

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

СВЕРТЫВАЮЩАЯ И АНТИСВЕРТЫВАЮЩАЯ  
СИСТЕМЫ КРОВИ

## ***Система гемостаза***

представляет собой совокупность морфо-функциональных и биохимических механизмов, обеспечивающих регуляцию кровотока и, вместе с тем, поддерживающих кровь в жидком состоянии внутри сосудов. Можно сказать, что это система поддержания крови в физиологическом агрегатном состоянии.

**1872** - гемостаза, А. Шмидт.  
**г** первая теория

## Система свертывания крови

### Коагуляционное звено

- факторы св. плазмы
- форменных элементов

Антикоагулянты

Система фибринол

Антитромботическое  
(противосвертывающее звено)



иза

## ПЕРВИЧНЫЙ ИЛИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

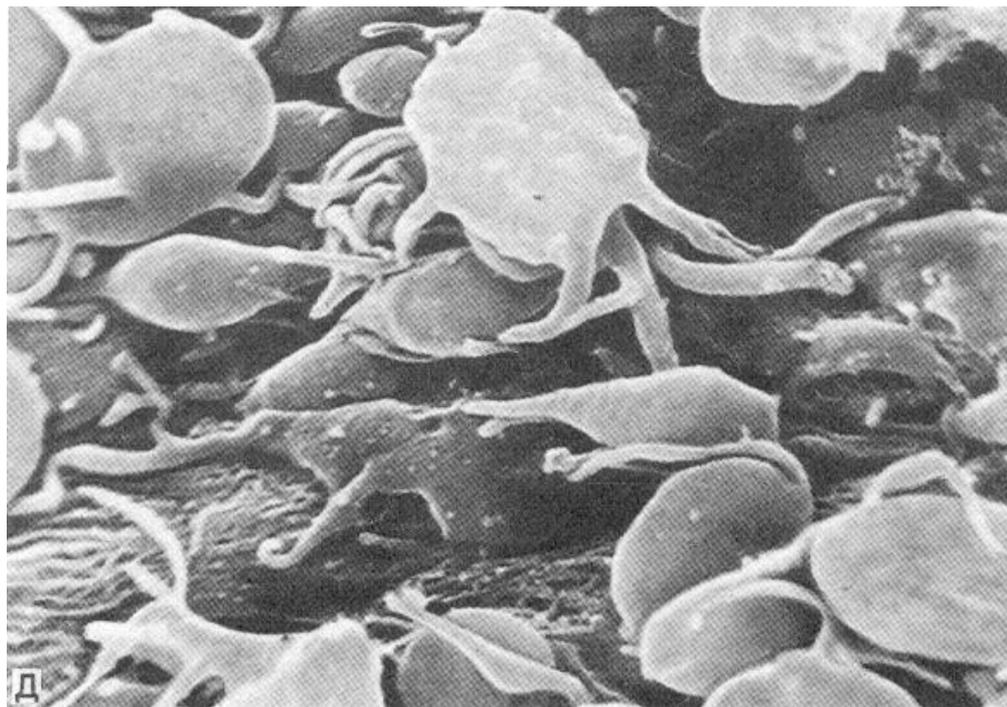
Первичный гемостаз обеспечивает остановку кровотечения из мелких сосудов за счёт обеспечения спазма мелких сосудов **адгезии, агрегации, секреции** и-чески активных веществ, с образованием белого тромбоза, что **свёртывания (ретракции)** уплотнения.

и

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз осуществляется на основе взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой в местах её повреждения. Благодаря своим уникальным свойствам неповреждённый эндотелий интактен. Он несмачивается, в нём синтезируются биологически активные вещества, определяющие его общий антитромботический потенциал: дезагрегирующая эндоперекись - простагландин ( $PGI_2$ ), NO), антитромбин III - основной эндогенный антикоагулянт, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор тканевого пути свёртывания, тромбомодулин и, наконец, на рецепторах эндотелиоцитов фиксируются комплексы гепарин-антитромбин III.

Процесс свёртывания крови в целом, как и первичный гемостаз в частности, инициируются вследствие повреждения сосудистой стенки. При повреждении эндотелия создаётся чужеродная «тромбогенная» контактная поверхность, которая активирует тромбоциты и тем самым инициирует процесс их взаимодействия со стенкой сосудов.

В первые секунды после повреждения сосуда происходит активация и **адгезия** тромбоцитов к его краям микрофибриллам, плазмодвижим и коагуляновым волокнам. Процесс адгезии сходен с распластыванием клеток на чужеродной поверхности (стекле и др.).



