

УДК:615.322:582.751:615.273

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ**Остапець М.О., Волковой В.А., Березнякова М.Є.,
Карабут Л.В., Фоміна Г.П.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків
marina.ostapets.22@mail.ru*

В статті розглянуто основні сучасні теоретичні уявлення про систему гемокоагуляції. Детально описано не тільки механізми судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, але й наведено основні складові системи антизсідання крові та фібринолізу. Таким чином, система тромбоутворення представляє собою ланцюг складних каскадно-комплексних ферментативних реакцій, які протікають за участі великої кількості клітинних та гуморальних агентів з тонкими механізмами нейроендокринної регуляції

Ключові слова: гемокоагуляція, тромбоцити, фактори зсідання крові, фібриноліз.

Актуальність

Одним із проявів захисної функції крові є її здатність зсідатися, яка направлена на зупинку кровотечі. При порушенні цього механізму навіть незначні ушкодження судинної стінки можуть призвести до значних крововтрат [1, 2, 3].

Гемостаз – біологічна система організму, функція якої полягає у збереженні крові в рідкому стані, зупинці кровотеч при ушкодженні стінки судини, а також розчиненні тромбів, які виконали свою функцію [4].

Система гемокоагуляції повинна швидко розпізнавати пошкодження та формувати адекватний згусток в судинах різного калібру при різних швидкостях току крові та типах ушкодження. При цьому необхідно не допустити розповсюдження активованих плазмових факторів зсідання по кровотоку [5]. Саме це обумовило високу складність даної системи, яка представляє собою каскад ферментативних реакцій, що характеризуються багаточисленними позитивними та негативними зворотними зв'язками та активною взаємодією з клітинами крові, субендотелієм та ендотелієм [6].

До компонентів системи гемостазу належать: коагуляційна (плазмові фактори) та антикоагулянтна (фізіологічні ан-

тикоагулянти) ланки, активатори та інгібітори фібринолізу, клітинні фактори формених елементів крові (тромбоцитів, лейкоцитів, еритроцитів), фактори зсідання і фібринолізу судинної стінки та оточуючих тканин [7, 8]. Їх взаємодія дозволяє системі гемостазу знаходитися в межах фізіологічних коливань: між гіпокоагуляцією та гіперкоагуляцією [9].

Для збереження крові в фізіологічному стані необхідна структурна та функціональна цілісність судинного ендотелію. В нормі він попереджує надходження до кровотоку тромбопластину, активує фактор Хагемана, виділяє природні антикоагулянти (антитромбін III, активатор плазміногену), активує агрегацію тромбоцитів – АДФ та фактор Віллебранда [10]. На ушкодження судинна стінка відповідає вазоконстрикцією, ендотелій судин трансформується в потужну прокоагулянтну поверхню, яка сприяє адгезії тромбоцитів та лейкоцитів [10, 11].

Серед клітин крові, які беруть участь в формуванні первинного тромбу, найкраще вивчені тромбоцити [12]. Це – без'ядерні двояковипуклі клітинні фрагменти діаметром 2 – 4 мкм, які утворюються в червоному кістковому мозку з мегакаріоцитів та відповідають за ключові етапи процесу гемокоагуляції: формування гемостатичного тромбу та при-

скорення реакції зсідання крові, беруть активну участь в локальній вазоконстрикції. При активації тромбоцитів, в їх цитоплазмі починають секретуватися щільні гранули (містять серотонін, АДФ) та альфа-гранули (включають білки – фібриноген, фактор V, фактор фон Віллебранда) [11].

Окрім тромбоцитів в процесі утворення первинного тромбу беруть участь лейкоцити та еритроцити. Лейкоцити прискорюють процес клітинної агрегації, активують коагуляційний гемостаз за рахунок наявності в них тромбопластичного, антигепаринового і фібринстабілізуючого факторів. В свою чергу, еритроцити можуть впливати на процес активації судинно-тромбоцитарного гемостазу двома шляхами: вивільненням АДФ, підвищенням адгезивних та агрегаційних властивостей тромбоцитів при зміні розміру та деформації еритроцитів [7].

