

УДК 611.018.5

ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ**Макурина О.Н.***Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: makurina.on@mail.ru*

Свертывание крови – многоступенчатый ферментный процесс, в котором участвуют различные факторы. Свертывание крови идет по двум механизмам: внутреннему, в котором наблюдается последовательная активация факторов XII, XI, IX+VIII, X+V и II, и по внешнему, который запускается поступлением в кровь извне тканевого фактора. Фактор III и фактор VIIa образуют активный комплекс, под влиянием которого активируются в присутствии ионов кальция и фосфолипидных мембран X, V и II. Активированный фактор X переводит протромбин (фактор II) в тромбин (фактор IIa), ретроградно активируя комплекс фактор III-фактор VIIa. Жидкое состояние крови поддерживает система физиологических антикоагулянтов, в которую входят клеточные и гуморальные компоненты. Ее дополняет ферментная система, вызывающая прогрессирующее асимметричное расщепление фибриногена и фибрина, называемая фибринолитической или плазминовой системой.

Ключевые слова: гемокоагуляция, факторы свертывания, внешний путь, внутренний путь, противосвертывание, фибринолиз

HEMOCOAGULATION MECHANISMS**Makurina O.N.***Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)),
Kursk, e-mail: makurina.on@mail.ru*

Blood coagulation – multistage enzymatic process that involves a variety of factors. Blood clotting is by two mechanisms: internal, in which there is a consistent activation of factor XII, XI, IX + VIII, X + V and II, the external and that starts entering the blood from outside the tissue factor. Factor III and factor VIIa form a complex active under the influence of which are activated in the presence of calcium ions and phospholipid membranes X, V, II. Activated Factor X converts prothrombin (factor II) to thrombin (factor IIa), retrograde activating factor complex III-Factor VIIa. The liquid state of the blood system supports the physiological anticoagulants, which includes cellular and humoral components. It complements the enzyme system, causing progressive asymmetric splitting of fibrinogen and fibrin, which is called the fibrinolytic or plasmin system.

Keywords: hemocoagulation, clotting factors, extrinsic pathway, the intrinsic pathway, anticoagulation, fibrinolysis

Свертывание крови – многоступенчатый ферментный процесс, в котором участвуют белки-протеазы, неферментные белковые акцелераторы процесса и конечный субстратный белок – фибриноген [7, 11]. Важной особенностью гемокоагуляционного каскада является то, что активация и взаимодействие факторов свертывания крови почти на всех этапах процесса происходят на свободных плазмемных фосфолипидных мембранах [28]. Такой способностью к фиксации и активации факторов свертывания обладают обращенные к наружной стороне мембраны головки отрицательно заряженных фосфолипидов – фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина и др. [10, 15, 22]. Ряд видов гиперкоагуляции связан с избытком в плазме крови фосфолипидных мембран, причем удаление последних без каких-либо других воздействий позволяет переводить повышенную свертываемость крови в пониженную [29].

Свертывание крови может функционировать по внутреннему механизму, в котором наблюдается последовательная активация факторов XII, XI, IX + VIII, X + V и II и по внешнему (быстрому), который запу-

скается поступлением в кровь извне тканевого фактора (фактор III) [36]. Фактор III и фактор VIIa образуют активный комплекс, под влиянием которого активируются в присутствии ионов кальция и фосфолипидных мембран X, V и II. Активированный фактор X не только переводит протромбин (фактор II) в тромбин (фактор IIa), но ретроградно активирует комплекс фактор III-фактор VIIa. Оба пути замыкаются на факторе X, вслед за чем они смыкаются и впадают до образования фибрина сливаются в единый поток. Однако внешний и внутренний механизмы начального этапа свертывания крови не обособлены полностью друг от друга. Они взаимодействуют между собой путем взаимной активации факторов XII и VII, VII и IX. Фактор Xa ретроградно активирует фактор VII в комплексе с фактором III и Ca²⁺ [12, 13, 25].

Удлинение или укорочение протромбинового времени при нормальных показателях тромбинового теста (отражающий переход фибриногена в фибрин при добавлении тромбина) может быть обусловлено дефицитом или избытком факторов VII, X, V и II, причем нарушение только в этом тесте при

нормальных показаниях всех других коагуляционных проб может быть связано только с колебанием уровня фактора VII [20, 26].

При этом, внутренний механизм начального этапа свертывания крови реализуется цепной (каскадной) реакцией, в которую последовательно включаются факторы XII, XI, IX и VIII. Активация по этому пути инициируется контактом крови (плазмы) с субэндотелием, особенно коллагеном, что ведет к образованию активного «контактного» комплекса, в который входят фактор XIIa-калликреин-фактор XIa [31].

