**Характеристика системы свертывания крови**

В свертывающую систему входят около 15 веществ (факторов) свертывания, содержащихся в плазме (табл.1). По своей природе они относятся к белкам — протеазам и неферментным белкам. Неотъемлемым фактором свертывания являются ионы кальция и 3-й тромбоцитарный фактор. Факторы свертывания крови вырабатываются организмом в неактивном состоянии. Если факторы из неактивных (проферментов) становятся активными ферментами, к их обозначению добавляется буква “а” (например, Х — неактивная форма фактора свертывания X, Ха—его активная форма). Если активным действием начинает обладать один из фрагментов фактора, к нему тоже добавляется буква “а”.

Международный комитет по гемостазу и тромбозу присвоил арабскую нумерацию тромбоцитарным и римскую — плазменным факторам (см. факторы тромбоцитов, табл.1). **Таблица 1.**

**Международная номенклатура факторов свертывания крови**

**Название Количество Достаточный Период Избыток**

**фактора в 1 мл крови для гемостаза полужизни**

 **(активность) минимум**

**I. Фибриноген** 300 (170-450) мг 50 мг 100 ч. 3-6 раз

**II. Протромбин** 200мкг/70-130% 80 мкг/40% 72 - 96 ч. 2-3 раза

**III. Тромбопластин** - - - -

**IV. Ионы Са++** 0,8 - 1,32 ммоль/л - - -

**V. АС-глобулин** 25мкг/80-110% 2,5-4мкг/10-15% 12 - 15 ч. 8-10раз

**VII. Проконвертин** 2 мкг/ 70-130% 0,2 мкг / 10% 2 - 6 ч. 10 раз

 **VIII.**

**Антигемофильный** 50мкг/ 80-120% 5-7мкг/ 10-15% ? 3-5 раз

 **глобулин**

IX. Кристмас-фактор 3-4 мкг/ 70-130% 4-6мкг / 20-30% 20 - 30 ч. 4-5 раз

X. фактор Стюарта-Прауэра 6-8 мкг/ 70-140% 0,15мкг/ 20% 20 - 40 ч. 5 раз

XI. Предшественник тромбопластина 7 мкг/ 70-130% 15 мкг/ 15-20% 10 - 20 ч. 4-5 раз

XII. фактор Хагеманна 40 мкг не установлено 5 0 - 70 ч. неизв.

**XIII. Фибриназа**  не установлено 10% 100 ч. 10 раз

**Фибрин-стабилизирующий фактор.**

Витамин"К"-зависимые факторы: II, VII, IX, X.

Чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII.

Факторы контакта : XII, XI, BM-кининоген, прекалликреин.

Факторы-сериновые протеазы: XII,XI,X,IX, X, VII, II, Плазмин

**Фактор I — фибриноген** — гликопротеин с молекулярной массой около 340000 дальтон, состоящий из 2946 последовательных аминокислот, и представляет собой димер, в каждой единице которого содержатся три полипептидные цепи, соединенные дисульфидными мостиками. Фактор I в том виде, в каком он вырабатывается паренхиматозными клетками печени и поступает в кровь, называется фибриногеном А, в отличие от фибриногена В, который осаждается из плазмы витамином К (производным b -нафтохинона). Под действием тромбина фибриноген превращается в нерастворимый в крови фибриллярный белок — фибрин, основное вещество (субстрат) тромба (сгустка). В результате увеличения концентрации фибриногена в крови резко повышаются СОЭ, вязкость крови, но не усиливается гемокоагуляция. Уменьшением количества фибриногена А ниже 1 г/л иногда обусловлены кровотечения только из-за недостатка фибриногена (гипофибриногенемия). Гипо- и афибриногенемия (полное отсутствие фибриногена в крови) бывают врожденными и приобретенными. Встречается и дисфибриногенемия — состояние, когда под действием тромбина фибриноген крови не превращается в фибрин вследствие функциональной неполноценности молекулы фибриногена. Приобретенные гипо- и афибриногенемии особенно часто выявляют акушеры и хирурги у больных с развивающимся острым ДВС-синдромом, реже возникновение фибриногенопении связано с тяжелым нарушением функции печени. Фибриноген А не осаждается b -нафтолом, 50 % раствором этанола и протамином в небольших концентрациях. Фибриноген под влиянием тромбина превращается в фибрин по типу протеолитического дробления молекулы фибриногена. Вначале тромбин отщепляет от молекулы фибриногена 2 пептида А, образуя дез-А-мономеры фибрина (неполноценные мономеры фибрина). Затем отщепляются 2 пептида В и возникают дез-АВ-мономеры, или полные мономеры фибрина. Фибринопептиды А иногда появляются в циркулирующей крови, что свидетельствует либо о ранних этапах развития ДВС, либо о латентно протекающем внутрисосудистом свертывании крови в нормальных условиях. Оставшаяся молекула фибриногена — фибрин-мономер. Эта молекула приобретает способность соединяться с себе подобными и образовывать фибрин-полимер, который представляет гель (или сгусток). Сборка мономеров фибрина проходит этапы формирования димеров, из которых при продольном и поперечном сшивании образуются полимеры фибрина — протофибриллы, а затем нити фибрина. Тромб из такого фибрина легко растворяется фибринолизином и потому не может обеспечить полноценный гемостаз. Это нередко бывает причиной кровоточивости и плохого заживления ран. Подобный фибрин называется растворимым (фибрин S, soluble). Полноценным, то есть устойчивым к фибринолизину, он может стать под действием фибриназы (фактоpa XIIIa). Образовавшийся фибрин называется нерастворимым фибрином (фибрин I, insoluble).