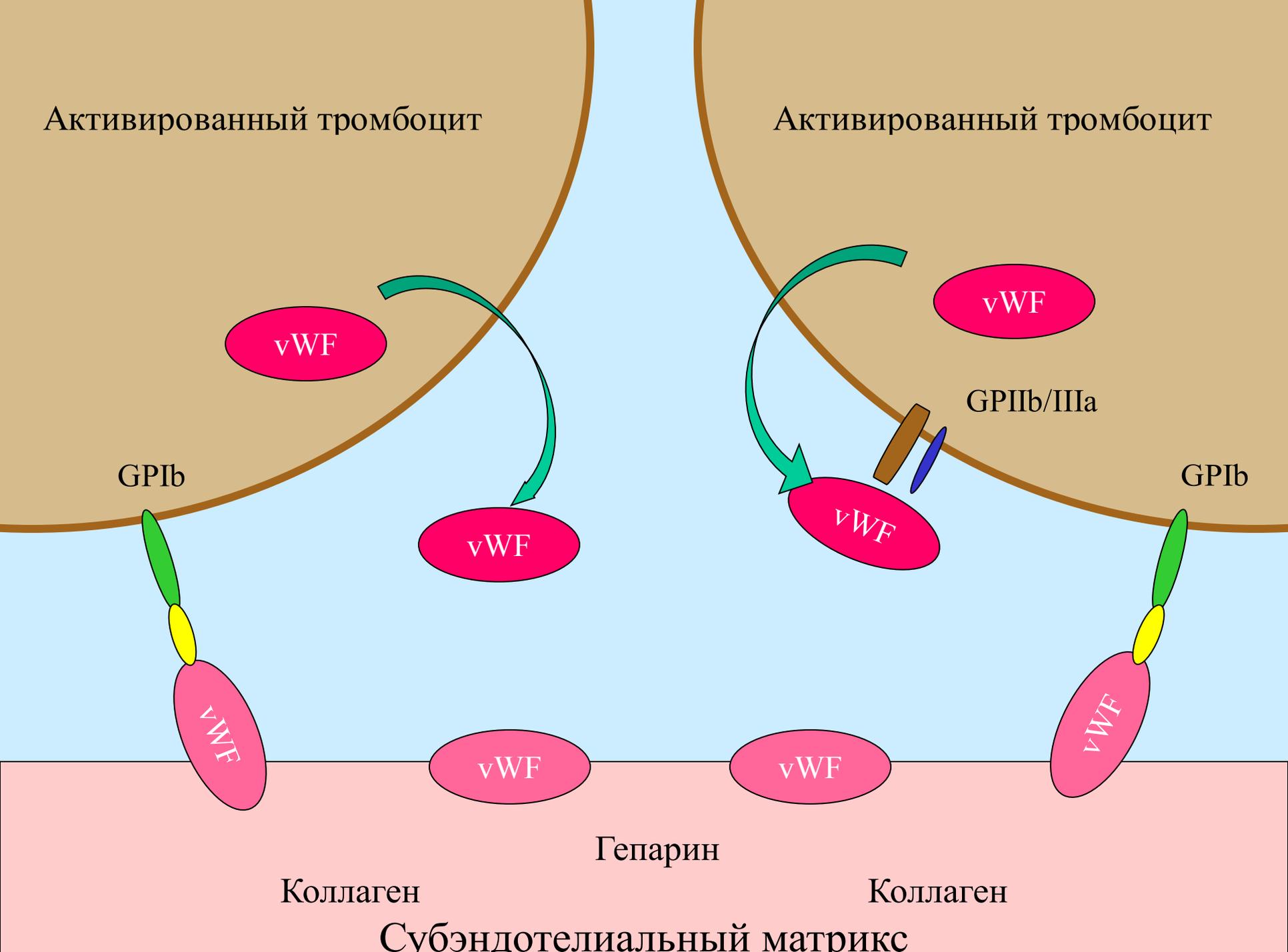
*Адгезия тромбоцита на поверхности эндотелия*

В процессе активации тромбоцит резко увеличивается в размерах, при этом делая доступными для воздействия свои многочисленные гликопротеиновые мембранные рецепторы, которые можно разделить на первичные и вторичные. Первичные рецепторы реагируют непосредственно на действие активирующего фактора, вторичные открываются только после активации тромбоцита. Так при помощи рецепторов GPIIb/IIIa **тромбоцит** тесно связывается с коллагеном сосудистой стенки. Причём эта связь возможна только в местах **тормозной скорости** течения кровотока. При высокой скорости кровотока взаимосвязь тромбоцита с коллагеном осуществляется при помощи рецептора GPIIb **высокомолекулярного кофактора адгезии** - фактора Виллебранда (vWF). Зона повреждения поступает из плазмы, секретируется эндотелием и самими тромбоцитами. Последний в

