**ГЕМОСТАЗ**

**Гемостаз** – сложная биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, а также предупреждение и остановку кровотечения при нарушении целости сосудистой стенки.

Систему гемостаза составляют 3 взаимосвязанных компонента:

-*сосудистый* (эндотелий и гладкая мускулатура сосудов)

-*клеточный* (главным образом, тромбоциты)

-*плазменный* (ферментные системы крови):

* Коагуляционная (свертывающая) система
* Антикоагулянтная (противосвертывающая) система
* Фибринолитическая (плазминовая) система
* Калликреин – кининовая система.

Различают следующие виды общего гемостаза:

- **первичный** (тромбоцитарный) – образование в капиллярах микротромбов, состоящих преимущественно из агрегированных между собой тромбоцитов;

 - **вторичный** (коагуляционный) – активируется тромбоцитарным звеном гемостаза и за счет формирования фибрина обеспечивает большую плотность и лучшее прикрепление тромба к поврежденному участку сосудистой стенки.

Эндотелиоциты, обладая высокой тромборезистентностью, оказывают существенное влияние на процессы первичного и вторичного видов гемостаза.

*Основные функции эндотелия*:

- выделяют в кровоток мощный ингибитор агрегации тромбоцитов (антиагрегационный фактор) – простациклин;

- продуцирует тканевой активатор фибринолиза (плазминогена);

- содержит тканевой тромбопластин (тканевой фактор III);

- фиксирует на своей поверхности антикоагулянтный комплекс антитромбин III + гепарин;

- элиминирует из крови иктивированные факторы свертывания;

- синтезирует фактор Виллебранда.

Сосудистый эндотелий инертен по отношению к клеткам крови, удерживает их в сосудистом русле, содержит тромбомодулин.

На антитромботический потенциал эндотелия отрицательно воздействуют следующие факторы: повреждение сосудистой стенки (травма, СД, атеросклероз), стаз крови, гипоксия и метаболические расстройства, бактериальная инфекция, ИК, антитела к антиэндотелиальным и антифосфолипидным антигенным комплексам, медиаторы воспаления (интерлейкины, ФНО и др.), клеточные и плазменные протеазы (эластаза, трипсин, тромбин и др.).

Тромбоциты в порме 180-320∙109/л, продолжительность жизни 10-11 дней. Тромбоцит окружен двухслойной фосфолипидной мембраной, в которую встроены рецепторные гликопротеины, взаимодействующие со стимуляторами (агонистами) адгезии и агрегации этих клеток. В процессе активации тромбоцитов меняются свойства этих рецепторов. К мембране тромбоцита прилегает аморфный белковый слой, называющийся ″плазматической атмосферой″. Этот слой отличается более высоким, чем в плазме, содержанием ряда белков, в т.ч. факторов свертывания крови, транспортируемых тромбоцитами в места остановки кровотечения. Цитоплазматическая мембрана тромбоцитов образует множество проникающих вглубь клетки каналов с наружными выходами в виде узких устьев. В силу этого ″плазматическая атмосфера″ не только окружает эти клетки, но и проникает внутрь их, чем тромбоцит уподобляется губке.

Вырабатываются в КМ мегакариоцитами, депонируются в селезенке, печени. Ниже 80∙109/л – кровоточивость, выше 800∙109/л – риск тромбозов.

*Функции тромбоцитов, определяющие их участие в гемостазе*:

 - *адгезивная* (способность тромбоцитов прилипать к измененной поверхности сосудистой стенки или инородной поверхности);

 - *агрегационная* (склеивание тромбоцитов между собой с образованием агрегатов различных размеров);

 - *ангиотрофическая* (способность восстанавливать нормальную структуру и функцию эндотелиоцитов);

 - *вазоконстрикторная* (способность вызывать и поддерживать спазм поврежденных сосудов путем синтеза вазоактивных веществ- серотонина, катехоламинов, β-тромбомодулина и т.д.);

 - *репаративная* (фактор роста тромбоцитов стимулирует пролиферацию фибробластов, макрофагов и гладкомышечных клеток);

 - *триггерная* (включение плазменного гемостаза в процесс свертывания под влиянием фактора III тромбоцитов).

Тромбоцитопения – количество тромбоцитов менее 150∙109/л, тромбоцитопатия – качественная неполноценность тромбоцитов при неизменности их количества.

Адгезивно- агрегационная функция тромбоцтов в значительной степени зависит от транспорта ионов кальция Cа++ в эти клетки, а также от образования из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и циклических производных простагландинов. При этом в самих тромбоцитах образуется мощный стимулятор агрегации и ангиоспазма – тромбоксан А2, а в эндотелиальных клетках – антиагрегант и вазодилататор – простацаклин (PGI2). При повреждении эндотелия в последнем начинает преобладать образование тромбоксана. Этот дисбаланс между тромбоксаном и простациклином резко усиливает агрегацию и ″реакцию высвобождения″ гранул.

