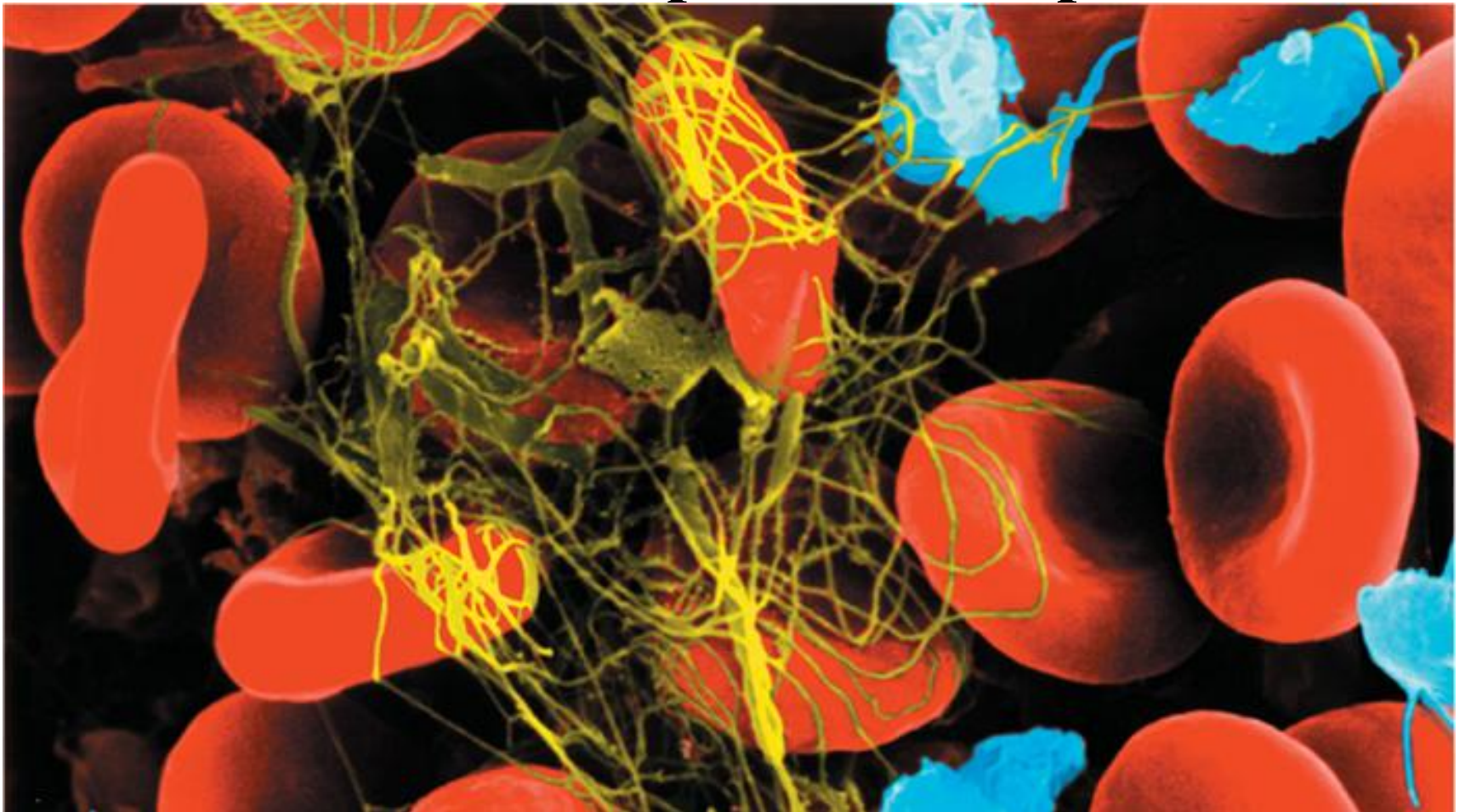


Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
Кафедра медицинской и биологической химии

Биохимия свертывания крови



Система свертывания крови (система гемостаза)

- биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния крови, а также предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и их быстрого тромбирования при повреждении.

Функции гемостаза обеспечены взаимодействием трех его компонентов: сосудистой стенки, клеток крови и плазменных ферментных систем.

Установлено, что в процессе свертывания крови участвуют компоненты плазмы, тромбоцитов и сосудистой стенки, которые называются **факторами свертывания крови**.

Первая фаза – сокращение поврежденного сосуда.

Вторая фаза – образование в месте повреждения рыхлой тромбоцитарной пробки, или белого тромба (образуется из тромбоцитов и фибрина; в нем относительно мало эритроцитов. Формируется он в местах повреждения сосуда в условиях высокой скорости кровотока (в артериях).

Третья фаза – формирование красного тромба (красной сгусток состоит из эритроцитов и фибрина. Красные тромбы формируются в областях замедленного кровотока при отсутствии патологических изменений в стенке сосуда или на измененной стенке сосуда вслед за иницилирующей тромбоцитарной пробкой).

Четвертая фаза – частичное или полное растворение сгустка.

В свертывании крови различают два звена:

первичный (сосудисто-тромбоцитарный, клеточный, прокоагулянтный путь)

понимают **адгезию** клеток (взаимодействие клеток с чужеродной поверхностью, в том числе и с клетками иного вида) **агрегацию** (склеивание одноименных клеток между собой), а также высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих плазменный гемостаз.

вторичный (коагуляционный, плазменный, контактный)

представляет собой каскад реакций, в которых участвуют факторы свертывания крови, завершающийся процессом образования фибрина. Образовавшийся **фибрин** подвергается далее разрушению под влиянием плазмина (фибринолиз).

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

инициируется эндотелием и тромбоцитами. Обеспечивает начальную остановку кровотечения в зоне микроциркуляции.

Роль сосудистой стенки

Тромборезистентность эндотелия

обеспечивается не только отрицательным зарядом гликокаликса (интактная поверхность), но также и за счет способности синтезировать антикоагулянты и антиагреганты:

- антитромбин III – гликопротеин, синтезирующийся эндотелиоцитами и гепатоцитами, связывает и инактивирует тромбин и другие активированные факторы коагуляции;
 - активатор плазминогена (ангиокиназа) – сериновая протеаза, аффинная к плазминогену в присутствии фибрина;
 - простагландин (P_gI₂) – антиагрегант, образующийся в эндотелии сосудов из арахидоновой и эйкозопентаеновой кислот через образование эндоперекисей P_gG₂ и P_gH₂.
 - протеин C, синтезируется в печени, локализован на поверхности эндотелиоцитов.
 - оксид азота (NO), отвечает за эндотелиальную релаксацию гладких мышц (вазодилатацию).
- эндотелин - пептид, вырабатываемый в эндотелии, вызывает спазм сосудов

Благодаря эластичности, ригидности стенки сосудов препятствуют последствиям высокого давления крови внешним травмирующим воздействиям и возникновению гемморагий (кровотечений).

При повреждении антитромботический потенциал эндотелия трансформируется в тромбогенный!

Происходит выделение в кровоток активаторов свертывания крови ф. III, а также стимуляторов тромбоцитов (катехоламины, АДФ), тромбоцитов (адгезия), так и активацией свертывания через XII фактор, продукцией плазменных кофакторов (ф. Виллебрандта).

