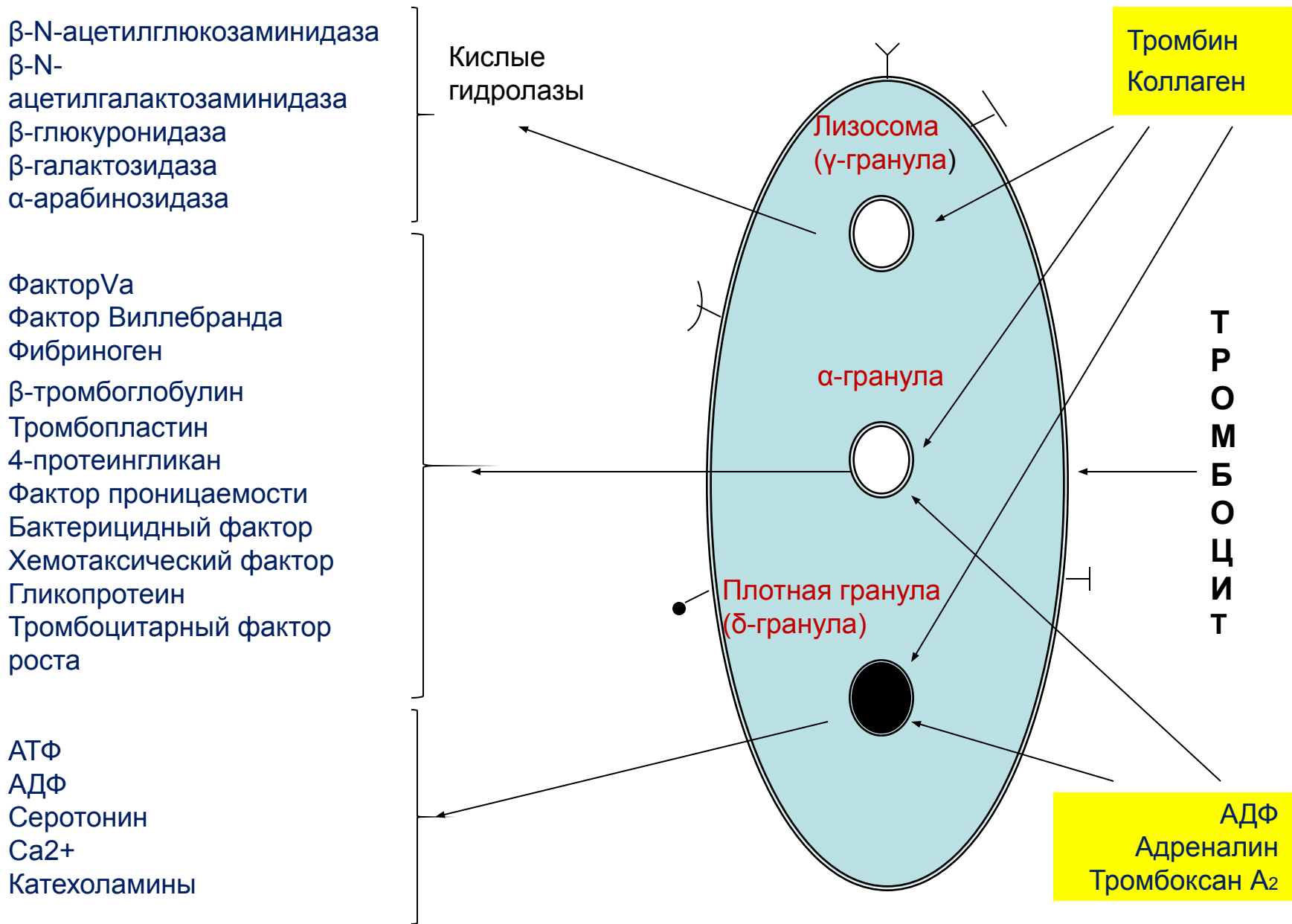
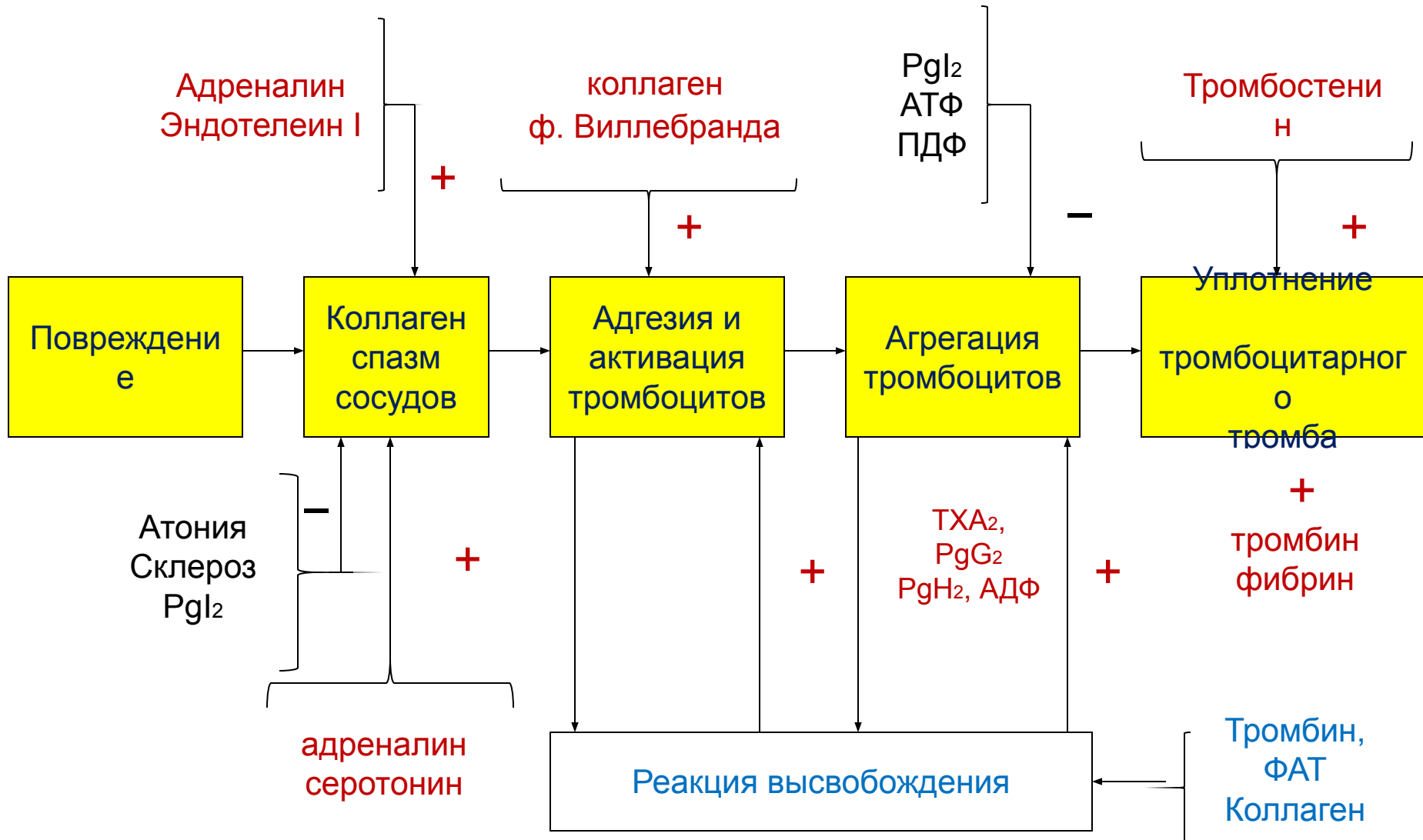
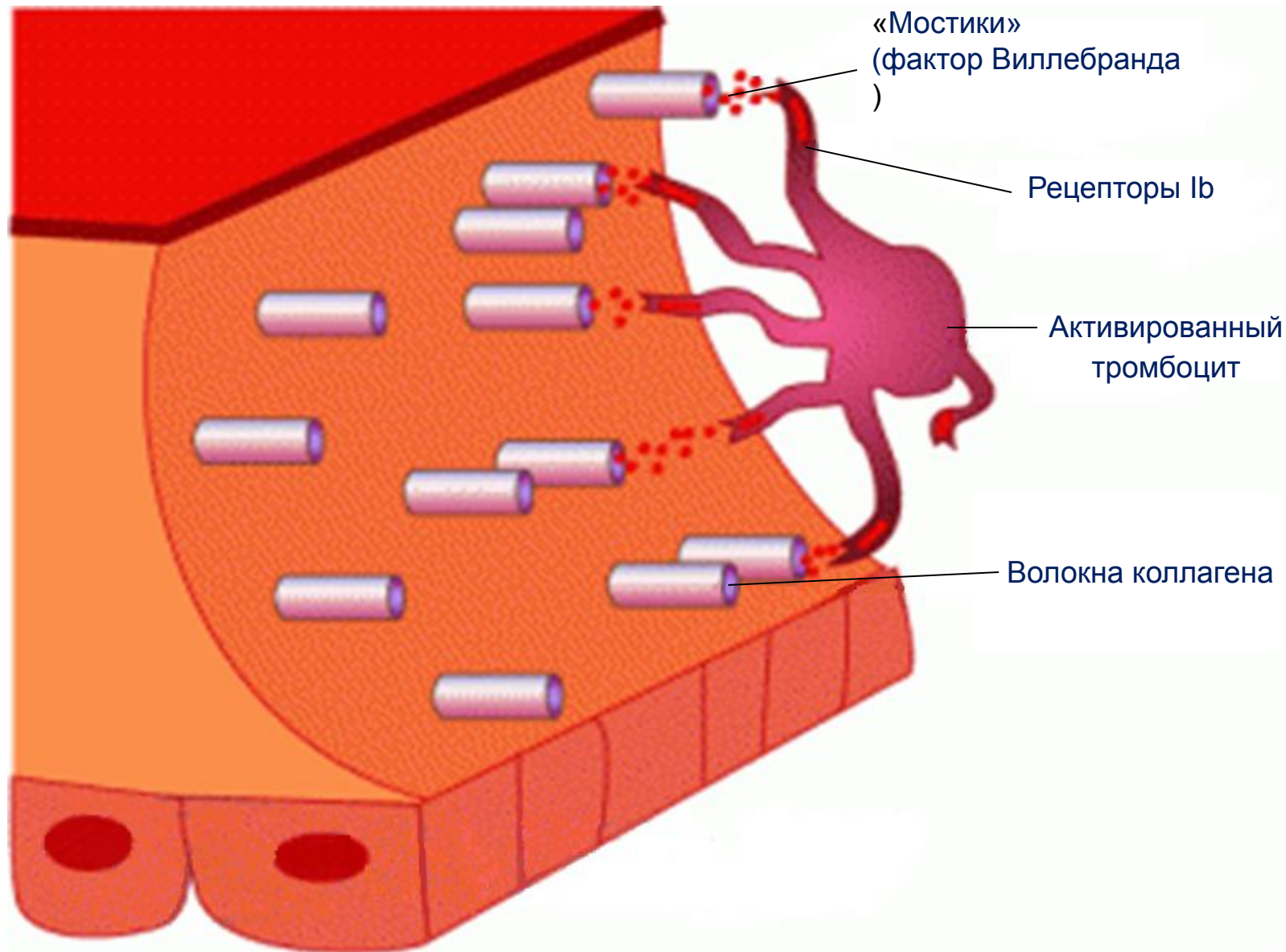


Схема влияния стимуляторов агрегации на высвобождение содержимого гранул тромбоцитов

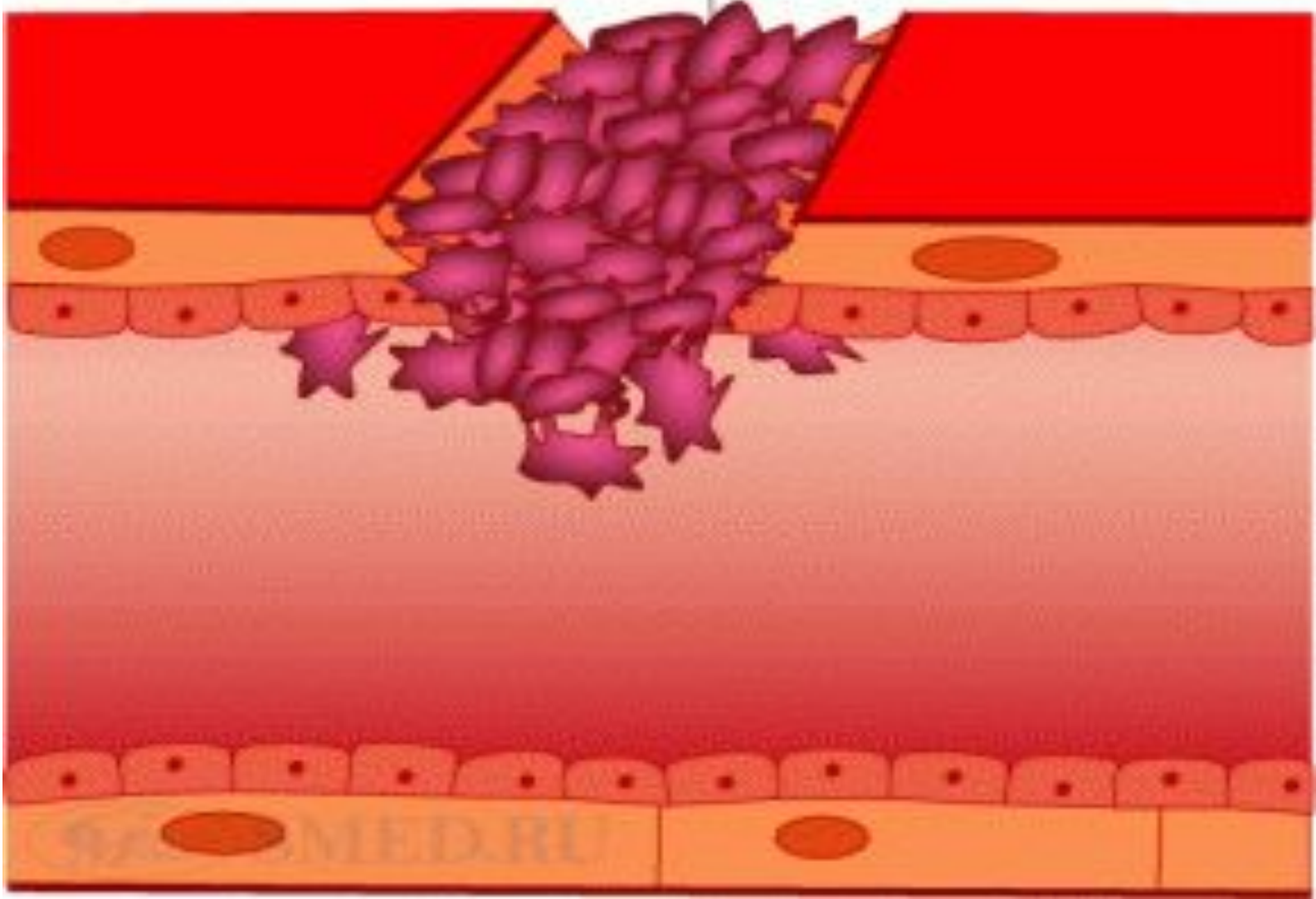
Схема образования тромботического тромба





Образование «мостиков» между волокнами коллагена и рецепторами Ib тромбоцитов

«Белый
тромб»



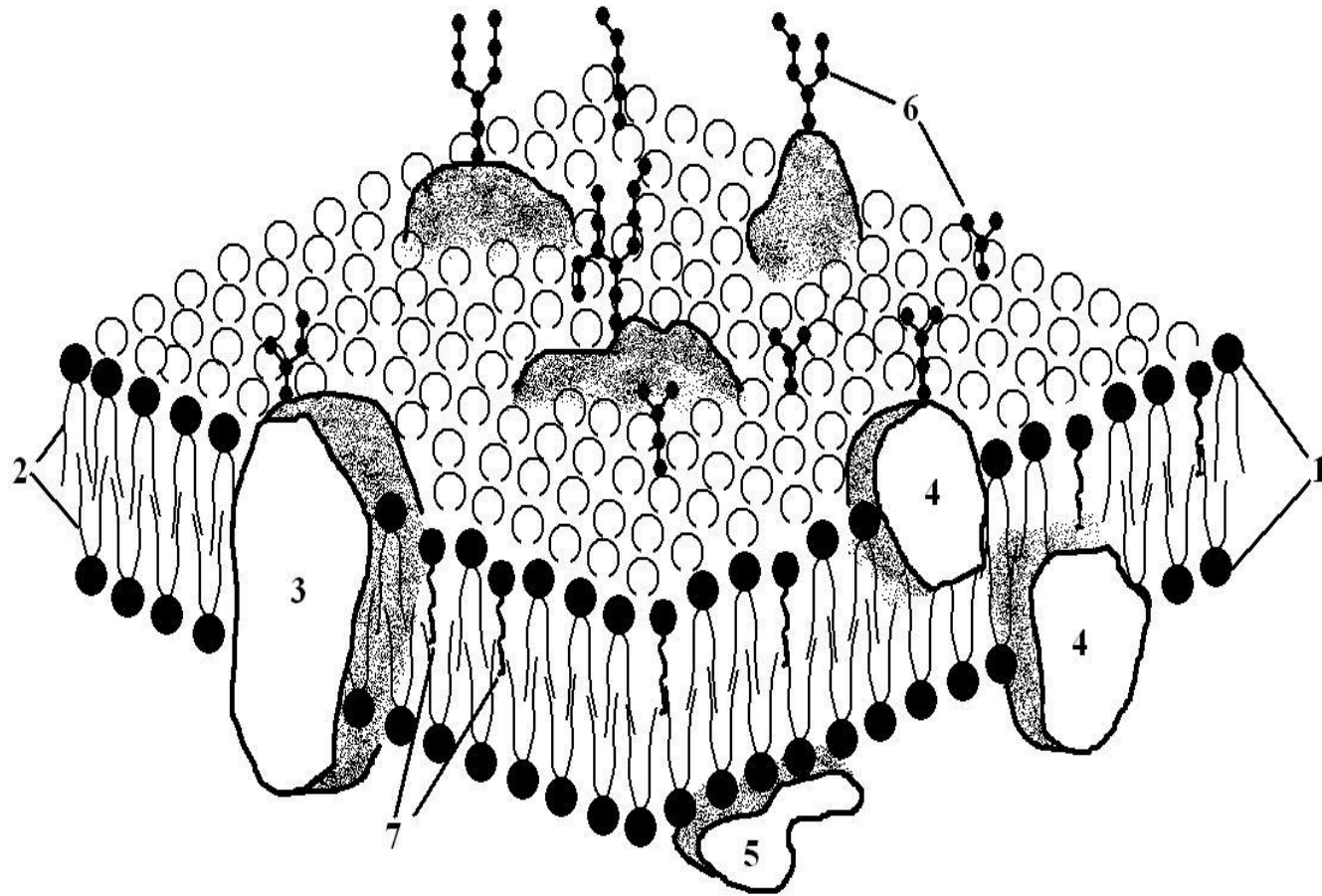
Агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарного тромба («белого тромба»)

Плазменные факторы свертывания крови

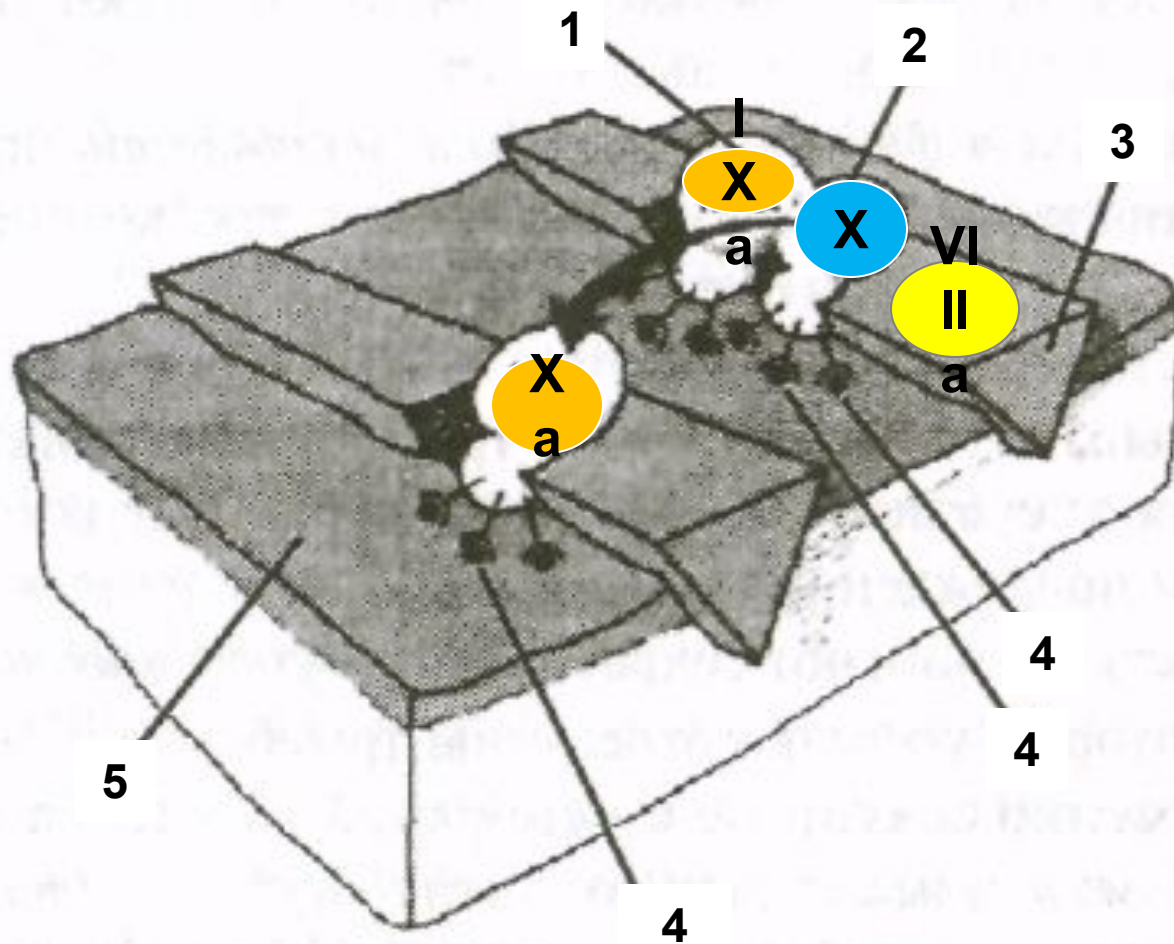
Название фактора	Количество в мл (активность)	Достаточный минимум	Период полужизни	Избыток
I. Фибриноген	300 (170-450) мг	50 мг	100 ч.	3-6 раз
II. Протромбин*	200мкг/70-130%	80 мкг/40%	72 - 96 ч	2-3 раза
III. Тромбопластин	-	-	-	-
IV. Ионы Ca ⁺⁺	2,3 - 2,8 ммоль/л	-	-	-
V. AC-глобулин	25мкг/80-110%	2,5-4мкг/10-15%	12 - 15 ч.	8-10 раз
VII. Проконвертин	2 мкг/70-130%	0,2 мкг/10%	2 - 6 ч.	10 раз
VIII. Антигемофильный глобулин	50мкг/80-120%	5-7мкг/10-15%	7 - 8 ч.	3-5 раз
IX. Кристмас-фактор	3-4 мкг/70-130%	4-6мкг/20-30%	20 - 30 ч.	4-5 раз
X. Стюарта-Прауэра фактор*	6-8 мкг/70-140%	0,15мкг/20%	30 - 70 ч.	5 раз
XI. Предшественник тромбопластина	7 мкг/70-130%	15 мкг/15-20%	30 - 70 ч.	4-5 раз
XII. Хагеманна фактор	40 мкг	не установлено	50 - 70 ч.	неизвестно
XIII. Фибриназа, фибрин-стабилизирующий фактор	не установлено	10%	72 - 100 ч	10 раз

Плазменные факторы свертывания крови

- I гр.** – белки, обладающие свойствами протеолитических ферментов (VII; X; XII; XI; II; XIII)
- II гр.** – неферментные акцелераторы (усилители) процессов свертывания крови (VIII, V)
- III гр.** – субстрат свертывания – фибриноген



Жидкостно мозаичная модель мембраны клетки. Мембрана состоит из двойного слоя липидов, гидрофильные части которых («головки»-1) расположены на поверхности мембраны (внутренней и наружной), а гидрофобные части («хвост»-2)-внутри мембраны. В липидном слое, в зависимости от расположения, различают-трансмембранные(3), интегральные(4) и периферические белки(5). Многие липиды и белки(на внешней поверхности мембраны) имеют олигосахаридные цепи (6). 7-холестерин



Схематическая иллюстрация превращения фактора X в фактор Xa. Реагирующие компоненты – активный фермент – активированный фактор IXa (1), субстрат – фактор X (2) и кофактор-катализатор – активированный фактор VIII (3) – располагаются на фосфолипидной поверхности (5). Для реакции необходимы ионы кальция (4), связывающие реагирующие компоненты между собой.

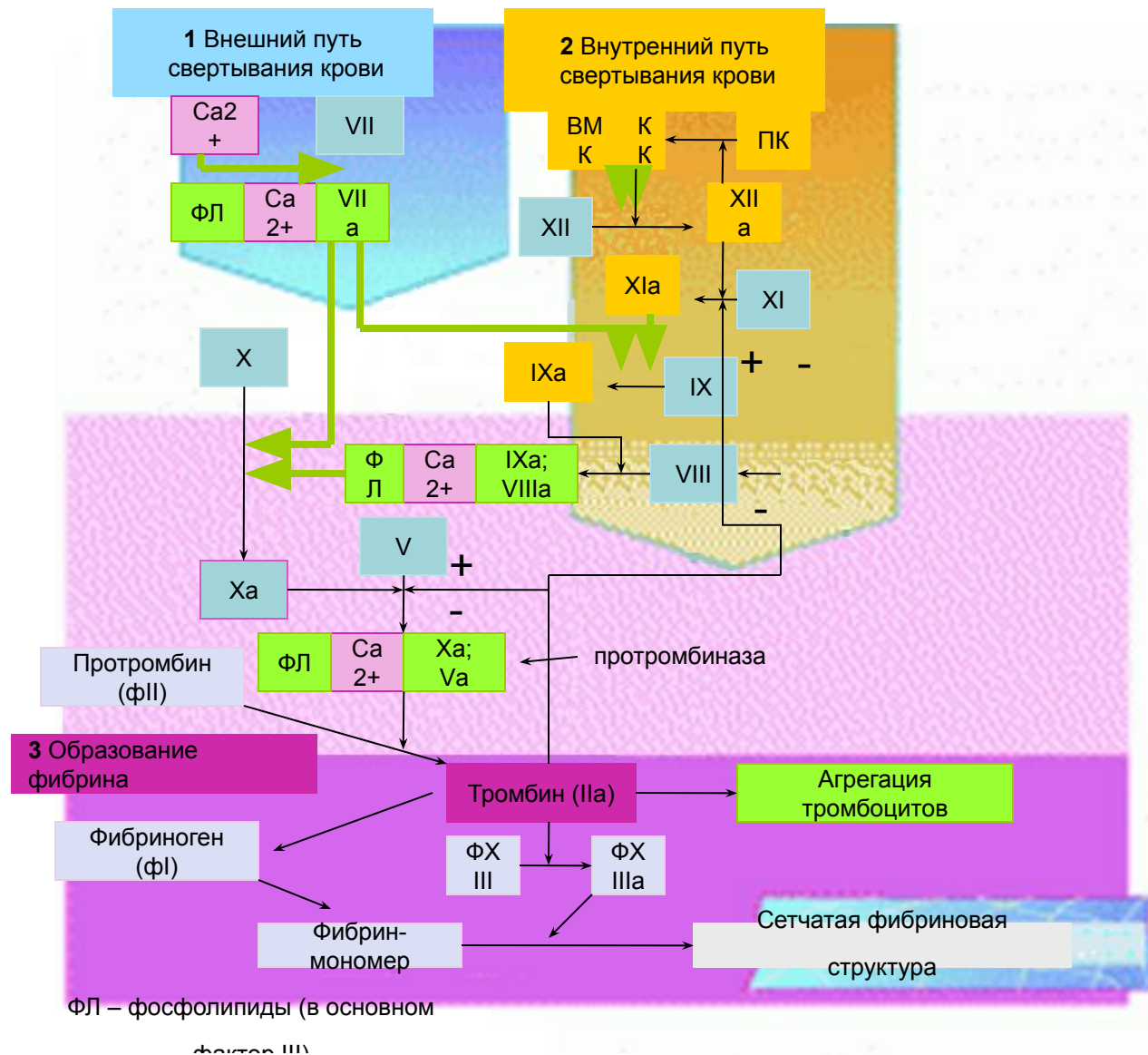
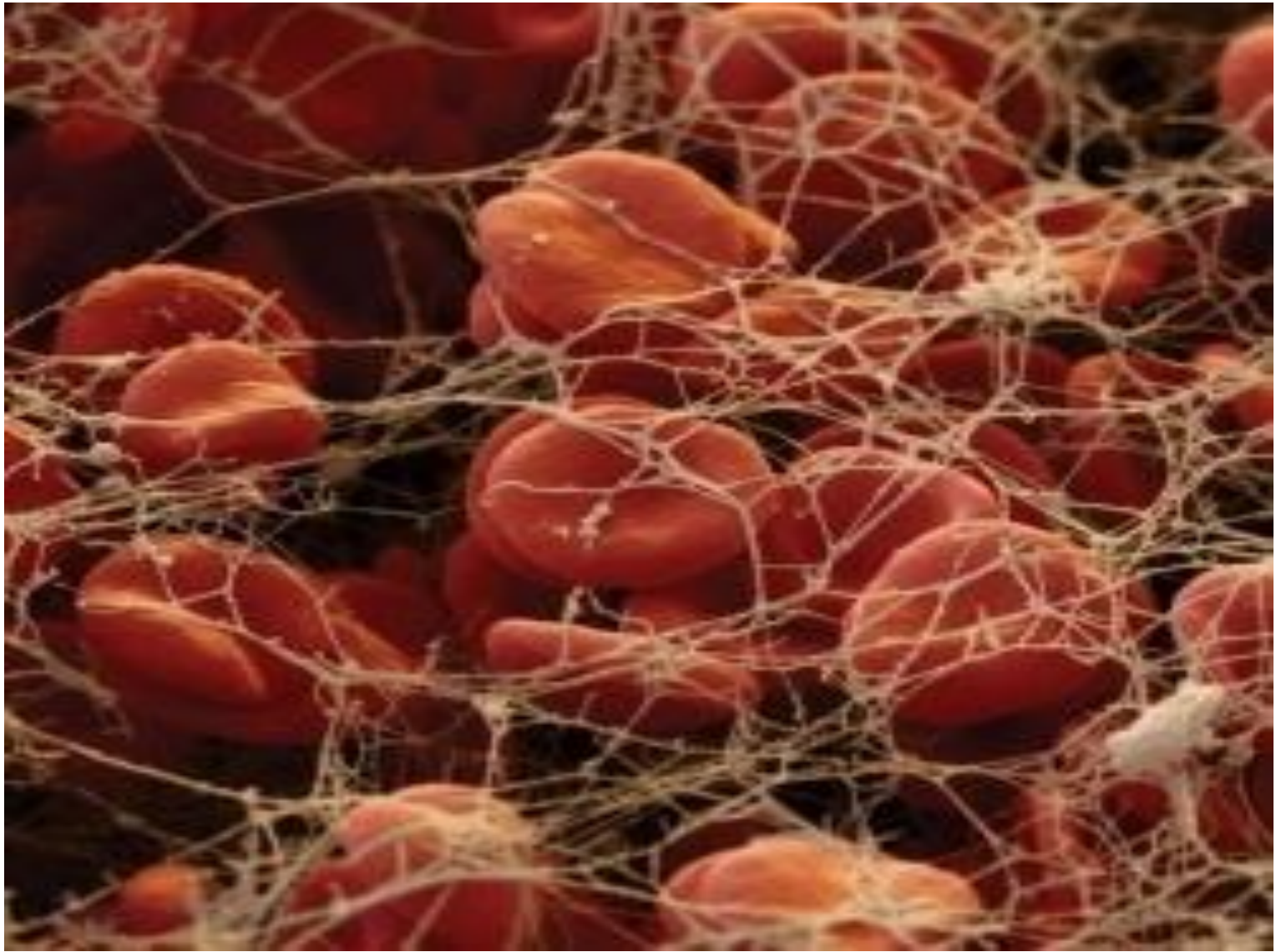
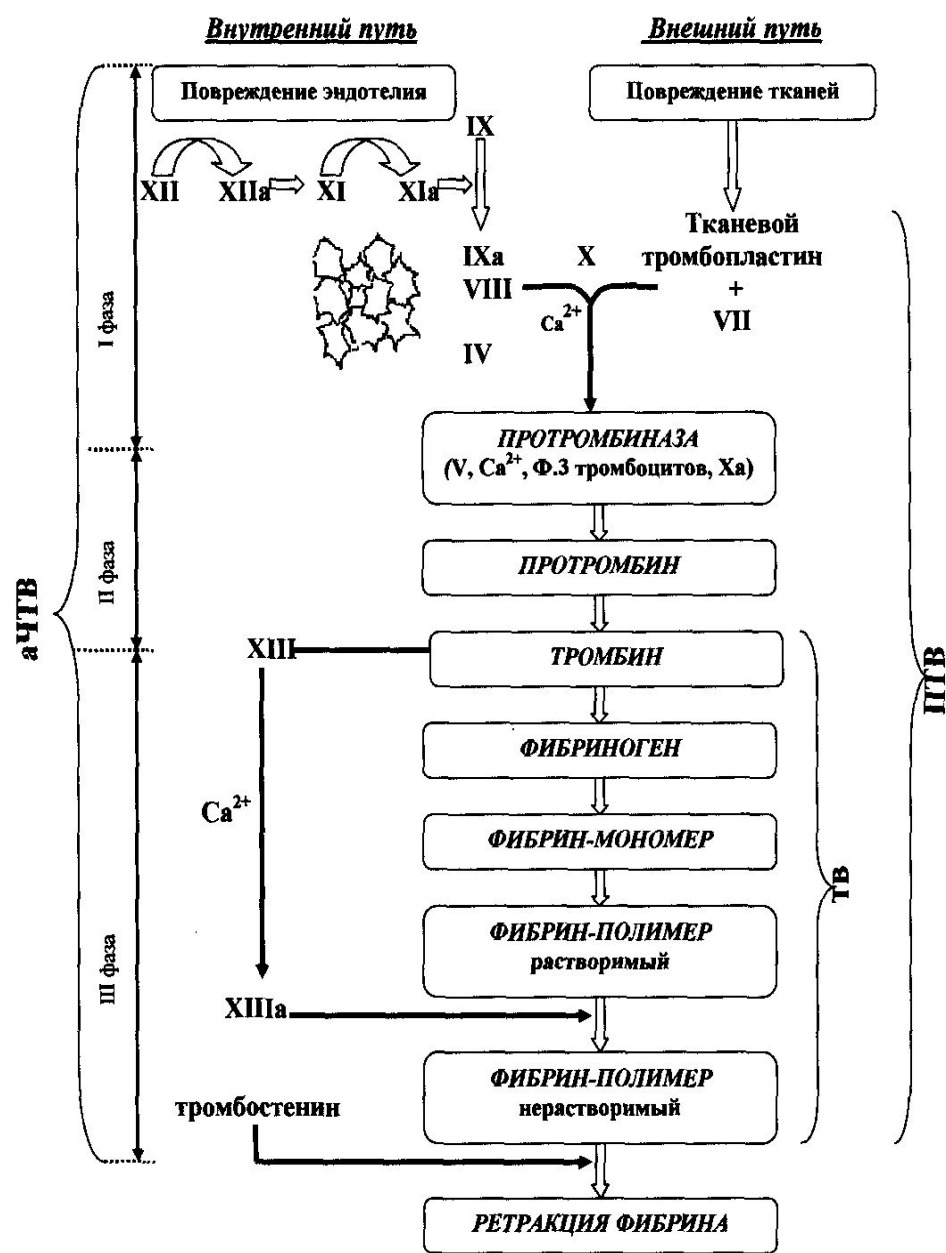


Схема свёртывания крови согласно модели коагуляционного каскада. 1 – внешний путь активации свёртывания крови, 2 – внутренний путь активации свёртывания крови, 3 – образование фибрина (общий путь свёртывания крови). ФЛ – фосфолипиды (в основном тромбоцитарный фактор 3); ВМК – высокомолекулярный кининоген; КК – калликреин; ПКК – прекалликреин.



Красный тромб – эритроциты в трёхмерной фибриновой сети.



Фазы свёртывания крови и коагуляционные тесты, отражающие их состояние.

- ПТВ - протромбиновое время, ТВ - тромбиновое время,
- аЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

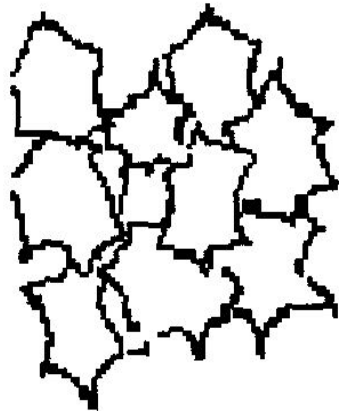
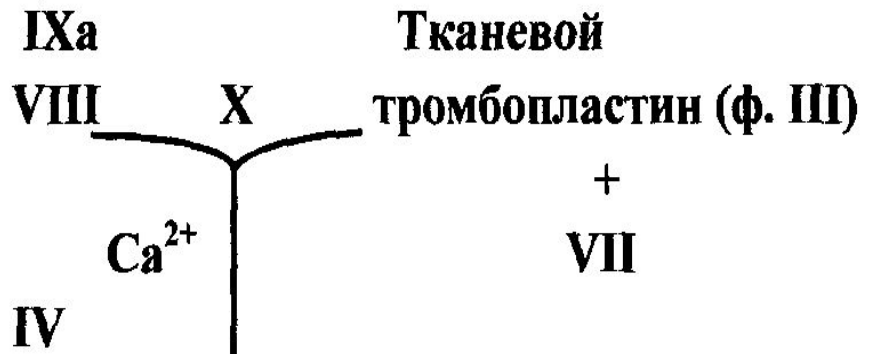
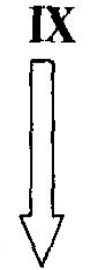
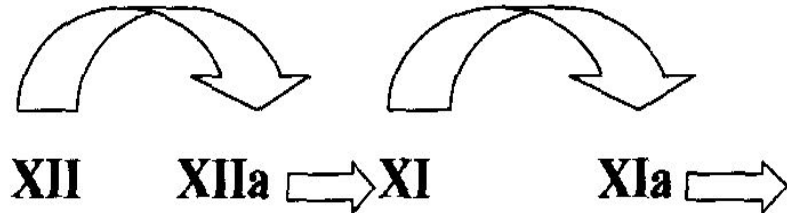
І ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Внутренний путь

Внешний путь

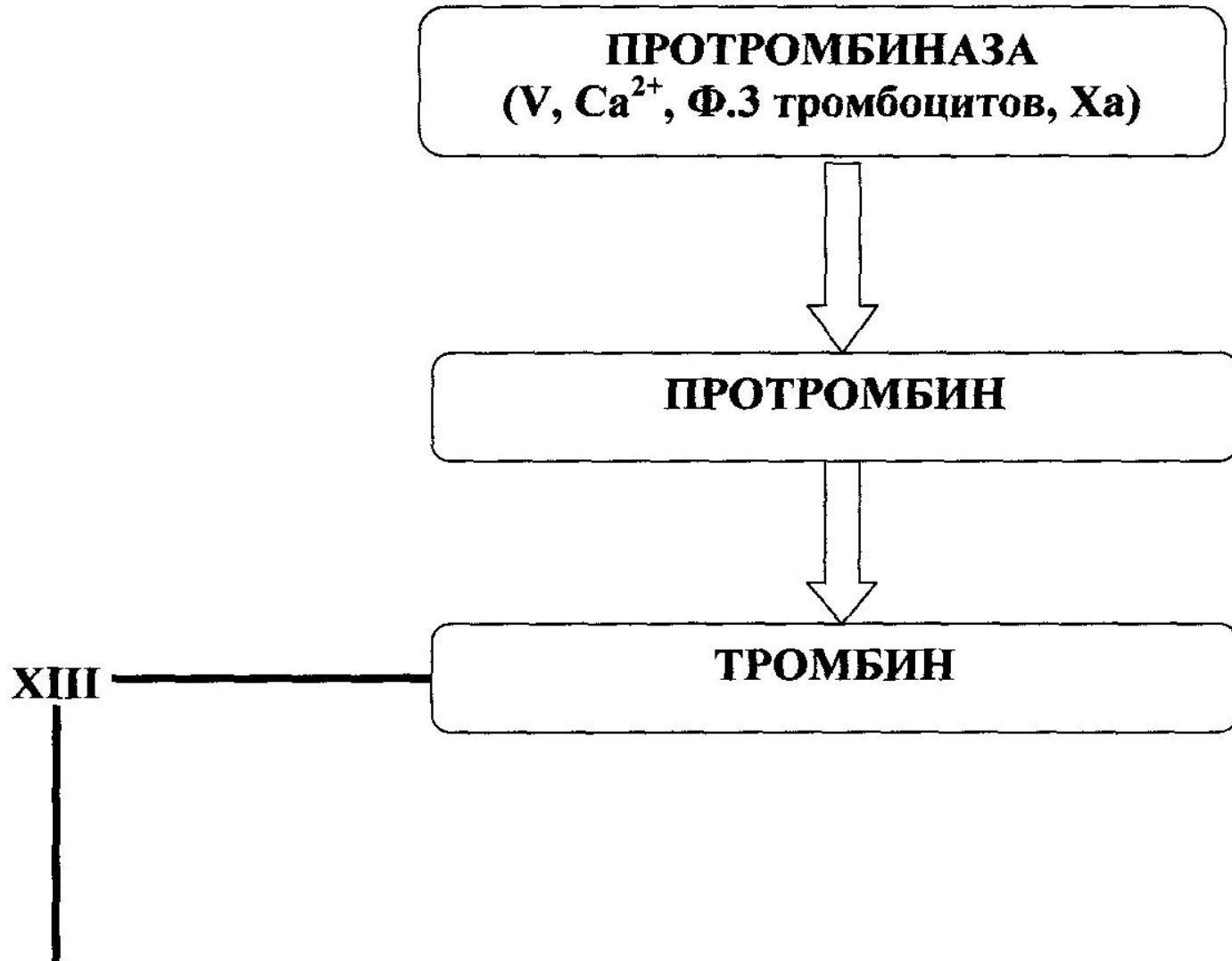
Повреждение эндотелия

Повреждение тканей

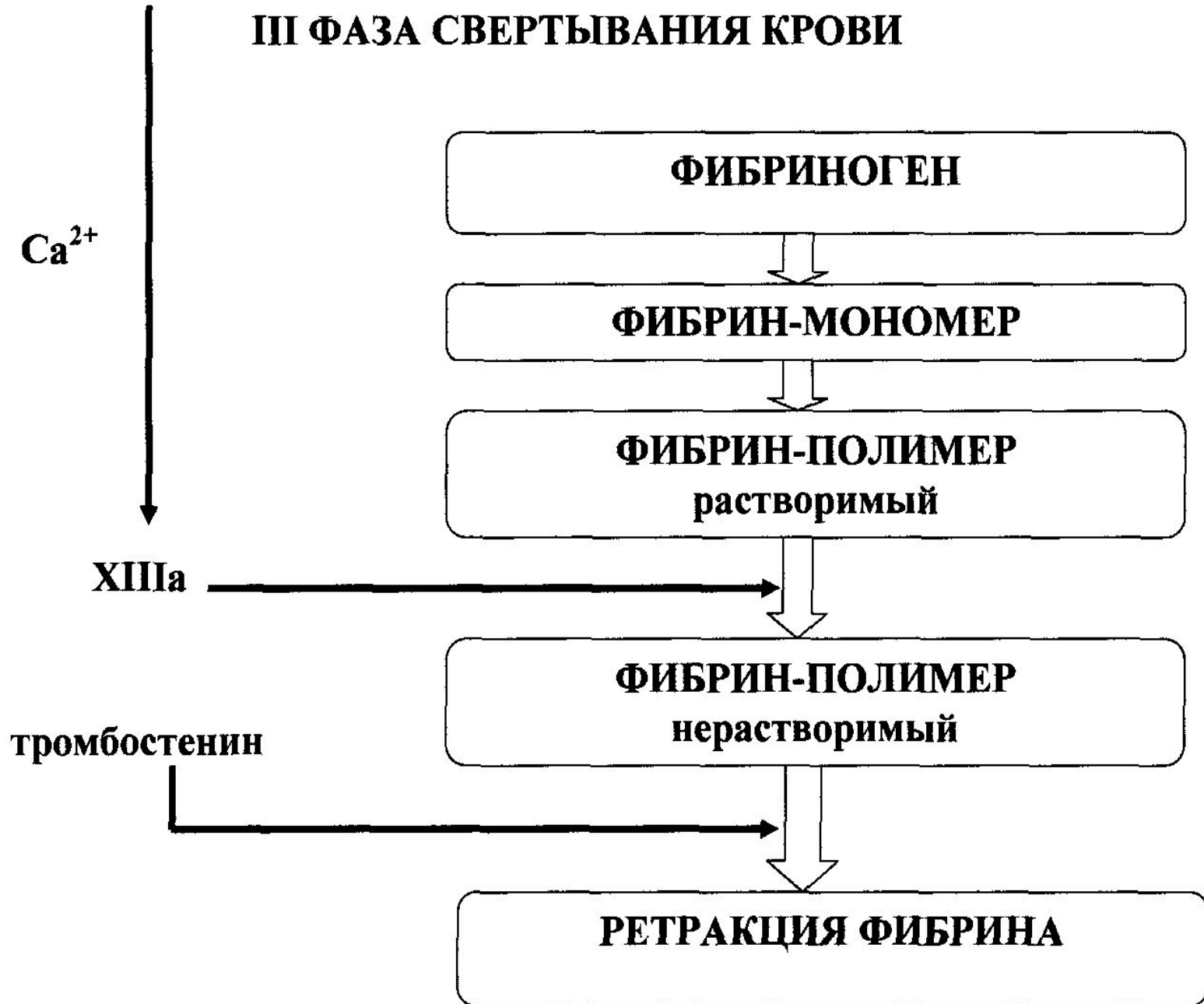


ПРОТРОМБИНАЗА
(V, Ca²⁺, Ф.3 тромбоцитов, Xa)

II ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



III ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



Регуляция

системы свертывания крови:

- кровотока и гемодилюция;
- клиринс;
- тромбин (обратная отрицательная связь);
- активация антисвертывающих протеаз

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ

Она представлена естественными антикоагулянтами.

