

Система эндогенных антикоагулянтов

Н.В. Леонтьева

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

Физиологическая роль эндогенных антикоагулянтов заключается в поддержании жидкого агрегатного состояния крови, регуляции активности факторов свертывания крови и тромбоцитов на стадиях образования протромбиназного комплекса, тромбообразования, ограничении полимеризации фибрин-мономеров комплексов.

Активация свертывания крови неизбежно вызывает последующую активацию противосвертывающих механизмов. Именно они регулируют активность протеолитических реакций и тромбообразования, препятствуют переходу локального процесса в распространенный или диссеминированный. Активация противосвертывающей системы осуществляется параллельно активации системы свертывания, то есть с момента активации фактора Хагемана и появления первых порций ф.XIIa. Фактически самоторможение системы гемостаза отмечается уже на этапе активации свертывающей системы.

Антикоагулянты являются ингибиторами (лат. inhibitor), то есть веществами, которые прекращают, задерживают, угнетают реакцию или физиологическое действие. Точкой приложения эндогенных антикоагулянтов являются только активные факторы свертывания.

Процесс свертывания крови находится под строгим контролем ингибиторов, циркулирующими в плазме крови. Однако, следует подчеркнуть, что антикоагулянтная система истощается значительно быстрее, чем свертывающая, темпы выработки физиологических антикоагулянтов в условиях патологии значительно отстают от темпов их потребления, что диктует необходимость восполнения их дефицита в условиях патологии.

Эндогенные антикоагулянты подразделяют на первичные, синтезирующиеся в организме постоянно, и вторичные, образующиеся в процессе свертывания крови, фибринолиза и активации других протеолитических систем.

Первичные антикоагулянты по механизму действия можно разделить на три группы:

1) Ингибиторы сериновых протеаз, образующие неактивные комплексы с различными коагуляционными ферментами; к ним относятся:

антитромбин III (АТ III, гепариновый кофактор I), гепарин (кофактор II, ГК II), протеазный нексин-1 (ПН-1), α 2-макроглобулин (α 2-М), α 1-антитрипсин (α 1 -АТ), С1-ингибитор.

2) Система протеин С: протеин С (РС) и его кофермент протеин S (PS).

3) Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ; TFPI -tissue factor pathway inhibitor)).

По включению в процесс ограничения свертывания антикоагулянты можно выделить:

- антитромбопластины - вещества, обладающие анти-тромбопластическим и антипротромбиназным действием
- антитромбины - вещества, связывающие тромбин
- антифибрины - ингибиторы самосборки фибрина.

Антитромбин III (АТ-III) - α 2-глобулин, ММ~58.000 Д, синтезируется в печени и эндотелиоцитах. АТ-III по структуре гомологичен α 1-антитрипсину, в его ак-

тивном центре имеется специфическая связь Arg-Ser, которая и взаимодействует с сериновыми протеазами. Универсальный ингибитор факторов свертывания и основной кофактор гепарина. АТIII нейтрализует активность фф. IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa, калликреина, трипсина, но не оказывает влияния на ф.VIIa.

Образование комплекса АТ-III+фермент протекает медленно. Активность АТ-III в десятки тысяч раз усиливается в присутствии отрицательно заряженных гликозаминогликанов, таких, как гепарансульфат, входящих в структуру гликокаликса на поверхности эндотелиальных клеток. Аналогичное потенцирующее действие на АТ-III оказывает гепарин, синтезируемый тучными клетками. Антикоагулянтное действие гепарина связано с его способностью вызывать конформационные изменения АТ-III. Функция гепарина каталитическая. После образования эквимольного 1:1 комплекса тромбин-анти тромбин гепарин может освобождаться для организации других комплексов.

Реакция ускоряется в 2000-3000 раз в присутствии гепарина, который играет роль катализатора. Связывание АТ-III с гепарином приводит к его конформационным изменениям, и реактивный центр АТ-III становится доступным для активных факторов свертывания. Таким образом, АТ-III превращается из медленно действующего ингибитора в быстро действующий (рис. 17, 18). На долю комплекса АТ-III+гепарин приходится 75-90% всей антикоагулянтной активности крови. При уровне АТ-III ниже 30% имеется очень выраженная склонность к тромбозу.

