

**Р.Е. Калинин  
И.А. Сучков  
Н.Д. Мжаванадзе  
Э.А. Климентова**

---

# **Система гемостаза и эндотелиальная дисфункция при артериальных реконструкциях**



**Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений . . . . .	4
Введение . . . . .	5
<b>Глава 1. Проблема тромботических осложнений при оперативных вмешательствах на магистральных артериях нижних конечностей . . . . .</b>	<b>8</b>
<b>Глава 2. Современные представления о факторах внутреннего пути свертывания . . . . .</b>	<b>14</b>
<b>Глава 3. Современные представления об эндотелии и его гемостатических маркерах . . . . .</b>	<b>27</b>
<b>Глава 4. Показатели внутреннего каскада коагуляции и гемостатические маркеры дисфункции эндотелия при оперативных вмешательствах на артериях нижних конечностей . . . . .</b>	<b>49</b>
4.1. Факторы внутреннего каскада и маркеры дисфункции эндотелия у пациентов консервативной группы С . . . . .	57
4.2. Факторы внутреннего каскада и гемостатические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов рентгенэндоваскулярной группы В . . . . .	65
4.3. Факторы внутреннего каскада и гемостатические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с открытыми операциями группы А . . . . .	76
4.4. Сравнительный анализ показателей внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия у пациентов исследуемых групп . . . . .	88
Клинический пример № 1 . . . . .	93
Клинический пример № 2 . . . . .	93
Клинический пример № 3 . . . . .	94
Клинический пример № 4 . . . . .	96
Клинический пример № 5 . . . . .	98
Клинический пример № 6 . . . . .	99
Клинический пример № 7 . . . . .	101
Клинический пример № 8 . . . . .	104
Клинический пример № 9 . . . . .	105
Клинический пример № 10 . . . . .	107
Клинический пример № 11 . . . . .	110
Заключение . . . . .	114
Список литературы . . . . .	117

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♣	— торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
АГФВ	— антиген фактора Виллебранда
АТ	— антитромбин
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
ГМК	— гладкомышечная клетка
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ	— интерлейкин
ИМ	— инфаркт миокарда
ЛПИ	— лодыжечно-плечевой индекс
ОААНК	— облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей
ПАИ	— ингибитор активатора плазминогена
ПрС	— протеин С
ТЛБАП	— транслюминальная баллонная ангиопластика
ТФ	— тканевый фактор
УЗДС	— ультразвуковое дуплексное ангиосканирование
ФВ	— фактор Виллебранда
ЭД	— эндотелиальная дисфункция
ЕРСР (endothelial protein C receptor)	— эндотелиальный рецептор протеина С
NO (nitric oxide)	— оксид азота
NOS (nitric oxide synthase)	— синтаза оксида азота
sЕРСР (soluble endothelial protein C receptor)	— растворимая форма эндотелиального рецептора протеина С

# ВВЕДЕНИЕ

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире [30]. По данным разных источников, заболеваемость облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей составляет 2–10% общей численности населения, достигая 15–20% у лиц старше 70 лет [53, 95].

Наибольшего эффекта у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей позволяет достичь хирургическое лечение, которое обеспечивает реваскуляризирующий эффект, но не устраняет основную причину заболевания [5]. Успех оперативных вмешательств с купированием симптомов ишемии конечностей возвращает к трудоспособности большую часть больных в различные сроки после хирургических вмешательств. Однако возникновение ранних и поздних осложнений сводит на нет успехи реконструктивных вмешательств, приводя к инвалидизации успешно прооперированных больных или необходимости выполнения у них повторных вмешательств.

Результаты реваскуляризирующих сосудистых операций впечатляют, однако проблема послеоперационных осложнений продолжает оставаться актуальной. В течение 5 лет до 40% протезов перестают функционировать. Одними из наиболее распространенных осложнений являются тромбозы [1, 9, 34, 49]. По данным разных авторов, послеоперационный тромбоз развивается в 60–90% случаев, особенно при проведении дистальных реконструкций [4]. В послеоперационном периоде причинами тромбоза являются технические погрешности, недооценка состояния путей притока и оттока, рестеноз зоны реконструкции вследствие гиперплазии неоинтимы, прогрессирование заболевания, общие гемодинамические нарушения и нарушения свертывающей системы крови [57].

