



Российский университет дружбы народов
Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической
лабораторной диагностики

Функционирование системы гемостаза

Доцент, к.б.н. Лянг О.В.
Профессор, д.м.н. Кочетов А.Г.

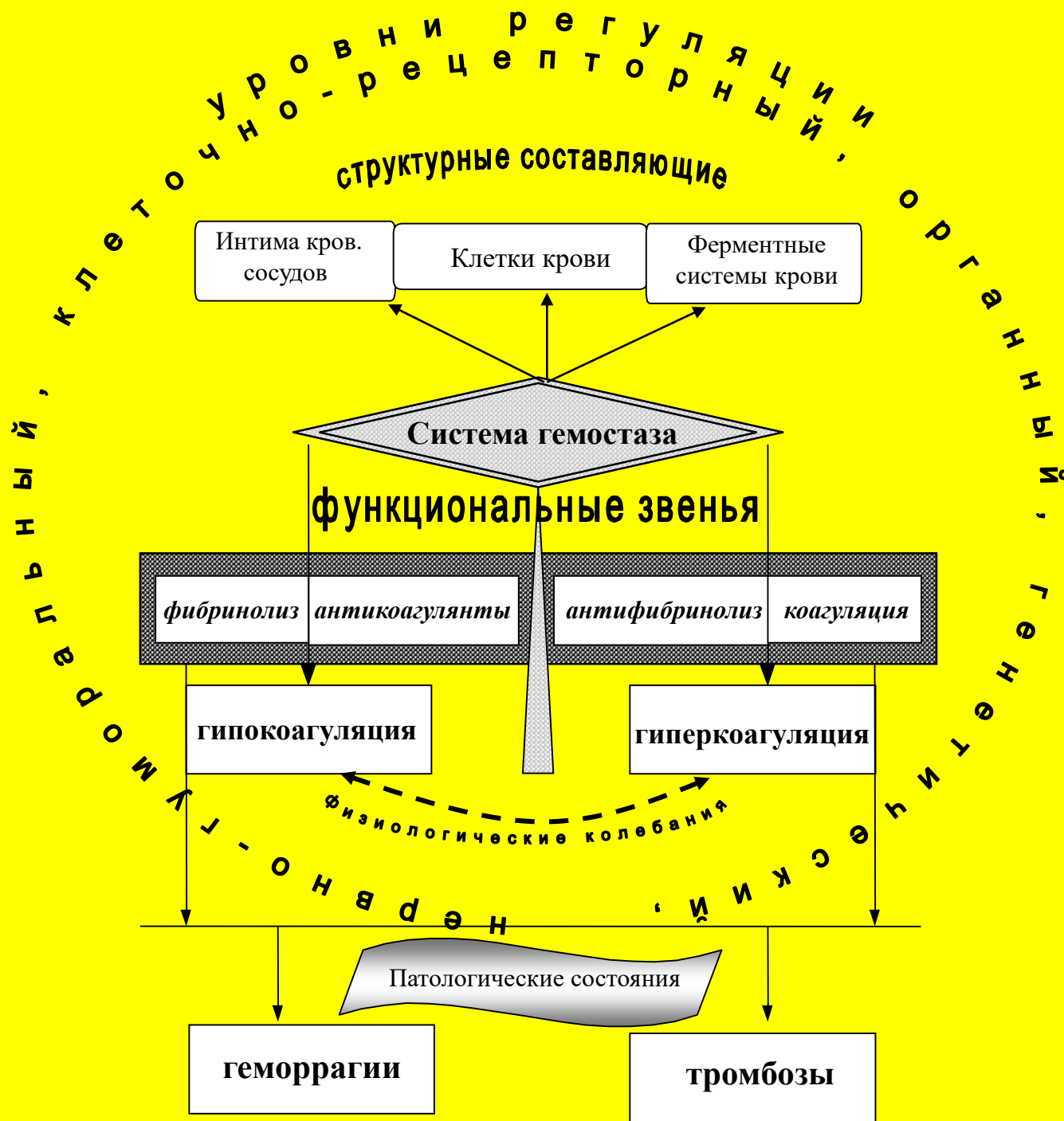
**ИНТЕГРАЛЬНАЯ СХЕМА
ПРЕДСТАВЛЕНИЙ**

О

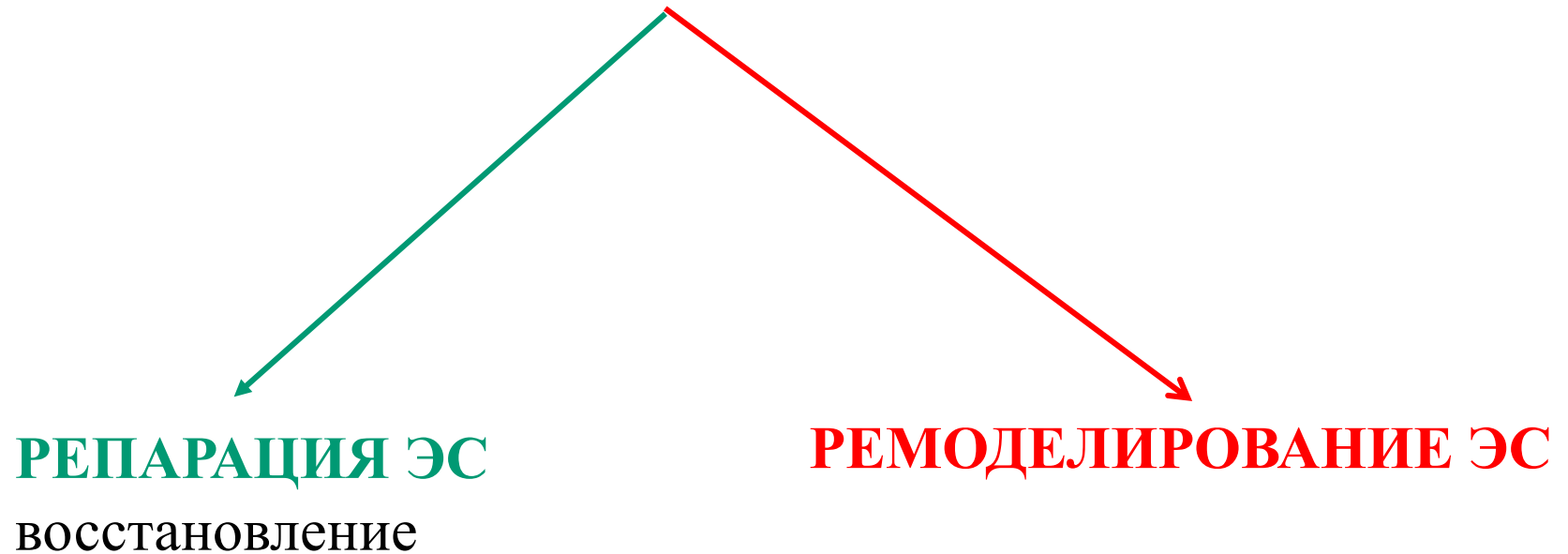
СТРОЕНИИ

И

**ФУНКЦИОНИРОВАНИИ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**



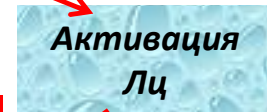
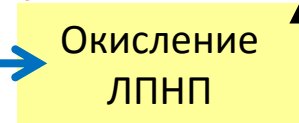
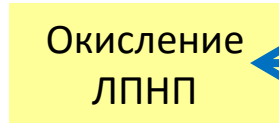
НАРУШЕНИЕ целостности эндотелиального слоя



