ЛЕКЦИЯ: **ГЕМОСТАЗ И КОАГУЛЯЦИЯ**

**Система гемостаза –** комплексная система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, а также своевременное предупреждение и остановку кровотечений. Нарушение этого равновесия приводит к тяжелым последствиям: кровотечению или тромбообразованию.

Реализуется гемостаз тремя взаимодействующими компонентами:

1. Стенки кровеносных сосудов (интима);
2. Клетки крови;
3. Плазменные ферменты системы (свёртывающая, фибринолитическая, клекреин-кининовую).

Фазы свертывания крови:

1. ФАЗА АКТИВАЦИИ – комплекс последующих реакций, приводящий к образованию протромбиназы и переходу протромбина в тромбин.

2. ФАЗА КОАГУЛЯЦИИ – образование фибрина из фибриногена.

3. ФАЗА РЕТРАКЦИИ – образование плотного фибрин. сгустка.



Международный комитет по номенклатуре факторов свертывания крови обозначил плазменные факторы римскими цифрами в порядке хронологического открытия, всего их по количеству тринадцать (I-XIII, IIа - активированный фактор). Факторы V и VI - проакцелерин и акцелерин представляют неактивную и активную форму одного и того же фактора, поэтому термин "фактор VI " не применяют. Ряд факторов свертывания имеет названия по фамилии больных, у которых был впервые обнаружен их дефицит.

Кроме того, в плазменном гемостазе участвуют тромбоцитарные факторы (их обозначают арабскими цифрами, 1-16).

Различают ***внутренний*** и ***внешний пути активации*** плазменного гемостаза.

***Внутренний путь*** начинается с активации XII фактора (фактор Хагемана, фактор контактной активации). Активация наступает после его контакта с чужеродной поверхностью (отрицательно заряженные группировки коллагена, поврежденные клетки эндотелия, протеазы (трипсин, калликреин), адреналин). В чистом виде внутренний механизм свертывания крови может иметь место при сосудистых стазах или в пробирке (рассмотреть схему свертывания).

***Внешний путь активации*** плазменного гемостаза начинается с появления в кровотоке III фактора свертывания (***тканевый тромбопластин***, представляет собой фосфолипидные фрагменты мембран разрушенных клеток). Под его воз­дей­ствием активируется VII фактор свертывания, непосредственно воздействую­щий на X фактор протромбиназного комплекса. Этот путь свертывания крови - ***значительно более быстрый*** (14-17 секунд против 5-10 минут при активации по внутреннему пути).

ВИДЫ ГЕМОСТАЗА

1. *Сосудисто-тромбоцитарный* гемостаз (первичный), в котором принимают участие стенки сосудов, тромбоциты и, отчасти, эритроциты (в 90 % случаев повреждаются мелкие сосуды диаметром до 100 мкм).
2. *Плазменный* гемостаз (вторичный) – когда в процесс свертывания крови включаются белки плазмы (собственно свертывание крови или гемокоагуляция, обеспечивает остановку кровотечения из более крупных сосудов).
3. *Антикоагулянтная система*
4. *Фибринокитическая система.*

1. Сосудистый компонент:

**- спазм сосуда** при травме (за счет болевой реакции; механического раздражения сосуда; действия БАВ(серотонина, адреналина).

- уменьшается просвет сосуда и за счет **вворачивания интимы**, при этом обнажаются волокна коллагена, что имеет важное значение для активации тромбоцитарного гемостаза.

Уже только эти компоненты значительно уменьшают кровотечение, а иногда и могут его остановить.

2. Тромбоцитарный гемостаз:

**Тромбоциты:**

Как лейкоциты выполняют в основном защитную функцию, так тромбоциты прежде всего участвуют в свертывании крови.

Тромбоциты - "кровяные пластинки", безъядерные клетки крови, имеют двояковыпуклую форму.

Размер - 0,5 - 4 мкм (самые мелкие клетки крови).

В норме в 1 мм3 крови - 200.000 - 400.000 штук тромбоцитов.

Повышение - тромбоцитоз.

Понижение - тромбоцитопения,

М.б. и при нормальном содержании тромбоцитов в крови наблюдаться патология со стороны функций тромбоцитов - при **тромбоцитопатиях**.

Продолжительность жизни - 8-12 дней.

Образуются в красном костном мозге из мегакариоцитов (тромбоцитопоэз).

**Функции тромбоцитов:**

**1. Ангиотрофическая -** ежедневно поглощается 35.000 тромбоцитов из 1 мм3 крови за сутки (≥15 % всех циркулирующих тромбоцитов).

После глубокой тромбоцитопении через 30 минут 85-90% всех тромбоци­тов оказывается в эндотелии. Т.о. сам эндотелий не может поглощать вещества из плазмы (тромбоциты смыкаются с эндотелием и изливают в них свое содержимое).

