

П.А. КИРЮЩЕНКОВ,
ФГУ «НЦ АГиП
имени В.И. Кулакова»,
Москва

Физиология системы гемостаза и ее особенности при неосложненной беременности

Систему гемостаза, или систему регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), О.К. Гаврилов (1) определил как «комплекс избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения, несмотря на их противоположный характер, принимают вид взаимодействия в получении фокусированного полезного результата – гемостатического потенциала крови, обеспечивающего сохранение жидкого состояния или свертывание крови».

Система РАСК мозаична, то есть гемостатический потенциал в различных участках кровотока, в различных органах неодинаков. Это является нормальным состоянием функциональной системы РАСК. Одна из основных особенностей системы РАСК – взаимодействие коагуляционных протеинов с поверхностями мембран и с ионами металлов. Велика роль фосфолипидов, в первую очередь фосфатидилсерина.

Вторая особенность – быстрое действие системы с привлечением механизмов положительной и отрицательной обратной связи. Высокая быстрота ответа и скорость реакции осуществляются за счет базального уровня циркулирующих коагуляционных энзимов.

Третьей особенностью является ограниченность ответной реакции в отношении локализации и длительности воздействия, что имеет большое значение.

Четвертая особенность заключается в высокой интегрированности системы РАСК с другими защитными системами крови, в том числе с системой комплемента и системой цитокинов (интерлейкин 1-β, фактор некроза опухолей-α) (2).

Схематично система гемостаза представлена следующими компонентами:

- сосудистым комплексом (в первую очередь эндотелием) и тромбоцитарным звеном;
- звеном прокоагулянтов;
- фибринолитическим звеном;
- звеном ингибиторов свертывания крови.

Наиболее важное значение среди элементов сосудистой стенки имеет эндотелий. Антитромботическая активность эндотелия обусловлена синтезом простаглицина (PGI₂) – мощного ингибитора агрегации тромбоцитов, оксида азота (NO), тканевого активатора плазминогена (t-PA), антитромбина III (AT III), ингибитора внешнего пути свертывания крови (TFPI), тромбомодулина.

По данным З.С. Баркагана (3), помимо этих функций эндотелия имеется еще ряд особенностей: неспособность к контактной активации системы свертывания крови; создание антикоагулянтного потенциала на границе кровь/ткань путем фиксации на эндотелии комплекса гепарин-антитромбин III, способность удалять из кровотока активированные факторы свертывания.

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется их способностью к адгезии у места повреждения эндотелия, процессом их агрегации и образования первичной тромбоцитарной пробки, их способностью поддерживать спазм сосудов путем секреции вазоактивных веществ – адреналина, норадреналина, серотонина, АДФ и др., а также образовывать, накапливать и секретировать вещества, стимулирующие адгезию и агрегацию.

Адгезия (прилипание) тромбоцитов к участку повреждения сосудистой стенки – процесс обратимый. Агрегация тромбоцитов протекает одновременно с адгезией.

В значительной степени механизм агрегации тромбоцитов стал понятен после открытия простаглицина в тромбоцитах и сосудистой стенке. Выяснилось, что различные агрегирующие агенты активируют фосфолипазу А₂, которая вызывает отщепление фосфолипидов от арахидоновой кислоты – мощного агрегирующего вещества (рисунок 1). Под влиянием простаглицинсинтетазы образуются циклические эндоперикиси простаглицина I₂ и H₂, стимулирующие сокращение микрофибрилл тромбоцитов и оказывающие агрегирующее действие. Под влиянием тромбоксансинтетазы в тромбоцитах синтезируется тромбоксан А₂. Последний способствует транспорту Ca²⁺ в тромбоците, что приводит к образованию АДФ – основного эндогенного стимулятора агрегации. Уровень Ca²⁺, а также уровень цАМФ – универсального биологического переносчика – регулируется аденилатциклазой, катализирующей реакцию АТФ – цАМФ.

