**Свертывание крови**

Одним из проявлений защитной функции крови является ее способность к свертыванию. Свертывание крови (гемокоагуляция) является защитным механизмом Организма, направленным на сохранение крови в сосудистой системе. При нарушении этого механизма даже незначительное повреждение сосуда может привести к значительным кровопотерям.

Первая теория свертывания крови была предложена А. Шмидтом (1864). Ее принципиальные положения лежат в основе современного существенно расширенного представления о механизме свертывания крови.

В гемостатической реакции принимают участие: ткань, окружающая сосуд; стенка сосуда плазменные факторы свертывания крови; все клетки крови, но особенно тромбоциты. Важная роль в свертывании крови принадлежит физиологически активным веществам, которые можно разделить на три группы:

• способствующие свертыванию крови;

• препятствующие свертыванию крови;

• способствующие рассасыванию образовавшегося тромба.

Все эти вещества содержатся в плазме и форменных элементах, а также в тканях организма и, особенно, в сосудистой стенке.

По современным представлениям процесс свертывания крови протекает в 5 фаз, из которых 3 являются основными, а 2 - дополнительными. В процессе свертывания крови принимают участие много факторов, из них 13 находятся в плазме крови и называются плазменными факторами. Они обозначаются римскими цифрами (I-XIII). Другие 12 факторов находятся в форменных элементах крови (особенно, тромбоцитах, поэтому их называют тромбоцитарными) и в тканях. Их обозначают арабскими цифрами (1-12). Величина повреждения сосуда и степень участия отдельных факторов определяют два основных механизма гемостаза сосудистотромбоцитарный и коагуляционный.

Сосудисто-тромбоцитарный механизм гемостаза. Этот механизм обеспечивает гомеостаз в наиболее часто травмируемых мелких сосудах (микроциркуляторных) с низким артериальным давлением. Он состоит из ряда последовательных этапов.

1. Кратковременный спазм поврежденных сосудов, возникающий под влиянием сосудосуживающих веществ, высвобождающихся из тромбоцитов (адреналин, норадреналин, серотонин).

2. Адгезия (прилипание) тромбоцитов к раневой поверхности, происходящая в результате изменения в месте повреждения отрицательного электрического заряда внутренней стенки сосуда на положительный. Тромбоциты, несущие на своей поверхности отрицательный заряд, прилипают к травмированному участку. Адгезия тромбоцитов завершается за 3-10 секунд.

3. Обратимая агрегация (скучивание) тромбоцитов у места повреждения. Она начинается почти одновременно с адгезией и обусловлена выделением поврежденной стенкой сосуда, из тромбоцитов и эритроцитов биологически активных веществ (АТФ, АДФ). В результате образуется рыхлая тромбоцитарная пробка, через которую проходит плазма крови.

4. Необратимая агрегация тромбоцитов, при которой тромбоциты теряют свою структурность и сливаются в гомогенную массу, образуя пробку, непроницаемую для плазмы крови. Эта реакция: происходит под действием тромбина, разрушающего мембрану тромбоцитов, что ведет к выходу из них физиологически активных веществ: серотонина, гистамина, ферментов и факторов свертывания крови. Их выделение способствует вторичному спазму сосудов. Освобождение фактора 3 дает начало образованию тромбоцитарной протромбиназы, т. е. включению механизма коагуляционного гемостаза. На агрегатах тромбоцитов образуется небольшое количество нитей фибрина, в сетях которого задерживаются форменные элементы крови.

5. Ретракция тромбоцитарного тромба, т. е. уплотнение и закрепление тромбоцитарной пробки в поврежденном сосуде за счет фибриновых нитей и гемостаз на этом заканчивается. Но в крупных сосудах тромбоцитарный тромб, будучи непрочным, не выдерживает высокого кровяного давления и вымывается. Поэтому в крупных сосудах на основе тромбоцитарного тромба образуется более прочный фибриновый тромб, для формирования которого включается ферментативный коагуляционный механизм.

Коагуляционный механизм гемостаза. Этот механизм имеет место при травме крупных сосудов и протекает через ряд последовательных фаз.

