
МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

Н.В. Кутафина, С.Ю. Завалишина

Кафедра адаптивной физической культуры
и медико-биологических наук

Курский институт социального образования (филиал)
Российского государственного социального университета
ул. К. Маркса, 51, Курск, Россия, 305029

Активность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяется функциональным состоянием его компонентов. Гемостатические возможности стенки кровеносных сосудов заключаются в способности синтезировать простаглицлин, антитромбин и мощные активаторы фибринолиза. Участие тромбоцитов в гемостазе основывается на их ангиотрофической и вазоспастической функциях, их способности к адгезии и агрегации, участию в свертывании крови и влиянии на фибринолиз.

Только равновесное взаимодействие функций тромбоцитов и сосудов может обеспечить адекватность процесса гемостаза в организме в целом, во многом обеспечивая оптимальные жидкостные свойства крови при любых условиях.

Ключевые слова: тромбоциты, сосудистая стенка, гемостаз, жидкостные свойства крови.

Стенки кровеносных сосудов играют чрезвычайно важную роль не только в обеспечении гемостаза, но и в поддержании жидкого состояния крови. Интима сосудов, эндотелий обладают очень высокой тромбоустойчивостью, в силу чего сохранность этой внутренней выстилки — важнейшее условие сохранения жидкого состояния крови. В основе этой тромбоустойчивости лежат сложные и пока далеко не полностью расшифрованные механизмы (от отрицательного заряда цитоплазматической мембраны эндотелиальных клеток до их способности вырабатывать и секретировать вещества, препятствующие агрегации тромбоцитов, свертыванию крови, а также активаторы фибринолиза). Среди этих механизмов достаточно хорошо изучены следующие [3]:

— способность эндотелия синтезировать и секретировать мощный ингибитор агрегации тромбоцитов — простаглицлин;

— способность эндотелия синтезировать и секретировать основной физиологический антикоагулянт — антитромбин III;

— способность фиксировать на своей поверхности с помощью специальных рецепторов гепарин и активный комплекс гепарин — антитромбин III;

— способность вырабатывать и выделять в кровотоки мощные активаторы фибринолиза (растворение внутрисосудистых тромбов и внесосудистых отложений фибрина).

Вместе с тем в эндотелии синтезируются и факторы, необходимые для реализации гемостатических реакций. Так, маркером эндотелиальных клеток является фактор Виллебранда (антиген фактора VIII), необходимый для нормального прилипания тромбоцитов к коллагену и формирования тромбоцитарной пробки.

В субэндотелиальном слое преобладают стимуляторы гемостаза, среди которых наиболее мощным агентом является коллаген, стимулирующий как прилипание тромбоцитов, так и внутренний механизм свертывания крови (активацию фактора XII). В субэндотелии содержатся и антитромботические активности. Например, гладкомышечные клетки, как и эндотелиальные, способны образовывать простациклин; кроме того, они вырабатывают протеогликаны и среди них мощные ингибиторы свертывания крови и адгезии тромбоцитов [5].

Участие самих тромбоцитов в гемостазе определяется в основном следующими их функциями [1; 7]:

— ангиотрофической, а именно способностью поддерживать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов;

— образование в поврежденных сосудах первичной тромбоцитарной пробки (адгезивно-агрегационная функция);

— поддержание спазма поврежденных сосудов;

— участие в свертывании крови и влияние на фибринолиз.

Тромбоцитам принадлежит важная роль в поддержании нормальной резистентности и функции микрососудов. С помощью электронной микроскопии и микроавторадиографии установлено, что тромбоциты периодически смыкаются с эндотелиальными клетками и «изливают» в них свое содержимое. Этот процесс поглощения кровяных пластинок эндотелиальными клетками идет особенно интенсивно после глубокой тромбоцитопении. В подобных условиях уже через 30 мин. после переливания меченых тромбоцитов около 80% их массы оказываются в эндотелии. Отсюда следует вывод, что тромбоциты являются физиологическими «кормильцами» эндотелия и он не в состоянии извлекать ряд необходимых веществ прямо из плазмы.

В нормальных условиях (без тромбоцитопении) эндотелий поглощает в среднем 35 000 кровяных пластинок из каждого микролитра крови за сутки. Следовательно, на ангиотрофическую функцию расходуется ежедневно около 15% всех циркулирующих в крови тромбоцитов.