Одну із першочергових ролей в зсіданні крові відіграють клітинні фактори. Більше всього їх міститься в тромбоцитах, але вони є і в інших клітинах (еритроцитах, лейкоцитах). Однак, при гемокоагуляції найбільша кількість зруйнованих клітин – тромбоцити, тому найважливіше значення в зсідання крові належить тромбоцитарним факторам, яких налічується близько 14 [13, 14, 15].

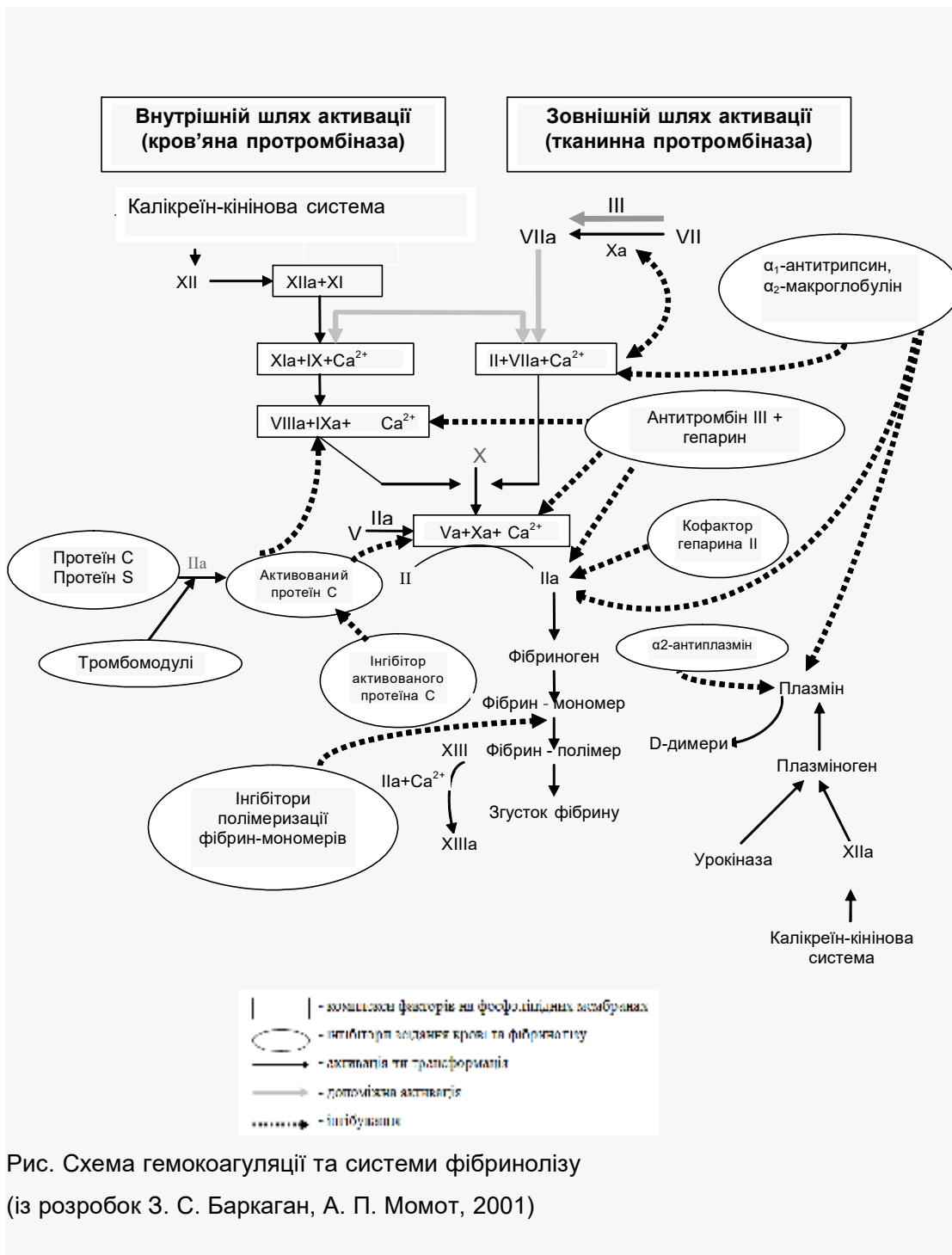
В залежності від розміру ушкодженої судини визначають 2 основних механізми гемостазу: судинно-тромбоцитарний та коагуляційний [4, 16].

