

Патогенез и лабораторная диагностика гемостатических нарушений при тромбофилиях различного генеза

Сушкевич Г.Н.

ГУ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы

На основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований в статье обосновывается концепция о формировании специфических «тромбгенирирующих систем» при тромбофилиях различного генеза. Такого рода системы включают классические (системные) факторы физиологической («плаггенирирующей») системы гемостаза и «внесистемные факторы», которые образуются в организме при хронических патологических состояниях, заболеваниях или врожденных аномалиях системных факторов гемостаза. Лабораторная диагностика тромбофилий должна основываться на изучении соотношения уровня и характера внесистемных факторов, системных факторов, общих показателей фибринообразования и гемореологии.

Тромбофилия, т.е. повышенная готовность крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию, характерна для многих патологических состояний и заболеваний. Механизм ее развития не одинаков для всех ситуаций, поэтому существует множество типов тромбофилий, отличающихся друг от друга по этио-патогенетическому признаку, на чем и основана их классификация [7]. Принято считать, что тромбофилии возникают вследствие нарушения функционального состояния физиологической системы гемостаза («патология системы гемостаза»), которая включает широкий спектр специфических факторов, характерных для здорового организма, обладающих про- и антитромботическими свойствами (Таблица 1). Конечным продуктом активации физиологической системы гемостаза, как известно, является гемостатическая пробка, (plug, англ.), поэтому в данном случае такую систему мы обозначаем как «плаггенирирующую систему». В отличие от общепринятой точки зрения на тромбофилии, мы развиваем концепцию о формировании и функционировании нового типа систем гемостаза при различных типах тромбофилий. По нашему мнению, понятие «патология системы гемостаза» не вполне точно соответствует тем процессам, которые происходят при различных тромбоопасных заболеваниях. О тромбофилической «патологии системы гемостаза», т.е. той системы, которая функционирует в здоровом организме, можно говорить в случае остро возникшей ситуации, предъявляющей повышенные требования к физиологической системе гемостаза, например, при остром массивном поступлении в кровоток околоплодных вод, эндотоксинов, продуктов распада тканей или тромбопластиновых субстанций во время оперативного вмешательства. В такой ситуации резко сдвигается баланс

про- и антитромботических возможностей физиологической системы гемостаза в сторону первых из-за возникновения относительной недостаточности вторых. Однако при длительно текущем патологическом процессе, когда организм насыщается, например, соединениями воспалительного характера, метаболитами нарушенного обмена веществ, продуктами жизнедеятельности опухолевых клеток, которые обладают способностью напрямую вмешиваться в процессы синтеза прокоагулянтов, фибринообразования, адгезии и агрегации тромбоцитов, возникает другая ситуация. Она характеризуется развитием дополнительных связей во взаимодействии новых и классических факторов межклеточной кооперации, свертывания крови и фибринолиза. Таким образом, образуется новый состав элементов, участвующих в процессе тромбообразования, и устанавливается новый характер их взаимодействия, т.е. формируется новая система, характерная для того или иного патологического процесса. Такую систему при тромбофилии мы обозначаем как «тромбгенирирующую систему», т.к. конечным продуктом ее активации является тромб, в качественном отношении отличающийся от физиологической гемостатической пробки. По нашему определению, тромбгенирирующая система гемостаза представляет собой модифицированную физиологическую систему гемостаза за счет включения в нее не характерных для здорового организма новых биологически активных факторов или чрезмерно активированных/ингибированных физиологических факторов, сдвигающих баланс про- и антитромботических тенденций в системе гемостаза в сторону тромбофилии. Выделение в здоровом или больном организме различных функциональных систем носит весьма условный характер. Ни одна из них не функционирует изолированно, их компоненты,

как правило, обладают множественными биологически активными свойствами, так что причислять их только к какой-то одной системе формально не вполне правомочно. Тем не менее, системный подход к изучению целостного организма вполне оправдан. Он позволяет вычлениить из всего многообразия химических и биохимических соединений те, которые, наиболее легко вступая во взаимодействие друг с другом, образуют функционально связанную субъединицу целого, выполняющую специфическую функцию. Вместе с тем, такого рода обособление функциональных систем не дает основа-

ния для рассмотрения схематического построения процесса их функционирования как нечто до конца изученное и окончательно сложившееся. С таких позиций мы подходим и к описанным в настоящей работе тромбгенирующим системам при тромбофилиях различного генеза. Для них характерным признаком является состояние функциональной дисрегуляции. В этом отношении тромбофилии могут рассматриваться как специфический случай дисрегуляционной патологии, разрабатываемой в последние годы благодаря положениям, сформулированным Г.Н.Крыжановским [9].

Таблица 1. Основные элементы физиологической системы гемостаза

Элементы системы гемостаза	Характер действия в процессе гемостаза
<p><u>Сосудистая стенка</u></p> <p>1) Эндотелиоциты, синтезирующие следующие гемостатически активные соединения:</p> <ul style="list-style-type: none"> простациклин и оксид азота тромбомодулин и протеин S гепаран-сульфат антитромбин III фактор Виллибранда факторы V и VIII тканевой фактор активаторы плазминогена ингибитор активатора плазминогена эндотелин 1 <p>2) Субэндотелиальные структуры:</p> <p>коллаген, фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда ламелин, витронектин, тромбоспондин</p>	<ul style="list-style-type: none"> ингибируют агрегацию тромбоцитов антикоагулянты антикоагулянт антикоагулянт кофактор агрегации тромбоцитов прокоагулянты прокоагулянт активация фибринолиза ингибция фибринолиза вазоконстриктор <p>опосредуют адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке</p>
<p><u>Тромбоциты</u> (продуцируют или содержат):</p> <p>1) гликопротеиновые мембранные рецепторы для связи с субэндотелиальными структурами, фактор активации тромбоцитов</p> <p>2) АДФ, кальций, серотонин, β-тромбоглобулин, фактор Виллибранда, тромбоксан A₂</p> <p>3) фактор 3 (тромбоцитарный тромбопластин), фактор 4 (антигепариновый), фактор V, фибриноген</p> <p>4) ингибитор активатора плазминогена</p>	<p>обеспечивают активацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов в месте повреждения стенки сосуда, инициируя начало формирования первичного гемостатического тромба</p> <p>активируют тромбоциты и стимулируют их агрегацию</p> <p>участвуют в процессе фибринообразования</p> <p>тормозит преждевременный лизис гемостатического тромба у места повреждения стенки сосуда</p>
<p><u>Факторы свертывания крови</u></p> <p>Тканевой фактор</p> <p>Плазменные прокоагулянты:</p> <p>фибриноген (фактор I), протромбин (фактор II), фактор V, фактор VII (проконвертин, конвертин), фактор VIII (антигемофильный глобулин), фактор IX (фактор Кристмасса), фактор X (фактор Стюарта—Прауэра), фактор XI, фактор XII (фактор Хагемана), прекалликреин (фактор Флетчера), высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда), фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор)</p>	<p>инициирует процесс фибринообразования по внешнему пути</p> <p>обеспечивают процесс фибринообразования</p>