Наиболее эффективен АТ-III в кровотоке. В настоящее время анти тромбиновая активность крови рассматривается в виде "плавающих ловушек", которые ориентированы на захват тромбина. АТ-III постоянно циркулирует в кровотоке, и его главной функцией является селективное связывание тромбина, в отличие от активных факторов свертывания, которые появляются в крови только в результате каскадной активации. В составе протромбиназного комплекса - ф.Xa+ф.Va+Ca²⁺, локализованного на фосфолипидной мембране, ф.Xa лучше защищен от ингибирования комплексом АТ-III+гепарин.

Уровень АТ-III в крови повышен при воспалительных процессах, остром гепатите, холестазах, остром панкреатите, раке поджелудочной железы, дефиците витамина К, менструациях, приеме антикоагулянтов и анаболических препаратов.

Уровень АТ-III понижен при атеросклерозе, нефротическом синдроме, в последнем триместре беременности, в послеоперационном периоде, хроническом гепатите, циррозе, сепсисе, тромбоэмболии, остром ДВС-синдроме, длительном введении гепарина, приеме пероральных контрацептивов. У новорожденных и в детском возрасте содержание АТ-III ниже, чем у взрослых.

Значение АТ-III, как основного модулятора гемостаза подтверждается наличием тенденции к тромбообразованию у лиц с врожденным или приобретенным дефицитом АТ-III. Дефицит АТ-III – серьезный фактор риска развития венозных тромбозов, клинически проявляется рецидивирующими венозными и артериальными тромбо-

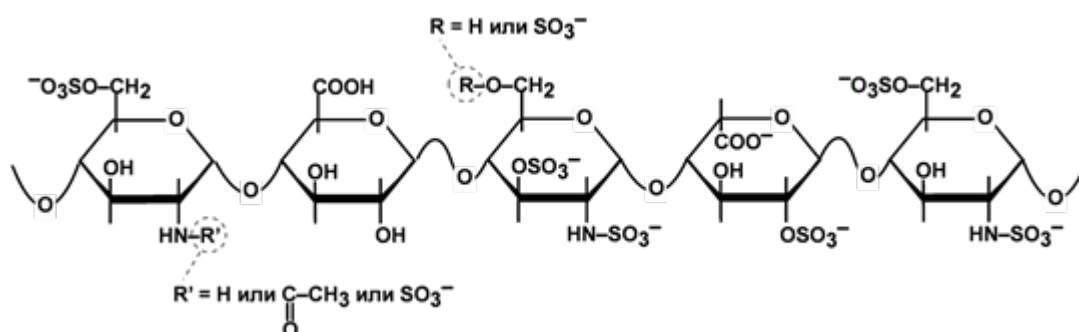


Рис.17. Строение антитромбин-связывающего участка гепарина

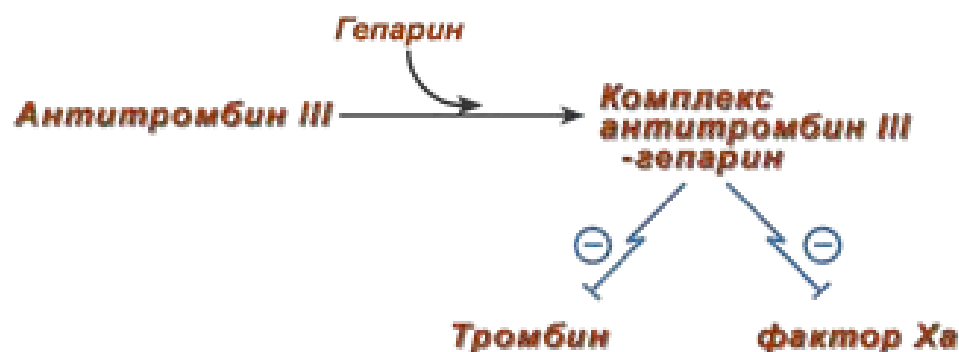


Рис.18. Эффекты комплекса АТ III+ гепарин

эмболиями, возникающими у нескольких членов семьи довольно часто в раннем возрасте. Низкая активность АТ-III в крови выявляется у больных инфарктом миокарда, сахарным диабетом, атеросклерозом, болезнями печени, острым панкреатитом, тромбозами, возникающими в послеоперационном периоде, второй половине беременности, а также в период родов и послеродовом периоде. Увеличение активности АТ-III, и соответственно индуцированная гипокоагуляция, регистрируется при холестазе, меноррагиях, а также у пациентов, получающих антикоагулянты непрямого действия.

