

# Характеристика факторов свертывания крови

Н.В. Леонтьева

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

Компоненты системы свертывания крови принято называть факторами (табл.3). По своей природе они относятся к белкам - протеазам и неферментным белкам. Факторы бывают тканевые, плазменные и тромбоцитарные. Тканевые и плазменные факторы обозначают римскими цифрами, а тромбоцитарные – арабскими (табл.1). Активный фактор принято обозначать буквой «а», которую ставят вслед за цифрой.

Все факторы свертывания крови, кроме ф.ХIII, являются сериновыми протеазами, которые катализируют реакции ограниченного протеолиза. Прокоагулянты в ходе реакций свертывания крови сначала выступают в роли субстрата, а затем после их активации - в роли фермента. Ф.V, ф.VIII, ВМК являются коферментами, то есть они не обладают ферментативной активностью, но специфически ускоряют протекание ферментативной реакции. Неотъемлемыми факторами свертывания являются ионы кальция, 3-й тромбоцитарный фактор, компоненты сосудистой стенки.

Фактор I - фибриноген - гликопротеин, ММ~340.000 Д, димер, в каждой единице которого содержатся три полипептидные цепи, соединенные дисульфидными мостиками. Ф.I синтезируется

в печени и поступает в кровь, именно его называют фибриногеном А. Белок, который осаждается из плазмы витамином К (производным б-нафтохинона), называется фибриногеном В. Фибриноген под действием тромбина превращается в нерастворимый в крови фибриллярный белок - фибрин, который является основным веществом тромба.

Гиперфибриногенемия характеризуется существенным повышением вязкости крови и СОЭ, но при этом гемокоагуляция не усиливается. Гипофибриногенемия

Таблица 3. Номенклатура факторов свертывания крови

Факторы	Место синтеза	Содержание в плазме (г/л)	Период полураспада (часы)
I – фибриноген	Печень	2,0 – 4,0	72 - 136
<b>II – протромбин</b>	<b>Печень, vit K-зависимый</b>	0,07 – 0,1	48 - 96
<b>III – тканевой фактор, ТФ</b>	<b>Поврежденные ткани</b>		
<b>IV – ионизированный кальций</b>		1,12 – 1,23 ммоль/л	
<b>V – проакцелерин</b>	<b>Печень</b>	0,01	12 - 18
<b>VII - проконвертин</b>	<b>Печень, vit K-зависимый</b>	0,005	4 – 6
VIII – антигемофильный фактор А	Эндотелиоциты, тромбоциты	0,02 – 0,05	14 - 18
<b>IX – плазменный компонент тромбопластина, фактор Кристмаса</b>	<b>Печень, vit K-зависимый</b>	0,03	15 – 30
X – фактор Стюарт-Прауэра	Печень, vit K-зависимый	0,01	30 - 70
XI – плазменный предшественник тромбопластина, фактор Розенталя	Печень	0,005	60
XII – фактор Хагемана, фактор контакта	Печень	0,03	50 - 70
XIII – фибринстабилизирующий фактор, фактор Лаки-Лоранда	Печень	0,01 - 0,02	72 - 100
Фактор фон Виллебранда	Эндотелиоциты тромбоциты		18 - 30
Высокомолекулярный кининоген – ВМК, фактор Фитцджеральда	Печень	0,06	
Прекалликреин – плазменный прекал-ликреин – ф.Флетчера	Печень	0,06	

бывает наследственной и приобретенной. Уменьшением количества фибриногена А ниже 1 г/л обусловлены кровотечения только из-за недостатка фибриногена. Приобретенные гипофибриногенемии развиваются у пациентов с острым ДВС-синдромом, реже это состояние наблюдается в случаях тяжелых нарушений функции печени. Дисфибриногенемия - состояние, характеризующееся функциональной неполноценностью молекулы фибриногена, и поэтому он под действием тромбина не превращается в фибрин.

Фактор II - протромбин - α1-глобулин, ММ~72.000 Д, синтезируется в печени при участии витамина К.