Сегодня на первый план выходит изучение взаимосвязи активности основных факторов системы гемостаза и тромботических осложнений [27]. Влияние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на процессы тромбообразования у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей широко освещено и исследовано, что способствовало внедрению разнообразных антитромботических препаратов в ангиологию и сосудистую хирургию [69]. Связь внутреннего пути каскада коагуляции с позиций тромботических осложнений

у пациентов с указанной патологией изучена недостаточно, результаты проведенных исследований противоречивы. Факторы внешнего пути каскада коагуляции обеспечивают начальное формирование тромба, а факторы внутреннего пути способствуют его стабилизации [90]. К основным факторам внутреннего пути свертывания относятся VIII, IX, XI [83].

Исследования показали, что повышенная концентрация протеаз внутреннего пути свертывания крови, особенно факторов VIII, IX и XI, ассоциируется с развитием венозных тромбоэмболических осложнений, об их связи с артериальным тромбозом складывается неопределенное мнение [73, 89], хотя известно, что при контакте биоматериала протеза с кровью, возрастает концентрация факторов внутреннего пути свертывания крови. Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что внутренний путь свертывания играет важнейшую роль в иммунитете и процессах воспаления [100, 150].

Не менее важную роль в развитии тромбоза играют гемостатические маркеры дисфункции эндотелия. В настоящее время большинство авторов признают дисфункцию эндотелия основным предиктором сердечно-сосудистых событий, а эндотелий характеризуется как активный орган, участвующий в рестенозе зоны реконструкции. Эндотелиальная дисфункция — это сложный многогранный процесс, основным проявлением которого являются: нарушения биодоступности оксида азота, подавление эндотелиальной синтазы оксида азота и снижение его синтеза. Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, были посвящены изучению дисфункции эндотелия с позиций выработки метаболитов оксида азота (II), про- и противовоспалительных медиаторов, оценке активности тромбоцитов, в то время как роль гемостатических маркеров дисфункции эндотелия, а также их взаимосвязь с факторами внутреннего каскада коагуляции остается до конца не изученной у больных с атеросклерозом [6, 29, 31]. Все факторы, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбозе, можно разделить на две группы — протромбогенные и атромбогенные. В норме атромбогенные факторы сосудистой стенки ингибируют тромбиногенез, инактивируют прокоагулянты, активируют фибринолиз, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, но не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, таким образом, ограничивают процесс тромбообразования. Во время оперативного вмешательства происходит неизбежное травмирование эндотелия, приводящее к его дисфункции.

Интерес представляют работы, посвященные изучению влияния различных вазоактивных агентов, нацеленных на эндотелиальные

клетки, что в результате может приводить к изменениям, активации или повреждению эндотелиоцитов. Изменения в структуре или функции эндотелиоцитов могут играть важнейшую роль в повреждении сосудов, и, таким образом, оценка кинетического профиля и особенностей секреции, специфичных для эндотелия белков, таких как фактор Виллебранда, может помочь в оценке биомаркеров острого сосудистого повреждения. Изучение воздействия различных фармакологических агентов, нацеленных на функциональную стимуляцию эндотелиоцитов, патологическую активацию (липосахарид/эндотоксин), а также структурные изменения в эксперименте на животных показало, что фактор Виллебранда может служить биомаркером повреждения эндотелиоцитов, причем в различной степени при физиологических и патологических условиях.

К основным маркерам дисфункции эндотелия, непосредственным образом участвующим в гемостазе, относятся оксид азота, тканевый активатор плазминогена, фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена-1 [24, 33, 35, 37].

Некоторые работы посвящены изучению факторов внутреннего пути коагуляции и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции на фоне артериальной патологии в целом. Определенные полиморфизмы генов, ответственных за синтез протеаз внутреннего пути свертывания, ассоциированы с развитием атеротромботических осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, инфаркт миокарда [91, 105, 107]. Изменения гемостатических маркеров дисфункции эндотелия в послеоперационном периоде — повышение фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена-1 при дефиците протеина С — могут играть роль в развитии тромботических осложнений и определять проходимость сосудистых реконструкций [77, 81, 101, 114].

