

Гемостаз

Н.В.Леонтьева

«Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И.Мечникова

Гемостаз - остановка кровотечения при повреждении кровеносных сосудов достигается благодаря вазоконстрикции и образованию тромба в результате взаимодействия компонентов плазмы, тромбоцитов и сосудистой стенки.

Механизмы, обеспечивающие гемостаз, реализуются не только при кровотечении, но и при любом повреждении интимы сосудистой стенки, вызванном физическими (пункция, катетеризация, стентирование, эфферентная терапия), гемодинамическими, химическими факторами, воспалением, иммунными комплексами, нарушением метаболизма (атеросклероз, сахарный диабет, коллагенозы). При этом может развиваться как пристеночный, так и интрамуральный тромб. Функциональная неполноценность системы гемостаза может привести к локальной или генерализованной кровоточивости.

Различают два механизма гемостаза:

- тромбоцитарно-сосудистый (первичный) гемостаз
- коагуляционный (вторичный) гемостаз.

Преобладание того или иного механизма зависит главным образом от калибра поврежденного сосуда. Однако эффективный гемостаз возможен только при нормальном функционировании обоих механизмов.

Нормальный гемостаз представляет собой тонкий баланс между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами в кровеносных сосудах. Повреждение сосудистой стенки запускает ряд событий, проявляющихся вазоконстрикцией, реакцией тромбоцитов, эндотелиоцитов, факторов свертывания крови, завершающихся образованием тромбоцитарно-фибринового сгустка. В то же время физиологические антикоагулянты и фибринолитическая система активируются продуктами коагуляционного каскада, чтобы предотвращает избыточное тромбообразование.

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз

Остановка кровотечения при повреждении сосудов микроциркуляторного русла - терминальных артериол, прекапилляров, капилляров, венул, то есть сосудов диаметром менее 100мкм - происходит благодаря спазму сосудов и образованию тромбоцитарного тромба. Совокупность этих процессов составляет сущность тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

Тромбоциты образуются путем фрагментации цитоплазмы мегакариоцитов – огромных полиплоидных клеток костного мозга, возникающих посредством эндомитоза. При этом происходит 3-5 циклов удвоения хромосом без деления цитоплазмы. Процесс мегакариоцитопоэза регулируется тромбопоэтином.

Тромбопоэтин (гликопротеин, ММ - 65-85 кДа) был открыт в 1994 году пятью независимыми группами исследователей. У человека ген тромбопоэтина располагается на длинном (q) плече 3-й хромосомы человека, в локусе 3q26.3-27. Мутации этого гена могут приводить к наследственной форме тромбоцитоза и некоторым видам лейкоза. Первый участок из 155 аминокислот имеет заметную степень гомологии с эритропоэтином.

Тромбопоэтин синтезируется главным образом в гепатоцитах и синусоидальных эндотелиоцитах печени и в стромальных клетках костного мозга. В небольшом количестве он образуется в эпителии проксимальных почечных канальцев и в поперечно-полосатой мускулатуре. Рецептор тромбопоэтина в костном мозге кодируется протоонкогеном MPL. Регуляция влияния тромбопоэтина на мегакариоцитопоэз находится под непосредственным контролем тромбоцитов. В зависимости от количества циркулирующих тромбоцитов тромбопоэтин в большей и меньшей степени связывается

Таблица 1. Тромбоцитарные факторы, принимающие участие в гемостазе

Факторы	Свойства факторов
Фактор 1 - Рецептор для ф.Ха, идентичен ф.V плазмы	Ускорение превращения протромбина в тромбин
Фактор 2 - Акцелератор тромбина	Стимуляция превращения фибриногена в фибрин
Фактор 3 - Тромбоцитарный тканевой фактор	Внешний путь свертывания
Фактор 4 - Антигепариновый фактор	Инактивация гепаран-сульфата на поверхности эндотелиоцитов
Фактор 5 - Тромбоцитарный фибриноген	Участие в агрегации тромбоцитов
Фактор 6 - Тромбостенин (ретрактозим)	Участие в изменении формы тромбоцитов и ретракции тромба
Фактор 7 - Тромбоцитарный антиплазмин	Антифибринолитический фактор
Фактор 8 - Тромбоцитарный активатор плазминогена	Эффективен в присутствии стрептокиназы
Фактор 9 – Фибринстабилизирующий фактор	Идентичен по действию ф.XIII
Фактор 10 – Серотонин	Вазоконстрикция
Фактор 11 – АДФ	Индуктор агрегации тромбоцитов
Фактор фон Виллебранда	Адгезия тромбоцитов
β-тромбоглобулин	Угнетение синтеза Pgl ₂ в сосудистой стенке
Фибронектин и тромбоспондин	Модуляция адгезии и агрегации тромбоцитов

