

СЪСИРВАЩА СИСТЕМА НА КРЪВТА

Маша Радославова, Ася Драгоева

Шуменски университет „Епископ Константин Преславски“

Резюме. Тази статия съдържа подробен преглед на хемостазата и кръвосъсирването. Хемостазата може да бъде разделена в четири основни фази: съдовата фаза, ендотел-тромбоцитна фаза, фаза на кръвосъсирването, каскада и фибринолитична фаза. Механизмите, участващи във всяка от тези фази, са подложени на анализ. Разгледано е комбинираното действие на съдовите, тромбоцитните и плазмените фактори. Фокусът е върху регулаторните механизми, които поддържат динамично равновесие, което осигурява правилното притока на кръв. Хемостатичните аномалии могат да доведат до прекомерно кървене или тромбоза.

Keywords: hemostasis, blood coagulation, regulation of blood clotting

Важна функция на кръвта е участието ѝ в процесите на кръвоспиране и кръвосъсирване. Кръвоспирането (хемостаза) е защитен механизъм, който предотвратява загубата на кръв при нараняване на малките кръвоносни съдове. Той се осъществява в четири основни фази: съдова, ендотелно-тромбоцитна, коагулационна и фиброзна трансформация на съсирека. Отделните фази до голяма степен се припокриват и водят до възстановяване на целостта на съда. В големите кръвоносни съдове тези механизми не са в състояние да спрат кръвотечението, необходима е компресивна превръзка или съдов шев.

Първата реакция след нарушаване целостта на съдовата стена е съдовия спазъм в близост до увредения участък. Той се предизвиква от съкращаване на гладките мускули в стената на съда (вазоконстрикция). Тази реакция е рефлексна и се предизвиква от механичното дразнене на гладките мускули и от болката. Важно значение имат съдово-активни вещества, които се отделят от разрушените тъкани и от сгрупаните в мястото на увреждане тромбоцити (серотонин и тромбоксан A_2), както и някои хормони, като адреналин, вазопресин и др. Съдовият спазъм е по-силно изразен при по-обширно увреждане на кръвоносния съд – например при нараняване с тъп предмет, в сравнение с порезна рана от остър предмет.

Аналогична реакция протича в капилярните кръвоносни съдове, но тъй като те нямат гладко-мускулни влакна, ендотелните им клетки се слепват.

Важна роля в хемостазата играят тромбоцитите. Те произлизат от мегакариоцитите в костния мозък, които в процеса на диференциране загубват ядрата си. Затова животът им в циркулиращата кръв е кратък – около десетина дни. Тяхната функция – защита на организма срещу кръвозагуба, се осигурява от наличието на специфични повърхностни рецептори и фактори на съсирване, както и на образуването на специфични биологично-активни вещества, които се съхраняват в специализирани секреторни гранули в клетките.

В съсирването на кръвта участват редица фактори на кръвната плазма, на тромбоцитите и на разрушените тъкани. Прието е тромбоцитните фактори да се означават с арабски числа, а плазмените фактори с римски числа по реда на тяхното откриване. Централно място имат плазмените фактори, които се синтезират главно в черния дроб и представляват ензими с протеолитична активност. Те циркулират в кръвта в неактивна форма и в хода на коагулацията се активират. Активната форма на плазмените фактори се означава с добавяне на индекса „а“ към числото на фактора.