Гепарин - кислый серусодержащий гликозаминогликан (мукополисахарид), относится к классу сильных полиэлектролитов. Это - линейный гетерополисахарид, состоящий из последовательно чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты, D-глюкозамина и белка.

Молекула гепарина содержит большое количество SO_2 , присоединенных к ОН-группам глюкозамина, что и определяет значительный отрицательный заряд, равномерно распределенный по всей поверхности (рис.19). Длина полисахаридных цепей эндогенного гепарина может быть разной, а, значит, и молекулярная масса его тоже колеблется в широких пределах - от 3000 до 40000 дальтон. Средняя молекулярная масса «коммерческих» гепаринов, используемых в качестве лекарственных препаратов, колеблется в более узких пределах - от 12000 до 16000 дальтон. В последнее время была получена группа низкомолекулярных гепаринов, обладающая дополнительными свойствами.

Гепарин был получен в 1916 году из печени крупного рогатого скота, поэтому и получил такое название. В настоящее время известно, что он синтезируется в основном в тучных клетках всех органов и тканей. В живом организме гепарин в свободном состоянии не встречается, поскольку всегда связан с молекулами белка, образуя так называемый углевод-белковый комплекс (протеогликан). Не проникает через плаценту. Является ингибитором поливалентного действия, который ограничивает все фазы гемокоагуляции. Гепарин выполняет роль матрицы, его соединение с катионными участками АТ-III приводит к активации последнего, что проявляется в инактивировании факторов свертывания - II, IX, X, XI, XII, калликреина, других протеаз. Он является непрямым ингибитором тромбина, так как для осуществления антикоагулянтного действия ему необходим кофактор – АТ-III. Гепарин тормозит все три фазы коагуляции, снижает адгезивность тромбоцитов, способствует дезагрегации эритроцитов, улучшает реологию крови.

Нефракционированный гепарин представляет собой смесь гепаринов различной молекулярной массы. До последнего времени он широко применялся в клинической практике как антикоагулянт. В настоящее время большее распространение получили препараты низко-