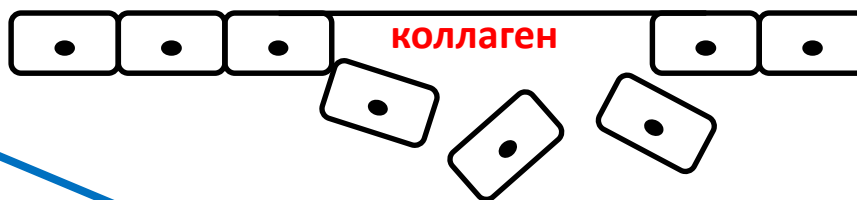


Эндотелий

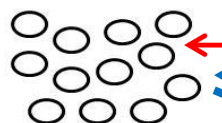
Гипоксия-ишемия (воспаление, интоксикация, нарушение кровотока)



Слушивание эндотелиальных клеток, оголение субэндотелия



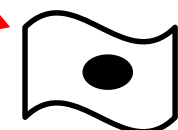
коллаген



Активация Тц



Адг, Агр Тц,
активация
плазменного
гемостаза



Хемотаксис
ЭКП



РЕПАРАЦИЯ, восстановление фибрин.слоя



Модиф.
ЛПНП-Тц

Трансформация

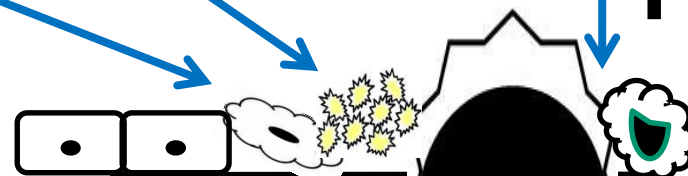


Пенистые клетки



Макрофаги

гиперагрегация,
гиперкоагуляция



Ремоделирование, форм.АБ и тромба

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА –

это биологическая система, основной функцией которой является поддержание **равновесия** между антагонистически действующими механизмами:

I - обеспечивающими сохранение крови в жидком состоянии и

II - предотвращающими потерю крови путем образования тромбов.

Функциональные звенья системы гемостаза

- Коагуляционное
- Антикоагулянтное
- Фибринолитическое
- Антифибринолитическое

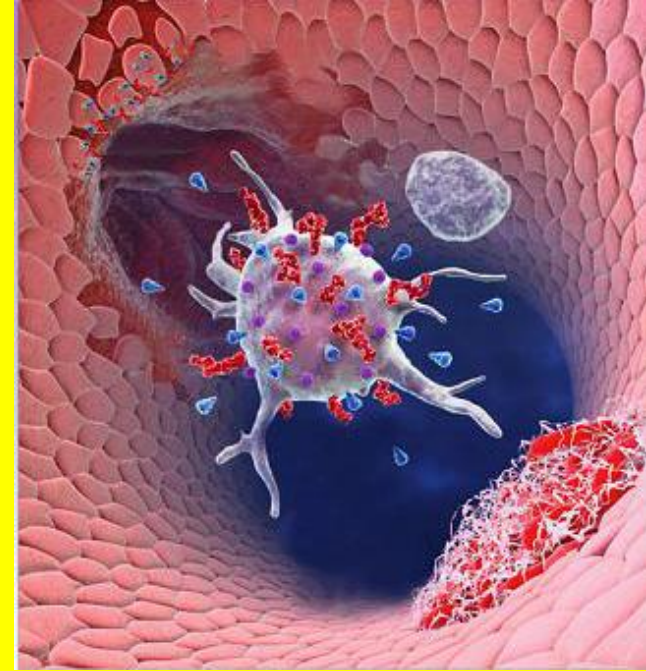
КОАГУЛЯЦИОННОЕ
ЗВЕНО
СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА

Коагуляция (свертывание крови) – процесс инициации и дальнейшего взаимодействия форменных элементов крови и факторов свертывания с образованием тромбина, при достижении критического уровня которого происходит в агрегате и на поверхности агрегата форменных элементов превращение фибриногена в фибрин.

Результатом коагуляции является образование сгустка – агрегата из форменных элементов крови, укрепленного нитями фибрина.

1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (первичный, временный)

обеспечивает начальную остановку кровотечения в зоне микроциркуляции путем образования тромбоцитарной пробки в месте повреждения сосуда

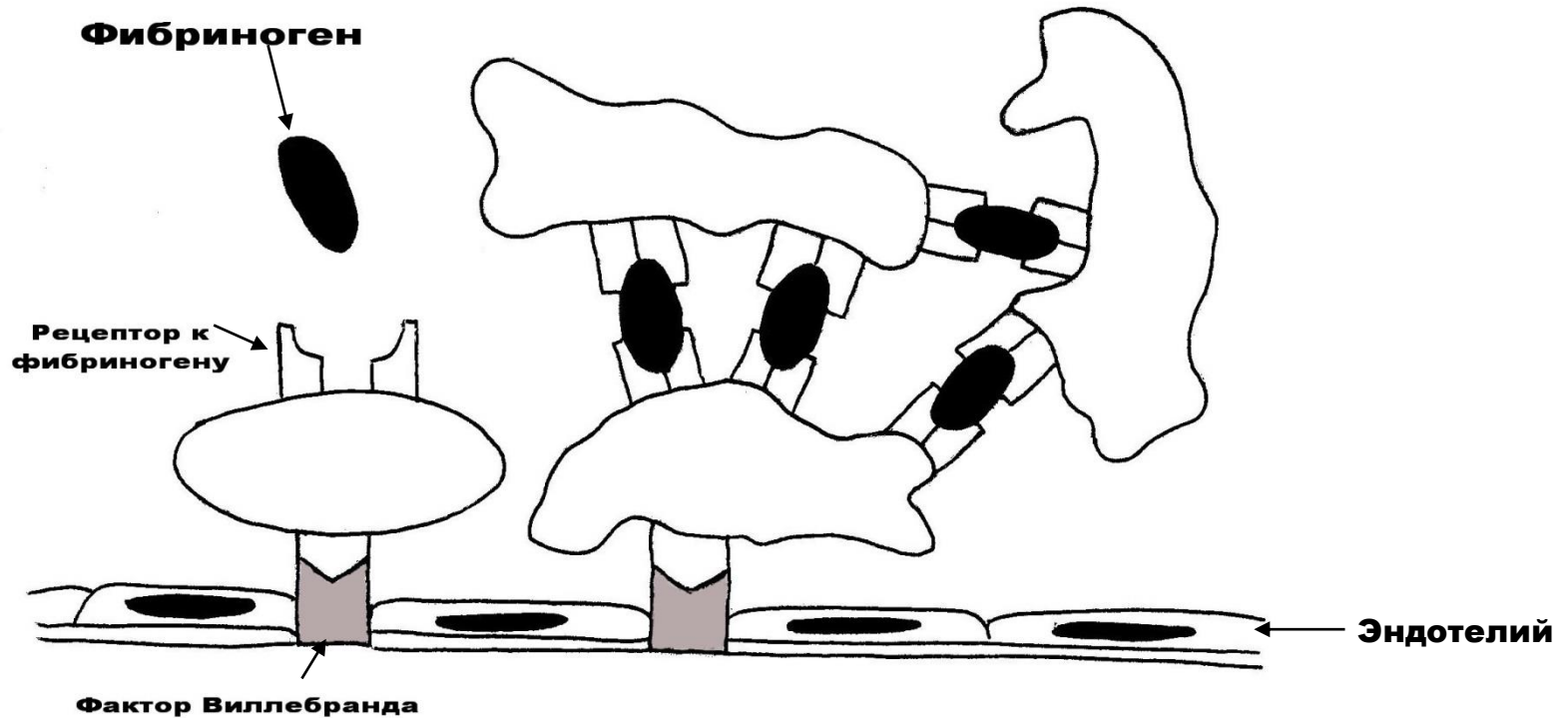


1. *Повреждение сосуда*
2. *Выделение клеточных медиаторов: АДФ, серотонин, адреналин, нестабильные простагландины, тромбоцитоактивирующий фактор*
3. *Спазм сосуда*
4. *Активация тромбоцитов – изменение формы, секреторная реакция*
5. *Адгезия T_{α} (Platelet adhesion) - это прилипание тромбоцитов к компонентам субэндотелия (в частности, к коллагену) или к чужеродной поверхности (например, к стеклу)*
6. *Агрегация T_{α} (Platelet aggregation) - склеивание (слипание) тромбоцитов между собой под действием специфических стимуляторов – **обратимая и необратимая** (зависит от концентрации медиаторов и индивидуальной рецепторной чувствительности)*

