

Физиология тромбоцитов. Свертывание и переливание крови

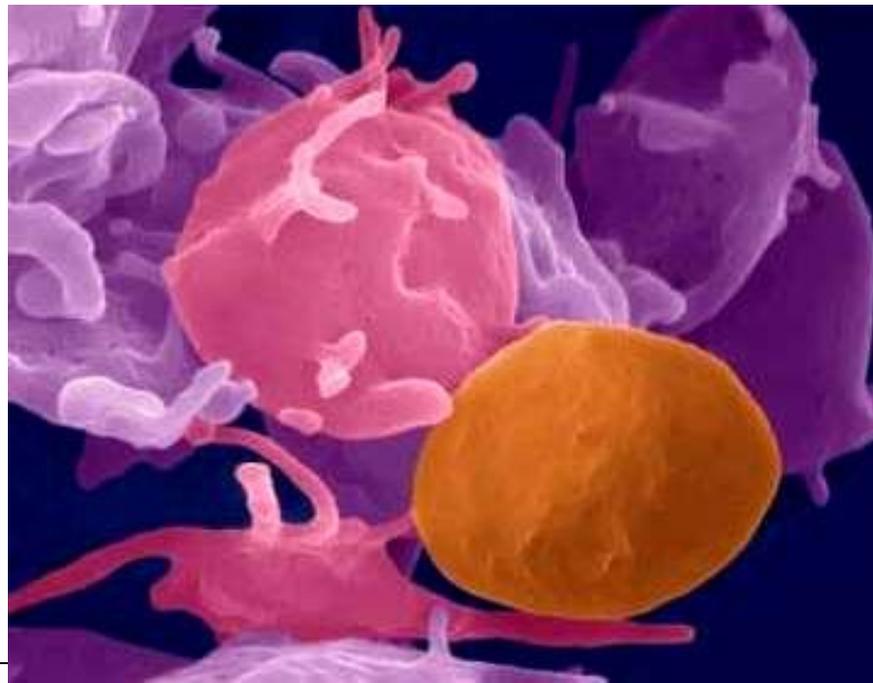
Мартусевич Андрей Кимович

д.б.н., проф. каф. физиологии и биохимии

ЖИВОТНЫХ

Тромбоциты

- ТРОМБОЦИТЫ - кровяные пластинки. Они имеют малую величину (самые мелкие из форменных элементов), нежное строение и чрезвычайно ранимы во внешней среде (быстро разрушаются во внешней среде), безъядерные.
- Количество тромбоцитов в 1 л крови у одного и того же животного в обычных условиях варьирует соответственно ряду физиологических моментов (пол, возраст, сон, физиологическая нагрузка и др.). В 1 л крови у лошади содержится $200-500 \cdot 10^9$ тромбоцитов, крупного рогатого скота – 260-700, овцы – 270-510, козы – 300-900, свиньи – 180-300, кролика – 125-250, курицы – $32-100 \cdot 10^9$.



Физиология и патофизиология тромбоцитов

В норме у человека количество тромбоцитов находится в пределах $(180-320) \times 10^9$ /л.

Увеличение количества тромбоцитов свыше 320×10^9 /л – ***тромбоцитоз***.

Уменьшение количества тромбоцитов ниже 180×10^9 /л – ***тромбоцитопения***.

Тромбоциты образуются в *красном костном мозге* путём отшнуровывания участков цитоплазмы от *мегакариоцитов*. (колониеобразующая единица смешанная – мегакариобласт – промегакариоцит – мегакариоцит – тромбоцит).

Физиология тромбоцитов

В периферической крови тромбоциты циркулируют от 5 до 11 суток, после чего они разрушаются в печени, лёгких, селезёнке.

Тромбоциты содержат факторы свёртывания крови, серотонин, гистамин.

Тромбоциты обладают адгезивными и агглютинационными свойствами (то есть способностью прилипать к чужеродным и собственным изменённым стенкам, а также способностью склеиваться и при этом выделять, факторы гемостаза), влияют на тонус микрососудов и проницаемость их стенок, принимают участие в процессе свёртывания крови.

