

Самарский государственный
медицинский университет
Кафедра нормальной физиологии

ГЕМОСТАЗ. ГРУППЫ КРОВИ.

Гемостаз

- **Haemo** – кровь
- **Stasis** – пребывание в постоянстве
- **Гемостаз** – совокупность механизмов, обеспечивающих поддержание крови в жидком состоянии в пределах сосудистого русла

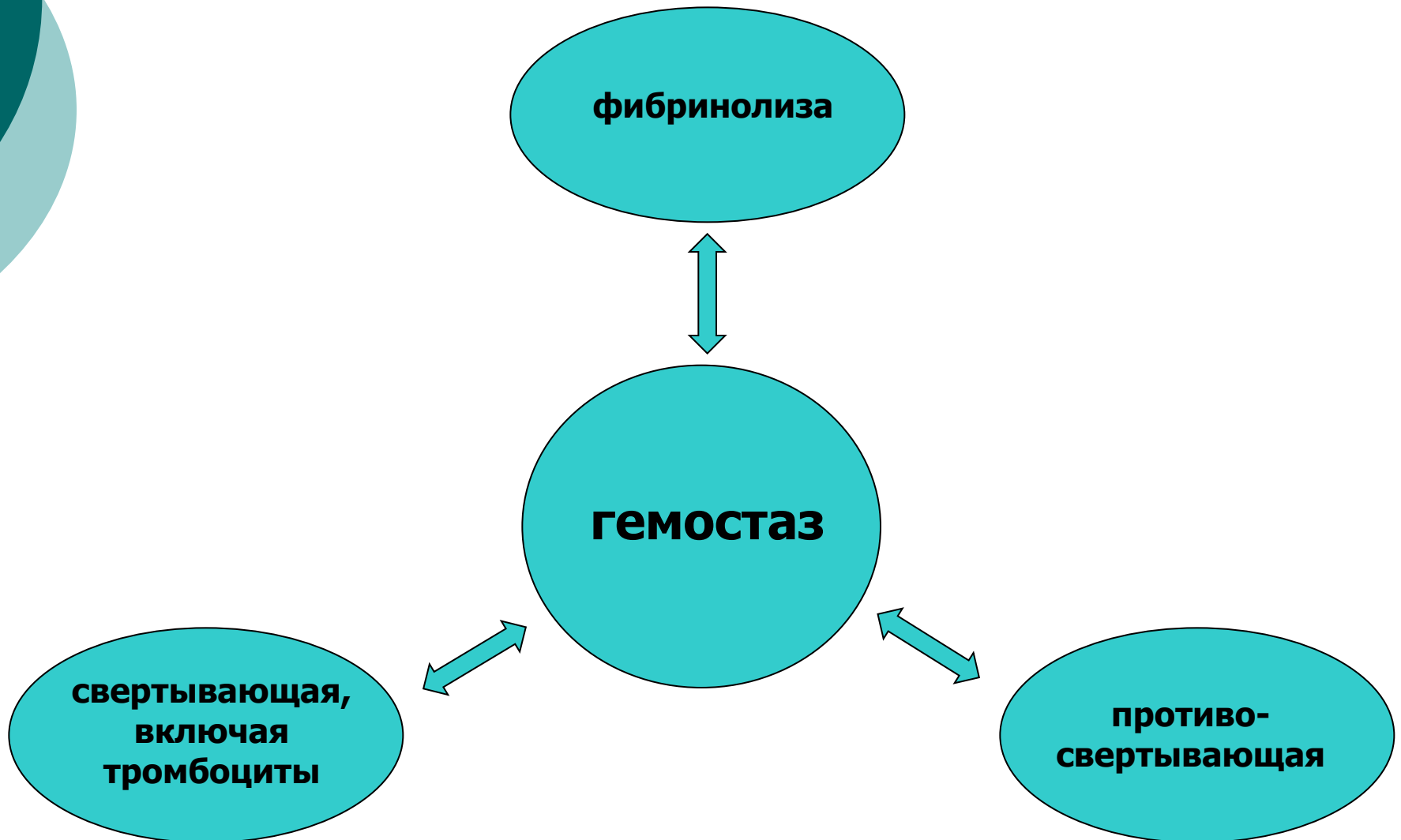
Функции механизмов гемостаза

- Поддерживают жидкое состояние крови
- Ограничивают местонахождение крови в сосудистом русле
- Препятствуют кровопотере при повреждении сосуда

Нормальное функционирование механизмов гемостаза определяют:

- Эндотелий
- Тромбоциты
- Свертывающая система крови
- Система фибринолиза
- Противосвертывающие механизмы

Системы гемостаза

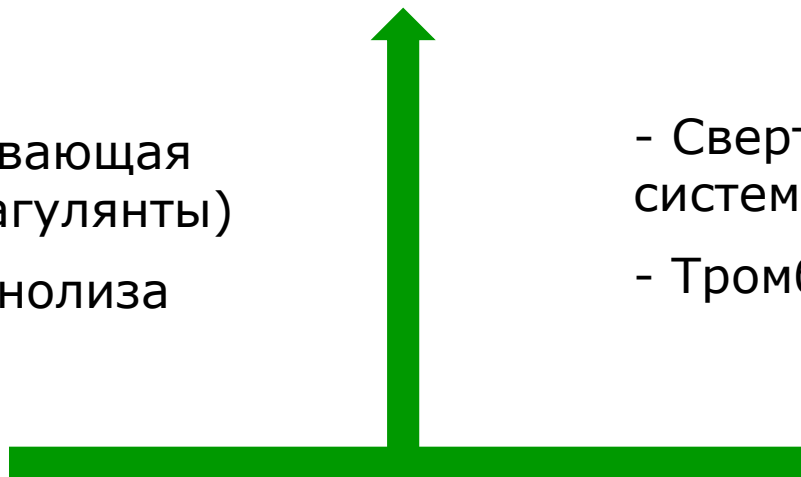


Нормальный гемостаз: состояние равновесия

Поддержание крови в жидком состоянии в пределах сосудистого русла

- Противосвертывающая система (антикоагулянты)
- Система фибринолиза

- Свертывающая система крови
- Тромбоциты

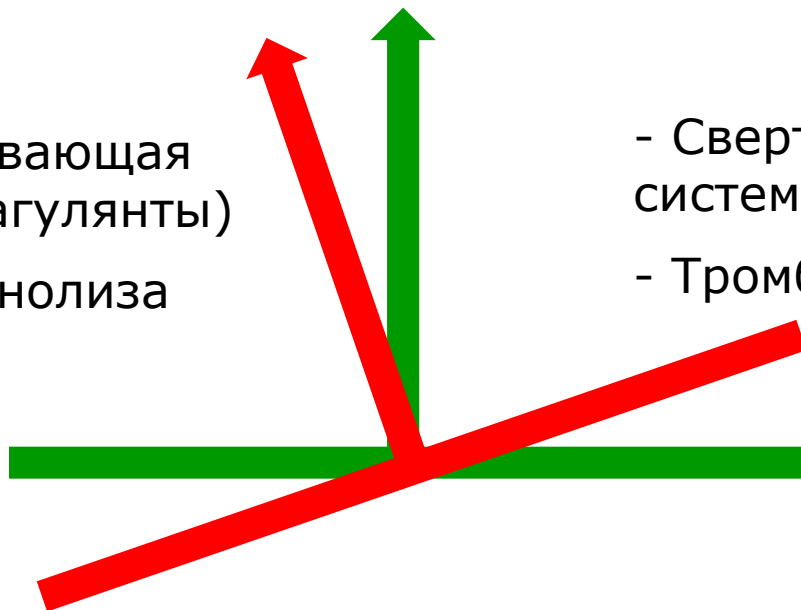


Дисбаланс (1)

Кровотечение

- Противосвертывающая система (антикоагулянты)
- Система фибринолиза

- Свертывающая система крови
- Тромбоциты

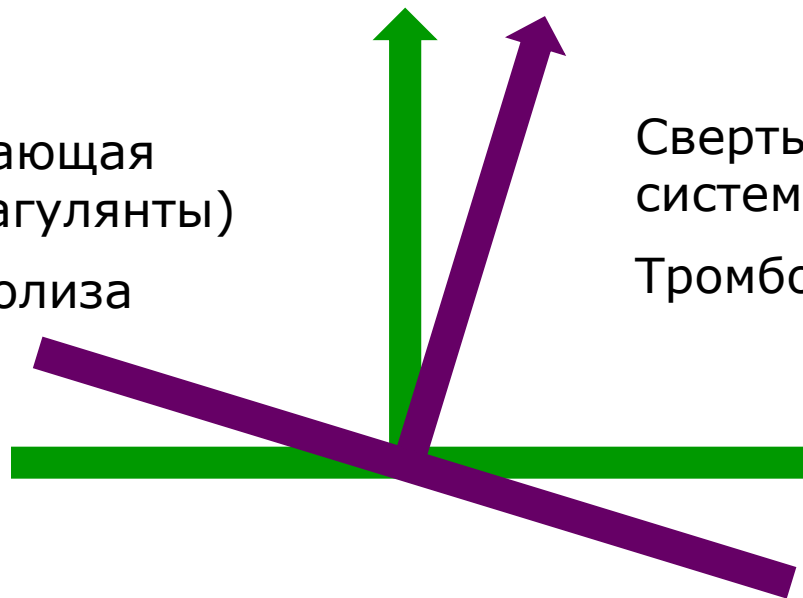


Дисбаланс (2)

Тромбоз

Противосвертывающая
система (антикоагулянты)
Система фибринолиза

Свертывающая
система крови
Тромбоциты



Гемостаз в узком смысле

В узком смысле под гемостазом понимают **свертывание крови** (***stasis*** - остановка)

Гемостаз: история вопроса



Johannes Peter Müller
1801 – 1858

- Немецкий физиолог
- Описал фибрин – основное вещество тромба
- Известен своими работами в области сенсорной физиологии (Закон Мюллера: ощущение зависит не от природы раздражителя, а от возбуждаемых рецепторов [сенсорной системы])

Гемостаз: история вопроса



**Rudolph Ludwig Karl
Virchow**
1821 –1902

- Немецкий врач, антрополог, патолог
- Автор клеточной теории: *omnis cellula e cellula*
- Дал название **фибриногену** – растворимому предшественнику фибрина, который был химически выделен Проспером Дени (Prosper Sylvain Denis, 1799-1863).

Гемостаз: история вопроса



Alexander Schmidt
1831 – 1894

- Родился на территории современной Эстонии, работал в Германии
- Предположил, что превращение фибриногена в фибрин – это ферментативный процесс
- Назвал гипотетический фермент ***тромбином***

Гемостаз: история вопроса



Giulio Bizzozero
1846 – 1901

- Итальянский врач и исследователь
- Описал функции тромбоцитов в процессе образования кровяного сгустка
- Известен как истинный первооткрыватель *Helicobacter pylori* – возбудителя язвенной болезни

Гемостаз: история вопроса

- Nicolas Maurice Arthus в 1890 г. установил, что для процесса свертывания крови необходимы ионы Ca^{2+}
- Paul Morawitz в 1905 г. объединил имеющиеся данные:
 - Тромбин образуется при участии тканевого фактора: тромбопластин высвобождается из поврежденных тканей и при участии ионов Ca^{2+} образует тромбин
 - Тромбин превращает фибриноген в фибрин



Системы гемостаза

***Свертывающая система крови:
механизмы, препятствующие
кровопотере***



Механизмы свертывания крови

***Активация механизмов
свертывания происходит при
повреждении целостности
сосудистой стенки***

Механизмы свертывания крови

**Повреждение
сосудистой стенки**

```
graph TD; A[Повреждение сосудистой стенки] --> B[Реакция сосуда и тромбоцитов]; A --> C[Активация белков свертывающей системы крови];
```


**Реакция сосуда и
тромбоцитов**

**Сосудисто-тромбоцитарный
(первичный) гемостаз**

**Активация белков
свертывающей
системы крови**

**Коагуляционный
(вторичный) гемостаз**

***Оба механизма инициируются одновременно,
протекают параллельно и тесно взаимодействуют***



**СОСУДИСТО-
ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ
(ПЕРВИЧНЫЙ ГЕМОСТАЗ)**



Сосудисто- тромбоцитарный гемостаз

- Реакция сосудов на повреждение сосудистой стенки
- Реакция тромбоцитов на повреждение сосудистой стенки

Реакция сосудов на повреждение сосудистой стенки:

Спазм сосуда выше места повреждения и шунтирование крови:

- Первичный спазм (травматический, рефлекторный спазм)
- Вторичный спазм – за счет выделения вазоконстрикторов из активированных тромбоцитов (тромбоксан А₂)

Реакция тромбоцитов на повреждение сосудистой стенки

- Прикрепление к месту дефекта сосуда (**адгезия**)
- **Активация** тромбоцитов
- Склеивание тромбоцитов между собой (**агрегация**)

Итог – образование тромбоцитарной пробки (**белый тромб**)

Строение и свойства тромбоцитов

- $150-300 \times 10^9/\text{л}$
- Кровяные пластинки, нет ядра, не делятся
- Сократительные филаменты:
 - Актин
 - Миозин
 - Тромбостенин
- Митохондрии и ферментные системы, синтезирующие АТФ, АДФ

