



# МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ

## ФАКУЛТЕТ „ЗДРАВНИ ГРИЖИ“

КАТЕДРА "Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология"

**Лекция № 6**

# ХЕМОСТАЗА. ЛАБОРАТОРНИ ТЕСТОВЕ ЗА ОЦЕНКА.

*Проф. д-р А. Русева*

# Хемостаза

Хемостазата е сложно явление, осъществяващо се само в живия организъм, включва кръвосъсирване и фибринолиза, които могат да протичат поотделно *in vitro*.

Съвкупността от всички процеси и механизми на хемостазата може условно да се раздели на пет фази:

- съдова (от 2 до 5 s)
- тромбоцитна (от 3 до 10 s)
- плазмена (от 30 до 120 s)
- фибринолиза (от 6 до 48 h)
- възстановителна (от 10 до 60 дни)

# Хемостаза

**Основните компоненти, участващи в процесите на хемостаза са три:**

- 1) съдова стена
- 2) тромбоцити
- 3) плазмени фактори

# Хемостаза

## 1) Съдова стена

А. Съдов спазъм – усибва се от адреналин и тромбоксан А2.

Б. Ендотелни клетки – нормално представляват нетромбогенна повърхност

# Хемостаза

## 2) *Тромбоцити - основни функции*

А) Адхезията играе основна роля при образуване на тромбоцитния тромб.

- Адхезията е нарушена и времето на кървене се удължава значително при **болестта на фон Вилебранд**.
- Вродени (най-честите) или придобити дефекти на фактора vWF водят до **заболяване von Willebrand** (vWD), което се проявява със склонност към кървене от кожа и лигавици с различна тежест.

# Хемостаза

## 2) *Тромбоцити – основни функции*

Б) Агрегация- прилепване на Thр един към друг с участие на калциеви йони, АДФ, фибриноген и др. адхезивни протеини и мембранни рецептори.

До тук агрегацията е обратима – образува се първичен кръвоспиращ съсирек /тромбоцитна запушалка–около 5" след съдовото увреждане/.

# Хемостаза

## 2) *Тромбоцити – основни функции*

В) В тромбоцитния тромб бързо се развива тромбинова активност и тромбинът, заедно с колагена водят до т.нар. вискозна метаморфоза, в резултат на което Thр агрегация става необратима.

Върху тромбоцитите (ф.3) се полепват плазмените фактори и се получава плътен съсирек - хемостазна запушалка /червен тромб/.

# Хемостаза

## *2) Тромбоцити – основни функции*

**Г) Ретракция на съсирека** – настъпва вследствие контрахиране на контрактилния белтък на тромбоцитите - тромбастенин, съсирекът става компактен и се отделя серум.



# Хемостаза

## 3) *Плазмени фактори*

- **Локализация** – в плазмата.
- **Строеж** – серинови протеази, които се означават с римски цифри от I-XIII.
- **Синтез** – повечето от плазмените фактори се синтезират в черния дроб.

# Кръвосъсирване

Кръвосъсирването е комплексна система от ензимни реакции, които протичат върху фосфолипидна повърхност с участие на калциеви йони.

Наблюдават се три ключови фази:

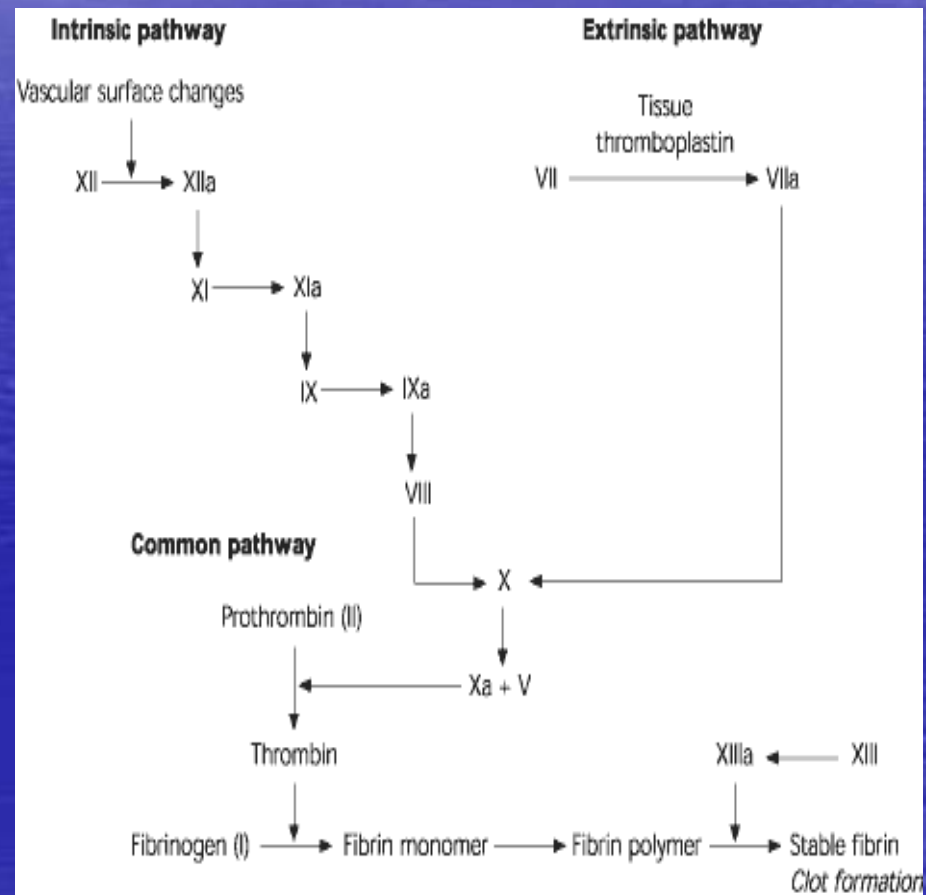
1. образуване на Ха фактор
2. образуване на тромбин (II a)
3. образуване на фибрин (I a)

# Първа фаза: образуване на ф.Ха

МОЖЕ ДА СЕ ОСЪЩЕСТВИ ПО ДВА ПЪТЯ:

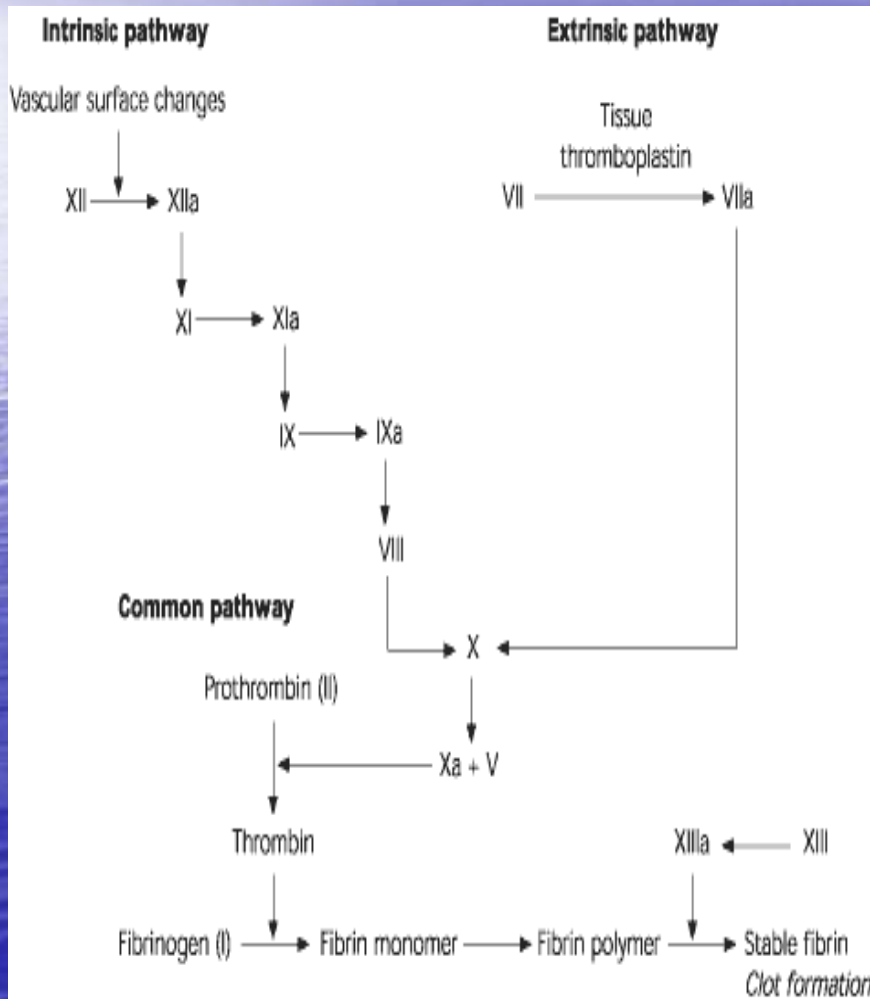
- **външен** – с участието на ф. VII.