Таблица 1. Функционална характеристика на коагулационните фактори

Фактор	Название	Функции
I	Фибриноген	Разтворим белтък, който под влияние на ензима тромбин се превръща в неразтворим фибрин.
II	Протромбин	Неактивна форма на тромбина. Активира се от протромбинов активатор.
III	Тъканен фактор; Тъканен тромбопластин	Белтък, който се освобождава в кръвта при увреждане на тъканите; с фактор VIIa активира фактор X.
IV	Калциеви йони (Ca^{2+})	Активират фактори II, VII, IX, X и XIII. Участват в тромбоцитната активация и свързват плазмени фактори към фосфолипиди, освободени от тромбоцити или от разрушени тъкани.
V	Проакцелерин	Ускорява превръщането на протромбина в тромбин. Активира се от ниски концентрации на тромбина.
VI		Идентичен на V, не се приема като отделен фактор.
VII	Проконвертин	Активира се от тромбин в присъствие на Ca^{2+} . Комплексът VIIa/Тф/ Ca^{2+} /тъканен тромбопластин (ТТП) активира фактори IX и X.
VIII	Антихемофилен фактор А	Циркулира в кръвта, свързан с VWF. Активира се от тромбин и заедно с IXa активират фактор X. При липса или недостиг на фактора се развива хемофилия А.
IX	Фактор на Christmas; антихемофилен глобулин В	Активира се от XI а или VIIa. Активира фактор X в общия път на кръвосъсирването. Липсата или недостигът му води до хемофилия В.
X	Фактор на Stuart-Prower	Активира се от VIIa (в присъствие на Ca^{2+} , ТФ и ТТП и IXa (в присъствие на Ca^{2+} и VIIIa). Ха участва в протромбиновия комплекс-активатор, който превръща протромбина в тромбин.

XI	Антихемофилен глобулин С; (протромбинов предшественик)	Контактен фактор. В кръвта циркулира в комплекс с ВМК. Активира се от фактор XIIa и активира IX. При дефицит се развива хемофилия С.
XII	Фактор на Hageman	Контактен фактор. Инициира кръвосъсирването. Активира се при контакт с отрицателно заредени повърхности, активира прекаликреин и фактор XI.
XIII	Фибрин-стабилизиращ фактор	Активира се от тромбин в присъствие на Ca^{2+} . Стабилизира фибриновия съсирек.
	Прекаликреин	Контактен фактор. В кръвта циркулира в комплекс с ВМК. Активира се от XIIa до каликреин, който катализира по-нататъшно активиране на XII. Синтезира се в хепатоцитите.
	Високомолекулен кининоген (ВМК)	Контактен фактор. В кръвта циркулира в комплекс с прекаликреина и фактор XI. Синтезира се в хепатоцитите.
VWF	Фактор на von Willebrand	Синтезира се в тромбоцитите и ендотелните клетки; посредник при адхезията на тромбоцитите към колагена на увредения кръвоносен съд.
ТФЗ	Тромбоцитен фактор 3	Намира се на повърхността на активираните тромбоцити. Свързва Ca^{2+} и някои коагулационни фактори. Участва в два комплекса: IXa/VIIIa/фосфолипид, който активира фактор X и в комплекса Xa/Va/фосфолипид, който активира протромбина.

В ендотелно-тромбоцитната фаза на мястото на увреждане се образува тромбоцитна запушалка. В нормално състояние ендотелът не позволява адхезия (прилепване) и агрегация (натрупване) на тромбоцити. При увреждане на кръвоносен съд се оголват колагеновите нишки от субендотелния слой и тромбоцитите прилепват към тях. Адхезията им се опосредства от фактора на von Willebrand (VWF). Натрупването на тромбоцитите е енергозависим процес, който протича с помощта на специфични рецептори. Съществена роля в процеса има активирането на фосфолипиди на клетъчната повърхност. Контактът на тромбоцитите с колагеновите нишки води до изменения във формата им и до отделяне на биологично-активни вещества, влияещи на свой ред върху върху адхезията, агрегацията и вазоконстрикцията – серотонин, АДФ, тромбосан A_2 , както и вещества, които участват в коагулацията (тромбоцитен фактор) и др. Това усилва съдовия спазъм по механизма на положителната обратна връзка, стимулира адхезията и агрегацията и води до образуване на рехавя тромбоцитна запушалка (бял тромб).