Полученные данные об участии факторов внутреннего пути свертывания и маркеров дисфункции эндотелия в патогенезе атеротромбоза помогут выявить новые предикторы тромботических осложнений у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и дать представление о возможном применении альтернативных вариантов антитромботической терапии, в том числе новых антикоагулянтов, например ингибиторов IX и XI факторов.

## **ПРОБЛЕМА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

---

---

Атеросклероз является мультифокальным заболеванием, который проявляется в виде ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК), приводящих к инвалидизации или летальному исходу вследствие осложнений [14, 41, 53, 95, 96]. В одном из последних крупных метаанализов, включавшем данные 35 публикаций, было выявлено преобладание (91%) ПБ стадии заболевания по классификации А.В. Покровского—Фонтейна. У 21% из этих больных затем диагностировалась критическая ишемия нижних конечностей, а у 4–27% в дальнейшем была произведена ампутация. У 7% пациентов с асимптомным течением атеросклероза периферических артерий за время исследований наблюдалось прогрессирование заболевания до стадии ПБ заболевания [176]. Причинами выявления ОААНК на поздних стадиях могут служить низкая обращаемость пациентов с болями в ногах, длительное бессимптомное течение заболевания, невнимательность при оценке врачом факторов риска при жалобах пациентов на утомляемость при ходьбе [28, 63].

Наибольшего эффекта у пациентов с ОААНК позволяет достичь хирургическое лечение, которое обеспечивает реваскуляризирующий эффект, но не устраняет основную причину заболевания. На сегодняшний день применяются открытые хирургические методы лечения, широкое распространение получают эндоваскулярные методы лечения, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, отличающиеся малой травматичностью и достаточно высокой эффективностью [3]. Результаты реваскуляризирующих сосудистых операций впечатляют, однако проблема послеоперационных осложнений продолжает оставаться актуальной [39, 60]. Одними из наиболее распространенных осложнений являются тромбозы, которые составля-

ют, по данным различных авторов, от 60–90% всех поздних осложнений [1, 9, 34, 49].

По разным данным, при аорто-бедренном шунтировании средняя проходимость в течение года составляет 95%, в течение пяти лет — 87% [48]. При наложении анастомоза выше щели коленного сустава проходимость в течение трех лет для политетрафторэтиленового протеза — 63,7%, при аутовенозном шунтировании — 77,5%. Пятилетняя проходимость составляет 44,4 и 68,9% соответственно [22, 181]. Проходимость анастомоза ниже щели коленного сустава в течение трех лет для политетрафторэтиленового протеза — 37%, в течение пяти лет — 23% [51]. Аутовенозное шунтирование ниже щели коленного сустава отличается более высокими показателями, пятилетняя проходимость по методике *in situ* и с использованием реверсированной большой подкожной вены составляет 58,49 и 54,17% [25]. Проходимость после эндоваскулярных вмешательств на поверхностной бедренной артерии в течение трех лет — 52,9%, в течение пяти лет — 43,7% и 66% для стентов с лекарственным покрытием [22, 68, 79].

Частота тромботических осложнений после аорто-бедренных реконструкций колеблется от 42 до 59% и возрастает с увеличением длительности наблюдения за пациентами [4]. При выполнении бедренно-подколенного шунтирования ниже щели коленного сустава частота данных осложнений варьирует в пределах 8,5–37,0% и достоверно зависит от методики шунтирования. Преимуществом обладает шунтирование по методике *in situ*, наличие тромбозов отмечено в 8,5% случаев, с применением реверсированной вены — в 15,4%, синтетического протеза — в 37,0% [10].

В послеоперационном периоде причинами тромбоза являются погрешности в хирургической технике, недооценка состояния путей притока и оттока, рестеноз зоны реконструкции вследствие гиперплазии неоинтимы, прогрессирование заболевания, общие гемодинамические нарушения и нарушения свертывающей системы крови [58, 70].

Сегодня на первый план выходит изучение взаимосвязи активности основных факторов системы гемостаза и тромботических осложнений [27].

В последние годы пересмотрена теория развития «атеросклеротической бляшки» с позиции активного участия в этом процессе факторов плазменного, клеточного и тканевого звеньев гемостаза; доказана высокая «тромбогенная» активность атеросклеротической бляшки на всех этапах ее формирования (дисфункция эндотелия, эрозия и разрыв бляшки).