Функции тромбоцитов

Тромбоциты выполняют следующие **функции**:

1) **динамическая функция** – проявляется в их способности к адгезии, агрегации. Эта функция тромбоцитов направлена на образование тромбоцитарного тромба в сосудах микроциркуляции;

2) **ангиотрофическая функция** – проявляется в том, что тромбоциты оказывают влияние на структуру и функцию сосудов микроциркуляторного русла, питая эндотелиальные клетки капилляров;

3) **регуляция тонуса сосудистой стенки** – осуществляется за счёт серотонина, находящегося в гранулах тромбоцитов, и тромбоксана A_2 , появляющегося в тромбоцитах из арахидоновой кислоты в процессе агрегации тромбоцитов;

Физиология тромбоцитов

4) **участие в процессе свёртывания крови** – осуществляется за счёт тромбоцитарных факторов свёртывания крови. Различают **собственные тромбоцитарные факторы**, находящиеся в гранулах тромбоцитов, и **адсорбированные на поверхности мембраны** тромбоцита плазменные факторы свёртывания крови. По международной номенклатуре они обозначаются арабскими цифрами и латинскими буквами (от слова “platelet” – пластинка).

Физиология тромбоцитов

Пластинчатые факторы свёртывания крови:

- p_1** – тромбоцитарный акцелератор-глобулин. Идентичен фактору V плазмы. Относится к адсорбированным из плазмы факторам;
- p_2** – акцелератор тромбина. Ускоряет переход фибриногена в фибрин;
- p_3** – тромбопластический фактор, или фосфолипид. Сосредоточен в мембранной фракции. Необходим для образования протромбиназы по внутреннему пути;
- p_4** – антигепариновый фактор;
- p_5** – фибриноген тромбоцитов. Находится как на поверхности тромбоцитов, так и внутриклеточно. Он играет важную роль в агрегации кровяных пластинок (тромбоцитов);
- p_6** – тромбостенин – контрактильный белок, подобный мышечному актомиозину. Обеспечивает движение тромбоцитов и образование псевдоподий. Принимает участие в ретракции, адгезии и агрегации;

Физиология тромбоцитов

Пластинчатые факторы свёртывания крови:

p_7 – антифибринолитический фактор, связывает плазмин;

p_8 – активатор фибринолиза, действие которого проявляется в присутствии стрептокиназы;

p_9 – фибринстабилизирующий фактор, напоминает по своему действию фактор XIII плазмы (фибриназу);

p_{10} – вазоконстрикторный фактор (серотонин). Вызывает спазм сосудов, стимулирует агрегацию тромбоцитов;

p_{11} – АДФ – эндогенный фактор агрегации.

Физиология тромбоцитов

Кроме того, в тромбоцитах обнаружены:

- **тромбоксан A_2** – производное арахидоновой кислоты, вызывающее агрегацию тромбоцитов и спазм кровеносных сосудов;

- **тромбоглобулин** – назначение не установлено. Концентрация его в плазме резко возрастает при ДВС-синдроме;

- **фактор проницаемости сосудов**;

- **хемотаксический фактор** – усиливает двигательную и фагоцитарную активность лейкоцитов.

Гемостаз, его фазы, регуляция

Кровь циркулирует в кровеносном русле в жидком состоянии. При травме, когда нарушается целостность кровеносных сосудов, кровь должна свёртываться. За это в организме человека отвечает **система РАСК – регуляции агрегатного состояния крови.**

Регуляция агрегатного состояния крови осуществляется сложнейшими механизмами, в которых принимают участие факторы свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем крови.

Гемостаз, его фазы, регуляция

В прикладном смысле термин «гемостаз» (от гр. *haima* – кровь, *stasis* – остановка) применяют для обозначения собственно процесса остановки кровотечения.

Система РАСК включает в себя 3 системы:

- 1) свёртывающую;
- 2) противосвёртывающую;
- 3) фибринолитическую.

Гемостаз, его фазы, регуляция

Гемостаз – это сложный комплекс физиологических, биохимических и биофизических процессов, предупреждающих возникновение кровотечений и обеспечивающих их остановку.

Гемостаз обеспечивается **взаимодействием трёх систем:**

- 1) **сосудистой;**
- 2) **клеточной (тромбоциты);**
- 3) **плазменной.**

Различают **2 механизма** гемостаза:

- 1) **первичный (сосудисто-тромбоцитарный);**
- 2) **вторичный (коагуляционный).**

Гемостаз, его фазы, регуляция

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

обеспечивается реакцией сосудов с вовлечением тромбоцитов.

Повреждение мелких сосудов (артериол, капилляров, венул) сопровождается их рефлекторным спазмом, либо за счёт вегетативных, либо гуморальных влияний.

При этом из повреждённых тканей и клеток крови освобождаются биологически активные вещества (серотонин, норадреналин), которые вызывают сужение сосудов.

Гемостаз, его фазы, регуляция

Через 1-2 минуты *тромбоциты* начинают *приклеиваться* к повреждённым участкам сосудистой стенки и *распластываться* на них (*адгезия*).