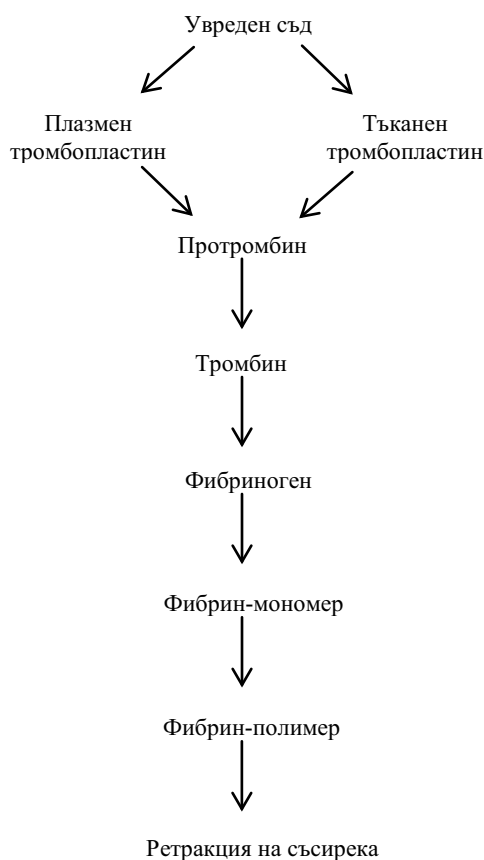
През следващата коагулационна фаза в резултат на активиране на кръвосъсирващия механизъм се получава достатъчно плътен съсирек (тромб), който при малките кръвоносни съдове може да спре кръвозагубата.

Кръвосъсирването (хемокоагулация) представлява сложна каскада от ензимни реакции. Ключова роля в този процес има тромбина, който се образува в черния дроб с участието на витамин К и се намира в циркулиращата кръв в неактивна форма (протромбин).

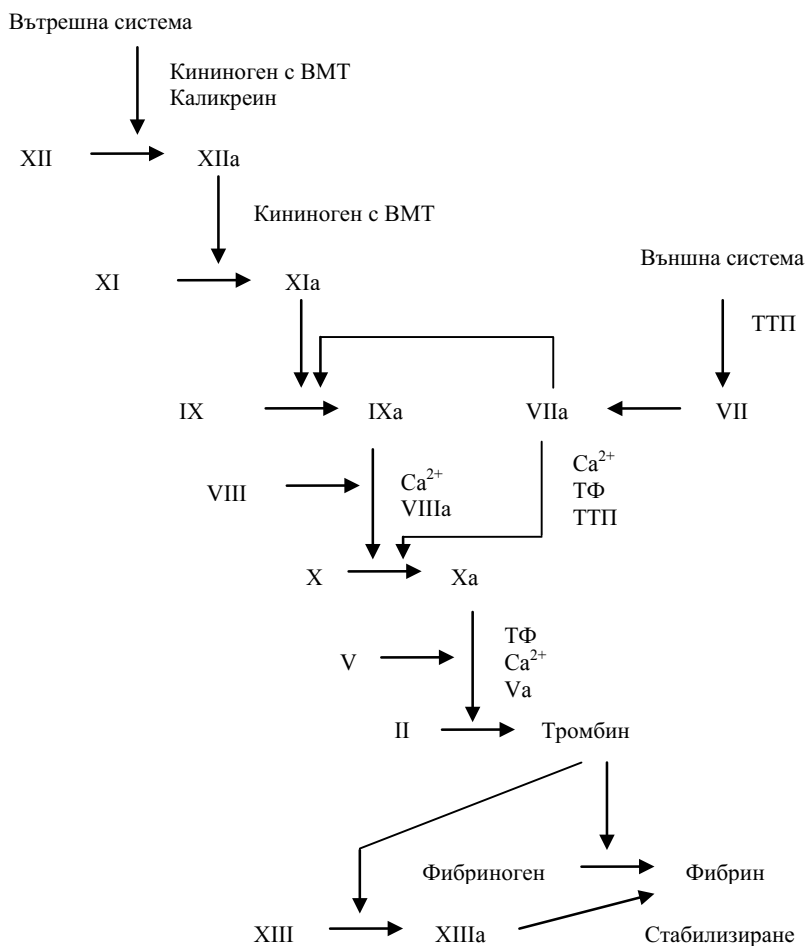
Кръвосъсирването може да се предизвика от различни причини: нарушаване целостта на кръвоносния съд, промени в ендотелните клетки, промени в състава на кръвта и забавяне на кръвния ток.