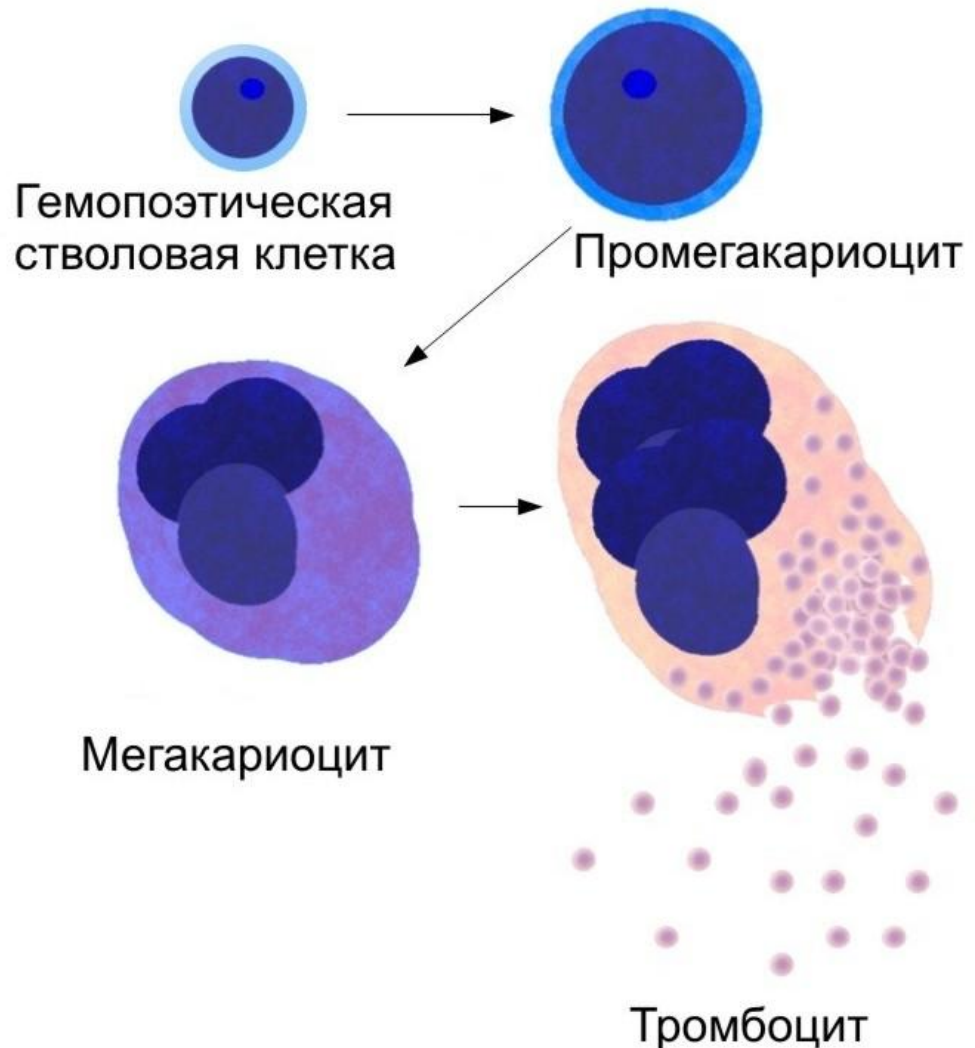
Строение и свойства тромбоцитов

- Альфа-гранулы:
 - Факторы свертывания (фибриноген, V, VIII)
 - «Клеящие вещества» (фибронектин, тромбоспондин, фактор Виллебранда)
 - Факторы роста
- Электронноплотные гранулы:
 - АТФ, АДФ, серотонин
 - Ионы Ca^{2+}
- Лизосомы:
 - Гепаратиназа
 - Кислые гидралазы

Образование тромбоцитов

Регуляция тромбоцитопоэза
- гормон **тромбопоэтин**

- **печень** (гепатоциты и эндотелий синусоидов)
- **почки** (клетки проксимального извитого канальца)
- **поперечнополосатая мускулатура**
- **клетки стромы костного мозга**



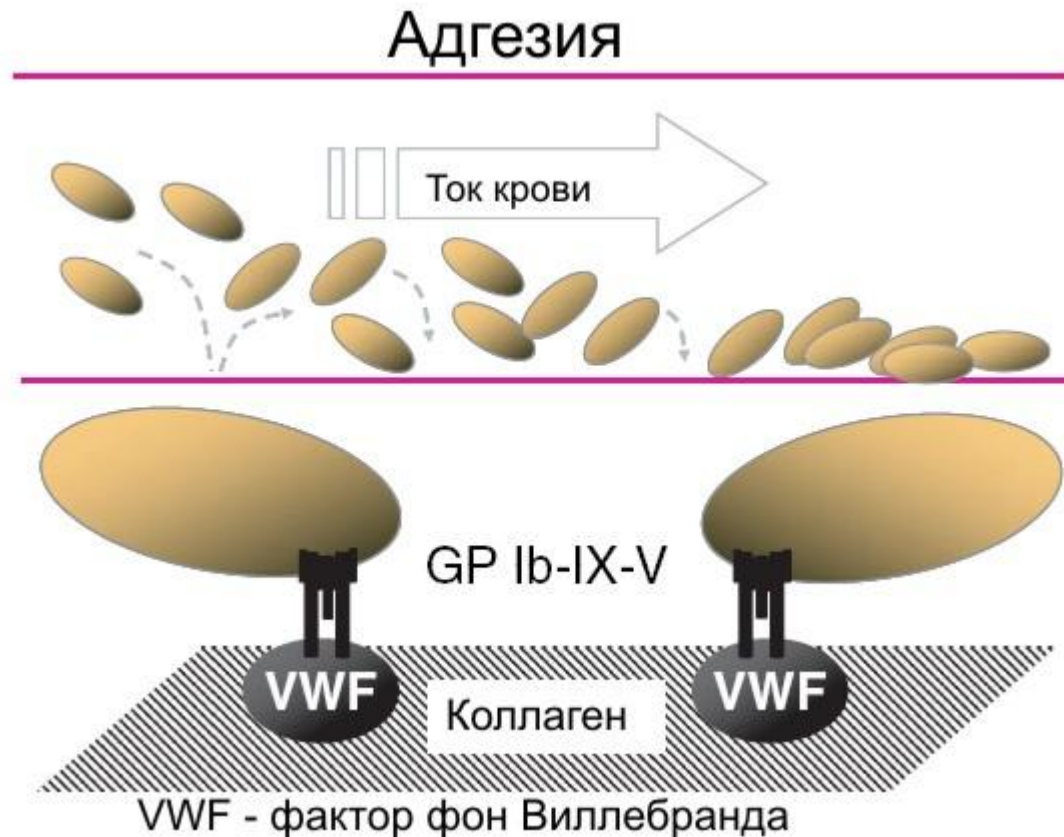
Почему тромбоциты не прикрепляются к клеткам неповрежденного эндотелия?

- В мембране эндотелия присутствует гликокаликс, к которому у тромбоцитов нет рецепторов
- Неповрежденный эндотелий выделяет факторы, препятствующие активации тромбоцитов
 - Простаглицлин (простаглицлин I_2)
 - Монооксид азота (NO)
 - Фермент, удаляющий АДФ (фактор агрегации)
 - Гепарин (косвенно тормозит агрегацию)

Реакция тромбоцитов на повреждение сосудистой стенки (1, 2)

1. Повреждение сосуда □ обнажение коллагена
1. Тромбоциты налипают на обнаженный коллаген (**адгезия**) посредством **фактора Виллебранда**, который:
 - Образует мостики между тромбоцитами и коллагеном
 - Выделяется из эндотелия и мегакариоцитов

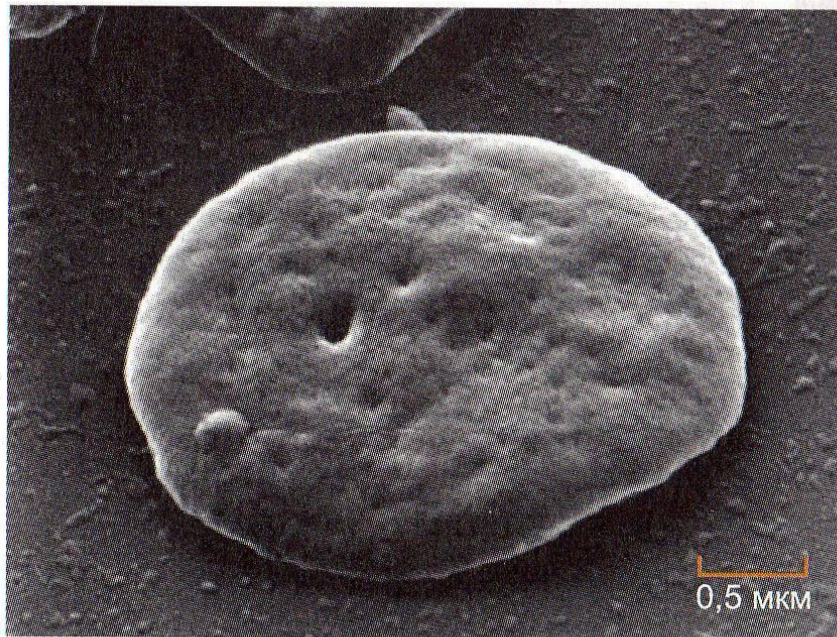
Адгезия тромбоцитов: роль фактора Виллебранда



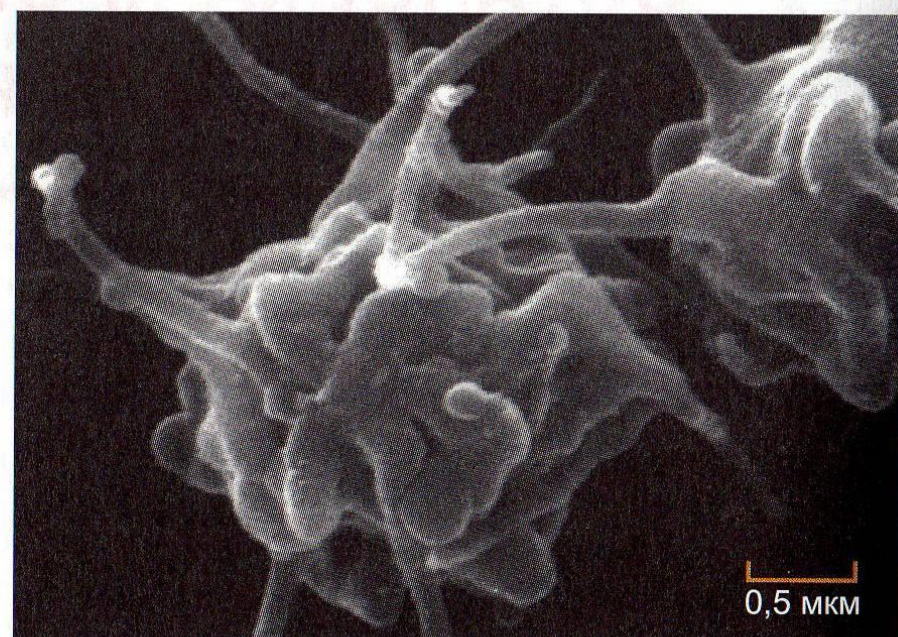
Реакция тромбоцитов на повреждение сосудистой стенки (3)

3. В результате адгезии происходит **активация** тромбоцитов:
- тромбоциты выделяют биологически активные вещества
 - имея изначально форму плоских дисков, тромбоциты становятся округлыми и выпускают псевдоподии
 - реорганизация мембраны тромбоцитов

