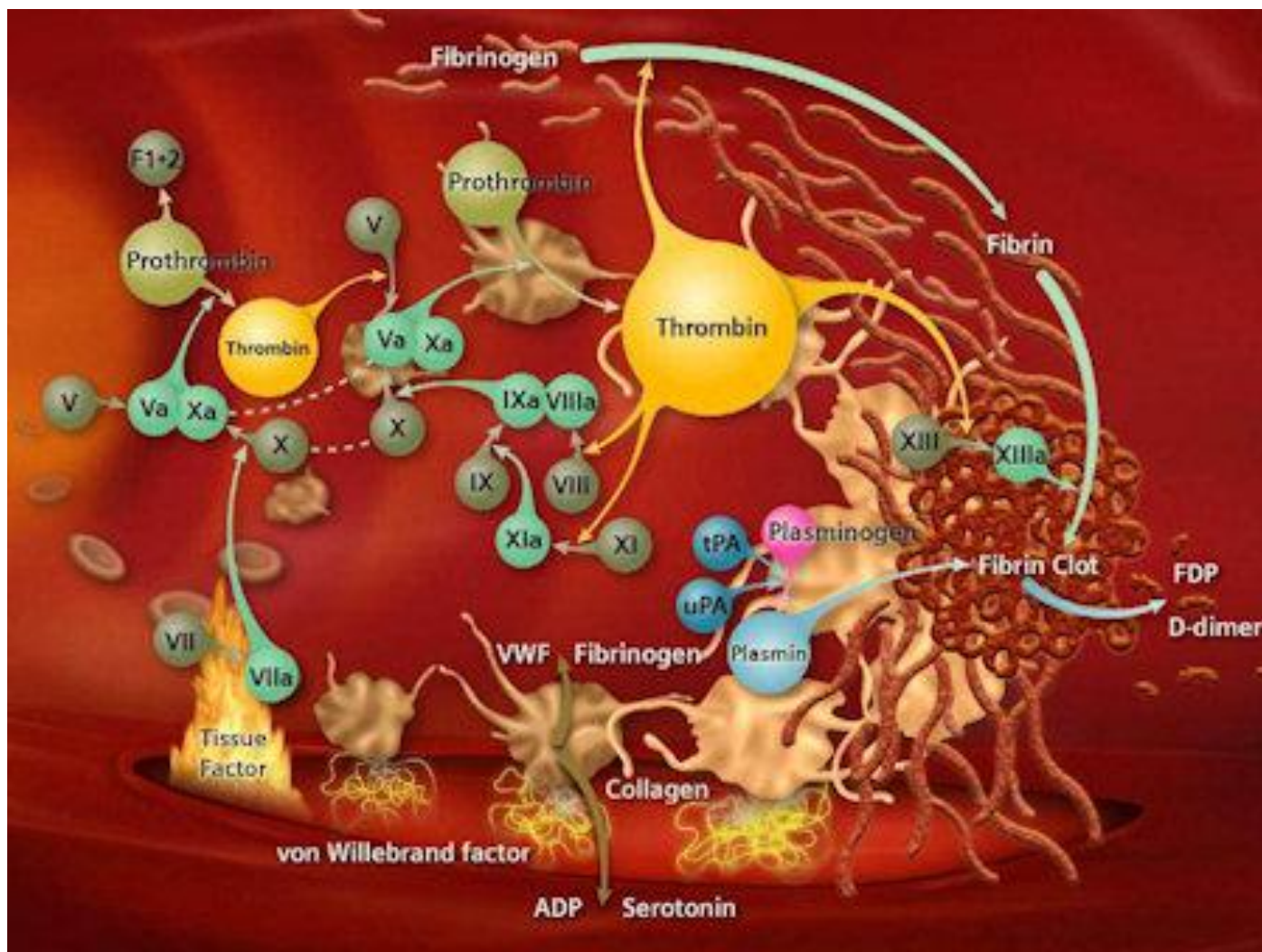


Гемостаз



Система гемостаза - биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, а с другой – предупреждение и купирование кровотечений.

Компоненты системы гемостаза:

сосудисто-тромбоцитарное звено

система свертывания крови (коагуляция)

физиологические антикоагулянты

фибринолитическая система (тромболизис)

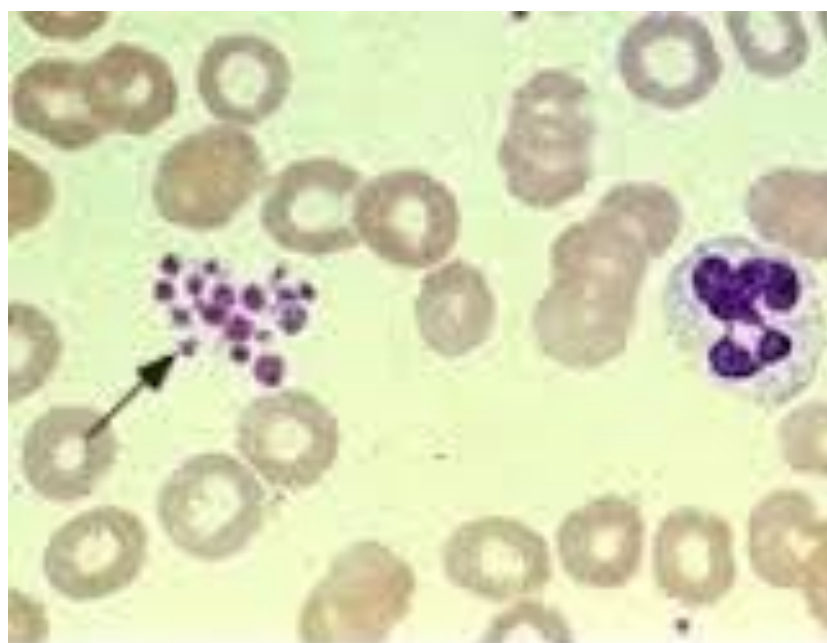
1.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

В сосудисто-тромбоцитарном механизме свертывания крови участвуют сосуды, ткань, окружающая сосуды и форменные элементы крови (главная роль принадлежит тромбоцитам).

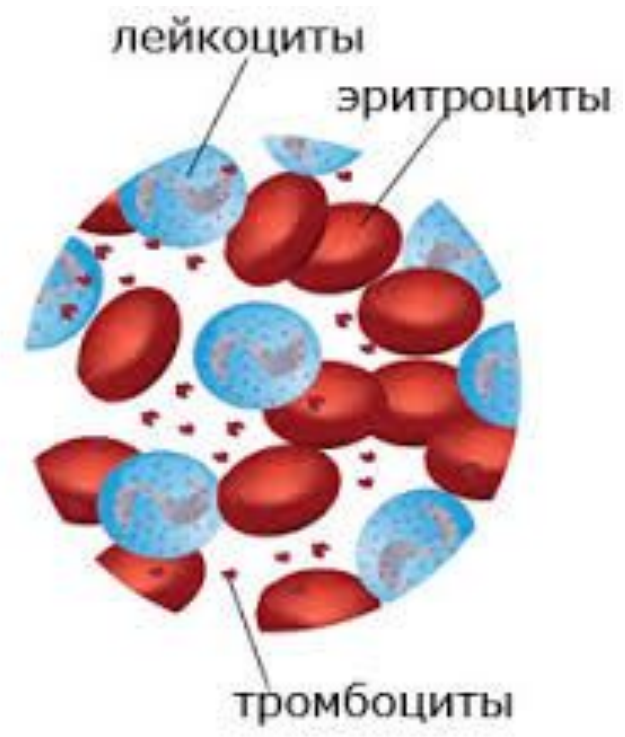
Тромбоциты образуются в костном мозге из мегакариоцитов. Продолжительность их жизни около 9 суток. При недостаточном количестве тромбоцитов или их функциональной неполноценности развивается микроциркуляторный тип кровоточивости.

К важнейшим функциям тромбоцитов относят **адгезивно-агрегационную и ангиотрофическую.**





скопление тромбоцитов



В условиях нормы эндотелий эффективно предупреждает процессы адгезии, агрегации тромбоцитов, а также реакций коагуляции. Способность эндотелия сохранять кровь в жидком состоянии обеспечивается синтезом ингибитора агрегации тромбоцитов **простациклина** и отрицательным зарядом эндотелиальных клеток.

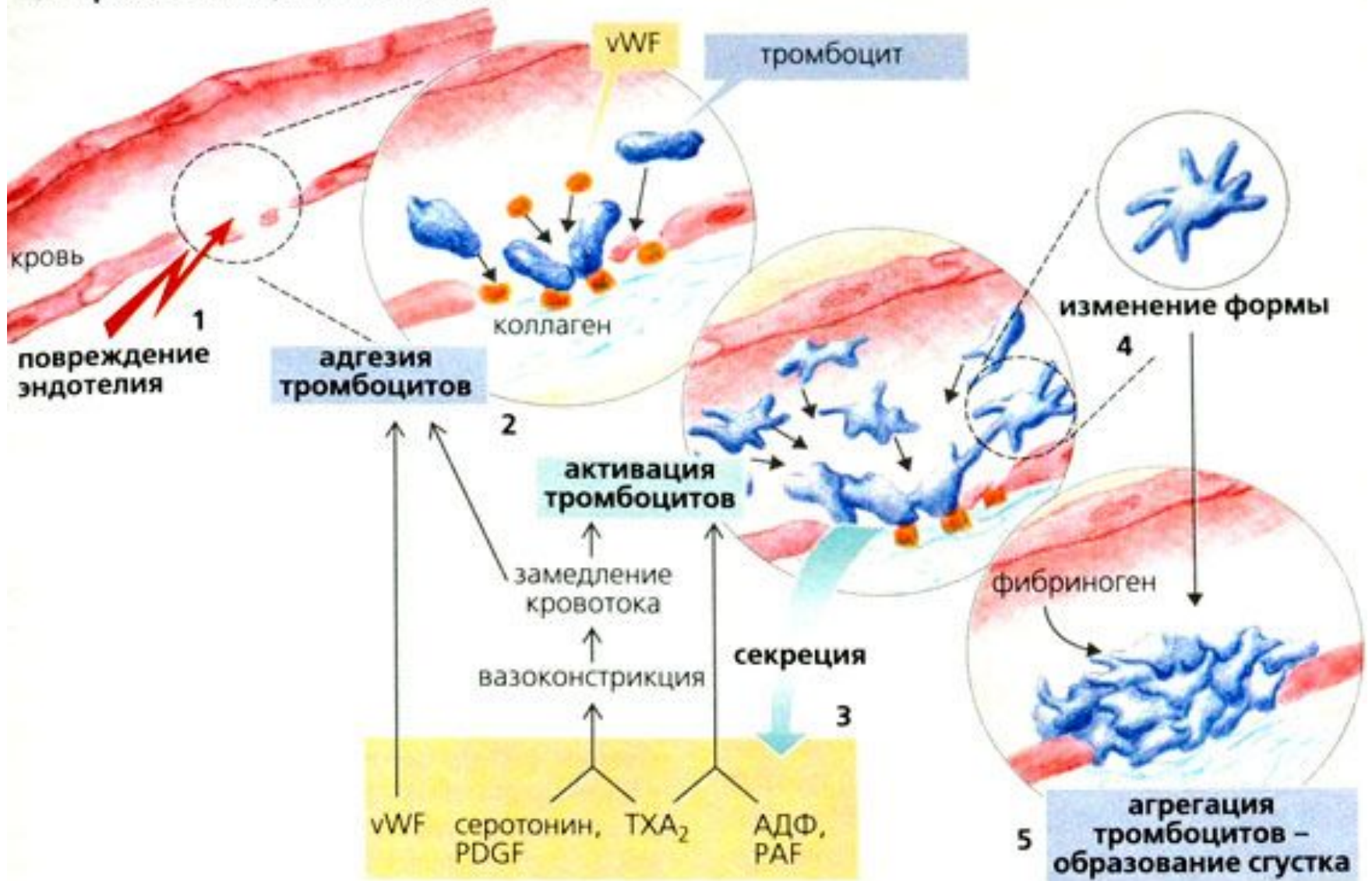
Кроме того, эндотелиальный белок **тромбомодулин** препятствует уже начавшейся коагуляции. Основной функцией тромбомодулина является инактивация тромбина и превращение (модификация) его в мощный активатор антикоагулянтной системы - протеин С. За счет этого происходит значимое снижение скорости коагуляционных реакций.