Одновременно *тромбоциты* начинают *склеиваться* друг с другом, соединяясь в комочки (*агрегация*).

Образующиеся *агрегаты* *накладываются* на *адгезированные* клетки, в результате чего образуется *тромбоцитарная пробка*, *закрывающая* повреждённый сосуд и *останавливающая* кровотечение.

Гемостаз, его фазы, регуляция

В процессе этой реакции из тромбоцитов выбрасываются вещества, способствующие свёртыванию крови.

Заканчивается процесс уплотнением тромбоцитарного тромба, что происходит за счёт сократительного белка тромбоцитов – тромбостенина.

Общая продолжительность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза 1-3 минуты.

Активацию и агрегацию тромбоцитов повышают: коллаген, тромбин, серотонин, адреналин, вазопрессин, фибриноген, иммунные комплексы.

Гемостаз, его фазы, регуляция

При этом склонность к тромбообразованию увеличивается.

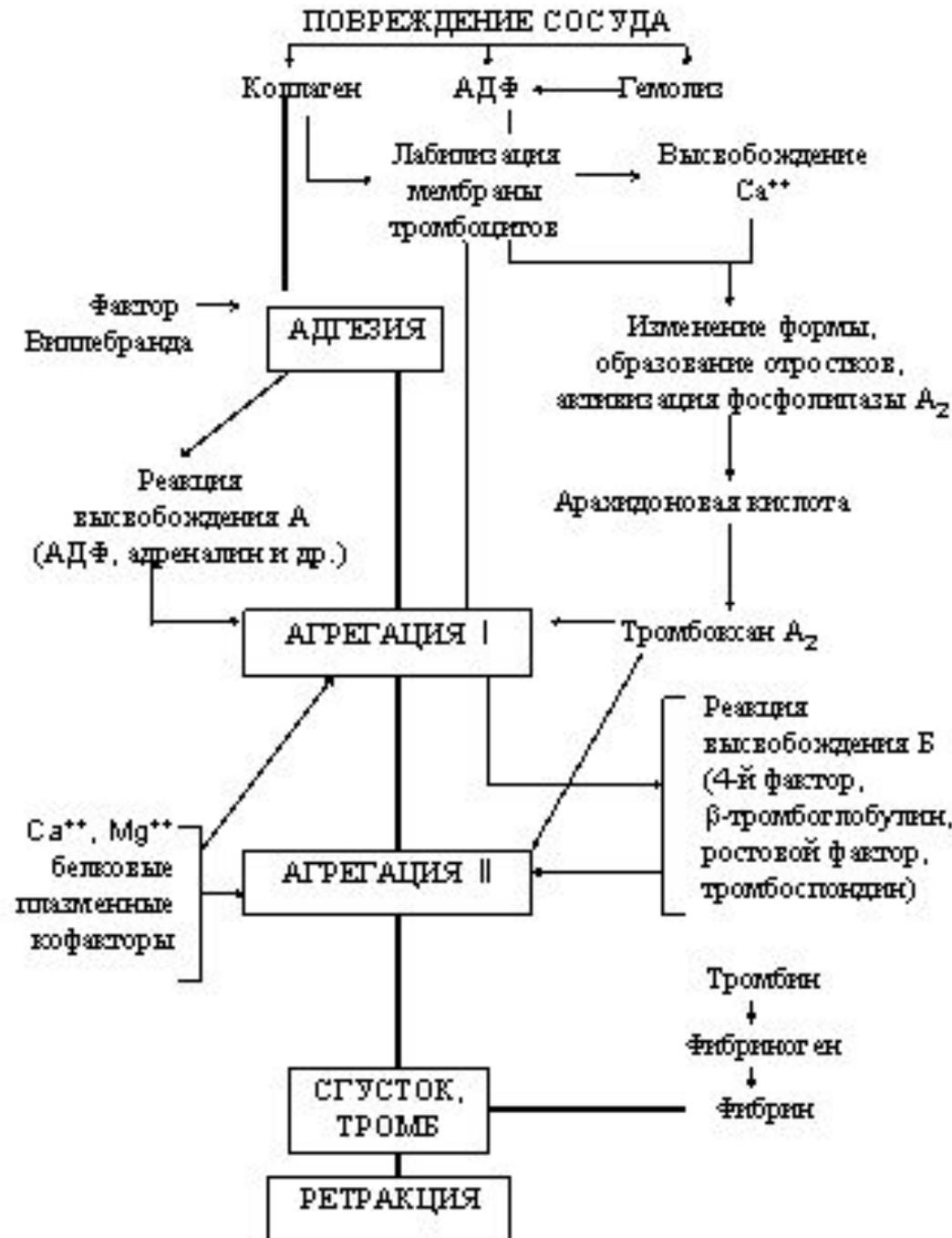
Активацию и агрегацию тромбоцитов уменьшают:

АТФ, аденозин, продукты распада фибриногена и фибрина, снижение количества тромбоцитов.