1. **Первичные** – постоянно синтезируются интактным эндотелием и выделяются в кровь.

Взаимодействуют только с **активными факторами коагуляции**, нейтрализуя их. К ним относят:

- **антитромбин III**, инактивирует ф.ф. IIa, IXa, XIIa, Xa, XIIIa («а» – активированный фактор).

Значительно, в 2000-3000 раз его активность возрастает в комплексе с гепарином;

- **гепарин** – блокирует активность тромбина и образование тромбокиназы (образует устойчивые комплексы с коагулянтами крови).

На долю комплекса гепарина + антитромбина (АТ-III) приходится **около 80%** всей противосвертывающей системы крови;

- **$\alpha 1$ –макроглобулин** – инактивирует тромбин, ф. XIa;
- **$\alpha 2$ –макроглобулин** – инактивирует каллекреин;
- **белок С, S.** Активность протеина С значительно увеличивается в комплексе с *тромбомодулином* – он ингибирует факторы ф. Va и VIIIa.

2. **Вторичные** – образуются в **процессе свертывания и фибринолиза** и

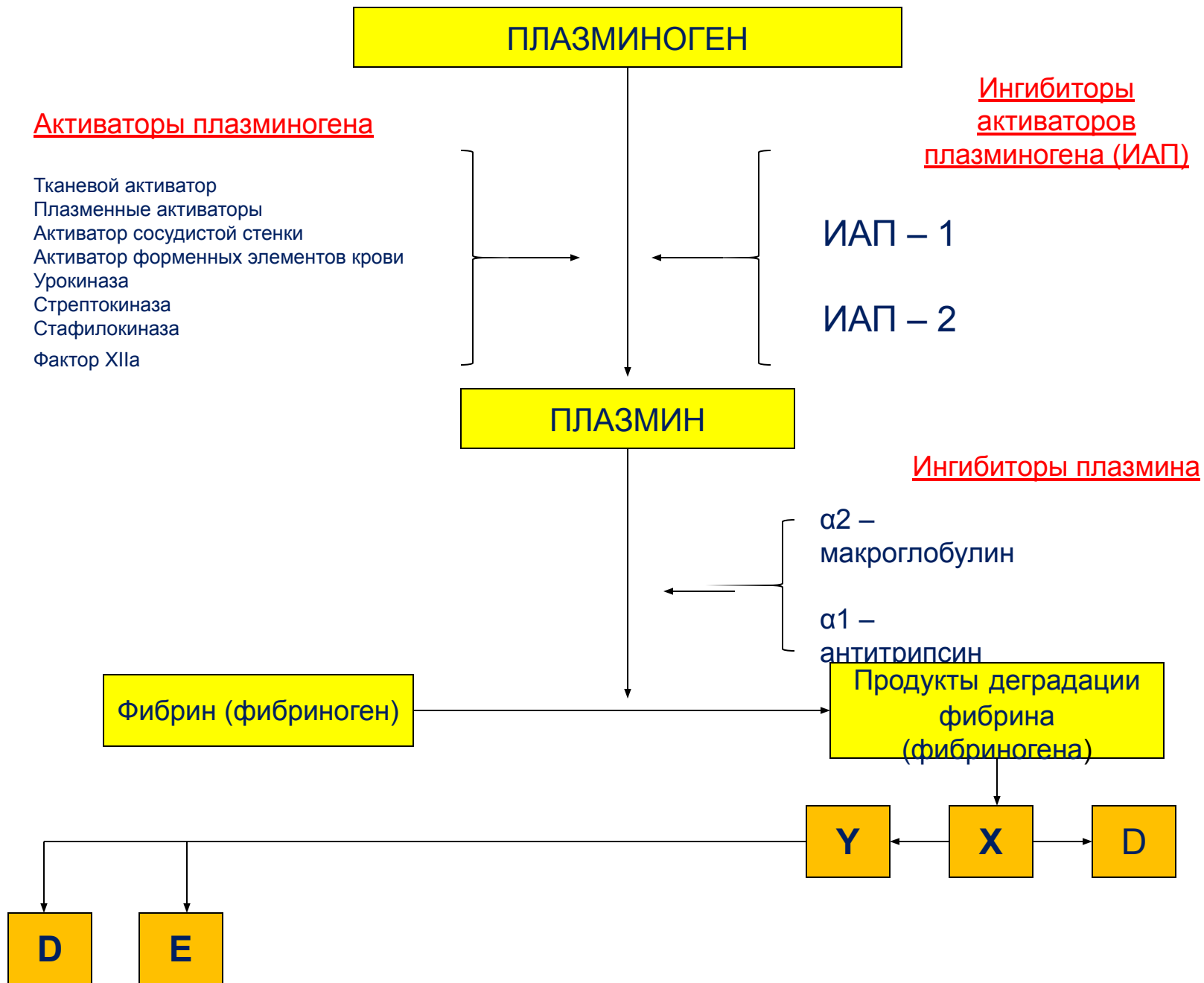
тормозят тромбообразование по механизму обратной отрицательной связи.

Среди них выделяют:

- **антитромбин I** (фибрин-мономер) – инактивирует тромбин, Ха;
- **антитромбин IV** – продукт расщепления протромбина тромбином, нарушает активацию протромбина тромбокиназой;
- **антитромбин VI** – продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) – угнетают агрегацию тромбоцитов, снижают активность тромбина, ф. X.

**Фибринолиз представлен двумя
компонентами:**

- Фибринолитической системой плазмы крови;
- Клеточной фибринолитической системой



Основные компоненты фибринолитической системы крови

Клеточная фибринолитическая система:

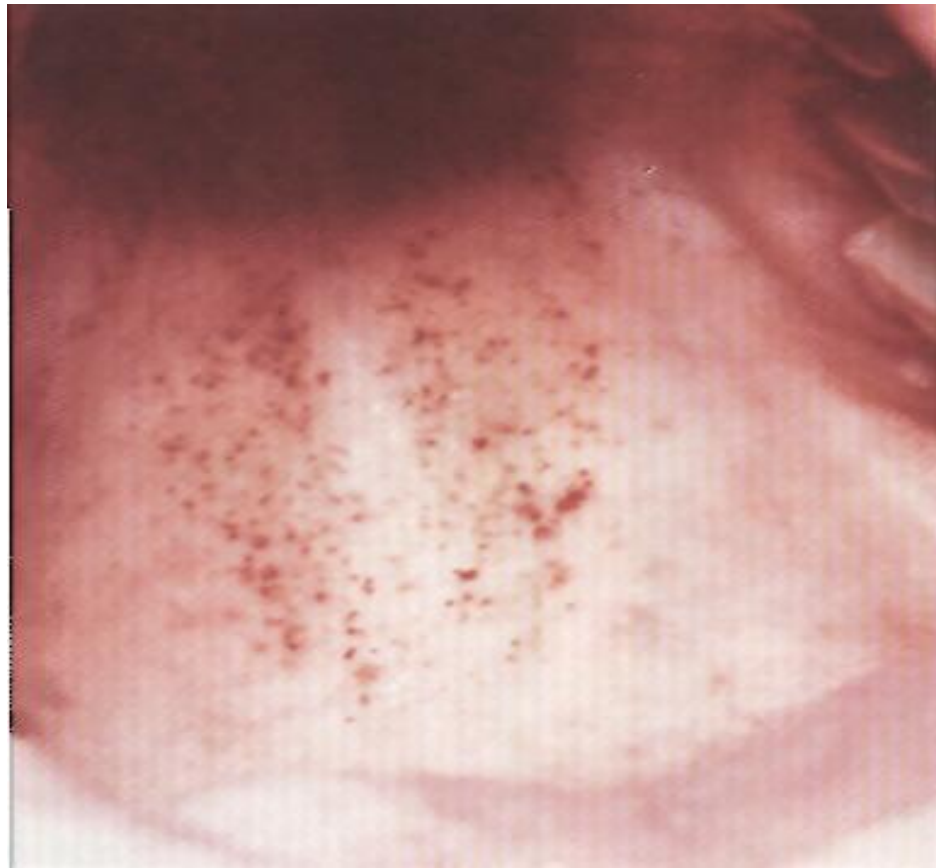
- нейтрофилы;
- макрофаги;
- эндотелиальные клетки;
- тромбоциты;
- калликреин;
- ПДФ

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА (гемостазопатии)

1. Гипокоагуляция – уменьшение свертываемости крови и тромбообразования (развитие **геморрагических синдромов**)
2. Гиперкоагуляция – усиление свертываемости крови и тромбообразования (развитие **тромботического синдрома**, тромбофилия)
3. Тромбогеморрагические синдромы – **характеризующиеся фазностью нарушений** состояния системы гемостаза:
фаза **гиперкоагуляции** и **тромбоза** сменяется фазой **гипокоагуляции, фибринолиза** и **геморрагического синдрома (ДВС-синдром)**

Основные критерии диагностики нарушений механизмов гемостаза

- I. Анамнез
- II. Физикальные исследования
 - Петехии





Тромбоцитопения. Обширный **ЭКХИМОЗ** образовался при определении времени кровотечения по Айви. Отчетливо видны следы проколов.



Молниеносная пурпура. Обширные некротизированные экхимозы на коже ноги (А) и полового члена (Б). Грудной ребенок недавно перенес ветрянку оспу.

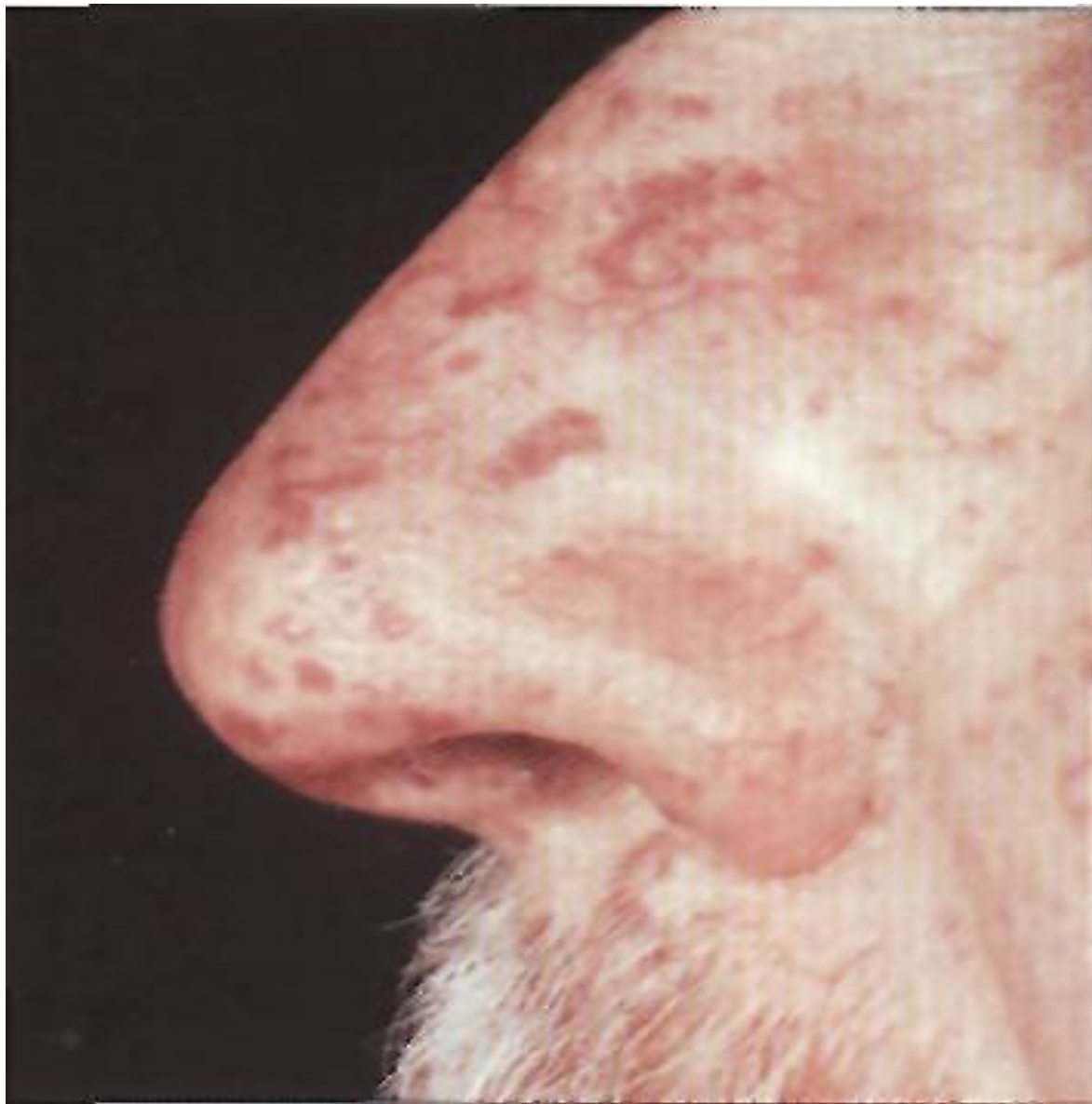


Гемофилия А.

- А.** Сильный подподбородочный отек вследствие массивного кровоизлияния в подязычные ткани.
- Б.** Верхняя часть гематомы отчетливо видна через слизистую рта.



Наследственная геморрагическая телеангиэктазия.
Мелкие телеангиэктазии на губах (А) и языке (Б).



**Наследственная геморрагическая телеангиэктазия.
Телеангиэктазии на носу.**



Синдром Казабаха-Мерритт. Гигантская врожденная гемангиома бедра стала причиной ДВС-синдрома.

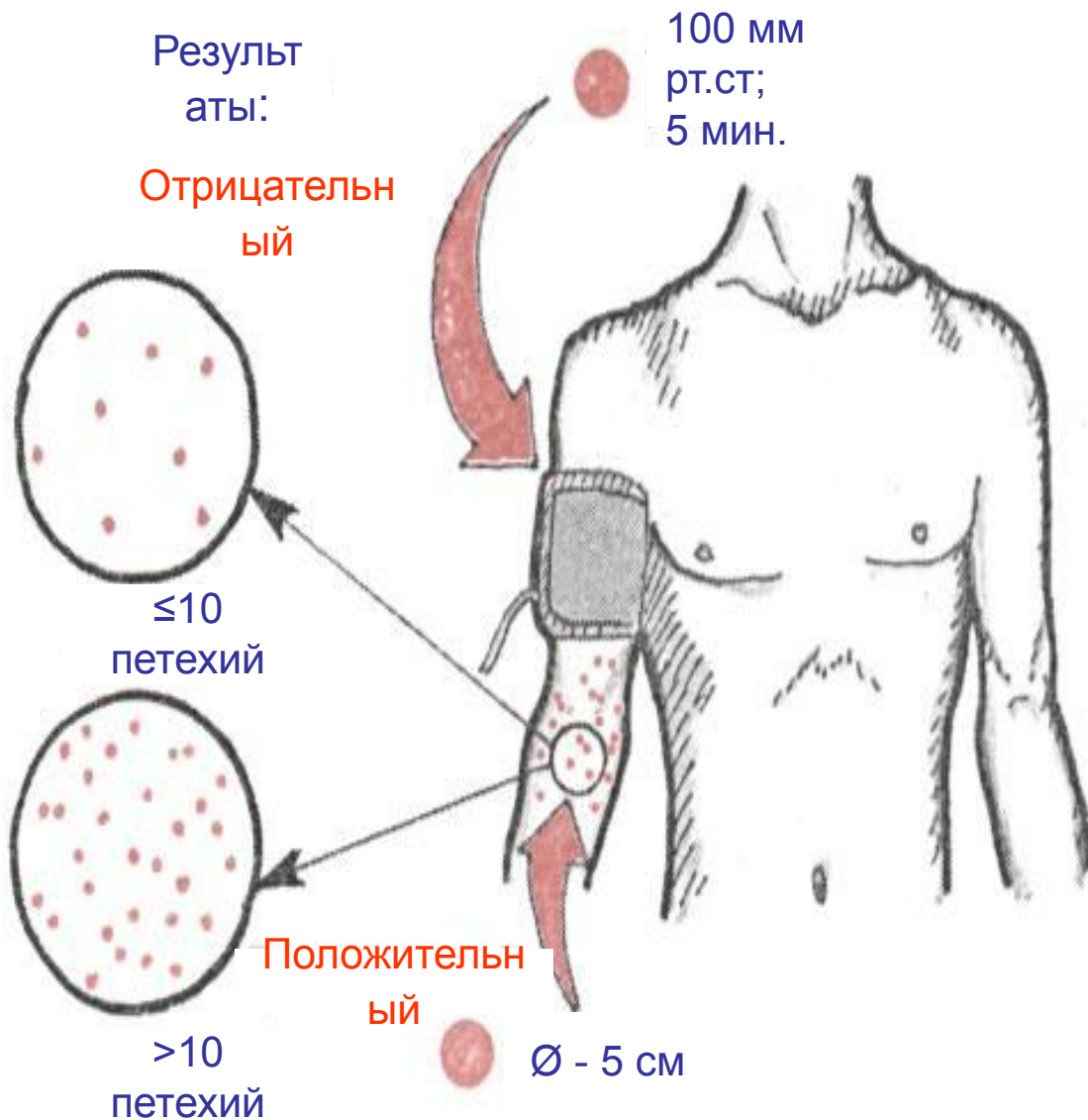
III. Лабораторные исследования

1. Подсчет количества тромбоцитов.

Норма составляет $180-400 \times 10^9/\text{л}$;

- при уменьшении числа тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ клинические проявления незначительны;
- ниже $90 \times 10^9/\text{л}$ – геморрагии;
- менее $40 \times 10^9/\text{л}$ не только нарушения первичного звена гемостаза, но и вторичного (уменьшается образование протромбиназы – ф.З тромбоцитов↓);
- менее $20 \times 10^9/\text{л}$ – опасные геморрагии (гематурия, могут быть внутренние кровоизлияния)

- 2. Агрегометрия тромбоцитов** – оценивается способность тромбоцитов к агрегации (нефелометр, агрегометр).
- 3. Длительность (время) кровотечения (капиллярного)**
- По Дьюку – **2-4,5 мин.**
 - По Айви – **3-9,0 мин.**
- 4. Эндотелиальные пробы** – определяется резистентность сосудистой стенки микрососудов к кровоточивости с помощью проб:
- симптом щипка, жгута, молоточка и др., **проба Румпель-Леёде-Кончаловского**, дозированная баночная проба (проба Вальдмана).



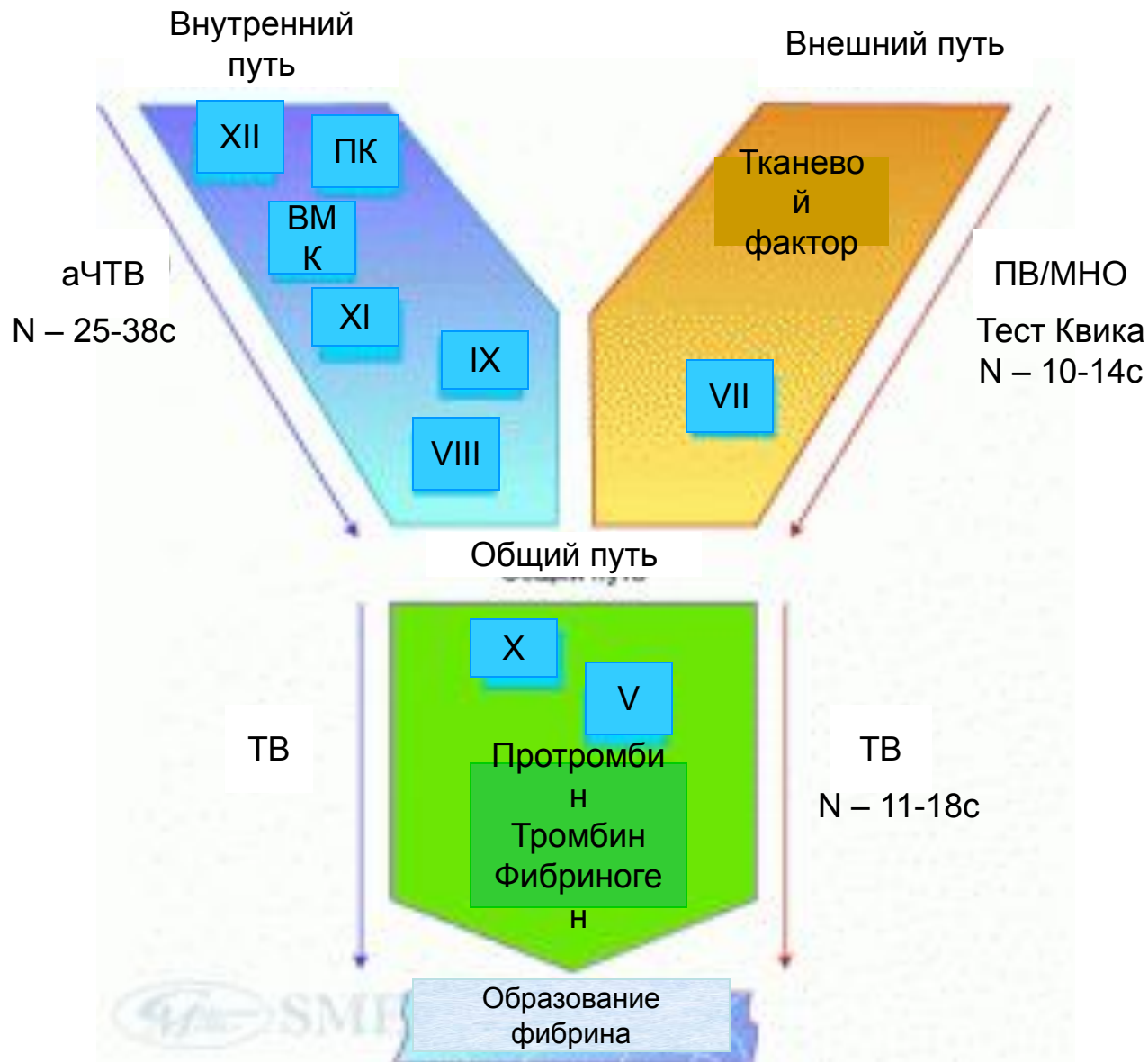
Проба Румпель-Леёде-Кончаловского

Коагуляционные тесты

- **время свертывания крови (in vitro).** В норме оно, по *Ли-Уайту* составляет **5-8 минут**.
- **время рекальцификации плазмы.** Определяется время свертывания плазмы крови после добавления к ней раствора хлорида кальция оптимальной концентрации. Норма **60 – 120 сек.**
- **протромбиновое время (ПВ, ПТВ или тест Квика).** Норма – **10-14 сек.** Данное время – необходимое для фибринообразования in vitro в плазме крови после добавления готового тканевого тромбопластина с кальцием.

Коагуляционные тесты

- **активированное частичное тромбoplastиновое время (aЧТВ)**. Используется для определения активности внутреннего пути свертывания крови. Норма **25-38 сек.**
- **тромбиновое время (ТВ)**. Данный тест оценивает 3 фазу свертывания крови (норма – **11-18 сек.**).
- **содержание фибриногена**. Норма – **2-4 г/л**, снижение уровня фибриногена до 1 г/л и более сопровождается удлинением тромбинового времени;
- **оценка ретракции сгустка**. Через **20-60 минут** после образования объем тромба начинает сильно уменьшаться и плазма отделяется. Окончательный результат фиксируется через **2 часа**.



. Модель коагуляционного каскада, как теоретическая основа для трактовки коагуляционных тестов. ПК – прекалликреин; ВМК – высокомолекулярный кининоген; аЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ/МНО – протромбиновое время/международное нормализованное отношение

Тесты для выявления гиперкоагуляции

Проводят у больных, склонных к развитию тромботического синдрома. Оценивают:

- резистентность активированного *белка С*;
- уровень *фактора V*;
- дефицит естественных антикоагулянтов (*антитромбина III, белка С, белка S*);
- продукты расщепления или деградации фибриногена и фибрина - *ПДФ* (норма – меньше *10 мкг/мл*),

содержание последних повышается при заболеваниях печени, активации тромбообразования (ДВС-синдром).

Геморрагические синдромы и заболевания

Геморрагические синдромы и заболевания характеризуются повышенной кровоточивостью вследствие нарушений одного или нескольких механизмов гемостаза

Наиболее частыми причинами повышенной кровоточивости являются:

- тромбоцитопении и
тромбоцитопатии
(тромбастении);
- вазопатии;
- коагулопатии.

Тромбоцитопении – уменьшение количества тромбоцитов в единице объема крови менее $180-150 \times 10^9/\text{л}$.

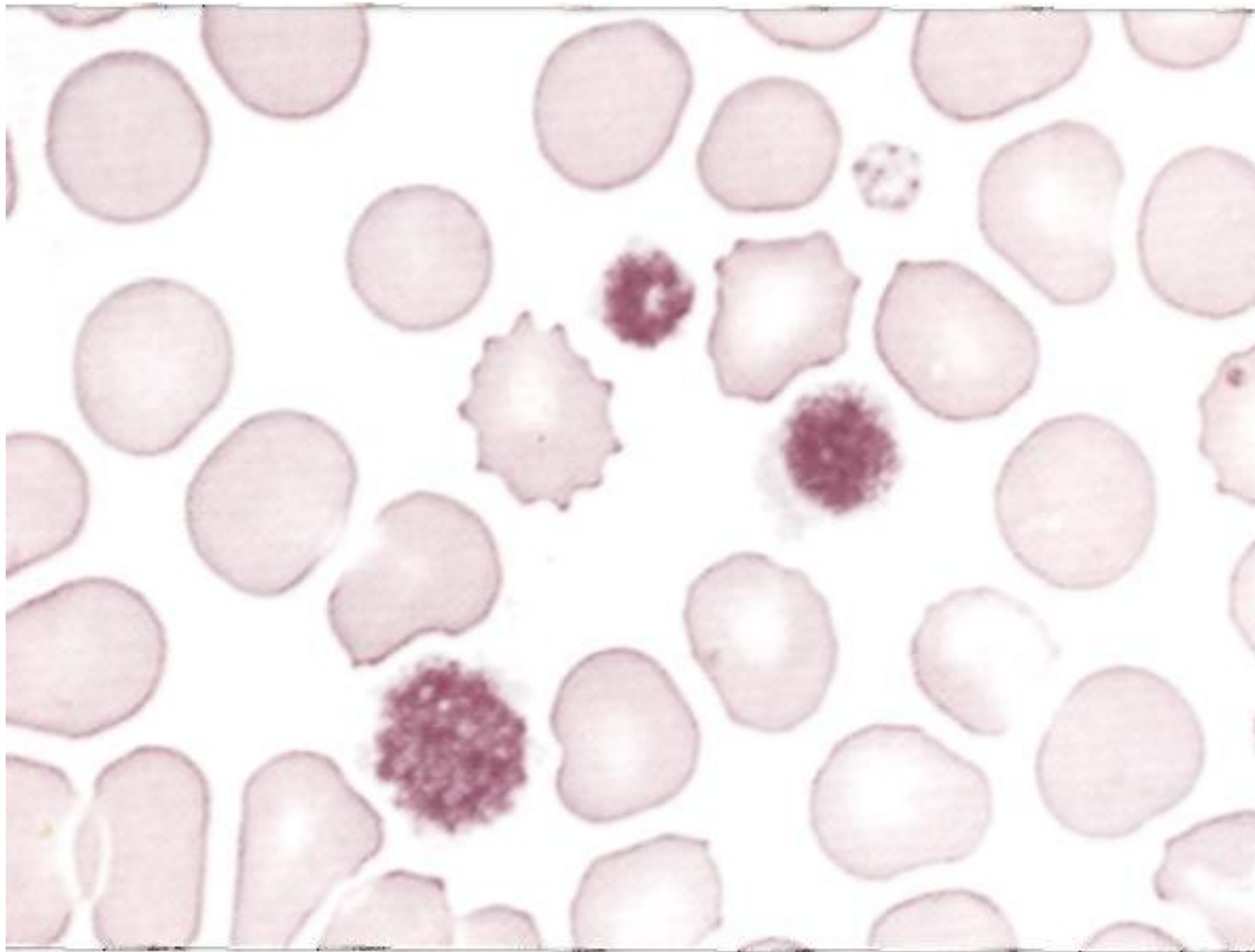
Причины:

- **уменьшение образования тромбоцитов в костном мозге.**
- **усиленное разрушение тромбоцитов**
- **внутрисосудистый лизис тромбоцитов.**

- **повышенное «потребление» тромбоцитов в тромбах и сгустках (ДВС-синдром)**
- **избыточное депонирование тромбоцитов – в селезенке (гиперспленемия), при гемангиомах и др**

Тромбоцитопатии – патологический процесс, характеризующийся нарушением структурно-функциональных свойств тромбоцитов, что приводит к неэффективности механизмов гемостаза даже при их нормальном количестве.

Различают *первичные* (наследственные) и *вторичные* (приобретенные) тромбоцитопатии.



**Тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье.
Гигантские тромбоциты в мазке крови**

Вазопатии.

Это группа заболеваний, сопровождается развитием геморрагического синдрома из-за первичных нарушений **сосудистых механизмов гемостаза.**

Выделяют **наследственные** и **приобретенные** формы вазопатий.

КОЛАГЕНОПАТИИ

ВАСКУЛИТ

Наследственные

Гиповитаминовые

Аутоиммунный

Инфекционный

Иммунокомплексный

- геморрагическая сыпь;
- нарушение образования белого тромба;
- положительные эндотелиальные пробы

ВАЗОПАТИЯ

- нарушение времени свертывания;
- изменение функции и числа тромбоцитов

Амилоидоз

Сахарный диабет

Аневризмы

Гемангиома

**НАРУШЕНИЕ
МЕТАБОЛИЗМА**

**ВРОЖДЕННАЯ
ПАТОЛОГИЯ
СОСУДОВ**



СКВ. А. Четко очерченная эритема на щеках (эритема-бабочка) и кровоточивость слизистых носа и рта. Б, В. На кистях и ступнях больной видна пятнистая сыпь с геморрагическим компонентом.

Коагулопатии –
геморрагические синдромы и
заболевания развивающиеся
в результате первичных
нарушений механизмов
коагуляционного звена
гемостаза.

Различают их наследственные
и приобретенные формы
(виды).

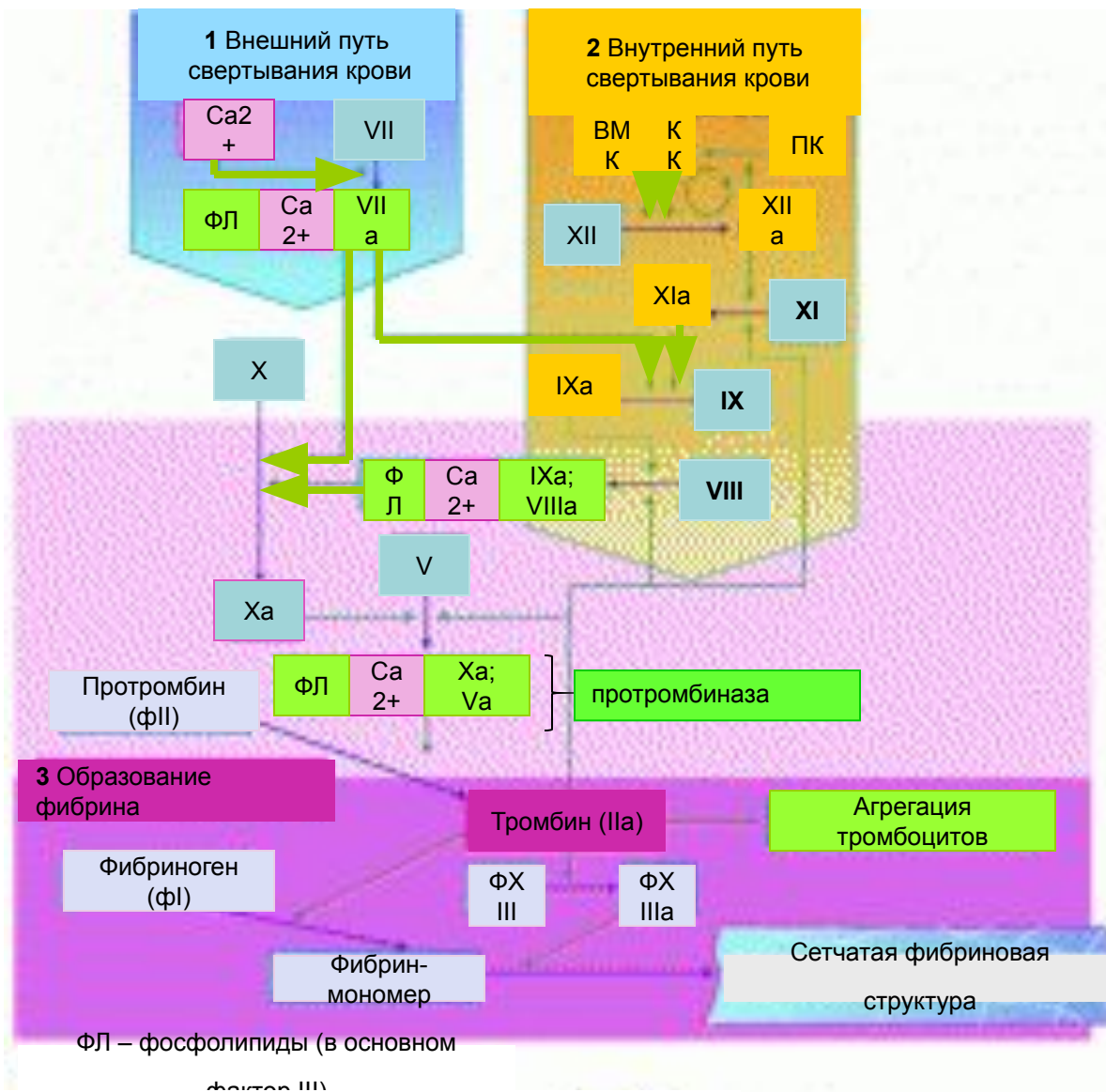


Рисунок 10. Схема свёртывания крови согласно модели коагуляционного каскада. 1 – внешний путь активации свёртывания крови, 2 – внутренний путь активации свёртывания крови, 3 – образование фибрина (общий путь свёртывания крови). ФЛ – фосфолипиды (в основном тромбоцитарный фактор 3); ВМК – высокомолекулярный кининоген; КК – калликреин; ПКК – прекалликреин.



Ингибиторная коагулопатия. Обширное кровоизлияние в мягкие ткани руки, обусловленное присутствием в крови ингибиторов фактора VIII

Тромботический синдром (тромбофилия).

***Тромбофилия –
патологический процесс,
характеризующийся
повышенной склонностью к
свертыванию крови и
тромбообразованию***

К основным механизмам развития тромбофилии относят:

- тромбоцитозы и возрастание функциональной активности тромбоцитов;
- увеличение прокоагулянтной активности крови;
- уменьшение антикоагулянтной активности крови;
- снижение активности фибринолиза;
- изменение тромборезистентной и тромбогенной активности стенки сосудов.



Гомозиготный дефицит протеина С. У этой 15-летней девушки заболевание проявилось в двухлетнем возрасте некрозом кожи и множественными венозными тромбозами

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

*ДВС-синдром – это нарушения механизмов гемостаза при различных патологических процессах и болезнях, сопровождающихся чрезмерной активацией свертывания крови (внешнего и внутреннего путей)
с потреблением тромбоцитов, факторов свертывания, патологическим фибринолизом
и
исходом в фиброзы и кровоизлияния*



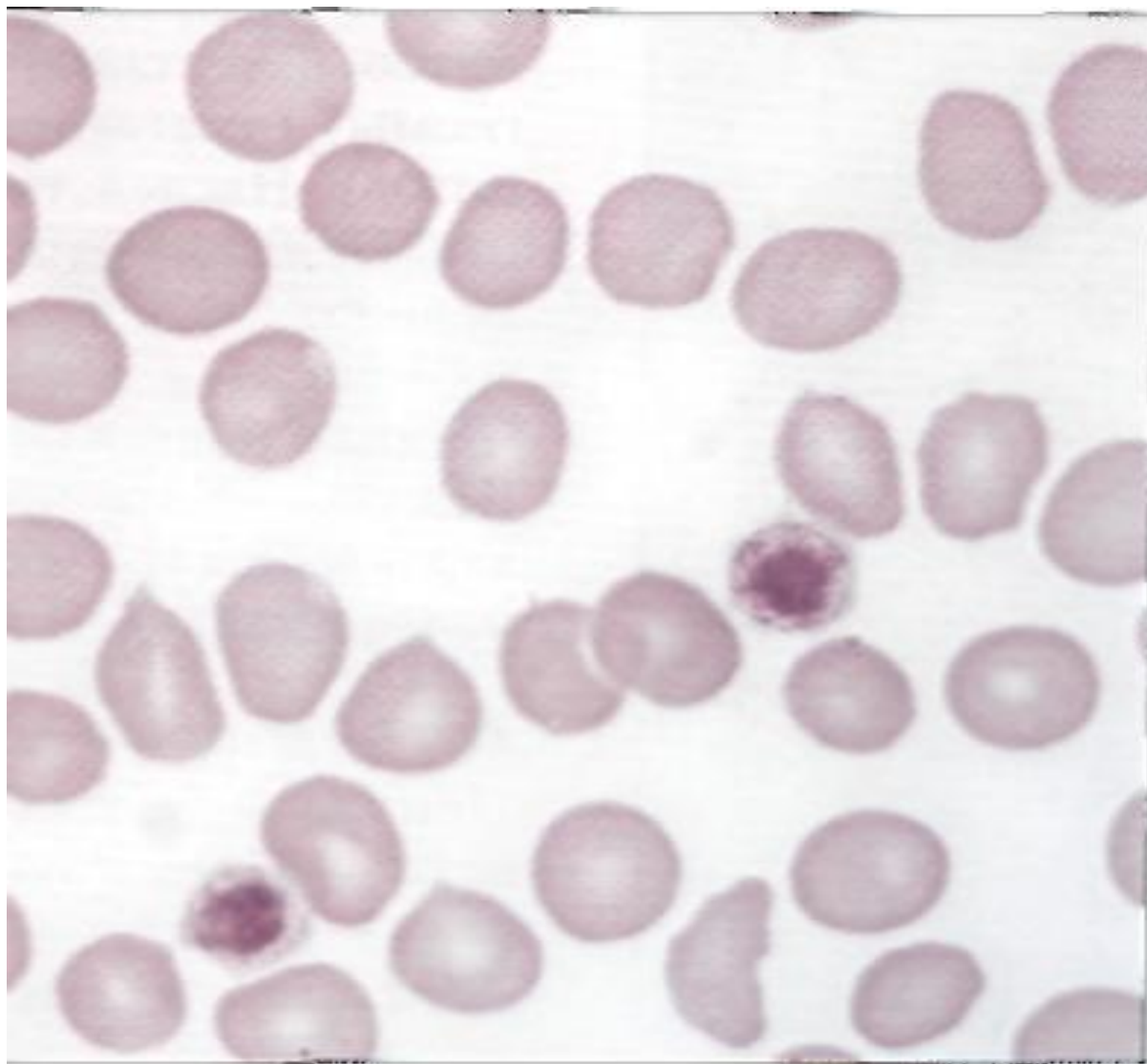
Этиология, патогенез и проявления ДВС-синдрома



Этиология, патогенез и проявления ДВС-синдрома



ДВС-синдром. А. Геморрагическая сыпь на руке представлена плотными, сливающимися между собой элементами. Б. Гангрена конечностей при молниеносной форме ДВС-синдрома. Кожа стоп отечна, имеет фиолетовый оттенок.



Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
Два крупных тромбоцита в мазке крови.