**Фактор II— протромбин** — относится к эуглобулинам. Под действием протромбиназы образуются a-, b- и g -тромбины. a -тромбин обладает сильной свертывающей активностью в отношении фибриногена, но быстро нейтрализуется антитромбином III. b -тромбин резистентен по отношению к гепарину и AT III. g-тромбин не имеет свертывающей активности, но ему присуще эстеразное и фибринолитическое действие (Р. Machowich et al., 1976). Фактор II cинтезируется в печени при участии витамина К. Если нарушается функция печени, концентрация протромбина в крови снижается. Уровень протромбина, или его функция, снижается при эндо- или экзогенной недостаточности витамина К, когда синтезируется неполноценный протромбин (белки PIVKA). Скорость свертывания крови нарушается лишь при уменьшении концентрации протромбина ниже 40 %. Повышенный уровень фактора II способствует развитию тромбозов. Как правило, гиперпротромбинемия остается фактором риска, если появляется активная протромбиназа, снижаются активность антитромбина III и гепарина, а также угнетен фибринолиз. Существенной особенностью факторов протромбинового комплекса является зависимость их активности от участия в их синтезе витамина К (рис.1).



При его участии вырабатываемые в печени факторы имеют гамма-карбоксигруппировки, которые осуществляют реакцию с отрицательными группами тромбопластина через кальциевые мостики. Такая реконфигурация неактивного фактора обеспечивает ему раскрытие собственного активного центра и таким образом происходит превращение их в активную форму.

**Фактор III** — тканевый тромбопластин (неактивная тканевая протромбиназа, апопротеин С—термостабильный липопротеид). Разрушается при 75 °С. Его много в легких, тканях мозга, сердца, кишечника, матки, в эндотелии. Он, в основном, участвует в локальном гемостазе. При контакте с плазменными факторами (VIIa, IV) способен активировать фактор Х (это внешний путь формирования протромбиназы). Из форменных элементов тканевый тромбопластин могут синтезировать только моноциты (3. С. Баркаган, 1986).

**Фактор IV** — ионы кальция — имеет первостепенное значение для активации протромбиназы и превращения протромбина в тромбин. Ускоряет фибриноген-фибриновую реакцию. Ионы кальция необходимы для взаимодействия факторов свертывания с фосфолипидной поверхностью клеток. У здоровых людей фактор IV определяется в концентрации 0,8—1,75 ммоль/л. Кальций способен связывать гепарин, благодаря чему свертывание крови ускоряется. Без кальция нарушается агрегация тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка. Ионы кальция ингибируют фибринолиз.

**Фактор V** — проакселерин, лабильный фактор, или Ас-глобулин,— образуется в печени, но, в отличие от других печеночных факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX и X), его синтез не зависит от витамина К. Термолабилен, не адсорбируется сернокислым барием. В хранящейся цитратной плазме фактор V разрушается при +4 °С за 2 нед, при 37 °С — за 48 ч. В оксалатной плазме интенсивность этого процесса удваивается. Проакцелерин плохо сохраняется в консервированной крови. Он необходим для образования внутренней (кровяной) протромбиназы, при этом заметно активирует фактор X, и для превращения протромбина в тромбин, когда в комплекс включаются фактор Ха, Са2+и фосфолипид. Во время свертывания крови фактор потребляется, как и фактор II, поэтому в сыворотке не обнаруживается. В случаях дефицита фактора V в различной степени нарушаются внешний и внутренний пути образования протромбиназы. В коагулограмме это, прежде всего, выражается удлинением протромбинового времени (снижением протромбинового индекса), нарушением теста генерации тромбопластина, каолин-кефалинового и аутокоагуляционного тестов. Тромбиновое время остается в пределах нормы. После добавления ВаSO4-плазмы здорового человека, содержащей фактор V, эти изменения корригируются и названные выше тесты нормализуются.