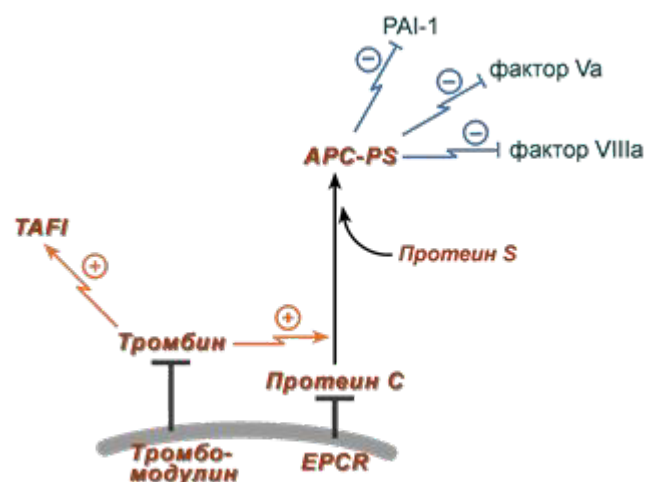


Рис.19. Структура эндогенного гепарина

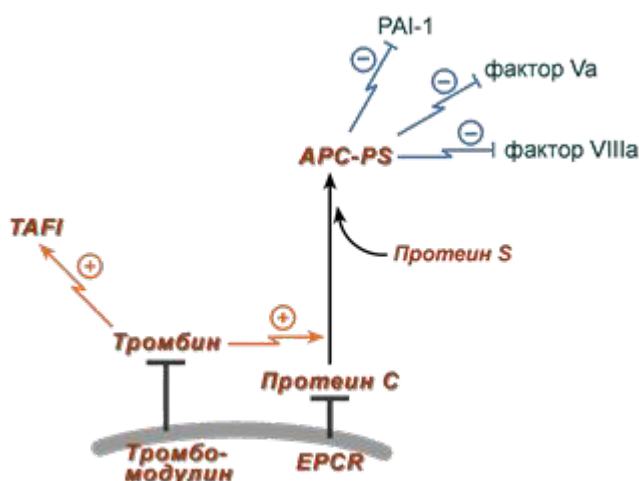


Рис.20. Роль тромбомодулина, протеина С и протеина S в регуляции свертывания крови

молекулярного гепарина (НМГ, английская аббревиатура - LMWH), который получают из гепарина химической или энзиматической обработкой. Гепарин не только значительно усиливает активность АТ-III, но и модулирует его ингибиторную активность. Для стабилизации комплекса тромбин+АТ-III гепарин должен быть представлен структурой, имеющей, по крайней мере, 18 моносахаридных оснований. Нефракционированный гепарин связывается одновременно как с ферментом, так и с АТ-III, тогда как низкомолекулярный гепарин связывается только с молекулой АТ-III. Нефракционированный гепарин усиливает активность АТ-III в отношении всех сериновых протеаз каскада свертывания крови. Низкомолекулярный гепарин проявляет свою активность в основном в отношении ф.Ха.

Антикоагулянтное действие гепарина можно быстро и обратимо снять внутривенным введением протаминсульфата - белка, ковалентно связывающегося с гепарином. Гепарин, помимо активации АТIII, обладает дополнительными антикоагулянтными эффектами. Он нейтрализует тромбоцитарный фактор 4, который освобождается из а-гранул, а также стимулирует высвобождение из сосудистой стенки ИПТФ и кофактора гепарина П.

Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ, tissue factor pathway inhibitor, TFPI) – белок, ММ~42.000 Д, синтезируется в основном в эндотелиоцитах, в небольших количествах в тромбоцитах, моноцитах, фибробластах, гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах. Основная функция белка – ингибирование ф.VIIa, связывающегося с ф.III, и ф.Ха. Кофактором TFPI является протеин S. Стимулируют выделение ИПТФ и усиливают его антикоагулянтную активность препараты нефракционированного и низкомолекулярного гепарина. Свидетельством этому является обнаружение в С-концевой части молекулы ИПТФ двух участков связывания гепарина.

Протеин С (РС) – белок, ММ~62.000 Д. Синтезируется в гепатоцитах, на конечном этапе синтеза необходим кофермент витамин К. В кровотоке циркулирует в неактивной форме, уровень в крови 0.004 мг/мл. Активация РС происходит при участии небольшого количества тромбина. Ускорение этой реакции примерно в 1000 раз происходит при участии тромбомодулина – поверхностного белка эндотелиальных клеток, связывающегося с тромбином. Комплекс тромбин - тромбомодулин приобретает антикоагулянтные свойства, которые реализуются через активацию сериновой протеазы - протеина С. В присутствии своего кофактора – протеина S и тромб-

модулина РСa на фосфолипидной поверхности расщепляет, а затем и инактивирует ф.Va и ф.VIIIa (рис.20). Этот механизм эффективно предупреждает дальнейшее образование тромбина и трансформирует его в активатор антикоагулянтного механизма.

РСa посредством механизма обратной связи подавляет синтез эндотелиоцитами ингибитора активатора плазминогена-1 (ИТАП-1), что выводит из-под контроля тканевый активатор плазминогена (ТАП). Следствием этого является косвенная стимуляция системы фибринолиза и усиление антикоагулянтной активности РСa.

Протеины С и S являются важными модуляторами активации свертывания крови. Поэтому у пациентов с врожденным дефицитом этих факторов имеется склонность к тяжелым тромботическим нарушениям. В частности, у лиц с наследственным дефицитом ф.V (Лейденская мутация, аутосомно-доминантный тип) имеет место тромбофилия.