Свертывание по внутреннему механизму оценивается путем определения общего времени свертывания крови (от момента извлечения ее из сосудистого русла до образования сгустка в пробирке), но намного более точно – по активированному частичному (парциальному) тромбопластиновому времени (АЧТВ или АПТВ). В этом тесте усиливаются и стандартизируются контактная (добавлением каолина) и фосфолипидная (добавлением кефалина) активация процесса свертывания. Этой же цели служит так называемый «аутокоагуляционный тест» (АКТ), отражающий кинетику образования и инактивации тромбина в исследуемой плазме при стандартизированной гемолизатом эритроцитов контактной и фосфолипидной активации процесса свертывания [1, 4, 24].

Трансформация протромбина в тромбин реализуется протромбиназным комплексом, в котором активным началом является фактор Ха, а акцелератором процесса – фактор Va [14]. При этом от протромбина отщепляются фрагменты 1 + 2, после чего одноцепочная молекула протромбина трансформируется вначале в мейзотромбин, а затем в двухцепочный активный фермент – тромбин (фактор IIa). Активация фактора X на фосфолипидной мембране резко ускоряется Ас-глобулином (фактором V), который, как и фактор VIII, активируется по механизму обратной связи первыми небольшими дозами тромбина [19, 30].

Конечная фаза свертывания крови, как известно, характеризуется трансформацией растворенного в плазме фибриногена в волокна фибрина, которые образуют основной каркас сгустка крови [5].

В системе свертывания крови действуют силы не только самоускорения, но и последующего самоторможения, в силу чего факторы свертывания крови и их метаболиты приобретают антикоагулянтные свойства. Так, например, фибрин связывает

и инактивирует большие количества тромбина и фактора Ха. Тормозят конечный этап свертывания и продукты расщепления фибриногена плазмином [3, 8].

Значительная часть тромбина, образующегося при активации свертывающей системы крови, связывается с тромбомодулином сосудистой стенки и утрачивает при этом способность вызывать образование фибрина и активировать фактор XIII. Вместе с тем такой заблокированный тромбомодулином тромбин сохраняет способность активировать систему важнейших антикоагулянтов – протеинов С и S, вызывая через них активацию фибринолиза. По этому тромбин трансформируется в мощный противотромботический агент [21]. В процессе постоянной слабой активации свертывающей системы крови, носящей в организме перманентный характер, фактически весь образующийся тромбин связывается с тромбомодулином и, не вызывая гемокоагуляции, поддерживает в активном состоянии указанный выше противосвертывающий механизм и жидкое состояние циркулирующей крови [16].

Важнейшую роль в поддержании жидкого состояния крови играет система физиологических антикоагулянтов, в которую входят клеточные и гуморальные компоненты [17]. К клеточным компонентам, обеспечивающим поддержание крови в жидком состоянии в циркуляции, прежде всего, относятся клетки РЭС и гепатоциты, которые специфически удаляют активированные факторы свертывания крови и фибриноген без какого-либо влияния на их предшественники. Гуморальный компонент состоит из физиологических антикоагулянтов, которые тем или иным путем инактивируют (ингибируют) активные факторы свертывания крови. Среди них наиболее значимыми для практики являются антитромбин III, протеины С и S. Антитромбин III инактивирует сериновые протеазы, а именно, тромбин и все предшествующие его образованию активные факторы (за исключением факторов VIIIa и Va), путем образования с ними неактивных комплексов [27]. Инактивация факторов VIIIa и Va – сильнейших катализаторов образования тромбина – осуществляется другими белками, так называемой системой протеинов С и S, которая активируется комплексом, образующимся при взаимодействии тромбина с тромбомодулином (специфическим рецептором сосудистой стенки). Активированный этим комплексом плазменный протеин С в присутствии свое-

го кофактора – протеина S – протеолитически расщепляет факторы VIIa и Va и таким образом прерывается реакция образования активного фактора X и тромбина [6, 9].

Указанные антикоагулянты синтезируются в печени. Но в отличие от антитромбина III, синтез протеинов C и S зависит от витамина K [134], при дефиците которого могут развиваться рецидивирующие тромбозы. Снижение уровня естественных антикоагулянтов, как правило, сопровождается венозными тромбозами и может быть как следствием генетических нарушений (врожденные тромбофилии), так и результатом их потребления, например, во время диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [21].

Ферментная система, вызывающая прогрессирующее асимметричное расщепление фибриногена и фибрина, обозначается как фибринолитическая или плазминовая система. Главным действующим началом этой системы является протеолитический фермент – плазмин, содержащийся в плазме в виде профермента (плазминогена). В циркулирующей крови плазминоген встречается в двух разных формах – в виде интактного глю-плазминогена и в виде частично подвергнутого протеолизу – лиз-плазминогена, который в 10–20 раз быстрее трансформируется в активный плазмин [13].

