

Тема:
Расстройства системы
гемостаза

*Доцент кафедры патофизиологии,
клинической патофизиологии Замечник Т.В.*

Система гемостаза - совокупность биологических и биохимических механизмов, которые, с одной стороны, участвуют в поддержании целостности кровеносных сосудов и сохранении жидкого состояния циркулирующей крови, а с другой - обеспечивают быструю закупорку поврежденных сосудов и купирование кровотечений.

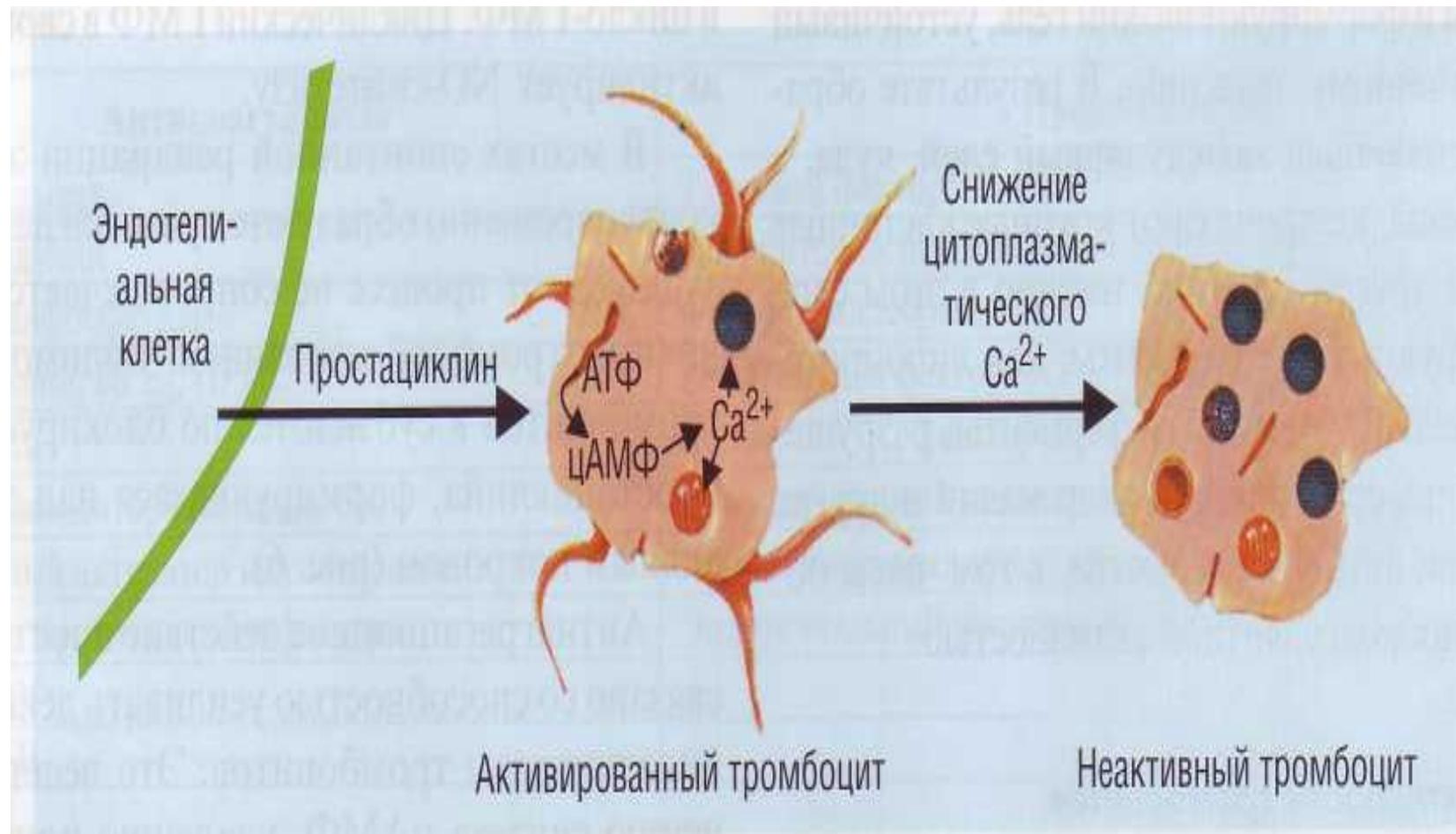
Современные представления о системе регуляции агрегантного состояния крови

- Механизмы гемостаза (обеспечивают остановку кровотечения).
- Механизмы антисвёртывания (поддерживают жидкое состояние крови).
- Механизмы фибринолиза (обеспечивают растворение тромба или кровяного сгустка и восстановление просвета сосуда или реканализацию).

В обычном состоянии преобладают противосвёртывающие механизмы

- отрицательный заряд и контактная инертность внутренней, обращенной в просвет сосуда поверхности этих клеток, в силу чего последняя не активирует системы гемостаза;
- наличие на мембране эндотелиальных клеток особого гликопротеина - тромбомодулина, связывающего и инактивирующего тромбин (тромбин утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет свое активирующее действие на систему двух важнейших антикоагулянтов - протеинов C и S)

синтез мощного ингибитора агрегации
тромбоцитов – простациклина ;



- способность **стимулировать фибринолиз** путем синтеза и выделения в кровь наиболее мощного активатора фибринолиза – тканевого плазминогенового активатора (ТПА), обеспечивающего лизис образующихся в сосудах тромбов;
- **фиксация на эндотелии** кислых мукополисахаридов, в том числе **гепарина и комплекса «гепарин - антитромбин III»**;
- **элиминация из крови** активированных **факторов свертывания крови** и их метаболитов.

- При необходимости предотвратить кровопотерю физиологический баланс быстро смещается в сторону прокоагулянтов.
- Если этого не происходит, развивается повышенная кровоточивость (геморрагические диатезы).
- Преобладание прокоагулянтной активности крови чревато развитием тромбозов и эмболий.

- Выдающийся немецкий патолог Рудольф Вирхов выделил три группы причин, ведущих к развитию тромбоза (*классическая триада Вирхова*):
 - *Повреждение сосудистой стенки.*
 - *Изменение состава крови.*
 - *Замедление кровотока (стаз).*
- В структуре артериальных тромбозов преобладает первая причина (атеросклероз);
- замедление кровотока и преобладание прокоагулянтных факторов – основные причины венозных тромбозов.

• Различают два механизма гемостаза:

– *Сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный, первичный).*

– *Коагуляционный (вторичный, свёртывание крови).*

- **Сосудисто-тромбоцитарный механизм гемостаза обеспечивает остановку кровотечения в мельчайших сосудах (в сосудах микроциркуляторного русла), где имеются низкое кровяное давление и малый просвет сосудов (до 100 мкм).**
- **В них остановка кровотечения может произойти за счёт:**
 - *Сокращения стенок сосудов.*
 - *Образования тромбоцитарной пробки.*
 - *Сочетания того и другого.*

- В крупных сосудах (артериях и венах) в остановке кровотечения имеет большое значение коагуляционный гемостаз .
- *В них окончательная остановка кровотечения осуществляется за счёт свёртывания крови (гемокоагуляции).*

- **Полноценная гемостатическая функция возможна только при условии тесного взаимодействия сосудисто-тромбоцитарного и гемокоагуляционного механизмов гемостаза.**
- При ранениях как мелких, так и крупных сосудов происходит образование тромбоцитарной пробки с последующим свёртыванием крови, организацией фибринового сгустка, а затем – восстановление просвета сосудов (реканализация путём фибринолиза).

- Для того чтобы кровоток в обычном состоянии не нарушался, а при необходимости наступало эффективное свёртывание крови, необходимо поддержание равновесия между факторами плазмы, тромбоцитов и тканей, способствующими свёртыванию и тормозящими его.
- *Если это равновесие нарушается, возникает либо кровотечение (геморрагические диатезы), либо повышенное тромбообразование (тромбозы).*

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

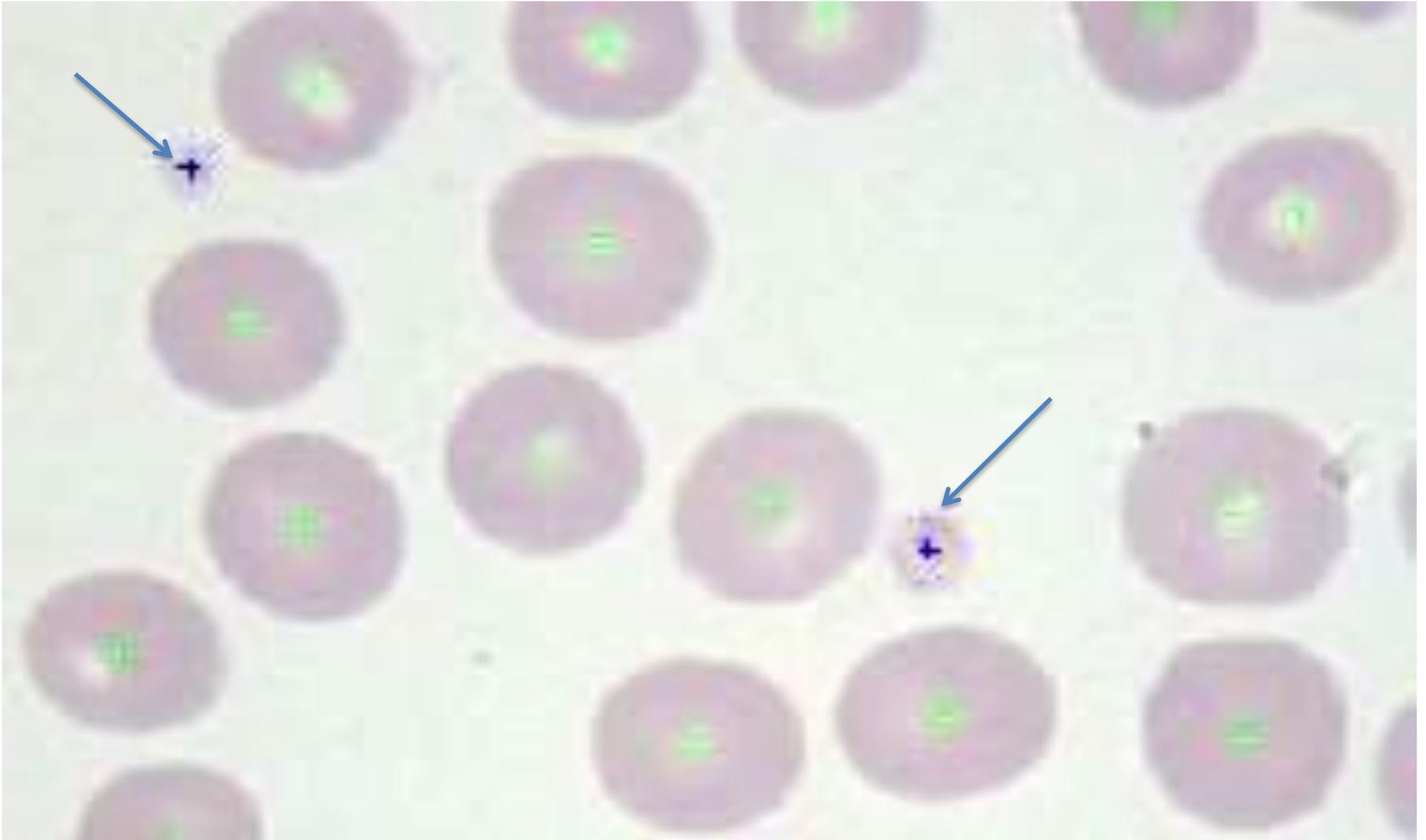
- У здорового человека кровотечение из мелких сосудов при их ранении останавливается за 1-3 минуты (так называемое время кровотечения).
- Этот первичный гемостаз почти целиком обусловлен сужением сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов – «белым тромбом»

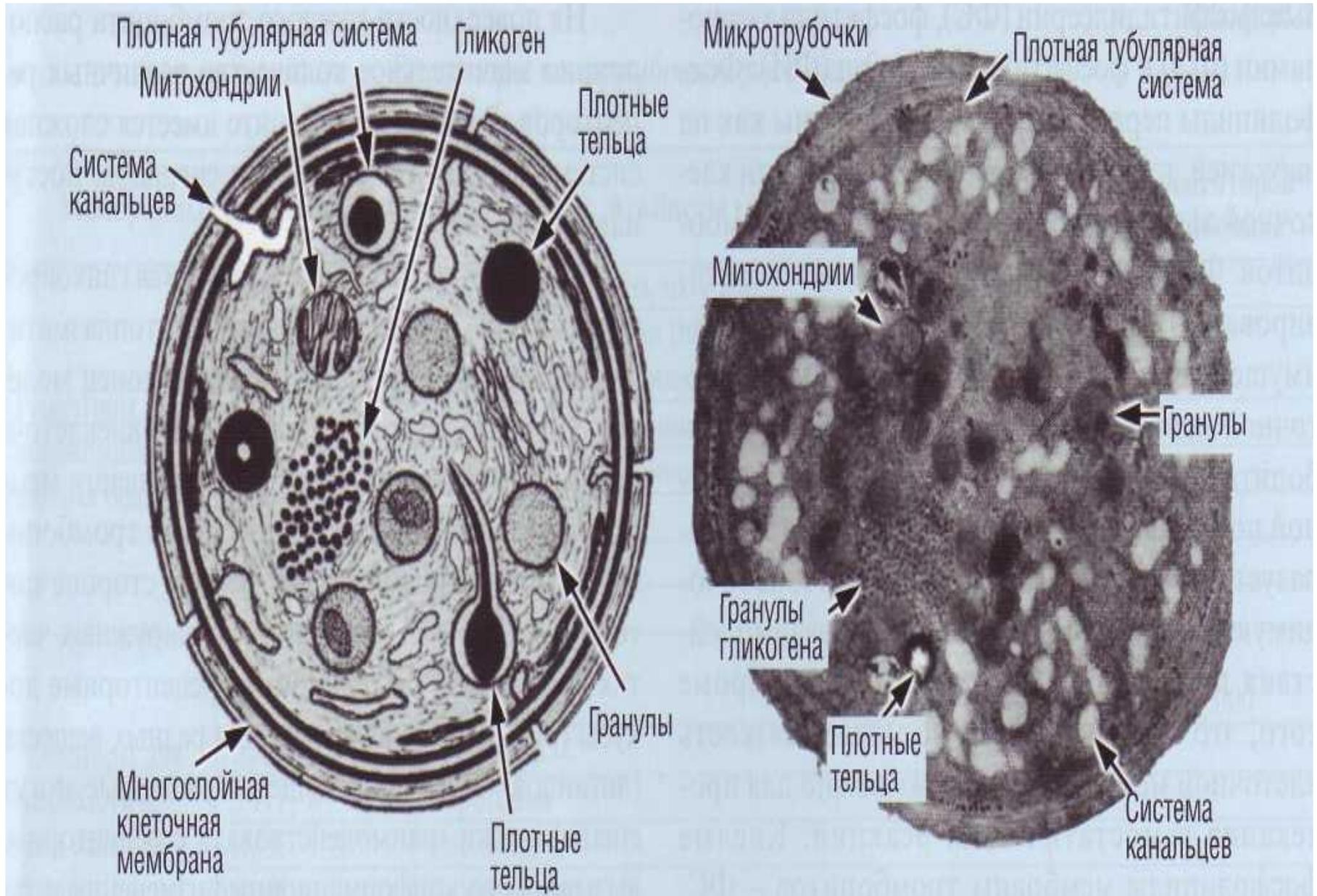
- Тромбоциты (кровяные пластинки, нормальное содержание в крови $170-400 \times 10^9$ /л) представляют собой плоские безъядерные клетки неправильной округлой формы диаметром 1-4 мкм.
- Кровяные пластинки образуются в красном костном мозге путём отщепления участков цитоплазмы от гигантских клеток – мегакариоцитов; из каждой такой клетки может возникнуть до 1000 тромбоцитов.
- Тромбоциты циркулируют в крови в течение 5-11 дней и затем разрушаются в селезёнке.

Тромбоциты играют главную роль в :

- поддержании нормальной жизнедеятельности и функции эндотелиальных клеток,
- прочности и полноценности стенок микрососудов
- в осуществлении первичного гемостаза при повреждении этих сосудов.

Тромбоциты





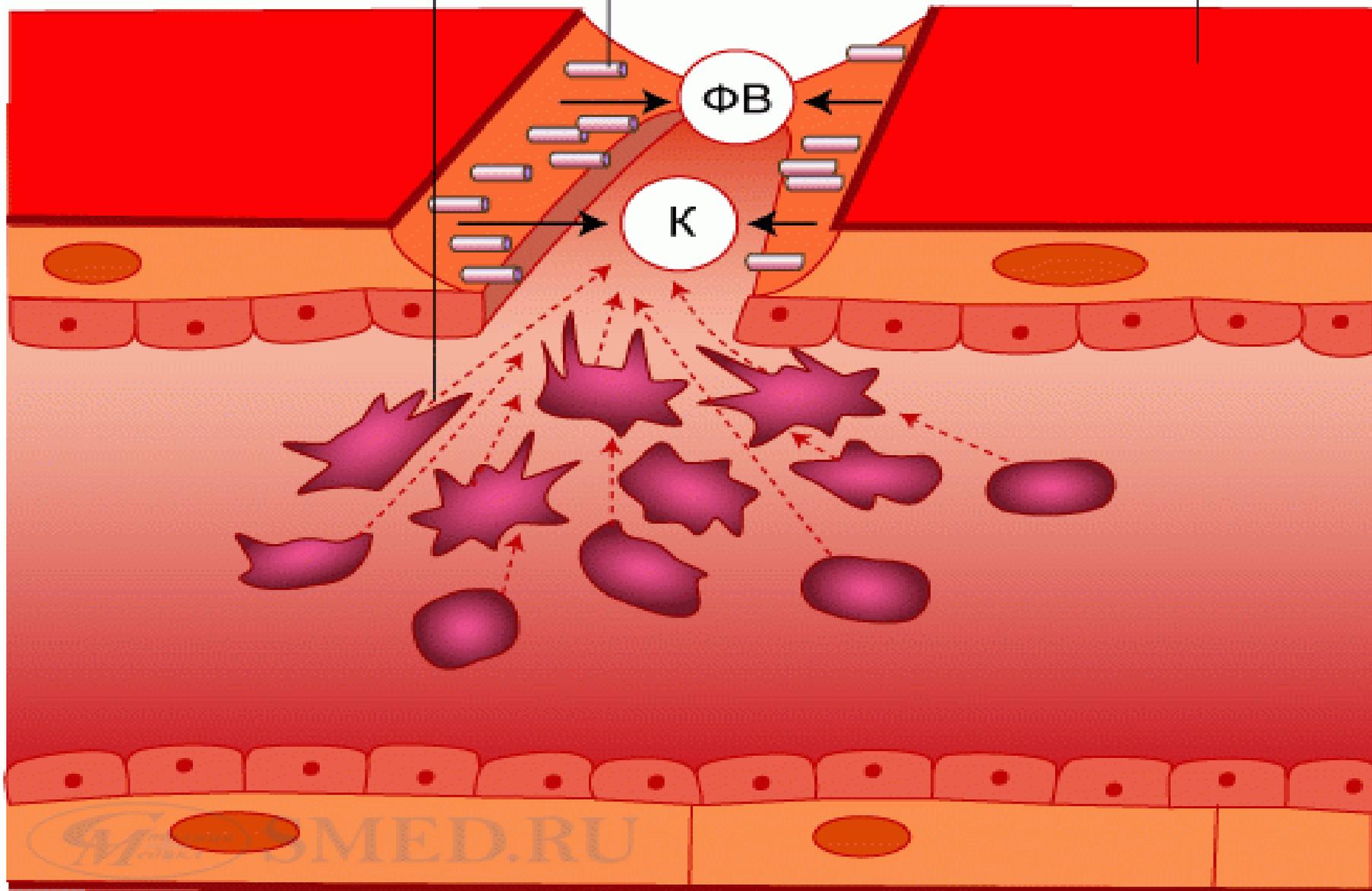
- В крови тромбоциты пребывают в неактивированном состоянии.
- Их активация наступает в результате контакта с активирующей поверхностью и действия некоторых факторов свёртывания. Активированные тромбоциты выделяют ряд веществ, необходимых для гемостаза.

- **Адгезия тромбоцитов и спазм сосудов**
- Нормальный эндотелий действует как мощная антикоагулянтная поверхность, но после стимуляции или травмы эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность.
- При повреждении эндотелия происходит прилипание (**адгезия**) тромбоцитов к субэндотелиально расположенным волокнам коллагена.
- Этот процесс опосредован олигмерным гликопротеином, содержащимся в субэндотелии и кровяных пластинках – фактором фон Виллебранда (ФВ).

Волокна коллагена

Стенка поврежденного сосуда

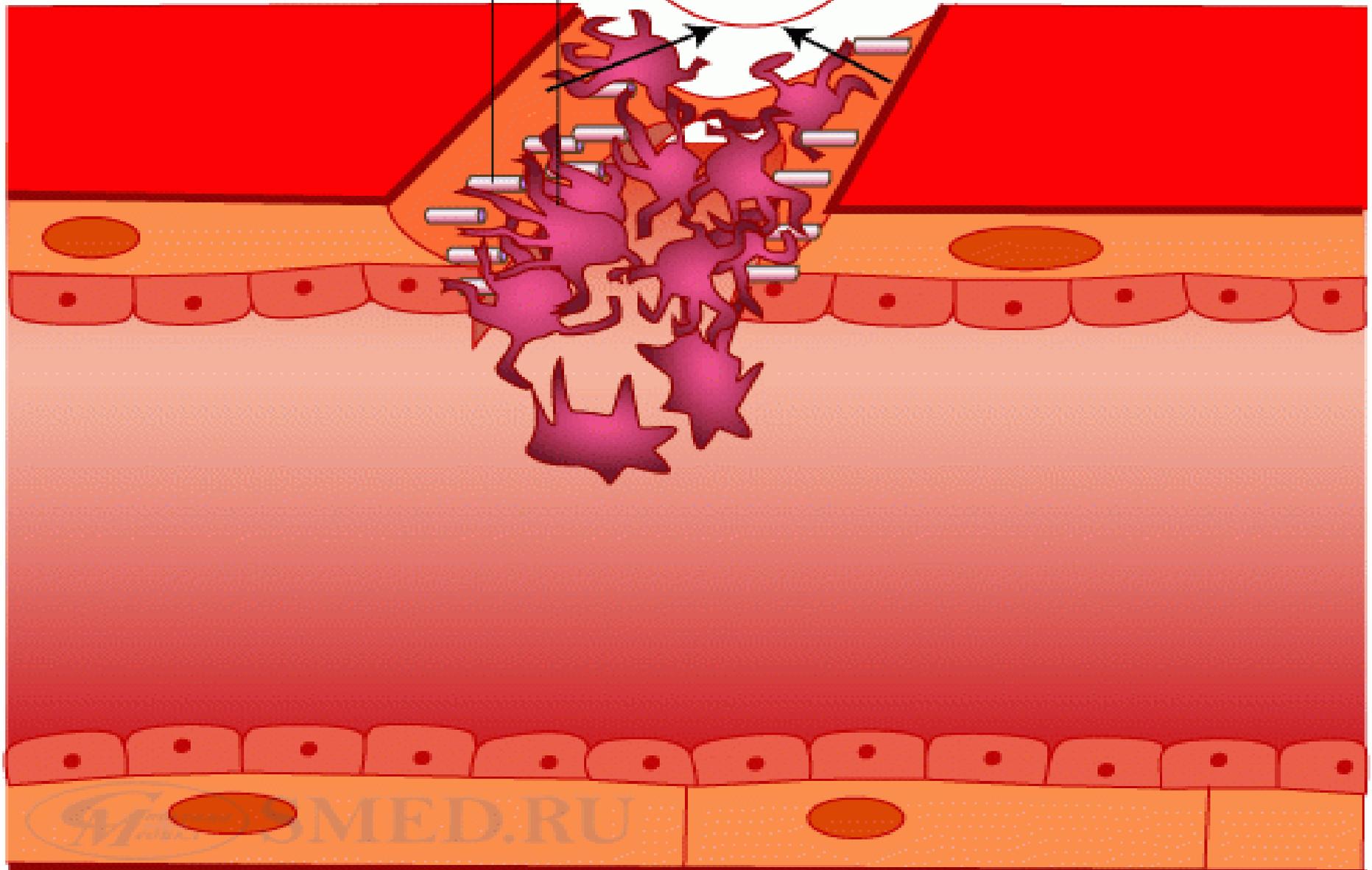
Активированные тромбоциты



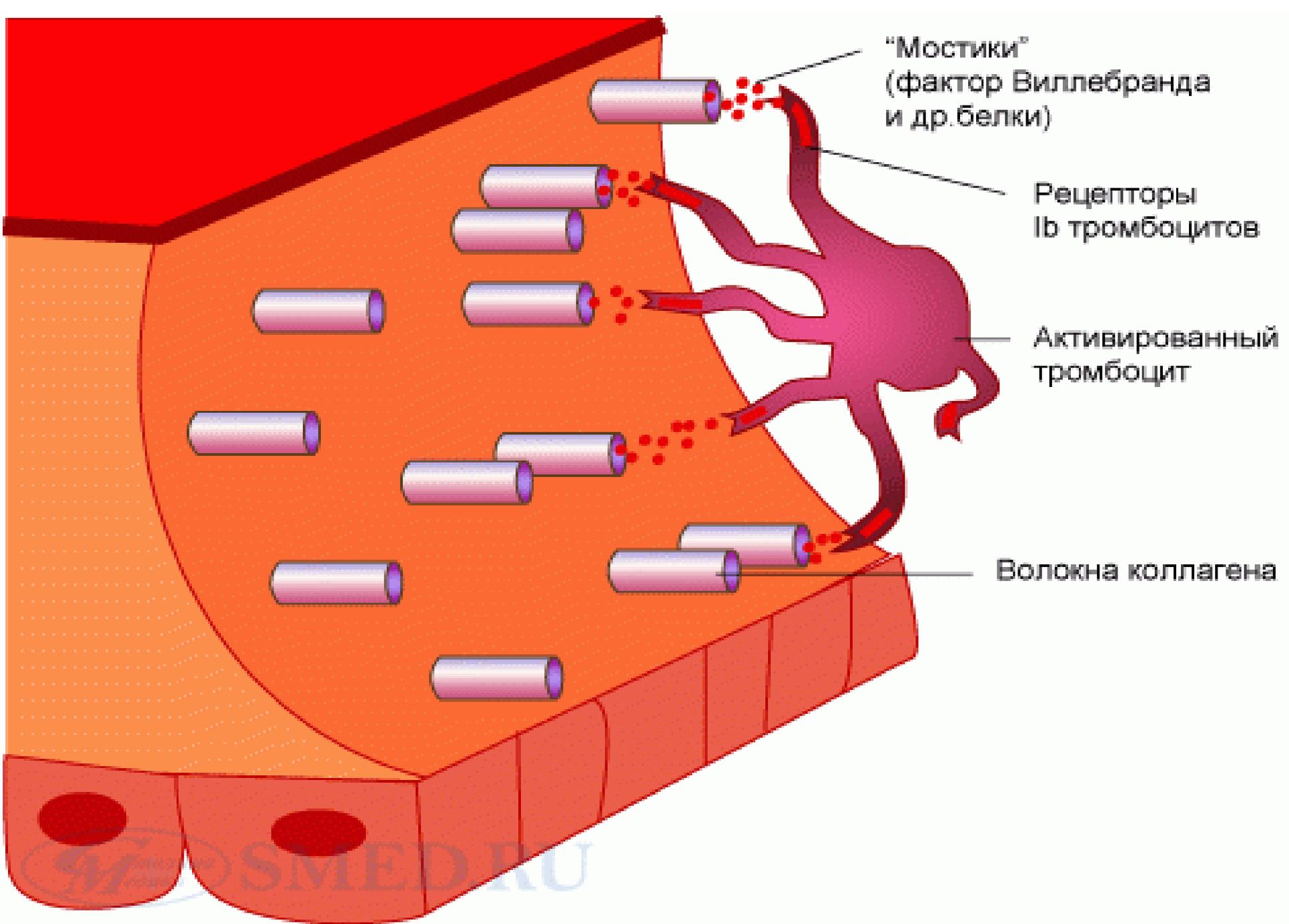
Активированные тромбоциты

Коллаген

Фактор
Виллебранда
и др.



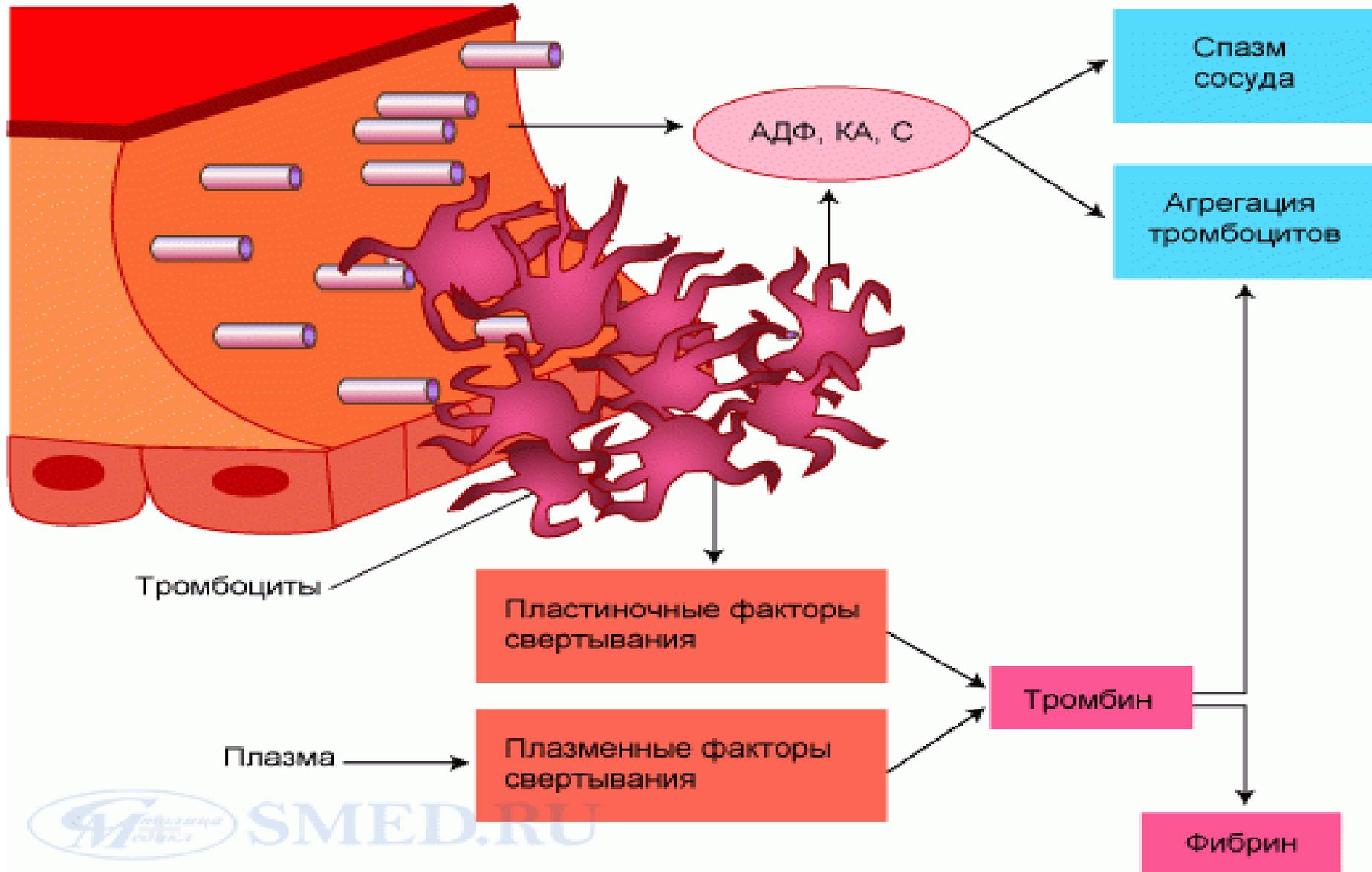
- Фактор Виллебранда содержится также в плазме, где с ним связан фактор свёртывания VIII.
- Фактор Виллебранда образует мостики между субэндотелиальными структурами и специфическими рецепторами (гликопротеином Ib) в мембране тромбоцитов.
- У больных с наследственным дефицитом гликопротеина Ib процесс адгезии тромбоцитов нарушается (болезнь Бернара-Сулье).
- При дефиците фактора Виллебранда (болезнь Виллебранда) адгезия также страдает.



- **В процессе адгезии происходит активация тромбоцитов.**
- Изменяется их форма – они становятся округлыми клетками с шиповидными отростками, с помощью которых **связываются с другими тромбоцитами – начинается их агрегация.**
- Коллаген субэндотелия и образующийся локально тромбин заставляют прилипшие тромбоциты **секретировать содержимое гранул :**
 - ✓ фактор Виллебранда усиливает адгезию тромбоцитов,
 - ✓ сосудосуживающие вещества (серотонин, катехоламины, тромбоцитарный фактор роста - ТФР) уменьшают просвет сосудов.
- **Кровоток замедляется.**

Последствия реакции освобождения биологически активных веществ из поврежденной ткани и тромбоцитов.

АДФ – аденозиндифосфат, КА – катехоламины, С – серотонин

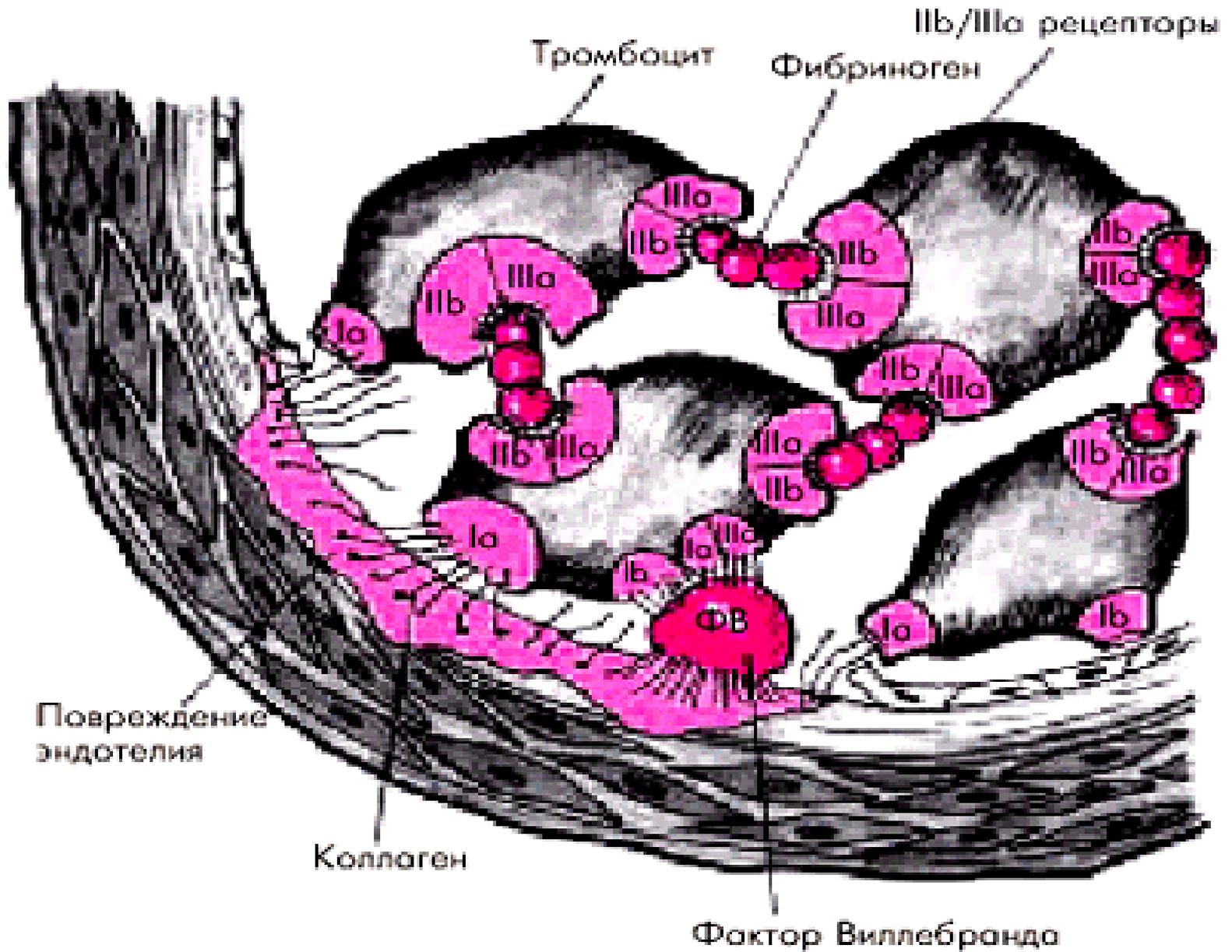


- Коллаген и тромбин также стимулируют фосфолипазы тромбоцитарной мембраны, освобождая арахидоновую кислоту из её фосфолипидного слоя.
- Арахидоновая кислота посредством тромбоцитарной циклооксигеназы превращается в простагландины H_2 и G_2 (PGH_2 и PGG_2), из которых образуются тромбоксаны A_2 (TxA_2) и B_2 (TxB_2)

- Простагландины, ТхА₂ вместе с выделяемыми из гранул тромбоцитов аденозиндифосфатом (АДФ) и фактором активации тромбоцитов (ФАТ) инициируют необратимую агрегацию циркулирующих тромбоцитов (из которых, в свою очередь, также выделяются биологически активные вещества) и закрытие участка поражения тромбоцитарной «пробкой»

- Тромбоксан A_2 , кроме того, усиливает суживание сосудов.
- При распаде тромбоцитов в среду из мембраны выходит фосфолиппротеин–тромбоцитарный фактор 3, участвующий в коагуляционном гемостазе, служащий матрицей, на поверхности которой происходит формирование теназного и протромбиназного комплексов

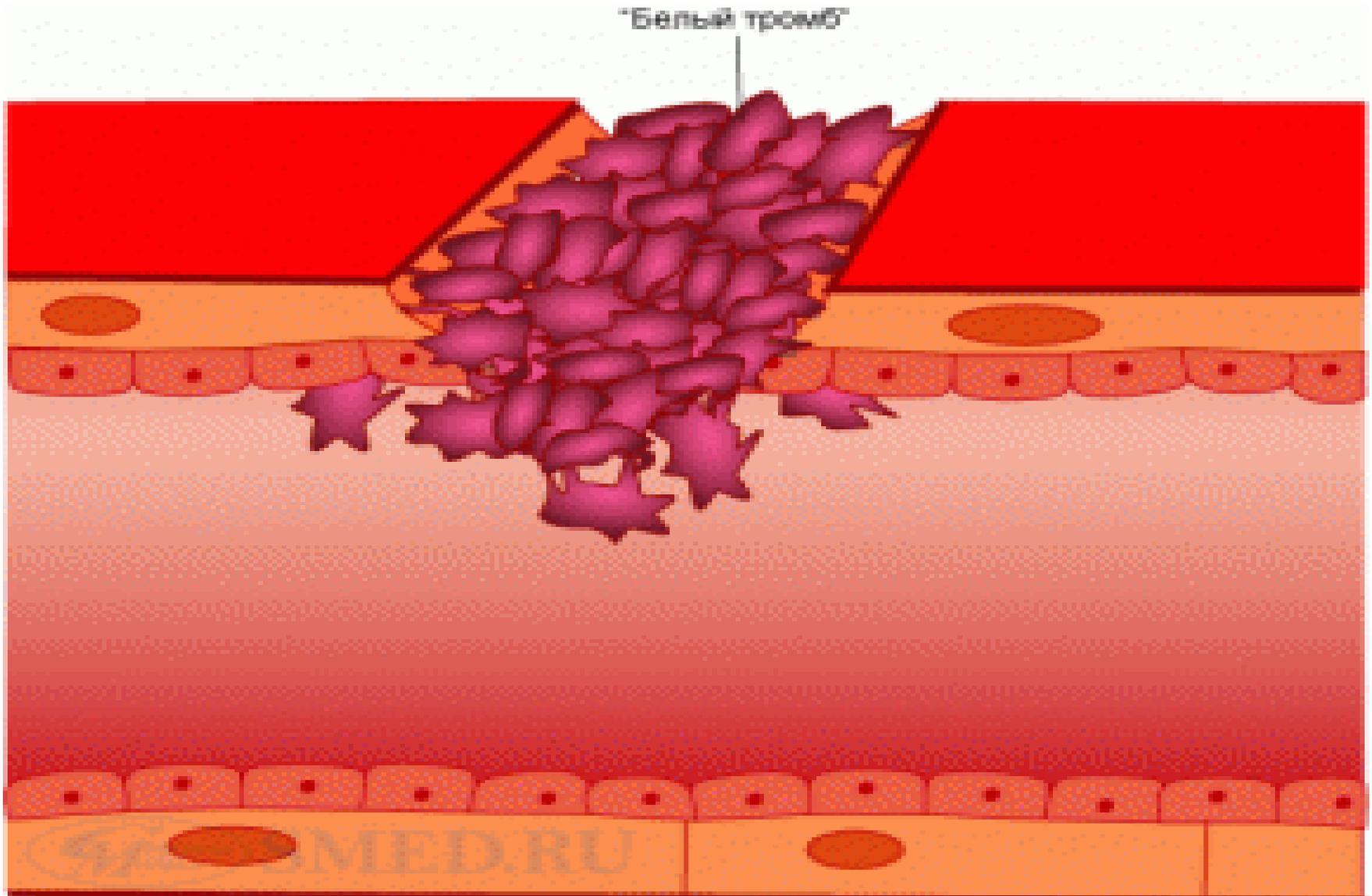
- Для необратимой агрегации тромбоцитов необходим также фибриноген.
- Он служит предшественником фибрина, образующего сеть, в которой запутываются тромбоциты в ходе образования сгустка (коагуляционный гемостаз), а также вступает в специфическую реакцию с рецепторами активированных кровяных пластинок (гликопротеинами IIb и IIIa).



- Эти же рецепторы (гликопротеины IIb и IIIa) обеспечивают взаимодействие тромбоцитов с субэндотелиально расположенным **фибронектином**, способствуя адгезии.
- У больных с **недостатком гликопротеинов IIb/IIIa** наблюдается **повышенная кровоточивость**, хотя количество тромбоцитов у них не снижено (тромбастения Гланцмана-Негели).

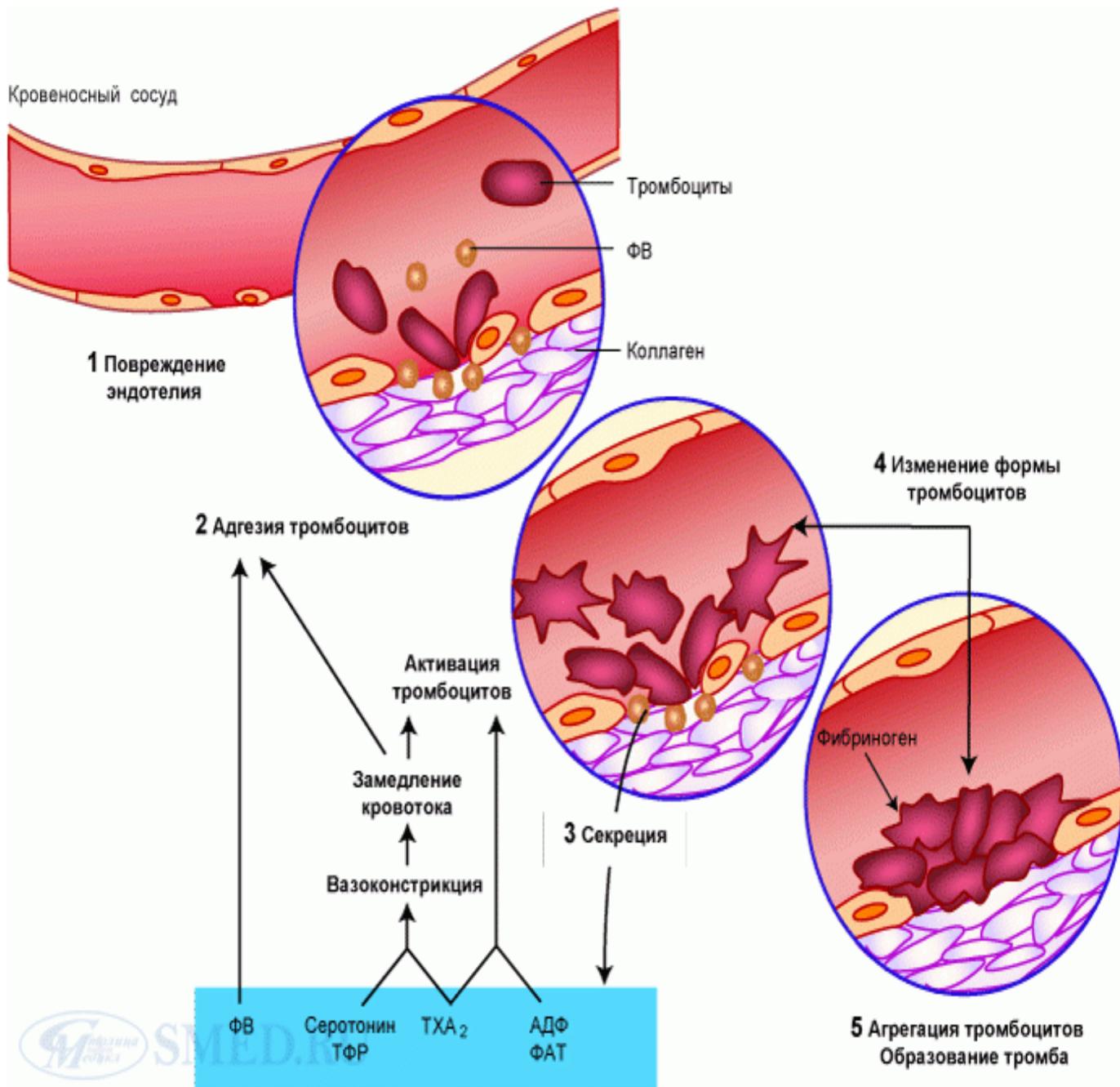
- Активированные тромбоциты выделяют вещества, которые в свою очередь вызывают активацию тромбоцитов (АДФ, тромбоцитарного фактора 3, тромбин).
- Эти взаимодействия приводят к лавинообразному усилению процесса, т.е. тромбоциты всё быстрее вовлекаются в реакцию.
- Такой первичной тромбоцитарной пробки достаточно для того, чтобы начался гемостаз, и незамедлительно остановилось развившееся кровотечение, но сама по себе она не в состоянии длительное время поддерживать целостность сосуда.

Агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарного тромба («белого тромба»)



Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

1 – повреждение эндотелия;
2 – адгезия тромбоцитов;
3 – активация тромбоцитов, выделение биологически активных веществ из их гранул и образование медиаторов – производных арахидоновой кислоты;
4 – изменение формы тромбоцитов;
5 – необратимая агрегация тромбоцитов с последующим формированием тромба.
ФВ – фактор Виллебранда,
ТФР – тромбоцитарный фактор роста,
ТХА₂ – тромбоксан А₂,
АДФ – аденозиндифосфат,
ФАТ – фактор активации тромбоцитов.



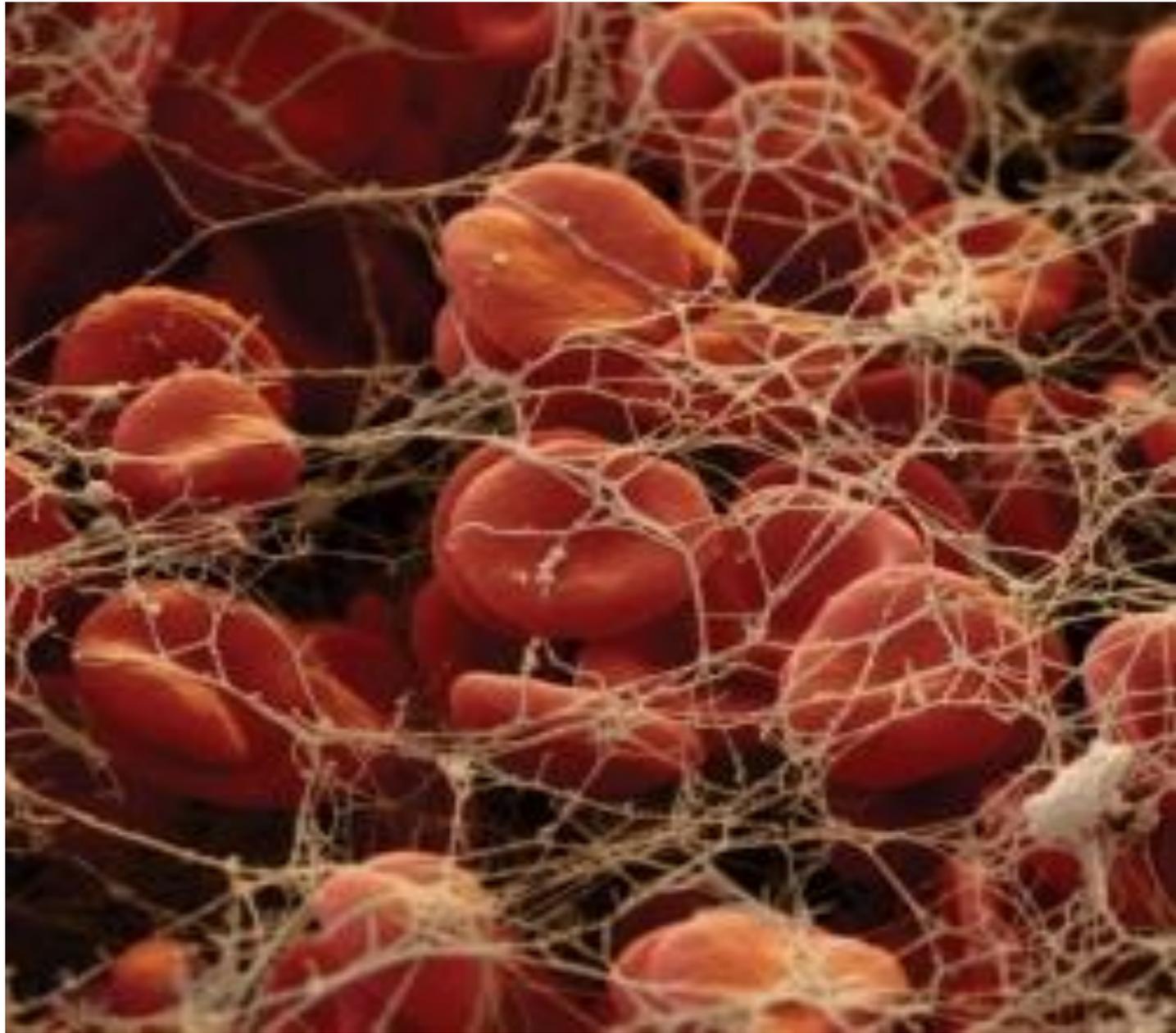
- На периферии тромбоцитарной пробки
происходит дезагрегация тромбоцитов из-за
выделения антиагрегантов, в частности
простаглицина (PGI₂), окиси азота (NO),
аденозиндифосфатазы (АДФазы) и других
ферментов, синтезируемых интактными
соседними эндотелиальными клетками.

- При уменьшении количества тромбоцитов (**тромбоцитопении**) или нарушении их структуры (**тромбоцитопатии**) возможно развитие геморрагического синдрома с петехиально-пятнистым типом кровоточивости.
- **Тромбоцитоз** (увеличение содержания тромбоцитов) предрасполагает к гиперкоагуляции и тромбозам.

Коагуляционный гемостаз

- После того как образуется тромбоцитарный сгусток, степень сужения поверхностных сосудов уменьшается, что могло бы привести к вымыванию сгустка и возобновлению кровотечения.
- Однако к этому времени уже набирают достаточную силу процессы коагуляции фибрина в ходе вторичного гемостаза, обеспечивающего плотную закупорку повреждённых сосудов тромбом («красным тромбом»), содержащим не только тромбоциты, но и другие клетки крови, в частности эритроциты

- Постоянная гемостатическая пробка формируется при образовании тромбина посредством активации свёртывания крови.
- Тромбин играет важную роль в возникновении, росте и локализации гемостатической пробки. Он вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов и отложение фибрина на тромбоцитарных агрегатах, образующихся в месте сосудистой травмы.
- Фибрино-тромбоцитарная сеточка является структурным барьером, предотвращающим дальнейшее вытекание крови из сосуда, и инициирует процесс репарации ткани.



- **Свёртывающая система крови** – это фактически несколько взаимосвязанных реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов.
- На каждой стадии данного биологического процесса профермент (неактивная форма фермента, предшественник, зимоген) превращается в соответствующую сериновую протеазу.
- Сериновые протеазы гидролизуют пептидные связи в активном центре, основу которого составляет аминокислота серин.
- **Тринадцать таких белков** (факторы свёртывания крови) **составляют систему свёртывания**; их принято обозначать римскими цифрами (например, ФVII – фактор VII), активированную форму обозначают прибавлением индекса «а» (ФVIIa – активированный фактор VIII).

- Для карбоксилирования терминальных остатков глутаминовой кислоты факторов свёртывания II, VII, IX, X, а также двух ингибиторов свёртывания (протеинов C и S) **необходим витамин К.**
- В отсутствии витамина К (или на фоне приёма непрямых антикоагулянтов, например, варфарина) печень содержит лишь биологически неактивные белковые предшественники перечисленных факторов свёртывания.

- Для осуществления многих реакций коагуляционного гемостаза необходимы ионы кальция (Ca^{++}), фактор свёртывания IV,).
- Для предотвращения преждевременного свёртывания крови *in vitro* при подготовке к выполнению ряда коагуляционных тестов к ней добавляют вещества, связывающие кальций (оксалаты натрия, калия или аммония, цитрат натрия, хелатообразующее соединение этилендиаминтетраацетат (ЭДТА)).

Модель коагуляционного каскада (водопада)

- Механизмы инициации свёртывания крови подразделяют на внешние и внутренние. Такое деление искусственно, поскольку оно не имеет места *in vivo*, но данный подход облегчает интерпретацию лабораторных тестов *in vitro*.
- Большинство факторов свёртывания циркулируют в крови в неактивной форме.
- Появление стимулятора коагуляции (триггера) приводит к запуску каскада реакций, завершающихся образованием фибрина
- Триггер может быть эндогенным (внутри сосуда) или экзогенным (поступающим из тканей).

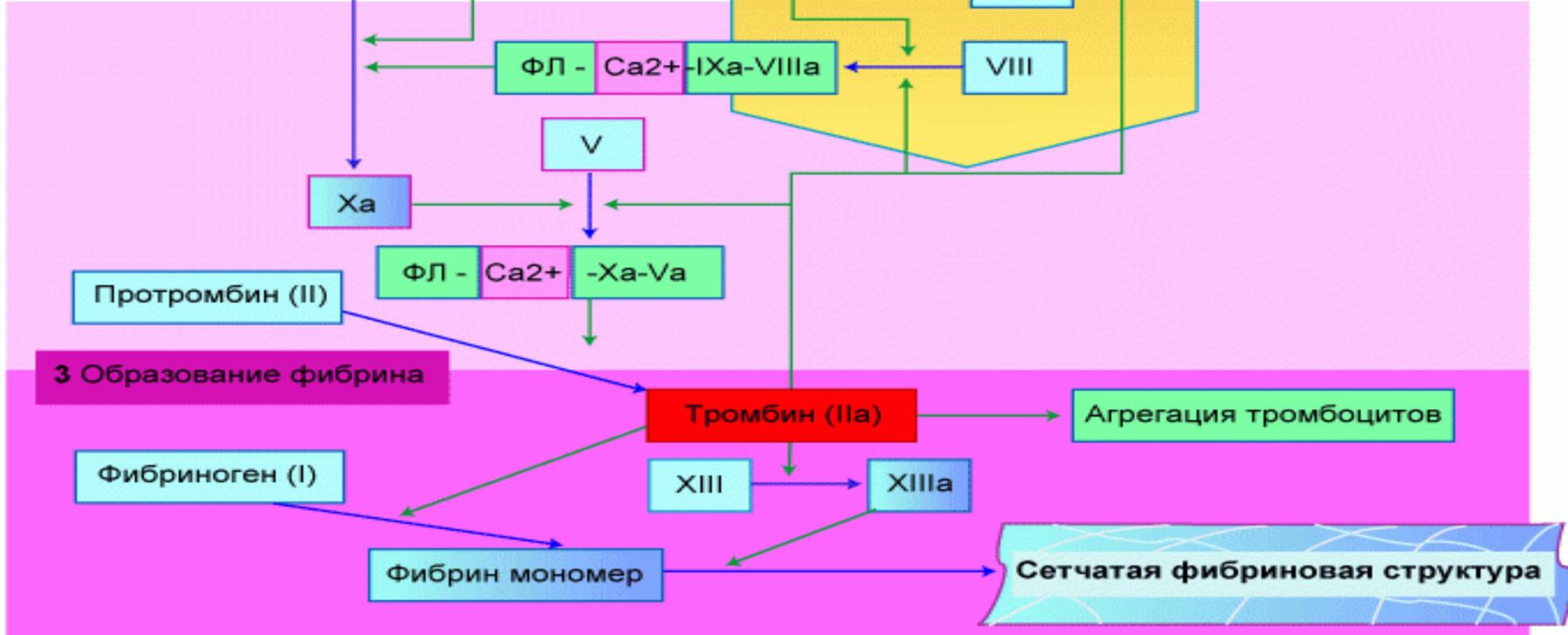
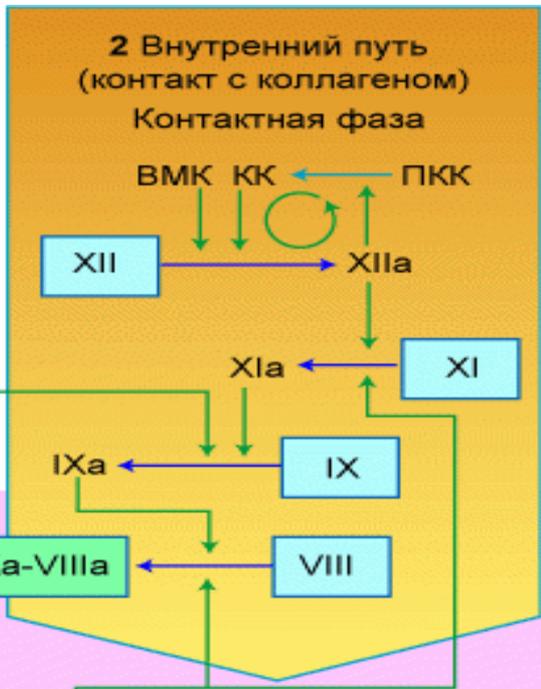
- **Внутренний путь активации свёртывания крови**
определяется как коагуляция, инициируемая компонентами, полностью находящимися в пределах сосудистой системы.
- Когда процесс свёртывания начинается под действием фосфолипипротейнов, выделяемых из клеток повреждённых сосудов или соединительной ткани, говорят о **внешней системе свёртывания крови.**
- В результате запуска реакций системы гемостаза **независимо от источника активации образуется фактор Ха, обеспечивающий превращение протромбина в тромбин**, а последний катализирует образование фибрина из фибриногена
- Таким образом, и внешний и внутренний пути замыкаются на единый – общий путь свёртывания крови.

Внешний путь активации свёртывания крови

- Основным путём активации свёртывания крови *in vivo* считается внешний путь.
- Компоненты этого пути следующие: тканевой фактор (ТФ, фактор III, тканевая тромбокиназа, тканевой тромбопластин), его ингибитор (ингибитор пути тканевого фактора, ИПТФ) и плазменный фактор VII.
- Тканевой фактор представляет собой внутренний мембранный гликопротеин, имеющийся во многих клетках; он не поступает в кровь до тех пор, пока не образуются протеазы или не произойдёт повреждение клеток *in vivo*.
- Тканевой фактор функционирует в качестве кофактора/рецептора, который в присутствии ионов кальция активирует фактор VII.
- Активация фактора VII может также происходить за счёт незначительного протеолитического действия других сериновых протеаз (тромбина, ФIIa, FIXa, и FXa), а также за счёт самоактивации, однако самоактивация *in vivo* идёт незначительно.
- Комплекс ТФ/ФVIIa/Ca²⁺ действует на два субстрата: фактор X (запуск общего пути) и FIX (фактор внутреннего пути).

Внутренний путь активации свёртывания крови

- Компонентами внутреннего пути являются факторы XII, XI, IX, XIII, кофакторы – высокомолекулярный кининоген (ВМК) и прекалликреин (ПК), а также их ингибиторы.
- **Внутренний путь запускается при повреждении эндотелия**, когда обнажается отрицательно заряженная поверхность (например, коллаген) в пределах сосудистой стенки.
- Контактирова с такой поверхностью, активируется ФХII (образуется ФХIIa). Фактор ХIIa активирует ФХI и превращает прекалликреин (ПК) в калликреин, который активирует фактор ХII (петля положительной обратной связи).
- Фактор ХI и ПК связываются с активирующей поверхностью посредством высокомолекулярного кининогена (ВМК). Без ВМК активации обоих проферментов не происходит.



ФЛ - фосфолипиды (в основном фактор III)

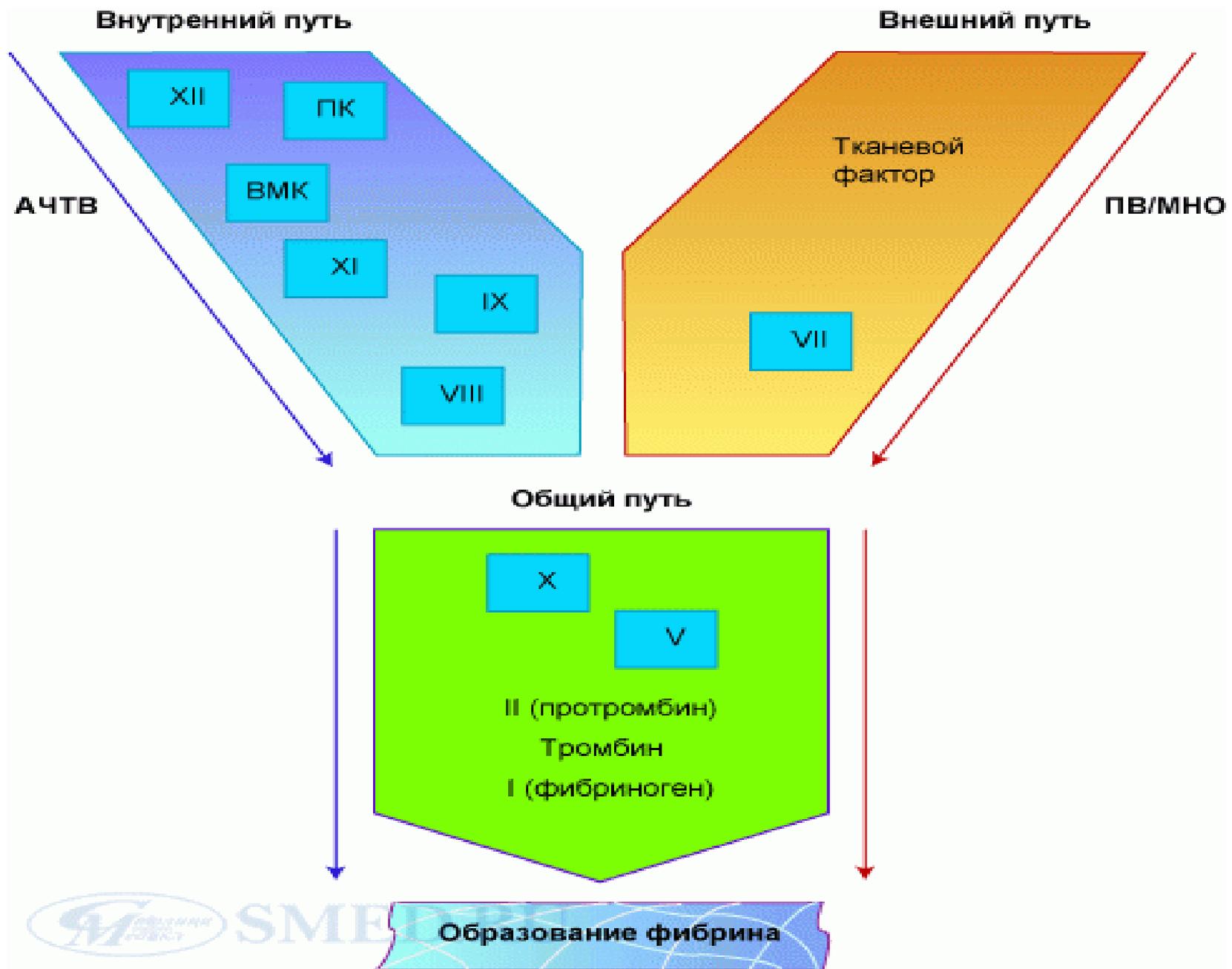


- Фактор XIa активирует фактор IX.
- Фактор IX может также активироваться под действием комплекса FVIIa/FIII (перекрёст с каскадом внешнего пути), причём считается, что *in vivo* это доминирующий механизм.
- Активированный FIXa требует наличия кальция и кофактора (FVIII), для прикрепления к тромбоцитарному фосфолипиду (тромбоцитарному фактору 3) и превращения фактора X в фактор Xa (переход с внутреннего на общий путь).
- Фактор VIII действует в качестве мощного ускорителя завершающей ферментативной реакции.

- Фактор VIII активируется под действием тромбина (основной активатор), а также факторов IXa и Xa. ФVIII циркулирует в крови, будучи связанным с фактором фон Виллебранда (ФВ) – большим гликопротеином, продуцируемым эндотелиальными клетками и мегакариоцитами
- ФВ служит внутрисосудистым белком-носителем для ФVIII. Связывание ФВ с ФVIII стабилизирует молекулу ФVIII, увеличивает её период полусуществования внутри сосуда и способствует её транспорту к месту повреждения.
- Однако чтобы активированный фактор VIII мог проявить свою кофакторную активность, он должен отсоединиться от ФВ. Воздействие тромбина на комплекс ФVIII/ФВ приводит к отделению ФVIII от несущего протеина.

Общий путь свёртывания крови (образование тромбина и фибрина)

- Внешний и внутренний пути свёртывания крови замыкаются на активации ФХ, с образования ФХа начинается общий путь
- Фактор Ха активирует ФV.
- Комплекс факторов Ха, Va, IV (Ca^{2+}) на фосфолипидной матрице (главным образом это тромбоцитарный фактор 3) является протромбиназой, которая активирует протромбин (превращение ФII в ФIIa).
- Тромбин (ФIIa) представляет собой пептидазу.
- Под действием тромбина наступает частичный протеолиз молекулы фибриногена.



- **Тромбин** стимулирует агрегацию тромбоцитов,
- активирует факторы V, VII, XI и XIII (**положительная обратная связь**),
- разрушает факторы V, VIII и XI (**отрицательная обратная связь**),
- активирует фибринолитическую систему,
- стимулирует эндотелиальные клетки и лейкоциты.
- вызывает миграцию лейкоцитов и регулирует тонус сосудов,
- стимулируя рост клеток, способствует репарации тканей.

- Тромбин вызывает гидролиз **фибриногена** до фибрина с образованием двух пептидов (**фибринопептид А и фибринопептид В**) и мономеров фибрина.
- Эти момеры образуют полимер, соединяясь бок в бок (фибрин I) и удерживаясь рядом водородными связями (**растворимые фибрин-мономерные комплексы – РФМК**).
- Кроме того, тромбин активирует Ф XIII, который в присутствии ионов кальция связывает боковые цепи полимеров изопептидными ковалентными связями
- Между мономерами возникают многочисленные перекрёстные связи, создающие сеть взаимодействующих фибриновых волокон (фибрин II), весьма прочных и способных удерживать тромбоцитарную массу на месте травмы.

- Однако на этой стадии трёхмерная сеть волокон фибрина, которая удерживает в больших количествах клетки крови и кровяные пластинки, всё ещё относительно рыхлая.
- Свою окончательную форму она принимает после **ретракции: через несколько часов волокна фибрина сжимаются и из него как бы выдавливается жидкость** – сыворотка, т.е. лишённая фибриногена плазма.
- На месте сгустка остаётся плотный красный тромб, состоящий из сети волокон фибрина с захваченными ею клетками крови.

- В этом процессе участвуют тромбоциты.
- В них содержится тромбостенин – белок, сходный с актомиозином, способный сокращаться за счёт энергии АТФ.
- Благодаря ретракции сгусток становится более плотным и стягивает края раны, что облегчает её закрытие клетками соединительной ткани.

Регуляция системы свертывания крови

- Активация свёртывания крови *in vivo* модулируется рядом регуляторных механизмов, которые ограничивают реакции местом повреждения и предотвращают возникновение массивного внутрисосудистого тромбоза.
- **К регулирующим факторам относят:**
 - кровоток и гемодилюцию,
 - клиренс, осуществляемый печенью и ретикулоэндотелиальной системой (РЭС),
 - протеолитическое действие тромбина (механизм отрицательной обратной связи),
 - ингибиторы сериновых протеаз.

- При быстром кровотоке происходит разбавление активных сериновых протеаз и транспорт их в печень для утилизации.
- Кроме того, диспергируются и отсоединяются периферические тромбоциты от тромбоцитарных агрегатов, что ограничивает размер растущей гемостатической пробки.
- Растворимые активные сериновые протеазы инактивируются и удаляются из кровообращения гепатоцитами и ретикулоэндотелиальными клетками печени (купферовскими клетками) и других органов.
- Тромбин в качестве фактора, ограничивающего свёртывание, разрушает факторы XI, V, VIII, а также инициирует активацию фибринолитической системы посредством белка C, что приводит к растворению фибрина, в том числе за счёт стимуляции лейкоцитов

Ингибиторы сериновых протеаз

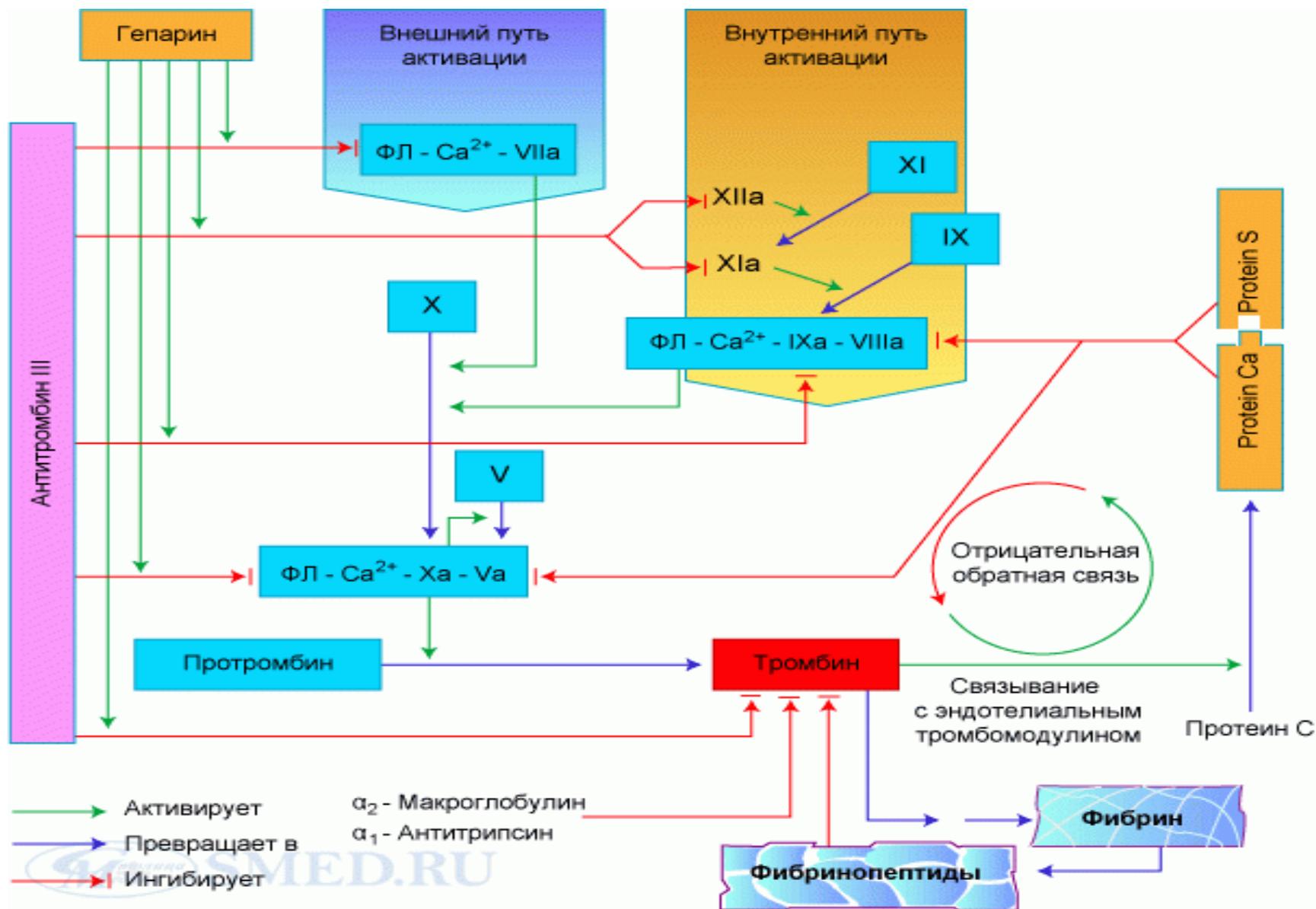
- Процесс свёртывания крови строго контролируется присутствующими в плазме белками (ингибиторами), которые ограничивают выраженность протеолитических реакций и обеспечивают защиту от тромбообразования
- **Главными ингибиторами факторов свёртывания крови являются**
- антитромбин III (АТ III,)
- гепариновый кофактор I,
- гепариновый кофактор II (ГК II),
- протеин «си» (РС) и протеин «эс» (PS),
- ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ),
- протеаза нексин-1 (ПН-1),
- С1-ингибитор,
- α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ) и α_2 -макроглобулин (α_2 -М).

- Антитромбин III нейтрализует тромбин и другие сериновые протеазы посредством ковалентного связывания.
- Скорость нейтрализации сериновых протеаз антитромбином III в отсутствие гепарина (антикоагулянта) невелика и существенно увеличивается в его присутствии (в 1000 – 100000 раз).

- Гепарин образует с АТ III комплекс, называемый антитромбином II (АТ II), повышая тем самым эффективность АТ III и подавляя образование и действие тромбина.
- Кроме того, гепарин служит активатором фибринолиза и поэтому способствует растворению сгустков крови.
- Значение АТ III, как основного модулятора гемостаза подтверждается наличием тенденции к тромбообразованию у лиц с врождённым или приобретённым дефицитом АТ III.

- Протеин C₃ (PC) – витамин K-зависимый белок, синтезируемый гепатоцитами. Циркулирует в крови в неактивной форме. Активируется небольшим количеством тромбина. Активированный PC в присутствии своего кофактора – протеина S (PS) расщепляет и инактивирует ФVa и ФVIIIa. PC и PS являются важными модуляторами активации свёртывания крови и их врождённый дефицит связан со склонностью к тяжёлым тромботическим нарушениям.
- Активированный PC посредством механизма обратной связи подавляет продукцию эндотелиальными клетками ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), оставляя без контроля тканевой активатор плазминогена. Это косвенно стимулирует фибринолитическую систему и усиливает антикоагулянтную активность активированного PC.
- α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ) нейтрализует ФXIa и активированный PC.
- C1-ингибитор (C1-И) также является серпином и главным ингибитором сериновых ферментов контактной системы. Он нейтрализует 95% ФXIIa и более 50% всего калликреина, образующегося в крови. При дефиците C1-И возникает ангионевротический отёк. ФXIa инактивируется в основном α_1 -антитрипсином и АТ III.

Действие ингибиторов коагуляции. ФЛ – фосфолипиды.



Фибринолиз

- Конечная стадия в репаративном процессе после повреждения кровеносного сосуда происходит за счёт активации фибринолитической системы (фибринолиза), что приводит к растворению фибриновой пробки и началу восстановления сосудистой стенки.
- Растворение кровяного сгустка – такой же сложный процесс, как и его образование.
- В настоящее время считается, что даже в отсутствие повреждения сосудов постоянно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин.
- Это превращение уравнивается непрерывно протекающим фибринолизом.
- Лишь в том случае, когда свёртывающая система дополнительно стимулируется в результате повреждения ткани, выработка фибрина в области повреждения начинает преобладать и наступает местное свёртывание.

Существуют два главных компонента

фибринолиза: фибринолитическая

активность плазмы

и клеточный фибринолиз.

Фибринолитическая система плазмы

- Фибринолитическая система плазмы состоит из плазминогена (профермент), плазмина (фермент), активаторов плазминогена и соответствующих ингибиторов.
- Активация фибринолитической системы приводит к образованию плазмина – мощного протеолитического фермента, обладающего разнообразным действием *in vivo*.
- Предшественник плазмина (фибринолизина) – плазминоген (профибринолизин) представляет собой гликопротеин, продуцируемый печенью, эозинофилами и почками.

- Активация плазмина обеспечивается механизмами, аналогичными внешней и внутренней свёртывающим системам.
- Плазмин представляет собой сериновую протеазу.
- Тромболитическое действие плазмина обусловлено его сродством к фибрину.
- Плазмин отщепляет от фибрина путём гидролиза растворимые пептиды, которые тормозят действие тромбина и, таким образом, препятствуют дополнительному образованию фибрина.
- Плазмин расщепляет также другие факторы свёртывания: фибриноген, факторы V, VII, VIII, IX, X, XI и XII, фактор Виллебранда и тромбоцитарые гликопротеины.
- Благодаря этому он не только обладает тромболитическим эффектом, но и снижает свёртываемость крови. Он также активирует компоненты каскада комплемента (C1, C3a, C3d, C5).

- **Активаторы плазминогена образуются или сосудистой стенкой (внутренняя активация), или тканями (внешняя активация).**
- Внутренний путь активации включает активацию белков контактной фазы: ФХII, XI, ПК, ВМК и калликреина.
- Внешняя активация (основная) плазминогена через ткани происходит в результате действия тканевого активатора плазминогена (ТАП), выделяемого эндотелиальными клетками.
- ТАП также продуцируется другими клетками: моноцитами, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками.

- Расщепление плазмином пептидных связей в фибрине и фибриногене приводит к образованию различных дериватов с меньшей молекулярной массой, а именно продуктов деградации фибрина (фибриногена) – ПДФ.
- ПДФ с большей молекулярной массой задерживают полимеризацию фибрина, действуя как конкурентный ингибитор тромбина.
- Два других, меньших по размеру фрагмента, D и E, ингибируют агрегацию тромбоцитов.

- Плазмин в кровотоке (в жидкой фазе) быстро инактивируется естественно образующимися ингибиторами, но плазмин в фибриновом сгустке (гелевая фаза) защищён от действия ингибиторов и лизирует фибрин локально.
- Таким образом, в физиологических условиях фибринолиз ограничен зоной фибринообразования (гелевая фаза), то есть гемостатической пробкой.
- Однако при патологических состояниях фибринолиз может стать генерализованным, охватывая обе фазы плазминообразования (жидкую и гелевую), что приводит к литическому состоянию (фибринолитическое состояние, активный фибринолиз).
- Оно характеризуется образованием избыточного количества ПДФ в крови, а также проявляющимся клинически кровотечением.

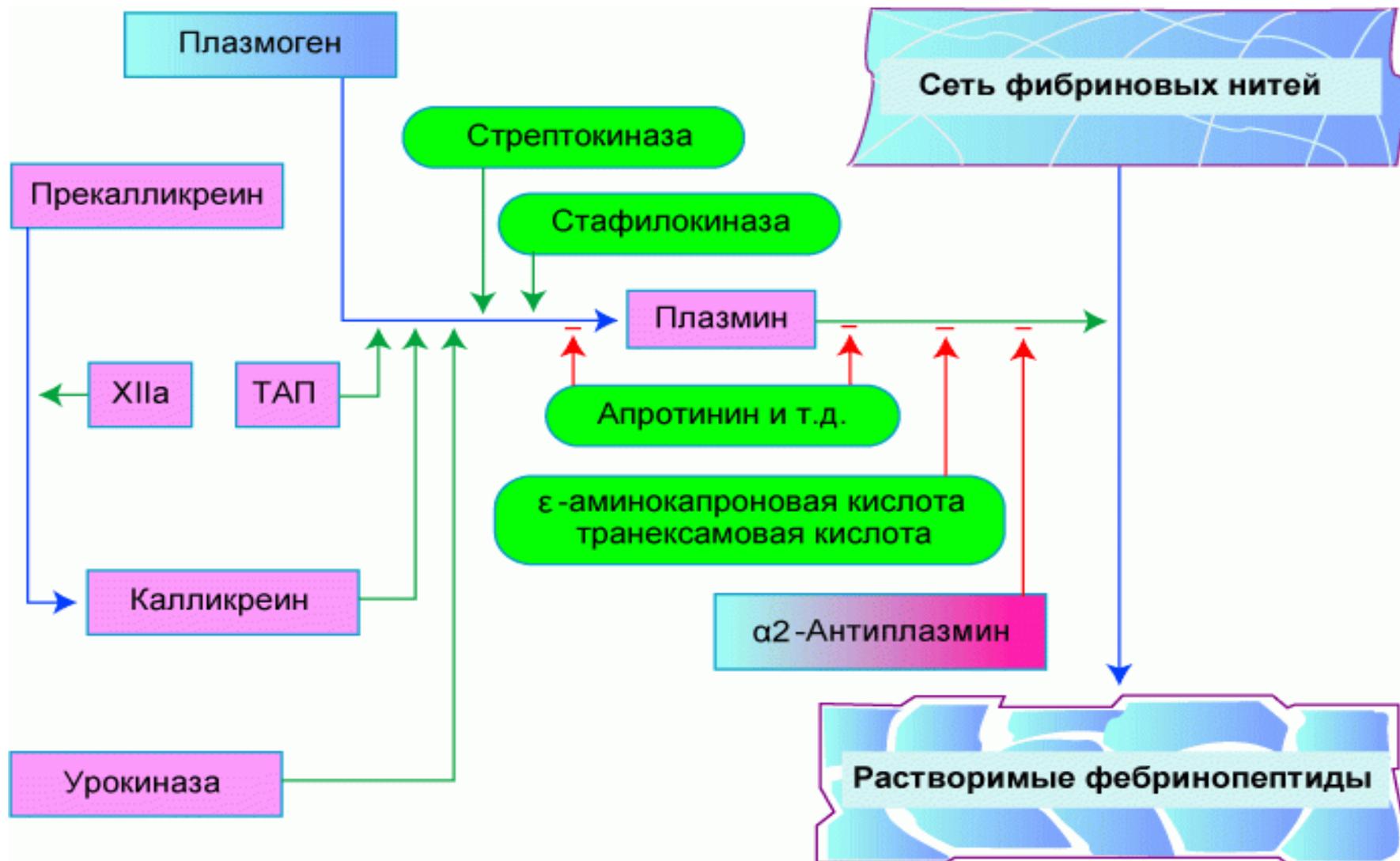
Регуляция системы фибринолиза

- Ингибиторы плазмина:
- α_2 -антиплазмин,
- α_2 -макроглобулин,
- α_1 -антитрипсин,
- антитромбин III и ингибитор эстеразы C1.
- Несмотря на присутствие различных ингибиторов, участвующих в нейтрализации плазмина *in vivo*, наследственный дефицит α_2 -антиплазмина проявляется сильными кровотечениями – очевидное свидетельство недостаточности контроля активности плазмина другими ингибиторами.

- Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2, 3 (ИАП-1, ИАП-2, ИАП-3).
- Основная функция ИАП-1 – ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счёт ингибирования ТАП.
- Эта функция выполняется легко, благодаря большему (в молях) содержанию его в сосудистой стенке по сравнению с ТАП.
- На месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ИАП-1, предотвращая преждевременный лизис фибрина.
- ИАП-2 – основной ингибитор двухцепочечной урокиназы.
- С1-ингибитор инактивирует связанный с контактной фазой фибринолиз, в частности трансформацию одноцепочечной урокиназы в двухцепочечную.

Клеточная фибринолитическая система

- Клеточный фибринолиз связан с лейкоцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками и тромбоцитами.
- Он поддерживает специфическую активность как местного, так и системного фибринолиза.
- Лейкоциты привлекаются в зону отложения фибрина хемотаксическими веществами, которые освобождают тромбоциты, образованием калликреина и продуктами деградации фибрина (ПДФ).
- Наряду с влиянием эстераз и других протеаз на разрушенный фибрин, лейкоциты и макрофаги фагоцитируют фибрин и клеточные остатки, скопившиеся в месте повреждения.



→ Активация

→ Превращение в

→ | Подавление

○ Лекарственные препараты

- *Все те виды патологии, для которых характерна склонность к кровотечениям системного характера называются **геморрагические диатезы***
- Эти виды патологии подразделяют на **наследственные (врожденные) и приобретенные формы**. Среди приобретенных форм преобладают вторичные и симптоматические нарушения гемостаза.
- **В зависимости от того, нарушения в каком звене системы гемостаза** стали причиной кровотечения, все заболевания этой группы подразделяют на следующие:
 - **1) Вазопатии, обусловленные поражением микрососудов инфекционной или иммунно-воспалительной природы**
 - **2) Геморрагические диатезы и синдромы, обусловленные нарушениями тромбоцитарного гемостаза.**
 - **3) Нарушения свертываемости крови (коагулопатии).**

- **1) Вазопатии, обусловленные поражением микрососудов инфекционной или иммунновоспалительной природы** (геморрагические лихорадки, иммунные васкулиты), а также при гиповитаминозах (цинга и др.).
- В особую подгруппу выделяют вазопатии, связанные с генетически обусловленным истончением субэндотелия и недоразвитием его коллагенового каркаса, в результате чего возникают легко кровоточащие аневризмы мелких сосудов (телеангиэктазы) и сосудистые шунты.

- **2) Геморрагические диатезы и синдромы, обусловленные нарушениями тромбоцитарного гемостаза.**

- К ним относятся формы с низким содержанием в крови тромбоцитов (тромбоцитопении) и с нарушениями структуры и функции тромбоцитов (тромбоцитопатии).

Тромбоцитопатии могут быть связаны:

- с отсутствием или неправильной функцией рецепторов мембран тромбоцитов,
- с малым содержанием в этих клетках плотных и альфа-гранул или с нарушением их высвобождения,
- с блокадой образования тромбоксана A_2 ,
- с нарушениями транспорта в тромбоциты кальция и с другими причинами.

- Симптоматические (вторичные) тромбоцитопатии и тромбоцитопении
наблюдаются при гипопластической и В₁₂-дефицитной анемиях, при острых лейкозах, уремии, лучевой болезни, при некоторых эндокринных заболеваниях, отравлениях и гепатолиенальном синдроме, особенно протекающем с портальной гипертензией.

- **3) Нарушения свертываемости крови (коагулопатии).**
- В эту группу включаются наследственные коагулопатии, среди которых доминируют (около 97%) гемофилии А и В, а также болезнь Виллебранда, при которой нарушение адгезивности и агрегации тромбоцитов часто сочетается со снижением активности фактора VIII.
- Для гемофилии характерна кровоточивость гематогенного типа в том числе при малых травмах и вмешательствах (порезы, удаления зубов и т. п.).
- Поскольку факторы VIII и IX участвуют только во внутреннем механизме свертывания крови, при гемофилии удлинены общее время свертывания цельной крови, время рекальцификации цитратной плазмы и АПТВ, тогда как протромбиновый показатель и тромбиновое время свертывания остаются нормальными.

- В отличие от наследственных коагулопатий большинство приобретенных форм этой патологии связано с нарушениями синтеза факторов протромбинового комплекса - факторов II, V, VII и X:
- поскольку все эти факторы синтезируются в печени, их дефицит наблюдается при тяжелых заболеваниях этого органа,
- при нарушениях всасывания в кишечнике витамина К (обтурационная желтуха, кишечный дисбактериоз),
- при приеме антагонистов витамина К.
- Для всех этих форм характерно преимущественное замедление свертывания в протромбиновом тесте при одновременном снижении показателей АПТВ (из-за депрессии факторов II, IX и X) при нормальном тромбиновом времени свертывания

Тромбофилические состояния

Термином «тромбофилии» обозначаются все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов и облитераций кровеносных сосудов.

Следует особо подчеркнуть, что нельзя ставить знак равенства между понятиями «гиперкоагуляционное» и «тромбофилическое» состояние, поскольку многие виды тромбофилий (при дефиците фактора XII, дисфибриногенемиях, антифосфолипидном синдроме и др.) протекают со снижением, а не с повышением свертываемости крови и при еще большем числе форм этой патологии параметры обычной коагулограммы остаются в нормальных пределах. В силу этого распознавание различных тромбофилий требует применения специальных методов исследования, выявляющих типичные для каждой из этих форм нарушения гемостаза.

- *В первую группу гематогенных тромбофилии* *включаются* все гемореологические формы, при которых *наклонность к тромбозам связана со сгущением крови, повышением ее вязкости, гематокритного показателя, содержания гемоглобина и эритроцитов, а также с изменениями формы и деформируемости эритроцитов* (при талассемии и других гемоглобинопатиях).
- Наиболее характерны такие тромбофилические состояния для истинной полицитемии и сгущений крови, связанных с обильной потерей организмом воды (интенсивное потоотделение, профузные поносы и т.п.).

- **Во вторую группу включаются тромбофилии, обусловленные значительным (до $1200 \cdot 10^9/\text{л}$) повышением количества тромбоцитов в крови** (эссенциальная тромбоцитемия), а также тромбозы, связанные **с повышенной адгезивностью и агрегацией тромбоцитов** (синдром вязких тромбоцитов первичный и при атеросклерозе, диабете, приеме противозачаточных гормональных препаратов и др.).
- В эту же группу входят тромбофилии, связанные **с гиперпродукцией фактора Виллебранда.**

- ***В третью группу*** тромбофилии включают все формы, обусловленные наследственным или приобретенным ***дефицитом или аномалиями важнейших физиологических антикоагулянтов*** - антитромбина III, протеина С, протеина S и др.
- ***К четвертой группе*** тромбофилии относят формы, обусловленные ***наследственными аномалиями плазменных факторов свертывания крови, в силу чего эти факторы утрачивают чувствительность к физиологическим антикоагулянтам или к фибринолизу.***

- Наиболее частая из этих форм - аномалия фактора V Лейден, при которой фактор Va утрачивает способность инактивироваться протеином С.
- Другими достаточно частыми тромбофилиями этой группы являются аномалии фактора II и ряд аномалий фибриногена (дис-фибриногенемии). Намного реже тромбозы бывают связаны с дефицитом или аномалиями фактора XII (фактор Хагемана), при которых, как и при дисфибриногенемиях, наблюдается сочетание гипокоагуляции с нарушениями фибринолиза, формирующими тромбофилическое состояние.

- **Пятая группа** тромбофилии представлена генетически обусловленными или приобретенными **нарушениями фибринолиза**, в основе которых чаще всего лежат недостаточная продукция в эндотелии тканевого плазминогенового активатора или аномалии плазминогена.
- **К шестой группе** относят **инфекционно-иммунные и аутоиммунные тромбофилии**, среди которых доминирует антифосфолипидный синдром, при нем нарушается взаимодействие на фосфолипидных мембранах факторов свертывания крови между собой и с физиологическими антикоагулянтами, а также снижается тромборезистентность эндотелия.
- В эту же группу включают множественные тромбозы и инфаркты органов при затяжном бактериальном эндокардите, миокардиопатиях, ряде вирусно-иммунных заболеваний (в том числе при тромботической тромбоцитопенической пурпуре).

- **К седьмой группе** относят тромбофилии метаболического генеза, связанные со **снижением антитромботического потенциала эндотелия и комплексными нарушениями во всех звеньях системы гемостаза**.
- В эту группу входят тромбофилии при гиперлипидемиях, гипергомоцистеинемии, диабетической ангиопатии и ряде других эндокринных нарушениях.
- **В особую группу** включают **медикаментозные и другие ятрогенные тромбофилии**, патогенез которых весьма неоднороден.
- В частности, сюда входят частые тромбозы при лечении L-аспарагиназой и приеме эстрогенных противозачаточных препаратов, гепариновая тромбоцитопения с рикошетными тромбозами, тромбозы сосудов печени при трансплантациях костного мозга и ряд других форм.

ДВС-синдром

- Развитие ДВС-синдрома обуславливается различными факторами, которые появляются в кровяном русле и напрямую активируют процесс свертывания, либо осуществляют это через медиаторы, воздействующие на эндотелий.
- В качестве активаторов ДВС-синдрома могут выступать токсины, ферменты бактерий, околоплодные воды, иммунные комплексы, стрессовые катехоламины, фосфолипиды, снижение сердечного выброса и кровотока, ацидоз, гиповолемия и др.



Стадия гиперкоагуляции

- *Для стадии гиперкоагуляции и тромбообразования характерны активация свёртывающей системы крови, высвобождение прокоагулянтов и проагрегантов, повреждение клеток эндотелия, генерализованная повышенная коагуляция, образование тромбов рыхлой консистенции, формирование тромбов, фиксированных на стенках сосудов, нарастающее потребление факторов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической системы, а также тромбоцитов.*

Стадия коагулопатии потребления

- *Стадия коагулопатии* потребления характеризуется повышенным потреблением и истощением факторов свёртываемости и тромбоцитов, развитием гипо-фибриногенемии и недостаточностью антикоагулянтов.

Стадия гипокоагуляции

- *Стадия гипокоагуляции (гипокоагуляционно-геморрагическая фаза)* проявляется геморрагическим синдромом. В её основе лежат три основных процесса. - Быстрое истощение компонентов свёртывающей системы крови (протромбина и фибриногена), физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C, S). - Снижение содержания тромбоцитов вследствие их потребления тромбами. - Усиленный фибринолиз (в ответ на повышенное образование фибрина).

Классификация ДВС - синдрома

По патогенезу:

- Острые
 - Хронические
 - Молниеносные
 - Рецидивирующие
 - Генерализованные
 - Локальные
- ДВС с преобладанием прокоагулянтного звена гемостаза;
 - ДВС с преобладанием сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза;
 - ДВС с одинаковой активностью и прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев.

Вывод:

изучение системы гемостаза активно продолжается и каждое новое открытие способствует более глубокому пониманию сложных механизмов сохранения реологических свойств крови в нашем организме и развитию профилактики тромбофилических и геморрагических состояний.

Список литературы для самостоятельного изучения темы

- Патофизиология : учебник для студ., обучающихся по спец.: "Леч. дело", "Педиатрия", Медико-профилакт. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" / [авт. кол.: А. И. Воложин, Г. В. Порядин и др.] . - 3-е изд., стер. . - М. : Академия , 2010 . - 304 с.: ил. . - Высшее профессиональное образование.
- Патологическая физиология : учеб. пособие для студ. мед. вузов / ГОУ ВПО СаратовГМУ ФА по здрав. и соц. развитию; под общ. ред. В. В. Моррисона, Н. П. Чесноковой; [сост.: Г. Е. Брель, В. В. Моррисон, Е. В. Понукалина и др.; рец. В. Б. Мандриков] . - Саратов : Изд-во Саратов. мед. ун-та , 2007 . - 664 с.: ил.
- www.spsl.nsc.ru/win/navigatr.html ("**Навигатор по информационно-библиотечным ресурсам Интернет**" на сайте ГПТНБ Сибирского отделения РАН. Является общим метаресурсом, интегрирующим ссылки на другие библиотеки.)
- it2med.ru/mir.html ("**МИР — Медицинские интернет-ресурсы**" на сайте "МедИнформКонсалтинг" (Москва). Является специализированным метаресурсом, интегрирующим ссылки на медицинские библиотеки и другие медицинские ресурсы.)
- www.webmedinfo.ru/index.php (**WEBmedINFO.RU** — книги (по многим медицинским специальностям), программное обеспечение, справочники, атласы, тесты, рефераты, истории болезни статьи, поиск лекарств в аптеках разных городов.)
- medlib.ws/ (**Medlib.ws** — новый проект (открыт 1 августа 2008 г.), предлагающий книги и статьи по многим медицинским специальностям, по народной медицине и здоровому образу жизни. Кроме того, на сайте размещены электронные справочники, тесты и видеоматериалы).
- ucm.sibtechcenter.ru/ ("**Сводный каталог периодики и аналитики по медицине**" — реализуется с марта 2003 г. и объединяет 12 медицинских библиотек России различной ведомственной принадлежности. Основная цель проекта — создание сводного каталога периодики и аналитической росписи по медицине. В качестве лингвистического обеспечения ресурса выступают тезаурус MeSH и база данных "[Медики России](#)".)
-