

Система гемостаза – биологическая система, обеспечивающая как предупреждения и остановку кровотечения путем поддержания целостности стенок кровеносных сосудов и быстрого локального тромбообразования, так и сохранение жидкого состава крови (Т.И. Козарцова 2001г.)

доц. Ивановский С.В.

Биологическая система, обеспечивающая с одной стороны сохранение жидкого состояния циркулирующей крови и достаточное кровоснабжение органов, а с другой – предупреждение и быструю остановку кровотечений из наиболее ранимых сосудов малого калибра, обозначается как система гемостаза (З.С. Барлаган 2005г.).

Гемостаз

LOGO

Функционирование системы гемостаза определяется:

- **стенками кровеносных сосудов – эндотелием и субэндотелиальными структурами;**
- **клеточными элементами крови, в первую очередь, тромбоцитами;**
- **плазменными протеолитическими системами – свертывающей, фибринолитической (плазминовой), калликреиновой и системой комплемента.**

Первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

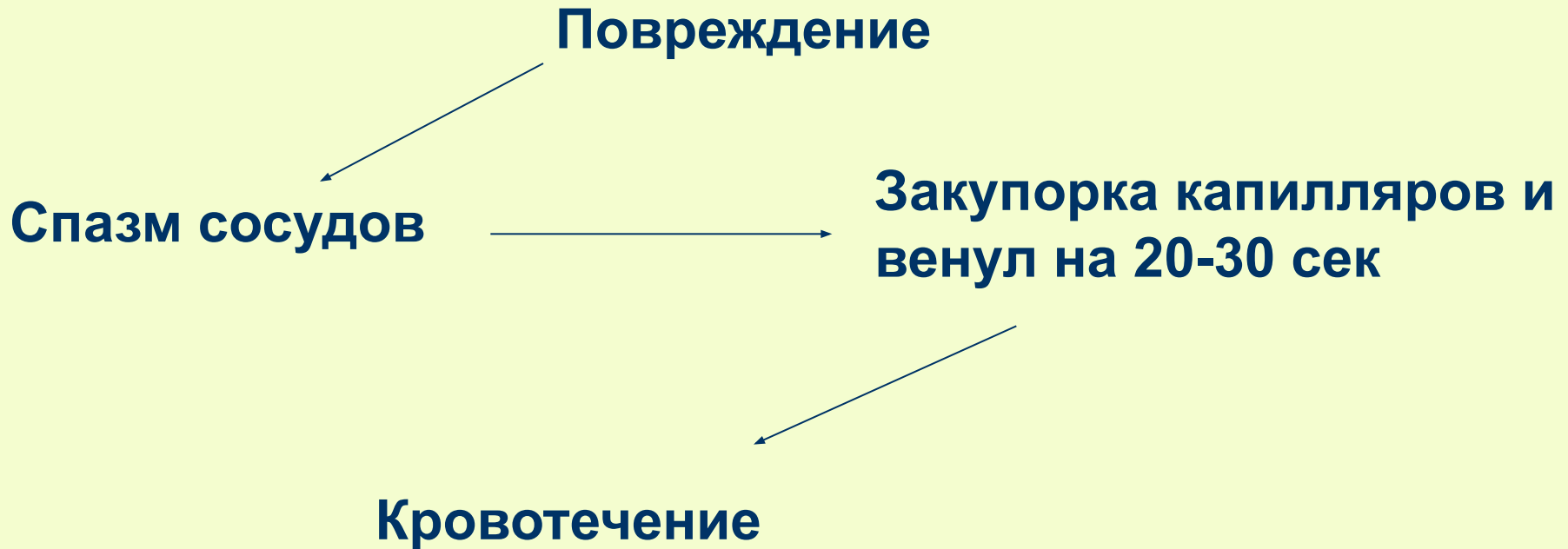
**Это предупреждение и остановка из
сосудов малого калибра (до 100 мкм)**

Вторичный коагуляционный гемостаз

Это процесс свертывания крови

Оба механизма взаимно индуцируют друг друга

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз



Механизм – сокращение гладкомышечных клеток под влиянием вазоспастических агентов, продуцируемых поврежденными эндотелиальными клетками и активированными тромбоцитами

Роль эндотелия в регуляции гемостаза

Эндотелий – слой клеток образующий внутреннюю выстилку кровеносных сосудов. Эти клетки тесно взаимодействуют с кровью, в частности, с тромбоцитами, лейкоцитами и гуморальными компонентами системы гемостаза, а с другой стороны, с субэндотелиальными структурами сосудистой стенки, в первую очередь с ее гладкомышечными клетками сосудов.