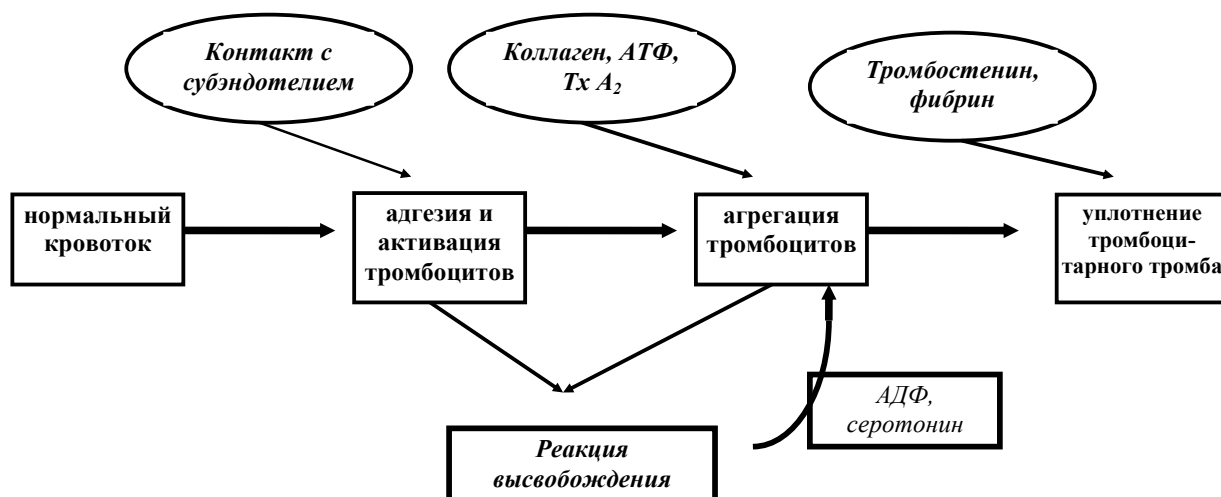


Рис. 2. Схема образования тромбоцитарного тромба

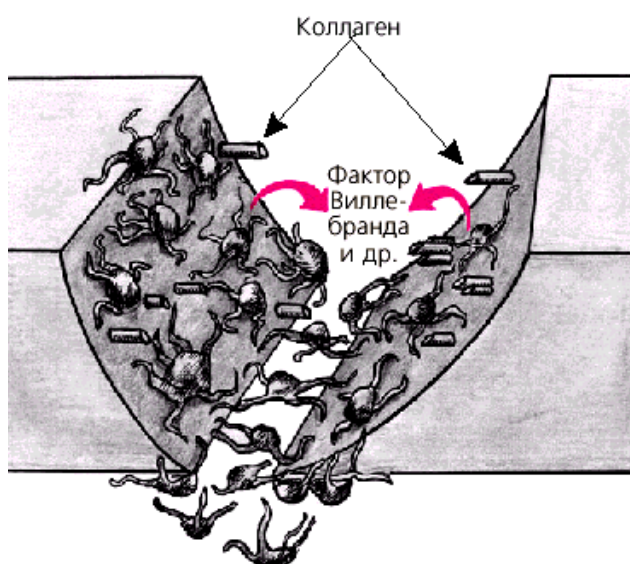


Рис. 3. Взаимодействие тромбоцитов с коллагеном и ф.В

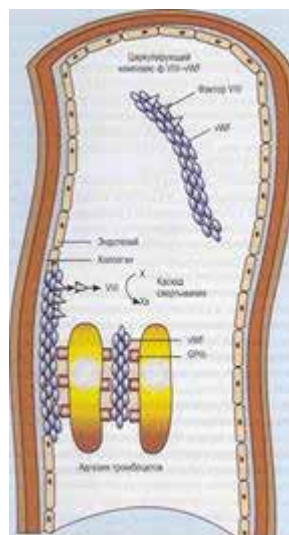


Рис.4. Роль фактора фон Виллебранда в крови

комплекса. В норме в крови уровень ф.В колеблется в пределах 80-120%.

В процессе адгезии еще больше изменяется форма тромбоцитов, они становятся распластанными отростчатыми клетками (рис.5).

Адгезии тромбоцитов к субэндотелию способствуют замедление тока крови, агрегация эритроцитов, повышение вязкости крови, увеличение содержания в плазме крупнодисперсных белков и липидов. Но, адгезия – процесс обратимый; поэтому при увеличении скорости кровотока, снижении вязкости крови тромбоциты могут отрываться от сосудистой стенки и уноситься с током крови. Однако на их место приходят другие активированные клетки.

Агрегация тромбоцитов - процесс рецепторного взаимодействия пластинок друг с другом и образования агрегатов разной величины и плотности (рис.6). GPIIb вместе с GPIIb образуют Ca-зависимый комплекс GPIIb-IIIa, который обеспечивает фиксацию фибриногена на поверхности тромбоцитов, дальнейшую их агрегацию и ретракцию сгустка. Активированные тромбоциты могут связывать на своей поверхности более 40.000 молекул

