

УДК 616.151.5-085.73.53

**ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА. ВОЗМОЖНОСТИ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ БЛОКАДЫ**

Самородская Наталья Анатольевна
к. м. н.
*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Компаниец Ольга Геннадьевна
к. м. н., доцент
*Кубанский государственный медицинский
университет, МУЗ Городская больница № 2
(КМЛДО), Краснодар, Россия*

Макухин Валерий Валентинович
к. м. н.
*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

В статье дан обзор физиологии системы,
свёртывания крови, приведены лекарственные
препараты, влияющие на эти процессы.

Ключевые слова: ГЕМОСТАЗ,
АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

UDC 616.151.5-085.73.53

**PHYSIOLOGICAL BASE OF HAEMOSTASIS
SYSTEM. PHARMACOLOGICAL BLOCK
POWER**

Samorodskaya Natalya Anatolievna
MD, Dr.Sc. (Med.).
*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia*

Kompaniets Olga Gennadievna
MD, Dr.Sc.(Med), Ass. of Prof.
*Kuban State Medical University, City Hospital # 2
(KMMDA), Krasnodar, Russia*

Makukhin ValeriyValentinovich
MD, Dr.Sc. (Med.)
*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia*

The review of physiology of haemostatic system and
antitrombotic drugs.

Keywords: HAEMOSTASIS, ANTITROMBOTIC
DRUGS.

Нами проведена оценка факторов риска и профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов в условиях терапевтического стационара по ретроспективному анализу историй болезни кардиологического, гастроэнтерологического, пульмонологического и эндокринологического отделений.

Проанализировано 213 историй болезни пациентов с кардиологической (47%), гастроэнтерологической (28%), пульмонологической (13,3%) и эндокринологической (13,6%) паталогией, обратившихся за медицинской помощью в терапевтический стационар. Мы оценивали факторы риска развития тромбоэмболий и соответственно степени риска для каждого пациента согласно рекомендованным стандартам. Чаще всего верифицировалась сочетанная паталогия: сердечно-сосудистая в сочетании с неврологической 10,3% (пациентов с высоким риском 6,6%), с эндокринологической 7,5% (6,1% пациентов), с гастроэнтерологической 5% (1,4%), с пульмонологической 3,3% (3,3%), с эндокринологической и неврологической 8,9% (5%). Наблюдались пациенты с изолированной кардиальной паталогией 7,5% (2,5%), гастроэнтерологической 7% (1,4%), пульмонологической 2,8% (1,8%), эндокринологической 1,8% (0).

У пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений профилактика проводилась: при сочетании кардиологической и неврологической паталогии в 57% случаях нефракционированным гепарином (НФГ) и в 7% случаев низкомолекулярным гепарином (НМГ, клексан), при сочетании кардиологической и эндокринологической паталогии в 23% НФГ, при кардиологической и пульмонологической паталогии в 57% НФГ, при сочетании кардиологической, гастроэнтерологической и неврологической паталогии в 14,2% гепарином, при сочетании кардиологической, неврологической и эндокринологической паталогии в 18% НФГ, при сочетании кардиологической, неврологической и нефрологической паталогии в 66% случаев НФГ, при сочетании кардиологической, эндокринологиче-

ской, нефрологической и неврологической патологии в 20% случаев НФГ, при изолированной кардиологической патологии в 80% случаев назначался гепарин и в 20% случаев клексан, при изолированной пульмонологической патологии в 25% случаев проводилась профилактика гепарином.

Полученные данные свидетельствуют о широкой распространенности у больных терапевтического стационара факторов риска развития тромбозов и необходимости оптимизации профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с высокой степенью риска.

Как известно, качество оказываемой медицинской помощи не может быть выше качества полученного образования. К сожалению, теме анти-тромботических лекарственных средств в типовых программах по общей и клинической фармакологии уделено времени недостаточно современным потребностям. Направление развивается исключительно быстро, за последнее десятилетие появлялись новые антитромботические средства, принципиально менялись подходы к назначению препаратов. Реакции, направленные на восстановление целостности сосудистой стенки, остановку кровотечения и поддержание определенного объема крови, так же как и системы, предупреждающие тромбообразование, являются филогенетически не менее древними, чем процессы воспаления. Их чрезвычайно сложная структура, многокомпонентность и многообразие вариантов взаимодействия делают весьма непростым их изучение и понимание для клиницистов. Между тем, только отчетливое представление о механизмах развития той или иной патологии, в основе которой лежит тромбоз, возможные пути их коррекции и знание точек приложения тех или иных фармакологических препаратов могут стать залогом достижения успеха в лечении подобных пациентов.

