



ФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА.

**СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ: ПОНЯТИЕ,
ФЕРМЕНТАТИВНАЯ ТЕОРИЯ (ШМИДТ, МОРАВИЦ),
ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ, РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ.**

СУЩНОСТЬ И ЗНАЧЕНИЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

- Если выпущенную из кровеносного сосуда кровь оставить на некоторое время, то из жидкости она вначале превращается в желе, а затем в крови организуется более или менее плотный сгусток, который, сокращаясь, выжимает из себя жидкость, называемую кровяной сывороткой. Это - плазма, лишенная фибрина. Описанный процесс называется свертыванием крови (гемокоагуляцией). Его сущность заключается в том, что растворенный в плазме белок фибриноген в определенных условиях переходит в нерастворимое состояние и выпадает в осадок в виде длинных нитей фибрина. В ячейках этих нитей, как в сетке, застревают клетки и коллоидное состояние крови в целом меняется. Значение этого процесса заключается в том, что свернувшаяся кровь не вытекает из раненного сосуда, предотвращая смерть организма от кровопотери



□ Первыми в процесс гемостаза включаются тромбоциты крови. Тромбоциты, или кровяные пластинки, образуются из гигантских клеток красного костного мозга — мегакариоцитов. В кровотоке тромбоциты имеют круглую или слегка овальную форму, диаметр их не превышает 2—3 мкм. У тромбоцита нет ядра, но имеется большое количество гранул (до 200) различного строения. При соприкосновении с поверхностью, отличающейся по своим свойствам от эндотелия, тромбоцит активируется, распластывается и у него появляется до 10 зубрин и отростков, которые могут в 5—10 раз превышать диаметр тромбоцита. Наличие этих отростков важно для остановки кровотечения.

□ В норме число тромбоцитов у здорового человека составляет 2—4·10¹¹ /л, или 200—400 тыс. в 1 мкл. Увеличение числа тромбоцитов носит наименование «тромбоцитоз», уменьшение — «тромбоцитопения». В естественных условиях число тромбоцитов подвержено значительным колебаниям (количество их возрастает при болевом раздражении, физической нагрузке, стрессе), но редко выходит за пределы нормы. Как правило, тромбоцитопения является признаком патологии и наблюдается при лучевой болезни, врожденных и приобретенных заболеваниях системы крови.



Основное назначение тромбоцитов — участие в процессе гемостаза. Важная роль в этой реакции принадлежит так называемым тромбоцитарным факторам, которые сосредоточены главным образом в гранулах и мембране тромбоцитов.

Тромбоциты принимают участие в защите организма от чужеродных агентов. Они обладают фагоцитарной активностью, содержат IgG, являются источником лизоцима и β -лизинов, способных разрушать мембрану некоторых бактерий. Кроме того, в их составе обнаружены пептидные факторы, вызывающие превращение «нулевых» лимфоцитов (0-лимфоциты) в Т- и В-лимфоциты. Эти соединения в процессе активации тромбоцитов выделяются в кровь и при травме сосудов защищают организм от попадания болезнетворных микроорганизмов.

Регуляторами тромбоцитопоэза являются тромбоцитопоэтины кратковременного и длительного действия. Они образуются в костном мозге, селезенке, печени, а также входят в состав мегакариоцитов и тромбоцитов. Тромбоцитопоэтины кратковременного действия усиливают отшнуровку кровяных пластинок от мегакариоцитов и ускоряют их поступление в кровь; тромбоцитопоэтины длительного действия способствуют переходу предшественников гигантских клеток костного мозга в зрелые мегакариоциты.



СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

- Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз сводится к образованию тромбоцитарной пробки, или тромбоцитарного тромба. Условно его разделяют на три стадии: 1) временный (первичный) спазм сосудов; 2) образование тромбоцитарной пробки за счет адгезии (прикрепления к поврежденной поверхности) и агрегации (склеивания между собой) тромбоцитов; 3) ретракция (сокращение и уплотнение) тромбоцитарной пробки.
- Сразу после травмы наблюдается первичный спазм кровеносных сосудов, благодаря чему кровотечение в первые секунды может не возникнуть или носит ограниченный характер. Первичный спазм сосудов обусловлен выбросом в кровь в ответ на болевое раздражение адреналина и норадреналина и длится не более 10—15 с. В дальнейшем наступает вторичный спазм, обусловленный активацией тромбоцитов и отдачей в кровь сосудосуживающих агентов — серотонина, ТхА2, адреналина и др.
- Повреждение сосудов сопровождается немедленной активацией тромбоцитов, что обусловлено появлением высоких концентраций АДФ (из разрушающихся эритроцитов и травмированных сосудов), а также с обнажением субэндотелия, коллагеновых и фибриллярных структур. В результате «раскрываются» вторичные рецепторы и создаются оптимальные условия для адгезии, агрегации и образования тромбоцитарной пробки.



