



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

Анатомия, физиология системы гемостаза и немного о патофизиологии и методах исследования

Профессор А.Г.Кочетов
Ассистент О.В.ЛянГ

Откуда возникла система гемостаза?

Система гемостаза



Система комплемента



Иммунитет



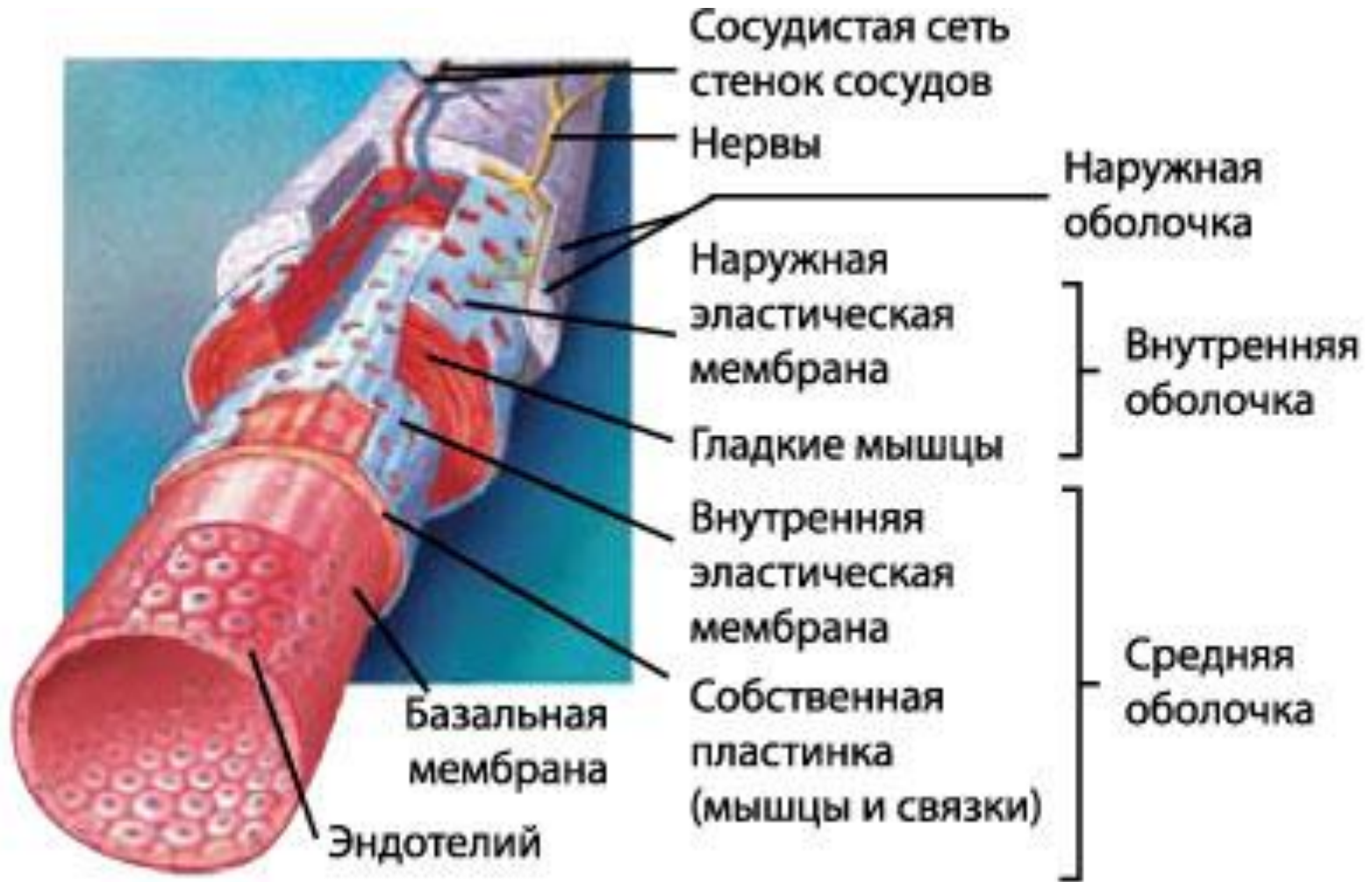
Протеолитическая система,
каллекреин-кининовая система

ПОЛИСИСТЕМА: ГОМЕОСТАЗ

*Система гемостаза –
один из компонентов
полисистемы
ГОМЕОСТАЗ*

- 1.** поддержание жидкого состояния крови в сосудах,
- 2.** остановка кровотечения,
- 3.** резистентность стенки сосудов,
- 4.** влияние на гемодинамику и
- 5.** проницаемость сосудов,
- 6.** участие в заживлении ран,
- 7.** воспалении,
- 8.** иммунологической реакции,
- 9.** неспецифической резистентности организма.

Где функционирует система гемостаза?



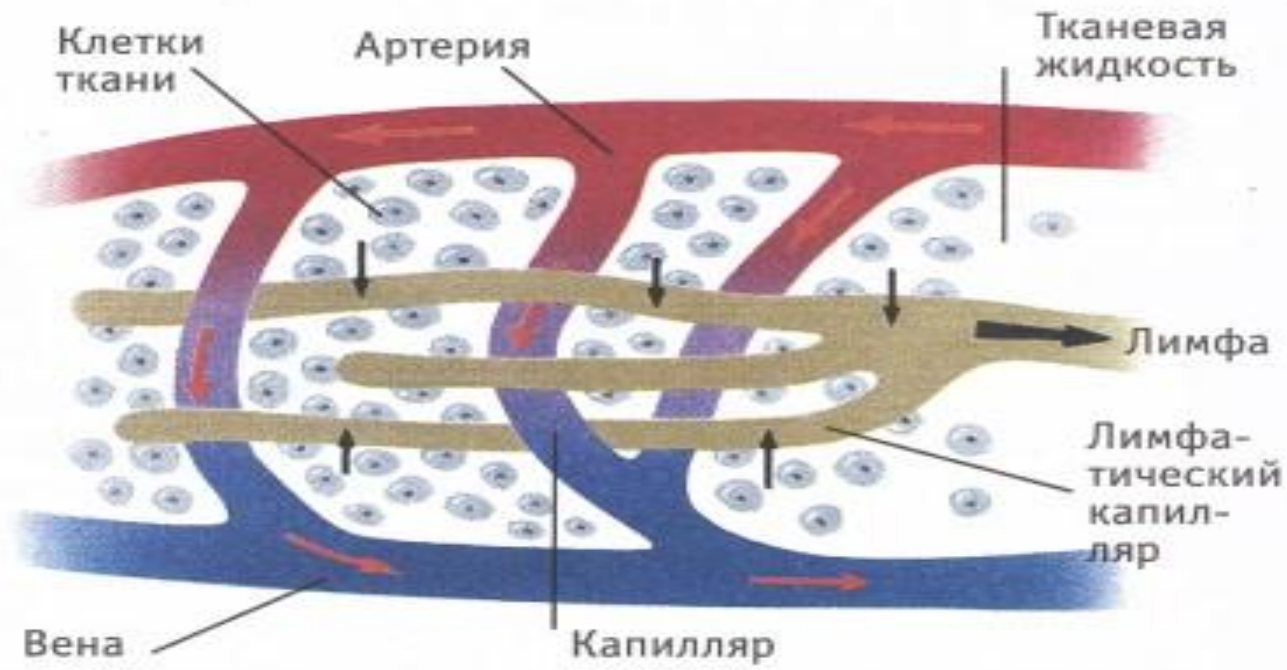
1. Система гемостаза – составная и важнейшая часть системы поддержания ЦЕЛОСТНОСТИ СОСУДОВ

2. Сосуды – составная анатомическая часть системы гемостаза.

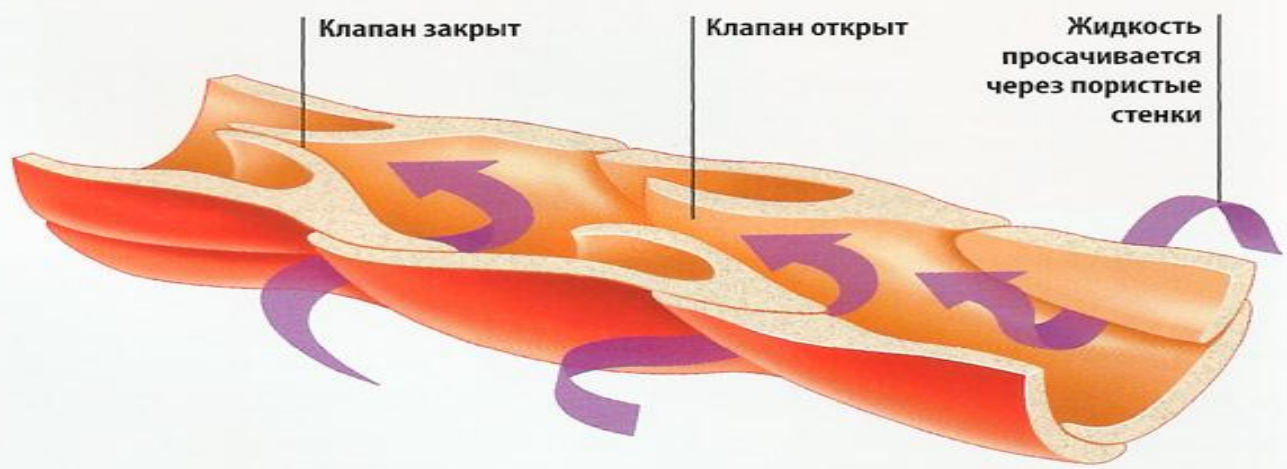
3. Системы гемостаза нет там, где нет сосудов.

В лимфатических сосудах система гемостаза тоже функционирует!:

Фракции	Содержание
Альбумины (г/л)	15,0-40,0
Глобулины (г/л)	10,0-16,1
а ₁ - Глобулины (%)	2,9-9,1
а ₂ -глобулины (%)	5,2-11,0
В-глобулины (%)	6,7-17,7
у-глобулины (%)	10,0-23,8
Фибриноген (г/л)	1,5-4,6
Протромбин (%)	30,0-78,7
Общий белок (г/л)	25,0-56,1



Клетки тканей тела погружены в жидкость, поступающую из кровеносных капилляров. Избыток жидкости всасывается из межклеточных пространств окончаниями лимфатических капилляров и превращается в лимфу.



Поэтому: так ли низесказанное и общепринятое ?

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.

Не только кровь!

Тогда как же сформулировать основную функцию?