В представленной статье мы остановимся на кратких данных о физиологии системы гемостаза в преломлении к механизму действия лекарст-

венных средств, снижающих свертывание крови. Акцентируется внимание на мишенях действия антитромботических препаратов.

Система гемостаза – биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, купирование и предупреждение кровотечений. Гемостаз – комплекс реакций, направленный на остановку кровотечения при травме сосуда. Гемостаз реализуется в основном тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами:

1. Эндотелий и другие компоненты стенки кровеносных сосудов;
2. Клетки крови;
3. Плазменные ферментные факторы.

Эндотелий, выстилающий поверхность кровеносных сосудов (его масса у взрослого человека составляет 1600-1900 г, что превышает массу печени), является аутокринным, паракринным и эндокринным органом, осуществляющим многочисленные регуляторные функции. Он обладает высокой тромборезистентностью и играет важную роль в поддержании жидкого состояния крови и предупреждении тромбозов. Это свойство эндотелия обеспечивается следующим:

- контактной инертностью внутренней, обращенной в просвет сосуда поверхности этих клеток, в силу чего она не активирует систему гемостаза;
- синтезом мощного ингибитора агрегации тромбоцитов - простагландина I₂ (простациклин **PGI₂**);
- высоким содержанием на внутренней поверхности кровеносных сосудов мукополисахаридов и фиксацией на эндотелии комплекса "**гепарин-антитромбин III**"
- наличием на цитоплазматической мембране эндотелиальных клеток особого гликопротеина - тромбомодулина, связывающего тромбин, благодаря чему последний утрачивает способность вызывать свертывание

крови, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших антикоагулянтов - протеинов С и S;

- элиминацией из крови активированных факторов свертывания крови и их метаболитов;
- синтез тканевого активатора плазминогена.

Простациклин (PGI₂) постоянно синтезируется стенкой сосудов и выделяется в кровь, препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов на нормальной неповрежденной эндотелиальной выстилке сосудов. Он образуется в большинстве органов и тканей человека. Содержание его в элементах сосудистой стенки прогрессивно падает от интимы к адвентиции. Легкие являются мощным генератором простациклина, откуда он выделяется в кровь и функционирует как циркулирующий гормон. В артериальной крови содержание простациклина выше, чем в венозной. Помимо более высокой скорости кровотока, с этим связано менее частое тромбообразование в артериях по сравнению с венами.

Простациклин образуется из арахидоновой и эйкозапентаеновой кислоты. При действии на эндотелий сосудов агонистов, индуцирующих синтез простациклина и его секрецию, из фосфолипидов мембраны клетки под влиянием фосфолипазы освобождается арахидоновая кислота. На втором этапе при действии на арахидоновую кислоту фермента циклооксигеназы (ЦОГ) образуются эндоперекиси простагландинов G₂ и H₂. На третьем этапе под влиянием фермента **простациклинсинтазы** образуется простациклин, который поступает в кровоток. Медикаментозная блокада циклооксигеназы снижает уровень простациклина, что является одним из факторов повышения сердечно-сосудистой смертности пациентов, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (за исключением аспирина в низких дозах).

Физиологическая роль простациклина:

- ингибирует процесс агрегации тромбоцитов, в меньшей степени их адгезию;
- обладает сосудорасширяющим действием, расслабляет гладкие мышцы сосудов, в том числе и коронарных артерий, вызывая дилатацию;
- снижает артериальное давление;
- обладает антиаритмическим, противосклеротическим и антиульцерогенным свойствами.

Антиагрегационное действие простациклина связано с его способностью усиливать действие аденилатциклазы тромбоцитов, что ведет к увеличению синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и снижению способности тромбоцитов к агрегации. Открытие синтеза простациклина позволило высказать предположение о наличии между эндотелием сосудов и тромбоцитами гемостатического баланса, препятствующего отложению тромбоцитов на стенке сосудов и тромбообразованию.

Эндотелий обладает уникальной способностью менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный. При гибели эндотелиальных клеток обнажается субэндотелий, содержащий большое количество коллагена, в контакте с которым происходят активация, адгезия и агрегация тромбоцитов, а также активация системы свертывания крови. Этот процесс реализуется при участии крупномолекулярных гликопротеинов, в первую очередь, фактора Виллебранда, фибронектина и фибриногена. Важная роль указанного механизма подтверждается тем, что при генетически обусловленных дефектах субэндотелия - истончении и уменьшении содержания коллагена (болезнь Рендю-Ослера, мезенхимальные дисплазии), как и при дефиците фактора Виллебранда, наблюдаются профузные и длительные кровотечения из поврежденных микрососудов.

