

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

СВЕРТЫВАЮЩАЯ И АНТИСВЕРТЫВАЮЩАЯ
СИСТЕМЫ КРОВИ
(система гемостаза)

Д.м.н. профессор Грашин Р.А.

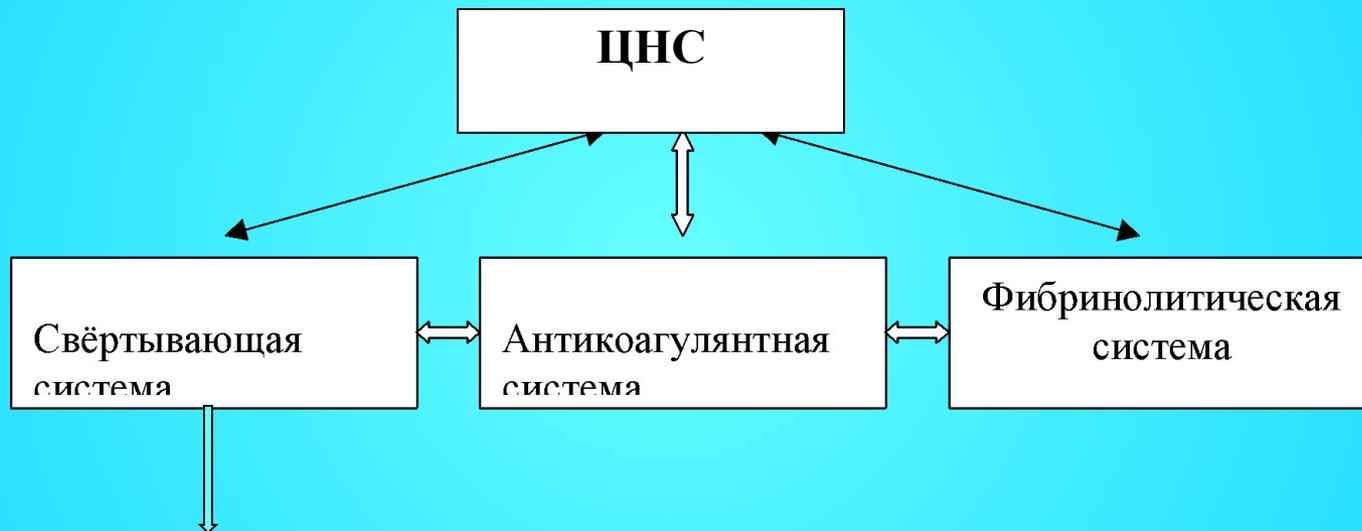
Система гемостаза представляет собой совокупность морфо-функциональных биохимических механизмов, обуславливающих остановку кровотечения, и вместе с тем, поддерживающих кровь в жидком состоянии внутри сосудов.

Можно сказать, что это **система поддержания крови в физиологическом агрегатном состоянии.**

Основные компоненты системы:

- тромбоциты и содержимое их гранул;
- эндотелий сосудов;
- специализированные белки плазмы крови.

Основные звенья системы гемостаза



1. Гемостаз первичный - сосудисто-тромбоцитарный
2. Гемостаз вторичный - плазменно-коагуляционный

ПЕРВИЧНЫЙ ИЛИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

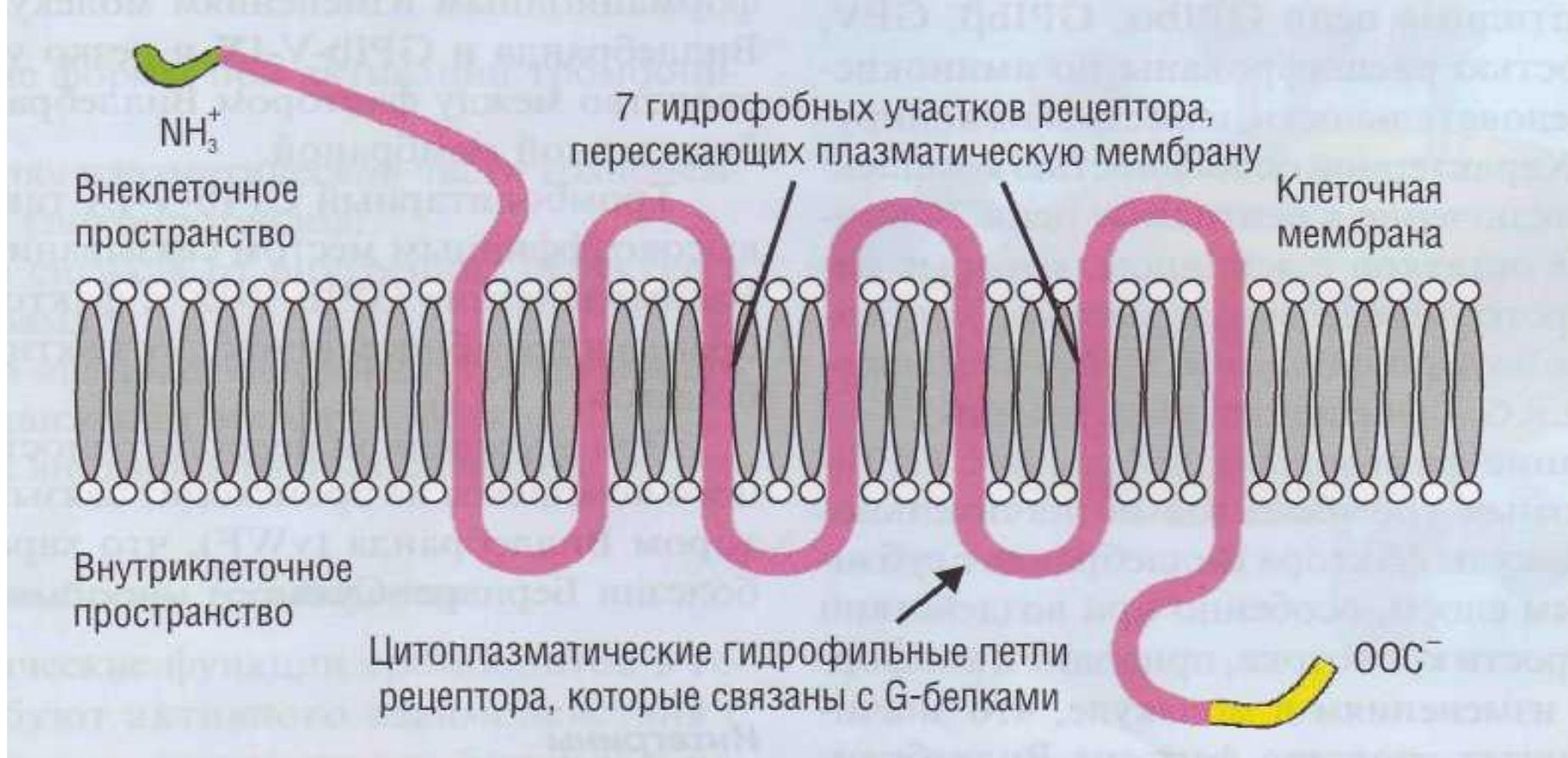
Основные функции тромбоцитов :

1. Адгезия - прилипание к контактной поверхности.
2. Агрегация - связывание между собой.
3. Секреция (реакции высвобождения) - выход из гранул различных БАВ.
4. Ретракция - сокращение при помощи собственной акто-миозиновой системы.

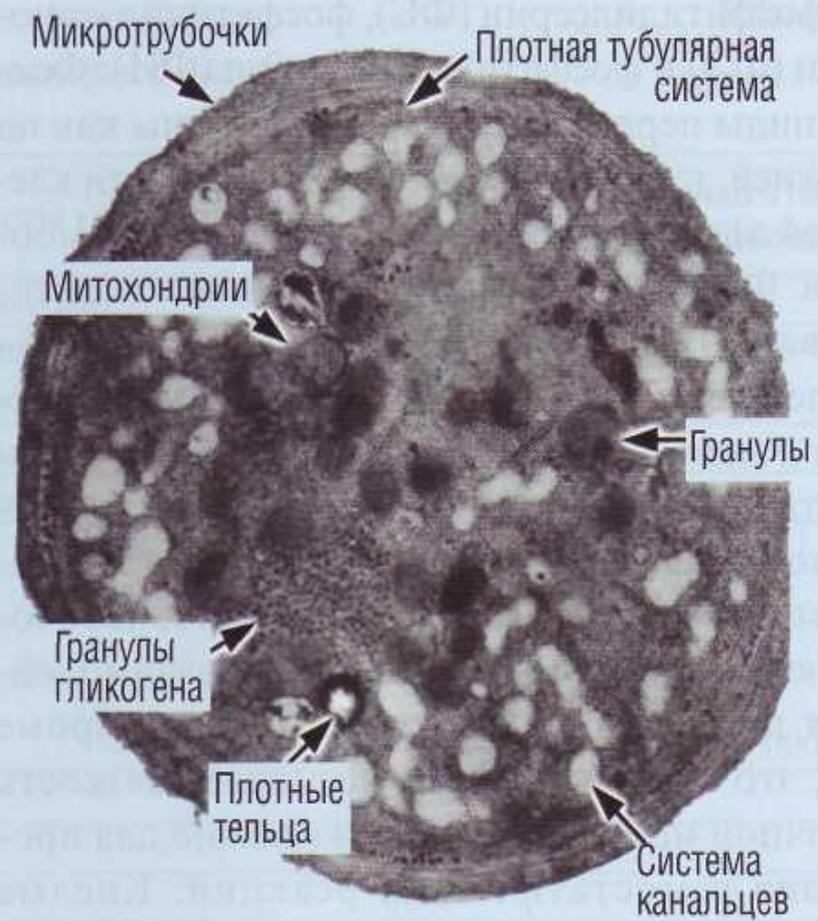
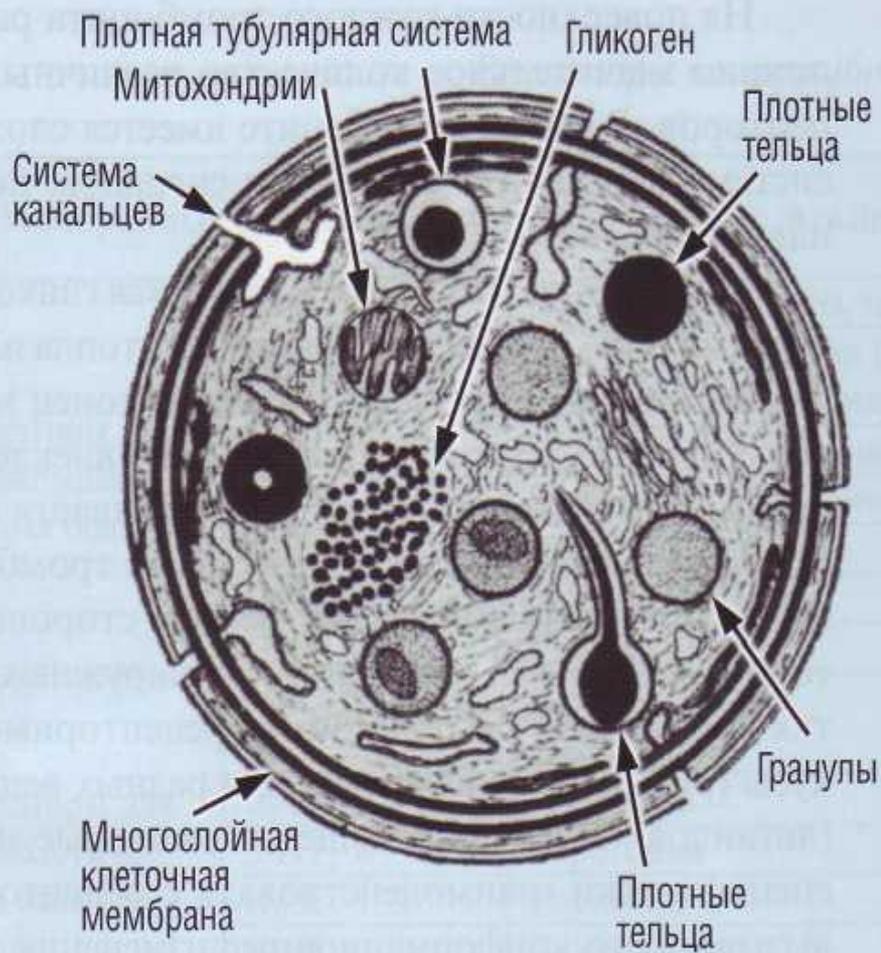
Основные гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов:

