

Система гемостаза

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается современное представление о системе гемостаза. Известно, что основными компонентами системы гемостаза являются свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы. Процесс свертывания крови может быть представлен в виде трех перекрывающихся друг друга фаз: инициации, усиления, распространения – и тесно связан с тромбоцитами. Повреждение сосудистой стенки обеспечивает контакт специфического интегрального белка – тканевого фактора с VII фактором крови (первая фаза), что приводит к трансформации IX и X факторов в активную форму IXa и Xa и образованию небольшого количества тромбина активируют V, VIII и XI факторы. Их активация облегчается благодаря гликопротеиновому комплексу Ib-V-IX тромбоцитов. В третьей фазе свертывания крови – распространении коагуляционного процесса – на поверхности тромбоцитов происходит образование теназного и протромбиназного комплексов с наработкой большого количества тромбина, что приводит к трансформации фибриногена в фибрин и образованию эффективного гемостатического сгустка. Процесс свертывания крови сопряжен с адгезией и агрегацией тромбоцитов, секрецией ими факторов свертывания крови и предоставлением для них на наружной мембране коагуляционно активных фосфолипидов. Благодаря тому, что тканевой фактор связан с сосудистой стенкой, коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его нераспространению способствует противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты. Большую роль в ограничении распространения коагуляции играет ингибитор пути тканевого фактора, антитромбин III, который инактивирует тромбин, IXa, Xa, XIa и XIIa факторы свертывания крови, тромбомодулин и систему протеинов C и S, протеолитически расщепляющую факторы Va и VIIIa. Активность антитромбина III и ингибитора пути тканевого фактора значительно увеличивается при взаимодействии с гепариноподобными гликозаминогликанами, находящимися на интактных эндотелиальных клетках. Фибринолитическая система представлена тканевым и урокиназным активаторами плазминогена и их ингибиторами, которые также секретируются эндотелиоцитами.

Ключевые слова: система гемостаза, свертывание крови, противосвертывающая система, фибринолитическая система, факторы и фазы свертывания крови, протромбиназный комплекс, теназный комплекс, тромбоциты, антитромбин III, система протеинов C и S.

Система гемостаза является одной из основных жизнеобеспечивающих систем, которая предназначена для сохранения жидкого состояния циркулирующей крови и противодействия ее потери посредством механизма свертывания. Это двуединство функций предопределяет сложность и многоступенчатость не только процесса свертывания крови, но и механизмов, его ограничивающих.

Основными компонентами системы гемостаза являются свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы.

Традиционно для простоты восприятия в процессе свертывания крови выделяют сосудисто-тромбоцитарное и плазменно-коагуляционное звенья, которые неразрывно связаны между собой. Повреждение сосудистой стенки приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов с образованием первичного сгустка (первичный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз), на основе которого формируется тромбоцитарно-фибриновая пробка, способная противостоять кровяному давлению, реализуя, таким образом, окончательный (вторичный) гемостаз.

Однако молекулярное выяснение сложного механизма свертывания крови, который до конца не

раскрыт и до настоящего времени, убедительно свидетельствует о неразрывности сосудисто-тромбоцитарных и коагуляционных механизмов с самого начала процесса остановки кровотечения [1, 2, 6, 7].

«Каскадная» модель процесса свертывания крови, предложенная в 1964 г. (рис. 1), оказалась несостоятельной для объяснения остановки кровотечения in vivo [3, 8]. Данная теория не объясняет, почему активация X фактора внешним путем через комплекс TF:VII (tissue factor:VII фактор) не компенсирует недостаток VIII или IX факторов у больных гемофилией, а у пациентов с дефицитом VII фактора, при отсутствии патологии во внутреннем пути свертывания крови развиваются тяжелые геморрагические проявления.

В настоящее время установлено, что в организме человека «внешний» и «внутренний» пути тесно связаны не только между собой, но и с тромбоцитами [4, 5, 9, 10]. По современным представлениям процесс свертывания крови может быть представлен в виде трех перекрывающихся друг друга фаз: инициации, усиления и распространения (рис. 2).