□ Адгезия обусловлена наличием в плазме и тромбоцитах особого белка — фактора Виллебранда (FV), имеющего три активных центра, два из которых связываются с экспрессированными рецепторами тромбоцитов, а один — с рецепторами субэндотелия и коллагеновых волокон. Таким образом, тромбоцит с помощью FV оказывается «подвешенным» к травмированной поверхности сосуда.

□ Одновременно с адгезией наступает агрегация тромбоцитов, осуществляемая с помощью фибриногена — белка, содержащегося в плазме и тромбоцитах и образующего между ними связующие мостики, что и приводит к появлению тромбоцитарной пробки. Сначала (в течение 1-2 минут) кровь еще проходит через эту рыхлую пробку, но затем происходит т.н. вязкое перерождение тромба, он уплотняется и кровотечение останавливается. Понятно что такой конец событий возможен только при ранении мелких сосудов, там, где артериальное давление не в состоянии выдавить этот "гвоздь".

□ Важную роль в адгезии и агрегации играет комплекс белков и полипептидов, получивших наименование «интегрины». Последние служат связующими агентами между отдельными тромбоцитами (при склеивании друг с другом) и структурами поврежденного сосуда. Агрегация тромбоцитов может носить обратимый характер (вслед за агрегацией наступает дезагрегация, т. е. распад агрегатов), что зависит от недостаточной дозы агрегирующего (активирующего) агента.



- Из тромбоцитов, подвергшихся адгезии и агрегации, усиленно секретируются гранулы и содержащиеся в них биологически активные соединения — АДФ, адреналин, норадреналин и др. (этот процесс получил название реакции высвобождения), что приводит к вторичной, необратимой агрегации. Одновременно с высвобождением тромбоцитарных факторов происходит образование тромбина, усиливающего агрегацию и приводящего к появлению сети фибрина, в которой застревают отдельные эритроциты и лейкоциты.
- Благодаря контракtilьному белку тромбостенину тромбоциты подтягиваются друг к другу, тромбоцитарная пробка сокращается и уплотняется, т. е. наступает ее ретракция.
- В норме остановка кровотечения из мелких сосудов занимает 2—4 мин.
- Важную роль для сосудисто-тромбоцитарного гемостаза играют производные арахидоновой кислоты — простагландин I₂ (P_gI₂), или простациклин, и TxA₂. При сохранении целостности эндотелиального покрова действие P_gI преобладает над TxA₂, благодаря чему в сосудистом русле не наблюдается адгезии и агрегации тромбоцитов. При повреждении эндотелия в месте травмы синтез P_gI не происходит, и тогда проявляется влияние TxA₂, приводящее к образованию тромбоцитарной пробки.



ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ

- За последние 50 лет было открыто множество веществ, принимающих участие в свертывании крови, белков, отсутствие которых в организме приводит к гемофилии (не свертываемости крови). Рассмотрев все эти вещества, международная конференция гемокоагулологов постановила обозначить все плазменные факторы свертывания римскими цифрами, клеточные - арабскими. Это было сделано для того, чтобы исключить путаницу в названиях. И теперь в любой стране после общепринятого в ней названия фактора (они могут быть разными) обязательно указывается номер этого фактора по международной номенклатуре. Имеется три группы факторов, участвующих в коагуляционном гемостазе.



ПЛАЗМЕННЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ

- I. Фибрин и фибриноген. Фибрин - конечный продукт реакции свертывания крови. В плазме содержится 2-4 г/л. Место образования - ретикулоэндотелиальная система, печень, костный мозг.
- II. Тромбин и протромбин. В цельной крови содержится 15-20 мг% про-тромбина. Этого содержания в избытке хватает для того, чтобы перевести весь фибриноген крови в фибрин. Важную роль в его образовании в печени играет антигеморрагический витамин К.
- III. Тромбопластин. В крови этого фактора в активном виде нет. Он образуется при повреждении клеток крови и тканей и может быть соответственно кровяной, тканевой, эритроцитарный, тромбоцитарный. По своей структуре это фосфолипид, аналогичный фосфолипидам клеточных мембран. Тромбопластин участвует как обязательный компонент в первой фазе свертывания крови.
- IV. Кальций ионизированный, Ca^{++} . Кальций необходим не только для превращения протромбина в тромбин, но для других промежуточных этапов гемостаза, во всех фазах свертывания. Содержание ионов кальция в крови 9-12 мг%.
- V и VI. Проакцелерин и акцелерин (АС-глобулин). Образуется в печени. Является ускорителем (акцелератором) многих ферментативных реакций свертывания.



