ЛЕКЦИЯ

**СИСТЕМА РАСК**

Автор к.б.н. доц.Чернобай Л.В.

Система гемокоагуляции обеспечивает предупреждение кровоистечения из поврежденных тканей и сосудов совокупностью процессов, которые выделяют:

1. Предфаза (Сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный) гемостаз).
2. Коагуляционный или конечный гемостаз.
3. Послефаза (ретракция кровяного сгустка и фибринолиз).

**Предфаза коагуляционного гемостаза**

Сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный) гемостаз:

Роль тромбоцитов в гемостазе:

1. Способность т/ц к адгезии
2. Способность т/ц к агрегации
3. Способность т/ц связываться с фибрином, образуя тромбоцитарный тромб
4. Способность т/ц секретировать в месте повреждения сосуда гемостатические факторы,

что обеспечивает предотвращение кровоистечения из поврежденного сосуда.

В условиях **неповрежденного эндотелия сосудов** т/ц циркулируют в крови, имеют дисковидную форму, их адгезию и агрегацию предотвращает взаимное электростатическое отталкивание с интактным эндотелием (имеют электроотрицательный заряд), а также простациклин. Это вещество образуется в интактном эндотелии из арахидоновой кислоты и поступает в кровь, взаимодействует с РGIa-рецепторами т/ц. Происходит активация протеинкиназы А, активация кальциевой АТФазы, ---снижение уровня кальция в цитоплазме т/ц --- снижение способности к агрегации: это обеспечивает жидкое состояние крови.

Какие процессы происходят в интактном эндотелии для поддержания крови в жидком состоянии:

1. Вещества, которые выделяет сам интактный эндотелий: их всего три.
2. NO – оксид азота, важнейший вазодилятатор, продуцируется в условиях различных стрессовых состояний организма;
3. РgI2 – простациклин, продукт превращения арахидоновой кислоты, является вазодилятатором.
4. АДФ-фосфатаза.
5. Белковые комплексы на мембране интактного эндотелия, которые являются составляющими антисвертывающей системы:
6. Гепаратсульфат, который находится в комплексе с белком антитромбином (название подчеркивает его функцию). Антитромбин – это важнейший антикоагулянт в связи с тем, что во время повреждения сосудов запускается каскад реакций коагуляции, а рядом с поврежденной поверхностью эндотелия кровь не должна коагулировать**!** Антитромбин способствует невозможности активироваться доплывающим к неповрежденному сосуду факторов свертывания, он их инактивирует (IIа – тромбин, Xа – фактор Стюарта-Прауэра, IXа – антигемофильный глобулин В или фактор Кристмаса). Т.о. комплекс гепаратсульфат – антитромбин находится на интактном эндотелии и препятствует коагуляции в неповрежденном сосуде.
7. Тромбомодулин (находится вблизи комплекса гепаратсульфат – антитромбин) – модулирует свойства тромбина – в состоянии связываться с тромбином и превращать его способности из коагулянтных в антикоагулянтные.
8. Протеин С – активирует не сами ферменты –факторы свертывания крови, а кофакторы: V (проакцелерин) – Vа (акцелерин) и VIII (антигемофильный глобулин А) – в VIIIа – это два важных кофактора.
9. Протеин С взаимодействует с протеином S для инактивации указанных выше кофакторов и превращения их в факторы свертывания.
10. tPA – антикоагулянт – тканевой активатор плазминогена, который запускает фибринолиз (так как к антикоагулянтным свойствам крови относится и разрушение фибринового сгустка). Тканевой активатор плазминогена превращает белок плазминоген (синтезируется в печени) в плазмин. Плазмин на стадии фибринолиза участвует в разрушении кровяного сгустка, т.е. разжижении крови.
11. TFPI (ингибитор тканевого фактора). TF является важнейшим компонентом внешнего пути гемостаза, он присутствует на оголенной поверхности эндотелия и запускает активацию фактора VII, что приведет в итоге к образованию тканевой протромбиназы с участием активного фактора Xа. Однако, если коагуляция не нужна, то активность тканевого фактора будет заблокирована TFPI.