Инфекционный мононуклеоз. Яркие петехии на нёбе

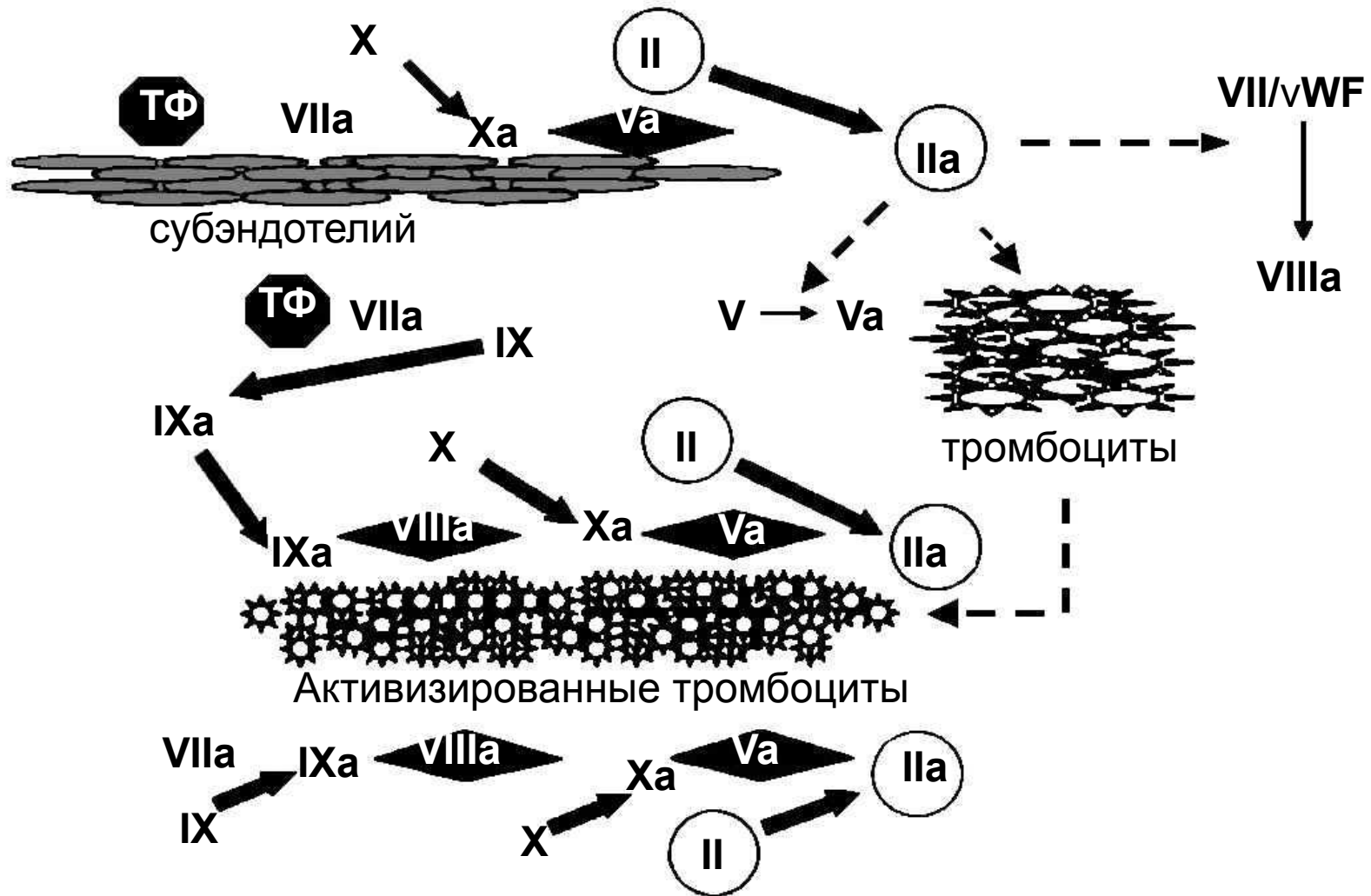


Синдром Вискотта-Олдрича. Лихенизация и петехии на коже грудного ребенка. Поражение кожи при синдроме Вискотта-Олдрича напоминает atopический дерматит, но сочетается с геморрагической сыпью.

Триада Р. Вирхова:

- повреждение сосудистой стенки
(атеросклероз – артериальный тромбоз)
 - изменение состава крови;
 - замедление кровотока (стаз)
- венозный
тромбоз

Схема современной модели гемостаза

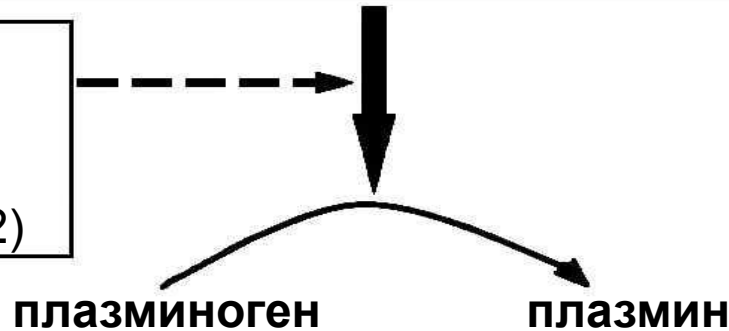


Основные этапы фибринолиза

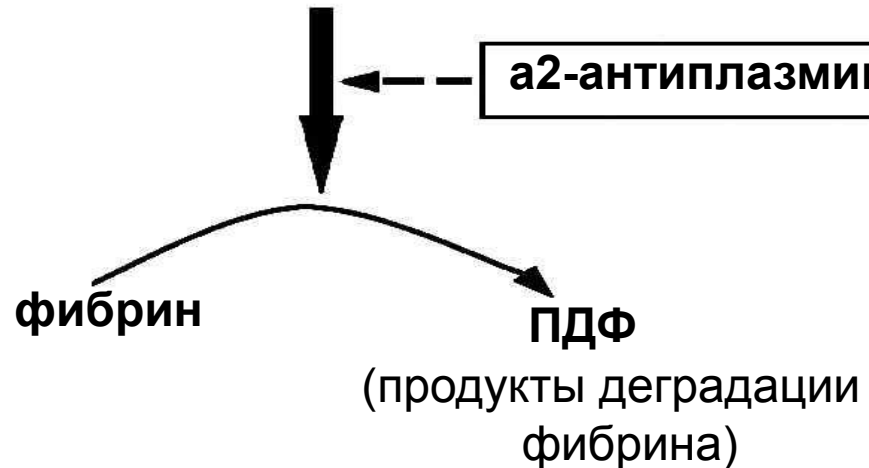
Активация плазминогена:

- внешний механизм (ТАП, урокиназа, стрептокиназа)
- внутренний механизм (факторы XIIa, XIa, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген)

Ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1, ИАП-2)



α 2-антиплазмин



---> Ингибирование фибринолиза

С Новым Годом и Рождеством!



**ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА
(гомеостаз гемостаза)**

Красников Владимир Егорович
Владивосток, 2010

Гемостаз (от греч. *haima* – кровь, *stasis* – остановка) – комплекс факторов и механизмов, направленных на сохранение крови в кровеносном русле, поддержание ее физико-химических свойств, препятствующих кровоточивости и обуславливающих восстановление кровотока в случае обтурации сосуда тромбом.

Комплекс факторов и механизмов гемостаза представлен тремя тесно взаимосвязанными системами:

- свертывающей системой – ответственной за коагуляцию белков крови и тромбообразование;**
- противосвертывающей системой – обеспечивающей торможение или блокаду коагуляции белков и процесс тромбообразования;**
- фибринолитической системой – осуществляющей процессы лизиса фибрина (лизис тромба).**

**Реализуются механизмы гомостаза,
в основном, тремя взаимодействующими
структурно-функциональными
компонентами:**

- интимой (эндотелий) кровеносных сосудов;**
- клетками крови (в основном, тромбоциты);**
- плазменными ферментными системами крови (свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической, каллекринин-кининовой и др.).**

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗА (ВИДЫ)

1. Тромбоцитарно-сосудистый механизм (первичный гемостаз).
Время образования тромбоцитарного белого тромба – *2-5 минут.*
2. Коагуляционный механизм (вторичный гемостаз).
Время образования красного тромба – *4-9 минут.*

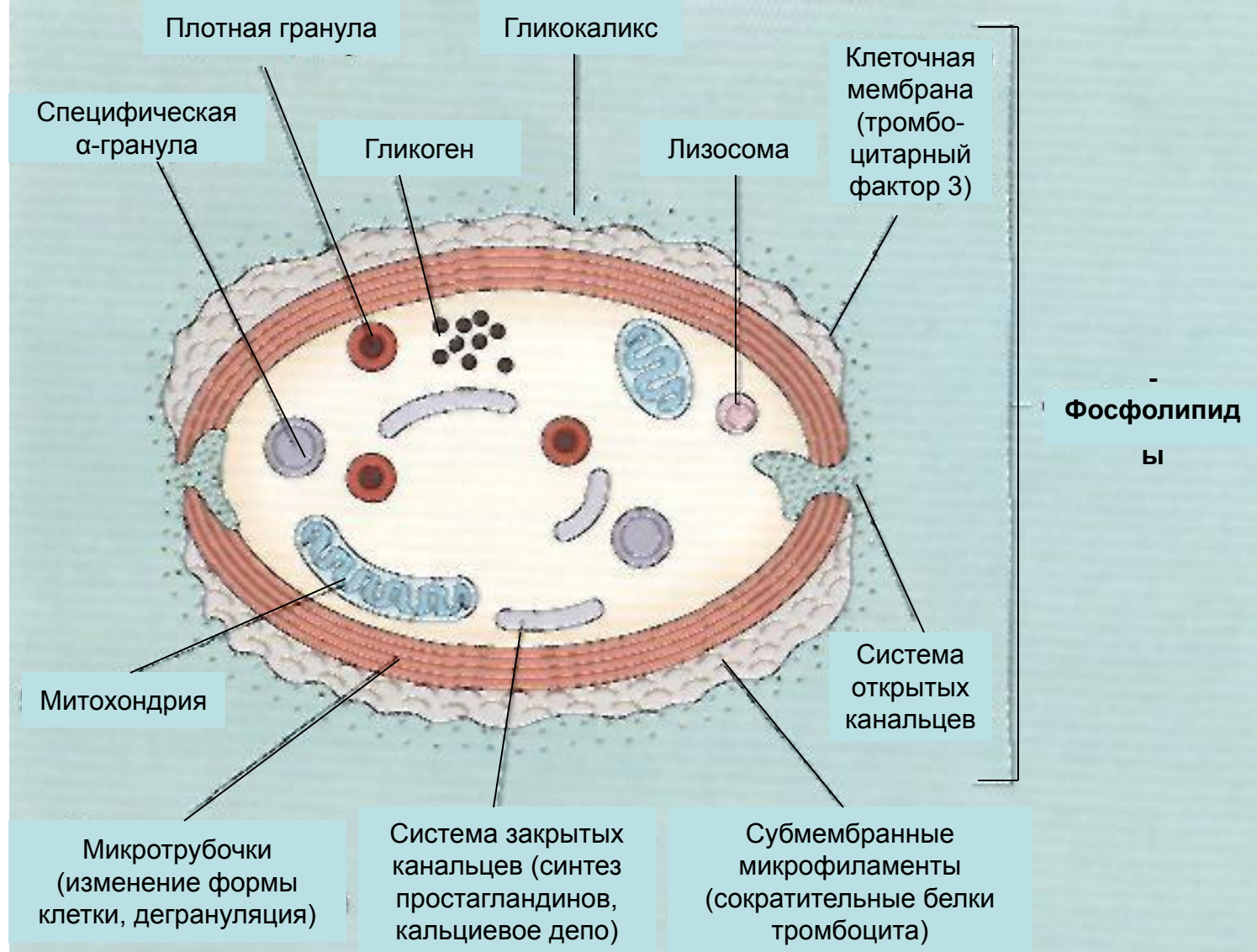
ОСНОВНЫЕ СОСУДИСТЫЕ КОМПОНЕНТЫ (ФАКТОРЫ) СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Тромбогенные факторы

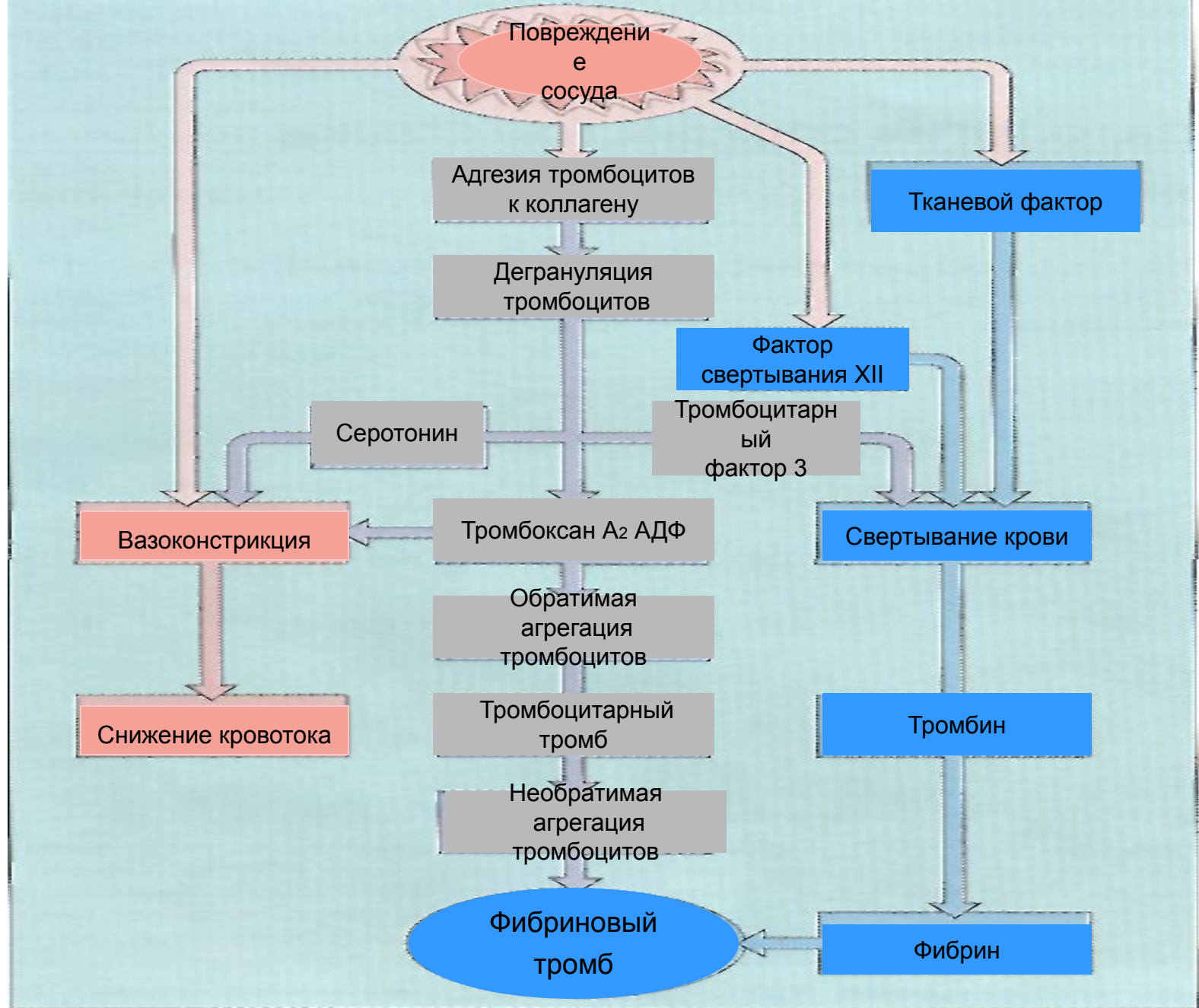
1. Эндотелеин, серотонин, нейропептид V и др. – обеспечивают спазм сосудов.
2. Тромбоксан A_2 – совместно с простагландином F_{2a} обеспечивают спазм сосудов и адгезию тромбоцитов.
3. Фактор Виллебранда – активирует адгезию и активацию тромбоцитов.
4. Фибронектин – способствует прикреплению и распластыванию тромбоцитов, формирует тромбогенный псевдоэндотелий при повреждении стенки сосудов.
5. Коллаген и эластин – обеспечивают адгезию тромбоцитов с помощью ф. Виллебранда и фибронектина при повреждении сосуда.
6. Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – обеспечивает адгезию и агрегацию тромбоцитов.
7. Тканевой тромбопластин (ф.III) – активирует ф. VII, ингибирует гепарин.
8. Рецепторы активированных плазменных факторов свертывания IX, X – активируются при повреждении сосудов, способствуют сборке факторов коагуляции.
9. Ингибитор активации тканевого плазминогена – замедление лизиса тромба
10. Проакцелерин (ф.V), в комплексе с ф. Ха и фосфолипидами (ф.III) ускоряет переход протромбина в тромбин

Антитромбогенные факторы

1. Оксид азота (NO) – препятствует спазму сосудов и агрегацию тромбоцитов.
2. Простациклин – антиагрегант тромбоцитов.
3. Мономолекулярная фибриновая пленка эндотелия – препятствует контакту эндотелия с тромбоцитами, предохраняет от активации факторов свертывания.
4. Антитромбин-I (фибрин эндотелиальной пленки) – инактивирует тромбин и ф.Ха.
5. Тромбомодулин – связывает тромбин, способствует высвобождению тканевого активатора плазминогена.
6. Протеин S – антикоагулянтный белок, в комплексе с тромбомодулином и протеином C (печеночного происхождения) лизирует ф. Va, VIIIa.
7. Гепарин самостоятельно, но значительно эффективнее в комплексе с антитромбином III ингибирует тромбин, ф.ф. XII –IX.
8. Гепариновый кофактор II – активируется на эндотелии гепарином – снижает активность тромбина и ф.Ха.
9. Тканевой ингибитор плазминогена – ускоряет лизис тромба.
10. Ингибитор ф.Ха и тканевого тромбопластина – синтезируется эндотелиоцитами под влиянием гепарина



Тромбоцит. Плотные гранулы содержат адениновые нуклеотиды, ионы кальция и серотонин. Содержимое специфических α-гранул – тромбоцитарный фактор роста, фибриноген, фактор свертывания V, фактор фон Виллебранда, фибронектин, β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4 и тромбоспондин. Лизосомы содержат кислые гидролазы. На клеточной мембране находятся рецепторы факторов свертывания и проагрегантов.



Физиологические механизмы гемостаза.

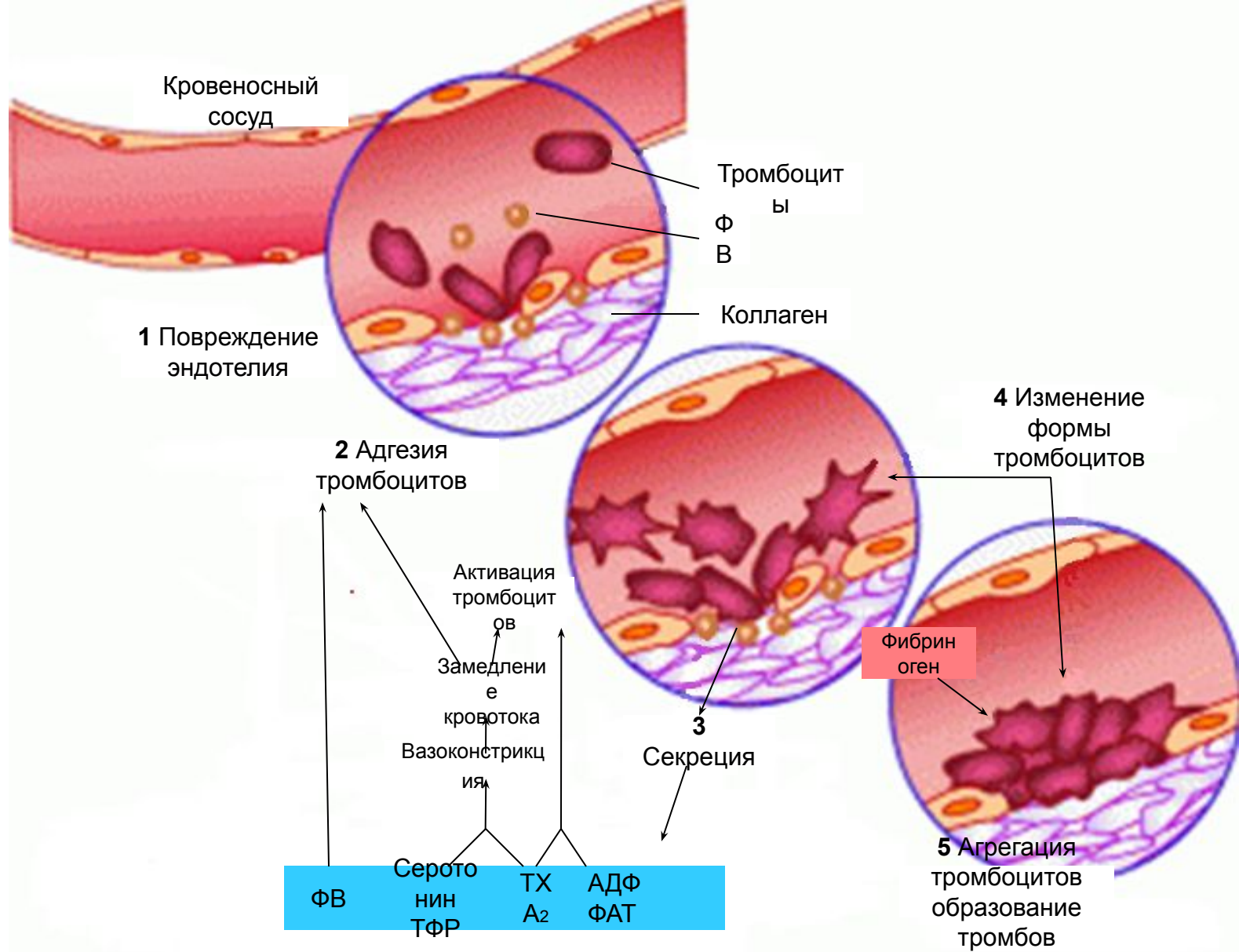
ОСНОВНЫЕ ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ГЕМОСТАЗЕ

Факторы	Синонимы
1	Фактор V
2	Тромбопластическая субстанция, ускоряет образование фибрина
3	Фосфолипопротеид («Тромбопластин»)
4	Антигепариновый фактор (он же – ингибитор коллагеназ, хемокин нейтрофилов)
5	Фибриноген, имеет значение для агрегации тромбоцитов
6	Антифибринолитический фактор, ингибитор плазмина
7	Тромбопластин – способствует ретракции кровяного сгустка

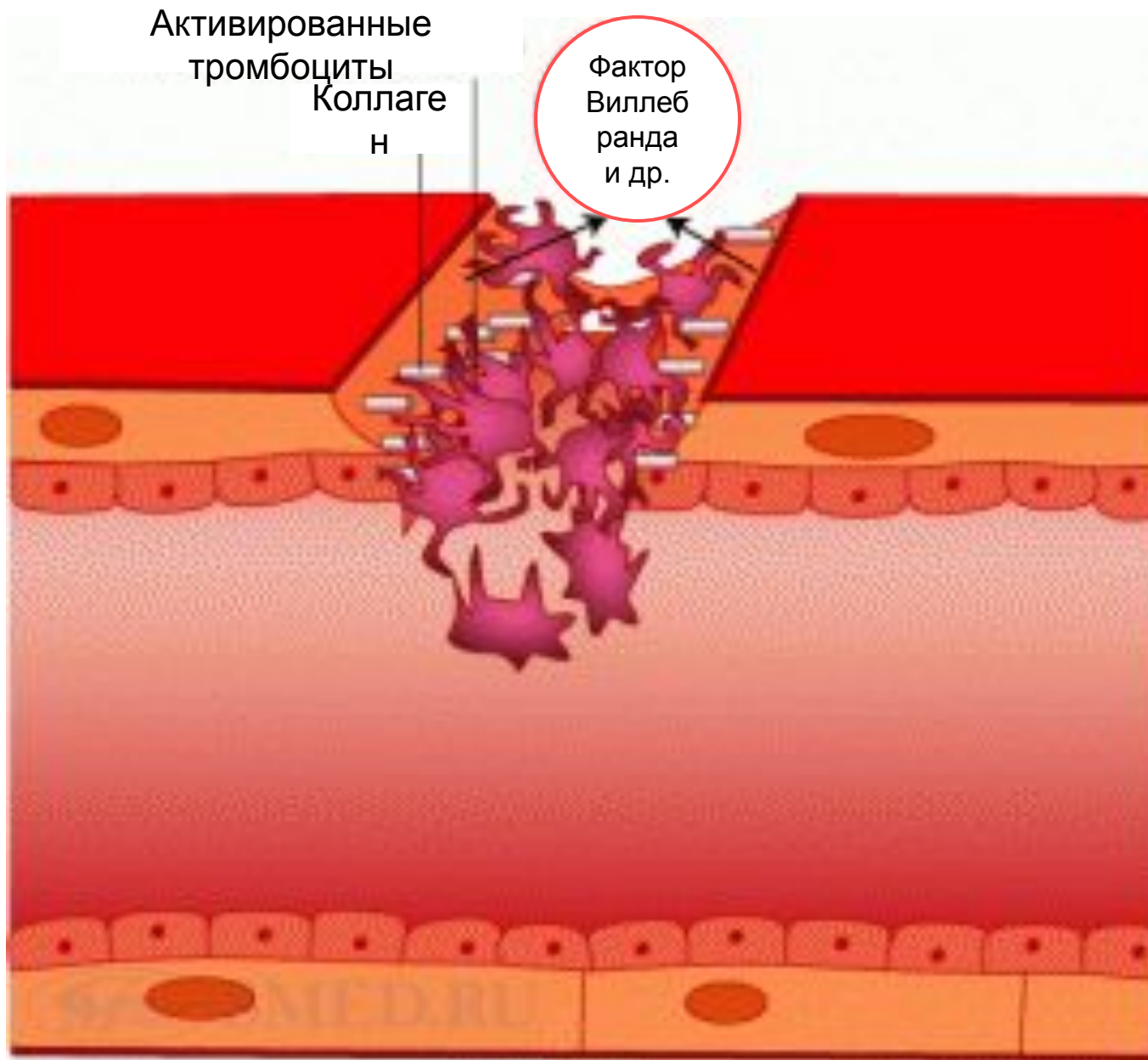
ПЛАЗМЕННЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ

Фактор	Синонимы	Место образования	Содержание (г/л)	Примечание
Фактор I	Фибриноген	Гепатоциты	2-4,0 г/л	Дисфибриногемии могут сопровождаться гиперкоагуляцией
Фактор II	Протромбин	Гепатоциты	около 0,1 г/л	Синтез фактора зависит от витамина К
Фактор III	Тканевой тромбопластин	Все клетки, кроме покоящихся форменных элементов крови	-	-
Фактор IV	Кальций ионизирующий	-	0,9-1,2 ммоль	-
Фактор V	Проакцелерин	Гепатоциты	около 0,01	Фактор Va-VI
Фактор VII	Проконвертин	Гепатоциты	около 0,005	Синтез фактора зависит от витамина К
Фактор VIIIС	Антигемофильный глобулин	Печень, сосудистая стенка, макрофаг	0,01-0,02	VIII-vWF – синтез в эндотелии, тромбоцитах

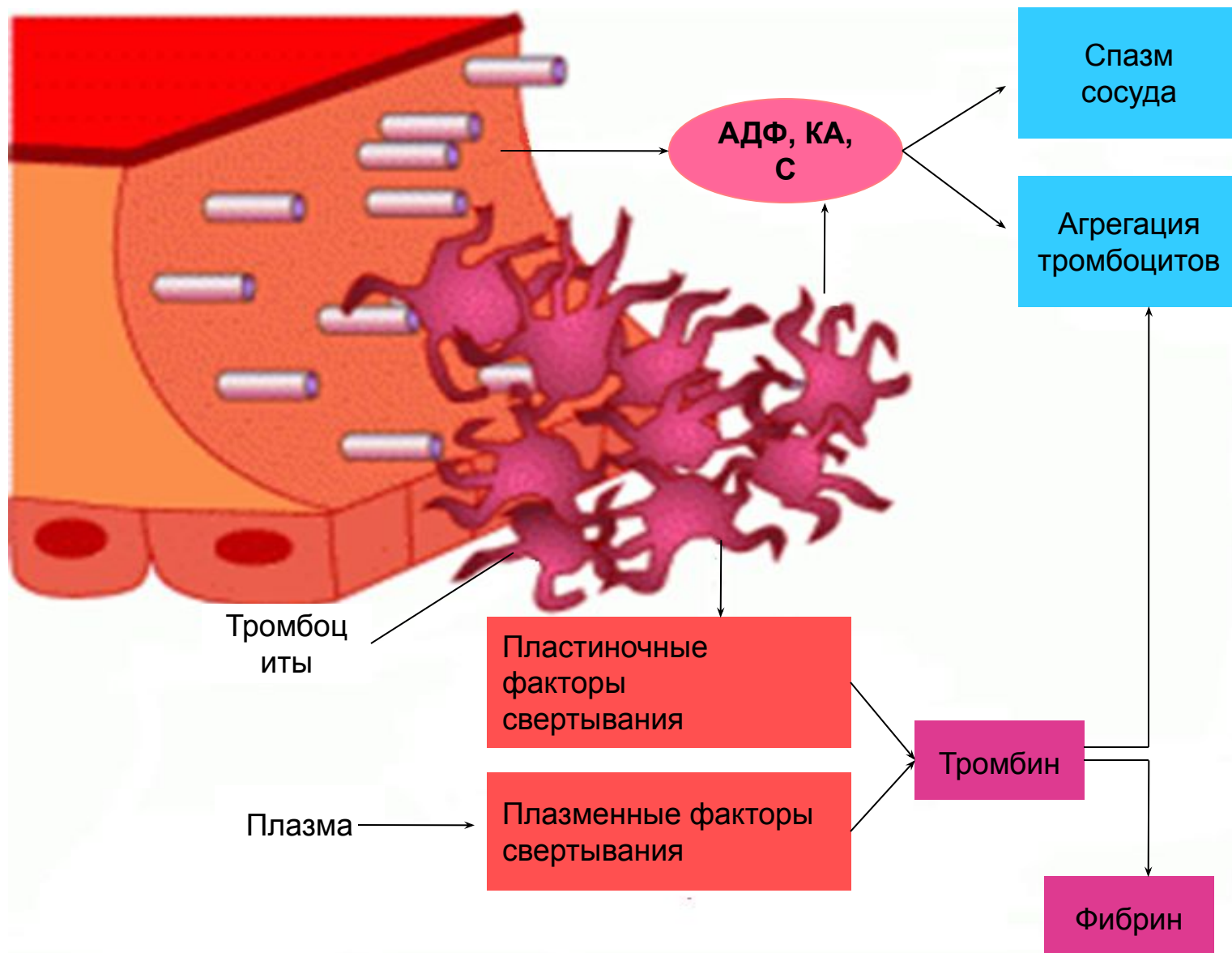
Фактор IX	Фактор Кристиаса	Гепатоциты	около 0,03	Плазменный компонент тромбопластина витамин К-зависимый
Фактор X	Фактор Стюарта-Прауэра	Гепатоциты	около 0,01	Синтез фактора зависит от витамина К
Фактор XI	Фактор Розенталя	Гепатоциты, макрофаги	около 0,005	Предшественник плазменного тромбопластина
Фактор XII	Фактор Хагемана	Макрофаги	около 0,03	Проявляется только in vitro
Фактор XIII	Фибриностабилизирующий фактор Лаки-Лорана	Тромбоциты	около 0,01-0,02	Нарушения имплантации, сперматогенеза, плохое заживление ран
Высокомолекулярный кининоген	Фактор Фитцджеральда	Гепатоциты	около 0,06	-
Прекалликреин	Фактор Флетчера	Гепатоциты	около 0,05	-



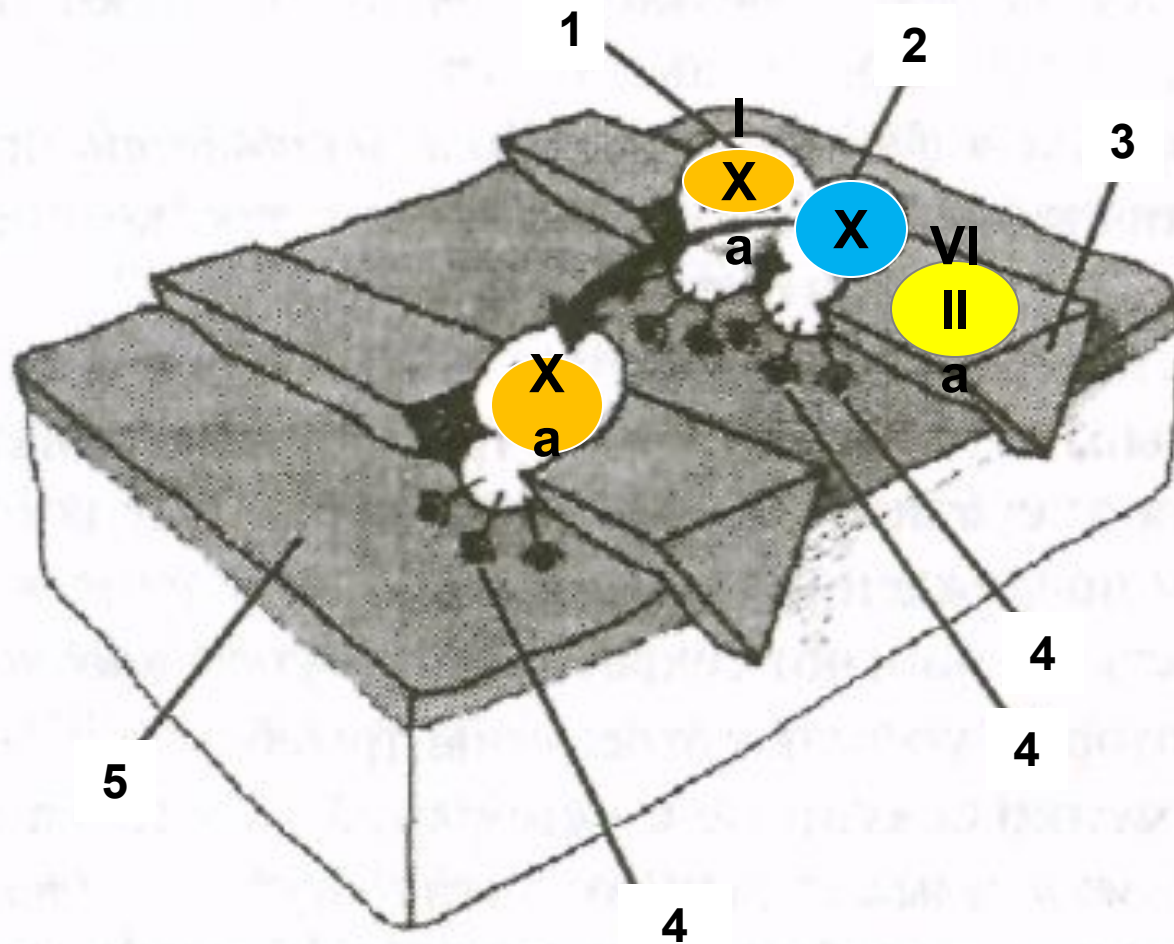
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. 1 – повреждение эндотелия; 2 – адгезия тромбоцитов; 3 – активация тромбоцитов, выделение биологически активных веществ из их гранул и образование медиаторов – производных арахидоновой кислоты; 4 – изменение формы тромбоцитов; 5 – необратимая агрегация тромбоцитов с последующим формированием тромба. ФВ – фактор Виллебранда, ТФР – тромбоцитарный фактор роста, ТХА₂ – тромбоксан А₂, АДФ – аденозиндифосфат, ФАТ – фактор активации тромбоцитов.



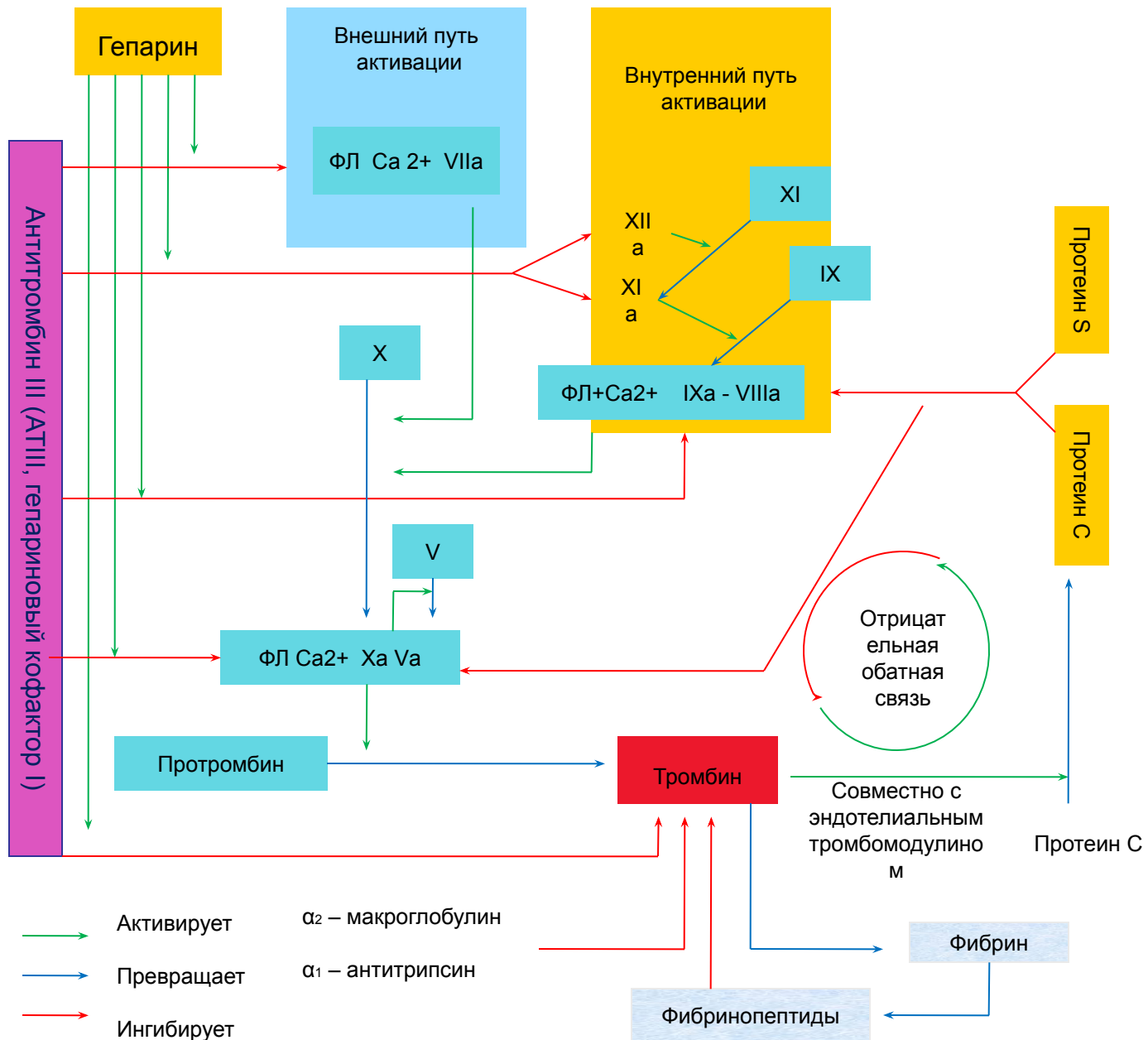
Адгезия (прилипание) тромбоцитов к субэндотелию повреждённого сосуда



Последствия реакции освобождения биологически активных веществ из поврежденной ткани и тромбоцитов. **АДФ** – аденозиндифосфат, **КА** – катехоламины, **С** – серотонин



Схематическая иллюстрация превращения фактора X в фактор Xa. Реагирующие компоненты – активный фермент – активированный фактор IXa (1), субстрат – фактор X (2) и кофактор-катализатор – активированный фактор VIII (3) – располагаются на фосфолипидной поверхности (5). Для реакции необходимы ионы кальция (4), связывающие реагирующие компоненты между собой.