Судинно-тромбоцитарний гемостаз забезпечує зупинку кровотечі у мікроциркуляторних судинах із низьким артеріальним тиском [17]. При ушкодженні ендотелію дрібних судин під впливом судиннозвужуючих сполук (адреналіну, норадреналіну, серотоніну, тромбоксану A_2) виникає рефлекторний спазм ушкоджених судин. За рахунок механічної закупорки просвіту ушкодженої судини спостерігається адгезія (прилипання) тромбоцитів до позитивно заряджених сполучнотканинних колагенових волокон

країв рани, в результаті чого з них вивільнюються АТФ і АДФ. Адгезія тромбоцитів триває 3 – 10 секунд [18]. Одночасно з адгезією в місці ушкодження починається оборотна агрегація (скупчення) із утворенням пухкого тромбу, який пропускає плазму крові. Далі під дією тромбіну відбувається руйнування мембрани тромбоцитів, що призводить до виходу із них фізіологічно активних речовин (серотоніну, гістаміну, нуклеотидів, ферментів, факторів зсідання крові), при якій тромбоцити втрачають свою структурованість та зливаються в гомогенну масу – спостерігається необоротна агрегація тромбоцитів, утворюючи щільний корок. Дана реакція сприяє вторинному спазму судин. Вивільнення фактору III дає початок утворенню тромбоцитарної протромбінази, тобто включення механізму коагуляційного гемостазу. На агрегатах тромбоцитів утворюється невелика кількість ниток фібрину, в сітці якого затримуються форменні елементи крові. За рахунок скорочення білка тромбостеніну відбувається ущільнення і закріплення тромбу в ушкодженій судині, так звана ретракція кров'яного тромбу.

На цьому гемостаз закінчується, але у великих судинах тромбоцитарний тромб не витримує високого артеріального тиску та швидкості кровотоку – він вимивається. Тому у судинах великого калібру гемостаз здійснюється шляхом формування більш міцного фібринового тромбу, для утворення якого необхідний ферментативний каскад послідовних реакцій (рис. 1).

До коагуляційного гемостазу входять 13 факторів зсідання. Більшість з них – протеїни, які в невеликій кількості циркулюють в плазмі в якості неактивних проензимів. Коли ініціююча реакція запускає процес зсідання, фактори починають активувати один одного в певному порядку [4]. За сучасною Міжнародною номенклатурою плазмові фактори зсідання крові позначаються римськими цифрами (для позначення активованого фактора до цих цифр додається буква



20

Рис. Схема гемокоагуляції та системи фібринолізу (із розробок З. С. Баркаган, А. П. Момот, 2001)

«а»). До біохімічних компонентів гемокоагуляції також відносять фактор Флетчера, фактор фон Віллебранда, та Фітцджеральда-Фложе-Вільямса [9, 11].

Активация коагуляційного гемостазу починається із формування протромбінази (тканинної та кров'яної) та прохо-

дить двома шляхами: «зовнішнім» та «внутрішнім». Їх різниця базується на джерелі фосфоліпідів, які є матрицею для фіксації факторів зсідання та, водночас, їх каталізаторами. «Зовнішній» шлях (утворення тканинної протромбінази) запускається тканинним тромбопластином,

який вивільнюється з пошкоджених стінок судин та навколишніх тканин. Тканинний фактор взаємодіє з фактором VII, активуючи його, таким чином запускає подальший каскад, який веде до активації фактору X. Ця фаза триває 5-10 секунд. Початковою реакцією утворення кров'яної протромбінази є активація фактору Хагемана, яка здійснюється шляхом контакту крові з фосфоліпідами зовнішньої мембрани активованих тромбоцитів. Активованій фактор XII в свою чергу активує фактор XI, під впливом якого активується фактор IX. Останній реагує з іонами кальцію (фактор IV) та фактором VIII, утворюючи теназний комплекс. В свою чергу він активує фактор X і утворюється комплекс: фактор X + фактор V + фактор IV (іони кальцію), який закінчує утворення кров'яної протромбінази. «Внутрішній» шлях триває 5 – 10 хвилин.