В первой фазе свертывания крови – инициации – повреждение сосудистой стенки обеспечивает контакт специфического интегрального белка – тканевого

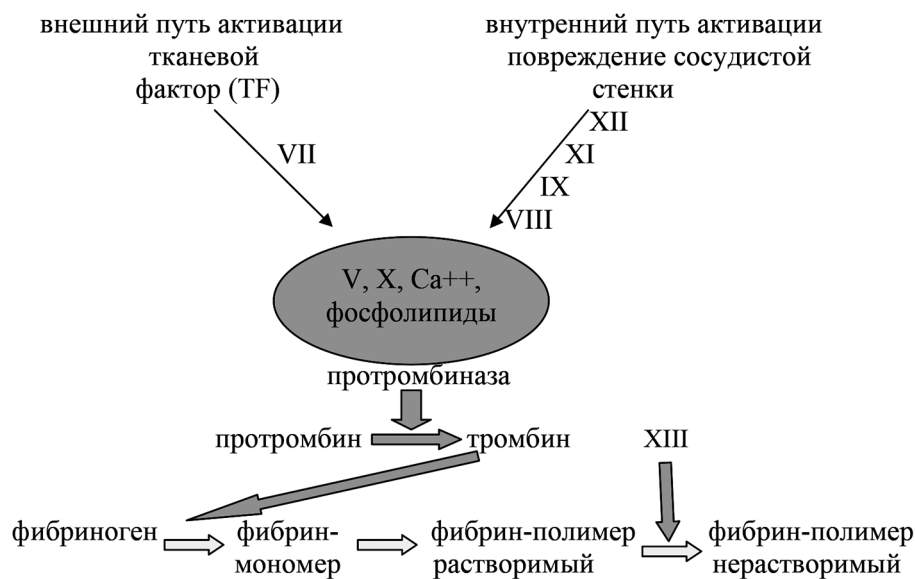


Рис. 1. Каскадная модель свертывания крови

фактора (TF) с VII фактором крови. Параллельно этому взаимодействию субэндотелиальных субстанций с рецепторами тромбоцитов в фазе адгезии приводит к передаче сигнала внутрь клетки и экспрессии на плазмолемме тромбоцита фибриногеновых рецепторов – гликопротеинов GPIIb-IIIa.

TF экспрессируется во многих типах клеток, в том числе гладкомышечных и фибробластах, которые в норме не контактируют с кровью. Взаимодействие TF-VIIa приводит к трансформации факторов IX и X в активную форму IXa и Xa. Активированные тромбоциты, находящиеся в непосредственной близости, предоставляют места связи для протромбина в неактивном комплексе GPIIb-IIIa, что способствует локализации процесса и протеолизу протромбина фактором Xa и его превращению в тромбин. При этом в физиологических условиях образуется небольшое количество тромбина, которое не в состоянии трансформировать фибриноген в достаточное для остановки кровотечения количество фибрина.

Во второй фазе свертывания крови – усилении коагуляции – образовавшиеся микромолярные количества тромбина активируют V, VIII и XI факторы. Их активация облегчается благодаря гликопротеиновому комплексу Ib-V-IX тромбоцитов. Увеличение активных форм V и XI факторов достигается также их секрецией из α -гранул пластинок. Связи IXa и XI факторов с поверхностью кровяных пластинок весьма существенны для сохранения непрерывности и скорости активации коагуляционного процесса, поскольку протеаза нексин-II, выделяемая активированными тромбоцитами в жидкую фазу, инактивирует фактор IXa.