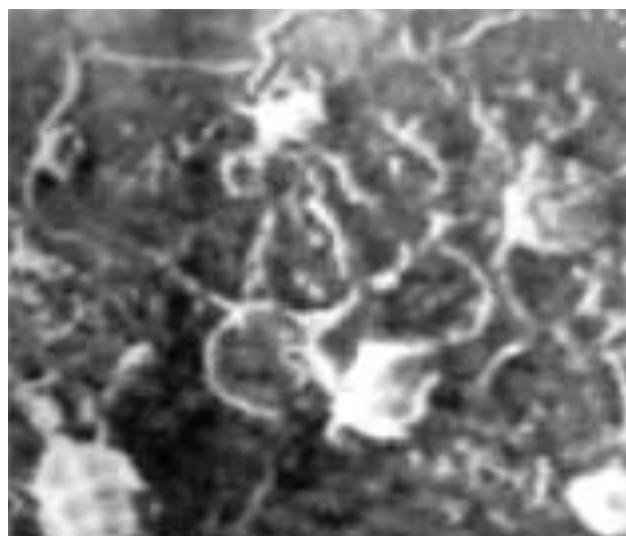


Рис.5. Адгезия тромбоцитов

фибриногена посредством GPIIb-IIIa.

Индукторами агрегации являются аденозиндифосфорная кислота (АДФ), арахидоновая кислота, тромбин, тромбоксан A_2 (TxA_2), коллаген, серотонин, адреналин, норадреналин. Серотонин, адреналин, норадреналин, TxA_2 обладают вазоконстрикторными свойствами и стимулируют агрегацию тромбоцитов. Тромбин, коллаген, арахидоновая кислота, TxA_2 стимулируют секрецию содержимого гранул тромбоцитов - реакцию "высвобождения" и синтез циклических эндоперекисей.

Появление в крови содержимого α -гранул является маркёром активации тромбоцитов и их внутрисосудистой агрегации. Поэтому в клинике определение уровня β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 используется для выявления активированных форм тромбоцитов.

В процессе агрегации тромбоцитов выделяют две фазы - обратимую и необратимую.

Первая фаза - обратимая агрегация - образование рыхлых тромбоцитарных агрегатов, состоящих из 10-15 тромбоцитов с псевдоподиями. Отдельные тромбоциты начинают секретировать содержимое α -гранул.

