

Лекция для слушателей курса ПК  
«Лабораторные основы клинического диагноза»

Время – 90 минут

# Основы физиологии гемостаза

Старший преподаватель:  
Скребло Е.И.

# Гемостаз

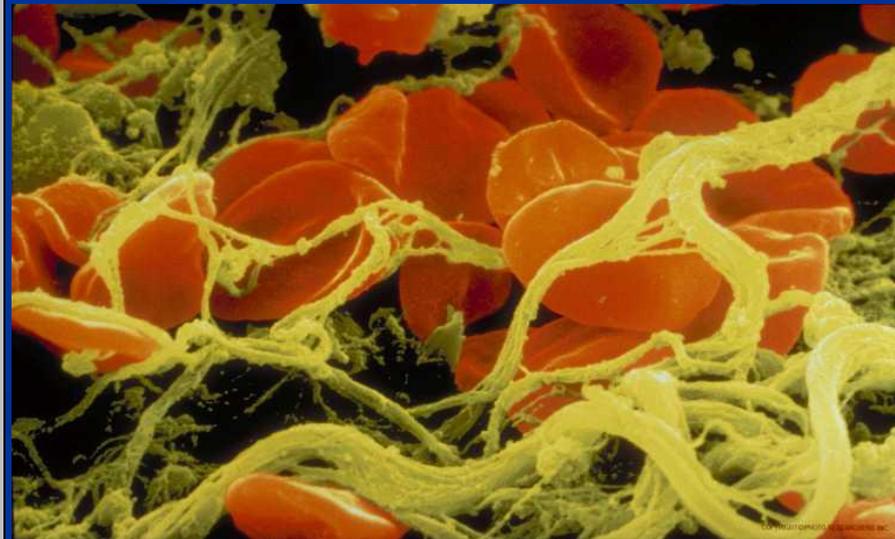
- это функция организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой - остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов

Функционирование системы гемостаза определяется состоянием трех тесно взаимодействующих между собой компонентов:

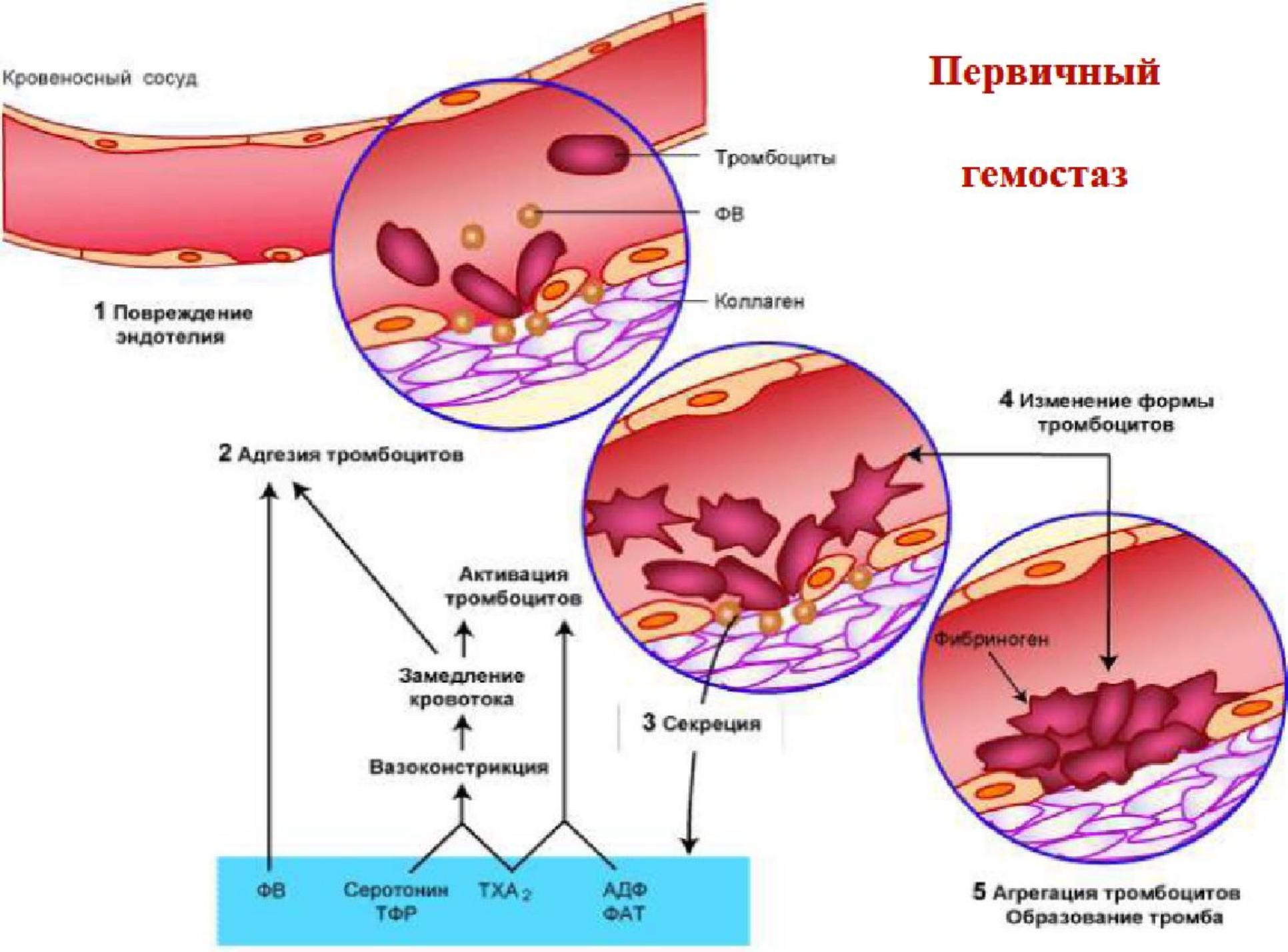
- стенками кровеносных сосудов, в первую очередь эндотелием и субэндотелиальными структурами;
- клеточными элементами крови, в первую очередь тромбоцитами;
- плазменными протеолитическими системами - свертывающей, плазминовой (фибринолитической), калликреин-кининовой и комплемента.

# Хронология гемостаза

- Спазм сосудов: в пределах нескольких секунд;
- Формирование тромбоцитарного сгустка: от 3 до 5 минут;
- Формирование фибринового сгустка: от 10 до 30 минут;
- Процессы восстановления, с вовлечением системы фибринолиза: от дней до недель



# Первичный гемостаз



Сосудистая стенка имеет активную поверхность, с внутренней стороны выстланную эндотелиальными клетками. Целостность эндотелиального покрова является основой нормального функционирования кровеносных сосудов.

Площадь поверхности эндотелиального покрова в сосудах взрослого человека сопоставима с площадью



**Эндотелиальный покров**  
**сосудов.**

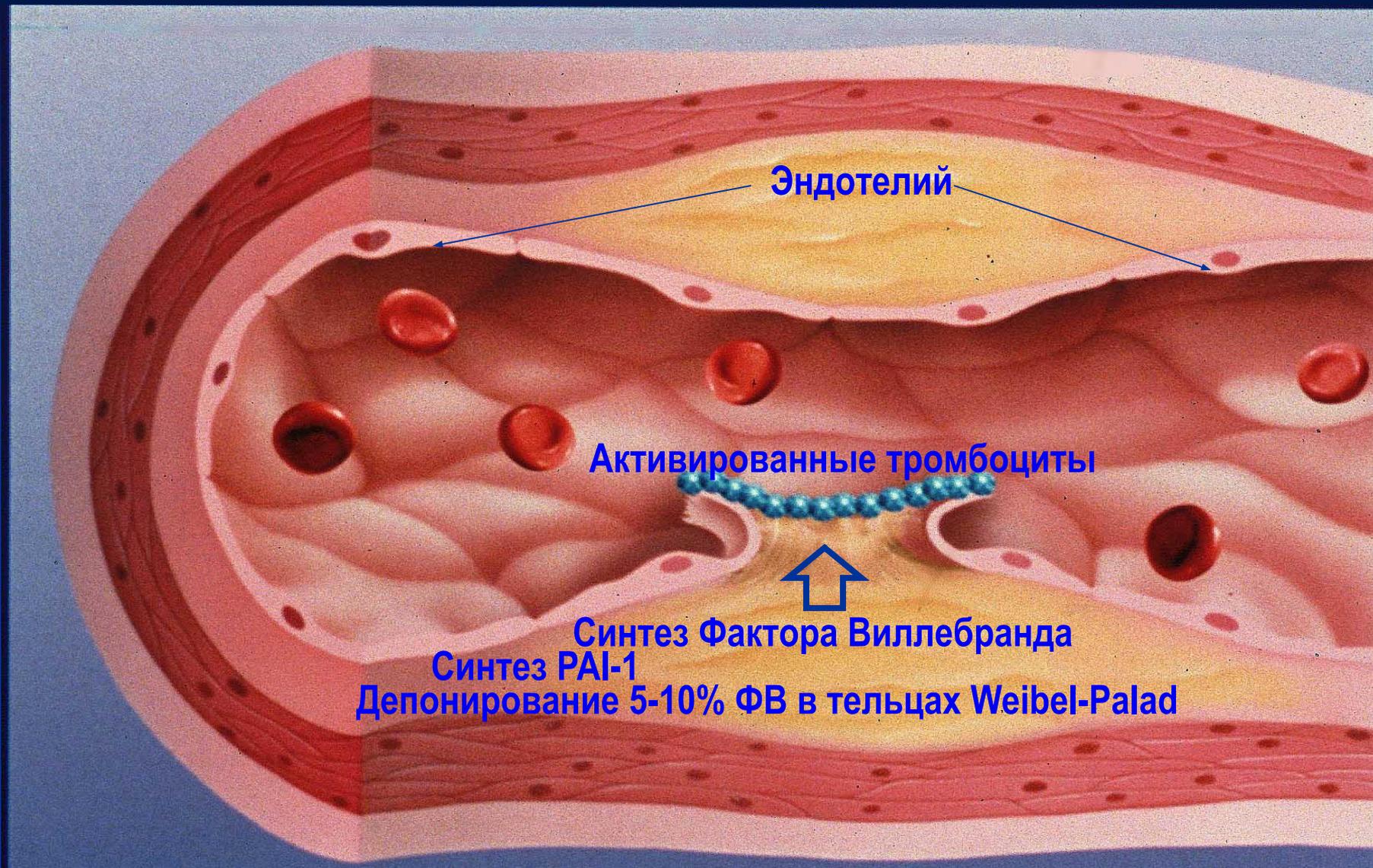
Гладкая поверхность покрыта одним слоем эндотелиальных клеток.

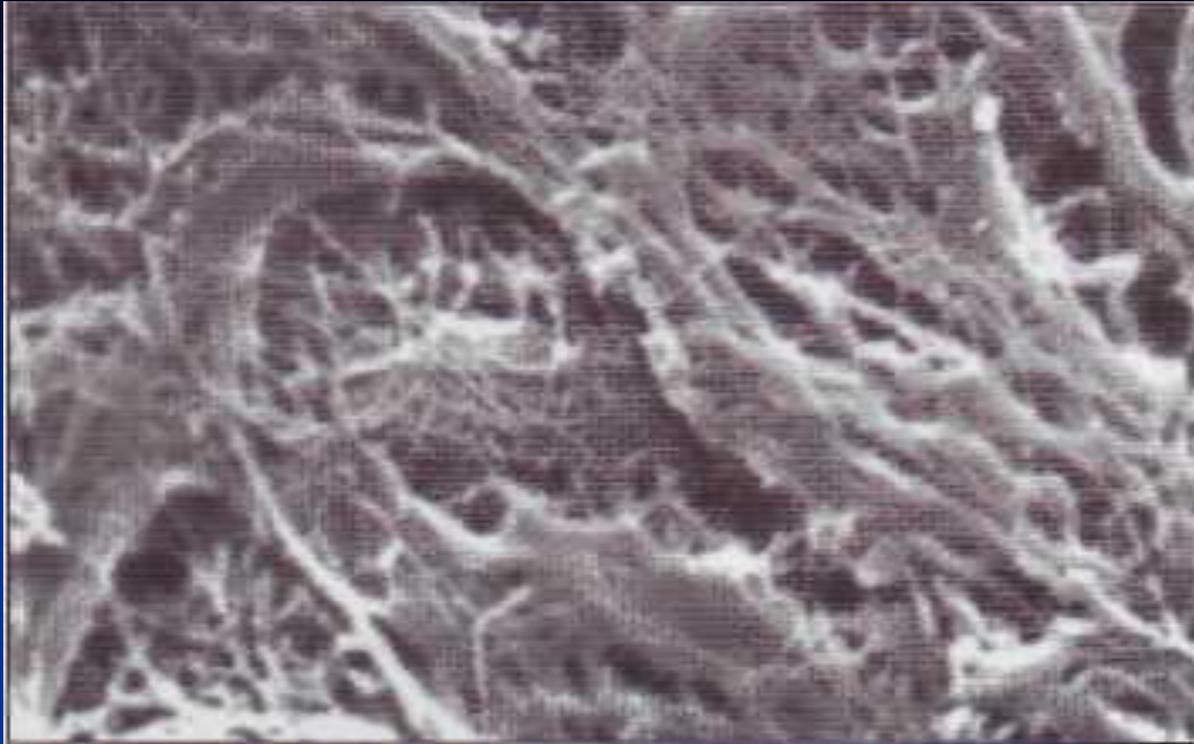
Целостность эндотелиального покрова - важнейшее условие сохранения жидкого

# Антикоагулянтные свойства эндотелия обеспечиваются несколькими механизмами.

- Интактный эндотелий не обладает прокоагулянтной активностью.
- Эндотелий пассивно предотвращает контакт крови с субэндотелиальными структурами, обладающими выраженными прокоагулянтными свойствами.
- Интактный эндотелий синтезирует, выделяет в кровь или представляет на своей поверхности вещества, препятствующие коагуляции, адгезии, агрегации и спазму сосудов (простациклин, тромбомодулин, тканевого активатора плазминогена)

# Прокоагулянтные функции эндотелия





Субэндотелий сосудистой стенки организован полимерными белками: коллагеном, эластином и другими.