Вследствие дефицита РС у молодых людей возникает склонность к рецидивирующим тромбозам. Значительно снижается, иногда вплоть до почти полного исчезновения из крови, активность протеина С при остром ДВС-синдроме, повреждении мягких тканей, тяжелых поражениях печени, респираторном дистресс-синдроме. Снижение уровня протеина С в послеоперационном периоде один из факторов риска тромботических осложнений.

Протеин S (PS) - одноцепочечный плазменный гликопротеин, кофактор РСa, вместе с которым регулирует процесс свертывания крови. Синтезируется с участием витамина К в гепатоцитах, а также в эндотелиоцитах, мегакариоцитах, клетках Лейдига, клетках мозга, печени. PS функционирует как неэнзиматический кофактор РСa. Циркулирует в крови в свободной функционально активной форме (40%) и связанный с высокомолекулярным С4b-связывающим белком, являющимся регулятором классического пути активации комплемента. Концентрация протеина S в плазме крови достигает 25 мг/л.

Протеин S является кофактором протеина С.

Снижение уровня антитромбина III, протеина С и протеина S или их структурные аномалии ведут к повышению свертываемости крови.

Тромбомодулин - это интегральный мембранный белок эндотелиоцитов, рецептор тромбина. ММ~74.000. Он функционирует в качестве кофактора в процессе активации протеина С тромбином. Тромбомодулин на мембране эндотелиальных клеток связывает молекулу тромбина. При этом образовавшийся комплекс тысячекратно ускоряет активацию протеина С. Более того, связанный тромбин исключается из системы свертывания крови.

Синтез тромбомодулина существенно снижен при дисфункции эндотелия, разного генеза, в том числе при атеросклерозе. Это сопровождается повышением свертываемости крови и риском тромбоза.

а2-макроглобулин - высокомолекулярный протеин, синтезируется в печени. ингибитор тромбина, плазмина, калликреина. Его концентрация в плазме составляет 1,54 г/л, период полураспада - 56 дней. Белок имеет своеобразную структуру - сфера с узким горлышком. Благодаря этому, белок является универсальным ингибитором плазменных протеиназ. Он функционирует как своеобразная «ловушка», с блокировкой доступа протеинов к захваченной протеазе. а2-макроглобулин, обладая неспецифической антипротеазной активностью, относится к белкам острой фазы. Участвует в транспорте факторов роста, цитокинов, в модуляции воспалительных, а также иммунных реакций. У него об-

наружены иммуносупрессивные свойства, в том числе и подавление клеточно-опосредованной цитотоксичности, пролиферации лимфоцитов, а также иммуносупрессия в период беременности.

а-2-макроглобулин вовлечен в механизмы подавления энзимных каскадных реакций в процессах свертывания крови, фибринолиза, калликреин-кининовой системы, системы комплемента. В системе антикоагулянтов ему принадлежит 3,5% общей антитромбиновой активности.

Антитромбиновая активность а2-макроглобулина значительно выражен при существенном снижении уровня АТ-III. Однако, в отличие от АТ-III, он не оказывает влияния на другие активные плазменные факторы крови, действуя лишь на тромбин. В тоже время а2-макроглобулин обладает более выраженным антиплазминовым действием по сравнению с АТ-III. Расщепление а-2-макроглобулиновых комплексов происходит в гепатоцитах с включением рецепторов, которые принимают участие в ликвидации ЛПНП.

В настоящее время появились данные о роли а2-макроглобулина и комплексов его в патогенезе диализ-ассоциированного амилоидоза и болезни Альцгеймера.

Кофактор гепарина II или гепариновый кофактор II (КФГ II/ГК II) – протеаза синтезируется в печени, содержится в интима артериальных сосудов, внесосудистом пространстве (месте локализации дерматан-сульфата). Ингибирует свободный тромбин и связанный в тромбе в присутствии гепарина или дерматан-сульфата, но не затрагивает другие факторы. Именно кофактор гепарина II обеспечивает ингибирование до 20–30% тромбина при свертывании крови.

Тромбин стимулирует хемотаксис моноцитов, пролиферацию фибробластов и других клеток, облегчает адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, ограничивает повреждение клеток нервной системы. За счет способности КФГII блокировать тромбин он участвует в регуляции процессов воспаления, заживления ран, в том числе в нервной ткани. Его действие во много раз потенцируется при взаимодействии с гепарином, но клиническое значение этих эффектов незначительно.