Адгезия и агрегация тромбоцитов

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному слою осуществляется за счет рецепторов к коллагену (гликопротеида Ia/IIa); образовавшееся соединение стабилизируется фактором фон Виллебранда, который образует мостик между волокнами коллагена и другим тромбоцитарным рецептором, гликопротеидом Ib/IX.

Агрегация тромбоцитов между собой опосредуется фибриногеном; рецептором служит гликопротеид IIb/IIIa.



Реакция освобождения предшествует необратимой агрегации тромбоцитов и приводит к выделению из них индукторов агрегации (АДФ, серотонин, адреналин, нестабильные простагландины, **тромбоксан А2**, тромбоцитоактивирующий фактор). Наряду со стимуляторами, попадающими в кровоток из поврежденных тканей и других форменных элементов крови, они вызывают агрегацию других тромбоцитов, которые быстро покидают кровоток и оседают на уже адгезировавших и начавших агрегировать тромбоцитах (хемотаксис).

Врожденные формы кровоточивости, обусловленные нарушениями **адгезии** тромбоцитов: дефицит гликопротеина Ib мембран тромбоцитов (**болезнь Бернара-Сулье**), недоразвитие субэндотелия (**болезнь Рандю-Ослера**) и дефицит одного из компонентов комплекса фактора VIII - фактора Виллебранда (**болезнь Виллебранда**). Кровоточивость в случае врожденной недостаточности гликопротеинов **агрегации** - **болезнь Гланцмана**; или фибриногена - афибриногенемия, гипофибриногенемия, дисфибриногенемия.

Сосудисто-тромбоцитарный и плазменный (вторичный, окончательный) коагуляционный гемостаз тесно связаны друг с другом. Так, активированные тромбоциты ускоряют процесс свертывания, а продукты свертывания (например, тромбин) активируют тромбоциты.

2. Плазменный гемостаз

многоэтапный ферментативный процесс, в котором участвует ряд белков – протеаз, ионы кальция, а также неферментные белки-акцелераторы, обеспечивающие взаимодействие факторов свертывания на фосфолипидных матрицах, конечным результатом которого является образование нерастворимого фибринового сгустка

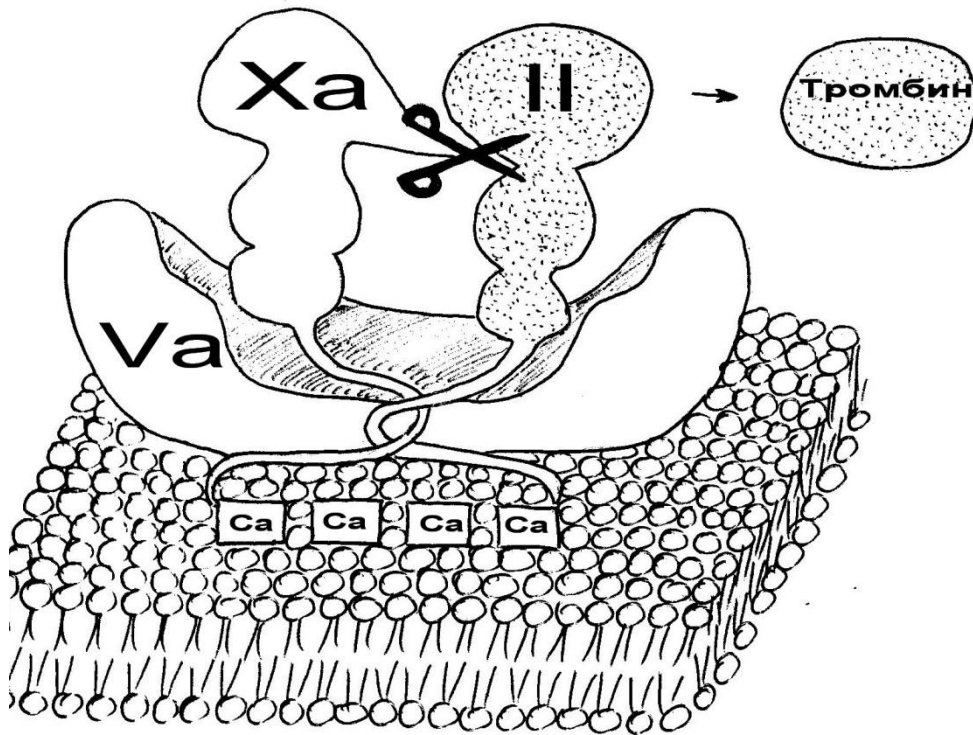
2.1 Многоступенчатый этап, приводящий к активации протромбина и превращения его в активный фермент – тромбин

2.2 Конечный этап, в котором под влиянием тромбина из фибриногена образуется фибрин