В условиях эксперимента обозначена роль ферментной и клеточной функции тромбоцита при формировании атеросклеротических изменений, воспалении, рестенозе, образовании неоинтимы. Эти выводы базируются на следующих экспериментально-теоретических положениях.

Атеросклеротическая бляшка в своем развитии проходит три стадии, которые определяют тип последующих тромботических изменений.

I. Ранняя стадия развития атеросклеротической бляшки соответствует фазе «дисфункции эндотелия». При этом целостность эндотелиального слоя сохранена. Тромбогенность этого патологического процесса обусловлена индукцией тканевого фактора (ТФ) на эндотелиальных клетках, которая определяет активность только внешнего пути свертывания крови, снижение активности фибринолиза и дефицит естественных антикоагулянтов [анти-тромбина (АТ) III и протеина С (PrC)].

II. Эрозия бляшки сопровождается утратой целостности эндотелиального монослоя и экспозицией в кровоток гладкомышечных клеток (ГМК), а также макрофагальных элементов из зон повреждения. В этой фазе формирования атеросклеротической бляшки рост тромбогенности обусловлен повышением прокоагулянтной активности при одновременной активации внешнего и внутреннего путей запуска каскада свертывания крови.

III. Разрыв бляшки в зоне фиброзной оболочки приводит к ее прямому объемному контакту с кровотоком. На этой стадии основным прокоагулянтом бляшки являются пенистые клетки (макрофаги, заполненные липидами), отложение холестерина и апоптотические тельца, состоящие из ГМК, макрофагов и Т-лимфоцитов. Высокая степень тромбогенности бляшки на стадии разрыва определяется повышенной генерацией тромбина и тромбопластина в макрофагах. Это, в свою очередь, индуцирует активацию III фазы свертывания крови (трансформацию фибриногена в фибрин) и активизирует клеточную функцию самих же макрофагов посредством уникального семейства рецепторов PAR с g-протеинами.

Активный тромбин через рецепторы PAR определяет активацию тканевых фибробластов, моноцитов, макрофагов, тучных клеток, факторов роста сосудистого эндотелия, а также выступает в роли индикатора и модулятора адгезивно-агрегативных свойств тромбоцитов и их взаимодействия с лейкоцитами и эндотелием сосуда.

Таким образом, разрыв атеросклеротической бляшки запускает активацию плазменного, тромбоцитарного и клеточного звеньев гемо-

стаза в условиях депрессии системы фибринолиза и дефицита антикоагулянтного потенциала (АТ III и ПрС).

В настоящее время в эксперименте показано, что клеточная активация тромбина играет ключевую роль в развитии синдрома повреждения стенки сосуда в условиях формирования тромбоза при атеросклерозе, а также определяет формирование неоинтимы и рестенозирования сосуда в условиях аутоиммунного воспаления при баллонной ангиопластике и стентировании.

Представленные данные показывают значимость изучения патогенеза нарушений системы гемостаза в сосудистой хирургии для обоснованного подтверждения острых гемостазиологических нарушений и уменьшения вероятности рестенозирования оперированного сегмента сосудистого русла.

При нарушении первичного гемостаза [эндотелиальная дисфункция (ЭД), повышенная агрегационная способность тромбоцитов] и метаболических нарушениях (сахарный диабет, гомоцистеинемия, васкулиты) тромбы чаще образуются в артериях. При высоком давлении и большой скорости кровотока в артериальном русле тромбы преимущественно состоят из тромбоцитов, которые прочно связаны со стенкой сосуда и способны обтурировать полностью или частично просвет сосуда. Основное значение для образования такого тромба имеет активация тромбоцитов в месте повреждения эндотелия, например разрыв атеросклеротической бляшки. В венах при низком давлении и медленном токе крови ведущее значение для тромбообразования имеет активация плазменных факторов свертывания крови. Венозные тромбы содержат много фибрина и эритроцитов, но мало тромбоцитов [44]. Влияние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на процессы тромбообразования широко изучены, что способствовало внедрению разнообразных антитромботических препаратов [103].