В эндотелии под влиянием простагландинсинтетазы арахидоновая кислота превращается в эндоперекиси простагландинов (аналогично этим процессам в тромбоцитах). Далее под влиянием простагландинсинтетазы образуется простагландин (простагландин I₂), который обладает мощным дезагрегирующим действием и, кроме того, активизирует аденилатциклазу (4).

Таким образом, формируется т.н. тромбосан-простагландиновый баланс – один из основных регуляторов состояния тонуса сосудистой стенки и агрегации тромбоцитов.

По функциональным и структурным свойствам факторы свертывания крови можно подразделить на:

1. Сывороточные энзимы:
 - а) витамин К-зависимые: II, VII, IX, X;
 - б) факторы системы контакта: XI, XII, прекалликреин;
 2. Трансамидазы: XIII.

3. Система кофакторов свертывания:

- а) плазменные: V, VIII, высокомолекулярный кининоген (ВМК), фибриноген;
- б) тканевые: т.н. тканевой фактор (ТФ).

Условно различают внешний и внутренний механизмы активации свертывания крови (рисунок 2).

Процесс свертывания крови можно условно разделить на 3 стадии:

1. Комплекс последовательных реакций, приводящий к образованию протромбиназы, или протромбинактиваторного комплекса, в состав которого входят: фактор Xa, III фактор тромбоцитов (фосфолипид), Va и VIIIa факторы и ионы Ca²⁺. Это наиболее сложная и длительная фаза.
2. Под влиянием протромбиназы происходит переход протромбина в тромбин.
3. Под влиянием тромбина фибриноген переходит в фибрин. Затем наступает стабилизация фибрина.

Основным компонентом внешнего пути свертывания является тканевой фактор (ТФ). ТФ является протеином внутренней мембраны, синтезируется макрофагами и эндотелиальными клет-

ками. Синтез ТФ индуцируют эндотоксины и ряд цитокинов. Важное значение в активации ТФ придается фосфолипидам, в первую очередь, фосфотидилсерину. ТФ выполняет функцию кофактора VII фактора свертывания крови. Активированный VIIa фактор, в свою очередь, переводит в деятельное состояние фактор X. Внешний путь свертывания крови осуществляется значительно быстрее, чем внутренний, в связи с чем, его можно рассматривать в качестве «скоромощного» варианта коагуляции (5).

Внутренний путь свертывания крови начинается с активации XII фактора.

XIa фактор превращает IX фактор в IXa в присутствии ионов Ca²⁺. Активация X фактора катализируется Ca²⁺-зависимым мембранным комплексом, состоящим из факторов IXa, Va и VIIIa (внутренний путь) и/или факторов VIIa и ТФ (внешний путь).

Va и VIIIa факторы являются коферментами активации XI фактора.

После образования протромбинактиваторного комплекса начинается второй этап гемокоагуляции – переход протромбина (II фактора) в свою активную форму – тромбин. Интересно отметить, что протромбин, помимо коагулянтной функции, участвует в дифференцировке нервных клеток. Переход протромбина в тромбин происходит в 2 этапа: образование мезотромбина и образование фрагментов F1+2 протромбина. Последний используется для диагностики гиперкоагуляционных состояний. Тромбин является конечным продуктом второй стадии гемокоагуляции, кроме того, вызывает активацию кофакторов и тромбоцитов. Тромбин принимает активное участие в репаративных процессах поврежденных тканей.