Если эндотелиальные клетки лишаются тромбоцитарной «подкормки», то они быстро подвергаются дистрофии и начинают пропускать через свою цитоплазму эритроциты. Проникновение эритроцитов происходит очень быстро — в течение нескольких минут и с большей энергией, о чем можно судить хотя бы по тому, что эритроцит, встретивший на своем пути ядро эндотелиальной клетки, либо отжимает его в сторону, либо ломает надвое. Вышедшие из капилляров эритроциты образуют мелкие кровоизлияния. Часть из них попадает в лимфу и через грудной лимфатический проток возвращается в систему кровообращения. При всех тромбоцитопениях содержание эритроцитов в лимфе грудного протока повышено, причем тем больше, чем значительнее дефицит кровяных пластинок [3].

Способность тромбоцитов приклеиваться к поврежденным участкам сосудистой стенки и быстро образовывать в таких местах тромбоцитарную пробку, останавливающую кровотечение, была выявлена в конце XX в. Формирование тромбоцитарной пробки начинается с прилипанием тромбоцитов к субэндоте-

лиальным структурам сосудистой стенки (к базальной мембране). Коллаген — главный стимулятор этого процесса, хотя прилипание тромбоцитов могут вызывать и другие компоненты соединительной ткани. Еще до взаимодействия с оголенной базальной мембраной тромбоциты подвергаются сложной внутренней перестройке — меняют свою форму (плоскую дискоидную на сферическую), выбрасывают длинные нитчатые отростки-псевдоподии, приобретая способность прикрепляться как к соединительной ткани, так и друг к другу.

Известно, что в кровотоке указанная перестройка тромбоцитов происходит до того, как они достигнут поврежденного участка сосуда, вследствие чего к сосуду они уже доставляются, будучи подготовлены к прилипанию и агрегации. Одновременно с этим в кровотоке интенсивно идет и другой процесс — склеивание тромбоцитов друг с другом, в результате чего образуются конгломераты, состоящие из 3—15—20 клеток, которые приклеиваются к первично адгезировавшим тромбоцитам. В результате гемостатическая пробка быстро увеличивается в объеме и через 1—3 мин. полностью заполняет просвет кровотока сосуда [2; 3].

Участие тромбоцитов в процессах гемостаза напрямую определяется наличием у них эндогенных (образующихся в самих тромбоцитах) и экзогенных (факторы плазмы адсорбированные на поверхности тромбоцитов) тромбоцитарных факторов свертывания.

Эндогенные факторы тромбоцитов принято обозначать арабскими цифрами, в отличие от плазменных факторов, которые обозначаются римскими цифрами. Следует отметить, что из описанных ниже тромбоцитарных факторов пять соответствуют общепринятой номенклатуре, нумерация остальных факторов условна и может отличаться от используемой в других источниках. Наиболее изучены 12 эндогенных тромбоцитарных факторов.

Эндогенные тромбоцитарные факторы

Фактор 1 тромбоцитов участвует в образовании протромбиназы и ускоряет образование тромбина из протромбина, подобно *фактору V плазмы*. Находится в неактивном состоянии. Для его перевода в активное состояние необходимы следы тромбина.

Фактор 2 тромбоцитов — акцелератор тромбина, фибринопластический фактор — ускоряет превращение фибриногена в фибрин.

Фактор 3 тромбоцитов — тромбоцитарный тромбопластин, мембранный фосфолипидный фактор — представляет собой липопротеид. Служит матрицей для взаимодействия *плазменных факторов гемокоагуляции*, образования их активных комплексов. По своим свойствам этот фактор идентичен кефалину и мембранному фактору эритроцитов — эритроцитину, эритрофосфатиду. Необходим для эндогенного образования протромбиназы, способствующей превращению протромбина в тромбин. Фактор 3 выделяется при агрегации тромбоцитов.

Фактор 4 тромбоцитов — антигепариновый — обладает выраженной антигепариновой активностью, нейтрализуя гепариновую активность плазмы. Освобождению фактора 4 из тромбоцитов способствует тромбин, а отчасти — и фактор

Хагемана. Снижение количества тромбоцитов повышает чувствительность крови к гепарину.

Фактор 5 тромбоцитов — агглютинабельный, или свертываемый — по своим свойствам сходен с *фибриногеном плазмы*. Интенсивно выделяется из тромбоцитов под влиянием тромбина. Фактор 5 тромбоцитов принимает участие в агрегации тромбоцитов и тем самым способствует созданию прочного тромба.

Фактор 6 тромбоцитов — антифибринолитический. Задерживает фибринолиз.

Фактор 7 тромбоцитов — антитромбопластический. Препятствует образованию активной протромбиназы, а также замедляет перевод протромбина в тромбин. В присутствии гепарина его антикоагулянтное действие усиливается.