Ангиотрофическая функция

или

“функция поддержки нормальной структуры эндотелиальных клеток”

Тромбоциты в нормальных условиях поглощаются эндотелиальными клетками, что предупреждает дистрофию последующих и делает их непроницаемыми для эритроцитов.

При дистрофии эндотелиальных клеток возникают длительные геморрагии (петехии).

**Повреждение эндотелия сопровождается
закономерной трансформацией его
антитромботических свойств в мощный
протромботический потенциал – ведет к
активации тромбоцитов и процесса
свертывания крови, подавлению
фибринолиза**

Эта трансформация наблюдается при всех видах нарушения трофики

Застой крови и гипоксия, воздействие бактериальных экзо- и эндотоксинов, аутоантител и иммунных комплексов, медиаторов воспаления (цитокинов, интерлейкинов), клеточных и плазменных протеиназ (эластазы, трипсина), ряда токсических продуктов обмена (кетоновых тел, гомоцистеина), при обменных изменениях в сосудистой стенке (атеросклероз, диабетическая ангиопатия), при злокачественных опухолях.

Свойства субэндотелия

При гибели и сращивании эндотелиальных клеток обнажается субэндотелий, который вызывает:

- интенсивную активацию и адгезию к нему тромбоцитов;
- локальную активацию свертывания крови

Это реализуется:

- фактором Виллебранда;
- фибронектином;
- фибриногеном.

Тромбоциты

- продуцируются мегакариоцитами отшнуровкой цитоплазмы;
- размер – 2-4 мкм;
- продолжительность жизни – 7-10 дней;
- частично депонируются в селезенке и печени (около 20-25%);
- в крови ребенка содержится – $150-350 \times 10^9/\text{л}$.

Участие тромбоцитов в гемостазе

- ангиотрофическая функция;
 - участвуют в формировании начального спазма микрососудов, выделяя при адгезии и повреждении участками вазоактивные вещества – серотонин, катехоламины, β -тромбоглобулин, тромбоксан A_2 ;
 - образуют в поврежденном сосуде тромбоцитарную пробку благодаря:
 1. адгезии – к субэндотелию;
 2. агрегации – склеиванию друг с другом
- содержат в тромбоцитах и фиксированных на них рецепторах факторы свертывания крови
- тканевый тромбопластин;
 - фактор VIIa
 - ростовые факторы
- Что обеспечивает локальный гемостаз в местах повреждения сосудов и стимуляцию репарации в местах повреждения тканей.

Пусковой механизм – повреждение стенки сосуда

- выделяются компоненты субэндотелия (коллаген);
- тромбоциты набухают, образуют отростки и при участии фактора Виллебранда адгезируют к поврежденному участку (10 сек);
- одновременно в кровотоке образуются тромбоцитарные конгломераты, которые приклеиваются к адгезированным тромбоцитам (1-3 мин образуется гемостатическая пробка);

Коагуляционный гемостаз

Свертывание крови – многоступенчатый ферментный процесс, в котором участвуют белки – протеазы, неферментные белковые вещества, а конечный субстрат процесса – фибриноген.

Плазменные факторы свертывания крови подразделяются на 3 группы:

- 1. белки, обладающие свойствами протеолитических ферментов;**
- 2. лишенные ферментативных свойств белки – акцелераторы процесса гемокоагуляции;**
- 3. фибриноген – конечный субстрат процесса свертывания.**

Коагуляционный гемостаз включает:

1. Свертывающую систему;
2. Противосвертывающую систему
 - а) антикоагуляционная система;
 - б) фибринолитическая система.

