

Система гемостаза - биологическая система поддержания жидкого состояния крови и остановки кровотоков

Компоненты системы гемостаза

Сосудисто-тромбоцитарное звено

- Система свертывания (коагуляции) крови
- Антикоагулянты
- Фибринолитическая система



Последовательность реакций гемостаза при остановке кровотока

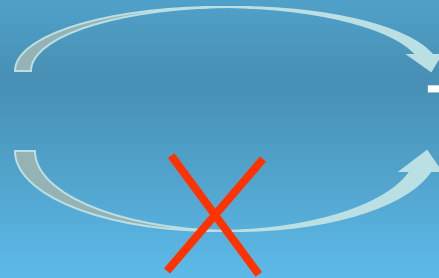
Вазоконстрикция (в течение нескольких секунд)

- Образование первичной тромбоцитарной пробки - до 2 минут
- Образование фибринового сгустка - 5-15 минут
- Процесс репарации (заживления раны) с вовлечением фибринолиза - от дней до недель.


Субстраты гемокоагуляции

Индукторы агрегации (АДФ, коллаген, адреналин, тромбин), тромбоксан А₂

Тромбоциты



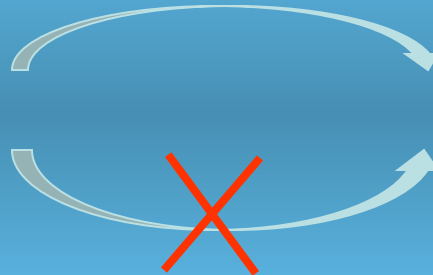
Тромбоцитарная пробка

 сосуда до 100 мкм


Ингибиторы агрегации (лекарственные), простаглицин (PG I₂)

Активация внешнего и внутреннего пути свертывания крови, тромбинемия

Фибриноген



Сгусток фибрина

 сосуда более 100 мкм

Физиологические антикоагулянты, гепарин

Стенка сосуда

Эндотелиальные клетки

Вазодилатация
(NO, простаглицлин и др.)

**Тромборезистентность -
состояние покоя**

Вазоконстрикция.
Рост и миграция ГМК

**Состояние при
повреждении сосуда**

Антитромботические свойства эндотелия:

- Синтез простаглицлина - ППГ₂ (ингибитора адгезии и агрегации тромбоцитов)
- Синтез тромбомодулина (связывание тромбина и активация протеина С)
- Синтез тканевого активатора плазминогена t-РА
- Синтез гликоаминогликанов, АДФазы

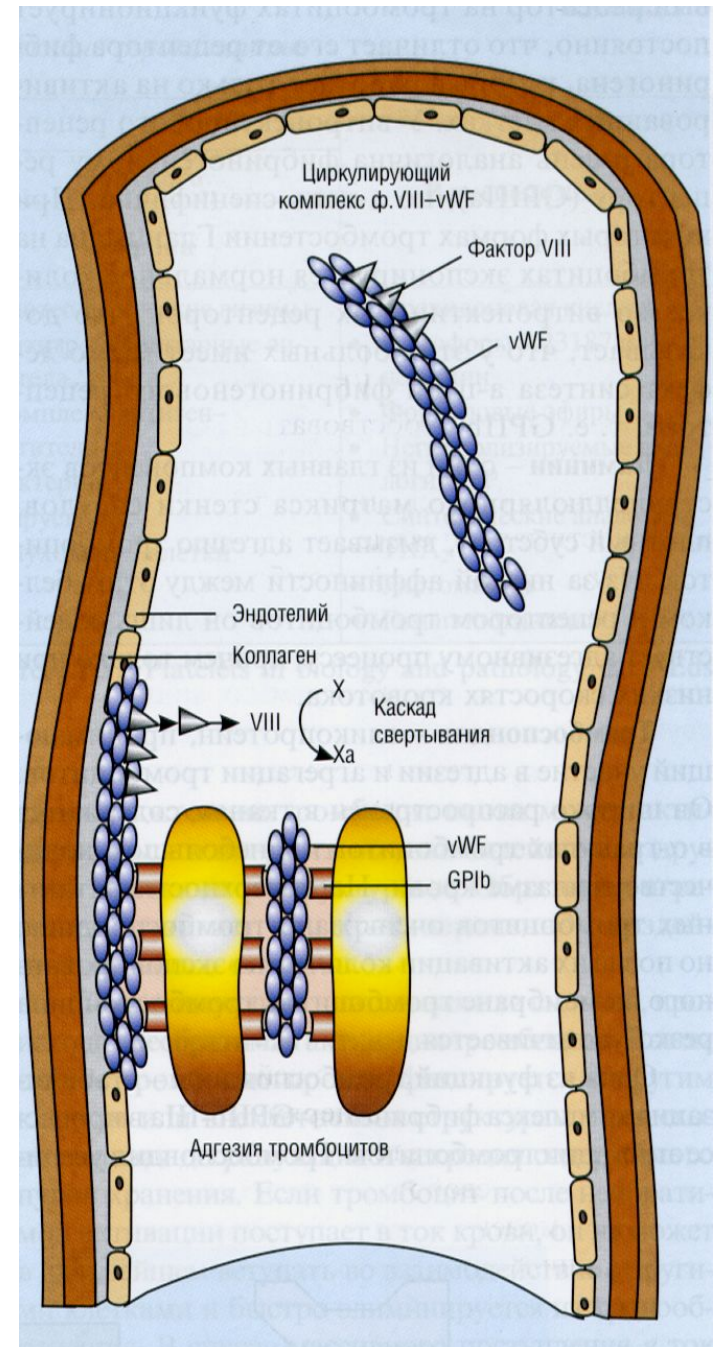
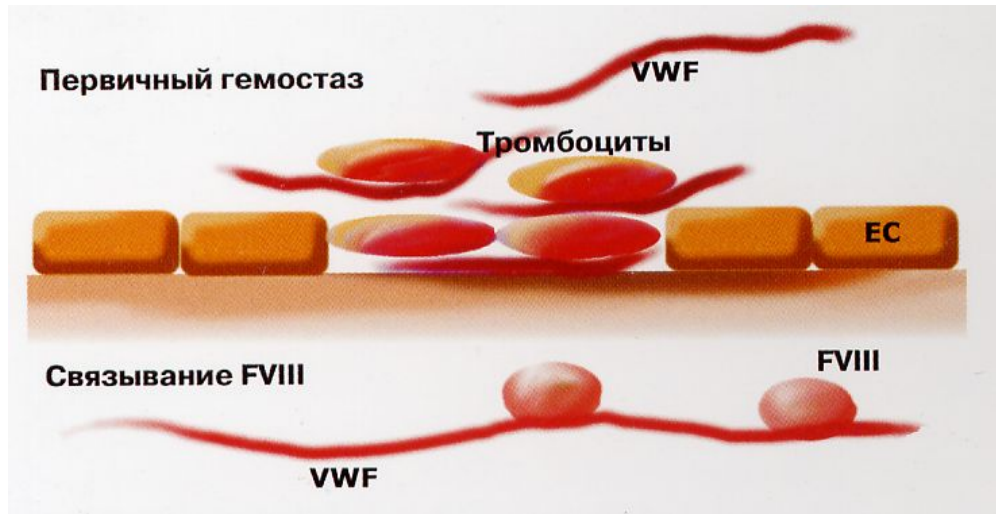
Тромбогенные свойства эндотелия:

- Синтез фактора Виллебранда (усиление адгезии тромбоцитов)
- Синтез тканевого фактора (активация внешнего механизма свертывания)
- Синтез ингибитора активатора плазминогена PAI
- Синтез фактора V и фактора агрегации тромбоцитов

Маркеры повреждения эндотелия: фактор Виллебранда, тромбомодулин, PAI-I (ингибитор ТПА), ослабление активации зуглобулинового фибринолиза при манжеточной пробе (пережатии сосудов)

Стенка сосуда

Функции фактора Виллебранда



Способствует адгезии тромбоцитов и образованию тромба, образует комплекс с ф. VIII. Синтез ф. VIII происходит в гранулах эндотелия и в мегакариоцитах.

В норме ф. VIII. 80-120%

Основные функции тромбоцитов :

- 1. Ангио-трофическая функция**
- 2. Адгезивно-агрегационная функция**
- 3. Сорбционно-транспортная функция**
- 4. Активация плазменного гемостаза**
- 5. Ретракция кровяного сгустка**

Функция тромбоцитов

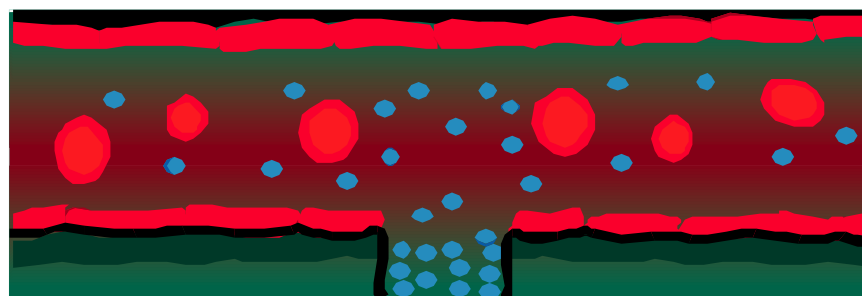
Адгезия



A

3 сек

Агрегация

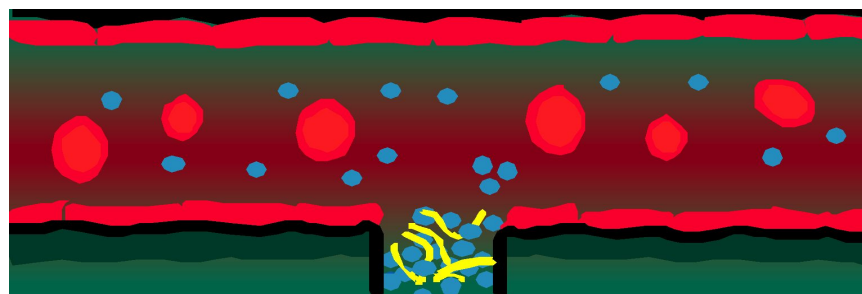


B

10 сек

Коагуляция

Образование фибрина

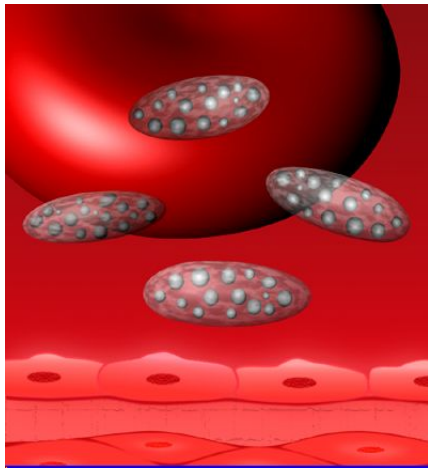


C

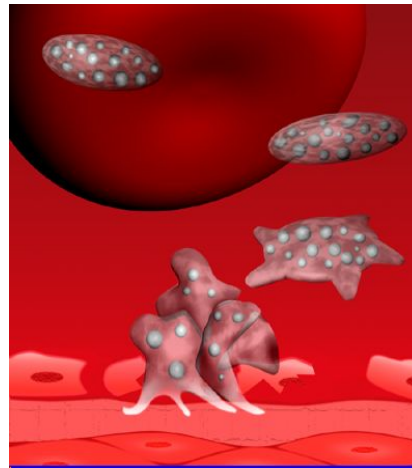
5 мин

Адгезия и активация тромбоцитов

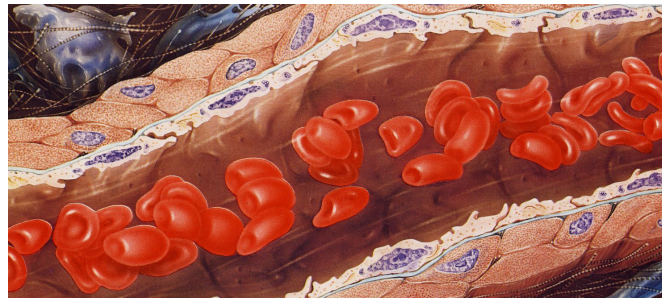
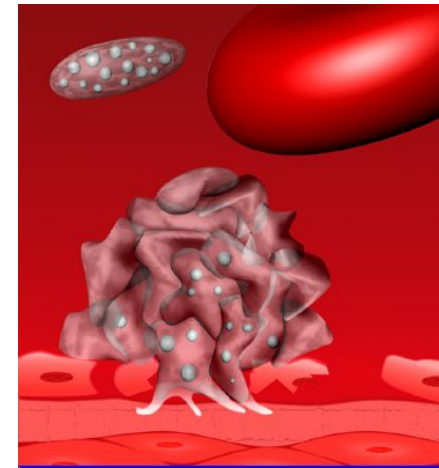
*Нормальные
тромбоциты
в кровотоке*



*Адгезия тромбоцитов
к поврежденному
эндотелию
и их активация*



*Агрегация
тромбоцитов и
