



# Современные представления о гемокоагуляции

# **Quo vadis – эволюция гемостаза**

- Появление замкнутой полости у живых существ ставит перед ними задачу сохранения своей внутренней среды.
- Два основных врага всего живущего на планете – это травма и инфекция
- Область агрессии должна быть локализована и восстановлена

# Quo vadis – эволюция гемостаза

- Вопрос о первичности клеточного и гуморального звеньев часто ставится некорректно
- Система гемостаза и система иммунитета скорее всего имеют общее происхождение
- Только тесное и скоординированное взаимодействие клеточного и гуморального звеньев обеспечивают адекватный гемостаз

# Quo vadis – эволюция гемостаза

- Беспозвоночные – протеолитические ферменты и гемолимфоциты
- Насекомые (отдельная ветвь эволюции) - ферменты и гемолимфоциты
- Рыбы – малые лимфоциты обладают гемостатической функцией. Система относительно низкого перфузионного давления крови позволяет обойтись без значительных усилителей процесса
- Земноводные и пресмыкающиеся – появление системы высокого давления (2 круга кровообращения) потребовали появления развитого клеточного звена
- Птицы – смена оперения невозможна без микрососудистого гемостаза (тромбоциты)
- Ныряющие животные – необходимость восстановления кровообращения в периферических тканях потребовала развития системы фибринолиза
- Плацентарное размножение – необходима система амплификации для обеспечения практически мгновенного гемостаза

# Является ли система гомеостаза функциональной системой?



- «*Функциональная система* — это система различных процессов, которые формируются применительно к данной ситуации и приводят к полезному для индивида результату»  
Петр Кузьмич Анохин

**ГЛАВНАЯ ПРОБЛЕМА СОСТОИТ В ТОМ, ЧТО ПЕРЕД СИСТЕМОЙ  
СТОЯТ ДВЕ КЛЮЧЕВЫЕ, КАК БУДТО-БЫ ВЗАИМОИСКЛЮЧАЮЩИЕ  
ЗАДАЧИ!**

# Два типа функциональных систем:

- Системы первого типа: обеспечение гомеостаза за счет внутренних ресурсов организма (уже имеющихся ресурсов и систем)
- Системы второго типа: поддержание гомеостаза за счет поведенческих реакций (с использованием ресурсов внешней среды)



Wellcome Images

# Richard Langton Gregory (1923-2010)

В случаях, когда мы имеем дело с простыми системами, выпадение одного из элементов системы ведет к утрате одной из функций. В случае сложной системы, имеющей множественные обратные связи (петли), выпадение одного из элементов приводит к перестройке всей системы. В сущности, с этого момента мы имеем дело уже с новой системой.



**Walter Bradford  
Cannon  
(1871-1945)**

FACTORS AFFECTING THE COAGULATION TIME  
OF BLOOD

IV. THE HASTENING OF COAGULATION IN PAIN AND EMOTIONAL  
EXCITEMENT

BY W. B. CANNON AND W. L. MENDENHALL

*[From the Laboratory of Physiology in the Harvard Medical School]*

*Received for publication March 30, 1914*

**I**N the preceding paper of this series evidence was given to prove that stimulation of splanchnic nerves, with accompanying increase of adrenal secretion, results in more rapid clotting of blood. Recent experiments have shown that certain conditions — such as pain and emotional excitement — likely to arise in the natural life of organisms and known to be attended by nervous discharges over splanchnic courses, are also attended by increased secretion of adrenalin into the blood.<sup>1</sup> Does the adrenalin thus liberated have any effect on the rate of coagulation? The observations here recorded were made in order to obtain an answer to that question.

**The effect of “painful” stimulation.**— In experiments on the action of stimuli which in the unanaesthetized animal would cause pain, faradic stimulation of a large nerve trunk (the stump of the cut sciatic), and operation under light anaesthesia, were the methods used to affect the afferent nerves. Elliott found that repeated excitation of the sciatic nerve was especially efficient in exhausting the adrenal glands of their adrenalin content, and also that this reflex persisted after removal of the cerebral hemispheres.<sup>2</sup> It was to be expected, therefore, that with well-stored glands, sciatic stimulation, even in the decerebrate animal, would call forth an amount of adrenal secretion which would decidedly hasten clotting. The following case illustrates such a result:

<sup>1</sup> CANNON: This journal, 1914, xxxiii, p. 357.

<sup>2</sup> ELLIOTT: Journal of physiology, 1912, xlv, pp. 406, 407.



# Реакция системы гемостаза на острый стресс:

<b>Фибриноген</b>	<b>↑ увеличен</b>
<b>Фактор Хагемана</b>	<b>↑ увеличен</b>
<b>Проконвертин</b>	<b>↑ увеличен</b>
<b>Антигемофильный глобулин А</b>	<b>↑ увеличен</b>
<b>Фактор фон Виллебранда</b>	<b>↑ увеличен</b>
<b>Активация тромбоцитов</b>	<b>↑ увеличен</b>
<b>Тромбин-антитромбиновые комплексы</b>	<b>↑ увеличен</b>
<b>D-димер</b>	<b>↑ увеличен</b>
<b>Протромбионный индекс</b>	<b>↑ увеличен</b>
<b>АПТВ</b>	<b>↓ снижено</b>
<b>tPA</b>	<b>↑ увеличен</b>

# Влияние острого стресса на систему гемостаза:



# Гемоконцентрация vs гемодилюция: «физиологический парадокс»?

## Гемоконцентрация

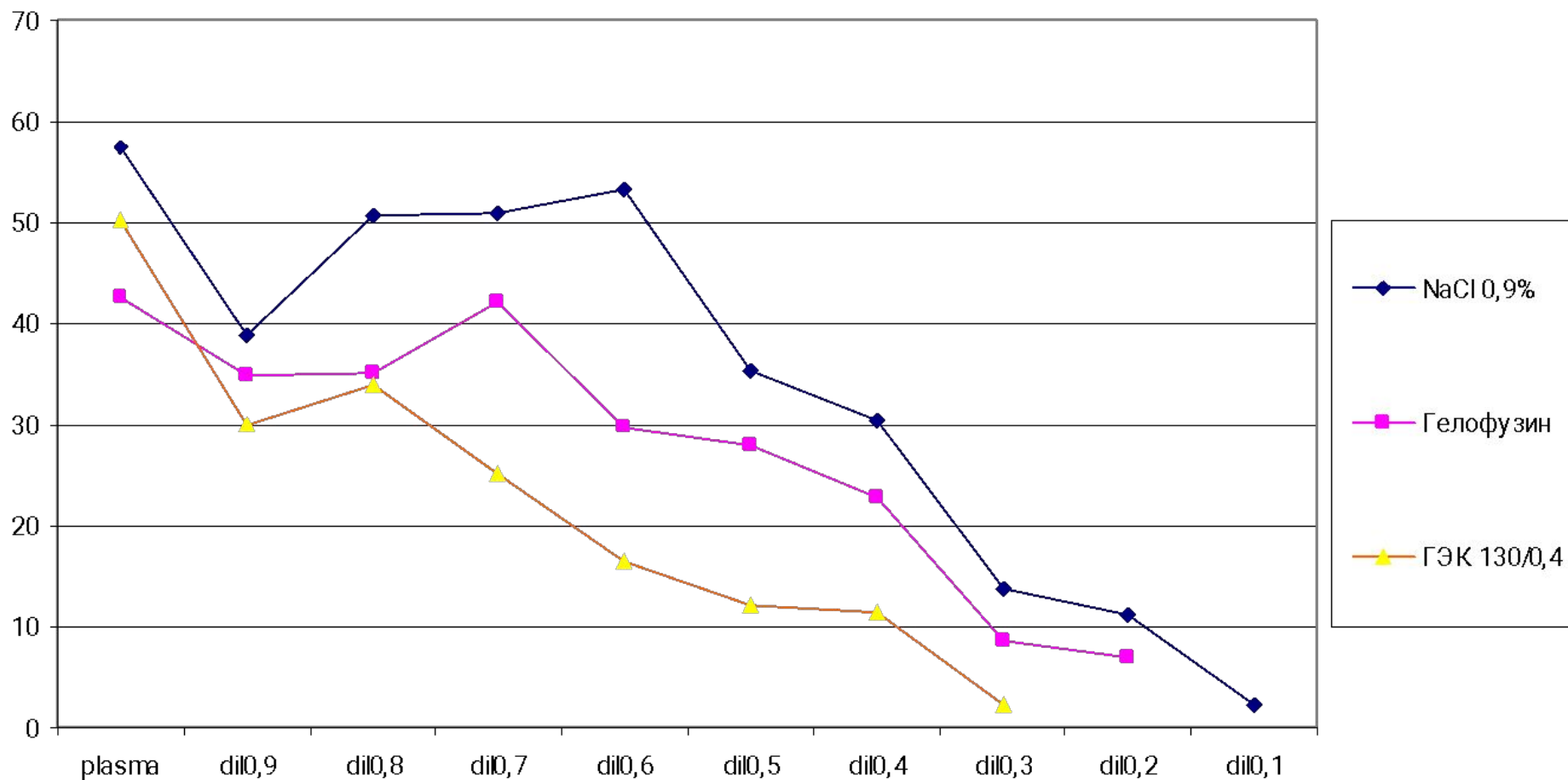
- Повышение концентрации факторов гемостаза
- Стаз

## Гемодилюция (30%)

- Снижение активности естественных антикоагулянтов
- Увеличение напряжения сдвига

**гиперкоагуляция**

**Влияние дилуции плазмы здорового донора 0,9% раствором NaCl и растворами гидроксиэтилированного крахмала и модифицированного желатина на скорость генерации тромбина и образования полимера фибрина (угол наклона кривой тромбоэластограммы, град.)**