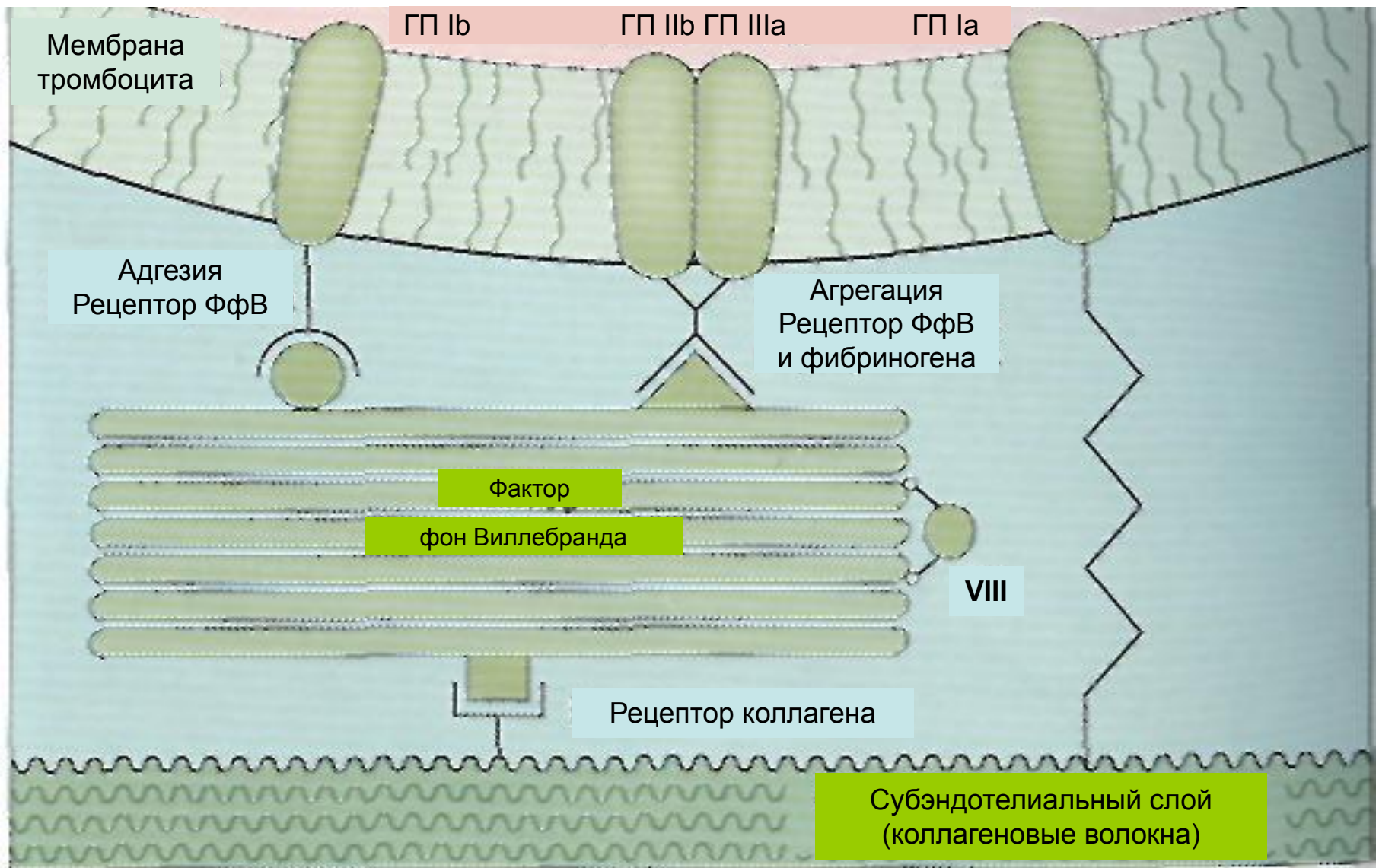


Действие ингибиторов коагуляции. ФЛ – фосфолипиды

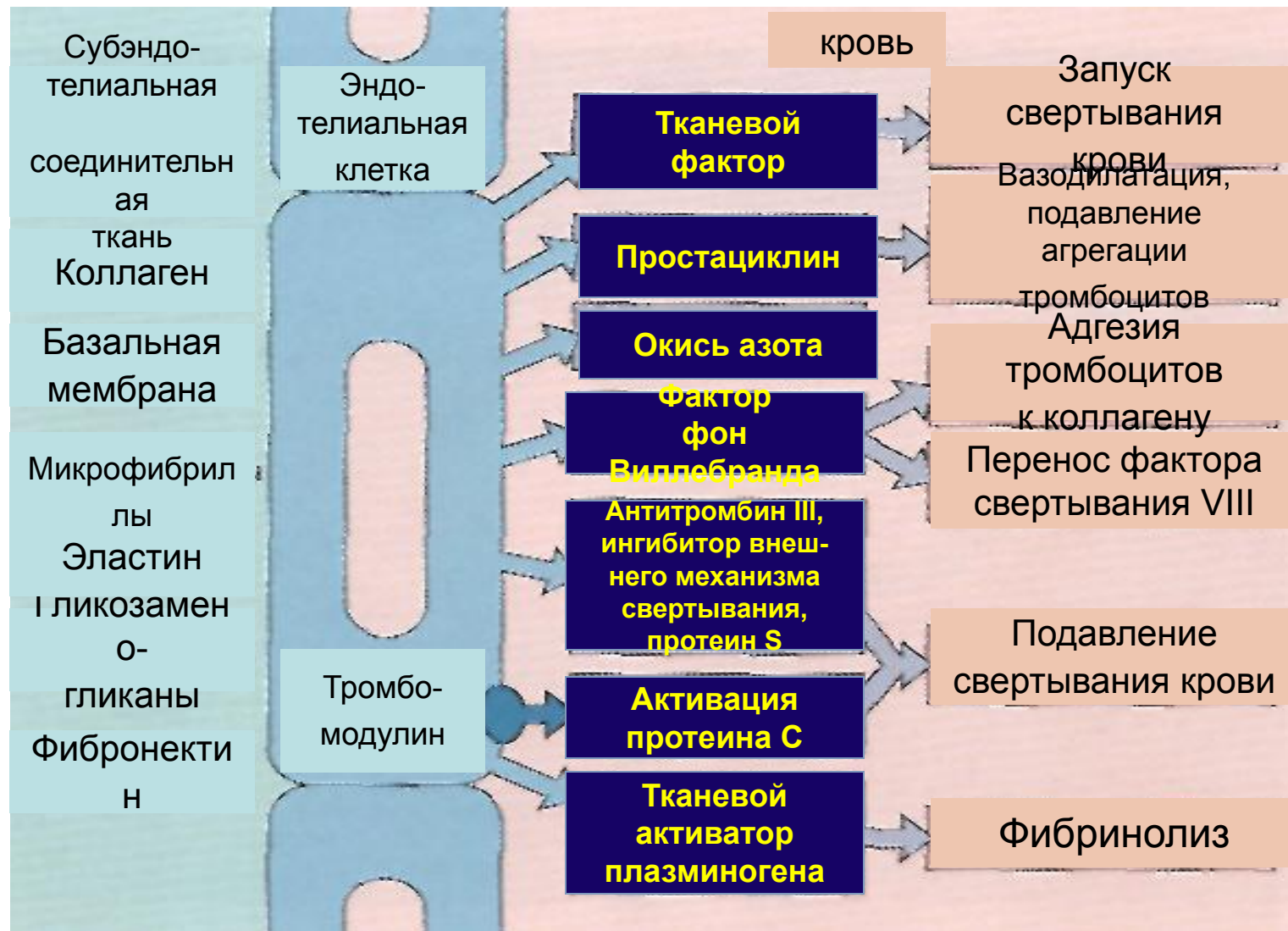
Клетки содержащие тканевой фактор (ТФ, тканевой тромбопластин)

1. В физиологических условиях –
 - фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов
2. При патологии –
 - эндотелиальные клетки, моноциты, опухолевые клетки, нейтрофилы (антифосфолипидный синдром)

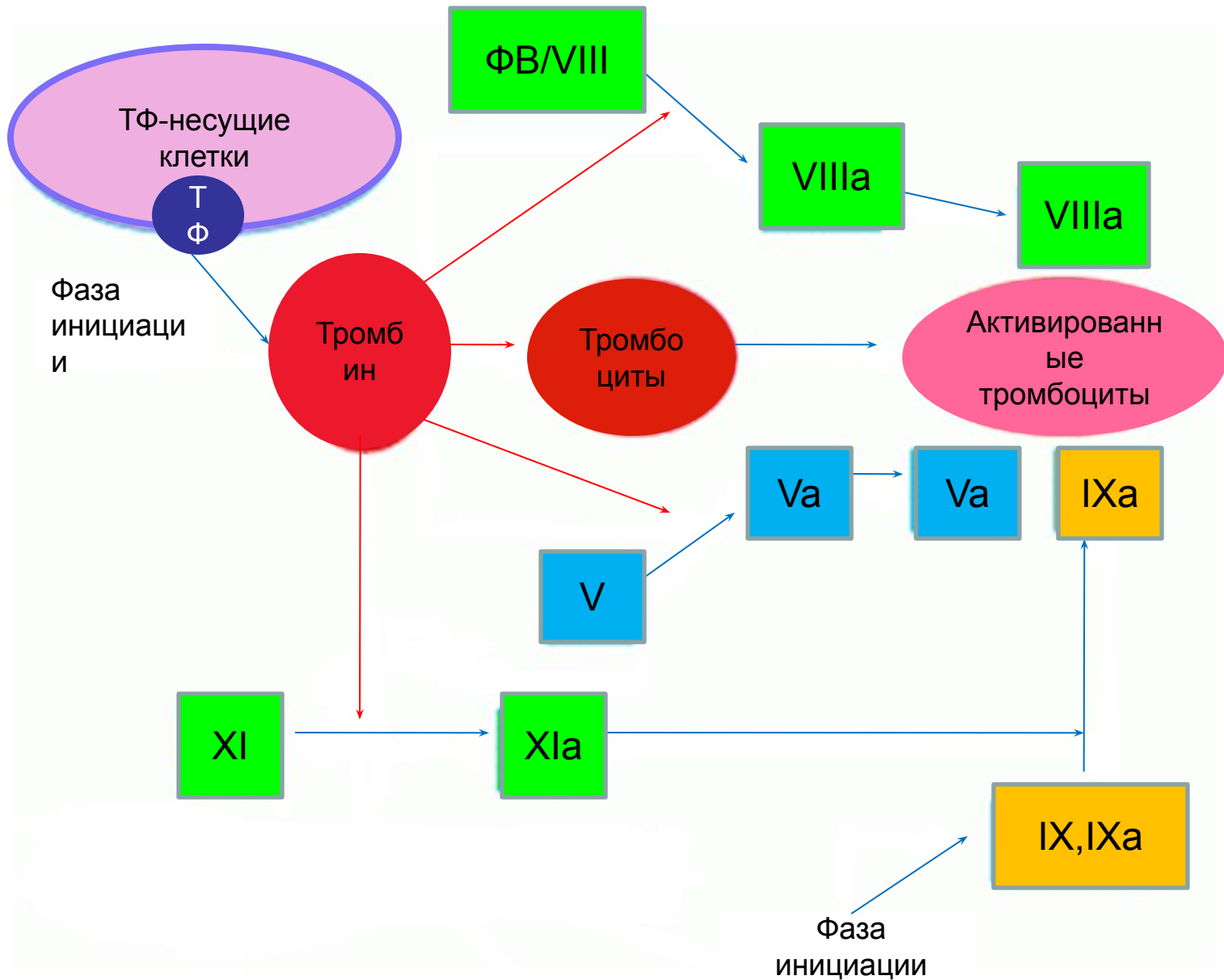
Важную роль в **высвобождении ТФ** играют цитокины – ИЛ-1; ИЛ-8; ФНО α (эндотелий, моноциты)



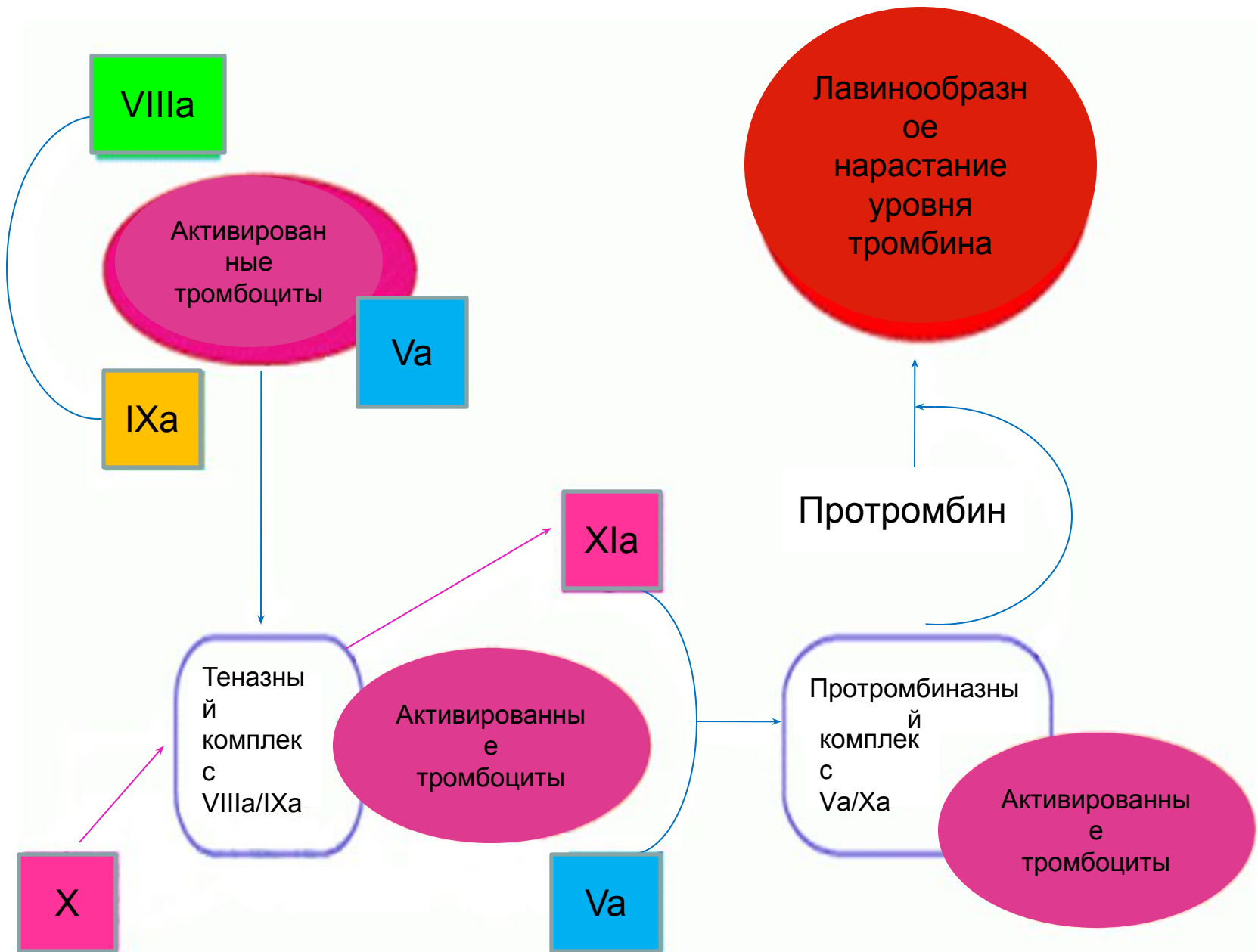
Адгезия тромбоцитов к эндотелию. Процесс опосредуется фактом фон Виллебранда, который служит переносчиком фактора свертывания VIII. На мембране тромбоцита имеются два участка связывания фактора фон Виллебранда: гликопротеид Ib и гликопротеид IIb/IIIa. ГП — гликопротеид; ФфВ — фактор фон Виллебранда.



Функция сосудистой стенки. Эндотелий образует барьер между тромбоцитами и факторами свертывания с одной стороны и субэндотелиальной соединительной тканью — с другой. Эндотелиальные клетки вырабатывают разнообразные вещества, вызывающие вазодилатацию, подавляющие свертывание крови и агрегацию тромбоцитов, активирующие фибринолиз



Клеточная модель свёртывания крови, фаза усиления. ТФ
 – тканевой фактор; ФВ – фактор Виллебранда



Клеточная модель свёртывания крови, фаза распространения

Инициация
(на поверхности
ТФ-несущих клеток)

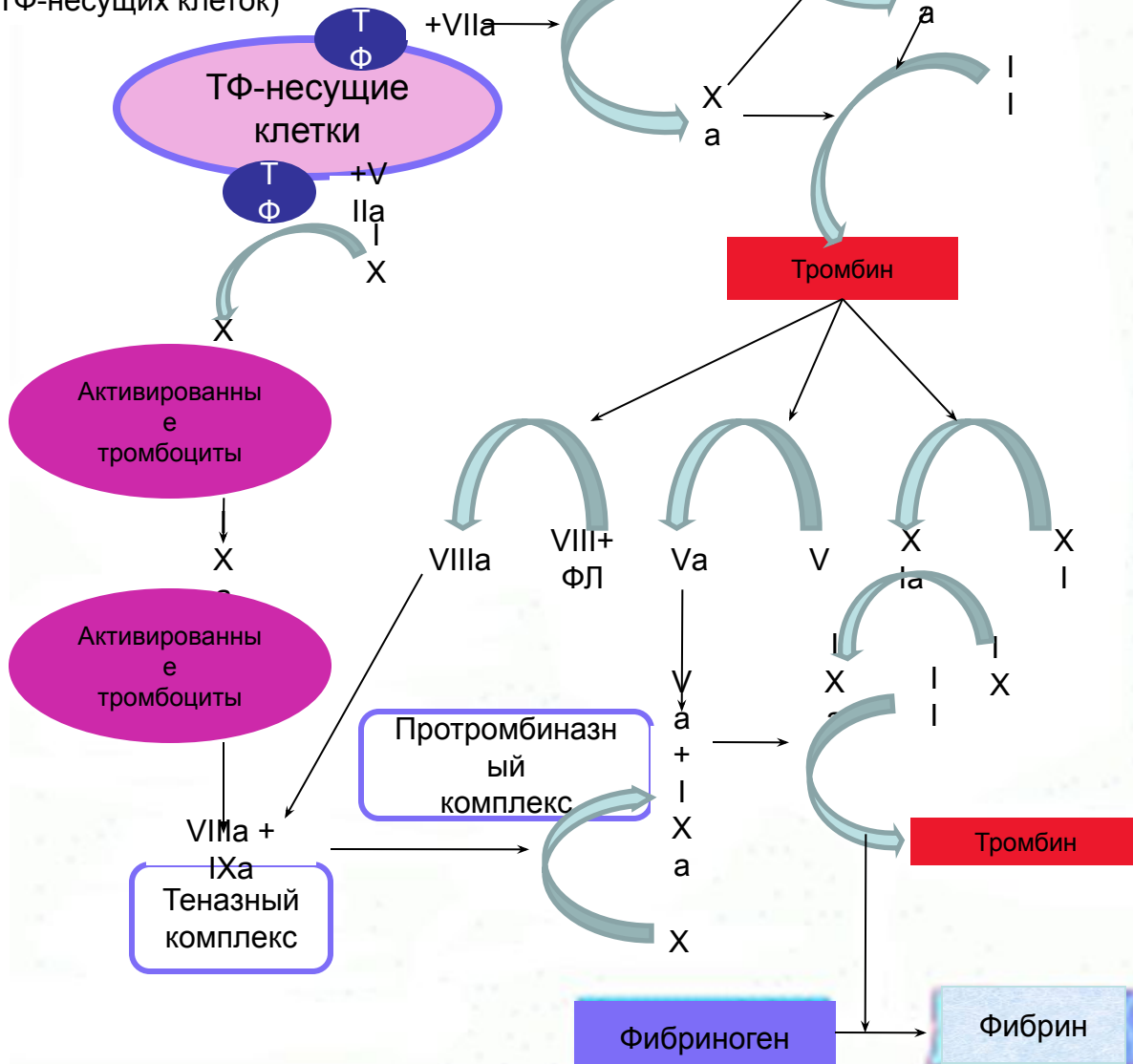
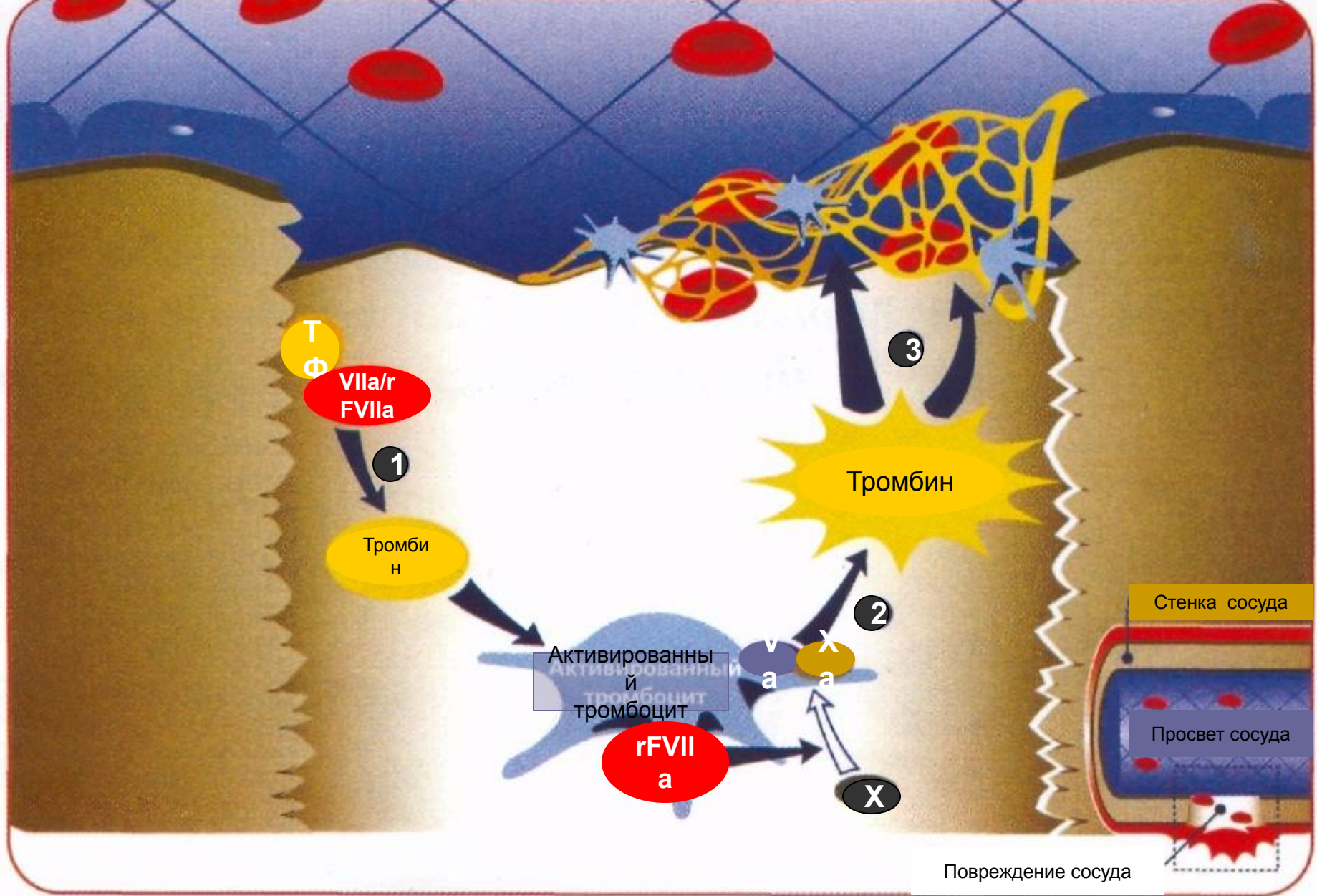
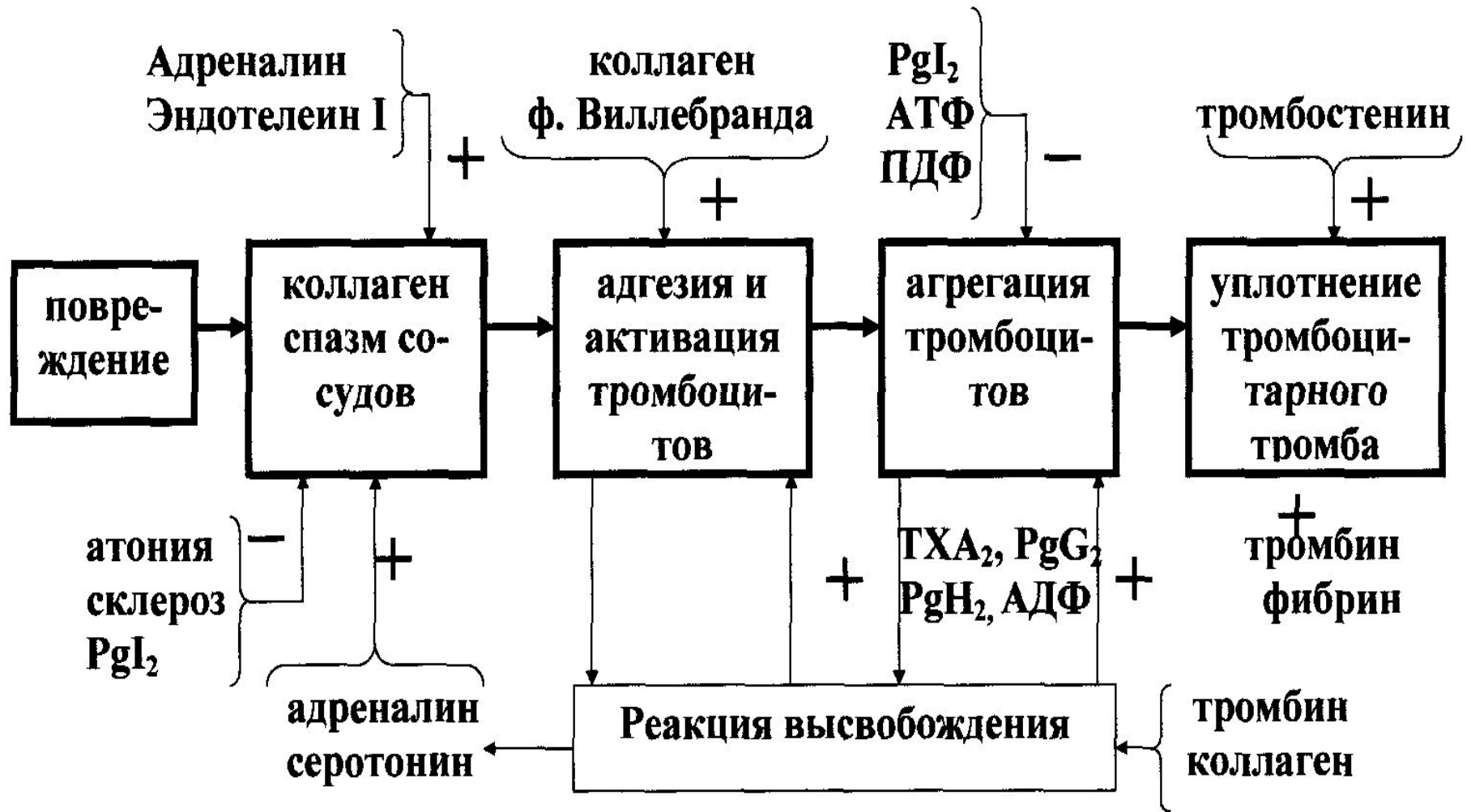


Рисунок 18. Клеточная теория свёртывания крови. ТФ – тканевой фактор; ФВ – фактор Виллебранда



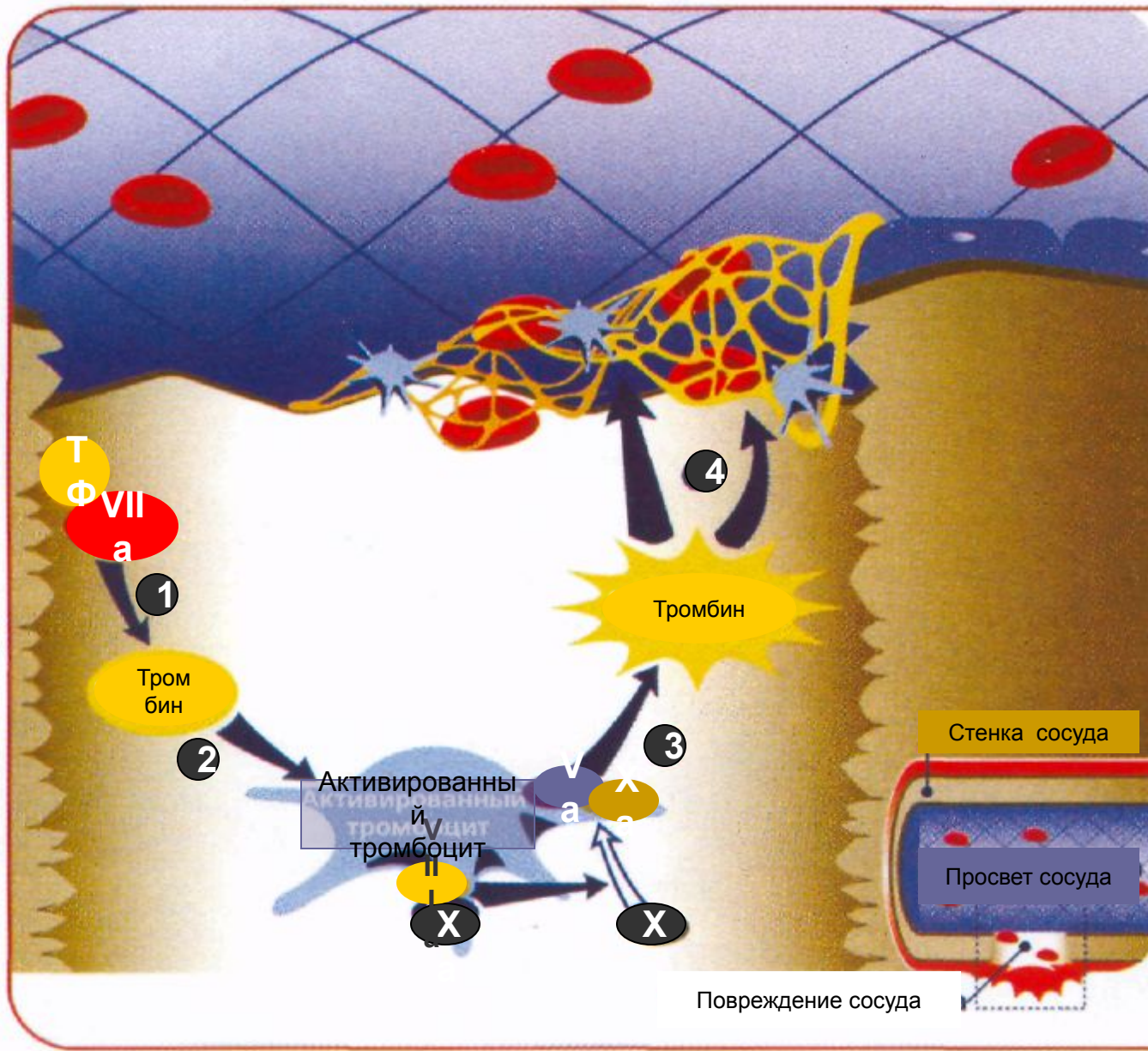
Механизм гемостатического действия rFVIIa

Схема образования тромбоцитарного тромба





БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ



- При повреждении стенки сосуда высвобождающийся ТФ связывается с циркулирующим эндогенным FVII/VIIa, что приводит к образованию комплекса ТФ-VIIa, который инициирует процесс свертывания **1**
- Небольшое количество тромбина активирует факторы V и VIII и тромбоциты **2**
- Активация FX приводит к образованию протромбиназного комплекса FXa-FVa, действие которого впоследствии приводит к образованию больших количеств тромбина **3**
- Этот «выброс» тромбина индуцирует образование гемостатической пробки, которая предотвращает дальнейшую потерю крови **4**

Роль плазменного фактора VIIa в инициации свертывания крови

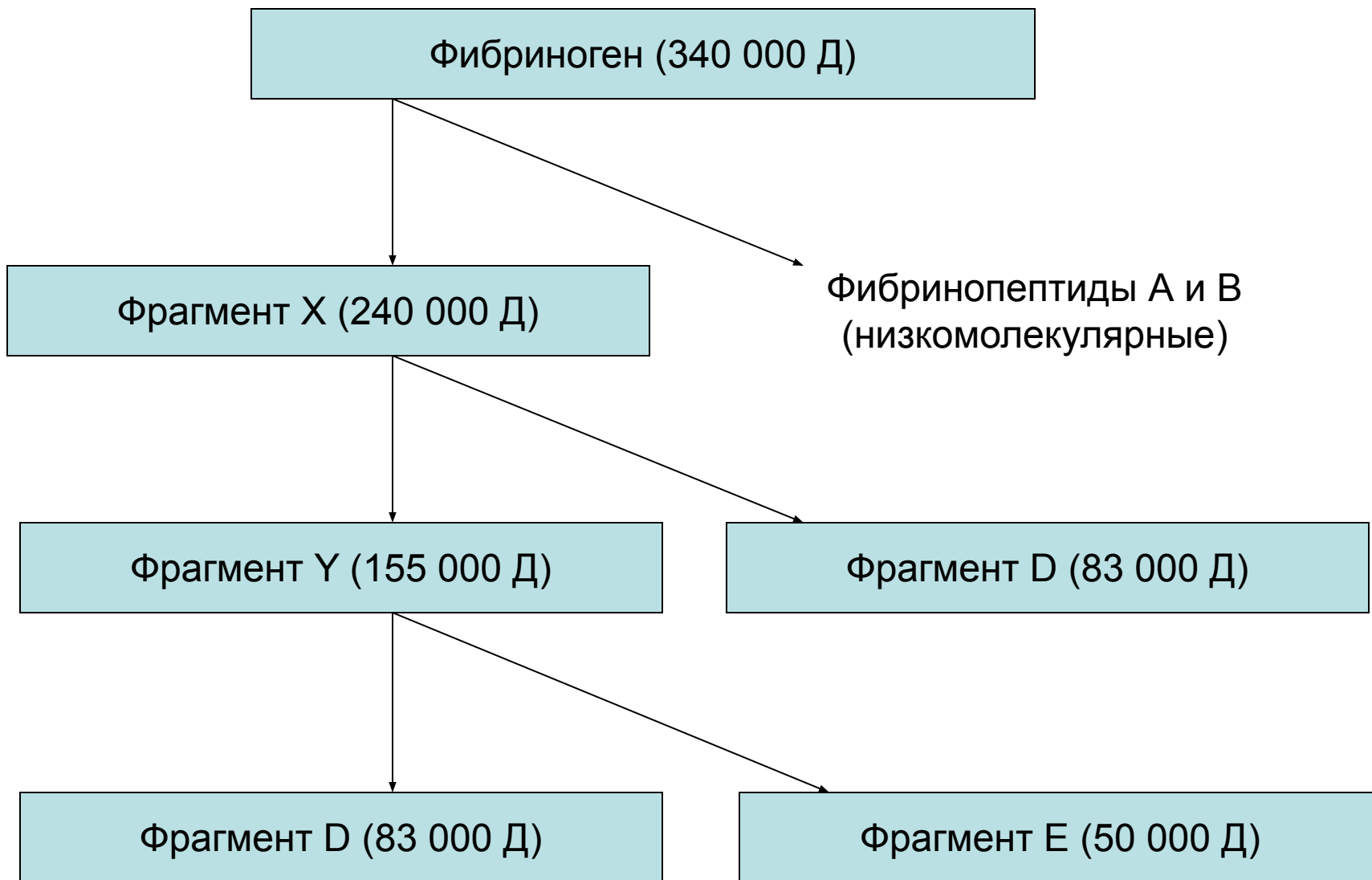


Схема расщепления фибриногена плазмином (фибринолиз)



Рисунок 2. Повреждение сосудистой стенки

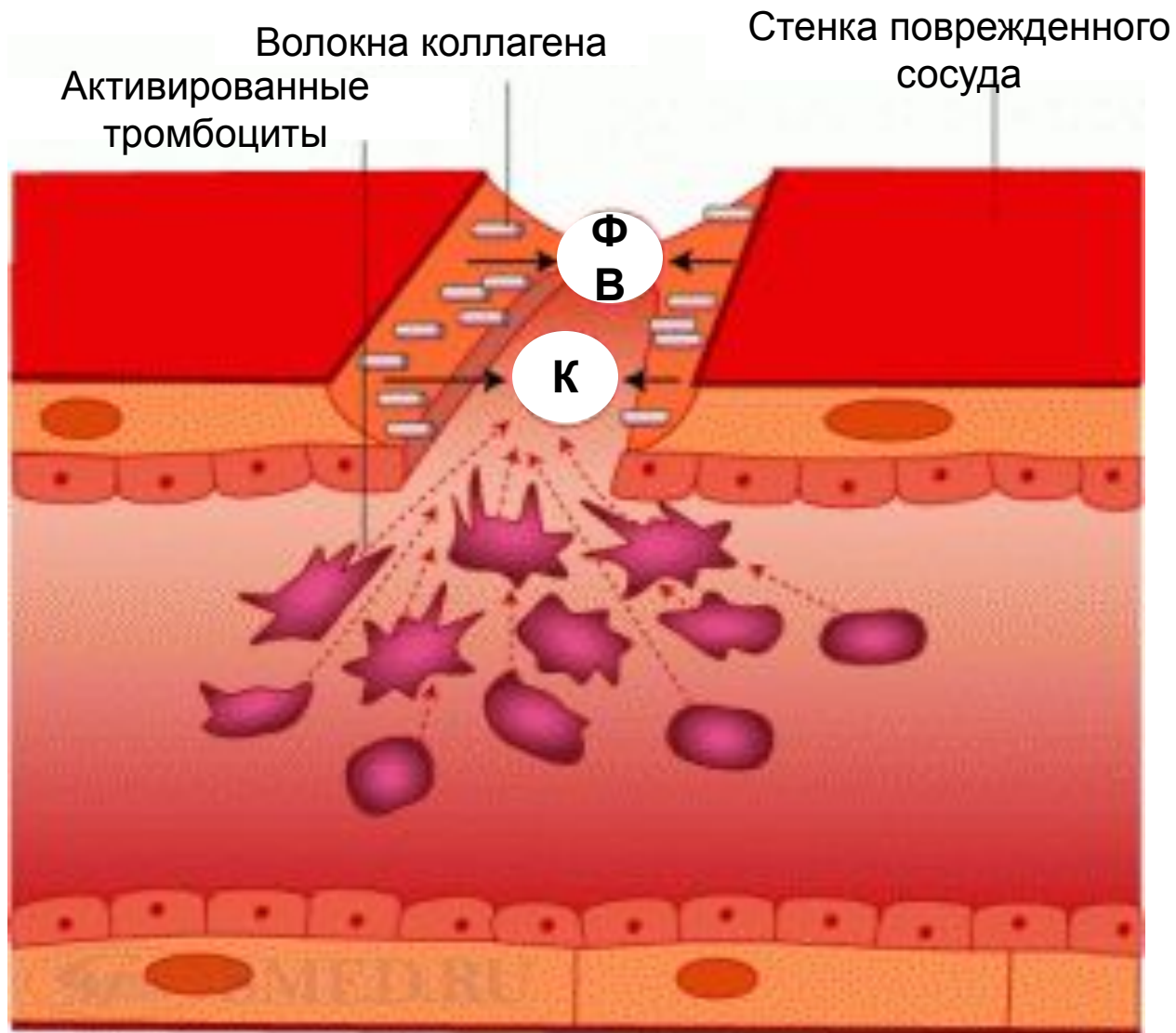
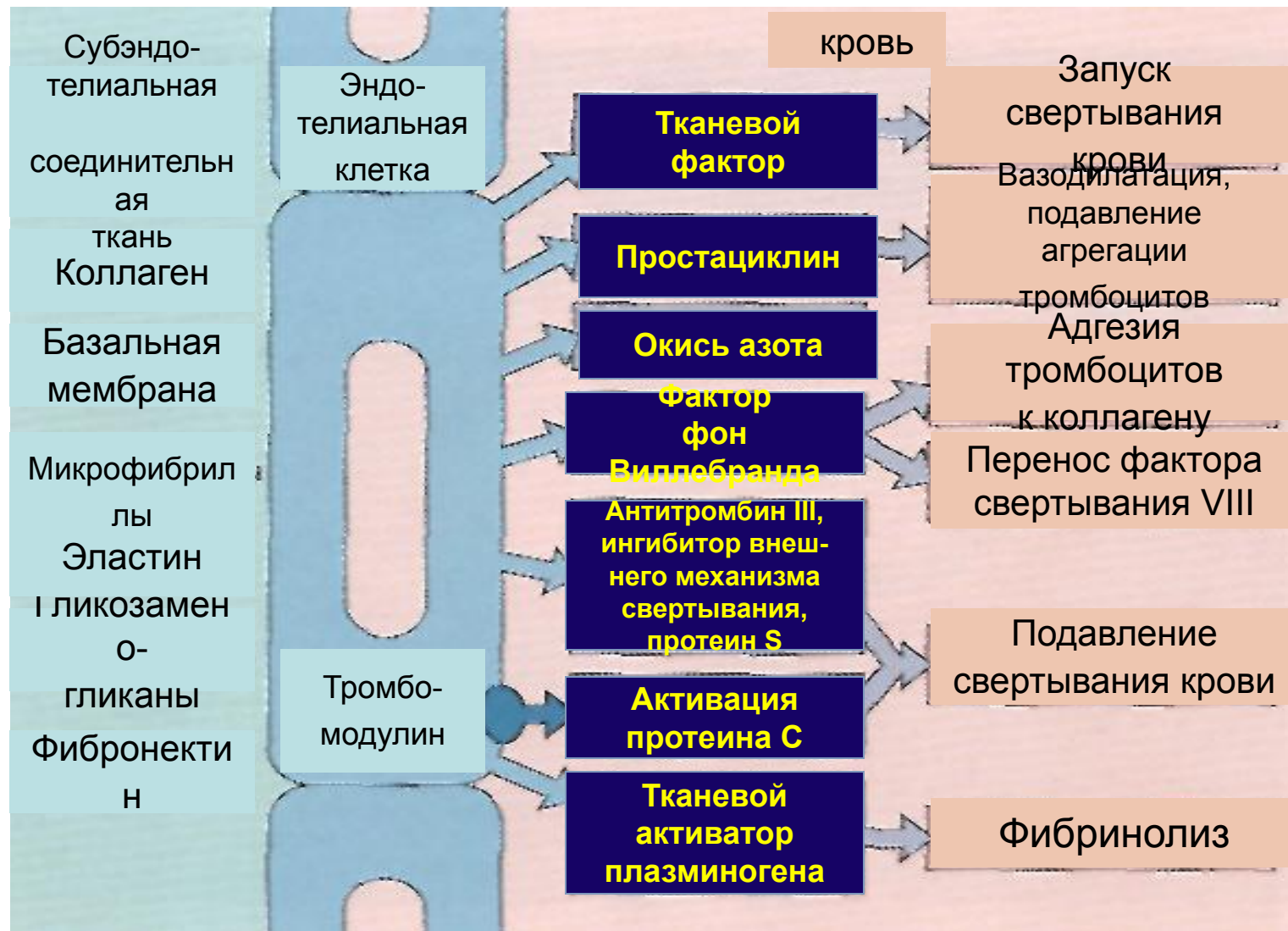


Рисунок 3. Активация тромбоцитов под действием коллагена (К) обнажившихся субэндотелиальных тканевых структур и фактора Виллебранда (ФВ)

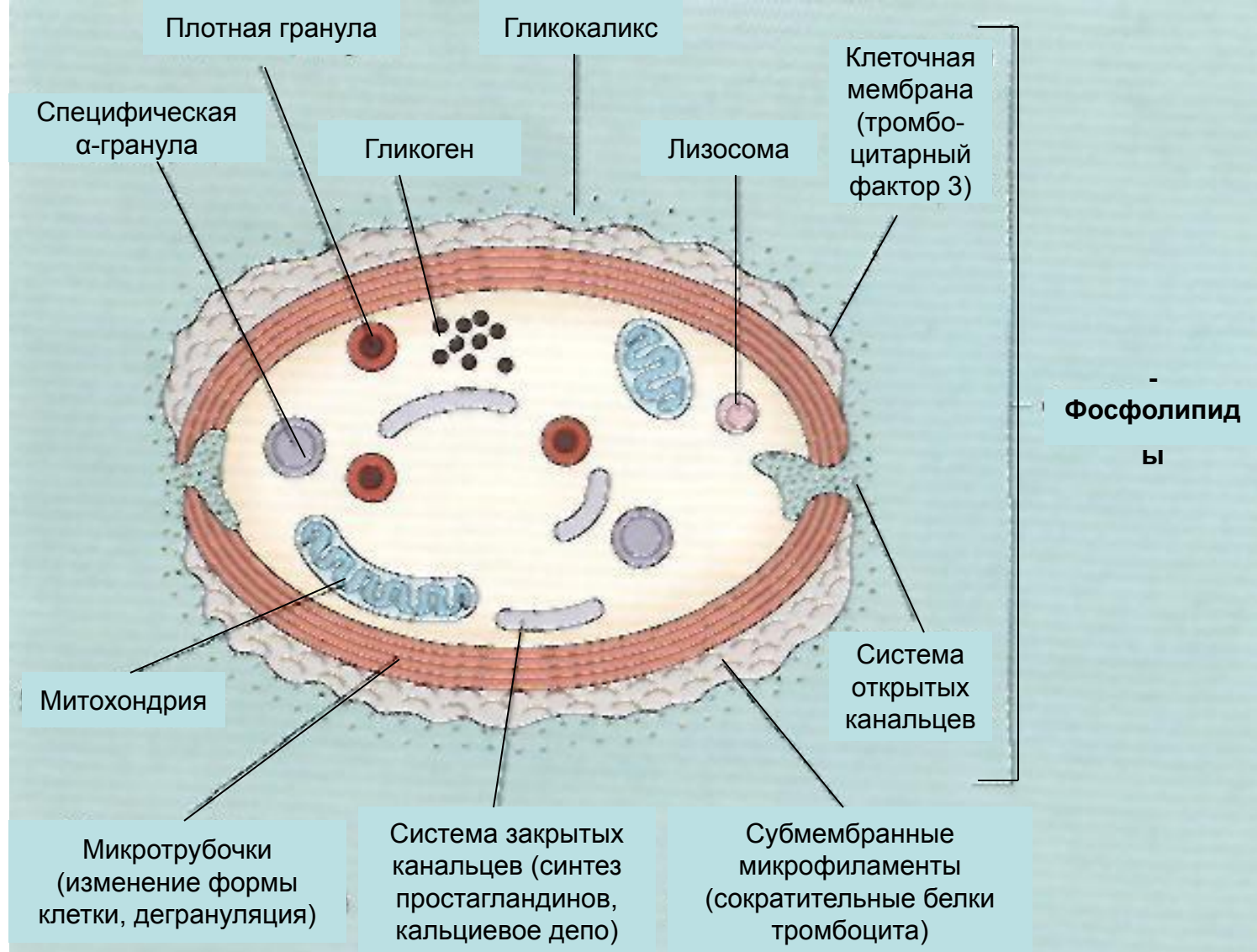
**ГЕМОСТАЗ – ЭТО
ОСТАНОВКА
КРОВОТЕЧЕНИЯ
И/ИЛИ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ
КРОВОТОКА.**

Основные механизмы деятельности системы регуляции состояния крови:

- механизмы гемостаза (первичный, вторичный) обеспечивают остановку кровотечения;
- механизмы противосвертывания поддерживают жидкое состояние крови;
- механизмы фибринолиза способствуют растворению тромба и восстановлению просвета сосуда (реканализации)