Изменение формы тромбоцитов

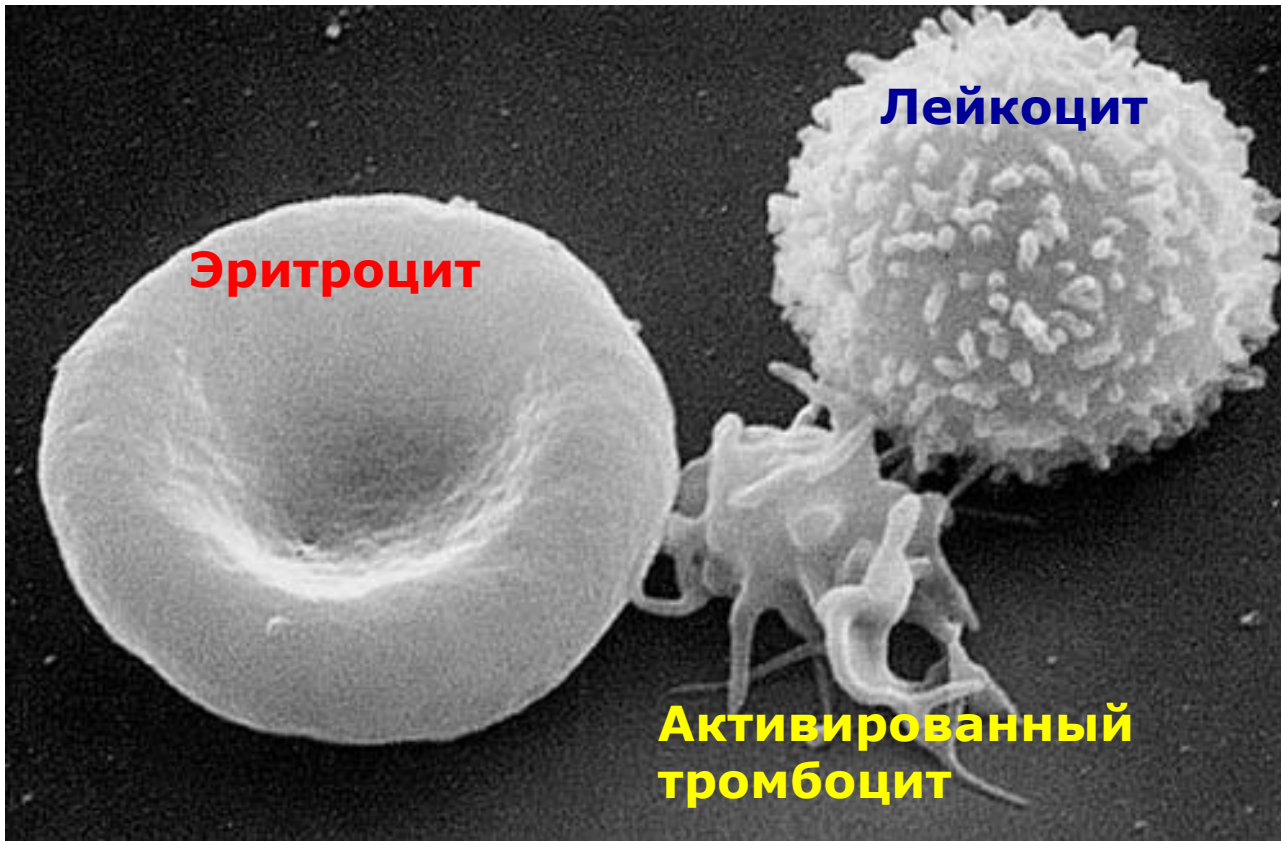


**Неактивированный
тромбоцит**



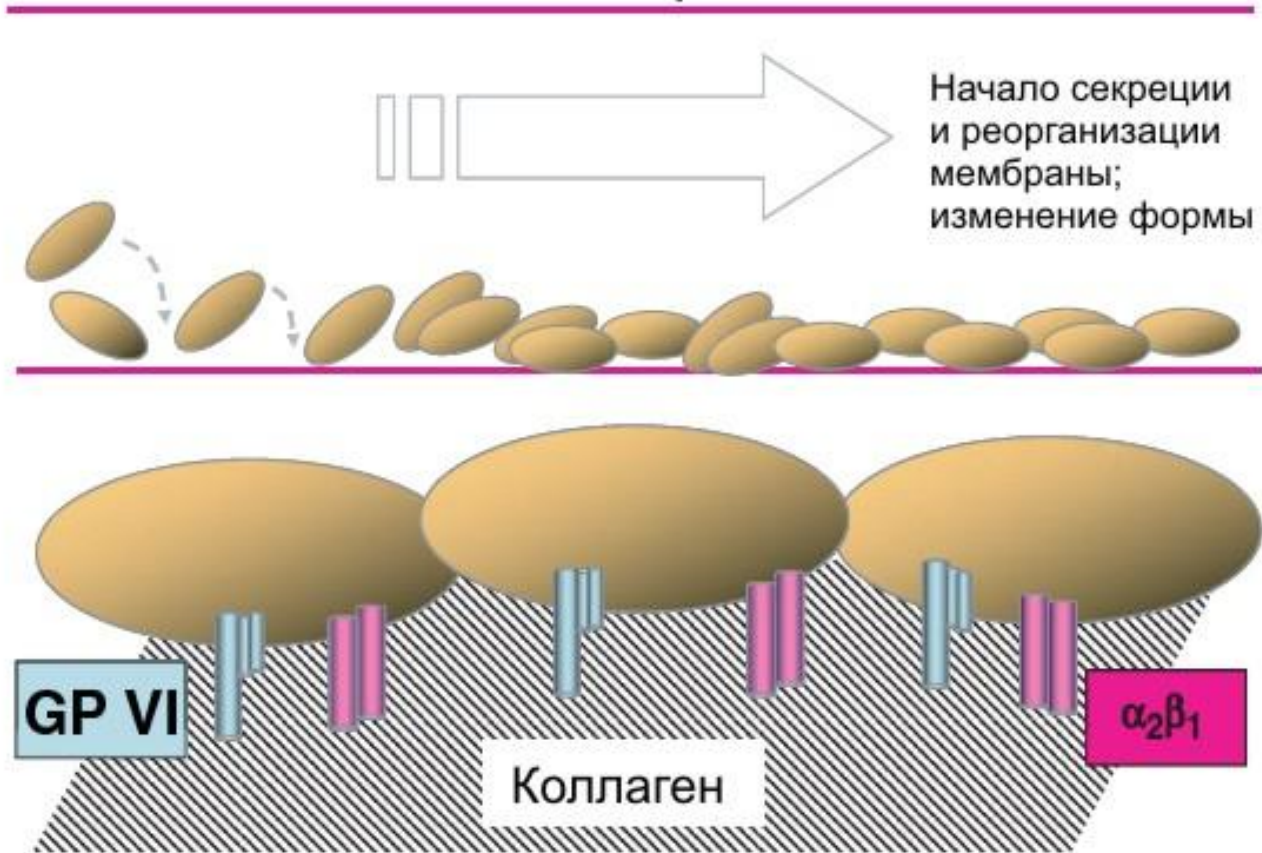
**Активированный
тромбоцит**

Изменение формы тромбоцитов



Активация тромбоцитов

Активация



Реакция тромбоцитов на повреждение сосудистой стенки (4)

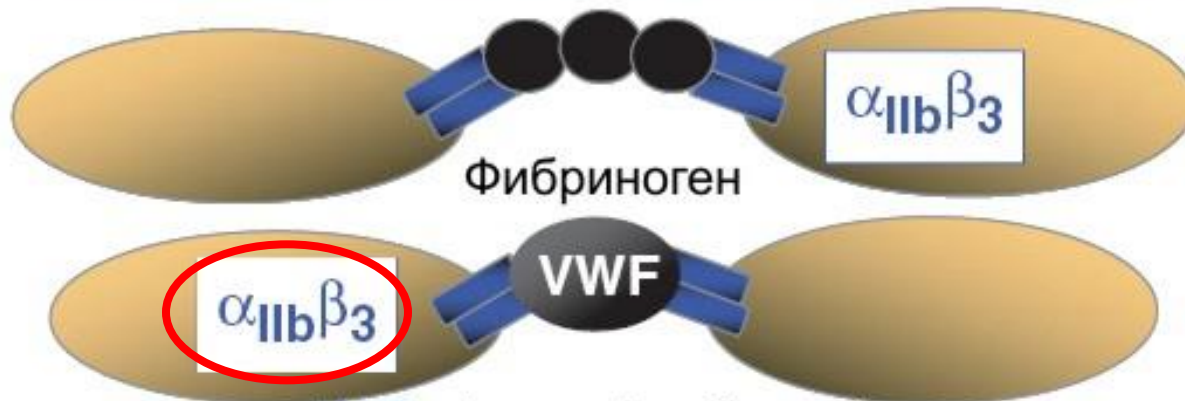
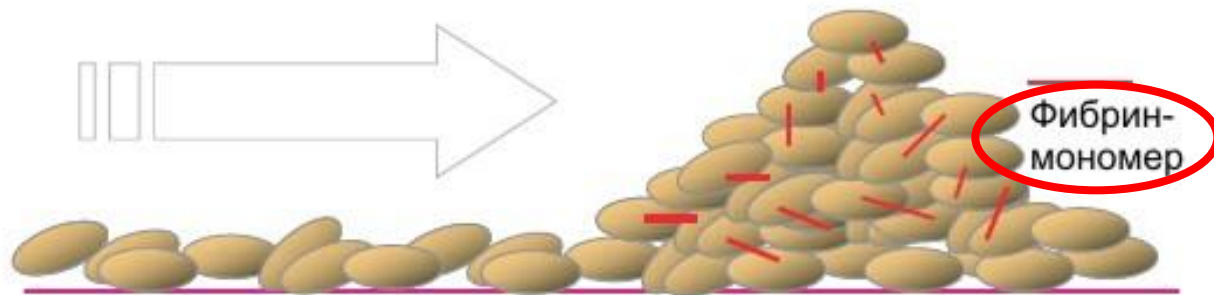
4. В ходе активации в мембране тромбоцитов появляется особый белковый комплекс, который связывает «клеящие вещества»

- фибриноген
- фибронектин
- тромбоспондин

В результате тромбоциты склеиваются друг с другом (**агрегация**) в присутствии факторов агрегации

Агрегация тромбоцитов

Агрегация



VWF - фактор фон Виллебранда

$\alpha_{IIb}\beta_3$ - рецептор, обеспечивающий агрегацию; образуется в результате реорганизации мембраны тромбоцитов

Вещества, выделяющиеся из активированных тромбоцитов:

○ **Вазоконстрикторы**

- Тромбоксан А2
- Серотонин

○ **Факторы свертывающей системы крови**

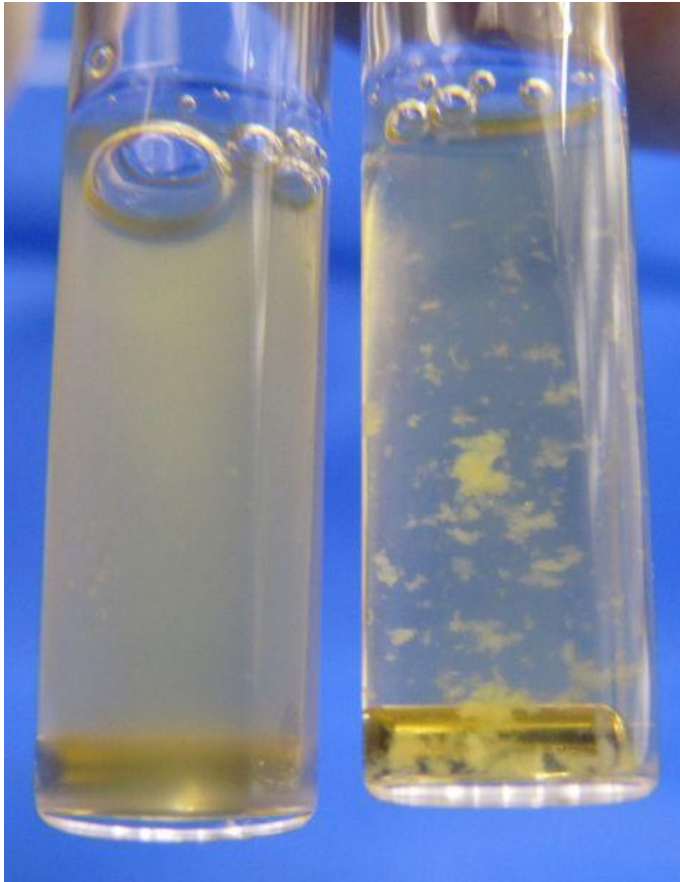
- Фибриноген
- Факторы V, VII

○ **Факторы, способствующие активации и поддерживающие адгезию и агрегацию тромбоцитов**

- Фактор Виллебранда
- АДФ
- Тромбоксан А2
- Фибриноген
- Фибронектин, тромбоспондин

○ **Факторы роста**, стимулирующие пролиферацию эндотелия и фибробластов

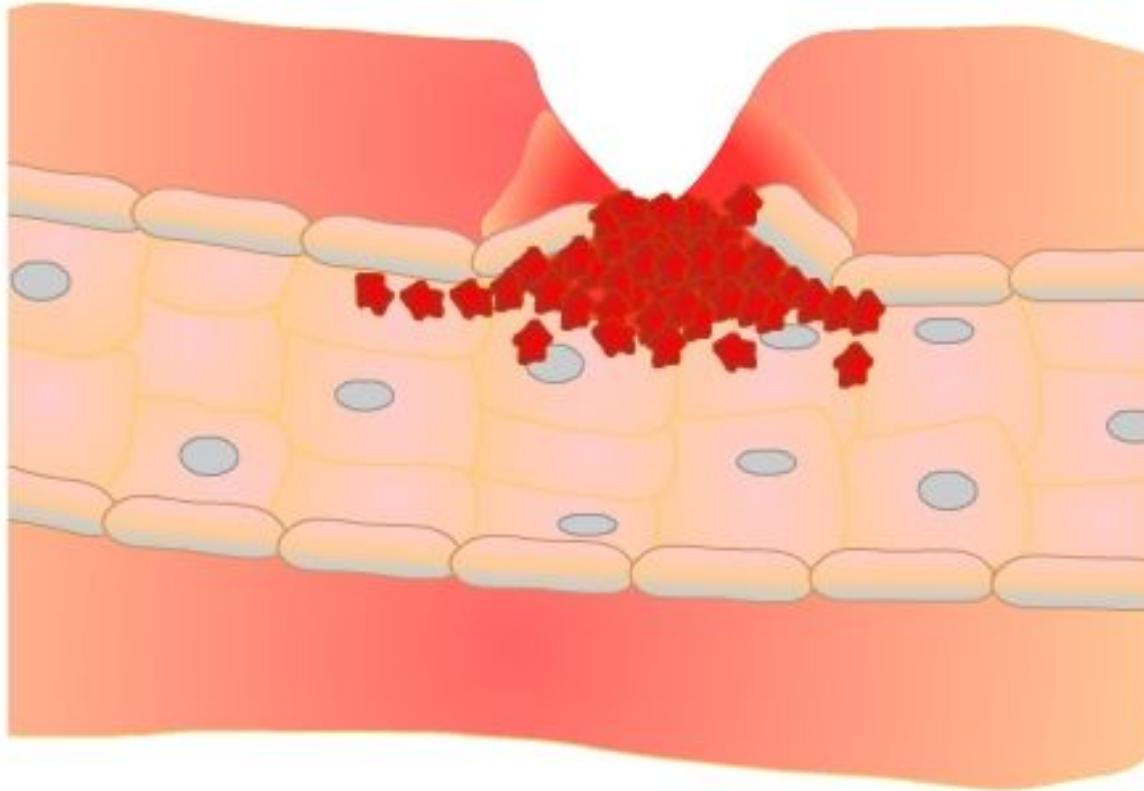
Агрегация тромбоцитов в пробирке



Плазма крови, богатая тромбоцитами (слева), мутная жидкость

При добавлении **АДФ** происходит агрегация тромбоцитов с образованием хлопьев

В итоге тромбоцитарной реакции образуется тромбоцитарная пробка (белый тромб):