Образование фибрина и его стабилизация представляют собой третий, финальный, этап формирования тромба. Этот процесс включает 3 фазы:



Рисунок 1. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза

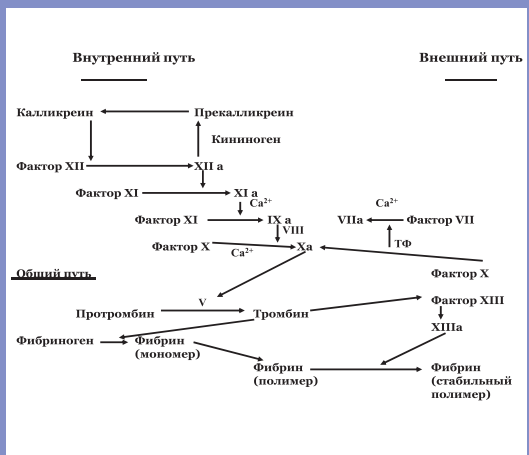


Рисунок 2. Прокоагулянтное звено гемостаза. Внешний путь свертывания крови

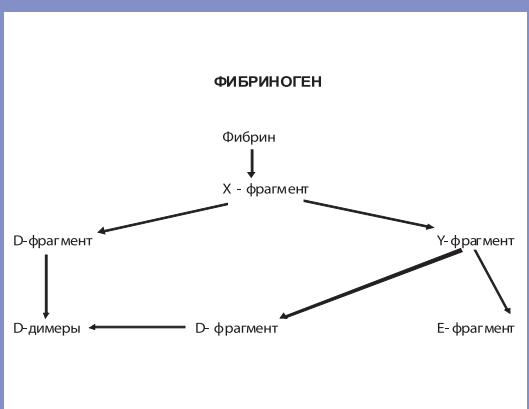


Рисунок 3. Пути фибринолиза

- 1) отщепление от фибриногена (фактор I) фибринопептидов под влиянием тромбина;
- 2) полимеризация фибрина;
- 3) стабилизация фибрина под влиянием XIIIa фактора (фибринстабилизирующий фактор).

В первой фазе под влиянием тромбина происходит расщепление фибриногена на фибринопептиды А и В. В дальнейшем образуются растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ). Эти субстанции используются на практике в качестве теста, определяющего степень активности фибринообразования. Параллельно происходит полимеризация фибрина и далее – стабилизация фибрина с участием XIIIa фактора. Важно отметить, что XIII фактор играет большую роль в качестве матрикса, обеспечивающего рост и пролиферацию трофобласта и плаценты.

Фибринолитическая система является неотъемлемой частью системы гемостаза ибо всегда сопутствует свертыванию крови и даже активируется теми же факторами, что и процесс гемокоагуляции.

В процесс фибринолиза принимают участие элементы плазмы, тромбоциты и другие клетки. Основным ферментом, разрушающим фибрин, является плазмин, который в процессе активации образуется из неактивного плазминогена

(рисунок 3). Процесс активации плазминогена включает 3 пути:

- 1) внутренний;
- 2) внешний;
- 3) экзогенный.

Основным является внешний путь, однако и внутренний, и экзогенный пути играют важную роль. На внутренний путь фибринолиза приходится около 15% всей фибринолитической активности. Активация плазминогена по внутреннему пути происходит при участии XII фактора, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена (ВМК) и XI фактора.

Внешний путь активации плазминогена происходит при участии двух основных активаторов: тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) типов.

Экзогенный путь активации фибринолиза ассоциируется с бактериальными белками, в частности стрептокиназой и стафилокиназой. На первом этапе фибринолиза происходит отщепление X-фрагмента, который затем расщепляется на Y- и D-фрагменты. X- и Y-фрагменты получили название «ранних», или высокомолекулярных, продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ). Y-фрагмент в дальнейшем разрушается на E-фрагмент и еще один D-фрагмент. D- и E-фрагменты являются «поздними», или низко-

молекулярными, ПДФ (рисунок 4). В результате полной деградации фибринового сгустка образуются D-димеры (D-D).

ПДФ обладают выраженным антикоагулянтным действием. Они не только блокируют фибрин, но и препятствуют образованию протромбина и полимеризации фибрин-мономеров, снижают или подавляют адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов. Определение характера и содержания ПДФ имеет значение в оценке форм синдрома ДВС, поскольку определяет масштабы внутрисосудистого свертывания. Важно отметить, что ПДФ значительно подавляют сократительную активность матки (1).