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЙ ФАКТОР (ТАП)

АНТИТРОМБИН III

ФАКТОР VIII/vWF

МАКРОГЛОБУЛИНЫ

ЭНДОТЕЛИЙ

Тканевой тромбопластин
Тромбомодулин, тканевый фактор,
Простаглицин PGI₂

БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА

ГЕПАРИН, ГЕПАРИНОИДЫ,
КОЛЛАГЕН

СУБЭНДОТЕЛИЙ

Фибронектин
Микрофибриллы
Коллаген
Глюкозаминогликаны
Тканевой тромбопластин

Роль тромбоцитов

Все клеточные элементы принимают участие в тромбогенезе, но для тромбоцитов (в отличие от эритроцитов и лейкоцитов) прокоагулянтная функция является основной

1. ангиотрофическая

(способность поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов)

2. способность поддерживать спазм поврежденных сосудов путем секреции вазоактивных веществ (катехоламины, серотонин)

3. способность закупоривать поврежденные сосуды путем образования первичного тромба, это зависит от трех функциональных направлений: адгезия, агрегация, секреция стимуляторов адгезии и агрегации

4. участие в свертывании крови

В тромбоцитах образуются 13 тромбоцитарных факторов свертывания (P1 – P13)

Активация тромбоцитов проявляется:

-активация тромбоцитарных гликопротеинов и фосфолипаз;

-обмен фосфолипидов (при участии фермента скрамблазы) и образование активированной фосфолипидной поверхности;

-метаболизм арахидоновой кислоты;

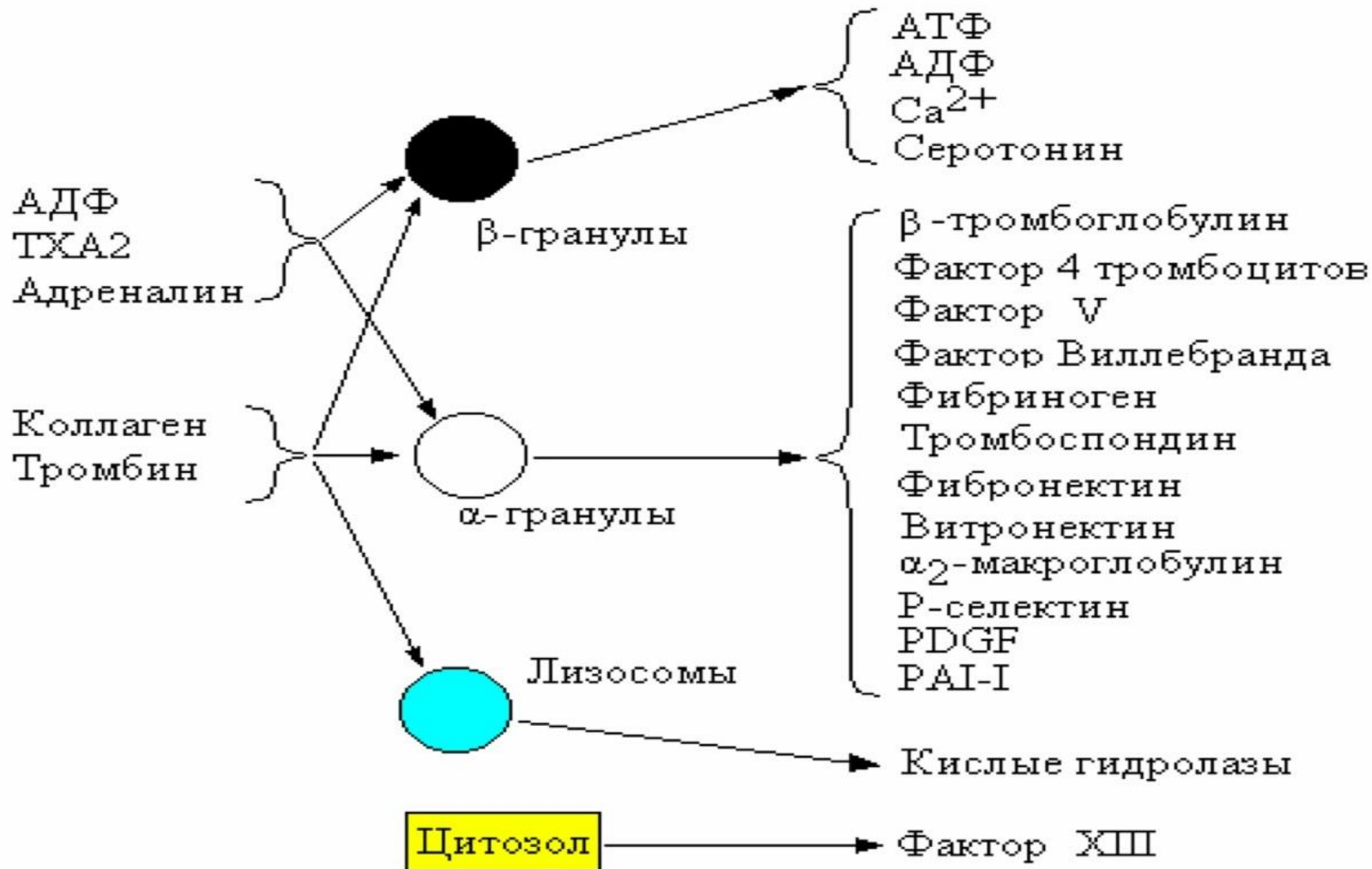
-взаимодействие актина и миозина;

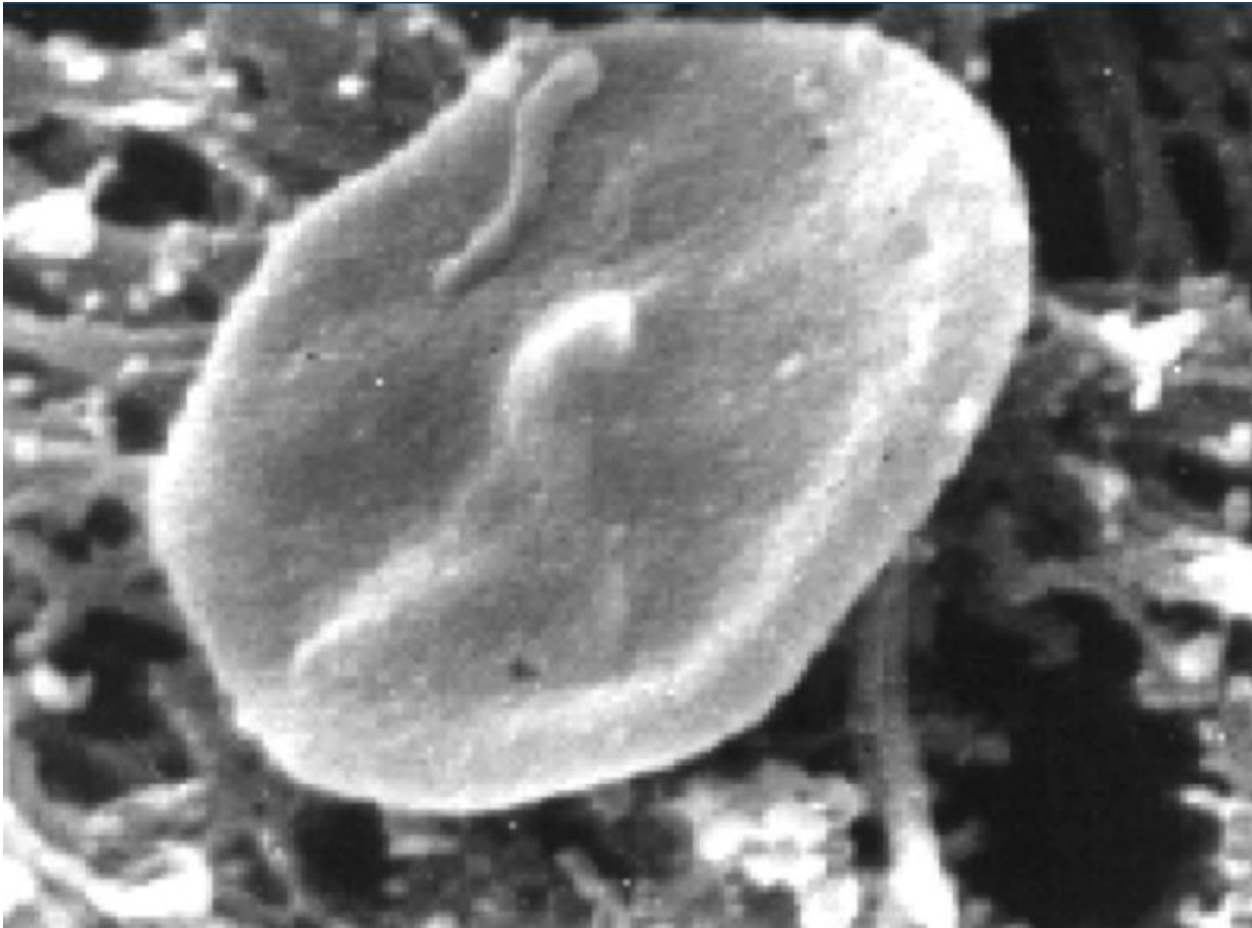
-перераспределение ионов кальция;