(первичные и вторичные)

1. ГП (GP) Ia/IIa - для связывания с коллагеном сосудистой стенки.
2. ГП (GP) Ib + фактор Вилебранда (ф. WV) - то же, но в местах с высокой скоростью кровотока.
3. ГП (GP) IIb/IIIa - для агрегации тромбоцитов при помощи фибриногена

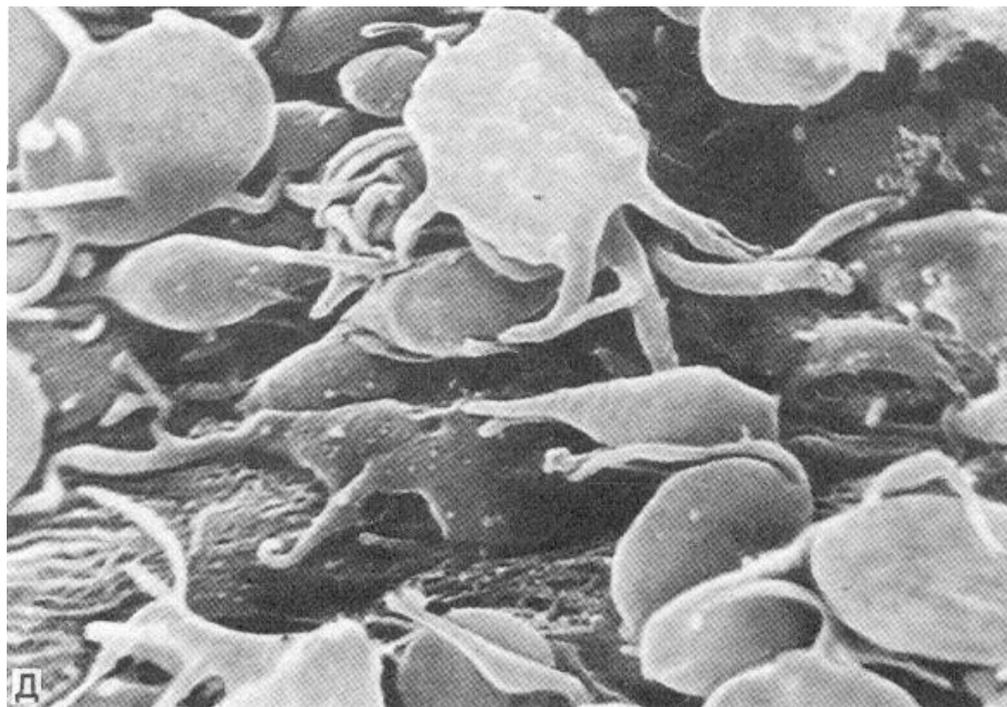


Тромбиновый рецептор тромбоцитарной мембраны, схожее строение имеют рецепторы к АДФ, адреналину, серотонину, эйкозаноидам и другим низкомолекулярным соединениям. За счет нескольких петель рецептор имеет многофункциональный характер. Внутриклеточный **С-конец взаимодействует с цАМФ-зависимой протеинкиназой**, гидрофильные петли рецептора активируют опосредуемые G-белками внутриклеточные функциональные перестройки. Со стороны **N-конца тромбин вызывает частичный протеолиз** и тем самым активирует рецептор



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

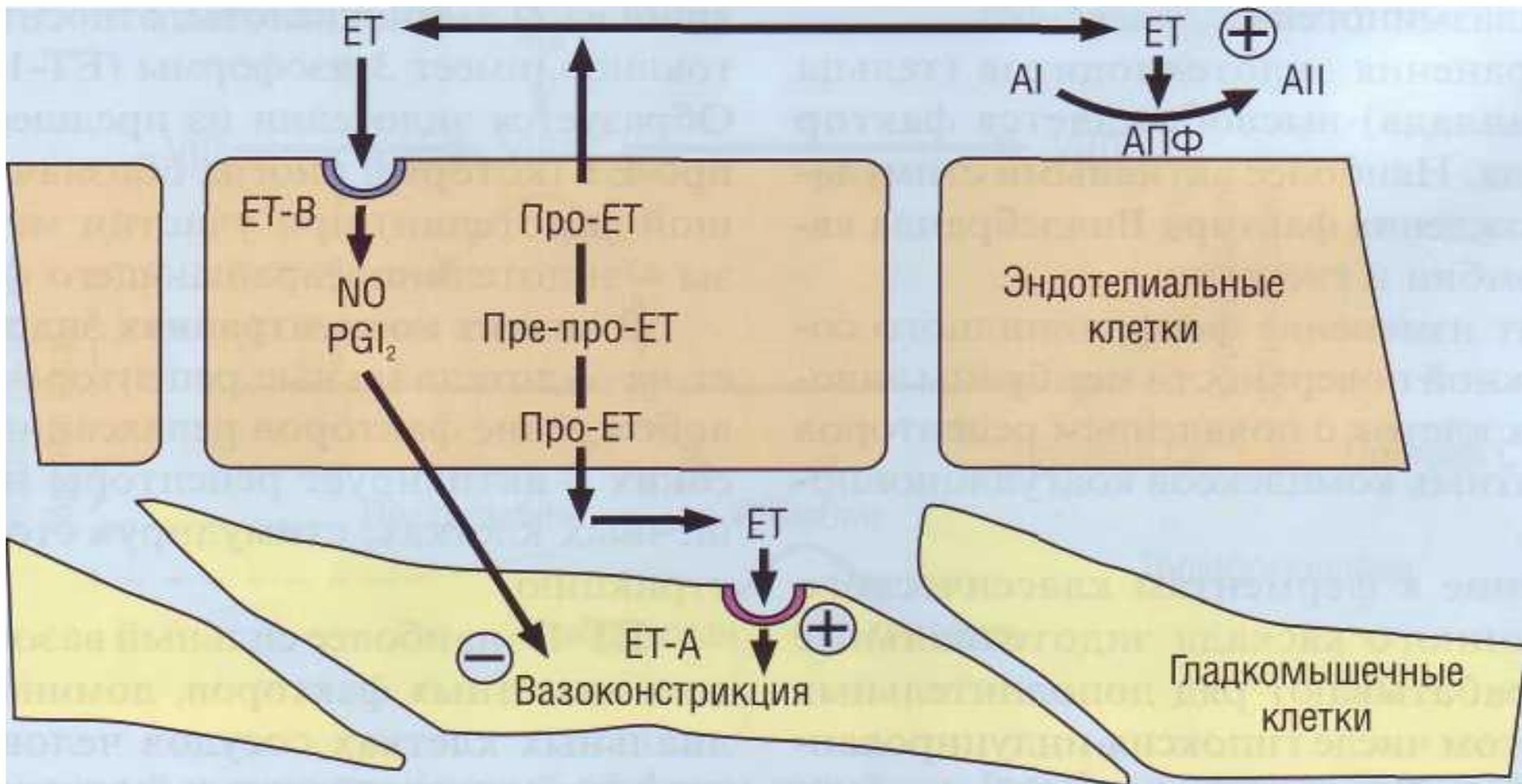
Функции эндотелия сосудов

Неповреждённый эндотелий интактен благодаря:

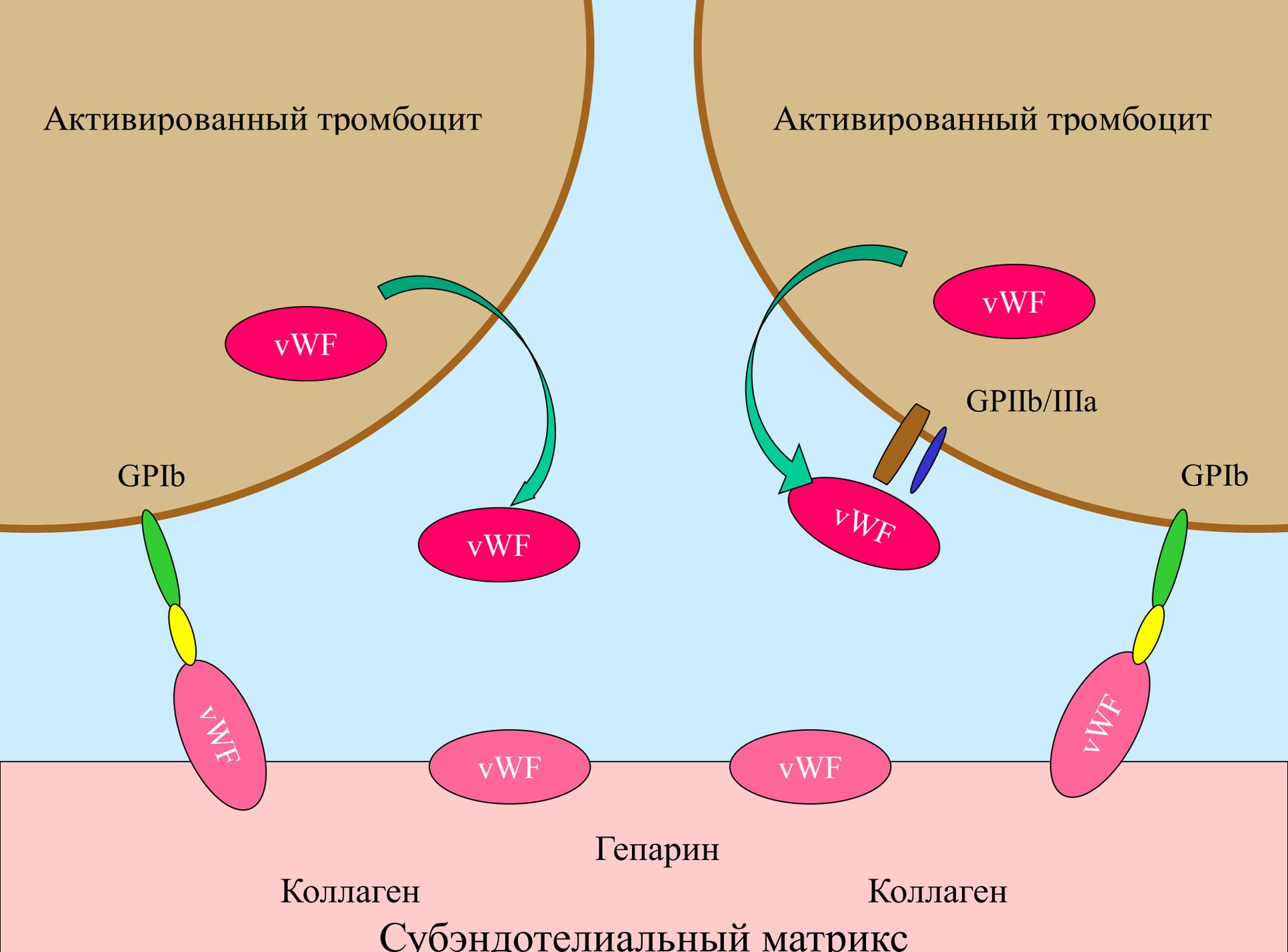
- наличию Z - потенциала;**
- синтезу и фиксации различных БАВ, создающих и поддерживающих его антитромбогенность**
 - а) простаглицлин $\text{P}g\text{I}_2$ - дезагрегирующая эндоперекись;**
 - б) оксид азота - NO**
 - в) комплекс антитромбин III + гепарин**
 - г) ТАП - тканевый активатор плазминогена**
 - д) TFPI - ингибитор тканевого пути свёртывания**