Элементы системы гемостаза	Характер действия в процессе гемостаза
Плазменные антикоагулянты: гепарин, антитромбин III, тромбомодулин, протеин S, протеин C, аннексыны	предотвращают избыточную активацию процесса фибринообразования при физиологическом локальном гемостазе
Факторы системы фибринолиза плазминоген и его активаторы	образование плазмина – фибринолитического фермента, предотвращающего генерализацию процесса фибринообразования при физиологическом локальном гемостазе
ингибиторы активатора плазминогена	предотвращают избыточную активацию процесса плазминообразования
α -2-антиплазмин, α -2-макрोगлобулин	ингибируют излишки плазмина при локальном физиологическом гемостазе
тромбинактивированный ингибитор фибринолиза (образуется в процессе формирования гемостатического тромба)	тормозит генерализацию фибринолиза с места локального гемостаза

Прежде чем перейти к изложению материала о тромбгенирующих системах при различных типах тромбофилий, остановимся кратко на общих положениях функционирования физиологической (плаггенирующей) системы гемостаза. По своей структуре система гемостаза представляет собой комплекс подсистем, обеспечивающих выполнение своих основных функций – протромботической, т.е. способности к образованию гемостатического тромба, и антитромботической, обеспечивающей сохранение жидкого состояния крови. Протромботические подсистемы представлены системой фибринообразования (система свертывания крови) и системой тромбоцитарно-сосудистых факторов, принимающих участие в адгезии, агрегации тромбоцитов и образовании первичной гемостатической пробки. Антитромботические подсистемы включают систему естественных антикоагулянтов и систему фибринолиза, которые ограничивают процесс фибринообразования, адгезии и агрегации тромбоцитов, а также препятствуют распространению сформировавшегося гемостатического тромба по всему сосудистому руслу. В здоровом организме происходят множественные микроповреждения сосудистых стенок вследствие обычных физиологических процессов. Поэтому система гемостаза постоянно функционирует, закрывая микроповреждения в сосудистой стенке и предотвращая генерализацию процесса тромбообразования. В целом система гемостаза функционирует как единый механизм, обеспечивающий сохранение в ней динамического равновесия между протромботическими и антитромботическими подсистемами. Конечным продуктом активации физиологической системы гемостаза является гемостатический тромб. Он формируется в результате трех параллельно протекающих, но взаимосвязанных и взаимозависимых процессов

взаимодействия основных участников физиологического гемостаза:

- молекулярно-клеточное взаимодействие,
- межмолекулярное взаимодействие,
- межклеточное взаимодействие

Молекулярно-клеточное взаимодействие. Можно выделить два вида молекулярно-клеточного взаимодействия в процессе гемостатического физиологического тромбообразования – первичное и вторичное. Первичное молекулярно-клеточное взаимодействие инициируется анатомическим повреждением сосудистой стенки и обусловлено взаимодействием форменных элементов крови с внеклеточными молекулярными факторами субэндотелия (коллаген, фактор Виллебранда, тромбоспондин, фибронектин и др., указанные в таблице 1). Вторичное молекулярно-клеточное взаимодействие следует за первичным и обусловлено взаимодействием клеток крови с молекулярными плазменными факторами гемокоагуляции, а также с молекулярными факторами, вышедшими локально из клеток, вовлеченных в процесс гемостаза. Основным клеточным участником процесса тромбообразования при анатомическом повреждении сосудистой стенки являются тромбоциты. Первоначально они активизируются у места повреждения, что выражается в высвобождении ионов кальция из их субклеточных структур в цитоплазму и экспрессией на их плазматической мембране гликопротеиновых рецепторов. Последние селективно связываются с субэндотелиальными лигандами (таблица 2), обеспечивая тем самым адгезию тромбоцитов к месту повреждения. В результате такого первичного взаимодействия между субэндотелиальными молекулярными структурами и тромбоцитами создаются предпосылки для развития вторичного молекулярно-клеточного взаимодействия. Так, адгезия тромбоцитов к структурам

поврежденной стенки сосудов приводит к выбросу из них разнообразных биологически активных субстанций – АДФ, серотонина, тромбоксана A_2 , β -тромбоглобулина, тромбоцитарного фактора роста, фибриногена, фактора Виллебранда, хемотоксического фактора и др. (см. таблицу 1). Эти факторы наряду с усилением процесса тромбо- и фибринообразования вследствие межмолекулярного взаимодействия с факторами свертывающей системы крови, инициируют вторичное молекулярно-клеточное взаимодействие, т.е. активизируют адгезию новых тромбоцитов к субэндотелиальным структурам и побуждают тромбоциты к взаимодействию друг с другом с образованием агрегатов. Процесс агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ, серотонина, тромбина, адреналина и других биологически активных молекул осуществляется в результате взаимодействия этих агентов с еще одним видом специфических тромбоцитарных рецепторов, большинство из которых относится к типу G-протеинсвязывающих рецепторов.

Таблица 2.