«Реакции высвобождения»

Активаторы

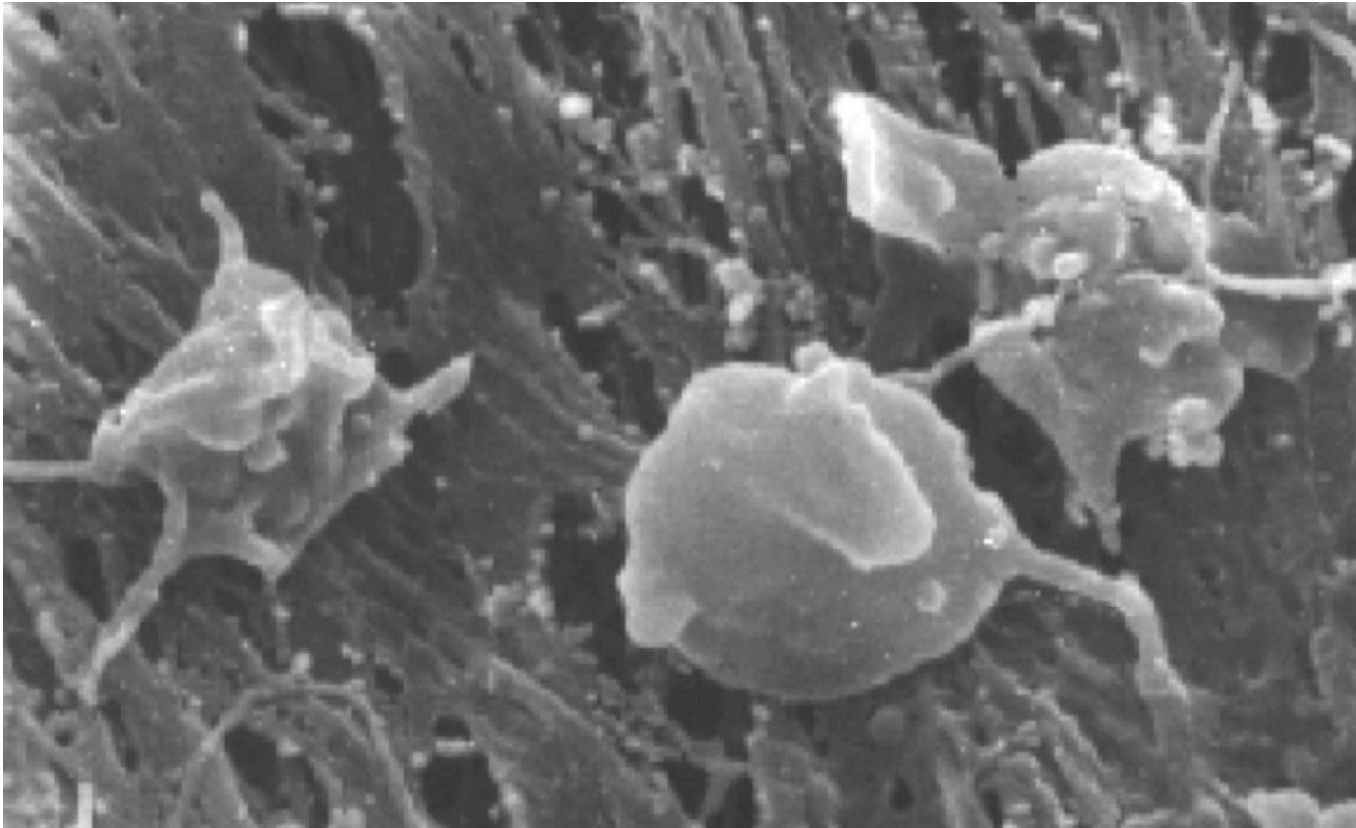
Секретируемые компоненты



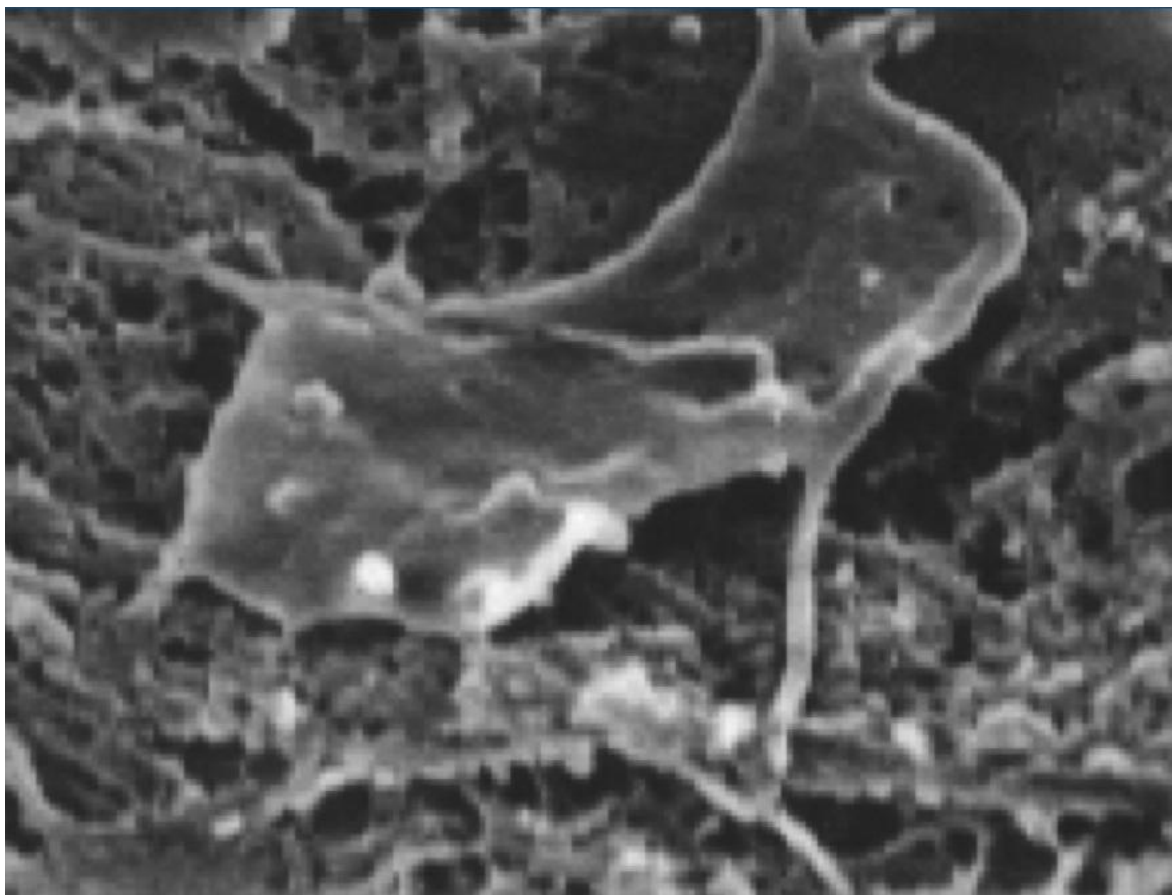


Неактивный тромбоцит

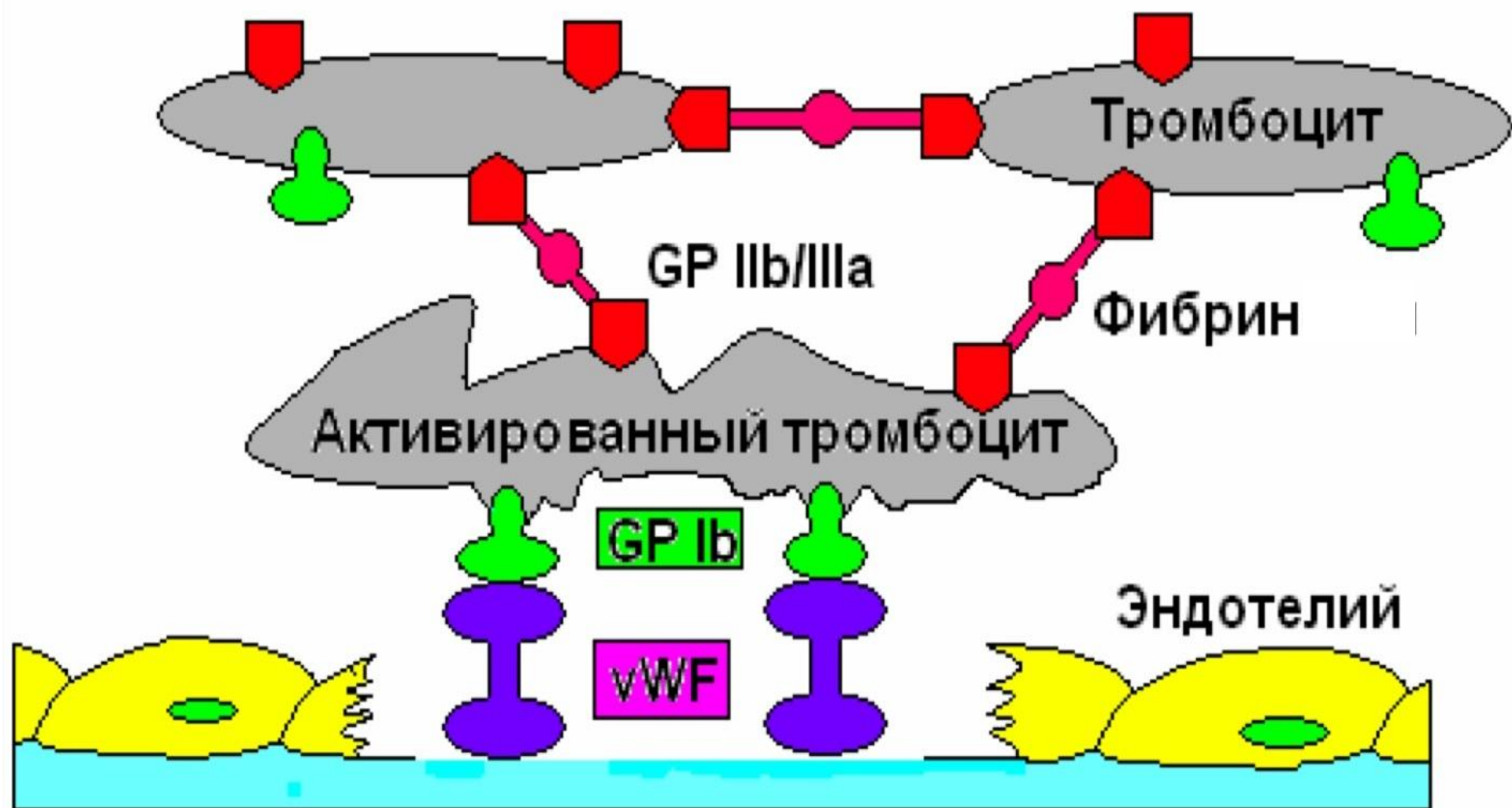
Активированные тромбоциты становятся способны к образованию отростков, или псевдоподий, реакции высвобождения (выделение биологически активных веществ из гранул), адгезии (прилипанию к субэндотелию) и агрегации (склеиванию).



Тромбоциты в обратимой стадии контактной активации



**Необратимая стадия адгезии
(«тень тромбоцитов»)**



Зона повреждения
(деэндотелизация)

Т.о., в основе первичного, или сосудисто-тромбоцитарного, гемостаза лежат:

- временный сосудистый спазм, сопровождающийся прекращением кровотоков;
- адгезия и агрегация тромбоцитов с образованием тромбоцитарной пробки;
- уплотнение тромбоцитарной пробки.

Для образования «окончательного» тромба требуется фибрин!

Плазменный гемостаз («каскадная» модель 1969 г.)