Первая фаза. Самой сложной и продолжительной фазой является формирование протромбиназы. Формируются тканевая и кровяная протромбиназы.

Образование тканевой протромбиназы запускается тканевым тромбопластином (фосфолипиды), представляющего собой фрагменты клеточных мембран и образующегося при повреждении стенок сосуда и окружающих тканей. В формировании тканевой протромбиназы участвуют плазменные факторы IV, V, VII, X. Эта фаза длится 5-10 с.

Кровяная протромбиназа образуется медленнее, чем тканевая Тромбоцитарный и эритроцитарный тромбопластин высвобождаются при разрушении тромбоцитов и эритроцитов. Начальной реакцией является активация XII фактора, которая осуществляется при его контакте с обнажающимися при повреждении сосуда волокнами коллагена. Затем фактор XII с помощью активированного им калликреина и кинина активирует фактор XI, образуя с ним комплекс. На фосфолипидах разрушенных тромбоцитов и эритроцитов завершается образование комплекса фактор XII + фактор XI. В дальнейшем реакции образования кровяной протромбиназы протекают на матрице фосфолипидов. Под влиянием фактора XI активируется фактор IX, который реагирует с фактором IV (ионы кальция) и VIII, образуя кальциевый комплекс. Он адсорбируется на фосфолипидах и затем активирует фактор X. Этот фактор на фосфолипидах же образует комплекс фактор Х + фактор V + фактор IV и завершает образование кровяной протромбиназы. Образование кровяной протромбиназы длится 5-10 минут.

Вторая фаза. Образование протромбиназы знаменует начало второй фазы свертывания крови - образование тромбина из протромбина. Протромбиназа адсорбирует протромбин и на своей поверхности превращает его в тромбин. Этот процесс протекает с участием факторов IV, V, X, а также факторов 1 и 2 тромбоцитов. Вторая фаза длится 2-5 с.

Третья фаза. В третьей фазе происходит образование (превращение) нерастворимого фибрина из фибриногена. Эта фаза протекает в три этапа. На первом этапе под влиянием тромбина происходит отщепление пептидов, что приводит к образованию желеобразного фибрин-мономера. Затем с участием ионов кальция из него образуется растворимый фибрин-полимер. На третьем этапе при участии фактора XIII и фибриназы тканей, тромбоцитов и эритроцитов происходит образование окончательного (нерастворимого) фибрина-полимера. Фибриназа при этом образует прочные пептидные связи между соседними молекулами фибрина-полимера, что в целом увеличивает его прочность и устойчивость к фибринолизу. В этой фибриновой сети задерживаются форменные элементы крови, формируется кровяной сгусток (тромб), который уменьшает или полностью прекращает кровопотерю.

Спустя некоторое время после образования сгустка тромб начинает уплотняться, и из него выдавливается сыворотка. Этот процесс называется ретракцией сгустка. Он протекает при участии сократительного белка тромбоцитов (тромбостенина) и ионов кальция. В результате ретракции тромб плотнее закрывает поврежденный сосуд и сближает края раны.

Одновременно с ретракцией сгустка начинается постепенное ферментативное растворение образовавшегося фибрина - фибринолиз, в результате которого восстанавливается просвет закупоренного сгустком сосуда. Расщепление фибрина происходит под влиянием плазмина (фибринолизина), который находится в плазме крови в виде профермента плазминогена, активирование которого происходит под влиянием активаторов плазминогена плазмы и тканей. Он разрывает пептидные связи фибрина, в результате чего фибрин растворяется.

Ретракцию кровяного сгустка и фибринолиз выделяют как дополнительные фазы свертывания крови.

Нарушение процесса свертывания крови происходит при недостатке или отсутствии какого-либо фактора, участвующего в гомеостазе. Так, например, известно наследственное заболевание гемофилия, которое встречается только у мужчин и характеризуется частыми и длительным кровотечением. Это заболевание обусловлено дефицитом факторов VIII и IX, которые называются антигемофильными.

Свертывание крови может протекать под влиянием факторов, ускоряющих и замедляющих этот процесс.