Посредники молекулярно-клеточного взаимодействия субэндотелиальных компонентов сосудистой стенки и тромбоцитов в процессе тромбообразования

Субэндотелиальные структуры (лиганды)	Тромбоцитарные рецепторы
Коллаген	<i>GP1a/IIa ($\alpha_2\beta_1$) интегрин</i> <i>GP VI иммуноглобулин</i>
Фибриноген	<i>GPIV</i>
Фибронектин	<i>GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) интегрин</i> <i>$\alpha\nu\beta_3$ интегрин</i>
Фактор Виллебранда	<i>GPIC1a ($\alpha_5\beta_1$) интегрин</i>
Ламинин	<i>GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) интегрин</i>
Витронектин	<i>$\alpha\nu\beta_3$ интегрин</i>
Тромбоспондин	<i>GPIb-V-IX</i> <i>GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) интегрин</i> <i>$\alpha\nu\beta_3$ интегрин</i> <i>GPIC1a ($\alpha_5\beta_1$) интегрин</i> <i>GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) интегрин</i> <i>$\alpha\nu\beta_3$ интегрин</i> <i>GP IV/CD36</i> <i>$\alpha\nu\beta_3$ интегрин</i>

В результате агрегации тромбоцитов увеличивается их количество у места повреждения сосудистой стенки и формируется первичный тромбоцитарный тромб. Свой вклад в усиление агрегации тромбоцитов вносят и эритроциты, из которых освобождается АДФ при их гемолизе у места нарушения целостности сосудистой стенки. Поверхность тромбоцитарных

агрегатов является активным фосфолипидным полем, на котором происходит процесс межмолекулярного взаимодействия факторов свертывающей системы крови, ведущий к образованию фибрина. Этому же способствует и особый вид молекулярно-клеточного взаимодействия между эндотелиоцитами и тромбоцитами, а также плазменными факторами гемокоагуляции. Такое взаимодействие реализуется благодаря наличию на мембране указанных клеток специфических рецепторов (таблица 3). Молекулярно-клеточное взаимодействие в процессе тромбообразования выражается и в том, что вовлеченные в него эндотелиоциты и тромбоциты подпитывают механизм плазменного звена гемокоагуляции содержащимися в них и освобождаемыми активаторами процесса свертывания крови. Так, активированные эндотелиоциты экспрессируют тканевой фактор (трансмембранный гликопротеин), а также активатор протромбина, благодаря которому осуществляется прямой путь превращения протромбина в тромбин, независимый ни от внешнего, ни от внутреннего путей гемокоагуляции. Из α -гранул тромбоцитов освобождаются β -тромбоглобулин, фактор Va, фибриноген, комплекс фактора VIII с фактором Виллебранда. В процесс физиологического гемостаза могут вовлекаться и лейкоциты благодаря наличию на их мембране рецепторов, обеспечивающих взаимодействие с эндотелиоцитами и тромбоцитами. Однако в большей степени значимость гемостатических свойств лейкоцитов проявляется в случае формирования патологического тромба, о чем будет сказано ниже. Важная роль в процессе взаимодействия тромбоцит-тромбоцит и тромбоцит-лейкоцит принадлежит продуктам метаболизма арахидоновой кислоты. В результате первичной реакции активации тромбоцитов и взаимодействия с субэндотелиальными структурами сосудистой стенки в них активизируется мембранный фермент – фосфолипаза A_2 . Последняя способствует освобождению арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов, которая в дальнейшем утилизируется как тромбоцитами, так и лейкоцитами. Однако пути ее превращения в этих двух типах клеток различны. В тромбоцитах из арахидоновой кислоты под воздействием фермента циклооксигеназы образуются сначала простагландины G_2 и H_2 , а затем тромбоксан A_2 – один из наиболее активных стимуляторов взаимодействия тромбоцитов друг с другом (агрегация). В лейкоцитах метаболизм арахидоновой кислоты протекает под воздействием фермента липоксигеназы и характеризуется образованием липоксигеназных продуктов – липоксинов, гидроперокси-и гидроксиэйкозотетраеновых жирных кислот. Эти метаболиты, с одной стороны, усиливают активацию тромбоцитов и включение их в процесс агрегации, а с другой – улучшают взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов с эндотелиальными клетками.

Таблица 3.

Рецепторы эндотелиоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов для молекулярных факторов процесса гемокоагуляции [57, в модификации]

Тип клеток	Рецептор	Лиганд (про- или анти-коагулирующие факторы)
Эндотелиоциты	Тканевой фактор	Фактор VII/VIIa
	Гепаран-сульфат (HSV cG)	Фактор X
	Протеазный рецептор-1	Фактор Ха
	Фактор Va/фосфолипид	Фактор Ха
	Протеазные рецепторы 1 и 3	Тромбин
	Тромбомодулин	Тромбин
	Рецептор протеина С	Протеин С/Са
	Протеин S/фосфолипид	Протеин С
	Тирозинный рецептор- 3	Протеин S
Урокиназный рецептор	Урокиназа	
Лейкоциты	Тканевой фактор	Фактор VII/VIIa
	Мас-1	Фактор X
	Протеазный рецептор-1	Фактор Ха
	Фактор Va/фосфолипид	Фактор Ха
Тромбоциты	Фактор Va/фосфолипид	Фактор Ха
	Протеазные рецепторы 1 и 3	Тромбин
	Протеин S/фосфолипид	Протеин С

Межмолекулярное взаимодействие. В межмолекулярном взаимодействии участвуют не клеточные элементы сосудистой стенки, основными из которых являются коллаген и тканевой фактор свертывания крови, а также весь спектр плазменных коагуляционных и антикоагуляционных факторов системы гемостаза, объединяемых в систему свертывания крови. Плазменные коагуляционные факторы (ф) обозначаются римскими цифрами, а в случае их активации, к цифровому обозначению добавляется буква «а». Повреждение стенки сосуда приводит к освобождению тканевого фактора и его комплексообразованию с плазменным фактором VIIa, всегда в небольшом количестве (около 1%) присутствующим в циркулирующей крови. Образование фибрина протекает по так называемому внешнему пути свертывания крови. Комплекс «тканевой фактор-ф.VIIa» активирует плазменный фактор X и переводит его в активную форму – ф.Ха. Последний расщепляет ф.II (протромбин), переводя его в активную форму – IIa (тромбин). Первоначально образуются следовые количества тромбина, роль которого сводится, главным образом, к дополнительной активации фактора VII, а также к вовлечению в процесс свертывания крови новых факторов

