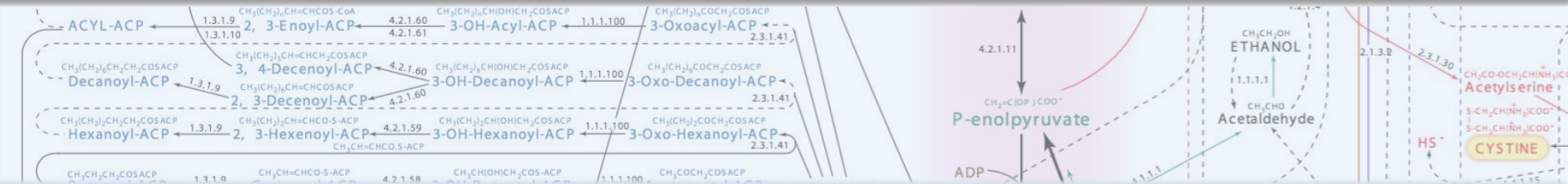


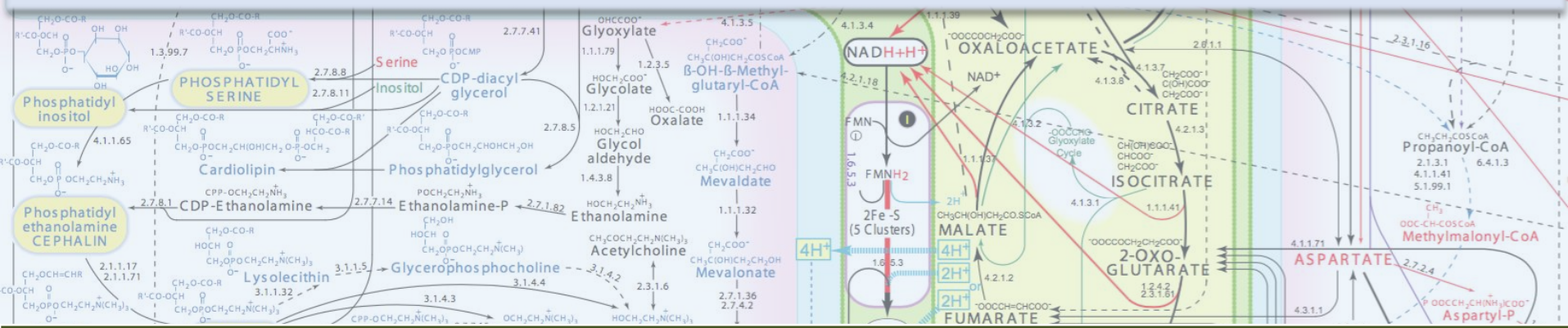
«Патобиохимия»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ



Тема лекции:

«Биохимические и патохимические механизмы гемокоагуляции и фибринолиза».



Система гемостаза: определение

Система гемостаза — совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостность кровеносных сосудов.

Гемостаз: основные стадии

Система гемостаза выполняет свои функции путём обеспечения трёх взаимосвязанных процессов:

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

- рефлекторное **сокращение поврежденного сосуда** и образование тромбоцитарной пробки (**белого тромба**);

Коагуляционный (плазменный) гемостаз

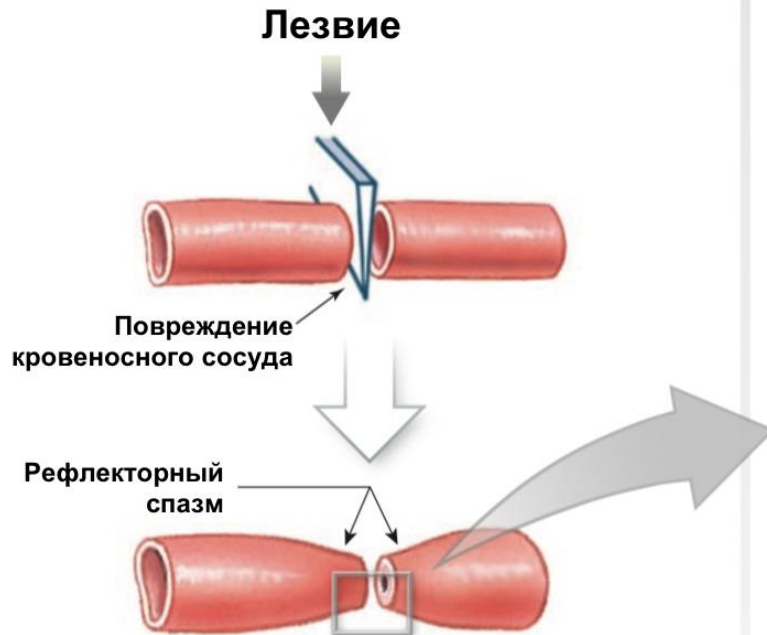
- **активация плазменных факторов свёртывания** и образование фибринового сгустка (**красного тромба**);

Фибринолиз

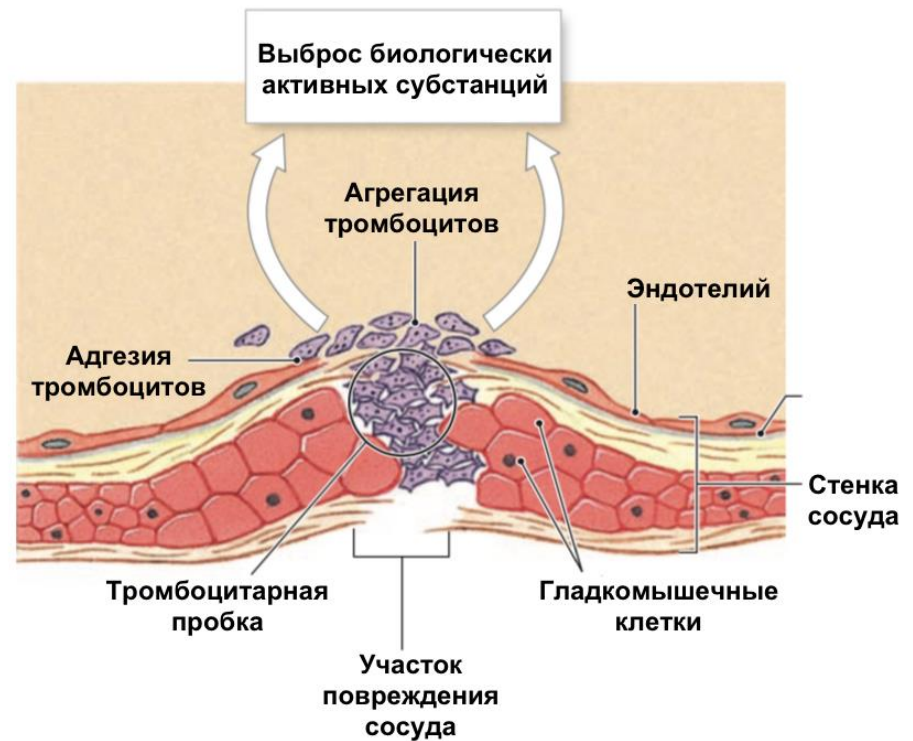
- растворение фибринового сгустка и восстановление просвета кровеносного сосуда.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Сосудистая стадия

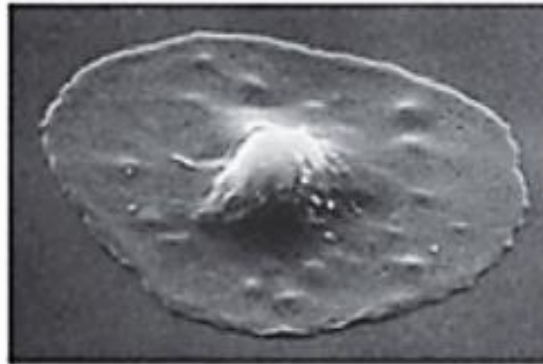
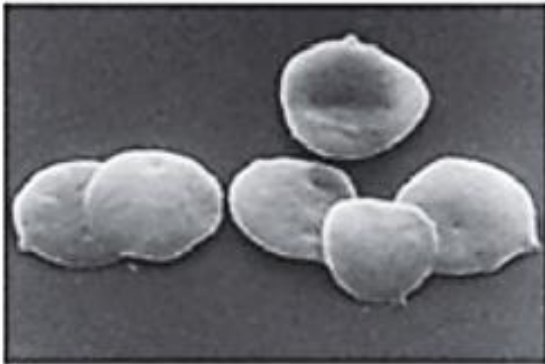


Тромбоцитарная стадия



Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Адгезия тромбоцитов — прилипание их к субэндотелиальным структурам после удаления (повреждения) эндотелия.