Многочисленные исследования по оценке действия антитромбоцитарных препаратов доказали их клиническую эффективность и вывели их в первый ряд лекарственных средств, используемых для терапии и профилактики тромботических осложнений [54]. Воздействие факторов внутреннего каскада на тромботические осложнения у пациентов с ОААНК изучены недостаточно, полученные результаты противоречивы [90]. Факторы коагуляционного звена гемостаза являются привлекательными мишенями для действия антикоагулянтных препаратов. Так, механизм действия нефракционированного гепарина основан на связывании с АТ III, который является физиологическим ингибитором XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa факторов. Отличие низкомолекулярных

гепаринов от нефрационированных гепаринов заключается в том, что эти препараты обладают большей степенью активности в отношении Ха фактора. Антикоагулянты непрямого действия (например, варфарин) подавляют витамин К-зависимый синтез биологически активных форм кальций-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X. Новые оральные антикоагулянты (например, ривароксабан и апиксабан) действуют через дезактивацию Ха фактора, прерывая тем самым внешний и внутренний путь свертывания, ингибируя образование тромбина. Дабигатрана этексилат селективно напрямую ингибирует тромбин [26, 56]. Антикоагулянтные препараты находят свое применение при реконструктивно-восстановительных вмешательствах преимущественно во время операции и в раннем послеоперационном периоде (рис. 1.1, см. цв. вклейку).

Изучение факторов внутреннего пути коагуляции является перспективным направлением в связи с возможной разработкой новых препаратов, ингибирующих их активность.

Изучение системы гемостаза у различных групп больных при облитерирующих заболеваниях артерий (ОААНК, неспецифический аортоартериит, тромбангиит, фиброзно-мышечная дисплазия) выявило неоднородность гемостатических изменений и различный генез формирования тромботической реакции у этих групп сосудистых больных, зависящий от выраженности патологического процесса, зоны патологии, пола и возраста пациента.

Изменения системы гемостаза при ОААНК заключаются в снижении уровня фибринолиза, одновременно возрастает количество антиплазминов, их уровень в 1,5–2 раза превышает норму. Уровень фибриногена составляет 3,21 г/л при норме 2,42 г/л, а при активизации воспаления и «фибринизации» организма уровень фибриногена возрастает до 5–6 г/л. Активность XIII фактора составляет 85% при норме 87%. При выраженном повреждении стенки сосуда патологическим процессом активность XIII фактора может возрастать гораздо выше нормы. Активность АТ III снижена до 72% при норме 103%.

Однако при исследовании тромбоцитарного звена гемостаза выявляются выраженные изменения в форме повышения адгезивно-агрегативной активности тромбоцитов. Глубина максимальной агрегации тромбоцитов составляет 76,3% при норме 50%, индекс адгезивности возрастает до 3,7 при норме 1,05.

При ОААНК формирование гемостазиологических нарушений идет по типу образования «белого» или «смешанного» тромба, при котором ведущее значение имеют повышение адгезивно-агрегативных свойств

и активная индукция фибриногена с тромбоцитом через гликопротеиновые рецепторы.

Исследование гемостазиологического статуса при облитерирующих заболеваниях артерий позволяет в клинических условиях идентифицировать тип тромбоза и выраженность патологического процесса в стенке сосуда, что имеет определяющее значение для подбора адекватного медикаментозного корректора.

Таким образом, важны гемостазиологические признаки, характеризующие обострение патологического процесса в сосудистой системе при облитерирующих заболеваниях артерий, которые являются противопоказанием для сосудистых операций, так как послеоперационный период у этой группы пациентов характеризуется высокой степенью тромбоопасности [27].

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ ВНУТРЕННЕГО ПУТИ СВЕРТЫВАНИЯ**

---

Система гемостаза является ключевой для жизнеобеспечения, которая необходима для поддержания жидкого состояния циркулирующей крови и противодействия ее потере посредством механизма свертывания. Это двуединство функций предопределяет сложности и многоступенчатость не только процесса свертывания крови, но и механизмов, его ограничивающих. Основными компонентами системы гемостаза являются свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы.

Свертывающая и противосвертывающая системы обеспечивают жидкое состояние крови в неповрежденных сосудах и остановку кровотечения при нарушении целостности сосудистой стенки.