Активира се от тъканния тромбoplastин /ф. III/ (освобождава се при тъканно увреждане). Представлява отрицателно зареден фосфолипопротеин.



# Първа фаза: образуване на ф.Ха

МОЖЕ ДА СЕ ОСЪЩЕСТВИ ПО ДВА ПЪТЯ:



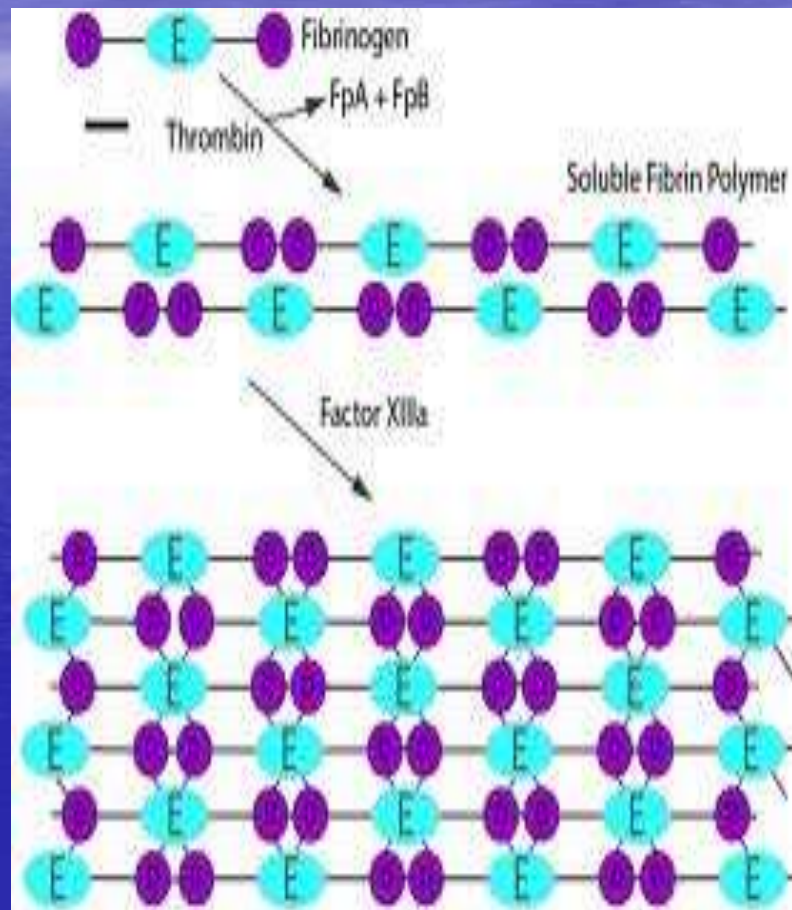
- **вътрешен** – Активира се при контакт на фактор **XII** с колагеновите нишки на кръвоносен съд или с фосфолипидите на Thr мембрани. **XII** → **XII A**. След това се активират останалите фактори от тази система – **XI**, **IX**, **VIII**, **X**.