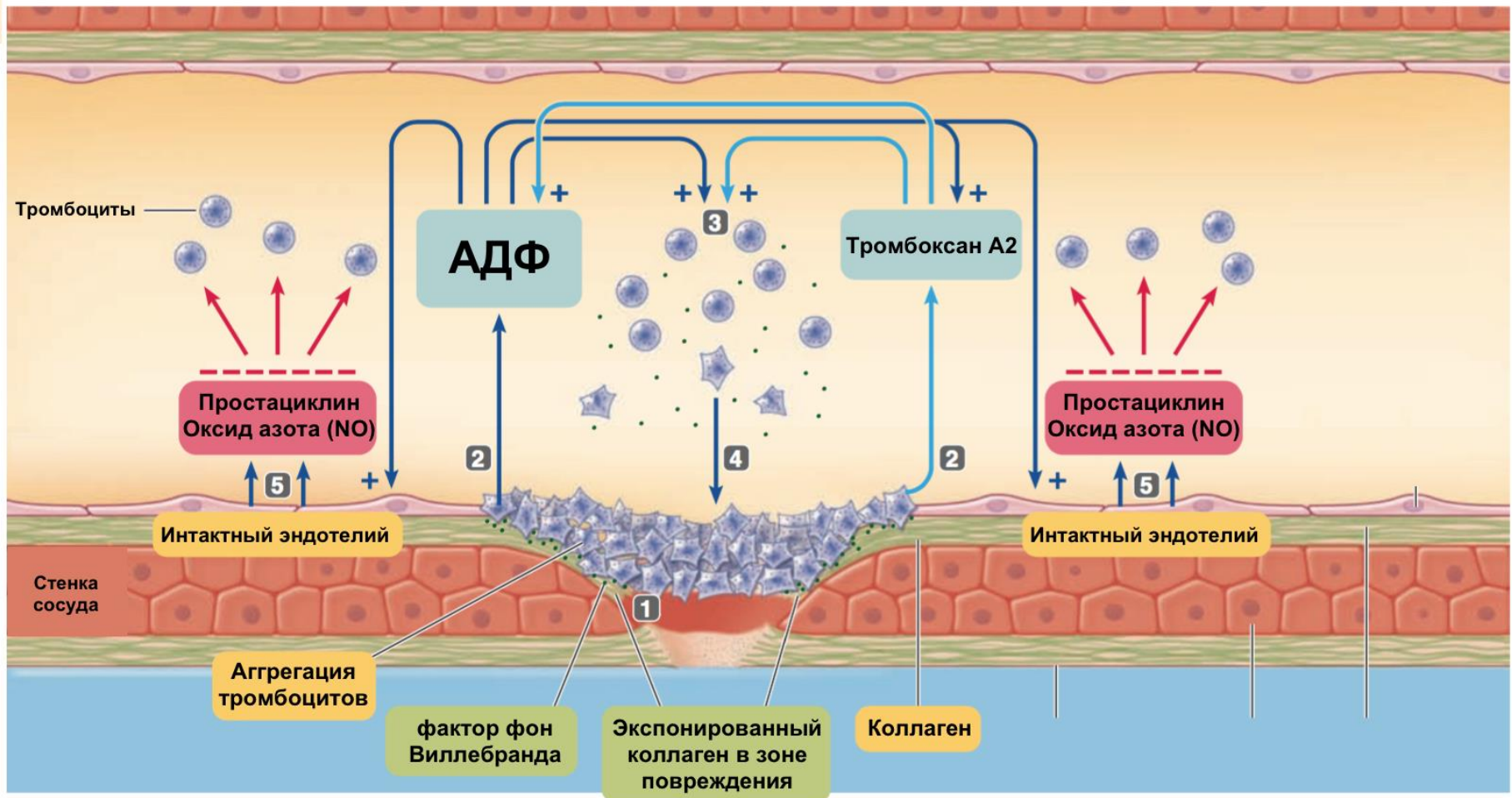
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Агрегация тромбоцитов — их прилипание к уже адгезированным тромбоцитам в зоне повреждения и друг к другу.



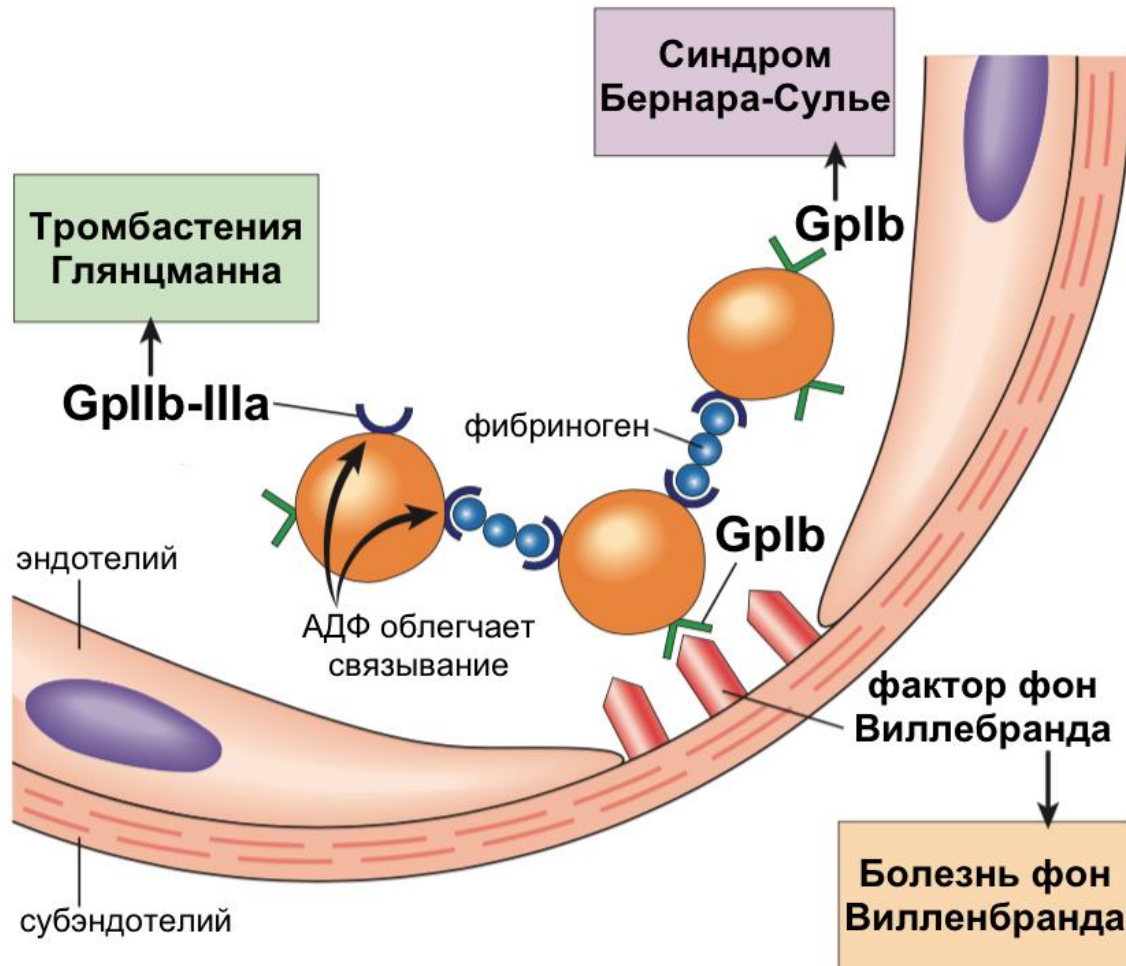
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Активация тромбоцитов ограничена участком повреждения:



Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Адгезия и агрегация опосредованы рецепторами тромбоцитов:



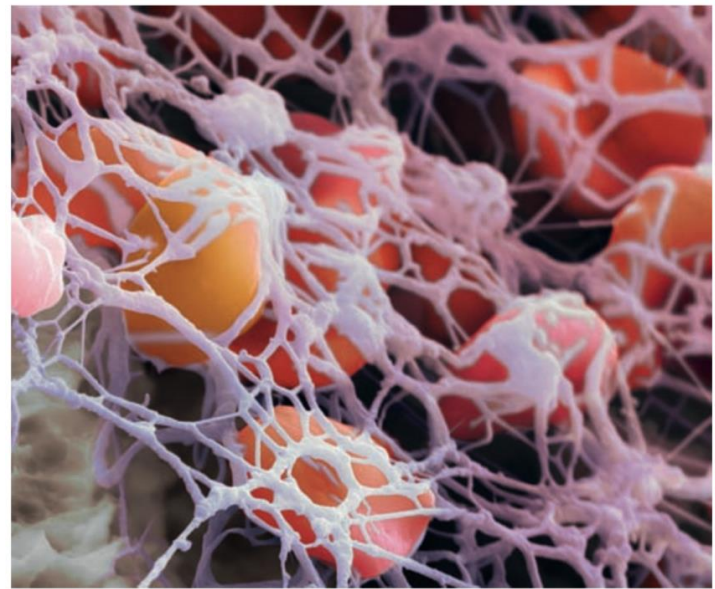
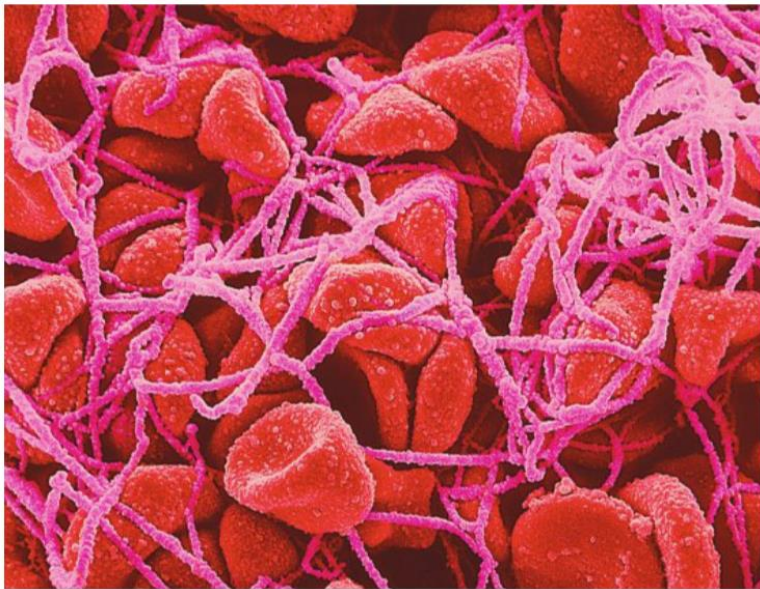
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

В результате свёртывания крови образуется фибриновый тромб.

- При повреждении мелких сосудов сосудисто-тромбоцитарные реакции способны обеспечить прекращение кровотечения, то есть окончательный гемостаз, за счёт образования **первичной (тромбоцитарной) гемостатической пробки**.
- Однако при повреждении сосудов большего калибра для прекращения кровотечения требуется образование **вторичной (фибриновой) гемостатической пробки**.
- Образование фибринового (красного) тромба является итогом свёртывания крови, то есть **коагуляционного (плазменного) гемостаза**
- Основу фибринового тромба составляют нити нерастворимого белка **фибрина**, а также попавшие в них эритроциты и тромбоциты.

Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Фибриновый (красный) тромб включает нити фибрина, эритроциты и другие форменные элементы крови:



Образование фибрина является итогом взаимодействия **факторов свёртывания**, циркулирующих в плазме крови.

Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Каскадная модель свёртывания крови.

- Взаимодействие факторов свёртывания описывает **каскадная модель свёртывания крови**.
- Данная модель рассматривает коагуляционный гемостаз как процесс **последовательной активации** факторов свёртывания.
- Большинство факторов свёртывания представляют собой белки, циркулирующие в плазме крови в виде неактивных ферментов-предшественников (зимогенов-прокоагулянтов).
- Активация факторов свёртывания происходит в результате серии (каскада) протеолитических реакций, в результате которых образуются два ключевых компонента коагуляционного гемостаза – **тромбин и фибрин**.

Коагуляционный (плазменный) гемостаз



Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Международная номенклатура факторов свёртывания крови

I	Фибриноген	VIII	Антигемофильный глобулин А
II	Протромбин	IX	Фактор Кристмаса (антигемофильный фактор В)
III	Тромбопластин (тканевой фактор - ТФ)	X	Фактор Стюарта-Прауэра
IV	Ионы кальция	XI	Антигемофильный фактор С
V	Проакцелерин	XII	Фактор Хагемана (фактор контакта)
VI	исключен из употребления	XIII	Фибринлигаза (фибрин-стабилизирующий фактор)
VII	Проконвертин	+	Фактор фон Виллебранда плазменный прекалликреин - ПК высокомолекулярный кининоген - ВМК

Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Процесс свёртывания крови можно условно разделить на три фазы:

Фаза I

- образование протромбиназы;

Фаза II

- образование тромбина;

Фаза III

- образование фибрина.

Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Особенности каскада активации прокоагулянтов

- все реакции каскада свёртывания локализованы на **повреждённых мембранах** клеток крови и эндотелия;
- ферменты каскада активируются путём **частичного протеолиза**, вследствие чего сами приобретают протеолитическую активность;
- большинство факторов свёртывания активируется по механизму **положительной обратной связи**;
- максимальную активность ферменты каскада свёртывания проявляют в составе **мембранных комплексов**.

Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Ферментативные комплексы фазы I

Комплекс тканевого фактора	$VIIa - Tф - Ca^{2+}$	активация фактора X в ходе «внешнего» пути образования протромбиназы
Тенназа	$IXa - VIIIa - Ca^{2+}$	активация фактора X в ходе «внутреннего» пути образования протромбиназы
Протромбиназа	$Xa - Va - Ca^{2+}$	образование тромбина из белка-предшественника (протромбина) в ходе фазы II плазменного гемостаза

Коагуляционный (плазменный) гемостаз

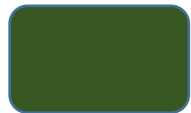
Ферментативные комплексы фазы I
включают следующие компоненты:



протеолитический фермент



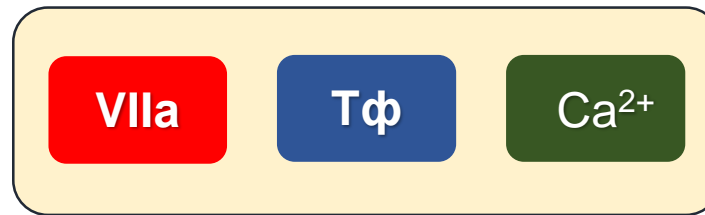
белок-активатор



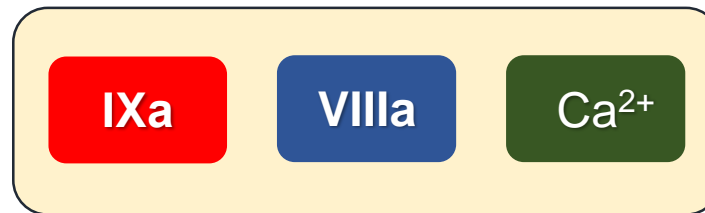
ионы кальция



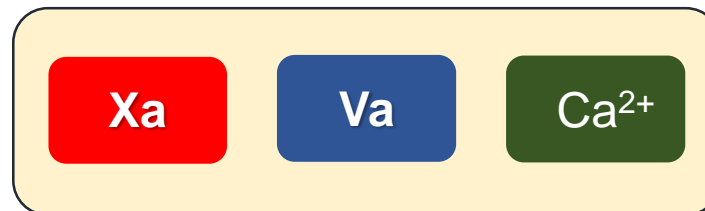
фосфолипидная поверхность



Комплекс
тканевого фактора



Теназный
комплекс



Протромбиназный
комплекс

Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Роль витамина К



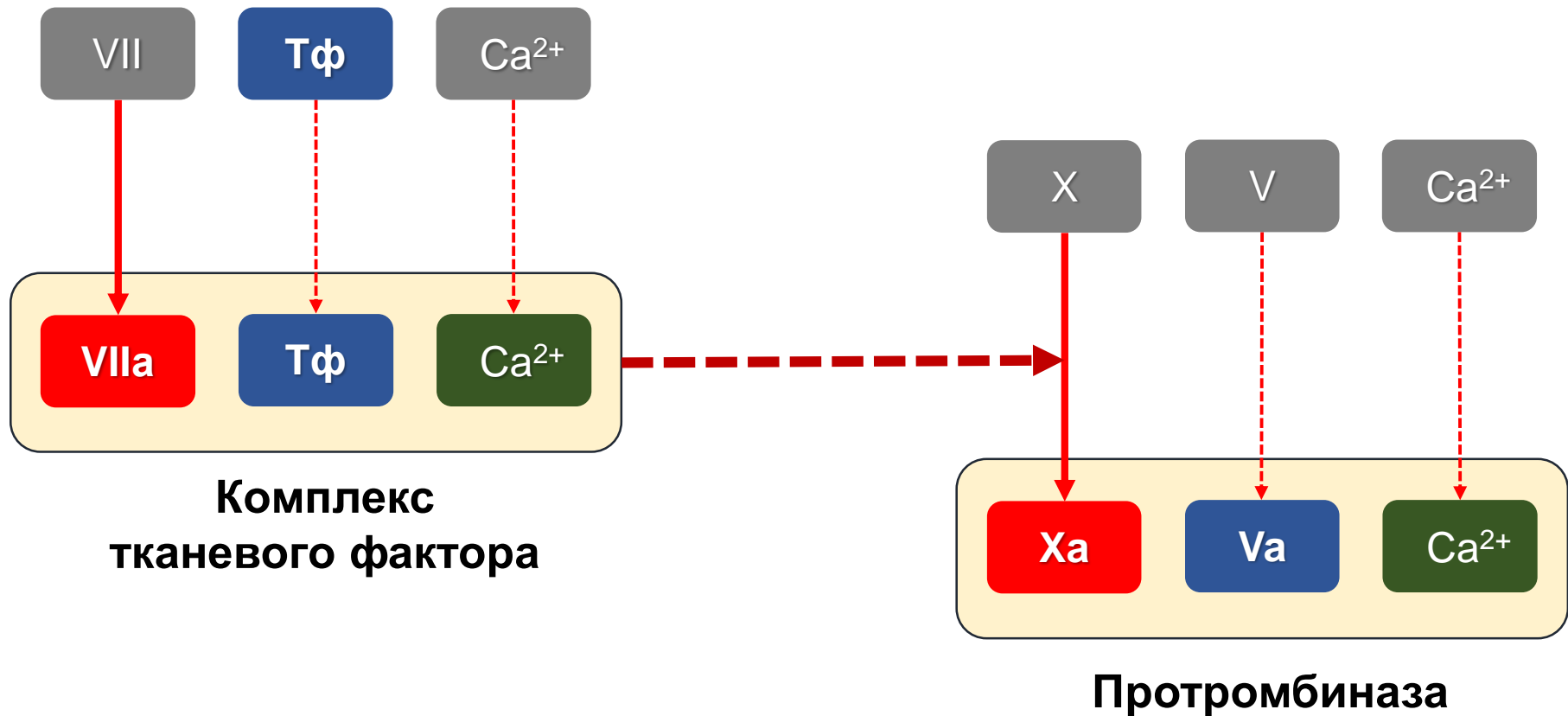
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Фаза I: образование протромбиназы