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА –

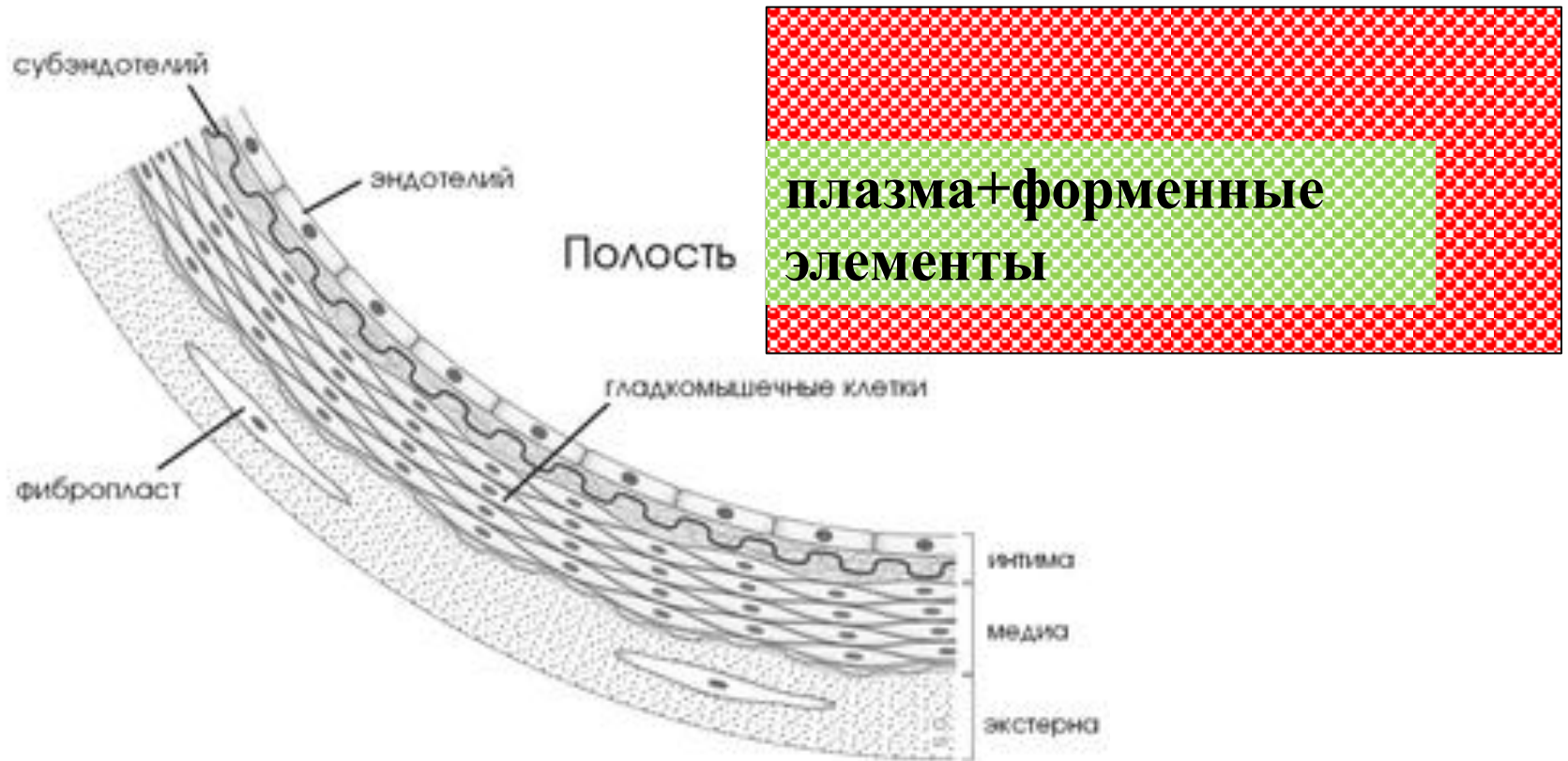
это биологическая система, основной функцией которой является обеспечение целостности транспортной сосудистой системы в организме,

за счёт поддержания **равновесия** между антагонистически действующими механизмами:

I - обеспечивающими сохранение транспортируемого биоматериала в жидком состоянии и

II - предотвращающими потерю транспортируемого биоматериала путем образования тромбов.

Какая же анатомия системы гемостаза?



Эндотелий – анатомическая и физиологическая граница агрегатного состояния системы гемостаза, важный сигнальный, компенсаторный и функциональный элемент сохранения целостности сосудов

НАРУШЕНИЕ целостности эндотелиального слоя



РЕПАРАЦИЯ ЭС
восстановление

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЭС



Эндотелий

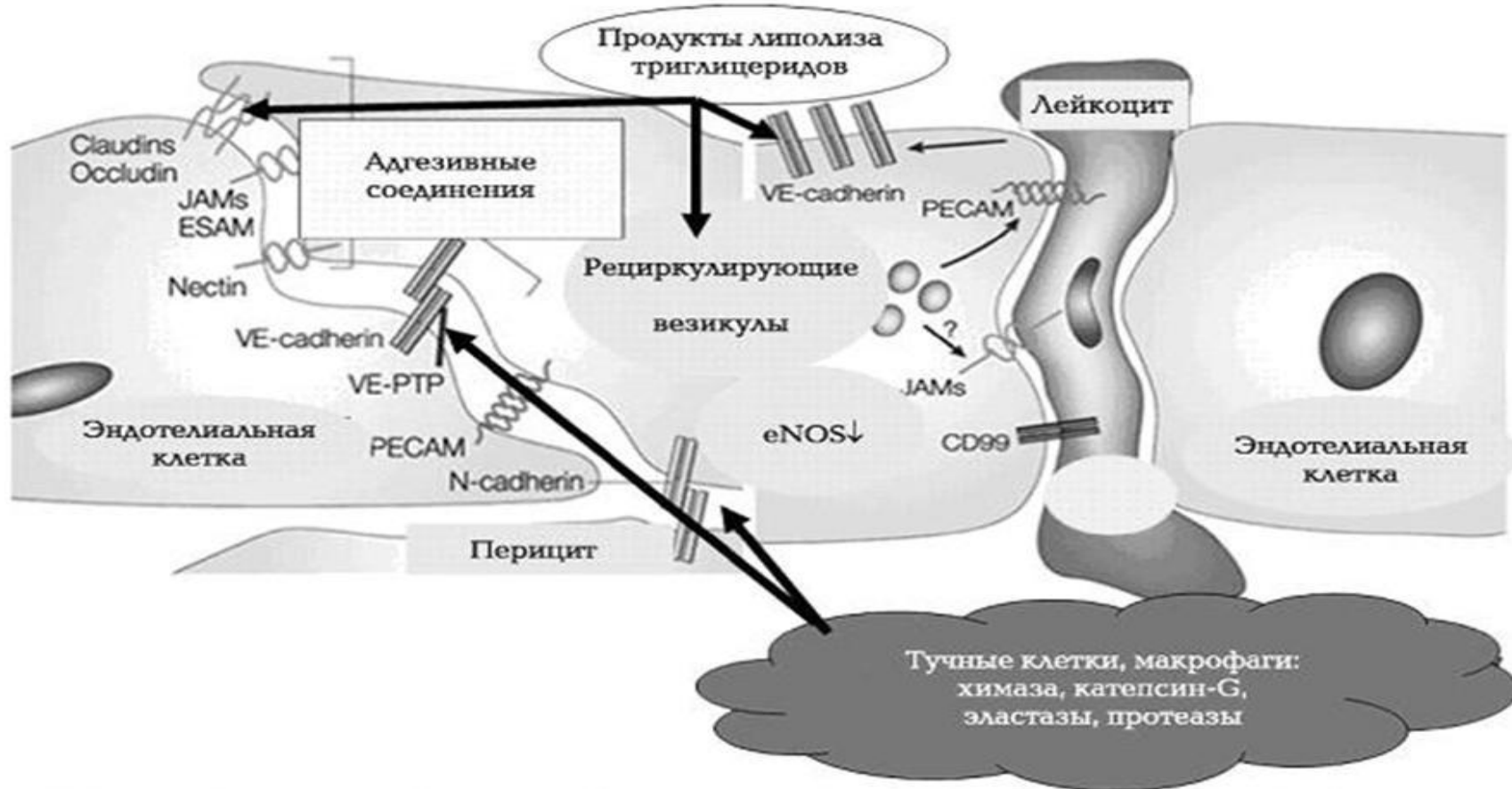
Гипоксия-ишемия (воспаление, интоксикация, нарушение кровотока)

Окислительный стресс, образование R*

Активация Лц

Активация и высвобождение из ЭК протеаз, ТАП, липаз, ММП

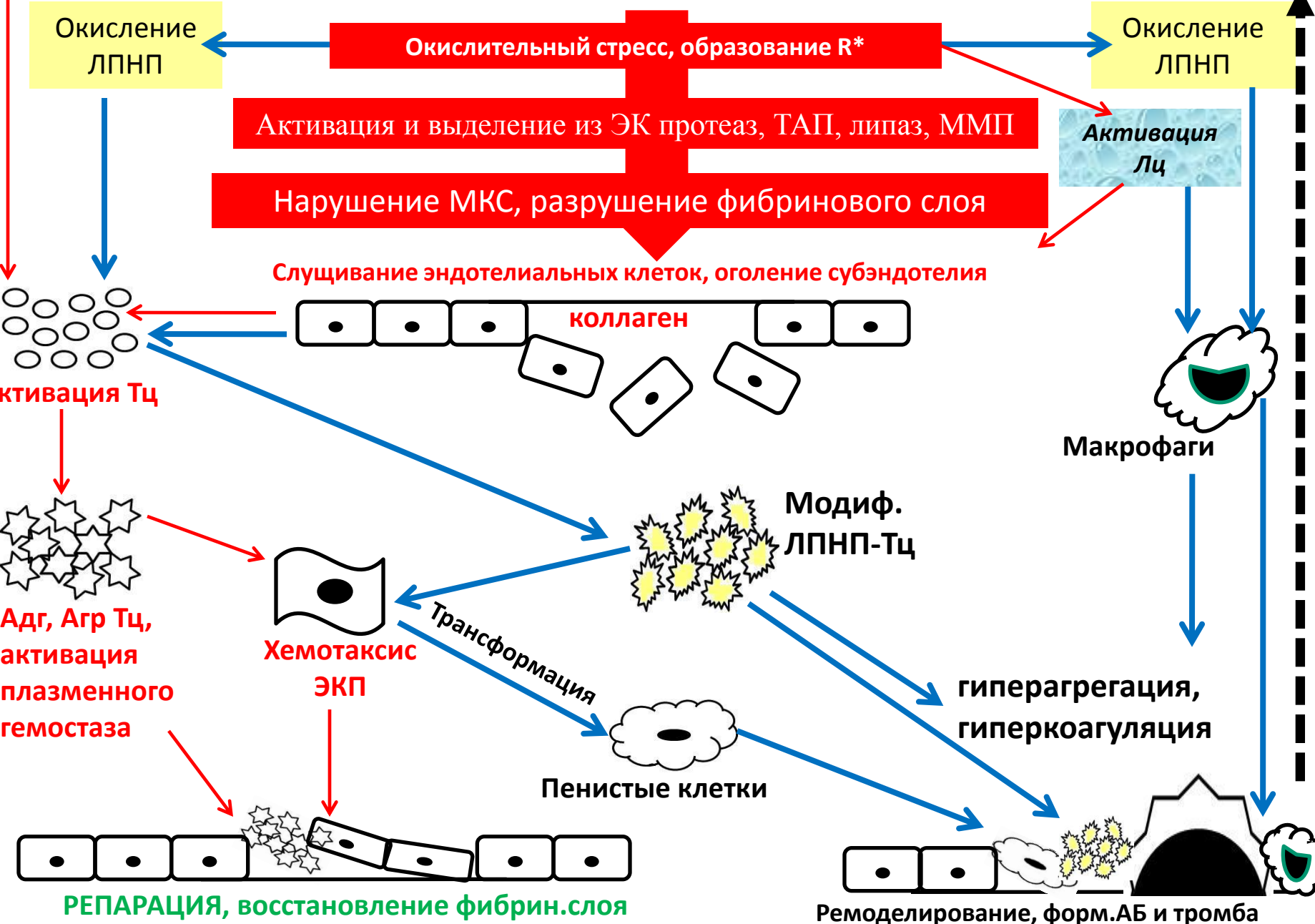
Нарушение межклеточного соединения и фибринового слоя:





Эндотелий

Гипоксия-ишемия (воспаление, интоксикация, нарушение кровотока)



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 сосудосуживающими 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 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

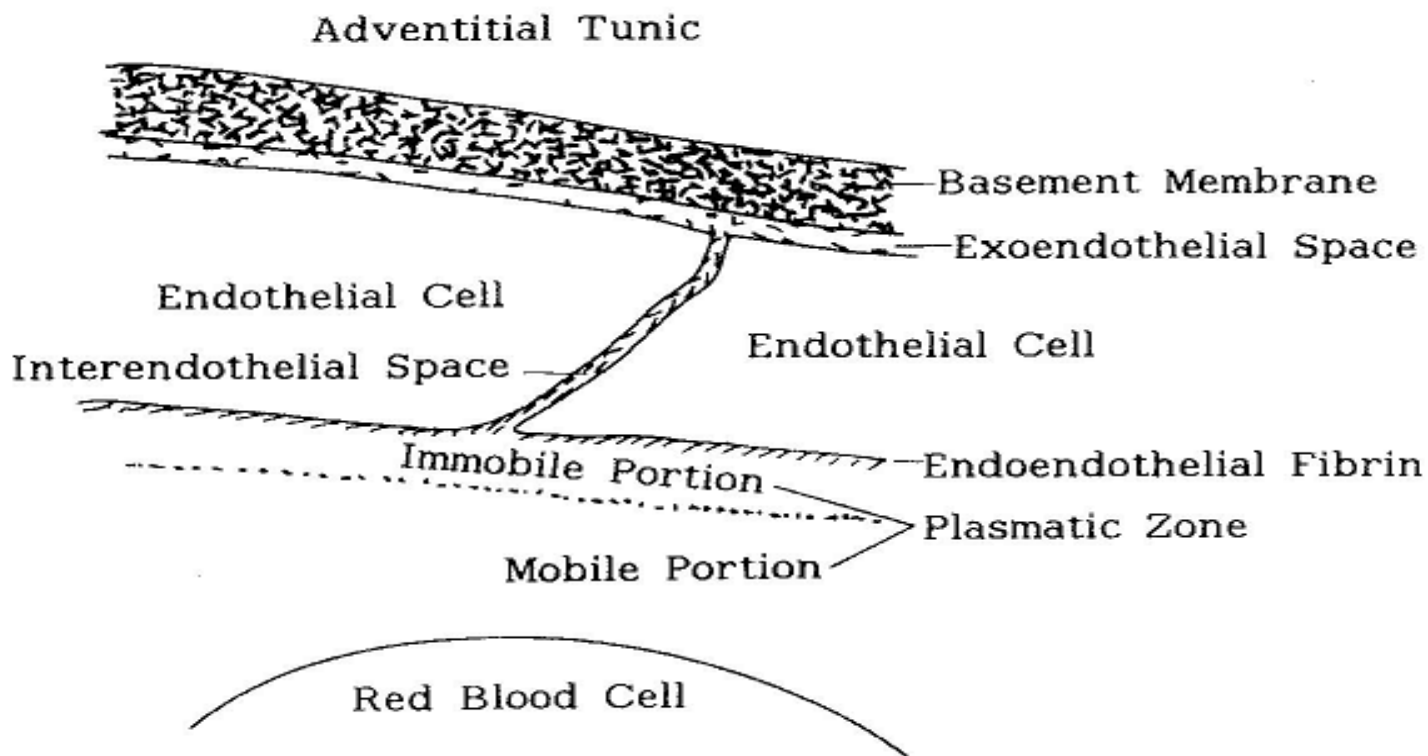


В 1964 г. Luft, используя краситель рутений красный, продемонстрировал, что эндотелиальные клетки неравномерно покрыты тонким слоем вещества, которое состояло, как было доказано позднее Corpley AL. (1983), из

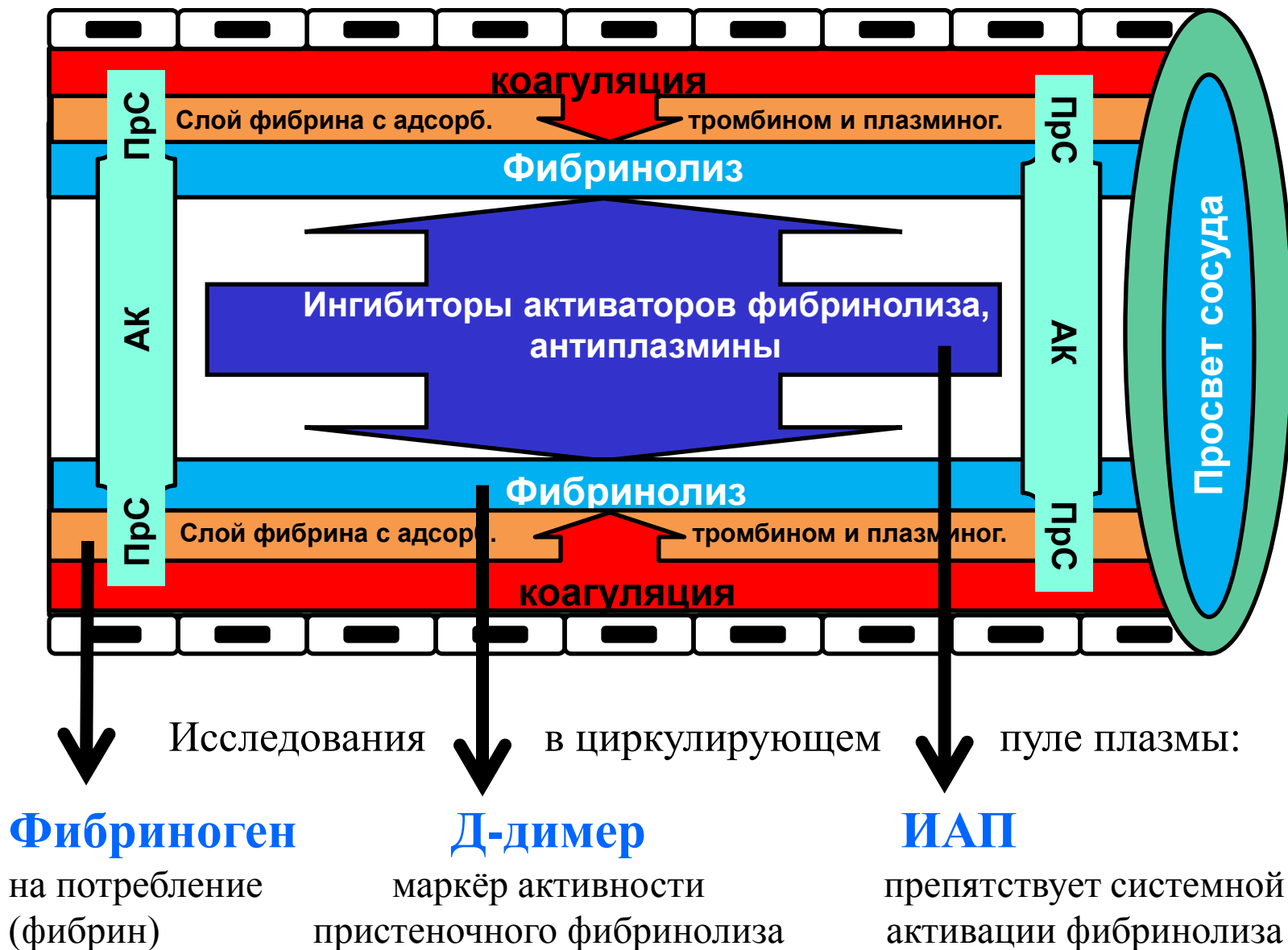
фибрина, фибрилата кальция и продуктов фибринолиза