Поэтому в лечебной практике широко используются вещества, снижающие активность тромбоцитов – антиагреганты, которые используются с целью профилактики артериальных тромбозов.

Гемостаз, его фазы, регуляция

Схема сосудисто-
тромбоцитарного
гемостаза.



Гемостаз, его фазы, регуляция

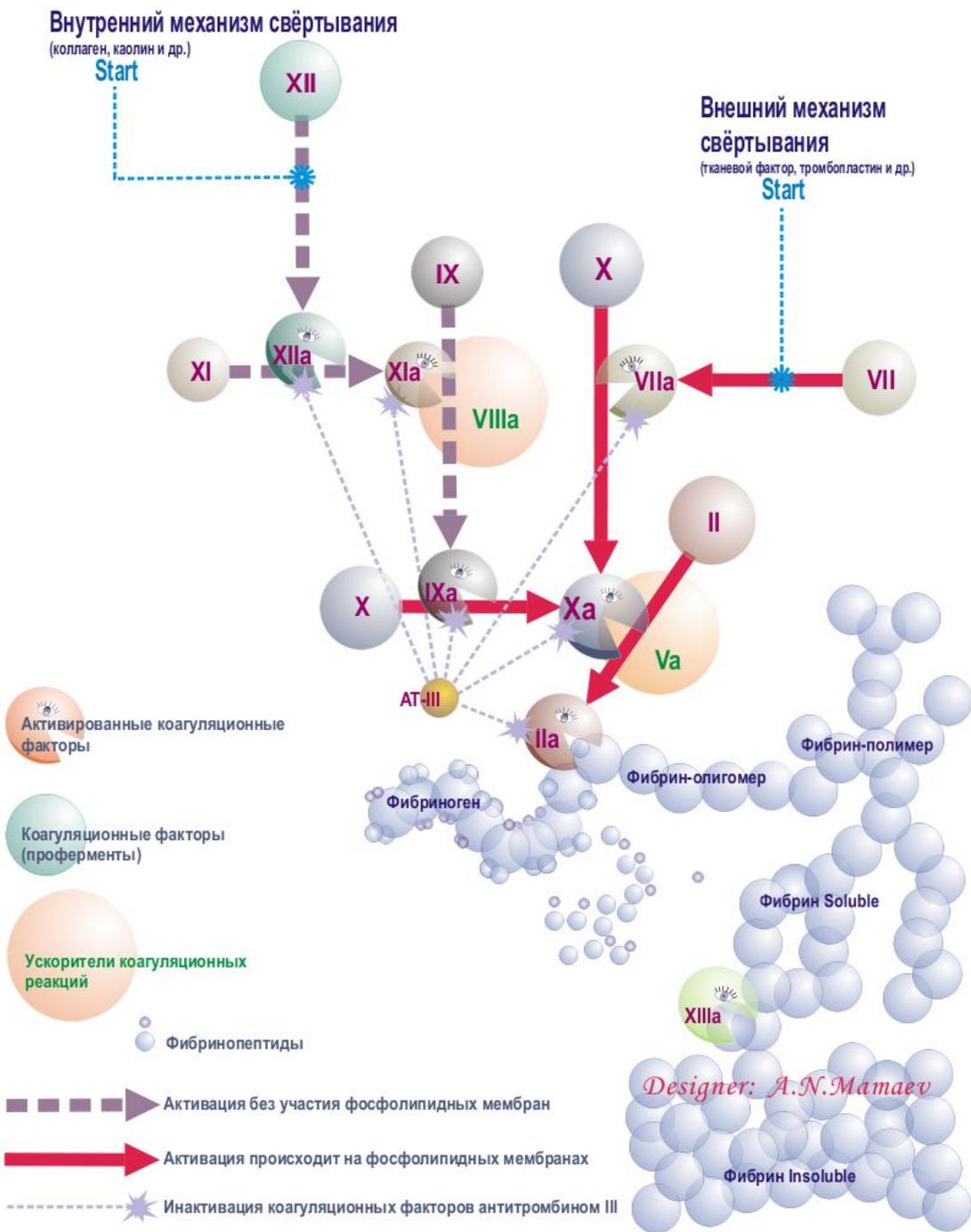
Коагуляционный гемостаз – второй важнейший механизм гемостаза, который включается при поражении более крупных сосудов, когда сосудисто-тромбоцитарных реакций бывает недостаточно.