путем их активации (ф. V, VIII, тромбоцитов). Это приводит к резкому локальному возрастанию концентрации тромбина, который отщепляет от фибриногена два пептида А и два пептида В, превращая его в мономеры фибрина, а также активирует фибринстабилизирующий ф. XIII. В последующем происходит полимеризация мономеров фибрина и формирование растворимых фибрин-мономерных комплексов (растворимый фибрин), которые стабилизируются ф. XIIIa и превращаются в конечный продукт процесса свертывания крови – нерастворимый фибрин. Наряду с возможностью активации процесса фибринообразования по внешнему пути в системе гемостаза сформировался альтернативный внутренний путь активации процесса свертывания крови, в котором главную роль играют плазменные факторы контактной активации и коллаген субэндотелия поврежденной сосудистой стенки. В результате контакта коллагена с протекающей кровью ф. XII (протеолитический профермент) переходит в активное состояние – ф. XIIa (протеолитический фермент). Последний переводит профермент ф. XI в активную форму – ф. XIa. В фазе контактной активации процесса свертывания крови принимают также участие прекалликреин и высокомолекулярный кининоген. Вследствие контактной активации запускается последующий каскад проферментно-ферментного преобразования других факторов свертывающей системы крови (ф. IX, X, VII, II, XIII), что при участии акцелераторов неферментной природы (ф. VIII и V), а также ионов кальция приводит к образованию активного ф. Ха. На этом этапе встречаются внешний и внутренний пути свертывания крови и в последующем процесс протекает по единому пути вплоть до образования фибрина. Активация факторов свертывания крови происходит, как правило, на поверхности фосфолипидных мембран поврежденных эндотелиоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов или на свободно плавающих в крови фосфолипидных мембранах. Это облегчает взаимодействие факторов, их комплексообразование и усиление активирующего влияния комплексов на проферментно-ферментное превращение факторов фибринообразования. Вследствие этого весь процесс свертывания крови характеризуется как каскадно-комплексный процесс [7, 8]. Для него характерно наличие альтернативных путей, механизмов ауторегуляции и аутоускорения. В дополнение к плазменным факторам в процесс свертывания крови вовлекаются коагуляционные факторы, освобождаемые у места повреждения сосудистой стенки из эндотелиоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. В результате такого межмолекулярного взаимодействия факторов сосудистой стенки, плазменного и клеточного компонентов крови образуется один из важных компонентов гемостатического

тромба – фибрин. Его прочность и продолжительность жизни находятся в прямой зависимости от активности факторов антикоагуляционного звена системы свертывания крови (гепарин + антитромбин III, системы тромбомодулин-протеин S-протеин C, протеин Z, протеин Z-зависимый ингибитор протеаз) и системы фибринолиза (активаторы плазминогена, плазминоген, плазмин и их ингибиторы). Следует отметить тесную функциональную связь между механизмами свертывания и антисвертывания крови, действующие, вероятно, по типу обратной связи. Так, избыточная активация процесса свертывания крови тормозится самим тромбогенным фактором – тромбином через активацию антикоагулянтного звена «тромбомодулин – протеин S – протеин C». Такую роль тромбин, по-видимому, выполняет на завершающей стадии процесса фибринообразования, когда основное его количество израсходовано на реакцию с фибриногеном и, следовательно, пришло время остановить дальнейший процесс его образования. В этот момент и происходит взаимодействие тромбина с тромбомодулином на мембране эндотелиальных клеток. Это приводит к конформационным изменениям в тромбине, вследствие чего он приобретает способность активировать протеин C с одновременной потерей способности активировать тромбоциты и расщеплять фибриноген. Активированный протеин C ингибирует активность факторов V и VIII, т.е. тех факторов, которые в общей цепи фибринообразования выполняют роль ускорителей образования тромбина. Нельзя, конечно, исключить и того, что даже на этапе образования следовых количеств тромбина, определенная часть его расходуется как на активацию факторов свертывания крови, так и на активацию протеина C, поддерживая оптимальное динамическое равновесие про- и антикоагуляционного потенциалов в процессе образования физиологического гемостатического тромба. Антикоагуляционный потенциал усиливается и за счет протеина S, который не только выполняет функцию кофактора протеина C, но и сам обладает способностью тормозить активность теназного комплекса (IXa-VIIIa) и протромбиназного комплекса (Xa-Va). Тромбин выполняет также функцию тормоза для фибринолиза, активируя ингибитор этого процесса (TAFI – тромбин-активированный ингибитор фибринолиза) и тем самым предотвращая ранний лизис формирующегося гемостатического тромба.

Межклеточное взаимодействие. В процессе молекулярно-клеточного взаимодействия отмечаются элементы межклеточного взаимодействия: тромбоцит-тромбоцит (посредством тромбоцитарных индукторов агрегации и по-

верхностных тромбоцитарных рецепторов), лейкоцит-тромбоцит (через индуцирующих агрегацию лейкоцитарных факторов) и эритроцит-тромбоцит (через АДФ – эритроцитарный фактор агрегации тромбоцитов). Наряду с такого рода посредниками межклеточного взаимодействия в процессе первичного гемостаза принимают участие и молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов. Взаимодействие тромбоцитов друг с другом осуществляется у места повреждения стенки сосуда благодаря наличию на их поверхностной мембране интегрина GPIIb/IIIa. Связующим мостиком между этими интегринами служат молекулы фибриногена. Связь тромбоцитов с эндотелиоцитами может осуществляться вследствие взаимодействия молекул P-селектина, CD40 и Mac α 3AM-1, расположенных на мембране обоих видов клеток.

После представленного изложения элементов физиологической системы гемостаза и характера их взаимодействия в процессе образования гемостатического тромба, перейдем к описанию патологических систем гемостаза при различных типах тромбофилий. В настоящей работе представлен лишь несколько примеров формирования и характеристики сложных патологических систем гемостаза, которые в значительной степени носят общепатологический характер.