EEFL-HISTORICAL ACCOUNT

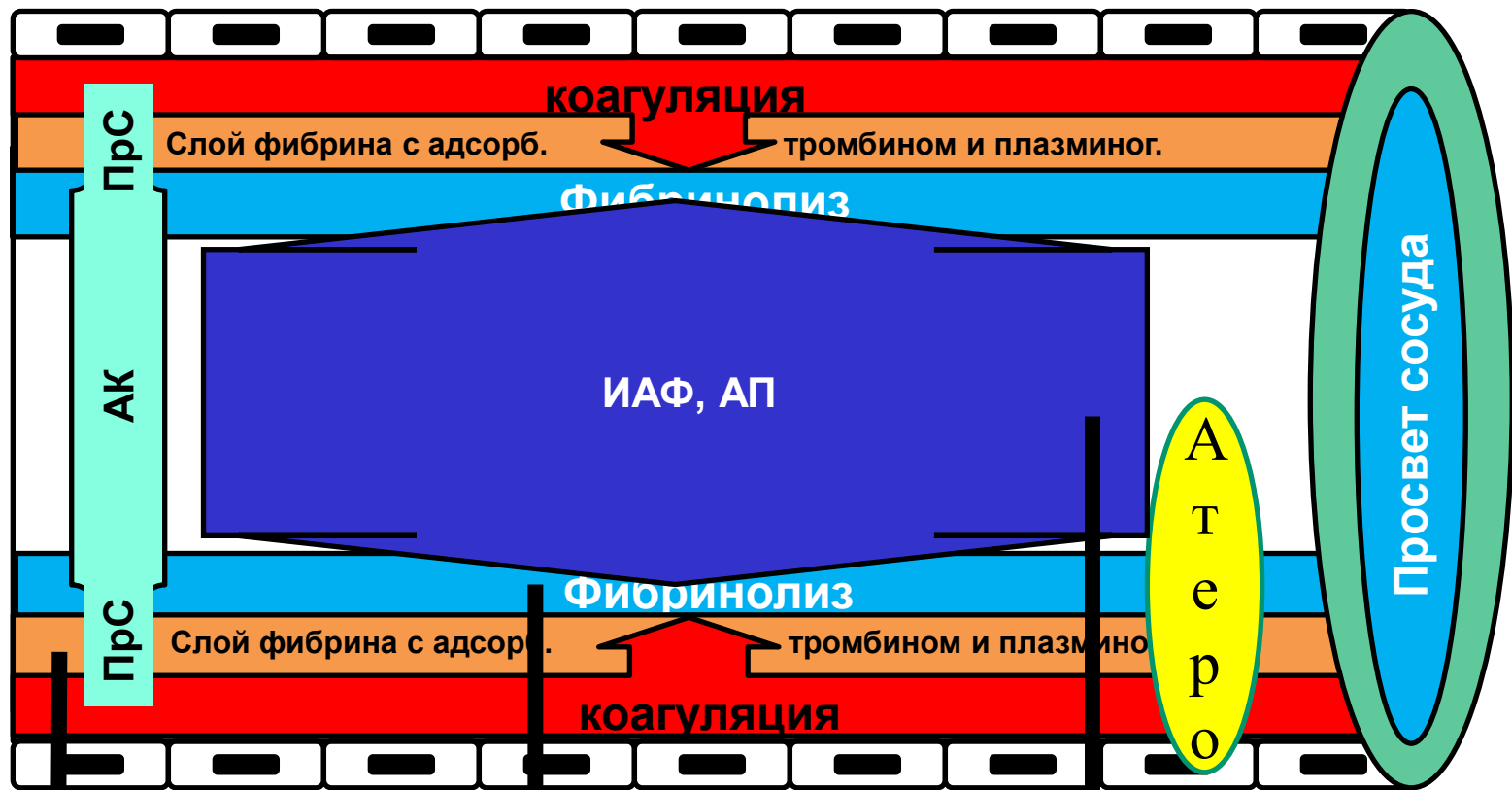
Suppl. V, 1983



Внутрисосудистое расслоение функциональных звеньев системы гемостаза



Компенсаторный механизм эндотелиальной деструкции



Исследования в циркулирующем пуле плазмы:

Фибриноген \pm

на потребление
(фибрин)

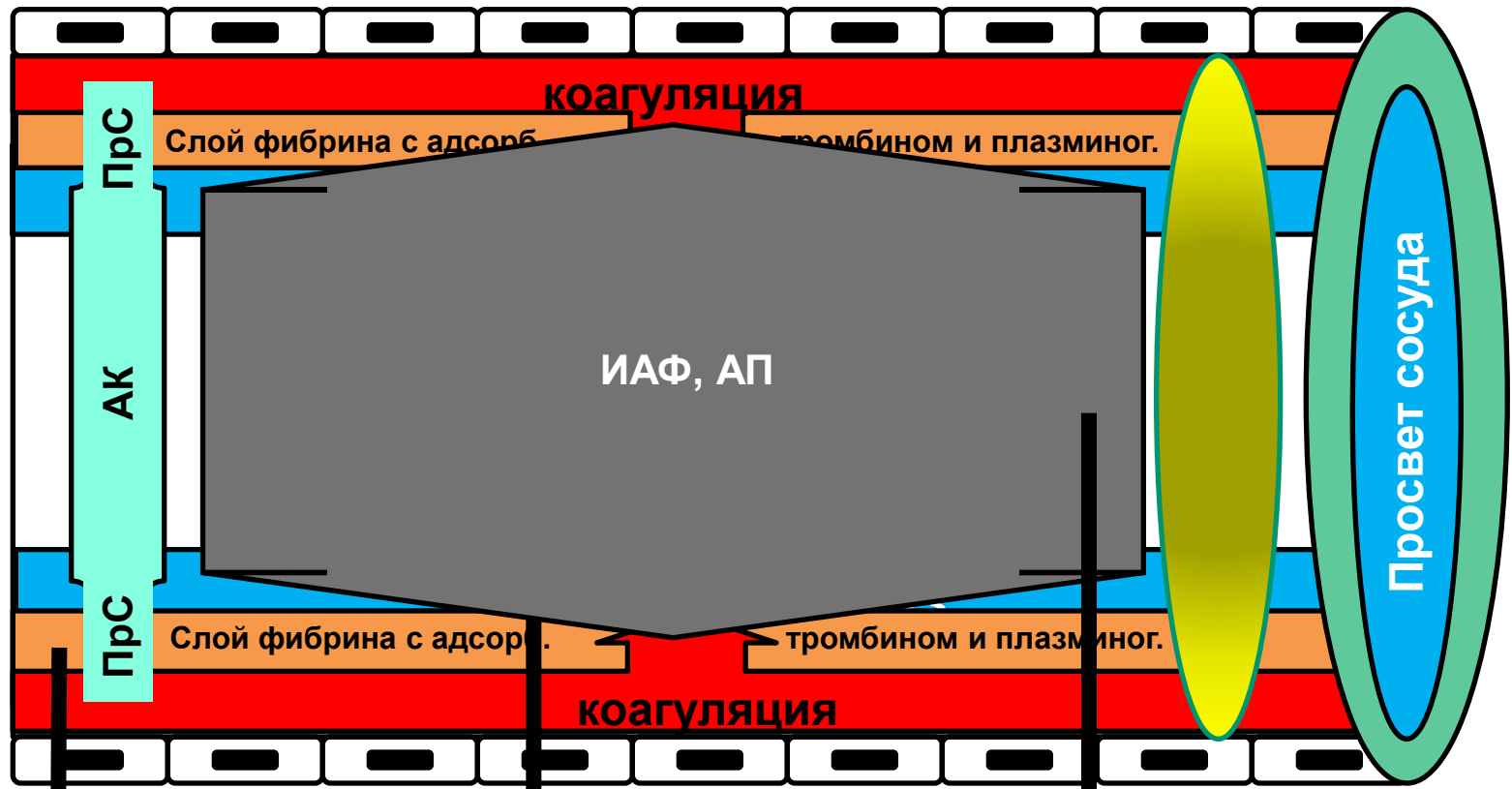
Д-димер \pm

маркёр активности
пристеночного фибринолиза

ИАП \uparrow концентрации

как один из ингибиторов
протеиназ эндот. деструкции

Формирование и поддержание тромба



Исследования в циркулирующем пуле плазмы:

Фибриноген ±
на потребление
(фибрин)

Д-димер ±
маркёр активности
пристеночного фибринолиза

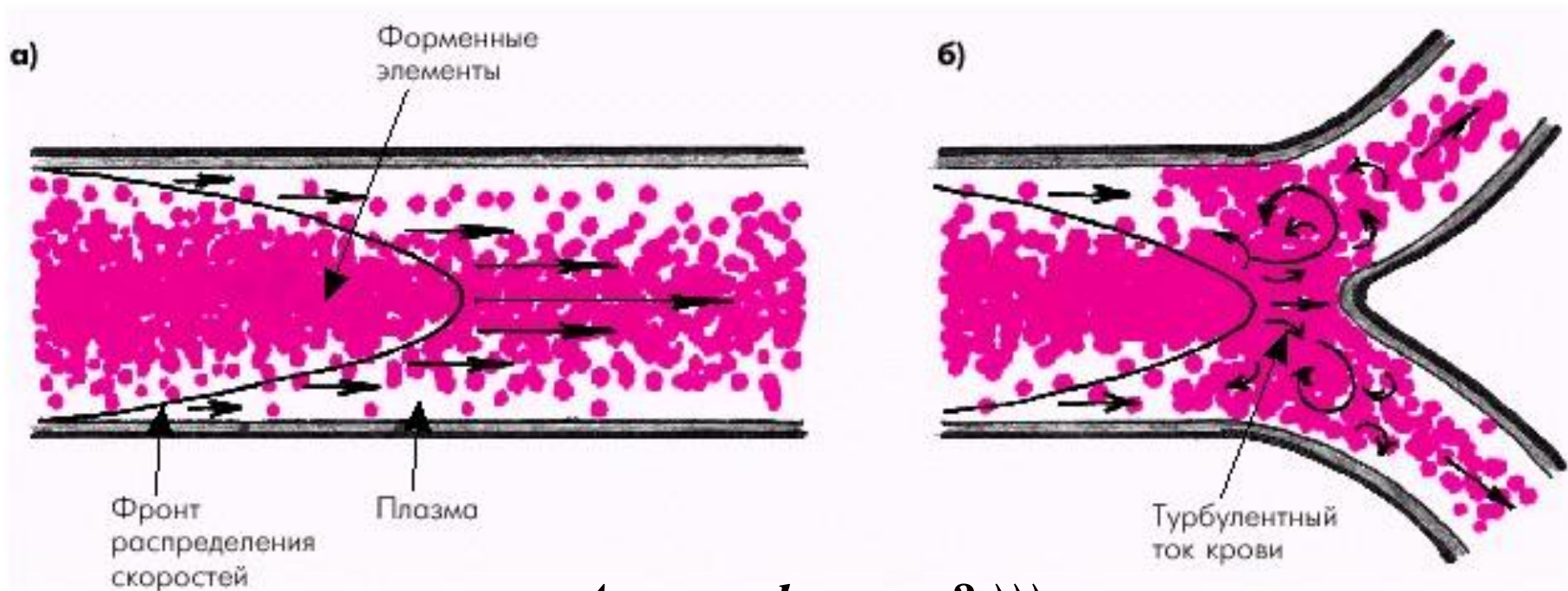
ИАП ↑ активность, -конц.
как один из этиологических
факторов тромбоза

Основа тромба:

тромбоцитарная (белый, первичный тромб) или фибриновая (вторичный, красный)

*Зависит от скорости и турбулентности кровотока в сосуде,
свойств сосудистой стенки (орган)*

*что в свою очередь зависит от типа сосуда
(артериальный или венозный),
а также от степени поражения сосудистой стенки*



А в лимфотоке?)))