Фактор 8 тромбоцитов — ретрактозим. Представляет собой сократительный белок тромбоцитов — тромбостенин, напоминающий актомиозин мышечных волокон. При сокращении тромбостенина происходит ретракция кровяного сгустка. При этом тромбоциты подтягиваются друг к другу, что в свою очередь приводит к сближению нитей фибрина. Сгусток обезвоживается, становится более компактным.

Фактор 9 тромбоцитов — серотонин, или сосудосуживающий фактор. Тромбоциты обогащаются серотонином при прохождении через сосуды желудочно-кишечного тракта и печени. Серотонин выделяется из тромбоцитов во время их агрегации, вызванной АДФ, адреналином, коллагеном. Серотонин обладает многими свойствами: дает сосудосуживающий эффект, изменяет артериальное давление, является антагонистом гепарина; при *тромбоцитопении* способен нормализовать ретракцию кровяного сгустка и в присутствии тромбина ускорять переход фибриногена в фибрин. Велика роль серотонина в течении аллергических реакций, в деятельности центральной нервной системы, сердца и сосудов, двигательного аппарата и в развитии инфекционных заболеваний.

Фактор 10 тромбоцитов — пластиночный кофактор, котромбопластин, или активатор тромбoplastина, содержащегося в змеином яде. Котромбопластин способен ускорять переход протромбина в тромбин не только в сочетании со змеиным ядом, но также в присутствии тромбoplastина легочной ткани, *фактора V плазмы* и Ca^{2+} . Роль котромбопластина в процессе свертывания крови в условиях нормы не ясна.

Фактор 11 тромбоцитов — фибринстабилизирующий фактор — вещество, аналогичное *фактору XIII плазмы*. Участвует в стабилизации фибрина (превращении растворимого фибрина в нерастворимый).

Фактор 12 тромбоцитов — АДФ (аденозиндифосфат) — фактор агрегации тромбоцитов. При выходе на поверхность тромбоцитов АДФ способствует их склеиванию между собой. Кроме того, АДФ усиливает адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда.

Экзогенные тромбоцитарные факторы

На поверхности тромбоцитов могут адсорбироваться различные *плазменные факторы свертывания крови* и фибринолиза — протромбин, тромбoplastин, проакцелерин, конвертин, факторы VIII, IX, X, XI, XII, *плазминоген* и другие. Они

образуют так называемую плазматическую атмосферу тромбоцитов, играющую роль в уплотнении и консолидации пластиночного тромба.

Прилипание и агрегация тромбоцитов — сложная биологическая реакция, требующая участия ряда внешних и внутренних, исходящих из самих тромбоцитов, стимуляторов, энергетических затрат, глубокой перестройки свойств кровяных пластинок. Важнейшим плазменным кофактором адгезии тромбоцитов к коллагену является синтезируемый в эндотелии и циркулирующий в крови гликопротеин — фактор Виллебранда. Тромбоциты способны накапливать этот фактор в своих гранулах и выделять его в окружающую среду при активации (дегрануляция, «реакция освобождения»). Агрегация тромбоцитов реализуется рядом включающихся сопряженно и последовательно стимуляторов (агонистов): коллагеном, АДФ, арахидоновой кислотой и ее производными, адреналином, тромбином [7].

В первичном запуске агрегации ведущая роль принадлежит АДФ. Его первые небольшие количества поступают из поврежденной сосудистой стенки и эритроцитов, мацерирующихся в зоне гемостаза. Затем АДФ выделяют в окружающую среду сами первично адгезировавшие и активированные тромбоциты в процессе присущей этим клеткам «реакции освобождения». В результате вышеописанных процессов концентрация АДФ в зоне гемостаза быстро нарастает. И спустя уже 20 с после перерезки артериолы около 50% всего имеющегося в тромбоцитах АДФ превращается в АДФ [6].

Сопряженно с АДФ из тромбоцитов выделяются содержащиеся в тех же гранулах другие стимуляторы агрегации — адреналин, серотонин. Однако особое значение имеет то, что в лабильных тромбоцитах активируются мембранные фосфолипазы, циклооксигеназа и тромбоксан-синтеза, в результате чего образуются мощные стимуляторы агрегации — арахидоновая кислота и ее производные, в том числе наиболее активный агрегант этой группы — тромбоксан A_2 .

Аналогичным образом в эндотелии и гладкомышечных клетках стенок кровеносных сосудов активируется образование эндоперекисей простагландинов, но на последнем этапе под влиянием фермента простаглицлин-синтеазы в них образуется и выделяется в кровь мощный ингибитор агрегации тромбоцитов и вазодилататор — простаглицлин [1].