Обладает выраженным тромбогенным эффектом, стимулируя процессы свертывания крови.

**Коллаген субэндотелия** является субстратом для адгезии тромбоцитов. Связь коллагена с рецепторами тромбоцитов вызывает активацию последних.

**Коллагены** - наиболее распространенные белки в организме. Они составляют 25% от общего количества белка. Коллагены образуют нерастворимые нити (фибриллы), которые входят в состав межклеточного матрикса и соединительных тканей.

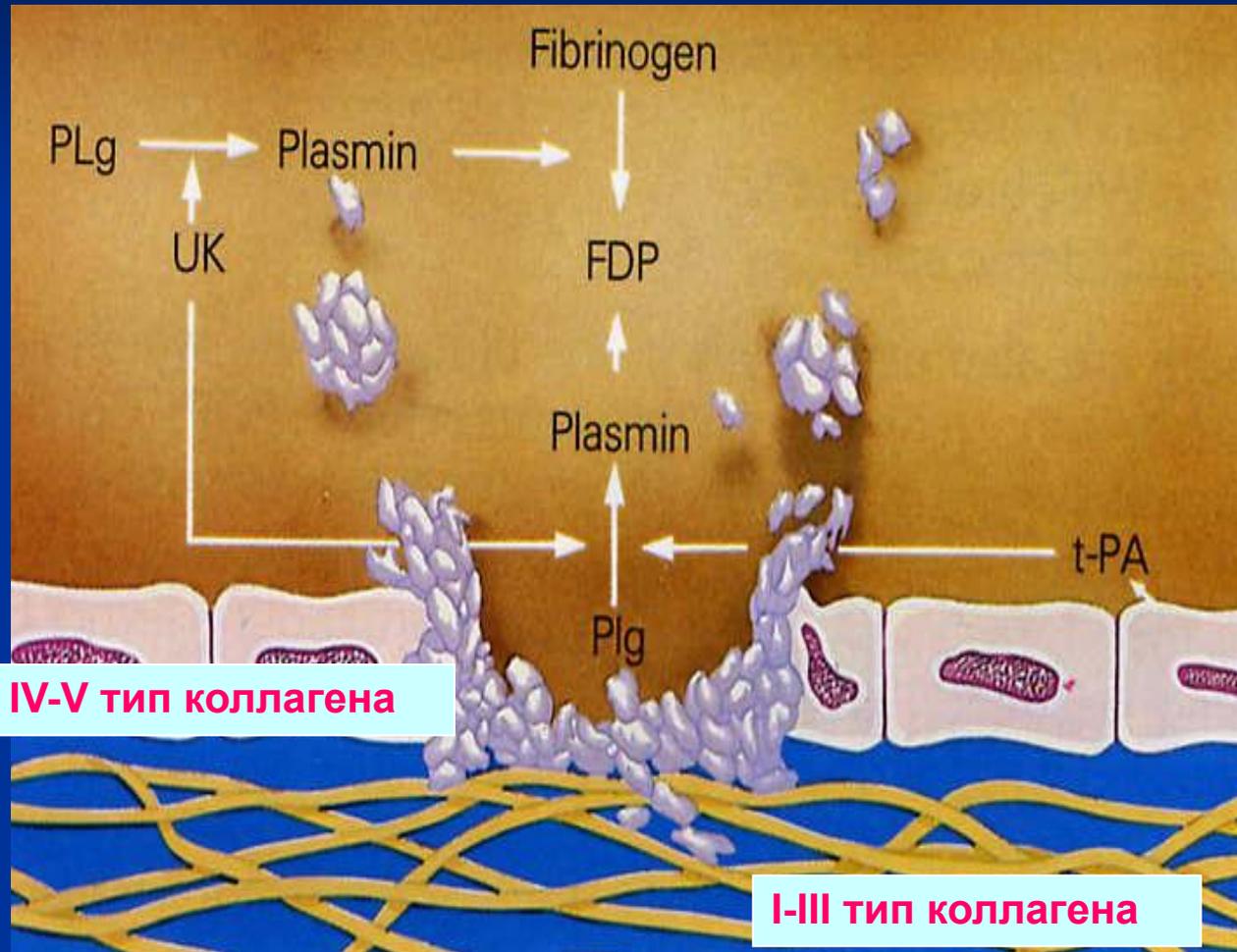
**Прокоагулянтные свойства клеток** субэндотелия (макрофагов, фибробластов, лейкоцитов и гладких мышечных клеток) обусловлены наличием на их поверхности тканевого фактора.

**Тканевой фактор (ТФ)** - трансмембранный белок.

ТФ в норме нет на поверхности циркулирующих лейкоцитов или эритроцитов.

# Свойства субэндотелия

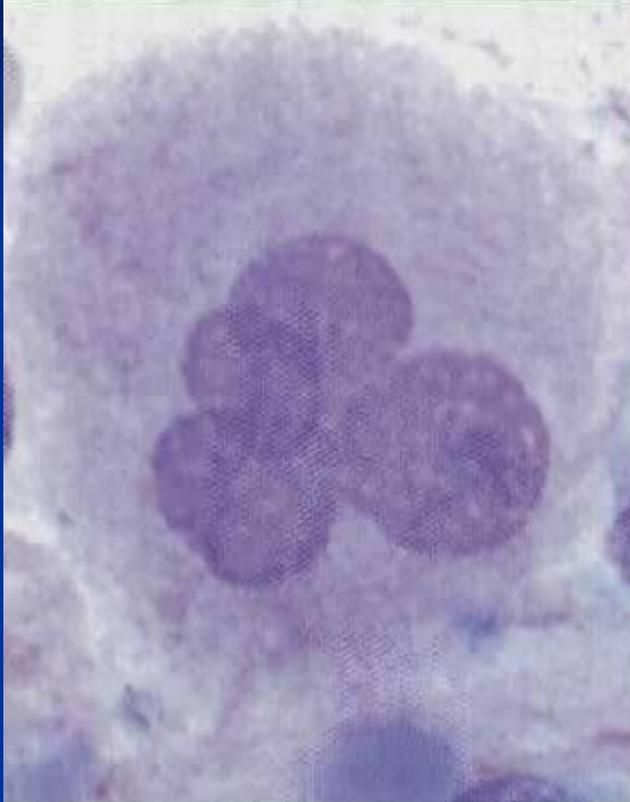
- Активирует тромбоциты;
- Стимулирует их адгезию;
- Активирует систему гемостаза;



# ТРОМБОЦИТАРНЫЙ КОМПОНЕНТ СОСУДИСТО- ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА

## Тромбоцитопоз

### Мегакариоцит



Диаметр 30-40 мкм.

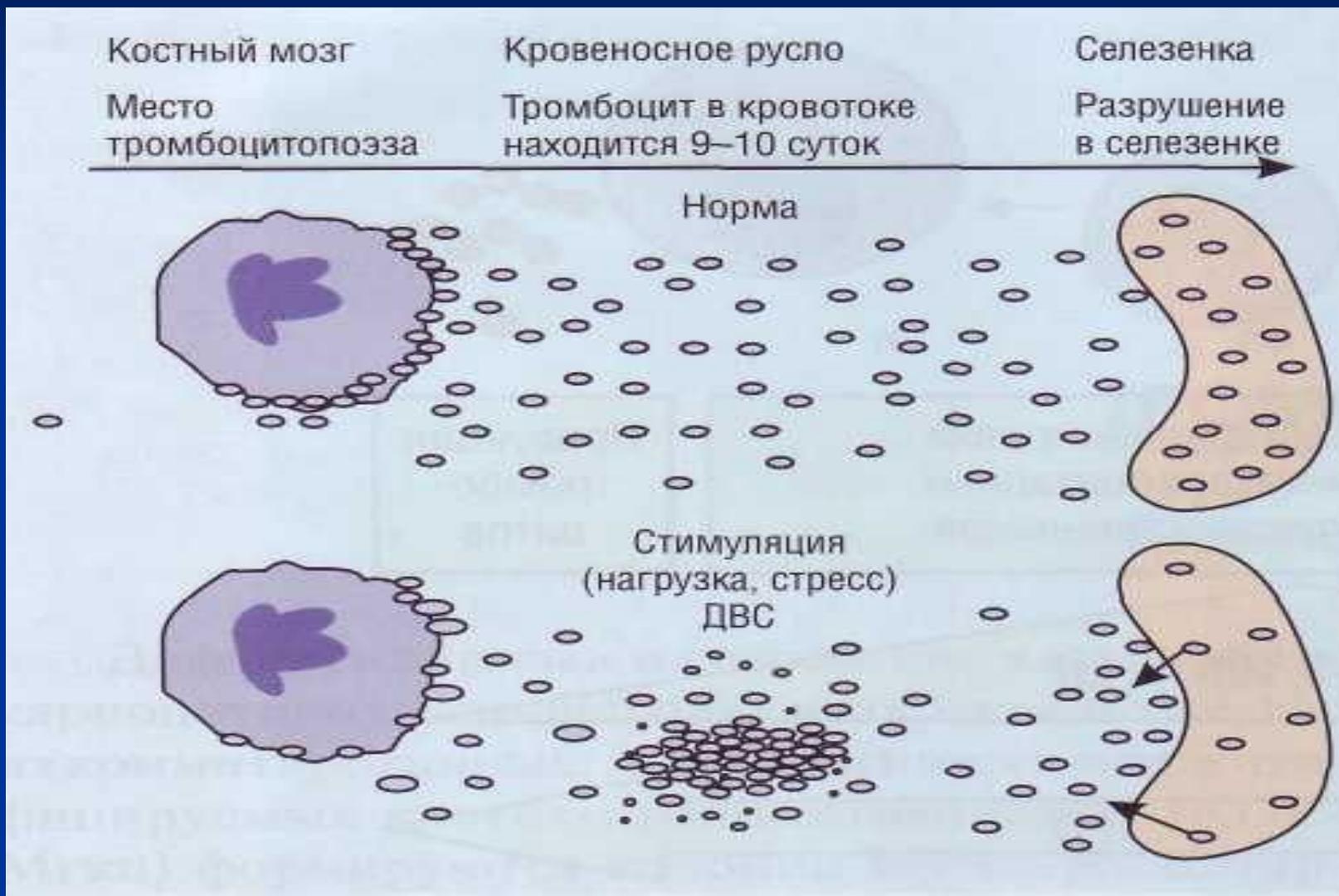
Ядро темно-фиолетового  
цвета, лопастное, с  
вдавлиннями,  
фрагментированное.

Хроматин распределен  
неравномерно.

||

# Жизненный цикл тромбоцитов

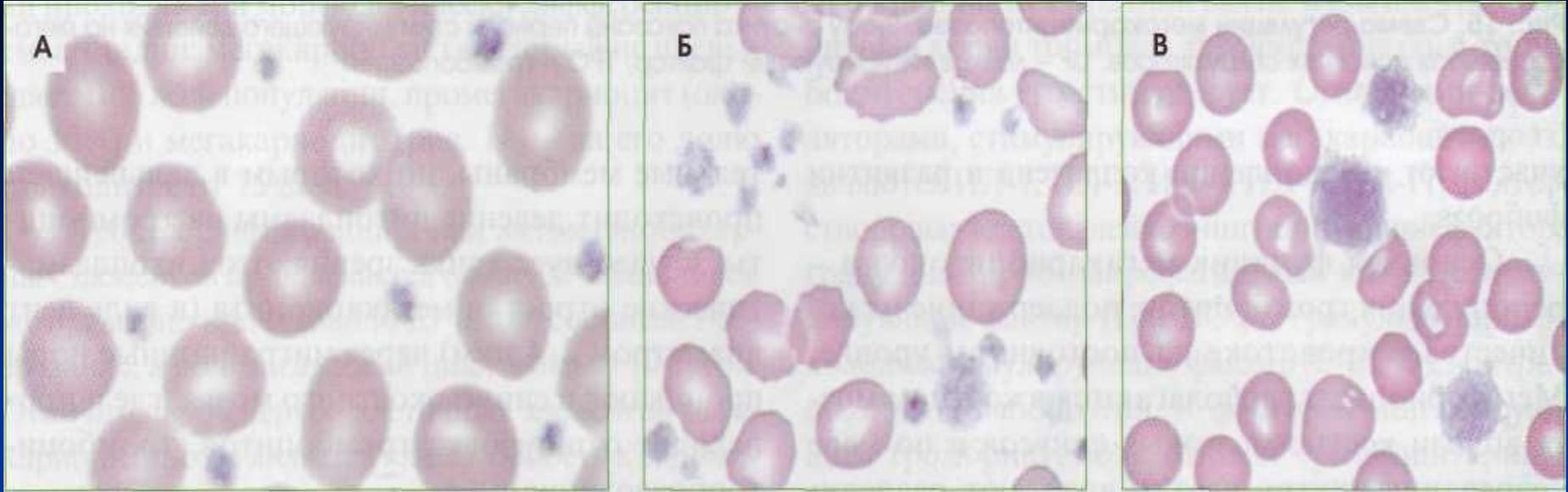
Примерно 2/3 периферического пула находится постоянно в системе циркуляции, 1/3 - в селезенке.