## **Втора фаза: протромбин → тромбин**

Изисква съществуването на протромбиновия комплекс, съставен от ф.Ха и ф.Ва, свързани посредством  $\text{Ca}^{2+}$  към фосфолипидна повърхност (тромбоцитен ф.З или увредени ендотелни клетки).

# Трета фаза: фибриноген-фибрин

Под действие на тромбина от фибриногена се отделят няколко пептида, след което остават фибринови мономери. Те полимеризират като последователно се получава разтворим фибринов полимер (фибрин s) и след въздействието на ф. XIIIa, той преминава в неразтворим фибринов полимер (фибрин i).



# Инхибитори на плазмените фактори на кръвосъсирване

- **АТ III** – гликопротеин, синтезира се в черния дроб, хепаринът ускорява близо 2000 пъти свързването му с коагулационните фактори, инхибирайки: IIa , Xa, XIa, XIIa, IXa
- **НС II** – хепарин кофактор II - инхибира специфично IIa
- **Протеин С** – витамин К зависим протеин, синтезира се в черния дроб.

# ФИБРИНОЛИЗА

- Процес на разграждане на образувания при кръвосъсирването фибрин под действие на ПЛАЗМИНА.
- По-бавен ензимен процес.
- Краен резултат - формиране на ФДП (фибрин/фибриноген деградационни продукти)



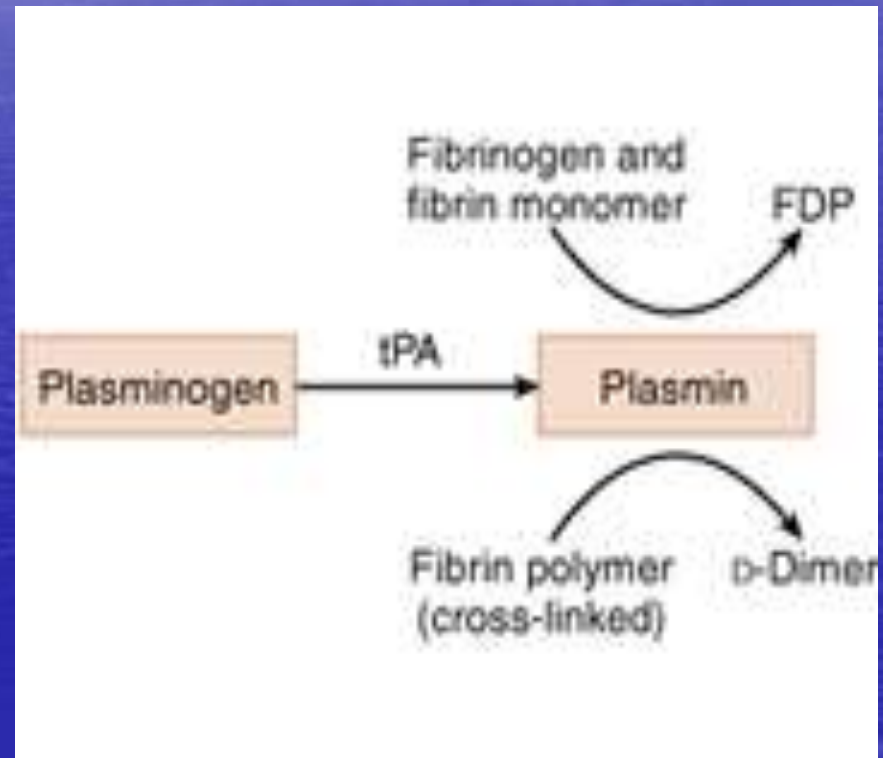
# ФИБРИНОЛИЗА

**ПЛАЗМИН** – играе основна роля в процеса на фибринолизата. Представлява серинова протеаза с широка субстратна специфичност.