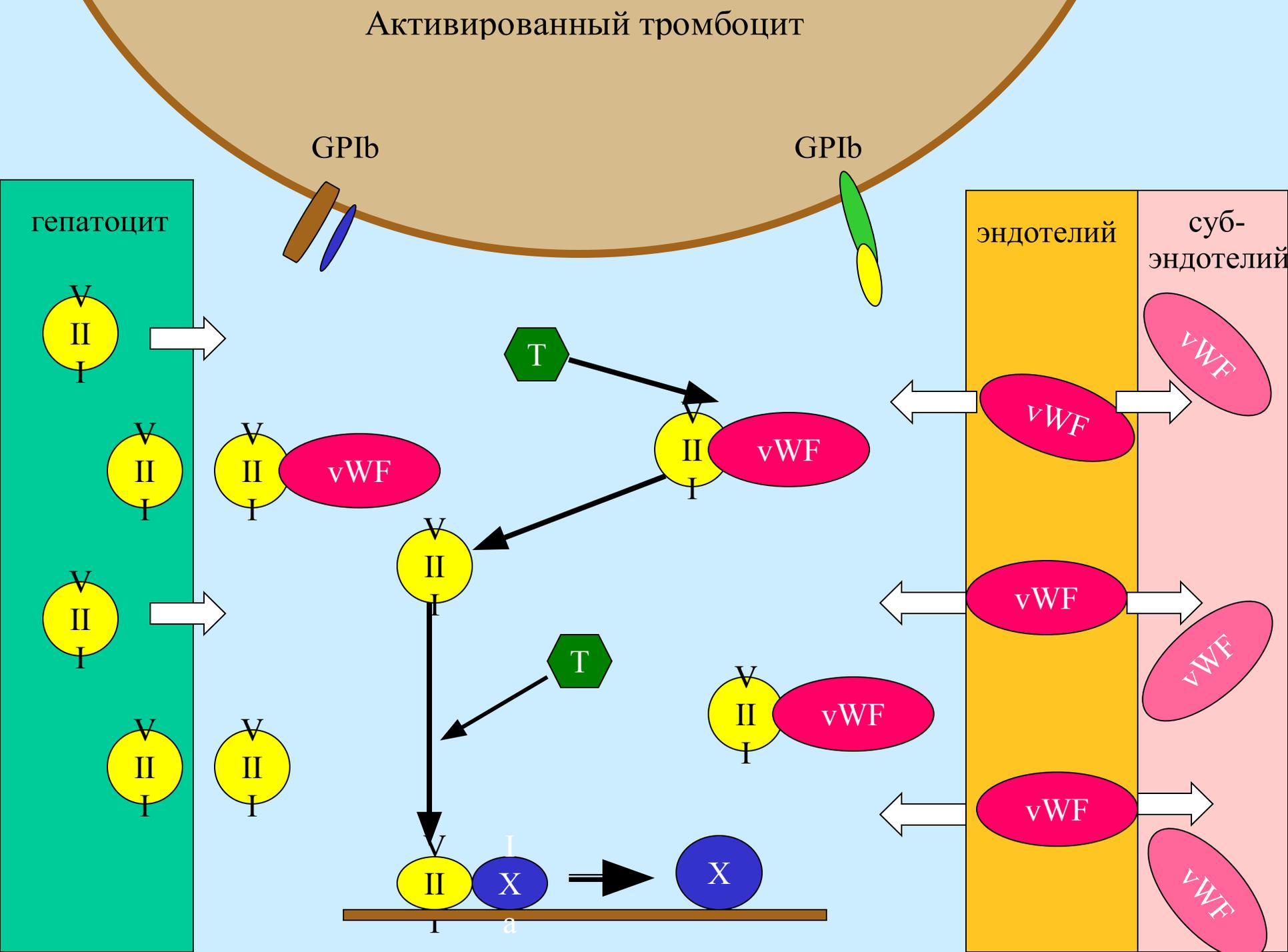
Параллельно с адгезией идёт **агрегация** тромбоцитов - наслаивание друг на друга и сцепление их между собой. Процесс агрегации усиливается под действием АДФ, выделяющегося из повреждённых эритроцитов и сосудистой стенки.

Одновременно с агрегацией осуществляются **реакции высвобождения** **тромбоцитами** **адреналина**, **серотонина** и **гистамина**, что значительно усиливает агрегацию и делает её необратимой. Параллельно происходит **реакция** тромбоцитов, что вания тромбоцитарного агрегата в абсолютно непроницаемый конгломерат. По своим функциональным характеристикам такая гемостатическая пробка ничем не отличается от нормальной сосудистой стенки.

реакции высвобождения, обеспечиваются сократительными элементами тромбоцитов при **реакции**  $Ca^{+2}$  как и реакции



# Активированный тромбоцит



Простациклин эндотелия

**Аденилатциклаза**

АТФ

цАМФ

Протеинкиназа (n)

ПК (a)

Активация киназы  
фосфорилазы – В

Связывания  $Ca^{+2}$  фосфо-  
рилированными белками

Восстановление запасов  $Ca^{+2}$   
в сис-ме плотных канальцев

Инактивация тромбоцитов



Коллаген

Тромбин

АДФ

Серотонин

Высвобождение  $\text{Ca}^{+2}$   
В системы плотных  
каналцев

$\text{Ca}^{+2}$

Активация легких

Фосфорилирование

Взаимодействием

Сокращение  
тромбоцитов

Ретракция

Коллаген

Тромбин

АДФ

Серотонин

Высвобождение  $\text{Ca}^{+2}$   
В системы плотных  
каналцев

Активация фосфо-

2

Высвобождение  
продукты  
из мембранных ФЛ

циклооксигеназа

$\text{PGG}_2$  -  $\text{PGH}_2$

тромбоксисинтетаза

Тромбоксан  $\text{A}_2$

Агрегация (необр.)

Секреция

# КОМПОНЕНТЫ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ

## Плотные гранулы ( $\delta$ )

1. АДФ
2. АТФ
3.  $\text{Ca}^{+2}$
4.  $\text{Mg}^{+2}$
5. Серотонин
6. Адреналин
7. Норадреналин
8. Антиплазмин
9. Гистамин
10. Дофамин
11. РР<sub>нн</sub>
12. ГТФ, ЦТФ, УТФ
13. Эпинефрин

## $\alpha$ -

1. Гранулы Р<sub>4</sub>-антигепариновый
2. ТФР-тромбоцитарный  
ФР-тромб
3.  $\beta$ -тромбоглобулин
4. Фибриноген
5. Vф-проакцелерин
6. VIII-Ag, VIII:
7. ФибронектинАС
8. Тромбоспондин
9. Витронектин

## Лизосомы ( $\gamma$ -

1. Кислые гидролазы
2.  $\beta$ -глюкуронидаза
3.  $\beta$ -N-ацетилглю-козамидаза
4.  $\beta$ -галактозидаза
5. гиалуронидаза



агонисты

слабые агонисты

СИЛЬНЫЕ

связываются со своими рецепторами на (коллаген, тромбин)

тромбоцитарной мембране

ТхА2, тромбин (малые дозы), АДФ,

серотонин)



Активация ФлС

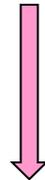
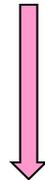
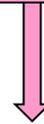
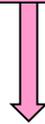
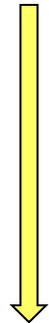
Высвобождение  $Ca^{+2}$  из системы плотных гранул

А  
Д  
Г  
Е  
З  
И  
Я

Т

Доступность рецептора тромбоцитов IIb-IIIa для фибриногена

Мобилизация мембранных фосфолипидов тромбоцита ФС, ФХ, ФЭ



О  
Б  
Р  
А  
Т  
И  
М  
А  
Я  
  
А  
Г  
Г  
Р  
Е  
Г  
А  
Ц  
И  
Я

Секреция и необратимая агрегация



Ретракция тромбоцитарного тромба, армирование фибрином.