**Фактор VI** — акселерин, или сывороточный Ас-глобулин,—активная форма фактора V. В связи с тем что отдельным фактором признается только неактивная, профакторная, форма коагулянта, акселерин исключен из употребления и номенклатуры факторов свертывания.

**Фактор VII** — проконвертин, или конвертин,—синтезируется в печени при участии витамина К. Долго остается в стабилизированной крови, хорошо переносит нагревание, поэтому называется стабильным фактором. Хорошо адсорбируется сернокислым барием, гидроокисью алюминия, задерживается асбестовыми фильтрами Зейца. Факторы ХII, Ха, калликреин могут превращать фактор VII в VIIa. В основном способствуют образованию тканевой протромбиназы и превращению протромбина в тромбин. Фактор VII в циркулирующей крови активирует фактор X. Это действие усиливается после активации проконвертина тканевым тромбопластином. У больных с поражением печени и у подвергаемых лечению антикоагулянтами непрямого действия активность фактора VII снижается. Врожденным недостатком фактора VII обусловлено развитие геморрагического диатеза (болезни Александера). Фактор VII, подобно факторам ХПа, XI, X, IX, Па и калликреину, является сериновой протеазой с аргинин-эстеразной активностью.

**Фактор VIII** — антигемофильный глобулин А, или плазменный тромбопластический фактор А,— относится к сложным гликопротеидам. Место его синтеза точно не установлено. Доказан синтез фактора VIII в печени, селезенке, клетках эндотелия, лейкоцитах, почках. Антигемофильный глобулин А 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. Фактор VIII дольше активен в присутствии цитрата натрия при рН 6,2—6,9, но быстро теряет активность в среде с ЭДТА. Он не адсорбируется на сульфате бария и гидроокиси алюминия. Этим пользуются для отделения фактора VIII от факторов II, VII, IX и X. В крови этот фактор циркулирует в виде комплекса из трех субъединиц, обозначаемых VIIIK(коагулирующая единица), VIII-АГ (основной антигенный маркер) и VIII-фВ (фактор Виллебранда, связанный с VIII-АГ). VIII-фВ регулирует синтез коагулянтной части антигемофильного глобулина—VIIIK. При свертывании крови фактор VIII остается в неактивном состоянии.

**Фактор IX — Кристмас-фактор**, антигемофильный глобулин В, плазменный тромбопластиновый компонент(plasma thromboplastin component— РТС) — адсорбируется сульфатом бария, гидроокисью алюминия и асбестовым фильтром. Хорошо сохраняется в консервированной крови и в замороженной плазме (через 2 мес хранения его остается до 90 %). Относится к ра-глобулинам.

 **Фактор IX** образуется в печени, поэтому его содержание в крови больных гепатитами, циррозами печени, а также у принимающих производные дикумарина и индандиона уменьшено. В процессе свертывания крови фактор IX не потребляется и остается в сыворотке еще в более активном состоянии, чем в плазме. Его гемостатический уровень (25 %) достаточен для выполнения хирургических вмешательств.

**Фактор Х — фактор Стюарта — Прауэра** — гликопротеин с массой молекулы 54200—56000. Вырабатывается в печени в неактивном состоянии при участии витамина К и состоит из двух полипептидных цепей: тяжелой (с молекулярной массой 38000), на которой находится активный центр, и легкой — с остатком карбоксиглютаминовой кислоты, необходимой для присоединения к фосфолипидам. Быстро денатурирует при 56 °С. В консервированной крови при 4 °С сохраняется 2 мес.

 Для обеспечения гемостаза достаточно 10 % фактора X.

 Уровень фактора Х в крови связан с протромбииовым временем. Так, если в крови фактора Х менее 1 %, то протромбиновое время будет более 90 с (при норме 12—14 с), если от 1 до 2 % — около 70—90 с, если же от 2 до 5 % — 40—70 с, а если от 5 до 10 % — 15—40 сек.

 Фактор X активируется трипсином и ферментом из яда гадюки Рассела. Фактор Х трансформируется в Ха под действием солевых растворов с высокой ионной силой.