Остановка кровотечения осуществляется за счет:

- 1) спазма сосудов и реакции поврежденного эндотелия;
- 2) агрегации форменных элементов крови;
- 3) коагуляции — перехода белка фибриногена в нерастворимое состояние (фибрин).

Агрегация тромбоцитов — процесс объединения тромбоцитов в конгломераты (агрегаты) и прилипания их к коллагену поврежденной стенки сосуда (адгезия). Обязательными факторами агрегации и адгезии являются циркулирующие в крови ионы кальция и белок — фактор Виллебранда (ФВ).

При повреждении стенки сосуда высвобождаются фосфолипиды, из которых под влиянием фосфолипазы А<sub>2</sub> и циклооксигеназы-1 синтезируются циклические эндопероксиды, а из них при участии тромбоксансинтетазы образуется тромбоксан А<sub>2</sub> — активный стимулятор агрегации тромбоцитов и спазма сосудов. После высвобождения в кровоток тромбоксан А<sub>2</sub> стимулирует тромбоксановые рецепторы в мембране тромбоцитов. В результате через связанные с этими рецепторами G<sub>q</sub>-белки активируется фосфолипаза С и увеличивается образование инозитол-1,4,5-трифосфата, который способствует высвобождению

$\text{Ca}^{2+}$  из кальциевого депо тромбоцитов и увеличению цитоплазматической концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ .

Тромбоксан А2 вызывает повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в ГМК сосудов, что является причиной спазма сосудов. Тромбоксан А2 — очень нестойкое соединение. Таким образом, аденозиндифосфат и тромбоксан А2 повышают уровень  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме тромбоцитов. Цитоплазматический  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает изменение в мембране тромбоцитов конформации гликопротеинов IIb/IIIa, в результате чего они приобретают способность связывать фибриноген. Одна молекула фибриногена имеет два участка связывания для гликопротеинов IIb/IIIa и, таким образом, может объединить между собой два тромбоцита. Объединение многих тромбоцитов фибриногеновыми мостиками приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов.

Противоположным образом на агрегацию тромбоцитов влияет простаглицин. Так же как и тромбоксан, простаглицин образуется из циклических эндопероксидов. В отличие от тромбоксана, для превращения циклических эндопероксидов в простаглицин необходима простаглицинсинтетаза. Простаглицин синтезируется эндотелиальными клетками и высвобождается в кровоток, где стимулирует простаглицлиновые рецепторы в мембране тромбоцитов и связанную с ними через Gs-белок аденилатциклазу. В результате в тромбоцитах повышается уровень циклического аденозинмонофосфата и снижается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ . Это препятствует изменению конформации гликопротеинов IIb/IIIa, и они утрачивают способность связывать фибриноген. Простаглицин быстро разрушается в крови и поэтому действует непродолжительно.

Повреждение сосудистой стенки инициирует не только агрегацию тромбоцитов, но и свертывание крови. Процесс свертывания крови представляет собой преимущественно проферментно-ферментный каскад, в котором проферменты, переходя в активное состояние, приобретают способность активировать другие факторы свертывания крови. В самом простом виде процесс свертывания крови может быть разделен на три фазы:

- 1) фазу активации включает комплекс последовательных реакций, приводящих к образованию протромбиназы и переходу протромбина в тромбин;
- 2) фазу коагуляции — образование фибрина из фибриногена;
- 3) фазу ретракции — образование плотного фибринового сгустка.

Процесс свертывания начинается под действием фосфолипидопротеинов, выделяемых из клеток поврежденных сосудов или соедини-

тельной ткани, речь идет о внешнем пути активации свертывания (или путь ТФ). Основными компонентами этого пути являются два белка: фактор VIIa и ТФ, комплекс этих двух белков называют также комплексом внешней теназы [157].

