

Система фибринолиза

Н.В. Леонтьева

«Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И.Мечникова»

В крови имеется определенная группа факторов, регулирующих интенсивность образования фибрина путем его лизиса, который происходит под действием протеолитического фермента – плазмина. Необходимо подчеркнуть значение фибринолитической системы, так как фибрин постоянно образуется на поверхности эндотелиоцитов и выполняет определенную защитную функцию, а также создает условия для адгезии на сосудистой стенке эритроцитов и тромбоцитов. Это необходимо для обеспечения газообмена между эндотелиоцитами и эритроцитами, питания эндотелиоцитов.

Функцией системы фибринолиза является образование фибринолитического фермента плазмина и разрушение фибринового сгустка. Система в норме оказывает строго локальное действие, так как компоненты ее адсорбируются на фибриновых нитях.

Система фибринолиза состоит из ферментов, неферментативных белковых кофакторов и ингибиторов фибринолиза.

Плазминоген – белок, ММ-92.000 Д, профермент, из которого образуется белок плазмин, расщепляющий фибрин. Активируется активаторами плазминогена (ТАП) и ф.ХIIa.

Тканевые активаторы плазминогена (ТПА):

- **тканевой (ТАП I типа, ТАП-I, t-PA, tissue plasminogen activator)**- синтезируется в эндотелиоцитах, моноцитах, мегакариоцитах

- **урокиназный (ТАП II типа, ТАП-II, u-PA, урокиназа, urokinase plasminogen activator)** - синтезируется в эпителиальным клетках почечных канальцев, в юкстагломерулярных клетках, фибробластах, макрофагах, эндотелиоцитах. ТАП-II получил свое название – урокиназа - потому, что впервые был обнаружен в моче.

Тканевые активаторы плазминогена - сериновые протеазы, расщепляющие плазминоген до плазмина.

Фактор XII - активатор плазминогена и прекалликреина.

Прекалликреин - профермент калликреина, катализирующего образование кининов, но для этого должен сначала активироваться фактором Хагемана (ф.ХIIa).

Высокомолекулярный кининоген (ВМК) - рецептор прекалликреина, в кровотоке циркулирует в комплексе ф.ХII+ВМК.

Ингибитор ТАП-I (иТАП-I, PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1) – основной ингибитор фибринолиза, синтезируется в эндотелиоцитах. Белок специфично ингибирует эффект **ТАП-I** и **ТАП-II**, препятствуя их взаимодействию с плазминогеном, а **иТАП-I** инактивируется протеином С. Таким образом, протеин С не только подавляет коагуляцию путем инактивации фф.Va и VIIIa, но и усиливает фибринолиз.

α2-Антиплазмин - сериновая протеаза, быстродействующий ингибитор плазмина. Он препятствует адсорбции плазминогена на фибрине, тем самым уменьшает количество образующегося плазмина на поверхности сгустка и замедляет фибринолиз.

α2-Макроглобулин – инактивирует тромбин, XIIa и плазмин. Механизм ингибирования заключается в образовании комплекса α2 макроглобулин+протеаза, который затем транспортируется в печень.

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ, TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor), активируется комплексом тромбин-тромбомодулин. АТИФ разрушает каталитическую поверхность фибрина, необходимую для действия ТАП-I. Кроме того, в более высокой концентрации **АТИФ** непосредственно ингибирует плазминоген, что предотвращает преждевременный лизис тромба.

Преобразование плазминогена в плазмин

Основной путь образования плазмина происходит с участием ТАП. Плазминоген, циркулирующий в кровотоке, фиксируется на фибриновом сгустке. На его поверхности под влиянием ТАП происходит локальное образование плазмина. Плазмин является протеазой, обладающей тропностью в первую очередь к фибрину, а также к фибриногену (рис.21).

Кроме этого основного пути образования плазмина, активируется Хагеман-зависимый фибринолиз. Активация фибринолиза происходит под влиянием ф.ХIIa, калликреина и ВМК. Этот путь носит срочный характер и необходим для освобождения сосудистого русла от нестабилизированного фибрина, который образуется в процессе внутрисосудистого свертывания крови.