**УЧАСТИЕ ТРОМБОЦИТОВ В СИСТЕМЕ РАСК**

На поверхности неактивного тромбоцита находится стандартная группа рецепторов, которые могут взаимодействовать с определенными лигандами, в чатсности: GPIb, гликопротеиновый рецептор, который обеспечивает связь тромбоцита с фактором Виллебрандта. Он появляется на раневой поверхности сосуда после разрушения интактного эндотелия и является продуктом синтеза эндотелиальных клеток. GPIа - гликопротеиновый рецептор, который обеспечивает адгезию тромбоцитов, соединяя его с коллагеновыми волокнами поврежденного эндотелия в субэндотелиальном слое и имеет положительный заряд. GPIb и GPIа – рецепторы тромбоцитов, которые находятся всегда в активном состоянии на их поверхности. Уменьшение концентрации факторов Виллебрандта вызывает болезнь Виллебрандта (увеличение времени свертывания крови, кровоточивость).

Другая группа рецепторов тромбоцитов инактивирована и появляется на поверхности тромбоцитов только в состоянии их активации, то есть при повреждении эндотелия сосудов: GPIIb-IIIа (к фибриногену), P2Y12 (к АДФ), ТРα (к тромбоксану ТХА2). Уменьшение количества каждого из перечисленных рецепторов вызывает одно из перечисленных заболеваний:

по GPIIb-IIIа – тромбостению Гланцмана,

по GPIb – синдром Бернарда- Сулье.

Согласно клеточно-каскадной теории свертывания крови в реакции тромбообразования выделяют процессы первичного (микроциркуляторного или сосудисто-тромбоцитарного гемостаза) и вторичного (коагуляционного) гемостаза.

**Микроциркуляторный или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз**

(является предфазой коагуляционного или истинного гемостаза),

Протекает в течение 2-3 минут, обеспечивает прекращение кровоистечения из сосудов микроциркуляторного русла и запускает каскадный механизм коагуляционного гемостаза.

Микроциркуляторный гемостаз протекает в 5 фаз.

**I фаза**: спазм поврежденного сосуда, который осуществляется нервным и гуморальным путями. При повреждении эндотелия сосуда из него выделяется **эндотелин** – вазоконстриктор, происходит **сужение поврежденного сосуда**. Этот же эффект усиливается выделением в просвет раны серотонина как медиатора боли и адреналина, который выделяется в результате активации симпатоадреналовой системы в условиях повреждения сосуда.

**II фаза**: - **адгезия тромбоцитов** к поверхности поврежденного микроциркуляторного русла возникает при оголении субэндотелия. Его клетками выделяется фактор Виллебрандта, к которому на тромбоцитах есть GPIb – рецептор. Результатом взаимодействия является «прилипание» тромбоцитов к субэндотелию. В этом процессе участвует также коллаген субэндотелия, к которому на тромбоцитах расположены GPIа рецепторы, взаимодействие между ними усиливает процесс адгезии.

**III фаза**: - **активации и дегрануляции тромбоцитов**. Взаимодействие вышеуказанных рецепторов с лигандами - фактором Виллебрандта и коллагеном приводит к внутриклеточным изменениям: это активация скрытых тромбоцитарных рецепторов и дегрануляция АДФ и тромбоксана ТХА2 из гранул тромбоцитов. Сигналом для этого служит изменение формы тромбоцита (из пластинчатой - в сферическую со множеством псевдоподий), который передается с участием Са2+ -зависимой фосфолипазы. Выделившаяся АДФ взаимодействует с P2Y12 тромбоцитов, что приводит к выведению на поверхность мембраны тромбоцитов рецепторов GPIIb-IIIа к фибриногену, а выделившийся тромбоксан вызывает активацию свободно плавающих тромбоцитов с появлением на их поверхности ТРα-рецепторов к данному тромбоксану и их взаимодействию. Это усиливает активацию уже адгезированных тромбоцитов и свободно плавающих, на поверхности которых также появляются рецепторы к фибриногену GPIIb-IIIа. Все процессы проходят с участием Са2+, который выходит из плотных гранул тромбоцитов.

**IV фаза**: **агрегации тромбоцитов**, которая осуществляется взаимосвязью тромбоцитов между собой через фибриноген с участием GPIIb-IIIа рецепторов. Образуется тромбоцитарный рыхлый тромб – тромбоцитарный гвоздь.