# Жизненный цикл тромбоцитов

- При спленомегалии резервный пул тромбоцитов возрастает, что может приводить к перераспределительной тромбоцитопении.
- При стимуляции адренорецепторов (физическая нагрузка, стресс)
- выброс тромбоцитов в циркуляцию приводит к кратковременному тромбоцитозу.
- После спленэктомии также наблюдается тромбоцитоз.
- Опустошение резервного пула тромбоцитов в селезенке происходит при ДВС-синдроме,

# Тромбоциты в периферической крови:

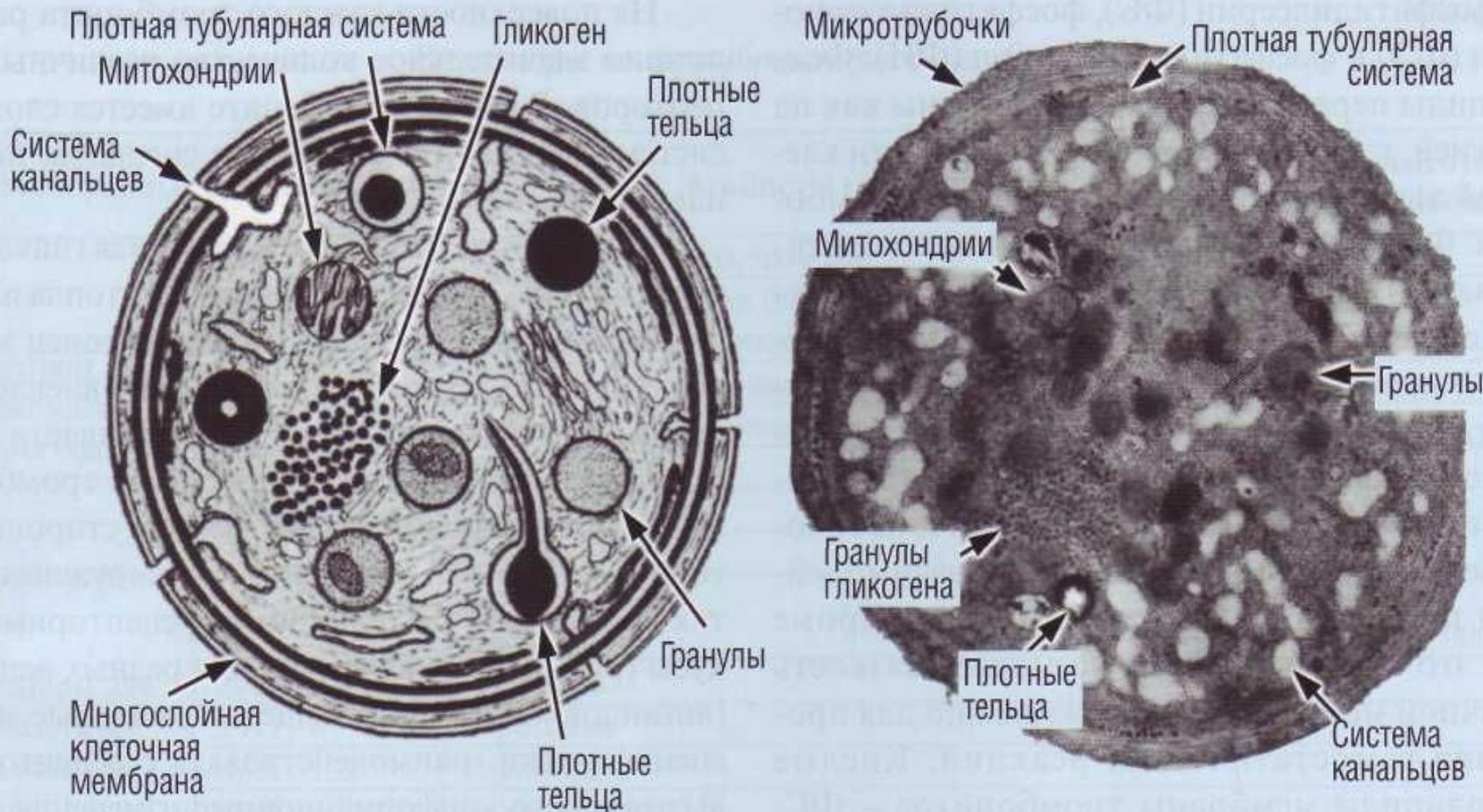


**А** - нормальные тромбоциты.

**Б** - анизоцитоз тромбоцитов при хроническом моноцитарном лейкозе (нарушение дифференцировки на уровне полипотентных коммитированных предшественников мегакариоцитопоэза).

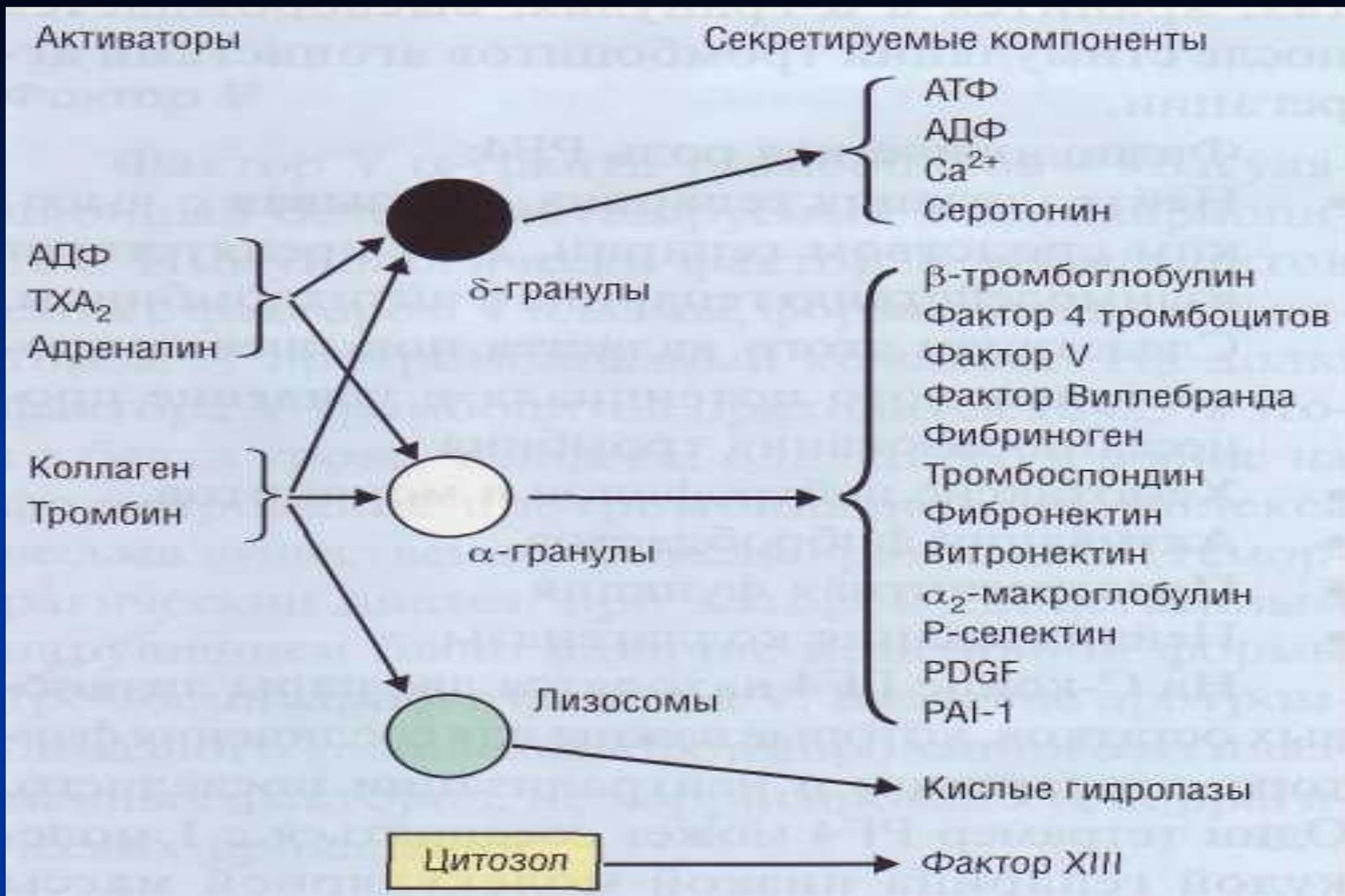
**В** - гигантские тромбоциты (макротромбоциты) при аутоиммунной тромбоцитопении.

# Тромбоцит (рисунок и микрофотография).



Интактные тромбоциты имеют форму диска.

В цитоплазме расположены митохондрии, пероксисомы (содержат каталазу), включения гликогена, лизосомы и гранулы, содержащие пуллы хранения различных веществ.



**Секретируемые факторы тромбоцитов присутствуют в тромбоцитах в 3 видах гранул хранения. Разные стимуляторы приводят к освобождению содержимого гранул тромбоцитов**



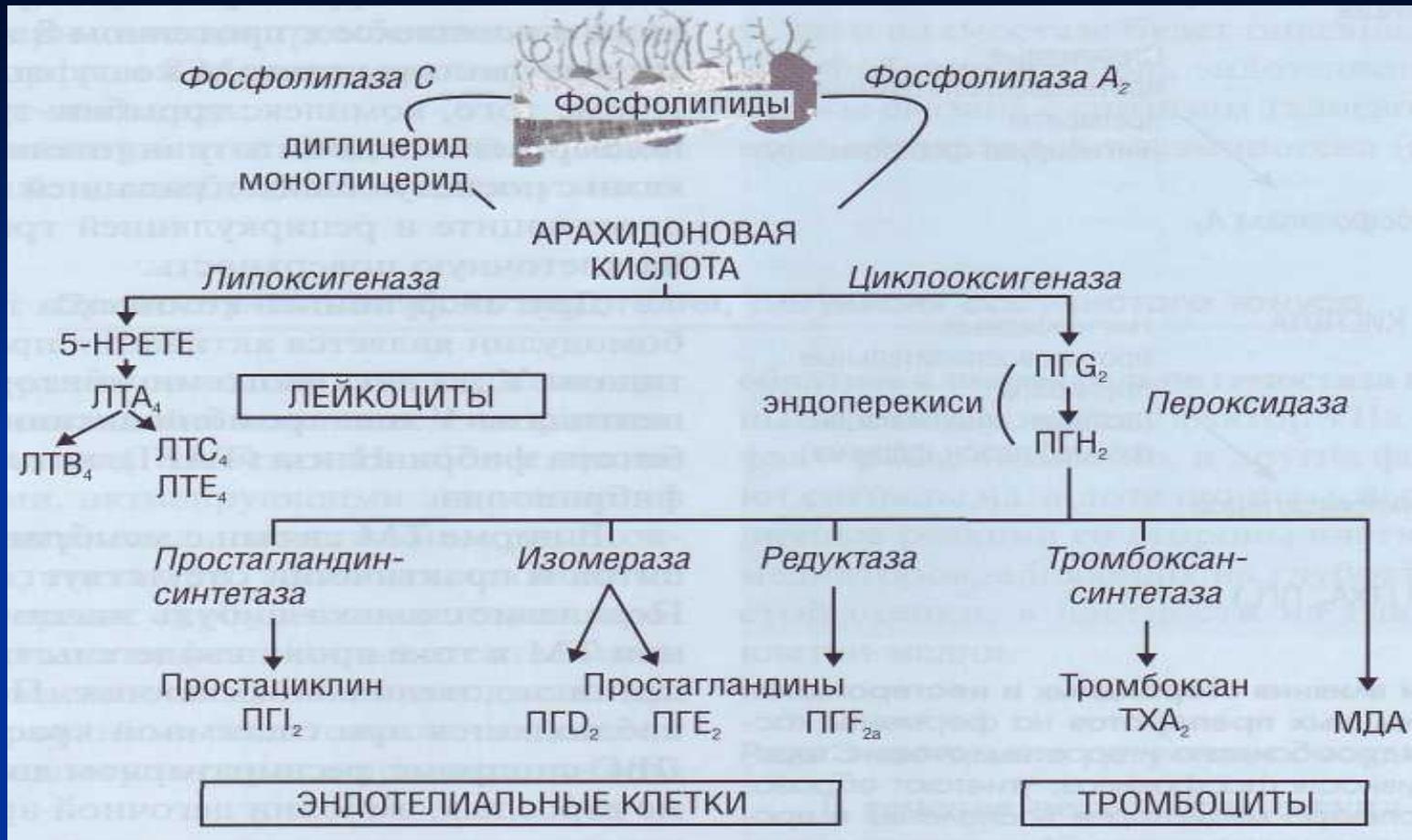
# Основные функции тромбоцитов:

1. Формирование первичного тромбоцитарного тромба в зоне повреждения сосуда за счет адгезии и последующей агрегации;
2. Катализ гуморальных реакций гемостаза за счет:
  - А) предоставления фосфолипидной поверхности (*фактор 3 тромбоцитов или тромбоцитарный тромбопластин*), необходимой для взаимодействия большинства плазменных белков гемостаза;
  - Б) выброса прокоагулянтов из пулов хранения;
3. Ретракция сгустка крови;
4. Стимуляция локальной вазоконстрикции, репарации тканей, регулирование местной воспалительной реакции за счет высвобождения соответствующих

# Субстанции, стимулирующие тромбоциты

В организме		В эксперименте	
здорового человека	больного		
в крови в зоне повреждения сосуда	в поврежденной стенке сосуда	в крови	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• АДФ</li> <li>• Эпинефрин</li> <li>• Серотонин</li> <li>• Вазопрессин</li> <li>• Тромбин</li> <li>• Плазмин</li> <li>• PAF</li> <li>• <math>\text{TXA}_2</math></li> <li>• <math>\text{PGG}_2</math>, <math>\text{PGH}_2</math></li> <li>• Фактор Виллебранда</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коллаген</li> <li>• Микрофибриллы вокруг эластина</li> <li>• Фактор Виллебранда</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Протеолитические ферменты</li> <li>• Антитромбоцитарные антитела</li> <li>• Комплекс антиген-антитело</li> <li>• Бактерии</li> <li>• Вирусы</li> <li>• Опухолевые клетки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Арахидоновая кислота</li> <li>• Ионофоры A23187 и иономицин</li> <li>• Форболовые эфиры</li> <li>• Негидролизуемые аналоги GTP</li> <li>• Синтетические аналоги <math>\text{TXA}_2</math></li> <li>• Ристомицин</li> <li>• Гемагглютинины</li> </ul>

# Каскад метаболитов, образующихся из арахидоновой кислоты



В эндотелиальных клетках, активированных тромбоцитах и других клетках из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипаз освобождается арахидоновая кислота. В эндотелиальных клетках из арахидоновой кислоты при участии циклооксигеназы синтезируются простагландин и ряд активных простагландинов.