На этом этапе возможна спонтанная дезагрегация под влиянием АТФ, АМФ, аденозина, простаглицлина (PgI_2), оксида азота (NO), продуктов деградации фибриногена и фибрина. Рыхлые тромбоцитарные агрегаты могут легко разрушаться, они уносятся током крови и не обеспечивают полного гемостаза.

Наиболее выраженным дезагрегирующим действием обладают простаглицлин и оксид азота. PgI_2 - естественный ингибитор агрегации тромбоцитов,

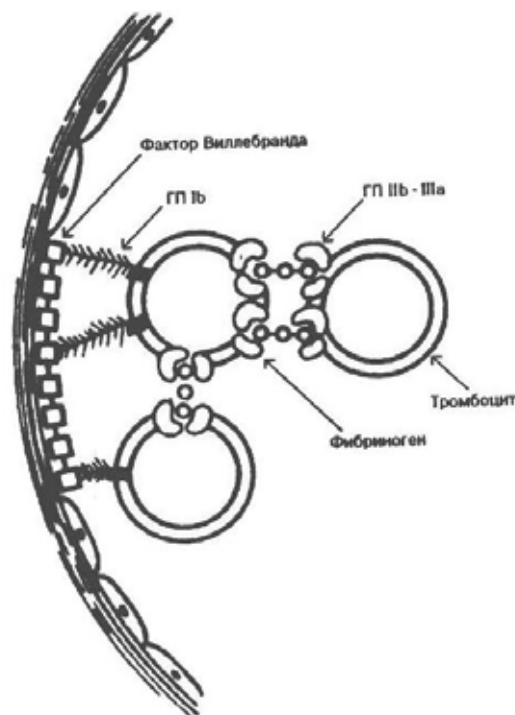


Рис.6. Адгезия и агрегация тромбоцитов (Handin R.J., 1987)

образующийся из циклических эндоперекисей под влиянием специфического фермента простаглицлин-синтетазы преимущественно в эндотелии сосудов (рис.7).

Простаглицлин стимулирует аденилатциклазу тромбоцитов, что сопровождается накоплением