Внутренний путь образования протромбиназы

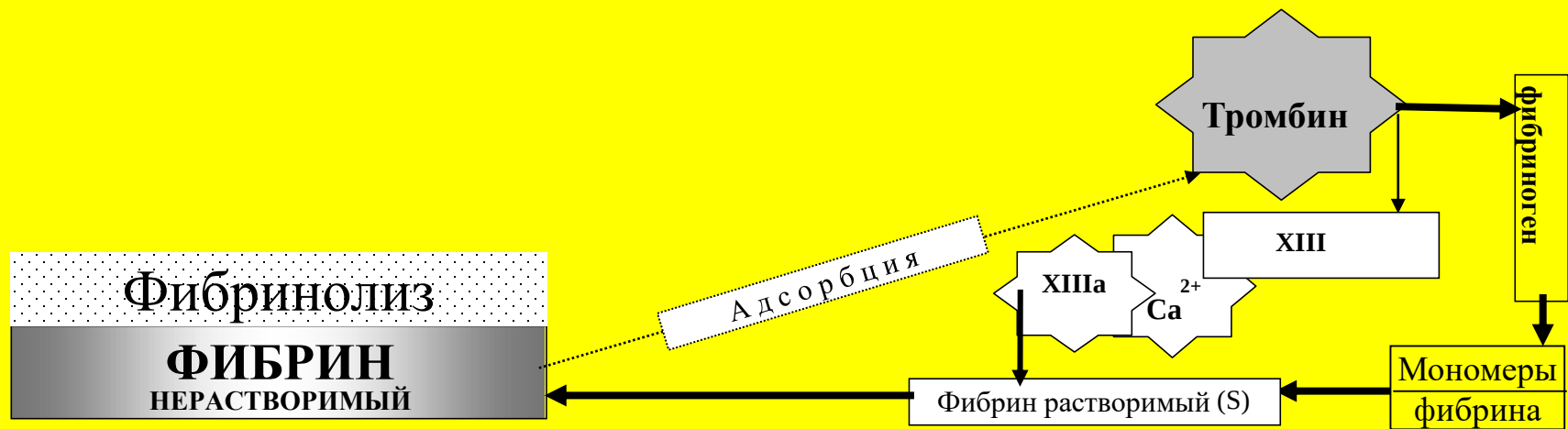
Внешний путь образования протромбиназы

Протромбиназный комплекс

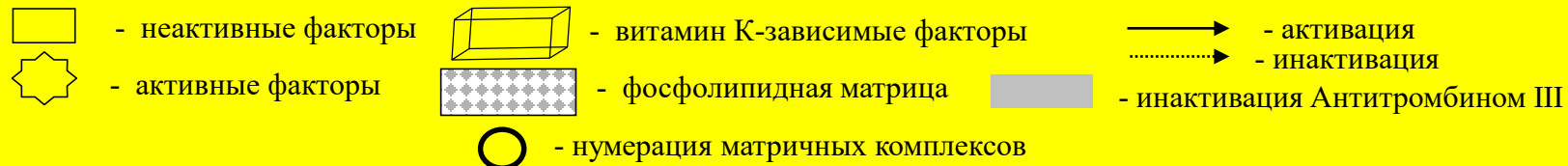


Результатом внешнего и внутреннего пути свертывания является образование образванию активного протромбиназного комплекса, состоящего из ф. P_3 , ионов Ca^{2+} , ф.Ха и ф. Va. Протромбиназный комплекс катализирует превращение **протромбина в тромбин** — ключевой фермент свертывания.

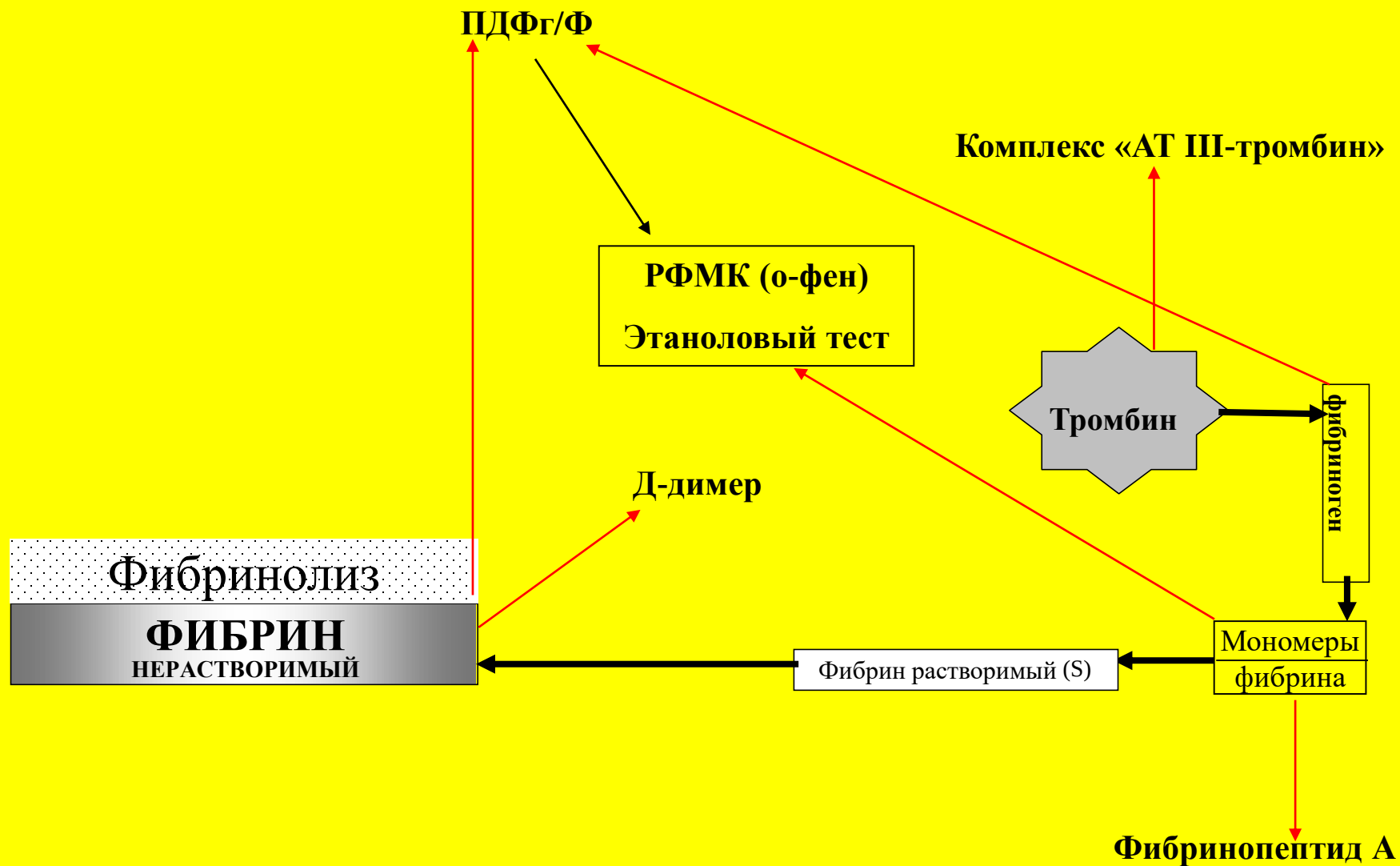
Конечный этап —
образование
фибрина



Каскадно-матричная схема функционирования плазменного звена коагуляции и ее взаимосвязей с основными компонентами системы гемостаза



ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ ТРОМБИНЕМИИ

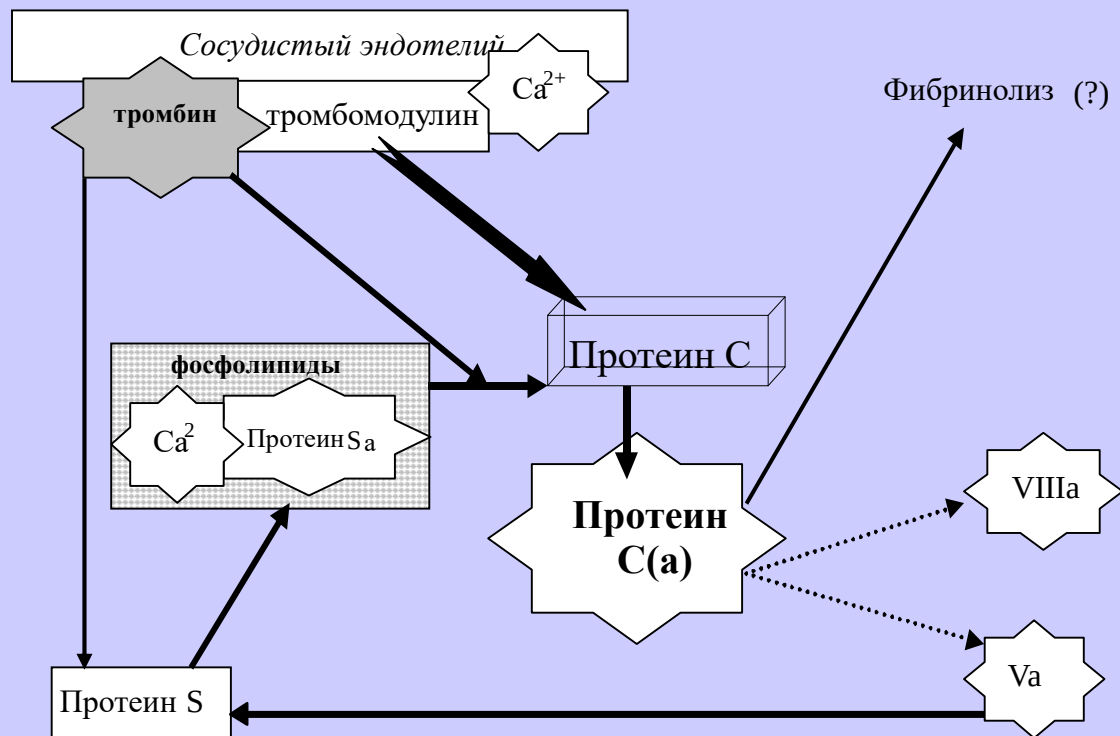


Врожденные нарушения коагуляционного гемостаза

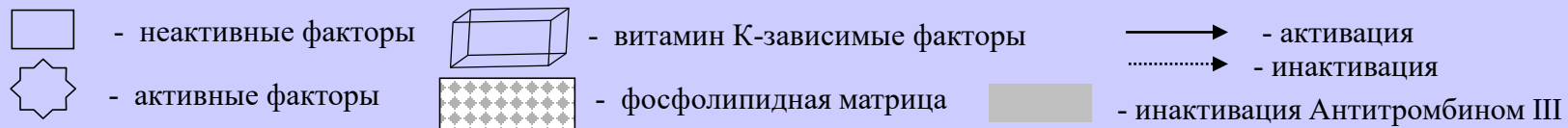
- Дефицит фактора VIII - 83–90% всех наследственных нарушений свертываемости крови:
 - гемофилия А – дефицит антигемофильного компонента (70–78%)
 - болезнь Виллебранда – дефицит фактора Виллебранда (9–18%);
- Дефицит фактора IX - гемофилия В, болезнь Кристмаса, 6–13%
- Дефицит факторов VII и V - 0,5–1,5%,
- Дефицит фактора X (болезнь Стюарта-прауэра) – 0,3–0,5% случаев.
- Дефицит фактора XI (гемофилия С)
- Дефицит фактора XII (болезнь Хагемана)
- Дефицит плазменных компонентов калликреин-кининовой системы
- Дефицит фактора II
- Дефицит фактора I и дисфибриногенемия
- Дефицит фактора XIII