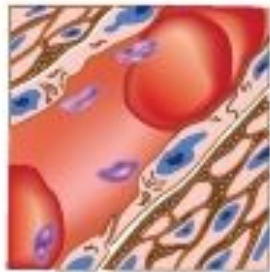
Эндотелий участвует в фибринолизе за счёт синтеза и выделения в кровотоки тканевого плазминогенового активатора, который активирует плазминовую систему.

При повреждении мелкие сосуды спазмируются. Этот спазм обусловлен сокращением гладкомышечных клеток, **он возникает рефлекторно и продлевается серотонином, тромбоксаном A₂, катехоламинами и другими вазоконстрикторами, которые появляются из эндотелиальных клеток и тромбоцитов.**

Повреждение сосудов сопровождается быстрой активацией тромбоцитов. Эта активация обусловлена появлением высоких концентраций АДФ (из поврежденных эритроцитов и сосудов), а также появлением коллагеновых и фибриллярных структур из субэндотелия. **Контакт крови с коллагеном немедленно ведёт к адгезии тромбоцитов, реализуемой с участием рецепторов GP-Ia, GP-Ib и фактора Виллебранда.**

А. Тромбоцитарный гемостаз



A

Фаза покоя

Б

Повреждение

Реакция наслаения

Обнажение коллагена

← Фактор фон Виллебранда (vWF) (из эндотелия)
 ← Фибронектин (из эндотелия)

Аджезия за счет GPIb

В

Активация

Агрегация → Изменение формы → Секреция

Тромбин

Рецептор

Ca²⁺IP₃Фосфолипаза A₂

Фибриллярный актин

Фосфолипаза C

Вазоконстрикция

Поддержание агрегации

Факторы роста

Активация тромбоцитов

Тромбоксан A₂ → Вазоконстрикция

Фактор активации тромбоцитов → Фагоциты

Г Образование тромба

Тромбоцитарная пробка

← Тромбоспондин

Связывание на фибриногене

vWF

(из тромбоцитов)

← Экспозиция GPIIb/IIIa

Активированные тромбоциты

Под влиянием АДФ, тромбоксана А₂ и катехоламинов тромбоциты склеиваются между собой, образуя агрегаты, которые являются основой **тромбоцитарной пробки**. Усилению агрегации способствует **тромбин**, всегда появляющийся в результате свертывания крови в месте повреждения.

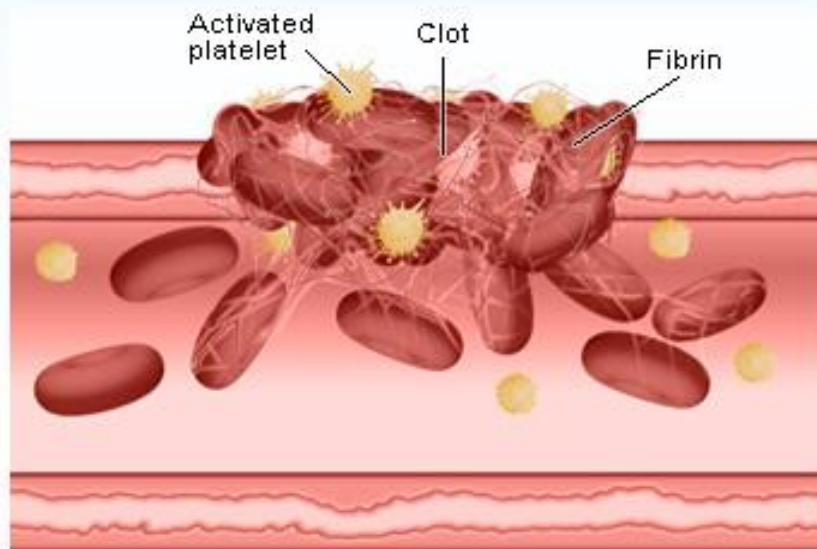
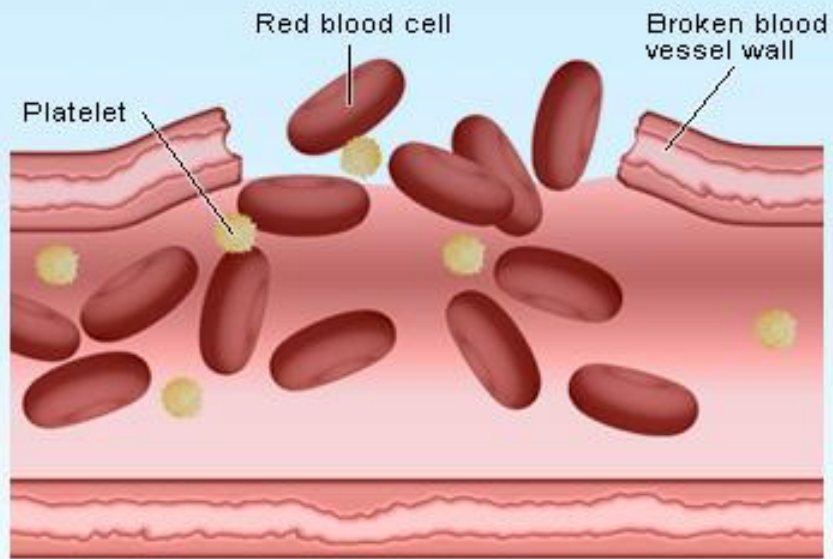
Агглютинация и агрегация сопровождается **изменением формы тромбоцитов и появлению рецепторов на мембране тромбоцитов к фибриногену (GP1Ib-IIIa)**, благодаря чему, в присутствии ионов Са⁺⁺, последний **связывает между собой активированные тромбоциты**. Такая связь между активированными тромбоцитами не прочна. Именно поэтому такую агрегацию называют **обратимой**.

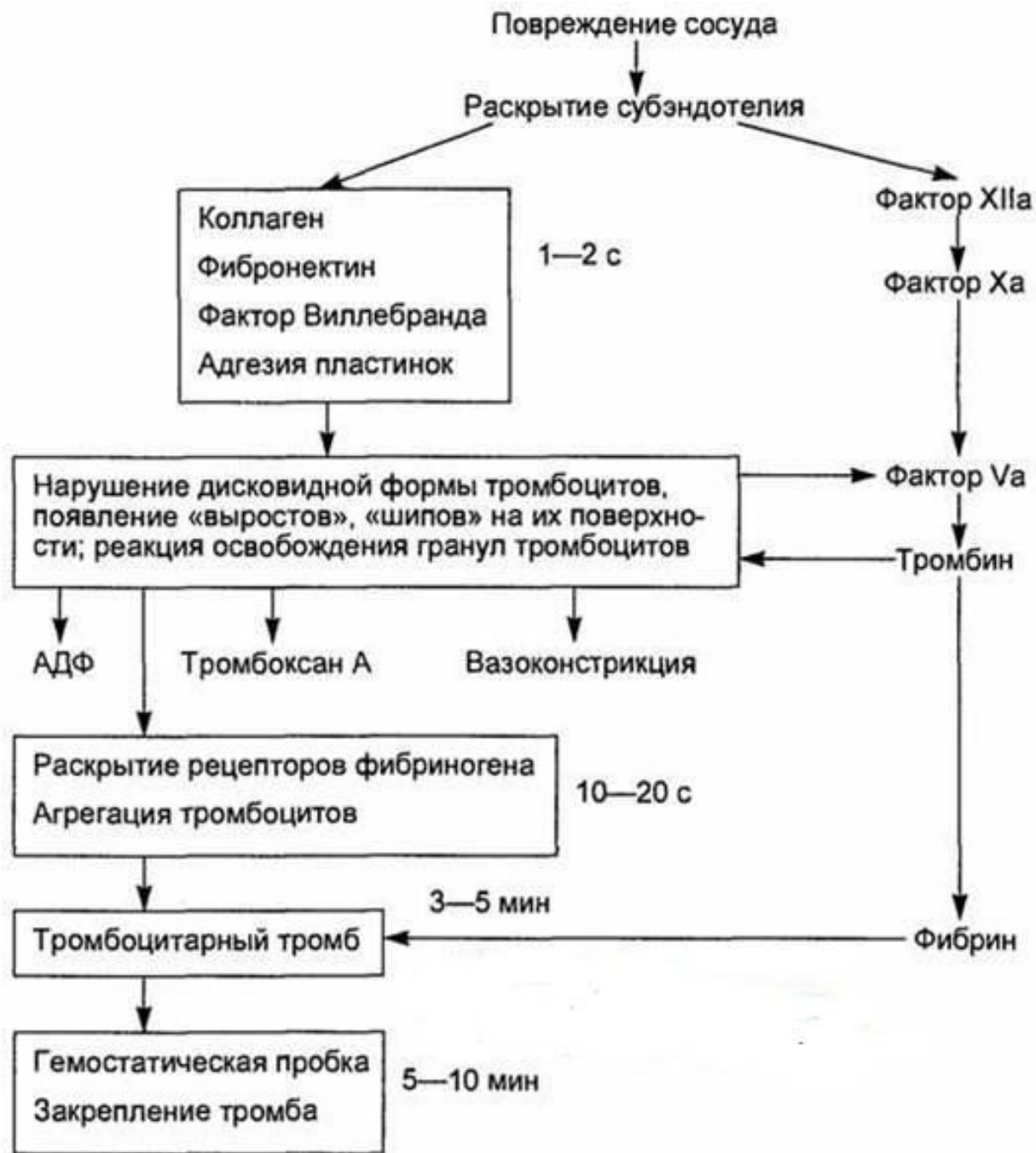
Образование прочной тромбоцитарной пробки следует после вторичной агрегации, которая сопровождается секрецией из тромбоцитов $\text{P}_\text{G}2$, $\text{P}_\text{H}2$, тромбоксана A_2 , ионов Ca^{++} , фактор активации тромбоцитов (ФАТ), адреналина, норадреналина, фибриногена и многих других.