тромбообразование*



- Любая органная патология – в основе нарушение в микроциркуляторной системе – тромбообразование .

Повреждение сосуда --- выделение АДФ, обнажение коллагена – высокий размер и (+) заряд (клетки эндотелия-отриц заряд) --- адгезия тромбоцитов – частично тромбоциты повреждаются – повышение концентрации активных веществ --- агрегация тромбоцитов – 2х фазный характер:

1. обратимая агрегация – рыхлые, м. разбиваться
2. необратимая – агрегат увеличивается, уплотняется, забивает сосуд --- тромб.

Последовательность полиорганной недостаточности

- ДН – органы с максимальной микроциркуляцией
- ОПН
- другие проблемы

Основные блоки исследования

- Сосудисто-тромбоцитарный
- Гемокоагуляционный
- Физиологические антикоагулянты
- Фибринолитическая система
- Влияние фармпрепаратов

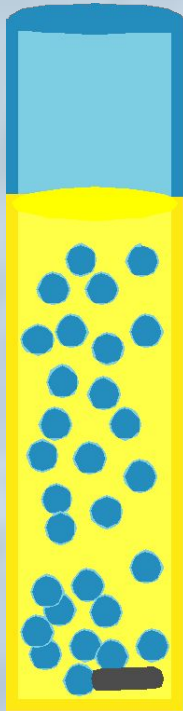
- **Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз** – оценка микроциркуляционного гемостаза
 - количество тромбоцитов $170-320 \times 10^9/\text{л}$
 - **средний размер тромбоцитов** – маленький тромбоцит, значит он функционально мало активен; увеличение количества малых тромбоцитов свидетельствует о том, что зрелые тромбоциты где-то оседают в агрегатах, а малофункциональные болтаются в токе крови
 - **агрегация тромбоцитов** - % агрегации, скорость агрегации, % дезагрегации – эффективность антиагрегантной терапии