Возможна также активация фибринолиза комплексом калликреин+ВМК, но без фактора Хагемана.

Процесс фибринолиза находится под двойным жестким контролем. Первый уровень ограничивает активность ТАП ингибиторами ТАП (иТАП).

Второй уровень контроля за активностью фибринолиза представлен α2-антиплазмином и α2-макроглобулином. Основная роль в ингибировании плазмина принадлежит α2-антиплазмину, нейтрализующему до 80 % активного плазмина.

Плазмин является очень активной и в то же время относительно неспецифичной сериновой протеазой, которая разрушает фибрин и фибриноген.

Молекулы, образующиеся при инактивации фибри-

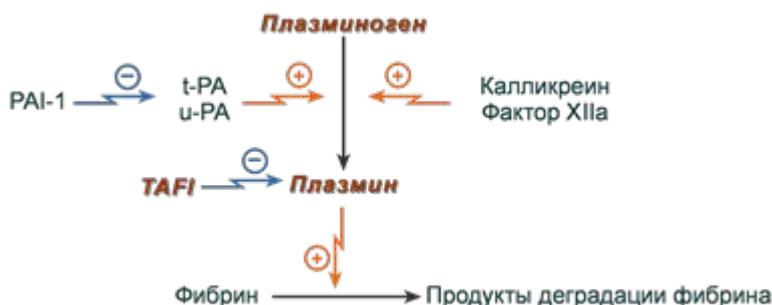


Рис.21. Регуляция синтеза плазмина из плазминогена

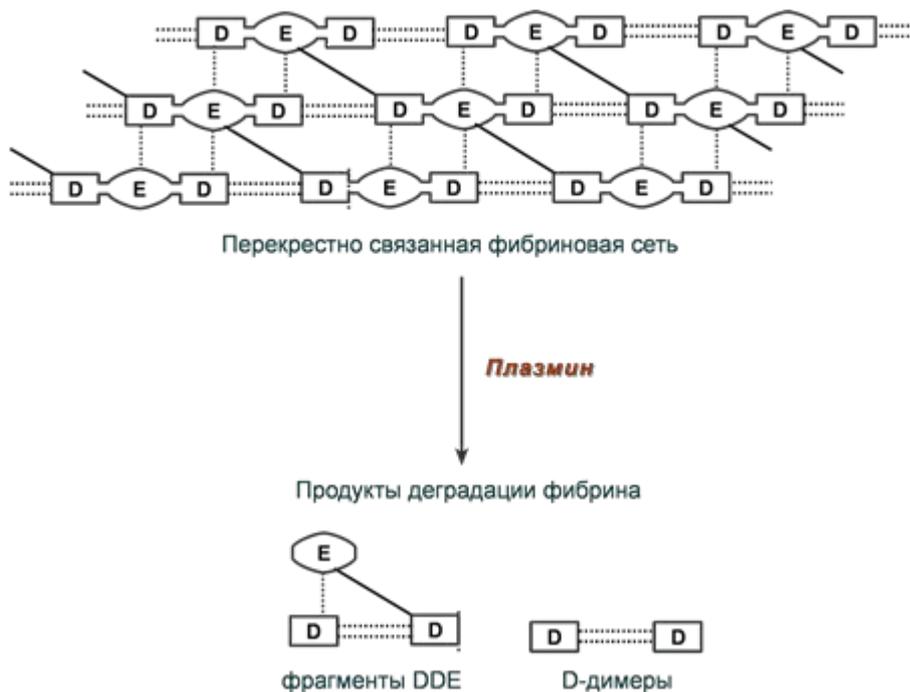


Рис.22. Процесс фибринолиза и образование D-димеров

на, имеют разную молекулярную массу, обозначаются как продукты деградации фибрина (ПДФ), в том числе D-димеры (рис.22). Некоторые ПДФ обладают выраженной физиологической активностью. Они снижают агрегацию тромбоцитов, нарушают полимеризацию фибриномономеров, то есть проявляют свойства антикоагулянтов.

При лизисе фибриногена, особенно когда вводят фибринолитики, образуются другие фрагменты X, Y, D и E, но D-димеры не образуются.

