

КОНСПЕКТ ВРАЧА

ВЫПУСК № 58 (1825)

Гемостаз, или система свёртывания крови, представляет собой физиологический процесс, предотвращающий кровопотерю, который обеспечивает жидкое состояние крови внутри сосудистого русла как постоянный баланс между кровотечением и тромбозом.

Система свёртывания крови – это сложная, постоянно взаимодействующая, разделённая во времени система различных клеточных и плазменных элементов, которая состоит из нескольких связанных физиологических процессов: сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, ингибиторов свёртывания и системы фибринолиза. Выделяют несколько этапов гемостаза: первичный (формирование белого тромбоцитарного тромба), вторичный (формирование красного кровяного тромба, в основе которого лежит фибриновый сгусток) и фибринолиз (растворение сгустка).

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз является иницирующим звеном, предотвращающим развитие кровотечения при повреждении сосудистой стенки (первичный гемостаз). С одной стороны, нарушение целостности сосудов мелкого калибра приводит к болевому синдрому и активации симпатической нервной системы, в результате чего развивается вазоконстрикция – рефлекторный спазм, снижающий просвет артериол и уменьшающий скорость и объём кровопотери. С другой стороны, при повреждении клеток эндотелия, которое может происходить как извне, так и быть следствием эндогенной деструкции без разрыва сосуда, в кровь попадает большое количество вазоактивных веществ, таких как эндотелиальный релаксирующий фактор, ангиотензинпревращающий фермент и простагландин (ингибитор агрегации и вазоконстрикции) изменяющие сосудистый тонус. Таким образом, в области повреждения образуется временный стаз крови, позволяющий сформировать сгусток, останавливающий кровотечение.

Вторым этапом сосудисто-тромбоцитарного гемостаза является активация кровяных пластинок – тромбоцитов. Их основные функции – это адгезия (прилипание к повреждённому участку) и агрегация (склеивание между собой с образованием первичного сгустка).

Адгезия обеспечивается активными элементами сосудистой стенки, которые образуются при её разрушении. Это, прежде всего, структурные элементы самого сосуда, а именно коллаген базальной мембраны, соприкасающийся с кровью только при исчезновении эндотелиального слоя. Связь тромбоцитарных рецепторов к коллагену (рецепторы Ia) с базальной мембраной сосудов приводит к так называемой медленной адгезии тромбоцитов, формирующей на внутренней поверхности сосуда монослой, закрывающий повреждённый участок. Другой механизм, приводящий к быстрой адгезии, связан с активацией тромбоцитов веществами, образующимися при повреждении клеток эндотелия. Эндотелиальный фактор Виллебранда, взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембране тромбоцитов (рецепторы Ib), обеспечивает их адгезию даже при высокой скорости кровотока и позволяет образовывать тромб в крупных венозных и артериальных сосудах. Помимо активации системы свёртывания сосудистая стенка обеспечивает и локальное ограничение роста тромба, инициирует его разрушение. Если бы не было этого механизма, рост тромба продолжался бы и вне зоны повреждения, что могло бы привести к тотальному тромбированию крупных сосудов и некрозу окружающих тканей. Эндотелий сосудистой стенки обладает функцией биосинтеза таких веществ, как тромбомодулин (антикоагулянт), тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена, регулирующих активность фибринолиза (обратный тромбообразовательный механизм запрограммированного разрушения сгустка).

При адгезии к повреждённому участку происходит активация тромбоцитов, они образуют псевдоподии, позволяющие взаимодействовать между собой. Процесс «склеивания» тромбоцитов называется агрегацией, которая направлена на формирование пространственной объёмной структуры, закрывающей просвет повреждённого сосуда (первичный тромб). Агрегация тромбоцитов бывает обратимой и необратимой (обеспечивается тромбином и тромбоспондином, который вырабатывается моноцитами-макрофагами). Помимо связи через псевдоподии, тромбоциты, с помощью специфических мембранных рецепторов (рецепторы IIb-IIIa) образуют комплексы между собой и с другими клеточными элементами через связующие молекулы, такие как АДФ, фибриноген, что обеспечивает пространственный рост сгустка и формирование вторичного тромба.