Витамин К необходим для синтеза так называемых факторов протромбинового комплекса - ф. II, ф. У11, ф. 1Х, ф. X - на конечном этапе их образования, который заключается во включении в реакцию γ-карбоксилирования

глутаминовой кислоты (рис.10). Такая реконфигурация неактивных факторов обеспечивает им раскрытие собственного активного центра и превращение их в активную форму. Поэтому ф. II, ф. У11, ф. 1Х, ф. X называют витамин-К-зависимыми прокоагулянтами. Витамин К поступает в организм с пищей, в тонкой кишке происходит его эмульгирование и абсорбция. Источником эндогенного витамина К является сапрофитная бактериальная флора кишки. Депонируется витамин К в печени, его запасов достаточно для синтеза витамин-К-зависимых прокоагулянтов в течение 20-30 дней. При резком дефиците витамина К образуются аномальные биологически неактивные белки, названные PIVKA (protein induce vitamin K absent - белок, индуцируемый отсутствием витамина К).

За открытие химической структуры витамина К Хенрик Дам (Дания) Эдуард Дойзи (США) в 1943 году были удостоены Нобелевской премии по химии.

Нарушение функции печени часто проявляется снижением концентрации протромбина в крови. Скорость свертывания крови снижается при концентрации протромбина ниже 60% от нормального уровня. Повышенный уровень ф. II способствует развитию тромбозов. Как правило, гиперпротромбинемия остается фактором риска тромбообразования, если появляется активная протромбиназа, снижается активность антипротромбина III (АТ III), гепарина, фибринолиза.

Фактор III – тканевый фактор (ТФ) – комплекс термостабильный фосфолипид+апопротеин III, ММ~220.000 Д. Активная форма ТФ имеет ММ~320.000 Д. Синтезируется в большом количестве в эндотелии, легких, мозге, сердце, кишечнике, матке, моноцитах. При повреждении происходит экспрессия ТФ на поверхности фосфолипидной мембраны клетки (рис.11).

Фактор IV - ионы кальция (Ca<sup>2+</sup>). Роль кальция в системе гемостаза огромна. Он необходим для взаимодействия факторов свертывания. Кальций способен связывать гепарин, благодаря чему свертывание крови ускоряется. Без кальция нарушается агрегация тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка. Ионы кальция ингибируют фибринолиз.

Большинство белков гемостаза имеют сайты связывания кальция. При удалении кальция из плазмы (например, при смешивании крови с цитратом натрия) активировать гемостатические реакции практически невозможно.

Наиболее важные из известных функций кальция в гемостазе:

- образование связей витамин-К-зависимых факторов -II, VII, IX, X, протеин С, протеин S- с фосфолипидной поверхностью.
- активация ф. XIII
- образование связи ф. III+ф. VIIa

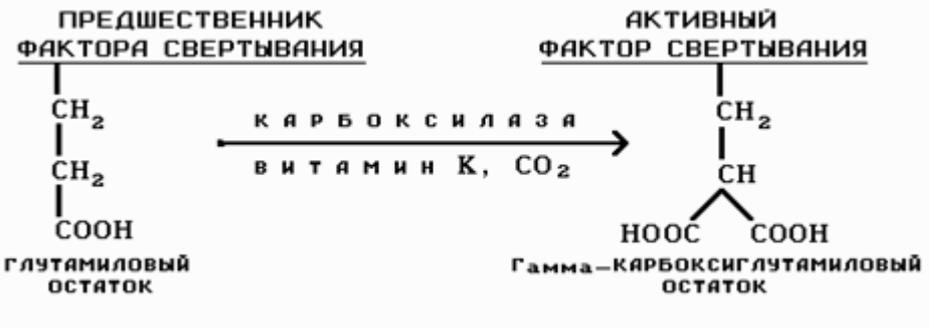


Рис.10. Принципиальная схема синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови

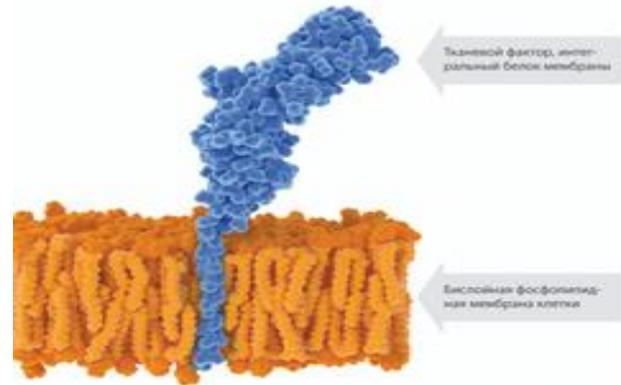


Рис. 11. Экспрессия тканевого фактора на фосфолипидной мембране клетки

- ускорение процесса роста фибринового сгустка, участие в стабилизации фибринового сгустка, ограничение протеолиза фибрина и фибриногена плазмином, защита фибриногена и фибрина от температурной и щелочной денатурации

- стабилизация структуры многих белков геостаза и опосредование взаимодействия между ними.

- активация тромбоцитов и других клеток

Важно подчеркнуть, что кальций необходим для формирования цитоскелета каждой клетки и ее возбуждения. Он участвует в полимеризации актина и миозина и формировании актин-миозиновых волокон. Без него невозможны процессы изменения формы активированных клеток, их движение, секреция. Кальций участвует в регуляции большинства внутриклеточных процессов как внутриклеточный мессенджер (посредник) перемещения молекул.

Особо следует обратить внимание на то, что в среднем на 70 кг массы тела в организме содержится ~1000 г кальция, ~.980 г находится в костной и зубной ткани. Только ~20 г находится в свободном состоянии и выполняет те функции, которые были перечислены выше.

Фактор V - проакцелерин - β-глобулин, ММ~290.000 Д, синтезируется в печени. При дефиците ф. V в различной степени нарушаются внешний и внутренний пути образования протромбиназы, соответственно протромбиновый индекс снижается. Ф. VI представляет собой активную форму ф. V. В связи с тем, что отдельным фактором признается только неактивная форма коагулянта, ф. VI был исключен из номенклатуры факторов свертывания.

Наследственная аномалия ф. V (лейденская мутация, аутосомно-рецессивный тип) определяется, по данным разных авторов, у 20-50% пациентов с рецидивирующими венозными тромбозами и эмболиями. Это состояние

обусловлено тем, что ф.Va становится устойчивым к расщеплению протеином С. Мутация гена (замена в одном из положений аденина на гуанин), кодирующего ф.V, приводит к замещению в его молекуле аргинина глутамином в положении 506. Это один из трех участков молекулы ф.V, где происходит его расщепление естественным антикоагулянтом - активированным протеином С. В физиологических условиях расщепление ф.Va происходит не в составе протромбиназного комплекса, а в несвязанном с ф.Xa виде. Таким образом, активированный протеин С не действует на готовый протромбиназный комплекс, но препятствует его образованию и регенерации. Поэтому активированный протеин С играет существенную роль в препятствии тромбообразованию в неповрежденных сосудах, в меньшей степени влияя на тромб, формирующийся в месте кровотечения.

**Фактор VII - проконвертин** -  $\alpha$ 1-глобулин, ММ~63.000 Д, синтезируется в печени при участии витамина К. Долго остается в стабилизированной крови. У пациентов с поражением печени и у получающих лечение непрямыми антикоагулянтами активность ф.VII снижается. Болезнь Александра (наследственный дефицит ф.VII аутосомно-рецессивный тип наследования) проявляется геморрагическим диатезом.