Молекулярный уровень сохранения целостности сосудов

ИНТЕГРАЛЬНАЯ СХЕМА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

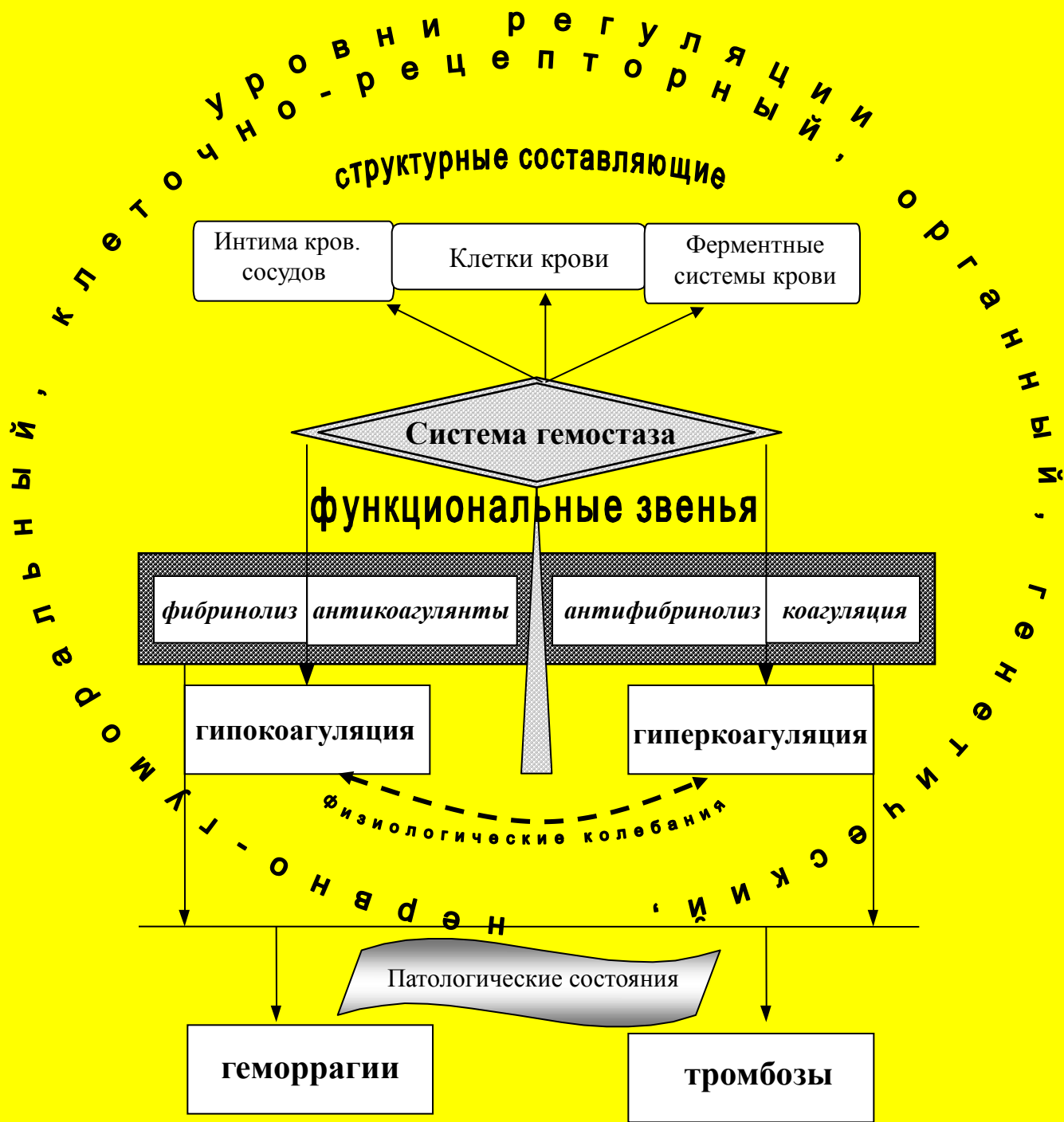
О

СТРОЕНИИ

И

ФУНКЦИОНИРОВАНИИ

СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА



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.

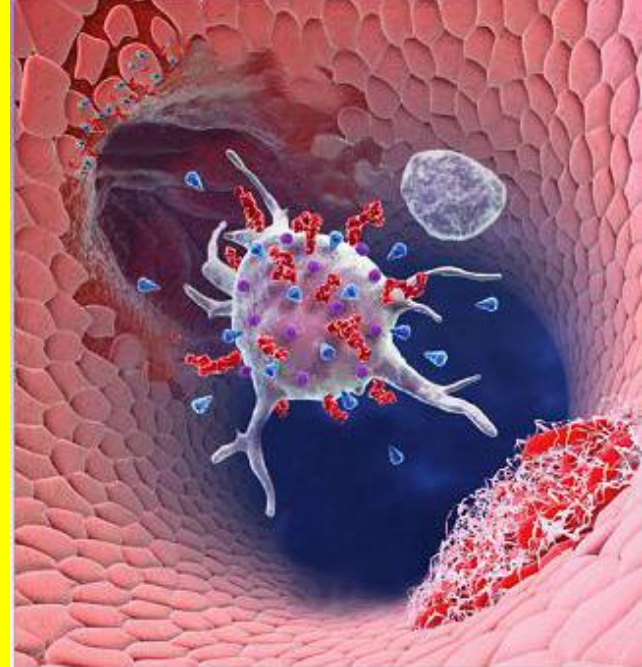
Результатом коагуляции является образование сгустка – агрегата из форменных элементов крови, укрепленного нитями фибрина.

Условно!!!!

образование вторичного тромба (красного, фибринового)

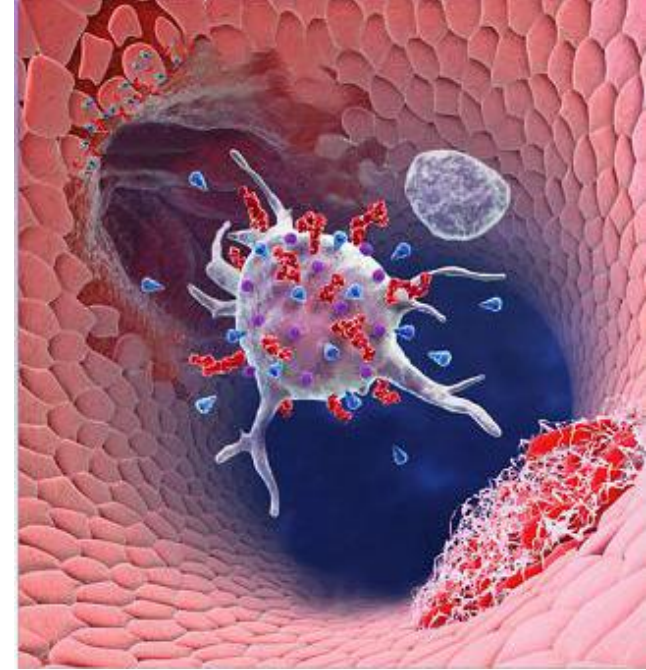
1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (первичный, временный)

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



1. *Повреждение сосуда, ЭНДОТЕЛИЯ*
2. *Выделение клеточных медиаторов: АДФ, серотонин, адреналин, нестабильные простагландины, тромбоцитоактивирующий фактор*
3. *Спазм сосуда, активация тромбоцитов – изменение формы тромбоцитов*

1. *Повреждение сосуда, ЭНДОТЕЛИЯ*
2. *Выделение клеточных медиаторов:*
3. **АДФ, серотонин, адреналин, нестабильные простагландины, тромбоцитоактивирующий фактор**



1. *Спазм сосуда, активация тромбоцитов – изменение формы тромбоцитов*
2. *Адгезия Тц (Platelet adhesion) - это прилипание тромбоцитов к компонентам субэндотелия (в частности, к коллагену) или к чужеродной поверхности (например, к стеклу)*
3. *Агрегация Тц (Platelet aggregation) - склеивание (слипание) тромбоцитов между собой под действием специфических стимуляторов – **обратимая и необратимая** (зависит от концентрации медиаторов и индивидуальной рецепторной чувствительности)*

Условно!!!!

образование первичного тромба (белого, тромбоцитарного)

Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного компонента системы гемостаза

1. *in vivo* Время кровотечения по Дукке

определяется длительность кровотечения из поверхностных микрососудов мочки уха после нарушения их целостности с помощью плоского ланцета или скарификатора. Время кровотечения характеризует функциональную активность тромбоцитов и капилляров и не зависит от процессов свертывания крови. N до 4 минут.

2. *in vitro* Подсчет количества тромбоцитов

3. *in vitro* Оценка ретенции тромбоцитов на стекле

$$ИР = \frac{A - B}{A} \times 100\%$$

ИР – индекс ретенции А – количество тромбоцитов до фильтрования, В – то же после фильтрования.

4. *in vitro* Оценка агрегационной активности тромбоцитов с различными концентрациями индуктора и с разными индукторами агрегации

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.

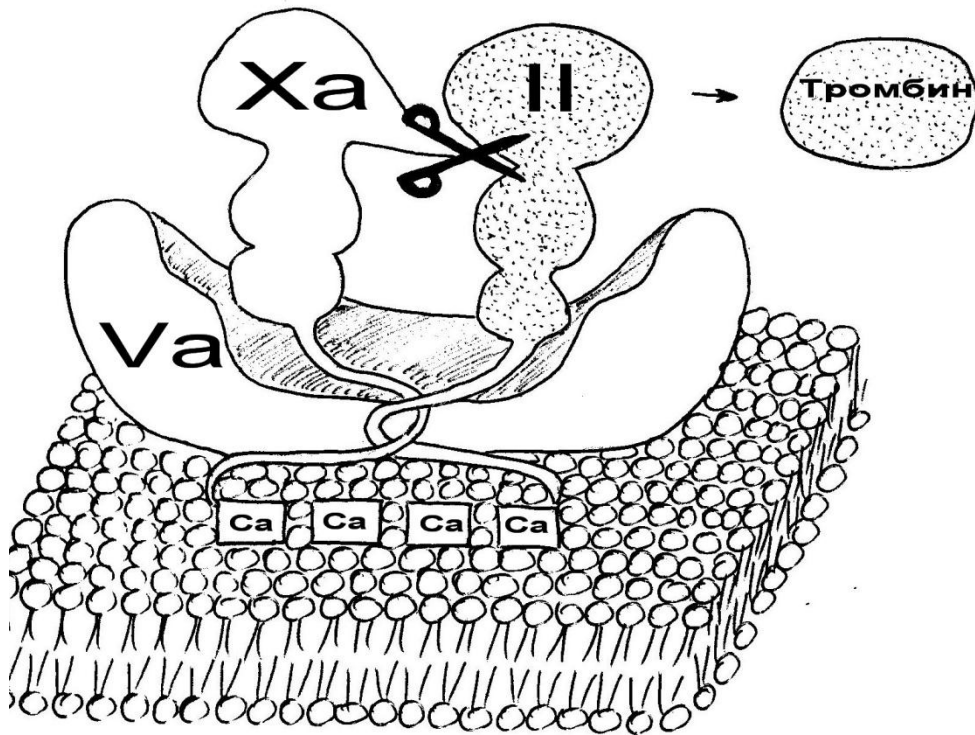
2. Плазменный гемостаз

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 условно состоящий из 2 путей «внутреннего» и «внешнего», приводящий к активации протромбина и превращения его в активный фермент – тромбин

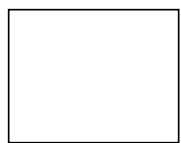
2.2 Конечный этап, в котором под влиянием тромбина из фибриногена образуется фибрин

Протромбиназный комплекс

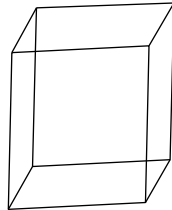


Результатом внешнего и внутреннего пути свертывания является образование активного протромбиназного комплекса, состоящего из ф. Р₃ (фосфолипидов-фосфолипопротеиновой матрицы), ионов Ca²⁺, ф.Ха и ф. Va. Протромбиназный комплекс катализирует превращение **протромбина в тромбин** – ключевой фермент свертывания.