 Для приобретенного или врожденного недостатка фактора Х характерно удлинение протромби нового времени, нормализующегося “старой” сывороткой, но не BaS04—плазмой (нарушена “внешняя” система). Кроме того, нарушена и “внутренняя” система: удлинено каолин-кефалиновое время, снижено потребление протромбина, изменены тест генерации тромбопластина (ТГТ) и аутокоагулограмма.

 Вследствие врожденного недостатка фактора X, наследуемого по неполному аутосомному типу, возникает болезнь Стюарта — Прауэра, которая встречается как у мужчин, так и у женщин. Наклонность к кровоточивости определяется только у гомозиготных особей.

 Содержание фактора Х снижено в крови больных системным амилоидозом, миеломной болезнью, туберкулезом, с поражениями печени, недостатком витамина К, получающих непрямые антикоагулянты.

**Фактор XI — РТА (plasma thromboplastin anticedent) — плазменный предшественник тромбопластина**, гликопротеин с массой молекулы 160 000. Термолабилен, разрушается при 56 °С. В крови здоровых людей его содержится 50—185 %. На 2/3 остается в плазме после адсорбции гидроокисью алюминия или сернокислым барием. В процессе свертывания крови не потребляется, поэтому обнаруживается в большом количестве в сыворотке. Активная форма этого фактора (ХIа) образуется при участии факторов ХIIа, Флетчера и Фитцжеральда — Фложе. Форма ХIа активирует фактор IX, который превращается в фактор IХа. Эта реакция осуществляется и трипсином в присутствии ионов кальция. Врожденная недостаточность фактора XI наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Эта недостаточность выявляется у мужчин и женщин. Кровоточивость в основном отмечается после травм и операций. В случаях недостатка фактора XI в коагулограмме больных удлинено время рекальцификации, изменены ТГТ, каолин-кефалиновое время, аутокоагулограмма. В коррекционных пробах тесты нормализуются как нормальной ВаSO4-плазмой, так и сывороткой здорового человека. **Фактор XII — фактор контакта Хагемана** — соединение с массой молекулы 80 000. Не адсорбируется на сульфате бария, гелях гидроокиси алюминия и фосфата кальция, но хорошо связывается целитом и каолином, сорбируется стеклом. Хорошо сохраняется в консервированной крови. При 4°С половина фактора Хагемана остается в крови более месяца. Фактор XII вырабатывается в неактивном состоянии. Место его синтеза не известно. В лабораторных условиях активируется при соприкосновении с поверхностью кварца и стекла, каолина, целита, асбеста, углекислого бария; а в организме — при контакте с кожей, волокнами коллагена, хондроитинсерной кислотой, мицеллами насыщенных жирных кислот, бактериальными липополисахаридами, содержащими радикалы жирных кислот, эндотоксином, адреналином и норадреналином. Фактор Хагемана — “инициатор” внутрисосудистой коагуляции, активирует прекалликреины плазмы, которые превращаются в ферменты калликреины, освобождающие кинины, служит активатором фибринолиза. Калликреин активирует фактор XII в 10 раз сильнее, чем плазмин и фактор ХIа. В жидкой среде фактор Флетчера оказывается наиболее важным активатором фактора Хагемана. В крови есть ингибитор активного фактора Хагемана. Врожденный дефицит фактора XII наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У больных с недостатком фактора XII в коагулограмме резко удлиняется время свертывания крови (особенно в силиконированной пробирке), время рекальцификации, каолин-кефалиновое время без клинических признаков кровоточивости. Не сокращается время коагуляции активаторами контактной фазы — каолином, бентонином и другими. Эти показатели коагулограммы нормализуются после добавления ВаSO4-плазмы, прогретой 15 мин при 56 °С.