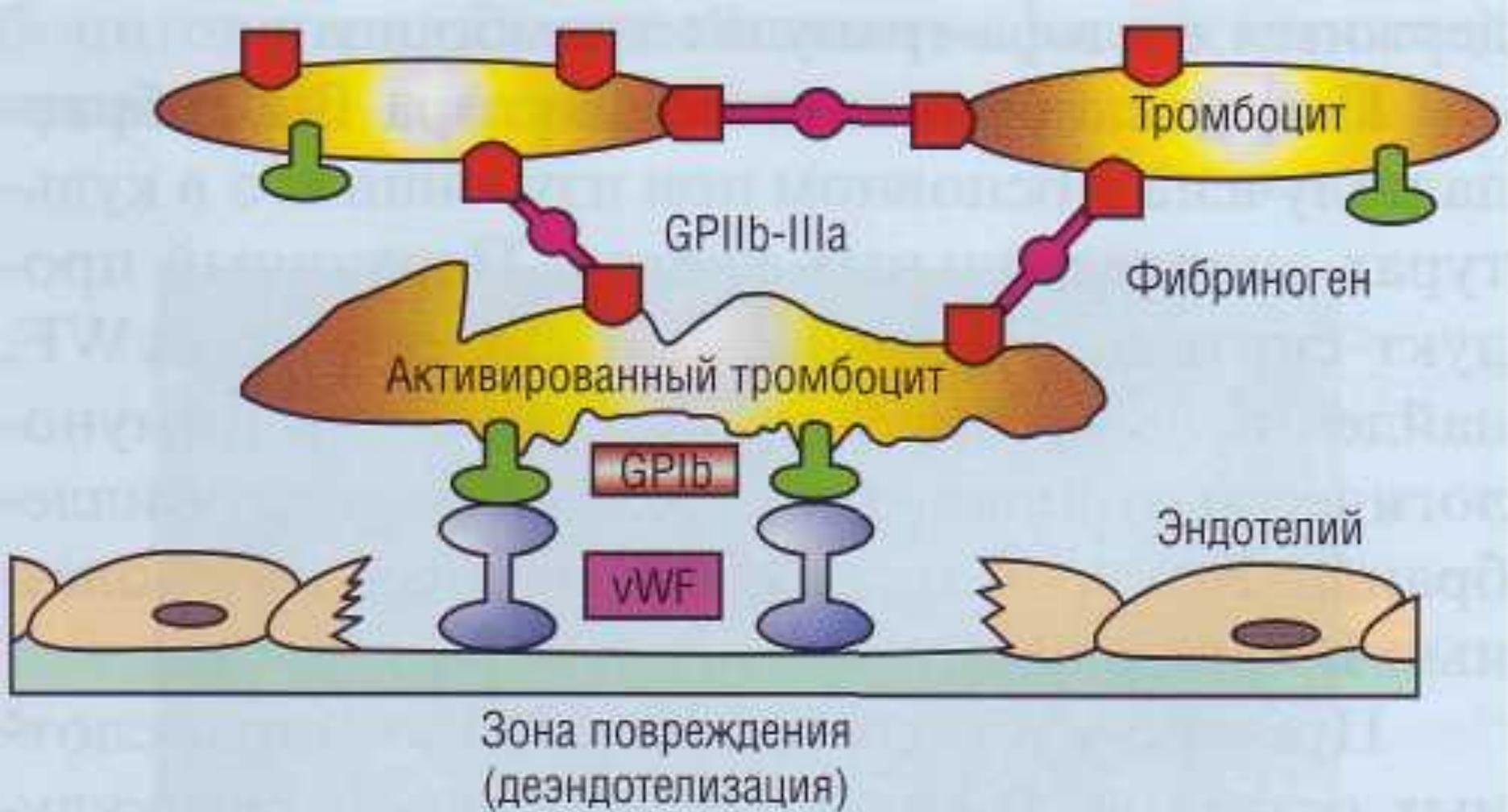
Продукты эндотелиоцитов, участвующие в гемостазе

Антикоагулянты	Прокоагулянты
Гепарансульфат	Тканевый фактор
Тромбомодулин	Ингибитор ТАП 1 типа (РАI-1)
Аденозиндифосфатаза	Фактор Вилебранда
Оксид азота	Рецептор для фактора Ха
Тканевый активатор плазминогена	Коллаген IV (рецептор для фактора IXi)
Ингибитор пути тканевого фактора	Эндотелиальный рецептор протеина С
Аннексин II Аннексин V	Липополисахарид - индуцированный активатор протромбина
Протеин S Эндотелий - продуцируемый фактор релаксации Простациклины (ПГВ ₂ , ПГЕ ₂)	Индуцированный гипоксией активатор фактора X

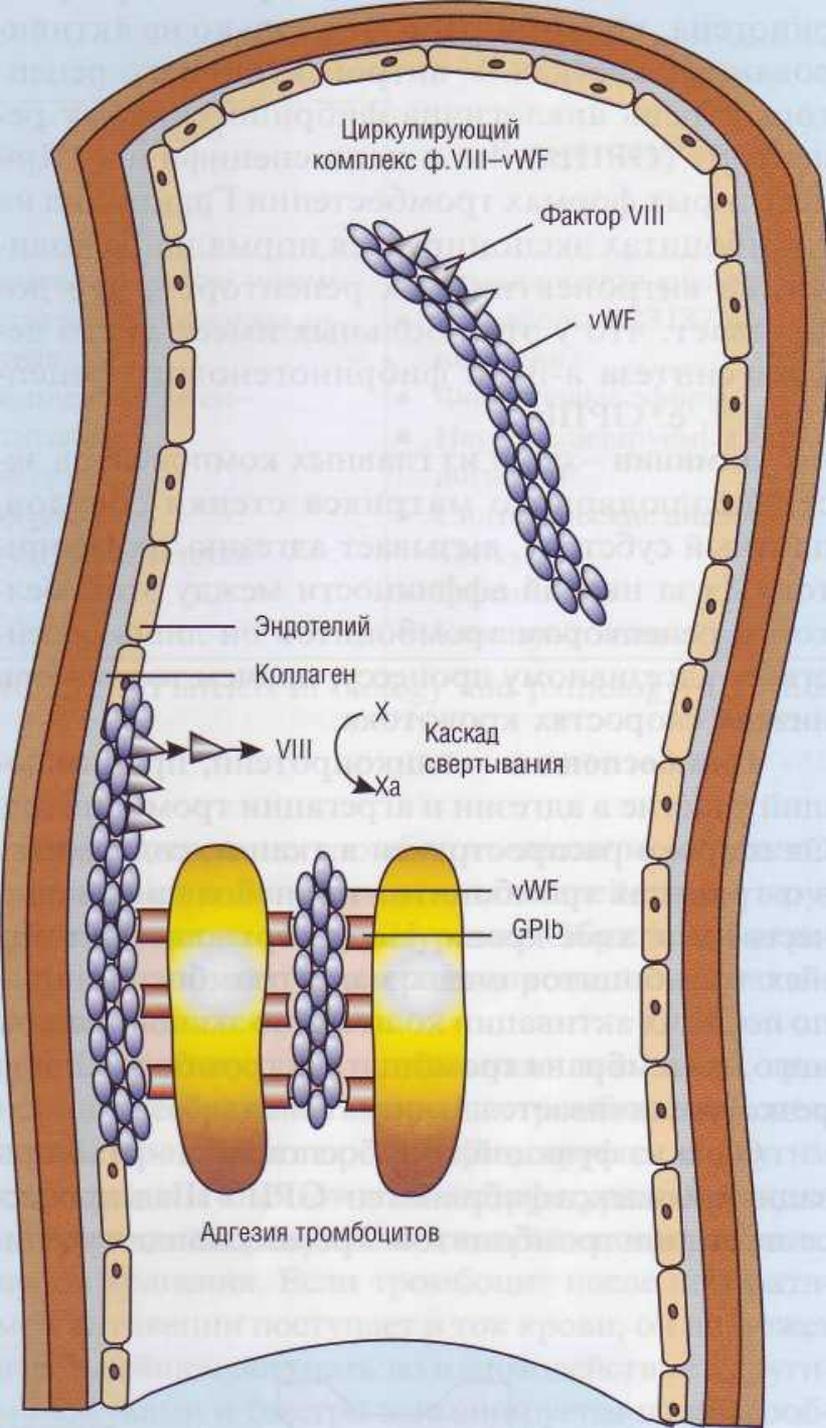


Эндотелин - основной вазоконстриктор сосудистой стенки, вырабатывается и реализуется сосудистым эндотелием. ET – эндотелин, AI и AII - ангиотензин I и II, АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, ET-A и ET-B - рецепторы к эндотелину





Фактор Виллебранда (vWF) выполняет роль «биологического клея», прикрепляя к коллагену субэндотелия адгезированные тромбоциты через гликопротеиновый комплекс GPIb-V-IX, Тромб увеличивается в размерах по мере адгезии и агрегации новых тромбоцитов, скрепление которых в агрегат обеспечивает фибриноген, имеющий бивалентную структуру и взаимодействующий с рецепторами GPIIb-IIIa



Комплекс фактор VIII - фактор Виллебранда (ф. VIII—vWF) состоит из 2 отдельных белков, которые выполняют в гемостазе разные функции, имеют разную химическую и иммунологическую структуру. Фактор VIII необходим для активации фактора X в каскаде свертывания крови, его дефицит вызывает гемофилию А. Фактор Виллебранда (vWF) - полимерный белок, который составляет основную массу комплекса. Он необходим для адгезии тромбоцитов к поврежденной стенке сосудов, обеспечивая взаимодействие коллагена с гликопротеиновым комплексом тромбоцитов GPIb-V-IX. Кроме того, он участвует в агрегации тромбоцитов, взаимодействуя с интегринами GPIIb-IIIa. Недостаток vWF приводит к болезни Виллебранда

Коллаген

Тромбин

АДФ

Серотонин

Высвобождение Ca^{+2}
в системы плотных
каналцев

Активация фосфо-

2

Высвобождение
арахидоновой кислоты
из мембранных ФЛ

циклооксигеназа

PGG_2 - PGH_2

тромбоксансинтетаза

Тромбоксан A_2

Агрегация (необр.)

Секреция

Коллаген

Тромбин

АДФ

Серотонин

Высвобождение Ca^{+2}
в системы плотных
каналцев

Ca^{+2}

Активация легких

Фосфорилирование

Взаимодействием

Сокращение
тромбоцитов

Ретракция

Простациклин эндотелия

Аденилатциклаза

АТФ

цАМФ

Протеинкиназа (n)

ПК (a)