Естественные антикоагулянты можно разделить на первичные и вторичные. Первичные находятся в плазме и форменных элементах крови и действуют независимо от того, происходит образование или растворение кровяного сгустка. Вторичные антикоагулянты возникают в процессе свертывания крови и фибринолиза благодаря протеолитическому действию фермента на субстрат.

Антитромбин III (AT III) является основным физиологическим ингибитором коагуляционных факторов, способен блокировать протромбиназу как по внешнему, так и по внутреннему механизму, включая факторы XIIa, XIa, VIIIa, IXa, Xa, тромбин и калликреин. AT III синтезируется в печени и эндотелии микроциркуляторного русла. Гепарин повышает степень ингибции AT III-факторов свертывания в несколько тысяч раз. Помимо AT III, ингибирующими свойствами по отношению исключительно к тромбину обладает кофактор гепарина II (HC II).

Мощным физиологическим антикоагулянтом является ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI), или липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции (LACI). TFPI в основном синтезируется в эндотелии микроваскулярного русла, в меньшей степени мегакариocyтами и фибробластами. TFPI является кофактором низкомолекулярного гепарина (НМГ). НМГ способен повышать уровень TFPI в крови на

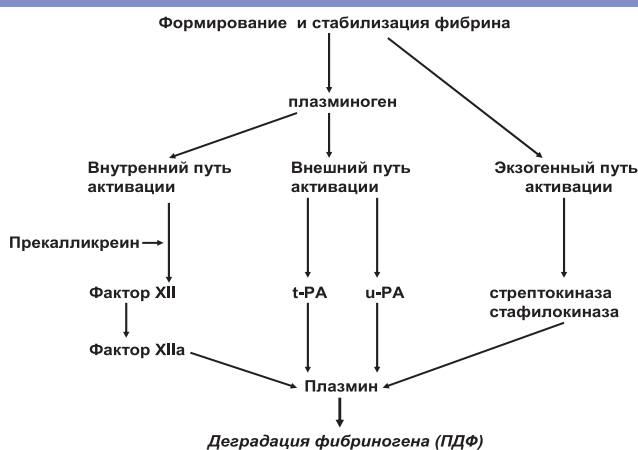


Рисунок 4. Образование ПДФ

500%. TFPI является важнейшим ингибитором комплекса VIIa – тканевой фактор (VIIa – TF). Кроме того, TFPI ингибирует Xa-фактор и в меньшей степени – IXa-фактор.

Другими ингибиторами гемокоагуляции являются C1-ингибитор эстеразы, α2-макроглобулин, α1-антитрипсин.

Протеин С (PC) синтезируется в печени совместно с протеином S (PS) и тромбомодулином (TM), является важным регулятором коагуляционного каскада, функционирующего по принципу отрицательной обратной связи (рисунок 5). Для осуществления антикоагулянтной функции PC необходима его активация, приводящая к образованию активированного протеина С (APC). Этот процесс осуществляется с участием Xa-фактора, тромбина, тромбомодулина (TM). Основное значение APC заключается в инактивации V, Va и VIIa факторов, что препятствует генерации протромбинактиваторного комплекса. Эти реакции усиливаются в присутствии ионов Ca²⁺, анионных мембран и протеина S (PS) (6).

APC также усиливает фибринолиз, что связано с его способностью нейтрализовать ингибитор активатора плазминогена (PAI-1). Противовоспалительное действие APC связано с ингибированием продукции провоспалительных цитокинов, APC ингибируется PAI-1, α1-антиплазмином, α2-макроглобулином.

Тромбомодулин (TM) локализуется на поверхности эндотелия, выполняет антикоагулянтную функцию и обеспечивает тромборезистентность сосудистой стенки. TM позитивно влияет на процессы внутриутробного развития плода. В процессе деградации TM в кровотоке появляется растворимый TM, расцениваемый как маркер повреждения эндотелия и ранний доклинический признак преэклампсии.

