

Добавляет  
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

А.А. Мельник, к.б.н.

## Тромботическая готовность. Маркеры тромбообразования, фибринолиза и активации коагуляционного звена гемостаза

**Термин «тромботическая готовность» появился в медицинской литературе совсем недавно. Тромботическая готовность – это понятие, которое включает в себя лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд клинических признаков претромбоза. Соответственно реализация этой готовности при сохраняющихся факторах риска и их усилении, например, операцией, травмой, воспалением, неотложным состоянием, приемом эстрогенов, с высокой вероятностью проявится в виде сосудистой катастрофы.**

**К клиничко-лабораторным маркерам тромботической готовности с учетом современных представлений о гемостазе и появления новых, более чувствительных лабораторных исследований в одном из недавних международных руководств (Practical hemostasis and thrombosis, Nigel Key, Michael Makris, second edition, 2009) выделяют основные маркеры тромбообразования, активации коагуляционного звена гемостаза, фибринолиза.**

### Эндотелий (маркеры тромбообразования)

**1. Тромбомодулин (ТМ).** ТМ является трансмембранным белком, его молекулярная масса составляет 75 кДа. В стимулированных эндотелиальных клетках уменьшается количество ТМ, функция которого в нормально функционирующем организме состоит в связывании и инактивации тромбина, превращая его в мощный активатор одного из главных противосвертывающих механизмов – протеины С и S, которые нейтрализуют активность факторов свертывания крови V и VIII. В норме ТМ связан с мембраной эндотелиоцитов и практически отсутствует в циркуляторном русле. Появление ТМ в кровотоке в высокой концентрации свидетельствует о повреждении эндотелиальных клеток. Повышение уровня ТМ наблюдается при системной красной волчанке, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдроме), респираторном дистресс-синдроме взрослых, эмболии легочной артерии, инфаркте миокарда, диабетической микроангиопатии, после использования тромболитиков при инфаркте миокарда и транскатетеральной ангиопластики коронарных артерий.

**2. Фактор Виллебранда (фВ).** фВ синтезируется клетками эндотелия и циркулирует в плазме крови; средний период полураспада составляет около 18 ч. В организме человека фВ выполняет несколько функций. Во-первых, он образует нековалентный комплекс с фактором свертывания VIII, необходимый для стабилизации последнего в кровеносном русле и для его участия в качестве кофактора в образовании тромба. Во-вторых, он выполняет роль своеобразного мостика между субэндотелиальными структурами поврежденной стенки сосуда и тромбоцитами, а также между отдельными тромбоцитами на этапах адгезии, распластывания

и агрегации тромбоцитов. Особая роль фВ в гемостазе определяется его структурой, представляющей собой серию различных по размеру (от 500 тыс. до 20 млн Да) мультимеров, состоящих из многократно повторяющихся субъединиц, в которых имеются домены связывания с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов (Ib и IIb/IIIa), коллагеном, гепарином, фактором свертывания крови VIII. Основная функция фВ – обеспечение адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке в месте ее повреждения, в т. ч. и при нарушении целостности преимущественно эпителия.

**3. Тканевой активатор плазминогена (ТАП).** ТАП является сериновой протеазой, продуцируется эндотелиальными клетками. Он катализирует превращение неактивного фермента плазминогена в активный фермент плазмин и является важным компонентом системы фибринолиза. Когда ТАП связывается с фибрином в формирующемся тромбе, его способность превращать плазминоген в плазмин увеличивается в сотни раз.

**4. Ингибитор активатора плазминогена I (ИАП-I).** ИАП-I – основной ингибитор ТАП и урокиназы, является основным ферментом, подавляющим фибринолиз.

ИАП-I является одним из наиболее важных составляющих механизма регуляции фибринолиза, вызывающих инактивацию активаторов плазминогена, продуцируется эндотелиальными клетками, гепатоцитами, клетками гладких мышц, мегакариоцитами, мезотелиальными клетками и фибробластами. Уровень ИАП-I в крови повышается при многих патологических состояниях.

Основная функция ИАП-I – ограничить фибринолитическую активность в месте расположения тромба путем ингибирования ТАП. Это реализуется за счет высокого содержания ИАП-I в сосудистой стенке по сравнению с ТАП. Таким образом,

в месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ИАП-I, предотвращая преждевременный лизис фибрина. При повышении концентрации ИАП-I снижается активность противосвертывающей системы крови, что приводит к повышению риска тромбообразования. Повышенный уровень ИАП-I отмечается при тромбозах, злокачественных новообразованиях, болезнях печени, в послеоперационном периоде, при септическом шоке, инфаркте миокарда и коронарных заболеваниях. Резким повышением уровня ИАП-I характеризуется синдром привычного невынашивания беременности.