## ПЛАЗМЕННО-КОАГУЛЯЦИОННЫЙ (ВТОРИЧНЫЙ) ГЕМОСТАЗ

Первоначально представлением о свёртывании крови является активация и взаимодействие ряда сериновых протеаз (факторов коагуляции) на фосфолипидных матрицах. Этот процесс ускоряется в тысячи раз неферментными факторами VIII и V.

а-

Процесс плазменного свёртывания крови, гемостаза, делится на три стадии (рис. 3).

Первая - образование протромбиназы.

Вторая - образование тромбина.

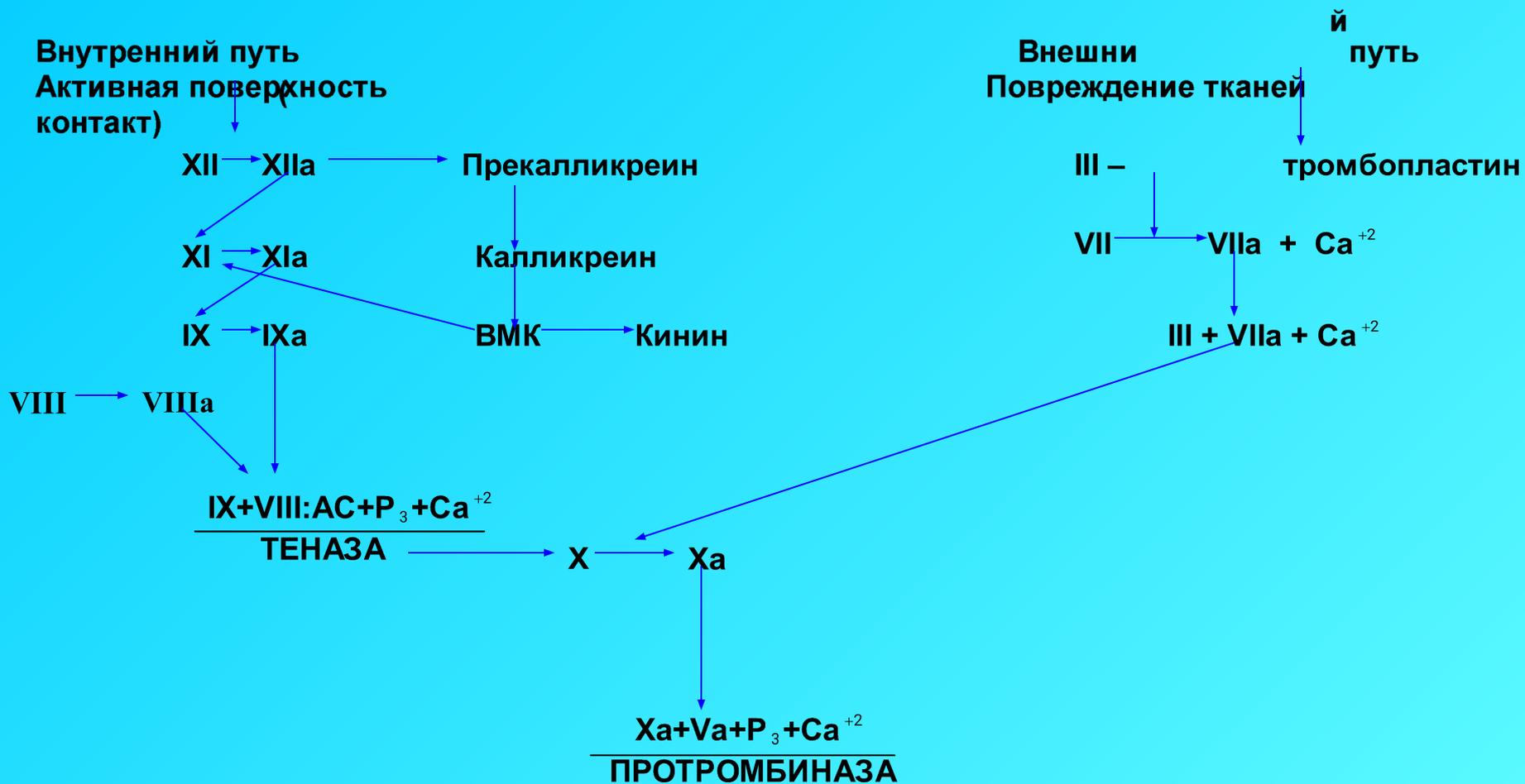
Третья - образование фибрина.