Показатели сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза

1. Проба щипка и проба жгута: не более 10 петехий размером (диаметром) до 1 мм. Эти пробы характеризуют резистентность (устойчивость) кровеносных капилляров.
2. Время кровотечения: 2-4 минуты
3. Подсчет количества тромбоцитов в крови: $170-320 \times 10^9/\text{л}$
4. Тромбоцитограмма
5. Ретракция кровяного сгустка: 40-64%
6. Адгезия тромбоцитов: 20-55%
7. Агрегация тромбоцитов: 10-60 секунд

Агрегация тромбоцитов

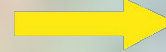
Богатая тромбоцитами
плазма (PRP)



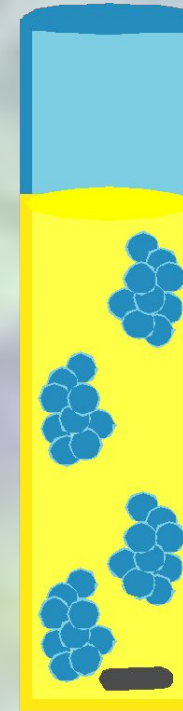
База
светопропускания

+

Индуктор
агрегации



Агрегаты
тромбоцитов



Увеличение
светопропускания

Плазменный (коагуляционный) гемостаз

Первая фаза -

протромбиназообразование

Вторая фаза –

тромбинообразование

Третья фаза свертывания крови -

фибринообразование.

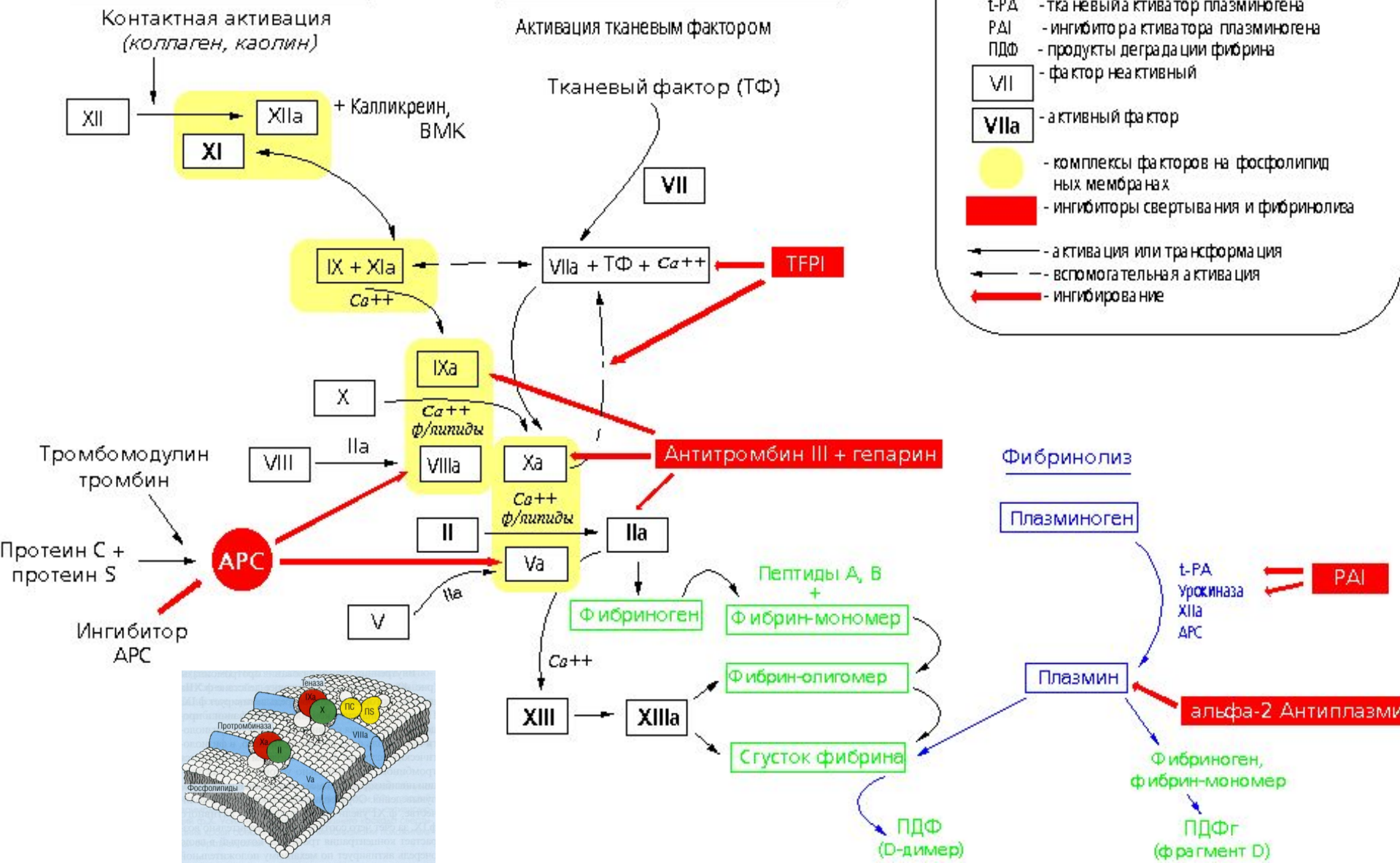
- **Свертывание крови** осуществляют 13 белков-ферментов, которые называют ***факторами свертывания крови***. Процесс свертывания в несколько стадий и состоит в превращении неактивного фактора (профермента) в активную форму – фермент, который катализирует превращение следующего профермента в фермент и т.д. Часто этот процесс называют ***каскадом свертывания***.
- **Каскад свертывания крови** принято условно разделять на два пути - ***внутренний*** и ***внешний***. Для активации свертывания крови по внешнему пути необходим тромбопластин (тканевой фактор), который отсутствует в крови в норме и появляется только при повреждении тканей. Компоненты внутреннего пути свертывания присутствуют в крови.