Помимо первичных естественных антикоагулянтов в процессе свертывания крови образуются вторичные антикоагулянты. К ним относятся ПДФ, «отработанные», т.е. прошедшие фазы активации, факторы свертывания крови.

Патологические антикоагулянты отсутствуют в крови в нормальных условиях, но появляются при различных иммунных нарушениях. К ним относятся антитела к факторам свертывания крови, чаще всего к факторам VIII и V (нередко возникающие после родов и массивных гемотрансфузий), и иммунные комплексы – волчаночный антикоагулянт.

Таким образом, система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) подчинена законам положительной и отрицательной обратной связи, когда практически каждый компонент этой системы, выполнив свою первоначальную функцию, переходит в состояние, обеспечивающее противоположные эффекты. В то же время, по мнению Б. И. Кузника (7), эта система «настроена таким образом, чтобы обеспечить свертывание крови, ибо нет такого состояния, при котором организму было бы необходимо кровотечение».

В настоящее время доминирует точка зрения, согласно которой в организме беременной

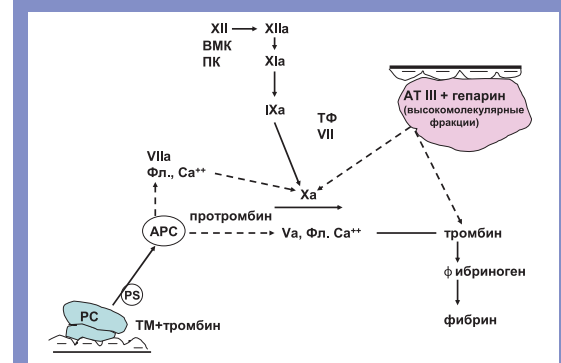


Рисунок 5. Система протеина С

женщины создаются определенные условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Это выражается в повышении общего коагулянтного потенциала (суммарная активность факторов свертывания), повышении функциональной активности тромбоцитов при некотором снижении их количества, в снижении фибринолитической активности при увеличении ПДФ, снижении активно-



сти АТ III при некотором уменьшении его содержания. Эти особенности носят компенсаторно-приспособительный характер и необходимы как для нормального формирования фето-плацентарного комплекса, так и для ограничения кровопотери в родах.

В активации системы гемостаза большую роль играют изменения общей гемодинамики в организме беременной женщины. Для нормального функционирования фето-плацентарной системы в условиях высокого коагуляционного потенциала крови вступают в действие компенсаторно-приспособительные механизмы: увеличение количества терминальных ворсин малого калибра с гиперплазией и периферическим расположением капилляров, уменьшение толщины плацентарного барьера с истончением синцития, образование синцитиокапиллярных мембран, синцитиальных узелков.

Особенности функционирования системы гемостаза связаны с определенными изменениями в системе спиральных артерий матки, это инвазия клеток трофобласта в стенку спиральных артерий, замещение внутренней эластичной мембраны и вну-

тренней меди толстым слоем фибрина, нарушение целостности эндотелия и обнажение коллагеновых субэндотелиальных структур. В этом процессе имеет значение и развертывание межворсинчатого пространства с присущими ему морфологическими и гемодинамическими особенностями (8).

При физиологически протекающей беременности изменения в системе гемостаза идут пропорционально сроку гестации. Эти изменения являются физиологической адаптацией и имеют 2 основные функции – поддержание нормального функционирования фето-плацентарного комплекса и остановка кровотечения из плацентарной площадки после отделения плаценты.

Уровень тромбоцитов при неосложненном течении беременности остается практически неизменным. При беременности наблюдается возрастание всех факторов свертывания, за исключением факторов XI и XIII. Увеличение уровня фибриногена начинается с 3-го месяца беременности. Важно отметить, что содержание фибриногена в периферической крови выше, чем в маточно-плацентарном кровотоке.

Коагуляционный потенциал крови возрастает также в связи с тем, что снижается уровень антитромбина III. Протеин С повышается в основном в послеродовом периоде, а протеин S снижен при беременности и значительно снижен после родов.