В механизме тромбоцитарного гемостаза важным и вместе с тем очень уязвимым звеном является «реакция освобождения» гранул и содержащихся в них агентов, необходимых как для осуществления гемостаза, так и для репарации поврежденной сосудистой стенки. Без «реакции освобождения» процесс агрегации обрывается на начальном этапе и не завершается формированием полноценной тромбоцитарной пробки [6].

«Реакция освобождения» реализуется в три этапа:

- 1) подготовительный, характеризующийся смещением содержащихся в тромбоците плотных гранул в центр клетки и расширением проникающих вглубь тромбоцита каналов;
- 2) ранняя «реакция освобождения» с выходом из клетки (секрецией) гранул I и II типа;
- 3) поздняя «реакция освобождения» — секреция гранул III и IV типа.

В тромбоцитах различают четыре типа секретируемых гранул высокой электронно-оптической плотности:

I тип — гранулы, с которыми секретируются важные для гемостаза небелковые компоненты: АТФ, АДФ, серотонин, пирофосфат, адреналин, кальций;

II тип — гранулы, содержащие низкомолекулярные белки, фактор Виллебранда и фибриноген; наиболее важны в этих гранулах две разновидности пластиночного антигепаринового фактора (фактор 4 тромбоцитов, ПФ-4), β -тромбоглобулин, ростовой (митогенный) фактор, стимулирующий синтез ДНК и деление клеток, фактор Виллебранда.

III и IV тип гранул содержат ферменты, в основном кислые гидролазы; они секретируются позже и только под влиянием тромбина и коллагена, но не АДФ и адреналина.

Агрегация тромбоцитов, особенно под влиянием АДФ, адреналина и тромбоксана, нуждается в ряде небелковых (ионы кальция и магния, фосфолипидный фактор) и белковых плазменных кофакторов. К последним относятся альбумин, термостабильный и термолабильный белковые кофакторы, фибриноген, некоторые компоненты глобулиновой фракции плазмы. Фибриноген необходим для агрегации в очень небольших количествах (немногим более 0,02 г/л), в связи с чем нарушения агрегации, связанные собственно с гипофибриногемией, встречаются крайне редко.

Взаимодействие стимуляторов агрегации и ряда их плазменных кофакторов с кровяными пластинками происходит на мембране этих клеток — на предсуществующих или «открывающихся» в процессе активации рецепторах, в большинстве принадлежащих гликопротеинам (ГП). Многие виды патологии тромбоцитов, в том числе такие важные их формы, как тромбастения Гланцмана, макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара—Сулъе, синдром Мей—Хегглина, обусловлены отсутствием или аномалией мембранных гликопротеиновых рецепторов [1; 4].

Гликопротеин I состоит из двух дисульфидносвязанных субъединиц — Ia, или гликокалицина (молекулярная масса 130 000—160 000), и Ib (молекулярная масса 22 000). Первая является рецептором фактора Виллебранда; она необходима для прилипания тромбоцитов к субэндотелию (коллагену) и отчасти — для тромбин-агрегации. Ее содержание в мембране тромбоцитов резко снижено при аномалии Бернара—Сулъе.

Гликопротеин II состоит из субъединиц IIa (молекулярная масса 110 000—130 000) и IIb (молекулярная масса 23 000), необходим для всех видов агрегации тромбоцитов. Содержание резко снижено при тромбастении Гланцмана.

Гликопротеин III, возможно, является вариантной формой гликопротеина II (молекулярная масса 114 000). Содержание в мембране снижено при тромбастении Гланцмана.

Гликопротеин IV (молекулярная масса 85 000—100 000) отличается от других гликопротеинов резистентностью к трипсину и химотрипсину. Функция нуждается в уточнении.

Гликопротеин V (молекулярная масса 68 000—89 000) является субстратом тромбина, которым селективно гидролизует. Важен для реализации тромбин-агрегации [6].

Тромбоцитарный гемостаз сам по себе вполне достаточен для полной остановки кровотечения в зоне микроциркуляции. Однако в более крупных сосудах с высоким кровяным давлением тромбоцитарная пробка, не укрепленная фибрином (без последующего свертывания крови), в лучшем случае лишь временно останавливает кровотечение, а затем часто не удерживается на месте, что ведет к его возобновлению [2].