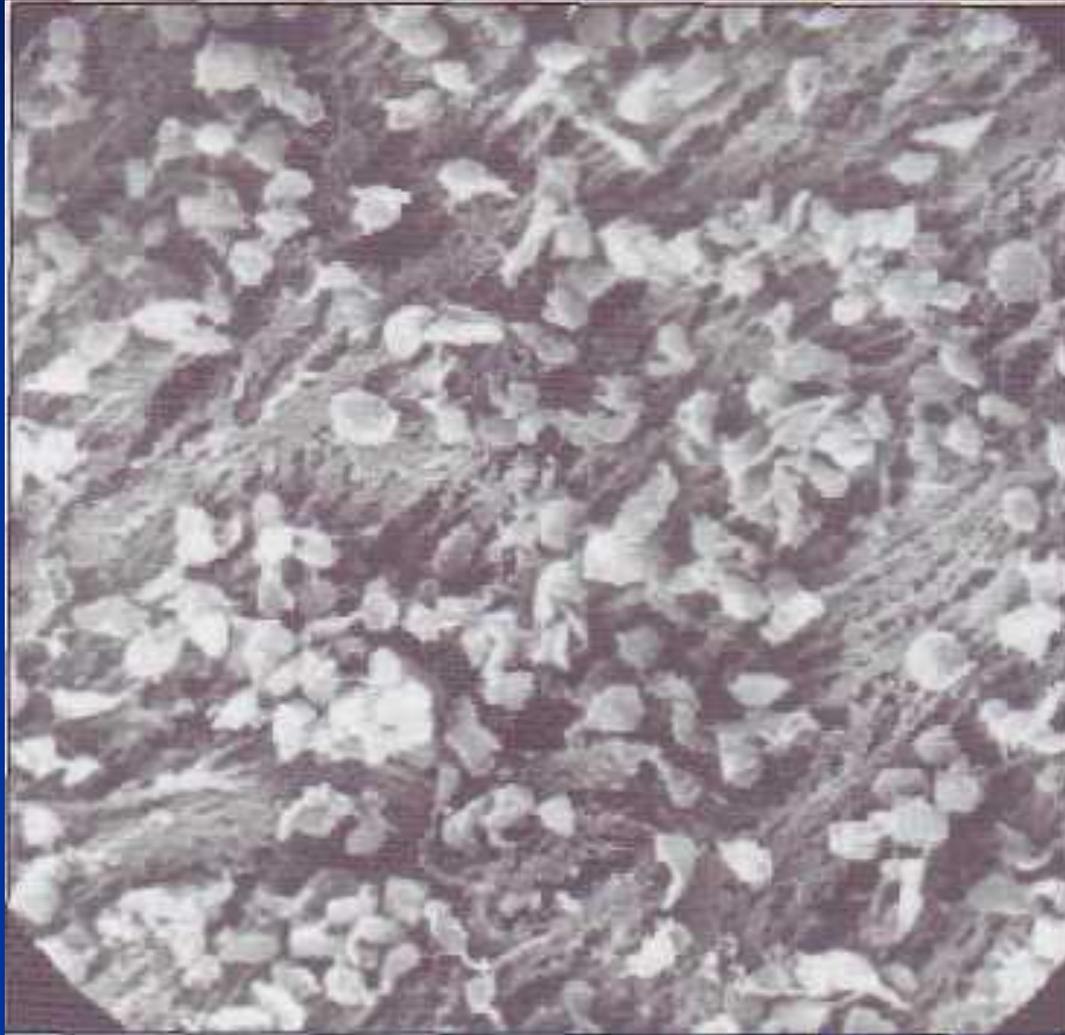
Формирование первичной тромбоцитарной пробки в зоне повреждения сосудов возникает вследствие процесса, который можно условно разделить на 3 стадии:

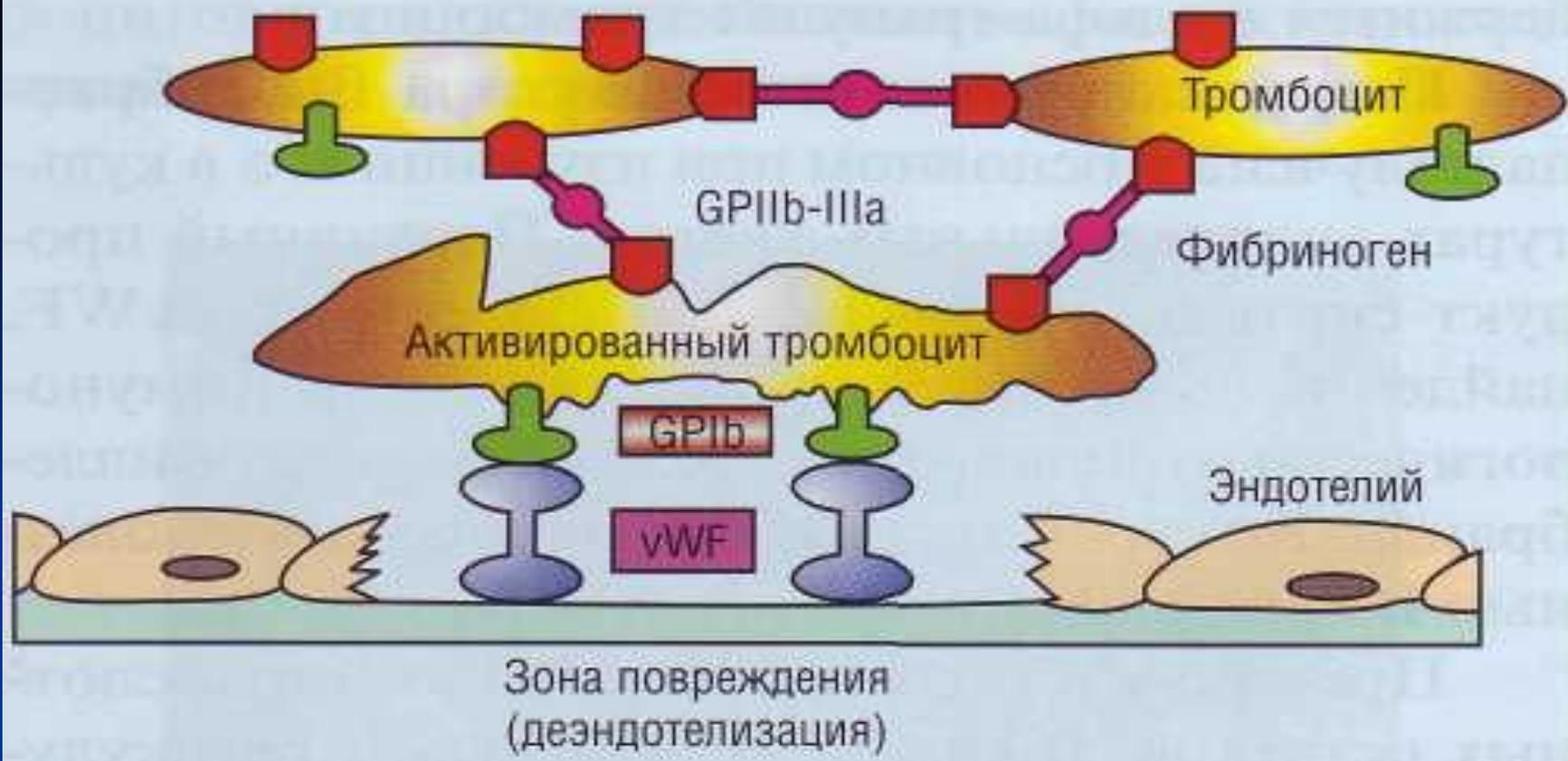
1 - *адгезия* тромбоцитов к субэндотелиальным структурам;

2 - *активация* этих тромбоцитов с выбросом медиаторов из гранул хранения;

3 - *агрегация* тромбоцитов.

# Адгезированные тромбоциты на поврежденной сосудистой стенке





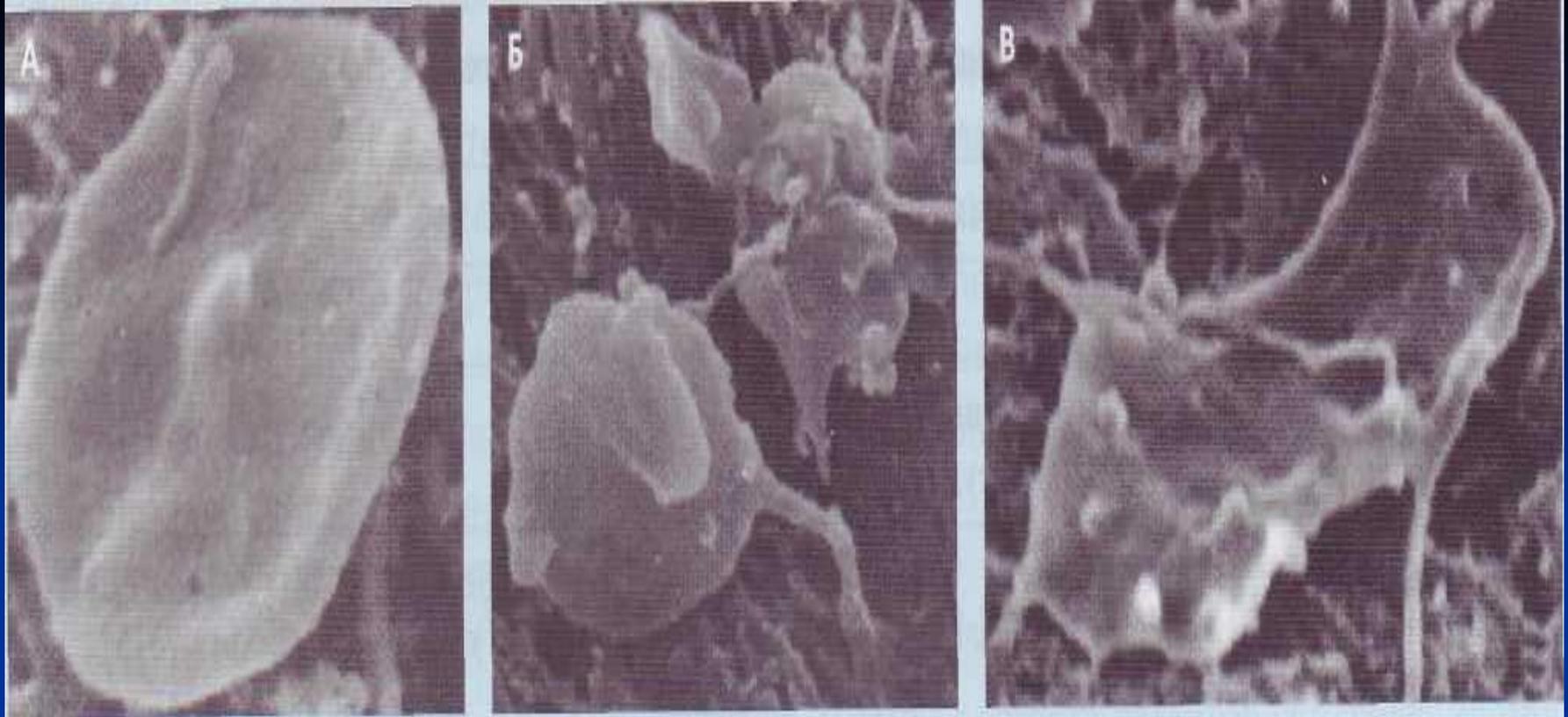
- **Фактор Виллебранда (vWF)** выполняет роль «биологического клея», прикрепляя к коллагену субэндотелия адгезированные тромбоциты через гликопротеиновый комплекс GPIb-V-IX.
- Тромб увеличивается в размерах по мере адгезии и агрегации новых тромбоцитов, скрепление которых в агрегат обеспечивает фибриноген, имеющий дивалентную структуру

## Активация тромбоцитов может быть *обратимой*:

происходят лишь частичные конформационные изменения, обратимое соединение с другими клетками и частичная секреция гранул. Спустя небольшое время тромбоцит возвращается в интактное состояние и поступает в ток крови.

Если стимуляция длительная или сильная, происходит *необратимая* активация тромбоцита:

тромбоцит прочно фиксируется к другим клеткам или внеклеточным структурам, происходит полная дегрануляция и секреция содержимого пулов хранения. Если тромбоцит после необратимой активации поступает в ток крови, он не может в дальнейшем



## Стадии контактной активации тромбоцитов:

- A** - неактивный тромбоцит (дискоцит, пластинка);
- Б** - тромбоциты в обратимой стадии контактной активации (шаровидные формы с псевдоподиями);
- В** - тромбоцит в необратимой стадии адгезии (распластанная форма без внутреннего содержимого -

# Активированные тромбоциты



*Процесс агрегации* заключается в присоединении активированных тромбоцитов, находящихся в токе крови, друг к другу и ранее фиксированным в области повреждения.

Вследствие распространения активирующего сигнала на агрегированные тромбоциты, удаленные от места повреждения, образуется толстый слой тромбоцитов, армированный фибрином.

Этот процесс лежит в основе образования тромбоцитарного тромба.