Трансформация антитромботического потенциала эндотелия в тромбогенный происходит при снижении скорости кровотока, гипоксии, повреждении стенок сосудов физическими и химическими агентами, под

влиянием экзо- и эндотоксинов, среди которых главенствующую роль играют бактериальные эндотоксины, иммунные комплексы, антиэндотелиальные и антифосфолипидные антитела, медиаторы воспаления (интерлейкины, фактор некроза опухоли и др.), а также клеточные и плазменные протеазы (эластаза, трипсин, тромбин и др.). Такая же трансформация наблюдается и при метаболических изменениях сосудистой стенки (атеросклероз, диабетическая ангиопатия).

Гладкомышечные клетки сосудов обеспечивают сосудистый тонус, его соответствие реологическому составу протекающей крови. Корреляцию между факторами, регулирующими агрегатное состояние крови и влияющими на тонус сосудов, осуществляет **калликреин-кининовая система** (прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, калликреин, кинины (брадикинин и др.)). Миоциты сосудов поддерживают ламинарный поток крови в сосуде; стеноз сосуда формирует турбулентность потока с последующей активацией тромбоцитов. При нарушении сосудистой стенки гладкомышечные клетки сокращаются и перекрывают просвет сосуда, останавливая кровотечение. Микрососуды в ответ на повреждение отвечают спазмом, капилляры и венулы временно запустевают и кровотечение из них в первые 20-30 с не возникает. **Базальная мембрана сосуда** влияет на реологию крови, регулируя скорость прохождения отдельных веществ из крови в ткани и обратно. Поры мембраны имеют краевой заряд, отталкивающий в норме крупномолекулярные соединения, при этом альбумин за счет онкотического давления удерживает воду в кровотоке, обеспечивая необходимую вязкость крови. Нарушения гемостаза изменяют порозность базальной мембраны.

Тромбоциты продуцируются в органах кроветворения гигантскими полиплоидными клетками - мегакариоцитами, от цитоплазмы которых они отшнуровываются в виде округлых или овальных плоских дисков диаметром от 2 до 4 мкм. Продолжительность жизни тромбоцитов человека со-

ставляет 7-10 дней. После выхода из костного мозга они циркулируют в крови и частично депонируются в селезенке и печени (около 20-25% всех клеток), откуда происходит вторичный их выход в кровоток.

Тромбоцит окружен двухслойной фосфолипидной мембраной, в которую встроены рецепторные гликопротеины (ГП), взаимодействующие со стимуляторами (агонистами) адгезии и агрегации этих клеток.

Основные виды мембранных гликопротеинов:

1) гликопротеин I, состоящий из трех субъединиц – Ia и Ib, Ic. Особая роль принадлежит второй субъединице (Ib), поскольку она является рецептором фактора Виллебранда (vFW) и необходима для адгезии.

2) гликопротеин II, состоящий из двух субъединиц, необходим для всех видов агрегации;

3) гликопротеин III один из компонентов которого (IIIa) соединяется с гликопротеином IIb и кальцием, необходим для большинства видов агрегации и ретракции сгустка.

Наибольшее значение имеют ГП Ib, взаимодействующий с vFW и коллагеном, и ГП IIb/IIIa, связывающиеся с аденозиндифосфатом (АДФ), адреналином и другими агонистами агрегации. В процессе активации тромбоцитов меняется форма этих клеток, они становятся вначале шарообразными с большим количеством внутриклеточных секреторных гранул. В последующем на их поверхности появляются отростки – «псевдоподии» - и многократно усиливается экспрессия рецепторов Ib и IIb/IIIa. Такие тромбоциты секретируют в кровь биологически активные вещества (АДФ, серотонин, адреналин и др.), находящиеся в гранулах, что значительно способствует адгезии тромбоцитов. Возрастает способность ГП IIb/IIIa соединяться с фибриногеном с образованием между клетками фибриногеновых и фибриновых мостиков.

Чрезвычайно важную роль в регуляции тромбоцитарного гемостаза играют производные арахидоновой кислоты. Адгезивно-агрегационная

функция тромбоцитов в значительной степени зависит от транспорта ионов кальция в эти клетки. В тромбоцитах из арахидоновой кислоты с участием ЦОГ образуется мощный стимулятор агрегации и ангиоспазма – вазоконстриктор **тромбоксан А₂ (ТХА₂)**. Кроме того, ТХА₂ за счет инициации тромбообразования способствует развитию атеросклеротических бляшек и увеличению размеров поражения. ТХА₂ может играть также роль медиатора ишемии, которая связана с агрегацией тромбоцитов. Дисбаланс между тромбоксаном и простаглицлином резко усиливает агрегацию и реакцию высвобождения гранул.