При этом тромбообразование обеспечивается сложной системой свёртывания крови, с которой взаимодействует противосвёртывающая система.

Гемостаз, его фазы, регуляция

Свёртывание крови происходит поэтапно (4 стадии или фазы) в результате взаимодействия плазменных факторов крови и различных соединений, содержащихся в форменных элементах и тканях.

Гемостаз, его фазы, регуляция



Плазменные факторы свёртывания крови

В плазме насчитывается **15 факторов свёртывания крови:**

I. Фибриноген

II. Протромбин

III. Тромбоцитарный тромбопластин

IV. Ca⁺

V-VI. Проакцелерин + акцелерин (акцелоратор-глобулин)

VII. Проконвертин

VIII. Антигемофильный глобулин А

IX. Антигемофильный глобулин В (фактор Кристмаса)

Плазменные факторы свёртывания крови

X. Фактор Стюарта-Прауэра

XI. Плазменный предшественник тромбопластина

XII. Фактор Хагемана

XIII. Фибрин-стабилизирующий фактор

XIV. Прокалликреин (фактор Флетчера)

XV. Кининоген (фактор Фитцджеральда)

Свёртывающая система крови

В **I фазу** происходит образование активного тромбопластина в течение 5-10 минут.

В зависимости от источника образования различают кровяной и тканевой тромбопластин.

Для образования кровяного тромбопластина необходимо взаимодействие семи факторов плазмы и одного фактора тромбоцитов: XII, XI, IX, VIII, X, V + Ca^{2+} и фактор 3 тромбоцитов.

Свёртывающая система крови

Тканевой тромбопластин образуется при взаимодействии трёх факторов плазмы и тканевого сока, поступающего в кровь через рану: VII, X, V + Ca^{2+} .

Активный тромбопластин или протромбиназа (тканевая и кровяная) представляет совокупность плазменных (X, V, IV) и тромбоцитарного (З) факторов.

Во **II фазе** свёртывания (продолжается 2-5 с) из протромбина (II) при участии активного тромбопластина (продукт I фазы) образуется фермент **тромбин**.

Свёртывающая система крови

III фаза (продолжается 2-5 с) заключается в образовании нерастворимого **фибрина** из белка фибриногена (I) под влиянием образовавшегося тромбина.

Тромбин отщепляет от молекулы фибриногена пептиды, в результате чего образуются промежуточные продукты – фибрин-мономеры, которые начинают взаимодействовать друг с другом и в присутствии фибрин-стабилизирующего фактора (XIII) образуют нерастворимый сгусток – **фибрин-полимер**.

Свёртывающая система крови

IV фаза (продолжается несколько часов) характеризуется уплотнением или **ретракцией** кровяного сгустка.

При этом из фибрин-полимера выделяется сыворотка с помощью сократительного белка кровяных пластинок - ретрактоэнзима, что активируется ионами кальция.

Поддержание крови в жидком состоянии, интенсивность свёртывания, скорость образования тромба, его размеры и возможность его растворения (лизиса) зависит от взаимоотношений активности свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем.

Противосвёртывающая система крови

Противосвёртывающая система представлена естественными антикоагулянтами (вещества, тормозящие свёртывание крови).

Они образуются в тканях, форменных элементах и присутствуют в плазме.

К ним относятся: гепарин, антитромбин, антитромбопластин.

Гепарин – важный естественный антикоагулянт, его вырабатывают тучные клетки.

Точкой его приложения является реакция превращения фибриногена в фибрин, которую он блокирует благодаря связыванию тромбина.

Противосвёртывающая система крови

Активность гепарина зависит от содержания в плазме антитромбина, который увеличивает его коагулирующие способности.

Антитромбопластины – вещества которые блокируют факторы свёртывания, участвующие в активации тромбопластина.

Противосвёртывающая система крови

Физиологические ингибиторы ферментов свёртывания крови (антитромбин III, гепарин, α_2 -макроглобулин, антиконвертин, α_1 -антитрипсин) ограничивают распространение тромба местом повреждения сосуда.

- **Антитромбин III** — наиболее сильный ингибитор свёртывания крови; на его долю приходится до 80% антикоагулянтной активности крови. Этот ингибитор инактивирует сериновые протеазы тромбин, факторы IXa, Xa, XIIa, калликреин, плазмин и урокиназу.