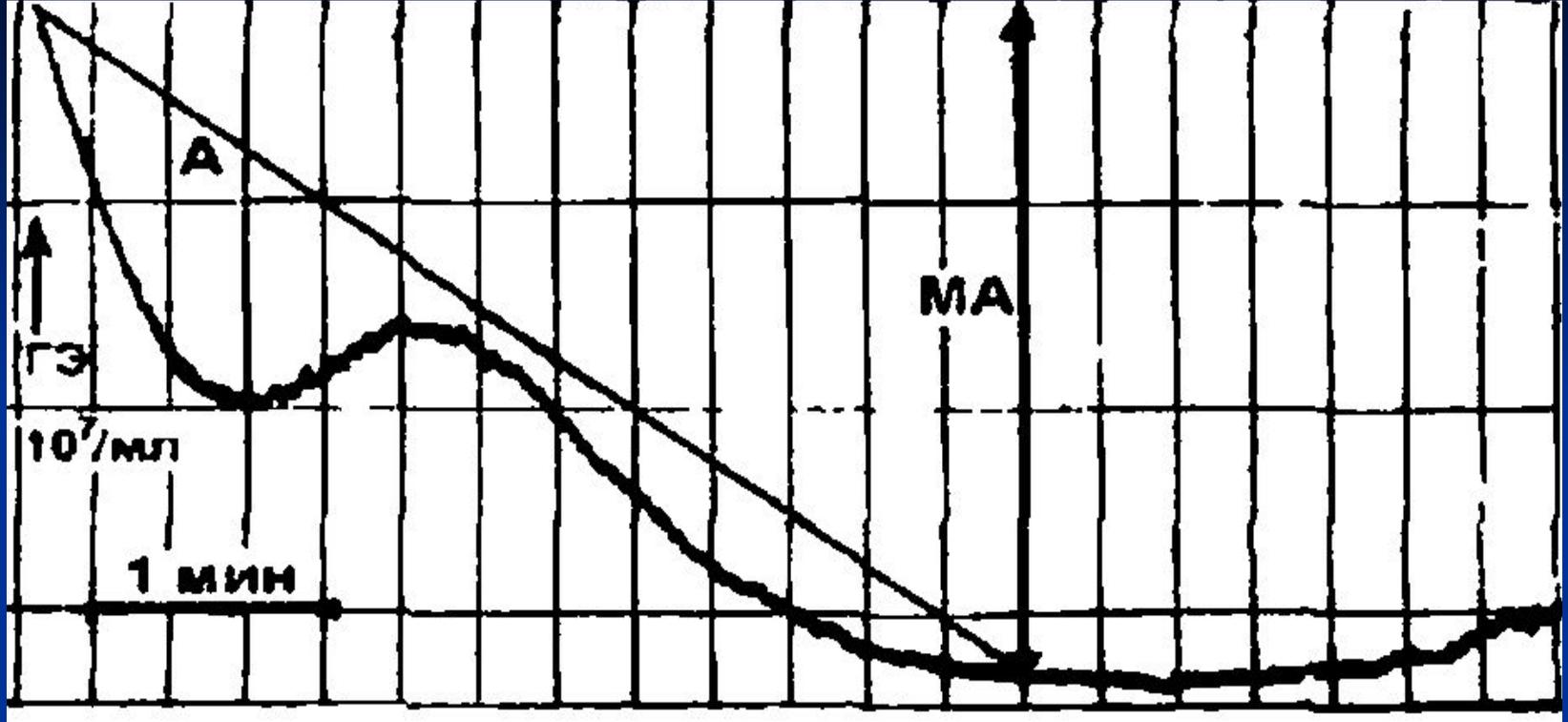
**Тромбоцитарный  
тромб,  
сформированный на  
поврежденной  
сосудистой стенке**

По мере удаления от зоны повреждения концентрация агонистов активации и агрегации тромбоцитов снижается и соответственно уменьшается активация тромбоцитов.

Дистально расположенные частично активированные тромбоциты отрываются от сгустка и возвращаются в кровоток.

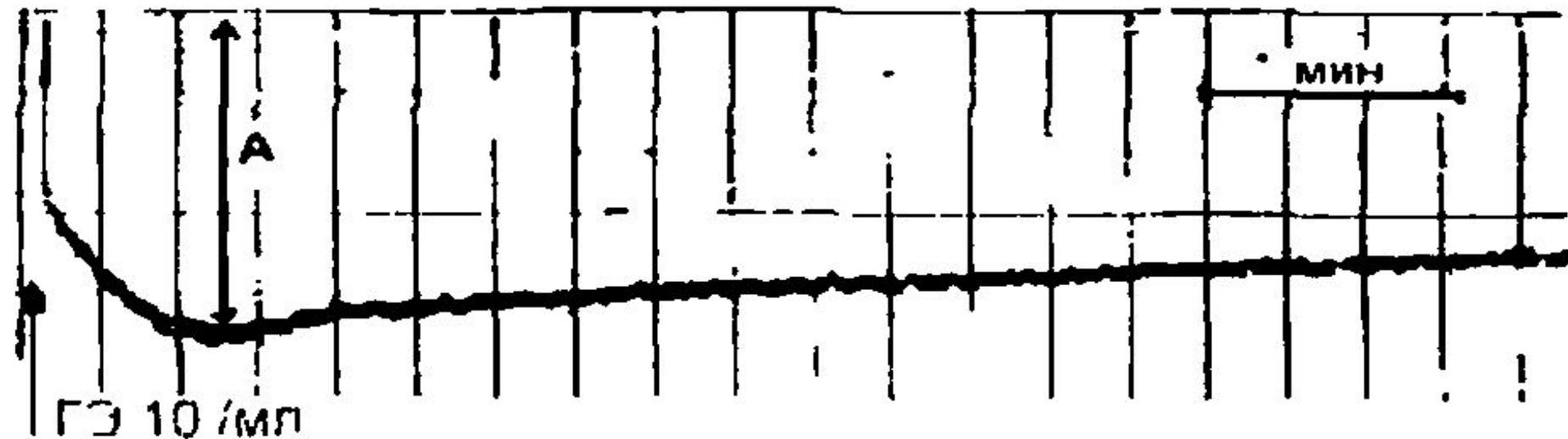
Таким образом, периферическая дезагрегация тромбоцитов предотвращает неограниченный рост

# Двухволновая нормальная агрегатограмма



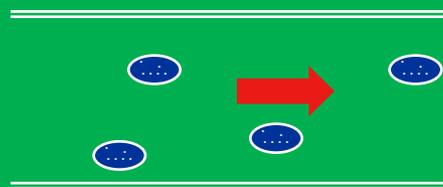
- При активации тромбоцитов под влиянием коллагена, первых порций АДФ, адреналина, тромбоксана  $A_2$  и тромбина происходит быстрая активация и дегрануляция тромбоцитов.
- Резко увеличивается количество эндогенных стимуляторов агрегации и происходит дальнейшее усиление агрегации (поддержание второй волны на агрегатограмме)

# Отсутствие второй волны агрегации и ранняя дезагрегация

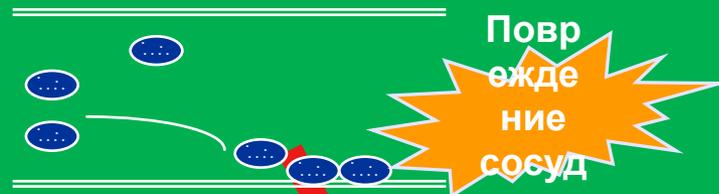


Когда в тромбоцитах отсутствуют плотные или  $\alpha$ -гранулы либо нарушен процесс высвобождения содержащихся в них компонентов (что характерно для ряда тромбоцитопатий) на агрегатограмме отсутствует вторая волна и возникает ранняя дезагрегация

# Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз



Тромбоцит  
Интakтны  
e Tr



Спазм сосуда под действием БАВ

1. Адгезия

тромбоцитов



2. Активация  
Изменение формы



2. Активация  
Реакция высвобождения



3. Агрегация (вторая волна)

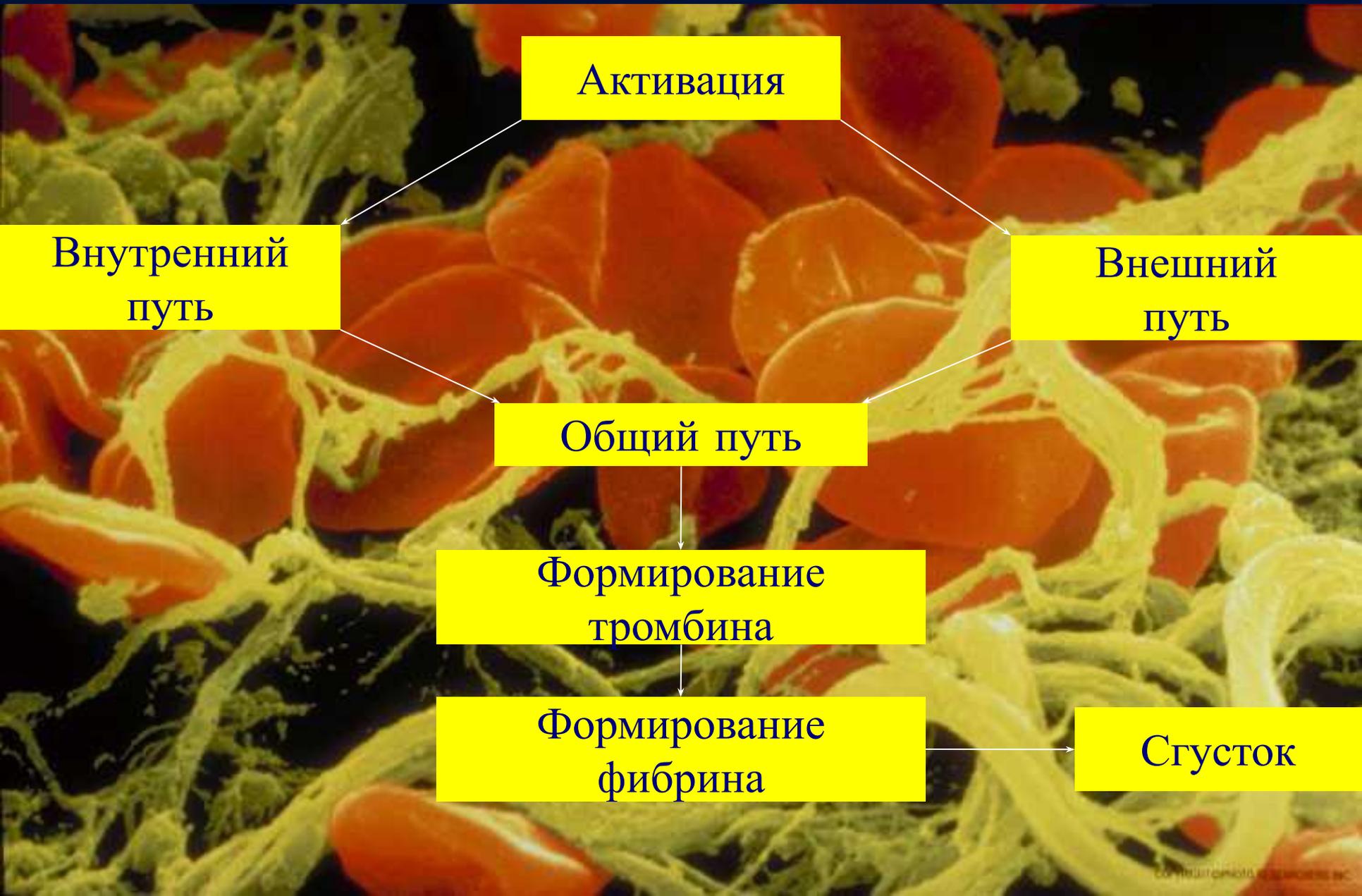
Тромбоцитарный сгусток

# Ретракция сгустка крови

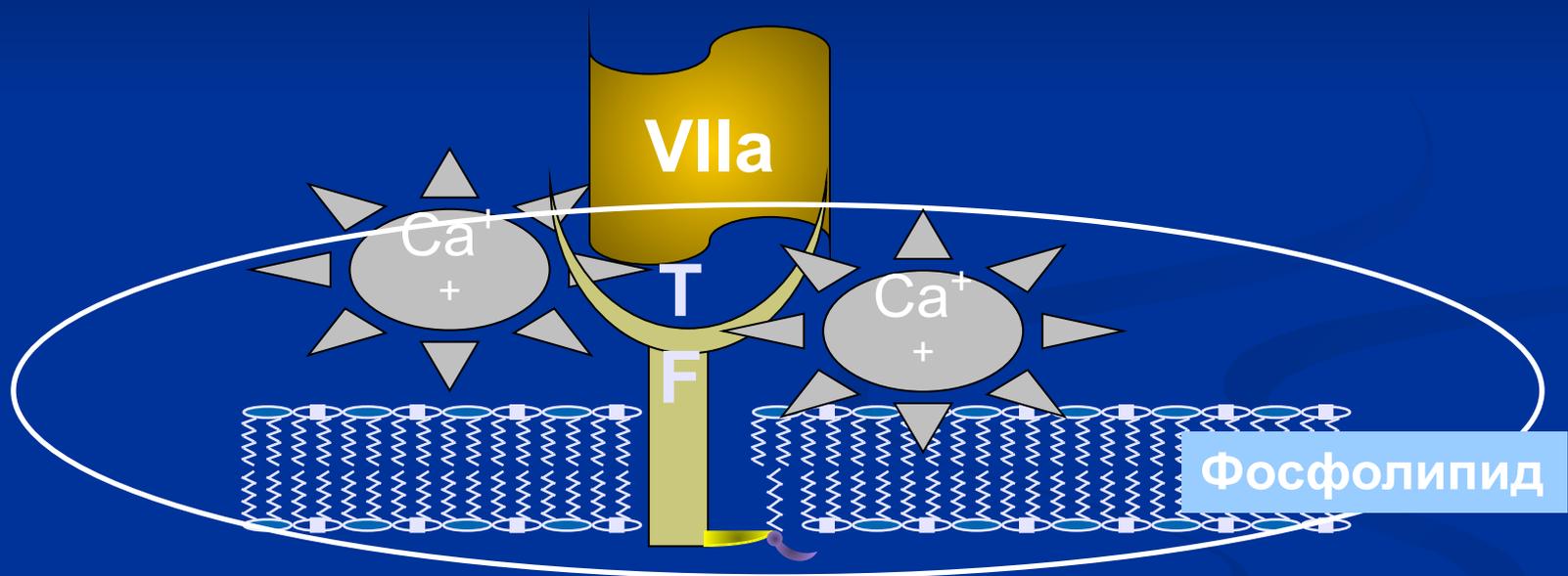
Ретракцией сгустка крови называют уплотнение сгустка с выделением из него избытка сыворотки.