Ацетилсалициловая кислота (АСК), в отличие от других нестероидных противовоспалительных препаратов, *необратимо* ингибирует ЦОГ. Под влиянием АСК нарушается не только синтез тромбоцитами мощного проагреганта ТХА₂, но и простаглицлина, который препятствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. Но ЦОГ тромбоцитов более чувствительна, чем тот же фермент сосудистой стенки. Поэтому синтез ТХА₂ подавляется в большей степени, чем простаглицлина. Безъядерные тромбоциты теряют способность синтезировать белки, поэтому не могут заменять необратимо подавляемую ЦОГ путем компенсационного ресинтеза. Клетки эндотелия кровеносных сосудов, имеющие в отличие от тромбоцитов ядра, способны ресинтезировать ЦОГ, инактивированную АСК. Поэтому недостаток простаглицлина полностью и быстро компенсируется. Необходимо подчеркнуть, что лишь малые дозы АСК (50 мг - 350 мг в сутки) тонко, но отчетливо нарушают паритет эффектов ТХА₂ и простаглицлина. Более высокие дозы неселективно угнетают синтез как ТХА₂, так и простаглицлина. В России в минимально рекомендованной стандартами Всероссийского Научного Общества Кардиологов (ВНОК) дозе 75 мг ацетилсалициловая кислота выпускается под названием кардиомагнил. Дополнительно введенный в препарат антацид гидроксид алюминия способствует

нейтрализации соляной кислоты, снижая риск гастротоксического действия.

При ряде наследственных и приобретенных тромбоцитопатий нарушение образования ТХА₂ в результате снижения активности или блокады ЦОГ или тромбоксан-синтетазы ведет к выраженному нарушению функции тромбоцитов, способствует развитию кровоточивости, что наблюдается при ряде наследственных и приобретенных тромбоцитопатий. Точно так же нарушение синтеза простаглицина в сосудистой стенке или снижение его поступления в кровь ведет к повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, создает тромбогенную опасность.

Эритроциты занимают почти половину всего объема крови, в норме отталкиваются друг от друга за счет выраженного статического заряда на мембране. При постановке реакции оседания эритроцитов (скорость оседания эритроцитов – СОЭ) заряд поддерживает их во взвешенном состоянии. В процессе свертывания эритроциты служат матрицей для сборки фибрина, теряют поверхностный заряд. Способность к отталкиванию, СОЭ резко ускоряется. Крупные агрегаты эритроцитов, склеенных фибрином «заиливают» кровь (сладж-феномен). Нитями фибрина эритроциты рвутся на осколки; при разрушении фрагментированные клетки выбрасывают тканевую тромбопластин – активатор внешнего пути свертывания.

Высокая способность к деформации обеспечивает способность эритроцита проникать в сосуды, диаметром меньше, чем сама клетка. Эритроциты с высоким содержанием фибрина и фибриногена на мембране не способны проникать в капилляры, сбрасываются по шунтам между артериолами и венолами. Это приводит к нарушению микроциркуляции, оксигенации тканей.

Макрофаги – ключевые клетки, ориентирующие иммунный ответ на активацию свертывания крови, призванную локализовать возбудителя тромбами и препятствовать его распространению по организму. Синтези-

руют многие факторы свертывания крови, фактор некроза опухоли, а гибель макрофага сопровождается выбросом тканевого тромбопластина.

В интактном организме в плазме циркулируют факторы свертывания крови в неактивном состоянии. По решению международного комитета они обозначаются римскими цифрами в порядке хронологии их открытия (таблица 1). Соприкосновение факторов свертывания с инородной поверхностью (поврежденными тканями сосудов) служит пусковым механизмом для их активации. Формируется проферментно-ферментный каскад, в котором проферменты, переходя в активное состояние, способны активировать другие факторы свертывания. На схемах активные факторы обозначаются добавлением к соответствующей римской цифре буквы «а».

Различают 2 основных механизма свертывания крови - **сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный**. Деление в хронологическом порядке носит частично условный характер, т.к. ряд процессов протекают одновременно, обеспечивается взаимодействием тромбоцитов и сосудистой стенки. В результате формируется непрочный **тромбоцитарный тромб**, обеспечивающий остановку кровотечения только из мелких сосудов.