- I фаза представляет собой многоступенчатый процесс, в результате которого в крови происходит последовательная активация коагуляционных факторов и образование **протромбиназы – ферментативного комплекса, превращающего протромбин в тромбин.**
- Согласно каскадной модели образование **протромбиназы** осуществляется двумя путями - **внешним и внутренним**, в зависимости от характера активации факторов на начальных этапах процесса свертывания крови.
- **Внешний путь:** активация при повреждении эндотелия и обнажении субэндотелиальных структур.
- **Внутренний путь:** активация при контакте с чужеродной поверхностью (свёртывание в пробирке), либо активированными тромбоцитами.

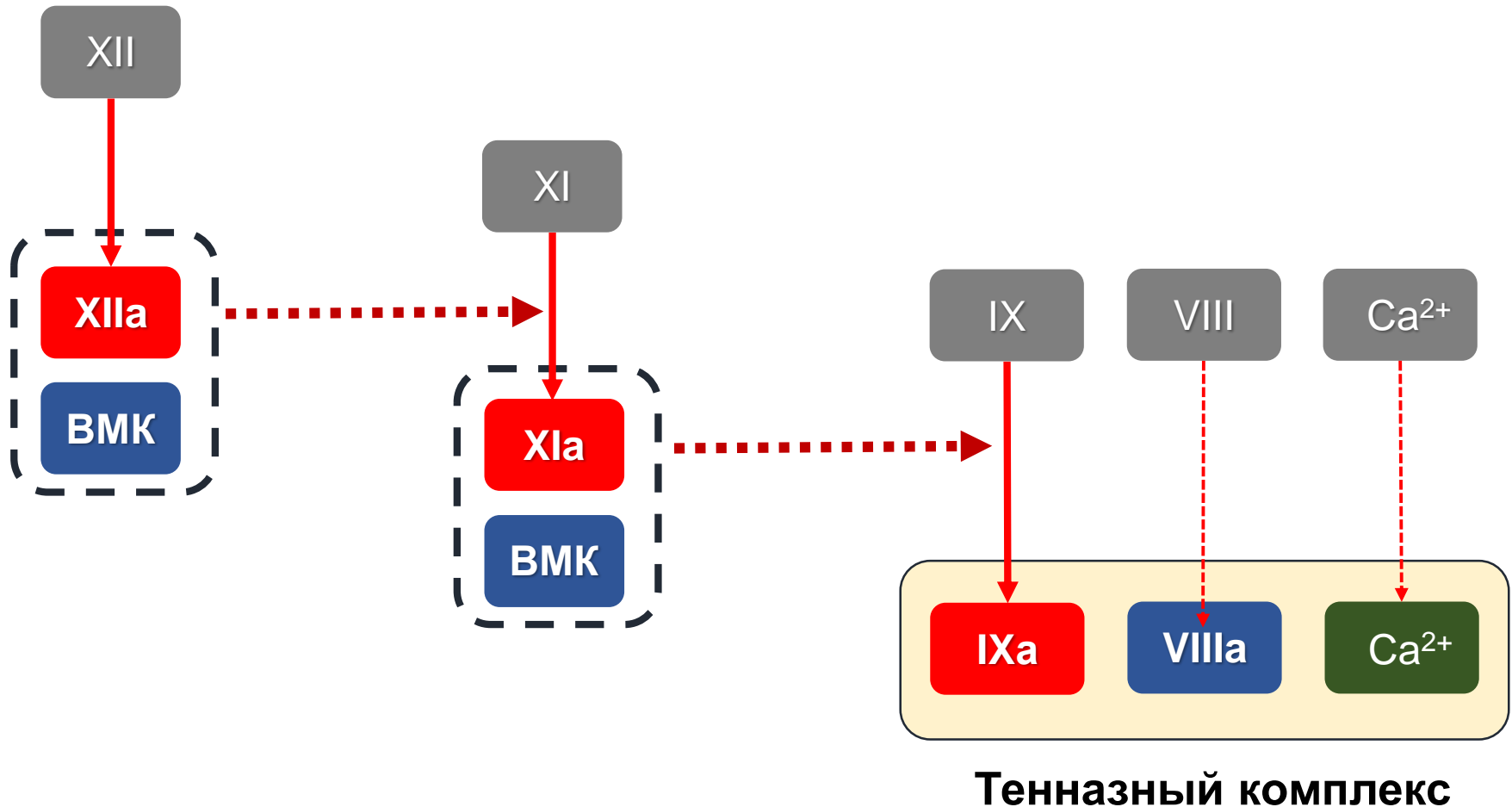
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Фаза I: «внешний» путь образования протромбиназы



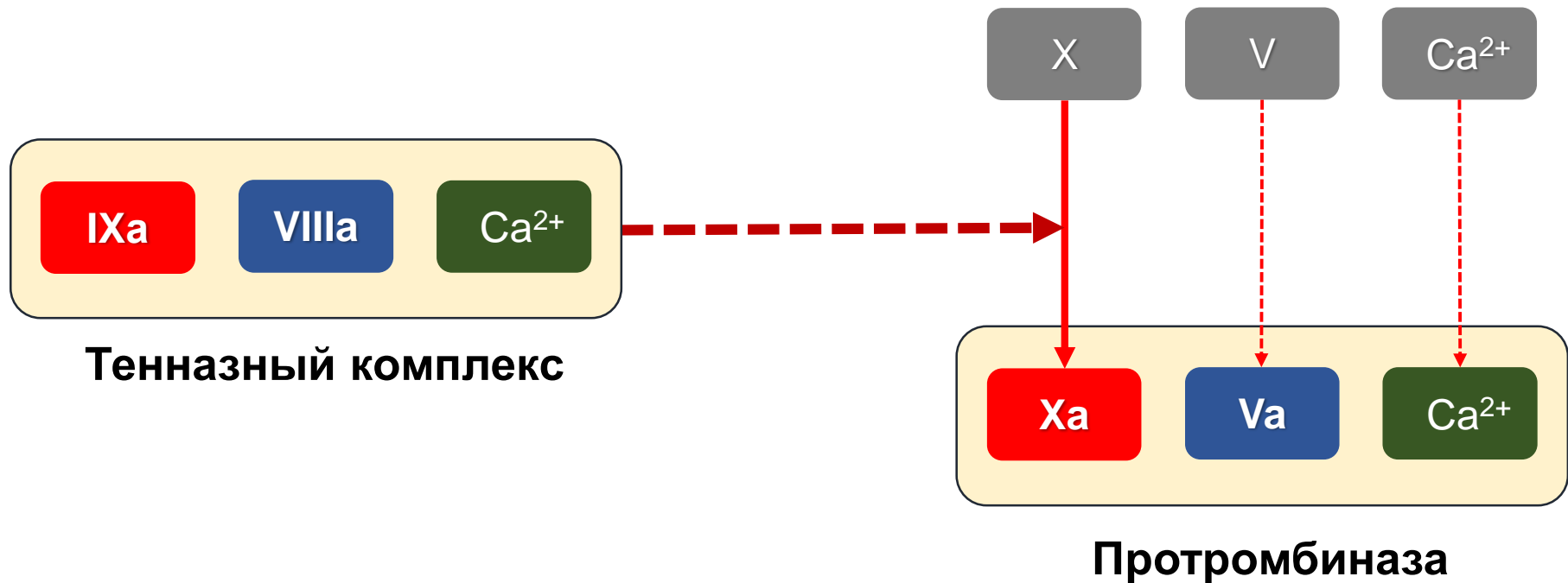
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Фаза I: «внутренний» путь образования протромбиназы