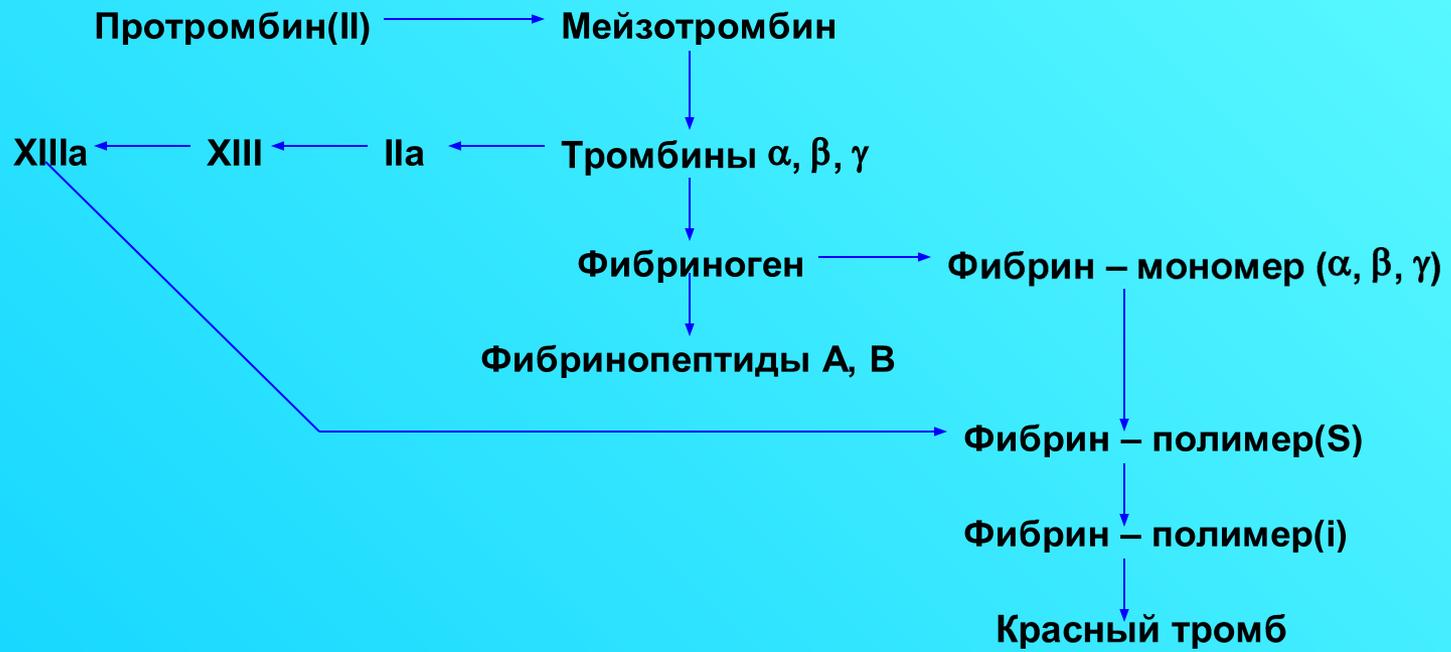
Первая стадия наиболее сложная и продолжительная, представляет собой комплекс ферментативных реакций, приводящих к образованию протромбиназы. Протромбиназа может образовываться по внешнему и по внутреннему механизмам (путям). Во внутреннем пути все необходимые факторы присутствуют в движущейся крови, и реакция свёртывания начинается при контакте крови с чужеродной (изменённой) поверхностью (например, коллагеном субэндотелия), и этот путь связан с обязательным вовлечением в процесс свёртывания тромбоцитов. Внешний механизм осуществляется при обязательном участии фактора III - тканевого тромбопластина, который находится в межклеточной жидкости. Образование протромбиназы обычно осуществляется с вовлечением этих двух путей, так как они пересекаются и дополняют друг друга.