Ретракция способствует улучшению механических характеристик сгустка и снижению активности фибринолиза внутри него.

# Коагуляционный каскад



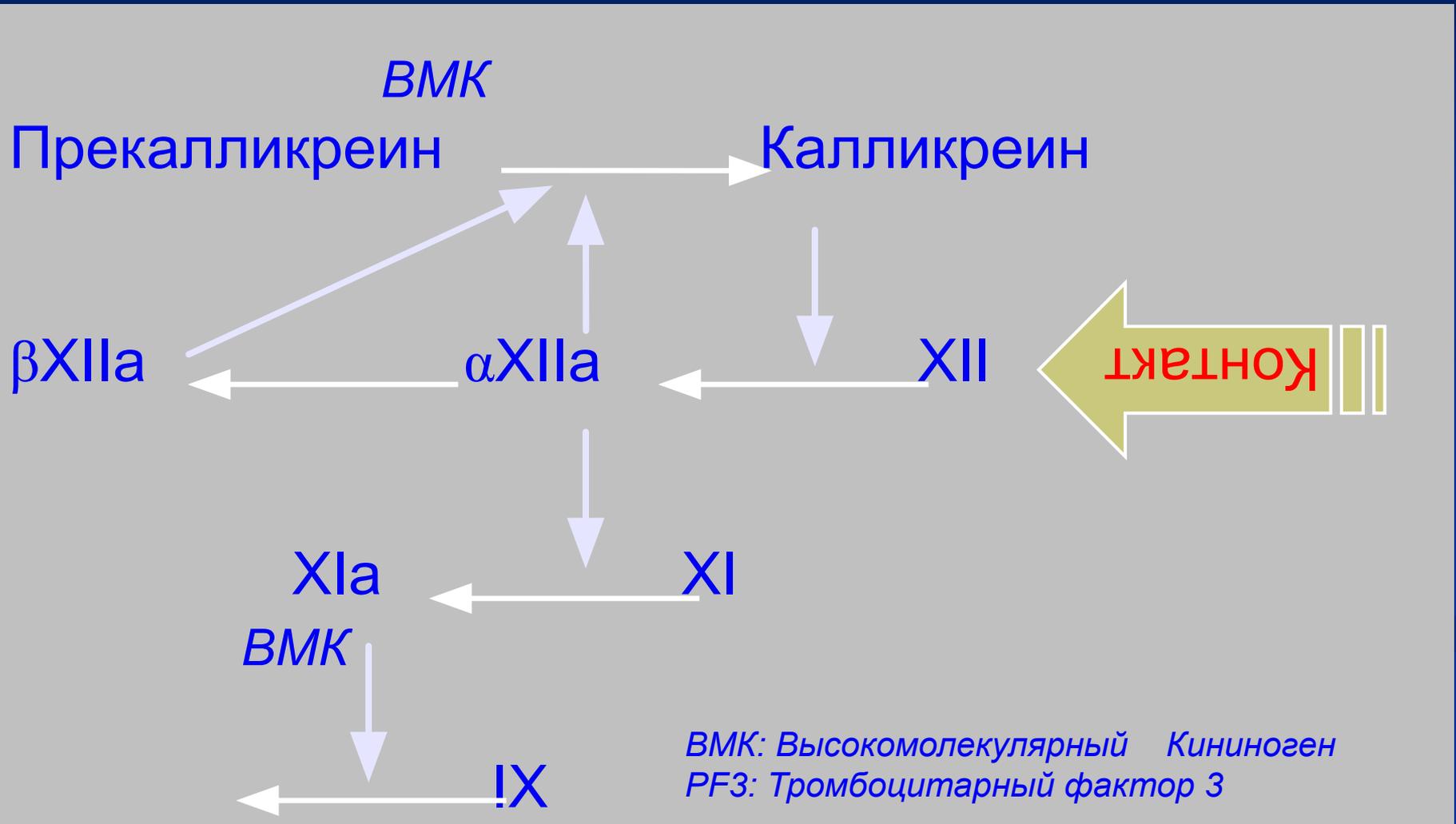
# Активация фактора VII



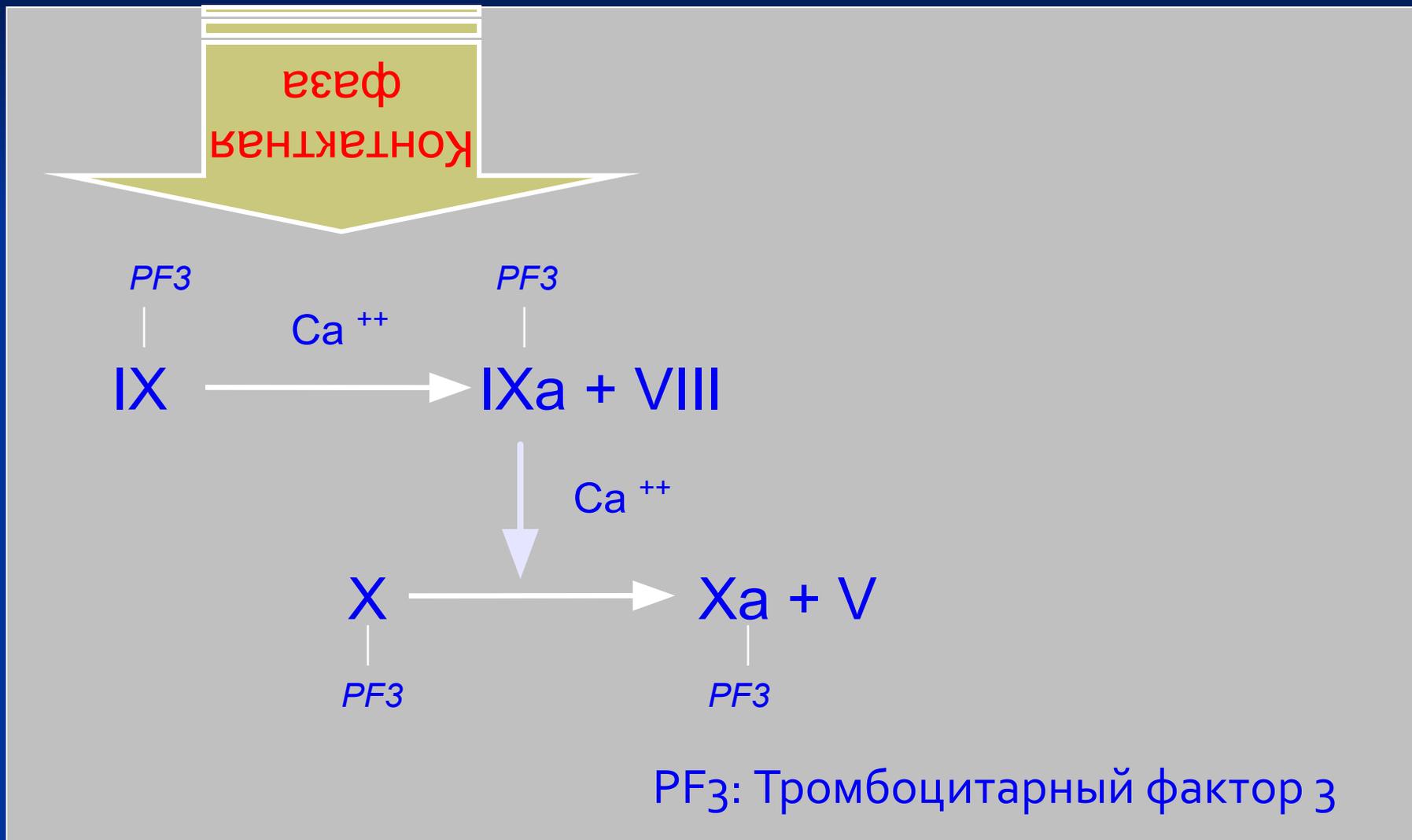
Тромбопластин: Тканевой фактор + фосфолипид +  $\text{Ca}^{2+}$

*Adapted from G.J. Brose, Annu. Rev. Med. 1995, 46:103-12*

# Внутренний путь активации протромбиназы (1)



# Внутренний путь активации протромбиназы (2)



# Коагуляция крови

Внутренний путь



IX → IXa + VIII

Ca<sup>++</sup>

I (фибриноген)

X

PF3

Ca<sup>++</sup>

Xa + V

PF3

Ca<sup>++</sup>

PF3

(тромбин) IIa

free

II

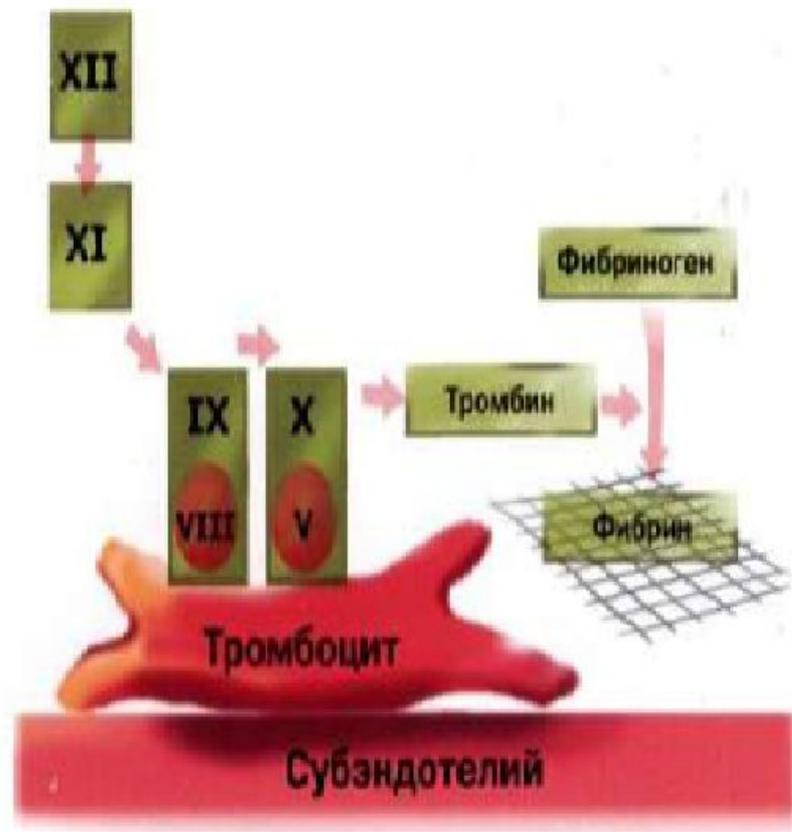
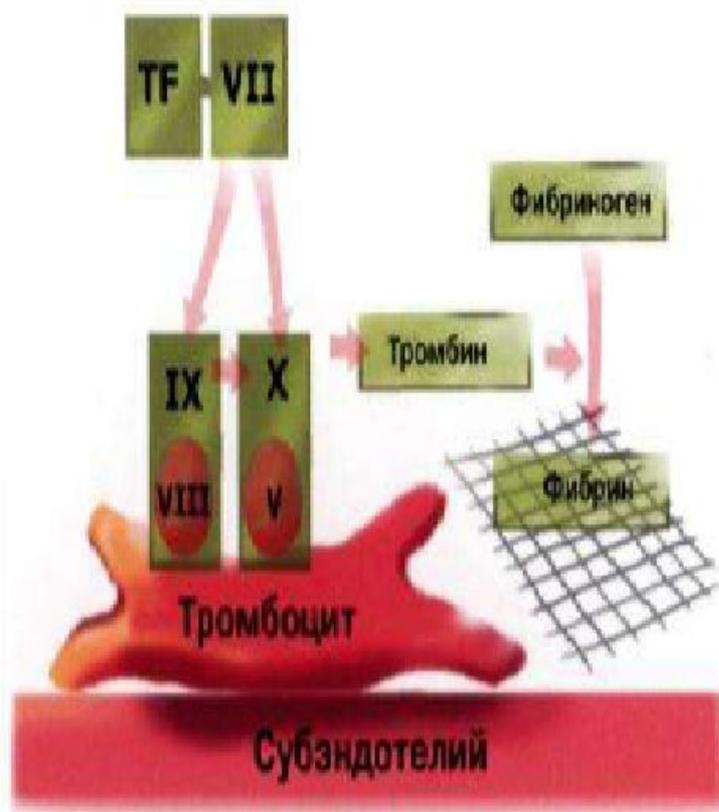
Фибрин мономер