Тромбгенирующие системы гемостаза при тромбофилии, обусловленной врожденной или приобретенной повышенной функциональной активностью тромбоцитов

Тромбоциты играют важную роль не только в физиологическом, но и патологическом тромбообразовании. При этом наряду с их количеством в периферической крови большое значение имеет состояние их функциональной активности, а именно, способность прилипать к поврежденным структурам сосудистой стенки (адгезия) и взаимодействовать друг с другом, образуя агрегаты (агрегация). В случае чрезмерной внутрисосудистой активации тромбоцитов, вызванной врожденным дефектом их метаболизма, изменением состояния поверхностных рецепторов или поступлением в гемоциркуляцию эндогенных или экзогенных индукторов, повышаются адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов и развивается тромбофилия. Наибольшее значение повышению функциональной активности тромбоцитов придается в патогенезе артериальных тромбозов, особенно в кардиологии. Однако при этом могут наблюдаться и венозные тромбозы. Одним из примеров формирования патологических систем гемостаза вследствие нарушения функциональной активности тромбоцитов является

синдром липких тромбоцитов [55]. Это патологическое состояние характеризуется повышенной реакцией тромбоцитов на физиологические индукторы агрегации – АДФ и адреналин. При этом возможны три формы такого состояния:

- повышение АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации,
- повышение только АДФ-индуцированной агрегации,
- повышение только адреналин-индуцированной агрегации.

Синдром липких тромбоцитов носит наследственный характер, передается по аутосомно-доминантному типу и развивается, вероятно, вследствие патологических изменений в АДФ- и адреналин-мембранных рецепторах. Клинически этот синдром характеризуется периодически отмечаемыми приступами стенокардии и нарушения мозгового кровообращения, в ряде случаев развиваются инфаркт миокарда или инсульт. В провоцировании таких состояний особенное значение придается психо-эмоциональному стрессу, сопровождаемому выбросом адреналина в гемодинамику. Таким образом, тромбгенирующая система при синдроме липких тромбоцитов формируется на уровне тромбоцитарного звена и ее отличием от физиологической системы гемостаза является содержание в ней тромбоцитов, качественно отличающихся от нормальных. Аналогичные изменения тромбоцитов (повышенная адгезивно-агрегационная активность) могут быть при определенных типах полиморфизма генов тромбоцитарного рецептора IIb/IIIa (Leu33Pro полиморфизм), рецептора Ia/IIa (C807T), а также при соматических заболеваниях и патологических состояниях, например, при дислипидемии, метаболическом синдроме, ишемической болезни сердца, атеросклерозе и др. В результате многочисленных исследований установлено, что тромбоциты у пациентов с тромбофилическими состояниями имеют особенности метаболизма циклических нуклеотидов и арахидоновой кислоты и отличаются от нормальных тромбоцитов по антиоксидантной активности, а также по составу и содержанию фосфолипидов [13]. Следовательно, в таких случаях в организме формируются патологические системы гемостаза, включающие тромбоциты, отличающиеся в качественном и функциональном отношении от тех, которые присущи физиологической системе гемостаза. Поскольку существует несколько внутритромбоцитарных путей, ответственных за проявление адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, а также большое многообразие экзогенных и эндогенных индукторов таких свойств, то в каждом конкретном случае тромбгенирующая система, сформированная на основе

патологически измененных тромбоцитов, носит свои специфические особенности.

Тромбгенирующая система при тромбофилии, обусловленной снижением антитромбогенных свойств сосудистой стенки

Как уже отмечалось выше, в процессе физиологического гемостаза важную роль играет сбалансированное взаимодействие тромбоцитов и сосудистой стенки, результатом которого является формирование первичного тромбоцитарного гемостатического тромба. Механизм этого взаимодействия функционирует таким образом, что на этапе формирования тромбоцитарных агрегатов метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах сдвигается в сторону повышенного синтеза тромбоцитагрегирующего агента – тромбоксана A_2 . Однако чрезмерной агрегации тромбоцитов не происходит, поскольку процесс находится под контролем эндотелиальных клеток, которые синтезируют из арахидоновой кислоты по оксигеназному пути тромбоцит-деагрегирующий фактор-простациклин, а также продуцируют вазодилатор и антиагрегант – оксид азота. Параллельно развивающийся процесс фибринообразования тормозится антикоагулянтами и фибринолитическими агентами, также синтезируемыми эндотелиальными клетками. Тромбофилическое состояние развивается в тех случаях, когда в силу различных причин баланс между про- и антитромботическими факторами соответственно тромбоцитов, системы коагуляции, фибринолиза и свойств сосудистой стенки сдвигается в сторону первых. При этом могут быть созданы условия для двух ситуаций, одна из которых ведет к снижению антитромбогенной активности эндотелия, другая – к усилению прокоагулянтной и вазоконстрикторной функции эндотелия. Наличие такого дисбаланса отмечается, в частности, при сахарном диабете, ишемической болезни сердца и злокачественных новообразованиях. Большой вклад в изучение роли снижения антитромбогенных свойств сосудистой стенки в патогенезе тромбофилии внесли В.П. Балуда и М.В. Балуда [1, 3–6]. На основании своих исследований авторы рекомендовали для восстановления антитромбогенных свойств сосудистой стенки комплекс лекарственных препаратов, включающий курантил, фитин, глютаминовую кислоту. В усилении прокоагулянтной и вазоконстрикторной функции эндотелия, как звене патогенеза артериотромбогенного состояния при ишемической болезни сердца, сахарном диабете, атеросклерозе, существенная роль отводится ангиотензину II и рецептору ангиотензина, а также активации протеинкиназы C, повышенной экспрессии факторов роста, цитокинов и оксидативному стрессу [67]. Таким образом, при ряде

патологических состояний, характеризующихся тромбофилией, функционирует система гемостаза с дефектом в сосудистом звене, выражающемся в снижении его антитромбогенной и повышении протромбогенной активности. Кроме того, нарушение антитромбогенных свойств сосудистой стенки при системных заболеваниях, в частности тех, которые упомянуты выше, как правило, является не единственным фактором, ведущим к утрате динамического равновесия между про- и антитромбогенными тенденциями в циркулирующей крови. При такого рода заболеваниях образуется множество биологически активных соединений (активные формы кислорода, цитокины, продукты перекисного окисления липидов и др.), которые вмешиваются в процесс фибрино- и тромбообразования, формируя тем самым сложные тромбгенирующие системы. В последующем в значительной степени раскрывается роль подобного рода биологически активных факторов в трансформации плагенирующей системы в тромбгенирующую систему.