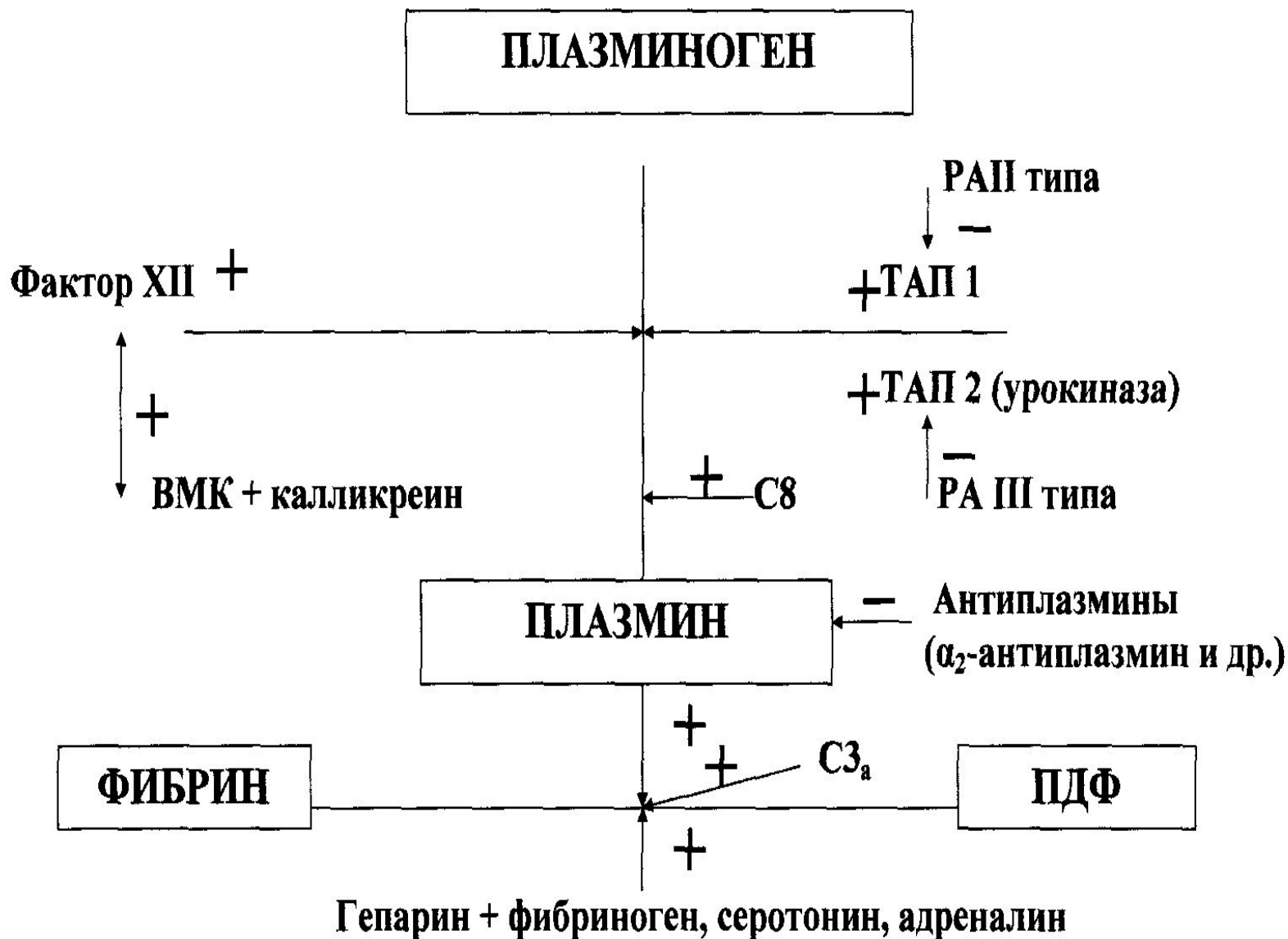
Функция сосудистой стенки. Эндотелий образует барьер между тромбоцитами и факторами свертывания с одной стороны и субэндотелиальной соединительной тканью — с другой. Эндотелиальные клетки вырабатывают разнообразные вещества, вызывающие вазодилатацию, подавляющие свертывание крови и агрегацию тромбоцитов, активирующие фибринолиз



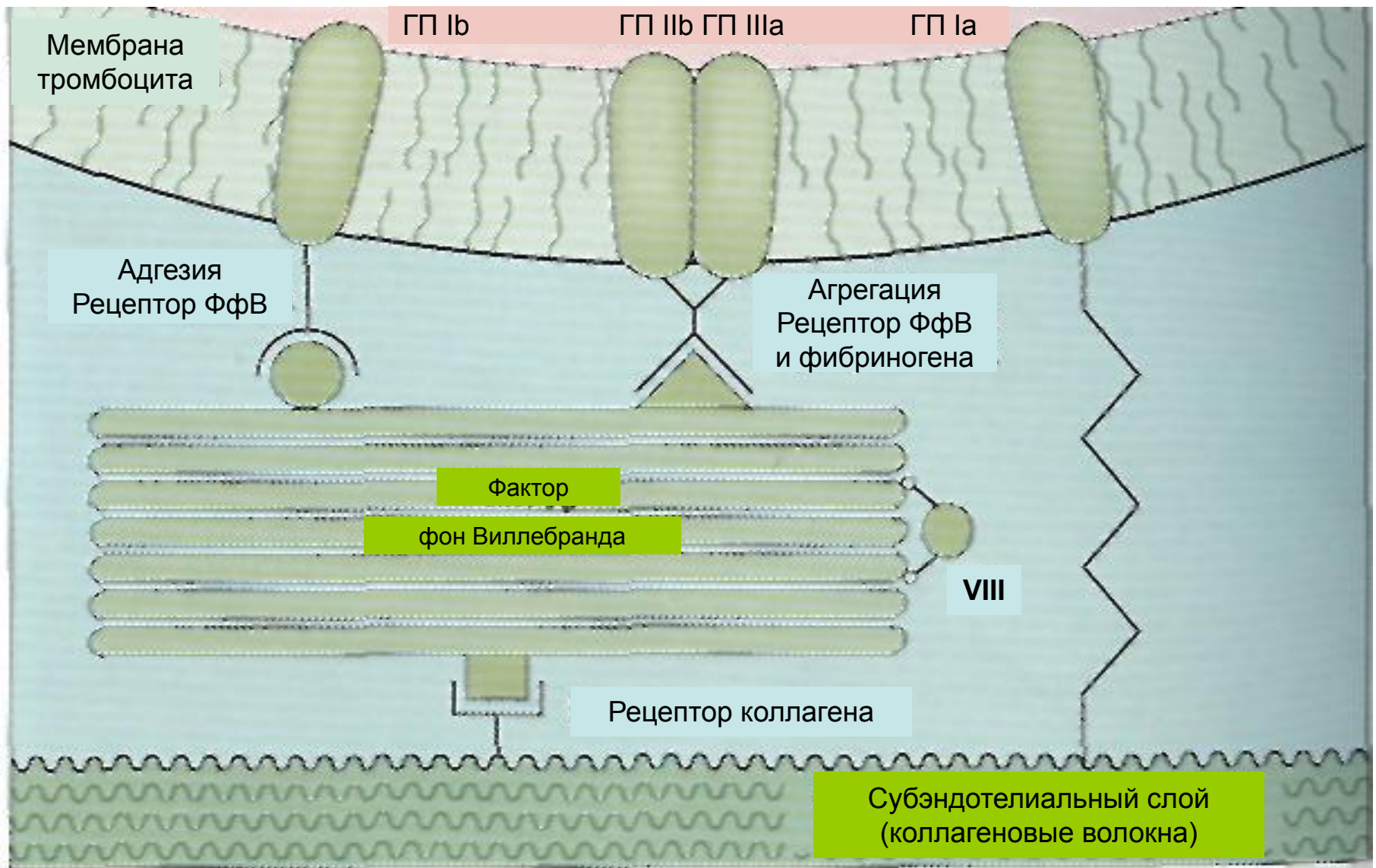
Тромбоцит. **Плотные гранулы** содержат адениновые нуклеотиды, ионы кальция и серотонин. Содержимое **специфических α-гранул** – тромбоцитарный фактор роста, фибриноген, фактор свертывания V, фактор фон Виллебранда, фибронектин, β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4 и тромбоспондин. **Лизосомы** содержат кислые гидролазы. На клеточной мембране находятся рецепторы факторов свертывания и проагрегантов.

ОСНОВНЫЕ ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ГЕМОСТАЗЕ

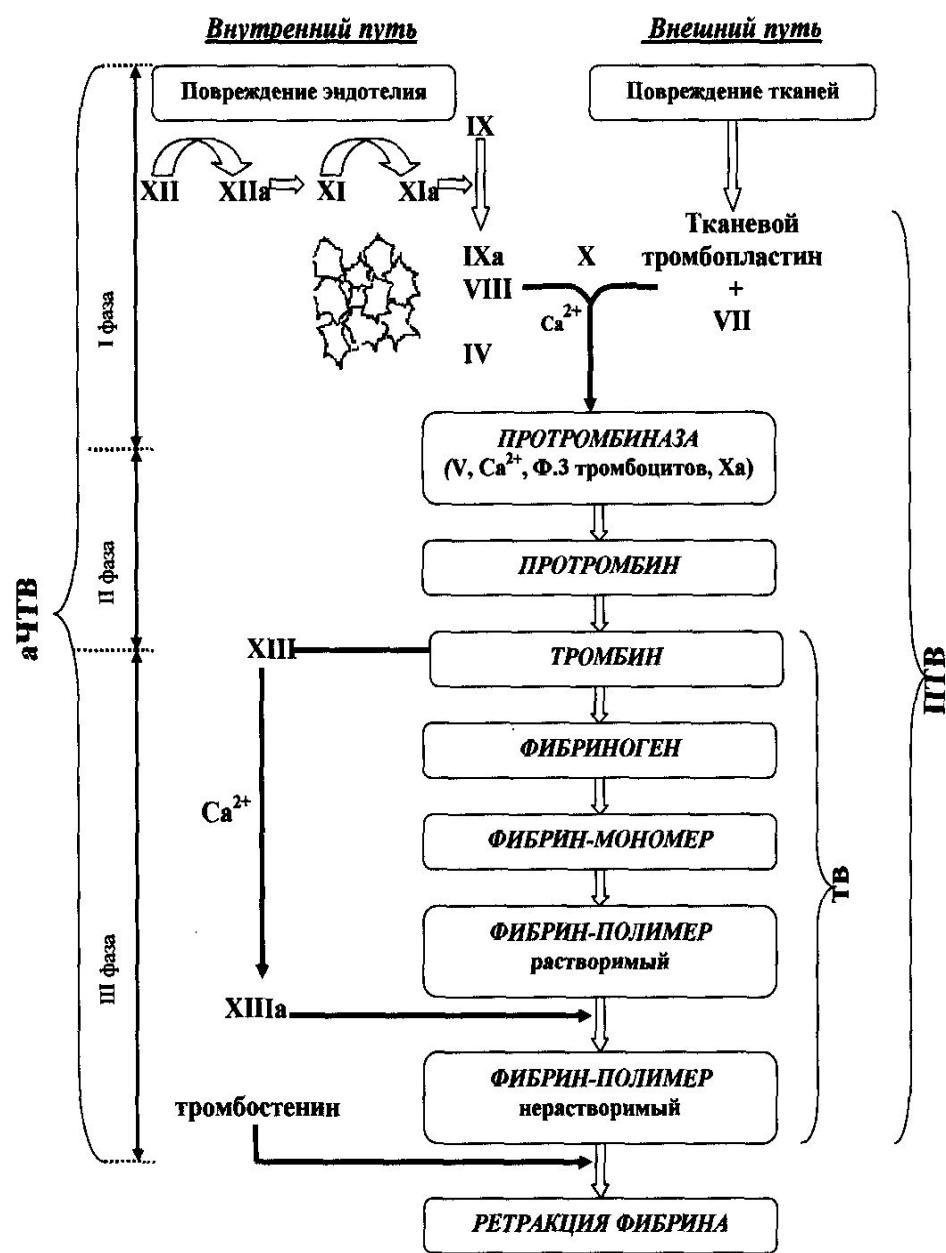
Факторы	Синонимы
1	Фактор V
2	Тромбопластическая субстанция, ускоряет образование фибрина
3	Фосфолипопротеид («Тромбопластин»)
4	Антигепариновый фактор (он же – ингибитор коллагеназ, хемокин нейтрофилов)
5	Фибриноген, имеет значение для агрегации тромбоцитов
6	Антифибринолитический фактор, ингибитор плазмина
7	Тромбопластин – способствует ретракции кровяного сгустка



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ КРОВИ



Адгезия тромбоцитов к эндотелию. Процесс опосредуется фактом фон Виллебранда, который служит переносчиком фактора свертывания VIII. На мембране тромбоцита имеются два участка связывания фактора фон Виллебранда: гликопротеид Ib и гликопротеид IIb/IIIa. ГП — гликопротеид; ФфВ — фактор фон Виллебранда.



Фазы свёртывания крови и коагуляционные тесты, отражающие их состояние.

- ПТВ - протромбиновое время, ТВ - тромбиновое время,
- аЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

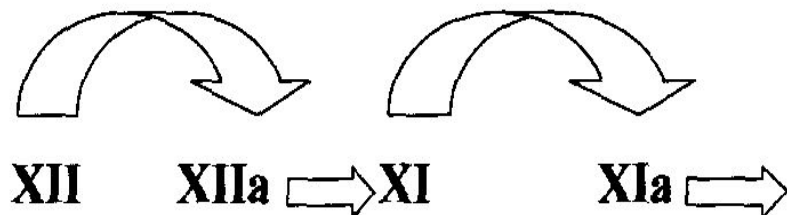
І ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Внутренний путь

Внешний путь

Повреждение эндотелия

Повреждение тканей



IX

IXa

VIII

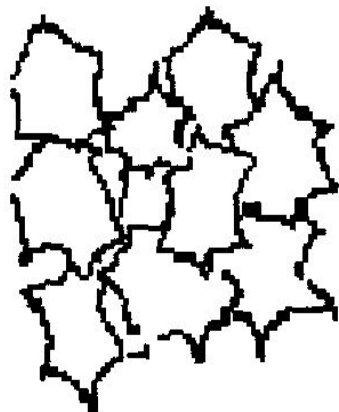
X

Тканевой
тромбопластин (ф. III)

Ca²⁺

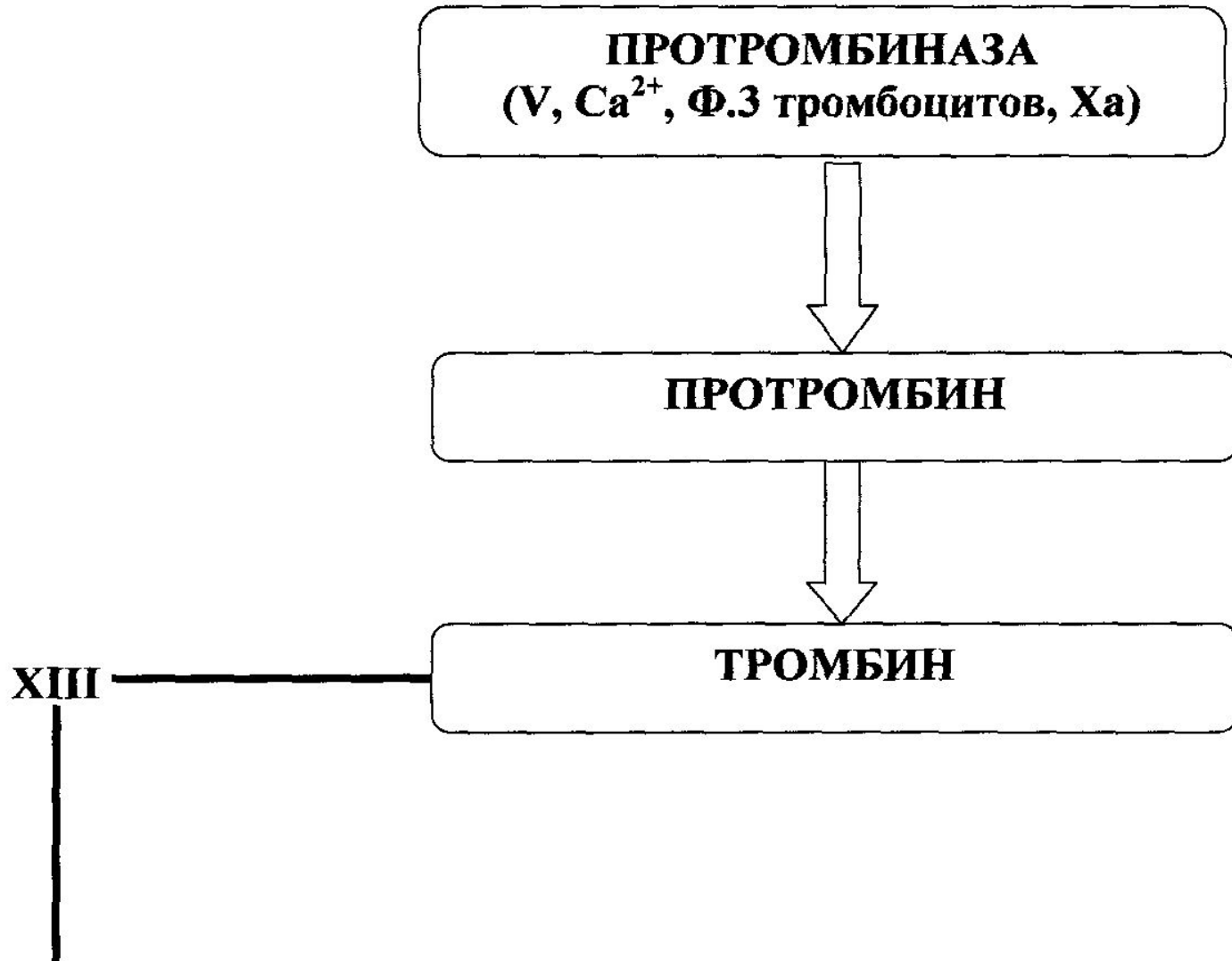
+
VII

IV



ПРОТРОМБИНАЗА
(V, Ca²⁺, Ф.3 тромбоцитов, Xa)

II ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



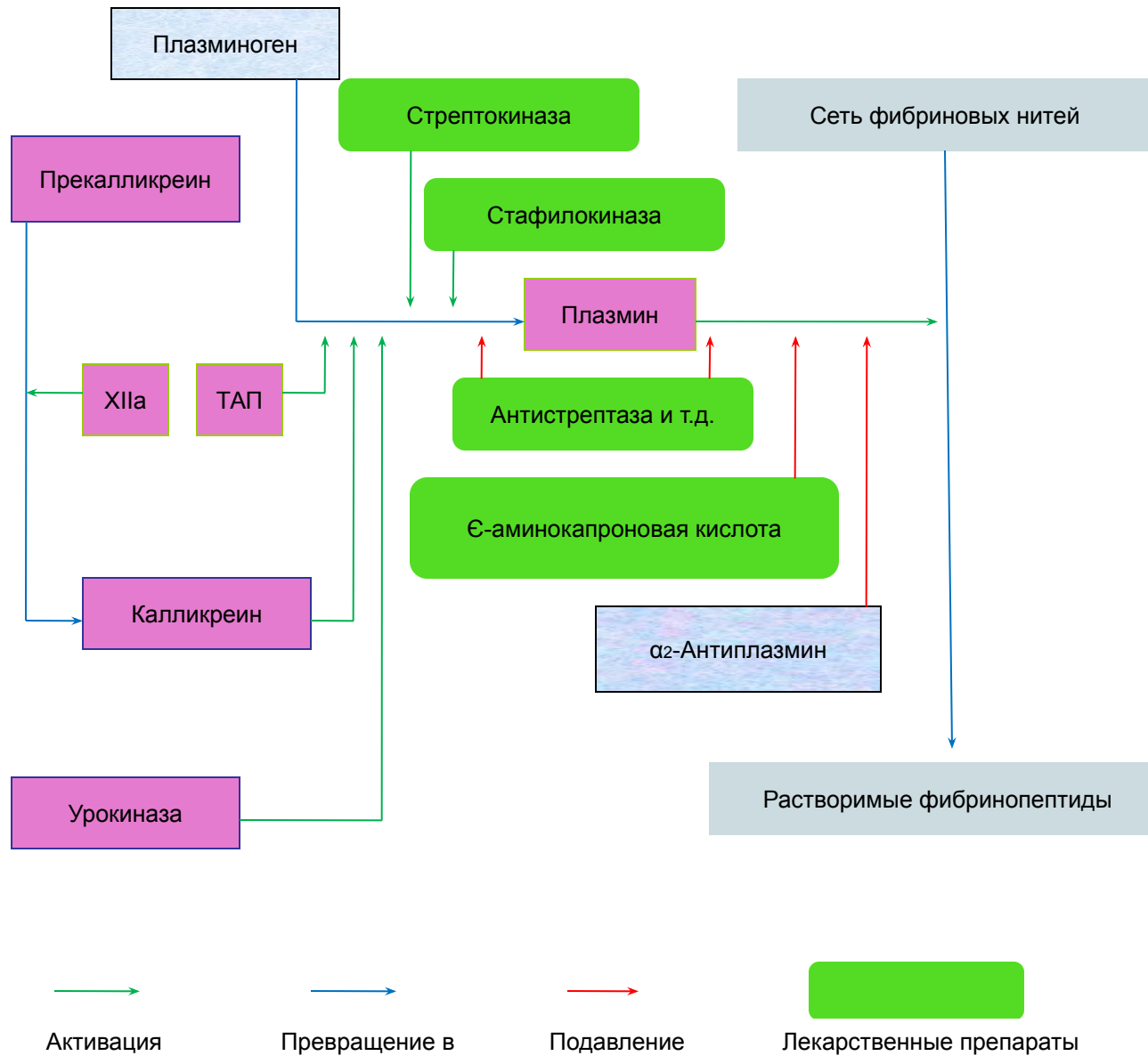


Рисунок 12. Фибринолитическая система плазмы. ТАП – тканевой активатор плазминогена

III ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



Гомеостаз гемостаза

р

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ

Она представлена естественными антикоагулянтами.

1. Первичные – постоянно синтезируются интактным эндотелием и выделяются в кровь. Взаимодействуют только с активными факторами коагуляции, нейтрализуя их. К ним относят:

- антитромбин III, инактивирует ф.ф. IIa, IXa, XIIa, Xa, XIIIa («а» – активированный фактор). Значительно, в 2000-3000 раз его активность возрастает в комплексе с гепарином;
- гепарин – блокирует активность тромбина и образование тромбокиназы (образует устойчивые комплексы с коагулянтами крови). На долю комплекса гепарина + антитромбина (АТ-III) приходится около 80% всей противосвертывающей системы крови;

- $\alpha 1$ –макроглобулин – инактивирует тромбин, ф. XIa;
- $\alpha 2$ –макроглобулин – инактивирует каллекреин;
- белок С, S. Активность протеина С значительно увеличивается в комплексе с тромбомодулином – он ингибирует факторы ф. Va и VIIIa.

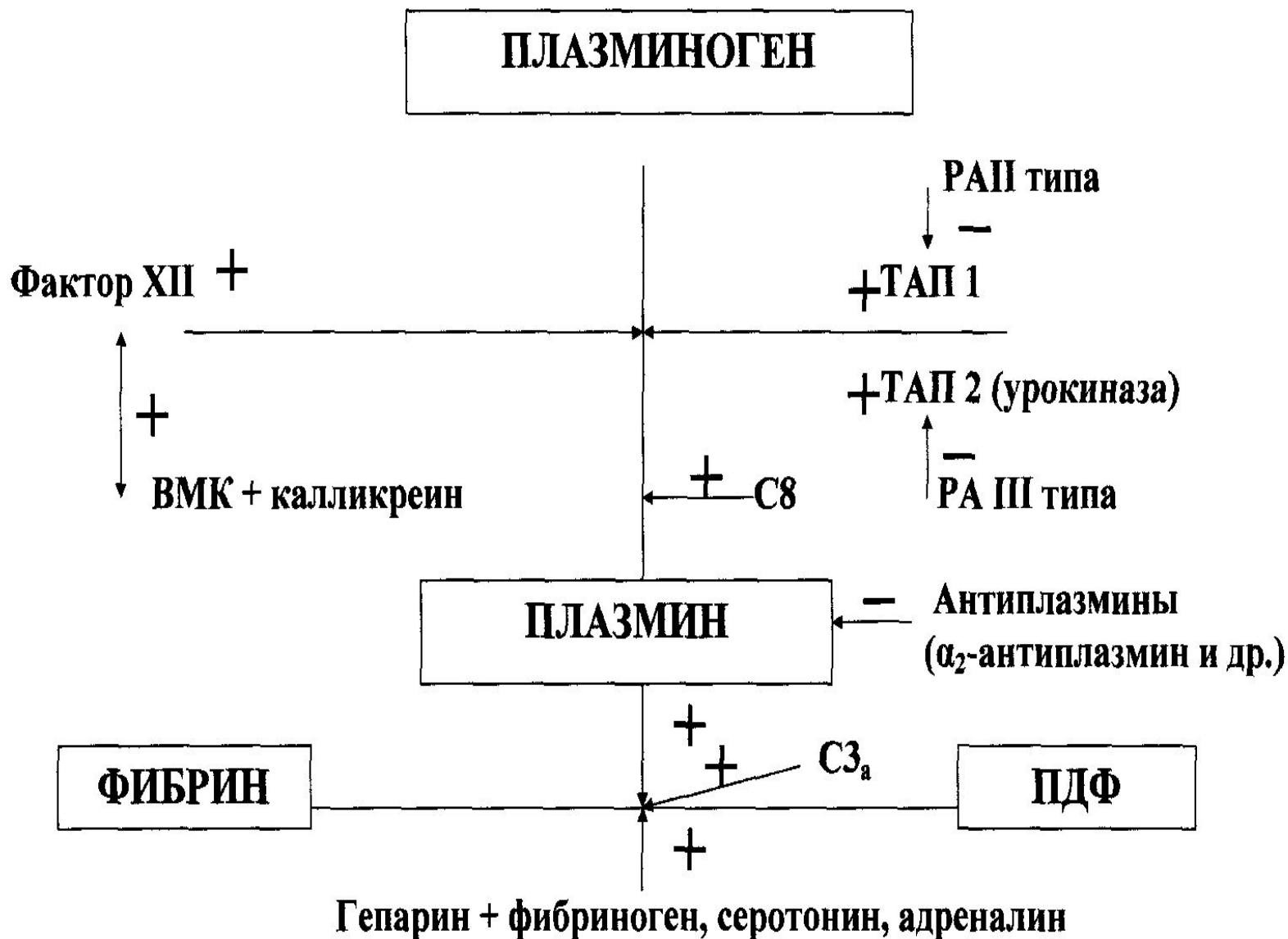
2. **Вторичные** – образуются в процессе свертывания и фибринолиза и тормозят тромбообразование по механизму обратной отрицательной связи. Среди них выделяют:

- антитромбин I (фибрин-мономер) – инактивирует тромбин, Ха;
- антитромбин IV – продукт расщепления протромбина тромбином, нарушает активацию протромбина тромбокиназой;
- антитромбин VI – продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) – угнетают агрегацию тромбоцитов, снижают активность тромбина, ф. X.

Повреждение
сосуда



Рисунок 2. Повреждение сосудистой стенки



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ КРОВИ

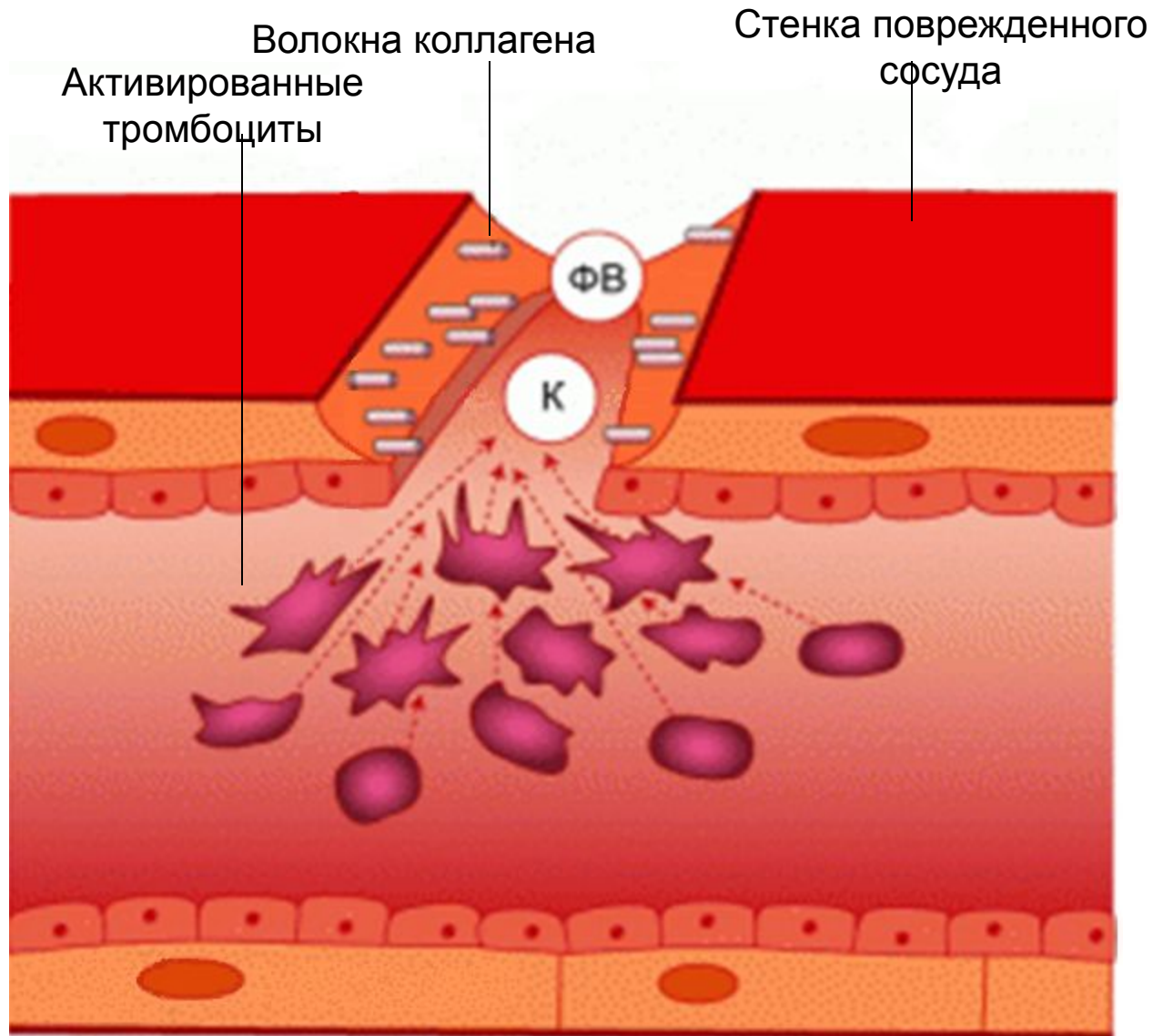


Рисунок 3. Активация тромбоцитов под действием коллагена (К) обнажившихся субэндотелиальных тканевых структур и фактора Виллебранда (ФВ)

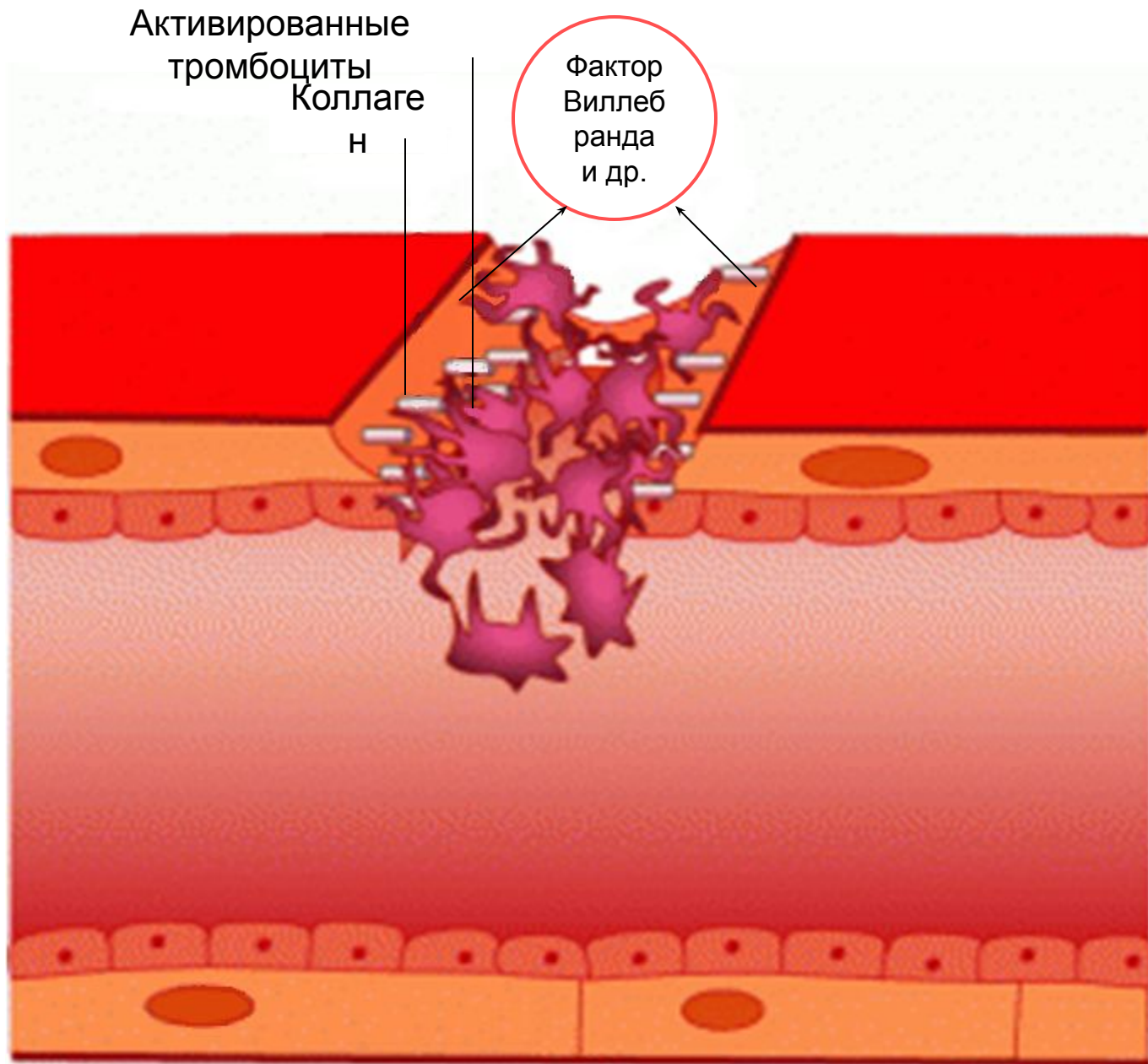


Рисунок 4. Адгезия (прилипание) тромбоцитов к субэндотелию повреждённого сосуда

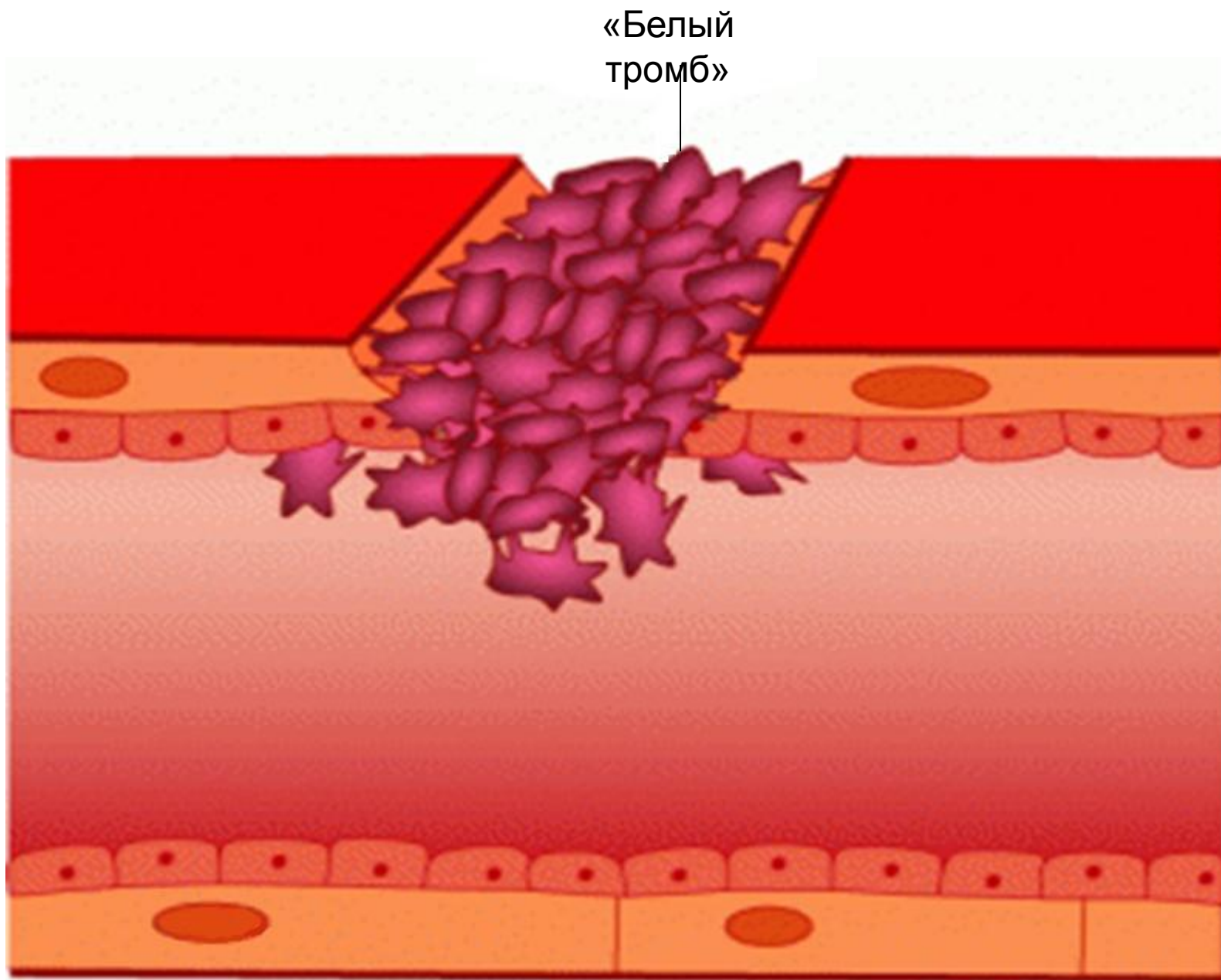


Рисунок 7. Агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарного тромба («белого тромба»)

**ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА
(гомеостаз гемостаза)**

Красников Владимир Егорович
Владивосток, 2010

Гемостаз (от греч. *haima* – кровь, *stasis* – остановка) – комплекс факторов и механизмов, направленных на сохранение крови в кровеносном русле, поддержание ее физико-химических свойств, препятствующих кровоточивости и обуславливающих восстановление кровотока в случае обтурации сосуда тромбом.