- Разгражда:
  - фибрина (основно действие) при фибринолизата
  - фибриногена
  - пептидни връзки в някои хормони
- Инактивира активираните : ф.V, VIII, XIII

# FDP/DD

- FDP е общо понятие и включва всички продукти, образувани под действието на плазмин върху фибриноген и фибрин.
- DD СЕ ОБРАЗУВАТ САМО ПРИ ФИБРИНОЛИЗАТА.



# ФИБРИНОЛИЗА - АКТИВАТОРИ НА ПЛАЗМИНОГЕНА

- 1. Вътрешни / хуморални /- ф.ХІІА, ВМК, каликреин
- 2. Външни:
  - **t-РА**-тъканен плазминогенов активатор. Действа само в присъствие на фибрин (не и на фибриноген) като освобождаването му става едновременно с образуването на фибрина.
  - **активатори в левкоцитите**
  - **активатори в туморни клетки**

# ФИБРИНОЛИЗА - АКТИВАТОРИ НА ПЛАЗМИНОГЕНА

- 3. Екзогенно внесени вещества

- ❖ Стрептокиназа – продукт на  $\beta$ -хемолитичния стрептокок.
- ❖ Урокиназа - добива се от човешка урина или клетъчни култури
- ❖ Рекомбинантен плазминогенов активатор - получава се чрез ДНК технологии.



# Хемокоагулационни тестове

## 1) Пресяващи тестове:

- време на кървене
- протромбиново време (РТ)
- активирано парциално тромбoplastиново време (АРТТ)

# Хемокоагулационни тестове

2) Тестове за определяне активността и концентрацията на **индивидуалните фактори** на кръвосъсирването и фибринолизата.

3) **Специални тестове** – за определяне на активаторите и инхибиторите на плазмените фактори на коагулация и фибринолиза.

# Време на кървене

- Функционално изследване *in vivo*, отразява участието на тромбоцитите и съдовите фактори. Дава представа за ранните фази на хемостазния процес.
- **Метод за определяне** – времето за спиране на кървенето от стандартно убождане на кожата на последната фаланга на безименния пръст.
- **Ниска надеждност** на резултатите поради невъзможност за строго стандартизиране на условията за изследване.
- Установена е линейна зависимост между времето на кървене и тромбоцитния брой.
- **Референтни граници:** 2-5 мин.