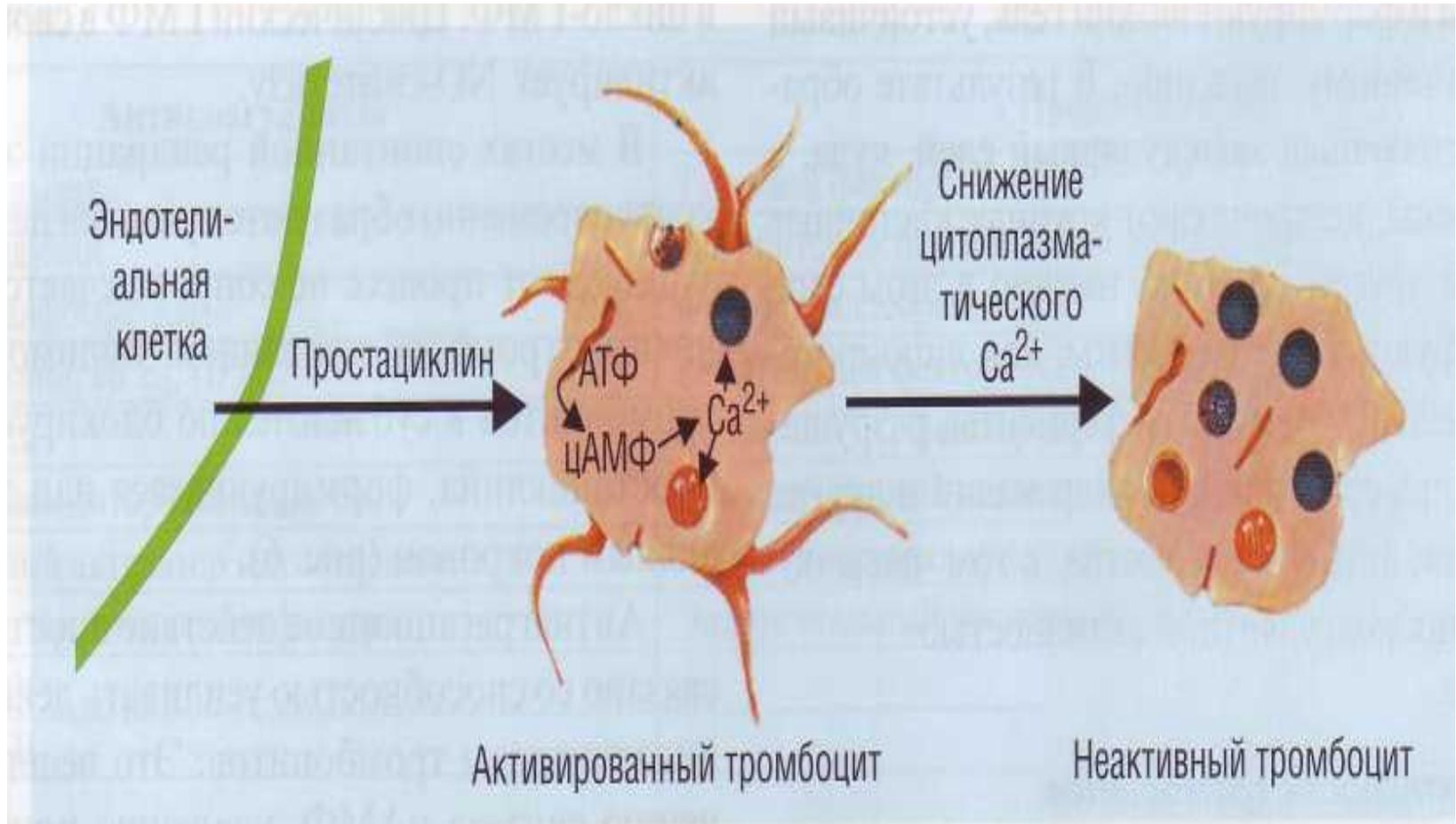
Активация киназы
фосфорилазы – В

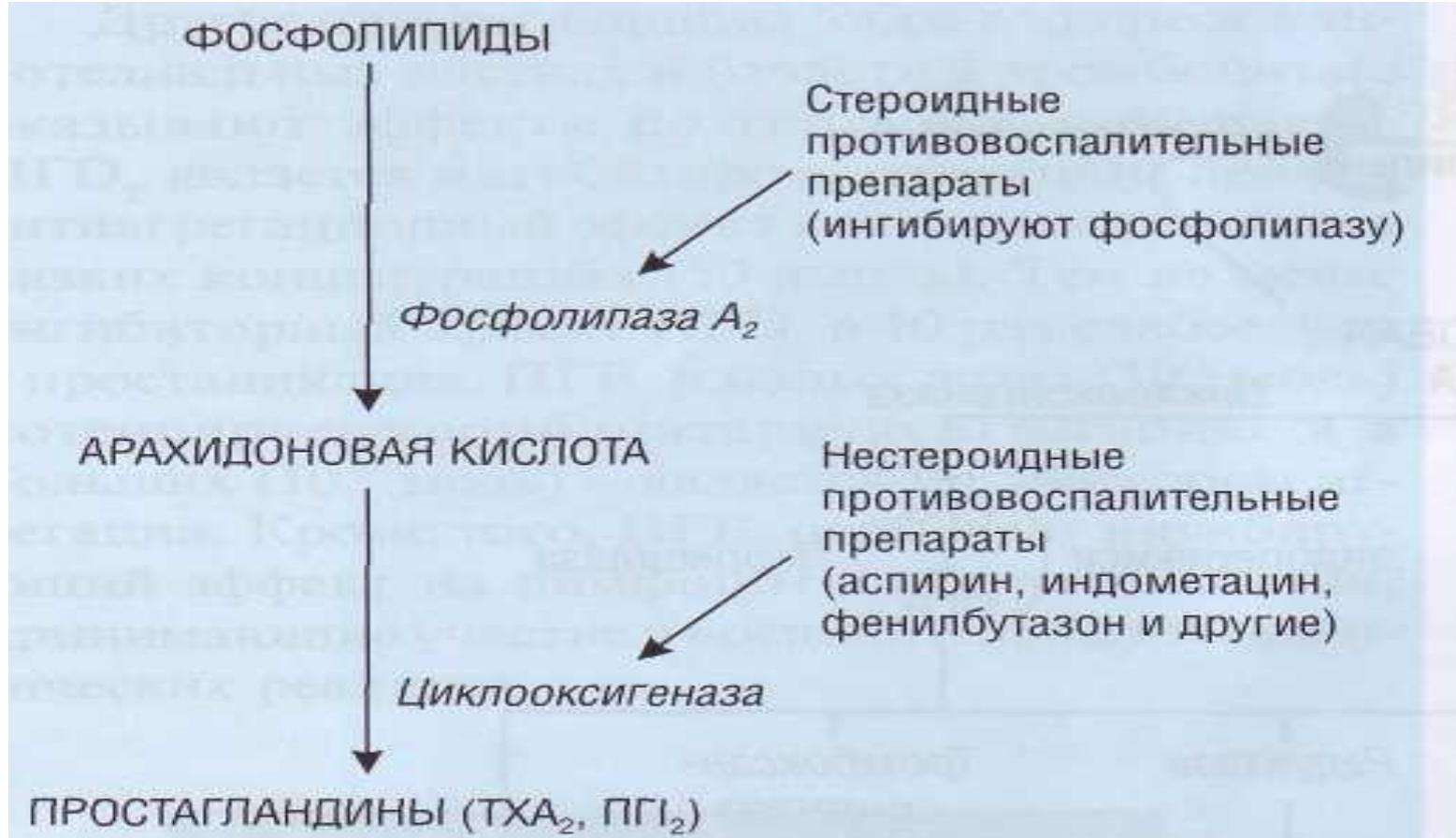
Связывания Ca^{+2} фосфо-
рилированными белками

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

Инактивация тромбоцитов

Эндотелий ингибирует активацию тромбоцитов за счет выработки простаглицина





Механизм влияния стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов на ферменты каскада образования тромбоксана и простациклина. Стероиды, подавляя активность фосфолипаз, угнетают образование широкого спектра медиаторов воспаления и продуктов каскада арахидоновой кислоты, Ацетилсалициловая кислота и ее аналоги ингибируют циклооксигеназу: в малых дозах влияют в основном на тромбоциты и оказывают антиагрегантный эффект, а в высоких концентрациях подавляют образование простациклина в эндотелии и оказывают проагрегантное действие

КОМПОНЕНТЫ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ

Плотные гранулы (δ)

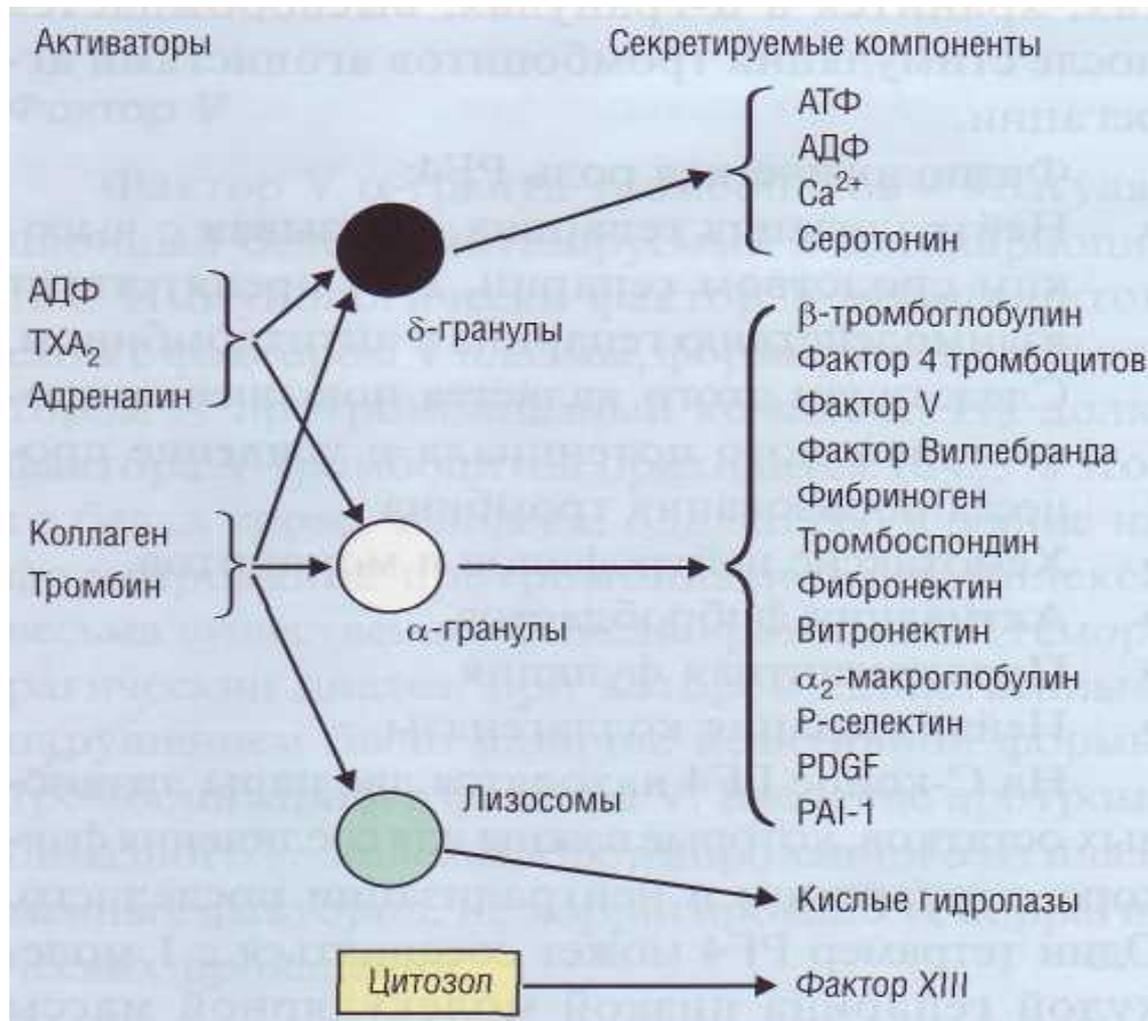
1. АДФ
2. АТФ
3. Ca^{+2}
4. Mg^{+2}
5. Серотонин
6. Адреналин
7. Норадреналин
8. Антиплазмин
9. Гистамин
10. Дофамин
11. РРнн
12. ГТФ, ЦТФ, УТФ
13. Эпинефрин

α -

1. P_4 -антигепариновый
гранулы
2. ТФР-тромбоцитарный
ФР-тромб
3. β -тромбоглобулин
4. Фибриноген
5. Vф-проакцелерин
6. VIII-Ag, VIII:
7. ФибронектинАС
8. Тромбоспондин
9. Витронектин

Лизосомы (γ -

1. Кислые гидролазы
2. β -глюкуронидаза
3. β -N-ацетилглю-козамидаза
4. β -галактозидаза
5. гиалуронидаза



Секретируемые факторы тромбоцитов присутствуют в тромбоцитах в 3 видах гранул хранения. Разные стимуляторы приводят к освобождению содержимого гранул тромбоцитов



агонисты

слабые агонисты

СИЛЬНЫЕ

связываются со своими рецепторами на (коллаген, тромбин)

тромбоцитарной мембране

ТхА2, тромбин (малые дозы), АДФ,

серотонин)



Активация ФлС

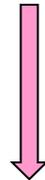
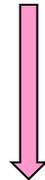
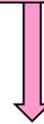
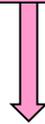
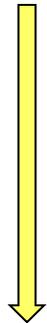
Высвобождение Ca^{+2} из системы плотных гранул