**Фактор VIII - антигемофильный глобулин А** -  $\beta$ -глобулин, ММ~89.000 Д, синтезируется в печени, селезенке, почках, эндотелиоцитах, лейкоцитах. **Ф.Ф.VIII является сложным мультимерным белком, состоящим из нескольких субъединиц.** VIII быстро инактивируется при +20° и +37 °С. Он стабилен несколько часов при +4 °С и несколько недель при -20 °С. Быстро исчезает из консервированной крови. В качестве транспортной субъединицы ф.VIII служит ф.W, который обеспечивает стабильность в циркуляторном русле ф.VIII и необходимую концентрацию его в зоне повреждения. Поэтому при выраженном дефиците ф.W отмечается дефицит активности ф.VIII.

В крови ф.VIII циркулирует в виде комплекса из трех субъединиц:

- VIII<sub>к</sub> - коагулирующая единица
- VIII-АГ - основной антигенный маркер
- VIII-ф.W - фактор Виллебранда, связанный с VIII-АГ.

VIII-ф.W регулирует синтез VIII<sub>к</sub>.

Комплекс ф.VIII+ф.W состоит из 2 отдельных белков, которые выполняют в гемостазе разные функции, имеют разную химическую и иммунологическую структуру. Ф.VIII необходим для активации ф.X в каскаде свертывания крови, его дефицит проявляется гемофилией А. Ф.W необходим для адгезии тромбоцитов к поврежденной стенке сосудов. Он обеспечивает взаимодействие коллагена с гликопротеиновым комплексом тромбоцитов GPIb-V-IX. Кроме того, ф.W участвует в агрегации тромбоцитов, взаимодействуя с интегринами GPIIb-IIIa. Недостаток ф.W приводит к болезни Виллебранда.

**Фактор IX - Кристмас-фактор, антигемофильный глобулин В, плазменный тромбопластиновый компонент** -  $\alpha$ 1-глобулин, ММ~55.000 Д, синтезируется в печени при участии витамина К. Хорошо сохраняется в консервированной крови и в замороженной плазме, через 2 месяца хранения его остается до 90 %. В процессе свертывания крови ф.IX не потребляется и остается в сыворотке еще в более активном состоянии, чем в плазме. Содержание ф.IX в крови пациентов гепатитами, циррозами печени, а также у принимающих непрямыми антикоагулянты снижено.

**Фактор X - фактор Стюарта-Прауэра** -  $\alpha$ 1-глобулин,

ММ~55.000 Д, синтезируется в печени при участии витамина К. Состоит из двух полипептидных цепей. Тяжелая цепь (ММ~38.000 Д) имеет активный центр, легкая цепь с остатком карбоксиглутаминовой кислоты обеспечивает соединение с фосфолипидами. В консервированной крови при +4°С сохраняется 2 месяца. Ф.X может трансформироваться в ф.Xa трипсином и ферментом из яда гадюки Рассела. Наследственный дефицит ф.X (аутосомно-рецессивный тип) проявляется геморрагическим диатезом. Содержание ф.X снижено в крови пациентов с системным амилоидозом, миеломной болезнью, туберкулезом, с поражениями печени, недостатком витамина К, получающих непрямыми антикоагулянты.

**Фактор XI - плазменный предшественник тромбопластина** -  $\beta$ γ-глобулин, ММ~160.000 Д, синтезируется в печени, тканях. Термолабилен, разрушается при +56 °С. В процессе свертывания крови не потребляется, поэтому обнаруживается в большом количестве в сыворотке. Наследственная недостаточность ф.XI (аутосомно-рецессивный тип) проявляется кровоточивостью в основном после травм и операций.

**Фактор XII - фактор контакта Хагемана** -  $\beta$ -глобулин, ММ~90.000 Д, синтезируется в печени, тканях. Ф.XII сохраняется в консервированной крови при +4°С до 50% более месяца. В организме активируется при контакте с кожей, волокнами коллагена, хондроитинсерной кислотой, бактериальными липополисахаридами, мицеллами насыщенных жирных кислот, эндотоксинами, адреналином и норадреналином.

Ф.XII выполняет несколько функций в системе гемостаза:

1) активация свертывания по внутреннему пути

2) активация прекалликреина плазмы, который превращается в фермент калликреин, который активирует ф.XII в 10 раз сильнее, чем плазмин и фактор XIa. В жидкой среде фактор Флетчера оказывается наиболее важным активатором ф.XII. Образовавшийся калликреин расщепляет кининоген до кининов.