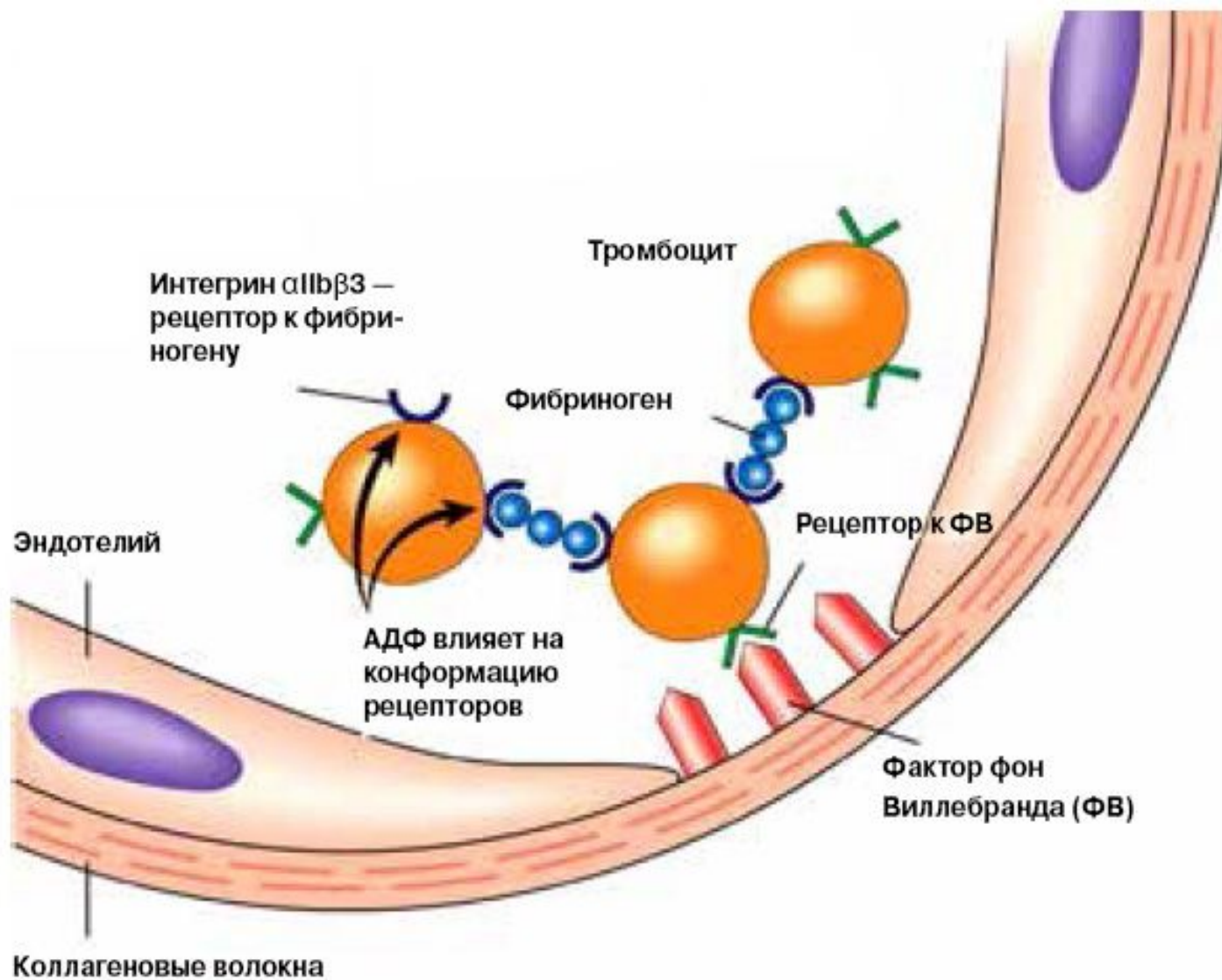
Секреция этих веществ обусловлена активацией актомиозиновой системы тромбоцитов, что обуславливает выделение вышеперечисленных субстанций из тромбоцитов за счёт повышения давления внутри тромбоцита. Кроме того, активация актомиозиновой системы ведет к ретракции (сокращению и уплотнению) тромбоцитарной пробки.

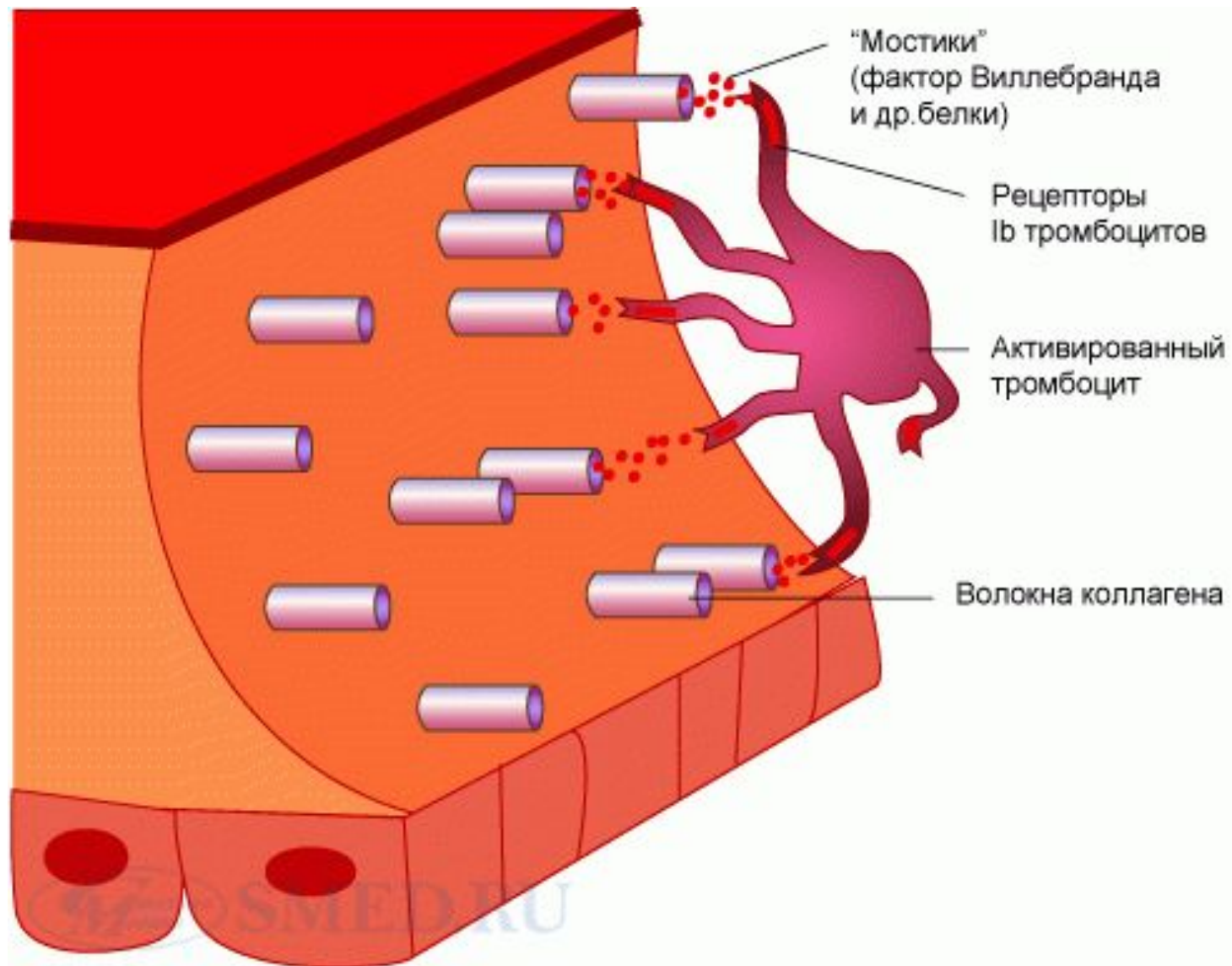
В норме кровотечение из мелких сосудов прекращается не более чем через 5 минут.

Blood Clot









**Активированные
тромбоциты**

Коллаген

**Фактор
Виллебранда**



Адгезия тромбоцитов

1.2. Коагуляционный гемостаз

При повреждении крупных кровеносных сосудов тромбоцитарная пробка не способна остановить кровотечение. **Только коагуляционный гемостаз способен остановить кровотечение из крупного сосуда.**

В коагуляционных реакциях принимают участие специальные белки, фосфолипиды (из тромбоцитарной мембраны), ионы кальция.

Большинство белков, участвующих в коагуляции, являются проферментами (обозначаются римскими цифрами). Их активация осуществляется за счет протеолиза (они обозначаются римскими цифрами с добавлением буквы а, например, IIa, Xa, Va и др.).

1.2.1. Международная номенклатура факторов 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

- **синтезируется в печени**

Витамин"К"-зависимые факторы: II, VII, IX, X

Чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII

Факторы контакта: XII, XI, VM-кининоген, прекалликреин

Факторы-сериновые протеазы: XII, XI, X, IX, VII, II, Плазмин

Дополнительные факторы:

Фактор Виллебранда

Фактор Флетчера

Фактор Фитцджеральда

Процесс свертывания крови - это целая цепь последовательных ферментативных реакций, в которой проферменты, активируясь, способны активировать другие факторы свертывания крови. Удобно рассматривать схему коагуляции в виде каскада ферментативных реакций, условно разделенного на внутренний и внешний механизмы. Конечным продуктом коагуляционных реакций и по внешнему и по внутреннему механизму является фибрин.