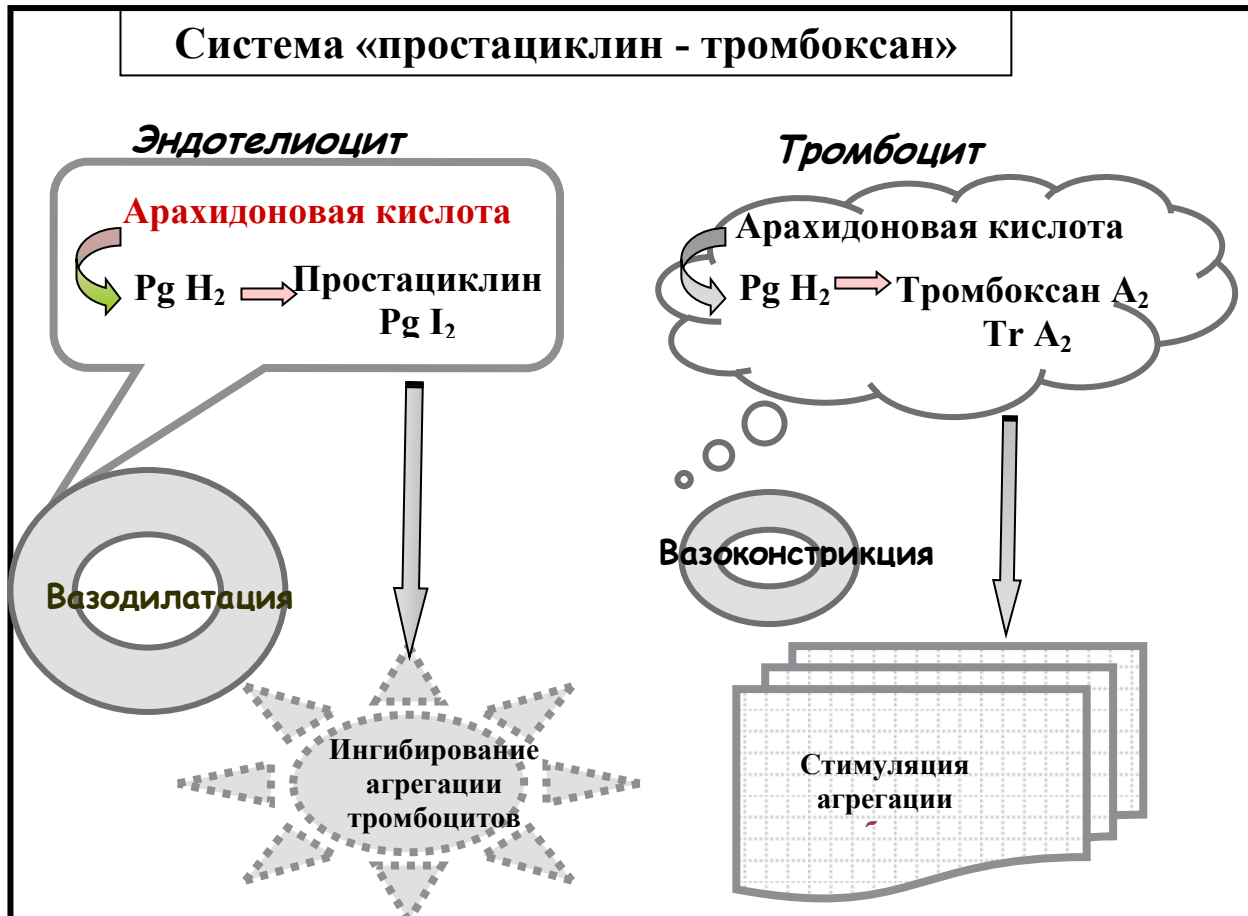


Рис.7. Схема «простаглицлин – тромбоксан»

цАМФ и ингибированием агрегации. Pgl_2 обладает вазодилаторными свойствами. Период полураспада Pgl_2 в среднем равен двум минутам. Легкие являются значимым источником Pgl_2 . В отличие от других простагландинов он не инактивируется в легких. Концентрация Pgl_2 в крови мала, но этого вполне достаточно для предупреждения образования тромбоцитарных агрегатов в кровеносном русле и дезагрегации тромбоцитов в месте повреждения сосудов. При внутривенном введении синтетического простагличина (илопрост) частично удается разрушить свежие тромбоцитарные тромбы.

Дисбаланс между образованием Pgl_2 и TxA_2 сопровождается не только нарушением регуляции агрегации тромбоцитов, но и процесса тромбообразования.

Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных биологических медиаторов, который вовлечен во множество процессов. Он представляет собой уникальный по своей природе и механизмам действия вторичный мессенджер в большинстве клеток организма. Это мощный вазодилатор с коротким (несколько секунд) периодом полураспада в крови. Оксид азота участвует в реализации таких процессов, как угнетение агрегации тромбоцитов, регуляция тонуса гладких мышц, оксидативных процессов, апоптоза, пролиферации, нейротрансмиссии, реакций иммунной системы. Он участвует в формировании процессов памяти. Следует отметить, что оксид азота очень быстро подвергается инактивации под действием свободных радикалов и превращается в агрессивные свободные радикалы – нитроксид (NO) и пероксинитрит (ONOO).

В конце 80-х годов было доказано, что образование оксида азота происходит в результате окисления гуанидиновой группы аминокислоты L-аргинина с участием NO-синтазы, одновременно синтезируется цитруллин.

За разработку проблемы оксида азота ученые Роберт Форшготт, Ферид Мьюрэд и Луис Игнаро в 1998 году были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Точная формулировка звучит так: «Нобелевская премия по физиологии и медицине присуждена за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе».

Вторая фаза - необратимая агрегация - образование стойких тромбоцитарных агрегатов происходит при высокой концентрации веществ, вызывающих агрегацию (рис.8).