Образуването на кръвен съсирек преминава през няколко основни етапа (Фиг. 1): образуване на протромбинов активатор, превръщане на протромбина в тромбин, превръщане на фибриногена във фибрин и ретракция (свиване) на съсирека.

Образуването на комплекс от активни вещества, наречен протромбинов активатор се осъществява по два механизма: вътрешен (вътрешна система) и външен (външна система) (Фиг. 2). Наименованията на двете системи произлизат от локализацията на факторите на кръвосъсирване – тези на вътрешната система



Фиг. 1. Основни етапи на съсирване на кръвта



Фиг. 2. Механизъм на кръвосъсирване. а-активна форма на съсирващ фактор; BMT-високо молекулно тегло; ТФ-тромбоцитен фосфолипид; ТТП-тъканен тромбопластин

се намират в кръвта, а на външната – в тъканите. В кръвосъсирването участват и двете системи, но първостепенно значение има външната система, която инициира коагулационната каскада. Тази система се нарича “бърза”, тъй като се активира за няколко секунди. Вътрешната система се означава като “бавна”, тъй като се активира за няколко минути. Външната система играе главна роля при травми и разкъсани тъкани с увредени кръвоносни съдове, а вътрешната - при някои патологични състояния, като образуване на вътресъдови тромби.

Вътрешната система се активира при контакт на фактор XII с колагеновите нишки на кръвоносен съд или с фосфолипидите на тромбоцитните мембрани. В резултат на този контакт фактор XII преминава в активна форма. След това последователно се активират останалите фактори от тази система – XI, IX, VIII, X.

Външната система се активира след разрушаване на тъкани и освобождаване от тях на тъканен фактор (тъканен тромбопластин, ТТП) в кръвта. ТТП образува комплекс с фактор VIIa и в присъствието на Ca^{2+} активира фактор X, както и IX от вътрешната система.

Двете системи активират фактор X, който заедно с фактор Va, тромбоцитни фосфолипиди и Ca^{2+} образува протромбиновия комплекс, активиращ превръщането на протромбина в тромбин. Под влияние на тромбина от молекулата на фибриногена се отцепват два фибринопептида – А и В, които не позволяват полимеризация в нормални условия. Получените фибринови мономери бързо полимеризират и формират хлабава мрежа, в която са свързани чрез слаби връзки. Тромбинът активира също така фактор XIII, който в присъствие на Ca^{2+} свързва фибриновите мономери с напречни ковалентни връзки в плътна стабилизирана мрежа. В тази фибринова мрежа се задържат кръвни клетки и се формира т.н. червен (окончателен) тромб, който е здраво свързан със стените на кръвоносния съд.

Тромбинът има и друга важна роля в коагулацията и хемостазата, тъй като на свой ред активира плазмени фактори V и VIII. Това автокаталитично действие ускорява образуването на нови порции тромбин. Освен това, тромбинът стимулира агрегацията и секрецията на тромбоцитите, освобождаването на някои вещества от ендотелните клетки и др.

Последният етап от процеса кръвоспиране е свиването (ретракцията) на фибриновия съсирек, в резултат на взаимодействието на освободени от разрушените тромбоцити актинови и миозинови нишки. Този механизъм е енергозависим и протича с участието на АТФ. Ретракцията води до уплътняване на съсирека и сближаване на краищата на раничката, което допълнително подпомага кръвоспирането.