Плазма не только окружает тромбоциты снаружи, но омывает их изнутри, проникая вглубь клеток через ветвящиеся каналы. Они расширяются при активации кровяных пластинок. Многие факторы, участвующие в гемостазе и свертывании крови, сорбируются и концентрируются на поверхности тромбоцитов, другие накапливаются внутри клеток (в гранулах) и выделяются в процессе «реакции освобождения». Наконец, есть и такие компоненты, которые определяются в тромбоцитах в виде двух пулов — наружного (на мембране клетки) и внутреннего (чаще всего в гранулах). Следует отметить, что фибриноген, на долю которого приходится 3—4% всего белка плазмы, в тромбоцитах составляет 10—12% белка, причем $\frac{1}{4}$ этого количества содержится в плотных гранулах II типа и секретируется при «реакции освобождения», а $\frac{3}{4}$ — на оболочках кровяных пластинок. Точно так же фибринстабилизирующий фактор (фактор XIII) и фактор Виллебранда обнаруживаются в разных молекулярных формах как внутри тромбоцитов (в оргanelлах), так и на их наружных мембранах [7].

Из собственно тромбоцитарных факторов для свертывания крови наибольшее значение имеет фосфолипидный компонент, или 3-й пластиночный фактор (ПФ-3), представляющий собой организованные в микромембраны липидно-белковые комплексы, на которых, как на матрицах, организуется и ускоряется взаимодействие плазменных факторов свертывания. Второе важное свойство ПФ-3 состоит в том, что, фиксируя на себе активированные факторы IX и X, он защищает их от инактивации наиболее мощным физиологическим антикоагулянтом — антитромбином III и комплексом антитромбин III — гепарин. ПФ-3 включается в процесс свертывания (становится доступным) при активации тромбоцитов, сопряженной с «реакцией освобождения». При некоторых формах патологии тромбоцитов этот механизм нарушается.

Сходным с ПФ-3 активирующим действием на свертывание крови обладают мембранные факторы эритроцитов (эритроцитин, эритрофосфатид), активность которых также выявляется в зоне гемостаза. Для исследования свертывающей системы крови используется также тканевый заменитель ПФ-3 — кефалин (вытяжка из ткани мозга, лишенная тромбопластических свойств дополнительным извлечением) [6].

Из других тромбоцитарных факторов наиболее важен фактор 4 (ПФ-4) — 2 низкомолекулярных белка, содержащихся в гранулах II типа, с высокой антигепариновой активностью, а также способностью потенцировать агрегацию кровяных пластинок и эритроцитов. Уровень ПФ-4 в плазме является одним из маркеров внутрисосудистой активации тромбоцитарного гемостаза. Заслуживают упоминания

нения также фибринопластический компонент кровяных пластинок, повышающий чувствительность фибриногена к тромбину, фактор ускорения полимеризации фибрин-мономеров и тромбостенин. С его функцией связаны такие важные феномены, как изменение формы кровяных пластинок, образование ложных ножек, «реакция освобождения», трансформация АТФ в АДФ, фиксация тромбоцитов на субэндотелии, укрепление пластиночного тромба и ретракция кровяного сгустка. Активируют процесс свертывания крови и другие вещества, освобождающиеся при активации тромбоцитов, в частности АДФ и адреналин, которые существенно ускоряют переход факторов XII и XI в активированную форму [3; 5].

Таким образом, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз — это важный элемент поддержания гемостаза организма человека во многом обеспечивающий оптимальные жидкостные свойства крови на всех этапах онтогенеза и при различных воздействиях факторов среды.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.: Тверь: Триада, 2005.
- [2] Завалишина С.Ю., Лапишина Е.В., Медведев И.Н. Вопросы физиологии. — Сухум, 2011.
- [3] Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010.
- [4] Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы. — СПб.: ФормаТ, 2006.
- [5] Сушкевич Г.Н. Патологические системы гемостаза и принципы их коррекции при тромбофилиях различного генезе. — Краснодар: Совет. Кубань, 2010.
- [6] Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные / Под ред. Л.П. Папаян, О.Г. Головиной. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2008.
- [7] Шиффман Ф.Дж. Патопфизиология крови / Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2009.

FUNCTIONING MECHANISMS OF VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS

N.V. Kutafina, S.Y. Zavalishina

Kursk Institute of Social Education (branch)
Russian State Social University
K. Marx str., 51, Kursk, Russia, 305029

The activity of vascular-platelet hemostasis is determined by the functional state of its components. Hemostatic possible blood vessel walls is their ability to synthesize prostacyclin, antithrombin and potent activators of fibrinolysis. The participation of platelets in hemostasis is based on their angiотrophic and vazospastic functions, their ability to adhesion and aggregation, participation in blood coagulation and fibrinolysis in effect. Only the equilibrium interaction of platelet function and blood vessels can ensure the adequacy of the process of hemostasis in the body as a whole, in many respects to optimal fluid properties of blood under any circumstances.

Key words: platelets, vascular wall, hemostasis, fluid properties of blood.