Факторы, ускоряющие процесс свертывания крови:

• разрушение форменных элементов крови и клеток тканей (увеличивается выход факторов, участвующих в свертывании крови):

• ионы кальция (участвуют во всех основных фазах свертывания крови);

• тромбин;

• витамин К (участвует в синтезе протромбина);

• тепло (свертывание крови является ферментативным процессом);

• адреналин.

Факторы, замедляющие свертывание крови:

• устранение механических повреждений форменных элементов крови (парафинирование канюль и емкостей для взятия донорской крови);

• цитрат натрия (осаждает ионы кальция);

• гепарин;

• гирудин;

• понижение температуры;

• плазмин.

Противосвертывающие механизмы. В нормальных условиях кровь в сосудах всегда находится в жидком состоянии, хотя условия для образования внутрисосудистых тромбов существуют постоянно. Поддержание жидкого состояния крови обеспечивается по принципу саморегуляции с формированием соответствующий функциональной системы. Главными аппаратами реакций этой функциональной системы являются свертывающая я противосвертывающая системы. В настоящее время принято выделять две Противосвертывающие системы - первую и вторую.

Первая противосвертывающая система (ППС) осуществляет нейтрализацию тромбина в циркулирующей крови при условии его медленного образования и в небольших количествах. Нейтрализация тромбина осуществляется теми антикоагулянтами, которые постоянно находятся в крови и поэтому ППС функционирует постоянно. К таким веществам относятся:

• фибрин, который адсорбирует часть тромбина;

• антитромбины (известно 4 вида антитромбинов), они препятствуют превращению протромбина в тромбин;

• гепарин - блокирует фазу перехода протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин, а также тормозит первую фазу свертывания крови;

• продукты лизиса (разрушения фибрина), которые обладают антитромбиновой активностью, тормозят образование протромбиназы;

• клетки ретикуло-эндотелиальной системы поглощают тромбин плазмы крови.

При быстром лавинообразном нарастании количества тромбина в крови ППС не может предотвратить образование внутрисосудистых тромбов. В этом случае в действие вступает вторая противосвертывающая система (ВПС), которая обеспечивает поддержание жидкого состояния крови в сосудах рефлекторно-гуморальным путем по следующей схеме. Резкое повышение концентрации тромбина в циркулирующей крови приводит к раздражению сосудистых хеморецепторов. Импульсы от них поступают в гигантоклеточное ядро ретикулярной формации продолговатого мозга, а затем по эфферентным путям к ретикуло-эндотелиальной системе (печень, легкие и др.). В кровь выделяются в больших количествах гепарин и вещества, которые осуществляют и стимулируют фибринолиз (например, активаторы плазминогена).

Гепарин ингибирует первые три фазы свертывания крови, вступает в связь с веществами, которые принимают участие в свертывании крови. Образующиеся при этом комплексы с тромбином, фибриногеном, адреналином, серотонином, фактором XIII и др. обладают антикоагулянтной активностью и литическим действием на нестабилизированный фибрин.

Следовательно, поддержание крови в жидком состоянии осуществляется благодаря действию ППС и ВПС.

Регуляция свертывания крови. Регуляция свертывания крови осуществляется с помощью нейрогуморальных механизмов. Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы, возникающее при страхе, боли, при стрессовых состояниях, приводит к значительному ускорению свертывания крови, что называется гиперкоагуляцией. Основная роль в этом механизме принадлежит адреналину и норадреналину. Адреналин запускает ряд плазменных и тканевых реакций.

Во-первых, высвобождение из сосудистой стенки тромбопластина, который быстро превращается в тканевую протромбиназу.

Во-вторых, адреналин активирует фактор XII, который является инициатором образования кровяной протромбиназы.

В-третьих, адреналин активирует тканевые липазы, которые расщепляют жиры и тем самым увеличивается содержание жирных кислот в крови, обладающих тромбопластической активностью.

В-четвертых, адреналин усиливает высвобождение фосфолипидов из форменных элементов крови, особенно из эритроцитов.