Плазменные кофакторы агрегации тромбоцитов : ионы Са2+, Мg2+, фибриноген, альбумин, агрексоны А и В, а также мембранный гликопротеин I, II и III – важнейшие составляющие в осуществлении тромбоцитарного гемостаза.

Тромбрцитарно-сосудистый гемостаз

1. Активация и адгезия тромбоцитов (коллаген I и III типов, фактор Виллебранда (W) сосудистой стенки).
2. Агрегация тромбоцитов. Ускоряет ее тромбин, тромбоксан А2, коллаген, АДФ, серотонин, адреналин, норадреналин, арахидоновая кислота.

В тромбоцитах 1 тип гранул – плотные- адреналин, серотонин, АДФ.

 2 тип – α-гранулы- β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4, фактор Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста, антигепариновый фактор.

 3 тип – пероксисомы }гидролазы (кислые),

 4 тип – лизососы }протеазы, арабинозидазы.

А. Обратимая агрегация (АТФ, АМФ, продукты дезагрегации фибриногена и фибрина).

Б. Необратимая (под воздействием тромбина, арахидоновой кислоты, тромбоксана А2, коллагена).

1. Активация тромбостенина – тромбоциты плотно сдвигаются друг к другу. Тканевой фактор III взаимодействует с факторами свертывания крови, приводя к образованию тромбина, превращающего фибриноген в фибрин.
2. Уплотнение тромбоцитарного тромба (способствует ретракция фибрина).

Различают ферментные и неферментные факторы свертывания крови. В отличие от ферментных факторов свертывания крови, которые играют самостоятельную роль в коагуляционном каскаде, неферментные являются лишь катализаторами свертывания (фактор V- проакцелерин и фактор VIII – антигемофильный глобулин А).

Плазменные факторы свертывания крови:

I – фибриноген

II – протромбин

III – тканевой тромбопластин

IV – ионы кальция Cа++

V – Ас-глобулин, или проакцелерин

VI – исключен из номенклатуры

VII – проконвертин

VIII – антигемофильный глобулин А

IX – антигемофильный глобулин В, или фактор Кристмаса

X – фактор Стюарта-Прауэра

XI – плазменный предшественник тромбопластина, или антигемофильный глобулин С, или РТА-фактор

XII – контактный фактор, или фактор Хагемана

XIII – фибринстабилизирующий фактор, или фибриназа, или плазменная трансглутаминаза

Плазменный прекалликреин (ППК), или фактор Флетчера

Высокомолекулярный кининоген (ВМК), или фактор Фитцжеральда, или фактор Фложак, или фактор Вильсона

Коагуляционный гемостаз:

1 фаза. Образование протромбиназы.

Внешний путь:

III+VII+Cа++→активация X фактора

Xа+V→протромбиназа

Внутренний путь:

Повреждение + ВМК+ППК→ XII→XI+ Cа++→ IX→VIII→X

X+V+ Cа++→ протромбиназа

2 фаза. Протромбин\_\_\_Са++\_\_\_V \_\_\_\_ X \_\_\_\_→ Тромбин

3 фаза. Фибриноген \_\_фибрин-мономерСа++\_\_фибрин-полимер\_\_ стабилизация фибринаXIII \_\_\_→ Фибрин

При активации внешнего пути коагуляционного гемостаза фибрин образуется за 15 секунд, а внутреннего – 10-12 минут.

*Антикоагулянтная система плазменного гемостаза.*

Основные первичные антикоагулянты:

*Антитромбин III (АТ III) –* прогрессивно действуюший ингибитор тромбина, фактора Xа и ,в меньшей степени, XII, XI, IX, VII факторы. Плазменный кофактор гепарина.

*Гепарин –* сульфатированный полисахарид, образующий комплексы с АТ III, переводящий последний в быстродействующий антикоагулянт. Антикоагулянтный эффект наиболее выражен у низкомолекулярной фракции, высокомолекулярная же фракция усиливает агрегацию тромбоцитов за счет подавления синтеза простациклина сосудистым эндотелием.

*Кофактор гепарина I I-* слабый антикоагулянт, действие которого выявляется в присутствии гепарина после удаления из плазмы АТ III.

*Протеин С –* витамин К-зависимая серин-амидаза, инактивирующая факторы VIIIа и Vа, эндогенный активатор плазминогена. Активируется тромбином и комплексом тромбомодулин – тромбин.

*Протеин S –* витамин К-зависимый кофактор протеина С.

*Тромбомодулин –* гликопротеин, фиксированный на цитоплазматической мембране эндотелия. Связывает и инактивирует тромбин, но не ослабляет его активирующего действия на протеин С.

*Антитромбопластины (α – 2 - макроглобулин)* – ингибиторы комплекса факторов III-VIIа. Слабый ингибитор тромбина, плазмина, калликреина.