- VII. Проконвертин и конвертин. Этот фактор является белком, входящим в бета-глобулиновую фракцию нормальной плазмы или сыворотки. Активирует тканевую протромбиназу.
- VIII. Антигемофилический глобулин А (АГГ-А).
- IX. Антигемофилический глобулин В (АГГ-В, Кристмас-фактор)
- X. Фактор Коллера, Стьюард-Прауэр-фактор.
- XI. Фактор Розенталя, плазменный предшественник тромбопластина (ПТТ).
- XII. Фактор контакта, Хагеман-фактор. Играет роль пускового механизма в свертывании крови. Контакт этого глобулина с чужеродной поверхностью (шероховатость стенки сосуда, поврежденные клетки т.п.) приводит к активации фактора и инициирует всю цепь процессов свертывания.
- XIII. Фибринстабилизатор Лаки-Лоранда. Необходим для образования окончательно нерастворимого фибрина. Это - транспептидаза, которая сшивает отдельные нити фибрина пептидными связями, способствуя его полимеризации.



КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ

- Наряду с плазменными факторами первостепенную роль в свертывании крови играют и клеточные, выделяющиеся из клеток крови. Больше всего их содержится в тромбоцитах, но есть они и в других клетках. Просто при гемокоагуляции тромбоциты разрушаются в большем количестве, чем, скажем, эритроциты или лейкоциты, поэтому наибольшее значение в свертывании имеют именно тромбоцитарные факторы. К ним относятся:
- Ф1. АС-глобулин тромбоцитов. Подобен V-VI факторам крови, выполняет те же функции, ускоряя образование протромбиназы.
- Ф2. Тромбин-акцелератор. Ускоряет действие тромбина.
- Ф3. Тромбопластический или фосфолипидный фактор. Находится в гранулах в неактивном состоянии, и может использоваться только после разрушения тромбоцитов. Активируется при контакте с кровью, необходим для образования протромбиназы.
- Ф4. Антигепариновый фактор. Связывает гепарин и задерживает его антикоагулирующий эффект.
- Ф5. Тромбоцитарный фибриноген. Необходим для агрегации кровяных пластинок, вязкого их метаморфоза и консолидации тромбоцитарной пробки. Находится и внутри и снаружи тромбоцита. способствует их склеиванию.
- Ф6. Ретрактозим. Обеспечивает уплотнение тромба. В его составе определяют несколько субстанций, например тромбостенин +АТФ +глюкоза.
- Ф7. Антифибинозалин. Тормозит фибринолиз.
- Ф8. Серотонин. Вазоконстриктор. Экзогенный фактор, 90% синтезируется в слизистой ЖКТ, остальные 10% - в тромбоцитах и ЦНС. Выделяется из клеток при их разрушении, способствует спазму мелких сосудов, тем самым способствуя предотвращению кровотечения.



ТКАНЕВЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ

- Участвуют во всех фазах. Сюда относятся активные тромбопластические факторы, подобные III, VII, IX, XII, XIII факторам плазмы. В тканях есть активаторы V и VI факторов. Много гепарина, особенно в легких, предстательной железе, почках. Есть и антигепариновые вещества. Особенно важны вещества, содержащиеся в сосудистой стенке. Все эти соединения постоянно поступают из стенок сосудов в кровь и осуществляют регуляцию свертывания. Ткани обеспечивают также и выведение продуктов свертывания из сосудов.



ФЕРМЕНТАТИВНАЯ ТЕОРИЯ СВЕРТЫВАНИЯ

- .Первая теория, объясняющая процесс свертывания крови работой специальных ферментов, была разработана в 1902 г. русским ученым Шмидтом. Он считал, что свертывание протекает в две фазы. В первую фазу один из белков плазмы протромбин под влиянием освобождающихся из разрушенных при травме клеток крови, особенно тромбоцитов, ферментов (тромбокиназы) и ионов Са переходит в фермент тромбин.
- На второй стадии под влиянием фермента тромбина растворенный в крови фибриноген превращается в нерастворимый фибрин, который и заставляет кровь свертываться.
- В последние годы жизни Шмидт стал выделять в процессе гемокоагуляции уже 3 фазы:
- 1- образование тромбокиназы, 2- образование тромбина. 3- образование фибрина.