На этом роль тромбоцитарного звена гемостаза не ограничивается. В процессе образования первичного тромба кровяные пластинки выбрасывают большое количество веществ, содержащихся в гранулах. В тромбоцитах есть плотные гранулы, альфа-гранулы I и II типов. В плотных гранулах находятся АДФ, АТФ, серотонин, норадреналин и адреналин, кальций. Эти молекулы участвуют в поддержании скорости агрегации кровяных пластинок, регулируют сосудистый тонус, активируют плазменный гемостаз. Альфа-гранулы I типа содержат антигепариновый фактор, фактор роста тромбоцитов (стимулирующий репарацию сосудов), тромбоспондин (образует комплекс с фибриногеном на поверхности активированных тромбоцитов,

реакции объединяют в понятие общего пути свёртывания. Помимо непосредственного воздействия на фибриноген тромбин является мощнейшим стимулятором плазменного гемостаза, активируя непосредственно как каскад внутреннего пути свёртывания (XI и VIII факторы), так и V фактор. Помимо прокоагулянтной активности, тромбин инициирует работу XIII фактора, стабилизирующего сгусток, противосвёртывающую систему (тромбомодулин, протеин С).

Финальной частью плазменного гемостаза является полимеризация фибрина, сшивание и стабилизация нитей между собой под воздействием активированного XIII фактора. В результате образуются нерастворимые нити фибрин-полимерного комплекса, который, связываясь с клетками крови, образует вторичный тромб.

Таким образом, процесс тромбообразования задействует сосудистую стенку, на которой локализуется центр активности, тромбоциты, образующие первичный тромб, плазменный или коагуляционный гемостаз, проходящий в зависимости от инициального фактора по внешнему или внутреннему каскадному пути и завершающийся образованием нитей фибрина, которые вместе

протеином S, основная её функция связана с подавлением VIIIa и Va факторов свёртывания крови.

Другая группа противосвёртывающих элементов образуется в процессе гемокоагуляции и фибринолиза (вторичные антикоагулянты). К ним относят антитромбин I (фибрин), продукты деградации фибрина (ПДФ), антитромбин IX, дезактивированные факторы Va и XIa и др. Такая система взаимодействующих первичных и вторичных антикоагулянтов позволяет обеспечивать непрерывную профилактику избыточного тромбообразования, резко увеличивая своё воздействие при росте массы сгустка.

После остановки кровотечения, формирования ограниченного в пространстве оптимального по размерам сгустка активируется система репарации стенки сосуда. По мере локализации патологического очага, восстановления целостности стенки сосуда возникает необходимость в разрушении избыточной массы тромба для формирования нормального кровотока. Этот этап гемостаза называется фибринолизом, который происходит с участием системы плазмина. Активация плазминогена приводит к образованию плазмина, который расщепляет фибрин.