В третьей фазе свертывания крови – распространении коагуляционного процесса – на поверхности тромбоцитов происходит образование теназного и протромбиназного комплексов с образованием

больших количеств тромбина. В фиксации на поверхности тромбоцитов V, Va, VIII, VIIIa, IX, IXa, X, Xa, XI, XIa коагуляционных факторов, протромбина и тромбина установлено участие специфических высокоаффинных насыщаемых мест связи. Протромбиназный комплекс, который формируется на поверхности активированных тромбоцитов, защищен от инактивации и инициирует протеолиз протромбина с образованием большого количества тромбина. Тромбин расщепляет фибриноген и активирует XIII фактор, что приводит к образованию нерастворимого фибрина, необходимого для образования гемостатически эффективного сгустка.

Параллельно процессу свертывания крови происходит агрегация тромбоцитов, которая сопряжена с секрецией ими факторов свертывания крови и поступлением коагуляционно активных аминокислот на поверхность тромбоцитов, что сопровождается выпячиванием мембраны кровяных пластинок (эвагинациями) или отделением от нее пузырьков (везикул), обладающих коагуляционно активными свойствами. Везикулы, концентрируясь в зоне повреждения сосуда, значительно содействуют образованию тромбоцитарно-фибриновой гемостатической пробки, быстро инактивируясь при поступлении в циркуляцию в физиологических условиях.

Благодаря тому, что TF связан с сосудистой стенкой, коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его нераспространению способствует противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты.

Противосвертывающая система человека состоит из гуморального и клеточного компонентов. Большую роль в ограничении распространения коагуляции придают ингибиторы пути тканевого фактора (tissue

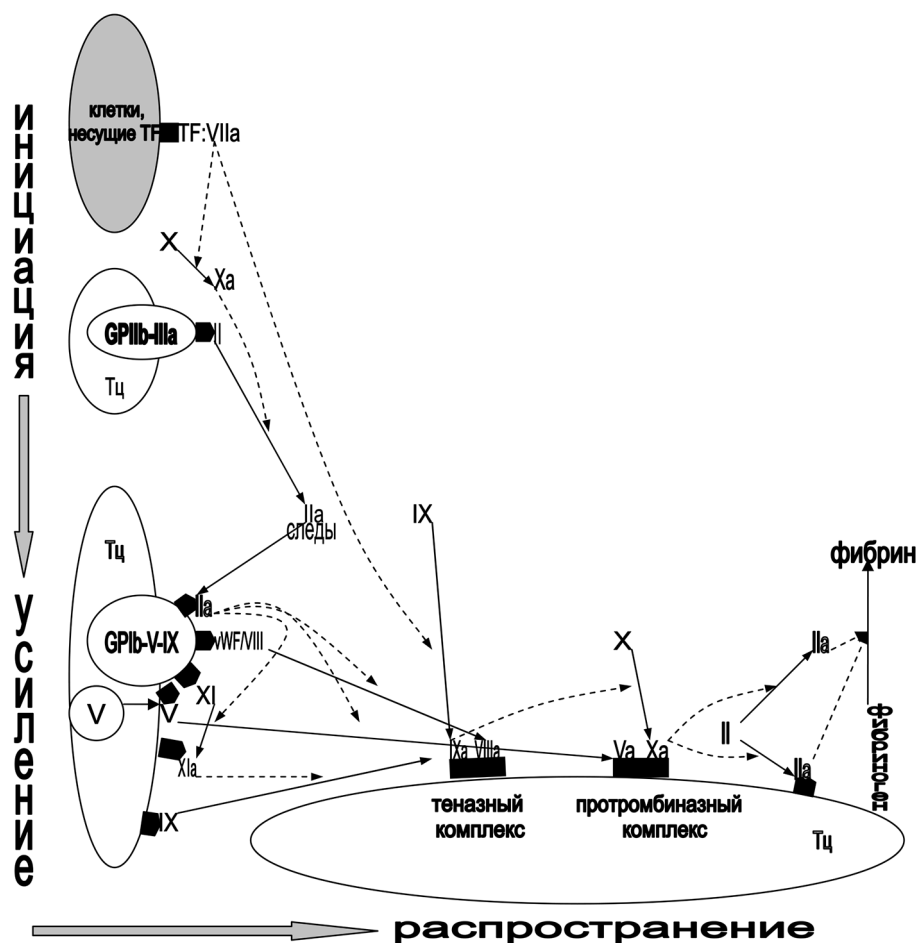


Рис. 2. Современная модель свертывания крови: ■ ■ — соединения коагуляционных факторов с местами связи на наружной мембране тромбоцитов; —————> — трансформация факторов свертывания крови; - - - - -> — активатор фактора свертывания крови; Тц — тромбоциты