В результате сокращения актомиозиновых компонентов тромбоцитов тромбоцитарная пробка уплотняется (ретракция)

Регуляция образования тромбоцитарной пробки:

1. Факторы, усиливающие агрегацию:

- АДФ (тромбоциты)
- Тромбоксан А₂ (тромбоциты)
- Тромбин и фибрин – делают агрегацию необратимой

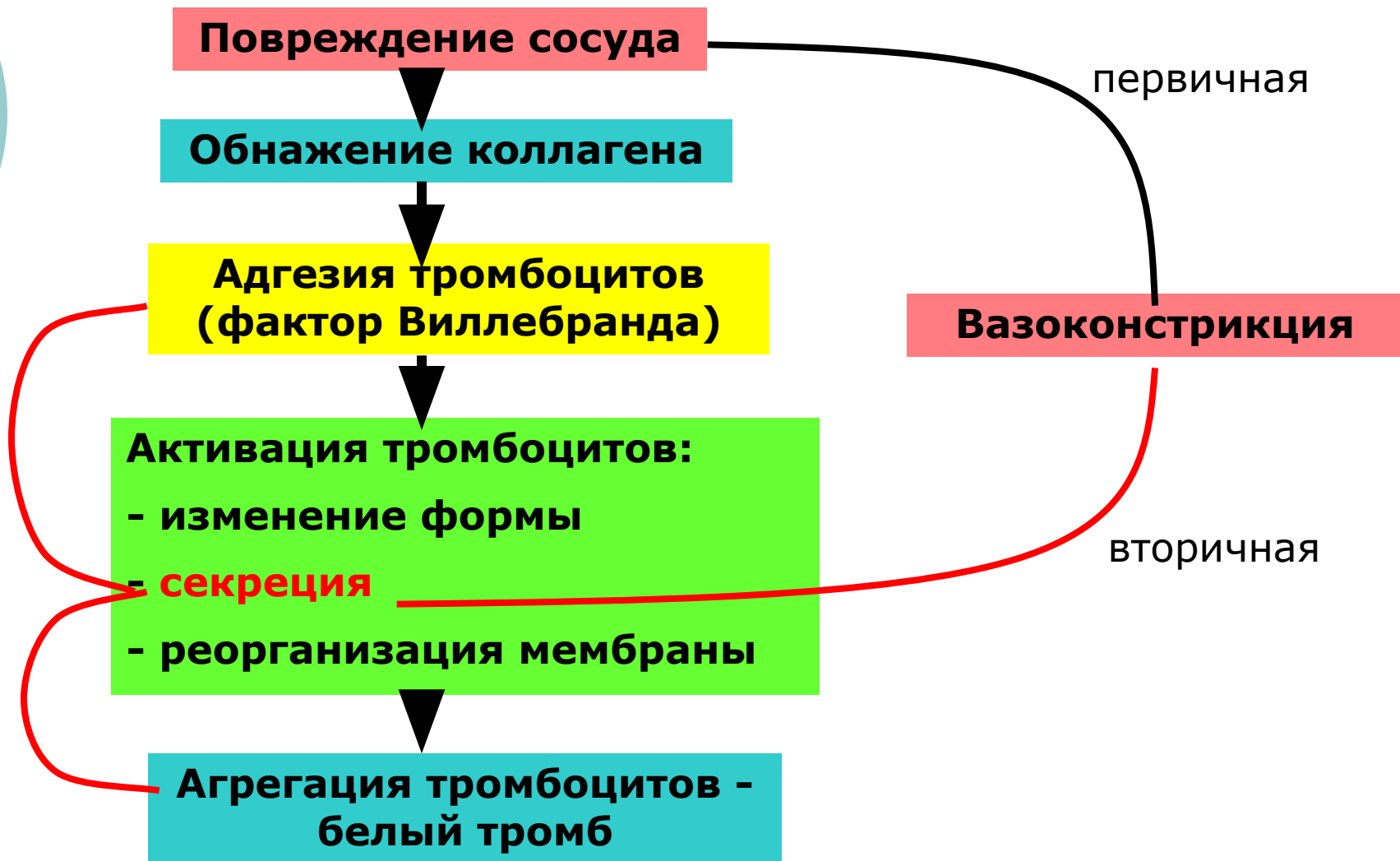
1. Факторы, ослабляющие адгезию и агрегацию:

- Простаглицлин I₂ (эндотелий)
- Монооксид азота (NO) (эндотелий, адвентиция)

Связь с клиникой: аспирин-кардио как антиагрегант

- ТхА2 синтезируется из арахидоновой кислоты
- Одним из ферментов для синтеза является циклооксигеназа (ЦОГ)
- Аспирин в малых концентрациях (кардио) блокирует ЦОГ
- Профилактика тромбообразования при инфаркте миокарда

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз: резюме



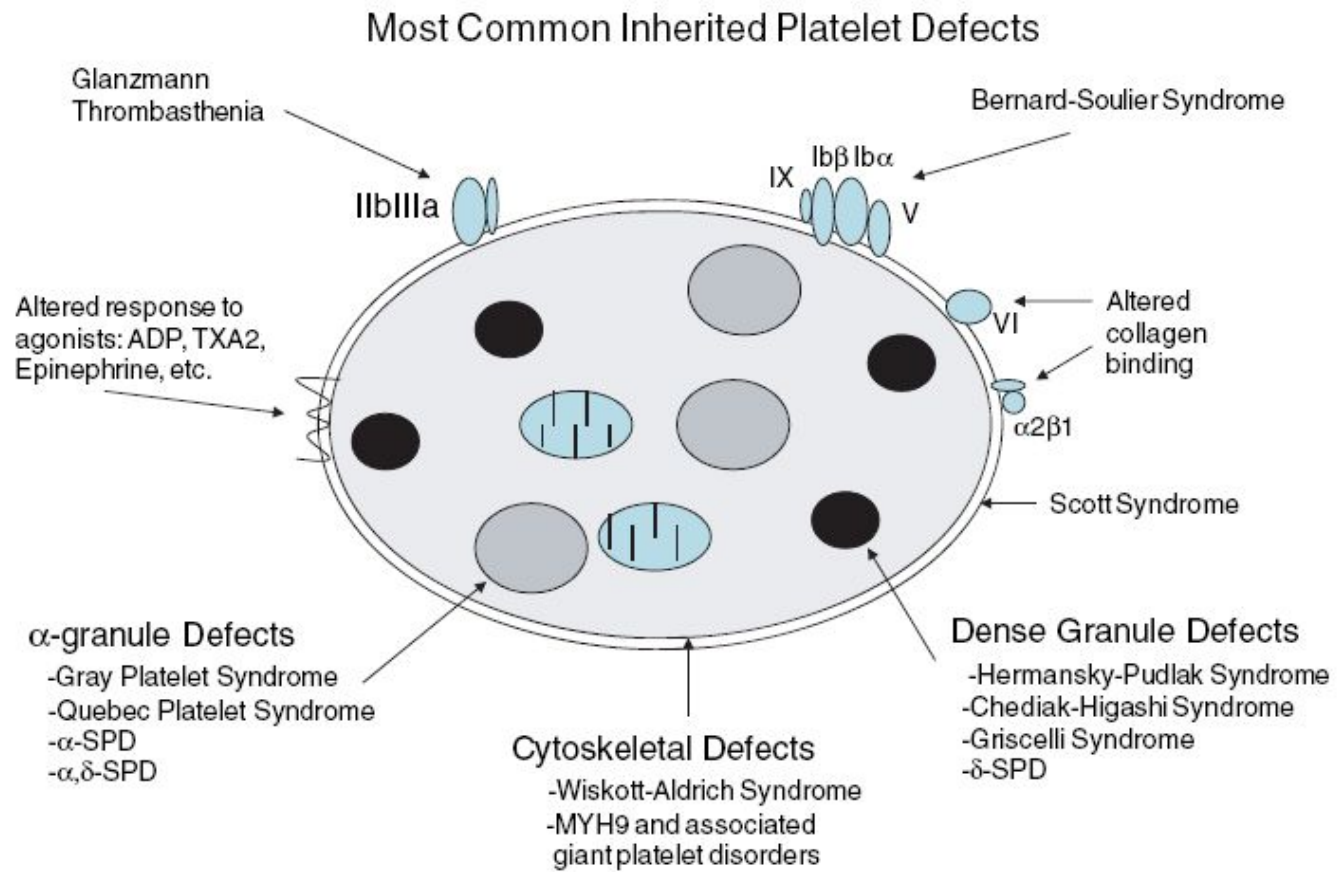
Патология тромбоцитов – кровотечения из кожи и слизистых:

1. Недостаточное количество тромбоцитов – менее $50 \times 10^9/\text{л}$ (тромбопения)
1. Дефект мембраны тромбоцитов, в результате которого тромбоциты не могут прилипать к коллагену (нарушена адгезия) – синдром Бернхарда-Соулье
1. Дефект мембраны тромбоцитов, в результате которого тромбоциты не могут склеиваться между собой (нарушение агрегации) – тромбастения Гланзмана

Тромбоцитопеническая пурпура

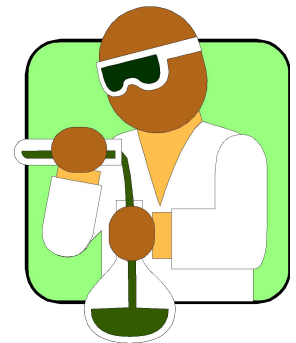


Обзор патологии тромбоцитов



Исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза

- Определение резистентности микрососудов
- Подсчет количества тромбоцитов в периферической крови
- Электронно-микроскопическое исследование тромбоцитов
- Исследование адгезивных свойств тромбоцитов
- Исследование агрегационной функции тромбоцитов
- Определение фактора Виллебранда в плазме
- Определение III фактора тромбоцитов



Изменение содержания тромбоцитов в крови

- Эссенциальная тромбоцитемия
- Эритремия
- Мегакариоцитарный лейкоз
- Миелолейкоз и миелофиброз
- Острый ревматизм
- Туберкулез
- Заболевания печени
- Состояние после спленэктомии
- После оперативных вмешательств (в течение 2 нед)
- Хронический ДВС-синдром
- После перенесенного острого кровотечения
- Острый гемолиз

Изменение содержания тромбоцитов в крови

- Идиопластическая гипоплазия гемопоэза
- Вирусные инфекции
- Интоксикации (химио- и лучевая терапия, заболевания печени)
- Острый ДВС-синдром
- Острый лейкоз, миелодиспластические синдромы, метастазы в костный мозг
- Нарушение образования в организме тромбоцитопоэтина
- Мегалобластные анемии
- Эклампсия и преэклампсия, HELLP-синдром
- Экстракорпоральное кровообращение
- Иммунные формы патологии (СКВ, АФС)

Препараты тромбоцитов



**Тромбоцитарная
масса**

Избирательный забор тромбоцитов из крови



Достаточно ли тромбоцитарной пробки для закрытия дефекта сосуда?