3) активация фибринолиза

В крови есть ингибитор активного ф.XII. Наследственный дефицит ф.XII (аутосомно-рецессивный тип) протекает без клинических признаков кровоточивости. В коагулограмме резко удлинено время свертывания крови, время рекальцификации, каолин-кефалиновое время.

**Фактор XIII — фибринстабилизирующий фактор, фибриназа, фактор Лаки-Лоранда** -  $\beta$ -глобулин, ММ~320.000 Д, Синтезируется в печени, а также определяется в сосудистой стенке, тромбоцитах, эритроцитах, почках, легких, мышцах, плаценте. Стабилизирует фибриновую сеть. В плазме находится в виде профермента, соединенного с фибриногеном. Ф.XIII под влиянием тромбина превращается в ф.XIIIa. 10% этого фактора, циркулирующего в крови, обеспечивают полноценный гемостаз. Активность ф.XIII хорошо сохраняется при -20 °С, в лиофилизированных препаратах за 3 недели его активность снижается на 30%. Тромбы, образовавшиеся в присутствии ф.XIII, лизируются очень медленно. Снижение активности ф.XIII проявляется очень быстрым распадом кровяных свертков. Между активностью ф.XIII и адгезией и агрегацией тромбоцитов существует однонаправленная зависимость, а именно снижение или повышение активности ф.XIII сопровождается аналогичной реакцией со стороны тромбоцитов. У пациентов с тромбоэмболическими осложнениями, атеросклерозом, родильниц, пациентов в послеоперационном периоде, после введения адреналина, глюкокортикоидов,

питуитрина активность ф.XIII повышена, а у больных лучевой болезнью, лимфомой, циррозом печени, с ДВС-синдромом, с авитаминозом С, у перенесших адреналэктомию, после приема непрямым антикоагулянтов активность ф.XIII снижена.

Фактор Флетчера - плазменный прекалликреин – гликопротеин, MM~118.000 Д, синтезируется в печени. По действию ф.XIIa он трансформируется в калликреин, который способствует активации ф.XII и ф.XI. Активирует ф.VII и ф.IX, тем самым он связывает внутренний и внешний путь активации фактора X. При дефиците фактора Флетчера замедляется время свертывания, даже при нормальном уровне фф.I-XIII.

Фактор Фитцджеральда (Фитцджеральда-Фложе) - высокомолекулярный кининоген (ВМК) – одноцепочечный полипептид MM~128.000 Д расщепляется до кининов под влиянием протеазы - калликреина. Участвует в качестве кофермента вместе с ионами цинка при активации ф.XI. В процессе свертывания крови ВМК не потребляется. Его активность не снижается под влиянием непрямым антикоагулянтов. Недостаток фактора Фитцджеральда обнаруживается случайно, потому что у этих паицнетов не бывает проявлений геморрагического диатеза.

Фактор Виллебранда (ф.W.) - крупномолекулярный компонент фактора VIII – гликопротеин MM~1500.000-2000.000 Д, синтезируется в эндотелиоцитах, часть депонируется в тельцах Weibel-Palade, часть выделяется в кровотоки. Концентрация в норме составляет 10 мкг/мл. Часть ф.W из эндотелия перемещается в субэндотелий и соединяется там с коллагеновыми волокнами и микрофибриллами, в которых находятся центры для связывания ф.W.

В крови ф.W объединяется с коагуляционной частью ф.VIII, образуя полноценный 2-молекулярный нековалентный комплекс – ф.VIII+ф.W. Комплекс несет в себе главный антигенный маркер ф.VIII, обозначаемый как VIII:Ag (VIII:АГ). Он также называется ристоцетин-кофактор (RiCoF). Комплекс ф.VIII+ф.W необходим для адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам, а именно к коллагеновым волокнам и микрофибриллам. Благодаря VIII:Ag облегчается распластывание тромбоцитов.