factor pathway inhibitor – TFPI), который продуцируется эндотелиальными клетками и оказывает свое действие в месте образования комплекса TF-VIIa, быстро снижая прямую активацию X фактора на поверхности эндотелиоцитов и предотвращая весь коагуляционный каскад.

Другими наиболее значимыми для клинической практики антикоагулянтами являются антитромбин III и система протеинов C и S.

Избыток тромбина в организме человека инактивируется антитромбином III, который также активен в отношении IXa, Xa, XIa, XIIa факторов. Активность антитромбина III и TFPI значительно увеличивается при взаимодействии с гепариноподобными гликозаминогликанами, находящимися на интактных эндотелиальных клетках. Поддержанию крови в жидком состоянии способствуют ретикулоэндотелиальная система и гепатоциты, которые специфически удаляют активированные факторы свертывания крови без какого-либо влияния на их предшественники.

Кроме того, тромбин, связываясь с тромбомодулином, экспрессируемым эндотелиоцитами, теряет свои коагуляционные свойства, перестает активировать тромбоциты и активирует протеин C. Последний в

присутствии своего кофактора – протеина S протеолитически расщепляет факторы Va и VIIIa, прерывая образование тромбина.

Физиологическими антикоагулянтами являются также α_2 -макроглобулин, аннексин V, нексин II, β_2 -гликопротеин-I и некоторые другие. Кроме того, эндотелий синтезирует атромбогенные вещества: простациклин (простагландин I_2), простагландин E_2 , оксид азота (NO), монооксид углерода, экто-АДФазу. Напротив, адгезию и агрегацию кровяных пластинок стимулируют образующиеся в эндотелии фактор активации тромбоцитов, аденозиндифосфорная кислота (АДФ), тромбоксан A_2 , фактор Виллебранда.

В норме секреция атромбогенных веществ преобладает над тромбогенными. При повреждении эндотелия, гипоксии, увеличении напряжения сдвига, действии эндотоксинов, цитокинов и ряда других факторов происходит экспрессия TF эндотелиоцитами и уменьшается содержание на их поверхности тромбомодулина, т.е. выполняется трансформация антикоагулянтной поверхности в прокоагулянтную.

Фибринолитическая система представлена тканевым и урокиназным активаторами плазминогена

(t-PA, u-PA) и их ингибиторами PAI-I и PAI-II, которые секретируются эндотелиоцитами. Связывание t-PA с рецепторами эндотелиальных клеток препятствует его разрушению и способствует местной активации фибринолиза.

Активаторы плазминогена и сам плазминоген обладают выраженным сродством к фибрину, что в результате активации плазмина приводит к его протеолитической деградации. При действии плазмина на фибрин и фибриноген образуются продукты деградации фибрина и фибриногена, которые подразделяют на ранние фрагменты – X и Y, обладающие более высоким молекулярным весом, и поздние фрагменты – D и E. D-димеры связаны прочной ковалентной связью, которая возникает в процессе образования нерастворимого фибрина и не разрушается плазмином.

Таким образом, в физиологических условиях система гемостаза функционирует как единое целое и направлена на сохранение целостности сосудистого русла путем образования гемостатически эффективного сгустка только в месте повреждения сосуда. Образовавшийся в результате активации системы гемостаза тромбин действует локально, и его избыток быстро инактивируется в зоне неповрежденного эндотелия, а образовавшийся фибрин лизируется плазмином. В патологических условиях, в частности при массивной кровопотере, интоксикации, распространенном атеросклерозе и ряде других состояний, может произойти срыв компенсаторных механизмов.