В сгустке фибрин связан с активированными тромбоцитами, которые в свою очередь экспрессируют на поверхности P-селектин, CD154 и другие рецепторы для лейкоцитов. Лейкоциты могут освобождать несколько протеаз, такие как гранулоцитарная эластаза, катепсин G, моноцитарный катепсин D, которые способны лизировать фибрин. При протеолитическом расщеплении фибрина лейкоцитарными ферментами, так же как и при расщеплении плазмином, образуются D-димеры.

Интересно, что эластаза может модифицировать плазминоген, делая его более восприимчивым к активации ТАП-I и ТАП-II и менее чувствительным к $\alpha 2$ -антиплазмину.

Фибрин, который частично деградировал под влиянием эластазы, обладает меньшей кофакторной активностью для ТАП-I, чем в случае деградации фибрина плазмином. Очевидно, что эластаза имеет достаточно большое значение в регуляции фибринолиза, особенно при воспалении.

Гепарин также активирует фибринолиз. Образующиеся комплексы гепарина с АТIII, тромбином, плазмином, плазмоногеном, фибриногеном, серотонином, адреналином проявляют фибринолитическую активность.

D-димер – небольшой фрагмент белка, специфический продукт расщепления поперечно-сшитого (нерастворимого) фибрина плазмином. Назван «димером», так как содержит два соединяющихся D фрагмента белка фибриногена. Уровень D-димера в крови отражает процессы образования и лизиса фибрина. Избыток свидетельствует об активации фибринолиза, которой

предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина.

У здоровых людей концентрация D-димера в крови составляет менее 500нг/мл. Тест на D-димеры был предложен в 90-е XX века для диагностики тромбоза, стал важным исследованием для пациентов с подозрением на тромботические нарушения, тромбоемболии. D-димеры – маркеры тромбоза. Длительный период жизни (6 часов) D-димеров позволяет проводить их определение с наибольшей степенью точности.

Уровень D-димера в крови – один из основных маркеров активации системы гемостаза. Отрицательный результат практически исключает тромбоз. Положительный результат свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина.

Причины повышения D-димера в крови: тромбоз глубоких вен, тромбоемболия легочной артерии, ДВС-синдром, тромболитическая терапия, онкологическое заболевание, инфекция, сепсис, воспаление, хирургическое вмешательство, болезни печени, обширные гематомы, возраст старше 80 лет, беременность.

При физиологически протекающей беременности в системе гемостаза происходят компенсаторно-приспособительные изменения, при этом уровень D-димера постепенно возрастает. К моменту родов его уровень может превышать исходный в 3-4 раза. При патологически протекающих беременности и родах (привычное невынашивание, гестоз, преждевременная отслойка плаценты) уровень D-димера в крови повышается во много раз.

Таким образом, из представленного выше следует, что при нарушении функционирования системы свертывания крови возможны изменения в тромбоцитарно-сосудистом и коагуляционном звеньях системы гемостаза, проявляющиеся следующими синдромами: геморрагический, тромботический, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром, тромбогеморрагический).

Литература

1. Бломбек М. Нарушения свертывания крови. Практические рекомендации по диагностике и лечению. Медицинская литература. 2014. 208 с.
2. Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Сумароков А. Б., Широков Е. А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. Студия Колор-Бонс. 2018. 102 с.
3. Давыдкин И. Л., Момот А. П., Зозуля Н.И., Ройтман Е.В. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии. Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017. 484с.
4. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Патология системы гемостаза. М., ГЕОТАР-Медиа. 2011. 283 с.
5. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология. Изд. Практическая медицина. 2014. 233 с.
6. Пустовалова Л.Н. О чем говорят анализы? Клинико-лабораторная диагностика в нефрологии. Изд. Феникс. 2016. 78 с.
7. Ройтман Е.В., Н. Ю. Левшин. Тромбоз и гемостаз. Шкалы и алгоритмы. 2016. 112 с.
8. Стуклов Н.И. Физиология и патология системы гемостаза. ГЭОТАР-Медиа. 2016. 112 с.
9. Синьков С.В., Заболотских И.В. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. Изд. Практическая медицина. 2017. 336 с.