Раздражение блуждающего нерва или введение ацетилхолина приводит к выделению из стенок сосудов веществ, аналогичных тем, которые выделяются при действии адреналина. Следовательно, в процессе эволюции в системе гемокоагуляции сформировалась лишь одна защитно-приспособительная реакция - гиперкоагулемия, направленная на срочную остановку кровотечения. Идентичность сдвигов гемокоагуляции при раздражении симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы свидетельствует о том, что первичной гипокоагуляции не существует, она всегда вторична и развивается после первичной гиперкоагуляции как результат (следствие) расходования части факторов свертывания крови.

Ускорение гемокоауляции вызывает усиление фибринолиза, что обеспечивает расщепление избытка фибрина. Активация фибринолиза наблюдается при физической работе, эмоциях, болевом раздражении.

На свертывание крови оказывают влияние высшие отделы ЦНС, в том числе и кора больших полушарий головного мозга, что подтверждается возможностью изменения гемокоауляции условно-рефлекторно. Она реализует свои влияния через вегетативную нервную систему и эндокринные железы гормоны, которых обладают вазоактивным действием. Импульсы из ЦНС поступают к кроветворным органам, к органам, депонирующим кровь и вызывают увеличение выхода крови из печени, селезенки, активацию плазменных факторов. Это приводит к быстрому образованию протромбиназы. Затем включаются гуморальные механизмы, которые поддерживают и продолжают активацию свертывающей системы и одновременно снижают действия противосвертывающей. Значение условно-рефлекторной гиперкоагуляции состоит, видимо, в подготовке организма к защите от кровопотери.

Система свертывания крови входит в состав более обширной системы - системы регуляции агрегатного состояния крови и коллоидов (PACK), которая поддерживает постоянство внутренней среды организма и ее агрегатное состояние на таком уровне, который необходим для нормальной жизнедеятельности путем обеспечения поддержания жидкого состояния крови, восстановления свойств стенок сосудов, которые изменяются даже при нормальном их функционировании.

Группы крови

Учение о группах крови приобретает особое значение в связи с частой необходимостью возмещения потери крови при ранениях, оперативных вмешательствах, при хронических инфекциях и по другим медицинским показаниям. В основе деления крови на группы лежит реакция агглютинации, которая обусловлена наличием антигенов (агглютиногенов) в эритроцитах и антител (агглютининов) в плазме крови. В системе АВО выделяют два основных агглютиногена А и В (полисахаридно-аминокислотные комплексы мембраны эритроцитов) и два агглютинина - альфа и бета (гамма-глобулины).

При реакции антиген - антитело молекула антитела образует связь между двумя эритроцитами. Многократно повторяясь, она приводит к склеиванию большого числа эритроцитов.

В зависимости от содержания агглютиногенов и агглютининов в крови конкретного человека в системе АВ0 выделяют 4 основных группы, которые обозначают цифрами и теми агглютиногенами, которые содержатся в эритроцитах этой группы.

• I (0) - агглютиногены в эритроцитах не содержатся, в плазме содержатся агглютинины альфа и бета.

• II (А) - в эритроцитах агглютиноген А, в плазме агглютинин бета.

• III (В) - в эритроцитах агглютиноген В, в плазме агглютинин альфа.

• IV (АВ) - в эритроцитах агглютиногены А и В, агглютининов в плазме нет.

Так как реакция агглютинации происходит при встрече одноименных агглютиногенов и агглютининов (например, А и альфа, В и бета), то считали возможным переливать небольшие количества иногруппной крови. Было разработано правило переливания: в эритроцитах донора (человека, дающего кровь) учитывали наличие агглютиногенов, а в плазме реципиента (человека, получающего кровь) - агглютининов. Донорскую кровь подбирали так, чтобы эритроциты донора не агглютинировались агглютининами крови реципиента. Плазма донора, ввиду переливания небольшого ее объема, во внимание не принималась, т. к. она значительно разбавлялась плазмой реципиента и ее агглютинины теряли свои агглютинирующие свойства. Это правило называется правилом разведения.