- Тромбоцитарный агрегат не является стабильным образованием
- Для необратимой агрегации тромбоцитов и прочного закрытия дефекта раны необходимы тромбин и фибрин
- Тромбин и фибрин – продукты активации **коагуляционного гемостаза**

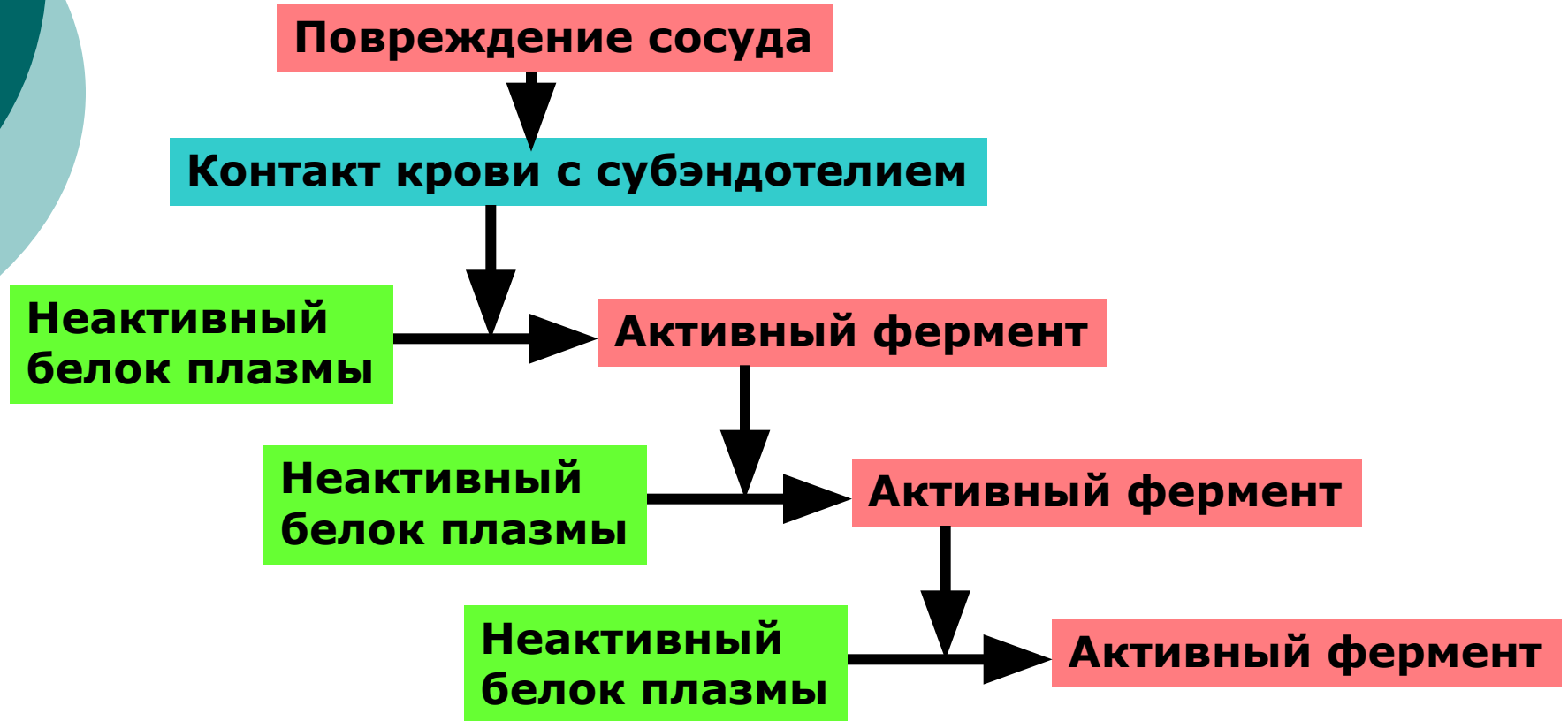


**КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ
(ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОСТАЗ,
СОБСТВЕННО ГЕМОСТАЗ)**

Коагуляционный гемостаз:

- Каскадная реакция активации факторов свертывающей системы крови в ответ на повреждение сосудистой стенки
- Конечный итог – образование нитей **фибрина** и фибринового тромба (красный тромб)
- Цель – **укрепить** тромбоцитарную пробку

Принцип каскада



... И Т.Д.

Пути активации коагуляционного гемостаза:

○ Внешний путь:

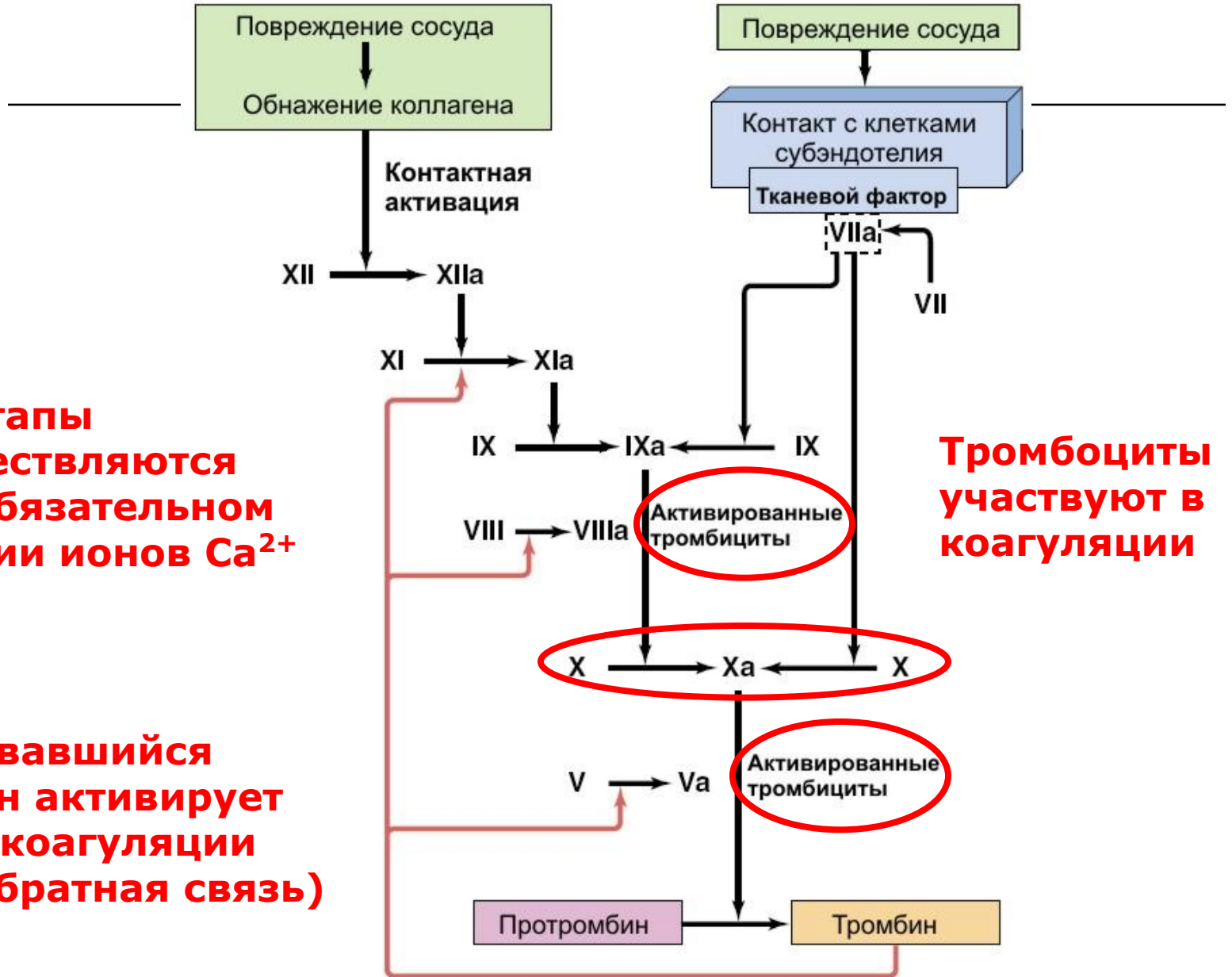
- Контакт крови с тканевым фактором – ***тромбопластином***
- Липопротеид, компонент мембран
- В особенно большой количестве присутствует в легких, головном мозге
- Тромбопластин активирует фактор VII

○ Внутренний путь:

- Контакт крови с коллагеном (в присутствии кининогена и калликреина)
- Активируется фактор XII

Внутренний путь

Внешний путь



Какой путь активации быстрее?

- Внутренний и внешний пути:
 - работают параллельно
 - начиная с активации X фактора, «сливаются»
- Тромбопластин значительно ускоряет свертывание крови, поскольку в его присутствии каскадная реакция минует ряд стадий

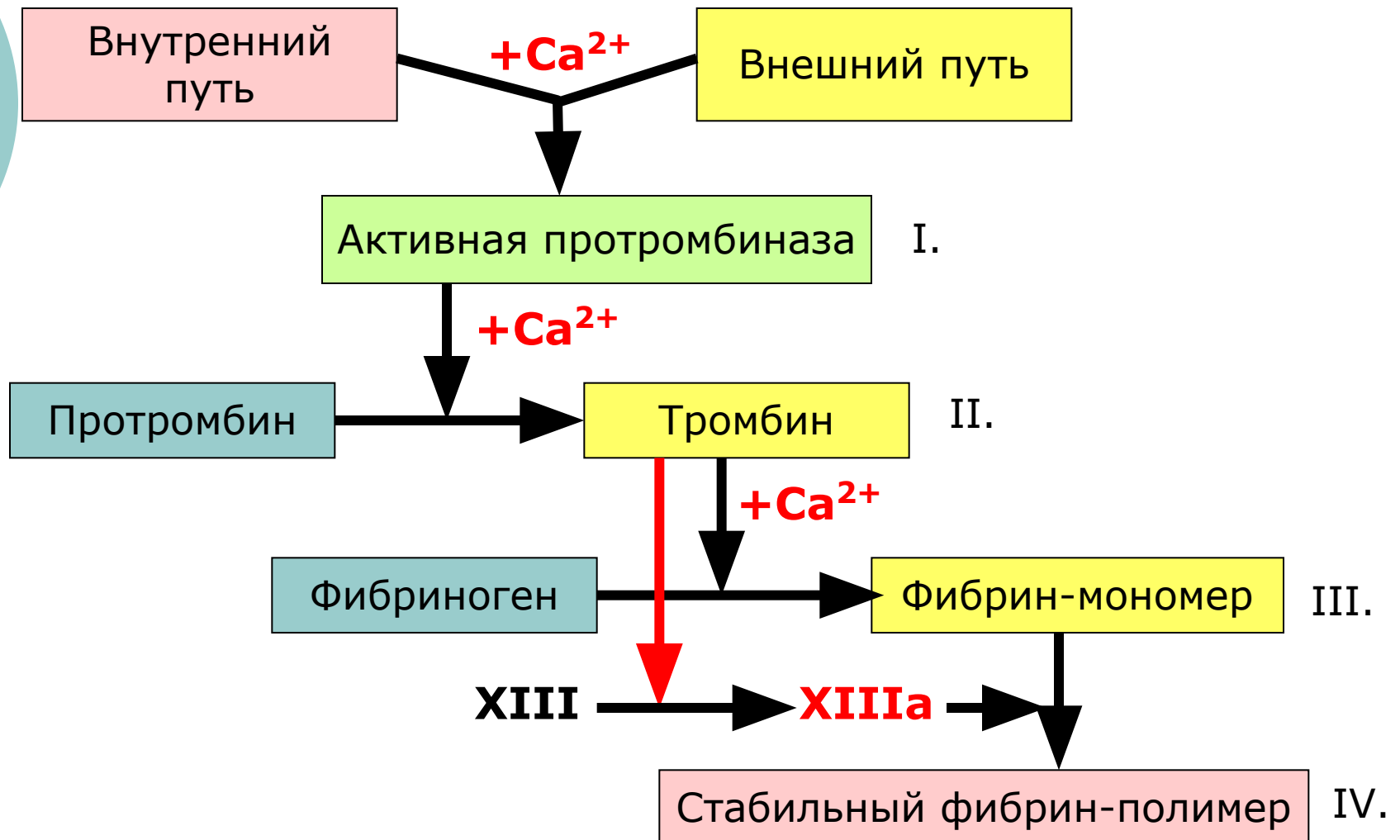
Почему кровь свертывается в пробирке?