За рахунок активації фактору X та участі фактору V і іонів кальцію відбувається утворення тромбіну із протромбіну. Активація фактору за участі призводить до утворення тромбіну із протромбіну. Дана фаза триває 2 – 5 секунд.

Заключним етапом коагуляційного гемостазу є утворення нерозчинного фібрину із фібриногену. Під впливом тромбіну утворюються фібрин-мономери, які далі за участі іонів кальцію зазнають спонтанної полімеризації з утворенням розчинного, а в подальшому нерозчинного фібрин-полімеру. Фібриназа ущільнює фібринову сітку, яка затримує форменні елементи крові, утворюючи кров'яний згусток (тромб). Через деякий час після утворення згустку тромб починає ущільнюватися (зазнає ретракції), в результаті чого він щільніше закриває пошкоджену судину та зближає краї рани [1, 9].

Після того як відбулося включення системи зсідання, продукцію фібрину продовжують підтримувати механізми позитивного зворотного зв'язку – сформований тромбін знову активує фактор VIII та фактор V до того часу, поки вона не буде виключена системою антикоагу-

ляції. *Антикоагулянтна система* обмежує процеси зсідання площею ушкодження судин та попереджує розповсюдження тромбоутворення. Вона складається з інгібіторів зсідання крові, найбільш значущим з яких є антитромбін III (АТ III), який утворює стабільні комплекси з факторами XII, XI, X, IX, II. Активність АТ III посилюється в присутності негативно заряджених гепариноїдів та гепарину. Гепарин утворює комплекс з АТ III та підвищує його антикоагулянтні властивості в 1000 – 10000 разів [4]. Таким чином, гепарин реалізує свою антикоагулянтну дію посередництвом з АТ III. Якщо АТ III інгібує тільки ферментативні фактори зсідання, то два неферментативних фактори – фактор V та фактор VIII зазнають протеолітичного розщеплення протеїном С, до складу якого входить протеїн С, його кофактор протеїн S, мембранний білок – тромбомодулін. Під дією комплексу тромбін – тромбомодулін на поверхні ендотеліальних клітин відбувається активація протеїну С (оскільки він циркулює в плазмі в неактивному стані), за рахунок чого блокується дія факторів V та VIII [19]. Важливим антикоагулянтом зовнішнього шляху зсідання є інгібітор шляху тканинного фактору. Він обмежує синтез тромбіну, блокуючи його одразу після утворення, а також сприяючи його поглинанню та деградації [4, 20, 21].

Обмеження росту фібринового згустку відбувається за допомогою *системи фібринолізу*. Фібринолітична система багатокomпонентна та складається з активаторів, інгібіторів та кінцевого ферменту – плазміну, який утворюється із плазміногену. Активація плазміногену проходить по зовнішньому та внутрішньому шляху. Зовнішній забезпечується тканинним активатором плазміногену, внутрішній – урокіназою, стрептокіназою. Процес фізіологічної активації плазміногену відбувається тільки при наявності фібринового згустку, до якого приєднується плазміноген та його активатори. Плазмін здатний до протеолітичної деградації як фібрину, так і фібриногену.

В результаті розпаду фібрину формуються D-димери, фібриногену – фрагменти X, Y, D, E. Обмеження процесу фібринолізу здійснюється за рахунок його інгібіторів (активатора плазміногену I типу, активованого тромбіном інгібітору фібринолізу, альфа₂-антиплазміну, альфа₂-макроглобуліну та альфа₁-антитрипсину) [8, 21, 15, 22].

Таким чином, процес зсідання крові – ланцюг складних каскадно-комплексних ферментативних реакцій, які протікають за участі великої кількості клітинних та гуморальних агентів з тонкими механізмами нейроендокринної регуляції [13].

