

# Физиология системы гемостаза

# Определение

- Гемостаз – остановка кровотечения при повреждении кровеносных сосудов. Механизмы обеспечивающие гемостаз, реализуются не только при кровотечении, но и при любом другом повреждении эндотелия сосудов.
- Система гемостаза – функциональная система организма, обеспечивающая постоянство его внутренней среды, предупреждение и остановку кровотечений, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови.

# Функции системы гемостаза

- Поддержание крови в сосудистом русле в жидком состоянии.
- Остановка кровотечения.
- Опосредование межбелковых и межклеточных взаимодействий.
- Опсоническая – очистка кровяного русла от продуктов фагоцитоза небактериальной природы.
- Репаративная – заживление повреждений и восстановления целостности и жизнеспособности кровеносных сосудов и тканей.

# Факторы, поддерживающие жидкое состояние крови

- тромборезистентность эндотелия стенки сосуда;
  - неактивное состояние плазменных факторов свертывания крови;
  - присутствие в крови естественных антикоагулянтов;
  - наличие системы фибринолиза;
  - непрерывный циркулирующий поток крови.
- Тромборезистентность эндотелия сосудов обеспечивается за счет агрегантных, антикоагулянтных и фибринолитических свойств.

- Антиагрегантные свойства: 1) синтез простаглицина, который обладает антиагрегационным и сосудорасширяющим действием; 2) синтез оксида азота, обладающего антиагрегационным и сосудорасширяющим действием; 3) синтез эндотелинов, которые сужают сосуды и препятствуют агрегации тромбоцитов.
- Антикоагулянтные свойства: 1) синтез естественного антикоагулянта антитромбина III, который инактивирует тромбин. Антитромбин III взаимодействует с гепарином, образуя антикоагуляционный потенциал на границе крови и стенки сосуда; 2) синтез тромбомодулина, который связывает активный фермент тромбин и нарушает процесс образования фибрина за счет активации естественного антикоагулянта протеина С.
- Фибринолитические свойства обеспечиваются синтезом тканевого активатора плазминогена, который является мощным активатором системы фибринолиза.

# Структура системы гемостаза

- Свертывающая система
    1. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз (первичный).
    2. Коагуляционный (плазменный, вторичный) гемостаз.
  - Противосвертывающая система
    1. Система антикоагулянтов
    2. Система фибринолиза
- Также свою роль играет сосудистая стенка плазма крови.

# Регуляция системы гемостаза

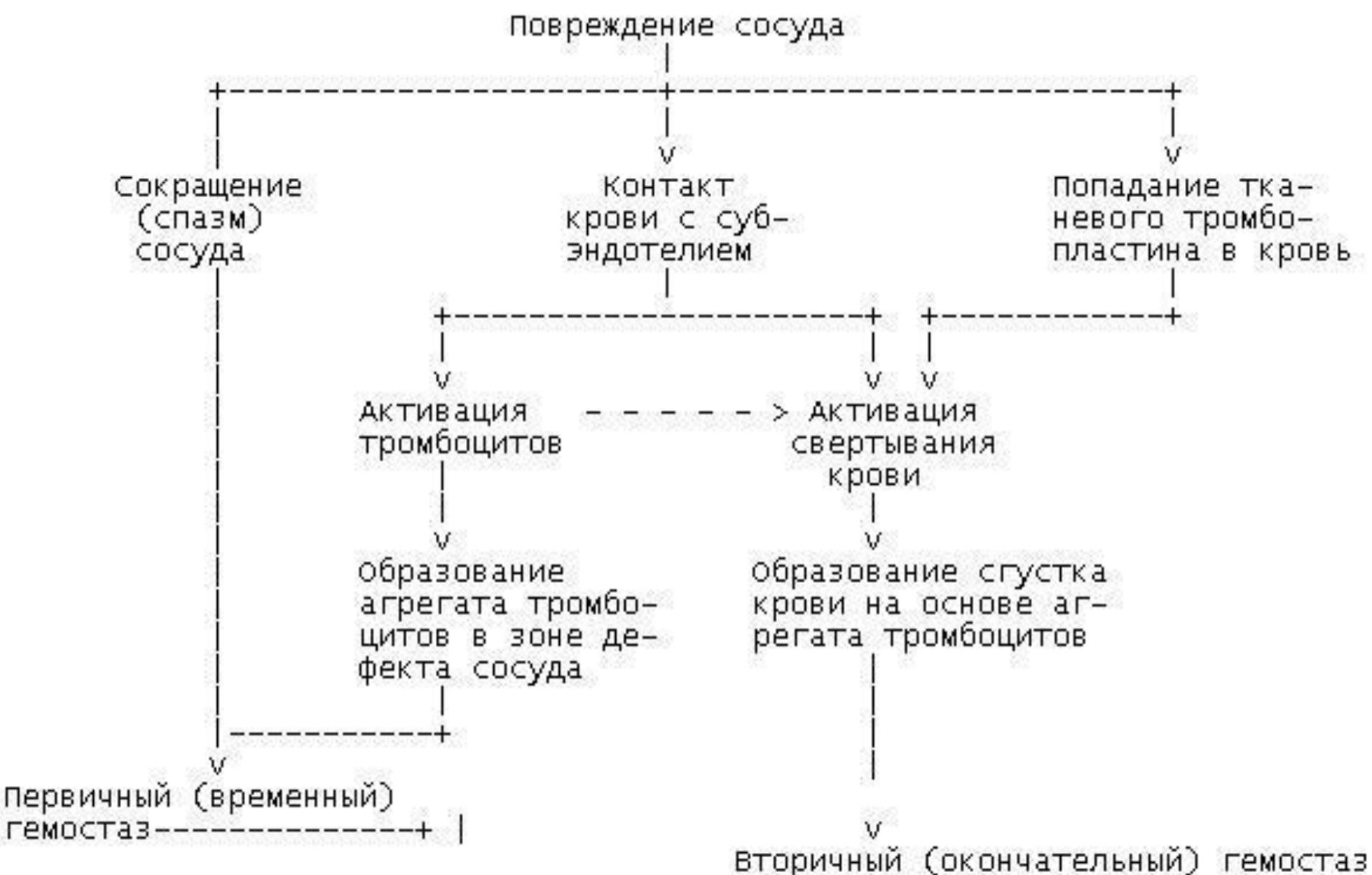
- Сложная нейрогуморальная регуляция системы гемостаза, в которой задействованы продолговатый мозг, гипоталамус и кора головного мозга, осуществляется благодаря четкому взаимодействию механизмов положительной и отрицательной обратной связи.
- В результате этой регуляции гемостаз вначале подвергается **самоактивации**, а затем, за счет нарастания антисвертывающего потенциала крови, **самоторможению**, поэтому образующийся в норме сгусток крови после выполнения своего прямого предназначения (остановки кровотечения), быстро растворяется.