□ Дальнейшее изучение механизмов свертывания показало, что это представление весьма схематично и не полностью отражает весь процесс. Основное заключается в том, что в организме отсутствует активная тромбокиназа, т.е. фермент, способный превратить протромбин в тромбин (по новой номенклатуре ферментов этот следует называть протромбиназой). Оказалось, что процесс образования протромбиназы очень сложен, в нем участвует целый ряд т.н. тромбогенных белков-ферментов, или тромбогенных факторов, кото-рые, взаимодействуя в каскадном процессе, все необходимы для того, чтобы свертывание крови осуществилось нормально. Кроме того, было обнаружено, что процесс свертывания не кончается образованием фибрина, ибо одновременно начинается его разрушение. Таким образом, современная схема свертывания крови значительно сложнее Шмидтовой.

□ Современная схема свертывания крови включает в себя 5 фаз, последовательно сменяющих друг друга.

□ Фазы эти следующие: образование протромбиназы, образование тромбина, образование фибрина, полимеризация фибрина и организация сгустка, фибринолиз.



СОВРЕМЕННАЯ СХЕМА ГЕМОСТАЗА.

- Цепная реакция свертывания крови начинается с момента соприкосновения крови с шероховатой поверхностью раненного сосуда или тканью. Это вызывает активацию тромбопластических факторов плазмы и затем происходит поэтапное образование двух отчетливо различающихся по своим свойствам протромбиназ - кровяной и тканевой..
- Однако прежде, чем закончится цепная реакция образования протромбиназы, в месте повреждения сосуда происходят процессы, связанные с участием тромбоцитов (т.н. сосудисто-тромбоцитарный гемостаз). Тромбоциты за счет своей способности к адгезии налипают на поврежденный участок сосуда, налипают друг на друга, склеиваясь тромбоцитарным фибриногеном. Все это приводит к образованию т.н. пластинчатого тромба ("тромбоцитарный гемо-статический гвоздь Гайема"). Адгезия тромбоцитов происходит за счет АДФ, выделяющейся из эндотелия и эритроцитов. Этот процесс активируется коллагеном стенки, серотонином, XIII фактором и продуктами контактной активации. Сначала (в течение 1-2 минут) кровь еще проходит через эту рыхлую пробку, но затем происходит т.н. вязкое перерождение тромба, он уплотняется и кровотечение останавливается. Понятно что такой конец событий возможен только при ранении мелких сосудов, там, где артериальное давление не в состоянии выдавить этот "гвоздь".