А
Д
Г
Е
З
И
Я

Т

Доступность рецептора тромбоцитов IIb-IIIa для фибриногена

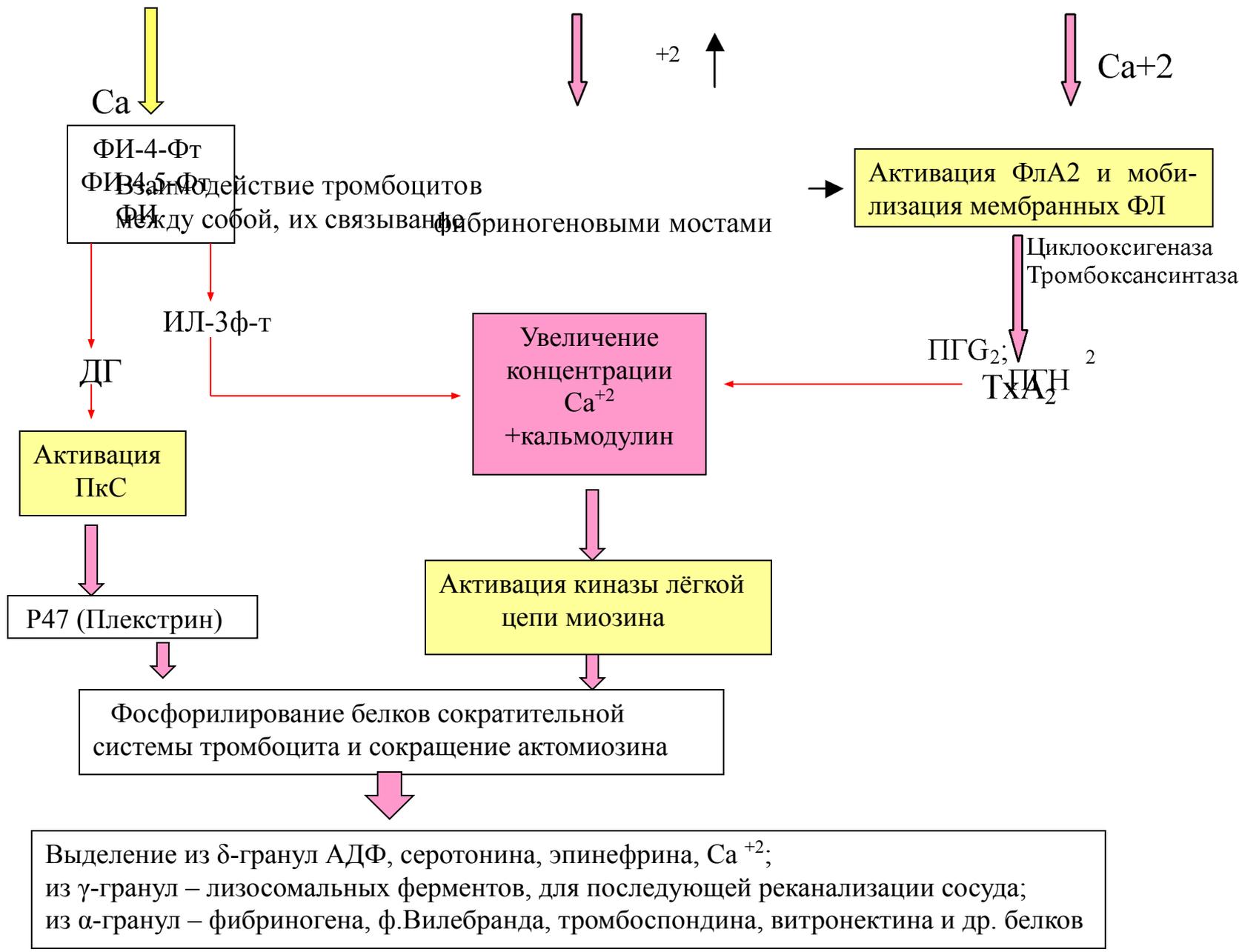
Мобилизация мембранных фосфолипидов тромбоцита ФС, ФХ, ФЭ



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

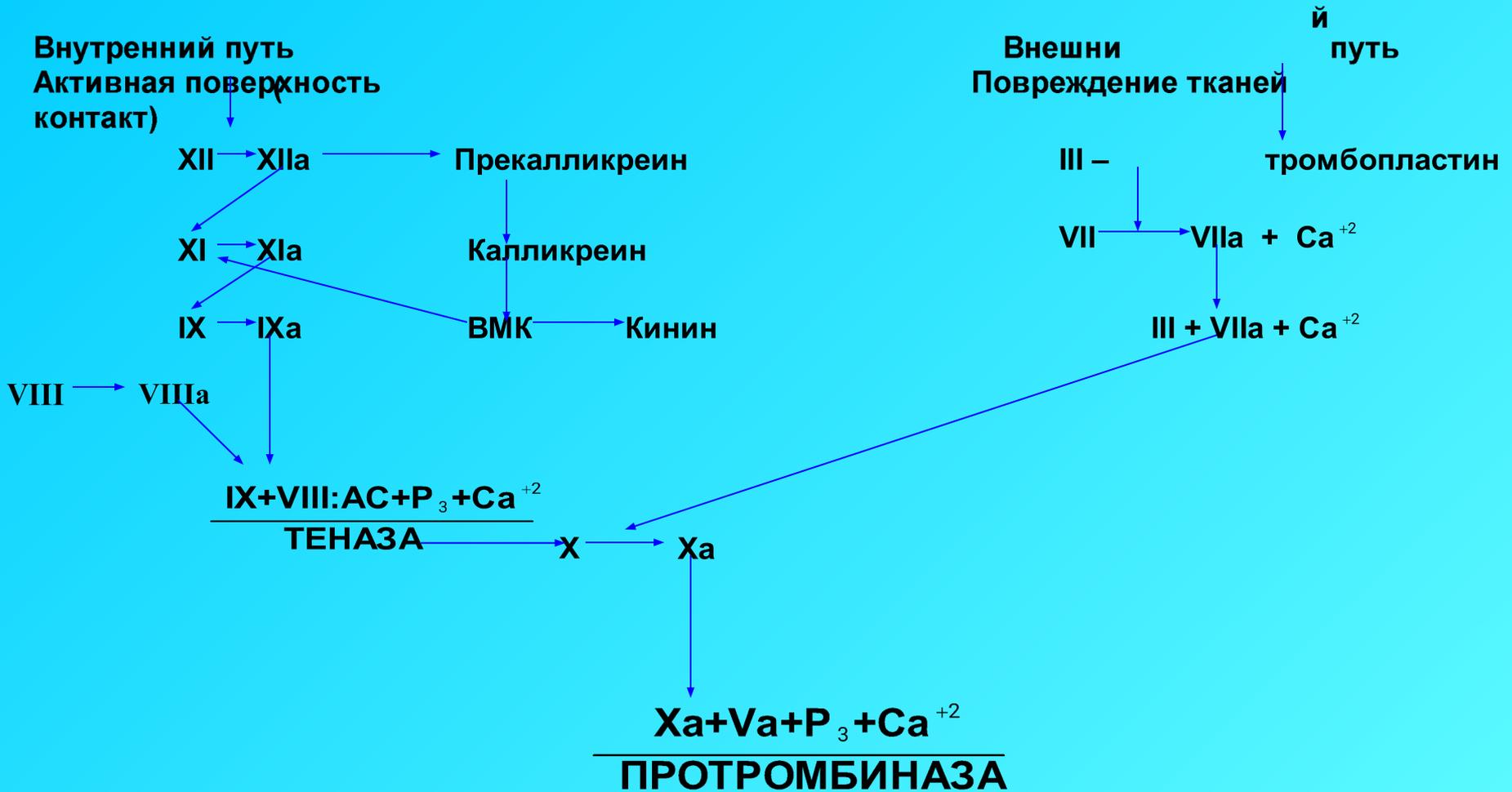
Процесс плазменно-коагуляционного гемостаза протекает в три стадии:

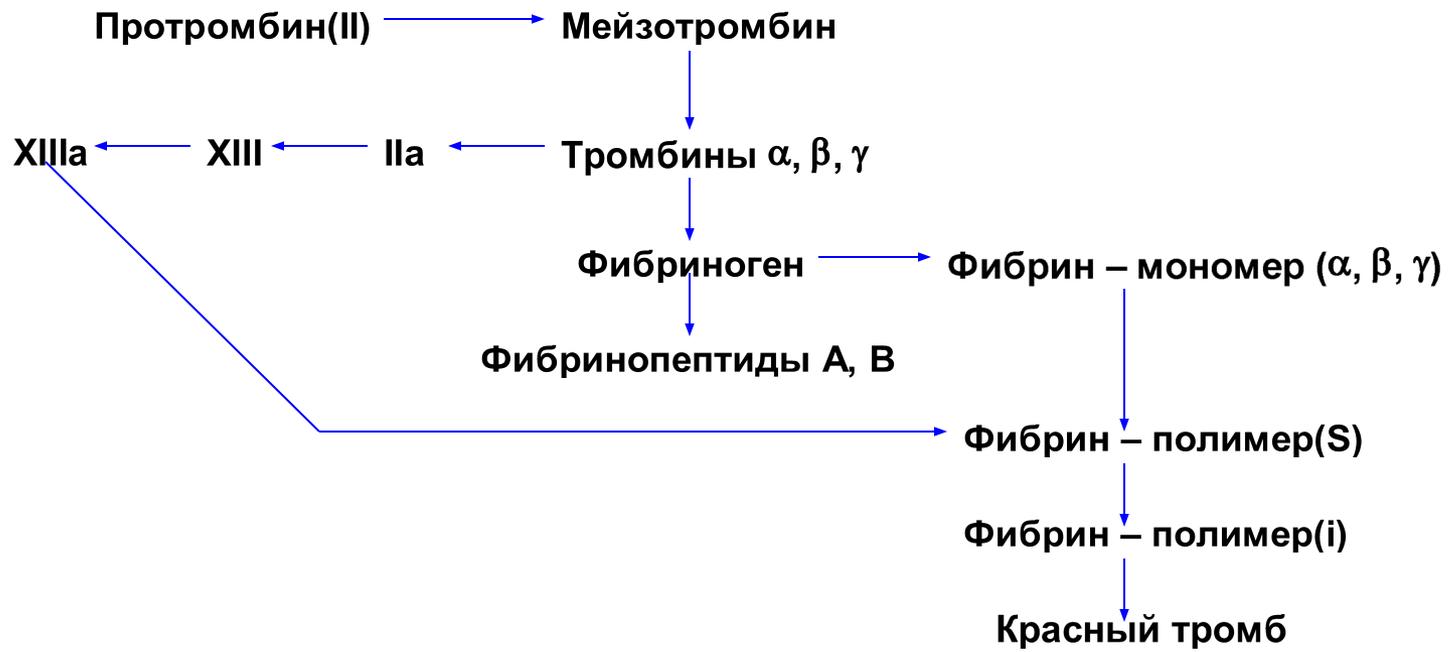
Первая - образование протромбиназы.

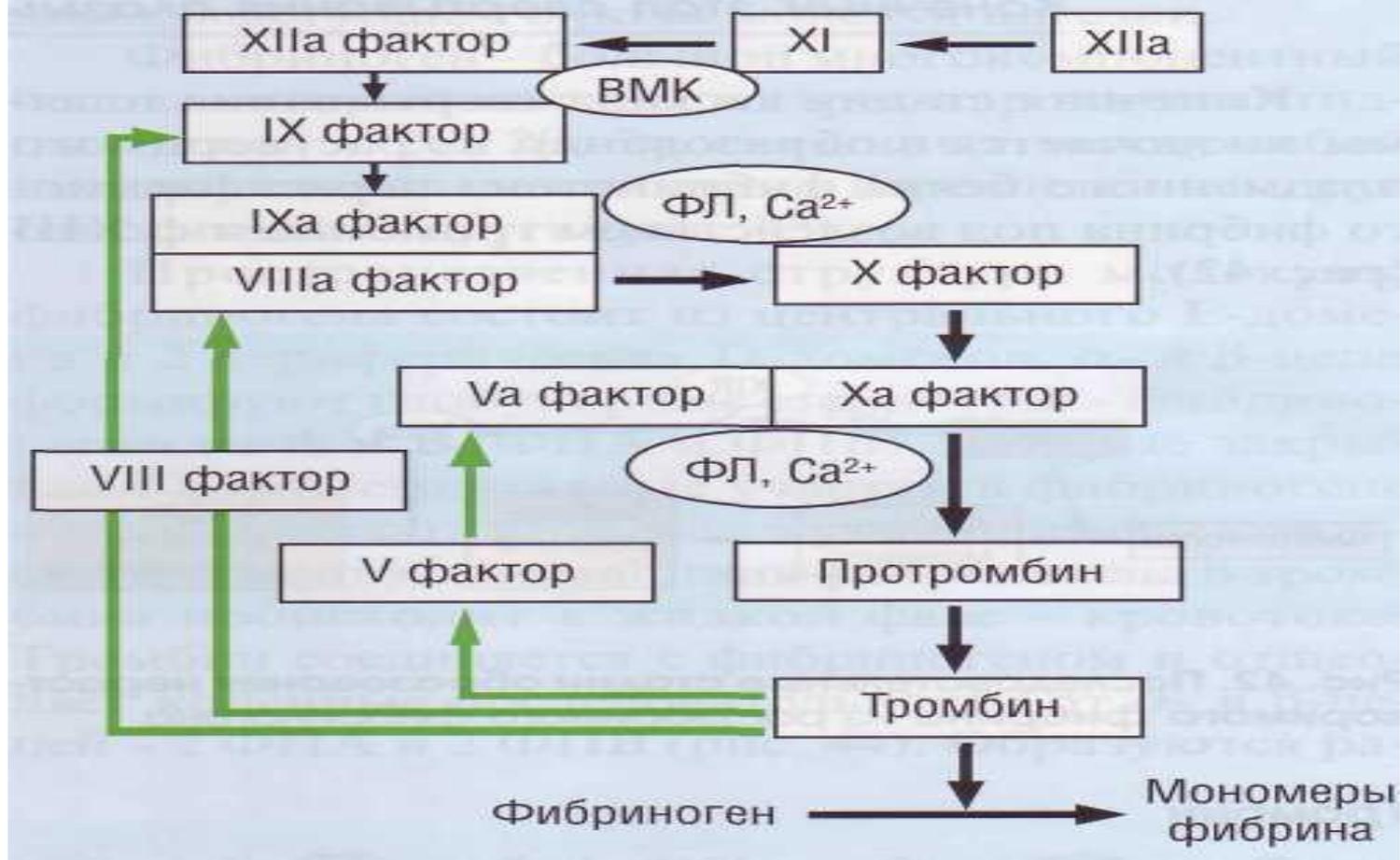
Вторая - образование тромбина.