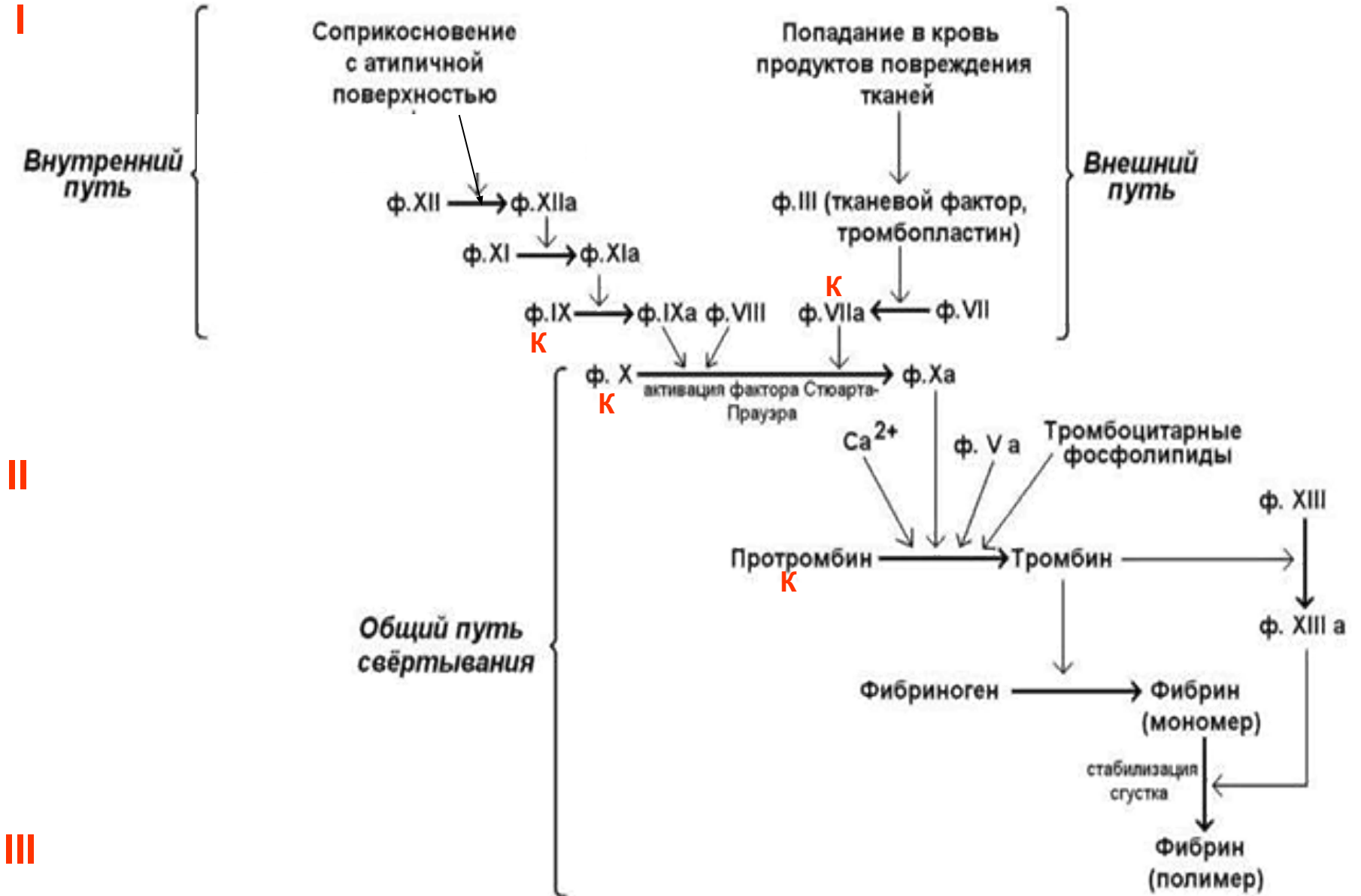
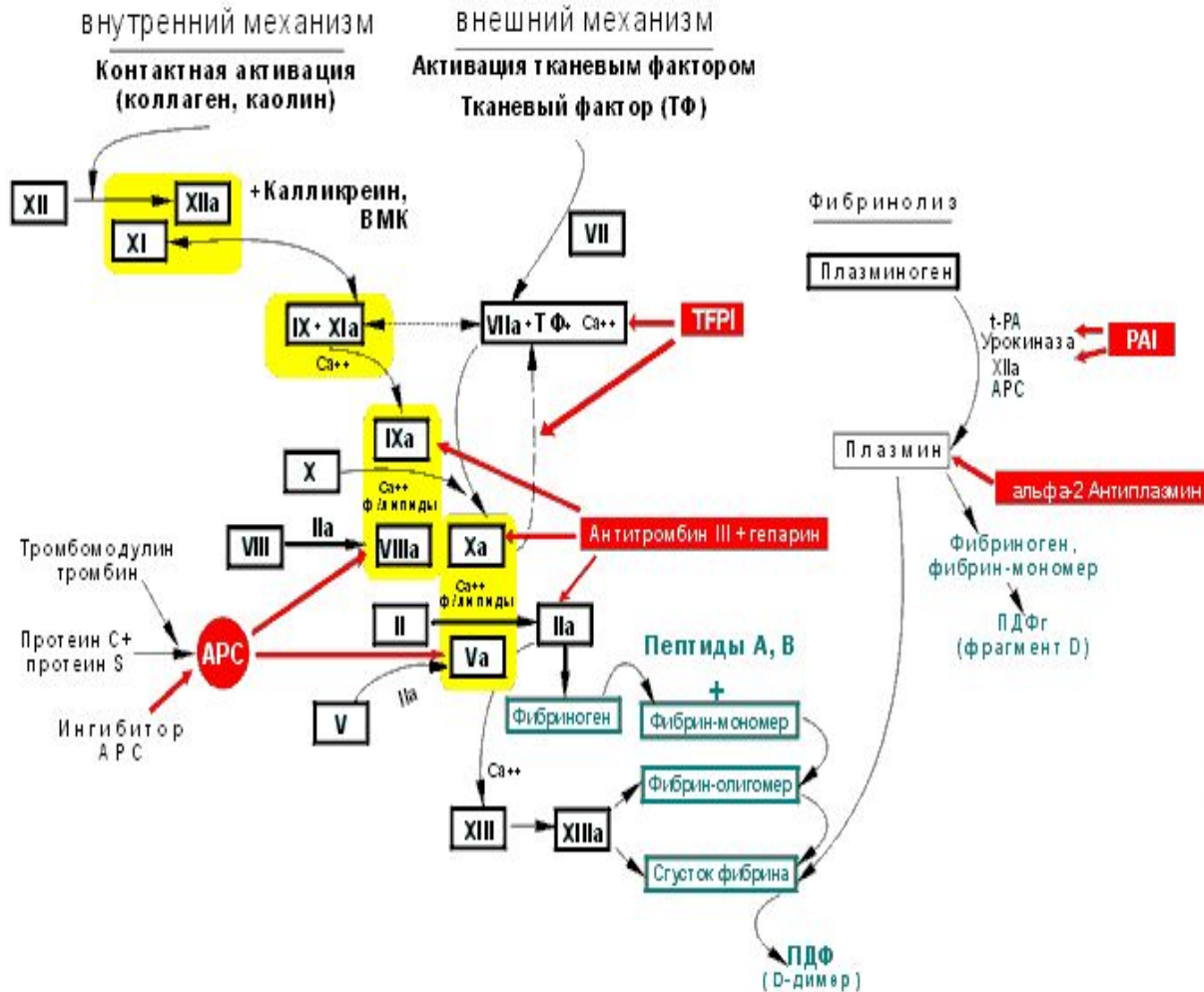


СХЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

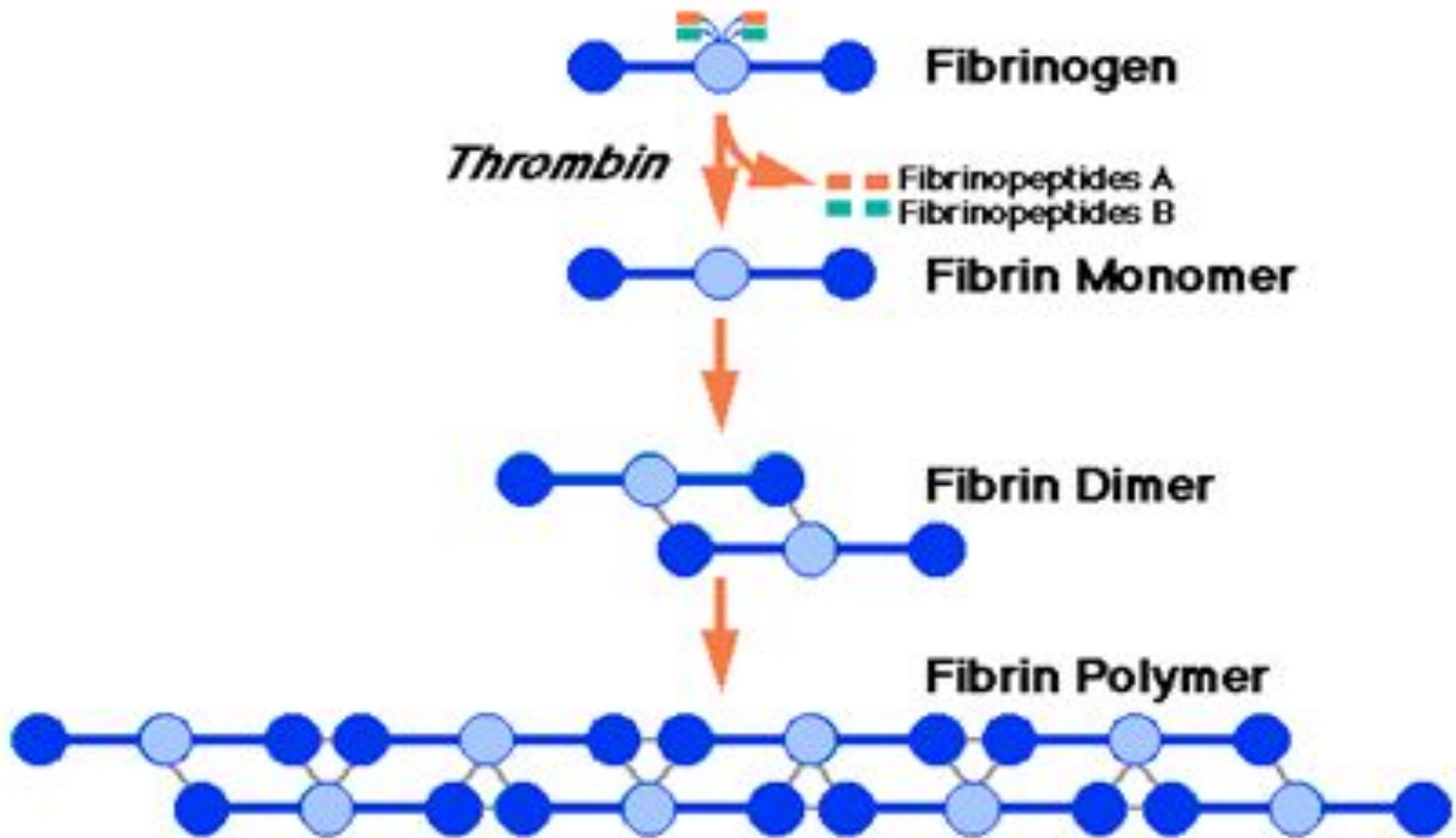


Список обозначений:

- APC - активированный протеин С;
- ВМК - высокомолекулярный кининоген;
- ф/липиды - фосфолипиды (фрагменты клеточных мембран);
- TFPI - ингибитор внешнего пути свертывания;
- t-PA - тканевый активатор плазминогена;
- PAI - ингибитор активатора плазминогена;
- ПДФ - продукты деградации фибрина;
- VII - фактор неактивный;
- VIIa - активный фактор;
- Желтый квадрат - комплексы факторов на фосфолипидных мембранах;
- Красный квадрат - ингибиторы свертывания и фибринолиза;
- Сплошная черная стрелка - активация или трансформация;
- Пунктирная черная стрелка - вспомогательная активация;
- Красная стрелка - ингибирование.

З.С. Баркаган, А.П. Момот (1999)

Образование нестабилизированного фибрина



Антикоагулянтная (противосвертывающая) система

Жидкое состояние крови поддерживается благодаря ее движению (за счет чего снижается концентрация реагентов), адсорбции факторов свертывания эндотелием и, наконец, благодаря естественным (физиологическим) антикоагулянтам:

-ингибиторы протеаз (прямое угнетение активированных факторов коагуляции): антитромбин-III, α 2-макрोगлобулин, эндогенный гепарин, C1-ингибитор, протеазный нексин, тромбомодулин;

-ферментативная инактивация факторов (протеолитическая инактивация активированных факторов коагуляции): протеин С и его кофакторы (протеин S), ингибиторы фибринолиза;

-нейтрализация фосфолипидов (устранение дальнейшей концентрации активных комплексов);

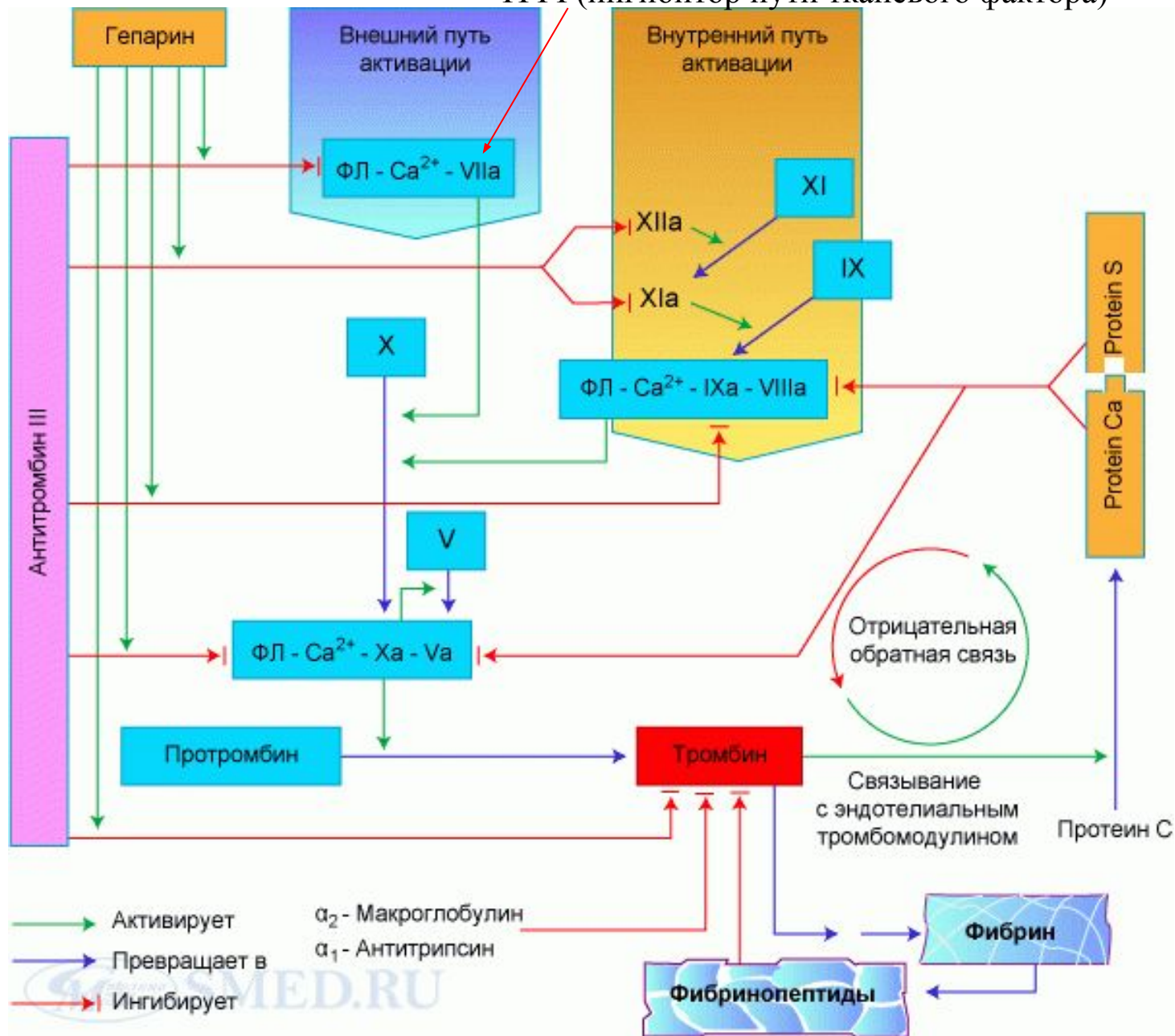
- связывание с поверхностями, например, фибриновые волокна или специфические рецепторы (поддержание высокой локальной концентрации и предупреждение распространения коагуляции на другие области).

К первичным антикоагулянтам относятся:

- антитромбин III;
- протеин C;
- протеин S;
- ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI);
- кофактор гепарина II.

Вторичными антикоагулянтами являются продукты деградации фибриногена и фибрина. Они тормозят конечный этап коагуляции.

TFPI (ингибитор пути тканевого фактора)



Фибринолитическая (плазминовая) система

Растворение тромба происходит при активации **системы фибринолиза** по одному из двух основных путей:

1. Через фибринзависимый фибринолиз или через тканевый активатор плазминогена (tPA).
2. Через фибриннезависимый фибринолиз или через урокиназный тип активатора плазминогена (uPA).