Протеазный нексин-1 (ПН-1) – протеаза – синтезируется в гладкомышечных клетках сосудов, а также в перичитах, фибробластах, глиальных и поперечно-полосатых клетках, тромбоцитах. Предотвращает связывание тромбина с клеточной поверхностью путем образования комплекса ПН-1-тромбин. Комплекс обладает сродством к гепарину, и на нем, как на матрице, происходит ингибирование тромбина.

Ингибитор протеина С (ПСИ) – одноцепочечный протеин с молекулярной массой - 57 000, синтезируется в печени, обнаруживается в моче, слюне, амниотической жидкости, семенной жидкости. ПСИ связывается с гепарином, ингибирует многие протеазы, включая, тромбин, тромбомодулин, ТАПИ, ТАПИИ.

Протеин Z-зависимый протеазный ингибитор (ЗПИ) – белок, ММ~44 000. Структура его молекулы и функции находятся на стадии изучения. Ингибирует фф. IXa, Xa, XIa. Действие этого серпина в отношении фактора Ха усиливается во много раз при взаимодействии с гепарином.

а-антитрипсин(α₁-АТ) - гликопротеид, ММ~50.00 Д, синтезируется в печени. Является ингибитором протеаз, в том числе трипсина, хемотрипсина, эластазы, калликреина, катепсинов и других тканевых протеаз. На его долю приходится более 80% антипротеазной активности крови.

В свертывающей система проявляется свою антикоагулянтную активность в отношении тромбина, ф. XIa, плазмينا.

Уровень а-1-антитрипсина в сыворотке крови повышается при воспалительных процессах: инфекционных заболеваниях, острых гепатитах и циррозе печени в активной форме, некротических процессах, состояниях после операции, в восстановительной фазе термических ожогов, остром и хроническом панкреатите, при злокачественных новообразованиях: раке (особенно шейки матки), лимфоме.

Липопротеин-ассоциированный коагуляционный ингибитор (ЛАКИ) – синтезируется в эндотелиоцитах, в основном локализован на поверхности эндотелия. Ингибирует внешний механизм свертывания крови: связывает фактор Ха и комплекс фактор ф. III+VIIa+ Ca²⁺.

Вторичные антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза и являются результатом дальнейшей ферментативной деградации некоторых коагуляционных факторов. Именно поэтому они после изначальной активации теряют способность к участию в процессе свертывания крови и приобретают свойства антикоагулянтов.

Антитромбин I (АТИ) – это фибрин, адсорбирующий и инактивирующий практически весь тромбин, образовавшийся в процессе гемокоагуляции.

Антитромбобластины – это отработанные продукты активации коагуляционных факторов VII или X, и угнетающие действие тканевого тромбопластина, а также его комплекса с фактором VII.

Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) – образуются в результате действия плазмина, блокирующие фибриноген, ингибирующие активный фактор IX, а также фибринолиз и агрегацию тромбоцитов. ПДФ обладают слабым антитромбиновым действием, а также угнетают конечный этап свертывания - образование фибрина за счет ингибирующего влияния на процессы полимеризации фибрин-мономеров.

Фибринопептиды – продукты протеолиза фибриногена тромбином, проявляют антитромбиновый эффект.

Метафакторы активных плазменных факторов - метафактор Va (ингибитор фактора Ха), метафактор XIa (ингибитор комплекса факторов XIIa – XIa).

Антитромбин IX - продукт расщепления протромбина тромбином, он нарушает активацию протромбина и протромбиназы.

Ауто-II-антикоагулянт - продукт расщепления протеина С тромбином, конкурентно угнетает ф. Ха, блокирует антиплазмины, активирует фибринолиз, выступает в качестве кофактора адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Таким образом, активация противосвертывающей системы осуществляется параллельно активации системы свертывания, то есть с момента активации фактора Хагемана и появления первых порций ф. XIIa. Фактически самоторможение системы гемостаза отмечается уже на этапе активации свертывающей системы. Точкой приложения физиологических антикоагулянтов являются только активные формы всех коагуляционных факторов крови.

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