Лекция №3. Противосвертывающая система.

План лекции:

1. Противосвертывающая система.
2. Антикоагуляционная система.
   1. Антитромбин -AT-III
   2. Гепарин
   3. Система протеина С
   4. Ингибитор тканевого фактора
   5. Альфа 2-макроглобулин

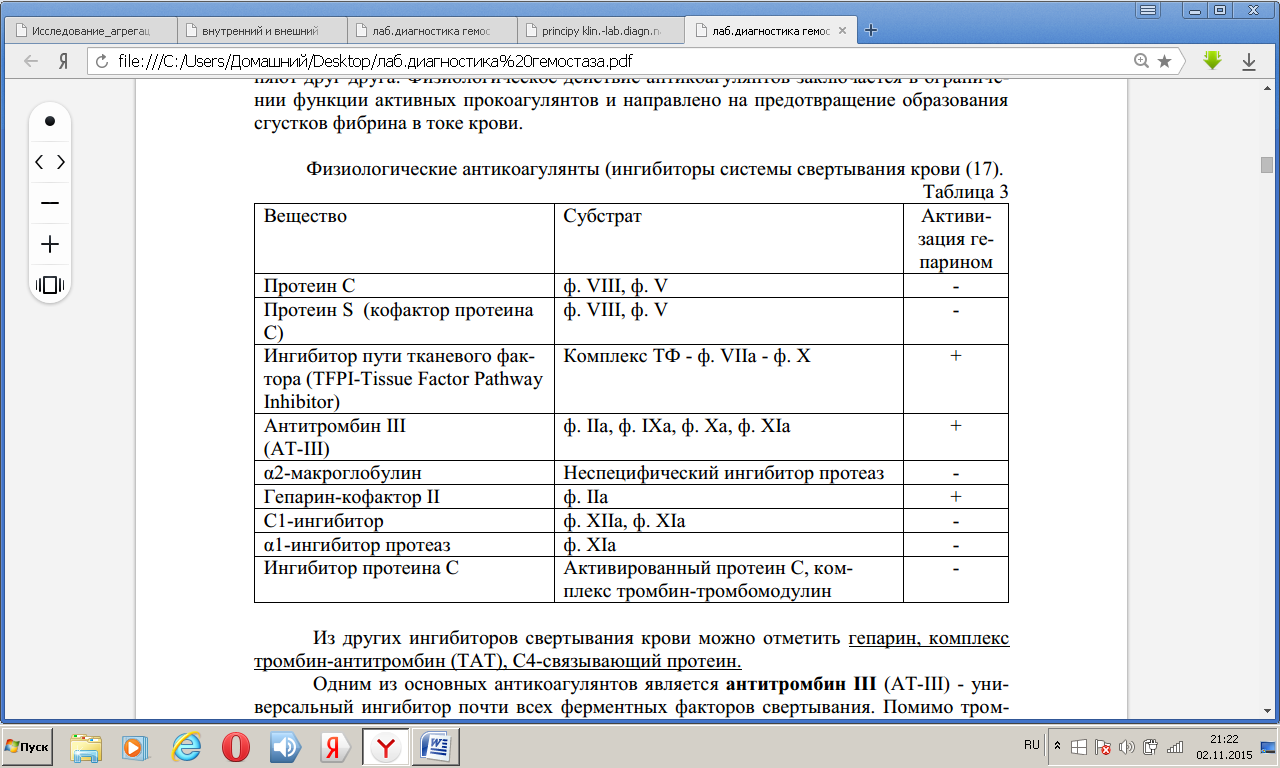
Суммарная актив­ность противосвертывающей системы крови складывается из активности собственно антикоагулянтов и активности системы фибринолиза.

Функция фибринолнтической системы сводится к растворению уже сформировавшихся в кровяном русле сгустков фибрина.

Физиологическое действие антикоагулянтов заключается в ограниче­нии функции активных прокоагулянтов и направлено на предотвращение образования сгустков фибрина в токе крови, то есть эти два звена противосвертывающей системы крови взаимно допол­няют друг друга.

Антикоагуляционная система

В формировании антикоагулянтной системы участвуют белковые факторы плазмы, тромбоцитов и тканей.



Из других ингибиторов свертывания крови можно отметить гепарин, комплекс тромбин-антитромбин (ТАТ), С4-связываюший протеин.

Одним из основных антикоагулянтов является ан**титромбин** III (AT-III) - уни­версальный ингибитор почти всех ферментных факторов свертывания.

**AT-III ингибирует** тромбин, факторы Ха, IXa, ХIа, XIIа и калликреин. На его долю прихо­дится около 80% всей антикоагулянтной активности плазмы, он является ос­новным кофактором гепарина. Уже при снижении активности AT-III в плазме ниже 60% возрастает риск патологических тромбозов (преимущественно венозных).

Концентрация AT-III в плазме составляет 0,15-0,18 мг/мл, а время полужизни: около 3-х дней.

Уменьшение активности АТ-III отмечается в послеоперационный пери­од (закономерно), в поздние сроки беременности, при использовании некоторых гор­мональных препаратов, лечении гепарином, шоковых состояниях, диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови и массивном тромбинообразовании.