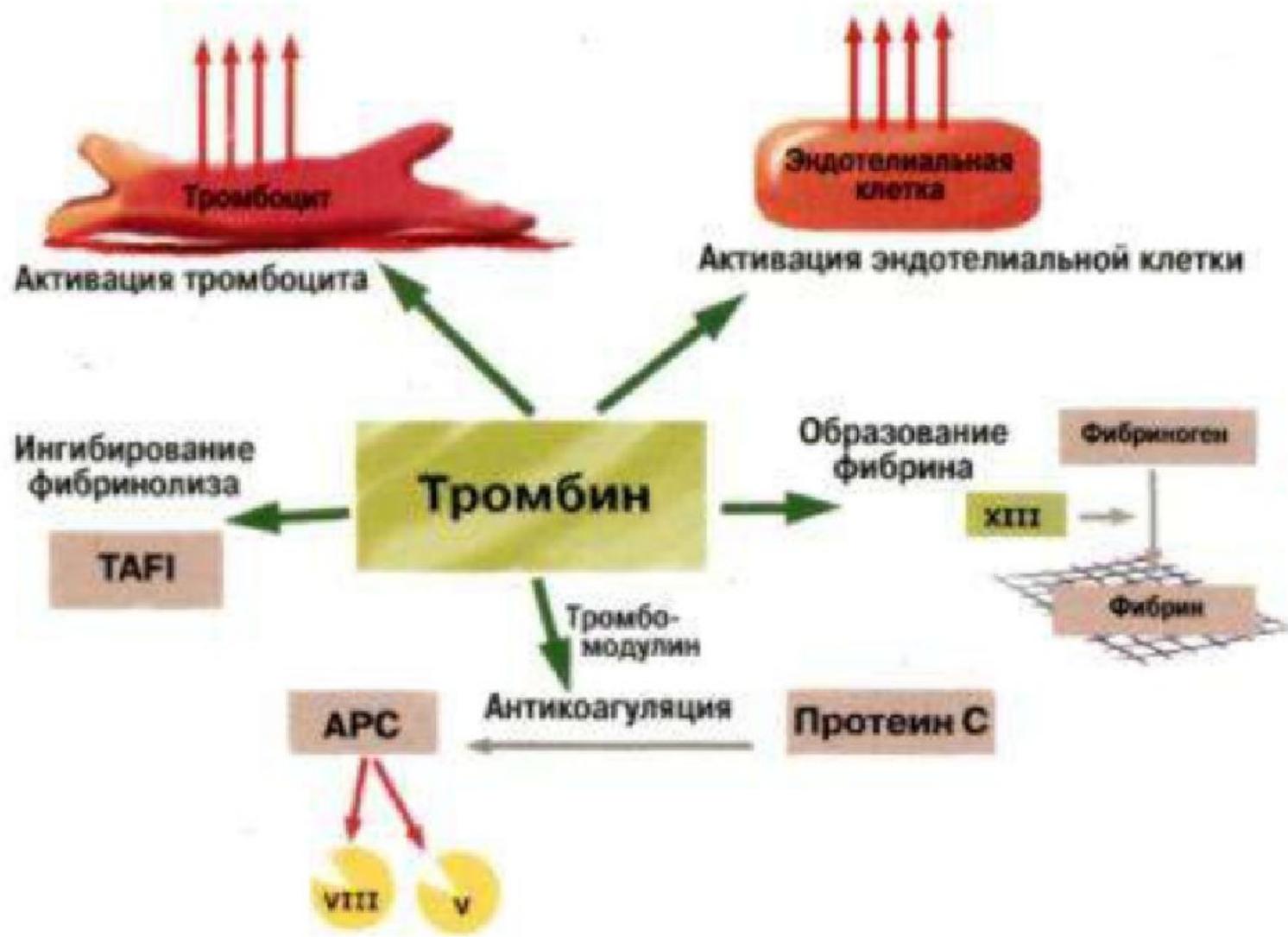
Сгусток

PF3: Platelet Factor 3

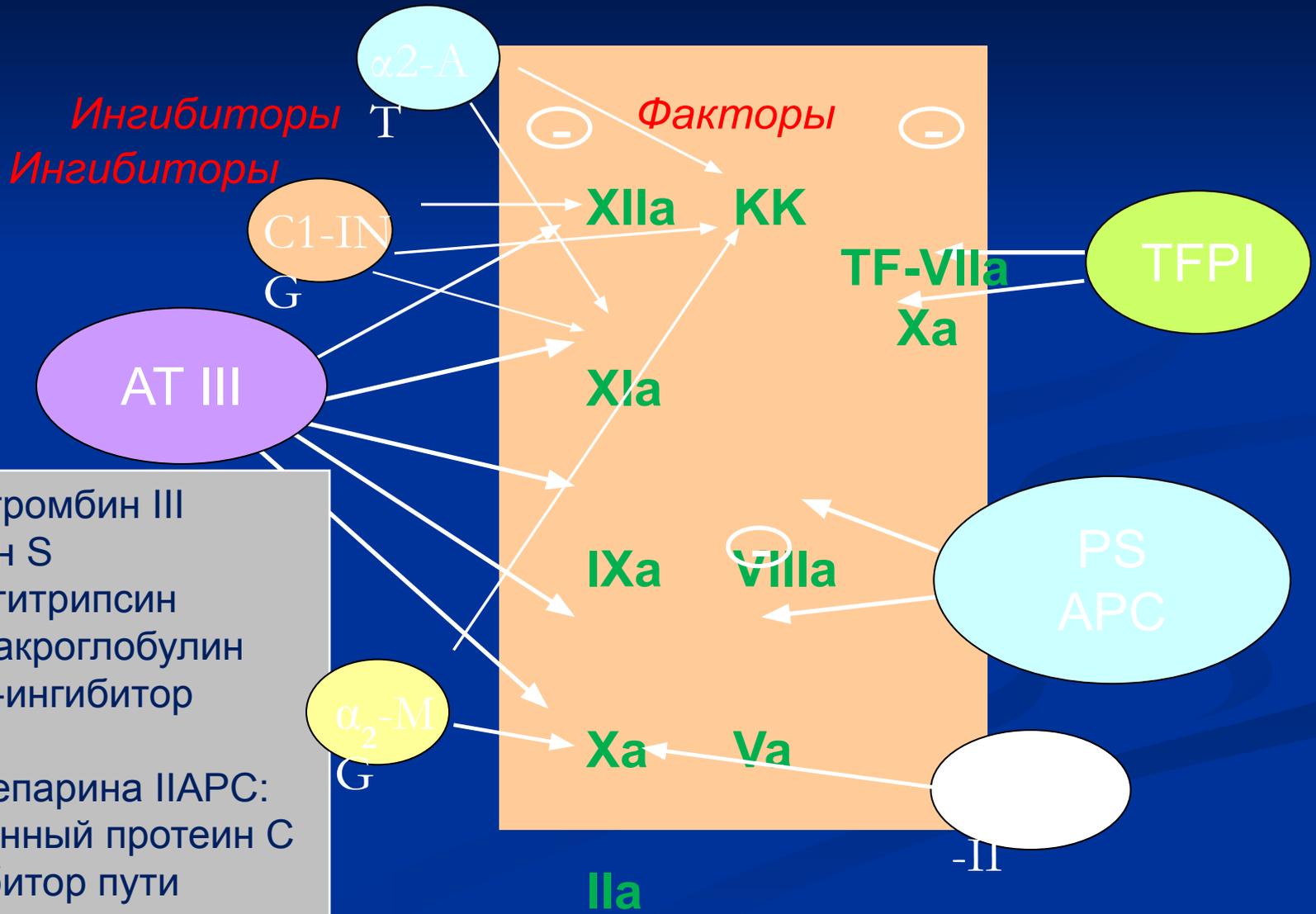


# Коагуляционный гемостаз





# Ингибиторы коагуляции

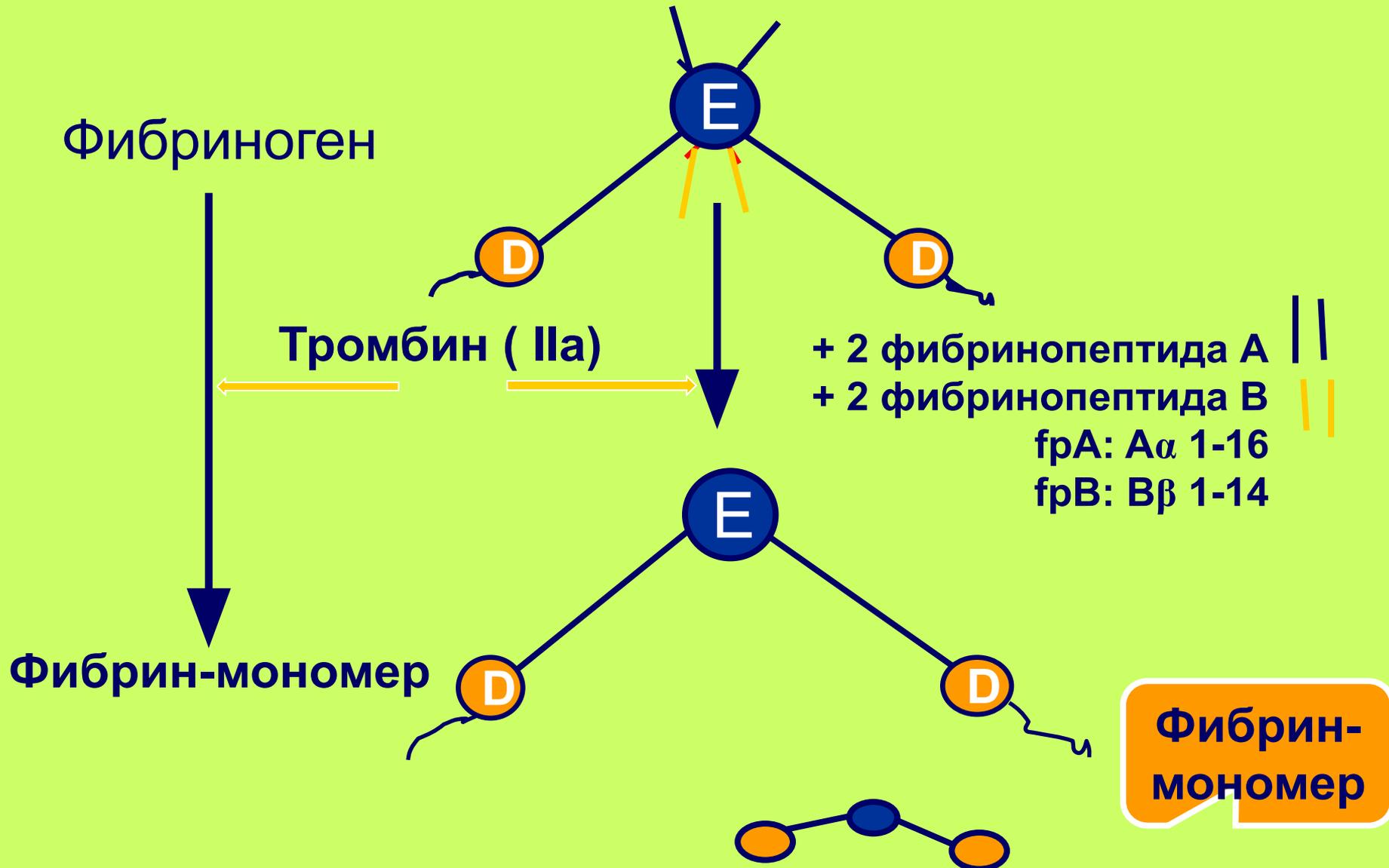


# Структура фибриногена

Фибриноген  
3 пары полипептидных  
цепей:  $A\alpha$ ,  $B\beta$ ,  $\gamma$   
М.М. 340,000