Внутренний путь обычно представляет собой последовательность протеолитических реакций, которые берут свое начало с активации XII фактора на заряженной поверхности. Отрицательно заряженная поверхность коллагена субэндотелия и поверхность активированных тромбоцитов являются высокоаффинными для XII фактора и высокомолекулярного кининогена, находящегося в комплексе с прекалликреином и XI фактором. Этот комплекс называется контактной системой [90]. Спонтанно активированный XII фактор путем конформационных изменений в  $\alpha$ -XIIa стимулирует образование фермента калликреина в результате реакции ограниченного протеолиза. Последний по принципу положительной обратной связи усиливает активацию XII фактора, превращая его в сериновую протеиназу  $\beta$ -XIIa.  $\beta$ -XIIa активирует XI фактор. Активаторами XI фактора могут быть также тромбин, плазмин и XIa фактор. Многие авторы полагают, что активация XI фактора является центральным местом в стимулировании внутреннего механизма свертывания крови. XIa фактор превращает IX фактор в IXa в присутствии ионов кальция. При этом гидролизуются те же пептидные связи, которые гидролизуются комплексом VIIa-ТФ. Тем самым усиливается генерация тромбина, активирующего V и VIII факторы. Продолжается внутренний путь активацией X фактора, в осуществлении которой важную роль играют фосфолипиды мембраны тромбоцитов и ионы кальция. После образования Xa/Va фактора внешний и внутренний пути сходятся, формируется протромбиназный комплекс. Активация X фактора через внутренний путь в 50 раз эффективнее, чем через внешний путь. Xa фактор превращает протромбин в тромбин в присутствии кофактора Va, в последующем тромбин преобразует фибриноген в фибрин [3, 157] (рис. 2.1, см. цв. вклейку).

До настоящего времени для понимания механизмов гемостаза использовали именно данную «каскадную» модель процесса свертывания крови. Она была предложена в 1964 г. двумя независимыми группами ученых (Davie E.W., Ratnoff O.D., Macfarlane R.G.). В этой модели процесс свертывания крови подразделяется на первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, гемостаз и вторичный, или коагуляционный, гемостаз с выделением в последнем внешнего, внутреннего путей активации тромбина и общего пути. Своего рода третьим этапом свертывания крови является процесс лизиса кровяного сгустка — фибринолиз.

Эта модель сохраняет свое значение только как отражение процессов свертывания крови *in vitro*.

«Каскадная» модель свертывания крови, объясняющая этапность процесса свертывания крови *in vitro*, не объясняет остановку кровотечения *in vivo*. Прежде всего она не отвечает на вопрос, почему возможность образования протромбиназного комплекса по одному пути не компенсирует поломку в другом. Например, у пациентов с дефицитом XII фактора, высокомолекулярного кининогена или прекалликреина имеет место удлинение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), но без тенденции к кровотечению. Несмотря на этот факт, факторы внутреннего пути играют важную роль в гемостазе, поскольку пациенты с дефицитом факторов VIII или IX имеют серьезную тенденцию к кровотечению, хотя внешний путь при этом не поврежден. Аналогично пациенты с дефицитом VII фактора имеют серьезную склонность к кровотечению, хотя внутренний путь не поврежден. Таким образом, внутренний и внешний пути не могут работать как самостоятельные.

В последнее время получены убедительные данные о том, что в организме человека оба пути тесно связаны между собой и с тромбоцитами. На основе этих знаний была разработана «клеточная» модель свертывания крови, предложенная Н. Нoffman в 2001 г. и призванная описать процессы гемокоагуляции *in vivo*.

Современная модель вторичного гемостаза включает три фазы.

I фаза. Инициация: в эту фазу на поверхности клеток, содержащих ТФ, происходит активация VII фактора (в физиологических условиях ТФ содержат фибробласты, ГМК сосудов; при воспалении ТФ-несущими клетками становятся эндотелиальные клетки, моноциты). При повреждении сосудистой стенки данные клетки начинают контактировать с плазмой. Одновременно обнажаются субэндотелиальные структуры, что приводит к адгезии в этой области тромбоцитов. ТФ связывается с VII фактором с образованием комплекса ТФ/VIIa. Этот комплекс локально на поверхности ТФ-несущих клеток активирует X и IX факторы. Фактор IXa мигрирует и связывается с поверхностью тромбоцитов, в то время как фактор Xa остается на поверхности клеток, несущих ТФ. Xa фактор активирует V фактор. В результате образовавшийся на поверхности ТФ-несущих клеток комплекс Xa/Va расщепляет протромбин с образованием небольшого количества тромбина — ключевого фактора последующего усиления активации системы свертывания.