*α – 1-антитрипсин I* – ингибитор тромбина, факторов IXа, XIа, XIIа, плазмина.

*Фибринолитическая (плазминовая) система:*

Направлена на расщепление (лизис) фибриногена и фибрина из общей циркуляции или местных локализаций. Центральной фигурой фибринолиза является белок плазмин, предшественником которого служит плазминоген. Активация плазминогена осуществляется двумя путями – по внешнему (тканевой активатор плазминогена) и внутреннему (фактор XII - Хагемана) механизму. Процесс трансформации плазминогена в плазмин регулируется системой активаторов и ингибиторов (антиплазминогены).

**Активаторы плазминогена:** сосудистый (тканевой активатор плазминогена), клеточные (цитокиназа, эритрокиназа), урокиназа, универсальный контакнтый фактор Хагемана.

**Антиплазминогены:** α – 2 – макроглобулин, С1-эстераза, антитрипсин I.

У плазмина имеются только ингибиторы, которые, подавляя его действуе, способны тормозить процесс фибринолиза.

Активный плазмин, фиксируясь в сгустках и тромбах, интенсивно расщипляет фибрин с образованием продуктов деградации фибриногена (ПДФ). Повышенное содержание в крови ПДФ – очевидный признак активации фибринолитических свойств крови.

Механизмы тромбофилии:

1. изменения тромбогенной и тромборезистентной активности сосудистой стенки. ИБС, СД, СКВ – тромбогенная; протеин С и S, тромбомодулин, гепаринсульфаты, NO – антикоагулянтная активность.
2. усиление функциональной активности тромбоцитов и тромбоцитозы. Например, гиперпродукция тромбоксана А2 при сахарном диабете. Болезнь Вакеза, миелофиброз.
3. увеличение содержания прокоагулянтов в крови. Например, после кровопотери как компенсаторная реакция организма; у беременных II-III триместр; гиперлипидемия →активация фактора XII и образование протромбиназы.
4. снижение антикоагулянтной активности крови (дефицит антитромбина III, снижение содержания гепарина в связи с истощением эндогенных ресурсов при СД, ГБ, атеросклерозе, т.к. выступает в качестве кофермента липопротеиновой липазы, связывание антитромбина III с антителами).
5. угнетение фибринолиза: при воспалении, ИБС, атеросклерозе за счет нарушения метаболизма в сосудистой стенке и уменьшения секреции тканевых активаторов плазминогена (атеросклероз, ГБ, ревматоидный артрит), избыток антиплазминогенов при болезнях почек, дефицит факторов XII, XIV,XV.

Механизмы гипокоагуляции и кровоточивости:

1. тромбоцитопении и нарушение функциональной активности тромбоцитов. Например, при ВИЧ-инфекции, анемии, туберкулезе – нарушения в костном мозге. Первичные тромбоцитопатии – генетические нарушения рецепторного аппарата тромбоцитов или дефицит пулов хранения гранул→ ↓интенсивность адгезии и агрегации тромбоцитов. Вторичные – при применении НПВС, антидепрессантов, антибиотиков, вердечных гликозидов, адреноблокаторов, тиазидных диуретиков, антигистаминных средств.
2. дефицит плазменных прокоагулянтов: гемофилии А,В,С, дефицит XIII фактора, фактора Виллебранда. Приобретенные гипокоагуляции (заболевания печени (биосинтез I, II, V, VII, IX, X, XIII факторов), недостаток витамина К – II, VII, IX, X факторы).
3. увеличение антикоагулянтной активности крови (избыток антитромбина III, гепарина) – лейкозы, анафилактический шок, коллагенозы. Реже дефицит прокоагулянтов. Первичный гиперфибринолиз – массивное поступление в кровоток ткарневых активаторов плазминогена и снижение образования антиплазминов (ожоги, стресс, поражения печени, дефицит фактора XIII). Вторичный - ↑ фибринолитической активности крови в ответ на увеличение образования фибрина на фоне ДВС-синдрома.

ДВС – синдром.

1. Гиперкоагуляция (массивное поступление в кровь фактора III или активация фактора XII эндотоксинами, фактора X – протеолитическими ферментами). Образуются рыхлые микротромбы→ тканевая гипоксия, метаболический ацидоз.
2. Коагулопатия потребления. Истощение факторов свертывания крови, активация фибринолиза - появление кровоточивости в зонах повреждения.
3. Гипокоагуляция. Истощение всех факторов сверт. и противосверт., гипофибриногенемия, вторичный гиперфибринолиз – кровотечения любой локализации.
4. Исход и остаточные проявления блокады сосудов миктотромбами.

Хроническая форма при опухолевых процессах, почечной недостаточности, болезни Шенлейна – Геноха. Характеризуется длительной гиперкоагуляцией (локально) и флеботромбозами в венах нижних конечностей, реже в венах малого таза и верхних конечностей (синдром Труссо).