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

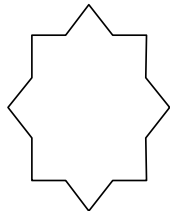


- неактивные факторы

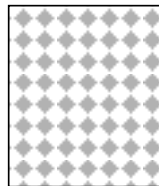


- витамин К-зависимые факторы

→ - активация



- активные факторы

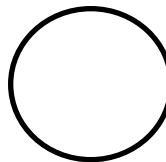


- фосфолипидная матрица

⋯→ - инактивация

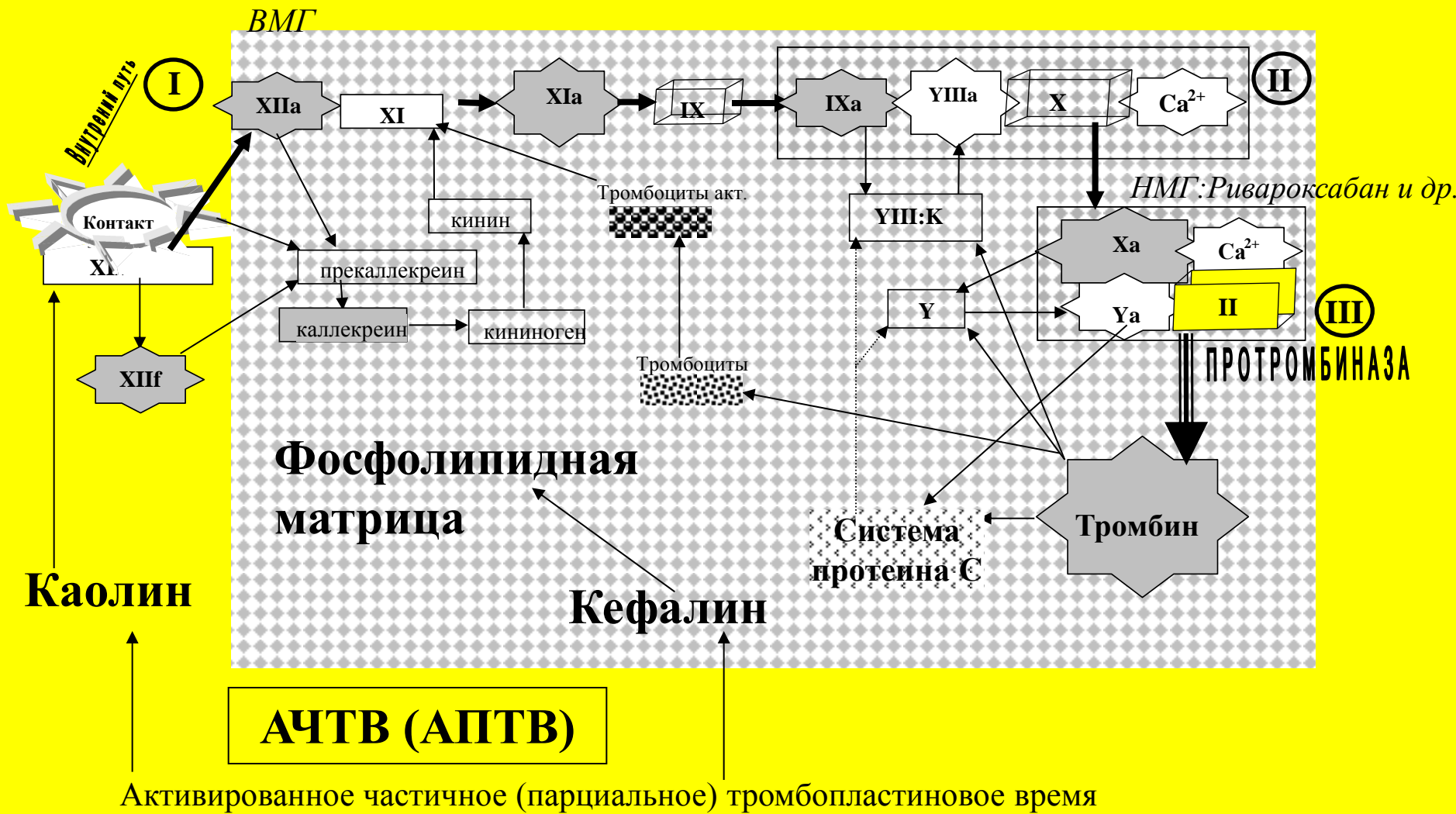


- инактивация Антитромбином III



- нумерация матричных комплексов

Внутренний путь
образования
протромбиназы



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

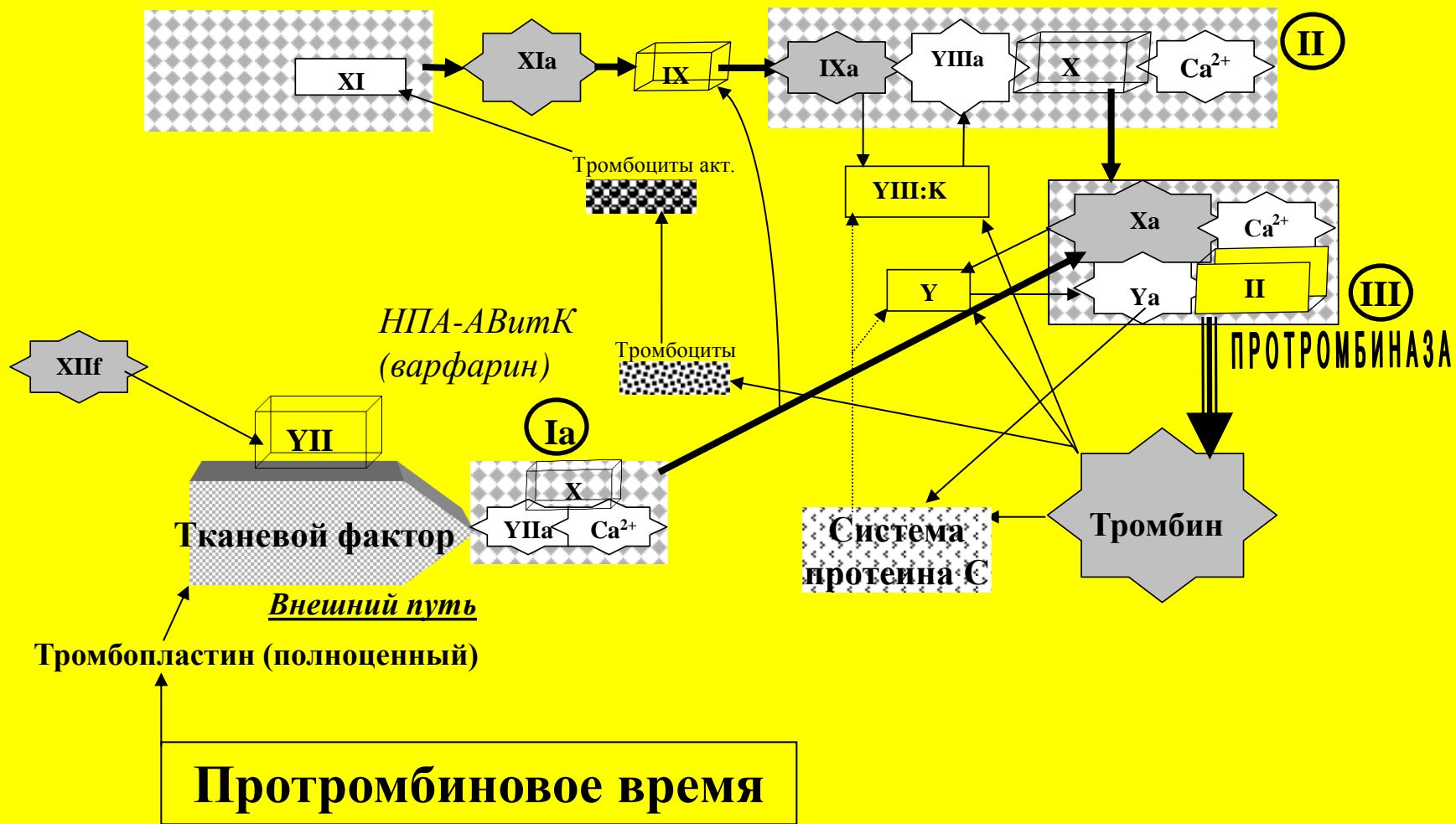
- - неактивные факторы
- ⬡ - активные факторы
- 3D-Box - витамин К-зависимые факторы
- 3D-Box with dots - фосфолипидная матрица
- - активация
- ⋯→ - инактивация
- Grey Box - инактивация Антитромбином III
- - нумерация матричных комплексов

Компоненты фактора УШ

В циркулирующей крови фактор Виллебранда находится в комплексе с фактором УШ:К свертывающей системы крови, а в эндотелии сосудов и в альфа – гранулах тромбоцитов не связан с ним.

наименование	Сокращенное обозначение	Функциональная характеристика
Прокоагулянтная часть	УШ:К (УШ:С)	Обладает антигемофильной активностью, снижен при гемофилии А, взаимодействует с фактором IX, слабоантигенный.
Антигенный маркер УШ:К	УШ:Kar (УШ:Car)	Взаимодействует с иммунными ингибиторами фактора УШ:К
Фактор Виллебранда (кофактор ристомидина)	УШ:ФВ (УШ:Ркоф)	Контролирует время кровотечения, участвует в адгезии тромбоцитов и в их ристомидин – агрегации, влияет на активность УШ:К в мультимерах.
Антигенный белок, связанный с УШ:Ркоф	УШ:РАr	Основной антиген комплекса, тесно связанный с фактором Виллебранда и вместе с ним продуцируемый в эндотелии. Возможно является белком носителем, участвующим в организации мультимеров, и кофактором УШ:К.