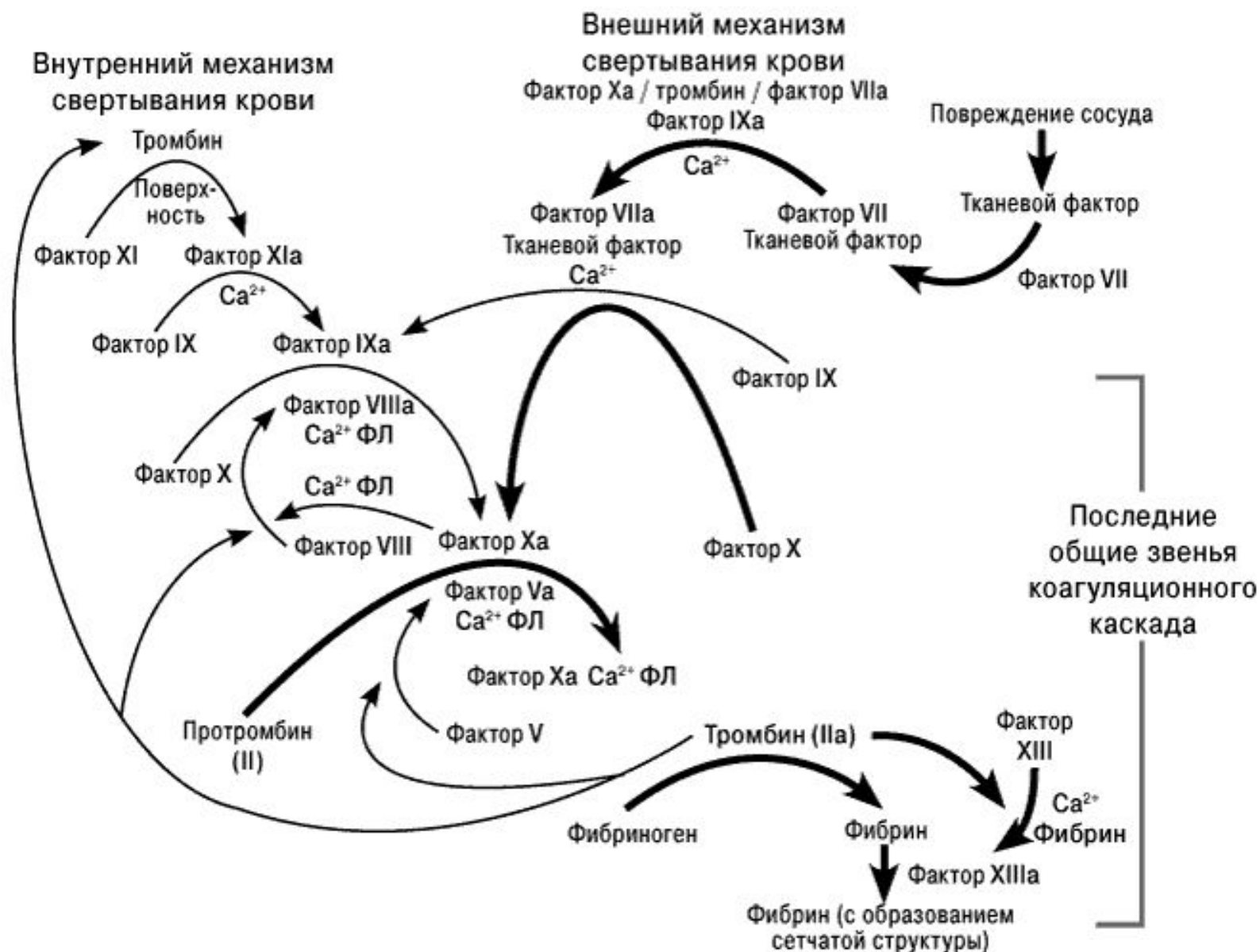
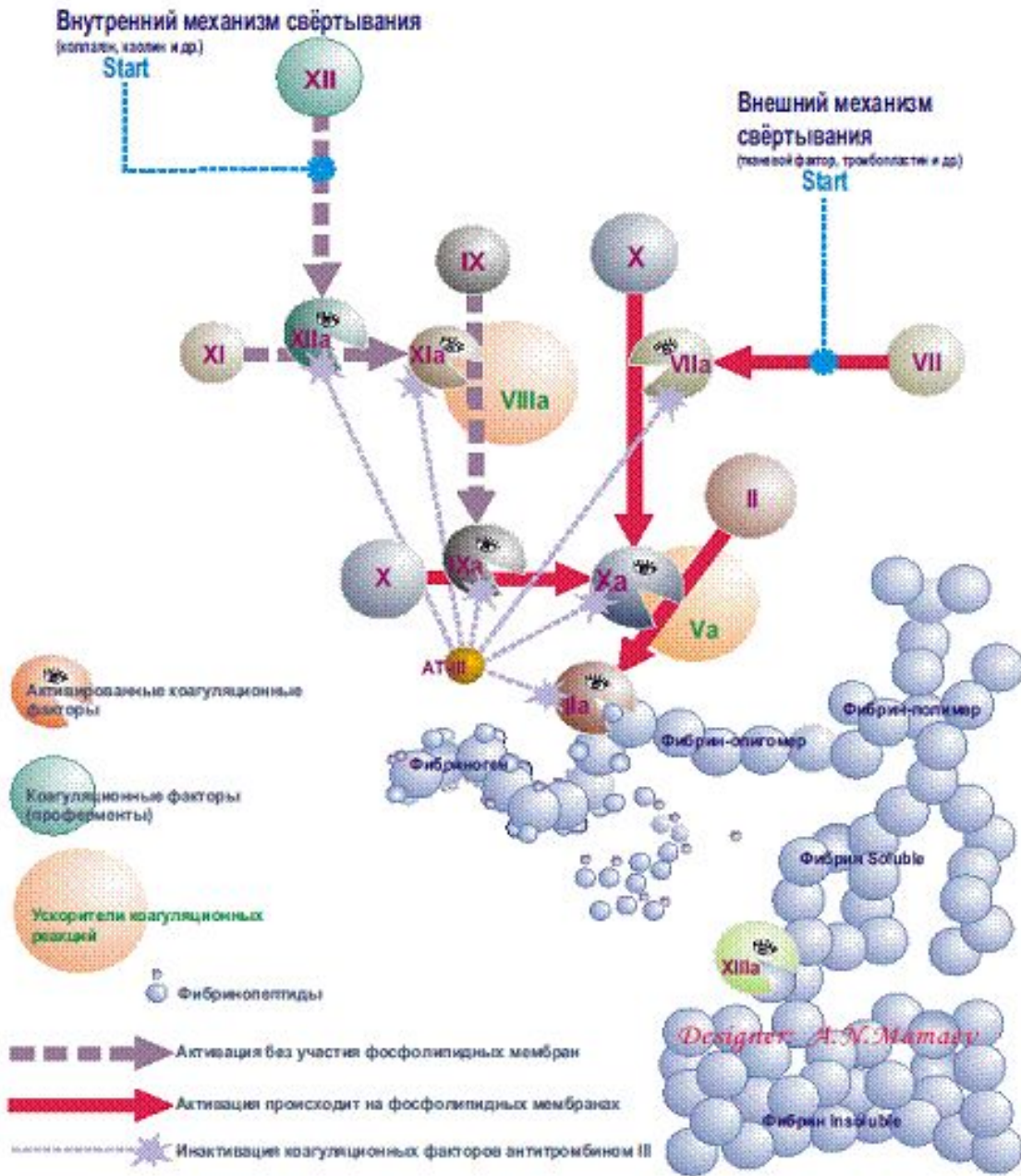


Рис. 1. Коагуляционный каскад. а — активированный фактор, Са — кальций, ФЛ — фосфолипид.



Внешний механизм коагуляции

Внешний механизм свертывания предполагает обязательное наличие **тканевого фактора (фактора III)**, а старт коагуляции начинается с активации **фактора VII**.

Активированный фактор VII переводит фактор X в Xa и активирует фактор IX (активация фактора IX идет медленно и существенной роли в коагуляции не играет). **Затем фактор Xa переводит протромбин (II) в тромбин**. Эту реакцию значительно ускоряют коагуляционный фактор Va и фосфолипиды. Образование фибрина инициализируется по внешнему пути очень быстро (в течение секунд), что ведет к появлению первых порций тромбина, активирующих другие коагуляционные факторы (VIII, V, XIII и др.).

Внутренний механизм коагуляции

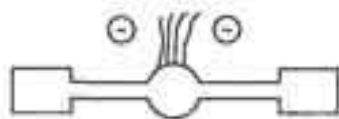
Старт коагуляции по внутреннему механизму начинается с активации **фактора Хагемана (XII)** и происходит на фосфолипидных мембранах тромбоцитов.

Фактор Хагемана активируется коллагеном из эндотелия, адреналином и др., а затем уже активированная молекула фактора Хагемана преобразует фактор XI в XIa. В этой реакции принимает участие калликреин, который также активируется фактором XIa. В свою очередь, фактор XIa активирует фактор IX. Фактор IXa на фосфолипидных мембранах с участием фактора VIIIa и ионов Ca^{++} путем протеолиза превращает фактор X в его активированную форму. Далее фактор Xa переводит протромбин в тромбин. Эту реакцию значительно ускоряют коагуляционный фактор Va и фосфолипиды.

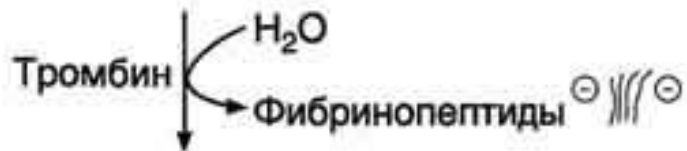
Конечный этап коагуляции

Переход фибриногена в фибрин происходит следующим образом: от фибриногена тромбин отщепляет 2 фибринопептида А и 2 фибринопептида В. Так **образуются фибрин-мономеры**. Затем формируются димеры, тримеры и олигомеры фибрина. После этого образуются фибриллы растворимого фибрина. Фибрин-стабилизирующий фактор (активированный тромбином) в присутствии Ca^{++} превращает нестабильный, растворимый фибрин в стабильный нерастворимый фибрин. **В результате этого сгусток фибрина становится резистентным к фибринолитическим агентам и с трудом разрушается другими протеолитическими веществами.**

Образовавшийся сгусток фибрина уплотняется за счет тромбоцитов, в большом количестве попадающих в структуру сгустка. Наступает ретракция сгустка фибрина. Сгусток, состоящий из тромбоцитов, эритроцитов и большого числа волокон фибрина, способен остановить кровотечение из