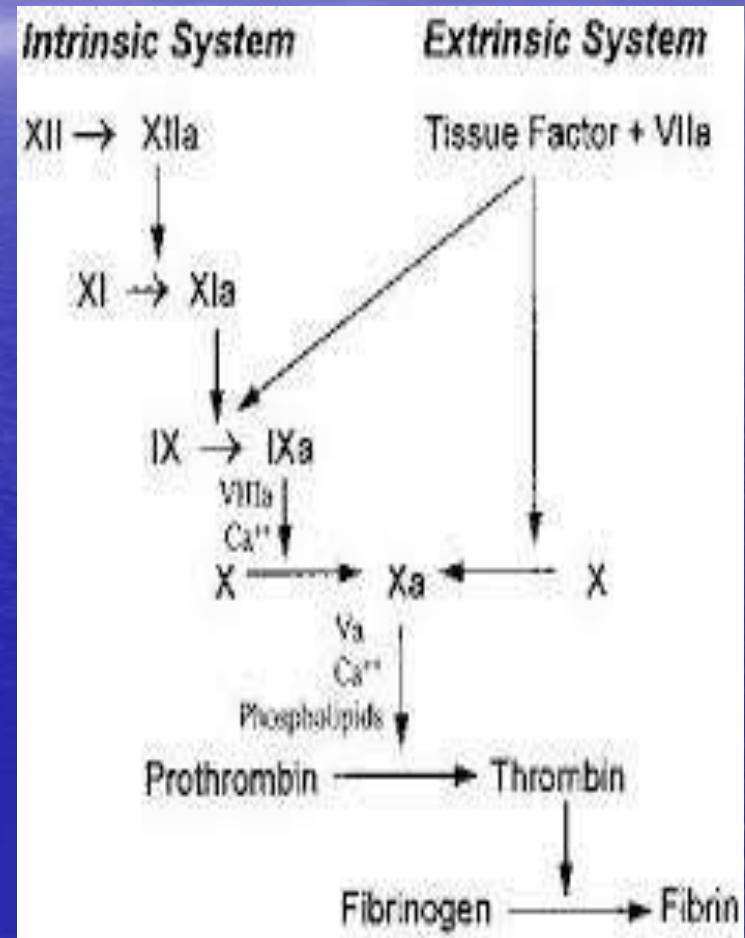
# Време на кървене





# Протромбиново време (РТ)

- РТ отразява състоянието на външния (екзогенния) път на кръвосъсирване (ф.VII) и на общия краен път: ф.X, V, протромбин и фибриноген.
- Екзогенната система превалира при травми и увреждане на тъканите. По-бърза е в сравнение с вътрешния път, генерира се за секунди.



# Протромбиново време (РТ)

## Клинични индикации за изследване

- Откриване на нарушения във външния и общия път на коагулационната каскада.
- Установяване на намалена белтъчно-синтетична функция на черния дроб.
- Контрол на лечението с индиректни антикоагуланти.

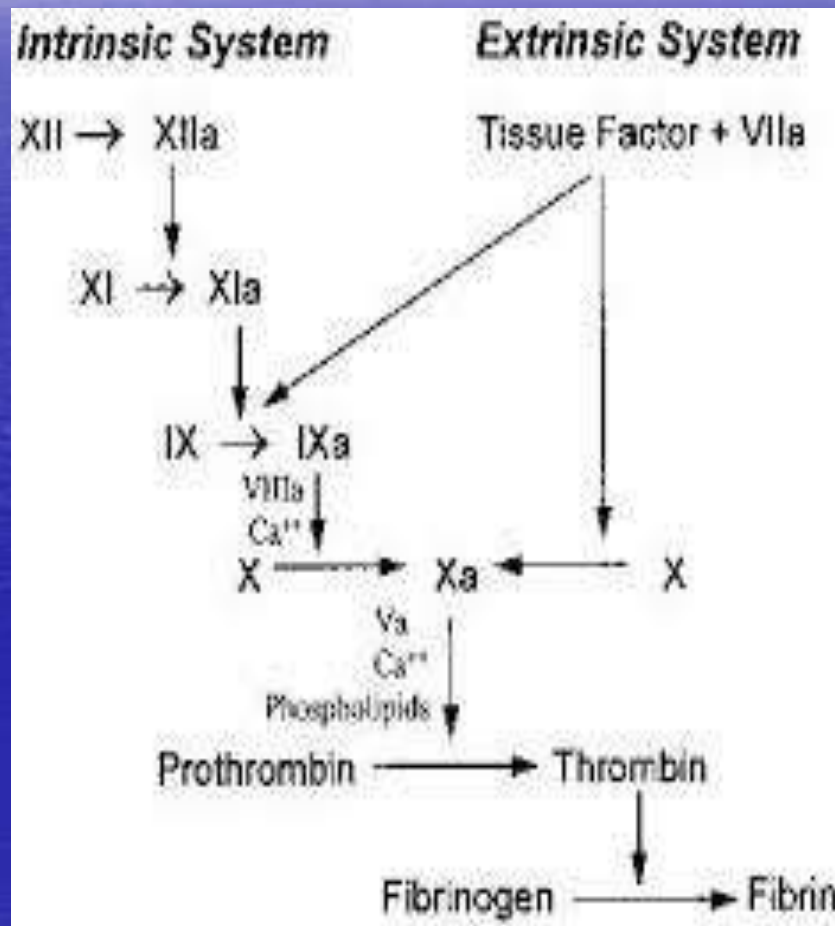
# Протромбиново време (РТ)