Отмечено снижение фибринолиза в конце беременности и в процессе родов, происходит повышение концентрации РКМФ с 8 недель беременности параллельно с повышением содержания фибриногена. Уровень некоторых фрагментов продуктов деградации фибрина повышается с 16 недель беременности и достигает плато в 36–40 недель.

Уровень плазминогена повышается во время беременности. Тканевой активатор плазминогена (t-PA) нейтрализуется ингибиторами активации плазминогена. При беременности ведущее значение имеет плацентарный тип ингибитора (PAI-2), уровень которого увеличивается к концу беременности в 25 раз. Концентрация эндотелиального ингибитора (PAI-1) увеличивается с 25 недель беременности. Полагают, что PAI-2 играет роль в процессах инвазии, а также имеет функцию защиты от преждевременной отслойки плаценты (9).

Литература

1. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. и соавт. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину // *Тер. арх.* 1988. С. 84–86.
2. Hughes G. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant // *BMJ.* 1983. 187:1088.
3. Harris E.N. et al. Clinical and serological features of antiphospholipid syndrome (APS) // *Br. J. Rheumatol.* 1987. 26(2):19.
4. Beer A., Kwak J. Reproductive medicine program Fineh University of Health Science // *Chicago Med. Sch.* 1999. 132p.
5. Keying M. High affinity binding of β -2-glycoprotein I to human endothelial cells in mediated by annexin II // *J. Biol. Chem.* 2000. 275:15541–15548.
6. Rahgozar S. et al. Beta-2-glycoprotein I binds thrombin via exosite I and exosite II: anti-beta 2 – glycoprotein I antibodies potentiate the inhibitory effect of beta 2-glycoprotein I on thrombin-mediated factor XIa generation // *Arthritis Rheum.* 2007. 56(2): 605–613.
7. Di Simone N. et al. New damage mechanisms of antiphospholipid antibodies on trophoblast cells: inhibition of HB-EGF expression // *Clinical and Exp. Reum.* 2007. 25(2):27.
8. Asherman R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome // *J. Rematol.* 1992. 19:508–512.
9. Sher G., Feinman H., Zouves C. et al. High fecundity rates following in vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin // *Hum. Reprod.* 1994. 9:2278–2283.
10. Carp H., Sapir T. et al. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss // *Clin Rev. Allergy Immunol.* 2005. 29(3):327–332.
11. Бондарь О.Е. Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с антифосфолипидным синдромом // *Автореф.* 2000. 25с.
12. Shehata H., Nelson-Piercy C., Khamashta M. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome // *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2001. 27:3.
13. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом // *Акуш. и гинек.* 2002. №1. С. 24–27.
14. Clark A.L., Branch D.W. et al. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy // *Obstet. Gynecol.* 1999. 93: 437–441.
15. Coulam C.B., Stephenson M., Stern J.L., Clark D.A. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials // *Am. Reprod. Immunology.* 1996. 35(4):352–359.
16. Christiansen O.B., Pedersen B., Rosgaard A., Huth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2002. 17:809–816.
17. Hill J.A. Recurrent pregnancy loss / In: Creasy R.K., Resnik R. (Eds). *Maternal-fetal medicine.* – 4th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999. 423–443.
18. Kotlan B., Padanyi A. et al. Alloimmune and Autoimmune background in recurrent pregnancy loss – successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin // *Am J. of Reproductive immunology.* 2006. 55(5):331–340.
19. Sherer Y., Levy Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome // *Rheumatology.* 2000. 39:421–426.
20. Clark D.A., Wong K. et al. CD-200-dependent and non-CD200-dependent pathways of NK cell suppression by human IVIg // *J. Asses. Reprod. Genet.* 2008. 25(2-3):67–72.
21. Агаджанова А.А. Антифосфолипидный синдром при привычном невынашивании беременности (профилактика и комплексная терапия с использованием плазмафереза) // *Автореферет.* 1999. 42с.