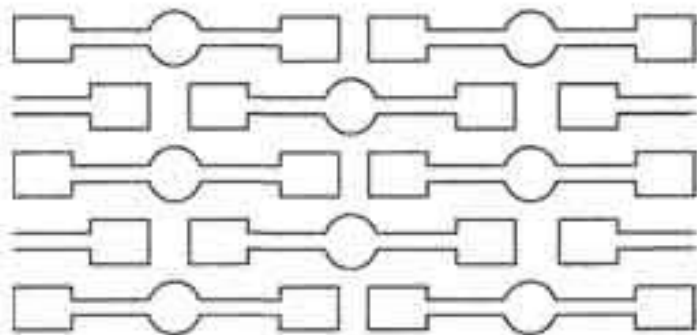


Фибриноген



Фибрин-мономер

Агрегация



Гель фибрина

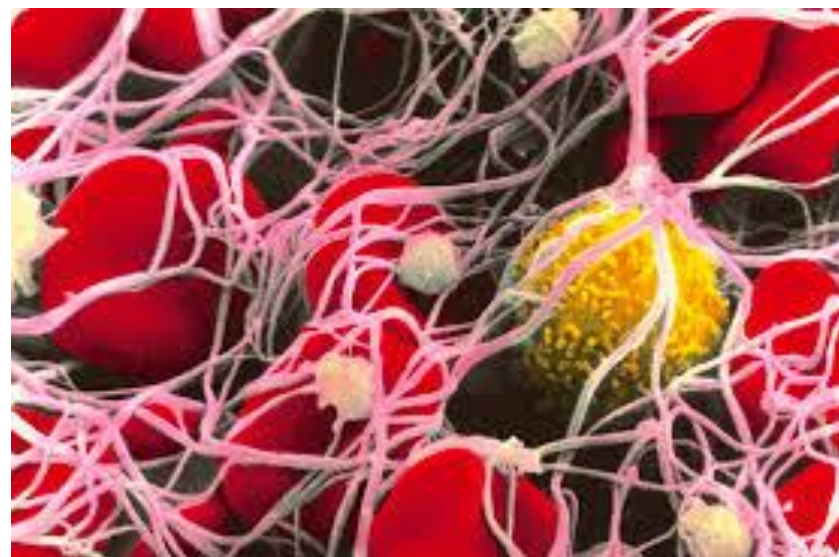
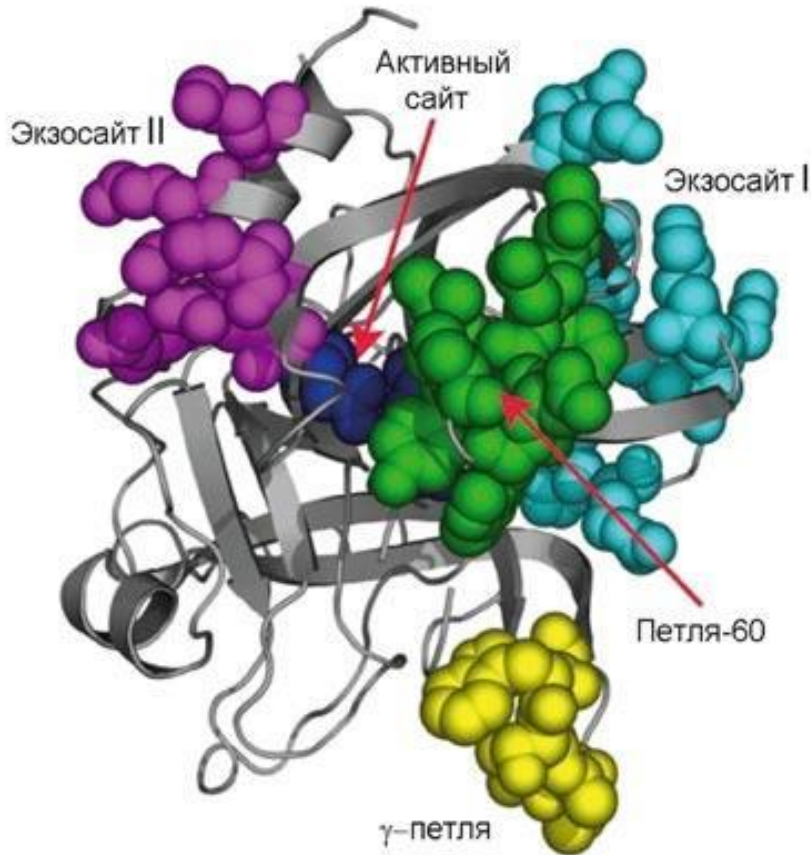
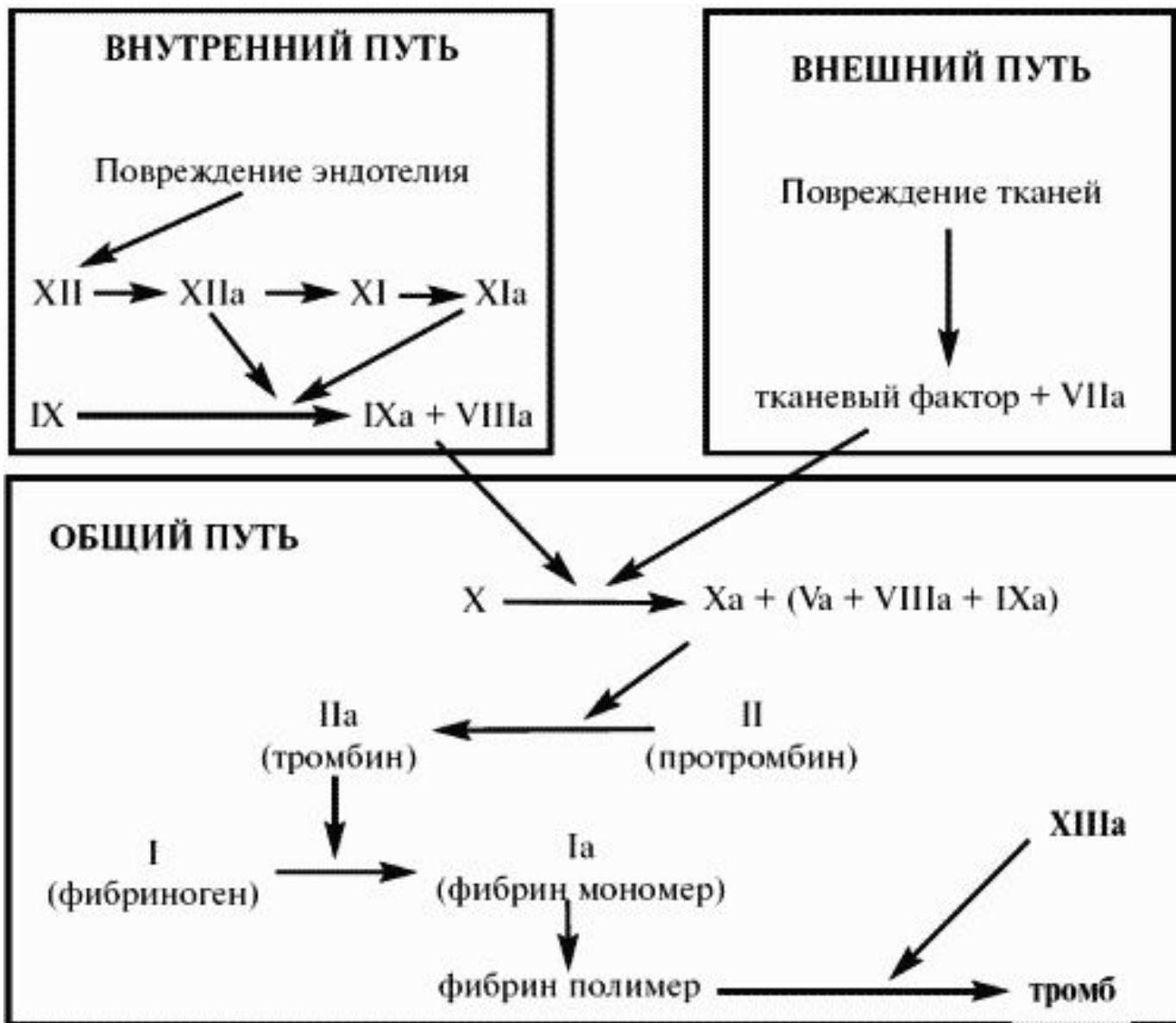


Рисунок 3. Трехмерная структура молекулы тромбина. На схеме показаны активный сайт и части молекулы, ответственные за связывание тромбина с субстратами и кофакторами. (Активный сайт — часть молекулы, непосредственно распознающее место расщепления и осуществляющее ферментативный катализ.) Выступающие части молекулы (экзосайты) позволяют осуществлять «переключение» молекулы тромбина, делая его мультифункциональным белком, способным работать в разных режимах. Например, связывание тромбомодулина с экзосайтом I физически перекрывает доступ к тромбину прокоагулянтным субстратам (фибриноген, фактор V) и аллостерически стимулирует активность по отношению





1.3. Физиологические антикоагулянты

Физиологические антикоагулянты разделяют на первичные и вторичные. Первичные антикоагулянты всегда присутствуют в крови, а вторичные образуются в результате коагуляционных реакций.

К **первичным антикоагулянтам** относятся:

антитромбин III;

протеин С;

протеин S;

ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI);

кофактор гепарина II.

Одним из основных антикоагулянтов является антитромбин III (АТ).

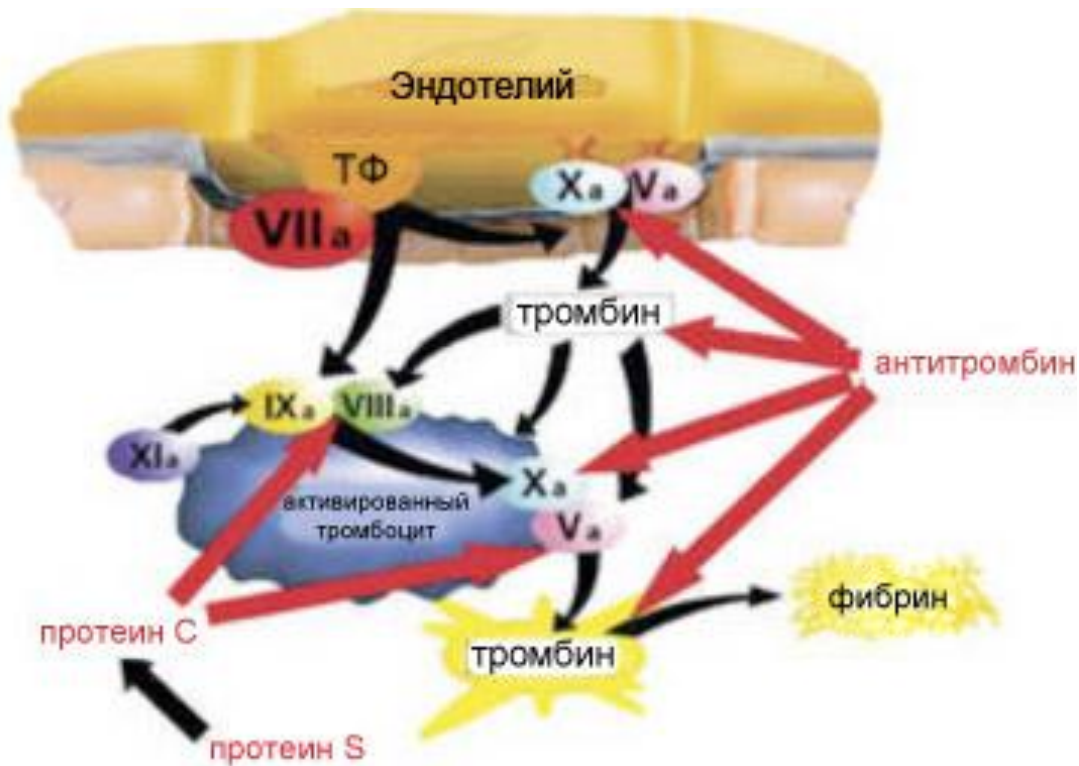
Антитромбин III обладает мощным антикоагулянтным действием только в комплексе с гепарином. Этот комплекс надежно блокирует коагуляционные факторы IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa и калликреин. ***Дефицит АТ – серьезный фактор риска развития венозных тромбозов.***

Другим ингибитором свертывания является кофактор гепарина II. Его действие усиливается во много раз при взаимодействии с гепарином. Однако клиническая значимость его невелика.