Таблица 1 - Плазменные факторы свертывания крови

Фактор	Характеристика фактора
I. фибриноген	Белок. Образуется в печени, Под влиянием тромбина переходит в фибрин. Принимает участие в агрегации тромбоцитов. Необходим для репарации тканей.
II. протромбин	Гликопротеин. Образуется в печени в присутствии витамина К. Под влиянием протромбиназы переходит в тромбин (фактор IIa)
III. тканевый фактор	Трансмембранный белок. Входит в состав мембран многих тканей. Является матрицей для разворачивания реакций, направленных на образование протромбиназы по внешнему механизму.
IV. Ca ⁺⁺	Участвует в образовании комплексов, входящих в состав теназы и протромбиназы. Необходим для агрегации тромбоцитов, реакции высвобождения, ретракции
V. акцелератор-глобулин	Белок. Образуется в гепатоцитах, Витамин-К-независим. Активируется тромбином. Входит в состав протромбиназного комплекса
VII. проконвертин	Витамин-К-зависимый гликопротеин. Образуется в печени, принимает участие в формировании протромбиназы по внешнему механизму. Активируется при взаимодействии с тромбопластином и факторами XIIa, Xa, IXa, IIa
VIII. антигемофильный глобулин А (АГГ)	Гликопротеин. В плазме образует комплекс с vWF и специфическим антигеном. Активируется тромбином. Входит в состав теназного комплекса. При его отсутствии или резком снижении концентрации возникает заболевание гемофилия А
IX. фактор Кристмаса, антигемофильный фактор В	Гликопротеин. Образуется в печени при участии витамина К. Активируется тромбином и фактором VIIa. Переводит фактор X в Xa. При его отсутствии или резком снижении концентрации возникает заболевание гемофилия В
X. фактор Стюарта – Прауэра	Гликопротеин. Образуется в печени при участии витамина К. Активируется факторами VIIa и IXa. Фактор Xa является основной частью протромбиназного комплекса. Переводит фактор II в IIa.
XI. плазменный предшественник тромбопластина	Гликопротеин. Активируется фактором XIIa, калликреином совместно с высокомолекулярным кининогеном (ВМК)
XII. фактор Хагемана, или фактор контакта	Белок. Активируется отрицательно заряженными поверхностями, адреналином, калликреином. Запускает внешний и внутренний механизмы образования протромбиназы и фибринолиза, активирует фактор XI и прекалликреин
XIII. фибринстабилизирующий фактор (ФСФ), фибриназа	Глобулин. Синтезируется фибробластами и мегакариоцитами. Стабилизирует фибрин. Необходим для нормального течения репаративных процессов
Фактор Флетчера, прекалликреин	Белок, Участвует в активации фактора XII, пламиногена и ВМК.
Фактор Фитцджеральда, высокомолекулярный кининоген (ВМК)	Активируется калликреином, принимает участие в активации фактора XII, XI и фибринолиза

Последовательность реакций, в результате которых формируется тромбоцитарный тромб, а также медикаментозные препараты, способные прервать этот каскад, представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Этапы сосудисто-тромбоцитарного механизма тромбообразования и точки приложения лекарственных средств

Этапы сосудисто-тромбоцитарного механизма тромбообразования	Точки приложения лекарственных средств
Обратимая волна агрегации тромбоцитов	
1. Кратковременный первичный спазм сосудов, возникающий под влиянием адреналина, норадреналина в ответ на болевое раздражение и высвобождающихся из тромбоцитов тромбоксана A ₂ (ТХА ₂), адреналина, серотонина.	Ацетисалициловая кислота, дипиридамо л снижает синтез ТХА ₂ . Пентоксифиллин противодействует вазоконстрикции.
2. Адгезия тромбоцитов – прикрепление к поврежденной поверхности, происходящее из-за изменения потенциала стенки сосуда: в месте повреждения отрицательный заряд меняется на положительный. В результате тромбоциты крови, несущие на своей поверхности отрицательный заряд, начинают задерживаться у травмированного участка. В эндотелии, плазме и тромбоцитах содержится фактор фон Виллебранда (vFW), имеющий 3 активных центра. Один из них связывается с рецепторами тромбоцитов GP I _b , GP II _b /III _a , другой – с субэндотелием или коллагеновыми волокнами поврежденного сосуда. Таким образом, с помощью фактора фон Виллебранда тромбоцит оказывается «подвешенным» к травмированной поверхности сосуда.	Абциксимаб, тирофибан блокируют GP II _b /III _a
3. Агрегация – склеивание тромбоцитов между собой у места повреждения, тромбоциты «цепляются» друг за друга образующимися псевдоподиями. Склеивание тромбоцитов между собой у места повреждения. Этому способствует выделение поврежденной стенкой сосуда и поверхностью тромбоцитов АДФ . В результате образуется рыхлая тромбоцитарная пробка, через которую может проходить плазма крови. Под влиянием АДФ наступает экспрессия рецепторов к фибриногену на мембране тромбоцитов. Фибриноген связывает между собой 2 близлежащих тромбоцита.	Тиклопидин, клопидогрель блокируют на мембранах тромбоцитов рецепторы к АДФ . Дипиридамо л – повышает содержание аденозина – антагониста АДФ