В механизме агрегации тромбоцитов исключительно важную роль играют циклические эндоперекиси и тромбоксан A_2 (рис.6). Под влиянием индукторов агрегации коллагена и тромбина активируется фосфолипаза A_2 мембраны тромбоцитов, что обеспечивает активацию процессов перекисного окисления, приводя к расщеплению фосфолипидов мембраны. В результате активируется арахидоновый каскад и образуются циклические эндоперекиси (рис.7) - простагландины Pgg_2 и Pgh_2 , тромбоксаны TxA_2 и TxB_2 . Pgg_2 и Pgh_2 и, особенно, TxA_2 являются мощными индукторами агрегации. Под влиянием TxA_2 ингибируется аденилатциклаза тромбоцитов, уменьшается образование цАМФ, увеличивается внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} , активируется фосфотидилинозитовый путь гидролиза фосфолипидов мембран и происходит агрегация тромбоцитов. TxA_2 обладает также вазоконстрикторным действием. Именно таким образом поддерживается спазм сосуда, что обеспечивает условия для формирования тромба.

В нормальных условиях образование тромбоци-

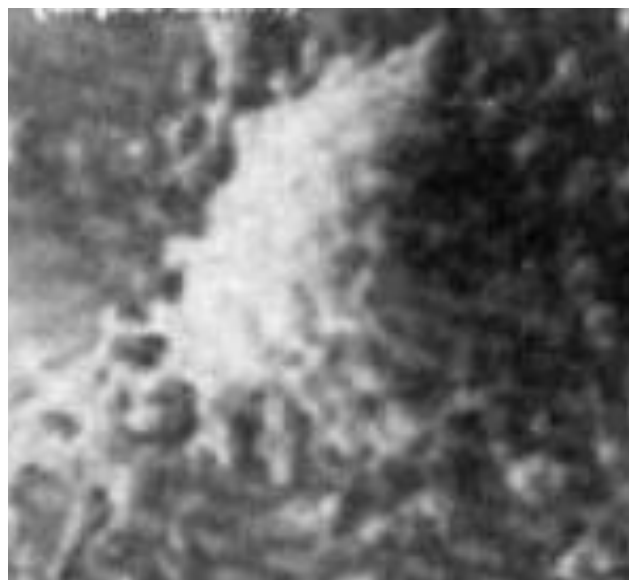


Рис.8. Агрегация тромбоцитов. В центре плотный конгломерат, по периферии рыхлые конгломераты.

тарных циклических эндоперекисей и тромбоксанов незначительно. В механизме ограничения биосинтеза этих тромбогенных веществ ведущая роль принадлежит цАМФ, которая через систему протеинкиназ регулирует концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} и ингибирует фосфолипазу A_2 . При увеличении содержания цАМФ в тромбоцитах агрегация угнетается, а при снижении - усиливается.

Роль тромбина, который секретируется из тромбоцитов и образуется в процессе коагуляционного гемостаза, проявляется расщеплением фибриногена до фибрина и обеспечением быстрой необратимой агрегации тромбоцитов, завершающейся вязким метаморфозом.

Вязкий метаморфоз - комплекс морфологических и биохимических изменений тромбоцитов, включающих образование прочных «мостиков» между тромбоцитами, увеличение проницаемости мембран, дегрануляцию и разрушение кровяных пластинок.

Активное влияние на процессы перекисного окисления и обмен тромбоцитарного цАМФ является одним из путей фармакологической коррекции агрегации тромбоцитов.

Уплотнение тромбоцитарного тромба. Во время агрегации тромбоцитов активируется сократительный белок тромбоцитов - тромбостенин. С его участием происходит изменение формы тромбоцитов, их максимальное приближение друг к другу в агрегатах и нарушение целостности клеток. В результате агрегаты становятся плотными и малопроницаемыми для крови. Формированию стабильного тромбоцитарного тромба способствуют нити нерастворимого фибрина, образующиеся в зоне повреждения сосудистой стенки. Тканевой фактор (ф.III) сосудистой стенки запускает внешний путь свертывания крови, в результате быстро образуется тромбин, расщепляющий фибриноген до фибрина, который заполняет пространство между тромбоцитами (рис.9). Ретракция фибрина способствует уплотнению тромба, который заполняет поврежденный участок сосудистой стенки, и кровотечение останавливается.