## Начини за изразяване на резултатите:

- **протромбиново време** в секунди  
RR: 11,0 – 15,0 сек.
- **% активност от калибрационна крива**  
RR: 70 – 110 %
- **INR** – международно нормализирано отношение  
RR: 0,8 – 1,2; Терапевтична област 2- 4

# Активирано парциално тромбопластиново време (АРТТ)

- АРТТ дава информация за факторите от вътрешния път и общия краен път на кръвосъсирването.
- Откриване на нарушения във вътрешния и общия път на коагулационната каскада.
- Контрол на лечението с хепарин:  
Увеличение  $1^{1/2}$ - $2^{1/2}$  х
- RR: 25 – 36 сек.



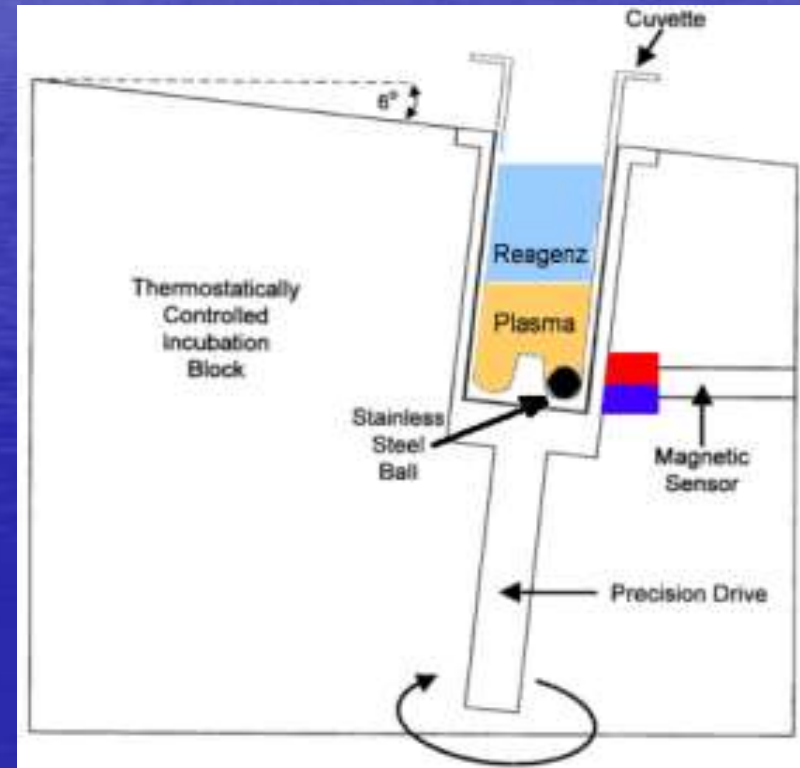
# Фибриноген

- Фибриногенът е коагулационен фактор с най-висока концентрация в плазмата (RR: 2– 4 g/l).
- Понижени нива на фибриноген са характерни за вродени състояния, а също така – при чернодробни заболявания, ДИК-синдром, активирана фибринолиза и др.
- Повишени нива на фибриноген се наблюдават при възпалителни заболявания (остро-фзов белтък). Високите нива на фибриноген са рисков фактор за развитие на сърдечно – съдови заболявания.