# Формирование фибрина



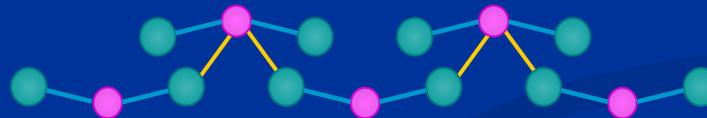
# ФОРМИРОВАНИЕ ФИБРИНОВОГО СГУСТКА

Фибриноген



**Тромбин**

Фибрин мономер +  
фибринопептиды



Растворимый  
Фибрин полимер



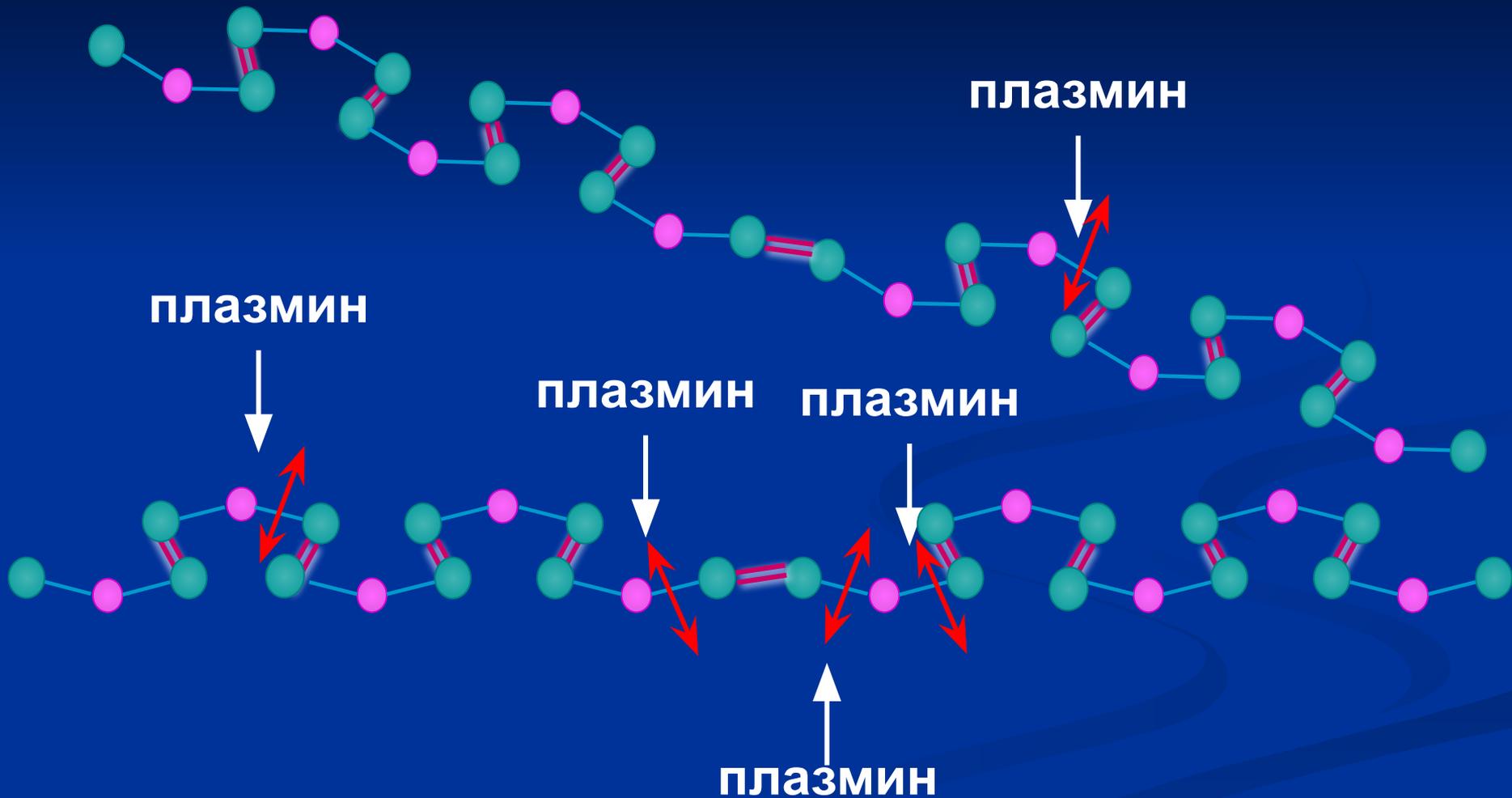
XIIIa



Стабилизированный (нерастворимый)  
Фибриновый сгусток



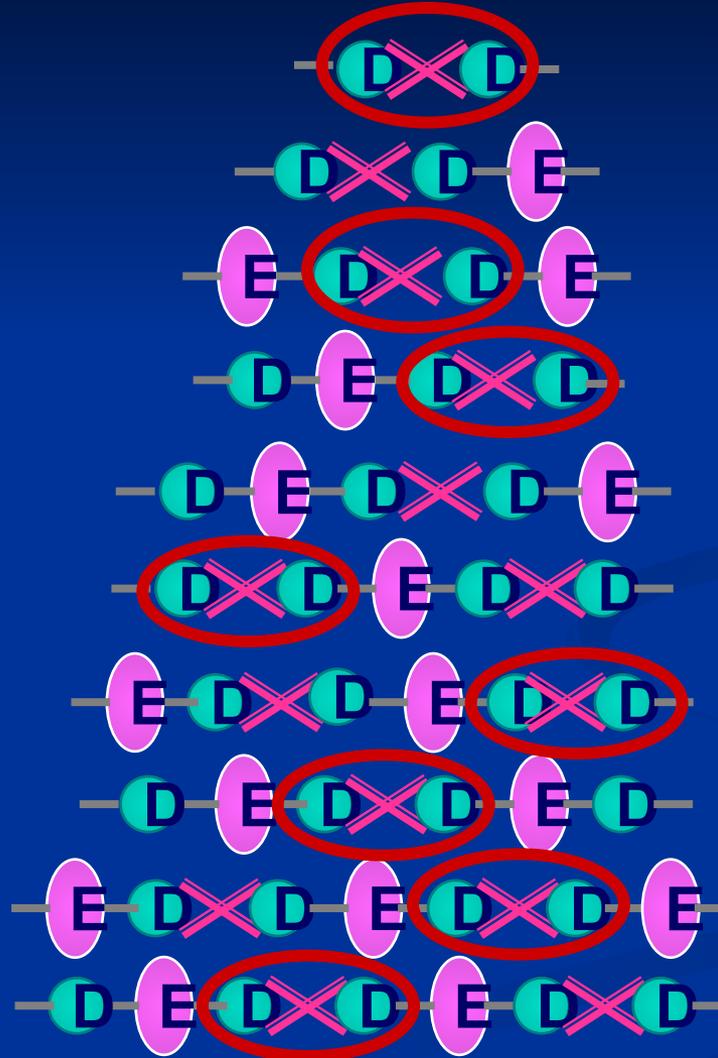
# Фибринолиз



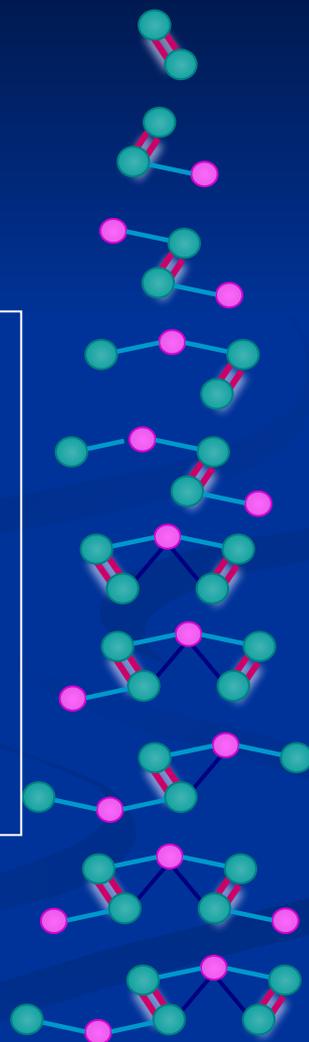
# Д-димер - специфический продукт расщепления поперечно-сшитого фибрина плазмином

DD

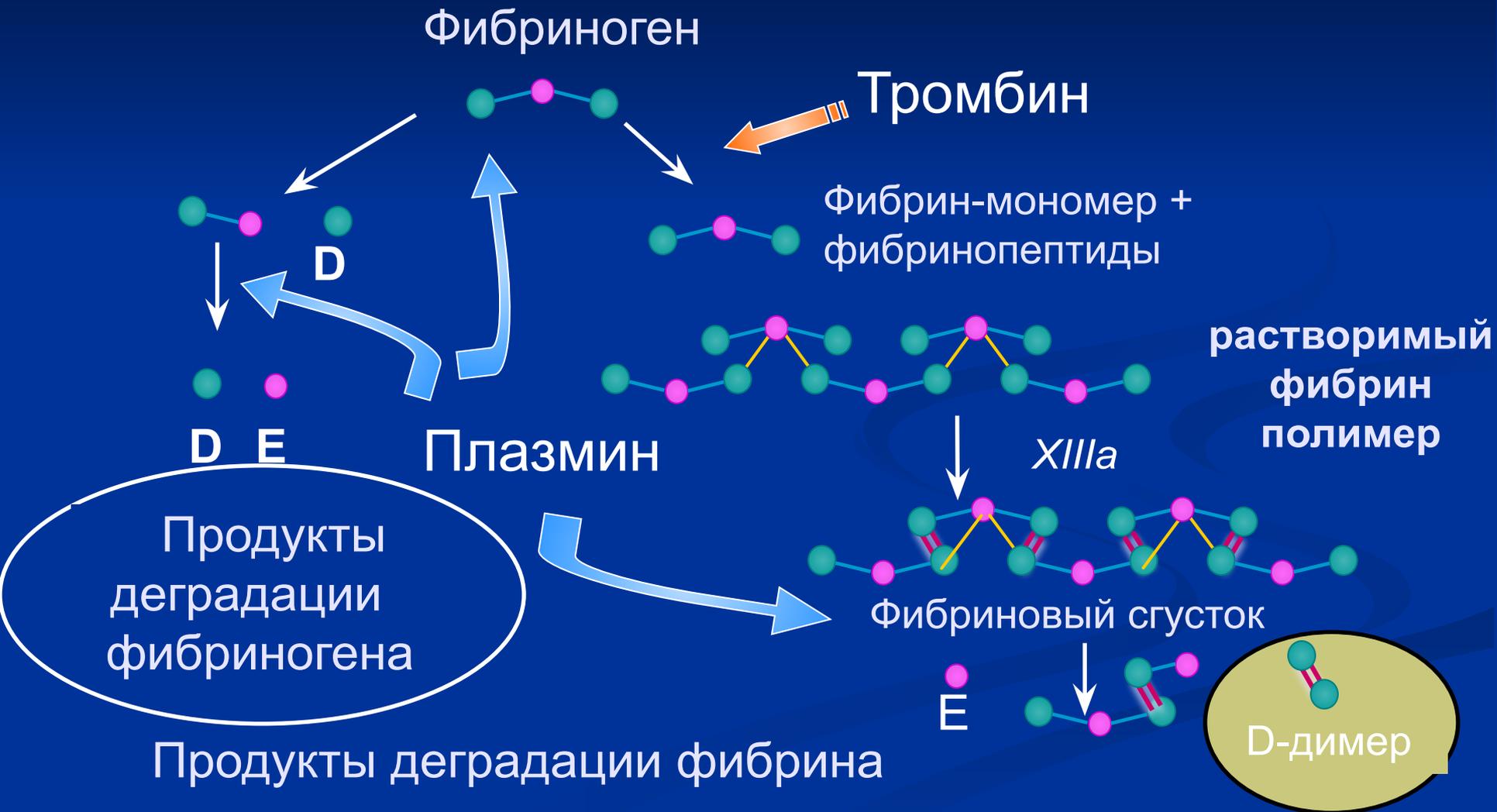
D  
Y  
Y  
Y  
X  
D  
X  
Y  
D  
X  
D  
X  
X  
D  
X  
Y  
Y  
X  
X  
Y  
X  
D



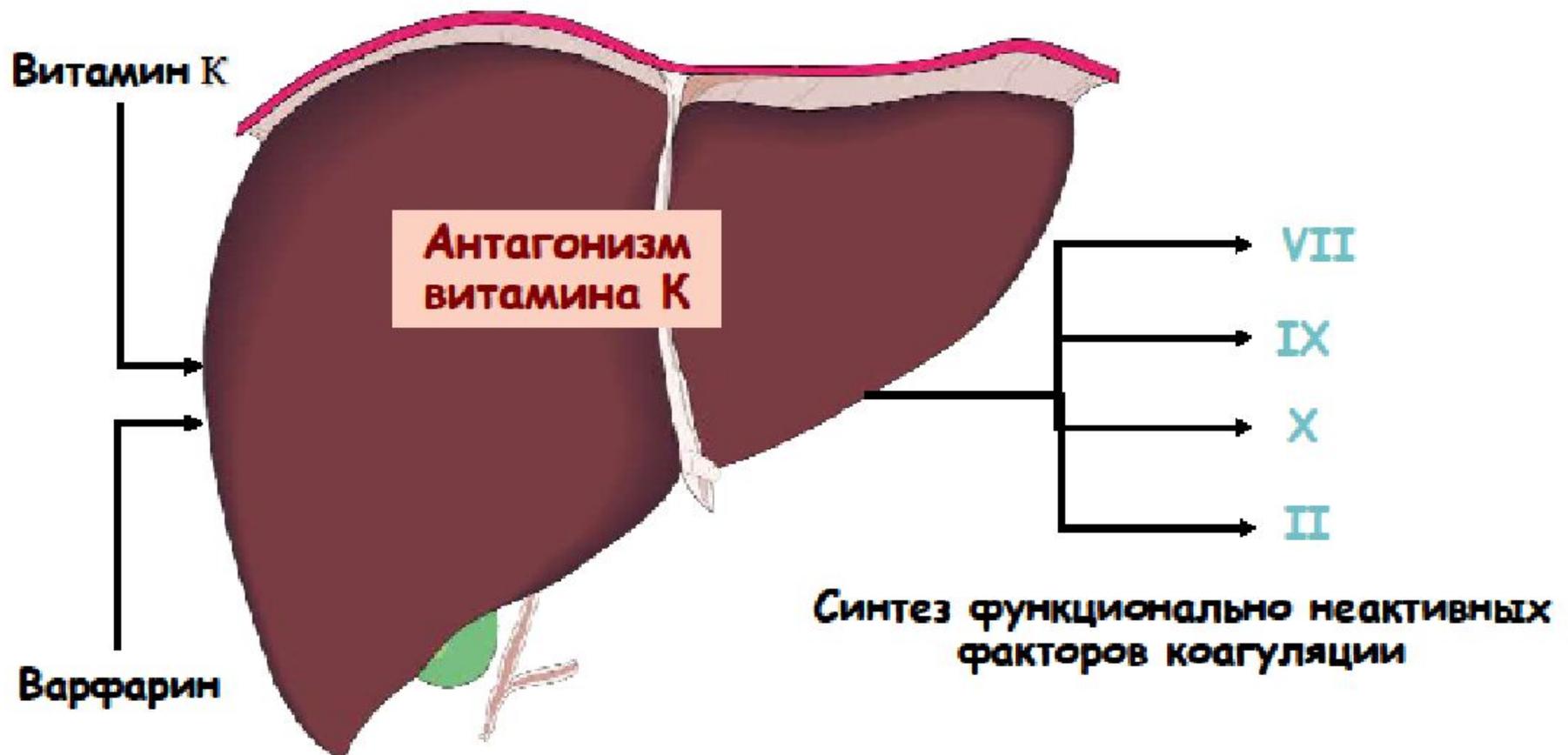
Фибринолиз



# Фибринолиз



# Варфарин: механизм действия



# Рутинные тесты системы гемостаза

АТ III

Рутинные коагулологические тесты оценивают лишь некоторые отдельные цепочки коагулологического каскада или уровень отдельных факторов свертывания, но не весь каскад в целом.