Комплекс факторов и механизмов гемостаза представлен тремя тесно взаимосвязанными системами:

- **свертывающей системой – ответственной за коагуляцию белков крови и тромбообразование;**
- **противосвертывающей системой – обеспечивающей торможение или блокаду коагуляции белков и процесс тромбообразования;**
- **фибринолитической системой – осуществляющей процессы лизиса фибрина (лизис тромба).**

**Реализуются механизмы гомостаза,
в основном, тремя взаимодействующими
структурно-функциональными
компонентами:**

- интимой (эндотелий) кровеносных сосудов;**
- клетками крови (в основном, тромбоциты);**
- плазменными ферментными системами крови (свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической, каллекринин-кининовой и др.).**

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗА (ВИДЫ)

1. Тромбоцитарно-сосудистый механизм (первичный гемостаз).
Время образования тромбоцитарного белого тромба – *2-5 минут.*
2. Коагуляционный механизм (вторичный гемостаз).
Время образования красного тромба – *4-9 минут.*

ОСНОВНЫЕ СОСУДИСТЫЕ КОМПОНЕНТЫ (ФАКТОРЫ) СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Тромбогенные факторы

1. Эндотелеин, серотонин, нейропептид V и др. – обеспечивают спазм сосудов.
2. Тромбоксан A_2 – совместно с простагландином F_{2a} обеспечивают спазм сосудов и адгезию тромбоцитов.
3. Фактор Виллебранда – активирует адгезию и активацию тромбоцитов.
4. Фибронектин – способствует прикреплению и распластыванию тромбоцитов, формирует тромбогенный псевдоэндотелий при повреждении стенки сосудов.
5. Коллаген и эластин – обеспечивают адгезию тромбоцитов с помощью ф. Виллебранда и фибронектина при повреждении сосуда.
6. Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – обеспечивает адгезию и агрегацию тромбоцитов.
7. Тканевой тромбопластин (ф.III) – активирует ф. VII, ингибирует гепарин.
8. Рецепторы активированных плазменных факторов свертывания IX, X – активируются при повреждении сосудов, способствуют сборке факторов коагуляции.
9. Ингибитор активации тканевого плазминогена – замедление лизиса тромба
10. Проакцелерин (ф.V), в комплексе с ф. Ха и фосфолипидами (ф.III) ускоряет переход протромбина в тромбин

Антитромбогенные факторы

1. Оксид азота (NO) – препятствует спазму сосудов и агрегацию тромбоцитов.
2. Простациклин – антиагрегант тромбоцитов.
3. Мономолекулярная фибриновая пленка эндотелия – препятствует контакту эндотелия с тромбоцитами, предохраняет от активации факторов свертывания.
4. Антитромбин-I (фибрин эндотелиальной пленки) – инактивирует тромбин и ф.Ха.
5. Тромбомодулин – связывает тромбин, способствует высвобождению тканевого активатора плазминогена.
6. Протеин S – антикоагулянтный белок, в комплексе с тромбомодулином и протеином C (печеночного происхождения) лизирует ф. Va, VIIIa.
7. Гепарин самостоятельно, но значительно эффективнее в комплексе с антитромбином III ингибирует тромбин, ф.ф. XII –IX.
8. Гепариновый кофактор II – активируется на эндотелии гепарином – снижает активность тромбина и ф.Ха.
9. Тканевой ингибитор плазминогена – ускоряет лизис тромба.
10. Ингибитор ф.Ха и тканевого тромбопластина – синтезируется эндотелиоцитами под влиянием гепарина

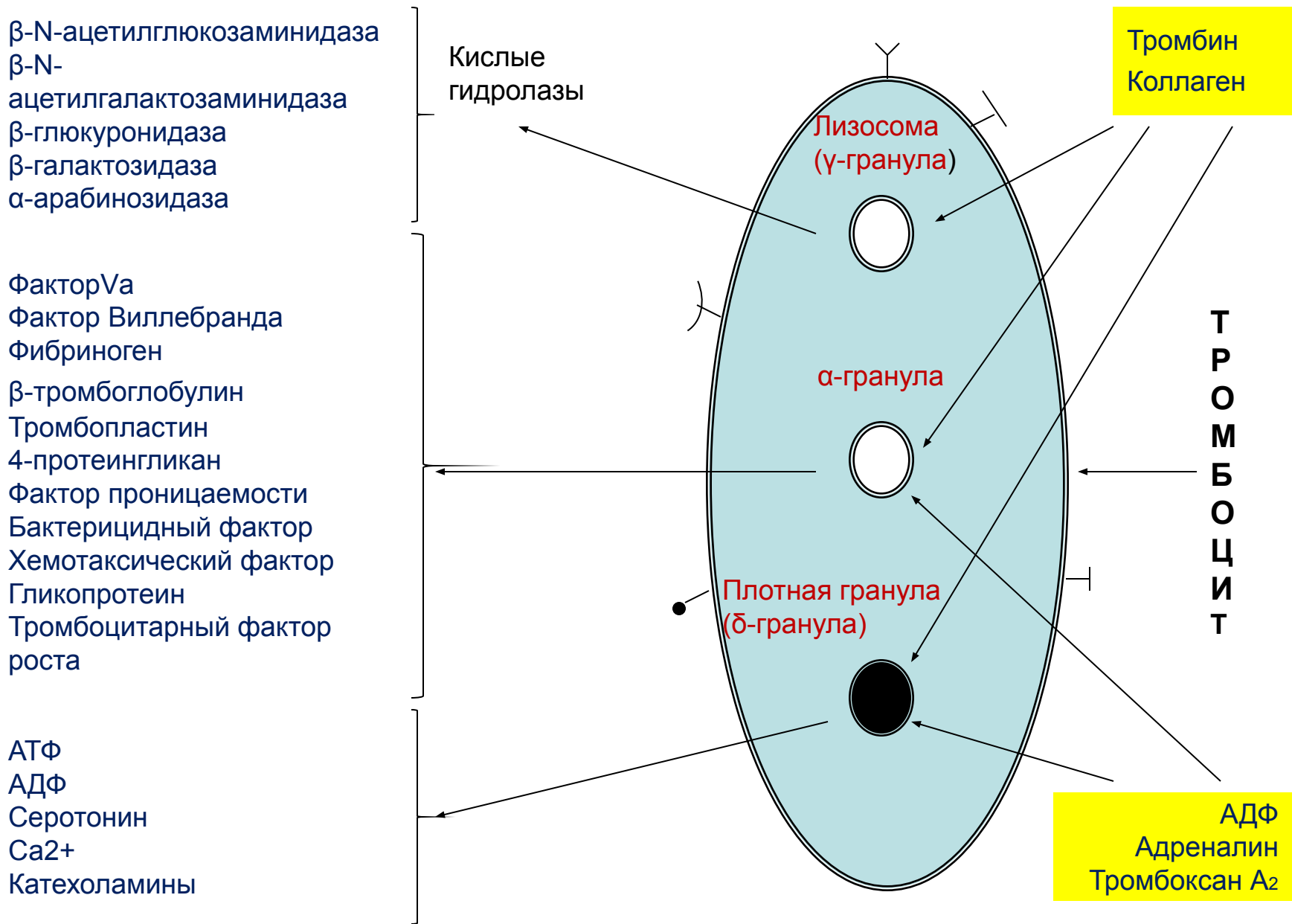
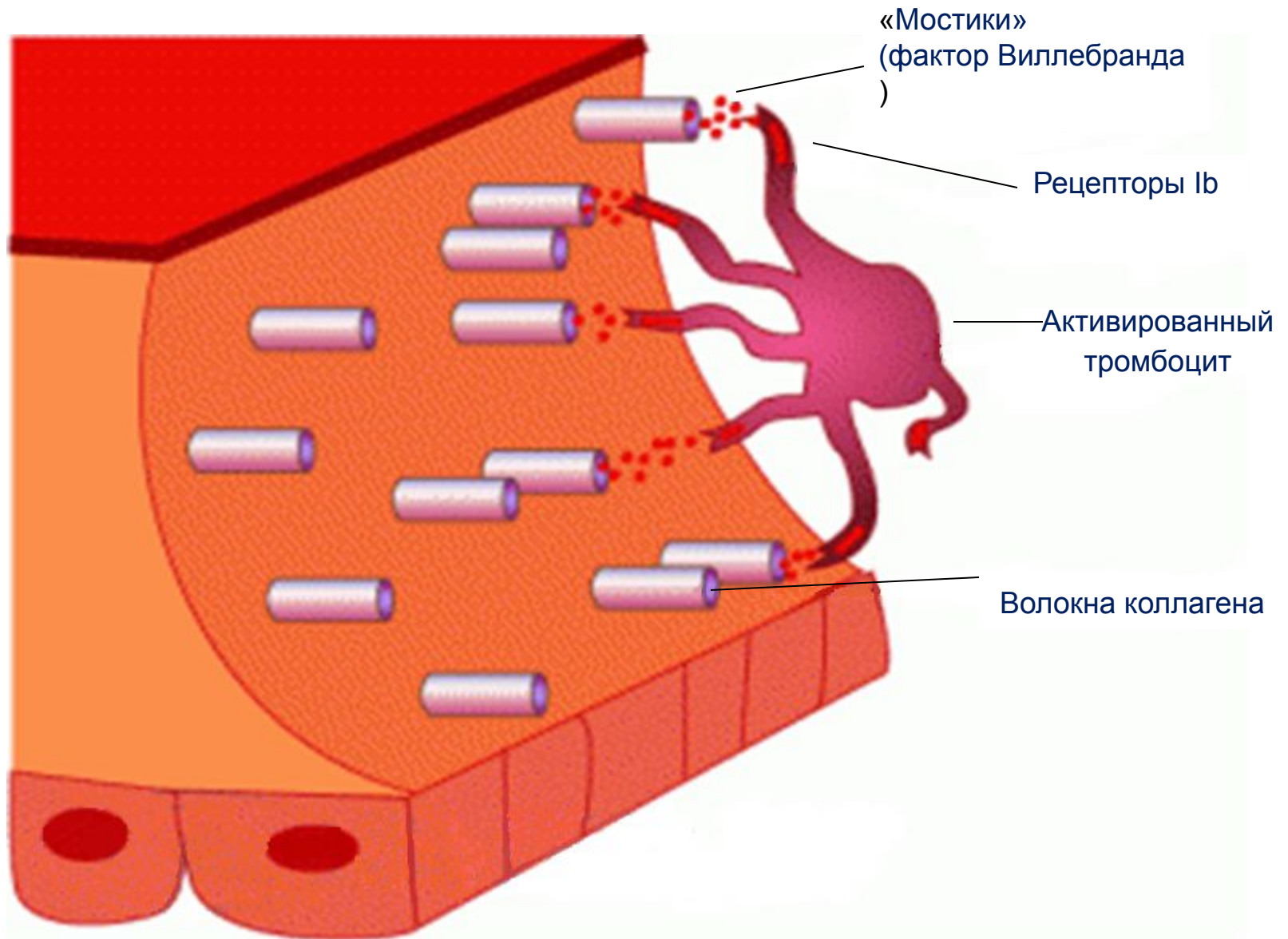
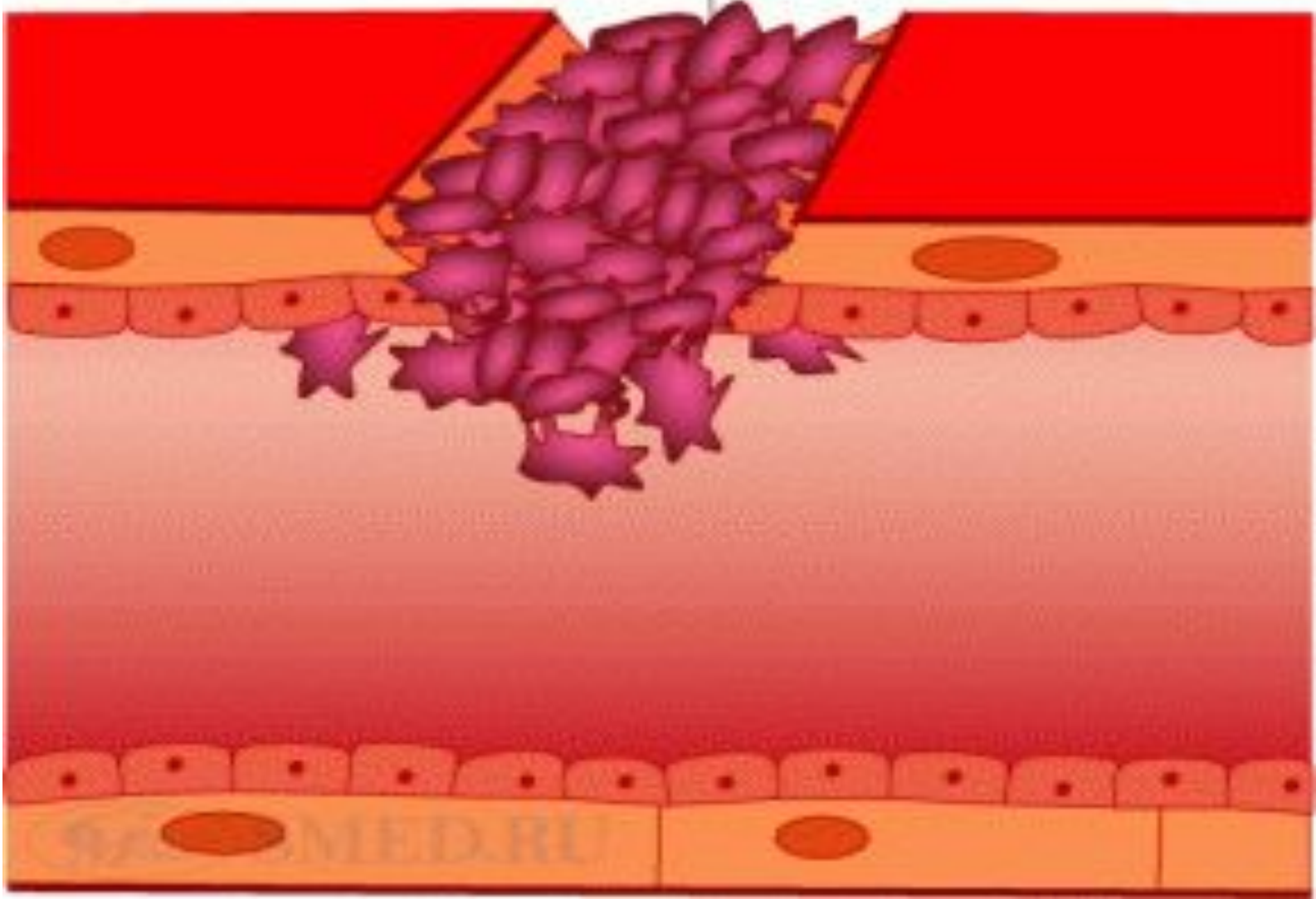


Схема влияния стимуляторов агрегации на высвобождение содержимого гранул тромбоцитов



Образование «мостиков» между волокнами коллагена и рецепторами Ib тромбоцитов

«Белый
тромб»



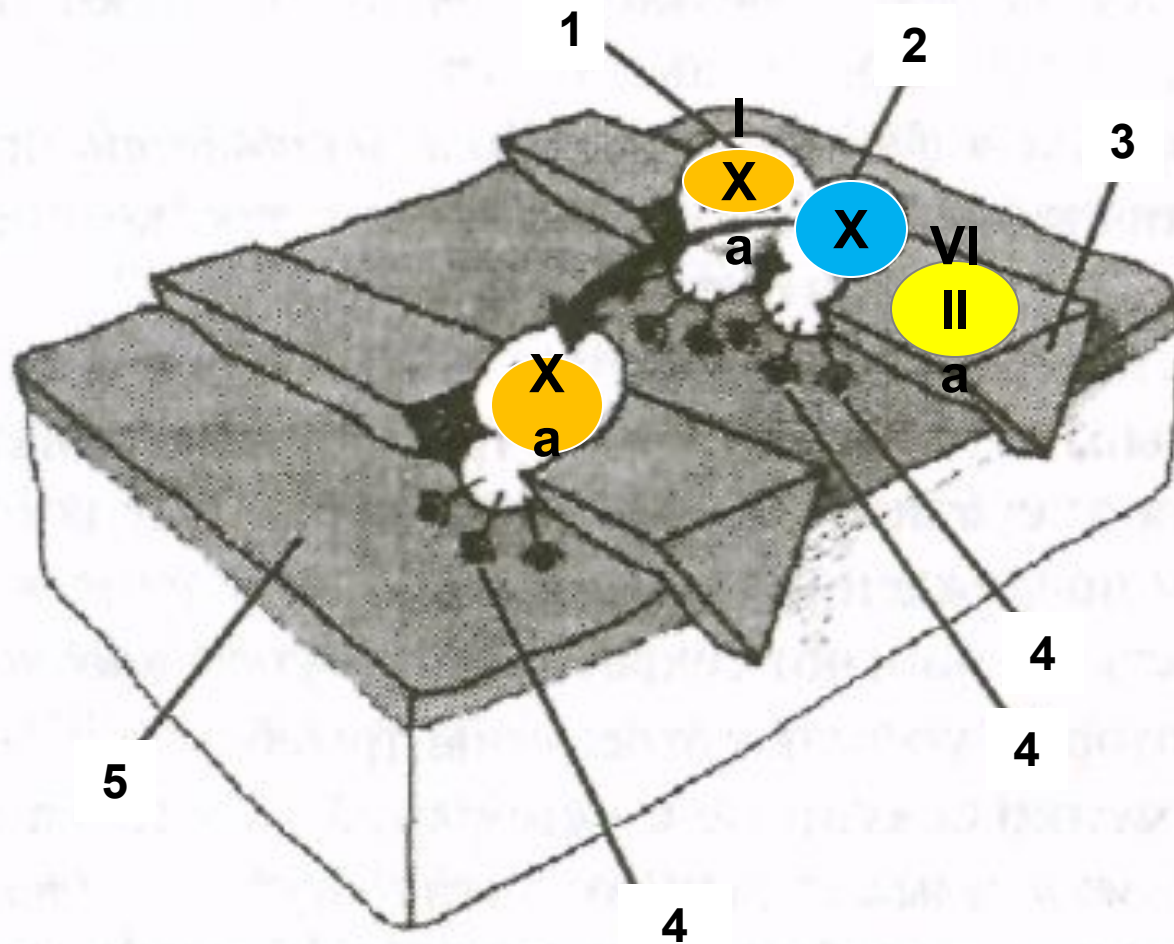
Агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарного тромба («белого тромба»)

Плазменные факторы свертывания крови

Название фактора	Количество в мл (активность)	Достаточный минимум	Период полужизни	Избыток
I. Фибриноген	300 (170-450) мг	50 мг	100 ч.	3-6 раз
II. Протромбин*	200мкг/70-130%	80 мкг/40%	72 - 96 ч	2-3 раза
III. Тромбопластин	-	-	-	-
IV. Ионы Ca ⁺⁺	2,3 - 2,8 ммоль/л	-	-	-
V. AC-глобулин	25мкг/80-110%	2,5-4мкг/10-15%	12 - 15 ч.	8-10 раз
VII. Проконвертин	2 мкг/70-130%	0,2 мкг/10%	2 - 6 ч.	10 раз
VIII. Антигемофильный глобулин	50мкг/80-120%	5-7мкг/10-15%	7 - 8 ч.	3-5 раз
IX. Кристмас-фактор	3-4 мкг/70-130%	4-6мкг/20-30%	20 - 30 ч.	4-5 раз
X. Стюарта-Прауэра фактор*	6-8 мкг/70-140%	0,15мкг/20%	30 - 70 ч.	5 раз
XI. Предшественник тромбопластина	7 мкг/70-130%	15 мкг/15-20%	30 - 70 ч.	4-5 раз
XII. Хагеманна фактор	40 мкг	не установлено	50 - 70 ч.	неизвестно
XIII. Фибриназа, фибрин-стабилизирующий фактор	не установлено	10%	72 - 100 ч	10 раз

Плазменные факторы свертывания крови

- I гр.** – белки, обладающие свойствами протеолитических ферментов (VII; X; XII; XI; II; XIII)
- II гр.** – неферментные акцелераторы (усилители) процессов свертывания крови (VIII, V)
- III гр.** – субстрат свертывания – фибриноген



Схематическая иллюстрация превращения фактора X в фактор Xa. Реагирующие компоненты – активный фермент – активированный фактор IXa (1), субстрат – фактор X (2) и кофактор-катализатор – активированный фактор VIII (3) – располагаются на фосфолипидной поверхности (5). Для реакции необходимы ионы кальция (4), связывающие реагирующие компоненты между собой.

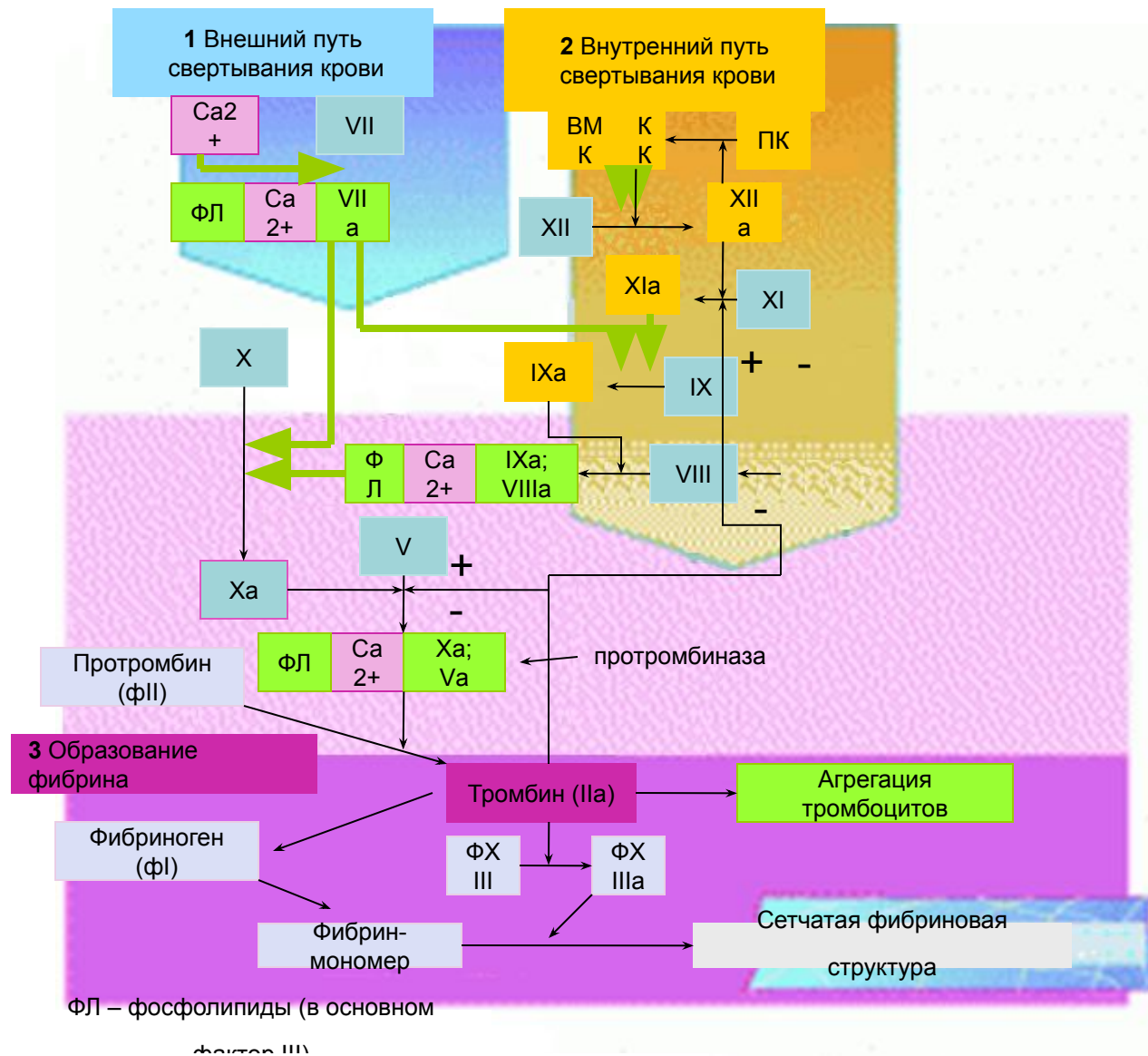
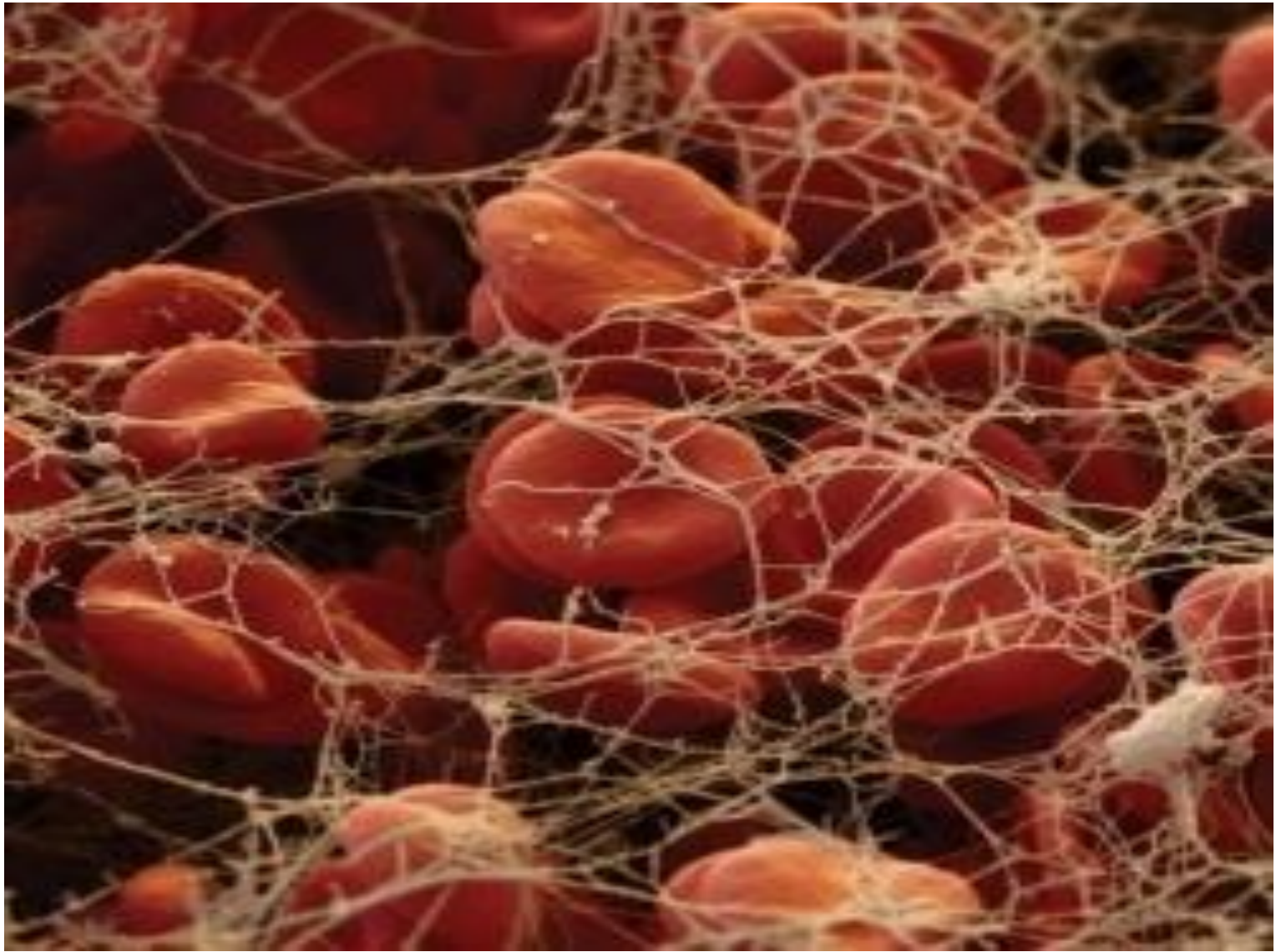


Схема свёртывания крови согласно модели коагуляционного каскада. 1 – внешний путь активации свёртывания крови, 2 – внутренний путь активации свёртывания крови, 3 – образование фибрина (общий путь свёртывания крови). ФЛ – фосфолипиды (в основном тромбоцитарный фактор 3); ВМК – высокомолекулярный кининоген; КК – калликреин; ПКК – прекалликреин.

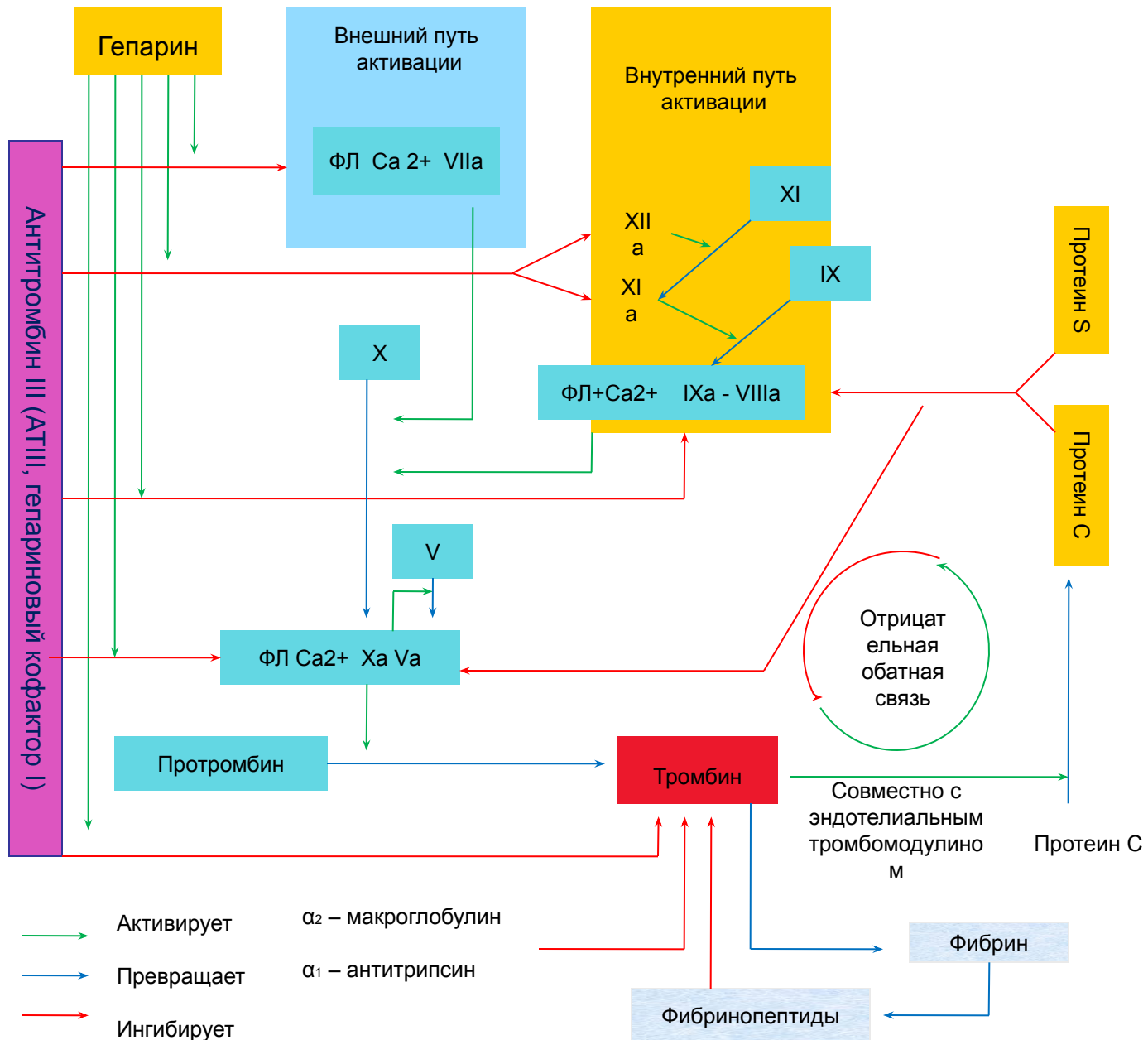


Красный тромб – эритроциты в трёхмерной фибриновой сети.

Регуляция

системы свертывания крови:

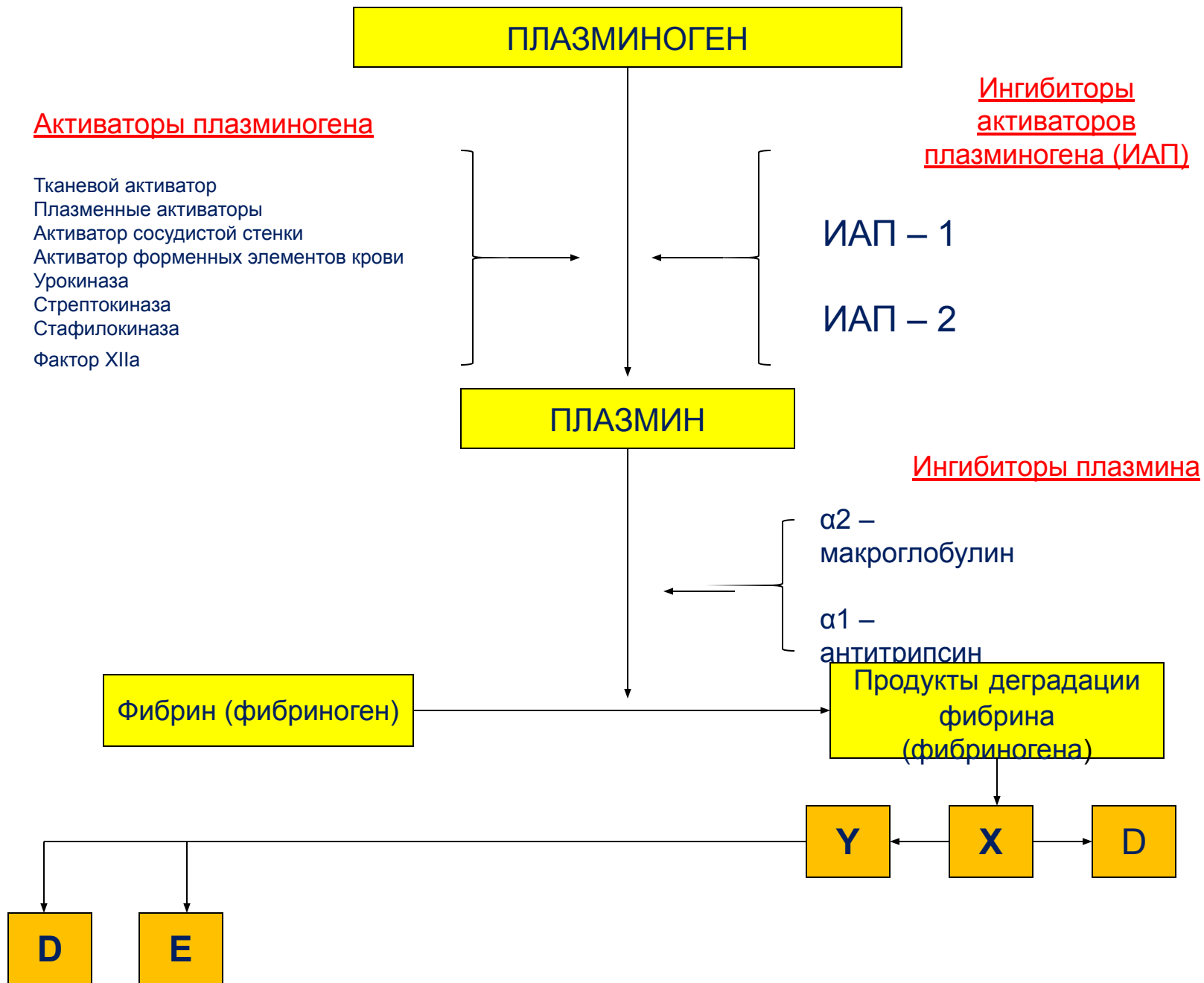
- кровотока и гемодилюция;
- клиринс;
- тромбин (обратная отрицательная связь);
- активация антисвертывающих протеаз



Действие ингибиторов коагуляции. ФЛ – фосфолипиды

**Фибринолиз представлен двумя
компонентами:**

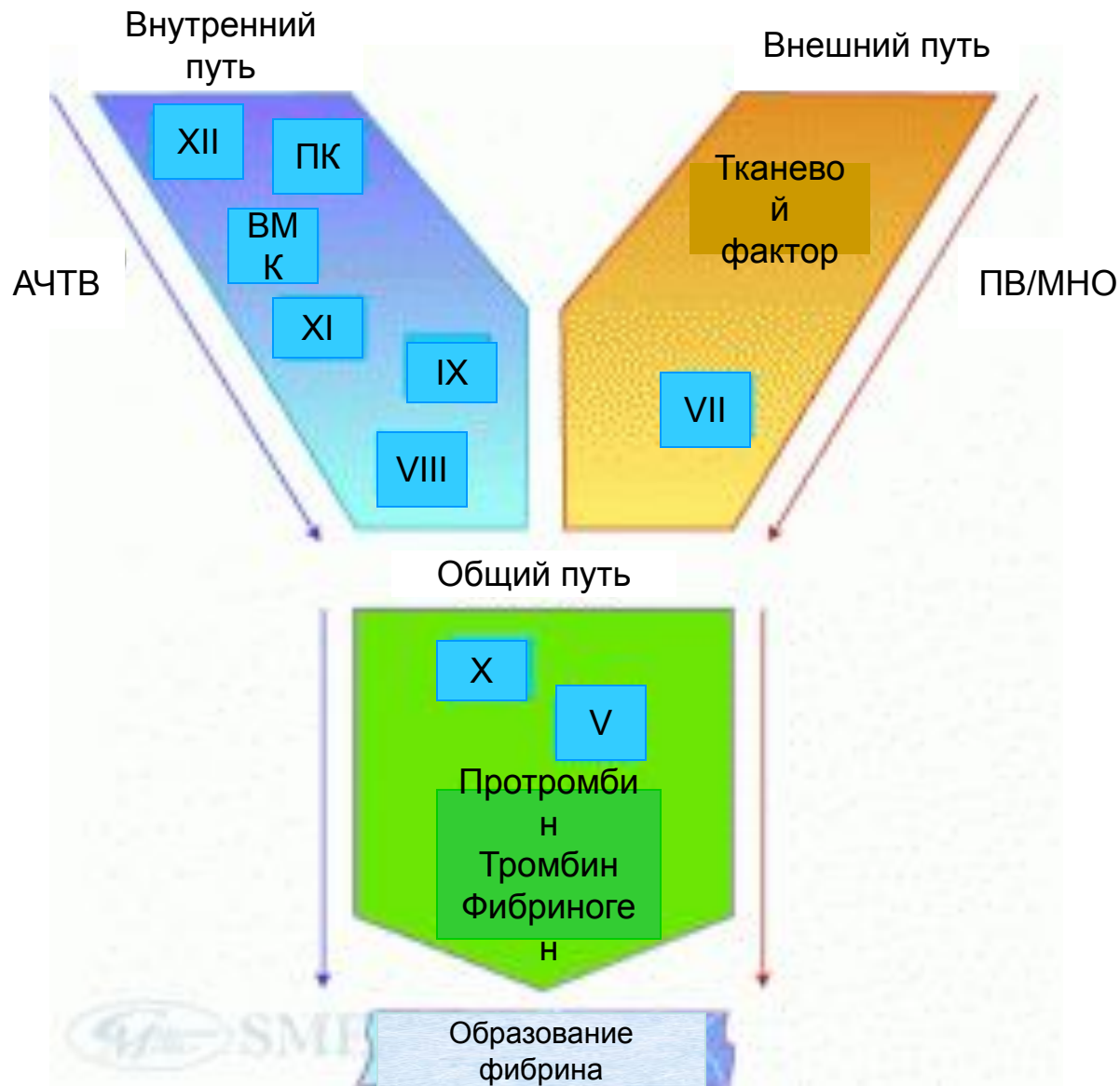
- Фибринолитической системой плазмы крови;
- Клеточной фибринолитической системой



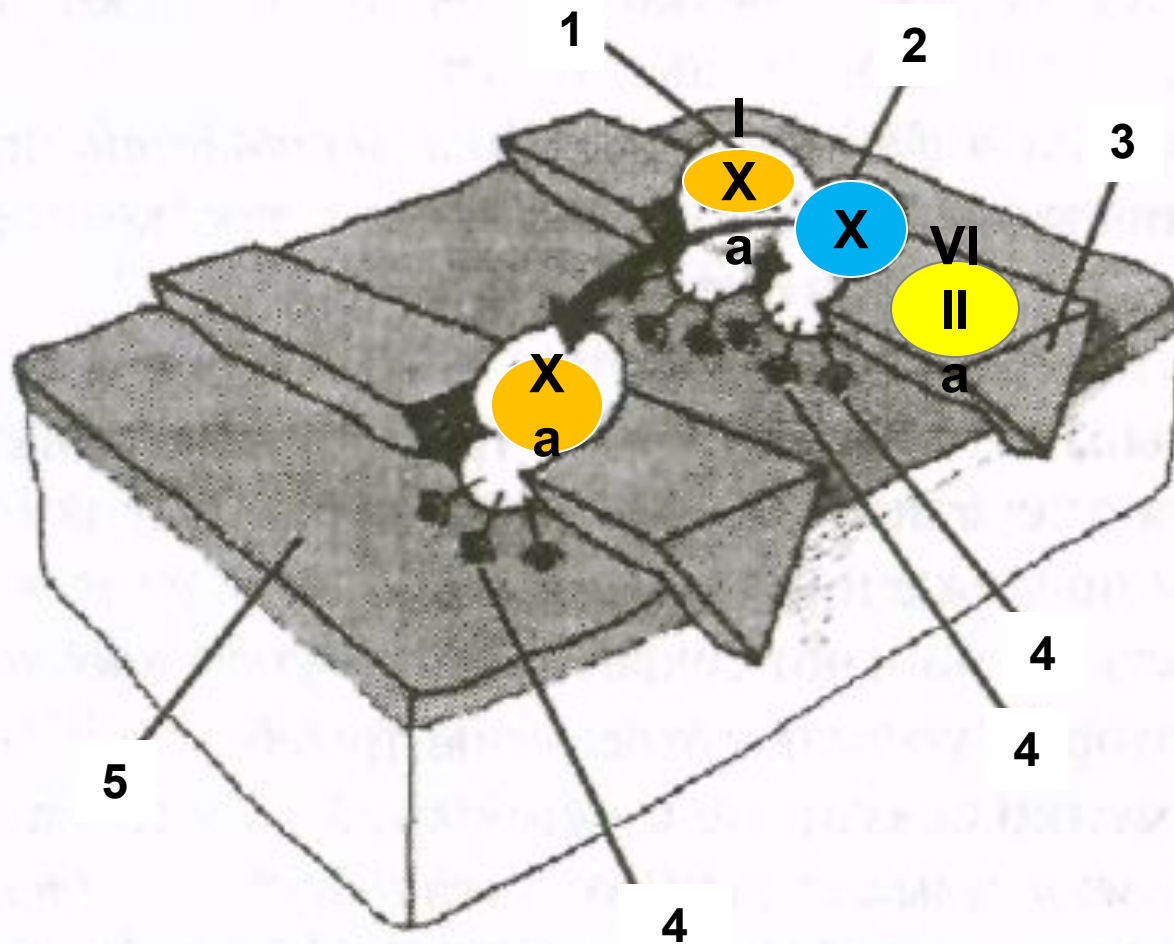
Основные компоненты фибринолитической системы крови

Клеточная фибринолитическая система:

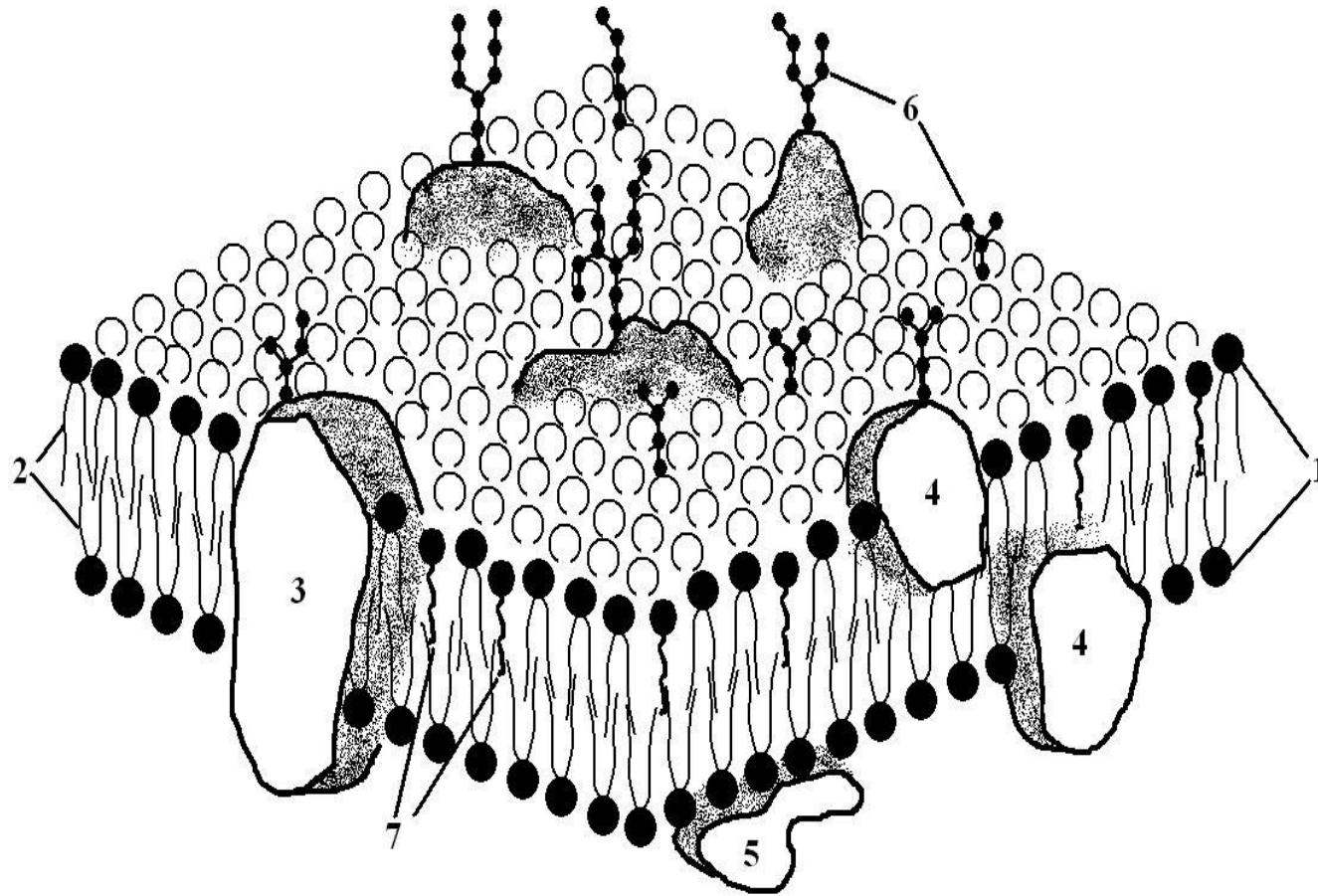
- нейтрофилы;
- макрофаги;
- эндотелиальные клетки;
- тромбоциты;
- калликреин;
- ПДФ



- . Модель коагуляционного каскада, как теоретическая основа для трактовки коагуляционных тестов. ПК – прекалликреин; ВМК – высокомолекулярный кининоген; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ/МНО – протромбиновое время/международное нормализованное отношение



Схематическая иллюстрация превращения фактора X в фактор Xa. Реагирующие компоненты – активный фермент – активированный фактор IXa (1), субстрат – фактор X (2) и кофактор-катализатор – активированный фактор VIII (3) – располагаются на фосфолипидной поверхности (5). Для реакции необходимы ионы кальция (4), связывающие реагирующие компоненты между собой.