# PT, APTT, Фибриноген

## Методи за определяне

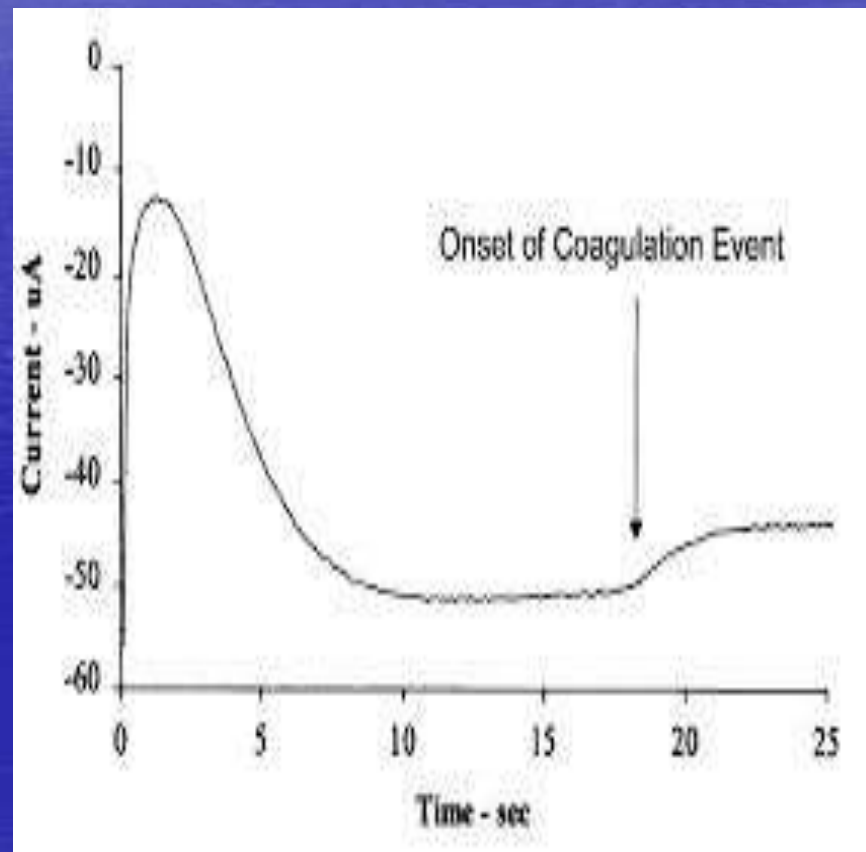
Хронометрични –  
измерва се времето за  
съсирване на бедна на  
тромбоцити плазма след  
прибавяне на съответен  
активатор на  
кръвосъсирването.



# PT, APTT, Фибриноген

## Методи за определяне

- Оптични - измерва се промяната в измерената абсорбция преди и след съсирване на бедна на тромбоцити плазма след прибавяне на съответен активатор на кръвосъсирването.



# АТ III

- **Показания** за изследване –  
*повишена тромбогенност*
- RR: 80-120%
- **Понижение**
  - вроден недоимък (1/5000);
  - придобит недоимък- черндробни заболявания, захарен диабет /гликирне на АТIII/, ДИК



# Протеин С

- **Показания** за изследване –  
*повишена тромбогенност*
- RR: 70 - 140 %
- **Понижение**
  - вроден дефицит
  - придобит дефицит, ДИК синдром

# Протеин S

- **Показания** за изследване –  
*повишена тромбогенност*
- RR: 60-140%
- **Понижение:**
  - вроден дефицит
  - придобит дефицит – при възп. процеси, чернодробни заболявания, нефротичен синдром, орална антикоагулантна терапия

# D – димер (DD)

- DD е краен продукт от разграждането на неразтворимия фибрин (фибрин i).
- **Референтни интервали** (латекс тест)
  - отрицателен резултат – под 0,20  $\mu\text{g/ml}$
  - положителни резултати – няколко степени на повишение т.е. това е полуколичествен тест.

# D–димер

- **Повишението** е индикатор за образуване и натрупване на фибрин (тромбоза или риск от тромбоза):
  - диабет и атеросклероза (увреждане на ендотела)
  - венозна тромбоза (тромбофлебити, белодробна емболия)
  - злокачествени тумори
  - в ранния стадий на ДИК - специфичен показател
  - контрол на лечението на ДИК с хепарин (DD бързо се понижават при успешно лечение)
  - контрол на фибринолитична терапия
  - отхвърляне на бъбречен трансплантат – повишението на DD е сравнително рано, преди клиничните симптоми.