Основными активаторами внешнего механизма являются тканевой плазминогеновый активатор (ТПА), на долю которого приходится около 70% общей активаторной активности. Другие активаторы – продуцируемая в юкст-гломерулярном аппарате почек урокиназа и активаторы из других тканей и клеток крови (моноцитов, тромбоцитов и др.).

Внутренняя активация плазминогена частично осуществляется комплексом фактора XIIa с калликреином (так называемый «XIIa-зависимый фибринолиз») и частично – другими механизмами, в том числе антикоагулянтным комплексом «протеины C + S» [1].

Противостоит фибринолизу ингибиторная система, важнейшими компонентами которой являются ингибиторы тканевого активатора плазминогена, обозначаемые как PAI-1 и PAI-2, антиплазмины (в том числе самый мощный из них – α 2-антиплазмин) и ингибиторы трансформации плазминогена в плазмин [10]. Более слабым ингибиторным действием обладают α 2-макроглобулин, С1-эстеразный ингибитор, антитрипсин, антитромбин III и др. [18, 23].

При изучении системы гемостаза здоровых плодов путем кордоцентеза в зависимости от гестационного возраста не выявлено

достоверно значимых различий среди показателей антикоагулянтной системы и системы фибринолиза при сроке гестации 20–23 недели и 24–28 недель [2]. При этом отмечена тенденция к увеличению уровня относительно низких показателей: протеина C, плазминогена, α 2-антиплазмина и ингибитора активатора плазминогена по мере увеличения гестационного возраста, что может считаться физиологической динамикой состояния системы гемостаза здоровых плодов [2, 32].

В то же время в литературе есть данные [35], в которых также проводилось исследование плодовой крови, полученной методом кордоцентеза, о более значимых различиях в уровнях ингибиторов свертывания в зависимости от сроков гестации. Эти авторы утверждают о достаточном физиологическом повышении данных показателей гемостаза при увеличении гестационного возраста.

Однако в любом случае к концу гестационного периода в норме повышаются уровни физиологических антикоагулянтов: антитромбина III и протеина C. К рождению в системе фибринолиза нарастает активность плазминогена и ингибитора активатора плазминогена. Уровень α 2-антиплазмина при рождении увеличивается незначительно по отношению к уровню плодов, а концентрация Д-димера в крови новорожденных может в ряде случаев превышать таковую, характерную для взрослых [34].

Есть мнение, что тромбогенную направленность гемостаза при рождении могут обуславливать высокий уровень фактора Виллебранда, повышенные концентрации факторов V и XII, обуславливающие активацию внутреннего пути коагуляции. В то же время в начале фазы новорожденности нередко наблюдается относительно низкое содержание продуктов деградации фибрина/фибриногена [33].

Высокая прокоагулянтная активность может в скорости снижаться во многом за счет понижения содержания печеночных факторов свертывания, вероятно, вследствие их потребления в ходе активного фибринолиза. Есть мнение, что в начале фазы новорожденности есть место повышенному содержанию продуктов деградации фибрина, что дополнительно препятствует развитию тромбоза [33, 35].

Имеются отдельные сведения, что на 3-и сутки жизни у разных биологических объектов отмечается максимальный разброс активности: VII, VIII, IX, XII факторов, антитромбина III, протеина C, α 1-антитрипсина с усилением общей гипокоагуляционной

тенденции, обеспечивая гемодинамику, являясь биологически целесообразной.

Есть мнение, что к первым 5–7 дням жизни у здоровых новорожденных наблюдается облигатное снижение в плазме уровня витамин-К-зависимых факторов свертывания с развитием физиологической гипокоагуляции, сопряженной с транзиторным дефицитом антитромбина III, протеинов C, S и основных компонентов фибринолиза – плазминогена и его активаторов [2, 7].

Таким образом, имеющиеся сведения о функционировании системы свертывания и систем, ее лимитирующих, на протяжении фазы новорожденности остаются исследованы весьма недостаточно. Не выявлена динамика активности этих систем при развитии дисфункций у новорожденных и не найдены эффективные подходы для их оптимизации.