**Фактор XIII — фибринстабилизирующий фактор, фибриназа, фактор Лаки — Лоранда** — a2-гликопротеид с массой молекулы 300 000 — 340 000. Менее термостабилен, чем фибриноген. 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). В крови здоровых людей его содержится 80—120% (сгусток растворяется за 50—100 с). 10% фибриназы обеспечивают полноценный гемостаз, 2% этого фактора достаточны для остановки кровотечения. Активность фактора XIII хорошо сохраняется при —20 °С (лиофилизированные препараты теряют около трети активности за 3 нед). При комнатной температуре активность фермента падает в течение 2—3 дней. В результате прогревания плазмы или сыворотки до 60 °С фибриназа инактивируется за 10 мин. В инкубируемых растворах фибриногена при 40 °С фибриназа разрушается в течение 3 ч. Тромбы, образовавшиеся в присутствии фибриназы, очень медленно подвергаются лизису. Если активность фактора XIII снижается, свертки очень быстро распадаются, даже когда фибринолитическая активность крови нормальная. Установлено, что снижение активности фибриназы сопровождается уменьшением адгезивности и агрегации кровяных пластинок, и наоборот — при повышении активности фибриназы эти свойства тромбоцитов повышаются. У больных с тромбоэмболическими осложнениями, атеросклерозом, у оперированных, родильниц, после введения адреналина, глюкокортикоидов, питуитрина активность фибриназы повышена, а у больных С-авитаминозом, лучевой болезнью, лейкозом, циррозами, лимфомой, с ДВС-синдромами, у перенесших адреналэктомию, после приема непрямых антикоагулянтов ее активность снижена. **Фактор Флетчера** — плазменный прекалликреин, участвующий в реакциях коагуляции в контактной фазе. Если фактора Флетчера нет в организме, нарушается общее время свертывания, хотя факторы I—XIII содержатся в крови в пределах нормы. При этом замедляется внутренняя система активации протромбина во время контакта плазмы со стеклом, каолином и эллаговой кислотой. Фактор Флетчера активирует факторы VII и IX. Тем самым он связывает внутреннюю и внешнюю системы активации фактора X. Прекалликреин трансформируется в калликреин под влиянием фактора XIIa. Дефицит фактора Флетчера, подобно недостатку фактора Хагемана, клинически ничем не проявляется. **Фактор Фитцжеральда (Фитцжеральда — Фложе)** — высокомолекулярный кининоген плазмы (ВМ-кининоген), который переводится калликреином в кинин и участвует в активации фактора XI, ускоряя действие на последний фактора XIIa. Фактор стабилен в цитратной плазме, сохраняет свою активность 4 мес при —40 °С. Осаждается с эуглобулиновой фракцией плазмы. Активность фактора снижается наполовину после суточного хранения при 37 °С. В процессе свертывания крови этот фактор не потребляется. Его активность не снижается под влиянием непрямых антикоагулянтов. Если фактора Фитцжеральда нет в организме, нарушается активация внутренней системы каолином. Недостаток фактора Фитцжеральда обнаруживается у больных случайно, потому что у них не бывает геморрагического диатеза. **Фактор Виллебранда (VIII:FW, или VIII:фВ)** —крупномолекулярный компонент фактора VIII с молекулярной массой 1 500000—2000000, вырабатывается в эндотелии, выделяется в кровоток, в котором объединяется с коагуляционной частью фактора VIII (VIII:С, VIII:К), образуя полноценный 2-молекулярный комплекс - фактор VIII свертывания, или антигемофильный глобулин А. Часть фактора Виллебранда из эндотелия перемещается в субэндотелий и соединяется там с коллагеновыми волокнами и микрофибриллами, в которых находятся центры для связывания фактора Виллебранда. VIII:фВ несет в себе главный антигенный маркер фактора VIII, обозначаемый как VIIIR:Ag или VIII:АГ. Он также называется ристоцетин-кофактор (RiCoF). VIII:фВ необходим для адгезии тромбоцитов к субэндотелию. Именно через него тромбоциты адгезируются к коллагеновым волокнам и микрофибриллам. Благодаря связыванию VIIIR:Ag —VIII:фВ облегчается распластывание, а не адгезия тромбоцитов. Доказано также, что VIII:фВ стимулирует организм синтезировать коагуляционный компонент фактора VIII (VIII: К).

Все факторы организованы в систему, условно поделенную на внешний и внутренний путь формирования протромбина и тромбина (рис.2). Она имеет каскадное построение, что означает как многократное усиление ответа на первичный сигнал, так и строгую последовательность течения всего цикла реакций, когда продукт одной реакции служит катализатором другой.



Рисунок 2. Схема свертывания крови

Условно выделены “Внешний путь” образования тромбина, имеющий защитный характер при травме сосуда и “Внутренний путь”, который имеет многопричинную активацию и поэтому любые патологические состояния могут дать ему пусковой импульс.

 Объединяющим и тот, и другой пути является необходимость участия в каскаде фосфолипидных мицелл и ионов кальция. Основным источником фосфолипидов для внешнего пути является тканевый тромбопластин - фосфолипопротеин, смешивающий с кровью при травме. Белковыми участниками внешнего процесса являются факторы VII, IX, X и II (протромбин). Основным источником фосфолипидов внутреннего пути являются тромбоциты и эндотелиоциты. Активаторами белковых участников этого пути - факторы XII и XI являются чужеродные поверхности, циркулирующие иммунокомплексы, калликреин-кининовая система, токсины, антифосфолипидные антитела и т.д. Независимо от начальной фазы оба пути затем вливаются в общий каскад, катализируемый факторами VIII и V. Финальным этапом является превращение протромбина в тромбин с последующей этапной полимеризацией фибриногена. Как внешний, так и внутренний путь образования тромбина могут быть спровоцированы взаимодействием с измененной эндотелиальной выстилкой (рис.3).