Исходя из этого, при тромбоцитопениях наблюдается дистрофия эндотелия (пропускает эритроциты (диапедез), петехии (синяки, точечные кровоизлияния).

**2. Участие в регенерации сосудистой стенки** (стимулируют размножение эндотелиальных и гладкомышечных клеток, синтез волокон коллагена).

**3. Способность поддерживать спазм поврежденных сосудов** (высвобождают серотонин, катехоламины, тромбомодулин, тромбоксан).

**4. Участие тромбоцитарных факторов в процессах свертывания крови и фибринолиза.**

**5. Адгезивно-агрегационная функция** (образование первичной тромбоцитарной пробки).

**1. Адгезия** (прилипание активированных тромбоцитов к чужеродной поверхности). Наиболее важные стимуляторы адгезии - волокна коллагена ("+" заряженные группировки), а также кофактор адгезии - ф. Виллебранда.

**2. Агрегация -** слияние тромбоцитов в однородную массу, формирование гомогенного тромбоцитарного тромба за счет переплетения псевдоподий.

**3. Реакция высвобождения** (дегрануляция индукторов агрегации и веществ, поддерживающих спазм сосудов (АДФ, серотонин, тромбин, адреналин, тромбоксан А2 (мощный стимулятор агрегации и ангиоспазма)), а также тромбоцитар­ных факторов свертывания (их 16, обозначаются арабскими цифрами).

**4. Ретракция сгустка -** (т.к. тромбоцит в псевдоподиях содержит белки, подобные актину и миозину. При взаимодействии с Са+2 - происходит сокращение, в результате чего сгусток уменьшается в объеме, уплотняется. При этом ближе стягиваются и поврежденные ткани, что уже только эти компоненты значительно уменьшают кровотечение).

**Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза**

1. Количество тромбоцитов;
2. Адгезия, агрегация;
3. Пробы на резистентность сосудов;
4. Время кровотечения;
5. Фактор Валлебранда (внутренний фактор).

|  |  |
| --- | --- |
|  | Единичный тромбоцит в активированном состоянии с отростками |
|   |
| Тромбоцитарный сгусток |
|   |

**Плазменные факторы**:

I – ***Фибриноген*** – эуглобин, бесцветный белок, растворённый в плазме крови образуется во всех органах и тканях. При активации системы свёртывания крови подвергается ферментативному расщеплению ферментом тромбином. Образующийся фибрин-мономер под действием активного XIII фактора свёртывания крови полимеризуется и выпадает в осадок в виде белых нитей фибрина-полимера. Фибриноген — белок, вырабатываемый в печени и превращающийся в нерастворимый фибрин — основу сгустка при свёртывании крови. Фибрин впоследствии образует тромб, завершая процесс свёртывания крови. Фибриноген является ценным показателем гемостаза (коагулограмма). Анализ фибриногена — необходимый этап предоперационного обследования, пренатальной диагностики, проводится при воспалительных, сердечно-сосудистых заболеваниях.

Содержание фибриногена в крови повышается при возникновении острых воспалительных заболеваний и отмирания тканей. Фибриноген влияет и на скорость оседания эритроцитов (СОЭ). *Повышение* наблюдается – при беременности, инфекционных болезнях, воспалительных процессах, в послеоперационный период. *Уменьшение* – при болезнях печени и кровотечении.

II – ***Протромбин*** – (тромбоген) – эуглобин (глюкопротеид) образуется в СФМН (больше всего в печени) при увеличении витамина К переходит в активную форму – *тромбин*.

III – ***Тромбопластин*** (фактор свертывания крови III) – (тканевой). Входит в состав мембран большинства клеток нашего организма. Его экспрессируют клетки практически всех тканей организма, за исключением эндотелия и клеток крови. При повреждении эндотелия плазма крови вступает в контакт с клетками, несущими тканевый фактор. Тканевой тромбопластин активирует внешнюю систему свёртывания крови, которая запускается в ответ на повреждение кровеносного сосуда.

IV - ***Ионы [Са++](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B8%D0%B9%22%20%5Co%20%22%D0%9A%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B8%D0%B9)*** -

V - ***Фактор свёртывания крови V (Проакцелерин)*** – растворимый белок ß—глобулин. Играет важную роль в процессах свёртывания крови. Образуется в печени, но в отличие от других факторов печени протромбинового комплекса (II, VII, и X) не зависит от витамина K. В отличие от других факторов свёртывания является не проферментом, а молекулой, которая необходима для того, чтобы фактор Xa перевёл протромбин в тромбин путём протеолитического расщепления

VI – ***Сывороточный акцелерин***, изъят из классификации, т.к. является активным фактором V.

VII – ***Проконвертин*** – белок γ—глобулин, профермент (протеаза). Данный фактор продуцируется в печени. Для его синтеза необходим витамин К. Основной физиологической ролью проконвертина является активация фактора свёртывания крови X. Совместно с тканевым тромбопластином он образует комплекс, который переводит фактор свёртывания X из неактивной в активную форму. Активированный фактор X в свою очередь участвует в процессах активации протромбина и переходе его в тромбин.