- Сосудисто-тромбоцитарный или первичный (временный), реализация которого обеспечивается спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов с образованием так называемого белого тромбоцитарного (первичного) тромба.
- Коагуляционный или вторичный (окончательный), протекающий с использованием многочисленных факторов свертывания крови, и обеспечивающий плотную закупорку поврежденных сосудов фибриновым тромбом (красным кровяным сгустком).

# Теория Шмидта-Моравица

Весь процесс свёртывания крови представлен следующими фазами гемостаза:

1. Сокращение поврежденного сосуда.
2. Образование в месте повреждения белого тромба. В месте повреждения к открывшемуся межклеточному матриксу прикрепляются тромбоциты; возникает тромбоцитарная пробка. Коллаген сосуда служит связующим центром для тромбоцитов. Одновременно включается система реакций, ведущих к превращению растворимого белка плазмы фибриногена в нерастворимый фибрин, который откладывается в тромбоцитарной пробке и на её поверхности, образуется тромб. Белый тромб содержит мало эритроцитов (образуется в условиях высокой скорости кровотока). При агрегации тромбоцитов освобождаются вазоактивные амины, которые стимулируют сужение сосудов.
3. Формирование красного тромба (кровяной сгусток). Красный тромб состоит из эритроцитов и фибрина (образуется в областях замедленного кровотока).
4. Частичное или полное растворение сгустка.



# Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз

- Физиологическая роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в организме заключается в первичной остановке кровотечения за счет кратковременного сокращения (спазма) травмированного сосуда и образования тромбоцитарного агрегата в зоне повреждения сосуда.
- Играет ведущую роль в кровотечениях из сосудов диаметром меньше 100мкм – сосуды МЦР.

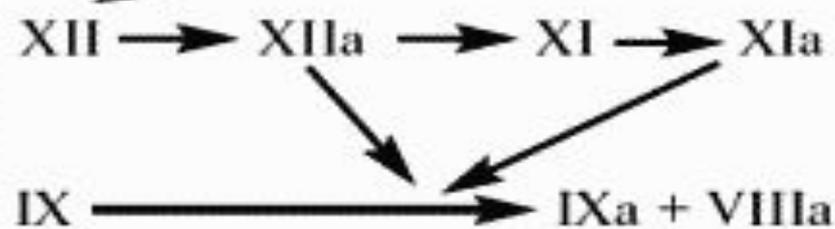
# Вторичный (коагуляционный)