# Артериальная гипертензия vs артериальная гипотензия: «физиологический парадокс»?

Артериальная  
гипертензия

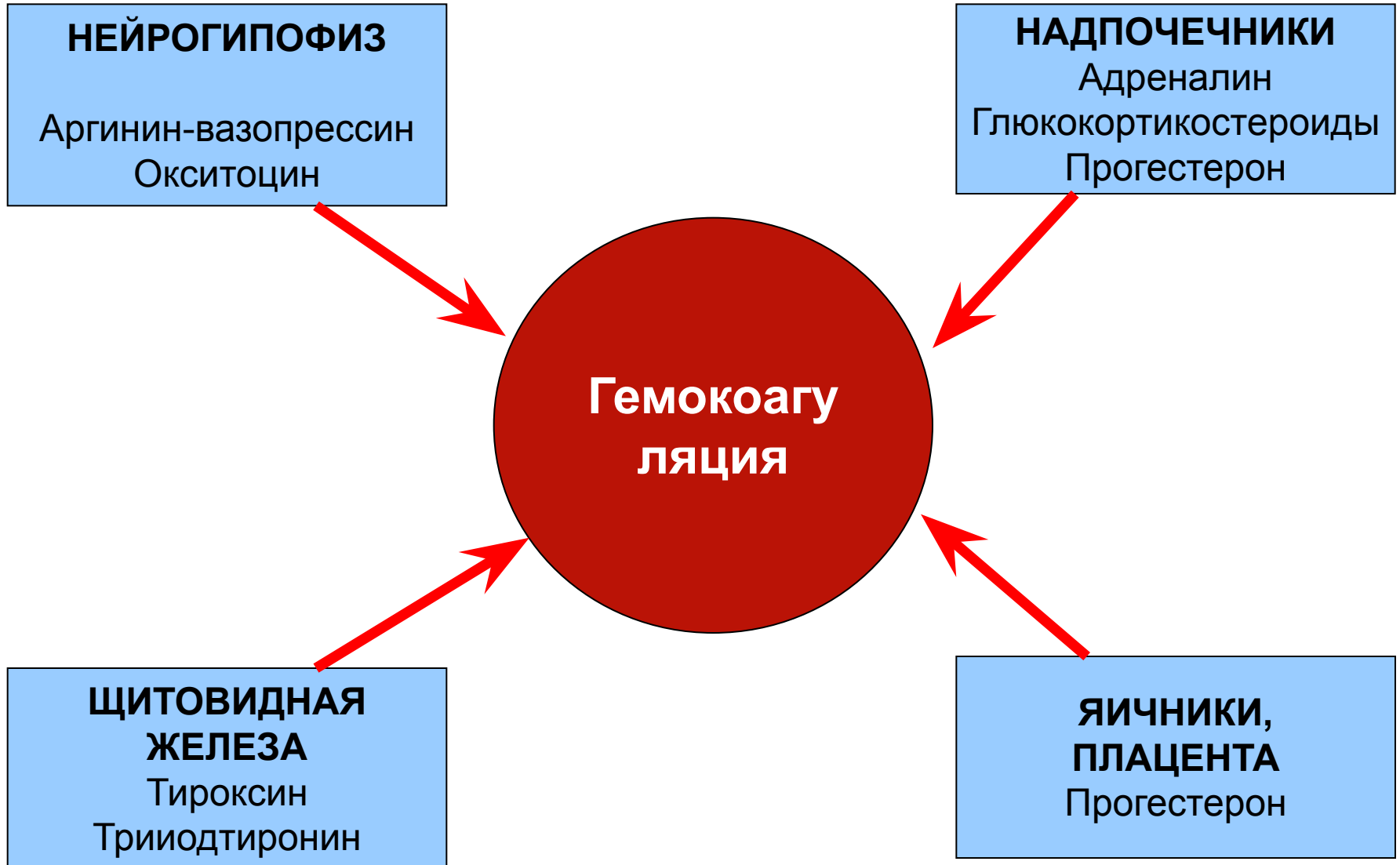
- Увеличение напряжения сдвига
- Гидродинамическое повреждение эндотелия

Артериальная  
гипотензия

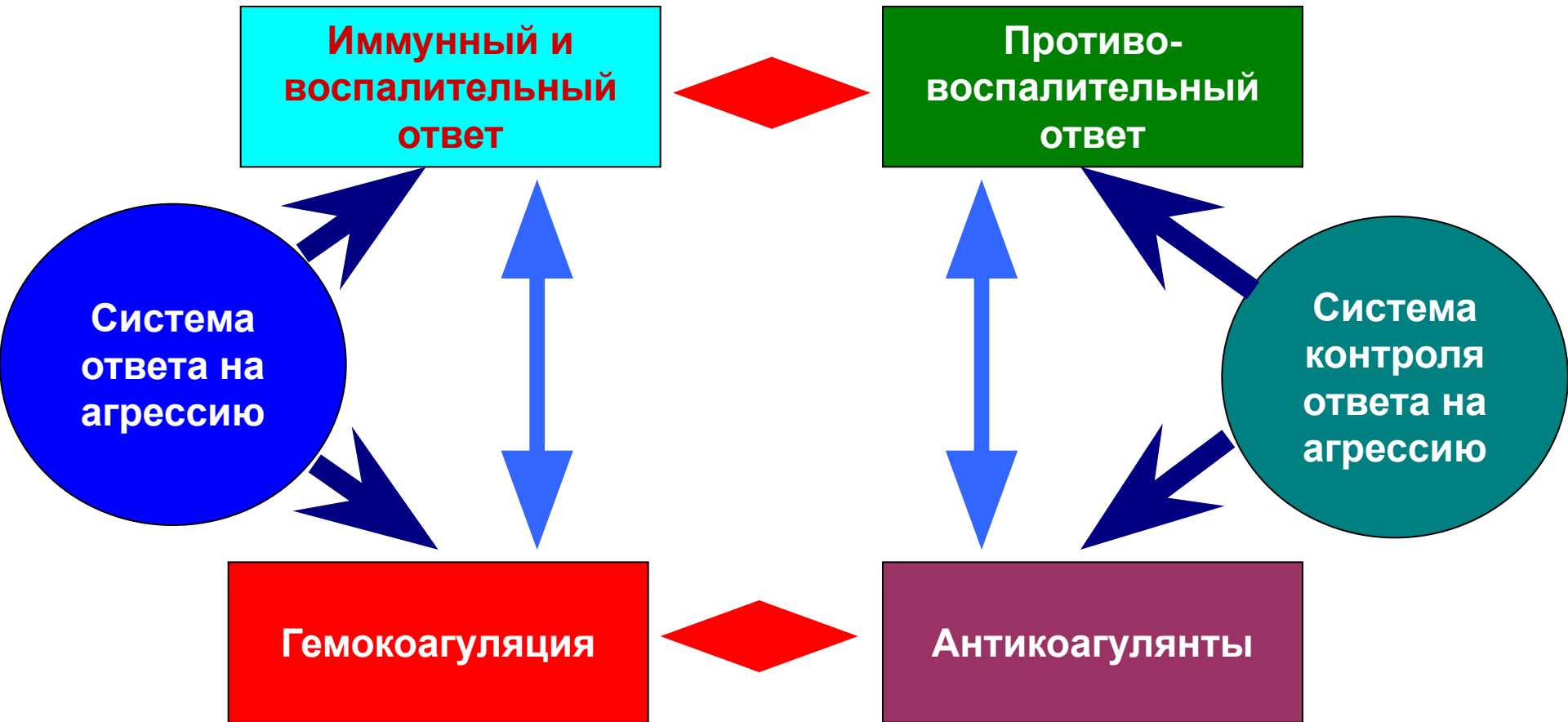
- Стаз

гиперкоагуля  
ция

# Регуляция гемокоагуляции эндокринной системой:



# Взаимосвязь коагуляции и воспалительной реакции:



# «Белки острой фазы воспаления»

## «Активаторы»

- C3 C4 C9
- C1 ингибитор
- Фактор В
- С4в связывающий протеин
- MBL
- **Фибриноген**
- **Плазминоген**
- **t-РА**
- **Урокиназа**
- **Протеин S**
- **Витронектин**
- **РАI-1**
- $\alpha$ -1 антихимотрипсин
- Церулоплазмин
- Гаптоглобулин
- Гемопексин
- Фосфолипаза А2

- Липополисахарид-связывающий протеин
- Антагонист рецептора ИЛ-1
- G-CSF
- С-реактивный белок
- Плазменный амилоидный протеин А
- Фибронектин
- Ферритин
- Ангиотензиноген

## «Ингибиторы»

- Альбумин
- Трансферрин
- Транстиретин
- $\alpha$ -2 HS гликопротеин
- $\alpha$ - фетопротеин
- Тироксин-связывающий белок
- Инсулиноподобный фактор роста-1
- Фактор 12



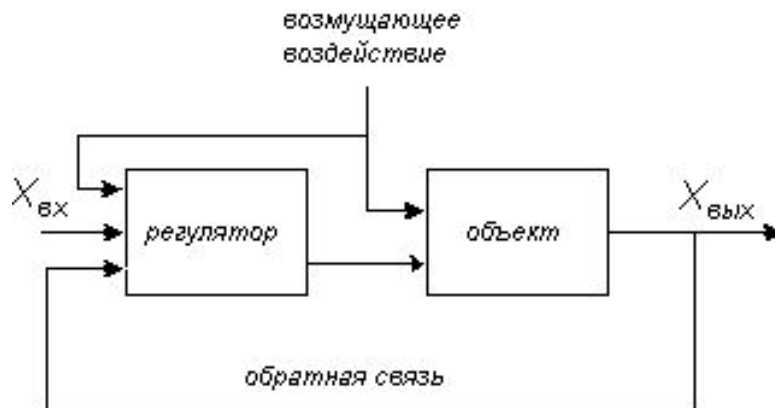
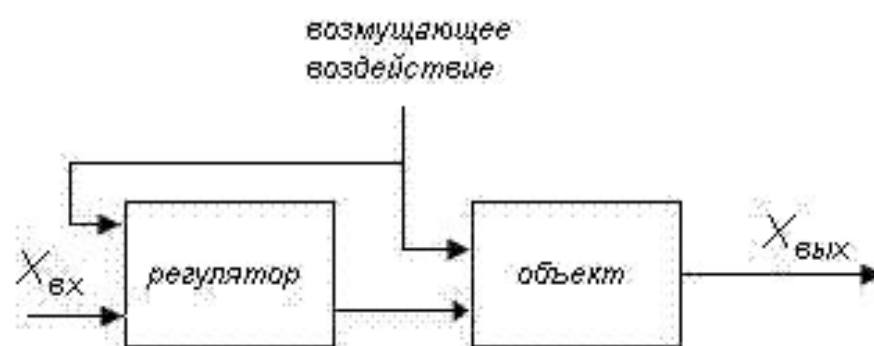
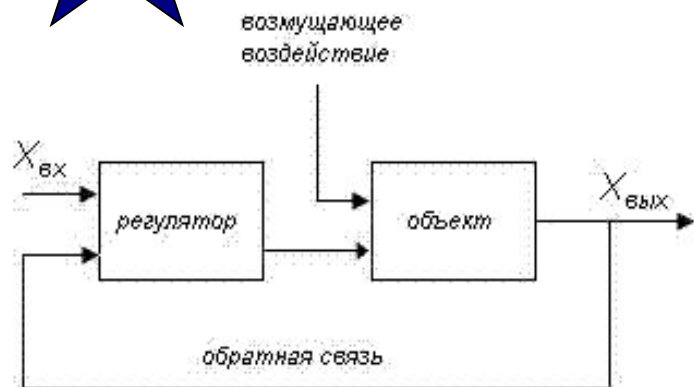


**Какой эффект является  
«физиологически полезным» с  
точки зрения теории  
функциональных систем?**



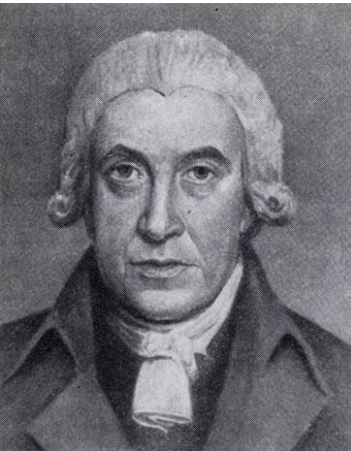
Для того, что бы понять  
функциональную структуру  
системы гемокоагуляции,  
представляется  
рациональным рассматривать  
ее с точки зрения теории  
автоматических систем  
управления!