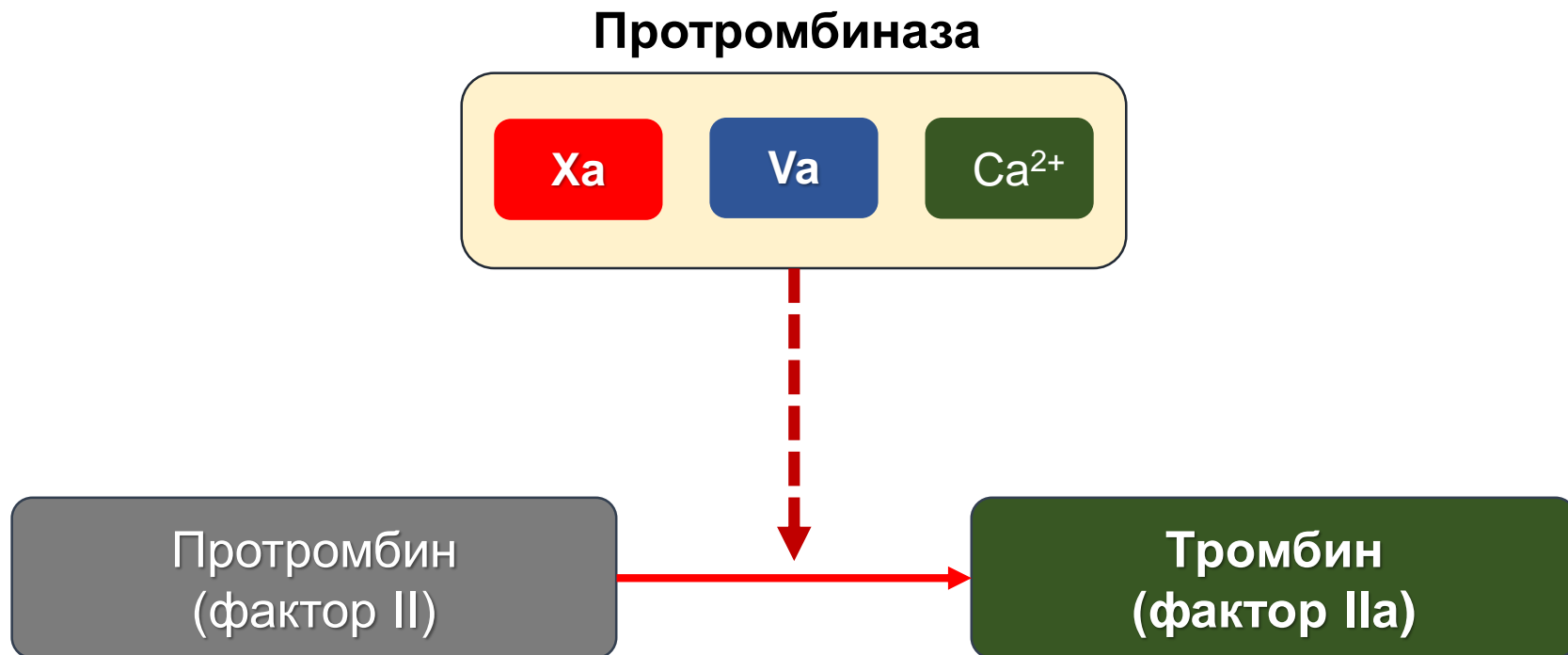
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Фаза I: «внутренний» путь образования протромбиназы



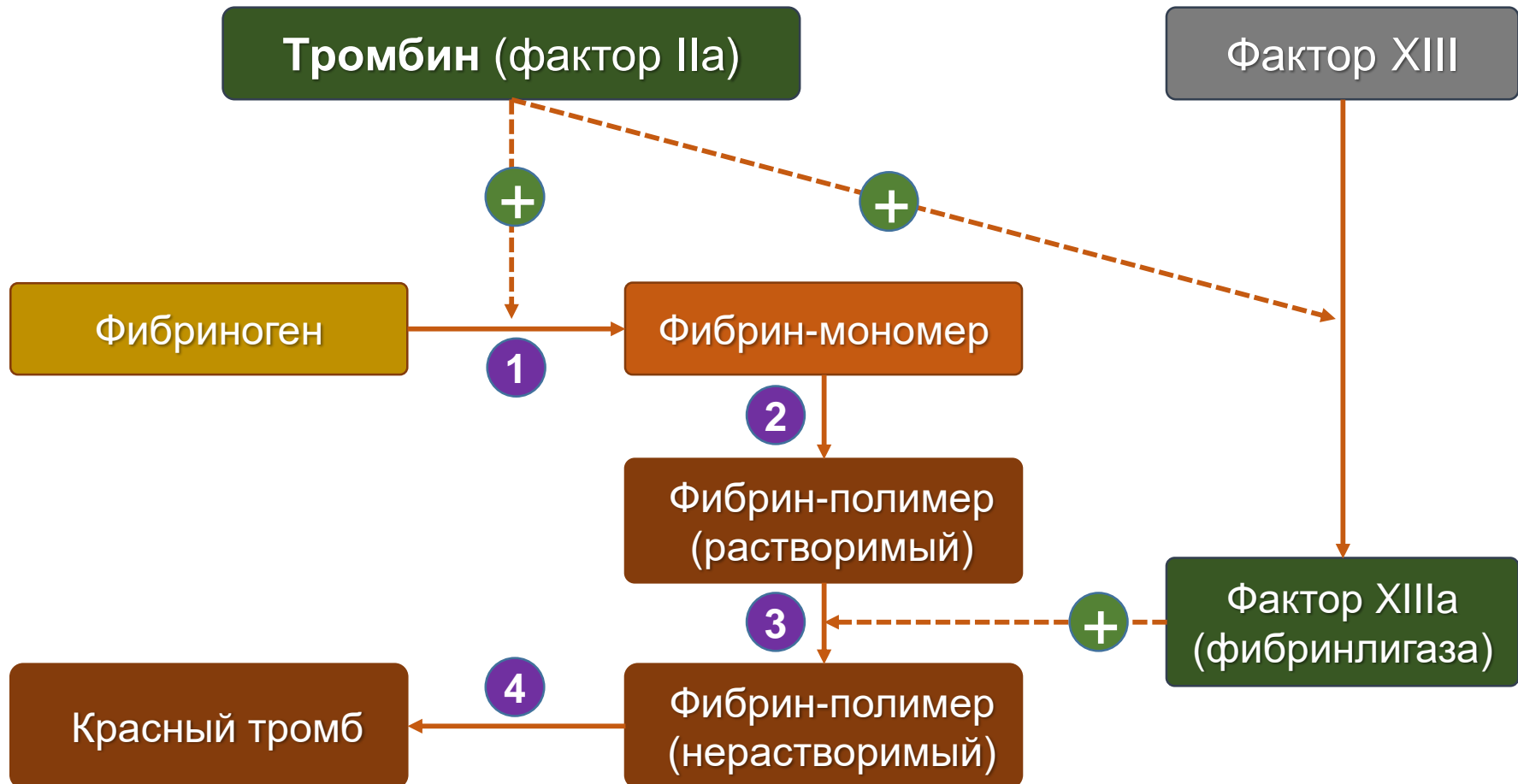
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Фаза II: образование тромбина



Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Фаза III: образование фибрина