Естественные антикоагулянты

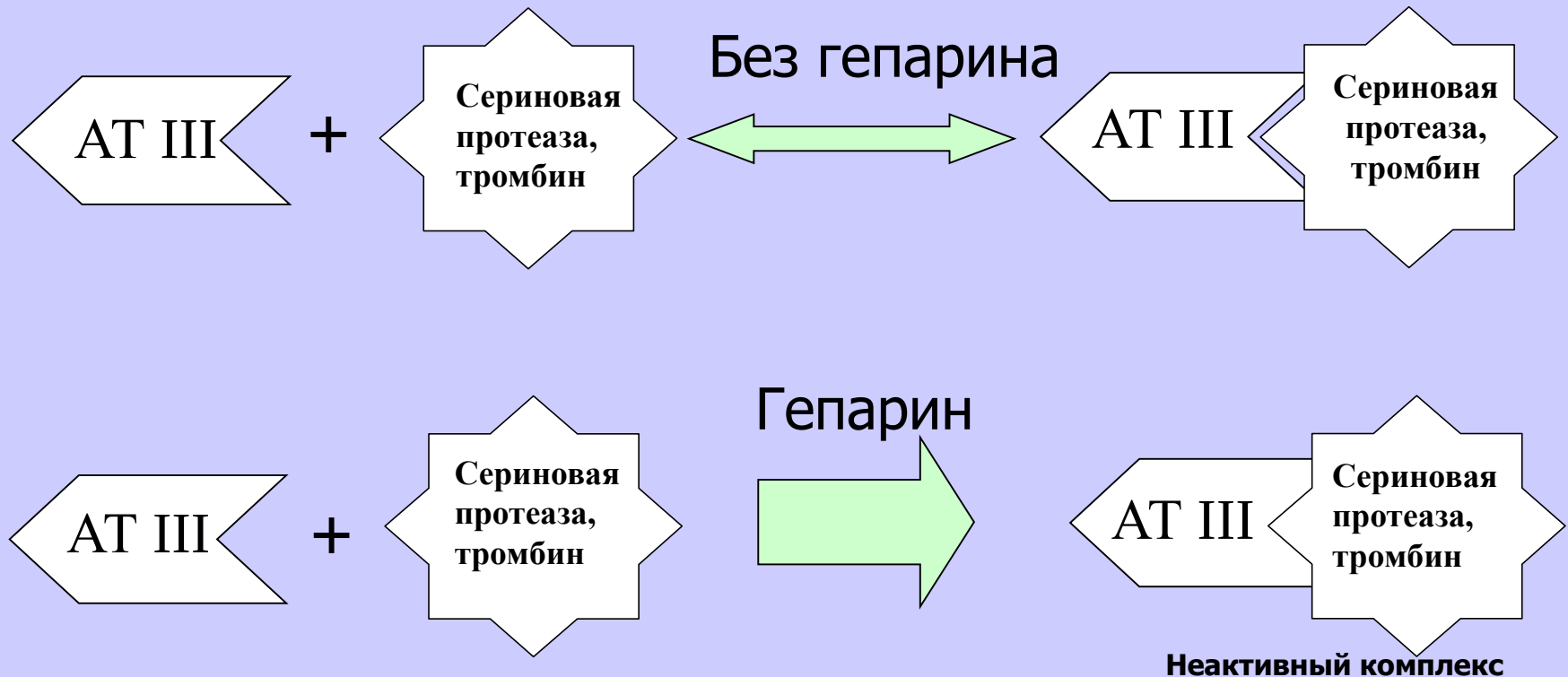
Система протеина С



Функционирование системы протеина С



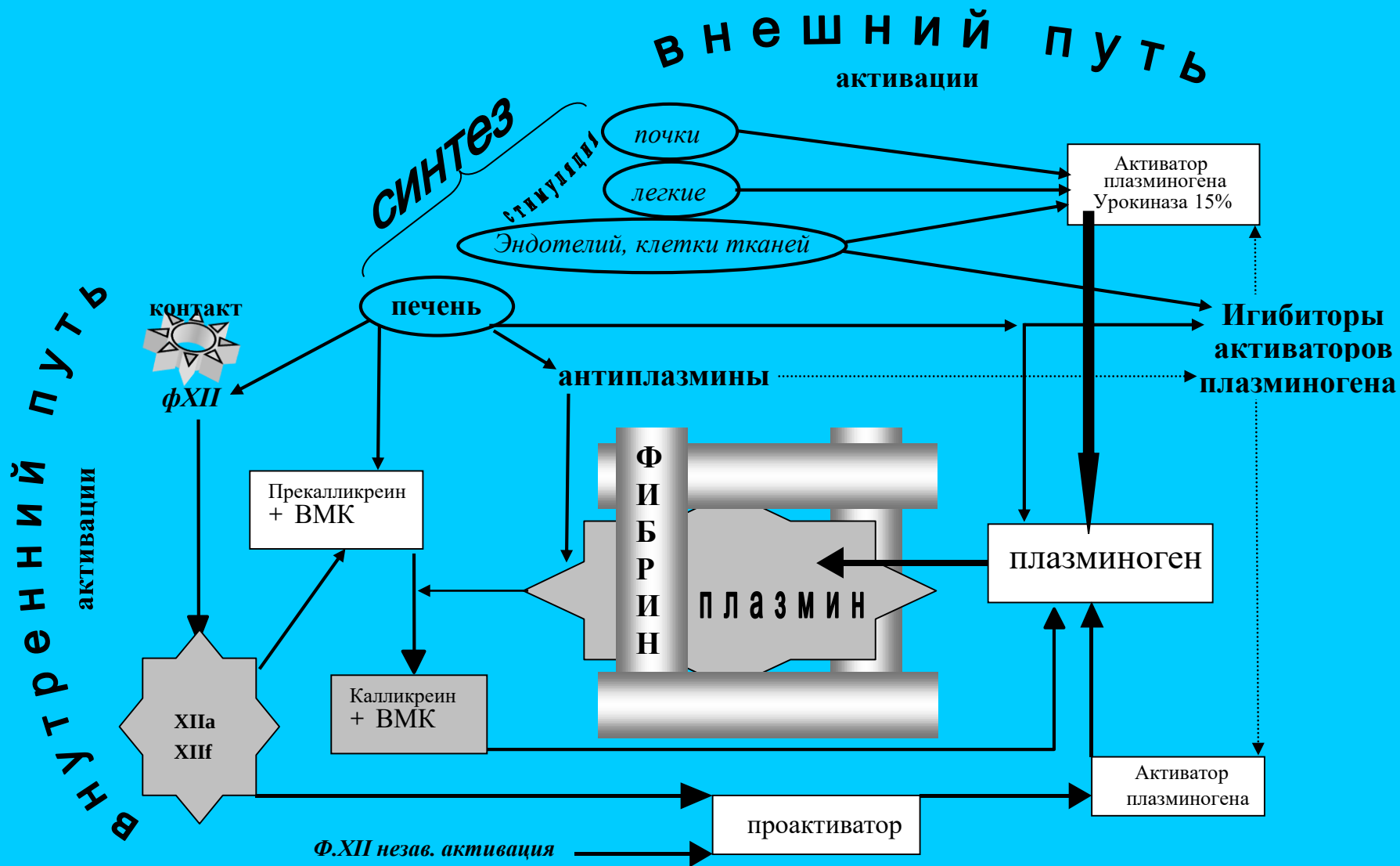
Антитромбин III



На долю Антитромбина III приходится 75-90 % всей спонтанной антикоагулянтной активности крови.

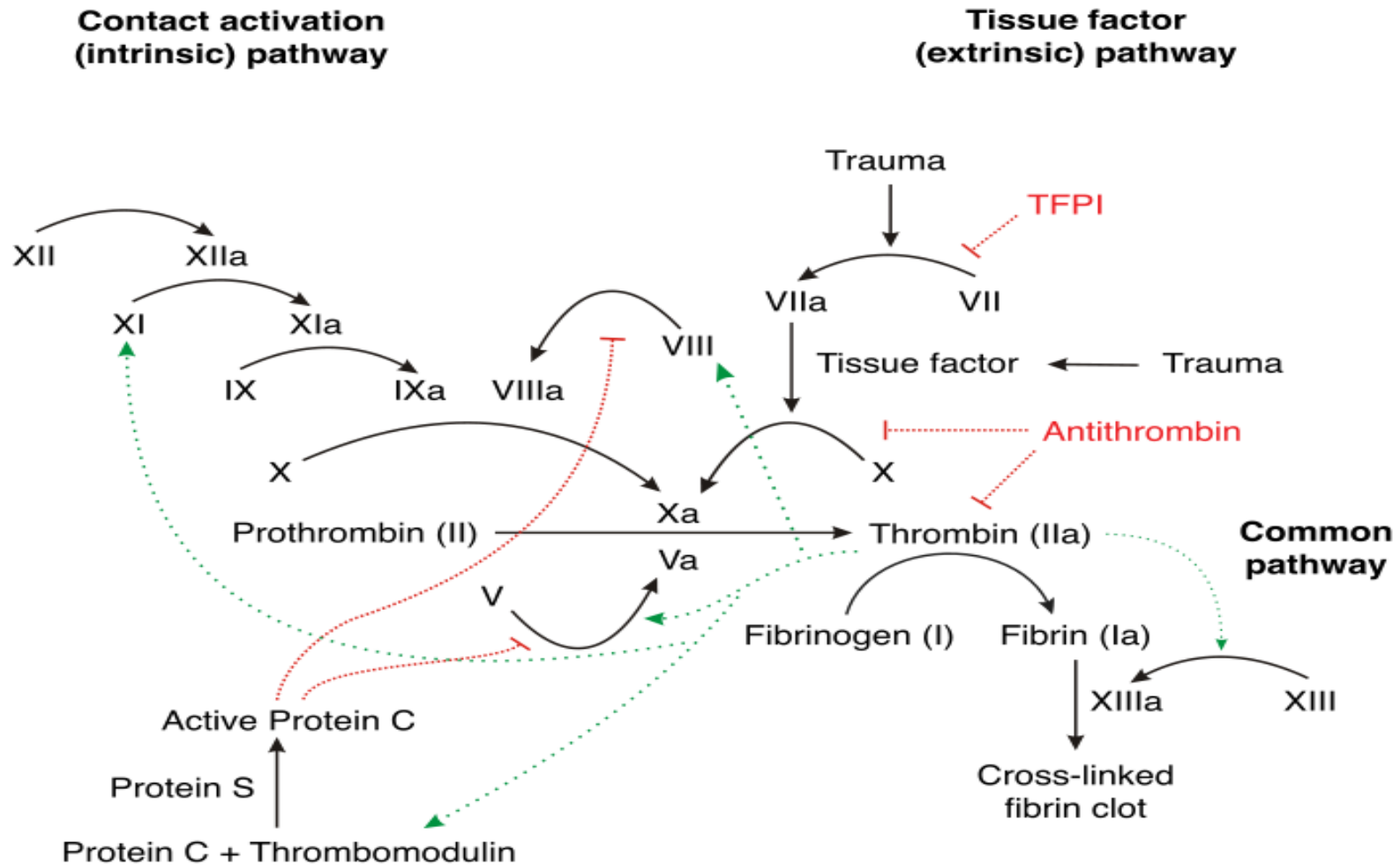
АТ III образует комплексы с Ха, XIa, IXa, V, VIII факторами и тромбином. В присутствии гепарина реакция ускоряется в 2000-3000 раз и становится необратимой.

Фибринолиз и антифибринолитики



**Функционирование
ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО и
АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО
звеньев гемостаза**

«Классическая» схема



Общепринято, что:

ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ эндотелия обусловлена:

- Способностью образовывать и выделять в кровь ингибитор агрегации тромбоцитов – простаглицлин (метаболит арахидонової кислоты, простаглицлин);
- Неспособностью к контактной активации системы свертывания крови;
- Созданием антикоагулянтного потенциала на границе кровь/ткань путем фиксации на эндотелии комплекса гепарин – антитромбин III;
- Продукцией тканевого активатора плазминогена;
- Способностью удалять из кровотока активированные факторы свертывания.

Повреждение эндотелия - **ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ** за счет:

- выделения в кровь тканевого тромбопластина и стимуляторов тромбоцитов – адреналина, АДФ, норадреналина (обладают также сосудоуживающими свойствами);
- контактной активации коллагеном и другими компонентами субэндотелия как тромбоцитов (адгезия)
- свертыванию крови (активация фактора XII);
- продукции плазменных факторов адгезии и агрегации тромбоцитов – фактора Виллебранда.