К антикоагулянтам относится ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI). Установлено, что он тормозит образование фактора Xa по внешнему механизму коагуляции.

Антикоагулянтная система протеина С включает в себя целую цепь последовательных биохимических реакций. Образующийся в процессе коагуляции тромбин связывается на эндотелии с мембранным гликопротеином – тромбомодулином, и вследствие этого теряет всю свою коагуляционную активность, но сохраняет способность активировать протеин С. После этого активированный протеин С с протеином S в качестве кофактора, на фосфолипидной поверхности расщепляет фактор Va и фактор VIIIa. Этот механизм эффективно предупреждает дальнейшее образование тромбина и трансформирует его в активатор антикоагулянтного механизма.

Вторичными антикоагулянтами являются продукты деградации фибриногена и фибрина. Они тормозят конечный этап коагуляции.



При самостоятельном воздействии инактивация тромбина протекает медленно, по нарастающей. При наличии гепарина процесс инактивации развёртывается очень быстро. Поэтому АТ III называют плазменным кофактором гепарина. Но в случае значительного снижения уровня АТ III гепарин почти не оказывает своего антикоагулянтного действия. АТ III также принимает активное участие в инактивации факторов VIIA, IXA, XA, XIА, XIIA. Механизм инактивации посредством АТ III состоит в образовании комплекса, в котором происходит необратимое соединение молекулы тромбина и молекулы антитромбина III. Снижение уровня антитромбина III свидетельствует о риске

1.4. Система фибринолиза

Фибриновый сгусток, образовавшийся в результате свертывания крови, в дальнейшем подвергается лизису под влиянием ферментов фибринолитической системы крови, происходит восстановление проходимости сосудов. Кроме того, фибринолитическая система контролирует заживление ран и выполняет ряд других важных функций.

Фибринолиз включает 4 компонента:

основной фермент – плазмин;

плазминоген (неактивный предшественник плазмина);

активаторы плазминогена;

ингибиторы плазминогена.

Схема фибринолиза

Внутренний механизм

Внешний механизм

Активаторы



Основным активатором **внешнего** механизма является **тканевый активатор плазминогена**, синтезирующийся в эндотелиальных клетках, и урокиназа. **Внутренняя** активация осуществляется преимущественно комплексом **ф.XIIa с калликреином** (так называемый XIIa - зависимый фибринолиз).

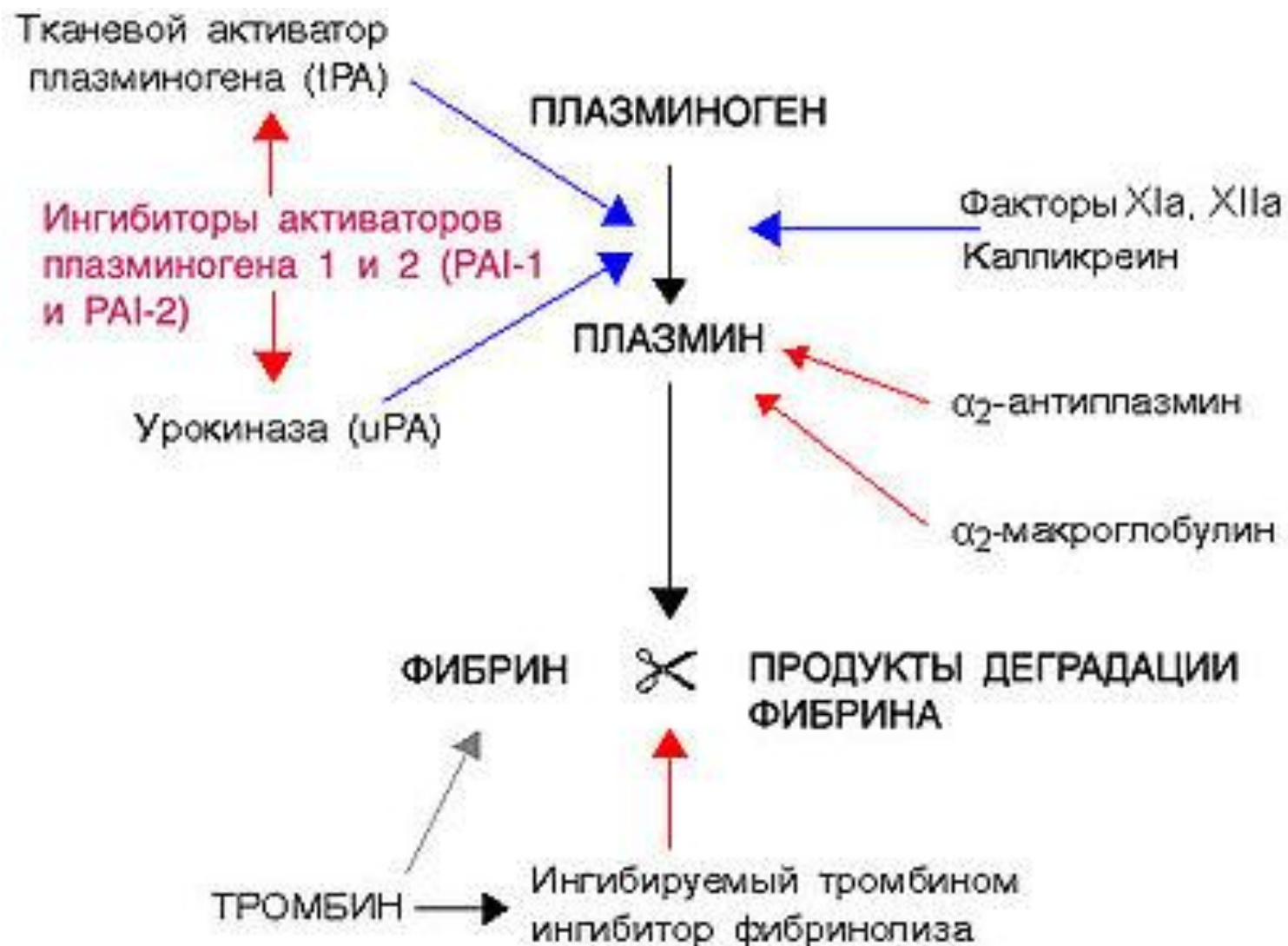
Фибринолиз может быть двух видов: первичный и вторичный. Первичный фибринолиз вызывается гиперплазминемией, при поступлении в кровь большого количества активаторов плазминогена.

Вторичный фибринолиз развивается в ответ на внутрисосудистое свертывание крови, вызванное поступлением в кровоток тромбопластических веществ.

Активаторы плазминогена преобразуют плазминоген в плазмин, а последний вызывает протеолиз фибрина. В результате протеолиза в кровотоке появляются продукты деградации фибрина (ПДФ).

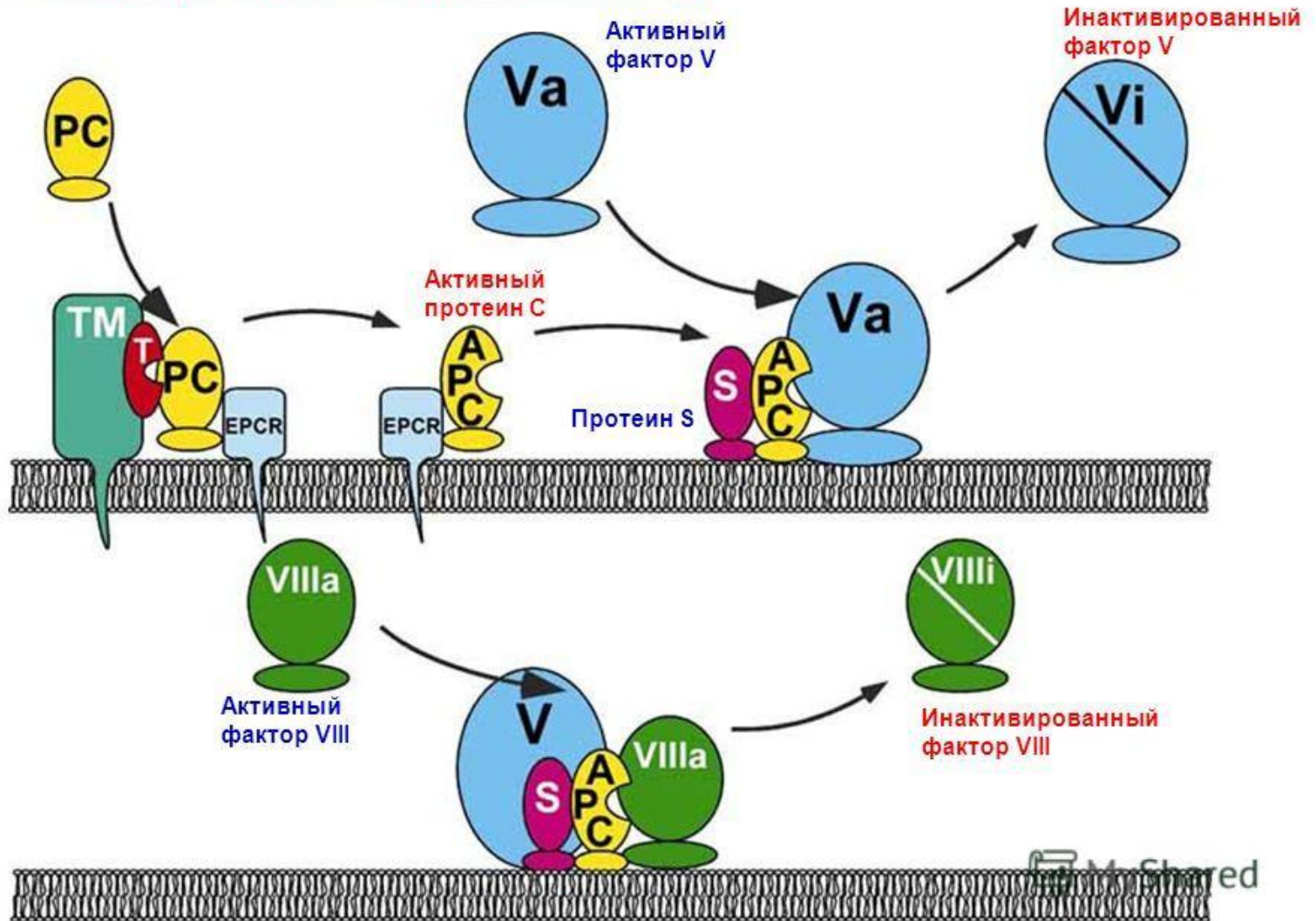
Важнейшими ингибиторами фибринолиза являются антиплазины I ряда - ПАИ-1, ПАИ-2 и ?2-антиплазмин. Менее значимы ингибиторы II ряда – ?2-макроглобулин, антитрипсин, антитромбин III и C1-ингибитор.