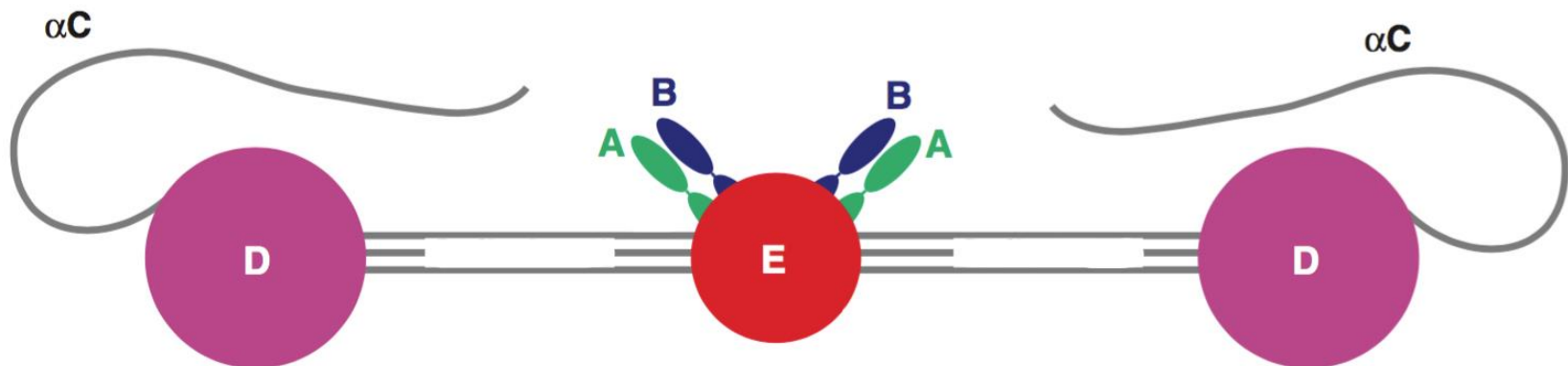
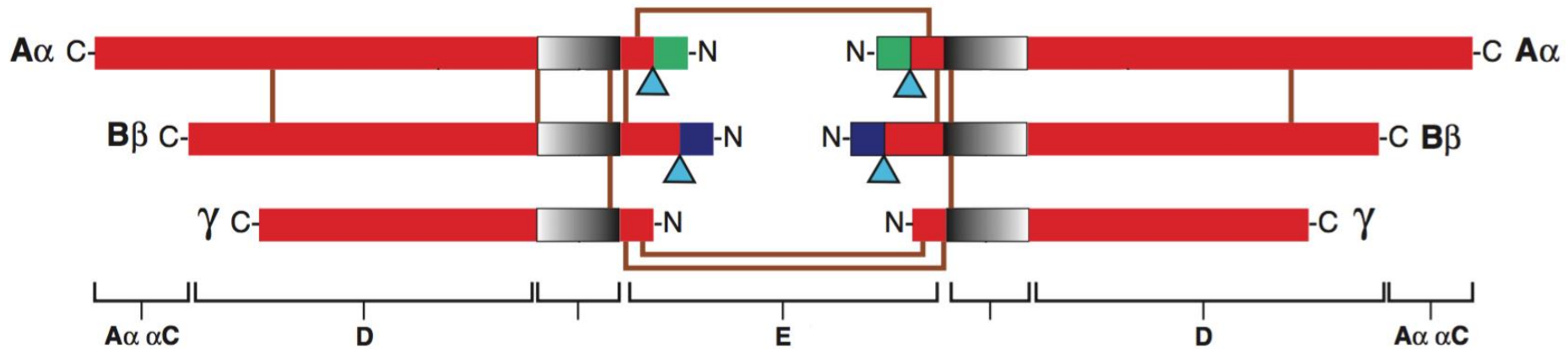
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Образование фибрина включает 4 этапа:

- 1. Превращение фибриногена в фибрин-мономер.**
- 2. Образование фибрина-полимера (геля фибрина).**
- 3. Стабилизация фибрина-полимера.**
- 4. Сжатие (ретракция) фибринового сгустка.**

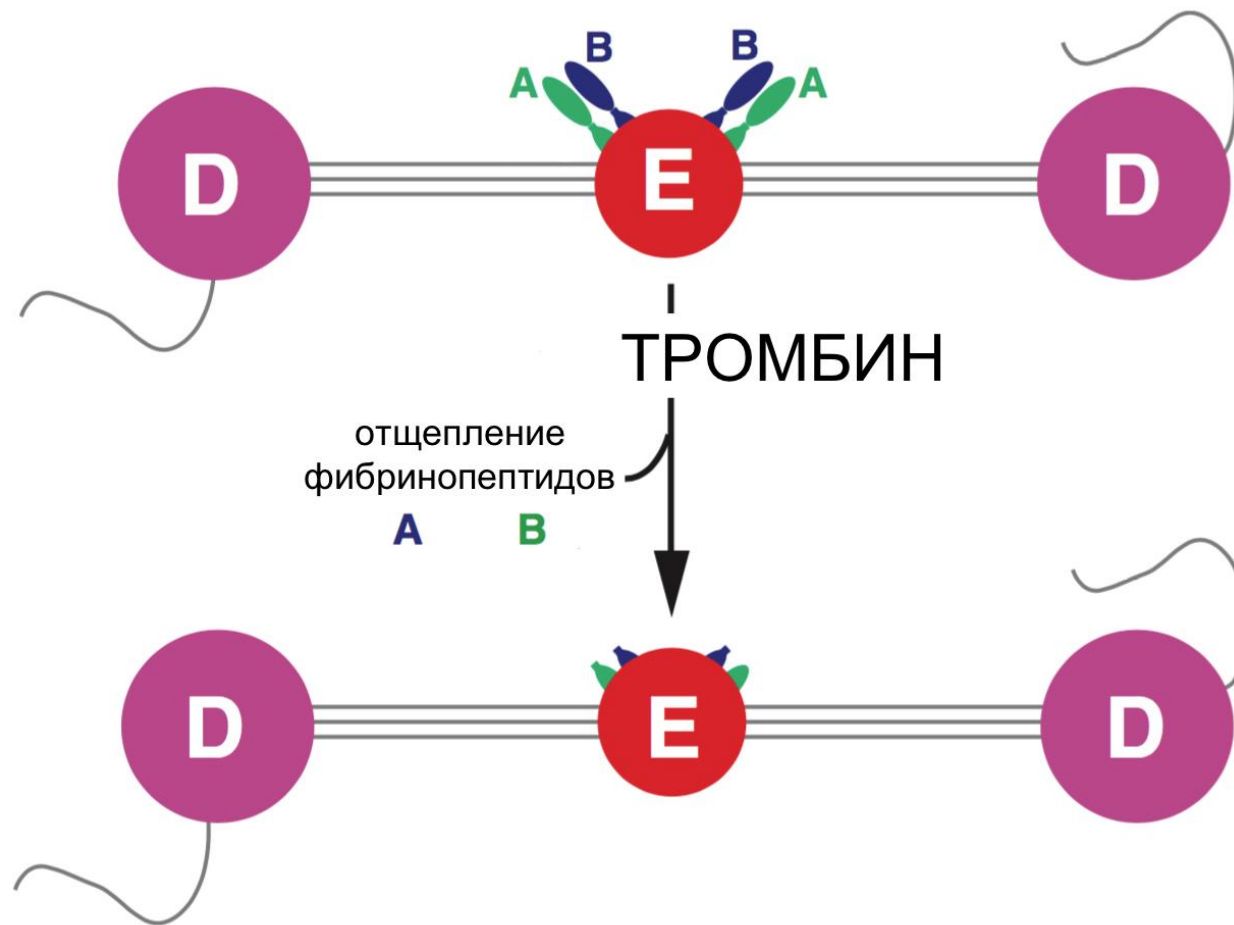
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Структура фибриногена



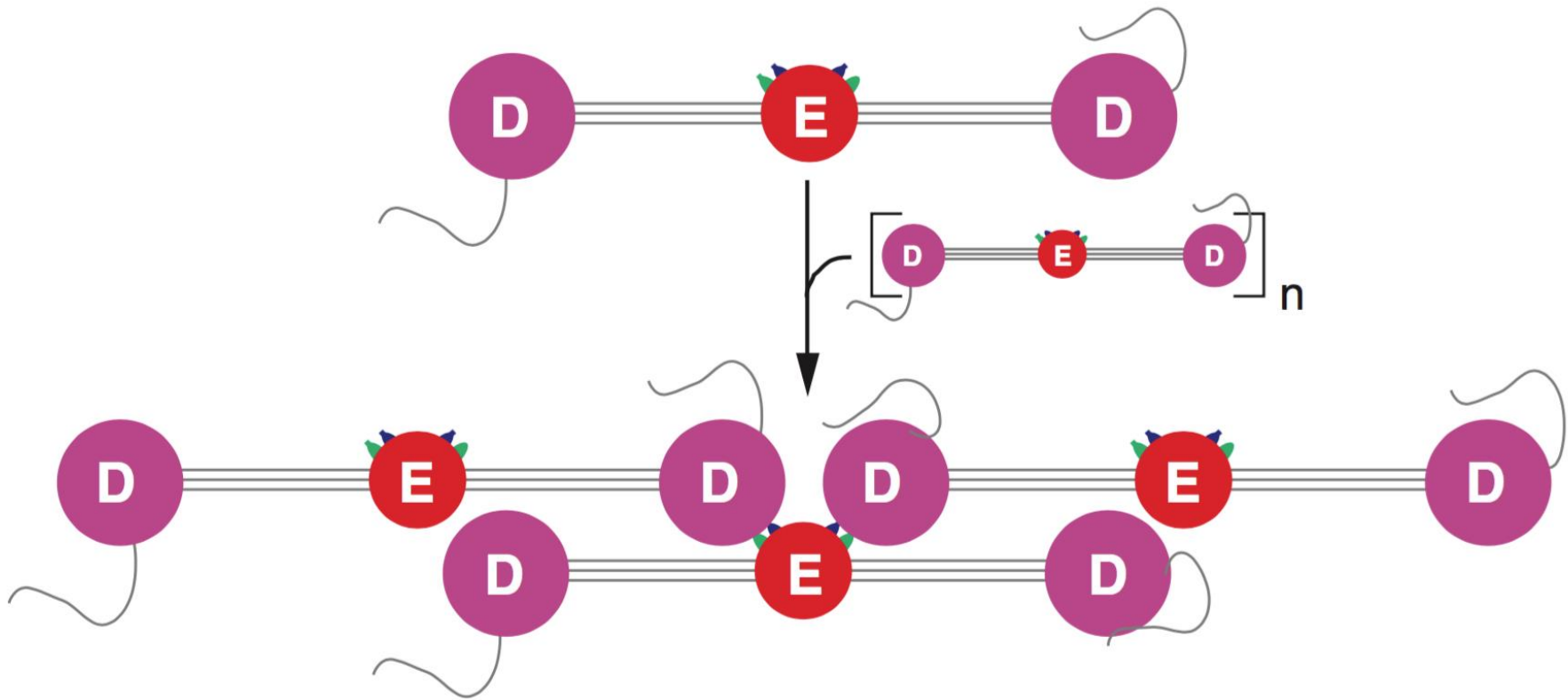
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Превращение фибриногена в фибрин-мономер