Однако оголение субэндотелия происходит постоянно, так как в день может обновляться около миллиона эндотелиальных клеток !!!

НЕПРЕРЫВНОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ ?

В общем кровотоке тромбин обнаруживается только при массивном кровотечении

Теория непрерывного свертывания крови

Д.М.Зубаиров 1966 год Свертывание крови при массивном кровотечении

Равновесие «свертывание-антисвертывание» носит динамический характер, то есть непрерывно происходят активация и связанная с ней инактивация факторов свертывания

продолжительность жизни молекулы фибриногена равна 5 минутам
существует артерио-венозная разница в концентрации протромбина, т.е. важное место в разрушении протромбина занимает ЭНДОТЕЛИЙ мелких сосудов

факторы свертывания потребляются в процессе внутри-сосудистого свертывания, а продукты этого свертывания поглощаются РЭС

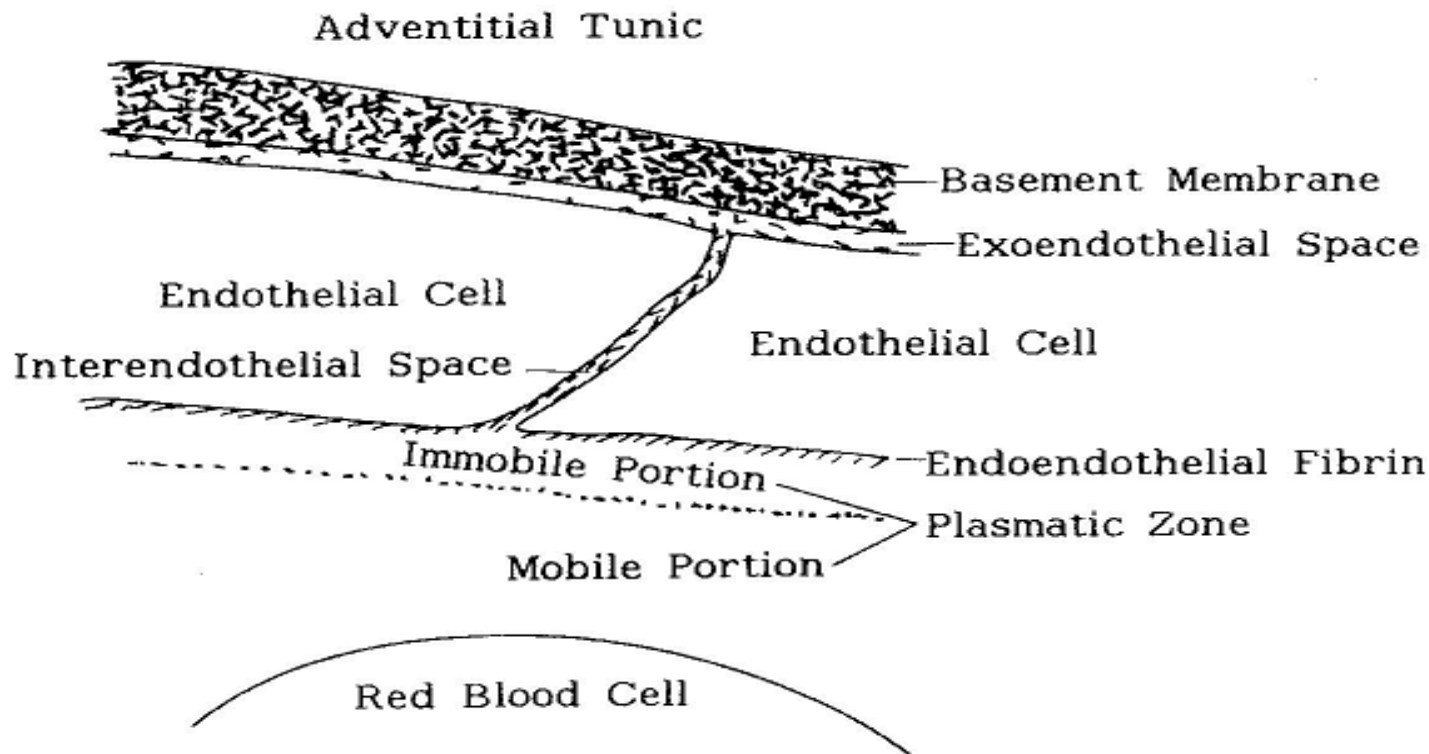


В 1964 г. Luft, используя краситель рутений красный, продемонстрировал, что эндотелиальные клетки неравномерно покрыты тонким слоем вещества, которое состояло, как было доказано позднее Corpley AL. (1983), из

фибрина, фибрината кальция и продуктов фибринолиза

EEFL—HISTORICAL ACCOUNT

Suppl. V, 1983



Концепция внутрисосудистого функционирования системы гемостаза



Тесты исследования системы гемостаза

```
graph TD; A[Тесты исследования системы гемостаза] --> B[Рутинные (локальные)]; A --> C[Глобальные];
```

Рутинные (локальные)

- ☛ АЧТВ
- ☛ ПВ по Квику, МНО
- ☛ Фибриноген
- ☛ Д-димер
- ☛ АТ III
- ☛ Протеин С, S
- ☛ Конц. и акт-ть некоторых ф. свертывания
- ☛ Исследование агрегации тромбоцитов