Первая стадия включает в себя два пути: внутренний и внешний.

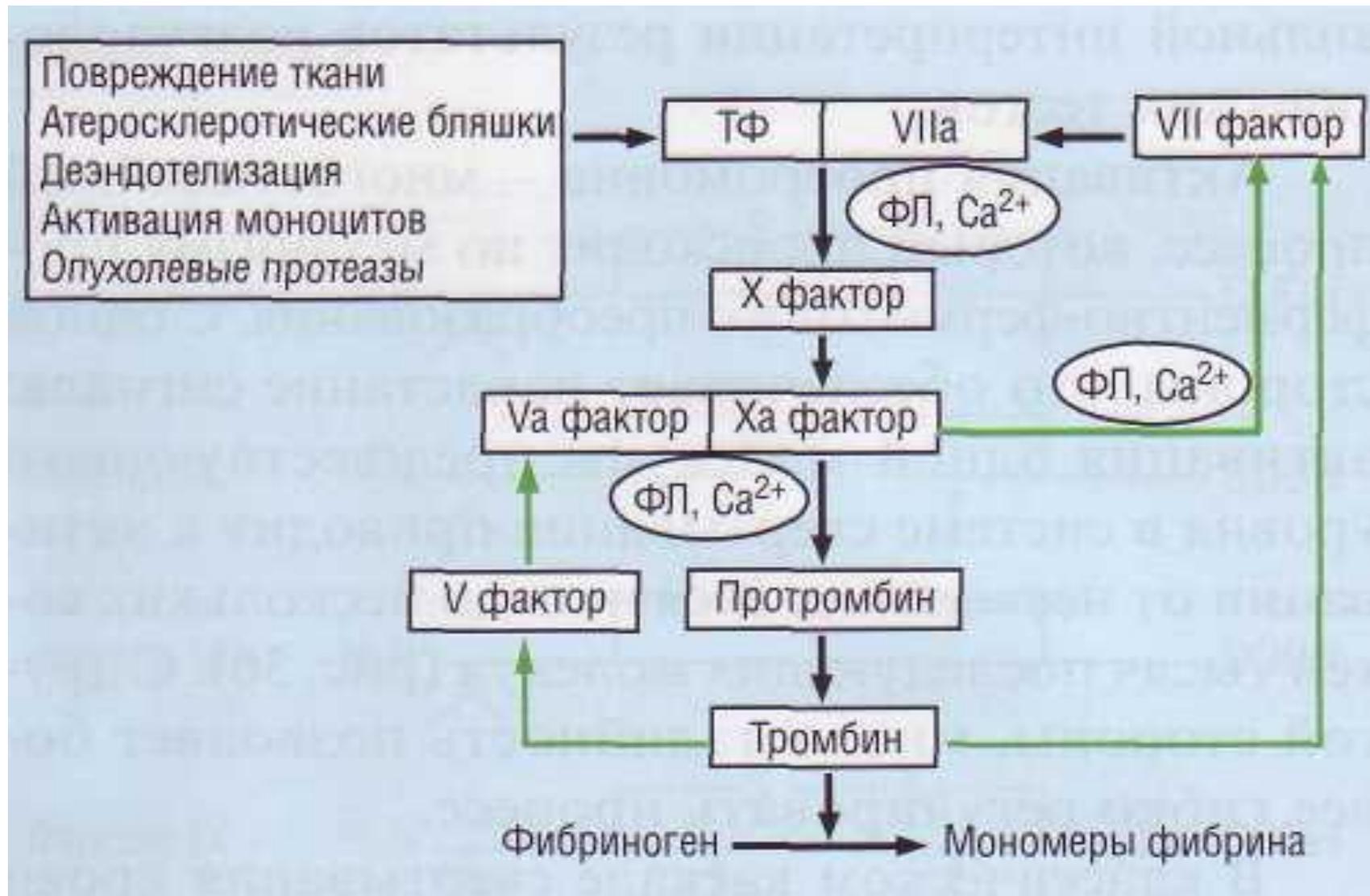
Схема свертывания крови







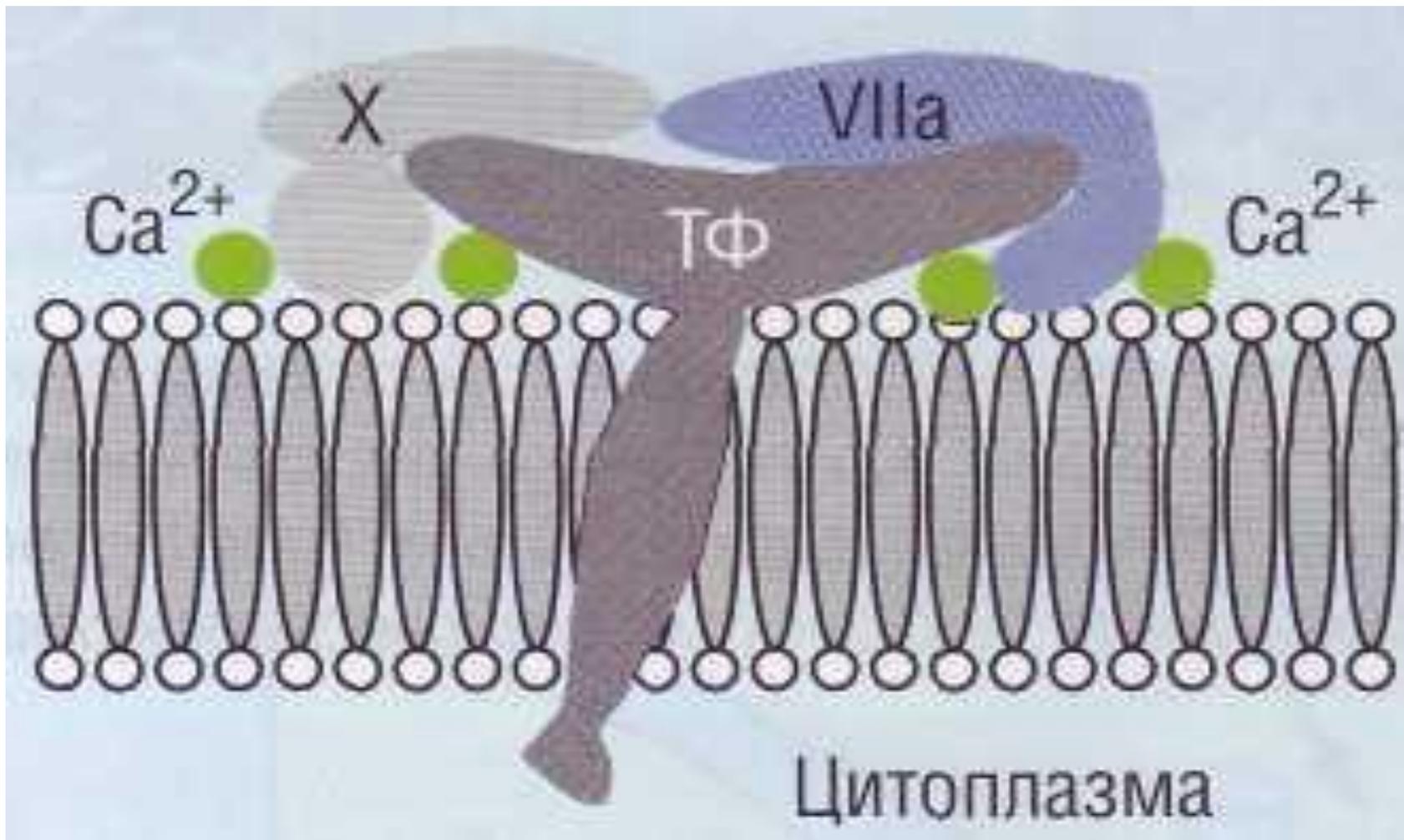
Внутренний каскад активации плазменного гемостаза. Начинается с взаимной активации контактных факторов системы гемостаза, Фактор XIIa переводит фактор XI в XIa. Фактор XIa активирует фактор IX. Все последующие этапы активации свертывания по внутреннему пути требуют ионов Ca^{2+} и зависят от присутствия фосфолипидов. Фактор IXa активирует фактор X, но эта реакция не очень эффективная. Однако появившийся тромбин активирует фактор VIII. Активный фактор VIIIa вместе с фактором IXa, ионами Ca^{2+} и фосфолипидами очень эффективно активирует фактор Xa, Обратная связь поддерживает развитие процесса за счет активации тромбином ф. VIII, -IX и -V



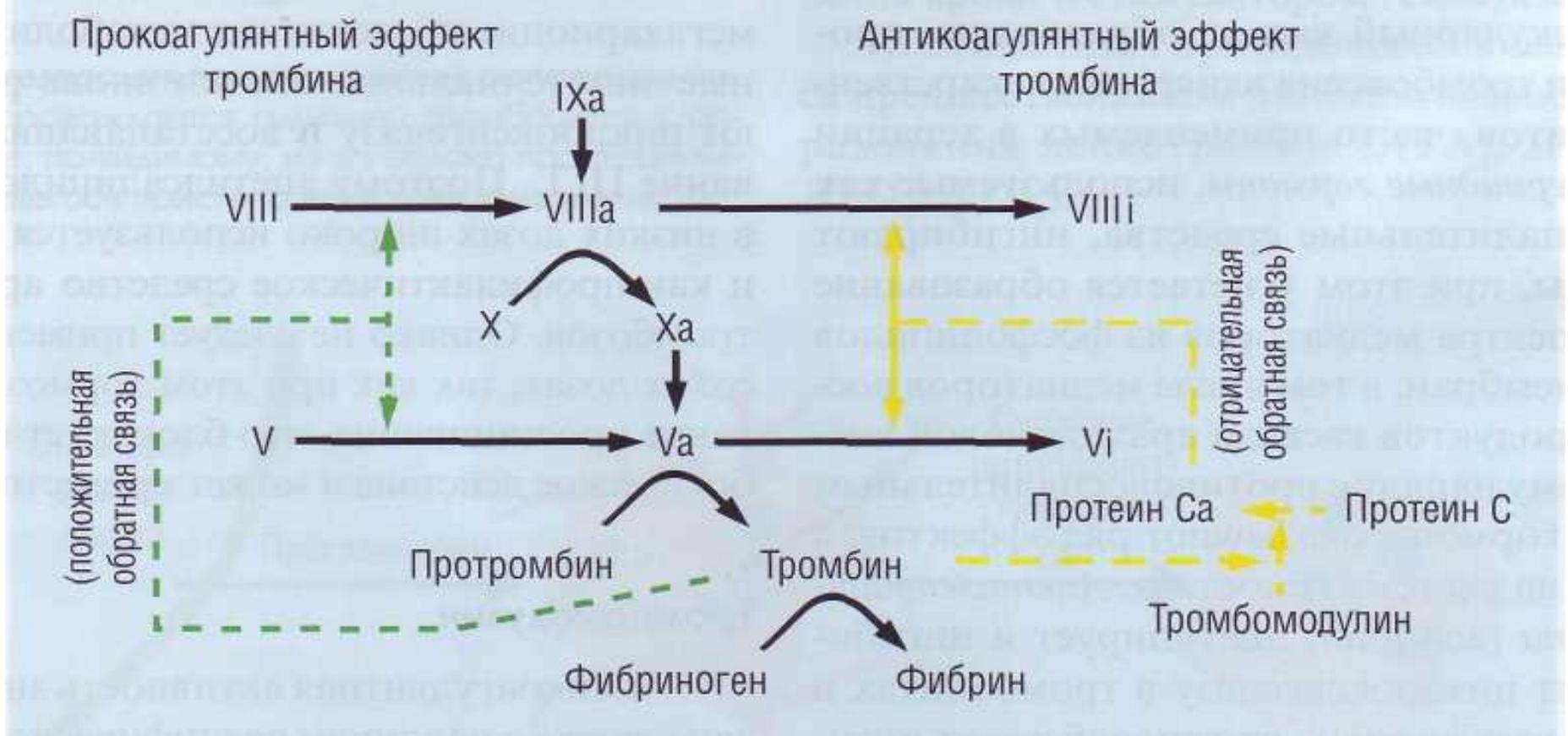
Внешний каскад свертывания крови. Начинается с контакта крови с тканевым фактором (ТФ), который, взаимодействуя с ф. VIIa, образует комплекс, активирующий ф. X. Усиление активности внешнего каскада свертывания крови обеспечивается 2 механизмами положительной обратной связи