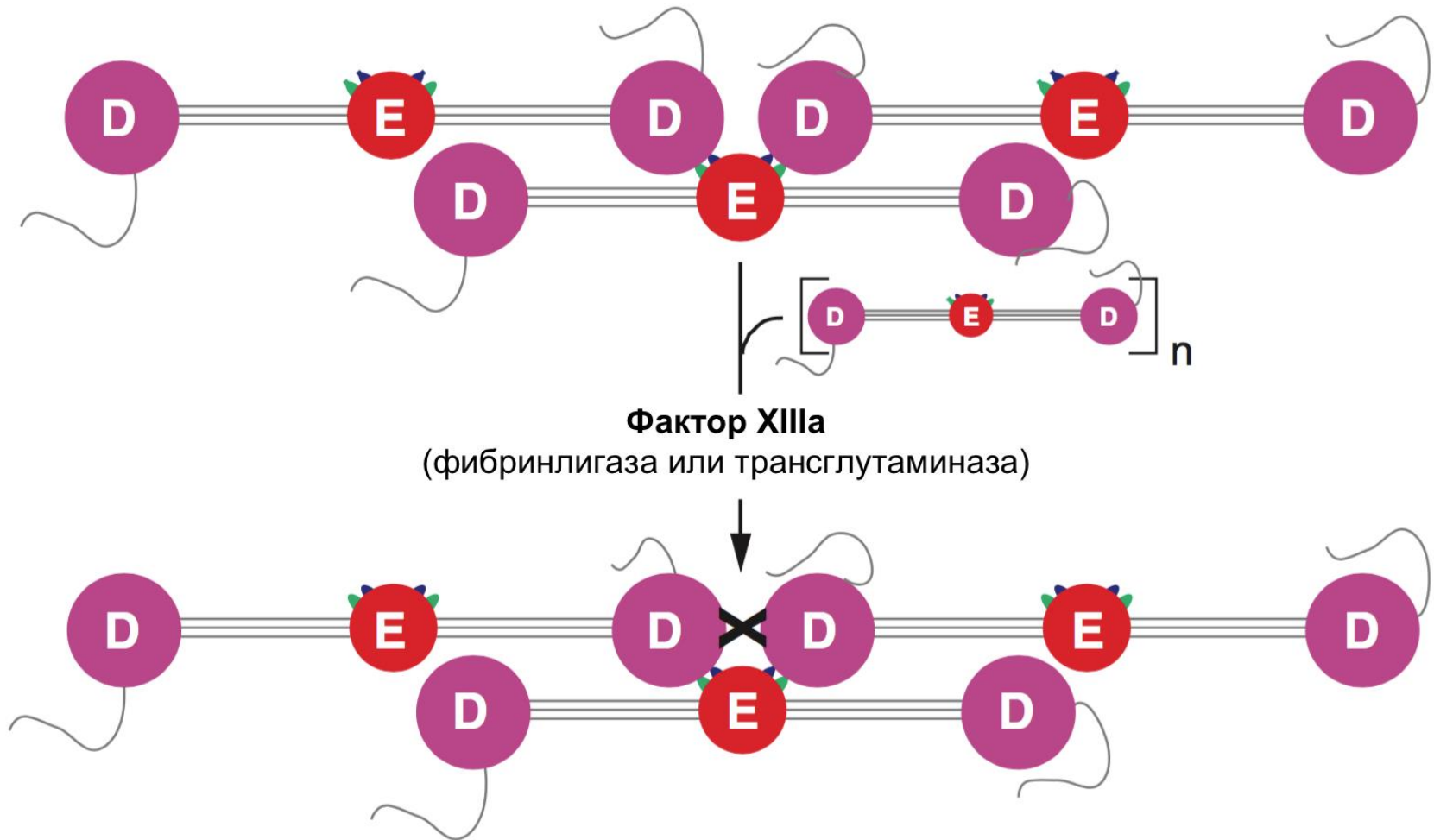
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Образование фибрина-полимера



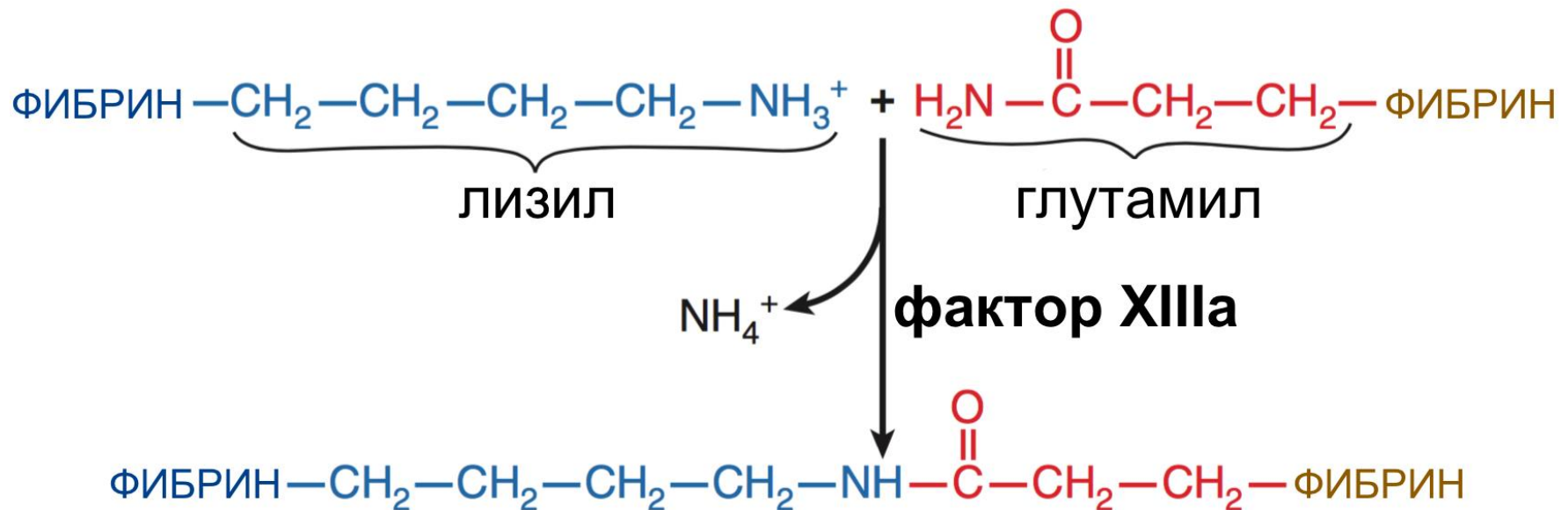
Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Стабилизация фибрина-полимера