За синтезата на плазмените фактори II, VII, IX и X е необходим витамин К, който се образува от чревната микрофлора. Недостигът на витамин К води до нарушаване на кръвосъсирването. Поради това продължителния прием на антибиотици, който уврежда чревната микрофлора, води до намалена съсирваемост на кръвта.

В протичането на процеса кръвосъсирване важна роля играят калциевите йони, които се отделят в голямо количество от активираните тромбоцити и от разрушени тъкани. Те участват в активирането на тромбоцитите и свързват зависимите от витамин К плазмени фактори (II, VII, IX, X) към фосфолипидните повърхности на тромбоцитите или към увредените тъкани. Активирането на фактор XIII също от тромбина зависи от Ca^{2+} . Отстраняването на Ca^{2+} от кръвта предотвратява кръ-

восъсирването. Някои химични съединения (соли на оксаловата и лимонената киселина) потискат съсирването на кръвта, като свързват Ca^{2+} . Те се използват при лабораторен анализ, когато е необходимо да се избегне кръвосъсирването.

В кръвта освен фактори на съсирването съществуват и фактори, които потискат тяхната активност – физиологични антикоагуланти. Тези инхибитори на кръвосъсирването поддържат кръвта в течено състояние. Те участват във фиброзната трансформация на съсирека (т.н. фибринолиза), която осигурява пълно или частично възстановяване на проходимостта на съда.

От физиологичните антикоагуланти най-добре проучени са антитромбин III, фибринолизин (плазмин) и хепарин.

Антитромбин III, който се синтезира в черния дроб, е основен инхибитор на тромбина и други активирани фактори в коагулационната система на кръвната плазма.

Фибринолизинът е основен ензим на фибринолитичната система. Разгражда фибрина до продукти, които инхибират тромбина. В кръвната плазма се намира в неактивна форма (плазминоген) и се активира под действието на тромбина и тъканния плазминогенен активатор (ТПА). Препарати, съдържащи фибринолизин се използват за разтваряне на втресъдови тромби.

Хепаринът е полизахарид който се свързва с антитромбин III и потиска активността на тромбина. Той се образува в клетките - неутрофили, мастоцити, базофили и др. Среща се в много тъкани, в голямо количество е в черния дроб, в мускулите и в белите дробове, които съдържат и фибринолизин. Хепаринът се използва в медицината за лечение на тромбоемболични състояния.

Инхибитор на пътя на тъканния фактор - синтезира се главно в ендотелните клетки и в белите дробове, черния дроб и пикочния мехур. Блокира активността на комплекса VIIa/ТТП.

Инхибитор на активирани протеин С - представлява гликопротеин. Намира се в кръвната плазма, тромбоцитите, тестисите, семенната течност, простатата, хепатоцитите, сърцето, мозъка и др. Инхибира тромбин, каликреин, фактор Ха и активирани протеин С.

Системата на протеин С е най-важният механизъм за отрицателна обратна връзка в регулацията на плазмената коагулационна система. Тази система включва белтъците: тромбин, тромбомодулин, протеин С, протеин S и факторите Va и VIIa. Тромбомодулинът е повърхностен рецептор на ендотелните клетки, който свързва тромбин. Свързаният тромбин губи прокоагулантната си активност и не действа на фибриногена, на фактори V, VIII и XIII, както и не активира тромбоцитите. Протеин С се синтезира в хепатоцитите с участието на витамин К. В кръвта циркулира в неактивна форма и се активира от комплекса тромбин-тромбомодулин.

Активираният протеин С (АПС) има антикоагулационни и профибринолитични свойства. АПС инактивира чрез протеолиза факторите Va и VIIIa, което води до намалено образуване на тромбин. Чрез този механизъм на отрицателна обратна връзка тромбинът сам ограничава образуването на нови количества тромбин. За да прояви своето действие АПС изисква наличие на протеин S, отрицателно заредена фосфолипидна мембрана и Ca^{2+} . Протеин S се синтезира в хепатоцитите, ендотелните клетки и мегакариоцитите и се съдържа в гранулите на тромбоцитите. За синтезата му също е необходим витамин К.