а-

На первом этапе образования активного фактора X, оба пути имеют один

# Схема свертывания крови

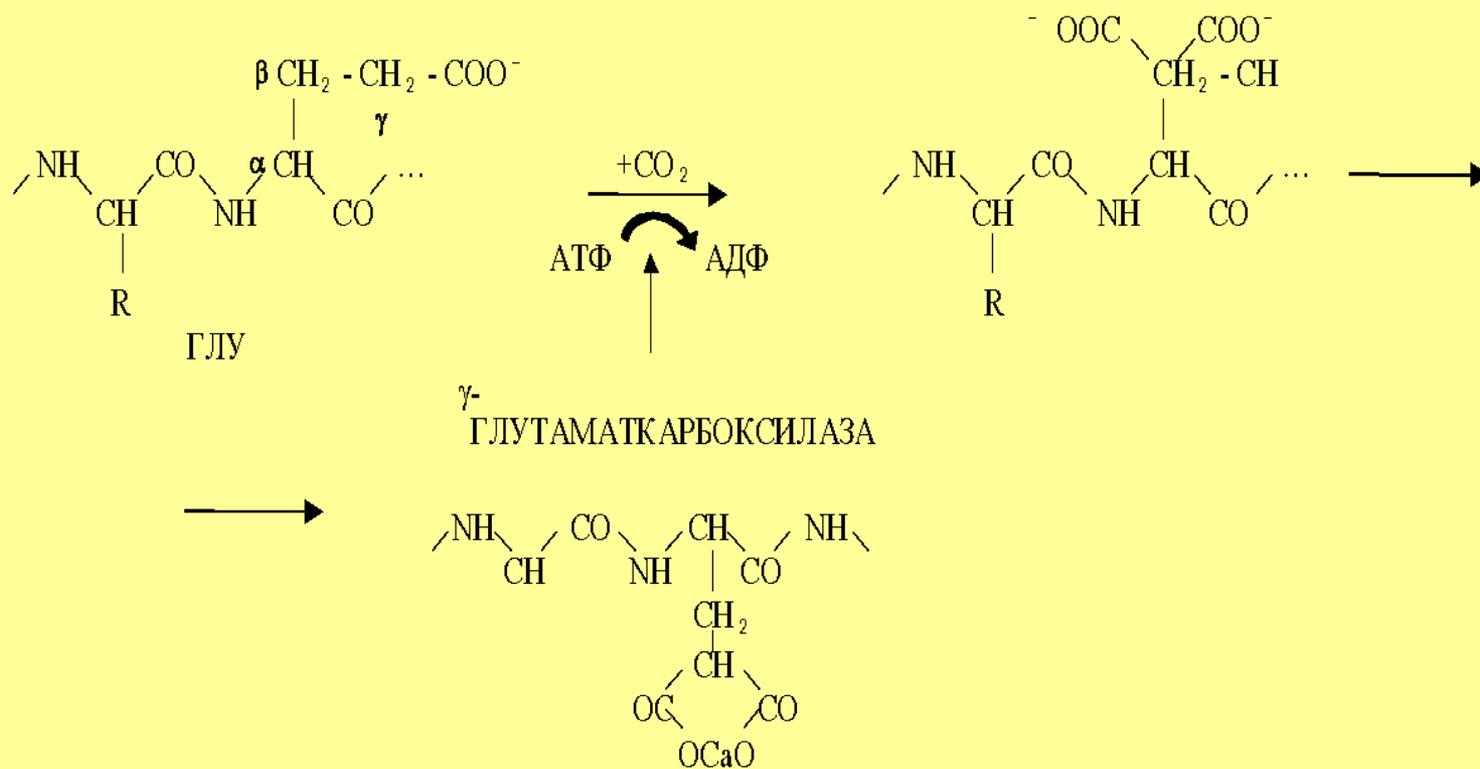




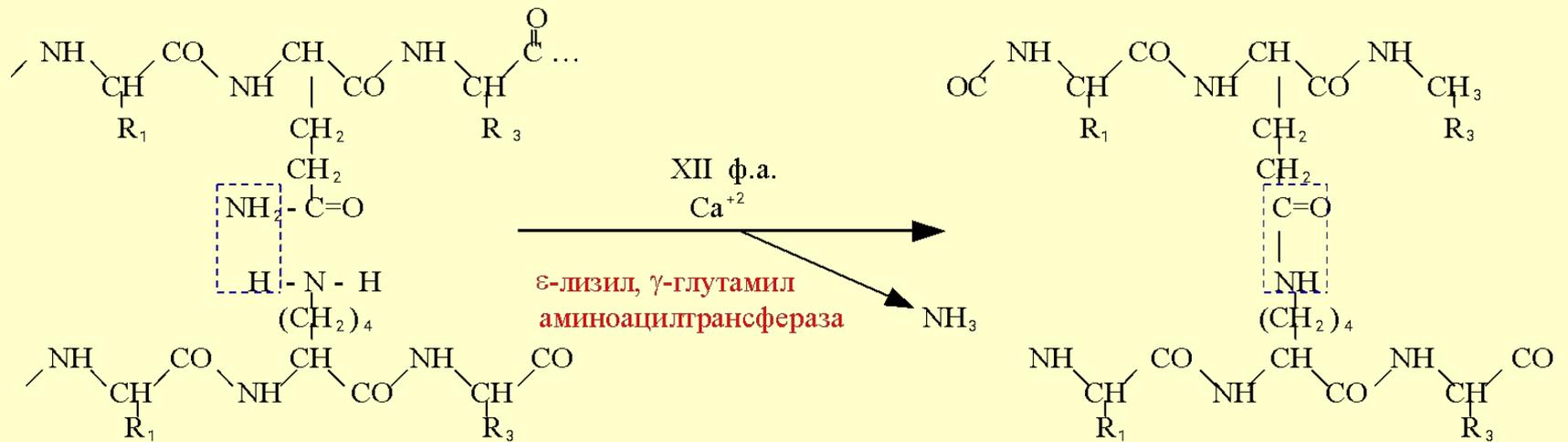
# РОЛЬ ВИТАМИНА К

(~~II~~, VII, IX, X) ГЕМОСТАЗЕ

факторы –



РОЛЬ XIII  
ФАКТОРА В ГОМЕОСТАЗЕ



# ПРОТИВОСВЁРТЫВАЮЩАЯ (АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ) СИСТЕМА КРОВИ.

и-  
Поддержание крови в жидком состоянии между тромбами, сформировавшимися в различных участках кровотока, и контролем скорости их всех видов тромбов, выполнивших свою задачу, входят в функции данной системы. Противосвёртывающая система складывается из двух функциональных подсистем: антикоагулянтов и фибринолиза.

## Система антикоагулянтов

Система представляет собой клетки и факторы. ЭДС системы из кровотока активированные факторы свёртывания, включая фибриноген. Гуморальные факторы - это большая группа соединений, которая в целом выполняет как бы двойственную функцию. С одной стороны она тормозит чрезмерную активацию процесса свёртывания крови, с другой - оказывает разностороннее влияние на фибринолиз. Естественные (эндогенные) антикоагулянты разделяют на первичные и вторичные. Первичные образуются в тканях и в форменных элементах крови. Они всегда присутствуют в плазме и действуют независимо от того, формируется или растворяется фибриновый сгусток. Вторичные - образуются в процессе свёртывания крови и фибринолиза в результате протеолитического действия ферментов на свои субстраты.

# ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

<u>НАЗВАНИЕ</u>	<u>МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ</u>
Антитромбин III	IIa, XIa, и все остальные ферм. факторы
Гепарин	Кофактор Ат III
Кофактор гепарина	Слабый антикоагулянт действует в отсутствии Ат III
Протеин С (	Инактивирует факторы VIIa и Va. плазминогена. Активируется комплексом тромбомодулин-тромбин
Протеин S	Вит. К зависимый кофактор С
Ингибитор тканевого пути свертывания	III – VIIa + фX – Ca <sup>+2</sup>
$\alpha_2$ -макрोगлобулин	IIa, калликреин, плазмин
$\alpha_1$ -	IIa, IXa, XIa, XIIa, плазмина
Ингибитор компли- мента C <sub>1</sub>	_____ · _____ · _____

## Система фибринолиза

Эта (ферментная) система, действие которой заключается в деградации (лизисе) фибрина, реканализации сосудов и восстановлении кровотока. Она препятствует образованию диссеминированного тромбоза и активизируется одновременно с системой свёртывания и системой антикоагулянтов,

Система фибринолиза крайне многофакторна, но основных компонентов в ней три:

1. Плазминоген, преобразующийся при активации в плазмин.
2. плазминогена:

Активатор XII фактор в комплексе (ВМФ), калликреином и высокомолекулярным кинином (ВМК),

- плазминогеновый активатор (ТПА), вырабатывающийся в эндотелии; среди подобных ему можно назвать урокиназу, продуцируемую почечной тканью.

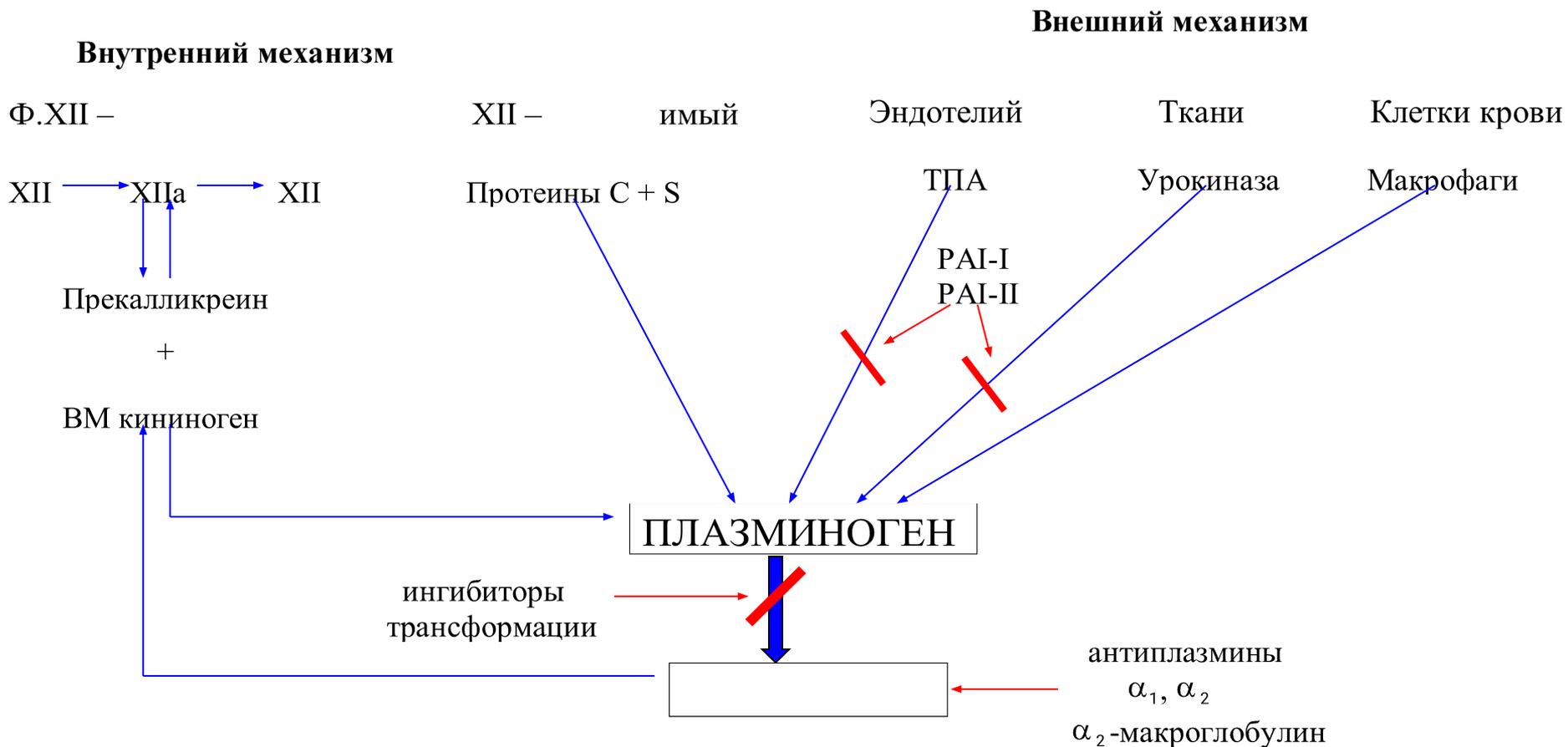
Активаторы плазминогена содержатся в том числе во всех форменных элементах крови, откуда освобождаются при их разрушении.