Противосвертывающая система крови

- **Гепарин** синтезируется в тучных клетках. В присутствии гепарина повышается сродство мощного антикоагулянта антитромбина III к сериновым протеазам крови. После образования комплекса «антитромбин III–гепарин–фермент» гепарин освобождается из комплекса и может присоединяться к другим молекулам антитромбина.
- **α_2 -макроглобулин** образует комплекс с тромбином, в результате чего фибриноген становится недоступным для тромбина.

Противосвертывающая система крови

- **Тканевой ингибитор прокоагулянтного пути свёртывания** — синтезируется в эндотелии сосудов и связывается с комплексом «VIIa–тканевый фактор–фактор Ха–Ca²⁺».
- **α_1 -Антитрипсин** ингибирует активность тромбина, фактора XIa и калликреина.

Фибринолитическая система крови

Фибринолиз – процесс расщепления фибрина, образующегося в процессе свёртывания крови, под влиянием *фибринолитической системы*.

В плазме человека содержится фибринолитический ферментный фактор в виде неактивного профермента – **профибринолизина** (плазминогена).

Фибринолитическая система крови

Превращение его в *активный* фермент *фибринолизин* (*плазмин*) осуществляется под влиянием специфических веществ – активаторов, содержащихся в крови, тканях и сосудистых стенках.

Тканевые активаторы освобождаются при повреждении клеток различных органов (кроме печени) в виде гидролаз, трипсина, урокиназы.

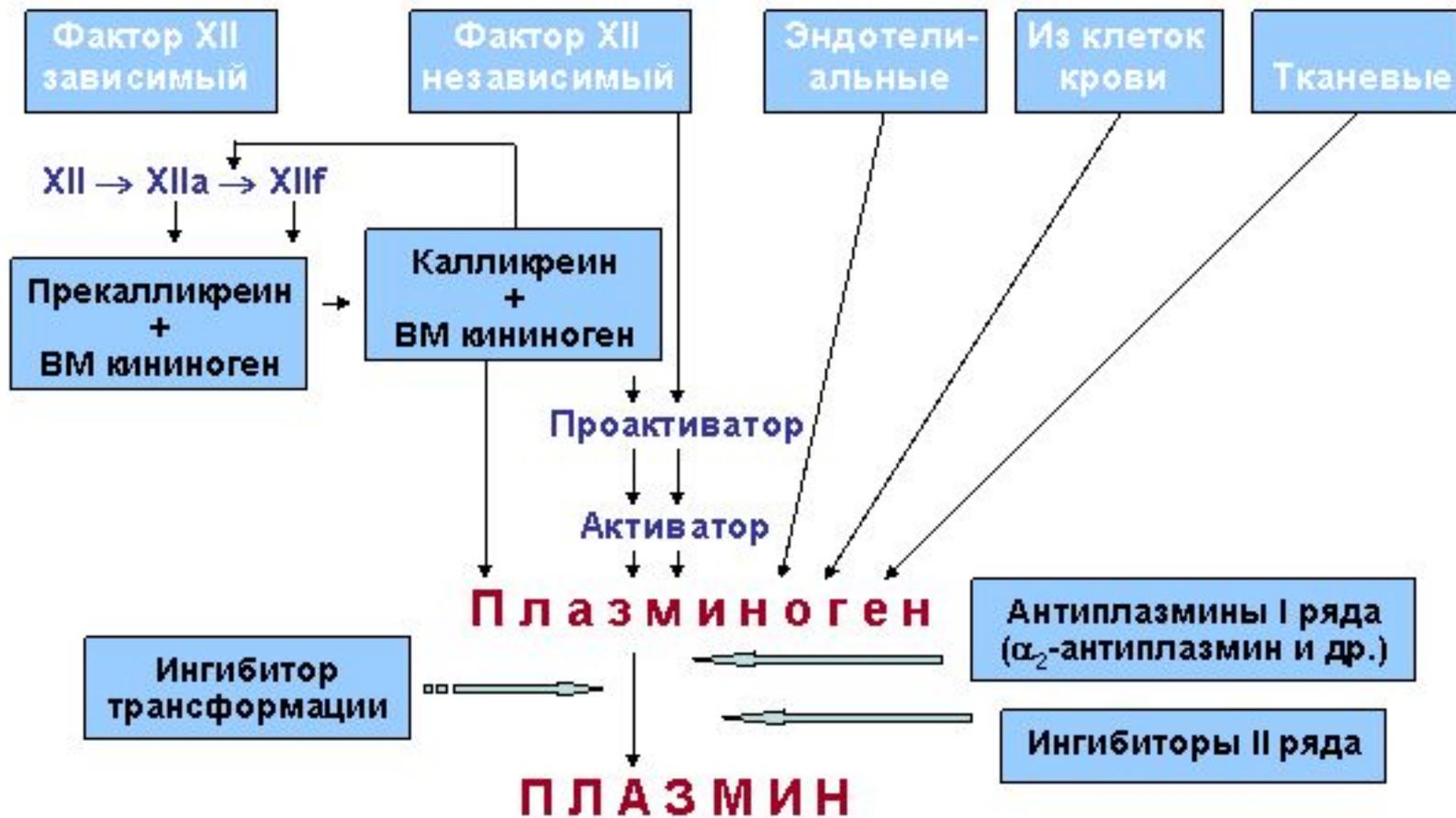
Активаторами микроорганизмов являются стрептокиназа, стафилокиназа и др.