Ендотелът на кръвоносните съдове има съществено участие в предотвратяване на разпространението на вътресъдовите тромби. Клетките на ендотела (с изключение на тези в церебралната микроциркулация) образуват секреторен тромбин-свързващ белтък - тромбомодулин, който се адсорбира на тяхната повърхност. Тромбинът е прокоагулант, но свързването му с тромбомодулина променя неговата активност и той се превръща в антикоагулант. Комплексът тромбомодулин-тромбин активира протеин С. За осъществяване на протеолитичната активност на протеин С, който инактивира фактори Va и VIIIa, е необходимо свързването му с кофактор - протеин S.

Нервни и хуморални механизми поддържат динамичното равновесие между съсирващите, противосъсирващите и фибринолитичните фактори. Редица фактори могат да променят това равновесие. Например, повишеният тонус на симпатиковия дял на нервната система увеличава съсирваемостта на кръвта, а на парасимпатиковия дял я понижава. Инсулинът и тиреотропният хормон намаляват съсирваемостта на кръвта. Естрогените увеличават съсирваемостта на кръвта, поради което продължителният прием на хормони поражда опасност от тромбози.

Съсирващите и противосъсирващите компоненти на кръвта се намират в динамично равновесие. Нарушаването на това равновесие води до развитие на различни заболявания: (а) липсата на някои фактори на кръвосъсирването води до забавяне или потискане на образуването на съсирека и се наблюдава повишена склонност към кръвоизливи. Тези състояния могат да бъдат вродени, като хемофилията, или придобити. Например, при тежки увреждания на черния дроб се наблюдава потискане на кръвосъсирването, защото в него се произвеждат редица плазмени фактори, участващи в този процес. (б) нарушения в съдовата стена и противосъсирващата система водят до развитие на тромбо-емболични състояния. Те се характеризират с образуване на кръвни съсиреци в лумена на съдовете. С напредване на възрастта активността на противосъсирващата система постепенно намалява и се увеличава склонността към тромбози.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНА ЛИТЕРАТУРА

- Ганонг, У.Ф. (1996). *Медицинска физиология*. София: Шаров.
- Логофетов, А. (2008). Кръв и лимфа (сс. 500-504; 550-553). В: Витанова, Л.А. & Гърчев, Р. (ред.). *Физиология на човека*. София: АРСО.
- Пенев, М. & Пенева, Д.П. (2007). *Лабораторна хематология*. София: Арктик – 2001.
- Страшимиров, Д. (1985). Кръв и лимфа (сс. 93-99). В: Начев, Н. (ред.). *Физиология*. София: Медицина и физкултура.
- Тачев, А.С. (1995). *Физиология на човека и животните*. Смолян: Изд. ППИ „Дичо Петров“.
- Wessler, S., Gitel S.N. (1984). Warfarin. From bedside to bench. *N. Engl. J. Med.*, 311, 645-652.

BLOOD CLOTTING

Abstract. This paper provides a detailed review of hemostasis and blood coagulation. Hemostasis can be divided into four general phases: the vascular phase, endothelium-thrombocyte phase, the coagulation cascade phase and the fibrinolytic phase. The mechanisms involved in each of four phases are discussed. The combined activity of vascular, platelet, and plasma factors is presented. The paper focuses on the regulatory mechanisms which all support the dynamic equilibrium that provides proper blood flow. Hemostatic abnormalities can lead to excessive bleeding or thrombosis.

✉ **Ms. Masha Radoslavova, Dr. A. Dragoeva,**
Department of Biology,
University of Shumen,
115, Universitetska Str.,
9712 Shumen, BULGARIA
E-mail: masha@dir.bg