Література

1. Мамаев А. Н. Практическая гемостазиология / А. Н. Мамаев. – М. : Практическая медицина, 2014. – 240 с.
2. Geddings J. E. Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis / J. E. Geddings, N. Mackman // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 111, № 4. – P. 570–574.
3. Shavlyugin E. A. Dynamics of pathological clot formation: a mathematic model / E. A. Shavlyugin, M. A. Khanin, L. G. Khanin // *Journal of Theoretical Biology*. – 2014. – Vol. 340, № 24. – P. 96–104.
4. Волков Г. Л. Современные представления о системе гемостаза / Г. Л. Волков, Т. Н. Платонова, А. Н. Савчук. – К. : Наук. думка, 2005. – 296 с.
5. Бабичев А. В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза / А. В. Бабичев // *Педиатрия*. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 122–127.
6. Ханин М. А. Физиологические механизмы системы свертывания крови / М. А. Ханин, К. В. Тюрин // *Онкогематология*. – 2007. – № 3. – С. 71–75.
7. Кононенко Н. М. Вплив різних концентрацій цілих еритроцитів на коагуляційну ланку системи гемостазу / Н. М. Кононенко // *Патологія*. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 44–45.
8. Fisher M. J. Brain regulation of thrombosis and hemostasis : from theory to practice / M. J. Fisher // *Basic Science advances for clinicians*. – 2013. – Vol. 44, № 4. – P. 3275–3285.
9. Favoloro E. J. Aging Hemostasis : Changes to laboratory markers of hemostasis as we age – a narrative Review / E. J. Favoloro, M. Franchini, G. Lippi // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 621–633.
10. Endothelial Von Willebrand factor regulates angiogenesis / R. D. Starke, N. H. Dryden, R. E. Sulton et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, № 3. – P. 1071–1080.
11. Баркаган З. С. Основы диагностики нарушенный гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 1999. – 224 с.
12. Ware J. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis / J. Ware, A. Corken, R. Khetpal // *Current Opinion in Hematology*. – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 448–454.
13. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенный гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
14. Berna-Erro A. Molecular interplay between platelets and the vascular wall in thrombosis and hemostasis / A. Berna-Erro, C. P. Redondo, E. Lopez // *Current Vascular Pharmacology*. – 2013. – Vol. 11, № 4. – P. 409–430.
15. Jenne C. N. Platelets : bridging hemostasis, inflammation and immunity / C. N. Jenne, R. Urrutia, P. Kubes // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2013. – Vol. 35, № 3. – P. 254–261.
16. Пантелеев М. А. Свертывание крови : биохимические основы / М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов // *Клиническая онкогематология*. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 50–60.
17. Марковчин А. А. Физиологические особенности тромбоцитов / А. А. Марковчин // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 6. – С. 1437–1443.
18. O'Brien K. A. The Role of Act in Platelet Activation / K. A. O'Brien. – Chicago : Illinois Public Media, 2012. – 139 p.
19. Активаторы, рецепторы и пути внутриклеточной сигнализации в тромбоцитах крови / В. И. Шатурный, С. С. Шахиджанов, А. Н. Свешникова и др. // *Биомедицинская химия*. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 182–200.
20. Platelet protein disulfide isomerase is required for thrombus formation but not for hemostasis in mice / K. Kim, E. Hahm, J. Li et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 122, № 6. – P. 1052–1061.
21. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов / А. В. Мазуров. – М. : Ли-