Свертывающая система крови – ряд взаимосвязанных реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов, плазменных белков (факторов свертывания) и, обеспечивающих образование постоянного тромба.

- 13 факторов свертывания
- прекалликреин (фактор Флетчера)
- фактор Фитцджеральда

Факторы свертывания крови

№	Название	Активная форма	Место синтеза	Локализация гена, хромосомы	Период полураспада в плазме, час	Концентрация в плазме, мг/л
I	Фибриноген	Фибрин-мономер	Гепатоцит	4	90	3000
II	Протромбин	Серин-протеаза	Гепатоцит	11	65	100
III	Тканевой фактор	Рецептор-ко-фактор	Клетки эндотелия			
V	Проакцелерин	Кофактор	Гепатоцит	1	12-15	10
VII	Проконвертин	Серин-протеаза	Эндотел. кл., тромбоциты	13	5	0,5
VIII	Антигемофильный глобулин А	Кофактор	Гепатоцит	X	10	0,1
IX	Кристалмаса (В)	Серин-протеаза	Гепатоцит	X	25	5
X	Стюарта-Прауэра	Серин-протеаза	Гепатоцит	13	40	10
XI	Розенталя)	Серин-протеаза	Гепатоцит	4	45	5
XII	Хагемана	Серин-протеаза	Гепатоцит	5	50	30
XIII	Фибринстабилизирующий	Трансглутаминаза	Гепатоцит	6.1	192	3-5
-	Прекалликреин (Флетчера)	Серин-протеаза	Гепатоцит	4	-	-
-	Высокомолекулярный кининоген (Фитцджеральда)	Кофактор	Гепатоцит	3	-	-

Внешний путь свертывания крови

- повреждение сосудистой стенки;
- активация тканевого фактора, факторов VII, IX, VIII, T

Тканевый фактор + Ca^{2+} + активированный фактор VII



Активация IX в IXa и X фактор



Образование тромбина

Внутренний путь активации свертывания крови

- повреждение сосудистой стенки приводит к выделению БАВ + активация XII фактора;
- активация факторов Флетчера, Фитцджеральда и XI;
- комплекс фактор XI + Флетчера приводят к реактивации XII фактора;
- результатом этих реакций
 - прекалликреин расщепляется до калликреина,
 - фактор XI до XIa,
 - активный фактор Фитцджеральда – до брадикинина;
- происходит активация процессов свертывания, системы комплемента, фибринолиза;
- калликоеин превращается в фактор XIIa, отщепление фрагмента XII, который превращает фактор VII в фактор VIIa и активирует комплемент;
- Факторы XIa и комплекс VIIa + III инициируют превращение фактора IX в IXa.

С этого момента идет единый путь завершения активации свертывания крови:

- Происходит на фосфолипидной поверхности тромбоцита фактор Ха связывается с фактором Va в присутствии Ca^{2+} , образуя протромбиновый комплекс (протромбиназу), который инициирует превращение протромбина в тромбин.
- Тромбин вызывает гидролиз фибриногена до фибрина – растворенного, затем под воздействием фибринстабилизирующего фактора (XIII) превращается в нерастворимый фибрин-полимер.

Противосвертывающая система

Это система, обеспечивающая защиту от тромбообразования и сохсохранение жидкого состояния крови

Выделяют 3 группы антикоагулянтов:

1. Ингибиторы сериновых протеаз
АТ III, гепариновый фактор, С1-ингибитор, α 1-антитрипсин, протеины С и S (они инактивируют плазменные факторы свертывания)
2. Ингибиторы внешнего пути активации свертывания крови (ингибитор панкреатического трипсина)

1 этап - он связывается с Xa , образуя комплекс
2 этап - этот комплекс, который объединяеися с комплексом: тромбиновый фактор + VIIa, это приводит к образованию четвертичного ингибиторного комплекса
3. α_2 -макроглобулин (ингибирует плазмин, калликреин, тканевый активатор плазминогена)

Фибринолитическая система

Конечным этапом репарации сосудистой стенки является растворение фибриновой пробки. Фибринолитическая система состоит из плазминогена, плазмина, активаторов плазминогена.