Плазменные факторы свертывания крови

Символ фактора	Название	Время полужизни (ч)	Концентрация в плазме (нмоль/л)	Гемостатический минимум	Зависимость от витамина К
I	Фибриноген	64–96	8800 (2–4 г/л)	0,5–1,0 г/л	–
II	Протромбин	48	1400 (100–150 мг/л)	40%	+
V	Проакцелерин	12	20 (7–10 мг/л)	10–15%	–
VII	Проконвертин	4–6	10 (0,4–0 мг/л)	5–10%	+
VIII	Антигемофильный глобулин А	15–20	0,7 (зависит от группы крови)	30–35%	–
IX	Антигемофильный фактор В	24	90 (3–5 мг/л)	20–30%	+
X	Фактор Стюарта–Прауэра	32	170 (8–10 мг/л)	10–20%	+
XI	Антигемофильный глобулин С, фактор Розенталя	60–80	30 (3–6 мг/л)	10–20%	–
XII	Фактор Хагемана	50–70	400 (25–35 мг/л)	<1%	–
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор, трансглутаминаза	40–50	50 (20–30 мг/л)	2–3%	–
ПК	Прекалликреин (фактор Флетчера)		30–50 мг/л	<1%	–
ВМК	Высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда)		60–80 мг/л	<1%	–



Формирование активного комплекса внешнего пути активации свертывания на тканевом факторе, ТФ -тканевой фактор, VIIa - активный фактор VII свертывания крови (протеолитический фермент), X - неактивный фактор X свертывания крови (субстрат)



Прокоагулянтный и антикоагулянтный эффекты тромбина. Тромбин оказывает прямой активирующий эффект на факторы V и VIII и инактивирующее действие на факторы Va и VIIIa. Фактор VIII может быть активирован высокими концентрациями фактора IXa или следовыми концентрациями тромбина. В то же время тромбин в комплексе с тромбомодулином стимулирует антикоагулянтный эффект протеина С. Эти формы регуляции существенны для эффективного участия факторов Va и VIIIa в процессах свертывания крови

Образование нерастворимого фибрина под влиянием фактора XIIIa (ε-лизил-γ-глутамил аминоксилтрансфераза) - фибриназа



ПРОТИВОСВЁРТЫВАЮЩАЯ (АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ) СИСТЕМА КРОВИ.

и-
Поддержание крови в жидком состоянии между тромбами, сформировавшимися в различных участках кровотока, и тромбами, сформировавшимися в различных участках кровотока, являются функциями данной системы. Противосвёртывающая система складывается из двух функциональных подсистем: антикоагулянтов и фибринолиза.

Система антикоагулянтов

Система антикоагулянтов представляет собой систему, которая регулирует процесс свёртывания крови. Она состоит 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 ⁺²
α_2 -макрोगлобулин	IIa, калликреин, плазмин
α_1 -	IIa, IXa, XIa, XIIa, плазмина
Ингибитор компли- мента C ₁	_____ · _____ · _____

Система фибринолиза

- лизис фибрина
- реканализация сосудов;
- восстановление кровотока.

Препятствует образованию и развитию диссеминированного тромбоза.

Активируется одновременно с системой свёртывания и антикоагулянтов.

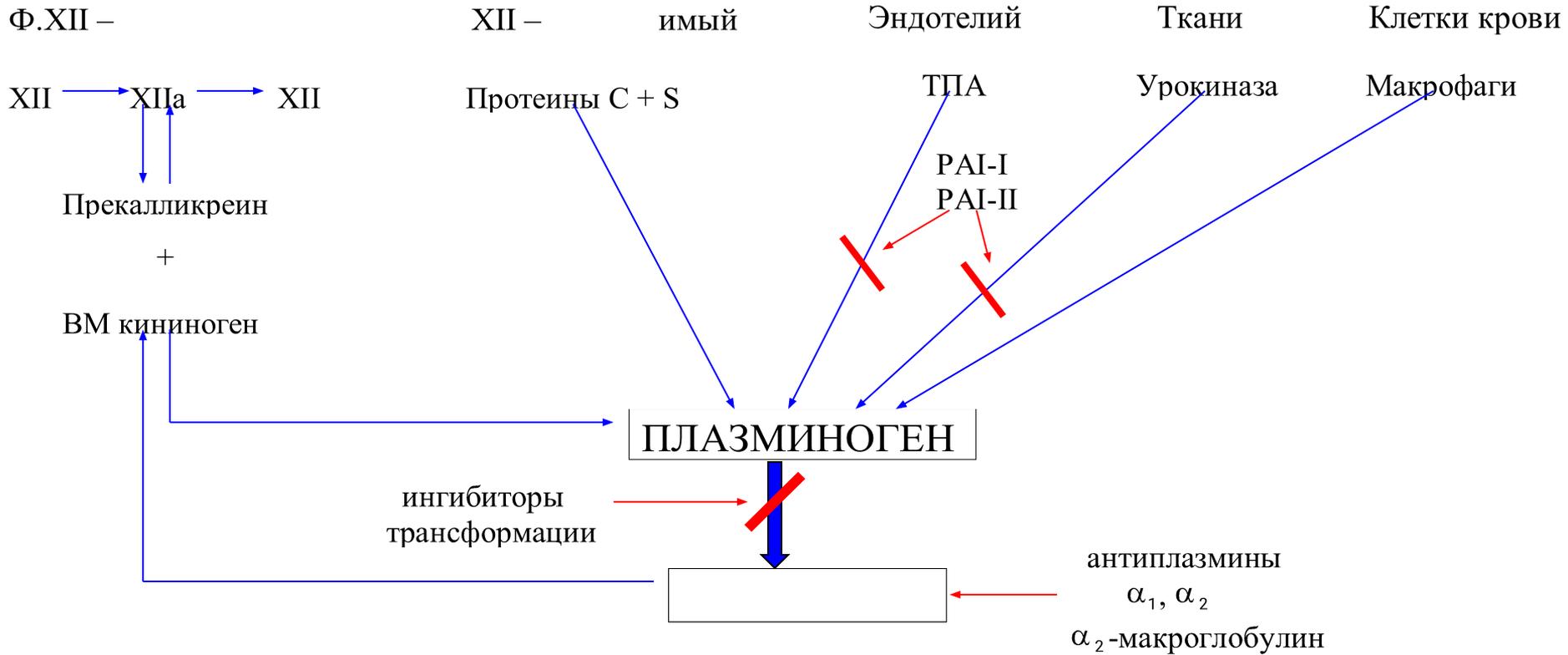
Компоненты:

1. Плазминоген, преобразующийся в плазмин
2. Активаторы плазминогена:
 - фактор XIIIa + калликреин + ВМК;
 - тканевый плазминогеновый активатор (ТПА) + урокиназа;
3. Ингибиторы фибринолиза:
 - ингибиторы активаторов плазминогена (РАI-1,II)
 - $\alpha 1\alpha 2$ -антиплазмины.

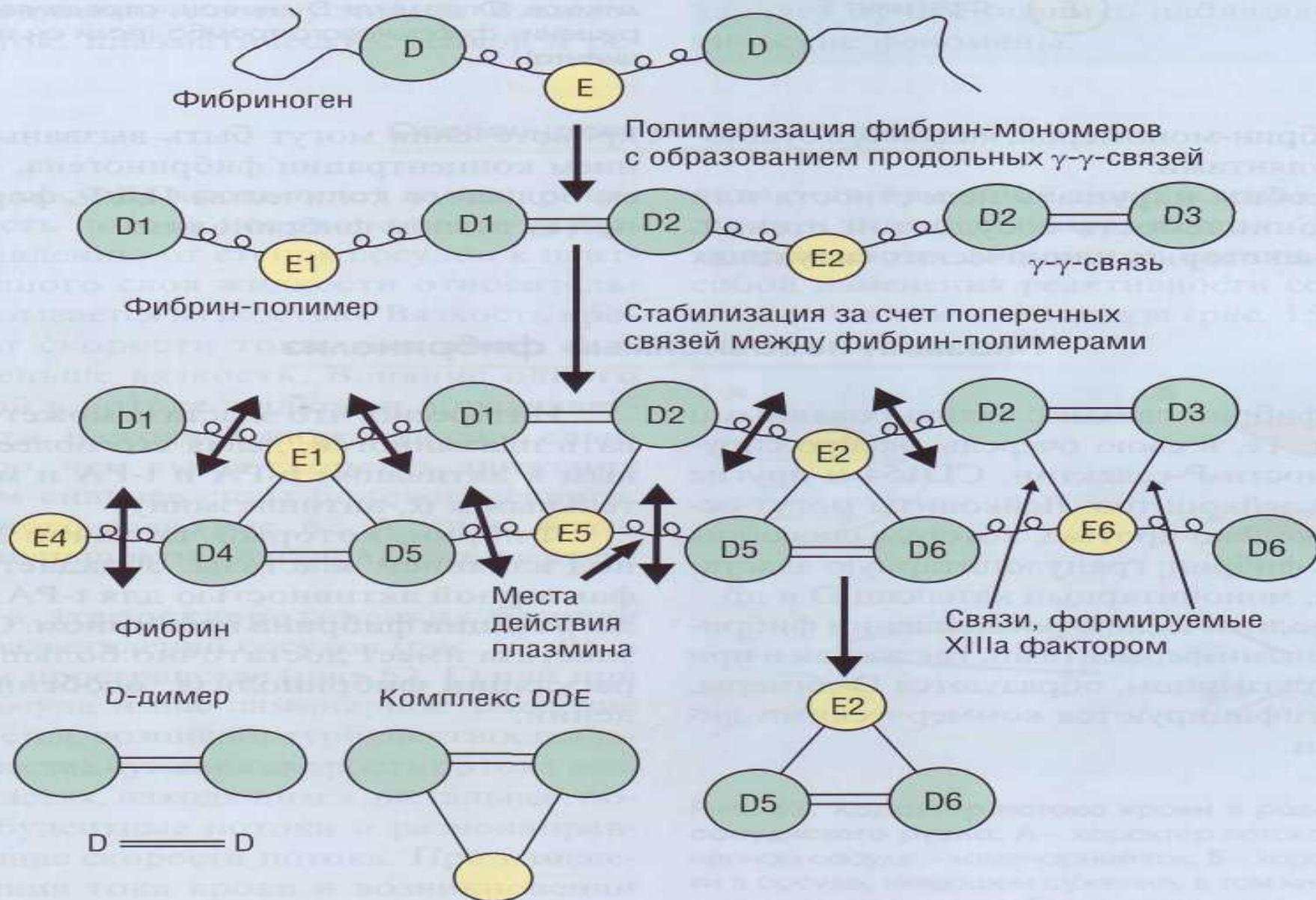
СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА

Внешний механизм

Внутренний механизм

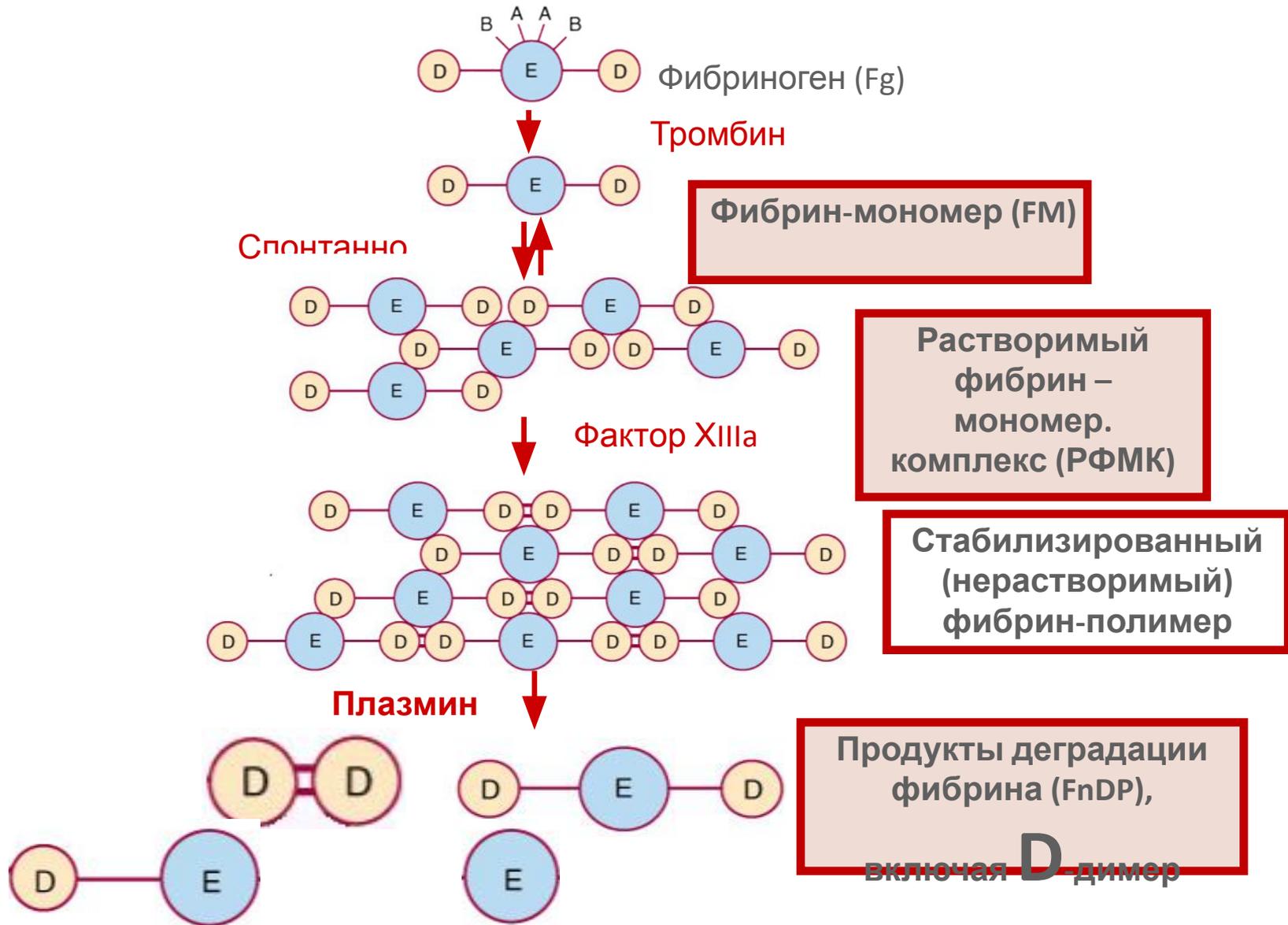


Образование фибрина из фибриногена и формирование D-димеров при деградации фибрина плазмином



Физиологическая коагуляция

Образование и деградация фибрина



D-димер как маркёр тромбообразования и фибринолизиса.

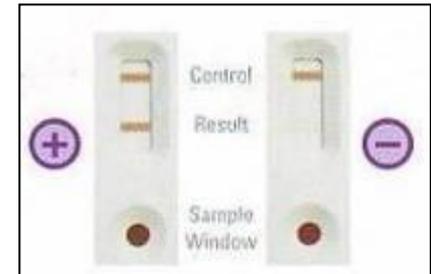
Повышение D-димера обнаруживается при многочисленных состояниях, связанных с *активацией коагуляции* (ДВС, тромбоз глубоких вен, лёгочная тромбоэмболия, массивные повреждения тканей или хирургические операции, сердечная недостаточность, инфекции, воспаления, неопластические состояния). Несмотря на ограниченную специфичность теста, определение D-димера имеет преимущества по сравнению с измерением других маркёров коагуляции и фибринолиза (РФМК, растворимые фибрин-мономерные комплексы), т.к. D-димер образуется только при условии, что имеют место оба эти процесса.

У беременных женщин, начиная с ранних сроков беременности, уровень D-димера в крови постепенно повышается. К концу срока беременности значения его могут быть в 3 - 4 раза выше исходного уровня. Значительно более высокие показатели D-димера отмечаются у женщин с осложнённым течением беременности (с гестозом, преэклампсией), а также у беременных, больных диабетом, заболеваниями почек.

D-димер

В норме - < 0,5 мкг/мл FEU, < 0,25 мг/л DDU

- ❖ Наиболее надежный маркер образования / лизиса фибриновых сгустков.
- ❖ Определяется иммунохимическими методами.
- ❖ Инерционный параметр ($T_{1/2} = 4-8$ ч).
- ❖ На результаты определения **мало влияют** техника взятия крови, примесь тромбоцитов и т.д.



- ❖ При подозрении на ТЭЛА:

Нет D-димера = нет тромбов

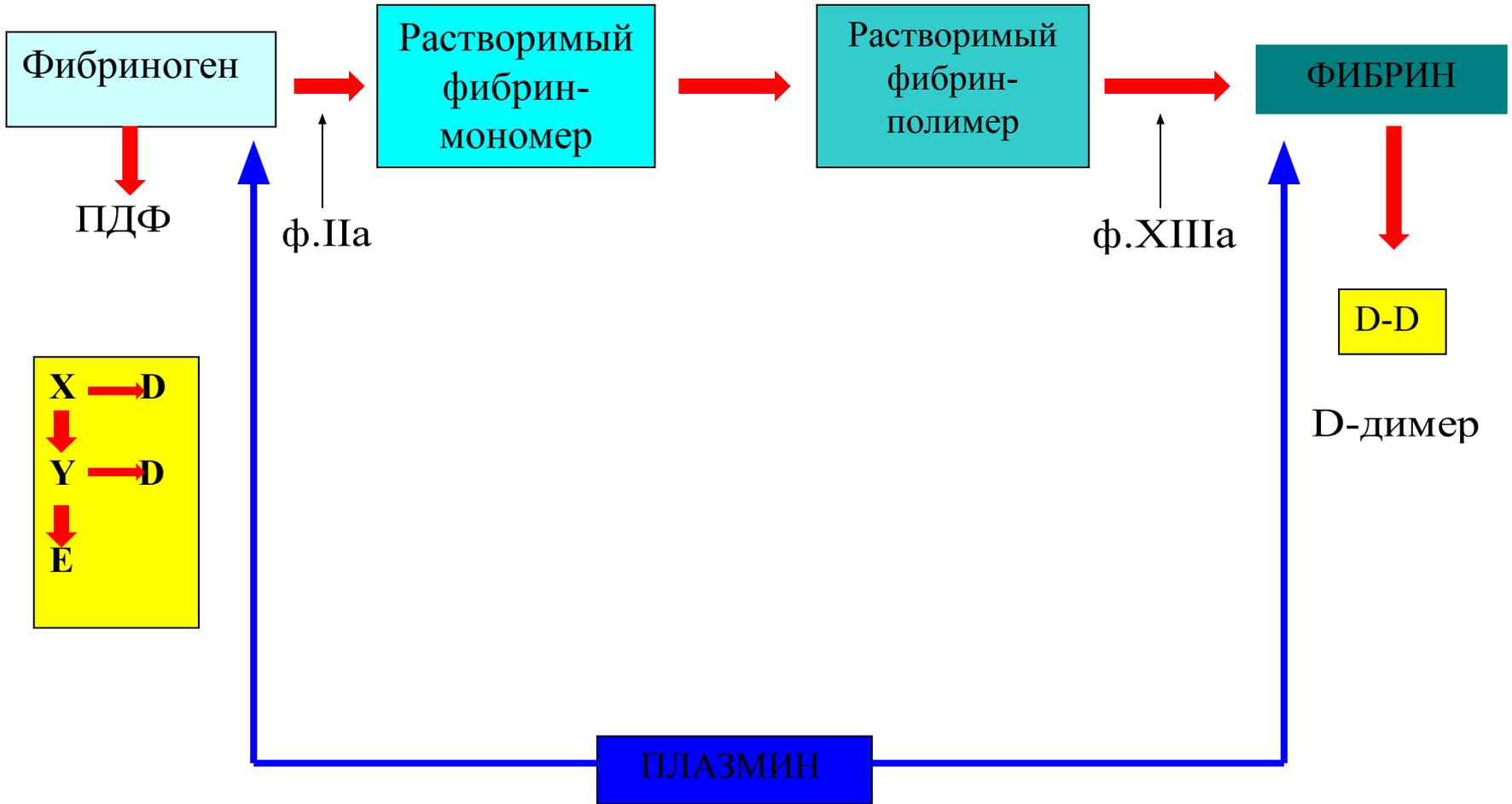
Лабораторные исследования при ДВС-синдроме

- 1. Активация свертывания и фибринолиза**
 - **D-димер**, РФМК (р-ривые фибрин-мономерные комплексы).
- 2. Потребление плазменных факторов**
 - **динамика** фибриногена, АТ-III, АЧТВ, ПВ, ТВ.
- 3. Клеточные маркеры ДВС**
 - **динамика** количества тромбоцитов и их спонтанной агрегации, умеренная анемия, фрагментация эритроцитов.

Основные компоненты системы фибринолиза

Фактор	Концентрация (мг/л)	Период полувыведения	Функция
1	2	3	4
Плазминоген	200	2,2 дня	Профермент (предшественник плазмина)
Активатор плазминогена тканевого типа (t-РА)	0,005	4 мин	Протеаза, активирует плазминоген
Урокиназный активатор плазминогена (и-РА)	0,002	7 мин	Протеаза, активирует плазминоген
Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1)	0,01	8 мин	Ингибитор t-РА и и-РА
Фактор XII	30	2-3 дня	Профермент. Участвует в реакции активации плазминогена
Прекалликреин	40	—	Профермент. Участвует в реакции активации плазминогена
Высокомолекулярный кининоген	70	5 дней	Кофактор. Участвует в реакции активации плазминогена

1	2	3	4
C1-ингибитор	180	70 ч	Ингибитор ф.ХПа. калликреина, плазмина
α_2 -антиплазмин	70	3 дня	Ингибитор плазмина
α_2 -макроглобулин	2500	—	Ингибитор плазмина. калликреина, урокиназы, t-РА и др.
Богатый гистидином гликопротеин	100	3 дня	Ингибитор плазмина
Аполипопротеин(а)	<70	-	Снижает фибринолиз
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза	5	10 мин	Предшественник ингибитора (зимоген)
Рецептор урокиназного активатора плазминогена (u-PA)	—	—	Рецептор u-PA, модулирующий его активность
Аннексин II	—	—	Рецептор t-PA, активирующий его функцию
Рецептор LRP/ α_2 -макроглобулина	—	—	Рецептор t-PA, способствующий его



ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

		вну.	внеш.
I. Фибриноген	330.000	+	+
II. Протромбин	72.000	+	+
III. Тк. тромбопластин	220.000	-	+
IV. Ca ⁺²		+	+
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.

Наследственное заболевание с 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.

и-

Заблевание характеризуется удлинением времени кровотечения, кровоточивостью слизистых оболочек.

Наследственная геморрагическая дистрофия тромбоцитов Бернара-Сулье.

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

Тромбастиения Гланцмана-Негли.

и- характеризуется тем, что активированные тромбоциты не способны агрегировать друг с другом вследствие отсутствия в мембране специфических гликопротеиновых рецепторов – GPIIb-IIIa. о- количество тромбоцитов не изменено, отсутствует первичная агрегация с АДФ, нарушена к- ретракция сгустка и удлинено время кровотечения. Клинически - геморрагические диатезы.

н-

Гемофилия А. Наследуется по рецессивному типу, связанному с хромосомой X (сфероп- ном X-полем), следовательно, в подавляющем большинстве случаев клинические проявления выявляются только у мужчин. Женщины - носители патологического гена. Патология связана с дефицитом коагуляционной субъединицы фактора VIII (VIII:AC).

гематомный тип кровоточивости, возможны гематомы любой

локализации, кровотечения в полости, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия.

ТЕСТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

1. $\overline{\text{D-D}}$ ОВИ.
2. $\overline{\text{Ca}^{2+}}$ рекальцификации плазмы
Время
3. $\overline{\text{Ca}^{2+}}$
4. $\overline{\text{Ca}^{2+}}$ тромбопластиновое время.
5. $\overline{\text{Ca}^{2+}}$ протромбинового времени (индекса).
6. $\overline{\text{Ca}^{2+}}$ тромбинового времени.
Определение
7. $\overline{\text{Ca}^{2+}}$
8. $\overline{\text{Ca}^{2+}}$ XIII (фибринового сгустка в
Активности ф. по растворимости
9. $\overline{\text{Ca}^{2+}}$
Количество тромбоцитов

Активированный тромбоцит