Схема свертывания крови

(З.С.Баркаган, А.П.Момот, 1998)

внутренний механизм

внешний механизм



- Исследования коагуляционного гемостаза включают определение протромбинового времени (ПВ) с МНО протромбинового времени (ПВ) с МНО, АЧТВ, **тромбинового времени ТВ**, фибриногена.
- Скрининговые тесты позволяют исследовать активацию ряда реакций каскада гемостаза. Нормальные результаты этих тестов позволяют исключить нарушения системы гемостаза. Отклонения от нормальных результатов одного или нескольких тестов, могут подсказать направление поиска патологии. Кроме того, скрининговые тесты используют для контроля антикоагулянтной терапии.

- **Скрининг гемокоагуляции**

- **ПВ**

- **АЧТВ**

- **РФМК**

- **Фибриноген**

- **Фибринолитическая активность**

- **Протромбиновое время и АЧТВ часто называют «глобальными» тестами.** Они отражают активацию по внешнему и внутреннему пути свертывания крови. Нормальные результаты этих тестов позволяют исключить значительные дефекты большинства компонентов системы свертывания крови. Протромбиновый тест является одним из наиболее часто выполняемых коагулологических анализов, особенно в нашей стране. Он был предложен Quick A.J. и соавт. в 1935 г. Результат теста зависит от:
 - содержания факторов VII, X, V, протромбина и фибриногена;
 - наличия патологических ингибиторов полимеризации фибрина: ПДФ, миеломные белки, фосфолипид-зависимых реакций.

Существует два стандартных способа представления результатов этого теста.

- % по Квику отражает содержание факторов свертывания.
- МНО - международное нормализованное отношение используют для контроля за антикоагулянтной терапией.

- 1. ПВ – активация свертывания по внешнему пути 12-20 секунд**
- 2. РФМК – метод определения растворимого фибрина – ортофенантроленовый. При высокой концентрации фибриногена РФМК повышаются, при гепаринотерапии – повышается**
- 3. Определение фибриногена в плазме**

Протромбиновое Время – внешний путь свертывания крови

- ф.II, ф.V , ф.VII, ф.X

Удлинение ПВ связано с

- введением пероральных антикоагулянтов;
- заболеваниями печени;
- дефицитом витамина К
- ДВС
- наследственным дефицитом протромбина, ф.7; ф.10 или ф.5

Укорочение ПВ связано с опасностью тромбозов

Нормальные значения:

Протромбиновое время – 14-18 сек

Протромбиновый индекс – 80-120%

Процент протромбина по Квику – 70-130%

МНО – 0,8-1,2

Главная функция теста **АЧТВ**– провести скрининг нарушений внутреннего пути

- **Удлинение АЧТВ может быть при:**
 - ДВС
 - заболеваниях печени
 - массивных гемотрансфузиях
 - гепаринотерапии
 - дефиците факторов внутреннего пути свертывания
 - дефиците витамина К
 - присутствии ингибиторов свертывания, ВА
 - гемофилии
- **Укорочение АЧТВ свидетельствует о гиперкоагуляции и опасности возникновения тромбозов**

- **Тромбиновое время** – характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина, на него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие ПДФ.
- Удлинение ТВ происходит при
 - гипофибриногенемии, связанной с ДВС или наследственной или приобретенной патологии
 - повышенной концентрации ПДФ
 - присутствию в крови гепарина
 - с парапротеинемией
 - наличии ингибиторов тромбина или фибриногена
 - дисфибриногенемии, связанной с заболеванием печени или при наследственной патологии;