Известно, что ф.VII+ф.W стимулирует синтез коагуляционного компонента (VIII:K). Различают два типа секреции фактора: поддерживающую и быструю. Быстрая секреция ф.VIII осуществляется при высвобождении ф.W из тельц Weibel-Palade. Триггерами быстрой секреции являются тромбин, фибрин, плазмин, АДФ и медиаторы воспаления - гистамин, лейкотриены, супероксид-ион, эндотоксины, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли. Длительная высокая активность ф.W характерна для острого коронарного синдрома, цирроза печени, сахарного диабета, беременности, послеоперационного периода, опухолевого процесса, гемолитической анемии.

Процесс свертывания крови и образования тромба существенным образом зависит от свойств сосудистой стенки – её тромбогенности и тромборезистентности (табл.4,5). Эндотелий сосудов является модулятором взаимодействия компонентов системы гемостаза с сосудистой стенкой, необходимого для поддержания гемостатического потенциала, который в значительной мере определяется тромборезистентностью сосудов.

Таблица 4. Факторы тромбогенности сосудистой стенки

Факторы	Эффект
Эндотелин, серотонин, нейропептид V	Вазоконстрикция

TrA <sub>2</sub> и P <sub>g</sub> F <sub>2α</sub>	Вазоконстрикторы, адгезия тромбоцитов
Фактор фон Виллебранда	Адгезия тромбоцитов
Фибронектин	Адгезия и распластывание тромбоцитов, формирование тромбогенного псевдо-эндотелия при повреждении стенки сосудов
Коллаген и эластин	Адгезия тромбоцитов.
Фактор активации тромбоцитов	Адгезия и агрегация тромбоцитов
Тканевой фактор	Активация ф. VII, нейтрализация гепарина
Рецепторы ф. IXa и ф. Ха –	Участие в сборке факторов коагуляции
Ингибитор ТАП –	Замедление лизиса тромба
ф.V + ф. Ха + ф.III –	Стимуляция превращения протромбина в тромбин

Таблица 5. Факторы тромборезистентности сосудистой стенки

Факторы	Эффекты
NO – оксид азота	Вазодилатация, угнетение агрегации тромбоцитов
P <sub>g</sub> I <sub>2</sub> - простаглицлин	Угнетение агрегации тромбоцитов
Тканевой активатор плазминогена	Лизис тромба.
Фибриновая пленка эндотелия	Препятствие контакту эндотелия с тромбоцитами и активации факторов свертывания
Антитромбин-I (фибрин эндотелиальной пленки)	Инактивация фф.IIa, Ха
Тромбомодулин	Связывание тромбина, стимуляция высвобождения ТАП
Протеины С и S+тромбомодулин	Инактивация фф.Va, VIIIa
Гепарин, гепарин+АТ III	Инактивация фф.IIa, XIIa, XIa, Ха, IXa.
Гепариновый кофактор II активируется на эндотелии гепарином –	Угнетение фф.IIa, Ха

Таблица 6. Биологически активные вещества, обеспечивающие функциональную активность эндотелия

Функции	Факторы
<u>Тромборезистентность</u> сосудистой стенки	NO, PGI <sub>2</sub> , ТАП, экто-АДФаза, тромбомодулин, аннексин-II
<u>Тромбогенность</u> сосудистой стенки	иТАП-1, иТАП-2, ф. Виллебранда, ф.III
<u>Регуляция адгезии</u> лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1 VCAM-1 и другие молекулы адгезии
<u>Регуляция</u> тонуса сосудов	NO, EDHF, PGI <sub>2</sub> , эндотелин-I, АГ-I, АГ-2 и др. <sup>2</sup>
<u>Регуляция</u> роста сосудов	VEGF, ангиостатины

## 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. Стуклов Н.И. Физиология и патология системы гемостаза. ГЭОТАР-Медиа. 2016. 112 с.
9. Синьков С.В., Заболотских И.В. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. Изд. Практическая медицина. 2017. 336 с.