Снижение синтеза АТ-III наблюдается при лечении Е-аспарагиназой, эстрогенами и синтетиче­скими препаратами, обладающими эстрогенным действием. Гормональные препараты также способствуют задержке солей и воды, что приводит к увели­чению объема плазмы и снижению концентрации АТ-III. Снижение уровня АТ- III часто наблюдается при нефротическом синдроме и желудочно-кишечных заболеваниях, ко­гда потеря белка превышает скорость его синтеза. В этих случаях наблюдается парал­лельное снижение АТ-III и альбумина. Приобретенный дефицит АТ-III может быть обусловлен сниженным синтезом, повышенным потреблением или потерей белка. Во всех этих случаях наблюдается параллельное снижение концентрации и активности АТ- III.

Основным местом синтеза АТ- III являются клетки паренхимы печени. Поэтому заболевания, сопровождающиеся снижением белково-синтетической функции печени или транскапиллярного тока, приводят к снижению уровня АТ-III. Если параллельно со снижением АТ-III происходит повышение тромбогенных свойств стенки сосудов и ак­тивация свертывания, то процесс может принять характер автокаталитического, в кото­ром наблюдается дальнейшее снижение АТ-III, обусловленное его потреблением. Такая ситуация может наблюдаться в ходе развития ДВС-синдрома при разнообразных забо­леваниях: массивных травмах, сепсисе, воспалениях ран, змеиных укусах, раке.

Гепарин, вырабатываемый туч­ными клетками и оказывает потенцирующее действие на АТ- III. Антикоагулянтное действие гепарина связано с его способностью вы­зывать конфирмационные изменения АТ-Ш. Гепарин значительно усиливает активность АТ-Ш, и модулирует его ингибиторную активность. Гепарин, помимо активации АТ-Ш, обладает дополнительными антикоагулянтными эффектами:

- нейтрализует тромбоцитарный фактор 4, который высвобожда­ется из α-гранул для нейтрализации гепарина;

- стимулирует высвобо­ждение из сосудистой стенки ингибитора тканевого фактора и кофактора гепарина II.

Гепарин (нефракциоиированный и низкомолекулярный) широко используется для профилактики и ле­чения тромбозов. Антикоагулянтное действие гепарина можно быстро и обратимо снять внутривенным введением протаминсульфата.

**Система** протеина С включает непосредственно сам протеин С и его кофактор протеин S. Другими компонентами системы являются мембранный белок тромбомодулин, рецептор протеина С на эндотелиальных клетках и С4-связывающий протеин. Ос­новной функцией тромбомодулина является инактивация тромбина за счет создания комплекса тромбин-тромбомодулин, который активирует протеин С.

**Протеин С** - витамин К-зависимый белок плазмы, синтезируется в печени. Ос­новная функция его в гемостазе — инактивация факторов Va и VIIIa. Помимо этого, он ингибирует PAI (Plasminogen Activator Inhibitor - ингибитор активатора плазминогена), что приводит к усилению фибринолиза. Активированный протеин С способен инактивировать факторы Va и VIIIa, расположенные на мембране активированных тромбоци­тов или других клеток, в присутствии ионов кальция. Протеин S является кофактором этой реакции. Фактор Виллебранда защищает ф. VIII от протеолитического воздействия протеина С.

Основными ингибиторами активированного протеина С являются протеин С-ингибитор и α2-макроглобулин. Значение протеина С в системе гемостаза чрезвычайно велико.

Пациенты с дефицитом протеина С страдают венозными и артериальными тромбозами. Пониженный уровень протеина С вплоть до низких значений наблюдается при ДВС синдроме.

Одним из видов нарушения в системе протеина С является резистентность фак­тора Va к активированному протеину С, значительно увеличивающая риск патологиче­ского тромбообразования — тромбофилии.

Система протеина С вместе с ангитромбнном III и ингибитором внешнего пути - наиболее важные эффективные компоненты, очищающие плазму от акти­вированных кофакторов плазменного гемостаза и ограничивающие процесс свер­тывания крови.

**Ингибитор тканевого фактора** (ингибитор внешнего пути, TFPI -Tissue Factor Pathway Inhibitor) ограничивает синтез тромбина комплексом тканевой фактор -ф. VII - ф. Ха, блокируя его вскоре после его образования. Помимо ингибирования, TFPI способствует поглощению и деградации этого комплекса. Таким образом, во внешнем каскаде плазменного гемостаза формируется отрицательная обратная связь.

**Альфа** 2**-макроглоб**улин ингибирует тромбин, калликреин, плазмин, трипсин.

Кроме физиологических антикоагулянтов, определенным ингибирующим дейст­вием на процесс свертывания крови обладают патологические антикоагулянты, в роли которых могут выступать антитела к отдельным прокоагулянтным факторам, протеинемические белки.

**Контрольные вопросы:**

1. Общая характеристика противосвертывающей системы.
2. Характеритстика антикоагуляционной системы.
3. Роль антитромбина (AT-III)
4. Роль гепарина
5. Роль системы протеина С
6. Роль ингибитора тканевого фактора
7. Роль Альфа 2-макроглобулина