## гемостаз

- Коагуляционный механизм гемостаза обеспечивает остановку кровотечения в более крупных сосудах (сосудах мышечного типа). Остановка кровотечения осуществляется за счет гемокоагуляции. Процесс свертывания крови заключается в переходе растворимого белка плазмы крови фибриногена в нерастворимый белок фибрин. Кровь из жидкого состояния переходит в студнеобразное, образуется сгусток, который закрывает просвет сосуда. Сгусток состоит из фибрина и осевших форменных элементов крови – эритроцитов. Сгусток, прикрепленный к стенке сосуда, называется тромбом, он подвергается в дальнейшем ретракции (сокращению) и фибринолизу (растворению). В свертывании крови принимают участие факторы свертывания крови. Они содержатся в плазме крови,

### ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ

Повреждение эндотелия

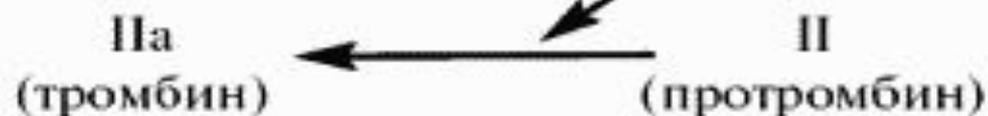
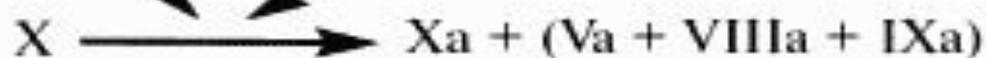


### ВНЕШНИЙ ПУТЬ

Повреждение тканей

тканевый фактор + VIIa

### ОБЩИЙ ПУТЬ



- **Фактор I** (фибриноген) – важнейший компонент свертывающей системы крови, так как биологической сущностью процесса свертывания крови является образование фибрина из фибриногена. Синтезируется данный белок в печени, концентрация его в плазме крови человека составляет 8,2–12,9 мкмоль/л.

- **Фактор I** (фибриноген) – важнейший компонент свертывающей системы крови, так как биологической сущностью процесса свертывания крови является образование фибрина из фибриногена. Синтезируется данный белок в печени, концентрация его в плазме крови человека составляет 8,2–12,9 мкмоль/л.
- **Фактор II** (протромбин) является одним из основных белков плазмы крови, определяющих свертывание крови. При гидролитическом расщеплении протромбина образуется активный фермент свертывания крови – тромбин. Концентрация протромбина в плазме крови 1,4–2,1 мкмоль/л. Он является гликопротеином, который содержит 11–14% углеводов. Синтезируется данный белок в печени, при участии витамина K. Одна из специфических особенностей молекулы протромбина – способность связывать

- **Фактор III** (тканевый фактор, или тканевый тромбопластин) образуется при повреждении тканей. Это комплексное соединение липопротеиновой природы.
- **Фактор IV** (ионы  $\text{Ca}^{2+}$ ). Нормальная скорость свертывания крови обеспечивается оптимальными концентрациями ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Для свертывания крови человека, декальцинированной с помощью ионообменников, оптимальная концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  определена в 1,0–1,2 ммоль/л. Концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  выше и ниже оптимальной обуславливает замедление процесса свертывания. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  необходимы для образования активного фактора X и активного тромбопластина тканей, принимают участие в активации проконвертина, образовании тромбина, лабильзации мембран тромбоцитов и в других процессах.

- **Фактор V** (проакцелерин) относится к глобулиновой фракции плазмы крови. Он является предшественником акцелерина (активного фактора). Фактор V синтезируется в печени, поэтому при поражении этого органа может возникнуть недостаточность проакцелерина. Кроме того, существует врожденная недостаточность в крови фактора V, которая носит название парагемофилии и представляет собой одну из разновидностей геморрагических диатезов.
- **Фактор VII** (антифибринолизин, проконвертин) – предшественник кон-вертина. Механизм образования активного конвертина из проконвертина изучен мало. Биологическая роль фактора VII сводится прежде всего к участию во внешнем пути свертывания крови. Синтезируется фактор VII в печени при участии витамина K. Снижение концентрации проконвертина в крови наблюдается на более ранних стадиях заболевания печени, чем снижение уровня протромбина и проакцелерина.
- **Фактор VIII** (антигемофильный глобулин A) является необходимым компонентом крови для формирования активного фактора X. Он очень лабилен. При хранении цитратной плазмы его активность снижается на 50% за 12 ч при температуре 37°C. Врожденный недостаток фактора VIII

- **Фактор IX** (антигемофильный глобулин В, Кристмас-фактор) принимает участие в образовании активного фактора X. Геморрагический диатез, вызванный недостаточностью фактора IX в крови, называют гемофилией В. Обычно при дефиците фактора IX геморрагические нарушения носят менее выраженный характер, чем при недостаточности фактора VIII.
- **Фактор X** (фактор Стюарта–Прауэра) назван по фамилиям больных, у которых был впервые обнаружен его недостаток. Он относится к  $\alpha$ -глобулинам. Фактор X участвует в образовании тромбина из протромбина. У пациентов с недостатком фактора X увеличено время свертывания крови, нарушена утилизация протромбина. Клинически недостаточность фактора X выражается в кровотечениях, особенно после хирургических вмешательств или травм. Фактор X синтезируется клетками печени; его синтез зависит от содержания витамина К в организме.
- **Фактор XI** (фактор Розенталя) – антигемофильный фактор белковой природы. Недостаточность этого фактора при гемофилии С была открыта в 1953 г. Розенталем. Фактор XI называют также плазменным предшественником тромбопластина.