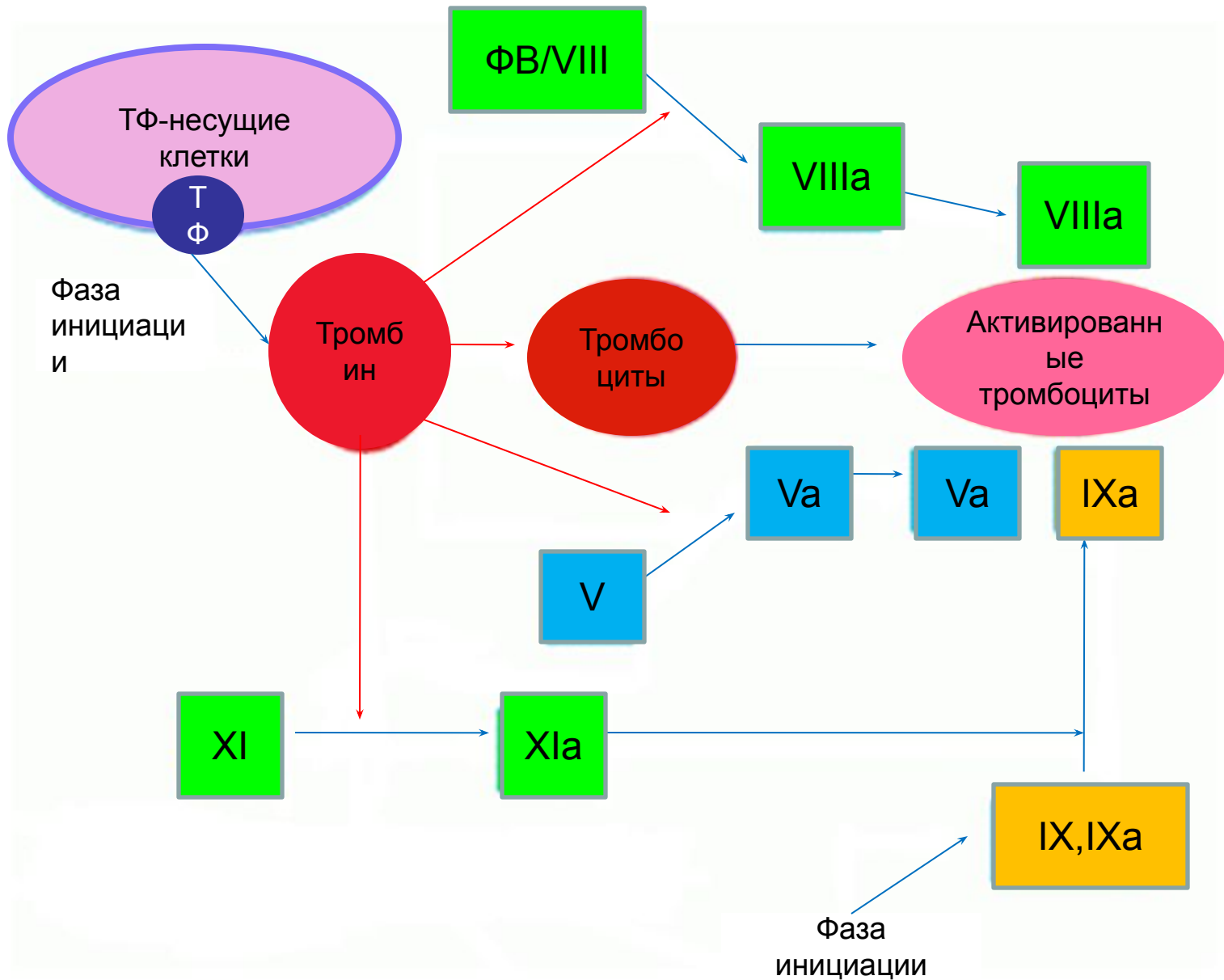


Жидкостно мозаичная модель мембраны клетки. Мембрана состоит из двойного слоя липидов, гидрофильные части которых («головки»-1) расположены на поверхности мембраны (внутренней и наружной), а гидрофобные части («хвост»-2)-внутри мембраны. В липидном слое, в зависимости от расположения, различают-трансмембранные(3), интегральные(4) и периферические белки(5). Многие липиды и белки(на внешней поверхности мембраны) имеют олигосахаридные цепи (6). 7-холестерин

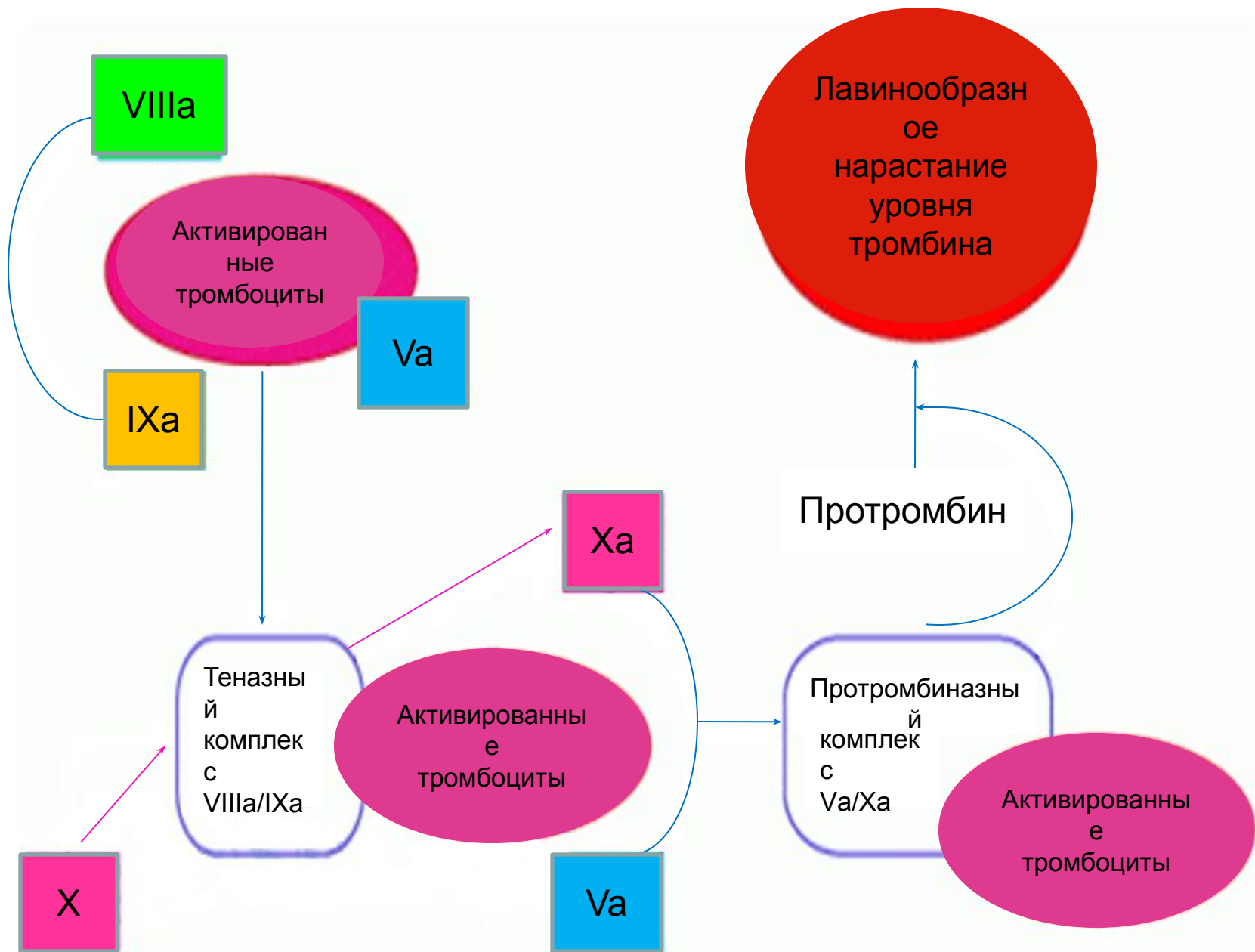
Клетки содержащие тканевой фактор (ТФ, тканевой тромбопластин)

1. В физиологических условиях –
 - фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов
2. При патологии –
 - эндотелиальные клетки, моноциты, опухолевые клетки, нейтрофилы (антифосфолипидный синдром)

Важную роль в **высвобождении ТФ** играют цитокины – ИЛ-1; ИЛ-8; ФНО α (эндотелий, моноциты)

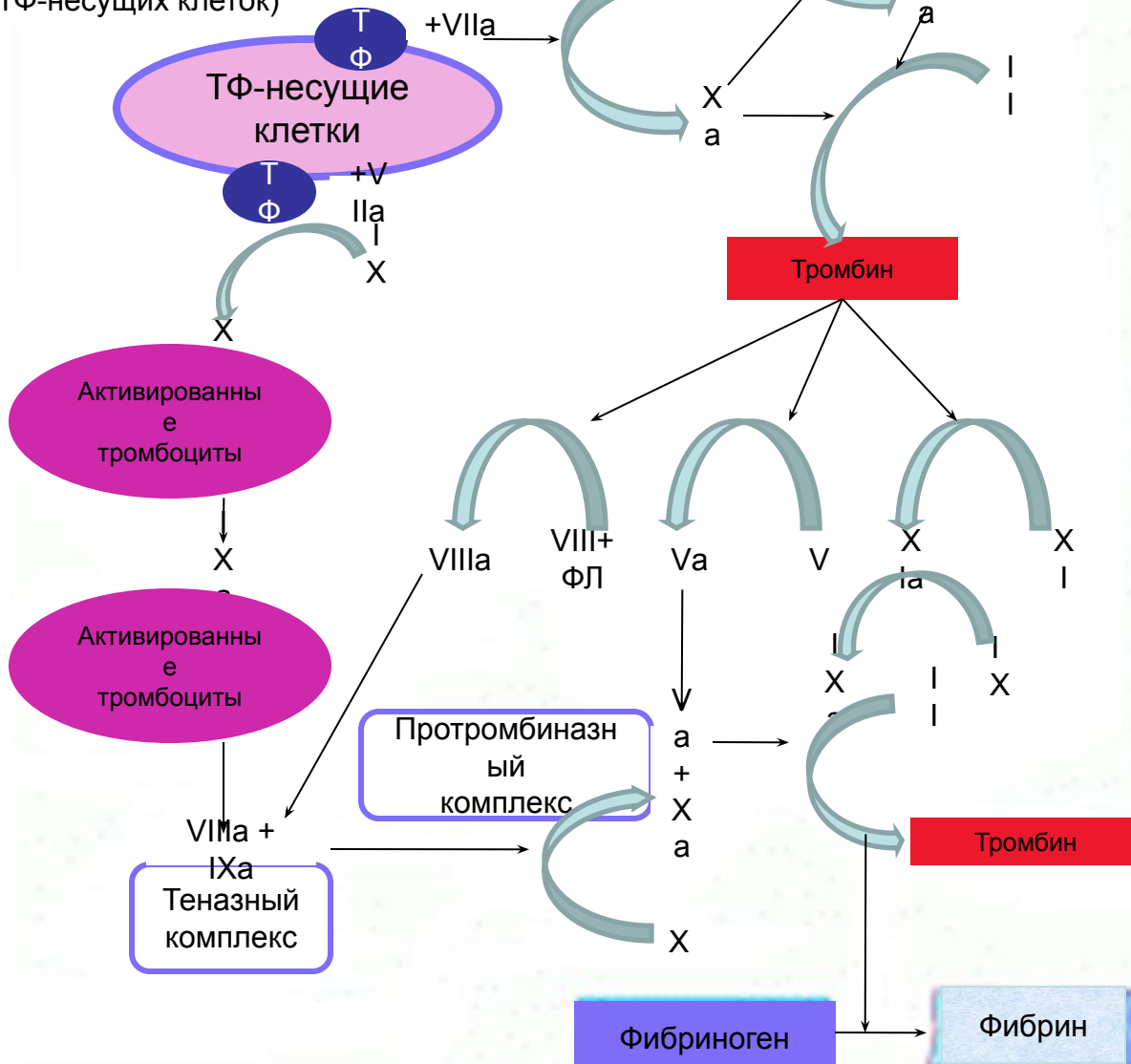


Клеточная модель свёртывания крови, фаза усиления. ТФ
 – тканевой фактор; ФВ – фактор Виллебранда

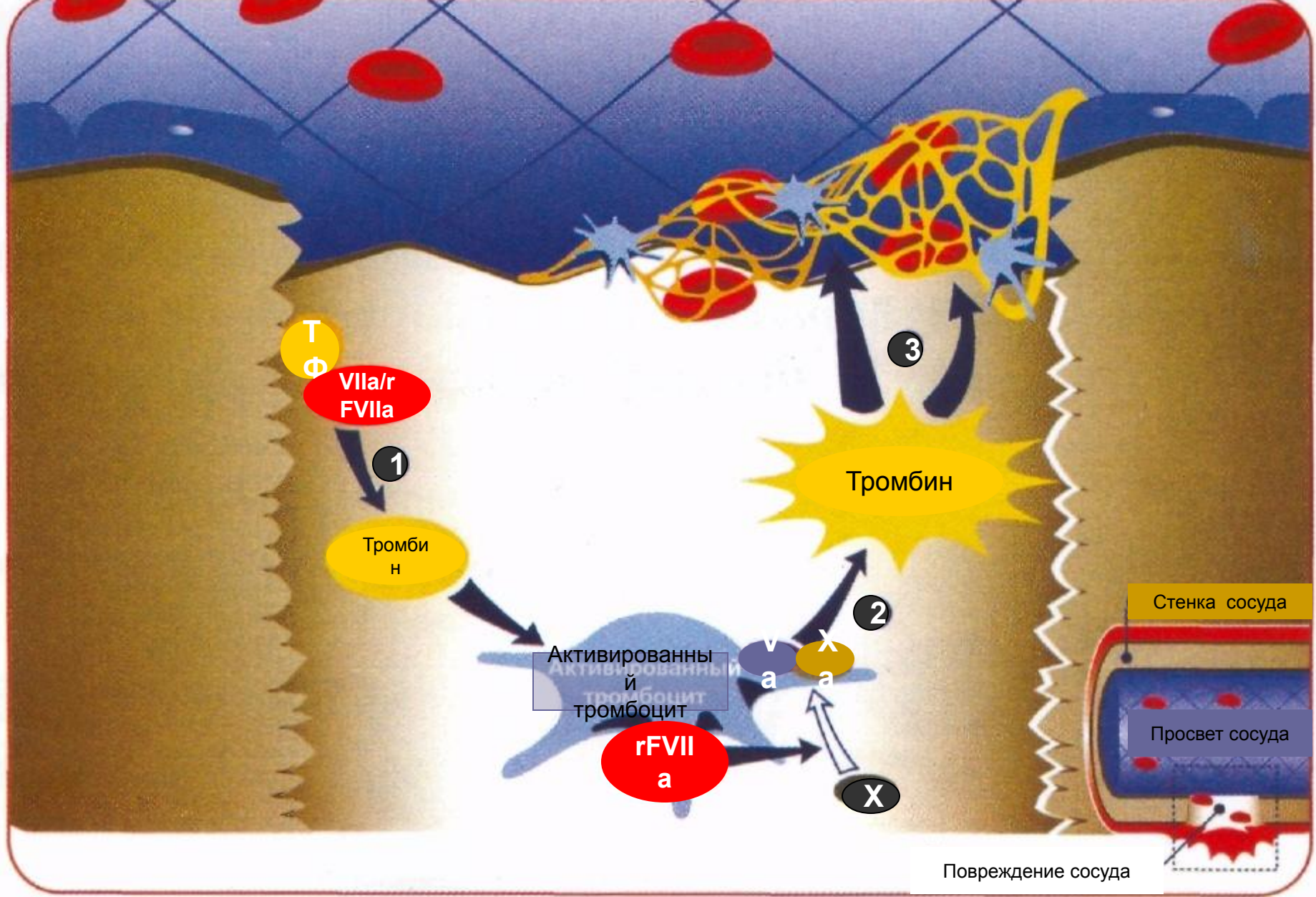


Клеточная модель свёртывания крови, фаза распространения

Инициация
(на поверхности
ТФ-несущих клеток)



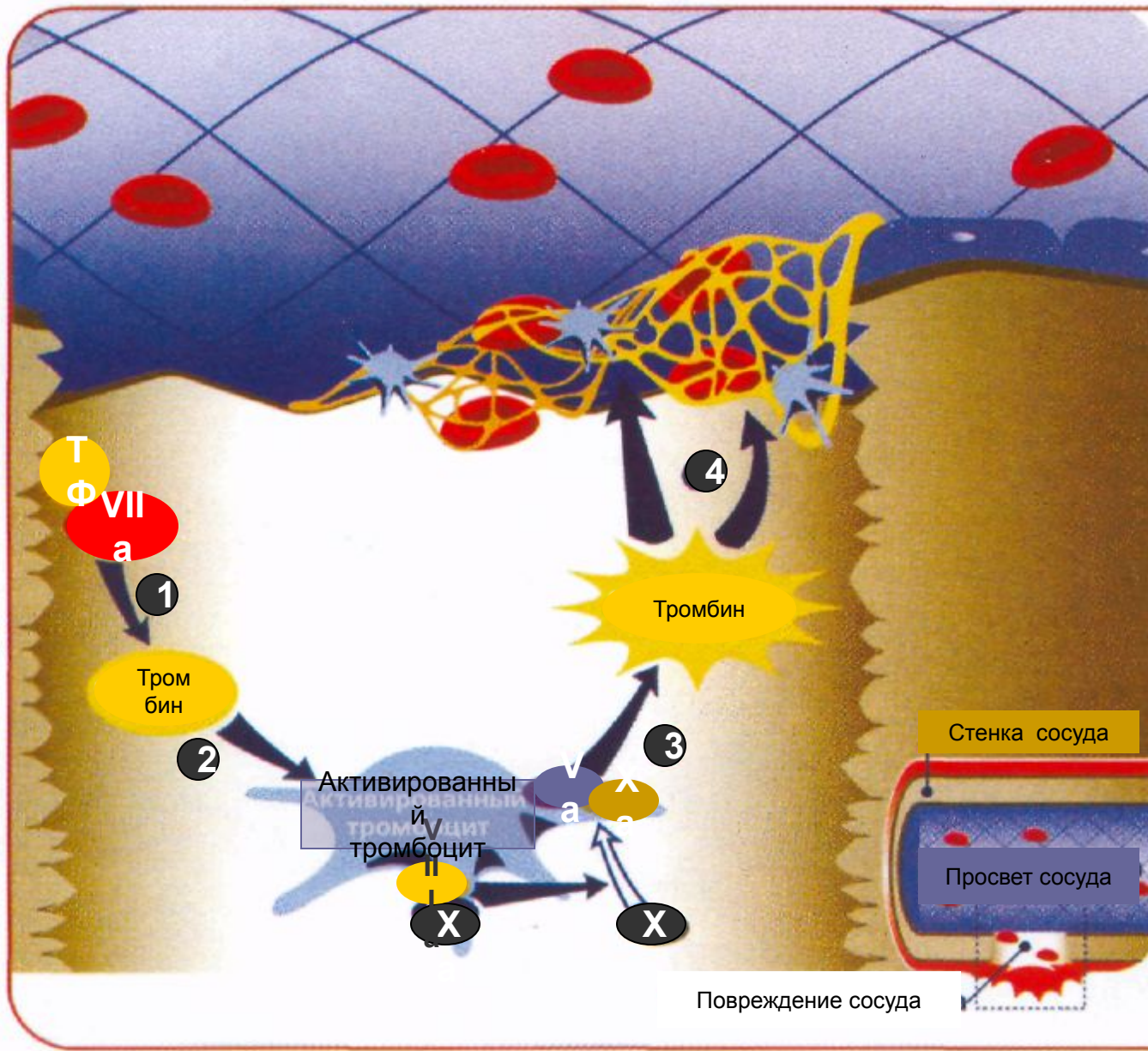
Клеточная теория свёртывания крови. ТФ – тканевой фактор; ФВ – фактор Виллебранда



Механизм гемостатического действия rFVIIa

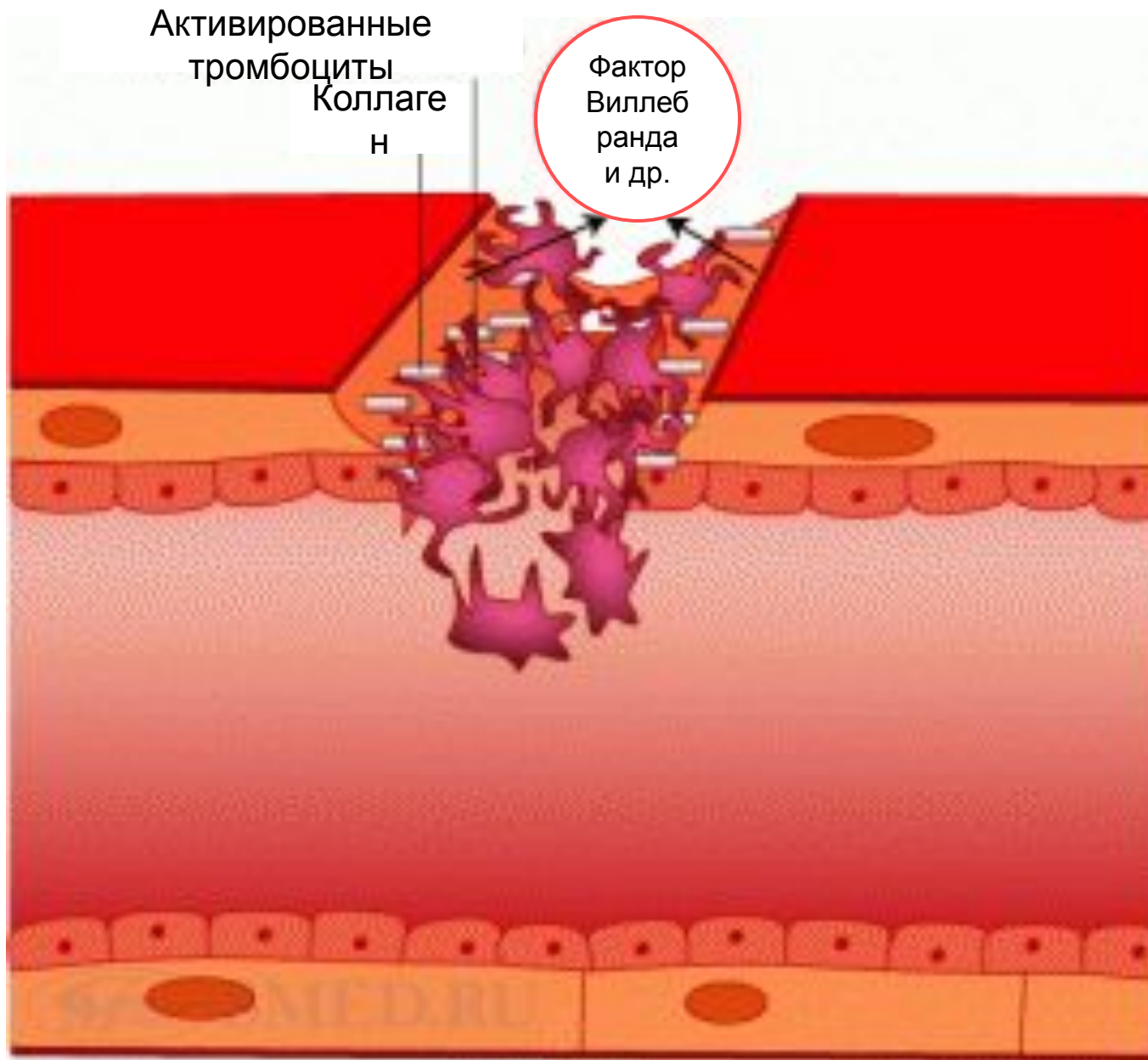


БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

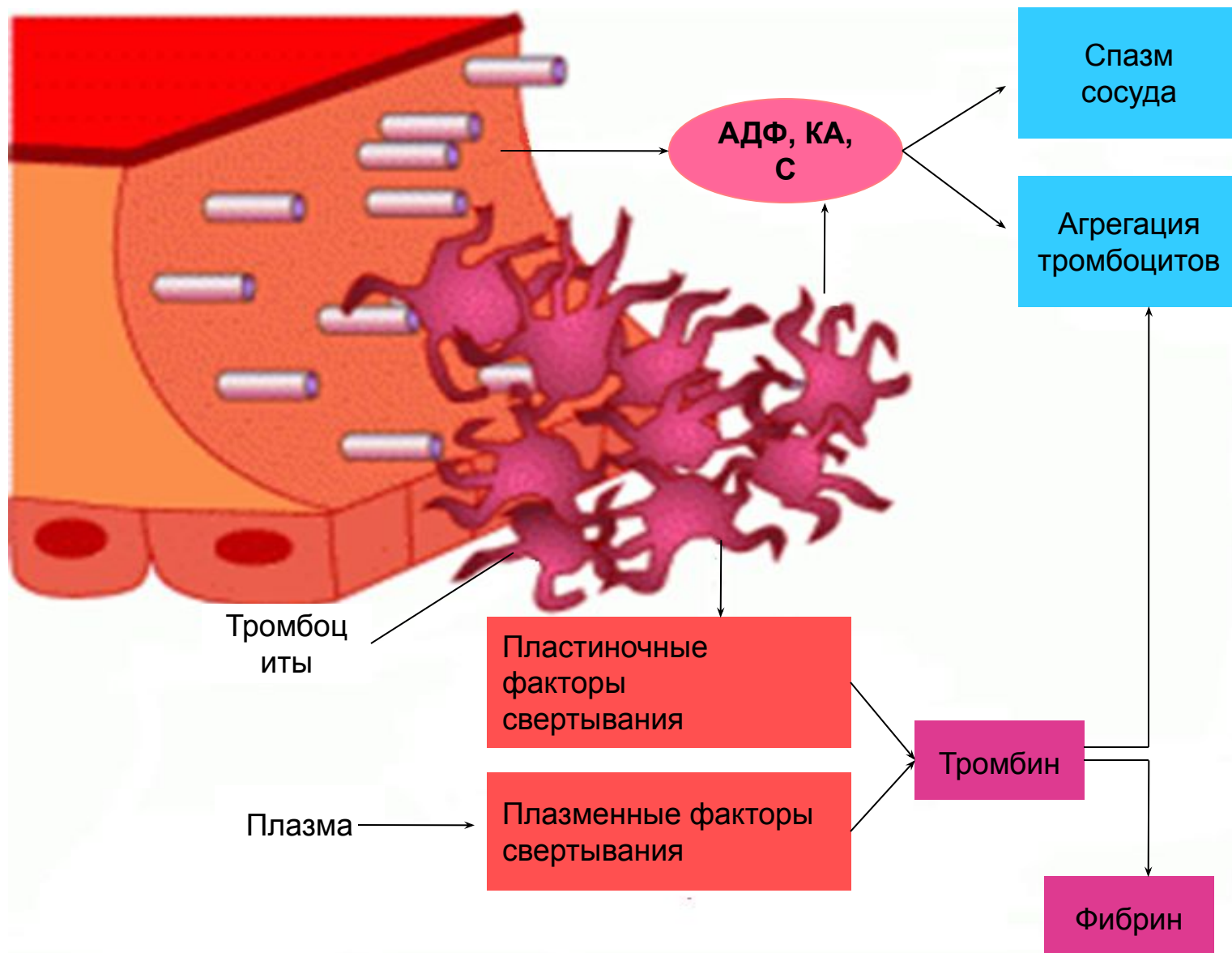


- При повреждении стенки сосуда высвобождающийся ТФ связывается с циркулирующим эндогенным FVII/VIIa, что приводит к образованию комплекса ТФ-VIIa, который инициирует процесс свертывания **1**
- Небольшое количество тромбина активирует факторы V и VIII и тромбоциты **2**
- Активация FX приводит к образованию протромбиназного комплекса FXa-FVa, действие которого впоследствии приводит к образованию больших количеств тромбина **3**
- Этот «выброс» тромбина индуцирует образование гемостатической пробки, которая предотвращает дальнейшую потерю крови **4**

Роль плазменного фактора VIIa в инициации свертывания крови



Адгезия (прилипание) тромбоцитов к субэндотелию повреждённого сосуда



Последствия реакции освобождения биологически активных веществ из поврежденной ткани и тромбоцитов. **АДФ** – аденозиндифосфат, **КА** – катехоламины, **С** – серотонин

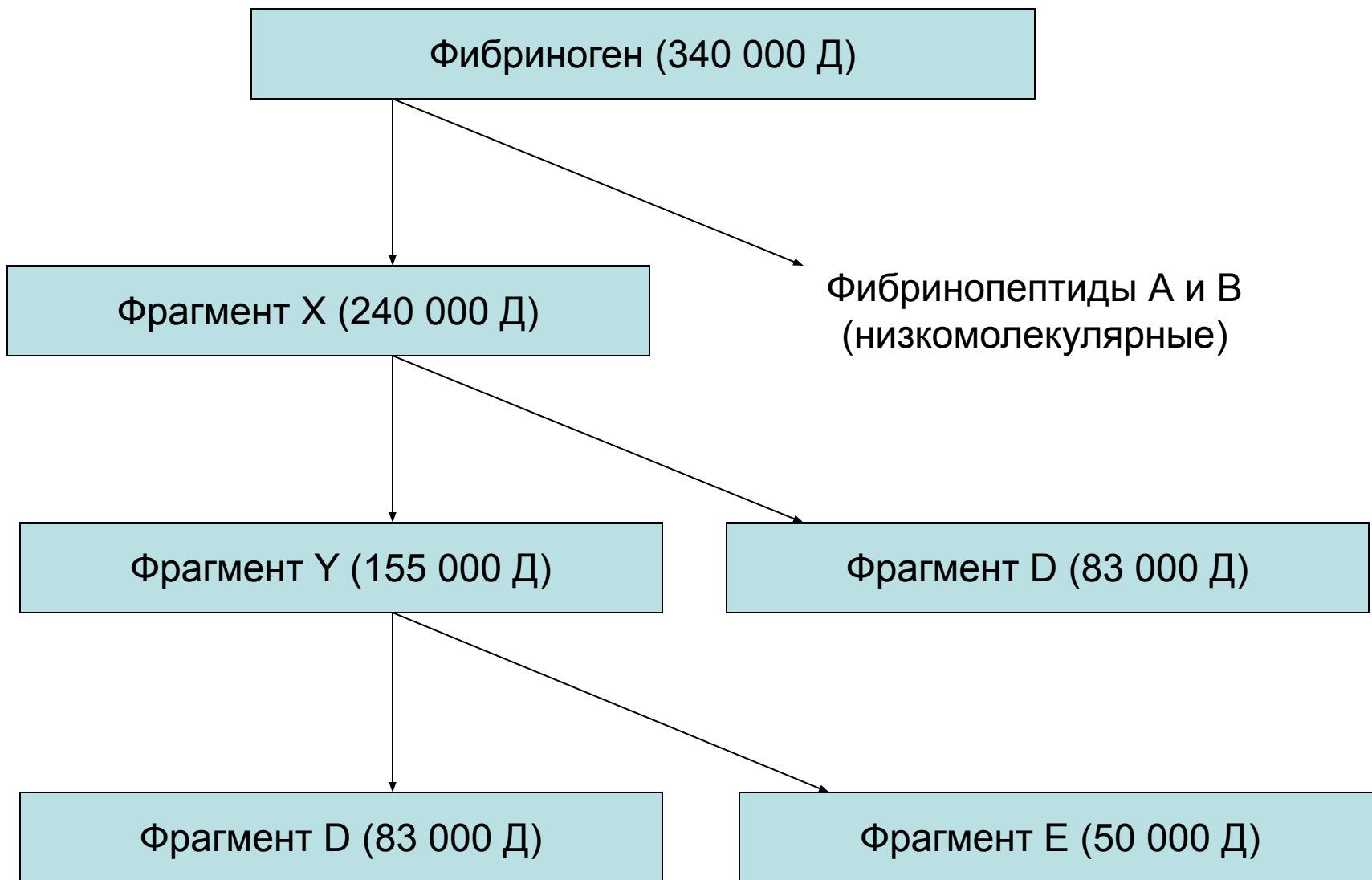
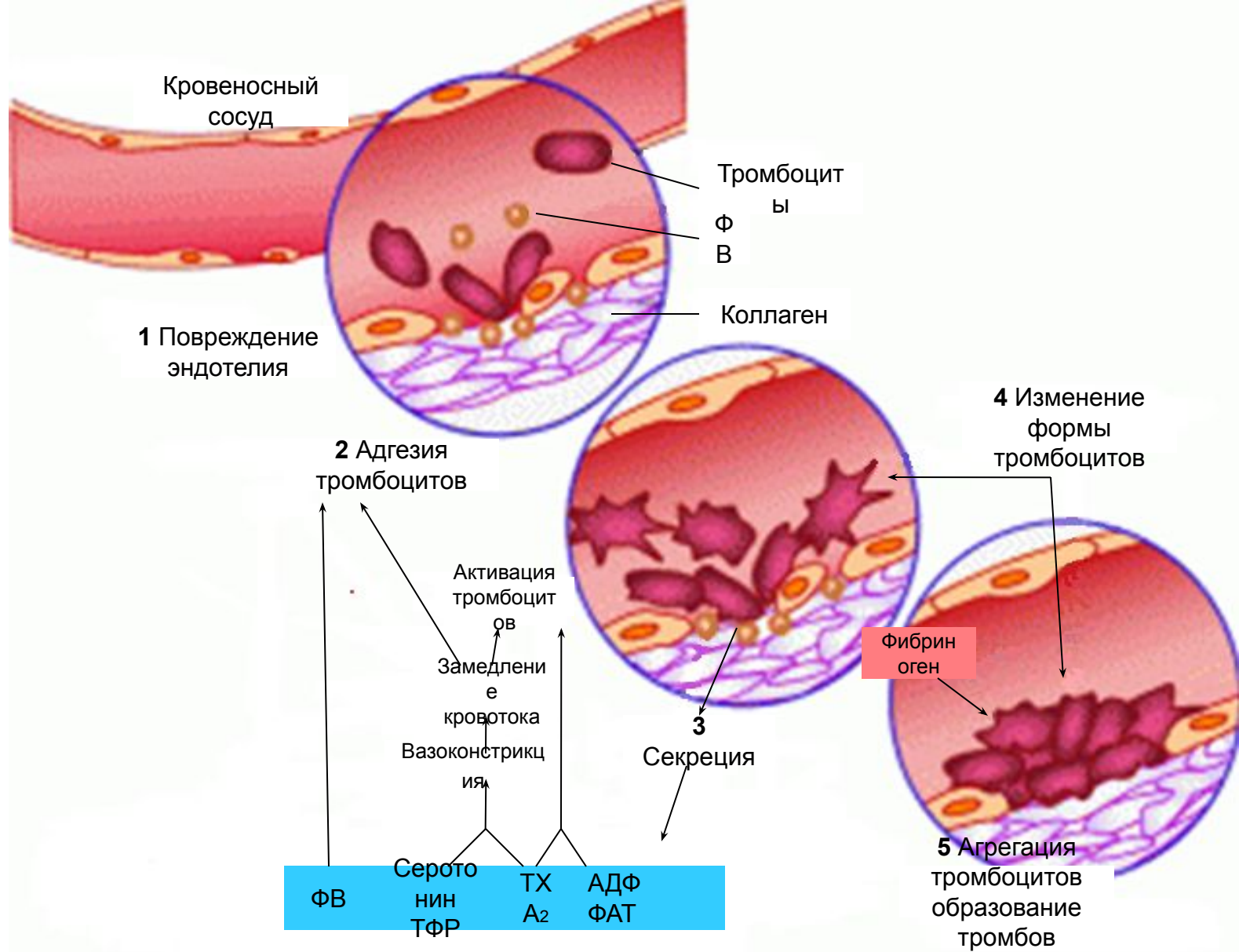


Схема расщепления фибриногена плазмином (фибринолиз)

Триада Р. Вирхова:

- повреждение сосудистой стенки
(атеросклероз – артериальный тромбоз)
 - изменение состава крови;
 - замедление кровотока (стаз)
- венозный
тромбоз



Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. 1 – повреждение эндотелия; 2 – адгезия тромбоцитов; 3 – активация тромбоцитов, выделение биологически активных веществ из их гранул и образование медиаторов – производных арахидоновой кислоты; 4 – изменение формы тромбоцитов; 5 – необратимая агрегация тромбоцитов с последующим формированием тромба. ФВ – фактор Виллебранда, ТФР – тромбоцитарный фактор роста, ТХА₂ – тромбоксан А₂, АДФ – аденозиндифосфат, ФАТ – фактор активации тромбоцитов.



Рисунок 2. Повреждение сосудистой стенки

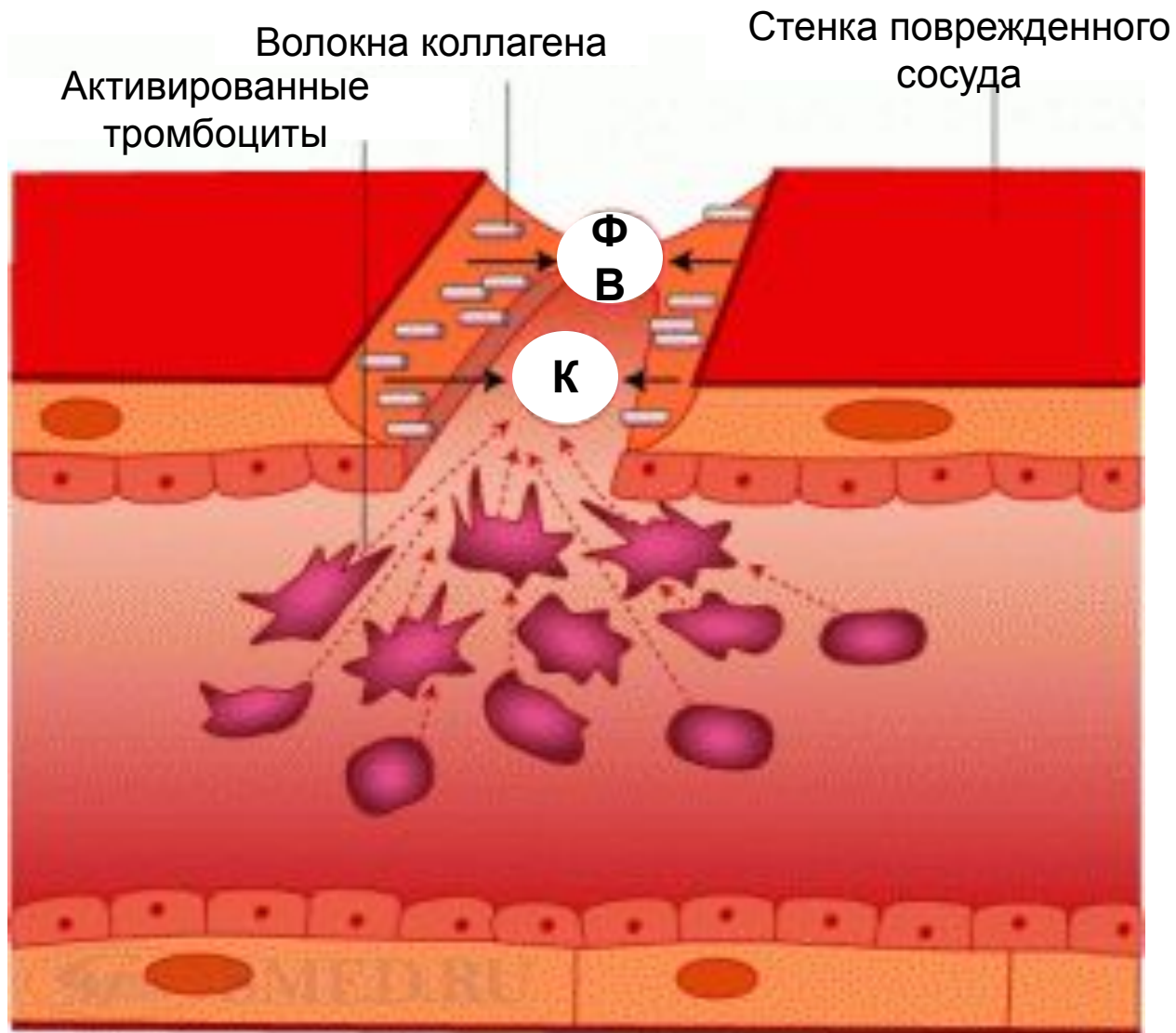
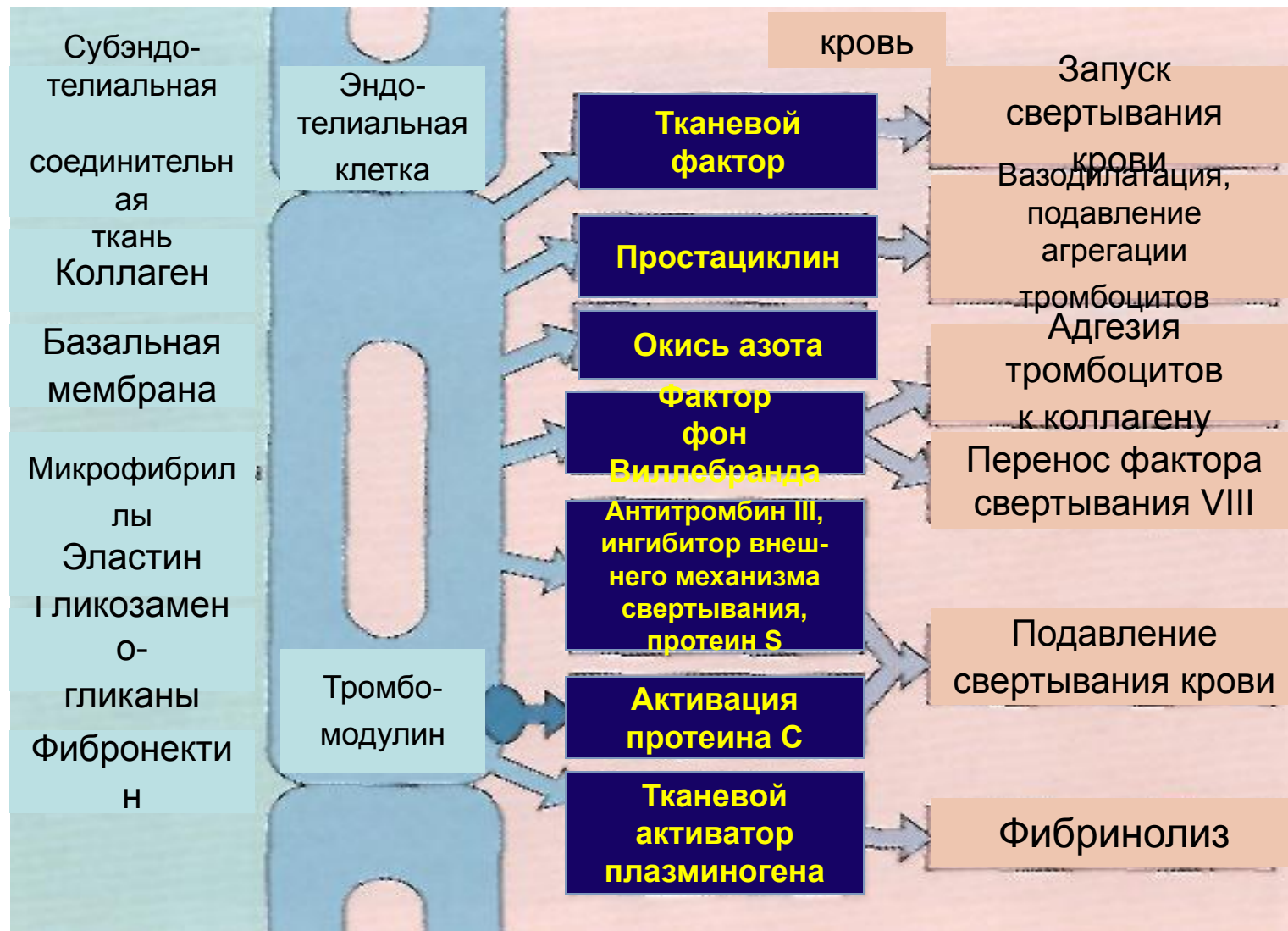


Рисунок 3. Активация тромбоцитов под действием коллагена (К) обнажившихся субэндотелиальных тканевых структур и фактора Виллебранда (ФВ)