Рисунок 3.

Нарушение физической целостности или биохимического состояния участка эндотелия приводит к превращению атромбогенного сосуда в очаг тромбообразования через адгезию и агрегацию тромбоцитов и дополнительных порций образования тромбина. Однако этот процесс небеспеределен, несмотря на известную избыточность всех факторов свертывания, и останавливается он реакцией тромбина с тромбомодулином, имеющимся на неповрежденных участках эндотелия (рис.4). Особенно важным здесь является снижение активности факторов V и VIII через угнетпение их протеиномС и протеином S, активированных тромбомодулином, и снижение агрегации тромбоцитов через активацию выработки PGI2.



Рисунок 4.

Исключительно важной функцией не только в гемостазе, но и во всем гомеостазе наделен фактор XII (рис.5), играющий роль передающего механизма от системы свертывания к калликреин-кининовой системе, системам комплемента и фибринолиза.



Рисунок 5.

 В свою очередь появление брадикинина в какой-либо из зон сосудистого русла приводит не только к стазу, активации тромбоцитов катехоламинами, но и запуску системы свертывания по внутреннему пути через активацию фактора XII и фосфолипиды мембран агрегирующих тромбоцитов (рис.6). При этом также активируются системы комплемента и фибринолиза, эффект которых усиливает нежелательные изменения в кровеносных сосудах. Такое развитие событий в системе свертывания крови контролирует антитромбиновая система своими главными компонентами - АТIII и эндогенным гепарином.



Рисунок 6.

Антитромбиновая активность крови представляется как система “плавающих ловушек” исключительно на тромбин. Если главный активатор свертывания еще только должен появиться в крови в результате каскада превращений, то антитромбин III всегда находится в кровотоке и его функция рассчитана на селективное связывание активированного протромбина - т.е. тромбина (рис.7). 

Несмотря на то, что в крови есть и другие сериновые протеазы-факторы свертывания – антитромбин III их не блокирует до тех пор, пока он не провзаимодействует с гепарином, который в небольших количествах (примерно 0,12-0,15 Ед/мл) всегда есть в кровотоке здорового человека. В таком комплексе антитромбин расширяет сферу своей деятельности до инактивации фактора других активированных факторов, угнетая факторы Ха, IХa, XIa, XIIa, VIIa и плазминоген. Наличие в крови достаточного количества гепарина существенно для инактивации фактора XIIa, влияющего и воспринимающего влияние других систем организма. В частности, наиболее существенным является этап образование комплекса С3а+С5а (рис.8), который взаимодействует с рецепторами нефиксированных клеток - тромбоцитов, а также фиксированных - тучными клетками (рис.9), являющихся главным хранилищем гепарина и вазоактивных веществ - гистамина и серотонина.



Рисунок 8.



Рисунок 9.

Сильным угнетающим действием на систему комплемента, а через нее на тучные клетки и систему фибринолиза обладает комплекс АТIII-гепарин. Если все-таки комплекс С3а+С5а образовался и закрепился на поверхности тучных клеток, основная масса которых расположена в субэндотелии, то происходит дегрануляция с выбросом в кровоток вазо- и коагулоактивных компонентов. При однократной дегрануляции локального характера это скорее всего не имеет существенного значения, но при постоянном истощении этих клеток происходит снижение концентрации эндогенного гепарина, нарушение регуляции просвета сосудов. Снижение антикоагулянта в крови приводит к снижению прессорной функции антитромбиновой системы практически на все факторы свертывания и снижает сопротивляемость системы свертывания активирующему воздействию со стороны других систем. Это состояние может быть одной из важнейших причин возникновения ДВС-синдрома, синдрома АФЛС и других тромбофилических состояний. Если образование фибрина произошло, то в организме активируется тромбином через фактор XIIa фибринолитическая система. При этом из неактивного предшественника - плазминогена - через серию превращений, обусловленных его активаторами эндотелиального и тканевого присхождения, возникает фермент плазмин, который осуществляет специфический протеолиз нитей фибрина или молекул фибриногена на продукты деградации Д и Е (рис.10).



Рисунок 10.