Формирование тромбгенирующей системы при тромбофилии, развивающейся на фоне воспаления

В процессе развития воспаления в организме образуется и накапливается множество биологически активных агентов, которые, с одной стороны, обеспечивают защитную функцию, а с другой, при избыточном их накоплении в крови и тканях, могут выступать как триггеры или активные участники вновь формирующихся патологических систем и реакций дополнительной альтерации. Факторы воспаления, которые проявляют активность в отношении системы гемостаза, сдвигая ее функционирование в сторону тромбофилии можно условно разделить на следующие группы:

- продукты распада и жизнедеятельности инфекционных агентов, основным из которых является бактериальный эндотоксин полисахаридной природы,
- активные формы лейкоцитов с экспрессированными на их поверхности молекулами адгезии,
- продукты распада клеток, включая лейкоциты, и тканей в очаге воспаления, основными из которых могут быть лизосомальные ферменты нейтрофилов и тканевой тромбопластин,
- медиаторы воспаления – серотонин, гистамин, кинины, простагландины, цитокины,
- активные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов, образующиеся вследствие вовлечения в ответ на воспаление оксидантной и антиоксидантной систем,
- иммунные комплексы, аутоантитела, активные компоненты системы комплемента, образующиеся в результате вовлечения иммунной системы в процесс воспаления.

В литературе накоплено достаточно свидетельств в пользу участия вышеперечисленных факторов в процессе тромбообразования и их взаимодействия с компонентами физиологической системы гемостаза.

При воспалении в крови появляются в повышенном количестве гемостатически активные факторы. В результате этого формируется патологическая система гемостаза, в которой динамическое равновесие сдвинуто в сторону протромботической активности, чем и характеризуется состояние тромбофилии. При этом в случае локального воспаления осложнением такой тромбофилии является местный тромбоз, а при генерализации процесса септического характера, когда в гемоциркуляцию поступает бактериальный эндотоксин, развивается внутрисосудистое свертывание крови. Включение гемостатически активных факторов воспалительного происхождения в процесс тромбообразования происходит на всех уровнях активации этого процесса – сосудисто-клеточном и коагуляционном. Мы специально назвали первый уровень как сосудисто-клеточный, а не так, как общепринято – сосудисто-тромбоцитарный. Причина в том, что в отличие от физиологического тромбообразования, при котором основной первичной гемостатической реакцией является взаимодействие тромбоцитов с поврежденной сосудистой стенкой, в механизме локального тромбообразования при воспалении не менее важное значение, а может быть даже и первостепенное, придается взаимодействию лейкоцитов с эндотелиальными клетками, в который затем вовлекаются тромбоциты и факторы гемокоагуляции. Прежде чем произойдет взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, лейкоциты активизируются под влиянием провоспалительных агентов. При этом на их поверхности экспрессируются интегриновые рецепторы, для которых на поверхности эндотелиальных клеток имеются контррецепторы [66, 73, 74, 79].

Взаимодействие лейкоцитов и эндотелиоцитов в процессе тромбообразования первоначально может происходить на анатомически не измененной, но функционально неполноценной сосудистой стенке (снижение в эндотелиоцитах синтеза оксида азота, простациклина, увеличение синтеза ингибитора активатора плазминогена). Такое состояние сосудистой стенки наблюдается при поступлении в гемоциркуляцию бактериального эндотоксина при воспалительных процессах любой локализации или при эндоваскулярном введении бактериального полисахарида в эксперименте. Функциональное повреждение сосудистой стенки в таком случае касается, в первую очередь, эндотелиоцитов. Однако к функциональному повреждению при локальном воспалении сосудистой стенки может присоединиться

и последующее ее анатомическое повреждение. Присоединение тромбоцитов к реакции взаимодействия эндотелиоцитов и лейкоцитов замыкает основной набор участников межклеточного взаимодействия в процессе тромбообразования при воспалительном процессе. В целом это взаимодействие опосредуется хемокинами из семейства хемоаттрактантов, молекулами адгезии, цитокинами, фибриногеном, активными факторами комплемента. Хемокины и хемоаттрактанты сосудистого происхождения оказывают прямое действие на процесс экспрессии и активации молекул адгезии в лейкоцитах и тромбоцитах, принимая участие в регуляции антитромбогенных свойств эндотелиоцитов. Молекулы адгезии являются представителями четырех следующих семейств рецепторов: селектины L, P, E; интегрины, подсемейство иммуноглобулинов; кадерины. Основным рецептором в первичном взаимодействии эндотелиальных клеток с лейкоцитами, а также тромбоцитов с лейкоцитами является P-селектин. Эта молекула адгезии синтезируется в эндотелиоцитах и мегакариоцитах и накапливается в тельцах Weibel-Palade эндотелиоцитов и в α -гранулах тромбоцитов. P-селектин из места хранения выходит на поверхностную мембрану тромбоцитов или эндотелиоцитов при их активации, например, тромбином или гистамином. Таким образом, воспаление характеризуется не только присущими этому патологическому процессу морфологическими и биохимическими признаками, но и тем, что при этом формируется тромбгенирующая система, в состав которой дополнительно к физиологическим компонентам входит множество факторов как тех, которые привносятся самими воспалительными агентами, так и тех, которые образуются в результате ответной реакции на них организма.

Тромбгенирующая система при антифосфолипидном синдроме

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой комплекс лабораторных признаков и клинических симптомов, который включает повышение в гемодинамике уровня антифосфолипидных аутоантител (АФА), иммунную тромбоцитопению, а также развитие артериальных или венозных тромбозов различной локализации, акушерской патологии, чаще в виде самопроизвольных выкидышей, изменений со стороны кожи, нервной системы и внутренних органов, характерных для аутоиммунной агрессии. Главными мишенями для АФА в фосфолипид-протеиновых комплексах являются протеины плазмы – β 2GP1 и протромбин. Однако кроме них мишенями для АФА являются факторы антикоагулянтной системы протеина С (тромбомодулин, протеин S, протеин