Система свёртывания крови, современные методы исследования

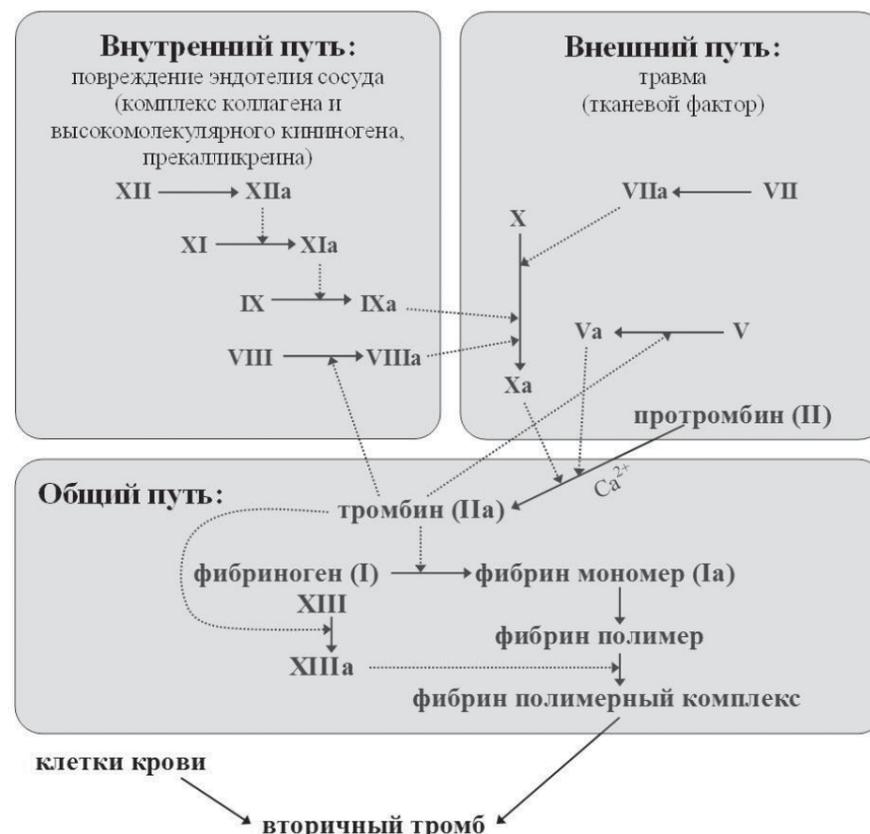


Рис. 1. Схема коагуляционного звена гемостаза и образования вторичного тромба

необходимый для формирования тромбоцитарных агрегатов). Альфа-гранулы II типа содержат в основном лизосомальные энзимы, ограничивающие рост тромба.

Коагуляционный гемостаз представлен каскадом плазменных факторов свёртывания (см. рис. 1). Принципиально выделяют внутренний, внешний и общий пути свёртывания, состоящие из определённых ферментов, и фибриноген (единственный субстрат каскада энзимов, образующий полимерные молекулы фибрина), который и является основной структурной частью вторичного тромба. Описание этой системы представлено во многих учебниках по гемостазу, однако в настоящее время схема взаимодействия между ними пересматривается. В систему внутреннего пути свёртывания входят последовательно активирующие друг друга XII, XI, IX и VIII факторы свёртывания. Внутренний путь необходим для формирования тромба при повреждении или разрыве сосуда, не связанных с внешним воздействием. Активация этого пути происходит при контакте с кровью коллагена базальной мембраны повреждённого сосуда, а также высокомолекулярного кининогена и прекалликреина, абсорбирующихся на отрицательно заряженной поверхности вместе с XII фактором. Внешний путь свёртывания запускается при попадании в кровотоки тканевого фактора в результате травмы, что активирует VII фактор.

Внутренний и внешний пути свёртывания приводят к активации протромбина (фактор II), трансформации его в тромбин. Этот процесс проходит в присутствии комплекса активированных X и V факторов и ионов кальция. Тромбин, воздействуя на фибриноген, переводит его в фибрин. Последние

с тромбоцитами и другими клетками крови образуют вторичный тромб. Процесс формирования сгустка носит лавинообразный характер, молниеносно заполняя весь просвет повреждённого сосуда, однако при этом чётко локализуется, не повреждая здоровые кровеносные пути. Это свойство обеспечивается функционированием мощной системы антикоагулянтов, блокирующих каскад свёртывания.