Физико-химическая особенность фрагмента Д от воздействия плазмина на фибриноген от такого же продукта - результата аналогичной деградации стабилизированного фибрина состоит в том, что у фибрина он термостабилен. Ограничение литического действия образованного плазмина его ингибиторами возможно только до взаимодействия с субстратом т.е. в свободном виде. Поэтому в естественных условиях растворение фибринового сгустка протекает в его толще, (изнутри кнаружи), куда нет свободного доступа антиплазминам и макроглобулинам и это существенно ограничивает эффект эмболизма лизирующегося сгустка в норме. Тромбоциты, или кровяные пластинки, вырабатываются мегакариоцитами костного мозга. Это безъядерные фрагменты их цитоплазмы. У здорового человека количество тромбоцитов в периферической крови подвержено значительным колебаниям в течение суток—от 150 до 350 • 109/л. Средняя продолжительность жизни тромбоцитов в норме в пределах 6,9 ± 0,3 дня, при тромбоцитопеническои пурпуре—0,7±0,1 дня. Тромбоциты содержат 11 факторов свертывания пластинок:

Фактор 1 — тромбоцитарный акцелератор-глобулин, идентичен фактору V

 Фактор 2 – акцелератор тромбина, фибринопластический фактор (ускоряет превращение фибриногена)

 Фактор 3 — тромбоцитарный тромбопластин, частичный тромбопластин

 Фактор 4 — антигепариновый фактор

 Фактор 5 – свертываемый фактор (иммунологически идентичен фибриногену)

 Фактор 6 — тромбостенин

 Фактор 7 — тромбоцитарный котромбопластин

 Фактор 8 - антифибринолизин

 Фактор 9 — фибринстабилизирующий фактор, по действию соответствует фактору XIII

 Фактор 10 — 5-гидрокситриптамин, серотонин

 Фактор 11 – аденозиндифосфат (АДФ)

Тромбоциты находятся в кровотоке в виде активированных и неактивированных форм. В крови они находятся в плазменном слое, часть из них — вблизи эндотелия. Гистохимически во внешней оболочке обнаружены гликопротеины, часть из которых специфична только для тромбоцитов.

Гликопротеин I состоит из двух дисульфидносвязанных субъединиц, Iа и Ib. Гликопротеин Iа, или гликокалицин (масса молекулы 130000—160000), является рецептором для фактора Виллебранда и необходим для полноценной адгезии тромбоцита к коллагену. Гликопротеин 1в (масса молекулы 22 000) обеспечивает рецептор для тромбина, и потому без него нет полноценной тромбин-агрегации. При аномалии тромбоцитов Бернара — Сулье содержание гликопротеина Ib в тромбоцитах резко снижено и пластинки не агрегируют под действием тромбина. Гликопротеин II также состоит из двух субъединиц, IIa и IIb. Он необходим для агрегации тромбоцитов всех видов. Врожденная недостаточность гликопротеина II сопровождается нарушением всех видов агрегации, что наблюдается при тромбастении Гланцмана. Гликопротеин III (масса молекулы 114000) рассматривают как вариант гликопротеина II. Поэтому его обозначают гликопротеином IIIa или IIb. Содержание этого гликопротеина в мембране тромбоцитов при болезни Гланцмана также значительно снижено. Гликопротеин IV (синоним Гликопротеин IIIb, масса молекулы 85000—100000) отличается от других гликопротеинов резистентностью к трипсину и химотрипсину. Гликопротеин V (масса молекулы 68000-89000) селективно гидролизуется тромбином, необходим для осуществления тромбин-агрегации. Тромбин, взаимодействуя с гликопротеином V, формирует на тромбоците рецепторы к активированным факторам X и V, которые, присоединившись к тромбоциту, уже не нейтрализуются антитромбином III и гепарином. В свою очередь, реализуется локальное свертывание крови в зоне тромбирования сосуда. Кроме гликопротеиновых рецепторов на тромбоцитарной мембране есть рецепторы к агонистам: тромбину, АДФ, фибриногену, коллагену, простагландинам, серотонину, Fc-фрагменту иммуноглобулина, компонентам комплемента, инсулину. На тромбоците есть и a -адренорецепторы. Одним из важнейших клеточных эффектов в системе гемостаза является реакционная способность тромбоцитов к образованию агрегатов и адгезии к чужеродным поверхностям. При контакте с коллагеном субэндотелия повреж-денного сосуда тромбоциты адгезируют к нему через белковые мостики - фактор VIII, образуя однослойную выстилку, к которой из истекающей крови налипают другие тромбоциты. Этот эффект носит название агрегация. Внутренние реакции тромбоцитов весьма сложны и состоят они в запуске т.н. арахидонового каскада (рис.11), который приводит к образованию Тромбоксана А2, а тот в свою очередь высвобождает из запасающих гранул клеток депонированные ионы кальция и АДФ, которые выталкиваются на поверхность клетки, где с гликопротеином IIb/IIIa они формируют рецепторы к фибриногену, молекулы которого создают стяжки между клетками, удерживают их в конгломерате и укрупняют за счет выброса новых порций АДФ из вовлекаемых в процесс интактных кровяных пластинок. Этот процесс в кровотоке был бы неограниченным, если бы из зоны неповрежденного эндотелия в ответ на выделение из агрегирующих тромбоцитов АДФ и тромбоцитарного фактора 3, стимулирующего “внутренний путь” образования тромбина не включался бы арахидоновый каскад в эндотелиоцитах, который приводит к образованию простагландина ПГI2, препятствующего дальнейшей агрегации тромбоцитов, чем и ограничивает размер тромбоцитарного вала ("тромбоцитарной пробки") пределами поврежденного участка сосуда.