Список литературы

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
2. Бессонова М.А. Становление гемостаза плода и новорожденного // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008. – № 1. – С. 56–61.
3. Глаголева Т.И., Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Выраженность противосвертывающей и фибринолитической активности сосудов у новорожденных телят с дефицитом железа, получавших ферроглюкин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 5. – С. 96–97.
4. Глаголева Т.И., Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Ферроглюкин и гамавит в коррекции антиагрегационных свойств сосудов у новорожденных телят с дефицитом железа // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 5. – С. 17.
5. Завалишина С.Ю., Медведев И.Н., Краснова Е.Г. Влияние ферроглюкина и полизона на состояние коагуляционного гемостаза у новорожденных телят при анемии // Ветеринария. – 2009. – № 10. – С. 45–47.
6. Завалишина С.Ю. Активность свертывающей системы плазмы крови у здоровых телят в фазу молочно-растительного питания // Зоотехния. – 2010. – № 9. – С. 13–14.
7. Завалишина С.Ю. Коагуляционный гемостаз у телят в фазу молочного питания // Технология живых систем. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 61–65.
8. Завалишина С.Ю. Свертывающая активность плазмы крови у телят в период молочного кормления // Ветеринария. – 2010. – № 8. – С. 49–51.
9. Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Активность плазменного гемостаза у здоровых телят в фазу молочного питания // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 11. – С. 67–69.
10. Завалишина С.Ю. Динамика коагуляционного гемостаза у телят в фазу молочно-растительного питания // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2011. – № 1. – С. 22–27.
11. Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Коагуляционная активность плазмы крови и механизмы, ее ограничивающие, у телят в фазу молочного питания // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1–1. – С. 156–159.
12. Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Коагуляционный гемостаз у новорожденных телят с дефицитом железа, получавших ферроглюкин и гликопин // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 9–3. – С. 555–558.
13. Завалишина С.Ю., Глаголева Т.И., Медведев И.Н. Сочетание ферроглюкина и крезацина в коррекции противосвертывающей и фибринолитической активности сосудов у новорожденных телят с дефицитом железа // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 7. – С. 172.
14. Завалишина С.Ю. Состояние коагуляционно-сосудистых взаимодействий у новорожденных телят с дефицитом железа при внутримышечном введении ферроглюкина

и гликопина // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2014. – № 1. – С. 57–59.

15. Краснова Е.Г., Медведев И.Н. Гемостатически значимая активность сосудов у поросят при потреблении растительных кормов // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 2. – С. 88–92.
16. Краснова Е.Г., Медведев И.Н. Сосудистый контроль над гемостазом у поросят молочно-растительного питания // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2013. – № 2(18). – С. 8–12.
17. Кутафина Н.В., Медведев И.Н. Влияние физических нагрузок на систему гемостаза // Вестник Сургутского государственного педагогического университета. – 2014. – № 3. – С. 87.
18. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д. Способ нормализации уровня α 2-антиплазмина у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2349308 01.10.2007.
19. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д. Способ ускоренной нормализации тромбопластинообразования у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2349327 24.10.2007.
20. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д. Способ коррекции гиперфибриногемии у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2349310 24.10.2007.
21. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д. Способ оптимизации активности протеина С у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2350318 01.10.2007.
22. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д. Способ оптимизации уровня фибриногемии у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2350320 24.10.2007.
23. Медведев И.Н., Кумова Т.А., Беспарточный Б.Д. Способ нормализации уровня ингибитора активатора плазминогена при метаболическом синдроме. Патент на изобретение RUS 2345770 09.07.2007.
24. Медведев И.Н., Кумова Т.А., Беспарточный Б.Д. Способ нормализации тромбопластинообразования у больных метаболическим синдромом. Патент на изобретение RUS 2345771 19.06.2007.
25. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Левкова Н.А., Карцева Т.И., Киперман Я.В. Нарушения в системе гемостаза у новорожденных телят // Ветеринария. – 2008. – № 8. – С. 44–47.
26. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю. Плазменный гемостаз у новорожденных телят и роль корректоров при его нарушении // Зоотехния. – 2009. – № 2. – С. 9–11.
27. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю. Способ нормализации активности антитромбина III в крови у новорожденных телят с железодефицитной анемией. Патент на изобретение 2472500 05.05.2012.
28. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю. Активность системы гемостаза у телят молочно-растительного питания // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2012. – № 6. – С. 62–65.
29. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю. Динамика активности системы гемостаза у молодняка крупного рогатого скота в раннем онтогенезе // Зоотехния. – 2013. – № 11. – С. 20–21.
30. Медведев И.Н., Параневич А.В. Коагуляционные характеристики крови у подсосных свиноматок в экологических условиях Центральной России // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2013. – № 4. – С. 21–24.
31. Параневич А.В., Максимов В.И., Медведев И.Н. Активность системы коагуляции крови у свиноматок после отъема, содержащихся в условиях Центральной России // Вестник АПК Ставрополя. – 2013. – № 1(9). – С. 141–143.
32. Чупрова А.В. Клиническое значение мембранной активации свертывания крови у новорожденных // Педиатрия. – 1998. – № 5. – С. 7–10.
33. Чупрова А.В., Белоусова Т.В. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у детей. – М., 2004. – 158 с.
34. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 84–91.
35. Шабалов Н.П., Иванов О.Д., Шабалова Н.П. Особенности ДВС-синдрома при различных формах перинатальной патологии // Клиническая патофизиология. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 81–88.
36. Medvedev I.N., Zavalishina S.Yu. Hemostatic system activity in milk-and plant-fed calves // Russian Agricultural Sciences. – 2013. – Т. 39, № 1. – С. 74.