Плазмин образуется из плазминогена под действием активаторов. Неактивный профермент плазмина плазминоген синтезируется в печени, почках и костном мозге.

Тканевый активатор плазминогена (ТАП) - протеолитический фермент, содержащийся в эндотелии сосудов всех тканей, кроме печени. Поступление этого активатора в кровь увеличивается при эмоциональном напряжении, боли, венозной тромбоэмболии, умеренной физической работе. ТАП частичным протеолизом превращает неактивный плазминоген в активный плазмин.

Активаторами плазминогена также служат фактор **XIIIa** и **калликреин**.

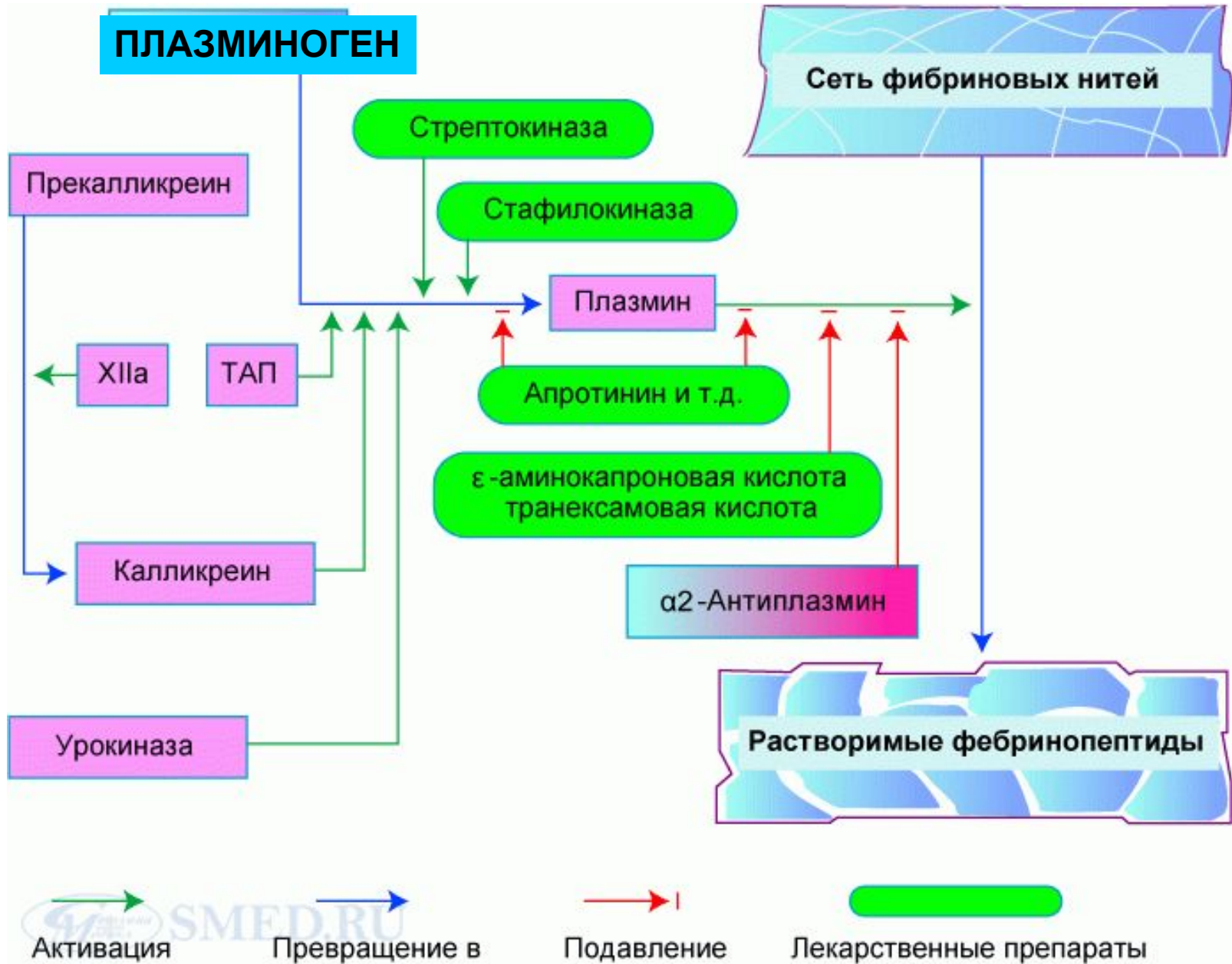
Урокиназа протеолитический активатор плазминогена синтезируется в почках, превращая плазминоген в плазмин, способствует освобождению почечных клубочков от фибриновых волокон.

Стрептокиназа. Из β -гемолитического стрептококка выделили белок стрептокиназу, образующий комплекс с плазминогеном, в котором плазминоген аутокаталитически превращается в плазмин.

Важнейшими **ингибиторами фибринолиза** являются антиплазмины I ряда – иТАП -1, иТАП-2, α 2-антиплазмин.

Менее значимы ингибиторы II ряда – α 2- макроглобулин, α 1- антитрипсин, антитромбин III -гепарин.