Литература

1. Ahmad, S.S. The assembly of the X-activation complex on activated human platelets / S.S. Ahmad [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1. – P. 48–59.
2. Berckmans, R.J. Cell-derived microparticles circulate in healthy human and support low grade thrombin generation / R.J. Berckmans [et al.] // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 85. – P. 639–646.
3. Davie, E.W., Ratnoff, O.D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting / E.W. Davie, O.D. Ratnoff // Science. – 1964. – Vol. 145. – P. 1310–1312.
4. Engelmann, B. Intravascular tissue factor pathway – a model for rapid initiation of coagulation within the blood vessel / B. Engelmann [et al.] // Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 89. – P. 3–8.
5. Freyssinet, J-M. Cellular microparticles: what are they bad or good for / J-M. Freyssinet // Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1. – P. 1655–1662.
6. Furman, M.I. GPIIb-IIIa antagonist-induced reduction in platelet surface factor V/Va binding and phosphatidylserine expression in whole blood / M.I. Furman [et al.] // Thromb. Haemost. – 2000. – Vol. 84. – P. 492–498.
7. Heemskerk, J.W.M. Platelet activation and blood coagulation / J.W.M. Heemskerk [et al.] // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 88. – P. 186–193.
8. MacFarlane, R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as biochemical amplifier / R.G. MacFarlane // Nature. – 1964. – Vol. 202. – P. 498–499.
9. Vanschoonbeek, K. Initiating and potentiating role of platelets in tissue factor-induced thrombin generation in the presence of plasma: subject-dependent variation in thrombogram characteristics / K. Vanschoonbeek [et al.] // Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 2. – P. 476–484.
10. Walsh, P.N. Roles of platelets and factor XI in the initiation of blood coagulation by thrombin / P.N. Walsh // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 86. – P. 75–82.

I.M. Musinov

Hemostasis system

Abstract. The present-day view of hemostasis system is discussed. Coagulation, anticoagulation and fibrinolytic systems are the main components of the hemostasis system. Blood coagulation process may be represented by three overlapping phases, i.e. initiation, amplification, and propagation, and is closely linked to platelets. Vessel wall damage provides contact between tissue factor (specific integral protein) and factor VII (first phase), which results in transition of factors IX and X to IXa and Xa active form and production of thrombin in small amounts. During the second blood coagulation phase, i.e. amplification of coagulation, the produced micromolar amounts of thrombin activate factors V, VII, and XI. Platelet glycoprotein Ib-IX-V complex facilitates activation thereof. During the third blood coagulation phase, i.e. propagation of coagulation process, tenase and prothrombinase complexes formation on the platelet surface takes place, with production of thrombin in large amounts, which results in conversion of fibrinogen to fibrin and effective clot formation. Blood coagulation process includes platelet adhesion and aggregation, secretion of coagulation factors by them and provision of coagulation-active phospholipids therefore on the outer membrane. The tissue factor binds to the vessel wall, thus localizing the coagulation process within the vessel defect area under physiological conditions. Its propagation is prevented by anticoagulation system and properly functioning endotheliocytes. Tissue factor pathway inhibitor, antithrombin III, responsible for thrombin inactivation, coagulation factors IXa, Xa, XIa, and XIIa, thrombomodulin, and protein C and S system, responsible for proteolytic cleavage of factors Va and VIIIa, play a major role in localization of coagulation process. Antithrombin III and tissue factor pathway inhibitor activity increases significantly when interacting with heparin-like glycosaminoglycans located on intact endothelial cells. Fibrinolytic system is represented by tissue-type and urokinase-type plasminogen activators and inhibitors thereof, which are also secreted by endotheliocytes.

Key words: hemostasis system, blood coagulation, anticoagulation system, fibrinolytic system, blood coagulation factors and phases, prothrombinase complex, tenase complex, platelets, antithrombin III, protein C and S system.

Контактный телефон: +7-911-972-14-79; e-mail: musinov71@mail.ru