**5. Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI).** Эндотелий является основным источником TFPI. TFPI связывается с фактором Ха и ингибирует начальный этап гемокоагуляции – образование протромбиназы. Данный ингибитор синтезируется различными клетками, но основным его источником является эндотелий. На поверхности эндотелиоцитов он связан с протеогликанами и мобилизуется под влиянием гепарина. TFPI связывается с фактором Ха внутри комплекса III/VII/Ха и ингибирует начальный этап гемокоагуляции – образование протромбиназы. Наряду с ТМ, протеинами С, S, антипротромбинами и гепарином TFPI относится к естественным антикоагулянтам, основным из которых является антитромбин III, синтезирующийся в сосудистой стенке.

**6. Эндотелин** – эндогенный 21-членный пептид, синтезируемый эндотелиальными клетками сосудистой системы. Его действие проявляется в чрезвычайно низких дозах (0,000001 мг). Основным механизмом действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает:

- стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба;
- сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящих к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра.

В организме существуют 3 изоформы эндотелина (эндотелин-1, 2 и 3). Синтез эндотелина стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, интерлейкином-1 и различными факторами роста. В естественных условиях при повышении концентрации эндотелинов наблюдается вазоконстрикторный эффект, обусловленный сокращением гладкой мускулатуры сосудов. Эндотелин – один из факторов, играющих важную роль в механизмах развития ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца, атеросклеротических повреждений сосудов, легочной и сердечной гипертензии, ишемического повреждения мозга, сахарного диабета и других патологических процессов.

**7. Ангиотензин IV.** Ангиотензин I преобразуется в ангиотензин II под действием ангиотензинпревращающего фермента, который отщепляет две последние (т. е. С-концевые) аминокислоты. Таким способом образуется активный октапептид (содержащий 8 аминокислот) ангиотензин II. Ангиотензин II обладает сосудосуживающей активностью.

Дальнейшая деградация ангиотензина II приводит к образованию пептидов меньшего размера: ангиотензина III (7 аминокислот) и ангиотензина IV (6 аминокислот), которые обладают более низкой активностью в сравнении с ангиотензином II.

Ангиотензин IV является гексапептидом, обладает протромботическим эффектом, регулируя адгезию и агрегацию тромбоцитов и синтез ингибиторов PAI-1 и PAI-2.

**8. sE-селектин (растворимый E-селектин)** представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 115 кДа, является первой индуцибельной адгезивной молекулой, выявленной на эндотелиальных клетках и характерной только для эндотелия.

Экспрессия sE-селектина начинается через 1 ч, достигает максимума через 4-8 ч и завершается через 24-48 ч.

**9. s-VCAM-1 (Vascular Cellular Adhesion Molecule-1)** – растворимая молекула клеточной адгезии, представляет собой трансмембранный гликопротеин, член суперсемейства иммуноглобулиновых рецепторов. Этот белок экспрессируется в эндотелии при ряде воспалительных процессов и является одним из средств мобилизации и миграции лейкоцитов из крови в ткань. VCAM-1 экспрессируется на эндотелии, макрофагах, стромальных клетках костного мозга и некоторых других типах клеток. Экспрессия VCAM-1 требует активации клеток цитокинами, достигает максимума через 6-12 ч и длительно удерживается на высоком уровне. Функцией VCAM-1 является обеспечение адгезии лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов (но не нейтрофилов) к активированному эндотелию с последующей их миграцией в очаг воспаления.

**10. s-ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule 1)** – растворимая молекула клеточной адгезии, присутствующая в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. ICAM-1 обеспечивает фиксацию лейкоцитов на поверхности эндотелия и последующий выход из сосудистого русла в ткани. Данный процесс определяется взаимодействием ICAM-1 с  $\beta_2$ -интегринами лейкоцитов. В организме ICAM-1 существует в мембрано-связанной и растворимой формах. Последняя (s-ICAM-1) обнаруживается в крови и других биологических жидкостях.

Продолжение следует.

# НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



**СІНЕВО**  
медична лабораторія

Понад 140 лабораторних  
центрів у 34 містах України

> **15'000** ЛІКАРІВ  
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний  
контроль якості



Найкраще світове  
обладнання

Автоматизований  
лабораторний процес



Більше ніж 1500  
лабораторних тестів

**1104 Коагулограма**  
(ПВ, % за Квіком, МНО/INR,  
АЧТЧ, фібриноген, ТВ)

200 грн – 1 день

**1179 Фактор фон Віллебранда**

250 грн – 1 день

**1102 Тромбіновий час (ТЧ)**

60 грн – 1 день

**1100 Протромбіновий тест**  
(ПВ, % за Квіком, МНО/INR)

70 грн – 1 день

**0 800 50 70 30**

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

**www.synevo.ua**

[facebook.com/SynevoLab](https://facebook.com/SynevoLab)