**V фаза**: **ретракция тромбоцитарного тромба** под воздействие тромбостенина (Р6, Ф6; и Ф9)

Резюме:

1. Сужение сосуда;
2. Активация проплывающих мимо тромбоцитов;
3. Активация рецепторов тромбоцитов;
4. Активация развития цитоскелета;
5. Сшивка отдельных тромбоцитов в агрегат фибриногеновыми молекулами

Все это обеспечивает возможность закрыть тромбоцитарным тромбом поверхность повреждения.

**КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ИЛИ ИСТИННЫЙ ГЕМОСТАЗ**

Это совокупность процессов, которые обеспечивают следующие фазы образования истинного или конечного (фибринового) сгустка:

**I фаза. Образование протромбиназы** (которое происходит по быстрому или внешнему пути и медленному или внутреннему пути).

***Внешний путь*** запускается извне повреждением тканей и сосудов и обеспечивает образование тканевого фактора – TF ІІІ, который находится на поврежденном субэндотелии и вызывает активацию внешнего пути, конечноым результатом которого является образование тканевой протромбиназы. Быстрым он является потому, что происходит в течение 2-5 с. Фактор TF ІІІ начинает образовывать комплексы с фактором VІІ (проконвертин). Это единственный белок, который в 1% находится в плазме крови в активном состоянии – фVІІа. Его концентрации достаточно для активации процесса взаимодействия с фTF ІІІ, т.е. фTF ІІІ+ фVІІа (внешняя теназа). Огромную роль в образовании этого комплекса играют ионы Са2+, они образуются путем экскретирования из тромбоцитов в фазу их активации и находятся в свободном ионизированном состоянии в плазме крови (2,0 – 2,2 ммоль/л). В присутствии ионов Са2+ фTF ІІІ+ фVІІа (внешняя теназа) активирует фактор Кристмаса – Х в Ха и соединяется с ним - Са2++фTF ІІІ+ фVІІа+Ха – тканевая протромбиназа. Ее мало, но достаточно для активации протромбина (фII) в тромбин (фIIа), которого опять-таки мало, но достаточно для превращения фибриногена в фибрин (фибрин – S). Образуются малые тромбы, в которых разрушаются тромбоциты с освобождением из них **ф3 (тромбоцитарный тромбопластин)**. Это основной фактор **фазы инициации**, входящей в первую фазу коагуляционного гемостаза.

***Внутренний*** (медленный) путь образования кровяной протромбиназы обеспечивает образование последней в течение 5-8 мин. Повреждение сосуда оголяет коллагеновые волокна, которые активируют фХII (в фХIIа). При этом кинины плазмы (прокалликреин и кининоген) активируются с образованием калликреин – кининового моста. Это фермент, который вызовет активацию фХI в фХIа. С этого момента начинается **фаза амплификации**, то есть увеличения – усиления активации следующих плазменных факторов коагуляции: образование первого комплекса процесса контактной активации – фХIIа+фХIа (в присутствии калликреин – кининового моста) вызывает активацию фIХ и фVІІІ и образование второго комплекса процесса контактной активации - фIХа+фVІІІа. Появление этого комплекса вызывает активацию фХ и фV с образованием третьего комплекса процесса контактной активации - Са2++фVа+Ха. С этого момента начинается **стадия пропагации** (т.е. распространения): во время активации тромбоцита происходит изменение фосфолипидов мембраны тромбоцита. На его поверхности путем реакции «флип-флоп» - перескока транспортируются фосфолипиды. Они являются матрицей для взаимодействия на их поверхности активированных плазменных факторов свертывания, а именно Са2++фVа+Ха – протромбиназный комплекс или кровяная протромбиназа (ф3+Са2++фVа+Ха).

**РОЛЬ ВИТАМИНА К В СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ**

Витамин К способен к посттрансляционной модификации белков свертывания крови. Есть витамин К-зависимые плазменные факторы свертывания: II, VII, IX, X, а также антикоагулянты протеин С и протеин S.

Плазменные факторы свертывания II, VII, IX, X в своем составе имеют глутаминовую кислоту, в структуре которой витамин К обеспечивает γ-кокарбоксилирование, т.е. в γ-положении к глутаминовой кислоте в присутствии витамина К присоединяется еще одна карбоксильная группа. Это увеличивает отрицательный заряд указанных факторов свертывания, что обеспечивает их еще большее сродство к Са2+ (фIV). Витамин К используется в процессе коагуляции постоянно, поэтому нужна постоянная регенерация его концентрации в плазме крови. Это происходит с участием редуктаз витамина К. В состав медикаментозных средств, таких как **варфарин** и **дикумарол**, их называют антивитамины К и применяют как антикоагулянты, входят вещества, которые снижают активность редуктаз витамина К (это снижает концентрацию витамина К, а, следовательно, и концентрацию К-зависимых плазменных факторов свертывания крови). Данные препараты применяют у пациентов с высоким риском тромбозов.