Схема фибринолиза

Внутренний механизм

Внешний механизм

Активаторы



ГРУППЫ КРОВИ

- В эритроцитах обнаружены специальные вещества - антигены (агглютиногены) - у людей определяются два агглютиногена - A и B . В плазме крови найдены антитела (агглютинины) - у человека определяются α и β агглютинины. В зависимости от того, в каком сочетании содержит кровь агглютиногены в эритроцитах и агглютинины в плазме, кровь делят на группы.
- У человека имеется четыре комбинации антигенов и антител, т. е. имеется 4 группы крови: I (0) группа - не содержит агглютиногенов, имеются только агглютинины α и β . II (A) группа - содержит агглютиноген A и агглютинин β . III (B) группа - содержит агглютиноген B и агглютинин α . IV (AB) группа - содержит A и B агглютиногены и не имеет агглютининов. Агглютинины плазмы крови вызывают агглютинацию эритроцитов, которые содержат одноименные агглютиногены. Поэтому в крови человека нет одноименных агглютиногенов и агглютининов.

Резус-фактор (Rh-фактор)

- Кроме того, в крови человека найден специальный фактор, названный **резус-фактор (Rh-фактор)**. Резус-фактор содержится в эритроцитах, но не у всех людей, а примерно у 85%. Люди, имеющие резус-фактор, это люди с положительным резус-фактором крови, если же его нет - то у них отрицательный резус-фактор. При введении резус-положительной крови человеку, у которого резус-отрицательная кровь, у последнего происходит выработка специальных антител, которые разрушают его эритроциты. Повторное введение такой крови ведёт к шоку.
- Необходимость знания групп крови, резус фактора связана с практикой переливания крови.

Переливание крови (гемотрансфузия)

Донор - человек, отдающий кровь;

Реципиент - человек, получающий кровь;

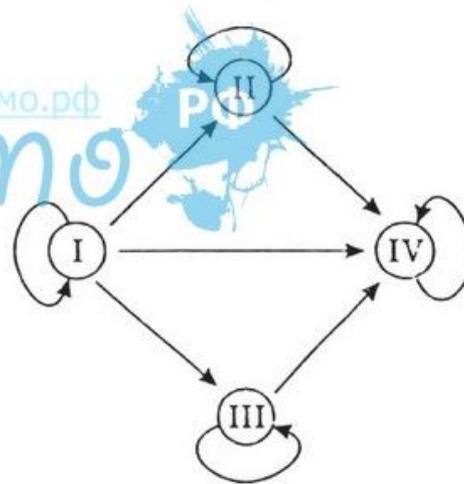
Агглютинация - явление склеивания эритроцитов.

Причина агглютинации - иммунная реакция на чужеродные белки при смешивании несовместимой крови.

Присутствие антител и антигенов у людей с разной группой крови

Группа крови	антигены (агглютиногены) в эритроцитах	антитела (агглютинины) в плазме и сыворотке
O (I)	нет	α и β
A (II)	A	β
B (III)	B	α
AB (IV)	AB	нет

Схема переливания (совместимости) групп крови



Резус-фактор (Rh-фактор) -

обнаружен в эритроцитах 85% людей, у 15% - его нет.

На резус-фактор в плазме нет готовых антител, они образуются при переливании крови.