Коагуляционный (плазменный) гемостаз

Стабилизация фибрина-полимера



Фибринолитическая система

Фибринолиз – расщепление нитей фибрина в составе тромба

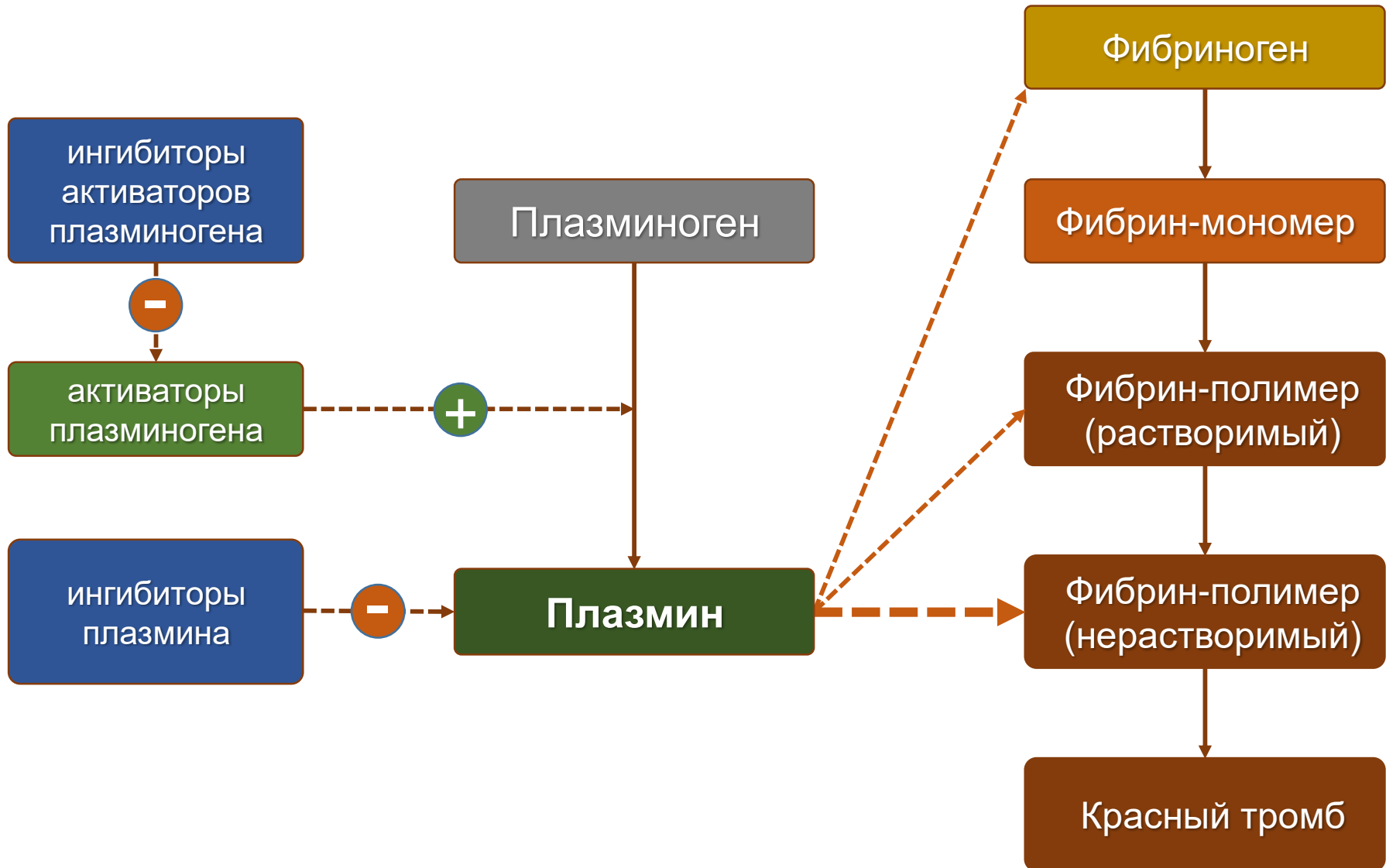
- Формирование фибринового тромба сопровождается осаждением на нем **профермента плазминогена** (предшественника плазмина) и его активаторов.
- Физиологический фибринолиз происходит под действием **фермента плазмина** и направлен на удаление фибринового тромба и восстановление нормального кровотока.
- Фибринолиз представляет собой сложную реакцию между компонентами фибринолитической (плазминовой) системы и фибрином, приводящей в итоге к асимметрическому расщеплению последнего.
- Фибринолиз сопровождается образованием растворимых пептидов (продуктов деградации фибрина), которые удаляются из кровотока.

Фибринолитическая система

Компоненты фибринолитической системы

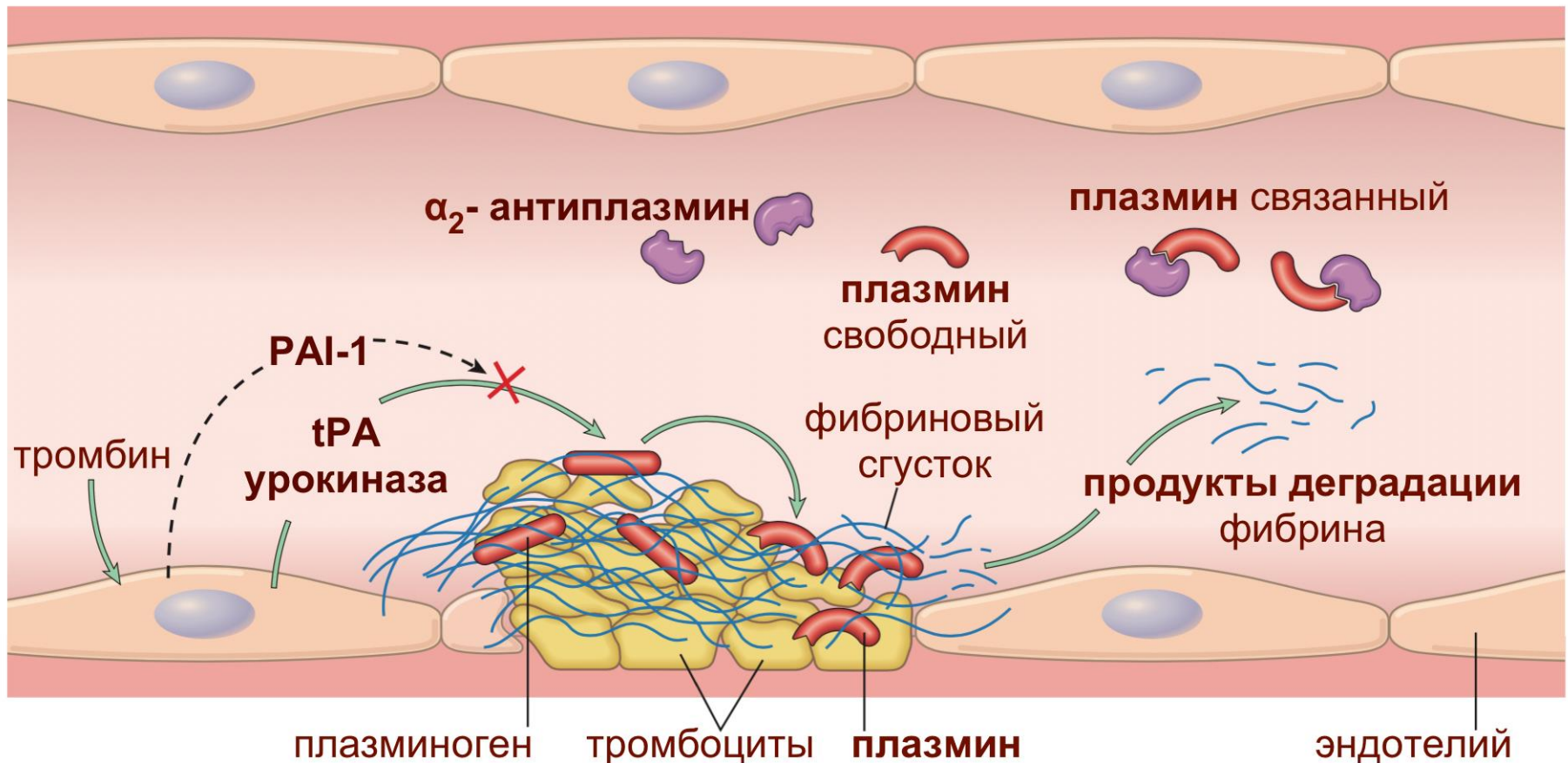
<p>плазминоген</p>	<p>неактивный фермент (зимоген), который синтезируется в печени и поступает в кровь;</p>
<p>плазмин</p>	<p>активный фермент, относящийся к классу сериновых протеаз и растворяющий фибрин в составе тромба;</p>
<p>активаторы плазминогена</p>	<ul style="list-style-type: none"> • тканевые активаторы плазминогена (tPA); • урокиназа; • фактор XIIa; • калликреин;
<p>ингибиторы активаторов плазминогена</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1); • ингибитор активатора плазминогена-2 (PAI-2);
<p>ингибиторы плазмина</p>	<ul style="list-style-type: none"> • α_2-антиплазмин; • α_2-макрोगлобулин; • активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI).

Фибринолитическая система



Фибринолитическая система

α_2 -антиплазмин — наиболее мощный ингибитор плазмينا



Фибринолитическая система

Продукты деградации фибриногена / фибрина