Активация плазминогена за счет тканевого активатора плазминогена (урокиназа), нефизиологических активаторов плазминогена (стрептокиназа, декстраза, антистрептаза).

Результат активации:

Переход плазминогена в плазмин, который расщепляет пептидные связи фибрина и фибриногена (фрагменты X, Y, D и E).

Основы диагностики нарушений гемостаза

- клинические ориентиры;
- типы кровоточивости;
- инструментально-лабораторные методы диагностики;
- маркеры неполноценности эндотелия и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза;
- маркеры активации системы гемостаза;
- маркеры активации коагуляционного звена гомеостаза и фибринолиза.

Клинические ориентиры

**сбор клинико-anamnestических данных и
доведение их до сведения врача-
лаборанта!!!**

Типы кровоточивости

1. Гематомный

- при минимальной травматизации образуются крайне болезненные кровоизлияния в суставы, под фасции и апоневрозы, брюшную полость и забрюшинное пространство;
- длительные и обильные кровотечения после хирургических вмешательств;
- пробы на ломкость капилляров, ВСК и по Дюка в пределах нормы
- характерно для патологии коагуляционного гемостаза - гемофилия А, В, С.

2. Микроциркуляторный (петехиально-синячковый)

- появление петехий и мелких экхимозов, безболезненных на конечностях и туловище, склонность к меноррагиям, носовым кровотечениям, гематурии;
- положительные пробы на ломкость микрососудов
- характерен для нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, болезни Виллебранда легкой и средней тяжести, передозировки антикоагулянтов.

- 3. Смешанный (микроциркуляторно-гематомный)**
 - микроциркуляторные геморрагии на которые периодически наслаиваются кровоизлияния гематомного характера, обильные послеоперационные кровотечения, большие кровопотери в родах, меноррагии;
 - характерен для тяжелой формы болезни Виллебранда, острых и подострых ДВС-синдромов, передозировки антикоагулянтов и у взрослых тромболитиков.
- 4. Васкулитно-пурпурный**
 - симметричные воспалительно-геморрагические высыпания на коже конечностей и нижней части туловища;
 - возможны субсерозные кровоизлияния в брызжейку и кишечник, иммитирующие аппендицит, также гематурия;
 - характерен для геморрагического васкулита, вирусных геморрагических лихорадок и при ряде инфекционно-иммунных васкулитов.
- 5. Ангиоматозный тип - связан с генетически обусловленной или вторичной телеангиоэктазией, они могут давать рецидивирующие кровотечения.**

Базисные инструментально-лабораторные исследования

1. Сосудисто-тромбоцитарного звена:
 - проба манжеточной компрессии, щипка, баночная;
 - подсчет количества тромбоцитов в крови, определение их размера и структуры, способности к адгезии и агрегации.
2. Коагуляционного звена:
 - ВСК по Ли-Уайту;
 - активированное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ);
 - коагулограмма.

Маркеры неполноценности эндотелия и активации сосудистого тромбоцитарного гемостаза

- повышение содержания в плазме фактора Виллебранда;
- повышение содержания в плазме свободного ТПА (тканевого активатора плазминогена);
- определение спонтанной и стимулируемой агрегации тромбоцитов;
- электронная микроскопия тромбоцитов.

Маркеры активации системы гемостаза

Клинически – возникновение тромбозов сосудов.
Инструментально - ЭКГ, УЗИ, доплерография сосудов, МРТ.

Маркеры активации коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза

Определяется по промежуточным продуктам трансформации протромбина в тромбин и др.)

Основные маркеры активации свертывающей системы и фибринолиза

Повышение	Понижение
Фибринопептид А	Белок С
Фибрин-мономерные комплексы (растворимый фибрин)	Белок S
Ферменты протромбина 1 +2	Антитромбин III
Тромбин-антитромбиновый комплекс	

*Спасибо
за внимание!*

LOGO