VIII - ***Антигемофильный глобулин*** — белок ß—глобулин. Образует комплекс с фактором Виллебранда, который синтезируется в клетках эндотелия и печени. При отсутствии данного фактора возникает гемофилия A. Активируется по внешнему пути с участием тромбина и ионов Ca2+ путём отщепления от фактора Виллебранда.

IX - ***Фактор Кристмаса*** - белок α-глобулин, профермент (протеаза). Образуется в печени с участием в процессе синтеза витамина K. При отсутствии данного фактора возникает гемофилия B.

X - ***Фактор Стюарта — Прауэр*** - белок гамма-глобулин, профермент (протеаза). Фактор Xa является компонентом активатора протромбина. Данный фактор продуцируется в печени. Для его синтеза необходим витамин К. Под воздействием нескольких факторов свёртывания (III, VII, VIII, IX) он переходит в активную форму, которая имеет обозначение Xa. Она в свою очередь совместно с фактором свёртывания V и ионами Ca2+ образует ферментный комплекс, выполняющий функцию активатора протромбина

XI - ***Фактор Розенталя*** – (синоним - Плазменный предшественник тромбопластина) — белок γ—глобулин, профермент (протеаза), продуцируется в печени. Активируется фактором Хагемана. В свою очередь вместе с ионами Ca2+ оказывает непосредственное влияние на фактор IX, переводя его в активное состояние. Гемофилия C является наследственной недостаточностью данного фактора свёртывания

XII - ***Фактор Хагемана*** -белок ß—глобулин, профермент из группы протеаз. Синтезируется в печени. Данный фактор в неактивном состоянии в норме находится в плазме крови. Его активация происходит при контакте с отрицательно заряженными поверхностями, например с коллагеном, обнажающимся при ранении, или in vitro со стеклом. В активации и действии фактора XII участвуют также высокомолекулярный кининоген и протеолитические ферменты. Активированный фактор Хагемана в свою очередь воздействует на фактор свёртывания крови XI и запускает так называемую внутреннюю систему гемостаза.

XIII - ***Фибрин-стабилизирующий фактор, фактор Лаки — Лоранда (фибриназа)*** – гликопротеид. Определяется в сосудистой стенке, тромбоцитах, эритроцитах, почках, легких, мышцах, плаценте. В плазме находится в виде профермента, соединенного с фибриногеном. Фактор XIII под влиянием тромбина превращается в активную форму (XIIIa).

XIV – Калий-криин

XV – Кининоген

***МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА***

***Фаза 1***: время свертывания, АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время ), каолин-кефалин время (Фактор VII , VIII, IX, X, XI, XII).

***Фаза 2***: определение МНО (международное нормализованное отношение), ПВ (протромбиновое время), (ПО, Фактор II и III).

***Фаза 3***: Фибриноген А, фибриноген, d-димер, РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы)

**ОСНОВНЫЕ ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ**

1. **Гематомный тип**: массивные подкожные кровоизлияния, под апоневрозы, гемартрозы. Длительно, трудноостанавливаемое кровотечение во время операции, может быть при небольших травмах.

2. П**етехиально-пятнистый:** симметричный характер, на конечностях, в местах большей травматизации.

3. **Смешанный тип** (синячково-гематомный): степень кровоизлияний больше петехиальная, но гематомы не такие большие (нет гемартрозов). Поражены тромбоциты и плазменные факторы.

4. **Васкулитно-пурпурный тип** кровоточивости (сосудистый компонент), мелкоточечные кровоизлияния, выступающие над поверхностью кожи (в основе лежит васкулит). Пример - болезнь Шенлейн-Геноха.

5. **Ангиоматозный тип**: при патологии стенки - имеется дефект субэндотелиальных структур, коллагеновых структур стенки сосуда. Возникают массивные кровотечения при дефекте сосудистой стенки. Носовые кровотечения, кровотечения в полость ЖКТ. При этом почти нет изменений в плазмоцитарном и тромбоцитарном звене (в гуморальном звене почти нет патологии).

**СХЕМА MIN обследования гемостаза:**

- Кол-во тромбоцитов;

- Время кровотечения;

- Время свертывания крови;

- Тромбиновое время;

- АПТВ;

Протромбиновый тест;

- Концентрация фибриногена;

- МНО;

**Дополнительно:**

**-**Антитромбин III;

**Дополнительно при наличии кровотечении неясного генеза:**

- Антитромбин III;

- Фаза Виллебранда;

- Фаза VIII, IX.

**СХЕМА MAX обследования гемостаза:**

* Кол-во тромбоцитов;
* Агрегация тромбоцитов;
* АПТВ;
* Тромбиновое время;
* Протромбиновый тест;
* Концентрация фибриногена;
* МНО.