- Внутренний путь (в отсутствие тромбопластина)
- Стекло играет роль коллагена (контактная активация)
- Силиконовое покрытие препятствует свертыванию крови в течение долгого времени

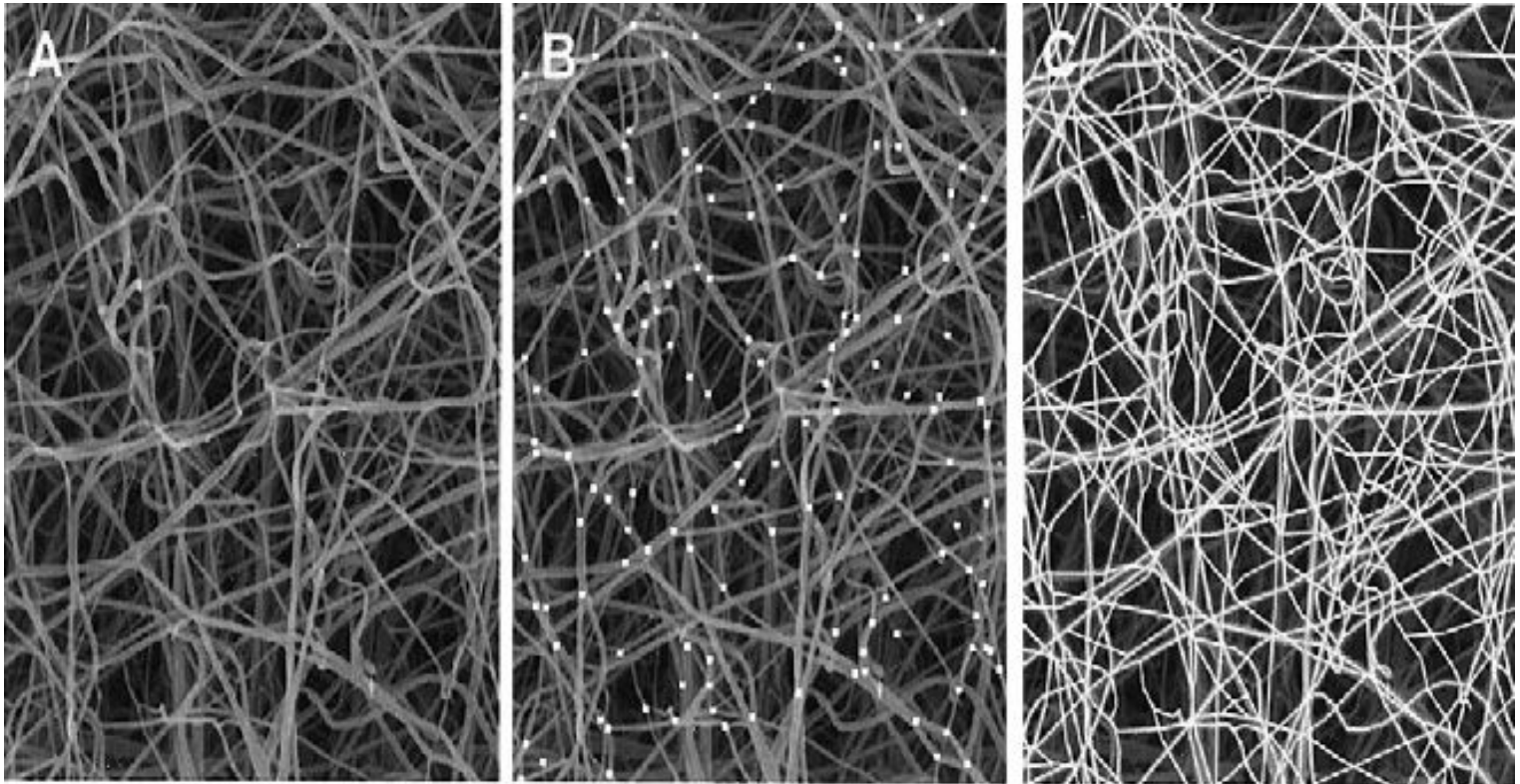
Этапы образования фибринового тромба:

1. Образование активной протромбиназы (внешний и внутренний пути активации)
2. Образование активного тромбина
3. Образование фибрина-мономера
4. Полимеризация фибрина
5. Ретракция фибринового тромба (за счет актомиозиновых комплексов тромбоцитов)

Этапы образования фибринового тромба:



Итог коагуляционного гемостаза – образование нитей фибрина



Образование нитей фибрина in vitro

E.A. Ryan et al., *Biophysical Journal* (1999), **77**, 2813–2826

В нитях фибрина задерживаются форменные элементы: красный тромб



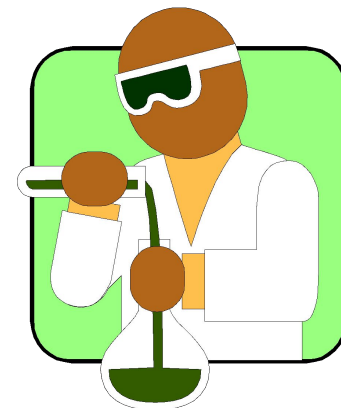
Нити фибрина
укрепляют
тромбоцитарную
пробку

Патология свертывающей системы - гемофилии:

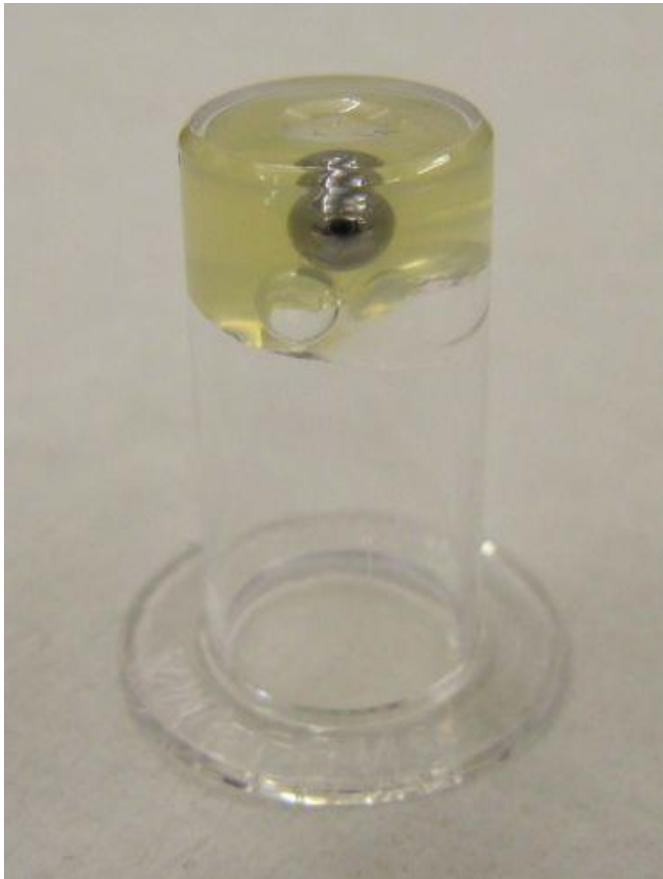
- **Недостаток VIII фактора – гемофилия А**
(рецессивная мутация в X-хромосоме)
- **Недостаток IX фактора – гемофилия В**
(рецессивная мутация в X-хромосоме)
- **Проявления гемофилии:**
 - Обильные кровоизлияния (гематомы)
 - Продолжительные кровотечения при травмах и операциях
 - Кровотечения в суставы (гемартрозы)
- **Лечение гемофилии – введение полученного из плазмы или рекомбинантного фактора свертывания крови**

Исследование коагуляционного гемостаза

- Протромбиновое время
- ПТИ – протромбиновый индекс
- МНО – международное нормализованное отношение
- Активность протромбина по Квику
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ТВ – тромбиновое время
- Фибриноген

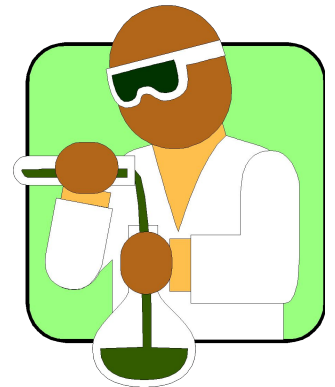


Исследование коагуляционного гемостаза



Плазма крови после добавления тканевого фактора (тромбопластина) образует гелеобразную структуру

(протромбиновое время)



Исследование коагуляционного гемостаза

$$\text{ПТИ} = \frac{\text{ПВ}}{\text{нормальной донорской крови}} \times 100\%$$

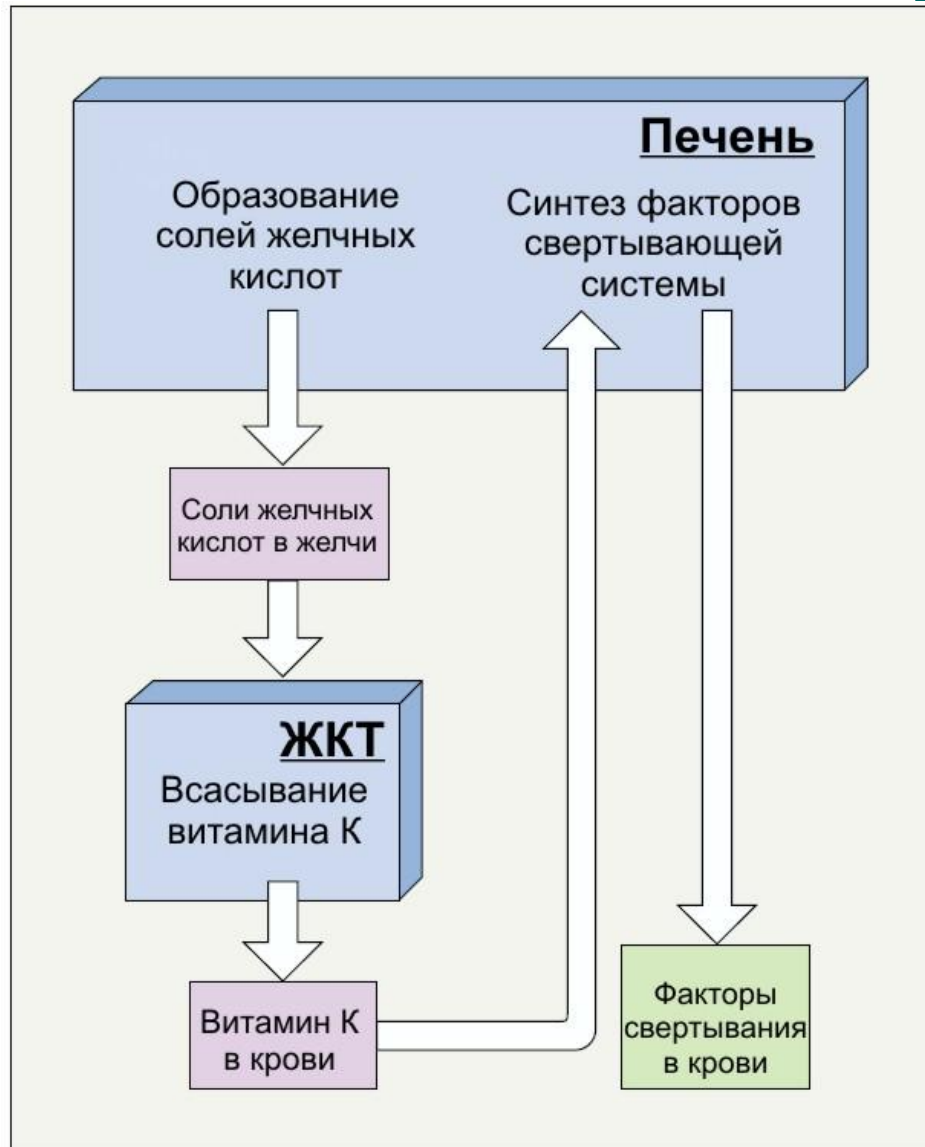
ПВ

ПТИ = $\frac{\text{нормальной донорской крови}}{\text{ПВ пациента}} \times 100\%$

Роль витамина К в процессе свертывания крови

- Не является прямым участником процесса коагуляции
- Необходим для синтеза четырех факторов свертывания крови:
 - II
 - VII
 - IX
 - X

Роль печени в свертывании крови



У пациентов с патологией печени часто развивается кровоточивость

Почему?



Системы гемостаза

***Противосвертывающая система
крови: поддержание крови в
жидком состоянии***

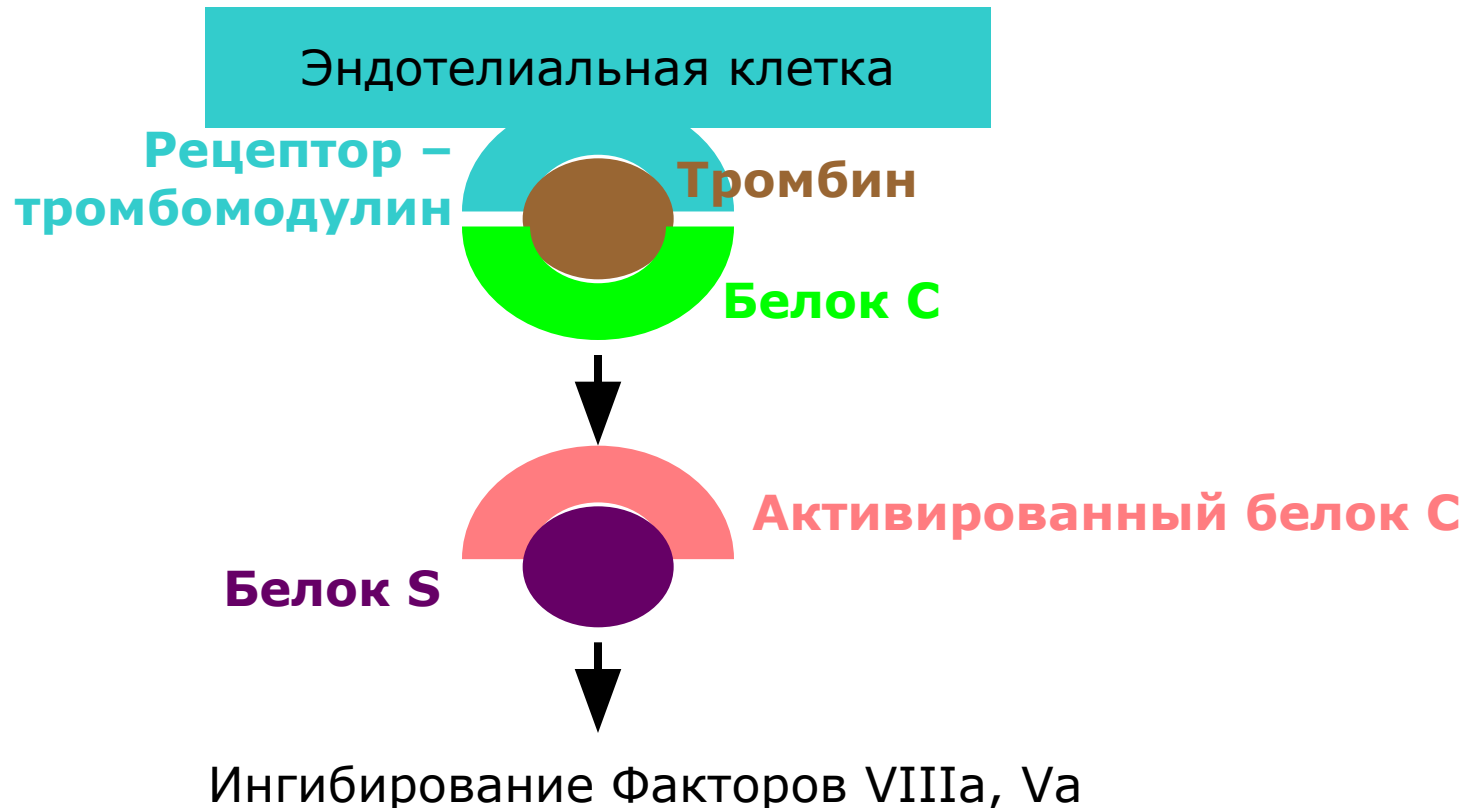
Факторы, препятствующие свертыванию крови