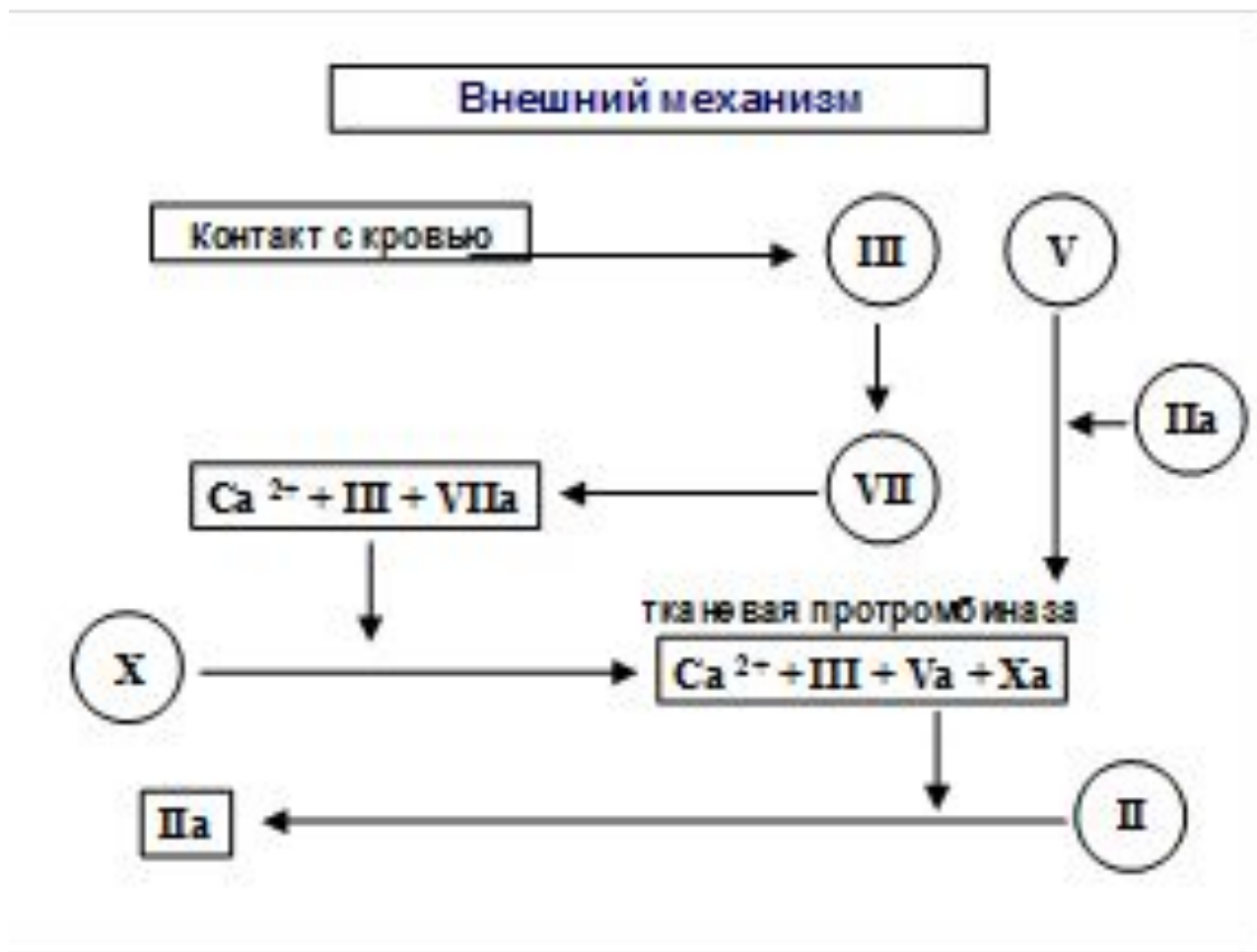


1 ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ

- В ходе первой фазы свертывания, фазе образования протромбиназы, различают два процесса, которые протекают с разной скоростью и имеют различное значение. Это - процесс образования кровяной протромбиназы, и процесс образования тканевой протромбиназы. Длительность 1 фазы составляет 3-4 минуты. однако, на образование тканевой протромбиназы тратится всего 3-6 секунд. Количество образующейся тканевой протромбиназы очень мало, ее недостаточно для перевода протромбина в тромбин, однако тканевая протромбиназа выполняет роль активатора целого ряда факторов, необходимых для быстрого образования кровяной протромбиназы. В частности, тканевая протромбиназа приводит к образованию малого количества тромбина, который переводит в активное состояние V и VIII факторы внутреннего звена коагуляции. Каскад реакций, заканчивающихся образованием тканевой протромбиназы (внешний механизм гемокоагуляции), вы-глядит следующим образом:
 - 1. Контакт разрушенных тканей с кровью и активация III фактора - тромбопластина.
 - 2. III фактор переводит VII в VIIa (проконвертин в конвертин).
 - 3.Образуется комплекс (Ca⁺⁺ + III + VIIIa)
 - 4. Этот комплекс активирует небольшое количество X фактора - X переходит в Xa.
 - 5. (Xa + III + Va + Ca) образуют комплекс, который и обладает всеми свойствами тканевой протромбиназы. Наличие Va (VI) связано с тем, что в крови всегда есть следы тромбина, который активирует V фактор.



Рис. 15. ВНЕШНИЙ МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ПРОТРОМБИНАЗЫ В ПЕРВУЮ ФАЗУ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ



- 6. Образовавшееся небольшое количество тканевой протромбиназы переводит небольшое количество протромбина в тромбин.
- 7. Тромбин активирует достаточное количество V и VIII факторов, необходимых для образования кровяной протромбиназы.
- В случае выключения этого каскада (например, если со всею предосторожностью с использованием парафинированных игл, взять кровь из вены, предотвратив ее контакт с тканями и с шероховатой поверхностью, и поместить ее в парафинированную пробирку), кровь свертывается очень медленно, в течение 20-25 минут и дольше.
- Ну, а в норме одновременно с уже описанным процессом запускается и другой каскад реакций, связанных с действием плазменных факторов, и заканчивающийся образованием кровяной протромбиназы в количестве, достаточном для перевода большого количества протромбина в тромбин. Реакции эти следующие (внутренний механизм гемостаза):



Рис. 16. Внутренний механизм образования протромбиназы в первую фазу гемокоагуляции.