Окончание таблицы 2

Необратимая волна агрегации тромбоцитов	
<p>4. На этой стадии между тромбоцитами разрушается мембрана, они сливаются в однообразную массу, образуя конгломерат, непроницаемый для плазмы крови. Реакция происходит под влиянием тромбина, разрушающего мембрану тромбоцитов, что, в свою очередь, ведет к выходу из тромбоцитов физиологически активных веществ: серотонина, гистамина, нуклеотидов, ферментов и факторов свертывания крови. Их выделение способствует вторичному спазму сосудов. Фактор 3 тромбоцитов посредством тромбоцитарной протромбиназы запускает механизм <i>плазменного гемостаза</i>.</p>	<p>Антикоагулянты блокируют образование тромбина*</p> <p>Дипиридамол – повышает содержание в тромбоцитах цАМФ, накопление которого предотвращает высвобождение активаторов агрегации, вазоконстрикторов, факторов свертывания.</p>
<p>5. <i>Ретракция тромбоцитарного тромба</i> – сокращение и уплотнение тромбоцитарной пробки, закрепление ее в поврежденном сосуде. АДФ тромбоцитов способствует увеличению цитоплазматического Са, активации фосфолипазы А₂, которая приводит к освобождению из мембраны арахидоновой кислоты и дальнейшему превращению ее в простагландины, выделению Са из тубулярной системы в цитоплазму. В результате – сокращение актомиозина тромбоцитов. При этом тромбоциты подтягиваются друг к другу, тромбоцитарная пробка уплотняется (ретракция). В эту фазу реализуется и вторичный спазм сосуда. Все это приводит к остановке кровотечения. В мелких сосудах гемостаз на этом заканчивается. Тромбоцитарный тромб, будучи непрочным, не выдерживает большого кровяного давления в крупных сосудах и вымывается. Включение коагуляционного механизма обеспечивает образование уже более прочного фибринового тромба.</p>	<p>Тиклопидин, клопидогрель блокируют на мембранах тромбоцитов рецепторы к АДФ.</p> <p>Ацетисалициловая кислота снижает синтез простагландинов из арахидоновой кислоты.</p> <p>Пентоксифиллин противодействует вазоконстрикции.</p> <p>Плазменные факторы коагуляции инактивируются антикоагулянтами*</p> <p>Тромболитики разрушают фибриновый тромб*</p>

Тромбообразование реализуется цепью последовательных реакций активирования комплекса белков, находящихся в плазме (плазменные факторы гемокоагуляции). На основе **тромбоцитарного тромба** формируется прочный **фибриновый тромб**, противодействующий кровопотере в сосудах диаметром более 100 мкм.

Плазменный механизм включает 3 основных этапа:

I. Комплекс последовательных реакций, приводящих к **образованию протромбиназы (комплекс Ха+Va)**, которая во вторую фазу обеспечивает протеолитическое расщепление протромбина в тромбин

II. **Переход протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa).**

III. **Превращение фибриногена (фактор I) в фибрин-мономер (фактор Im)** и дальнейшая полимеризация фибрина с образованием в конечном итоге труднорастворимого фибрина-полимера.

Первый этап – образование протромбиназы (**Xa+Va**) осуществляется по *внешнему и внутреннему* механизму. И при внешнем, и при внутреннем пути активация факторов свертывания происходит на **фосфолипидных мембранах** поврежденных тканей или тромбоцитов. Внешний механизм – роль фосфолипидной матрицы выполняет тканевый фактор (ТФ), высвобождающийся из стенок сосудов и *из поврежденных тканей* в виде осколков клеточных мембран, т.е. поступает в кровь извне, что и определило название **ВНЕШНИЙ** путь активации. Внутренний механизм инициируется факторами, высвобождающимися из поврежденных клеток крови, преимущественно тромбоцитов и эритроцитов. Внешний механизм активируется в течение нескольких секунд, внутренний – нескольких минут. Оба пути замыкаются на факторе Xa и далее протекают одинаковым образом и обозначаются как общий путь свертывания.

Разделение на внешний и внутренний пути активации свертывания крови является достаточно условным, поскольку в организме оба процесса тесно взаимосвязаны. Например, через активацию фактора IX активным фактором VII, а также посредством плазменного калликреина, который одновременно активирует факторы XII и VII. Однако подобное разделение упрощает интерпретацию лабораторных тестов, используемых для оценки состояния свертывания крови, в которых искусственно создаются условия для активации фактора X по внешнему или по внутреннему пути.