Группы крови у животных

- *В эритроцитах сельскохозяйственных животных обнаружено большое количество антигенных факторов (их обозначают буквами латинского алфавита (A, B, C ... и т.д.) в соответствии с международной номенклатурой. Естественных антител – агглютининов в плазме крови нет или мало. Группу крови определяют по тому или иному сочетанию антигенов. Систему групп крови составляют антигены, наследование которых взаимообусловлено. Антигенные факторы у сельскохозяйственных животных определяют с помощью антител, образовавшихся после предварительной иммунизации животных – введения им эритроцитов. У крупного рогатого скота идентифицировано 100 антигенных факторов, объединенных в 12 систем, у свиней – 50 антигенов, образующих 14 систем, у овец – около 100, образующих 7 систем, у лошадей – около 30, образующих 8 систем, у кур – 60 антигенов, сгруппированных в 14 систем.*
- *Необходимость знания групп крови у животных также связана с практикой переливания крови. Переливают от одного животного другому при необходимости только одногруппную кровь. Однократное переливание крови животному безопасно. На практике перед переливанием крови определяют совместимость крови донора и реципиента.*
- *Удивительная антигенная неповторимость у животных представляет генотипические признаки, передаваемые по наследству от отца и матери и не изменяющиеся на протяжении всей жизни, которые широко используются при определении родства животных в племенной работе.*

Переливание крови и кровезамещающих растворов

В медицинской практике широко используется введение кровезамещающих растворов. Они предназначены для различных целей.

Поэтому их состав варьирует. Выделяют 4 основных группы кровезаменителей.

1. Кровезаменители гемодинамического противошокового действия.

Они предназначены для нормализации объёма циркулирующей крови и нормализации кислотно-щелочного равновесия.

Переливание крови и кровезамещающих растворов

В основном это *коллоидные растворы*, содержащие высокомолекулярные соединения: полиглюкин (декстран), реополиглюкин (низкомолекулярный декстран), желатиноль, полифер (декстран с Fe), реоглюман (реополиглюкин + манитол + бикарбонат натрия).

2. Кровезаменители дезинтоксикационного действия: гемодез, полидез, неогемодез.

3. Препараты для белкового парентерального питания: гидролизат казеина, гидролизин, аминокислотид, аминокровин, аминокислоты в смеси (полиамин, левамин, аминон).

Переливание крови и кровезамещающих растворов

4. Регуляторы водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия, или электролитные растворы: изотонический раствор хлорида натрия (0,85 %), раствор глюкозы (5 %), раствор Рингера-Лока, раствор Тироде и др.

При введении в кровь (внутривенно или внутриартериально) лекарственных веществ или солевых растворов, необходимо обеспечить одинаковое их осмотическое давление с осмотическим давлением крови.

Солевые растворы, имеющие такое же осмотическое давление, как и кровь, называются изотоническими.

Примером такого раствора является физиологический раствор (или 0,85 % раствор хлорида натрия).

Переливание крови и кровезамещающих растворов

Солевой раствор, имеющий более высокое осмотическое давление, чем давление крови, называется гипертоническим. При попадании эритроцита в такой раствор происходит уменьшение его объёма и сморщивание (плазмолиз).

Солевой раствор, имеющий более низкое осмотическое давление, чем давление крови, называется гипотоническим.

При попадании эритроцита в такой раствор происходит, наоборот, его набухание, а при более выраженной гипотоничности (концентрация 0,4-0,32 %) происходит разрыв эритроцитарной оболочки и выход содержимого (гемоглобина) в окружающую среду (гемолиз).

Переливание крови и кровезамещающих растворов

Такое явление получило название *гемолиз* эритроцита.

Если *гемолиз* возникает в результате изменения *осмотического давления* крови, то говорят об *осмотическом гемолизе*.

Некоторые вещества (глюкоза и др.) вводятся в кровь в виде гипертонических растворов.

Изотонический раствор хлорида натрия может поддерживать деятельность удалённых из организма органов, например, сердца.

Однако этот раствор не является полностью физиологическим и поэтому изолированное сердце через некоторое время перестаёт сокращаться.

Переливание крови и кровезамещающих растворов

Для поддержания жизнедеятельности любых органов необходимо присутствие в растворе нескольких главных солей крови (NaCl , KCl , CaCl_2), причём в той же концентрации, что и в крови.

Разработаны многие прописи таких физиологических растворов.

Наиболее употребляемые из них растворы:

Рингера, Рингера-Лока, Тироде и др.

Физиологические растворы не равноценны плазме крови, так как не содержат высокомолекулярных коллоидных веществ, которыми являются белки плазмы.

Переливание крови и кровезамещающих растворов

Поэтому к солевому раствору с глюкозой прибавляют различные коллоиды.

Например, водорастворимые высокомолекулярные полисахариды (декстран), или особым образом обработанные белковые препараты.

Коллоидные растворы добавляют в количестве 7-8 %.

Такие растворы вводят человеку после большой кровопотери.

Однако наилучшей кровезамещающей жидкостью является плазма крови.

Спасибо за внимание!