- 1. Контакт с шероховатой или чужеродной поверхностью приводит к активации XII фактора : XII -- XIIa.
Одновременно начинает образовываться гемостатический гвоздь Гайема (сосудисто-тромбоцитарный гемостаз).
- 2. Активный XII фактор превращает XI в активное состояние и образуется новый комплекс XIIa + Ca⁺⁺ + XIa + III(ф3)
- 3. Под влиянием указанного комплекса IX фактор активизируется и образуется комплекс IXa + Va + Ca⁺⁺ + III(ф3).
- 4. Под влиянием этого комплекса происходит активация значительного количества X фактора, после чего в большом количестве образуется последний комплекс факторов: Xa + Va + Ca⁺⁺ + III(ф3), который и носит название кровяная протромбиназа. а весь этот процесс затрачивается в норме около 4-5 минут, после чего свертывание переходит в следующую фазу



- **2 фаза свертывания** - фаза образования тромбина заключается в том, что под влиянием фермента протромбиназы II фактор (протромбин) переходит в активное состояние (IIa). Это протеолитический процесс, молекула протромбина расщепляется на две половинки. Образовавшийся тромбин идет на реализацию следующей фазы, а также используется в крови для активации все большего количества акцелерина (V и VI факторов). Это пример системы с положительной обратной связью. Фаза образования тромбина продолжается несколько секунд.
- **3 фаза свертывания** - фаза образования фибрина - тоже ферментативный процесс, в результате которого от фибриногена благодаря воздействию протеолитического фермента тромбина отщепляется кусок в несколько аминокислот, а остаток носит название фибрин-мономер, который по своим свойствам резко отличается от фибриногена. В частности, он способен к полимеризации. Это соединение обозначается как Im.



- 4 фаза свертывания - полимеризация фибрина и организация сгустка. Она тоже имеет несколько стадий. Вначале за несколько секунд под влиянием рН крови, температуры, ионного состава плазмы происходит образование длинных нитей фибрин-полимера I_s который, однако, еще не очень стабилен, так как способен растворяться в растворах мочевины. Поэтому на следующей стадии под действием фибрин-стабилизатора Лаки-Лоранда (XIII фактора) происходит окончательная стабилизация фибрина и превращение его в фибрин I_f . Он выпадает из раствора в виде длинных нитей, которые образуют сетку в крови, в ячейках которой застревают клетки. Кровь из жидкого состояния переходит в желеобразное (свертывается). Следующей стадией этой фазы является длящаяся достаточно долго (несколько минут) ретракция (уплотнение) сгустка, которая происходит за счет сокращения нитей фибрина под действием ретрактозима (тромбостенина). В результате сгусток становится плотным, из него выжимается сыворотка, а сам сгусток превращается в плотную пробку, перекрывающую сосуд - тромб.



- 5 фаза свертывания - фибринолиз. Фибринолиз - это процесс растворения фибрина. Хотя он фактически не связан с образованием тромба, фибринолиз считают послефазой гемокоагуляции, так как в ходе его происходит ограничение тромба только той зоной, где он действительно необходим. Если тромб полностью закрыл просвет сосуда, то в ходе этой фазы этот просвет восстанавливается (происходит реканализация тромба). Практически фибринолиз всегда идет параллельно с образованием фибрина, предотвращая генерализацию свертывания и ограничивая процесс.



Рис. 17. СХЕМА ОБРАЗОВАНИЯ ПЛАЗМИНА И
ФИБРИНОЛИЗ



- Растворение фибрина обеспечивается протеолитическим ферментом плазмином (фибринолизин) который содержится в плазме в неактивном состоянии в виде плазминогена (профибринолизина). Переход плазминогена в активное состояние осуществляется специальным активатором, который в свою очередь образуется из неактивных предшественников (проактиваторов), высвобождающихся из тканей, стенок сосудов, клеток крови, особенно тромбоцитов. В процессах перевода проактиваторов и активаторов плазминогена в активное состояние большую роль играют кислые и щелочные фосфатазы крови, трипсин клеток, тканевые лизокиназы, кинины, реакция среды, XII фактор. Плазмин расщепляет фибрин на отдельные полипептиды, которые затем утилизируются организмом.