Рисунок 11. Текущие внутри тромбоцитов реакции превращения метаболитов в активирующие агрегацию вещества достаточно сложны. Но они едины для ответа на воздействие различных стимуляторов агрегации. Ими может быть тромбин, циркулирующие иммунокомплексы, активированный С3а компонент комплемента, продукты дегрануляции тучных клеток, катехоламины, продукт базофилов - Фактор Активирующий Тромбоциты (ФАТ) и многие другие вещества. Для включения арахидонового каскада тромбином ему необходим гликопротеид V, для адреналина - адренорецепторы. ФАТ обеспечивает проникновение в клетку ионов плазменного (внешнего) Са, который запускает реакцию в клетке на этапе активации фосфолипазы А1, расщепляющей фосфатидилинозитол до диацил-глицерола, который затем расщепляется фосфолипазой А2 до арахидоновой кислоты. Активацией тромбоцитов практически затрагиваются все компоненты пластинок. Импульс индуцера передается от периферических (рецепторов) к глубинным структурам клетки. В результате из них выделяется много белковых веществ, различных ферментов, ионов и биологически активных факторов. Этих веществ сейчас более 20.

1. Тромбоцитарный фактор 4 (антигепариновый фактор). Это тетрамер основного пептида, выделяемого как комплекс с протеогликаном. Основные пептиды способны быстро связываться с гепарином, являющимся кислым мукополисахаридом. Однако в крови свободного гепарина нет или он находится в связанном состоянии. Поэтому считается, что функциональное значение 4 тф заключается в том, что он связывается с гепаринсульфатом эндотелиальных клеток — катализатором антитромбина III — и предотвращает действие последнего на тромбин. Тем самым нейтрализация тромбина вокруг образующегося тромба прекращается.

2. b-тромбоглобулин также относится к тетрамерам основного пептида с меньшим сродством к гепарину. b -тромбоглобулин препятствует синтезу простациклина эндотелием, способствуя образованию тромбов.

3. PDGF—фактор роста тромбоцитарного происхождения, мощный стимулятор миграции и пролиферации гладкомы щечных клеток. Однако может связываться с рецепторами других клеток, способных к делению.

4. Тромбоспондин, или тромбинчувствительный протеин, так как быстро расщепляется тромбином.

5. Тромбоцитарный фибриноген играет роль в формировании рецепторов у тромбоцитов к фибриногену при действии на кровяные пластинки АДФ.

6. Антиген фактора VIII (VIIIR:Ag)—фактор Виллебранда — участвует в адгезии тромбоцитов.

7. Тромбоцитарный фибронектин — белок, способствующий консолидации тромба на поврежденной поверхности.

8. Тромбоцитарный фактор V, как и фибриноген, фактор Виллебранда и фибронектин, во время реакции освобождения связывается мембраной тромбоцита и образует рецептор для фактора Ха, предотвращает его инакти-вацию антитромбином III и ускоряет появление тромбина.

9. Протеогликаны.

10. Хемотаксический фактор.

11. Фактор, действующий на проницаемость сосудистой стенки.

12. Антибактериальный белок (Р-лизин).

13. Антиплазмин.

14. Активатор плазминогена.

15. Гепариназа.

16. a-цепь фактора XIII.

17. a2-макроглобулин.

18. a1-антитрипсин.

19. Кислые гидролазы

20. Серотонин (5-гидрокситриптамин).

21. АДФ, АТФ и цАМФ.

22. Са2+, Mg2+, К+, пирофосфаты.

Реакции тромбоцитов изменяются или полностью ингибируются различными веществами.