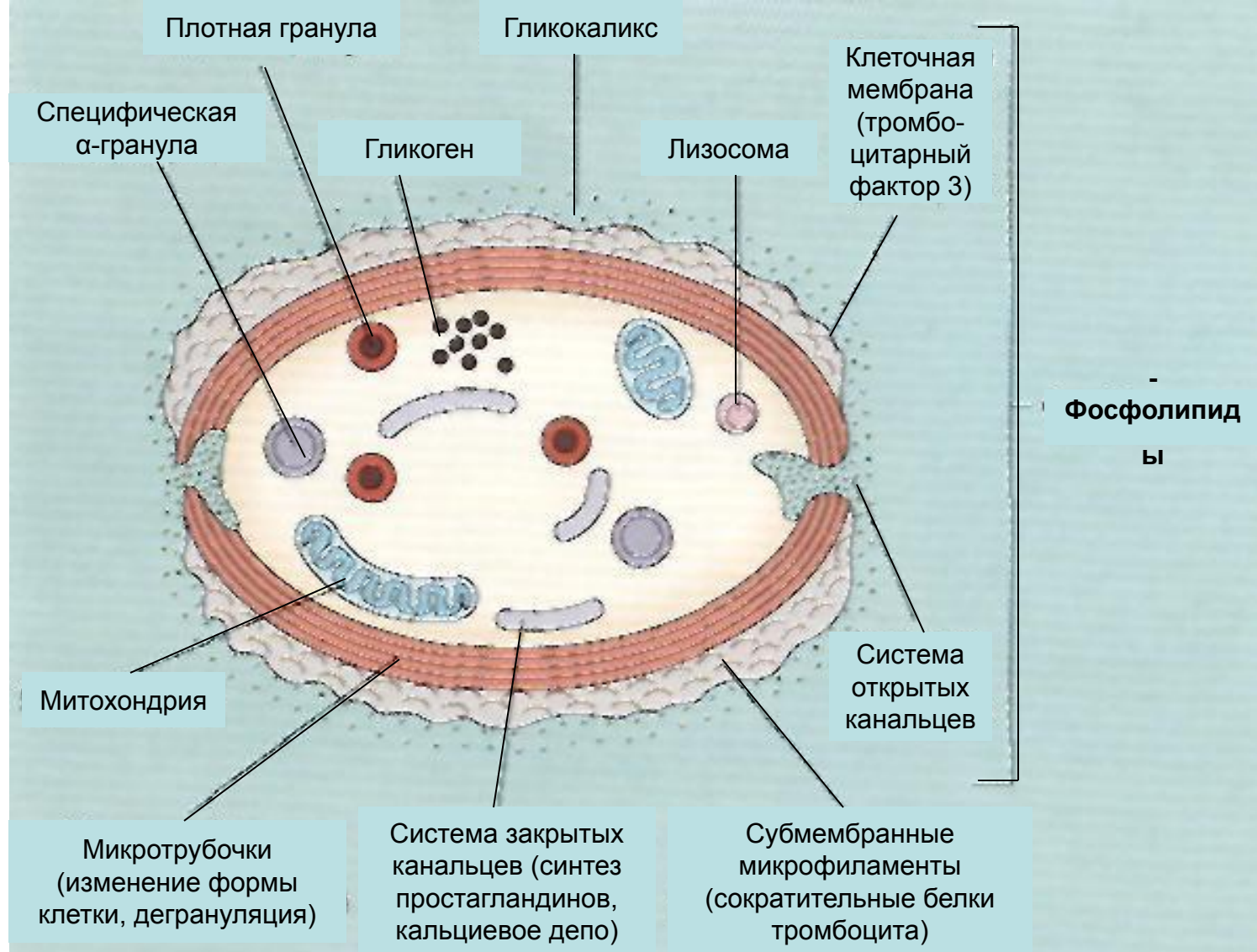
**ГЕМОСТАЗ – ЭТО
ОСТАНОВКА
КРОВОТЕЧЕНИЯ
И/ИЛИ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ
КРОВОТОКА.**

Основные механизмы деятельности системы регуляции состояния крови:

- механизмы гемостаза (первичный, вторичный) обеспечивают остановку кровотечения;
- механизмы противосвертывания поддерживают жидкое состояние крови;
- механизмы фибринолиза способствуют растворению тромба и восстановлению просвета сосуда (реканализации)



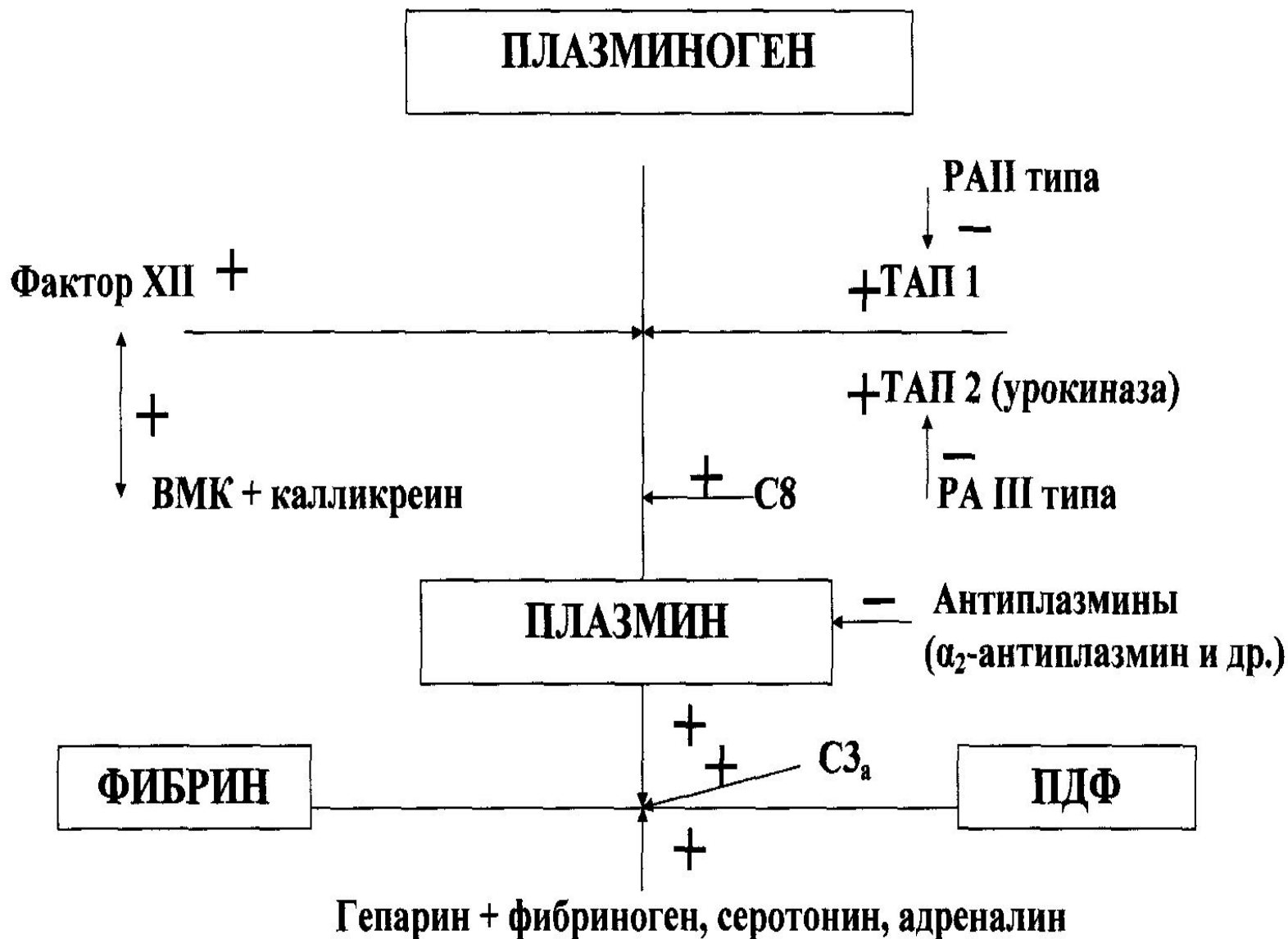
Функция сосудистой стенки. Эндотелий образует барьер между тромбоцитами и факторами свертывания с одной стороны и субэндотелиальной соединительной тканью — с другой. Эндотелиальные клетки вырабатывают разнообразные вещества, вызывающие вазодилатацию, подавляющие свертывание крови и агрегацию тромбоцитов, активирующие фибринолиз



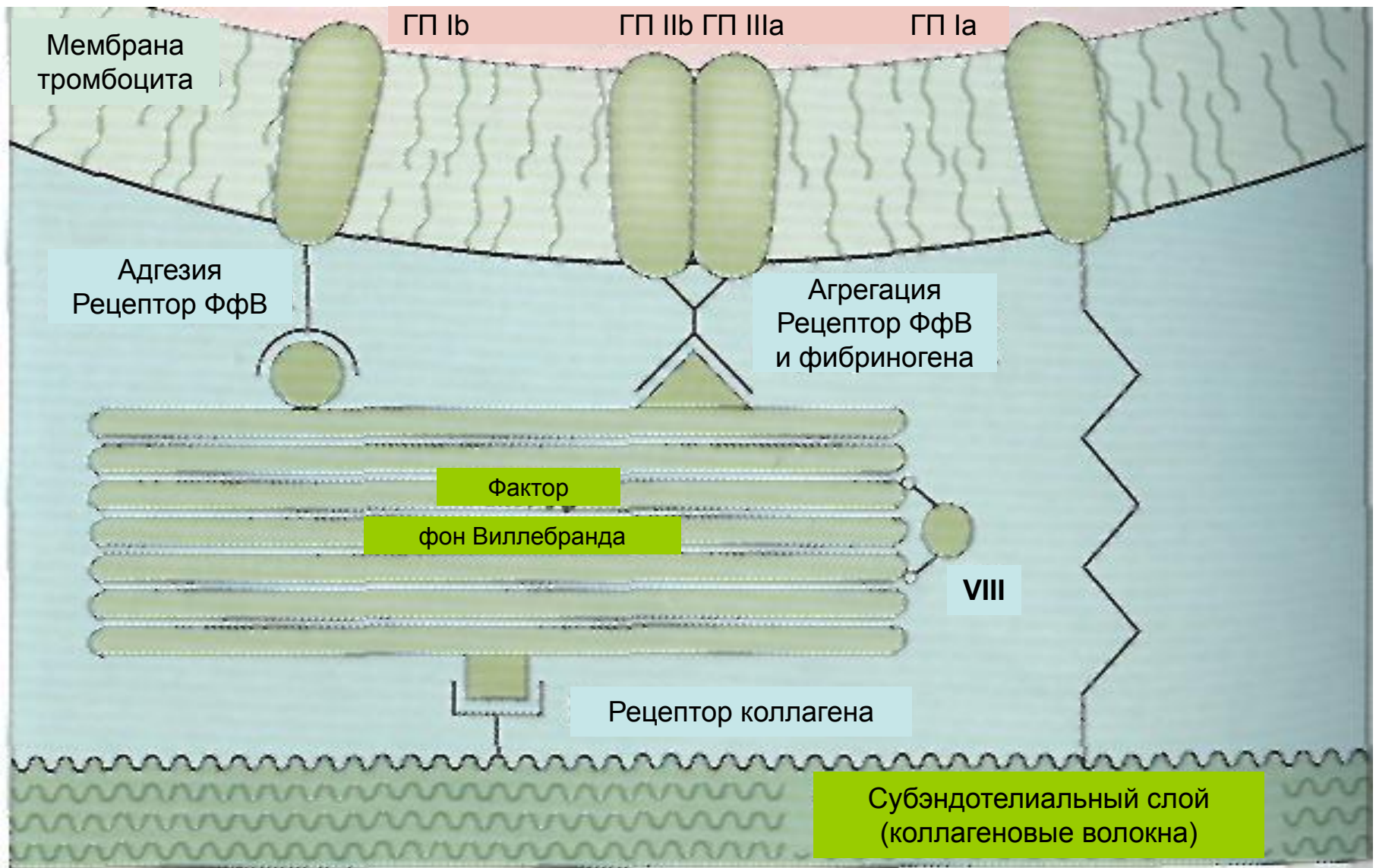
Тромбоцит. **Плотные гранулы** содержат адениновые нуклеотиды, ионы кальция и серотонин. Содержимое **специфических α-гранул** – тромбоцитарный фактор роста, фибриноген, фактор свертывания V, фактор фон Виллебранда, фибронектин, β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4 и тромбоспондин. **Лизосомы** содержат кислые гидролазы. На клеточной мембране находятся рецепторы факторов свертывания и проагрегантов.

ОСНОВНЫЕ ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ГЕМОСТАЗЕ

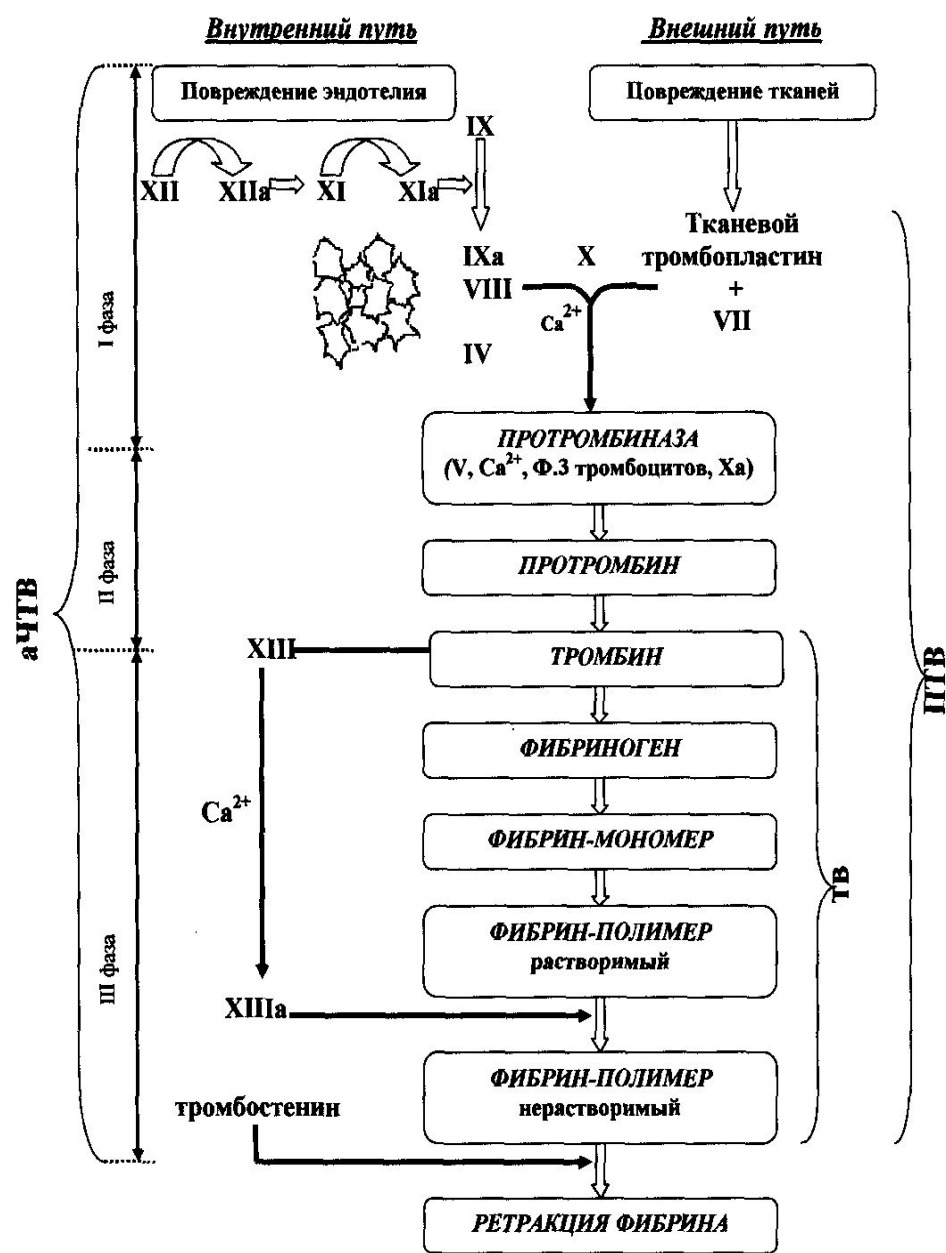
Факторы	Синонимы
1	Фактор V
2	Тромбопластическая субстанция, ускоряет образование фибрина
3	Фосфолиппротеид («Тромбопластин»)
4	Антигепариновый фактор (он же – ингибитор коллагеназ, хемокин нейтрофилов)
5	Фибриноген, имеет значение для агрегации тромбоцитов
6	Антифибринолитический фактор, ингибитор плазмина
7	Тромбопластин – способствует ретракции кровяного сгустка



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ КРОВИ



Адгезия тромбоцитов к эндотелию. Процесс опосредуется фактом фон Виллебранда, который служит переносчиком фактора свертывания VIII. На мембране тромбоцита имеются два участка связывания фактора фон Виллебранда: гликопротеид Ib и гликопротеид IIb/IIIa. ГП — гликопротеид; ФфВ — фактор фон Виллебранда.



Фазы свёртывания крови и коагуляционные тесты, отражающие их состояние.

- ПТВ - протромбиновое время, ТВ - тромбиновое время,
- аЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

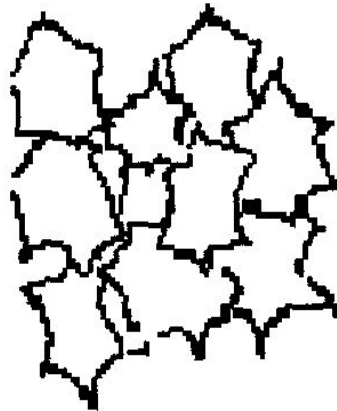
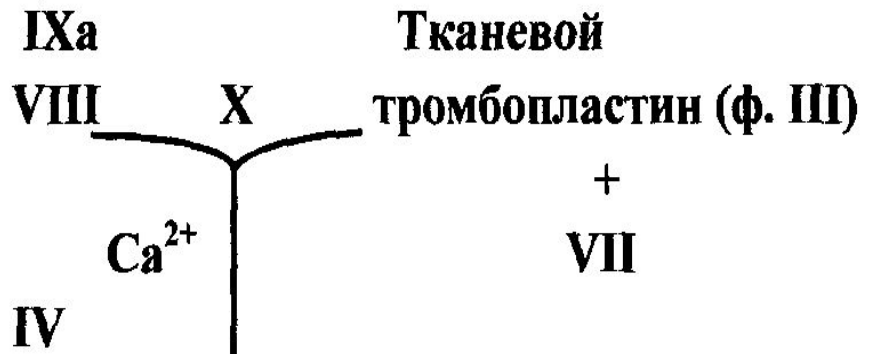
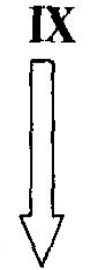
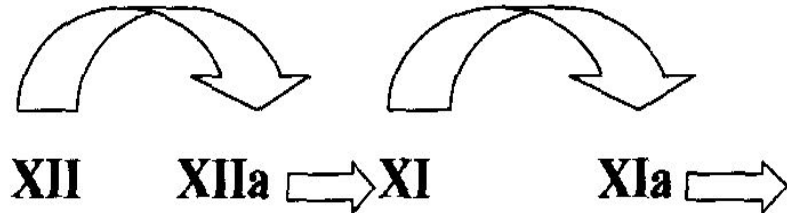
І ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Внутренний путь

Внешний путь

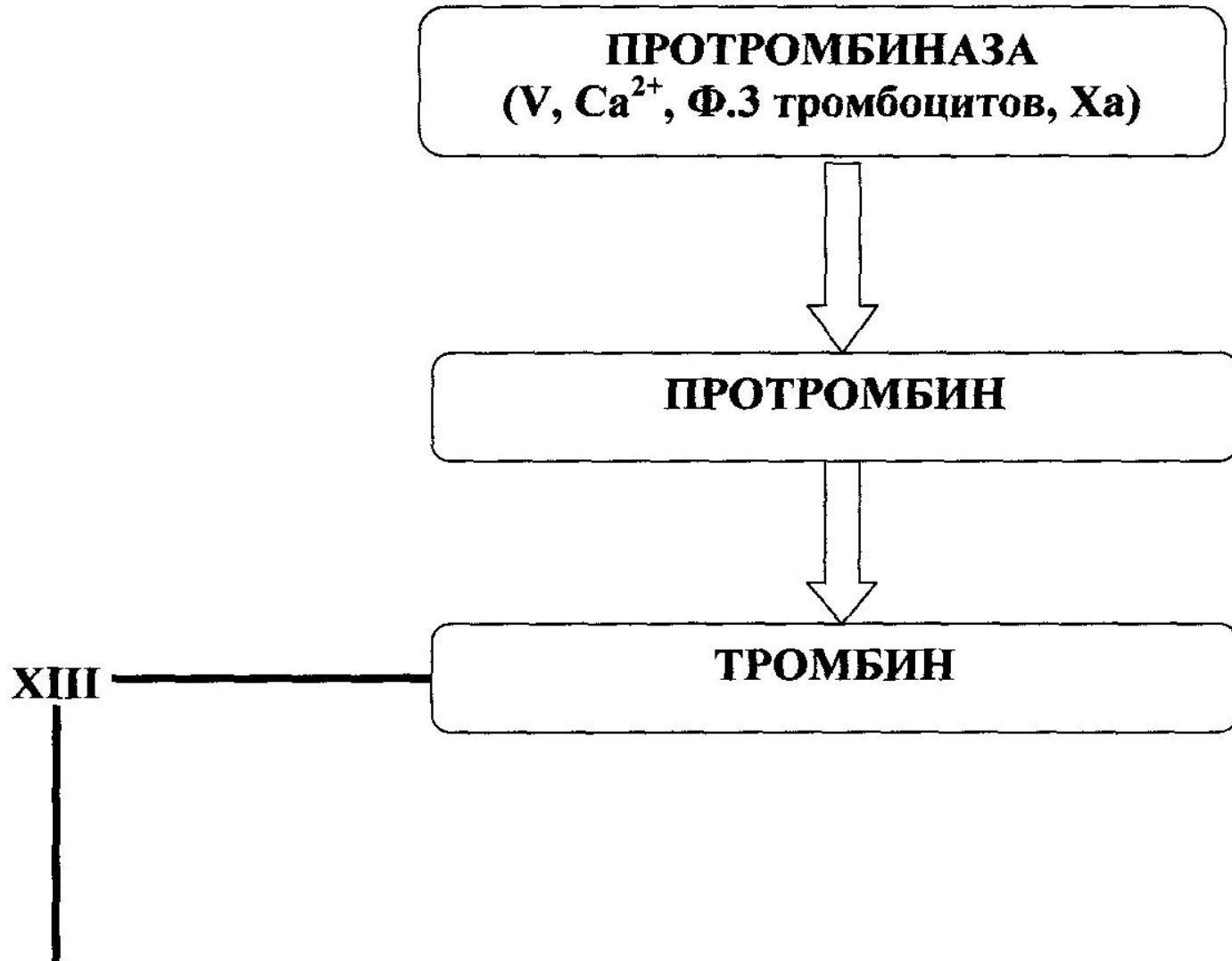
Повреждение эндотелия

Повреждение тканей



ПРОТРОМБИНАЗА
(V, Ca²⁺, Ф.3 тромбоцитов, Xa)

II ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



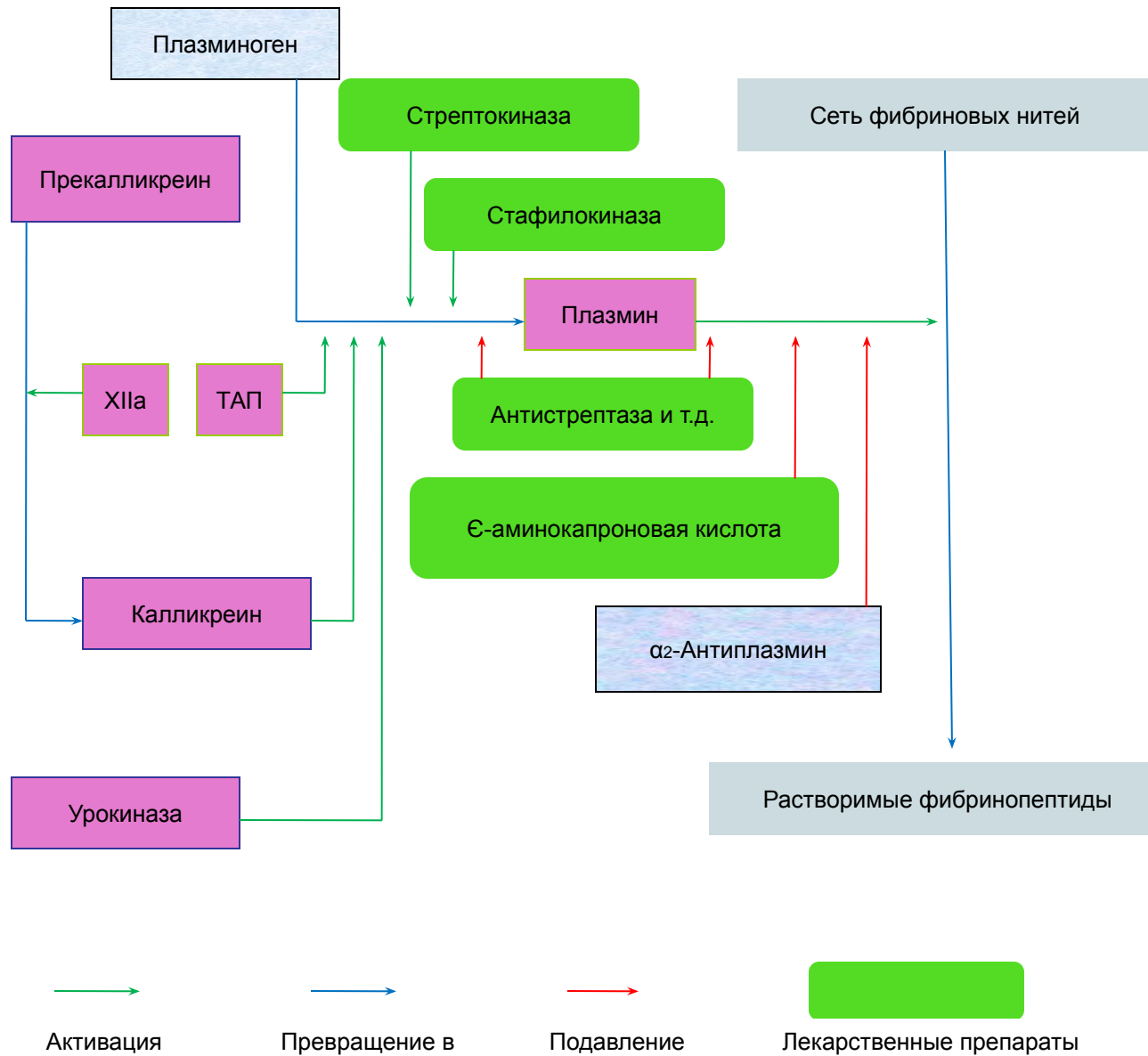
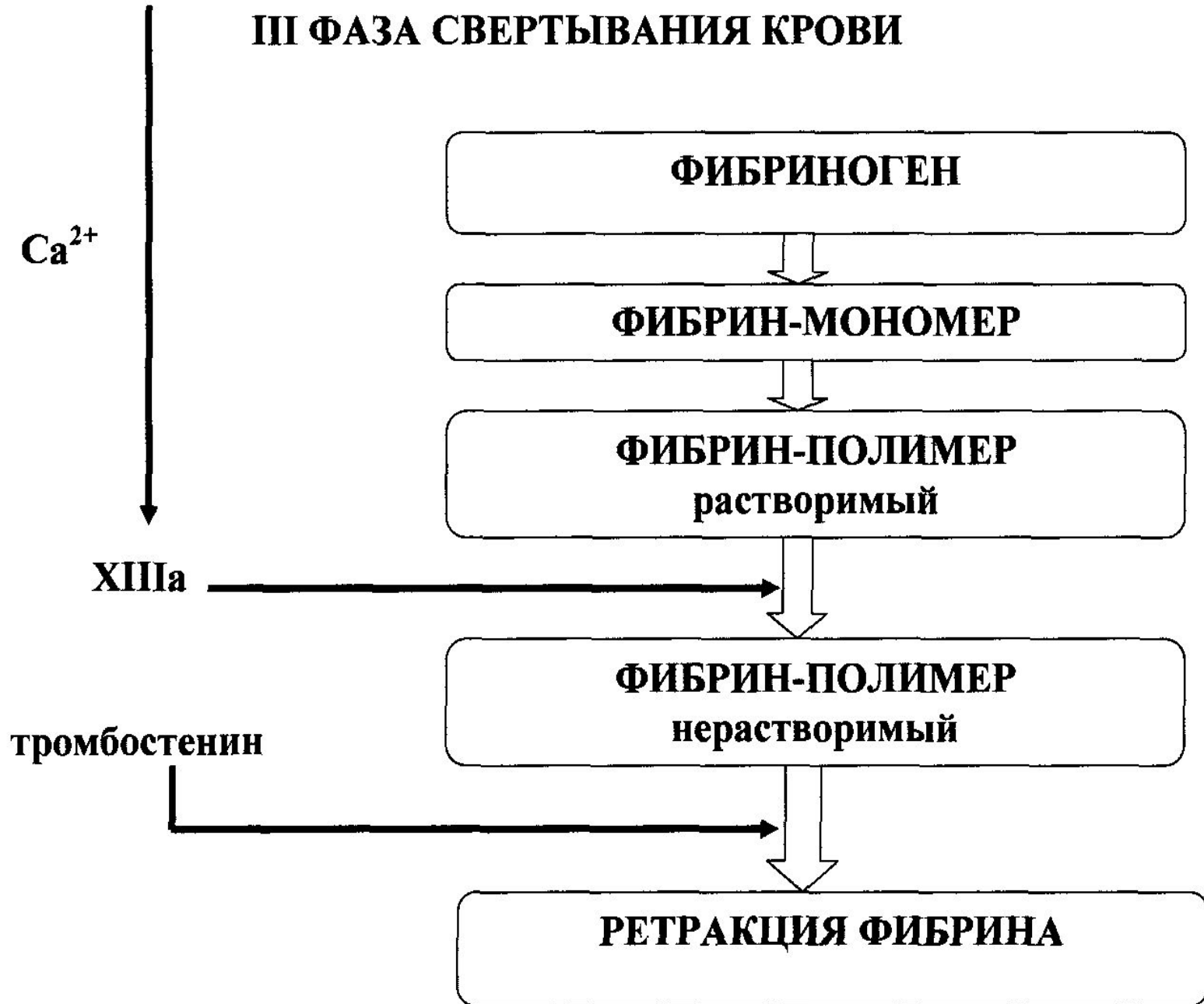


Рисунок 12. Фибринолитическая система плазмы. ТАП – тканевой активатор плазминогена

III ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



Гомеостаз гемостаза

p

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ

Она представлена естественными антикоагулянтами.

1. Первичные – постоянно синтезируются интактным эндотелием и выделяются в кровь. Взаимодействуют только с активными факторами коагуляции, нейтрализуя их. К ним относят:

- антитромбин III, инактивирует ф.ф. IIa, IXa, XIIa, Xa, XIIIa («а» – активированный фактор). Значительно, в 2000-3000 раз его активность возрастает в комплексе с гепарином;
- гепарин – блокирует активность тромбина и образование тромбокиназы (образует устойчивые комплексы с коагулянтами крови). На долю комплекса гепарина + антитромбина (АТ-III) приходится около 80% всей противосвертывающей системы крови;

- $\alpha 1$ –макроглобулин – инактивирует тромбин, ф. XIa;
- $\alpha 2$ –макроглобулин – инактивирует каллекреин;
- белок C, S. Активность протеина C значительно увеличивается в комплексе с тромбомодулином – он ингибирует факторы ф. Va и VIIIa.

2. **Вторичные** – образуются в процессе свертывания и фибринолиза и тормозят тромбообразование по механизму обратной отрицательной связи. Среди них выделяют:

- антитромбин I (фибрин-мономер) – инактивирует тромбин, Ха;
- антитромбин IV – продукт расщепления протромбина тромбином, нарушает активацию протромбина тромбокиназой;
- антитромбин VI – продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) – угнетают агрегацию тромбоцитов, снижают активность тромбина, ф. X.

Повреждение
сосуда



Рисунок 2. Повреждение сосудистой стенки

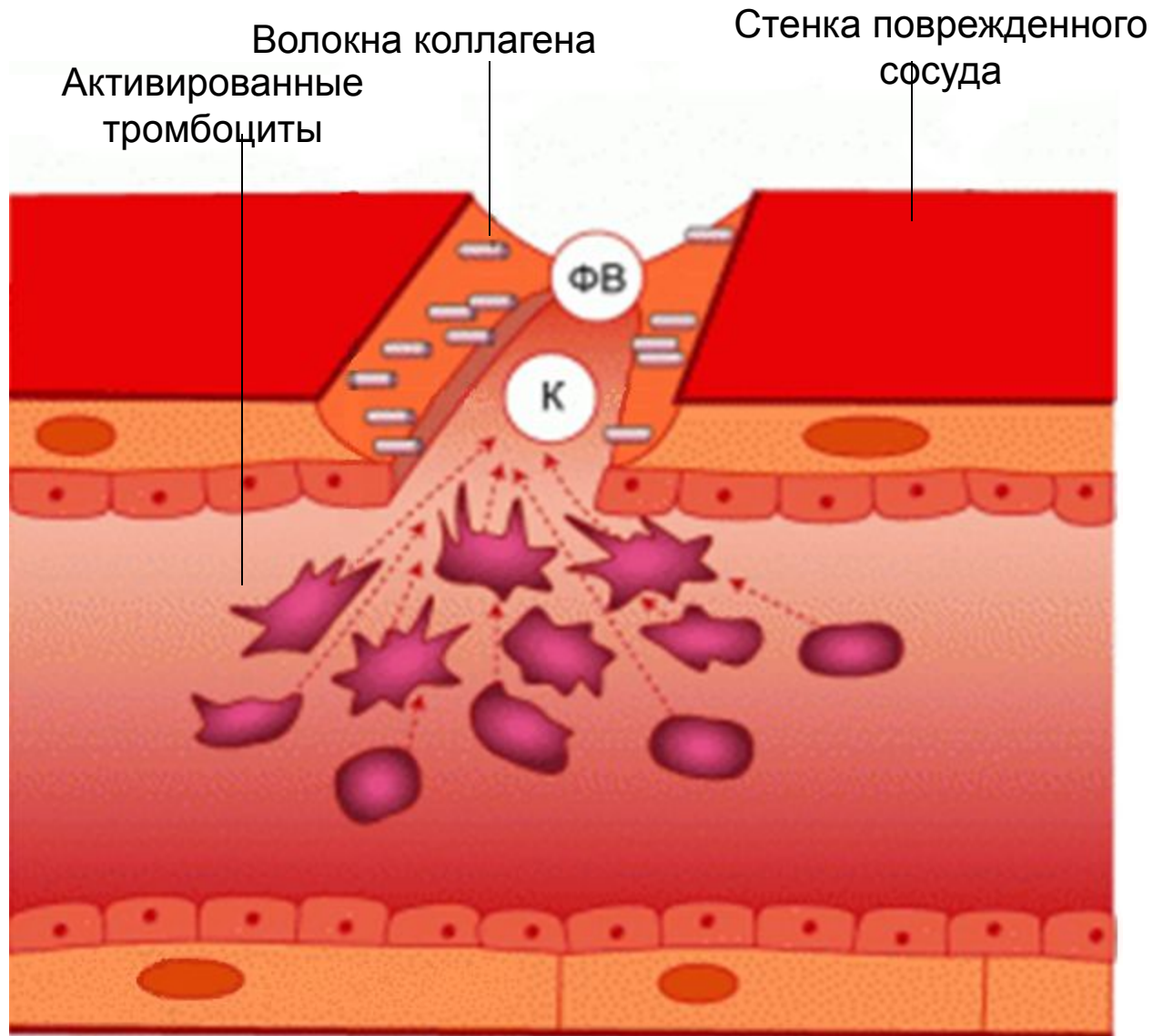


Рисунок 3. Активация тромбоцитов под действием коллагена (К) обнажившихся субэндотелиальных тканевых структур и фактора Виллебранда (ФВ)

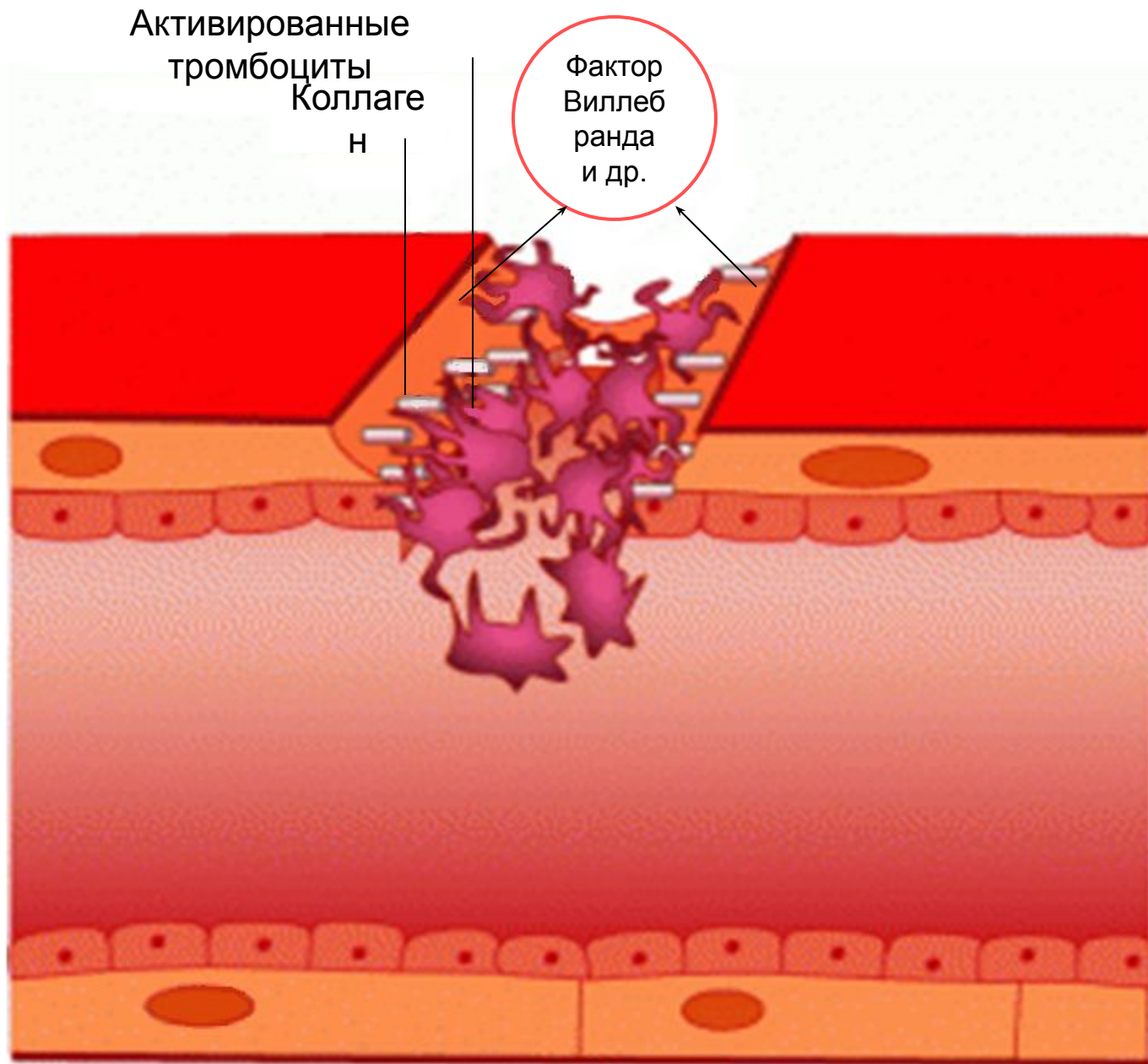


Рисунок 4. Адгезия (прилипание) тромбоцитов к субэндотелию повреждённого сосуда

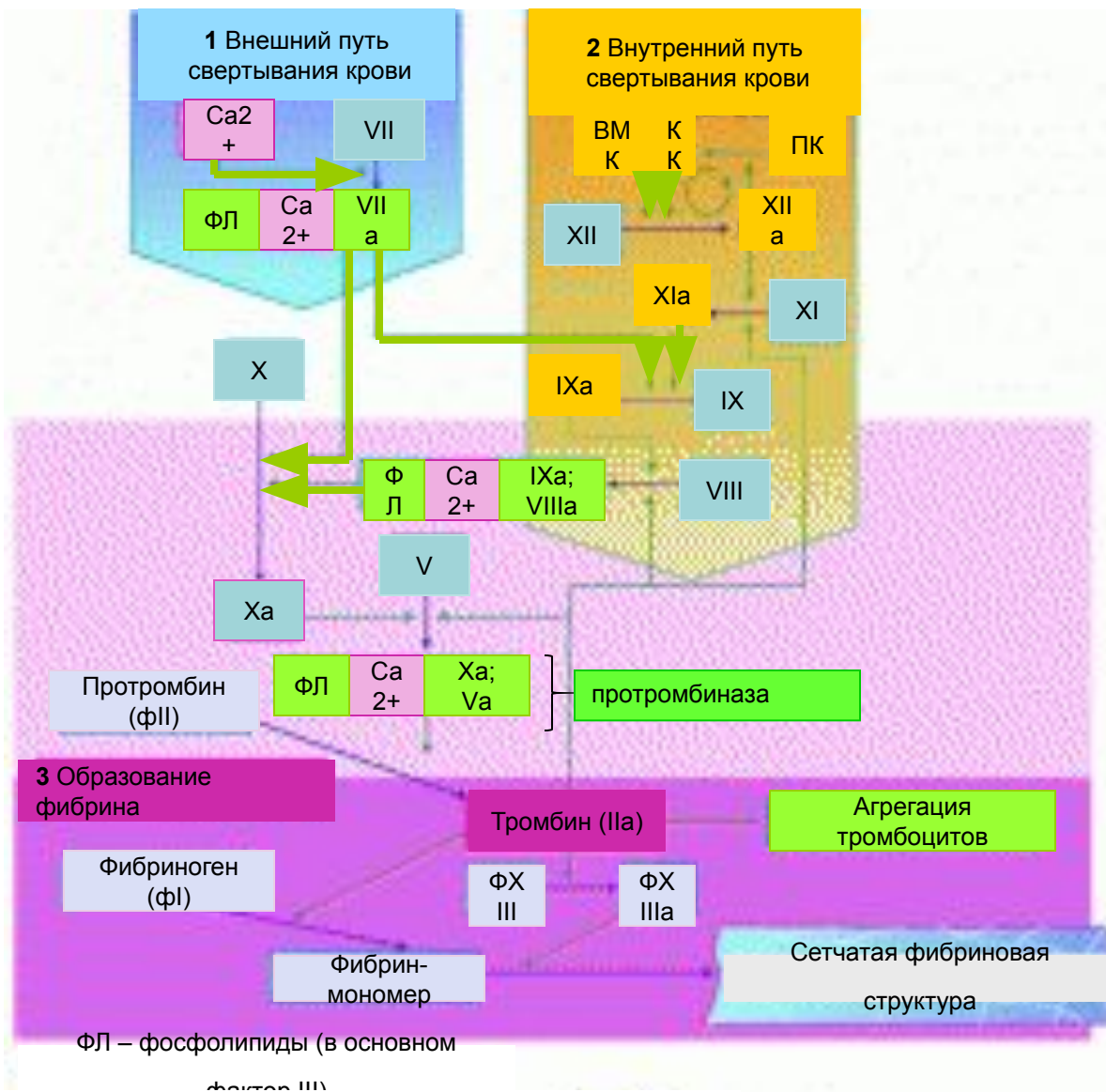


Рисунок 10. Схема свёртывания крови согласно модели коагуляционного каскада. 1 – внешний путь активации свёртывания крови, 2 – внутренний путь активации свёртывания крови, 3 – образование фибрина (общий путь свёртывания крови). ФЛ – фосфолипиды (в основном тромбоцитарный фактор III); ВМК – высокомолекулярный кининоген; КК – калликреин; ПКК – прекалликреин.