С), аннексины, факторы контактной активации свертывания крови (факторы XI и XII, высокомолекулярный кининоген и прекалликреин), прокоагулянты – факторы X, VII/VIIa. Аутоантитела могут образовываться к различным типам фосфолипидов – как анионным (фосфатидилсерин, фосфатидная кислота, фосфатидилинозитол), так и к нейтральным фосфолипидам (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин). Однако наиболее важную роль в развитии АФС отводят антителам к кардиолипину и волчаночному антикоагулянту. Эти АФА относятся к семейству иммуноглобулинов G, M и A, а увеличение их уровня в гемодинамике является одним из информативных диагностических критериев АФС. К повышенному образованию АФА в организме могут приводить различные факторы, которые можно рассматривать как триггеры процесса формирования аутоиммунной агрессии по отношению к фосфолипидам. К числу таких факторов экзогенного характера относят, в частности, бактериальную, грибковую и вирусную инфекции, а также некоторые лекарственные средства (амоксциллин, γ -интерферон, фенотиазин и др). Следует отметить, что при инфекционных заболеваниях АФА связываются с анионными фосфолипидами без протеиновых кофакторов. АФС может развиваться при прогрессировании злокачественных новообразований, при акушерской патологии, заболеваниях сердечно-сосудистой и других систем организма. Многие исследователи разделяют мнение о том, что АФС является неспецифической реакцией организма, развивающейся на фоне многих специфических патологических процессов.

Изучение АФС уже давно перестало быть приоритетным только для специалистов в области системных заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), откуда, по существу, началась история АФС, и в настоящее время носит междисциплинарный характер [11]. Ключевым звеном патогенеза АФС признается тромбофилия, вследствие которой при наличии дополнительных факторов риска, источником которых могут быть, например, беременность, некоторые заболевания или возрастные особенности пациентов, могут развиваться микро- или макротромбоз, ДВС-синдром, приводящие при определенных условиях к респираторному дистресс-синдрому и полиорганной недостаточности. В основе развития тромбофилии при АФС, по нашему мнению, лежит формирование патологической системы гемостаза. Дополнительными, к известным физиологическим факторам, компонентами этой системы при антифосфолипидной тромбофилии следует считать АФА, способность которых взаимодействовать с классическими

компонентами системы гемостаза доказана и описана во многих обзорах [11, 14, 22]. Такое взаимодействие осуществляется на уровне сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, антикоагуляционного звена, фибринолиза и специфического взаимодействия АФА с некоторыми факторами свертывания крови.

АФА, встраиваясь в физиологическую систему гемостаза, переводят ее на новый уровень функционирования, который характеризуется активацией протромботических начал с одновременным ослаблением антикоагулянтных потенций. Таким образом, возникает тромбгенирующая система, характерная для состояния тромбофилии. В этой системе имеются свои специфические взаимосвязи между отдельными компонентами, развитие которых обусловлено специфическими свойствами самих АФА. Следует обратить внимание на то, что формирование тромбгенирующей системы при АФС хотя и свидетельствует о развитии состояния тромбофилии, но это еще не означает, что обязательно должен случиться эпизод микро-или макротромбообразования. Для этого, как правило, требуется воздействие на организм дополнительных факторов риска, например беременности, травмы, обострения инфекционного процесса и др., которые в таком случае способствуют проявлению скрыто протекающей тромбофилии.

Тромбгенирующая система при тромбофилии, развивающейся при злокачественных новообразованиях

По современным представлениям, тромбозы вен и артерий, тромбоэмболии, ДВС-синдром являются грозными осложнениями у онкологических больных. Клиническими исследованиями тромбозы выявляются у 10–20% больных, объективными инструментальными методами диагностики в послеоперационном периоде – у 50–60% больных. По данным теста с меченым фибриногеном, оперативные вмешательства по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости у пациентов старше 60 лет в 66% случаев приводит к возникновению тромбоза глубоких вен [16]. Данные о том, что идиопатический тромбоз – возможный потенциальный маркер скрыто протекающего рака, указывают на необходимость повышения не только тромботической, но и онкологической настороженности врача. Патогенез тромбофилии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, включает общие факторы, связанные с ответом хозяина на опухоль (воспаление, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), а также специфические факторы, обусловленные самими опухолевыми клетками

и связанными с опухолью макрофагами: прокоагулянтная и фибринолитическая активность раковых клеток, их взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами и эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия). Опухолевые клетки активируют коагуляционную систему или систему фибринолиза, создавая условия для дальнейшего своего распространения, стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что в свою очередь способствует метастазированию. В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, что обеспечивается:

- нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;
- активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками; прямой активацией фактора X;
- прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

Раковая клетка может инициировать коагуляцию через взаимодействие с тромбоцитами и/или системами коагуляции и фибринолиза, чтобы генерировать тромбин, или стимулируя мононуклеарные клетки, что ведет к синтезу различных прокоагулянтов. Запуск процесса свертывания может рассматриваться как особый тип реакции на стимулы типа повреждения стенки сосуда, или внутрисосудистой агрегации раковых клеток, или поступления клеток опухоли в кровоток. Увеличение прокоагулянтной активности, присутствие всех компонентов системы коагуляции локально в области расположения опухоли и уменьшенная активность противосвертывающей системы ведет к гиперкоагуляции, как результату злокачественного развития опухоли. Генерация тромбина и формирование фибрина постоянно обнаруживается у онкологических пациентов. Эти процессы приводят к увеличению риска тромбоэмболических осложнений. Тромбин помимо того, что переводит фибриноген в фибрин еще и стимулирует ингибитор активатора плазминогена ткани (t-PAI), снижая тем самым фибринолитический потенциал и увеличивая тромбоопасность. Таким образом, тромбофилическое состояние, развивающееся при наличии новообразования, имеют сложный многокомпонентный патогенез. При этом принципиально важным является тот факт, что тромбофилическое состояние не просто сопутствующий

злокачественному новообразованию процесс, как, например, сдавление окружающих органов опухолевыми массами, обуславливающее ишемию этих органов, или интоксикация организма при развитии опухолевого процесса, а имеет глубокий общепатологический смысл. Активация системы гемостаза и развитие ДВС-синдрома создают условия для роста опухолевой ткани за счет опухолевого ангиогенеза, а также для диссеминации опухоли за счет метастазирования раковых клеток. Поэтому контроль за состоянием системы гемостаза и меры, направленные на профилактику тромбофилии, являются не только профилактикой тромбгеморрагических осложнений у онкологических больных, а и лечением основного заболевания за счет блокирования путей роста (ангиогенеза) и метастазирования опухоли.