Второй этап - образование тромбина - играет одну из ключевых ролей в процессе формирования тромба. Образование тромбина в небольшом количестве в начальной фазе, когда сформировалась только тромбоцитарная пробка, с одной стороны, способствует разрушению тромбоцитов, вы-

бросу в кровь биологически активных веществ и вторичному спазму сосудов, с другой – инициации 3-й фазы плазменного пути коагуляции, т.е. превращения фибриногена в фибрин. Это так называемая ***фаза инициации свертывания***. В дальнейшем происходит волнообразное значительное увеличение тромбина в зоне повреждения («тромбиновый взрыв»), который по механизму положительной обратной связи активирует сразу четыре механизма тромбообразования: 1) теназный комплекс (IXa+VIIIa) на мембране тромбоцитов (внутренний путь), 2) фактор XI, который в дальнейшем активирует фактор IX теназного комплекса, 3) фактор V, при взаимодействии которого с фактором X (внутренний и внешний пути) образуется протромбиназа – фермент, превращающий протромбин в тромбин, 4) массивное разрушение тромбоцитов с выделением серотонина, катехоламинов и др. веществ, способствующих коагуляции. Это ***фаза усиления свертывания***.

Под действием тромбина происходит третий этап - превращение фибриногена в фибрин. Фибриноген – плазменный глобулин и трех пар полипептидных цепей, относящийся к белкам острой фазы. Под воздействием тромбина от фибриногена отщепляются два фибринопептида А и два фибринопептида В. Оставшийся фибрин-мономер с четырьмя свободными связями полимеризуется (соединяется) в димеры, тетрамеры и более крупные – олигомеры, остающиеся пока в *растворимом* виде, что важно для интерпритации лабораторных данных. При лизисе фибриногена или таких растворимых комплексов образуются растворимые фибрин-мономерные комплексы (РКФМ, D фрагменты). Избыток содержания их в крови свидетельствует об активации фибриногенолиза.

Далее растворимые олигомеры окончательно стабилизируются в фибрин под действием фактора XIIIa, благодаря чему фибрин становится *нерастворимым*. Лизис нерастворимого фибрина под действием плазмина сопровождается образованием продуктов деградации фибрина (ПДФ) – D-

D-димеры, D-E-D-тримеры, по степени нарастания которых оценивают наличие тромбинемии, ДВС-синдрома, тромбоэмболии легочной артерии.

В условиях здорового организма процессы тромбообразования контролируются противосвертывающей системой, которую представляют клеточные и гуморальные компоненты.

К клеточным компонентам, обеспечивающим поддержание крови в жидком состоянии в циркуляции, относятся **макрофаги печени**, которые специфически удаляют активированные факторы свертывания крови и фибрин без какого-либо влияния на их предшественников.

Эндотелий сосудов синтезирует тканевой активатор плазминогена, простациклин, фиксирует комплекс "гепарин-антитромбин III", тромбомодулин, обеспечивает элиминацию из крови активированных факторов свертывания.

Гуморальный компонент представлен физиологическими антикоагулянтами, которые тем или иным путем инактивируют или ингибируют активные формы факторов свертывания крови. Среди них наиболее значимыми для клинической практики являются антитромбин III (АТ III), гепариновый кофактор II (ГК II), протеины С (PrC) и S (PS), ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), протеаза нексия-1 (ПК-1), С1-ингибитор, α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ), α_2 -макроглобулин (α_2 -М) и эндогенный гепарин.

Антитромбин III является основным ингибитором тромбина, факторов Ха и IXa. Совместно с гепарином АТ III инактивирует сериновые протеазы, а именно тромбин и все предшествующие его образованию активированные факторы свертывания крови путем образования с ними неактивных стехиометрических комплексов. Скорость нейтрализации сериновых протеаз антитромбином III при отсутствии гепарина невелика и существенно увеличивается в его присутствии (в 1000- 100000 раз).

Наряду с компонентами, проявляющими ингибиторное действие, гуморальная система также включает в себя и фибринолитический механизм,

направленный уже на растворение фибринового сгустка. *Фибринолиз* является основным эндогенным механизмом, предотвращающим тромбообразование и являющимся конечной стадией в репаративном процессе. Активным его ферментом является плазмин, который образуется из своего предшественника плазминогена в результате ряда последовательных реакций, индуцируемых аналогично активации свертывания крови внешним и внутренним путем.