- **Фактор XII** (фактор Хагемана) участвует в пусковом механизме свертывания крови. Он также стимулирует фибринолитическую активность, кининовую систему и некоторые другие защитные реакции организма. Активация фактора XII происходит прежде всего в результате взаимодействия его с различными «чужеродными» поверхностями: кожей, стеклом, металлом и др. Врожденный недостаток данного белка вызывает заболевание, которое называли болезнью Хагемана по фамилии первого обследованного больного, страдавшего этой формой нарушения свертывающей функции крови: увеличенное время свертывания крови при отсутствии геморрагии.
- **Фактор XIII** (фибринстабилизирующий фактор) является белком плазмы крови, который стабилизирует образовавшийся фибрин, т.е. участвует в образовании прочных межмолекулярных

## Факторы тромбоцитов

- Кроме факторов плазмы крови и тканей, в процессе свертывания крови принимают участие факторы, связанные с тромбоцитами. В настоящее время известно около 10 отдельных факторов тромбоцитов.
- **Фактор 1** тромбоцитов представляет собой адсорбированный на поверхности тромбоцитов проакцелерин; с тромбоцитами связано около 5% всего проакцелерина крови.
- **Фактор 3** – один из важнейших компонентов свертывающей системы крови. Вместе с рядом факторов плазмы он необходим для образования тромбина из протромбина.
- **Фактор 4** является антигепариновым фактором, тормозит антитромбо-пластиновое и антитромбиновое действие гепарина. Кроме того, фактор 4 принимает активное участие в механизме агрегации тромбоцитов.
- **Фактор 8** (тромбостенин) участвует в процессе ретракции фибрина, очень лабилен, обладает АТФазной активностью. Освобождается при склеивании и разрушении тромбоцитов в результате изменения физико-химических свойств поверхностных мембран.

## ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ

- Кровь в живом организме находится в жидком состоянии, несмотря на наличие очень мощной свертывающей системы. Многочисленные исследования, направленные на выяснение причин и механизмов поддержания крови в жидком состоянии во время циркуляции ее в кровяном русле, позволили в значительной степени выяснить природу **противосвертывающей системы крови**. Оказалось, что в образовании ее, так же как и в формировании системы свертывания крови, участвует ряд факторов плазмы крови, тромбоцитов и тканей. К ним относят различные антикоагулянты: анти-тромбопластины, антитромбины, а также фибринолитическую систему крови. Считается, что в организме существуют специфические ингибиторы для каждого фактора свертывания крови (антиакцелерин, антиконвертин и др.). Снижение активности этих ингибиторов повышает свертываемость крови и способствует образованию тромбов. Повышение активности ингибиторов, наоборот, затрудняет свертывание крови и может сопровождаться развитием геморрагии. Сочетание явлений рассеянного тромбоза и геморрагии может быть обусловлено нарушением регуляторных взаимоотношений свертывающей и противосвертывающей систем.

## Фибринолиз

- В организме существует мощная **фибринолитическая система**, обеспечивающая возможность растворения(фибринолиз) сформировавшихся кровяных сгустков – тромбов.
- Ретрагированный сгусток фибрина в организме человека и животных под влиянием протеолитического фермента плазмы крови – **плазмина** подвергается постепенному рассасыванию с образованием ряда растворимых в воде продуктов гидролиза – пептидов. В норме плазмин находится в крови в форме неактивного предшественника – **плазминогена**. Превращение плазминогена в плазмин сопровождается отщеплением от полипептидной цепи 25% аминокислотных остатков. Катализируется эта реакция как активаторами крови, так и активаторами тканей . Ведущая роль в этом процессе принадлежит кровяным активаторам. В норме активность кровяных активаторов плазминогена очень низкая, т.е. они находятся в основном в форме проактиваторов. Весьма быстрое превращение кровяного проактиватора в активатор плазминогена происходит под влиянием тканевых лизокиназ, а также стрептокиназы. Стрептокиназа вырабатывается гемолитическим стрептококком и в обычных условиях в крови отсутствует. Однако при стрептококковой инфекции возможно образование стрептокиназы в большом количестве, что иногда приводит к усиленному фибринолизу и развитию геморрагического диатеза.