Внешний путь
образования
протромбиназы



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

- неактивные факторы
 - витамин К-зависимые факторы
 - активация
- активные факторы
 - фосфолипидная матрица
 - инактивация Антитромбином III
- нумерация матричных комплексов

Способы выражения протромбинового времени (ПВ)

1. ПВ в секундах

2. Протромбиновый индекс: (N 80-120%)

$$ПИ = \frac{ПВ_{донора}}{ПВ_{больного}} \times 100$$

3. ПВ по Квику (активность факторов протромбинового комплекса по кривой разведения донорской плазмы) N 70-110 %

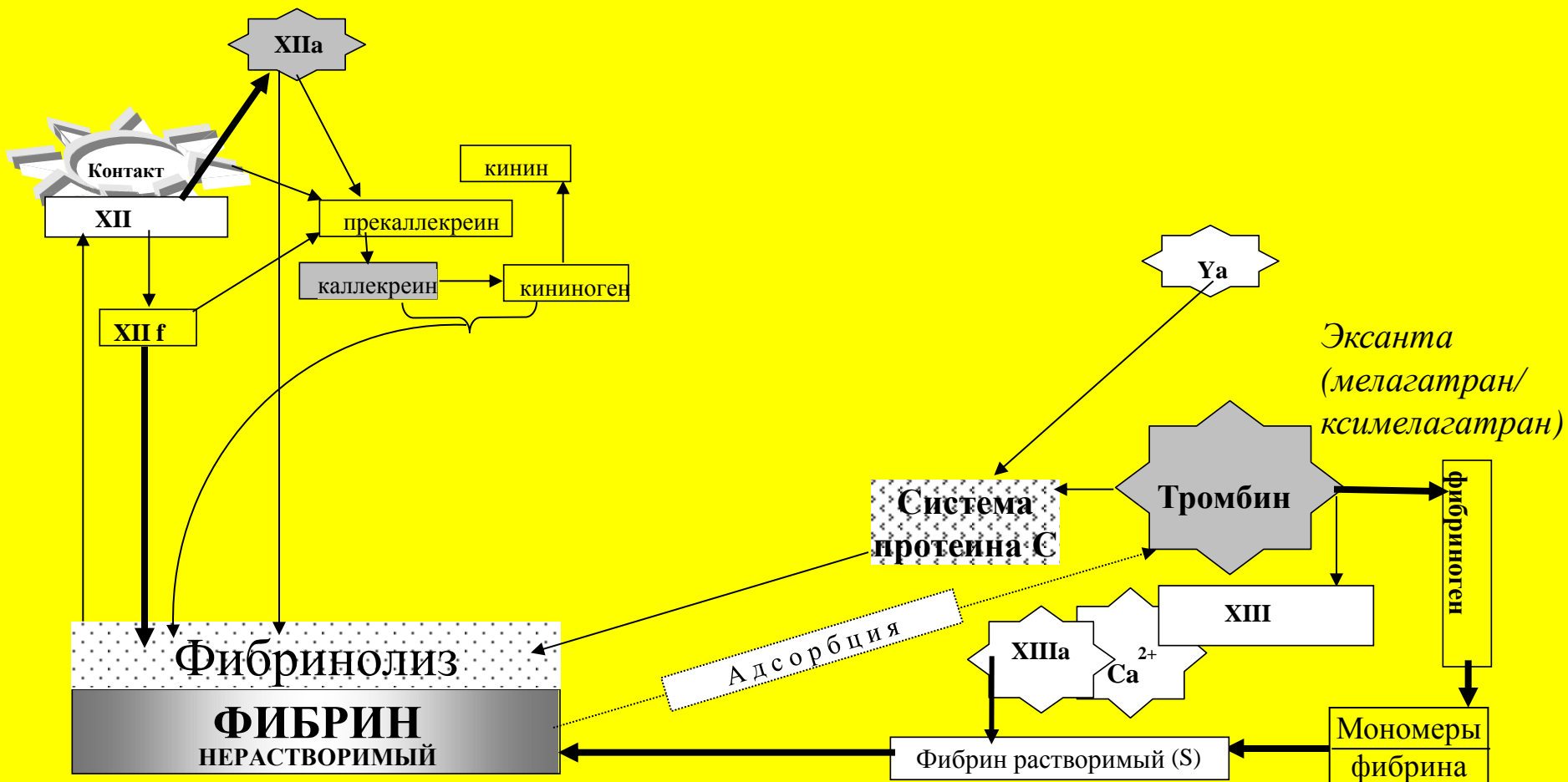
4. Протромбиновое отношение: (N 0.8-1.2)

$$ПО = \frac{ПВ_{больного}}{ПВ_{донора}}$$

5. Международное Нормализованное Отношение: N 0.9-1.3

$$МНО = \left(\frac{ПВ_{больного}}{ПВ_{донорской \cdot \text{пул} - \text{плазмы}}} \right)^{МИЧ}$$

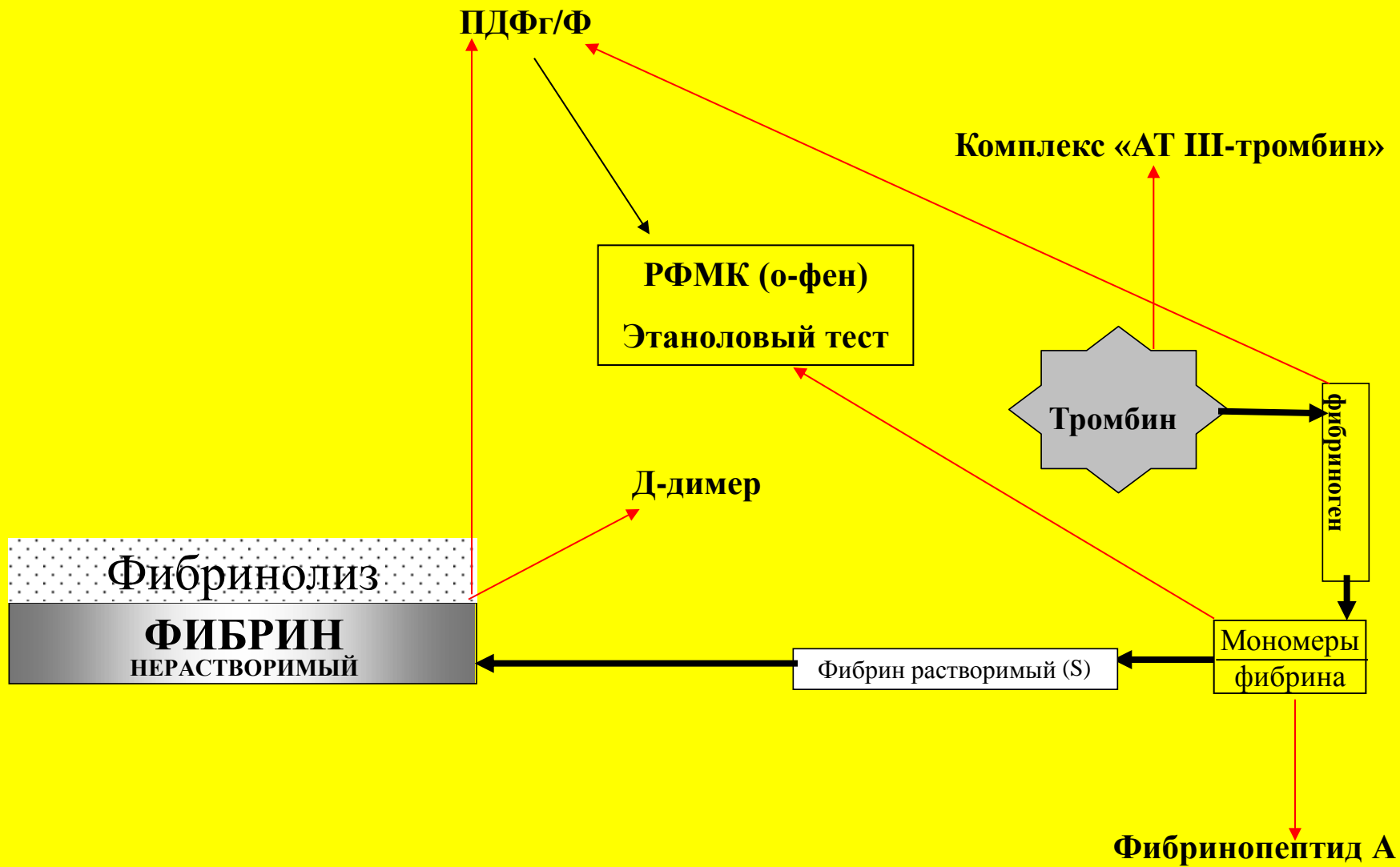
Конечный этап —
образование
фибрина



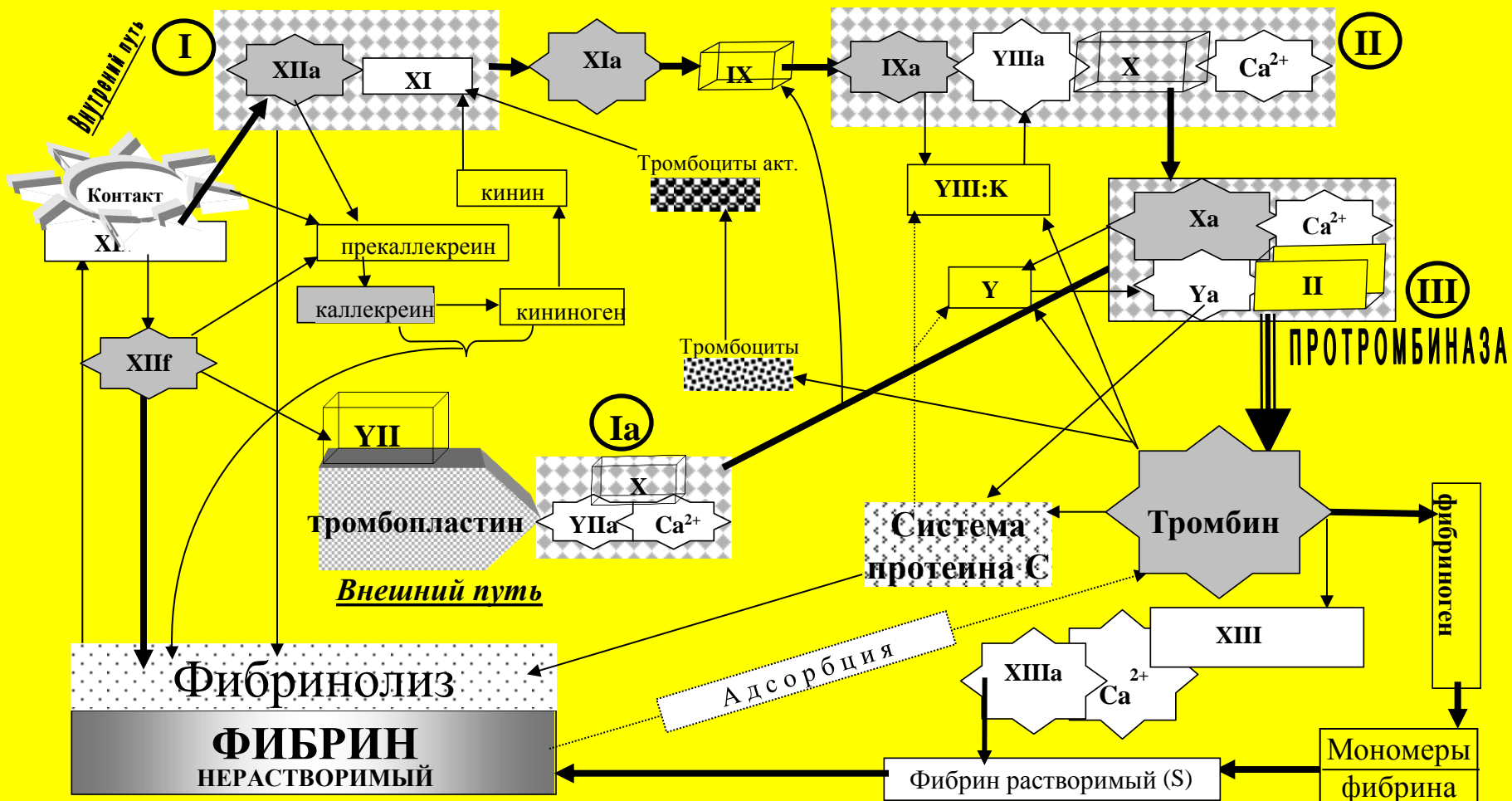
Каскадно-матричная схема функционирования плазменного звена коагуляции и ее взаимосвязей с основными компонентами системы гемостаза

