

Коагуляционный гемостаз

При повреждении крупных кровеносных сосудов тромбоцитарная пробка не способна остановить кровотечение. Только коагуляционный гемостаз способен остановить кровотечение из крупного сосуда.

В коагуляционных реакциях принимают участие протеины, фосфолипиды (из тромбоцитарной мембраны), ионы кальция. Большинство протеинов, участвующих в коагуляции, являются проферментами (обозначаются римскими цифрами). Их активация осуществляется за счет протеолиза (они обозначаются римскими цифрами с добавлением буквы а, например, IIa, Xa, Va и др.).

Процесс свертывания крови это целая цепь последовательных ферментативных реакций, в которой проферменты, активируясь, способны активировать другие факторы свертывания крови. Удобно рассматривать схему коагуляции в виде каскада ферментативных реакций, условно разделенного на внутренний и внешний механизмы. Конечным продуктом коагуляционных реакций и по внешнему и по внутреннему механизму является фибрин.

Внешний механизм коагуляции

Внешний механизм свертывания предполагает обязательное наличие тканевого фактора (фактора III), а старт коагуляции начинается с активации фактора VII. Активированный фактор VII переводит фактор X в Xa и активирует фактор IX (активация фактора IX идет медленно и существенной роли в коагуляции не играет). Затем фактор Xa переводит протромбин (II) в тромбин. Эту реакцию значительно ускоряют коагуляционный фактор Va и фосфолипиды. Образование фибрина инициализируется по внешнему пути очень быстро (в течение секунд), что ведет к появлению первых порций тромбина, активирующих другие коагуляционные факторы (VIII, V, XIII и др.).

Внутренний механизм коагуляции

Старт коагуляции по внутреннему механизму начинается с активации фактора Хагемана (XII) и происходит на фосфолипидных мембранах тромбоцитов.

Фактор Хагемана активируется коллагеном из эндотелия, адреналином и др., а затем уже активированная молекула фактора Хагемана преобразует фактор XI в XIa. В этой реакции принимает участие калликреин, который также активируется фактором XIIa. В свою очередь, фактор XIa активирует фактор IX. Фактор IXa на фосфолипидных мембранах с участием фактора VIIIa и ионов Ca^{++} путем протеолиза превращает фактор X в его активированную форму. Далее фактор Xa переводит протромбин в тромбин. Эту реакцию значительно ускоряют коагуляционный фактор Va и фосфолипиды.

Конечный этап коагуляции

Переход фибриногена в фибрин происходит следующим образом. От фибриногена тромбин отщепляет 2 фибринпептида А и 2 фибринпептида В. Так образуются фибрин-мономеры. Затем формируются димеры, тримеры и олигомеры фибрина. После этого образуются фибриллы растворимого фибрина (фибрин *Soluble*). Фибрин-стабилизирующий фактор (активированный тромбином) в присутствии Ca^{++} превращает нестабильный, растворимый фибрин в стабильный нерастворимый фибрин (фибрин *Insoluble*). В результате этого сгусток фибрина становится резистентным к фибринолитическим агентам и с трудом разрушается другими протеолитическими веществами. Образовавшийся сгусток фибрина уплотняется (за счет тромбоцитов, в большом количестве попадающих в структуру сгустка), т.е. наступает ретракция сгустка фибрина. Сгусток, состоящий из тромбоцитов, эритроцитов и большого числа волокон фибрина, способен остановить кровотечение из крупных сосудов.

Роль фосфолипидов в коагуляции

Достаточно важна роль фосфолипидов в коагуляционном гемостазе. Дело в том, что двойной слой фосфолипидов в мембране тромбоцитов, и эндотелиальных клеток ассиметричен. В наружном слое фосфолипидной мембраны, контактирующей с кровью, доминируют сфингомиелин и фосфатидилхолин. Именно эти фосфолипиды обуславливают атромбогенность эндотелия, так как эти фосфолипиды электрически нейтральны и в них нет преобладания какого-либо из зарядов. Но во внутреннем слое мембраны большое количество фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина. Именно у этих фосфолипидов преобладает отрицательный заряд. Коагуляционные реакции протекают с намного большей скоростью, когда фосфолипиды с отрицательным зарядом появляются на наружной поверхности мембраны. Такую фосфолипидную транспозицию называют флип-флоп феноменом.

Следует заметить, что концентрация Ca^{++} в плазме и интерстициальной жидкости намного больше, чем в цитоплазме эндотелиальной клетки и тромбоците. Поступление Ca^{++} в тромбоцит или в эндотелиальную клетку выключает механизмы поддержания асимметрии фосфолипидного бислоя и активирует транслоказу, что и обуславливает флип-флоп феномен.

Физиологические антикоагулянты и ингибиторы

Физиологические антикоагулянты необходимо разделять на первичные и вторичные. Первичные антикоагулянты всегда присутствуют в крови, а вторичные образуются в результате коагуляционных реакций.

К первичным антикоагулянтам следует отнести антитромбин III, протеин С, протеин S, ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI), кофактор гепарина II.

Одним из основных антикоагулянтов следует назвать антитромбин III. Следует заметить, что антитромбин III обладает мощным антикоагулянтным действием только в комплексе с гепарином. Этот комплекс надёжно блокирует коагуляционные факторы IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa и калликреин.

Другим ингибитором свертывания является кофактор гепарина II. Его действие усиливается во много раз при взаимодействии с гепарином. Однако клиническая значимость его невелика.

К антикоагулянтам следует отнести ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI). Установлено, что он тормозит образование фактора Xa по внешнему механизму коагуляции.

Антикоагулянтная система протеина С включает в себя целую цепь последовательных биохимических реакций. Образующийся в процессе коагуляции тромбин связывается на эндотелии с мембранным гликопротеином - тромбомодулином, и вследствие этого теряет всю свою коагуляционную активность, но сохраняет способность активировать протеин С. После этого активированный протеин С, с протеином S в качестве кофактора, на фосфолипидной поверхности расщепляет фактор Va и фактора VIIIa. Этот механизм эффективно предупреждает дальнейшее образование тромбина и трансформирует его в активатор антикоагулянтного механизма

Ингибитором тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa и плазмина является альфа 1-антитрипсин. Слабым ингибитором тромбина, калликреина и плазмина являются макроглобулин и С1-ингибитор.

Вторичными антикоагулянтами являются продукты деградации фибриногена и фибрина. Они тормозят конечный этап коагуляции.