- тера, 2011. – 480 с.
22. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis / Y. Wang, A. Reheman, C. Spring et al. // *Journal of Clinical investigation*. – 2014. – Vol. 124, № 10. – P. 4281–4293.
 23. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors / S. Offermanns // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 99, № 12. – P. 1293–1304.
- References**
1. Mamaev A.N. 2014, Practical hemostasiology, Moscow : Practical Medicine, 240 p.
 2. Geddings J.E., Mackman N. 2014, Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 111, № 4, pp. 570–574.
 3. Shavlyugin E.A., Khanin M.A., Khanin L.G. 2014, Dynamics of pathological clot formation: a mathematic model, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 340, № 24, pp. 96–104.
 4. Volkov G.L., Platonova T.N., Savchuk A.N. 2005, Modern presentation of the system of hemostasis, Kyiv: Scientific thought, 296 p.
 5. Babichev A.V. 2013, The role of endothelium in the hemostasis mechanism, *Pediatric*, Vol. 4, № 1, pp. 122–127.
 6. Khanin M.A., Thurin K.V. 2007, Physiological mechanisms of blood coagulation system, № 3, pp. 71–75.
 7. Kononenko N.M. 2008, Effect of different concentrations of red blood cells in whole coagulation link of hemostasis, Vol. 5, № 4, pp. 44–45.
 8. Fisher M.J. 2013, Brain regulation of thrombosis and hemostasis : from theory to practice, *Basic Science advances for clinicians*, Vol. 44, № 4, pp. 3275–3285.
 9. Favoloro E.J., Franchini M., Lippi G. 2014, Aging Hemostasis : Changes to laboratory markers of hemostasis as we age – a narrative Review, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 40, № 6, pp. 621–633.
 10. Starke R.D., Dryden N.H., Sulton R.E. 2011, Endothelial Von Willebrand factor regulates angiogenesis, *Blood*, Vol. 117, № 3, pp. 1071–1080.
 11. Barkagan Z.S., Momot A.P. 1999, The basics of diagnostic the hemostasis disorders, Moscow: Newdiamed, 224 p.
 12. Ware J., Corken A, Khetpal R. 2013, Platelet function beyond hemostasis and thrombosis, *Current Opinion in Hematology*, Vol. 20, № 5, pp. 448–454.
 13. Barkagan Z.S., Momot A.P. 2008, Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders, Moscow: Newdiamed, 292 p.
 14. Berna-Erro A., Redondo C.P., Lopez E. 2013, Molecular interplay between platelets and the vascular wall in thrombosis and hemostasis, *Current Vascular Pharmacology*, Vol. 11, № 4, pp. 409–430.
 15. Jenne C., Urrutia R., Kubes P. 2013, Platelets : bridging hemostasis, inflammation and immunity, *International Journal of Laboratory Hematology*, Vol. 35, № 3, pp. 254–261.
 16. Pantellev M.A., Ataullahov F.I. 2008, The blood coagulation: biochemical basic, *Clinical onkohematology*, Vol. 1, № 1, pp. 50–60.
 17. Markovchin A.A. 2014, Physiological features of thrombocytes, *Modern problem of science and education*, № 6, pp. 1437–1443.
 18. O'Brien K.A. 2012, The Role of Act in Platelet Activation ,Chicago : Illinois Public Media, 139 p.
 19. Shaturniy V.I., Shahidjanov S.S., Sveshnikova A.N. 2014, Activators, receptors and ways of intracellular signaling in blood platelets, *Biomedical chemistry*, Vol. 60, № 2, pp. 182–200.
 20. Kim K., Hahm E., Li J. 2013, Platelet protein disulfide isomerase is required for thrombus formation but not for hemostasis in mice, *Blood*, Vol. 122, № 6, pp. 1052–1061.
 21. Mazurov A.V. 2011, Physiology and pathology of thrombocytes, Moscow: Literature, 480 p.
 22. Wang Y., Reheman A., Spring C. 2014, Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis, *Journal of Clinical investigation*, Vol. 124, № 10, pp. 4281–4293.
 23. Offermanns S. 2012, Activation of platelet function through G protein-coupled receptors, *Circulation Research*, Vol. 99, № 12, pp. 1293–1304.

Резюме

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

*Остапец М.А., Волковой В.А.,
Березнякова М.Е., Карабут Л.В.,
Фомина Г. П.*

В статье рассмотрены основные современные теоретические представления о системе гемостаза. Подробно описано не только механизмы сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, но и приведены основные составляющие системы анти-свертывания крови и фибринолиза. Таким образом, система тромбообразования представляет собой цепь сложных каскадно-комплексных ферментативных реакций, протекающих с участием большого количества клеточных и гуморальных агентов с тонкими механизмами нейроэндокринной регуляции.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоциты, факторы свертывания крови, фибринолиз.

Summary

MODERN VIEWS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM

*Ostapets M.O. , Volkovoy V.A.,
Bereznyakova M.E., Karabut L.V.,
Fomina G.P.*

The article considers the main modern theoretical concepts of the hemocoagulation system. Described in details not only the mechanisms of vascular-platelet and coagulation hemostasis, but also the main components of the anticoagulation system and fibrinolysis. Thus, the thrombogenesis system is a chain of complex cascade-complex enzymatic reactions that involve a many of cellular and humoral agents with subtle mechanisms of neuroendocrine regulation.

Keywords: hemocoagulation, platelets, coagulation factors, fibrinolysis.

*Впервые поступила в редакцию 21.02.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*