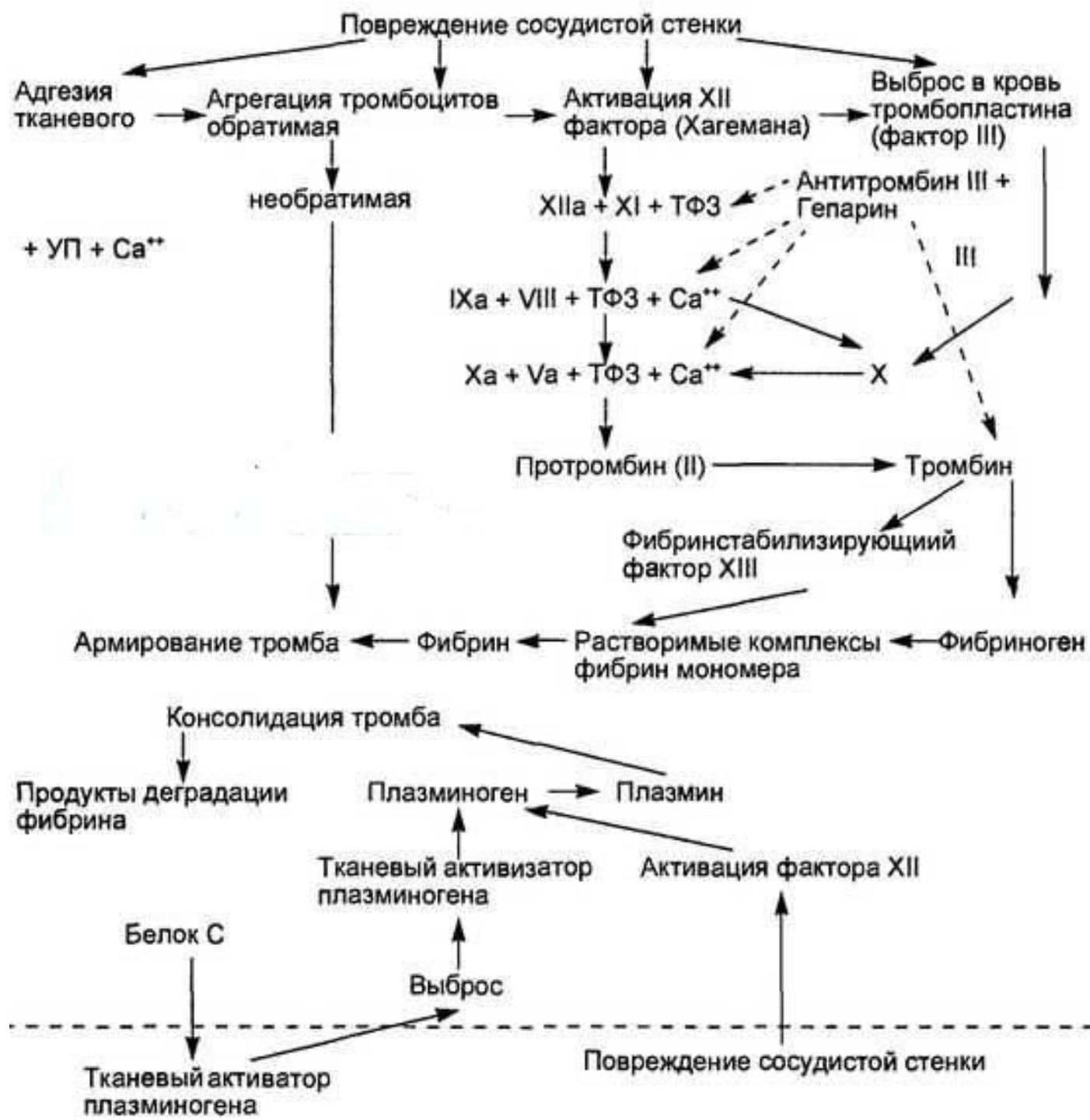
Большое клиническое значение имеет определение в крови одного из ПДФ, а именно **D-димера**, так как этот показатель является наиболее надежным маркером образования фибрина внутри сосуда.



Система протеина С (инактивация факторов V и VIII)

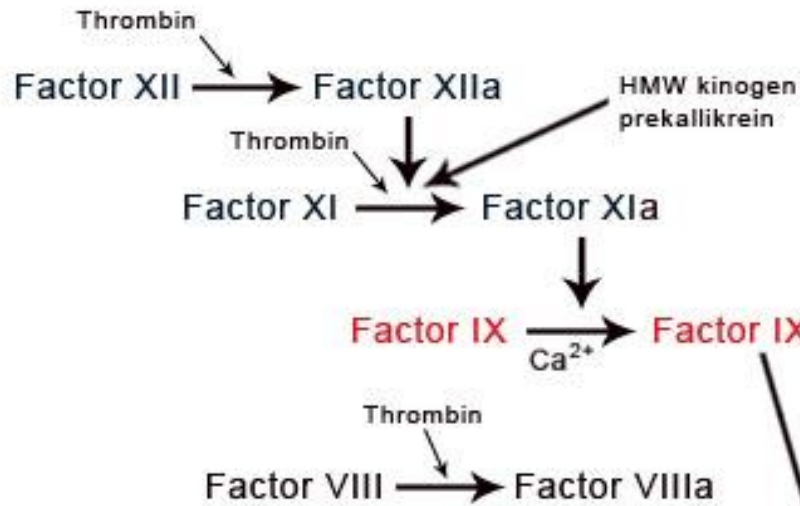
Противосвертывающая система –
предотвращение распространения тромба





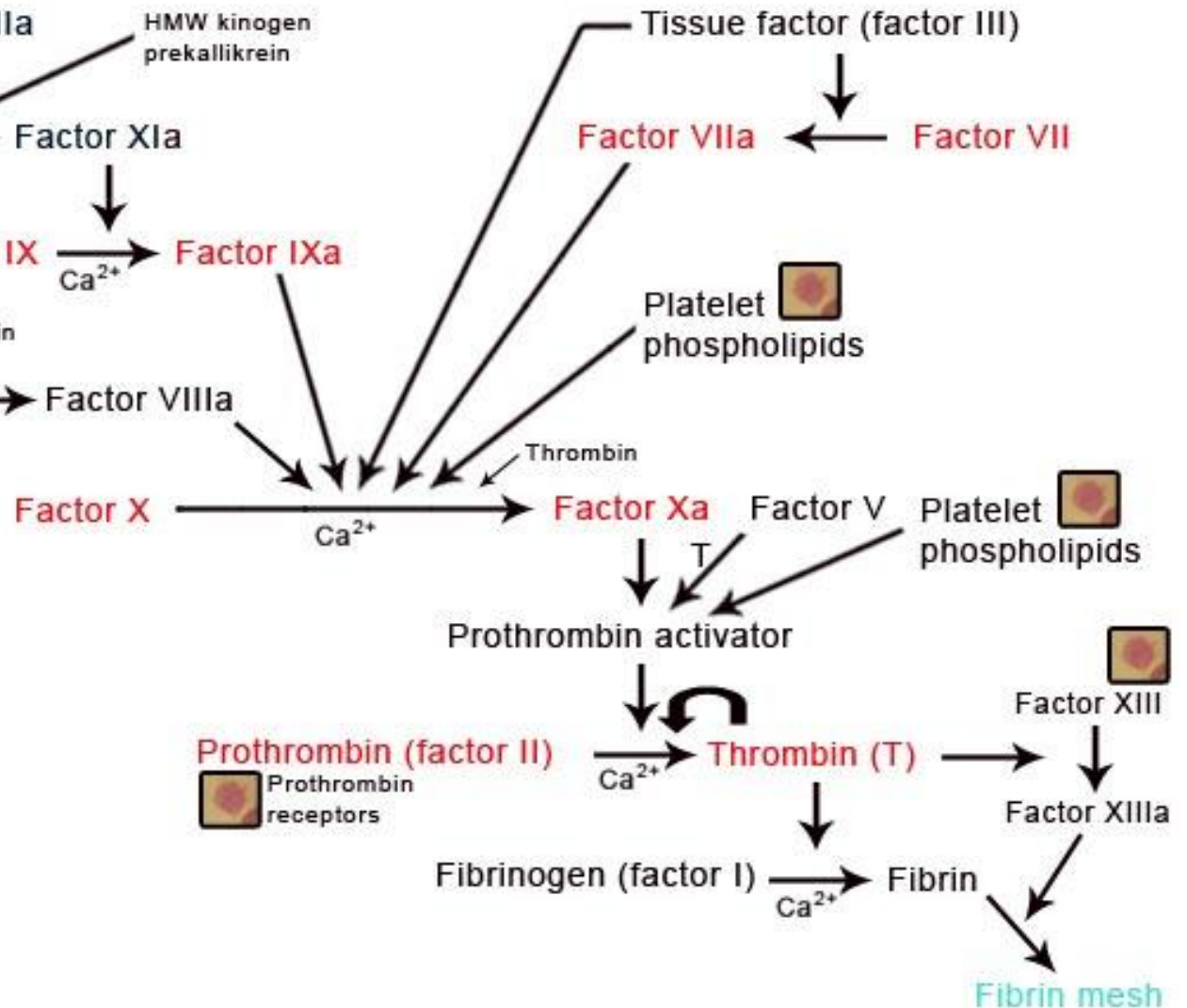
Intrinsic Pathway

Action - blood trauma or collagen contact.



Extrinsic Pathway

Action - tissue trauma.