ПЛАЗМИНОГЕН



Активация

Превращение в

Подавление

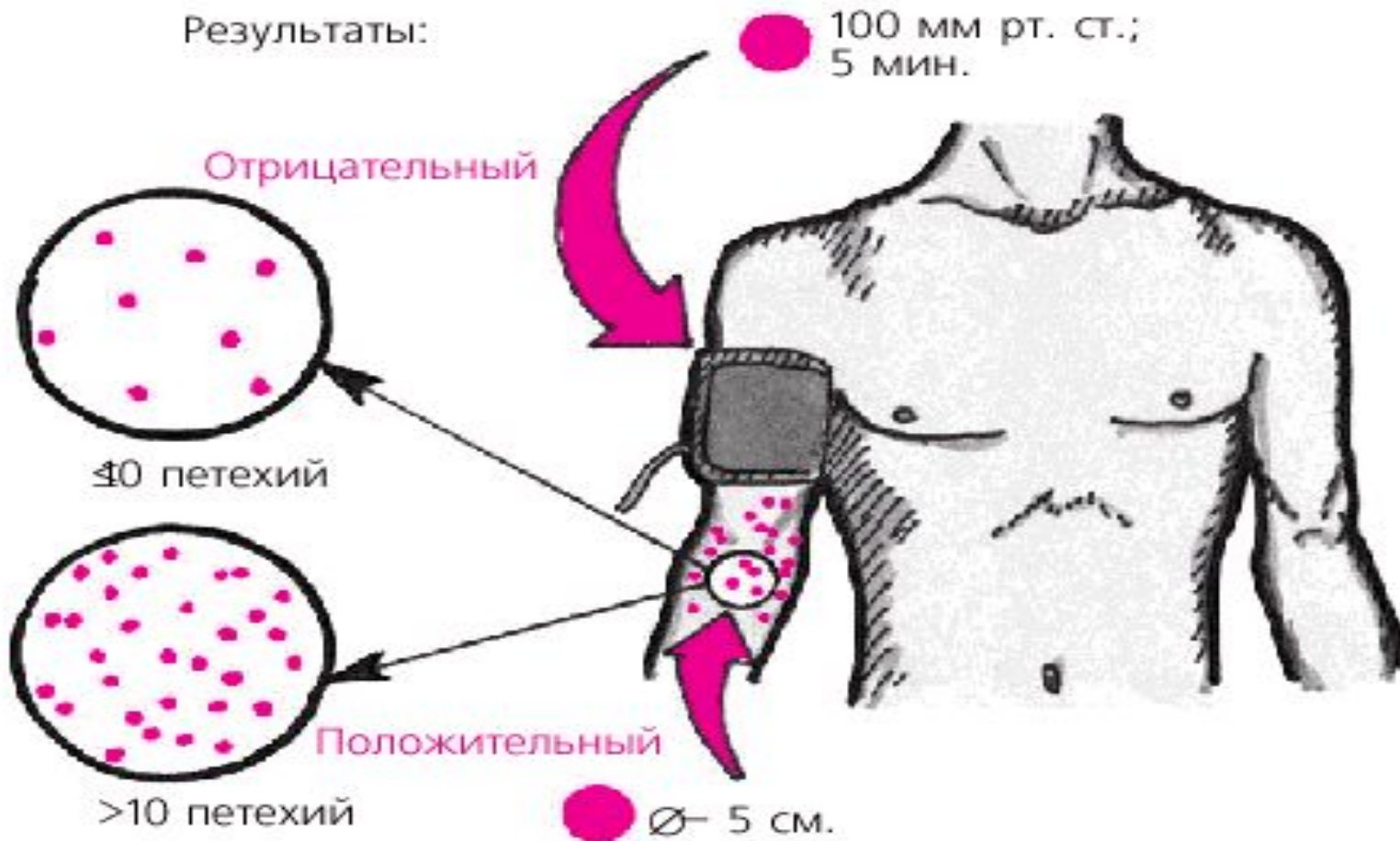
Лекарственные препараты

Наиболее используемые методы исследования системы гемостаза

1. Показатели, характеризующие сосудистый компонент гемостаза:

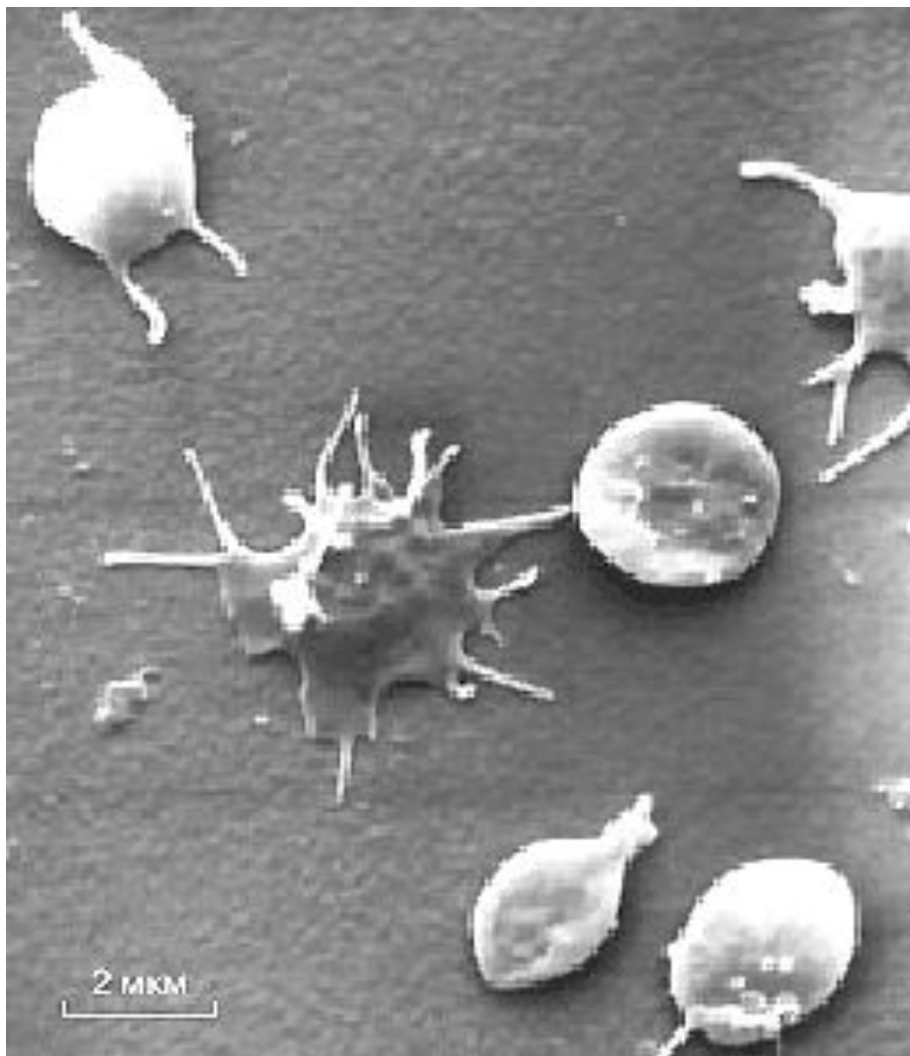
- проба жгута;

- проба щипка;



2. Показатели, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза:

- время свертывания крови (в плазму добавляют вещество, активирующее образование фибринового сгустка, с секундомером до образования сгустка).
- определение агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристоцетином, адреналином.



- подсчет количества тромбоцитов в крови (считают тромбоциты в мазке, считают на гематологических анализаторах (может быть ложное значение) оценка количества тромбоцитов фазово-контрастным методом) (дискоцитов, дискоэхиноцитов, сфероэхиноцитов, сфероцитов; число малых и больших агрегатов)

3. Показатели, характеризующие плазменное звено гемостаза:

Выполняют в основном двумя методами: **хромогенным** и **клотинговым**.

-принцип реакции с применением хромогенных субстратов: синтетический пептид (окрашиваемый компонент) добавляют в реакционную пробу, он взаимодействует со специфическим ферментом (фактором свертывания), краситель освобождается, и его количество измеряют фотометрически. По интенсивности окраски определяют активность искомого фактора.

-суть клотинговых тестов (от англ. clot - сгусток) – фиксация времени образования сгустка с момента добавления к изучаемой плазме **инициаторов свертывания крови**.

1. Показатели, характеризующие I фазу плазменного гемостаза:

-время свертывания крови

-активность XII, XI, IX, VIII, X факторов

-**Активированное частичное тромбопластиновое время** (+ фосфолипиды и **Ca²⁺**)

Удлинение времени АЧТВ может быть либо при дефиците 1 или нескольких ф. свертывания, увеличении концентрации антитромбина, укорочение АЧТВ при тромботических состояниях.

2. Показатели, характеризующие II фазу плазменного гемостаза:

- активность факторов V, VII, II

- **Протромбиновое время** (+ тканевой тромбопластин и **Ca²⁺**)

ПТИ ↑ при недостатке I, II, V, X, VII

ПТИ ↓ при тромботических состояниях норма ПТИ = 85-105 %

Синтез факторов протромбинового комплекса происходит в клетках печени, при заболеваниях последней количество их снижается, поэтому протромбиновое время может служить показателем функционального поражения печени.

3. Показатели, характеризующие III фазу плазменного гемостаза:

- активность XIII фактора в плазме крови

- ТВ (тромбиновое время – время, необходимое для образования сгустка фибрина при образовании к ней тромбина)

В плазму добавляют избыток тромбина. Зависит только от концентрации фибриногена и активности ингибиторов тромбина.

ТВ ↑ при недостатке фибриногена, при большом количестве антикоагулянтов, в т.ч.

ПДФ

ТВ ↓ при гиперкоагуляции

- концентрация фибриногена в плазме крови

4. Показатели, характеризующие состояние антикоагулянтной системы:
определение уровня АТ-Ш, протеина С, протеина S.

5. Показатели, характеризующие состояние плазминовой системы:
Содержание плазминогена, α -антиплазмина (основной быстродействующий ингибитор плазмина), ПДФ, D-димера в плазме крови.

Благодарю за внимание!