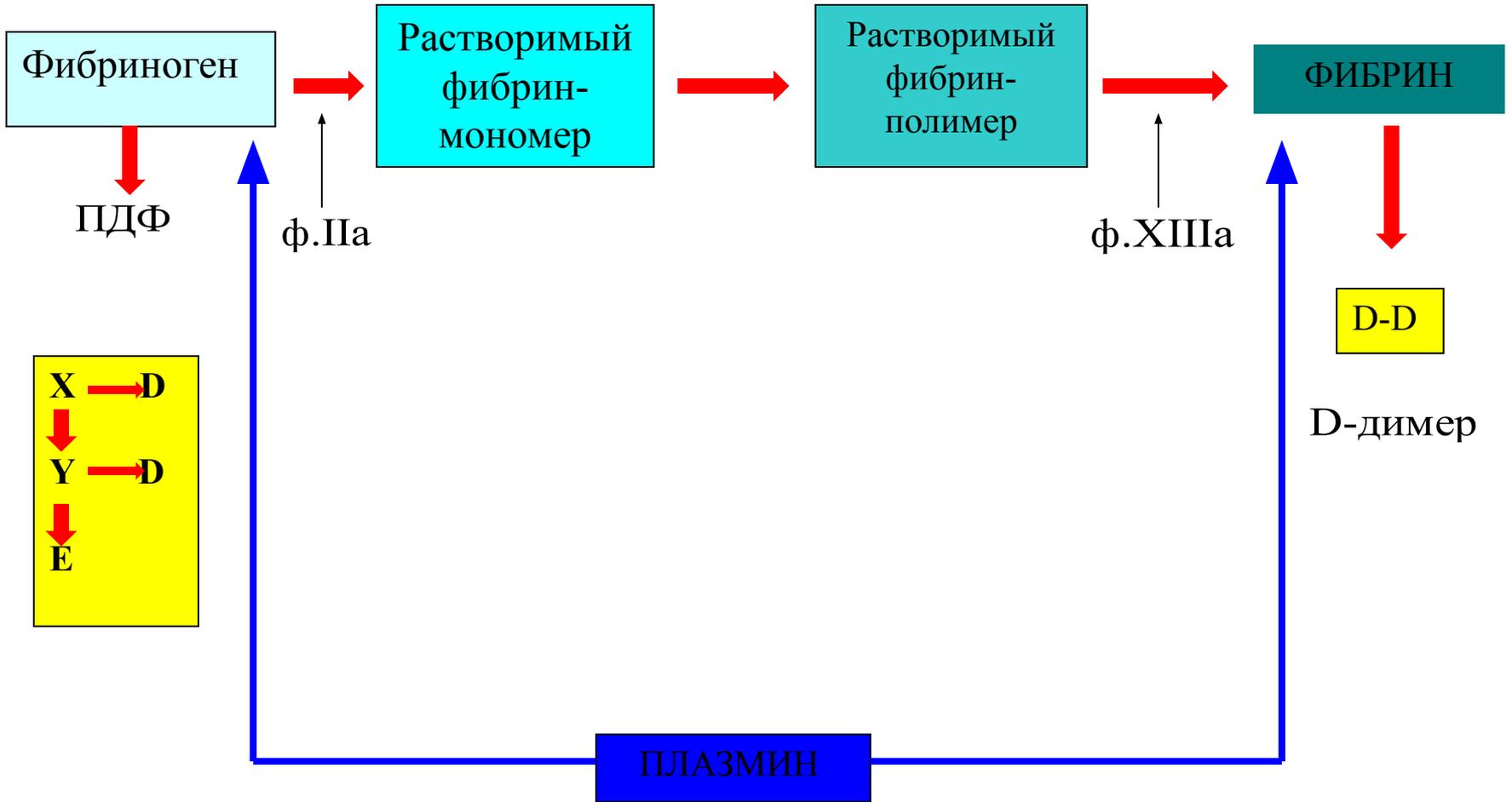
3. Ингибитор (плазминогена activator inhibitor – 1);

-  $\alpha$ 2-антиплазмин. плазминогена – внешний и внутренний

Существует два пути активации

# СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА





## ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

		вну.	внеш.
I. Фибриноген	330.000	+	+
II. Протромбин	72.000	+	+
III. Тк. тромбопластин	220.000	-	+
IV. Ca <sup>+2</sup>		+	+
V. Проакцелерин	333.000	+	+
VII. Проконвертин	50.000	-	+
VIII. Антигемофильный глобулин	330.000	+	-
IX. Ф-р Кристмаса	56.000	+	-
X. Ф-р Стюарта-Прауэра	58.000	+	+
XI. Ф-р Розенталя	160.000	+	-
XII. Ф-р Хагемана	80.000	+	-
XIII. Фибрин-стабилизирующий фактор	320.000	+	+

Виллебранда. пенетрантностью, с аутосом-  
но-доминантным типом передачи. Характеризуется снижением или отсутствием в плазме фактора Виллебранда - белка-носителя антигемофильного глобулина (ф. VIII-AC). Тромбоциты при помощи фактора Виллебранда адгезируются к краям раны в местах с высокой скоростью кровотока.

Заболевание характеризуется удлинением времени кровотечения, кровоточивостью слизистых оболочек.

Наследственная геморрагическая дистрофия тромбоцитов Бернара-Сулье. Характеризуется нарушением адгезивных свойств тромбоцитов. Количество и форма мегакариоцитов в норме, количество тромбоцитов слегка уменьшено – *умеренная тромбоцитопения*, м-боцитов около 8 мкм – *гигантские тромбоциты*, размер тро

Гемофилия А наследуется по рецессивному типу, связанному с хромосомой X (сцепле-  
нию с полом), следовательно, в подавляющем большинстве случаев клинические прояв-  
ления выявляются только у мужчин. Женщины - носители патологического гена. Патология  
связана с дефицитом коагуляционной субъединицы фактора VIII (VIII:AC).

Клинически характеризуется гематомный тип кровоточивости, возможны гематомы любой локализации, кровоизлияния в полости, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия.

Тромбастения Гланцмана-Негли. и-  
зучается тем, что активированные тромбоциты не способны агрегировать друг с другом в след-  
ствие отсутствия в мембране специфических гликопротеиновых рецепторов – GPIIb-IIIa. о-  
личество тромбоцитов не изменено, отсутствует первичная агрегация с АДФ, нарушена фет-  
ракция сгустка и удлинено время кровотечения. Клинически - геморрагические диатезы.