- Факторы, препятствующие активации и агрегации тромбоцитов (**антиагреганты**):
 - NO (эндотелий)
 - Простаглицлин I₂ (эндотелий)
- Факторы, препятствующие коагуляции (**антикоагулянты**)

Вещества, тормозящие коагуляцию (антикоагулянты):

- **Плазменные ингибиторы протеаз – инактивируют активированные ферменты свертывающей системы крови:**
 - С1-ингибитор (инактивирует начальный каскад)
 - Антитромбин III (инактивирует тромбин, IXa, Xa)
 - Альфа2-глобулин (инактивирует тромбин)
 - Гепарин (кофактор для антитромбина III)
- **Механизм, индуцируемый тромбином: активация белков C и S (эндотелий) – инактивируют Va и VIIa факторы свертывающей системы**
- **Активность тромбина снижается при адсорбции его на нитях фибрина**

Роль тромбина в торможении коагуляции



Образовавшийся тромбин ингибирует каскад коагуляции («-» обратная связь)

Тромбин – активатор и ингибитор коагуляции

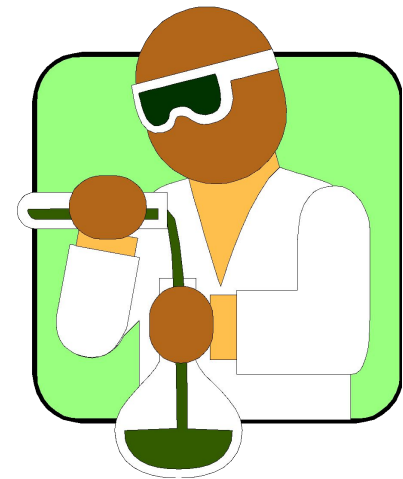
- Активатор коагуляции:
 - Образование фибрина
 - Активация факторов XI, VII, V, XII
 - Активация тромбоцитов
- Ингибитор коагуляции:
 - Через тромбомодулин активирует белок C □ инактивация VIIIa и Va

Нормальный эндотелий препятствует свертыванию крови

- Барьер между кровью и субэндотелием
- NO, простаглицлин I₂ □ нет адгезии и активации тромбоцитов
- Синтез антикоагулянтов (ингибитор тканевого пути активации, гепарин)
- Связывание тромбина через тромбопластин и активация антикоагулянтных белков C и S
- Тканевой активатор плазминогена

Исследование антикоагуляционной системы

- Антитромбин III
- Протеин С
- Протеин S





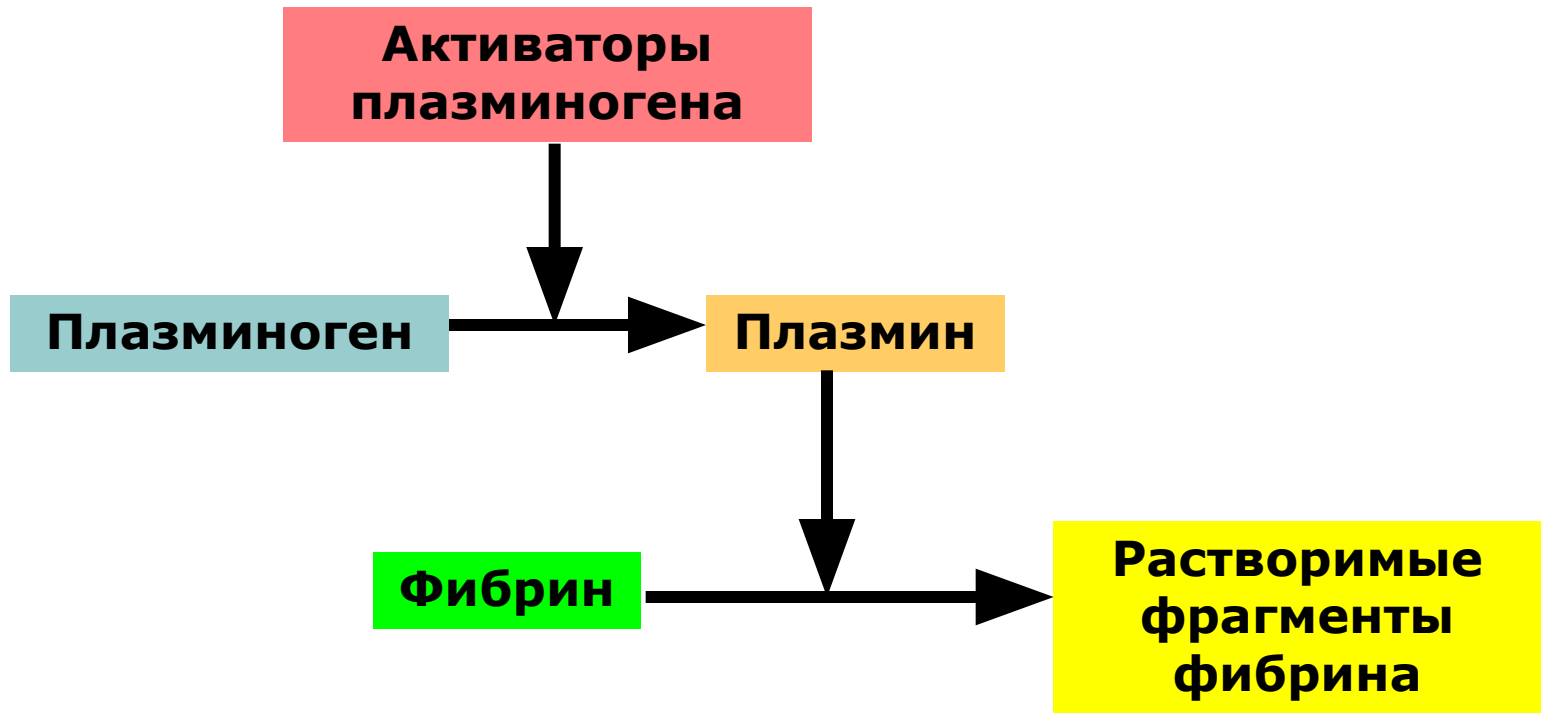
Системы гемостаза

***Образованный фибрин снова
может быть растворен:
система фибринолиза***

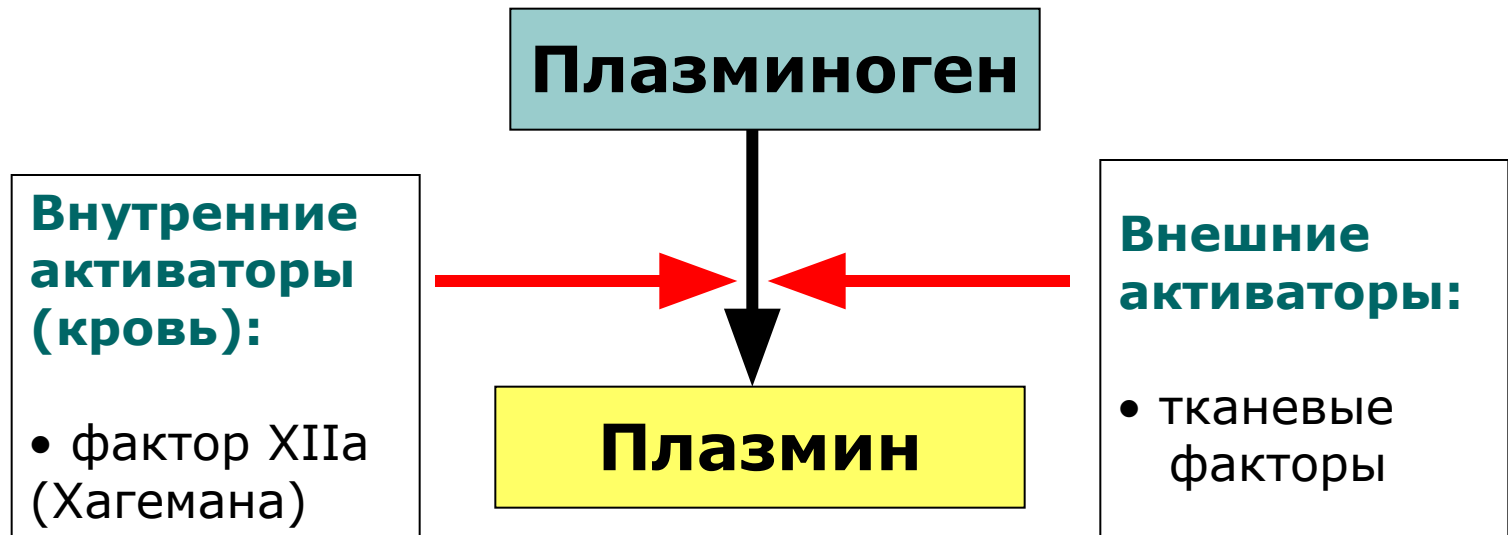
Система фибринолиза

- Основной компонент фибринолиза – **плазмин**, который разрушает:
 - Фибрин
 - Фибриноген
 - Факторы V, VII, IX, XI, XII (антикоагулянтное действие)
- В крови присутствует в неактивной форме – в виде **плазминогена**

Система фибринолиза



Активаторы системы фибринолиза:



- Содержатся практически во всех тканях (эндотелий), за исключением плаценты
- Выбрасываются в кровь при травме, стрессе, тяжелой физической нагрузке (катехоламины)

Ингибиторы системы фибринолиза:



Антиплазминогены -
блокируют действие
плазмина:

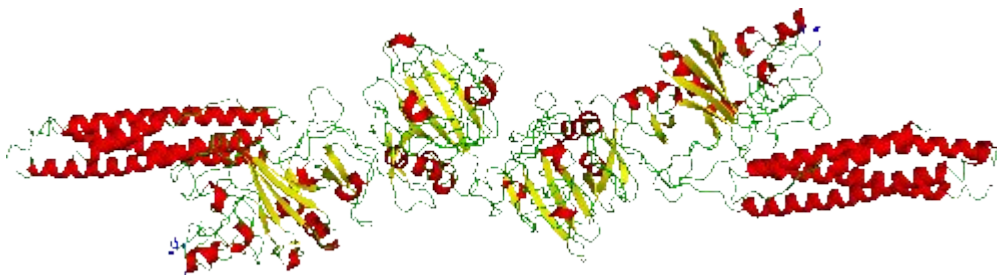
- тромбоциты
- альфа₂-антиплазмин
плазмы крови

Антиактиваторы -
блокируют действие
активаторов плазмина:

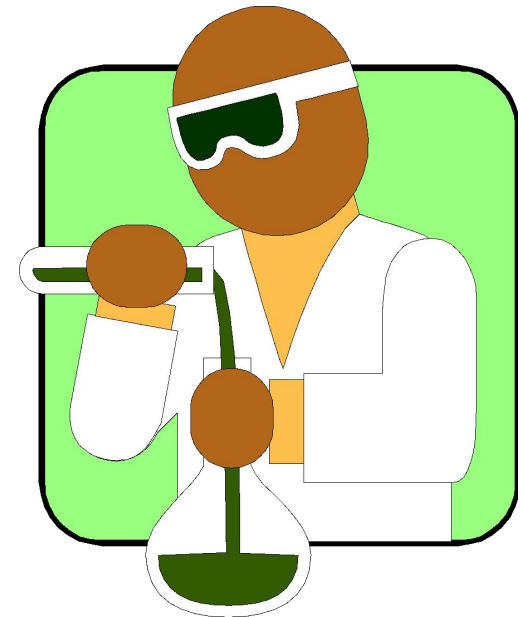
- эпсилон-амино-
капроновая кислота

Исследование системы фибринолиза

- D-димер
(продукт деградации фибрина)
- Плазминоген



D-димер





Группы крови

Система АВ0

Система резус



Нобелевская премия в области физиологии и медицины 1930 г.