- неактивные факторы
 - активные факторы
 - витамин К-зависимые факторы
 - фосфолипидная матрица
 - инактивация Антитромбином III
 - нумерация матричных комплексов
- активация
 — инактивация

ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ ТРОМБИНЕМИИ



ОБЩАЯ СХЕМА ПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ

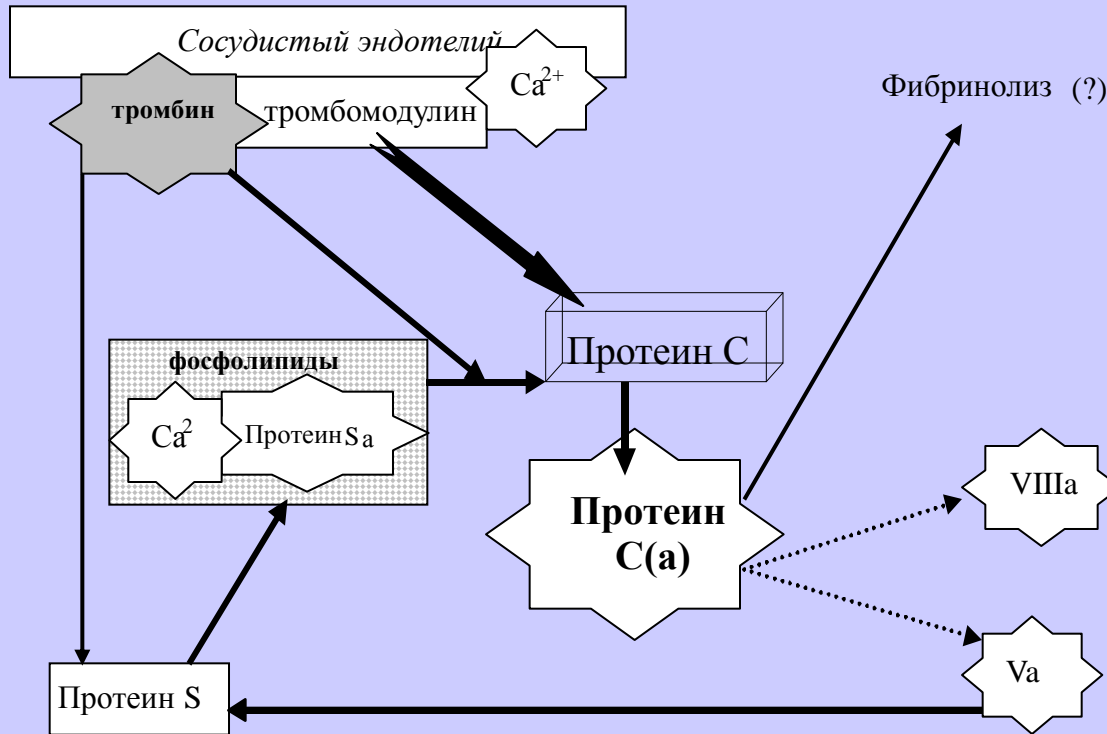


Каскадно-матричная схема функционирования плазменного звена коагуляции и ее взаимосвязей с основными компонентами системы гемостаза

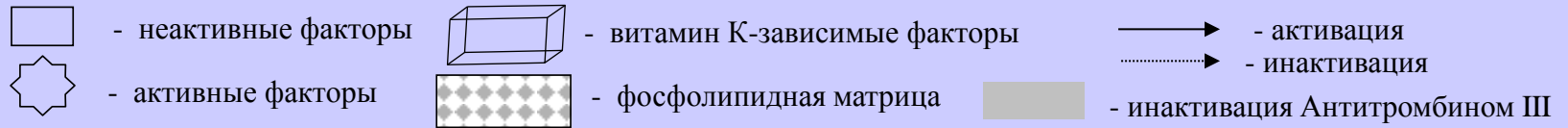
- - неактивные факторы 3D box - витамин К-зависимые факторы → - активация
- ☆ - активные факторы 4x4 grid - фосфолипидная матрица - - - → - инактивация
- - нумерация матричных комплексов grey box - инактивация Антитромбином III

Естественные
антикоагулянты
(АК)

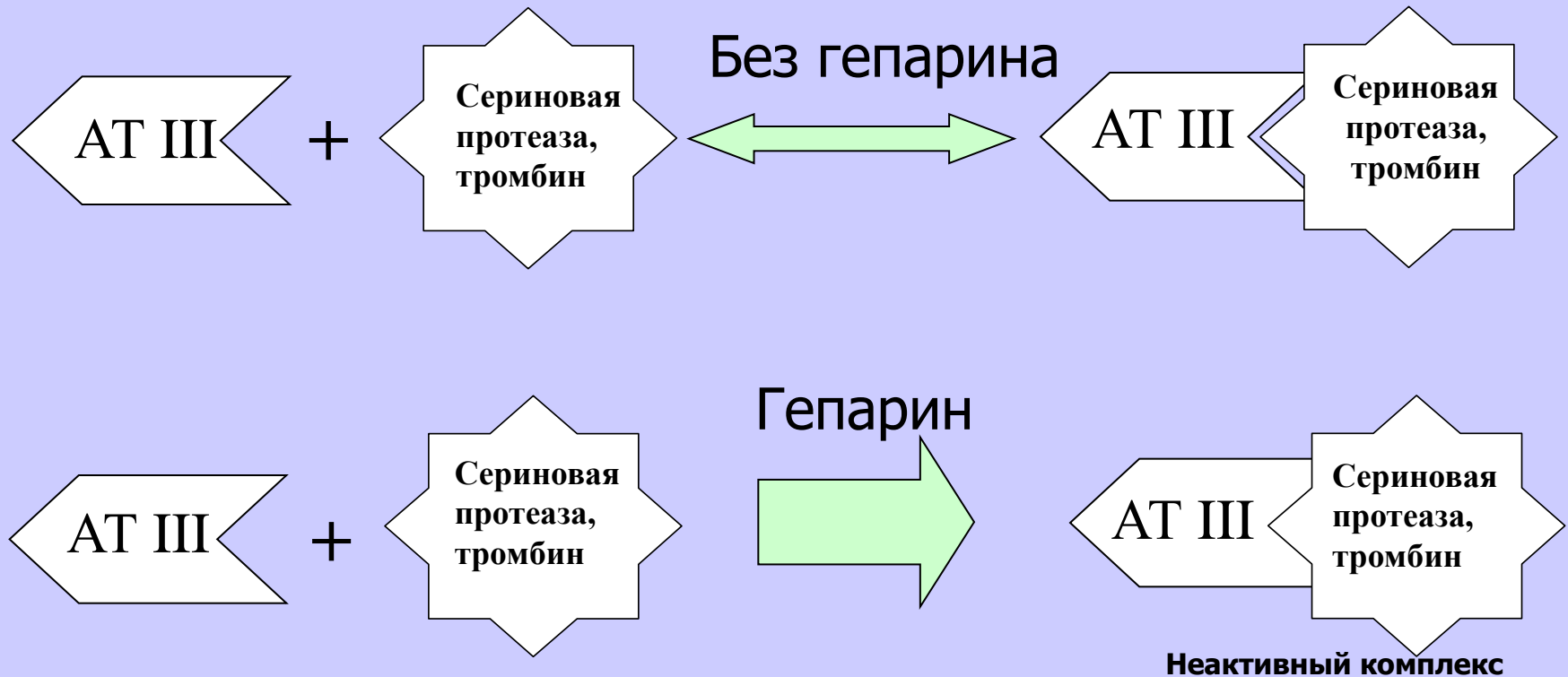
Система протеина С – быстро реагирующий АК



Функционирование системы протеина С



Антитромбин III – медленно реагирующий АК



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 - ПРОТЕАЗАМИ. В присутствии гепарина реакция ускоряется в 2000-3000 раз и становится необратимой.

Фибринолиз и антифибринолиз

ВНЕШНИЙ ПУТЬ активации

СИНТЕЗ

структуры

- почки
- легкие

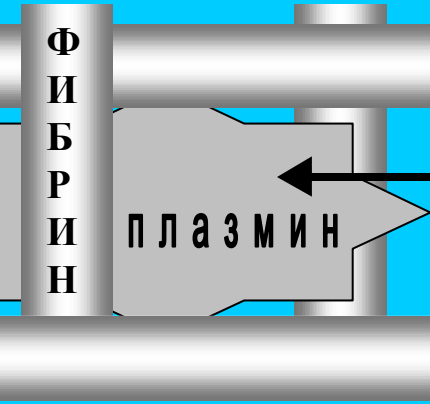
Эндотелий, клетки тканей

Активатор плазминогена
Урокиназа 15%

Иггиторы активаторов
плазминогена

печень

антиплазмины



плазминоген

Активатор плазминогена

проактиватор

Ф.ХII незав. активация

контакт
ФХII

XIIa
XIIf

Прекалликреин + ВМК

Калликреин + ВМК

ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ активации

Функционирование
ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО и
АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО
звеньев гемостаза