При *внешнем пути* активации плазминоген протеолитически превращается в плазмин под действием тканевого активатора плазминогена (t-PA), который синтезируется эндотелиальными клетками стенки сосуда и затем секретируется в плазму. Синтез t-PA происходит постоянно, однако под действием тромбина, адреналина, физической нагрузки, стресса его секреция усиливается в несколько раз. При *внутреннем пути* активация фибринолиза вызывается фактором XIIa, который активизируется при контакте крови с поверхностью поврежденного сосуда. В этом случае фактор XIIa в присутствии высокомолекулярного кининогена превращает плазминоген в плазмин. Кроме этого, активация плазминогена может происходить и за счет активатора урокиназного типа (u-PA), который, в отличие от тканевого активатора, не имеет сродства к фибрину. При этом он связывается со специфическими рецепторами на поверхности клеток, в частности, эндотелия и ряда форменных элементов крови, непосредственно участвующих в образовании тромба.

Плазмин способен расщеплять химические связи, образующие фибрин, в результате чего образуются продукты деградации фибрина – олигомеры, D-D-димеры, D-E-D-тримеры. **Тромболитики** (стрептокиназа, алтеплаза, урокиназа и т.д.) тем или иным путем приводят к увеличению в крови плазмينا, вызывающего лизис фибрина и разрушение тромба.

Классификация антитромботических средств представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Классификация антитромботических средств

I. Препараты, предотвращающие тромбообразование.

Антиагреганты (предотвращают тромбообразование за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов):

- Ацетилсалициловая кислота (аспирин, аспирин-кардио, аспикор, кардиАСК, некстрим фаст, тромбо АСС, ацекардол, кардиопирин);
- Дипиридамол (курантил, персантин, дипиридамол);
- Тиклопидин (тиклид, тиклопидин – ратиофарм, тикло);
- Клопидогрель (плавикс, зилт);
- Эптифибатид (интегрелин);
- Абциксимаб (реопро);
- Сулодексид (Вессел ДуЭф).

Антикоагулянты (предотвращают тромбообразование за счет снижения количества тромбина):

1.2.1 Прямого действия (оказывают прямое действие на факторы свертывания крови, тем самым предотвращают образование тромбина):

- Варфарин (варфарекс, варфарин никомед);
- Аценокумарол (синкумар, аценокумарол);
- Фениндион (фенилин).

1.2.2. Непрямого действия (блокируют синтез факторов свертывания крови):

- Нефракционированный гепарин (гепарин, гепарин-натрий Браун, гепарин сандоз);
- Низкомолекулярный гепарин:
 - а) далтепарин натрия (фрагмин);
 - б) надропарин кальция (фраксипарин);
 - в) эноксапарин натрия (клексан);
 - г) фондапаринукс натрия (арикстра).

II. Фибринолитики - препараты, вызывающие разрушение тромба:

- Стрептокиназа;
- Алтеплаза (актилизе);
- Проурокиназа (проурокиназа рекомбинантная);
- Тенектеплаза (метализе).

Мы предлагаем вниманию читателей в нескольких последующих статьях освещение проблемы гемостаза, характеристик различных клинико-фармакологических групп антитромботических ЛС, стандарты назначения, детали по отдельным широко применяемым препаратам.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. – Диагностика и контролируемая терапия нарушенного гемостаза. Издание 2-е дополненное. - М.: "Ньюдиамед", 2001.- 296 с.
2. Бурбелло А.Т., Хабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача (3-е издание, переработанное и дополненное) – СПб.: Издательский Дом «Нева», 2005 – 896 с.
3. Вейсс Ч., Антони Г., Вицлеб Э., Тевс Г., Громе И. Физиология человека: В 4-х томах. Т. 3. Пер. с англ./Под ред. Р.Шмидта и Г.Тевса.–М.: Мир, 1986.–288 с., ил.
4. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. – М.: Издательство «Ньюдиамед», 2004 г.: 140 с.
5. Воробьева Н.А. В-75 ДВС-синдром – что нового в старой проблеме?: Монография. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2006. - 180 с. с иллюст.
6. Воробьева Н.А. В-75 ДВС-синдром – что нового в старой проблеме?: Монография. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2006. - 180 с. с иллюст.
7. Заболотских И.Б., Синьков С.В. Основы гемостазиологии (справочник). – Краснодар, издательство Кубанской государственной медицинской академии, 2002. – 200с., 71 табл., 59 илл., 209 библи.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер. с англ. – М., Практика, 2006. – 1648 с., 223 табл., 319 илл.
9. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 368 с.
10. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
11. Панченко Е.П., Крончева Е.С. Профилактика тромбозов у больных мерцательной аритмией. – М.: 000 «Медицинское информационное агентство», 2007. – 144 с.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X– М.: «Эхо», 2009 – 1008 с.