Таким образом, тромбоциты определяют механизмы тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, в процессе которого фосфолипидные мембраны тромбоцитов являются своеобразной матрицей, на которой происходит

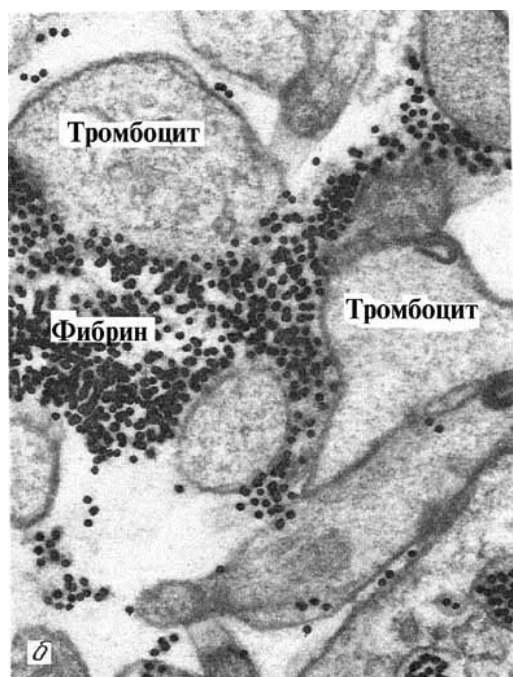


Рис.9. Структура тромбоцитарного тромба (электронограмма)

образование энзим-субстратных комплексов и каскадный процесс активации сериновых протеаз. Выделение тканевого тромбопластина тромбоцитами (Ф.3) способствует активации внешнего пути свертывания крови. Объединение тромбоцитов в единый конгломерат сопровождается объединением ретрактозима - сократительного белка тромбоцитов, подобного актомиозину мышечной ткани. Это способствуют дальнейшей консолидации сгустка и его ретракции. Нарушение каждого из этих свойств тромбоцитов может приводить к патологии, проявляющейся повышенной кровоточивостью или повышенным тромбообразованием.

Коагуляционный гемостаз

Коагуляционный гемостаз обеспечивает остановку кровотечения при повреждении артерий и вен, то есть

сосудов, имеющих диаметр более 100 мкм.

Основные положения ферментативной теории свертывания крови были разработаны А. Шмидтом более 100 лет назад. Представление о каскадном процессе свертывания крови было сформулировано в 1964 году двумя независимыми группами исследователей Davie E.W., Ratnoff O.D. и MacFarlane R.G.

За истекшие годы этот раздел знаний постоянно пополняется новой информацией, которая дает возможность более глубоко проникнуть в тайны нашего организма. Поэтому по мере накопления данных о системе гемостаза каскадная модель оказалась несостоятельной для объяснения механизма остановки кровотечения *in vivo*.

По современным представлениям свертывание крови можно представить как процесс, нарастающий по интенсивности биохимических процессов от инициации и усиления до распространения коагуляции.

Литература

1. Бломбек М. Нарушения свертывания крови. Практические рекомендации по диагностике и лечению. Медицинская литература. 2014. 208 с.
2. Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Сумароков А. Б., Широков Е. А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. Студия Колор-Бонс. 2018. 102 с.
3. Давыдкин И. Л., Момот А. П., Зозуля Н.И., Ройтман Е.В. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии. Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017. 484с.
4. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Патология системы гемостаза. М., ГЕОТАР-Медиа. 2011. 283 с.
5. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология. Изд. Практическая медицина. 2014. 233 с.
6. Пустовалова Л.Н. О чем говорят анализы? Клинико-лабораторная диагностика в нефрологии. Изд. Феникс. 2016. 78 с.
7. Ройтман Е.В., Н. Ю. Левшин. Тромбоз и гемостаз. Шкалы и алгоритмы. 2016. 112 с.
8. Суклов Н.И. Физиология и патология системы гемостаза. ГЕОТАР-Медиа. 2016. 112 с.
9. Синьков С.В., Заболотских И.В. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. Изд. Практическая медицина. 2017. 336 с.