Признавая многокомпонентный патогенез тромбофилии при злокачественных новообразованиях, следует подчеркнуть, что ведущая роль в этом принадлежит самим раковым клеткам и стимулированным ими мононуклеарам, способным синтезировать прокоагулянты и ингибиторы противосвертывающих механизмов. Благодаря этому в физиологическую систему гемостаза внедряется дополнительный, агрессивный относительно тромбгемостаза, фактор в виде опухолевых клеток и их производного ракового прокоагулянта. В результате формируется тромбгенирующая система, характерная для онкопатологии, в которой гемокоагуляционные тенденции превалируют над антикоагуляционными механизмами.

Тромбгенирующие системы при врожденных тромбофилиях

В последние годы большое внимание уделяется категориям тромбофилий, в основе которых лежит генетическая аномалия определенных компонентов системы гемостаза. Изолированные или комбинированные генетические дефекты, ведущие к тромбофилии, чаще обнаруживаются как дефицит факторов антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза. Вместе с тем, описаны случаи врожденных тромбофилий, обусловленных генетической аномалией строения прокоагулянтов или повышением уровня последних в крови, а также врожденная гиперфункция тромбоцитов

Как и в случае приобретенных тромбофилий, при врожденных тромбофилиях формируются тромбгенирующие системы, в которых нарушен баланс между про- и анти-тромботическими механизмами в системе гемостаза. Специфические особенности такого рода систем представлены в таблице 4.

Рациональные подходы к лабораторной диагностике и мониторингу тромбофилий

В настоящее время основное внимание при диагностике тромбофилий, а также при оценке эффективности профилактики и терапии тромботических осложнений придается изучению функционального состояния системы гемостаза, исходя из составляющих ее физиологических компонентов. С этой целью определяют показатели укороченной или развернутой коагулограммы, отражающей состояние активности классических прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитических факторов. В дополнение к этому прибегают также к исследованию адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. В целом комплекс такого рода исследований укладывается в понятие «гемостазиограмма». Однако исходя из изложенной выше концепции о формировании специфических тромбгенирующих систем при различных типах тромбофилий, классические подходы к диагностике и мониторингу тромбофилических состояний должны быть расширены. При этом необходимо учитывать те дополнительные компоненты, которые участвуют в формировании тромбгенирующих систем. Нам представляется целесообразным направить усилия на изучение коррелятивных связей между «не классическими» («внесистемными»), классическими компонентами тромбгенирующих систем гемостаза и интегральными показателями гемокоагуляции. На основании полученных данных следует выводить индексы степени тромбоопасности при различных типах тромбофилий как на стадии доклинических проявлений, так и в процессе профилактики и лечения тромботических осложнений. Важность такого подхода диктуется и тем, что интегральные показатели свертываемости крови такие как АЧТВ, тромбиновое время, протромбиновое время, общая фибринолитическая активность, нередко находятся в пределах нормальных значений даже при высокой степени тромбоопасности. Не всегда на основании определения активности отдельных прокоагулянтов или естественных антикоагулянтов можно в полной мере составить представление о функциональном состоянии системы гемостаза, т.к. пределы физиологических колебаний такого рода компонентов достаточно широки. В дополнение к вышесказанному, необходимо большее внимание уделять диагностике тромбофилий, в основе которых могут лежать тромбгенирующие системы, характеризующиеся врожденными аномалиями физиологических факторов системы гемостаза. Это особенно важно в тех случаях, когда имеется семейный анамнез тромботических эпизодов, а также в случаях развития тромботических осложнений после воздействия

Таблица 4. Специфические особенности тромбгенирующих систем при ряде врожденных тромбофилий

Специфика тромбгенирующих систем генетического происхождения	Основной генетический дефект	Основные звенья патогенеза тромбофилии
Качественные изменения молекул прокоагулянтов	Мутация гена фактора V (фактор V Лейден)	Резистентность к активированному протеину C фактора V Лейден и ф. VIIIa
	Мутация гена протромбина (протромбин G20210A)	Повышение прокоагулянтной активности крови; торможение фибринолиза ?
	Аномалии в молекуле фибриногена	Резистентность фибрина, образованного из аномального фибриногена («аномальный фибрин»), к плазмину; снижение способности «аномального фибрина» участвовать в активации плазминогена тканевым активатором; нарушение гемореологии вследствие появления в гемодинамике макромолекул из-за нарушения процесса полимеризации мономеров фибрина и стабилизации промежуточного растворимого фибрина (фибрин S) фактором XIIIa
Снижение антикоагуляционного потенциала	Дефицит протеина C	Торможение инактивации активных прокоагулянтов – факторов Va и VIIIa в процессе тромбообразования
	Дефицит протеина S Дефицит тромбомодулина	Нарушение процесса образования активного протеина C и торможение инактивации факторов Va и VIIIa в процессе тромбообразования
	Дефицит антитромбина III (АТIII)	Снижение антикоагуляционного потенциала крови из-за недостаточного образования антикоагулянтного комплекса «гепарин + АТIII»
Торможение фибринолитической активности	Дефицит синтеза плазминогена	Недостаточное образование фибринолитического фермента плазмина
	Дефицит тканевого активатора плазминогена	Недостаточное образование фибринолитического фермента плазмина
	Повышение уровня ингибиторов активатора плазминогена	Торможение активации плазминогена
	Повышение уровня гликопротеина богатого гистицином	Блокада гепарина; нарушение связи плазминогена с фибрином

на организм неадекватных по интенсивности факторов риска (например, легкая травма как причина развития ишемического инсульта у детей). Принимая во внимание тот факт, что для детей вообще не столь характерны, как для взрослых, тромбозы и тромбоэмболии, всякий случай их возникновения должен изучаться на предмет возможного функционирования у них тромбгенирующей систе-

мы вследствие врожденной аномалии факторов антитромботических механизмов. Этио-патогенетические особенности тромбофилий и лежащие в их основе тромбгенирующие системы, включающие специфические компоненты, должны приниматься во внимание при оценке степени тромбоопасности, а также при разработке противотромботических мероприятий.*

* Список литературы находится в редакции