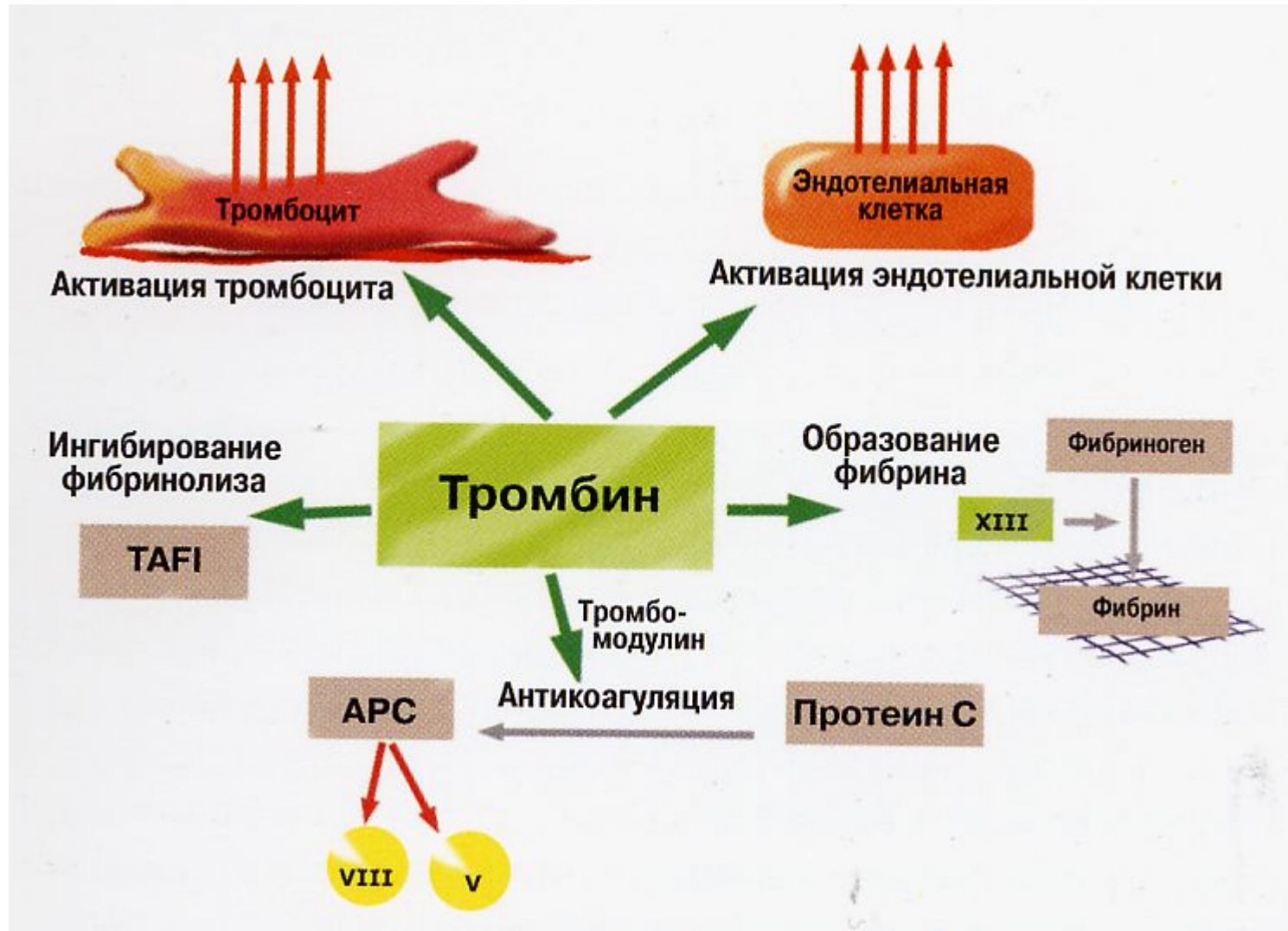
Укорочение ТВ свидетельствует о риске тромбозов.

Нормальные значения ТВ

- тромбин с активностью 6 МЕ/мл - 9-12 сек
- тромбин с активностью 3 МЕ/мл - 15-20 сек.

- **Определение фибриногена:**
фибриноген является важным фактором риска появления тромбозов.
Повышение уровня фибриногена наблюдается при курении, при сахарном диабете; уровень фибриногена выше у женщин и лиц, подверженных стрессам, социальной изоляции. Кроме того, фибриноген является **белком острой фазы** и повышается при воспалительных заболеваниях различной этиологии.

Мишени тромбина в сосудистом русле



Основные первичные физиологические антикоагулянты

Название

Механизм действия

АНТИТРОМБИН III

*Самостоятельно и в комплексе с гепарином инактивация факторов свертывания **IIa** (тромбина), **Xa**, **IXa***