Исходя из этого представления, первую группу крови можно переливать во все группы (I, II, III, IV); вторую группу - во вторую и четвертую; третью - в третью и четвертую; четвертую группу можно переливать только в кровь четвертой группы. Поэтому людей с первой группой крови называют универсальными донорами, а людей с четвертой - универсальными реципиентами.

В настоящее время от этого принципа переливания крови отказались практически полностью и для переливания используют только одногруппную кровь. Одной из причин отказа от классических правил переливания крови явилась невозможность переливать донорскую иногруппную кровь в больших количествах, что бывает необходимым при ряде хирургических операций. Другой причиной послужило наличие большого количества подгрупп крови. Оказалось, что агглютиноген А существует более чем в 10 вариантах, различающихся агглютинационными свойствами. Агглютиноген В тоже существует в нескольких вариантах, активность которых убывает в порядке их нумерации.

Кроме того, к настоящему времени стали известны и другие агглютиногены (кроме системы АВ0). Это М, N, S, Р и другие - всего около 400 агглютиногенов. В каждой из этих систем имеется, как правило, несколько агглютиногенов, составляющих разные комбинации, которые определяют группы крови в данной системе. Эти агглютиногены также находятся в эритроцитах независимо от системы АВ0 и друг от друга. Их антигенные свойства выражены слабо и при переливании крови ими можно пренебрегать. Наибольшее значение для клиники имеет система АВ0 и резус-фактора.

Определение группы крови проводится путем смешивания капли крови исследуемого человека со стандартными сыворотками, содержащими иммунные анти-А и анти-В агглютинины.

Резус-фактор. Среди агглютиногенов, не входящих в систему АВО, одним из первых был обнаружен резус-агглютиноген (резус-фактор). Этот агглютиноген содержится у 85% людей. Кровь, в которой содержится резус-фактор, называется резус-положительной, а в которой отсутствует - резус-отрицательной. К настоящему времени выявлено 6 разновидностей резус-агглютиногенов.

Знание о резус-факторе имеет значение при переливании крови, а также в акушерстве и гинекологии. Если резус-положительную кровь перелить резус-отрицательному реципиенту, то в его организме образуются антирезус-агглютинины. При повторном переливании этому человеку резус-положительной крови произойдет агглютинация эритроцитов.

При беременности, если кровь матери резус-отрицательная, а кровь плода резус-положительная, то, проникая в организм матери резус-агглютиногены вызывают у нее образование антител (антирезус-агглютининов), которые, диффундируя в кровь плода, вызывают реакцию агглютинации его эритроцитов с последующим их гемолизом (резус-конфликт). Выраженный резус-конфликт возникает лишь при высокой концентрации антирезус-агглютининов. Поэтому, чаще всего, первый ребенок рождается без осложнений. Опасность резус-конфликта нарастает при повторных беременностях.

**Литература**

1. Физиология – основы и функциональные системы. Курс лекций п/р К.В. Судакова.
2. Анатомия человека – М.Р. Сапин, Г.Л. Билич.
3. Ноздрачев А.Д. и др. Общий курс физиологии человека и животных. - М., Вш., 1991.
4. Основы физиологии человека / учеб. П.Р. Агаджаняна. - М., 2001.
5. Основы физиологии человека / учеб. Б.И. Ткаченко. - М., 1998.
6. Биохимия мозга (уч.пос.) Ашмарин И.П. и др. С-п.,1999.
7. Нормальная физиология Дектярёв В.П. и др. учеб. пос. М.,ММСИ, 2002.
8. Курс физиологии функциональных систем, учеб. пос. п/р Судакова К.В., 1999.
9. Физиология человека п/р Шмидта, Тевса учеб., М., Мир, 1989.
10. Физиология человека п/р Н.П. Агаджаняна учеб., М., 2001.
11. Физиология человека: Compendium п/р Ткаченко СПб, 2000.
12. Основы нейрофизиологии Шульговский В.В. учеб. пос. Изд ВШ., 2002.
13. Руководство к практическим занятиям по физиологии п/р Судакова К.В., Котова А.В., Лосевой Т.Н. М., Медицина, 2002.