Контактная активация

XII
ВМК
ПК

XIIa

XIa

IXa

VIIIa

Фл, Ca²⁺

Тканевый фактор
VIIa

VIIa

Xa

Протромбин

Тромбин

Va

Фл, Ca²⁺

Активированный
протеин С

Протеин С

Протеин S

TM+тромбин

Антитромбин III

Эндотелий
Гепарин

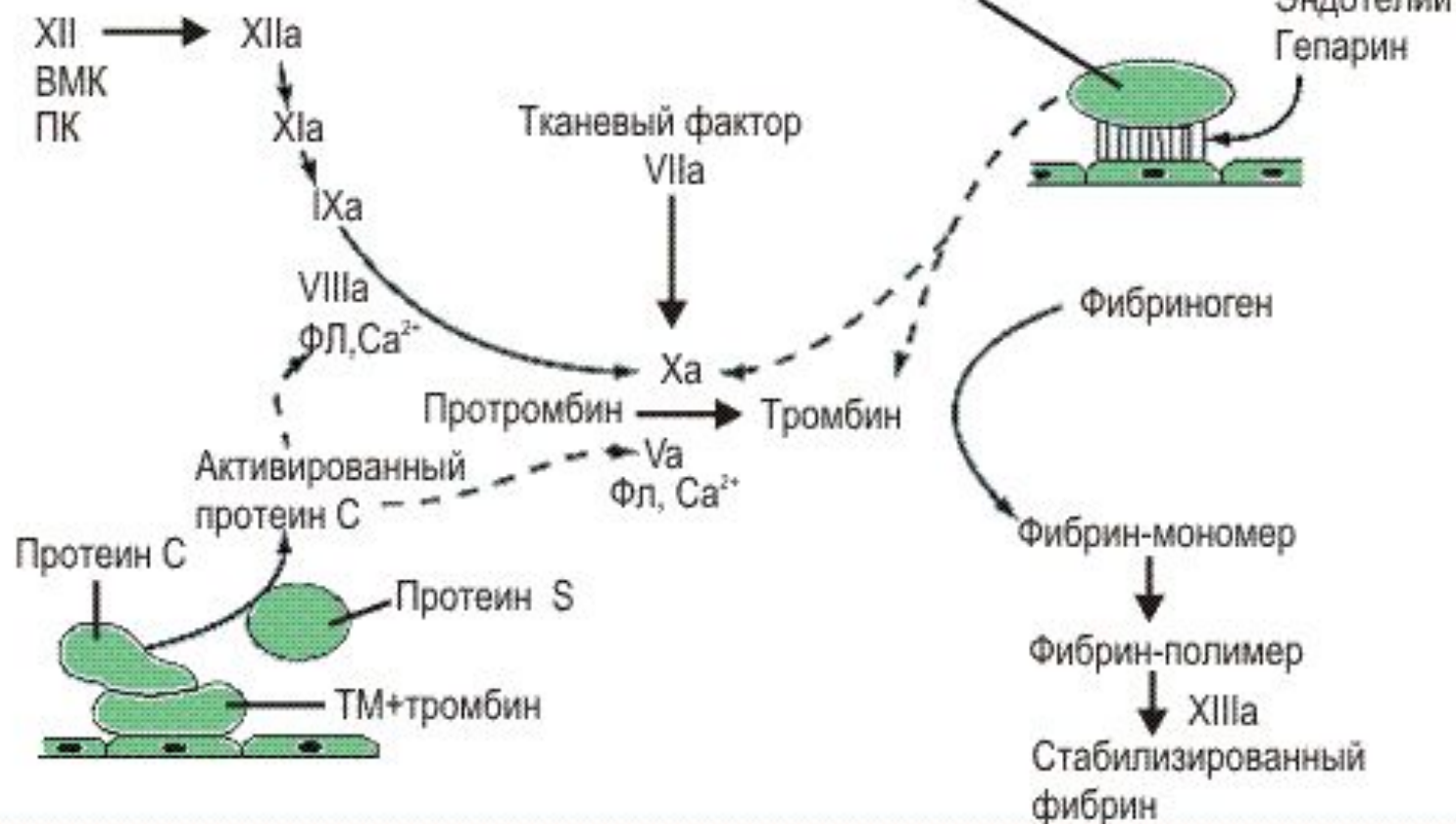
Фибриноген

Фибрин-мономер

Фибрин-полимер

XIIIa

Стабилизированный
фибрин



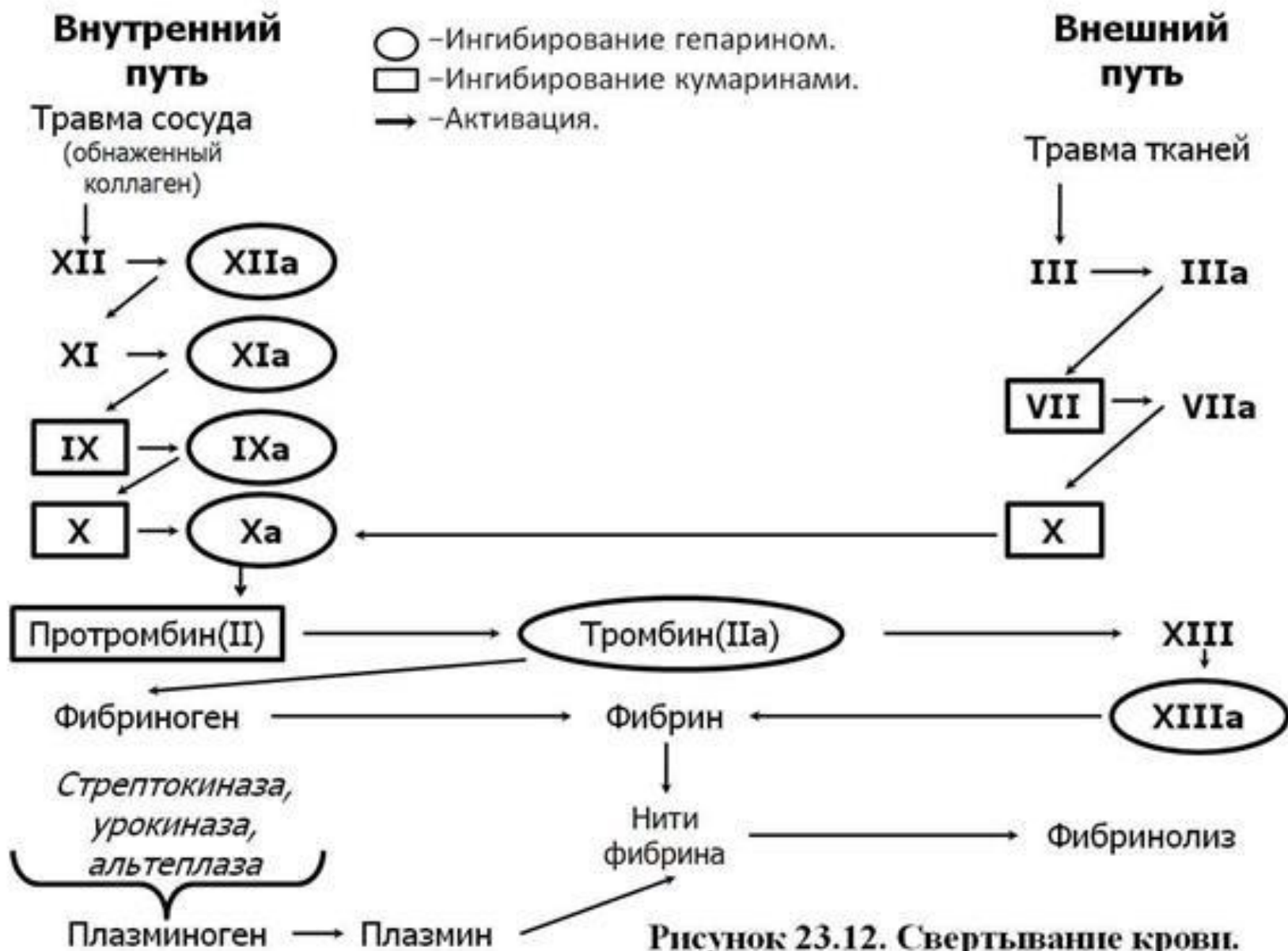


Рисунок 23.12. Свертывание крови.

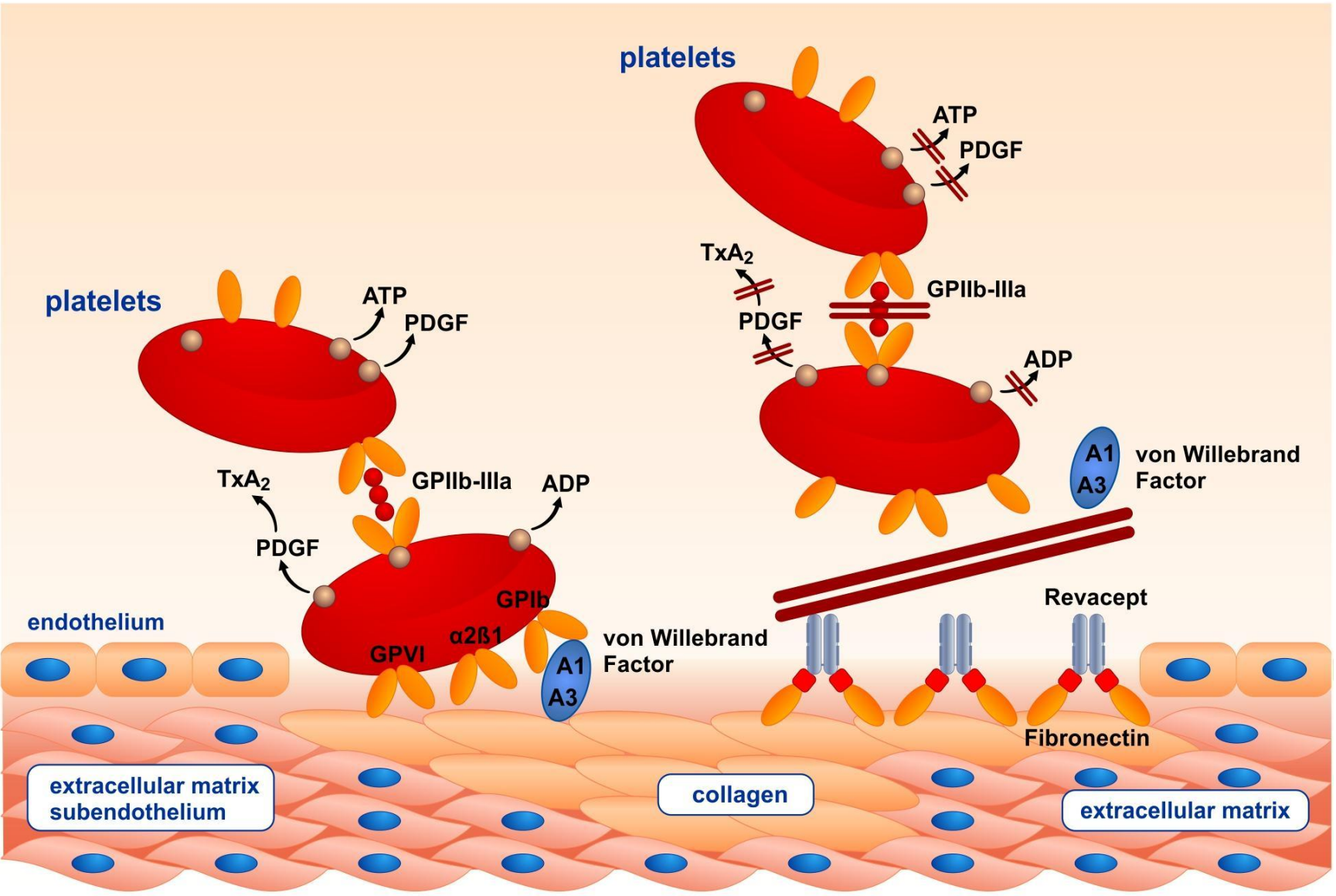


Схема фибринолиза