Протеины C+S, APC

*Инактивация факторов свертывания **Va** и **VIIIa***

Тромбомодулин

Связывает и инактивирует тромбин, приводя к активации протеина C

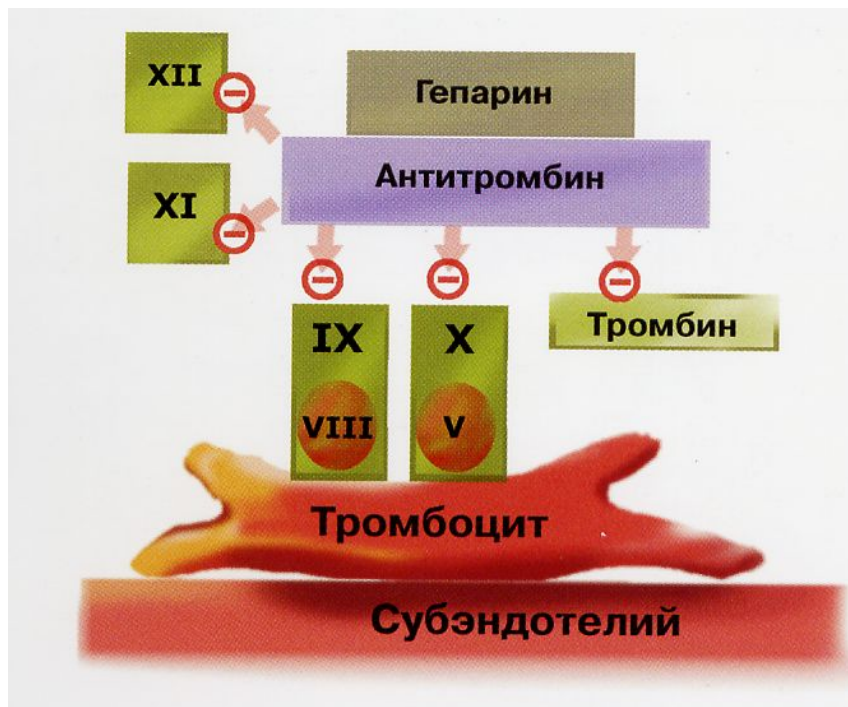
Ингибитор внешнего пути свертывания - TFPI

Ингибитор комплекса «ТФ + ф. VIIa + ф. Xa + Ca⁺⁺»

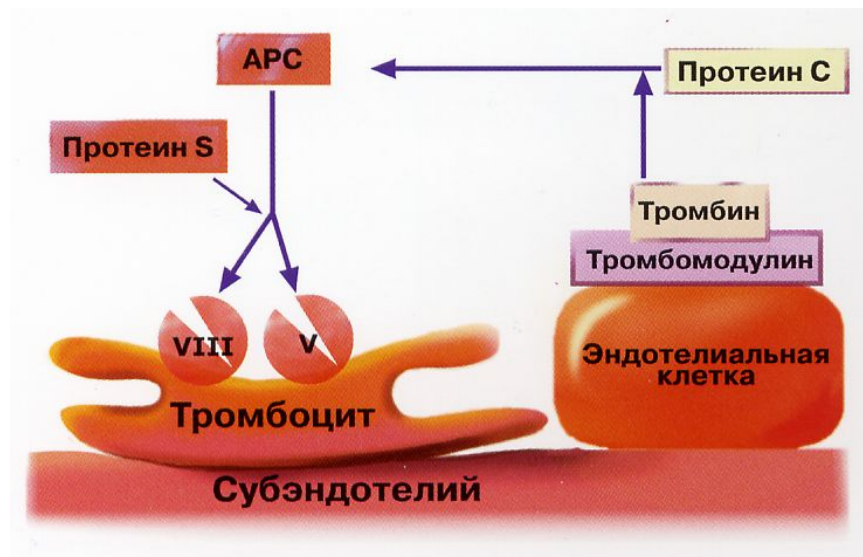


Механизмы антикоагулянтного действия

Антитромбина III



Протеина С



Антитромбин III и протеин С являются представителями противосвертывающей системы.

Антитромбин III. АТIII определяется по ингибированию тромбина.

- Дефицит АТIII может быть наследственным или приобретенным. Наиболее частым клиническим проявлением наследственного дефицита АТIII является развитие тромбоза глубоких вен и, как следствие этого, тромбоэмболии легкого.
- Приобретенный дефицит АТIII может быть обусловлен сниженным синтезом, повышенным потреблением или потерей белка. Во всех этих случаях наблюдается параллельное снижение концентрации и активности АТIII. АТIII синтезируется в печени, поэтому заболевания некоторые заболевания печени, приводят к снижению уровня АТIII. Если параллельно со снижением АТIII происходит повышение тромбогенных свойств стенки сосудов и активация свертывания, то наблюдается дальнейшее снижение АТIII обусловленное его потреблением, что встречается при ДВС-синдроме, вызванном различной патологией: при массивных травмах, сепсисе, воспалениях ран, змеиных укусах, осложненной беременности, раке и т.д.
- Кроме того, снижение синтеза АТIII наблюдается при терапии эстрогенами и синтетическими препаратами, обладающими эстрогенным действием, нефротическом синдроме и желудочно-кишечных заболеваниях, когда потеря белка превышает скорость его синтеза. В этих случаях наблюдается параллельное снижение АТIII и альбумина.

- Протеин С.

Дефицит протеина С является фактором, предрасполагающим к развитию венозных тромбозов, развивающихся при наличии других осложняющих факторов, таких как травмы, операции и иммобилизация больного, беременность и использование оральных контрацептивов. Приобретенный дефицит протеина С наблюдается при беременности и приеме гормональных контрацептивов, заболеваниях печени и ДВС.