Выделяют первичные антикоагулянты, которые выделяются в кровотоки с постоянной скоростью и находятся там независимо от активности свёртывающей системы. Они действуют преимущественно на активированные факторы. К первичным антикоагулянтам относятся ингибитор пути тканевого фактора, антитромбин III, гепарин, α_2 -макроглобулин, протеин С, протеин S, тромбомодулин и др. Ингибитор пути тканевого фактора избирательно блокирует внешний путь свёртывания крови. Антитромбин III является самым сильным физиологическим антикоагулянтом. Он содержится в плазме крови, относится к α_2 -глобулинам, представляет собой основной кофактор гепарина, с помощью которого ингибирует факторы Xa, IXa, VIIa, XIIa. Помимо этого, антитромбин III, связываясь с тромбином, образует его неактивный комплекс, останавливая избыточную активацию коагуляционного гемостаза. К α_2 -глобулинам относятся также и α_2 -макроглобулин, с помощью специальных центров связывания подавляющий многие протеолитические ферменты. Следующей важнейшей системой плазменных антикоагулянтов считается система протеина С. Активная форма протеина С образуется при участии тромбина и взаимодействии с тромбомодулином и

Этот процесс инициируется и поддерживается тканевым активатором плазминогена и урокиназой, ингибируется α_2 -антиплазмином и системой ингибиторов активации плазминогена (PAI-1 и PAI-2).

Таким образом, гемостаз является сложным адаптационным механизмом, представленным множеством вазоактивных, про- и антикоагулянтных факторов, сосудистых, клеточных и плазменных молекул, постоянно взаимодействующих между собой и обеспечивающих по мере необходимости строго локализованный в пространстве и времени процесс тромбообразования (см. рис. 2).

Для оценки физиологических параметров системы свёртывания крови и выявления патологии различных клеточных и плазменных элементов необходимо использовать современные методы исследования гемостаза. Для лучшего понимания диагностических возможностей клинических и лабораторных тестов их лучше рассматривать относительно описанных выше физиологических элементов системы свёртывания крови. Отдельно рассмотрим методы оценки сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, ингибиторов свёртывания и системы фибринолиза.

Наиболее употребляемые функциональные пробы для исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза – это время кровотечения по Дукке, проба щипка по Юргенсу (натягивание и вращение складки кожи), проба Кончаловского – Румпеля – Леёде за счёт наложения давящей повязки с давлением порядка 10-20 мм рт. ст. на плечо в течение 5 минут. Время кровотечения по Дукке используется для оценки способности сосудов к вазоконстрикции и свойств тромбоцитов образовывать первичный тромб при повреждении кожи скарификатором, нормальные значения составляют 1-4 минуты. Удлинение времени свидетельствует о снижении тонуса сосудистой стенки, тромбоцитопении или тромбоцитопатии. Проба щипка по Юргенсу и проба Кончаловского – Румпеля – Леёде используются для оценки прочности сосудистой стенки, которая клинически значимо снижается при различных васкулитах и тяжёлой тромбоцитопении.

Основными лабораторными методами исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза являются ретракция сгустка, подсчёт количества тромбоцитов, исследование адгезии и агрегации тромбоцитов. Ретракция (сокращение и уплотнение сгустка) связана с синтезом тромбоцитами определённых веществ, под влиянием которых фибриновые волокна структурируются, образуют складки. Вследствие ретракции тромб становится компактным и не пропускает даже сыворотку крови. Сокращение объёма сгустка в норме составляет 40-60% и завершается в течение 2-3 часов. Ретракция позволяет оценить количественные и качественные свойства тромбоцитов, при тромбоцитопении она может отсутствовать, помимо этого тест позволяет оценить функциональные свойства фибрина.

Другим, самым распространённым из лабораторных методов оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза является количественная оценка тромбоцитов. Нормальное их содержание в крови составляет 150-450 тыс./мкл, срок жизни кровяных пластинок в среднем 10 дней. Выделяют два пула тромбоцитов – циркулирующий и пристеночный. Первые 3 дня жизни тромбоциты свободно плавают в кровеносном русле, затем прикрепляются к сосудистой стенке, где в течение недели выполняют свою основную