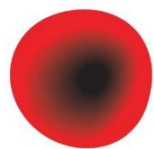
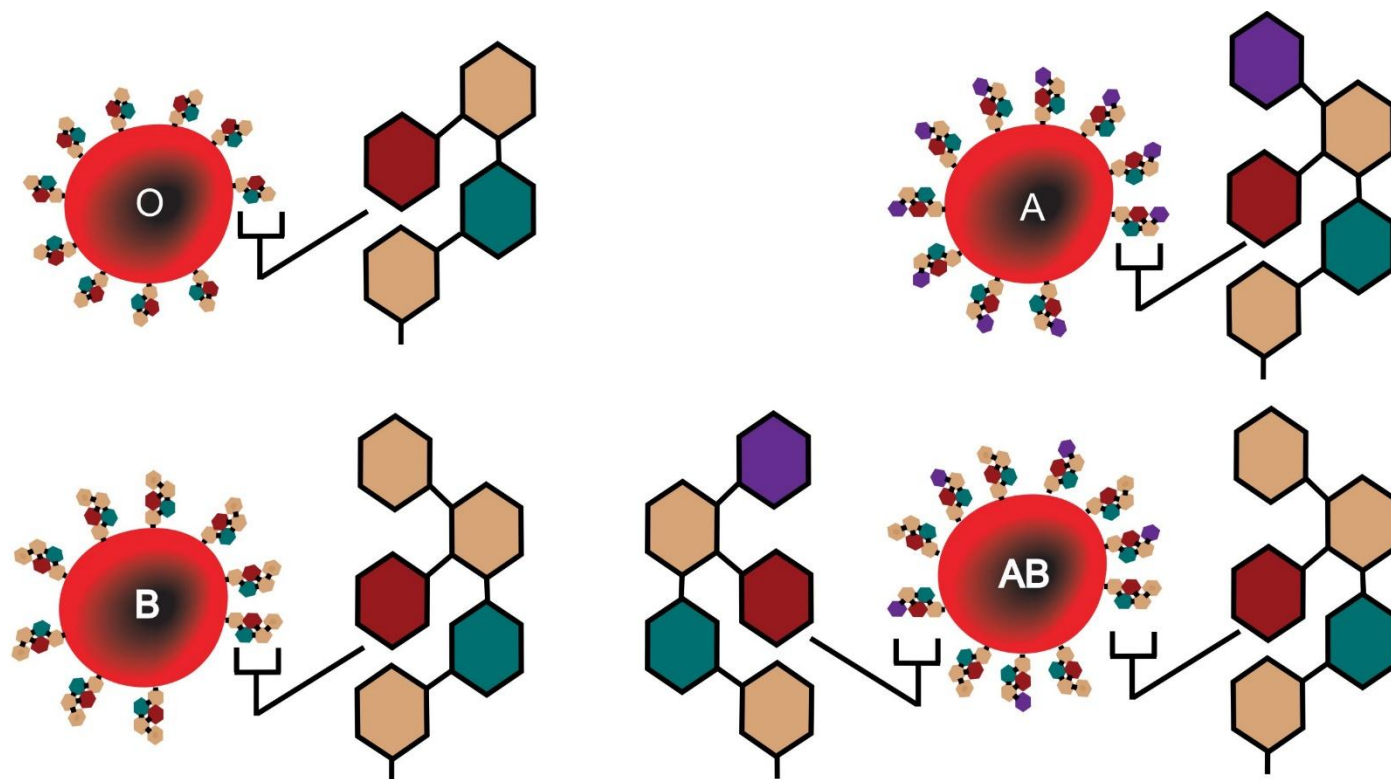
Карл Ландштейнер
(Karl Landsteiner)

«За открытие групп крови»

Группы крови системы АВ0

- Групповая принадлежность определяется наличием/отсутствием на поверхности эритроцитов определенных антигенов (**агглютиногенов**): А, В, АВ
- Антигены **генетически** детерминированы
- В плазме крови присутствуют антитела (**агглютинины**) к тем групповым антигенам, которых нет на поверхности эритроцитов
- Встреча соответствующих агглютиногенов и агглютининов приводит к **агглютинации** и гемолизу эритроцитов

Ген группы крови определяет присоединение углеводородной группы к базовому антигену эритроцитов (H-антиген)



Эритроцит



N ацетил-галактозамин



N ацетил-глюкозамин



Фукоза

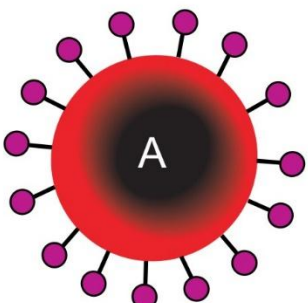
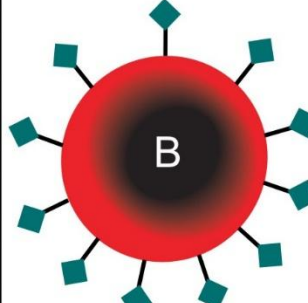
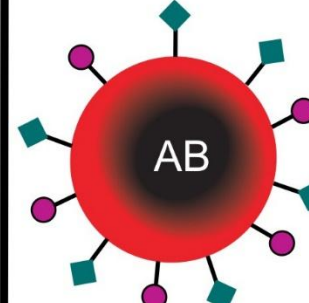
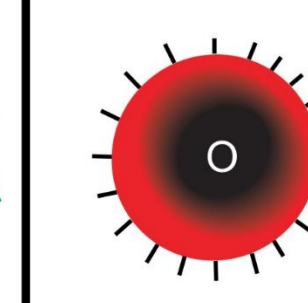

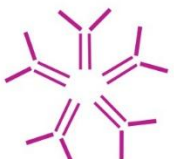






Галактоза

Группы крови системы АВ0

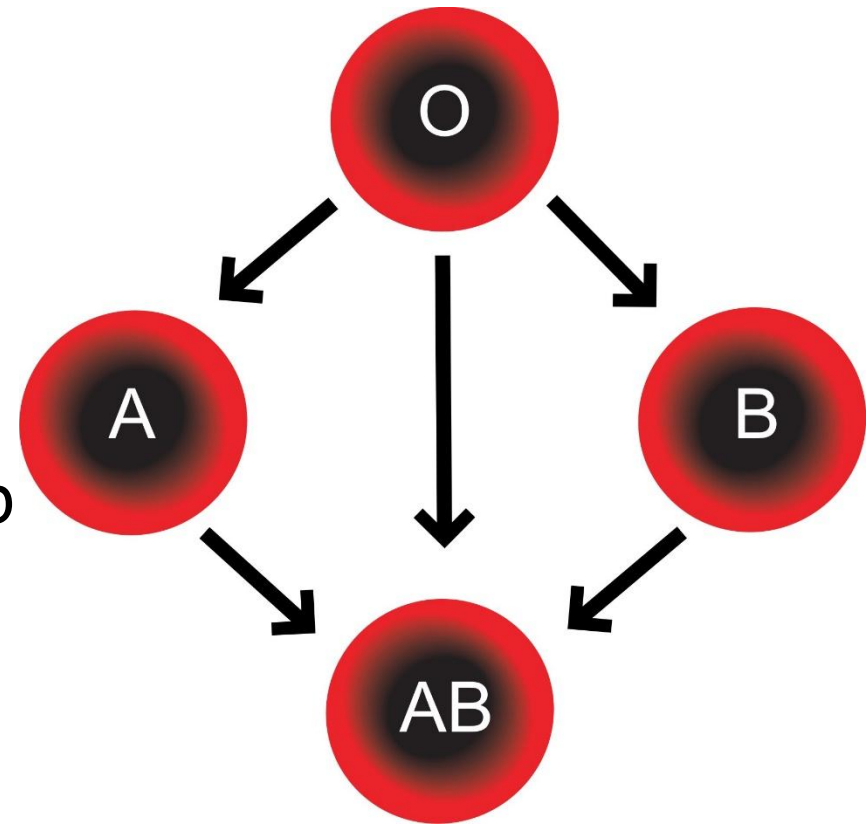
Генотип	Группа крови	Агглютиногены	Агглютинины
О/О	О (I)	-	Анти-А и анти-В
О/А или А/А	А (II)	А	Анти-В
О/В или В/В	В (III)	В	Анти- А
АВ	АВ (IV)	А и В	Нет

Группы крови системы АВ0

	Группа А (II)	Группа В (III)	Группа АВ (IV)	Группа 0 (I)
Тип эритроцитов	 <p>A</p>	 <p>B</p>	 <p>AB</p>	 <p>O</p>
Антитела плазмы	 <p>Анти-В</p>	 <p>Анти-А</p>	Нет	 <p>Анти-А и Анти-В</p>
Антигены эритроцитов	 <p>А антиген</p>	 <p>В антиген</p>	 <p>А и В антигены</p>	Нет

Совместимость групп крови

- Не допустить встречу одноименных антигенов и антител (группа в группу)
- I группа (0) – универсальный донор
- IV группы (AB) – универсальный реципиент



Переливание несовместимой крови – острый гемолиз

Основные симптомы

острой гемолитической реакции

Системные симптомы

- озноб
- лихорадка

Сосуды

- гипотензия
- кровотечение

Место инфузии (вена)

- жжение

Поясница

- боль

Сердце

- тахикардия

Грудная клетка

- сжимающая боль

Почки

- гемоглобинурия
- гипербилирубинемия



Антитела системы АВ0

- Отсутствуют при рождении
- Образуются в период от 2 до 8 месяцев жизни
- Продуцируются лимфоцитами
- Предположительные источники сенсibilизации: бактерии ЖКТ, пища
- Максимальный титр антител к 8-10 годам
- «Тяжелые» иммуноглобулины: IgM □ не проникают через плацентарный барьер

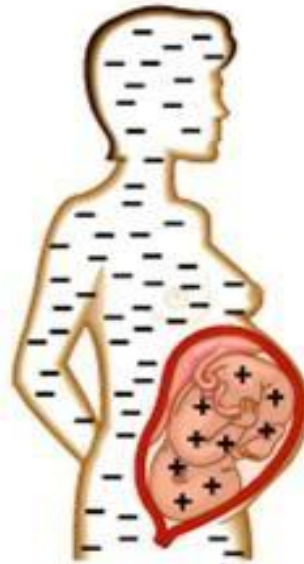
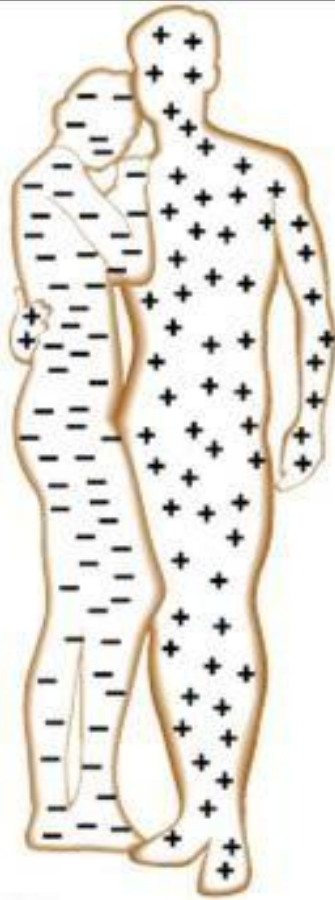
Другие системы групп крови

- Всего около 30 систем, среди них:
 - Система резус (Rh)
 - MNS система
 - Kell система
 - Lewis система
- Многие системы получили свое наименование от пациентов, у которых впервые были обнаружены соответствующие антитела

Система резус

- Rh белок – антиген на поверхности эритроцитов
- Около 26 вариаций Rh-антигена, основные 5: C, c, D, E, e
- Основная форма: D
- Rh-отрицательные индивидуумы не содержат в плазме анти-Rh-антитела, если не было сенсibilизации
- Анти-Rh-антитела – «легкие» иммуноглобулины, IgG □ проникают через плаценту □ могут вызвать **Rh-конфликт**

Rh-конфликт



Rh- мать
беременна
Rh+ плодом



Эритроциты
плода
попадают в
кровоток
матери



Сенсиби-
лизация
матери:
иммунная
система
образует
анти-Rh
антитела



При следующей
беременности
IgG проходят
через барьер
плаценты,
связываются
с эритроцитами
плода

Rh-конфликт

- Rh-антитела являются «неполными» антителами: **не могут склеивать** эритроциты друг с другом
- **НО!** Эритроциты с присоединенными IgG быстро уничтожаются РЭС
- Возникает гемолитическая болезнь плода:
 - Гемолиз эритроцитов □ билирубин
 - В печени плода нет глюкуронил-трансферазы, билирубин не превращается в растворимую форму □ «отравление» ЦНС
- Наиболее тяжелая форма обусловлена Rh-антигеном типа D
- Предотвращение: снижение титра анти-Rh-антител в кровотоке матери



Спасибо за внимание!
Вопросы?