Фибринолиз



Фибринолиз

(предотвращает тромбообразование)

```
graph TD; A[Фибринолиз (предотвращает тромбообразование)] --> B[Фибринолитическая активность плазмы]; A --> C[Клеточный фибринолиз];
```

Фибринолитическая
активность плазмы

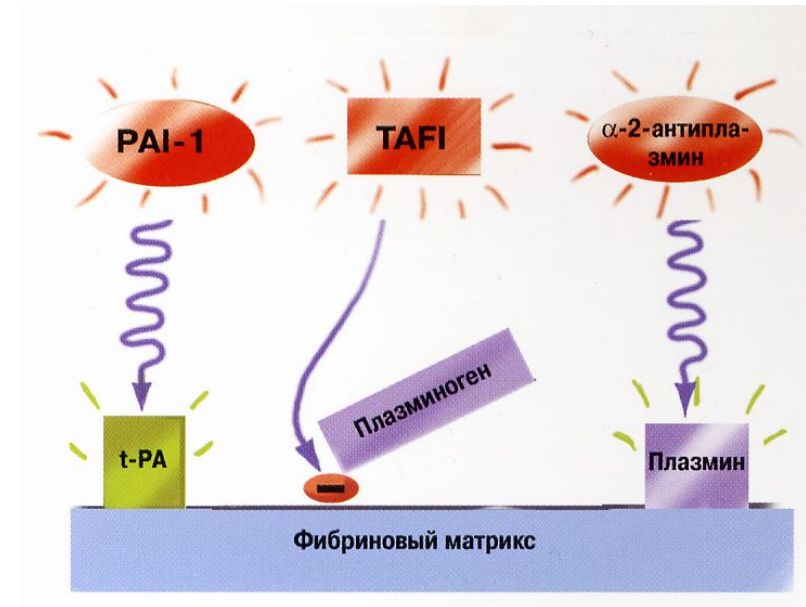
- плазминоген
(профермент)
- плазмин (фермент)
- активаторы плазминогена
- ингибиторы плазмина

Клеточный фибринолиз-
лейкоциты, макрофаги
тромбоциты выделяют
эстеразы и
фагоцитируют
фибрин

Экзогенные нефизиологические активаторы плазминогена:

- стрептокиназа
- стафилокиназа
- При расщеплении плазмином фибрина --- образование ПДФ с разной молекулярной массой (Д-димер). По ПДФ можно оценить фибринолиз

Основные механизмы активации и ингибирования фибринолиза



Маркеры тромбинемии

Фибринопептид А

D-димер

Фрагменты протромбина 1+2

Комплекс тромбин-антитромбин III

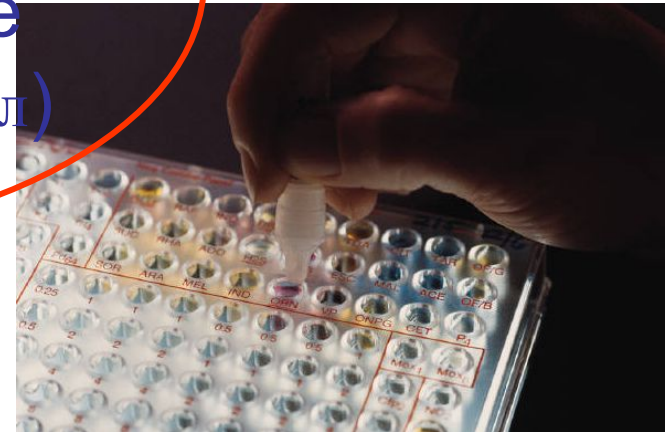
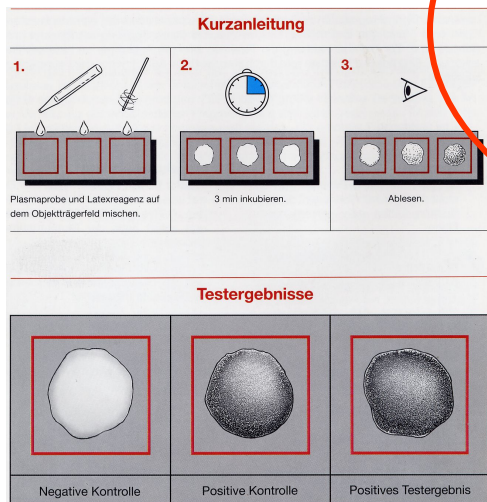
Растворимый фибрин (РФМК)

Фибрин-мономер

- **Д-димер**. Определение уровня Д-димера является высокоспецифичным и чувствительным маркером тромбообразования. Однако его уровень повышается и при патологических состояниях, сопровождающихся усиленным фибринолизом: геморрагические осложнения, инфекции, заживлении ран, при наличии в крови ревматоидного фактора и т. п. Тем не менее определение Д-димера имеет важное диагностическое значение в диагностике тромбозов. Нормальный его нормальный уровень позволяет с точностью 98% исключить состояния, сопровождающиеся повышенным тромбообразованием.

Маркер активации свертывания и состоявшегося фибринолиза

D-димер
(норма в плазме
крови 163 ± 54 нг/мл)



Основные виды патологии гемостаза



Кровотечения



Внутрисосудистое свертывание крови



При:

- ✓ Тромбоцитопении или дисфункции тромбоцитов
- ✓ Болезнь Виллебранда
- ✓ Гемофилии (А, В)
- ✓ Клинической манифестации ДВС-синдрома

Варианты:

- ✓ Артериальные и венозные и смешанные тромбозы, обусловленные тромбофилией, с тромбоемболией или без нее
- ✓ ДВС-синдром (острый, подострый, хронический)
- ✓ Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура