



Физиология системы гемостаза

План лекции

- Современные представления о гемостазе
- Основные звенья системы гемостаза
- Принципы функциональной организации системы гемостаза
- Свертывающая система крови: сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз
- Противосвертывающая система
- Фибринолитическая система

Гемостаз определение

- это функция организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой стороны - остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов.
- Органы и ткани, участвующие в выполнении этих функций, образуют систему гемостаза.
- Элементы системы гемостаза участвуют также в таких важных процессах жизнедеятельности, как воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза и др.
- Система гемостаза активно реагирует на различные экзогенные и эндогенные воздействия, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения - «болезни системы гемостаза».

Компоненты системы гемостаза.

Морфологические компоненты системы гемостаза:

- Сосудистая стенка.
- Тромбоциты и клеточные элементы крови.
- Плазменные компоненты - белки, пептиды и небелковые медиаторы гемостаза, цитокины, гормоны.
- Костный мозг, печень, селезенка тоже могут рассматриваться как компоненты системы гемостаза, поскольку в них синтезируются и пулируются тромбоциты и плазменные компоненты системы гемостаза.

Функциональные компоненты системы гемостаза:

- Прокоагулянты.
- Ингибиторы коагуляции, антикоагулянты.
- Профибринолитики.
- Ингибиторы фибринолиза.

Антикоагулянтные свойства эндотелия. Механизмы

- Интактный эндотелий не обладает прокоагулянтной активностью.
- Эндотелий пассивно предотвращает контакт крови с субэндотелиальными структурами, обладающими выраженными прокоагулянтными свойствами.
- Интактный эндотелий синтезирует, выделяет в кровь или представляет на своей поверхности вещества, препятствующие коагуляции, адгезии, агрегации и спазму сосудов.

Влияние факторов свертывания крови на эндотелий

- Комплекс фактор VIIa - ТФ, тромбин, фактор Ха влияют на эндотелиоциты
- В результате возможна выработка медиаторов, влияющих на глубокие слои сосудистой стенки, в частности на гладкомышечные клетки меди

Эндотелин

- Обеспечивает стойкую вазоконстрикцию в месте повреждения кровеносного сосуда
- Не накапливается, постоянно синтезируется *de novo*
- Стимулирует АПФ, и, соответственно, выработку ангиотензина II
- В малых концентрациях обладает вазодилатирующим действием
- Существуют рецепторы к эндотелину (ET-A и ET-B)
- Стимуляция ET-A обеспечивают вазоконстрикцию
- Стимуляция ET-B сопровождается высвобождением NO, простациклина и тромбоксана (вазоконстрикторов и вазодилататоров)
- Эндотелин можно использовать как маркер повреждения сосудистой стенки

Коллагены

- Наиболее распространенные белки в организме животных. Они составляют 25% от общего количества белка.
- Известно, по крайней мере, 12 вариантов коллагена, характеризующихся различным сочетанием полипептидных осцепей.
- Типы III и VI коллагена связываются с фактором Виллебранда, и тем самым обеспечивают адгезию тромбоцитов.
- Типы I и IV коллагена непосредственно взаимодействуют с тромбоцитарным рецептором GPIa-IIa, следствием чего также является адгезия тромбоцитов
- Типы I, III, IV и V коллагена активируют тромбоциты, воздействуя непосредственно на тромбоцитарные рецепторы или опосредованно через фактор Виллебранда.

Функции тромбоцитов

- Формирование первичной тромбоцитарной пробки в зоне повреждения сосуда (адгезия, активация и агрегация)
- Катализ гуморальных реакций гемостаза за счет:
 - предоставления фосфолипидной поверхности (фактор 3 тромбоцитов), необходимой для взаимодействия большинства плазменных белков гемостаза;
 - б) выброса прокоагулянтов из пулов хранения;
- Ретракция сгустка крови;
- Стимуляция локальной вазоконстрикции, репарации тканей, регулирование местной воспалительной реакции

Адгезия тромбоцитов

- Через несколько минут после повреждения сосудистой стенки формируется сплошной слой адгезированных и агрегированных тромбоцитов
- Механизмы адгезии
 - Непосредственная адгезия тромбоцитов через рецепторы GPIa-IIa и GPIIb/IIIa к коллагену субэндотелия (эффективен при низких скоростях кровотока)
 - Адгезия, опосредованная молекулами адгезии (фактор Виллебранда, фибронектин и т.д.) – эффективен и при высоких скоростях кровотока
- Оба механизма работают параллельно, вероятно первичный контакт обусловлен первым механизмом, окончательная фиксация – по второму механизму

Активация тромбоцитов

- Активация тромбоцита возникает при:
 - контакте рецепторов адгезии тромбоцитов с субстратом (GPIa-IIa, GPIb-V-IX и GPVI с коллагеном, фактором Виллебранда и тромбином)
 - под воздействием синтезированного в области повреждения сосуда тромбина

Агрегация тромбоцитов

- Заключается в присоединении активированных тромбоцитов, находящихся в токе крови, друг к другу и ранее фиксированным в области повреждения
- Основным рецептором агрегации является GPIIb-IIIa
- Основными лигандами, обеспечивающим агрегацию, являются ФВ и фибрин
- Результатом является образование тромбоцитарного тромба
- Активация тромбоцитов снижается по мере удаления от места повреждения. На периферических участках происходит дезагрегация тромбоцитов и возвращение их в кровоток

Ретракция кровяного сгустка

- Уплотнение сгустка с выделением из него избытка сыворотки
- Способствует улучшению механических характеристик сгустка и снижению активности фибринолиза внутри него
- Связана с контрактильными свойствами тромбоцитов. В активированных тромбоцитах за счет миозина происходит процесс постепенного «сжимания» цитоплазмы, что приводит к уплотнению всего сгустка крови
- Процесс ретракции нарушен при врожденной недостаточности GPIIb-IIIa (тромбостения Гланцмана)

Роль моноцитов в свертывании крови

- Единственные клетки, способные создавать на своей поверхности условия для сборки и успешного функционирования всех ферментативных комплексов системы свертывания крови
- Стимулированные моноциты экспрессируют около 16000 сайтов связывания протромбиназного комплекса
- Синтез и экспрессия тканевого фактора происходит на моноцитах под воздействием различных физиологических и патологических стимулов, в том числе бактериальных липополисахаридов, ФНО, ИЛ-1, СРБ, иммунных комплексов.

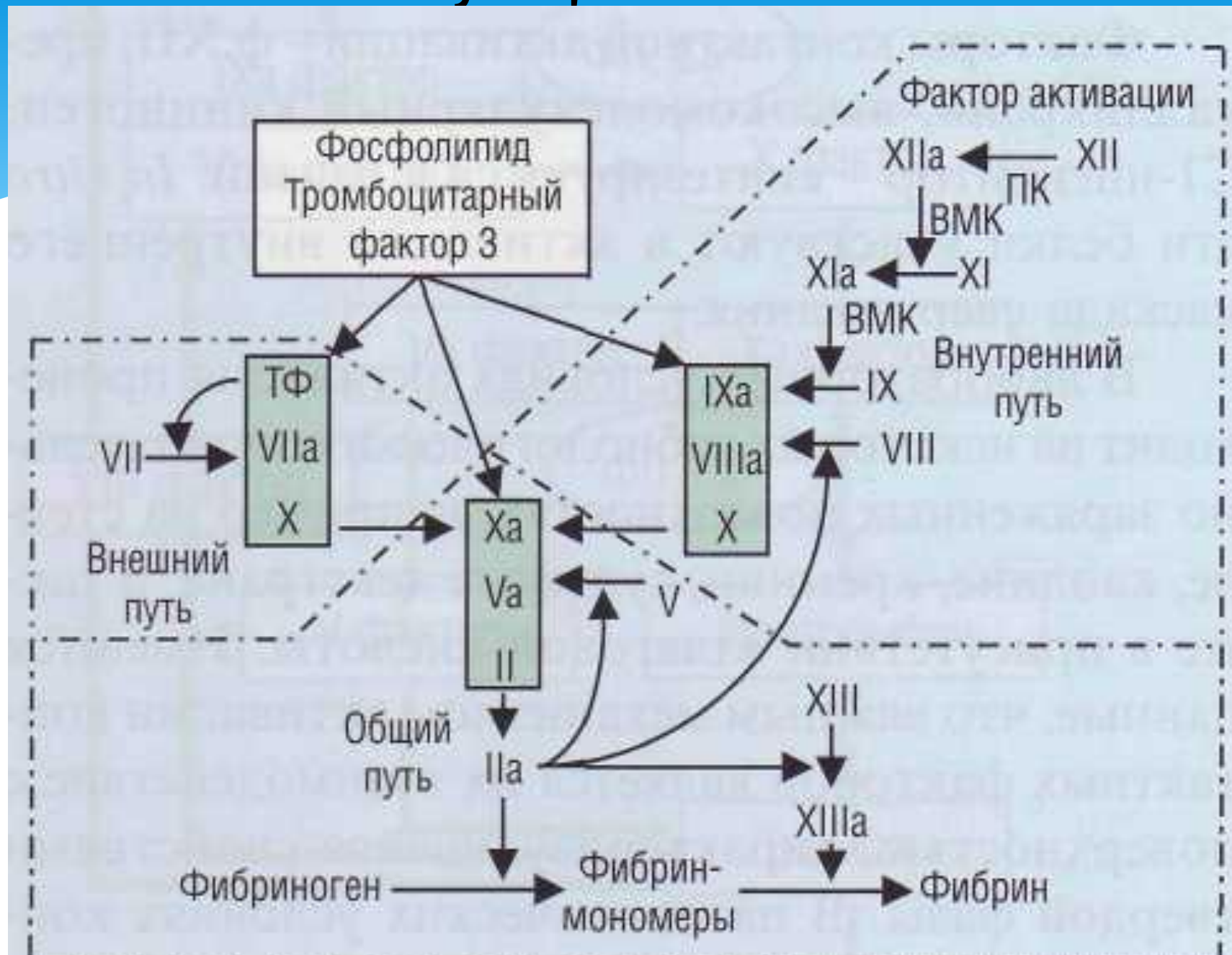
Плазменные белки гемостаза

- Система свертывания плазмы. Система состоит из ферментов, неферментативных белковых катализаторов (кофакторов) и ингибиторов свертывания. Конечной целью этой системы является образование важнейшего фермента тромбина, а в конечном итоге - фибринового сгустка, составляющего основу гемостатического тромба.
- Система фибринолиза. Конечной целью этой системы является образование главного фермента фибринолиза плазмина и лизис фибринового сгустка. Эту систему составляют плазминоген и его активаторы и ингибиторы
- Система активаторов и ингибиторов свертывания крови и фибринолиза

Система свертывания крови

- - ферментативная система, осуществляющая каскад протеолитических реакций, в результате которых происходит образование фибриновой пробки в месте повреждения сосуда.
- Белки свертывания плазмы, входящие в каскад свертывания крови, принято называть термином «фактор».
- В соответствии с международной номенклатурой факторы свертывания плазмы обозначаются римскими цифрами.
- Активные формы факторов обозначаются теми же римскими цифрами, но с добавлением аббревиатуры «а».
- Все факторы присутствуют в крови в неактивном виде.
- Исключение – фактор VII, 1-2% его циркулирует в активной форме

Схема коагуляционного гемостаза



Превращение фибриногена в фибрин



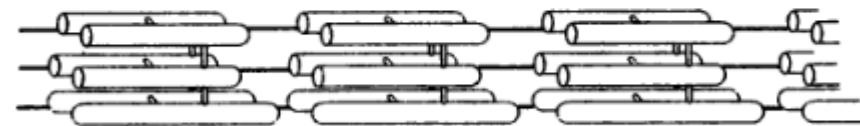
Первая фаза ограничивается протеолизом фибриногена тромбином с образованием фибрин-мономера и фибринопептидов

Фибрин-полимер



Когда от фибриногена отщепляются сильно электроотрицательные фибринопептиды, фибрин-мономеры спонтанно полимеризуются с образованием фибрин-полимера. Первоначально связывание происходит за счет водородных связей

Тромбин, фактор XIII, Ca^{2+}



На 3-м этапе фибрин-полимер стабилизируется ковалентными связями. Для этой фазы требуется ФХIII, тромбин и ионы кальция.

Фактор XIII (трансглютаминаза)

- В плазме большая часть неактивного ф.XIII связана с фибриногеном.
- Активация ф.XIII происходит путем ограниченного протеолиза неактивного ф.XIII тромбином одновременно с отщеплением пептида А от фибриногена
- Выполняет функции:
 - **Стабилизирует фибриновый сгусток путем образования ковалентных связей между γ -цепями (D-доменами) мономеров фибрина – образование нерастворимого фибрина.**
 - Участвует в связывании, α -ингибитора плазмина с фибрином (предотвращает преждевременный лизис фибринового сгустка)
 - Способствует полимеризации актина, миозина цитоскелета тромбоцитов (ретракция сгустка)
 - Имеются перекрестные реакции ф.XIII с ф.V, фон Виллебранд протеином

Роль кальция в гемостазе

- Большинство белков гемостаза имеют сайты связывания кальция.
- При удалении кальция из плазмы активировать гемостатические реакции практически невозможно.

Ингибиторы системы свертывания крови

- Ингибиторы ферментов
 - Ингибиторы сериновых протеаз (серпины) образован из слов "serine protease inhibitor" - "ингибитор сериновой протеазы".
 - Неспецифические ингибиторы протеаз
- Ингибиторы коферментов
- Ингибиторы активных комплексов

Система фибринолиза

- протеолитическая система плазмы крови, ответственная за лизис фибринового сгустка, а также вовлеченная в деградацию коллагена, ангиогенез, апоптоз и связанная с другими протеолитическими системами.
- Центральным ферментом системы фибринолиза является **плазмин**, на регуляцию активации которого направлены все реакции системы фибринолиза.

Активация тромбоцитов при реологических нарушениях

- В условиях реологических нарушений тромбоциты могут спонтанно активироваться без контакта с субэндотелием
- Предполагается, что в этих условиях аффинность ФВ к рецепторам повышается и он связывается с GPIb и GPIIb-IIIa одновременно
- Следствием этого становится активация тромбоцитов с образованием мобильных тромбоцитарных агрегатов
- В этих условиях ингибирование ЦОГ аспирином оказывает небольшое влияние на агрегацию тромбоцитов, а простагландин ингибирует механически индуцированную агрегацию.



Вопросы?