- 1- Управление по отклонению
- 2- Управление по возмущению
- 3- Комбинированная система





Иван Иванович Ползунов (1728-1766)



James Watt (1736-1819)

Принцип регуляции по  
отклонению –  
принцип Ползунова-Уатта



Jean-Victor Poncelet (1788-1867)



Братья Сименсы

# Принцип регуляции по возмущению – принцип Понселе - Сименсов

**Задачи, стоящие перед  
системой гемокоагуляции,  
настолько сложны и  
противоречивы, что регуляция  
может осуществляться только  
комбинированной системой с  
наличием большого  
количества положительных и  
отрицательных обратных  
связей!**

# А зачем нам все это нужно?

- «Классическая» или «Y-образная» схема гемостаза (Robert MacFarlane, 1962) предполагает существование двух независимых путей его активации – внутреннего и внешнего и не отражает их взаимосвязи, а также преуменьшает роль тромбоцитов
- Схема «водопада» («Waterfall hypothesis», Earl Davie and Oscar Ratnoff, 1962) не отражает реального положения дел.



1

Большинство приобретенных коагулопатий, с которыми мы сталкиваемся в хирургической практике, клинически манифестируют гипокоагуляцией



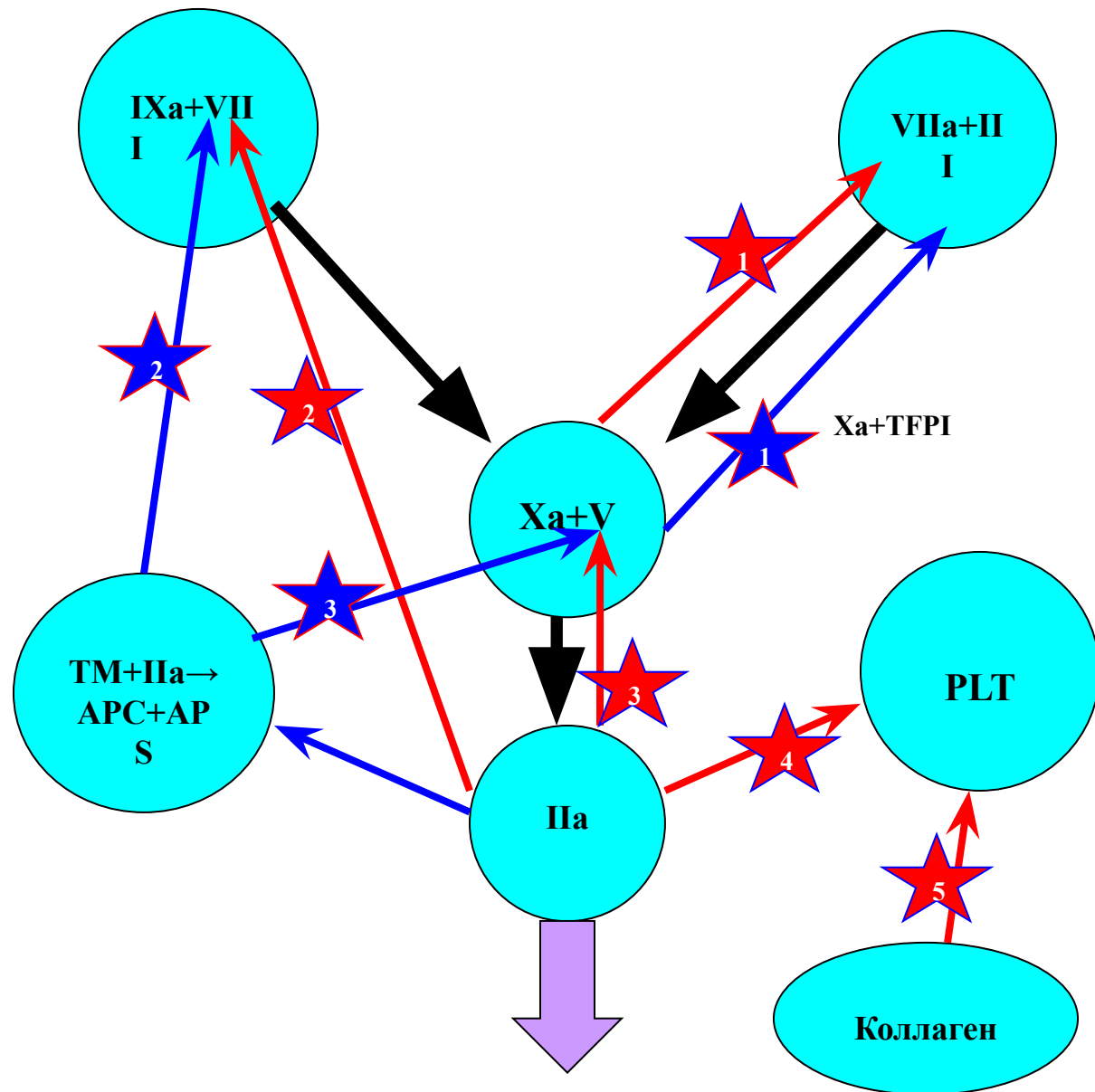
2

Большинство жителей планеты в мирное время умирают от гиперкоагуляции



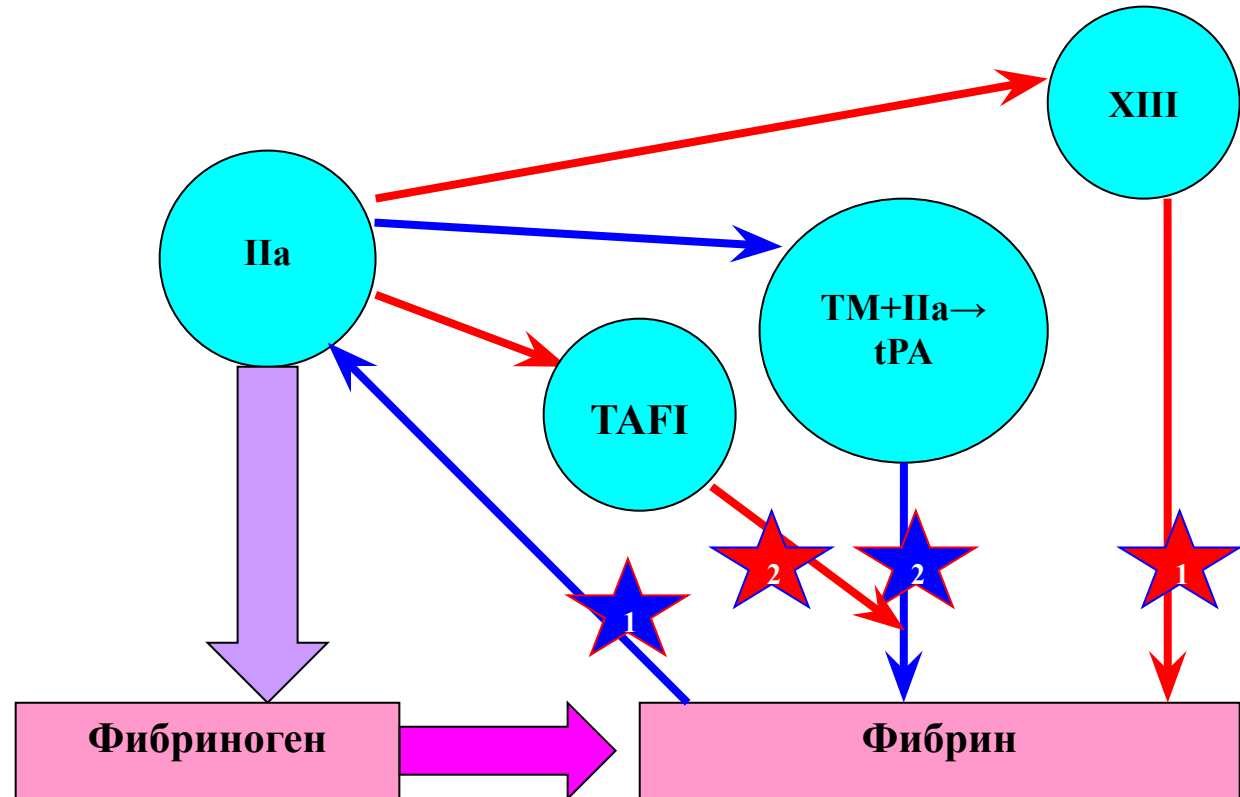
# УПРАВЛЕНИЕ ПО ВОЗМУЩЕНИЮ

- **А. Положительные обратные связи (красные звезды и стрелки)**
- 1. Активация фактора Стюарта-Прауера (Xa) усиливает активность комплекса конвертин (VIIa) - тканевой тромбопластин
- 2,3. Появление тромбина активует факторы V и VIII.
- 4. Тромбин (IIa) активует тромбоциты
- 5. Коллаген активирует тромбоциты
- **Б. Отрицательные обратные связи (синие звезды и стрелки)**
- 1. Фактор Стюарта-Прауер активирует ингибитор пути тканевого фактора (TFPI)
- 2,3. Комплекс тромбин - тромбомодулин активируют систему протеина С и ингибируют активность факторов V и VIII.