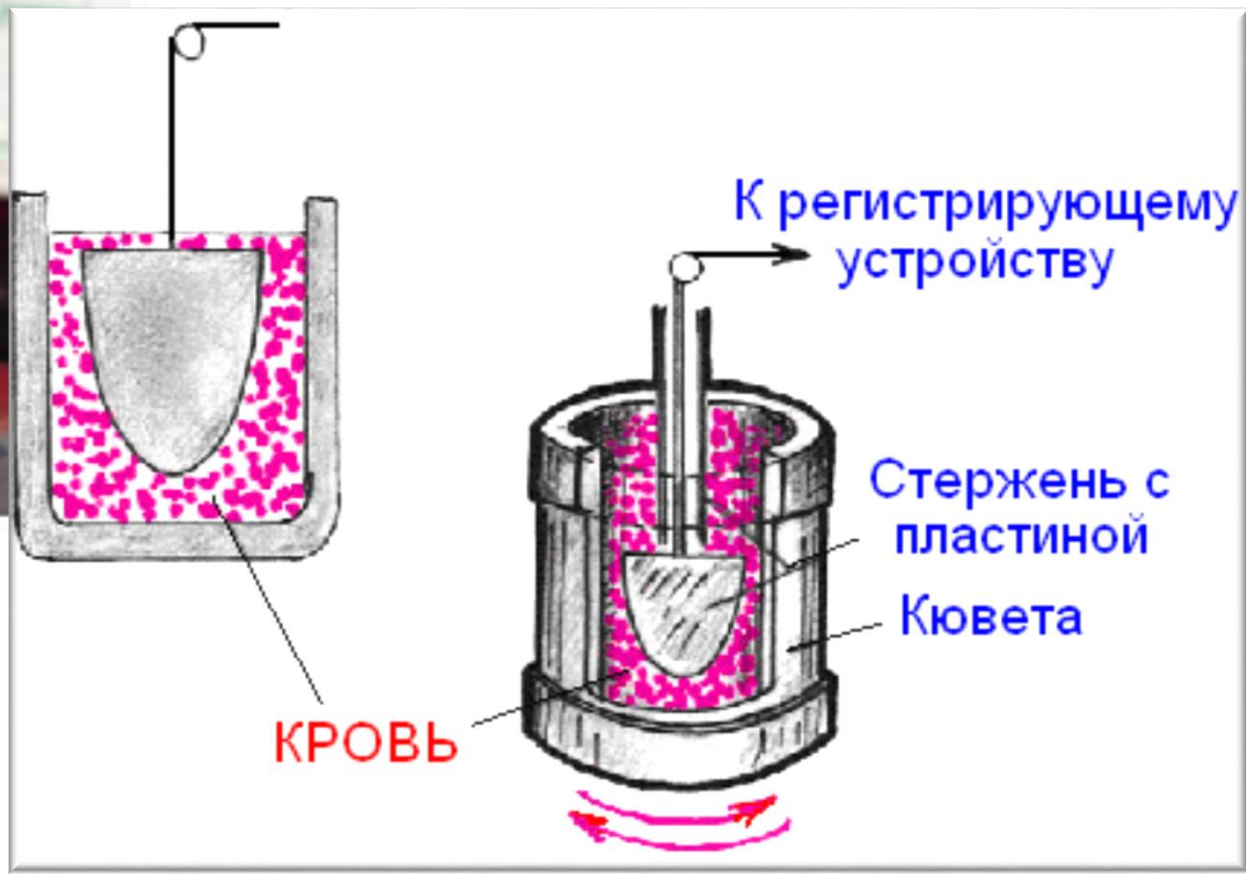
Глобальные

- ☛ Время свертывания крови
- ☛ Тромбоэластография/-метрия
- ☛ Тест генерации тромбина
- ☛ Тромбодинамика

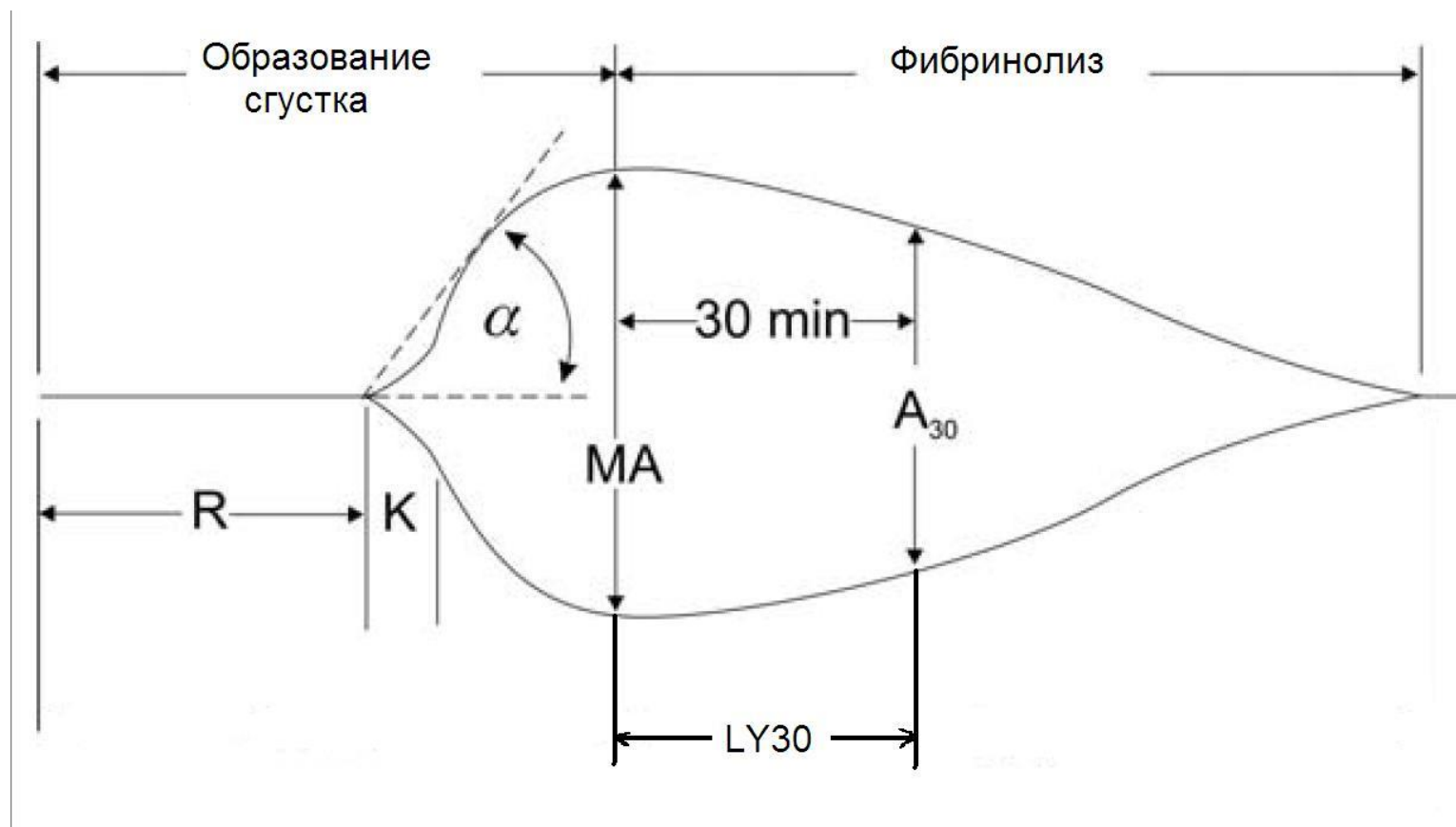
Тромбоэластография/метрия



Используемый биоматериал:
стабилизированная цитратом венозная
кровь



Тромбоэластограмма



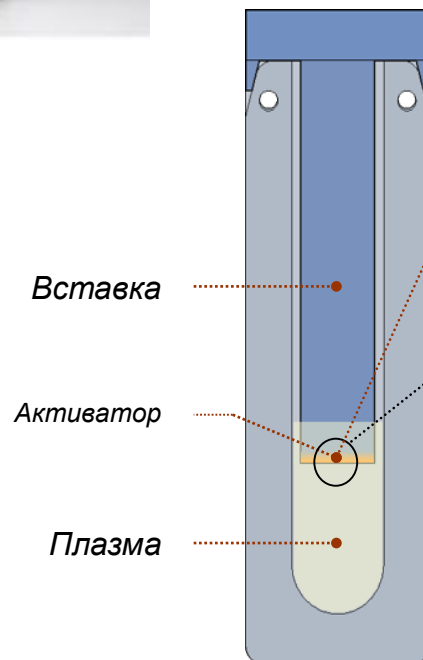
Тромбодинамика

Пространственный рост сгустка

Используемый биоматериал: плазма
венозной крови, стабилизированной
цитратом

Измерительная
кювета

Фотографии
растущего сгустка



В чем разница ?

Глобальные тесты – характеристика
результата работы всего каскада
свертывания

«Локальные» тесты – характеристика
отдельных звеньев каскада
свертывания

В чем смысл совместного использования?

Глобальные тесты –

диагностика общего состояния свертывающей системы и выраженности патологии, с одновременным учетом всех привходящих факторов влияния, интегральная картина происходящих изменений в свертывающей системе

«Локальные» тесты –

возможное уточнение локализации патологии с точностью до фактора свертывания

Что делать?

Использование одновременной интегральной и «локальной» оценки свертывающей системы крови—

Получение врачом комплексной картины происходящего с больным.

Своевременное и уместное использование сильных сторон каждого теста