**II фаза – образование тромбина** (фIIа) из протромбина (фII) в присутствии ионов Са2+ под воздействием протромбиназы. Происходит в течение 2-5 с.

Образовавшийся протромбиназо-тромбиновый комплекс вызывает превращение фибриногена в фибрин.

**III фаза – образование фибрина** (несколько секунд)

I плазменный фактор свертывания (фибриноген) – фI преобразуется в активный фибрин (фIа).

Фибриноген (фI) является неактивным фибрином и его молекула состоит из двух протомеров А и В, которые в результате ферментативной активации тромбином отделяются друг от друга. Происходит переход фибриногена в фибрин-мономер. Образовавшиеся фибрин-мономеры под воздействием фактора XIIIа (фибриностабилизирующий фактор, который активируется тромбином) образуют нерастворимые нити фибрина (сшитые XIIIа фактором нити фибрина-мономера).

Эта стадия коагуляционного гемостаза далее переходит в послефазу коагуляционного гемостаза: ретракцию кровяного сгустка и фибринолиз.

**Послефаза коагуляционного гемостаза (ретракция и фибринолиз)**

**Ретракция** кровяного сгустка происходит в течение 2-3 ч под воздействием тромбоцитарного фактора свертывания Р6 – тромбостенина. Данный «уплотнитель» вызывает уменьшение объема образовавшегося сгустка путем «выжимания» из него сыворотки, которая входит опять в состав крови (Р6 обладает свойствами актомиозинового комплекса). Результатом ретракции является сближение краев раны, что способствует заживлению ее в результате образования келоидного шва.

**Фибринолиз**

Фибриновый тромб (в составе данного тромба находятся не только нити фибрина, но и форменные элементы крови – эритроциты и тромбоциты) необходимо лизировать, так как он уже выполнил свою функцию предотвращения кровоистечения из раны, и теперь лишь мешает восстановлению кровоснабжения органа. В этом важнейшую роль играет плазмин, который находится в плазме крови в неактивном состоянии плазминогена.

**Фибринолиз** происходит в **три фазы** *в течение нескольких суток.*

1 фаза фибринолиза обеспечивает превращение проактиватора плазминогена в активатор.

2 фаза фибринолиза обеспечивает превращение под действием активатора плазминогена в плазмин.

3 фаза фибринолиза обеспечивает лизис фибрина под действием плазмина до растворимых пептидов и свободных аминокислот.

Активирующим для перехода плазминогена в плазмин является тканевой активатор плазминогена (tPA), а также урокиназный активатор плазминогена (uPA). Образовавшийся плазмин разрушает нити фибринового сгустка. Происходит его лизис (т.е. растворение).

Однако данный процесс находится под контролем проявления антифибринолитических свойств тромбомодулина, который локализован на поверхности интактного эндотелия, где он связывается с тромбином (фIIа). Этот комплекс может модулировать помимо антикоагуляции процесс коагуляции, доводя его до конца. Это происходит вследствие того, что тромбомодулин, связанный с тромбином, в отсутствие протеина С приводит к активации тромбином ингибитора фибринолиза – TAFI (тромбином активируемый фибринолиза ингибитор).

Активированный TAFI снижает активность плазмина, что делает невозможным осуществление фибринолиза.

Как только коагуляция подошла к концу, тромбомодулин теряет свою взаимосвязь с тромбином, TAFI дезактивируется, плазмин осуществляет лизис фибринового тромба. Т.о. процесс фибринолиза идет с участием TAFI и его функциональной взаимосвязи с tPA (тонкая сложная равновесная система).

PAI – вещество крови, которое выделяется постоянно неповрежденным эндотелием. Согласно английскому переводу это ингибитор (I) активатора (А) плазминогена (Р). PAI во время коагуляции ингибирует тканевой активатор плазминогена, что приводит к невозможности превращения плазминогена в его активную форму – плазмин. Следовательно, РАI ингибирует фибринолиз.

Автор к.б.н. доц.Чернобай Л.В.