# УПРАВЛЕНИЕ ПО ОТКЛОНЕНИЮ

- **А. Положительные обратные связи (красные звезды и стрелки)**
- 1. Активированный тромбином фактор Лаки-Лоранда стабилизирует полимер фибрина
- 2. Тромбин активирует ингибитор фибринолиза
- **Б. Отрицательные обратные связи (синие звезды и стрелки)**
- 1. Сорбция тромбина на образующихся нитях фибрина
- 2. Комплекс тромбин-тромбомодулин стимулирует тканевой активатор фибринолиза



# Система гемостаза

- функциональная система организма, состоящая из нескольких взаимодействующих между собой субсистем, обеспечивающих жидкое состояние крови в сосудистом русле и ее свертывание в области повреждения

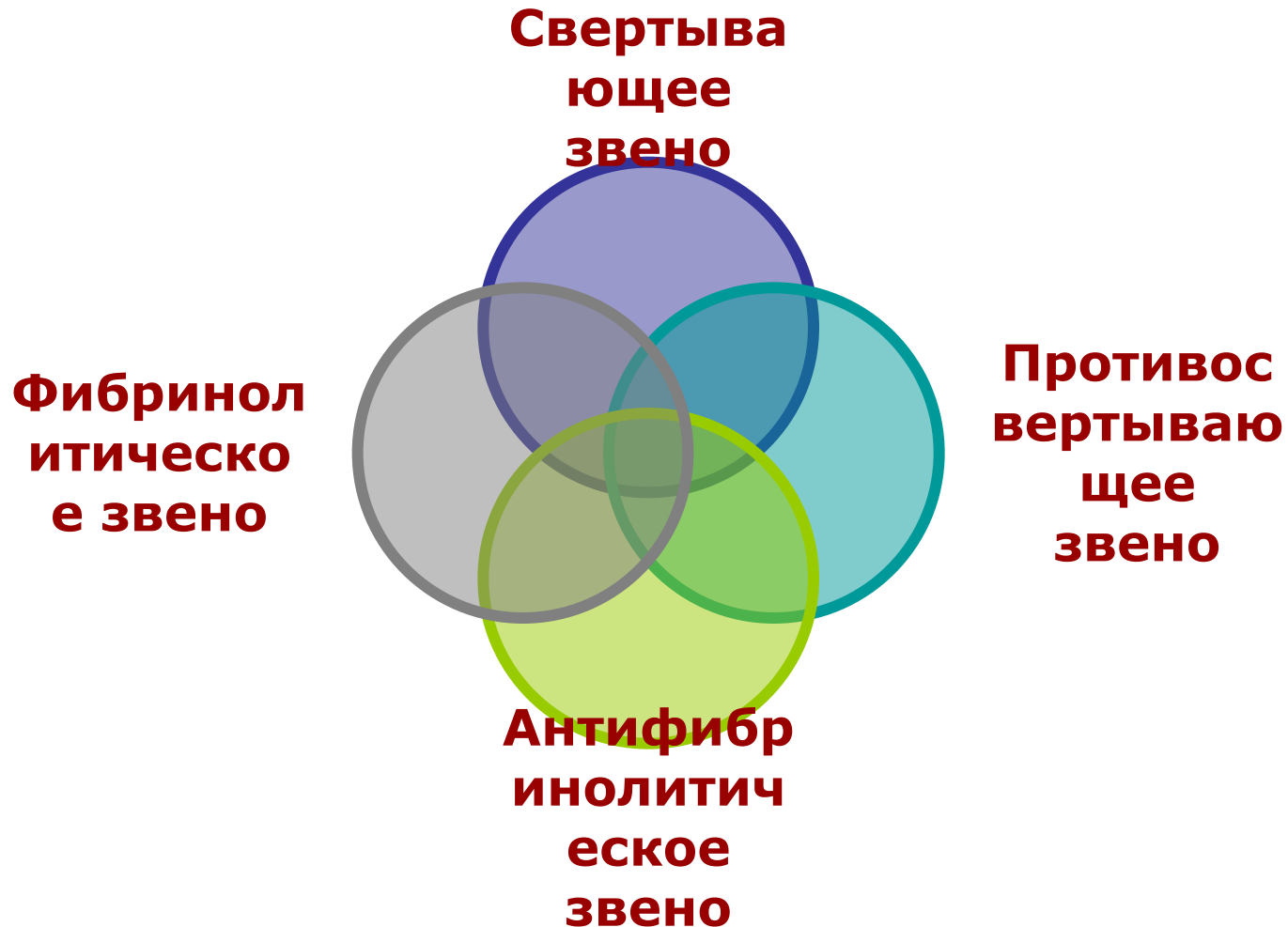
# Система гемостаза («анатомо-гистологические» субсистемы)

- Сосуды, эндотелий
- Тромбоциты
- Гуморальные факторы

# Система гемостаза (функциональные subsystemы)

- Свертывающая система
- Противосвертывающая система
- Фибринолитическая система
- Антифибринолитическая система

# Современные представления о системе гемостаза





**Oscar Ratnoff**

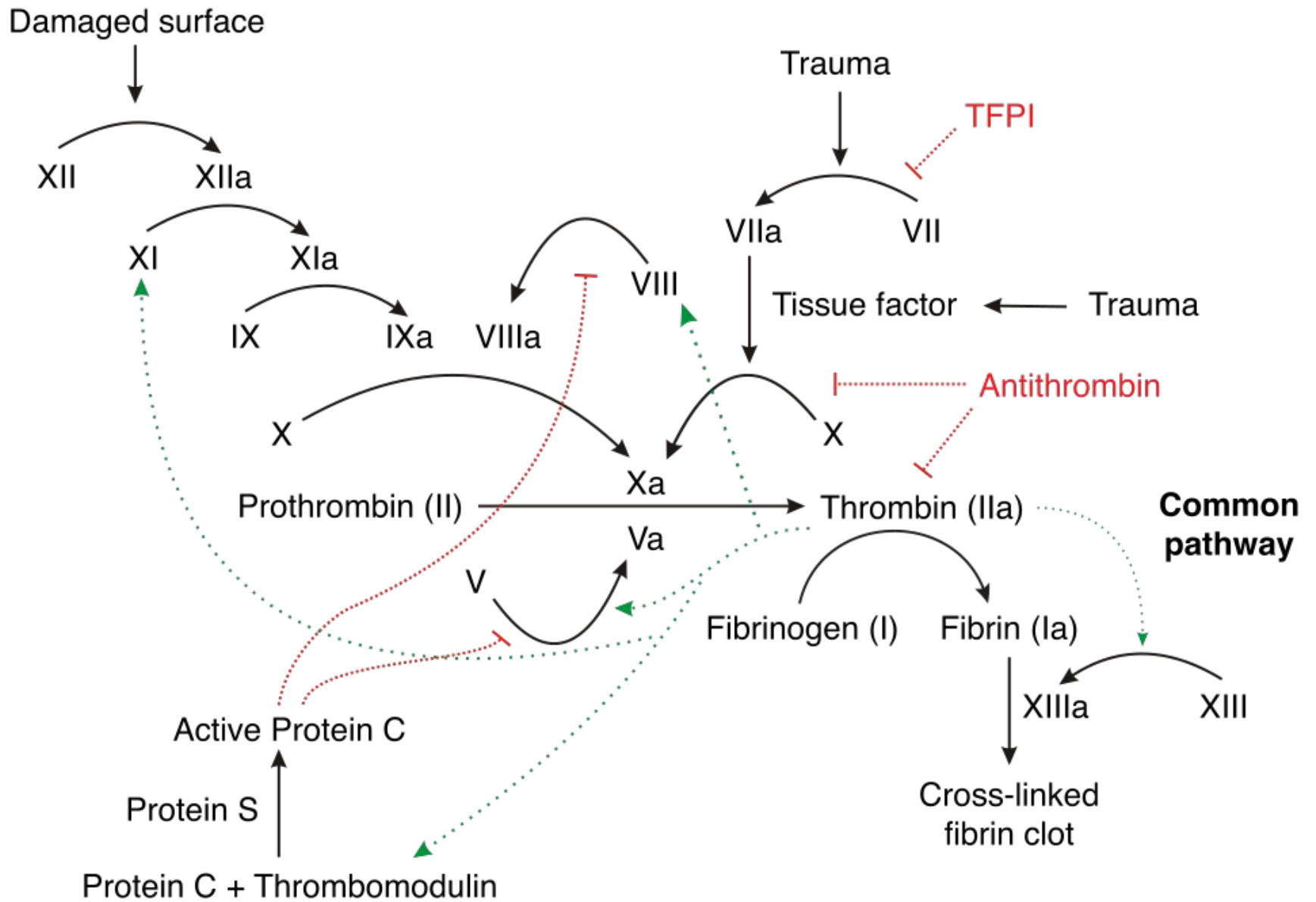
**Robert Gwin Macfarlane**

**1962**

**«Классическая» или «Y-образная» схема гемостаза предполагает существование двух независимых путей его активации – внутреннего и внешнего.**

### Contact activation (intrinsic) pathway

### Tissue factor (extrinsic) pathway





**Внутренний путь:  
XIIa+XIa**

**Внешний путь:  
VIIa+III**

**Теназа:  
IXa+VIIIa+ Ca<sup>2+</sup>+ФЛ**

**Протромбиназа:  
Xa+Va+ Ca<sup>2+</sup>+3ТФ**

**Тромбин:  
II → IIa**

**Фибриноген → фибрин**

# Недостатки «классической» схемы гемостаза:

- Не отражает прогрессии генерации активных факторов
- Противопоставляет «внутренний» и «внешний» пути активации
- Не учитывает активную роль тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза

**Внутренний путь:  
XIIa+XIa**

**Внешний путь:  
VIIa+III**

**Теназа:  
IXa+VIIIa+ Ca<sup>2+</sup>+ФЛ**

**Петля  
Джоссо**

**Протромбиназа:  
Xa+Va+ Ca<sup>2+</sup>+3ТФ**

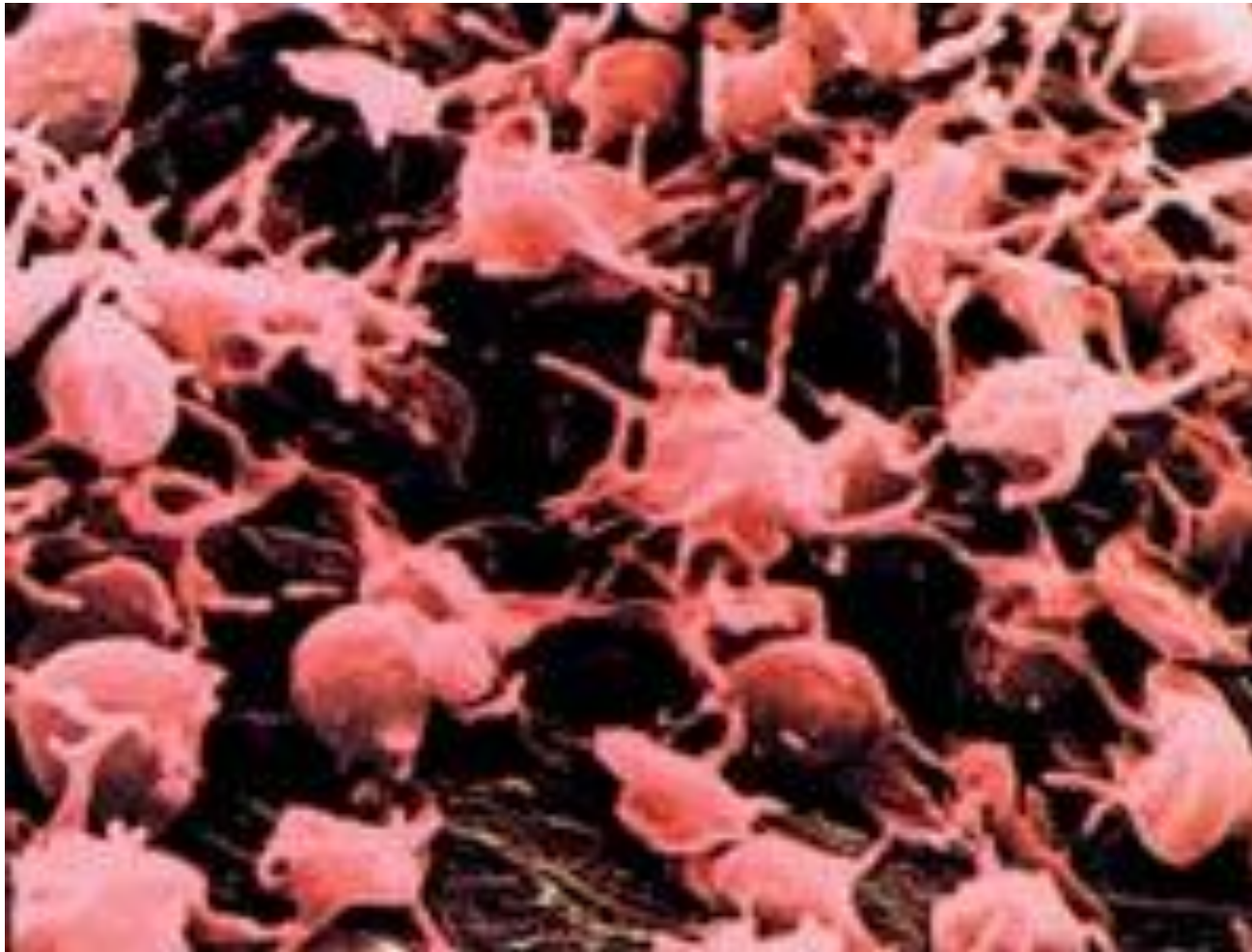
**Тромбин:  
II → IIa**

**Фибриноген → фибрин**

A wide waterfall cascading into a pool of water under a blue sky with white clouds. The water is a vibrant turquoise color, and the sky is a deep blue with scattered white clouds. The waterfall is the central focus, with water flowing from the top left towards the bottom right.

**Чем плоха  
«схема водопада»?**

**Все основные этапы гемокоагуляции развиваются на поверхности тромбоцитов, являющихся активным и обязательным участником процесса свертывания крови**



Процесс свертывания крови – это процесс активации одних ферментов другими ферментами вплоть до момента формирования окончательного продукта – свертка крови. При этом каждый фермент (как катализатор) активирует более чем одну реакцию. Поэтому схема свертывания крови должна быть представлена не как последовательность ступеней или «водопад» или «каскад», а скорее как пирамида или лавина, поскольку речь идет о геометрической прогрессии!

**факторы:**  
XII, XI, IX, VIII, VII, III,

**I  
этап**

**факторы:**  
X, V,

**II этап  
свертывания -  
генерация  
тромбина  
(amplification)**

**факторы:**  
II, I,

**III этап свертывания -  
полимеризация фибрина  
(propagation)**

# На 1000 молекул фибриногена у здорового человека:

- Протромбина (II) – 140 молекул
- Проакцелерина (V) – 3 молекулы
- Проконвертина (VII) – 1 молекула
- Стюарта-Прауера (X) – 20 молекул
- Антигемофильного А (VIII) – 0,03 молекулы
- Антигемофильного В (IX) – 10 молекул
- Антитромбина III (ПАТ) – 400 молекул



<b>Фактор</b>	<b>Размер молекулы (кДа)</b>	<b>Концентрация (мкг/мл)</b>	<b>Концентрация (мкмоль/л)</b>	<b>Период полужизни (ч)</b>	<b>Изоэлектри- ческая точка (для ферментов)</b>
<b>I</b>	<b>340</b>	<b>3000</b>	<b>8,8</b>	<b>90-120</b>	
<b>II</b>	<b>70</b>	<b>100</b>	<b>1,4 – 1,7</b>	<b>65</b>	<b>7,0-7,6 (4,7-4,9)</b>
<b>V</b>	<b>120</b>	<b>15</b>	<b>0,08 – 0,15</b>	<b>15</b>	
<b>VII</b>	<b>60</b>	<b>0,5-1</b>	<b>0,017</b>	<b>5</b>	<b>4,8-5,1</b>
<b>VIII</b>	<b>285</b>	<b>0,2</b>	<b>0,0007</b>	<b>10</b>	
<b>IX</b>	<b>55</b>	<b>5</b>	<b>0,09</b>	<b>25</b>	<b>4,2-4,5</b>
<b>X</b>	<b>55</b>	<b>5</b>	<b>0,09</b>	<b>40</b>	<b>4,9-5,2</b>
<b>XI</b>	<b>160</b>	<b>7</b>	<b>0,044</b>	<b>45</b>	<b>8,9-9,1</b>
<b>XII</b>	<b>80</b>	<b>29</b>	<b>0,362</b>	<b>-</b>	
<b>XIII</b>	<b>155</b>	<b>6</b>	<b>0,038</b>	<b>200</b>	<b>5,2</b>
<b>AT III</b>	<b>58</b>	<b>150-200</b>	<b>3,5</b>	<b>58</b>	<b>4,9-5,3</b>
<b>Protein C</b>	<b>56</b>	<b>4-5</b>		<b>8-14</b>	<b>4,4-4,8</b>
<b>Protein S</b>	<b>70</b>			<b>30-42</b>	<b>5,0-5,5</b>
<b>Plasminogen</b>	<b>88</b>		<b>2,4</b>		<b>6,7-8,3</b>

Не все факторы свертывания крови являются «нерасходуемыми» катализаторами. Ряд факторов необратимо расходуются в процессе свертывания крови – т.наз. «потребляемые» факторы. Когда мы говорим о коагулопатии потребления мы должны понимать, что в первую очередь возникает дефицит именно дефицит потребляемых факторов.

# Потребляемые факторы:

- Фибриноген (I) (остается в свертке в виде фибрина)
- Протромбин (II) (сорбируется на образовавшемся фибрине и связывается тромбомодулином и плазменным антитромбином)
- Проакцелерин (V) (является расходуемым кофактором фактора Xa)
- Антигемофильный A (VIII) (является расходуемым кофактором фактора IXa)
- Тромбоциты (остаются в образовавшемся свертке, претерпевая необратимые изменения)

# Факторы – проферменты:

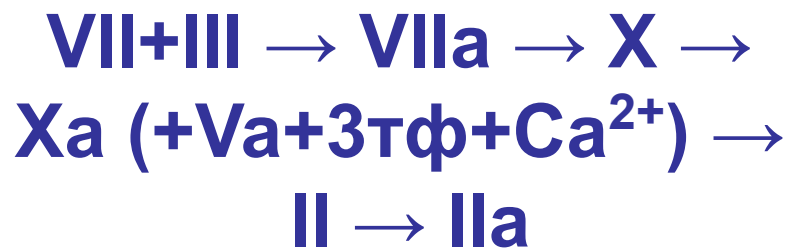
- Протромбин (II)
- Проконвертин (VII)
- Антигемофильный В (IX)
- Стюарта-Прауера (X)
- Розенталя (XI)
- Хагемана (XII)
- Фибринстабилизирующий (XIII)

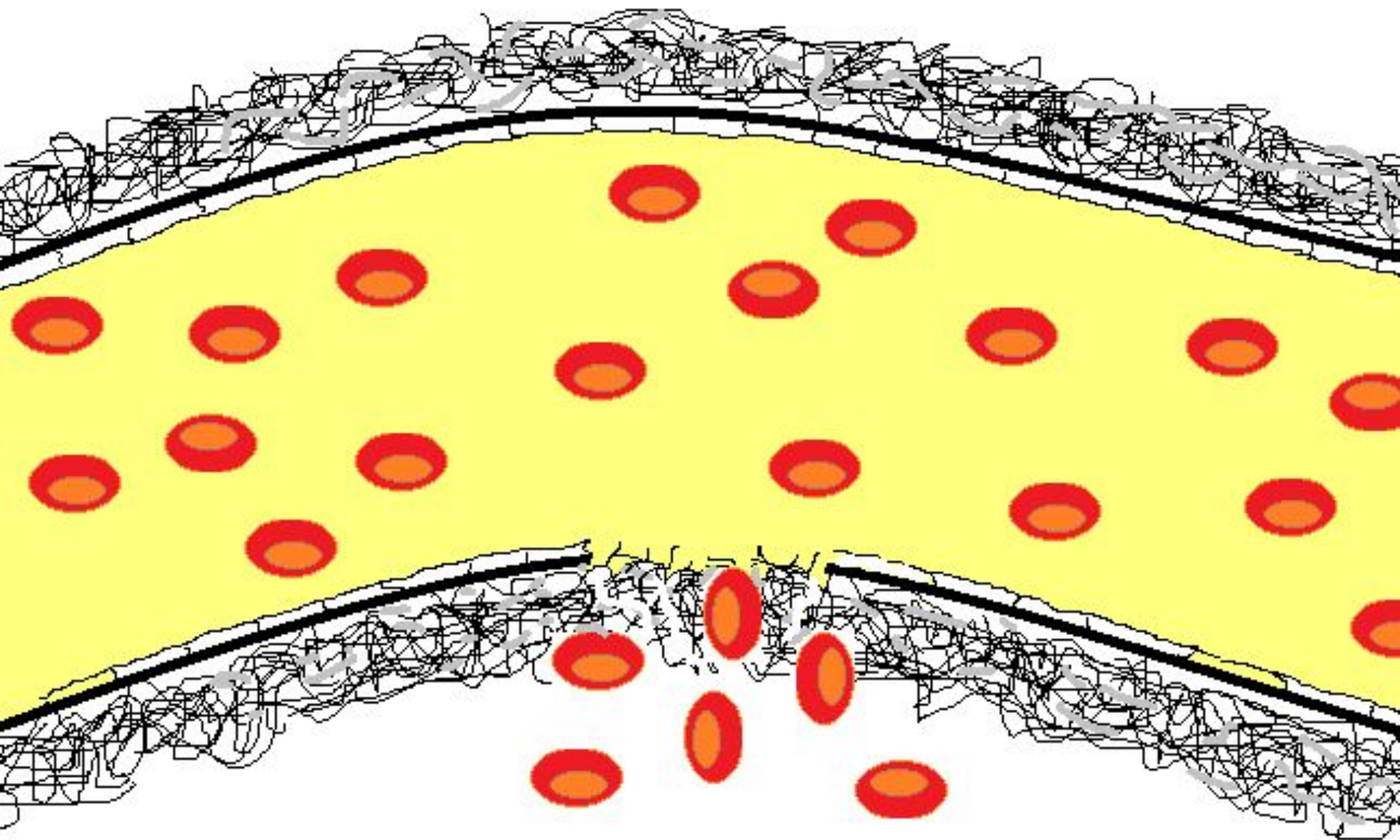
# **В процессе свертывания крови можно выделить четыре основных периода:**

- 1. Инициирование (initiation phase)
- 2. Усиление (amplification phase)
- 3. Распространение (propagation phase)
- 4. Посткоагуляционная фаза

Повреждение сосуда приводит к выходу крови во внесосудистое пространство. Одновременно происходит контакт гуморальных факторов и тромбоцитов со смачиваемыми поверхностями, коллагеном и тканевым тромбопластином.

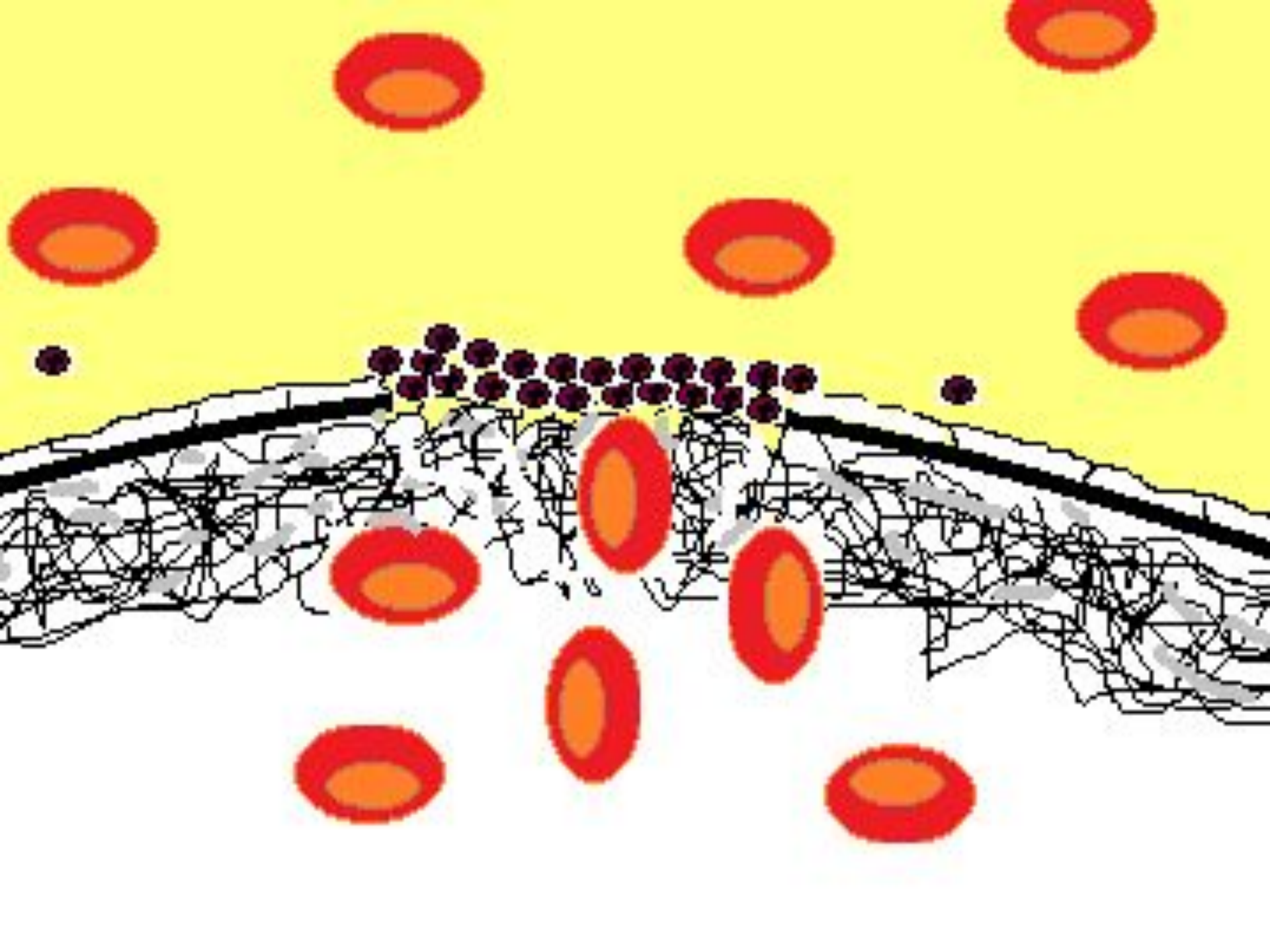
Проконвертин (фактор VII) превращается в конвертин (фактор VIIa) и запускается процесс образования небольшого количества тромбина:



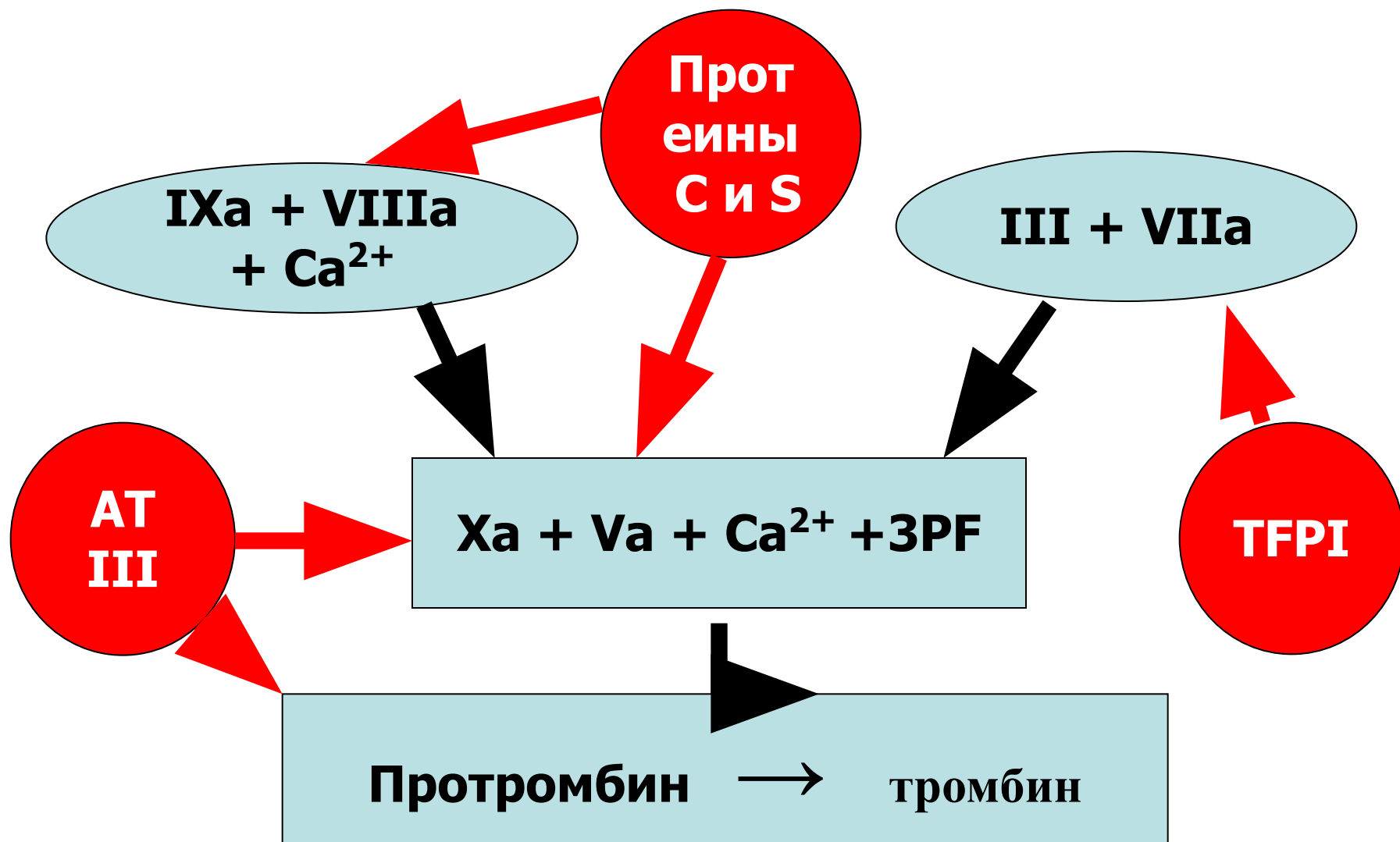


Небольшое («пусковое») количество тромбина активирует тромбоциты. Начинается процесс их адгезии и агрегации. Одновременно с этим на поверхности тромбоцитов образуется значительное количество тромбина и активируется процесс полимеризации фибриногена. Активированный фактор VIIa ускоряет преобразование фактора IX в IXa, что значительно стимулирует образование протромбиназы. На этом этапе процесс функционирует в режиме положительной обратной связи, т.е. стимулирует сам себя.

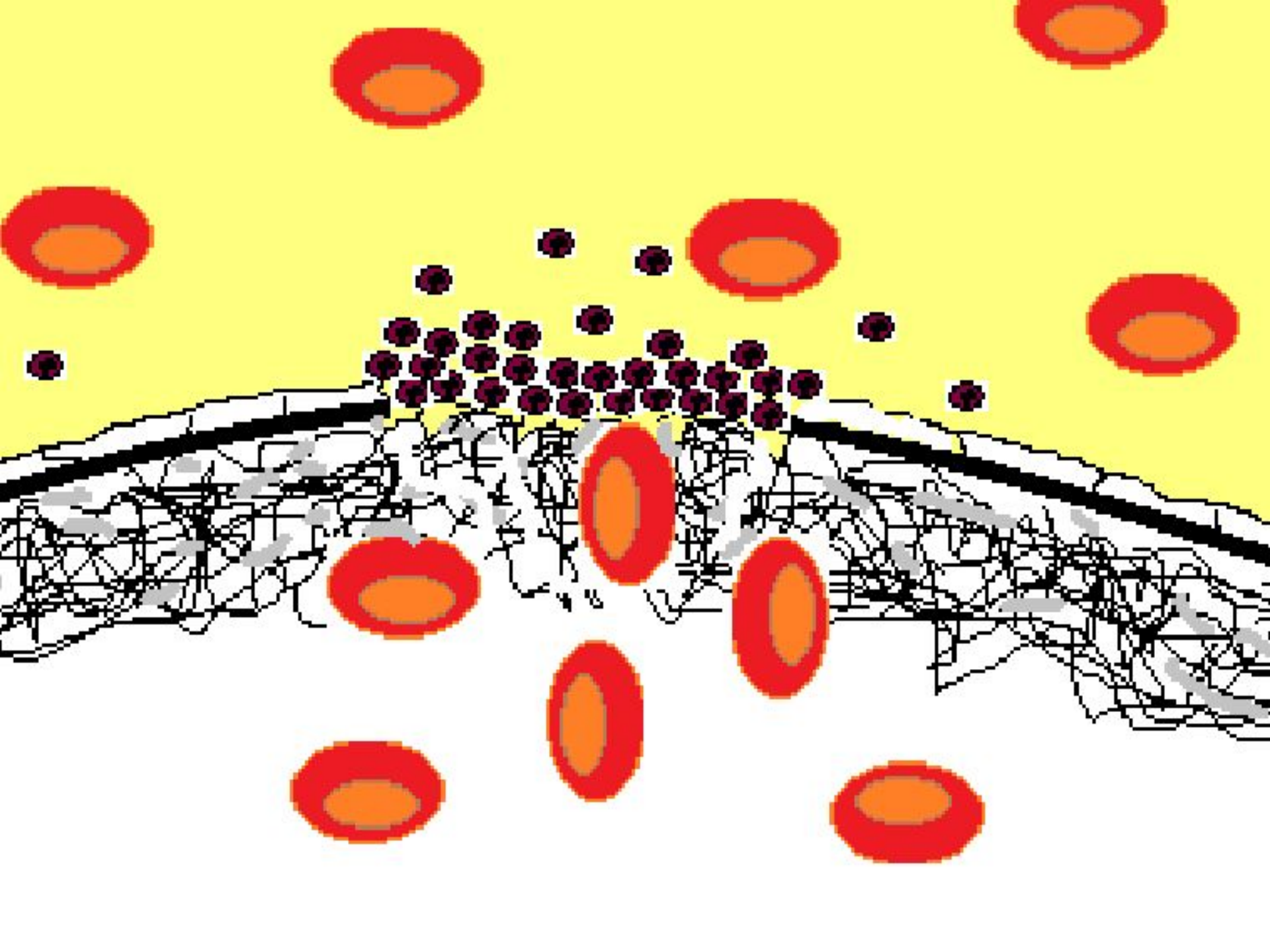




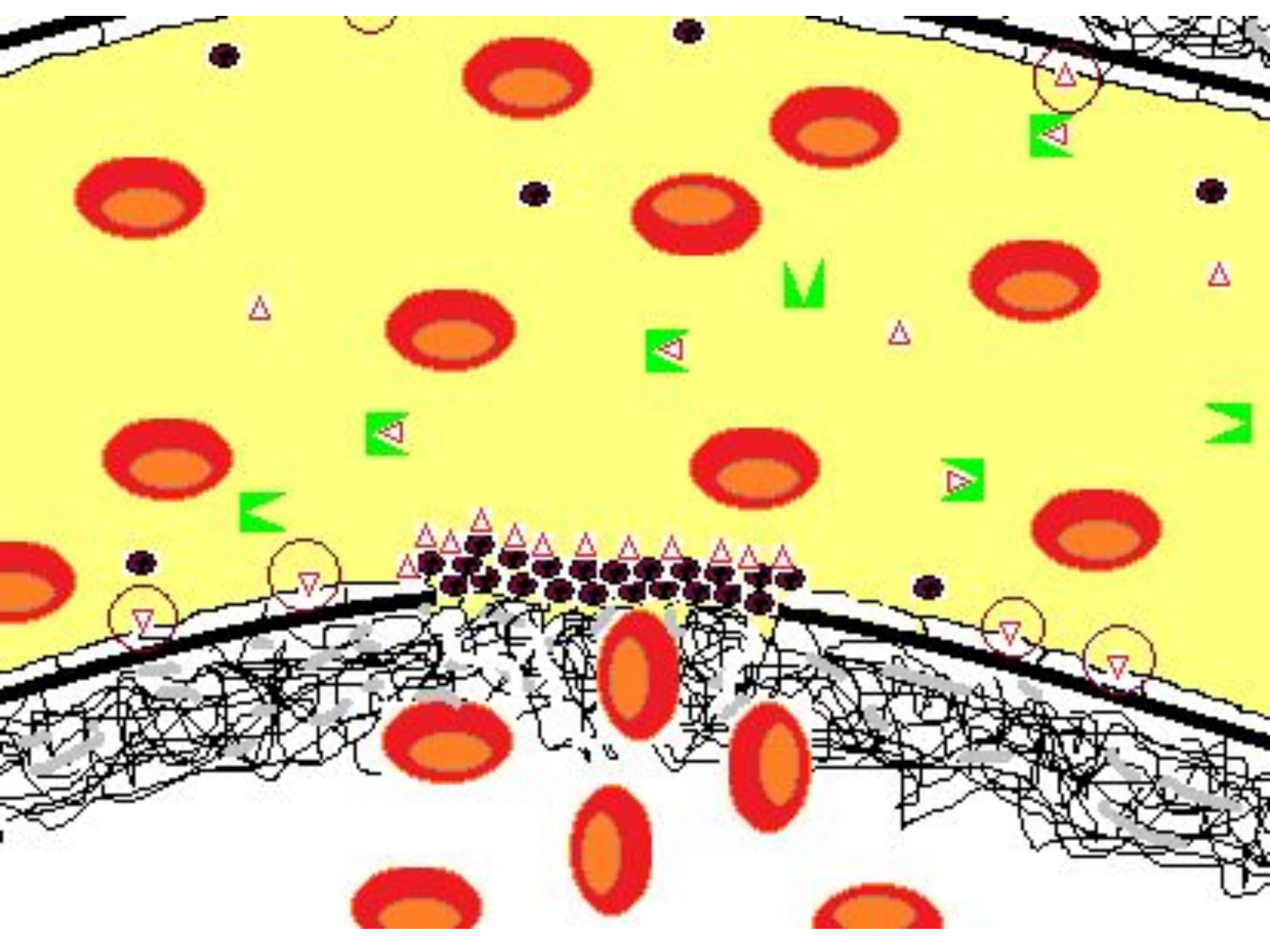
# Основные физиологические антикоагулянты:



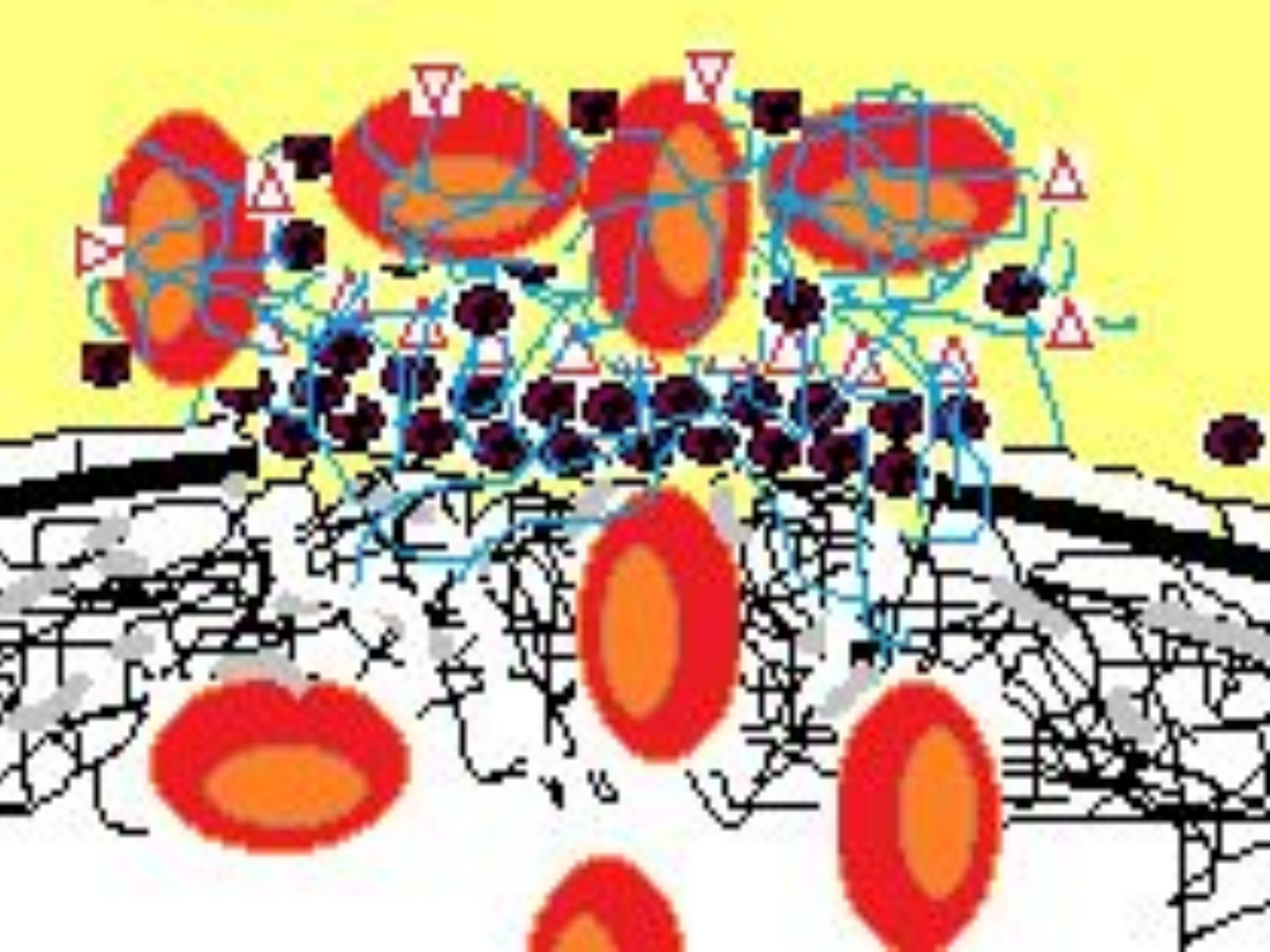
Первые тромбоциты, контактирующие с субэндотелиальными структурами, максимально активированы и плотно адгезируются на месте повреждения и агрегируются между собой. В то же время, следующие за ними тромбоциты фиксируются уже на поверхности других тромбоцитов. Активация тромбоцитов снижается от слоя к слою по мере их удаления от места повреждения и «сигнал» таким образом затухает. В результате наступает момент, когда слабо активированные тромбоциты начинают отрываться от тромба и уноситься с током крови. Процесс формирования тромбоцитарного свертка завершается.



Тромбин (красные треугольники на схеме), фиксированный на мембране тромбоцитов, защищен от воздействия плазменного антитромбина (зеленые символы на схеме). В то же время вне мембраны тромбоцитов тромбин быстро связывается антитромбином или находящимся на мембранах неповрежденных эндотелиоцитов тромбомодулином (красные окружности на схеме). Таким образом тромбин активирует свертывание только в области повреждения.

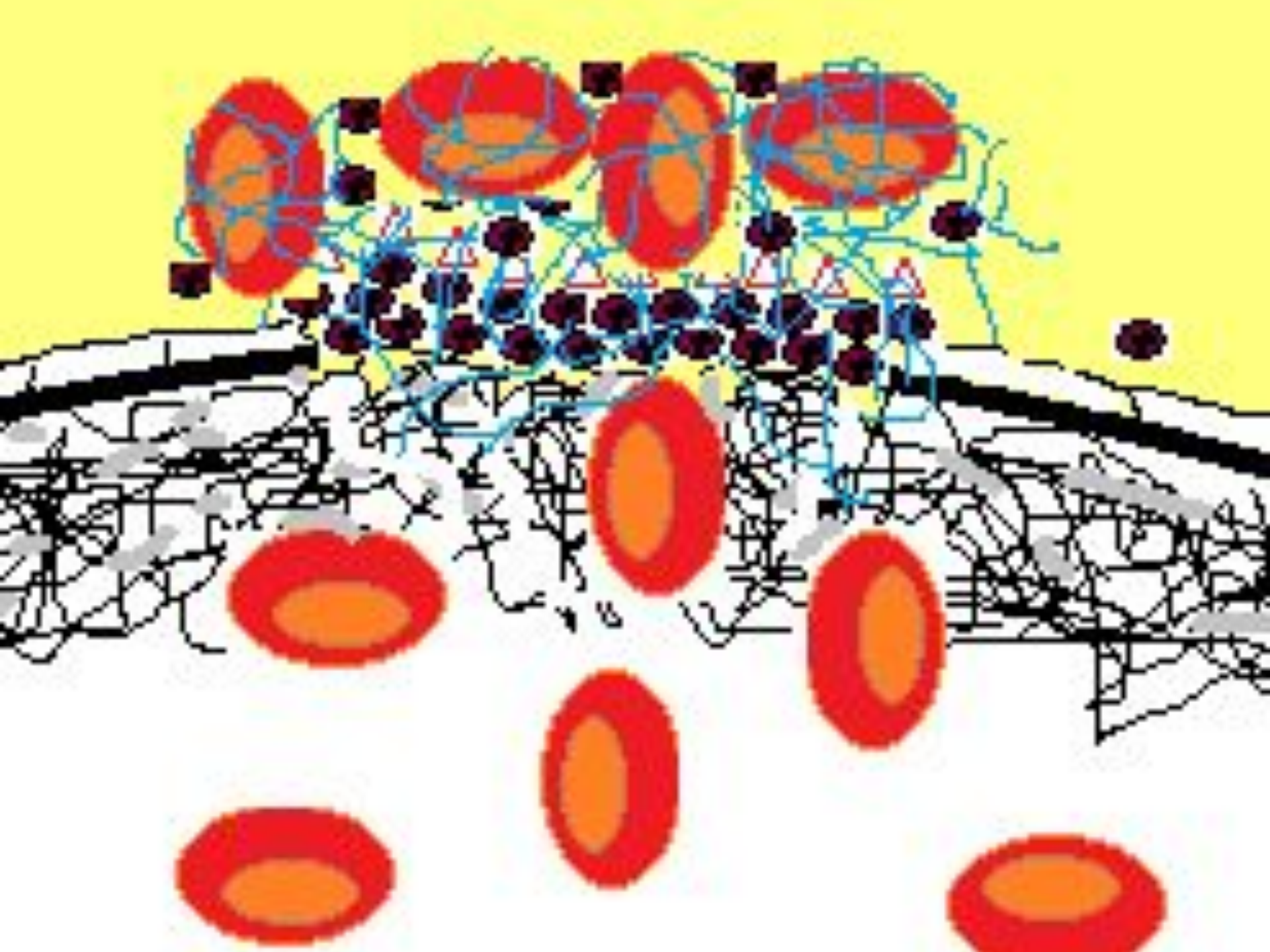


Значительное количество тромбина, образовавшегося на поверхности активированных тромбоцитов, приводит к образованию полимера фибрина (голубые линии на схеме). Фибриновые нити образуют сеть, в которой фиксируются эритроциты и другие клетки крови. Между нитями фибрина располагаются тромбоциты. Фибрин сорбирует на себя активный тромбин (красные треугольники на схеме), дополнительно предотвращая его распространение в системной циркуляции.

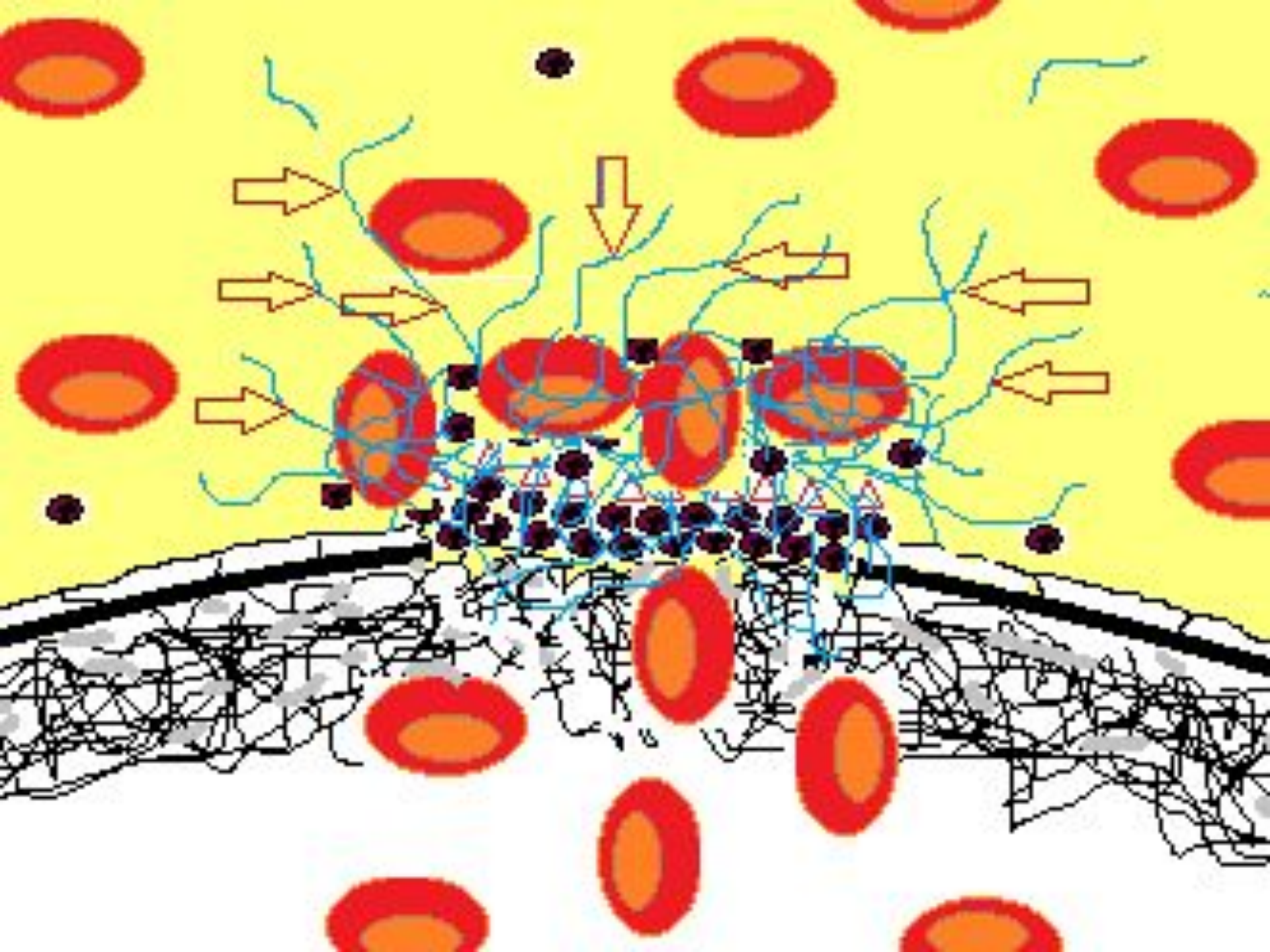




В посткоагуляционную стадию начинается процесс ретракции кровяного сгустка, который обеспечивается тромбоцитарным белком ретрактозимом, функционирующим наподобие мышечного волокна. Ретракция сгустка обеспечивает стягивание краев поврежденного сосуда с уменьшением его просвета (т. наз. «биологическая лигатура») и удаляет из сгустка плазму, предотвращая преждевременный фибринолиз.



В то же время, одновременно с процессом свертывания происходит активация фибринолиза. Образование плазмина (красные стрелки на схеме) из плазминогена приводит к относительно быстрому лизису «избыточных» нитей фибрина, не упакованных плотно в ретрагированный сгусток и относительно медленному лизису основного сгустка.



# Стабилизация фибрин-полимера:

