

Образование тромбина и его функции в системе гемостаза

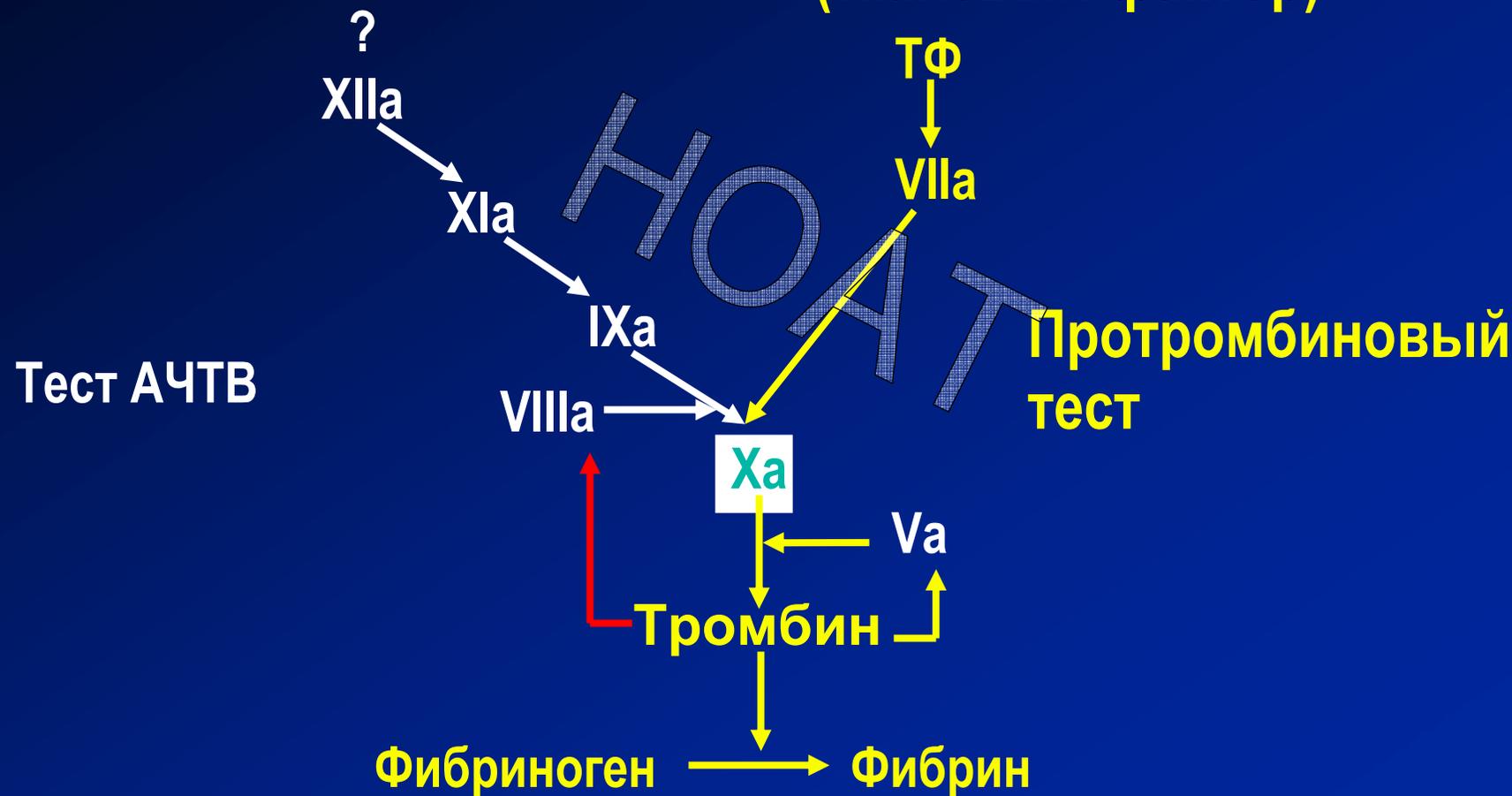
Добровольский А.Б.

**ФГУ Российский кардиологический научно-
производственный комплекс Минздравсоцразвития России
г. Москва**

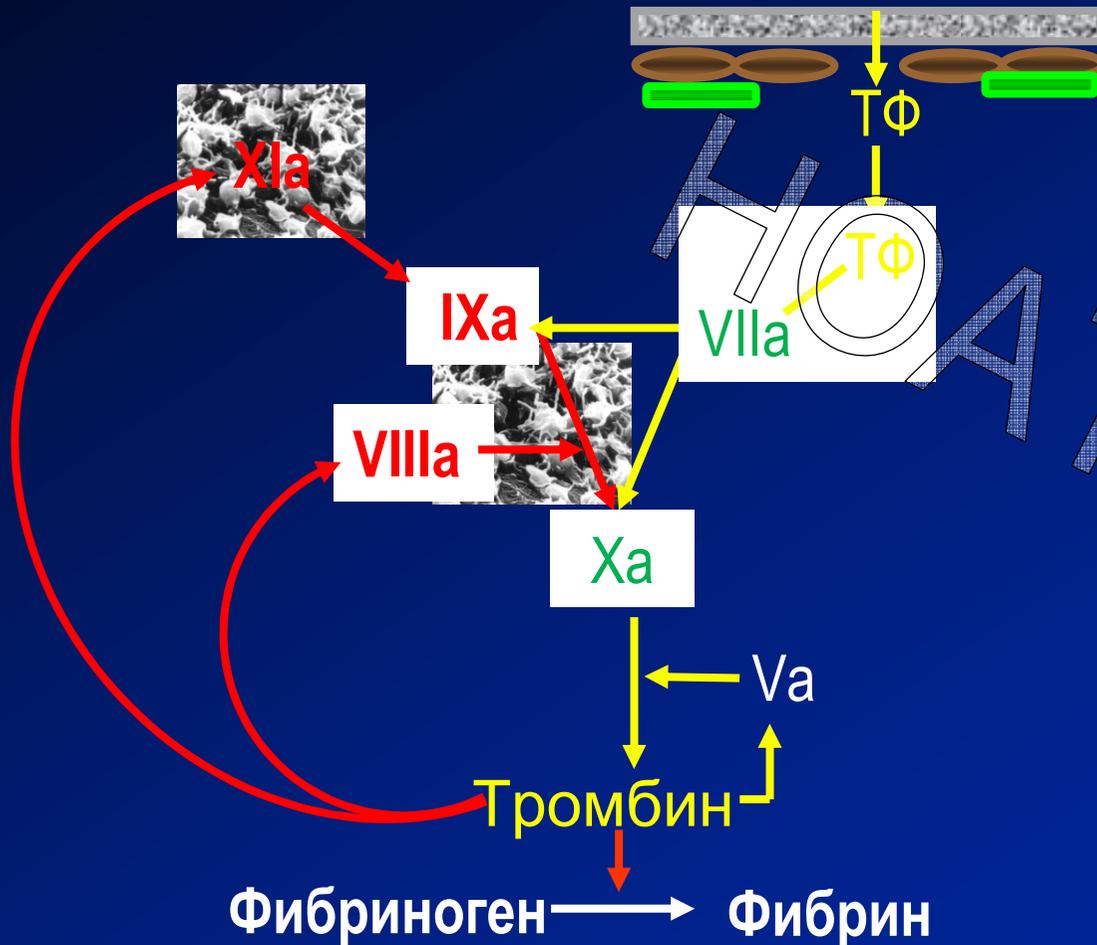
Схема активации свертывания крови (70-80 гг. XX века)

«Внутренний путь»
(каолин, стекло ...)

«Внешний путь»
(тканевый фактор)

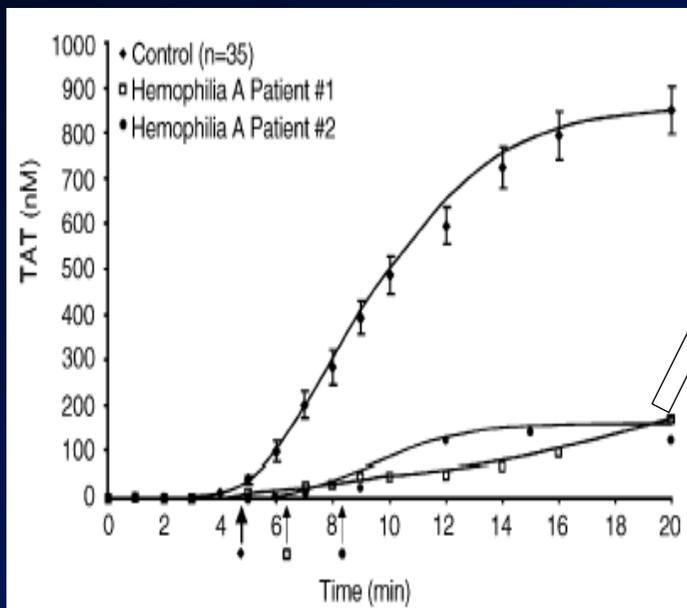


Основные реакции образования тромбина

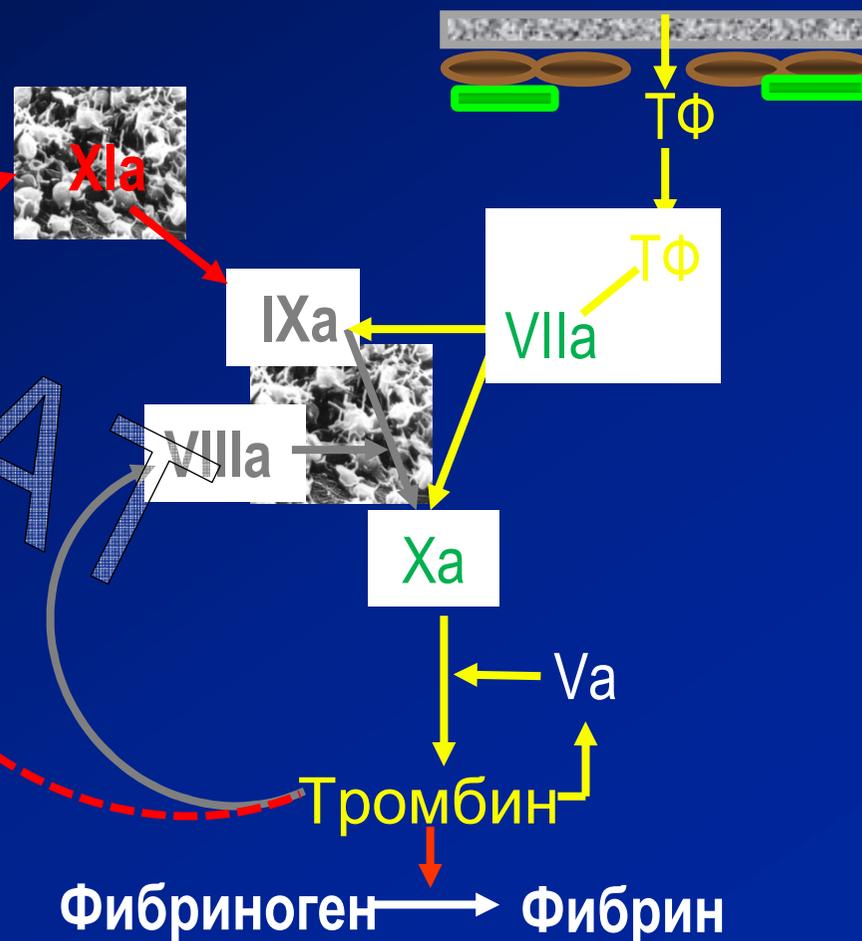


Тканевый фактор (ТФ) – основной активатор ССК
ТФ инициирует образование тромбина, который значительно усиливает свое образование активируя тромбоциты, FV и VIII и еще больше - активируя FXI

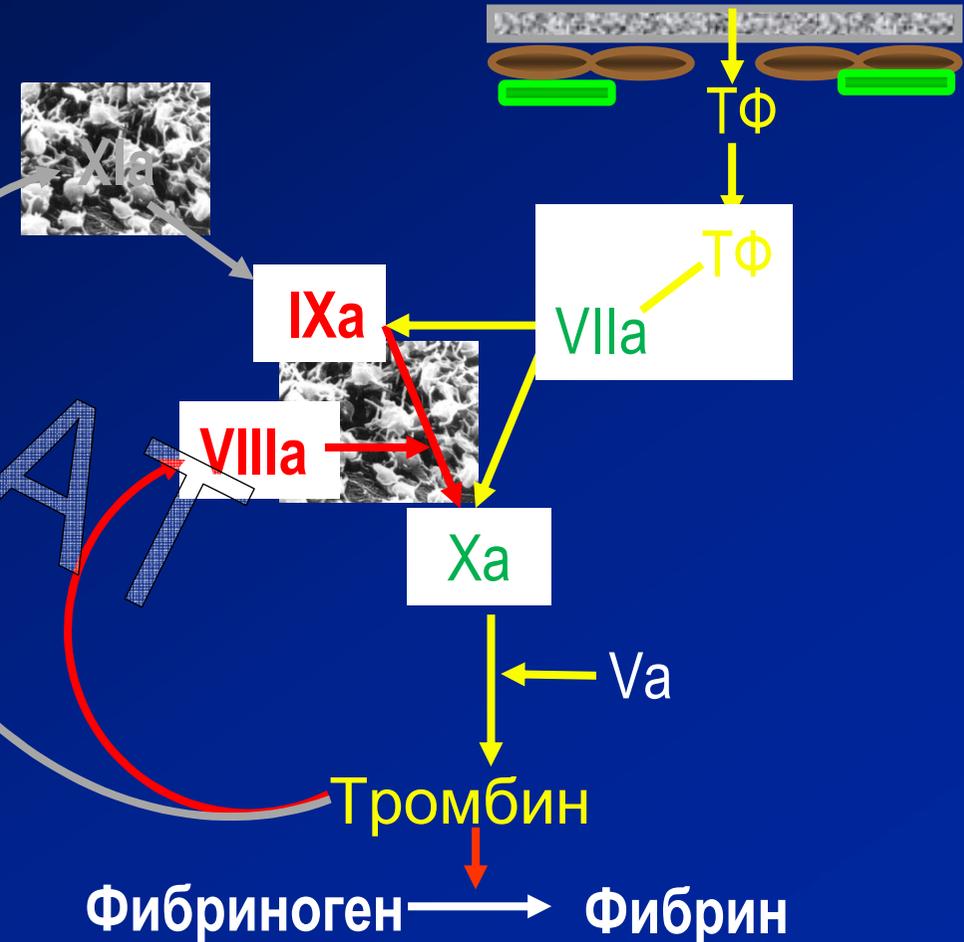
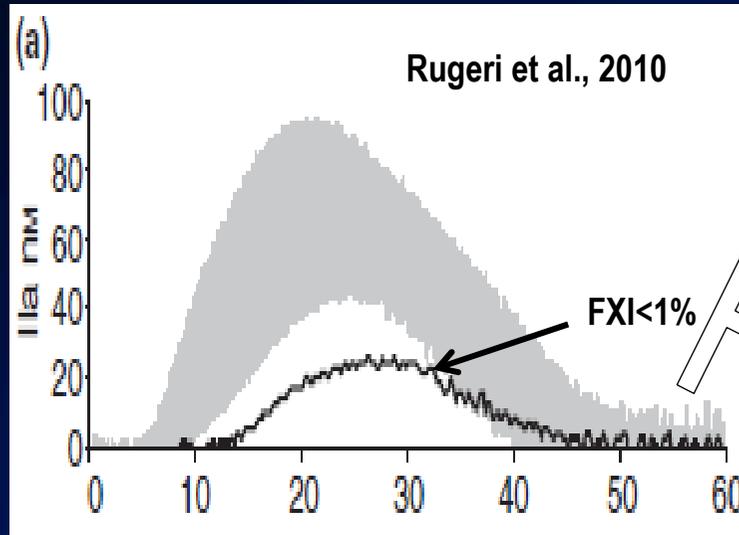
Гемофилия А (В) – дефицит факторов VIII (IX)



Нарушены фазы усиления образования тромбина.
Кровоточивость зависит от остаточной активности факторов:
< 1% - тяжелая, 1 - 8% - умеренная,
> 8% - мягкая формы.



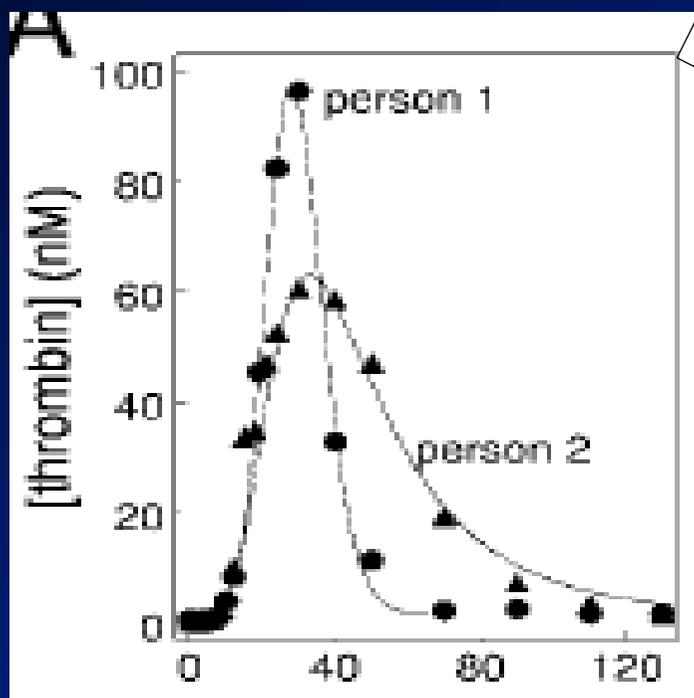
Гемофилия С – дефицит фактора XI



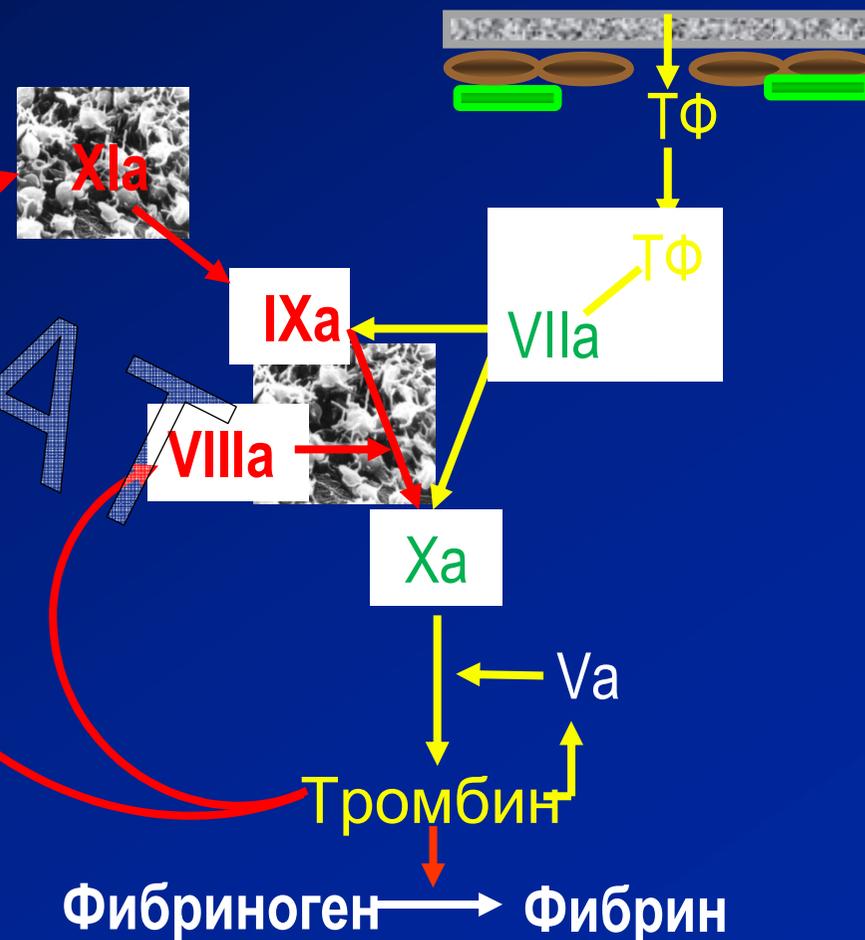
- Нарушена только одна фаза
усиления образования тромбина:
- спонтанные кровотечения – редко,
преимущественно при повреждении
тканей с активным фибринолизом
 - снижены риски ИИ, ВТЭ, но не ИМ ?

Основное количество тромбина образуется на поверхности активированных тромбоцитов

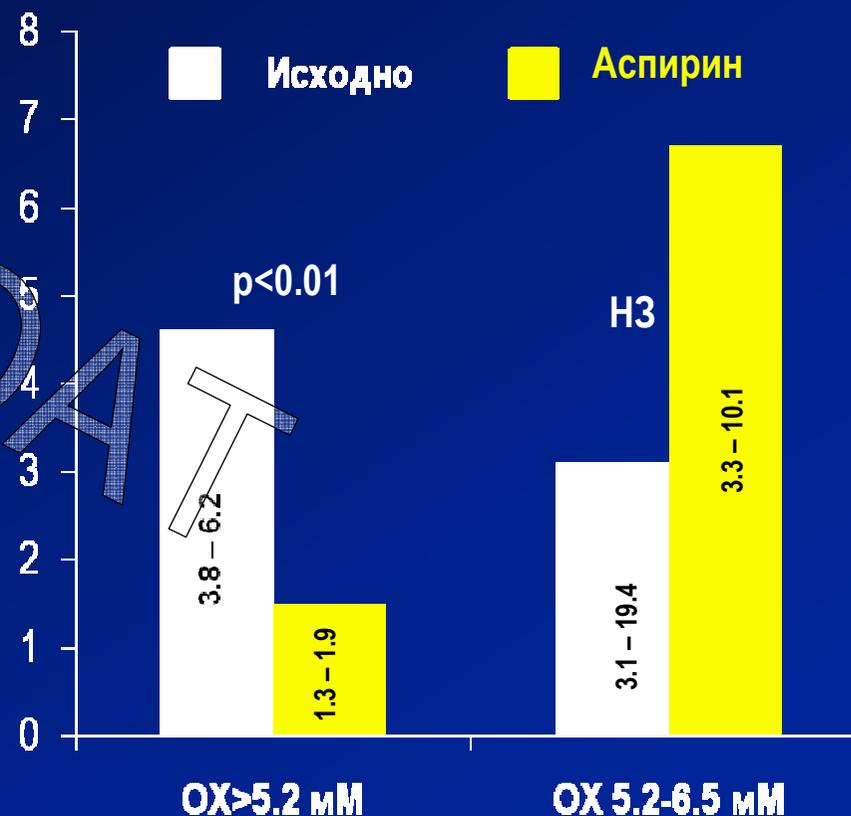
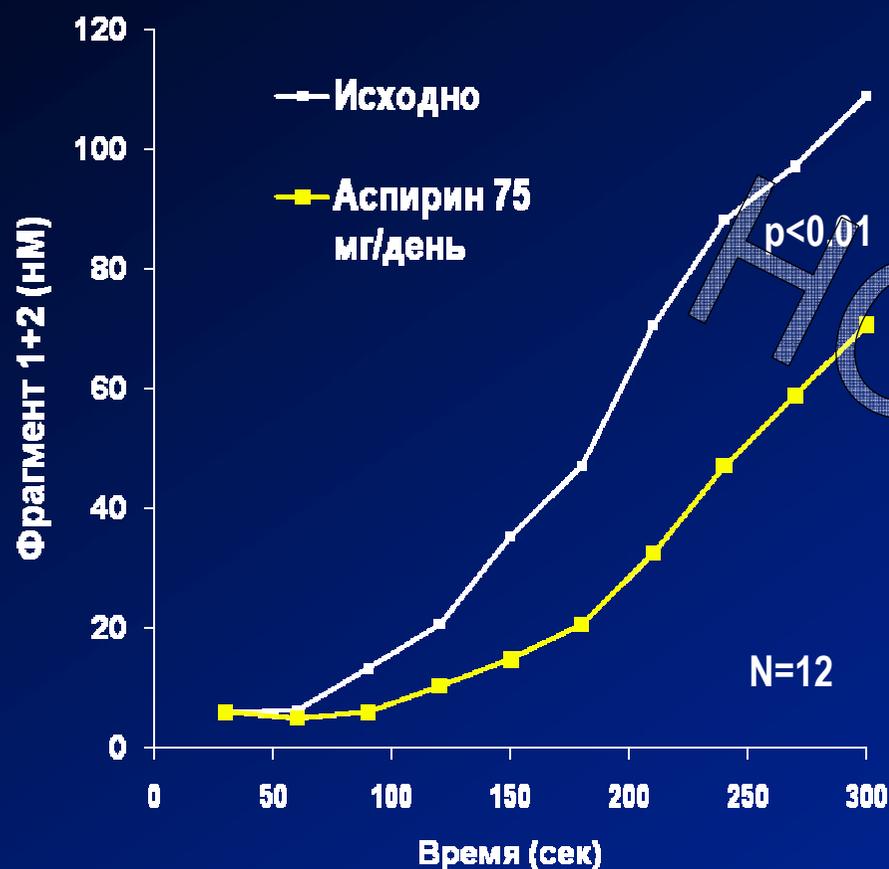
Тромбоциты больных могут значительно различаться по способности активировать образование тромбина



Monroe et al, 2002



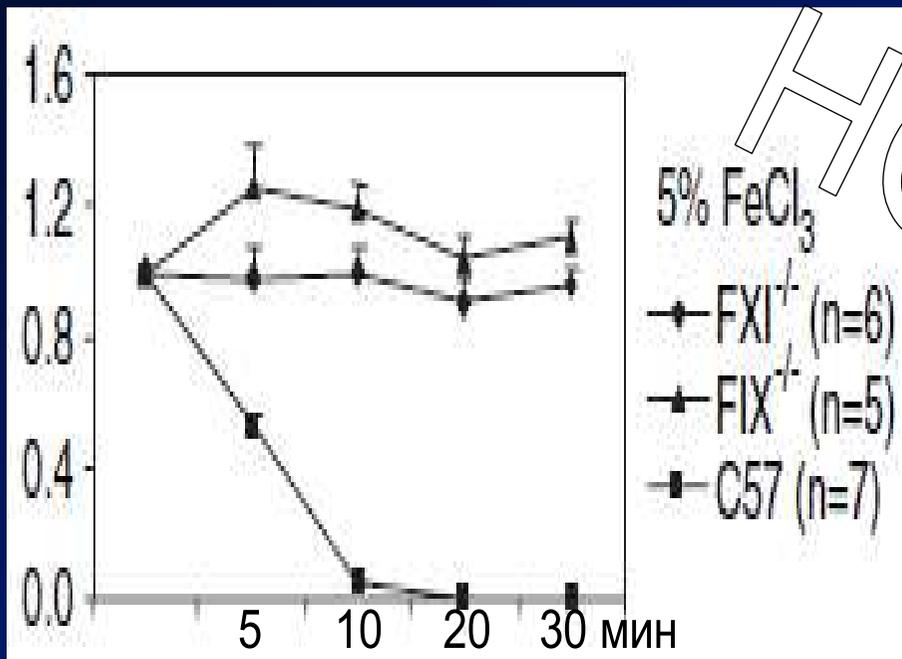
Влияние аспирина на образование тромбина в тесте «время кровотечения»



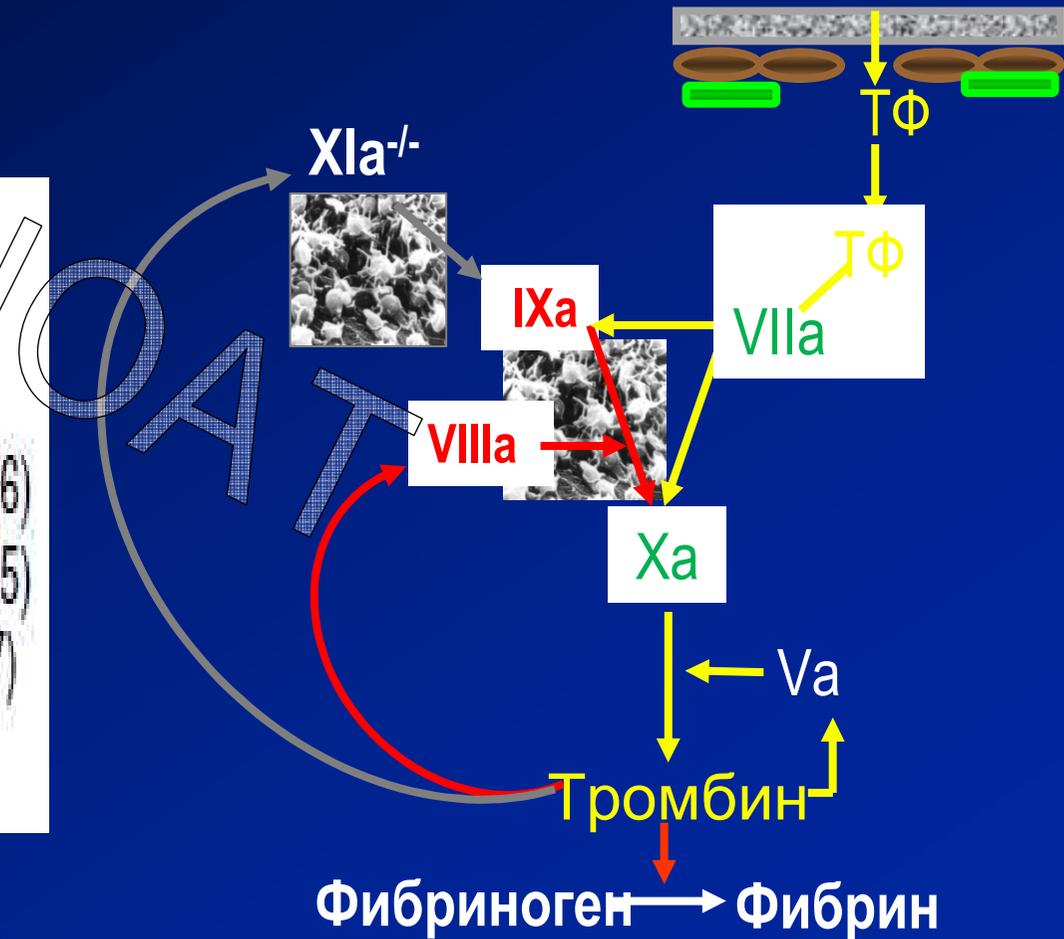
A.Undas et al. Blood, 2001;98:2423-2431

J.Musial et al. Thromb Haemost, 2001;85:221-225/

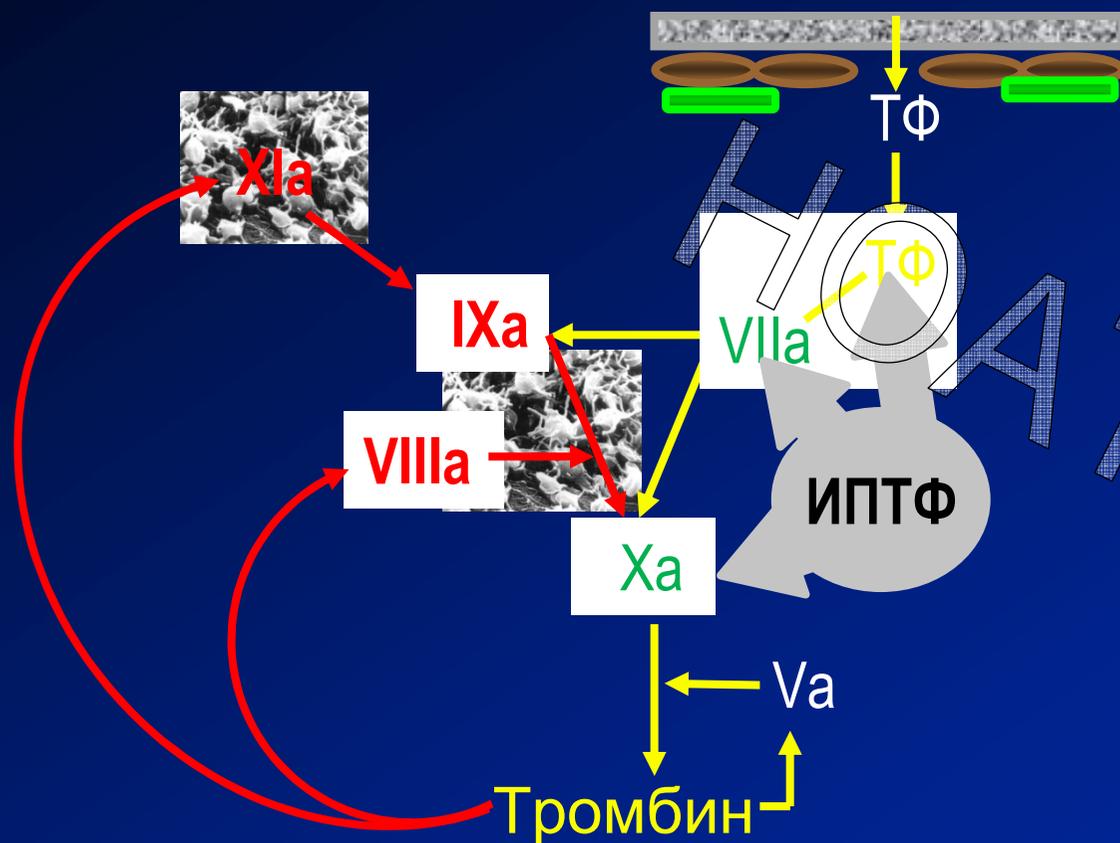
Усиление образования тромбина обеспечивается активированными тромбоцитами, а инактивация факторов IX или XI ингибирует образование артериальных тромбов



Wang et al., JTH, 2005



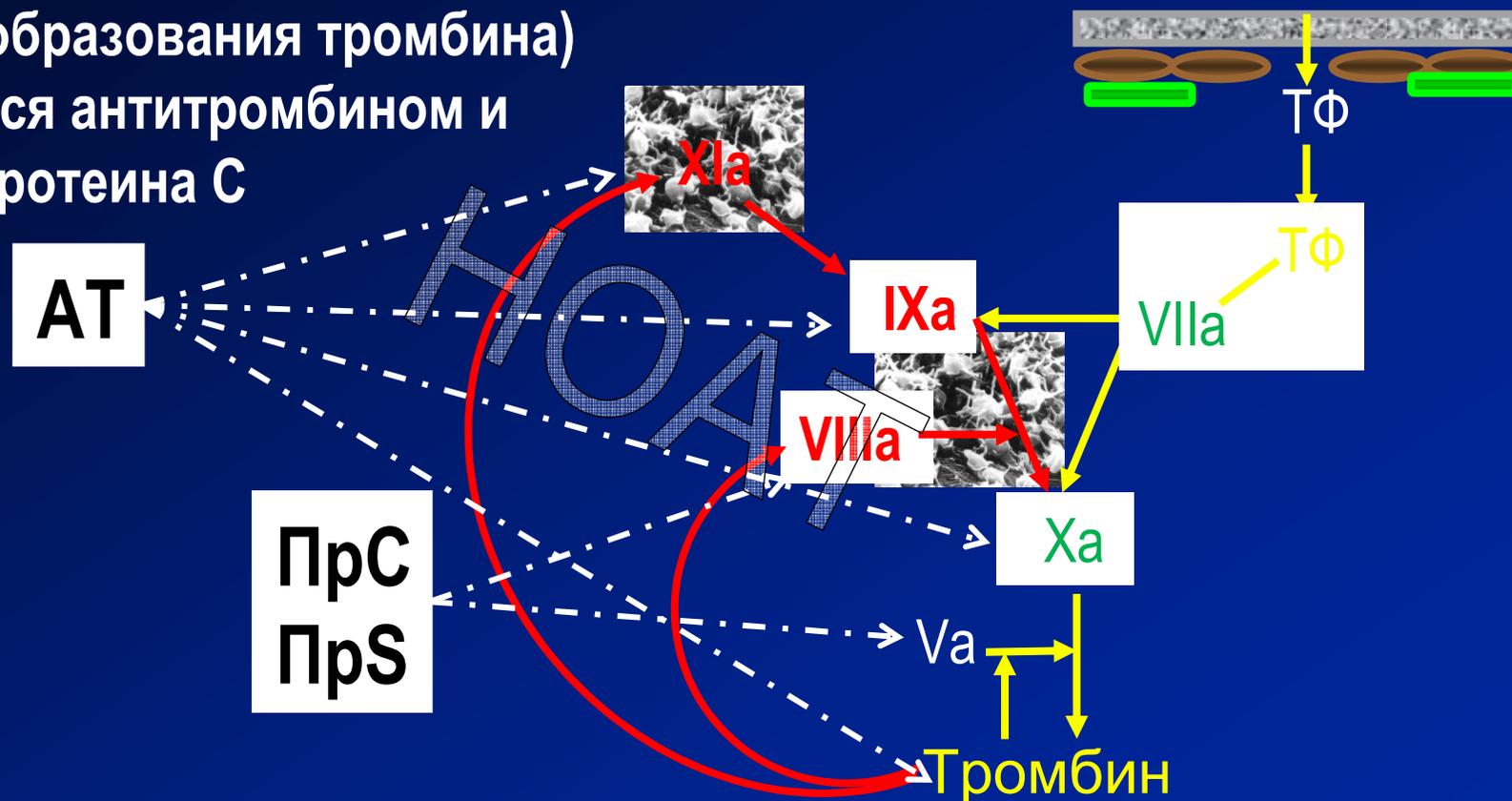
Ингибиторы образования тромбина - I



«Внешний путь»
(инициация свертывания)
ингибируется ТФPI,
который связывается с
Ха, а затем
с комплексом VIIa-ТФ

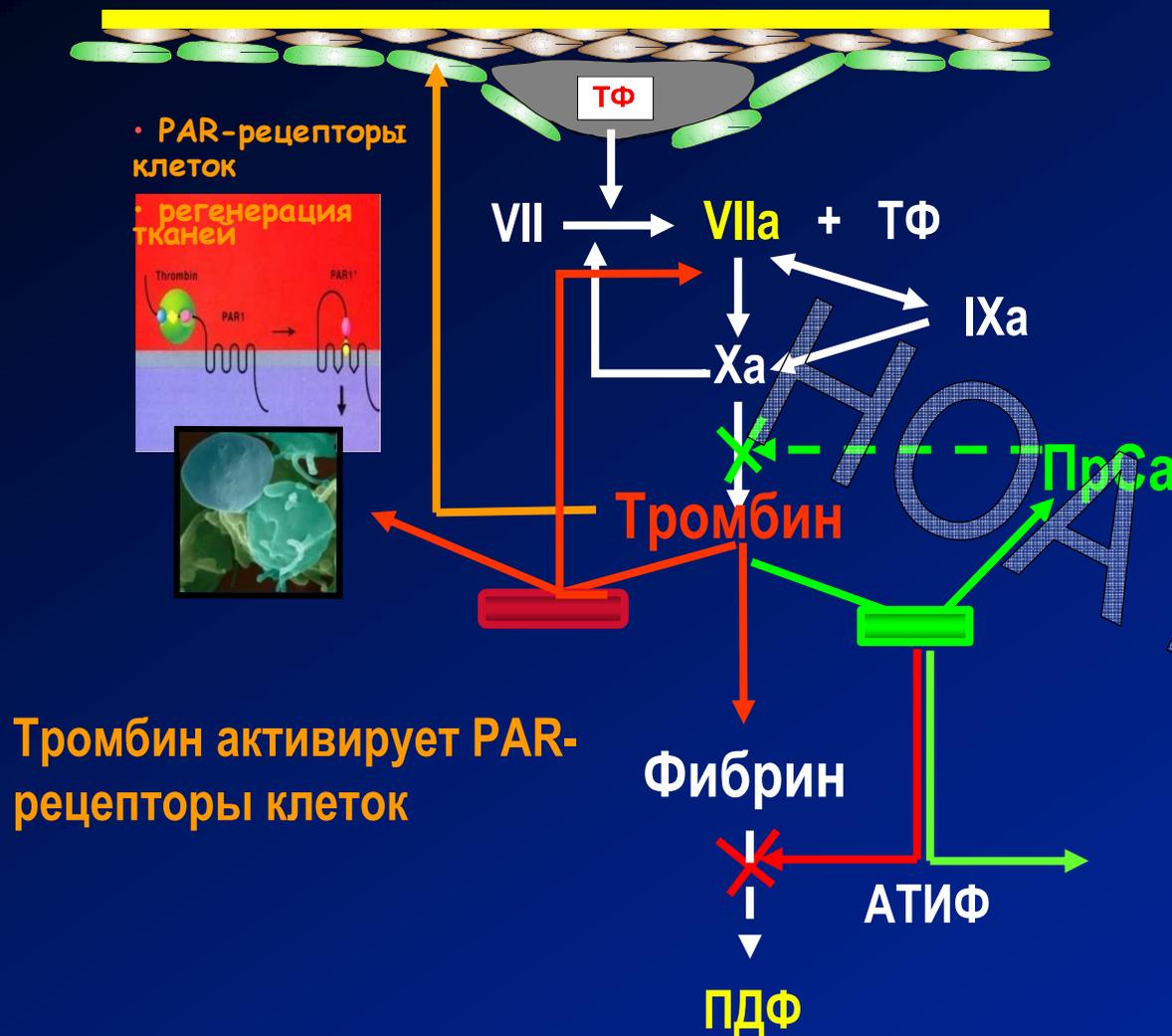
Ингибиторы образования тромбина - II

«Внутренний путь»
(усиление образования тромбина)
ингибируется антитромбином и
системой протеина С



Дефицит факторов VIII (IX) – ↑ риск кровотечений
Дефицит ингибиторов – ↑ риск тромбозов

Тромбин — многофункциональный фермент



В области повреждения тромбин активирует тромбоциты, ФV, VIII и XI, что повышает образование тромбина

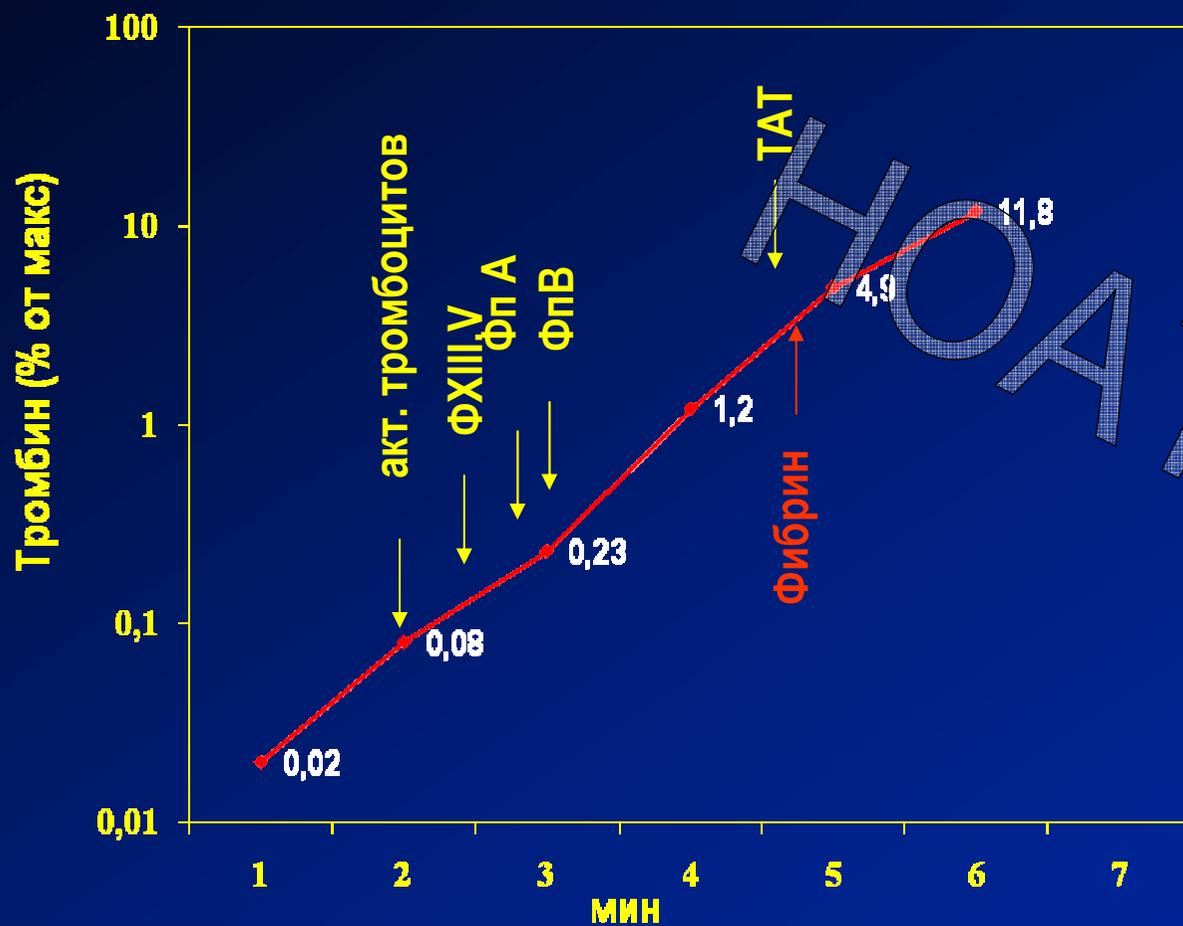
При связывании с ТМ эндотелия Тн активирует Пр С, обладающий противосвертывающей и противовоспалительной активностями

и активирует АТИФ, который ингибирует фибринолиз и

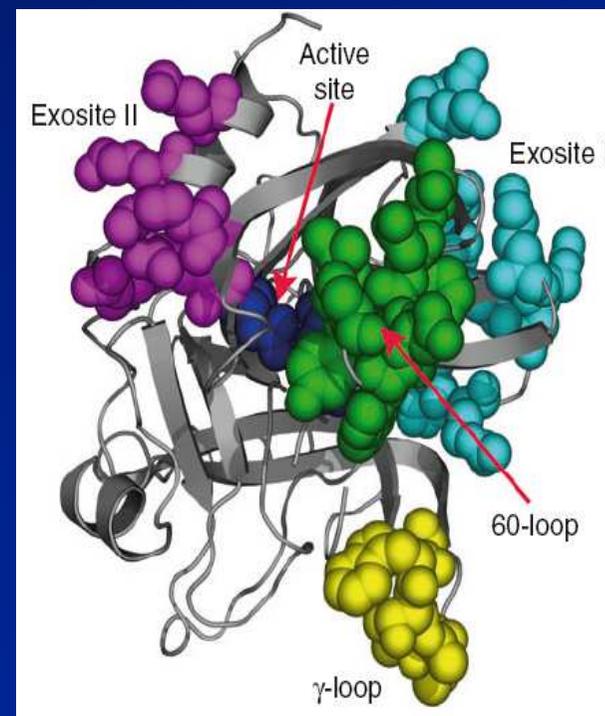
инактивирует медиаторы воспаления: С3а, С5а, брадикинин

Тромбин активирует PAR-рецепторы клеток

**Функция тромбина определяется:
концентрацией, местом действия: доступностью субстратов,
кофакторов и ингибиторов, конкурирующих за его центры**

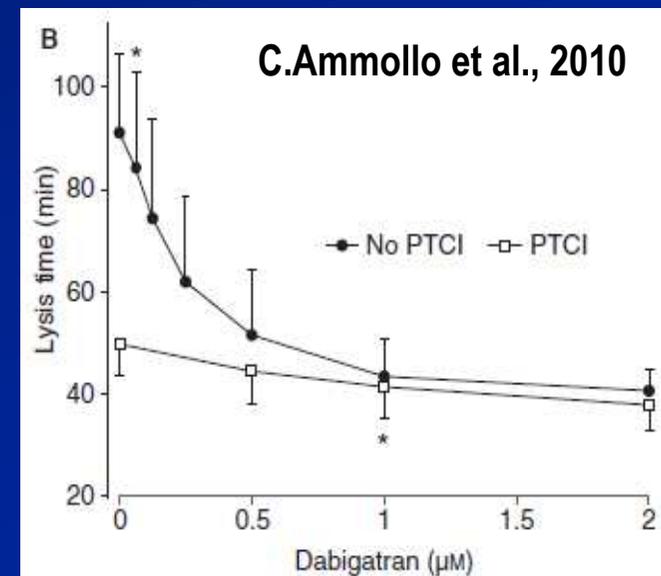
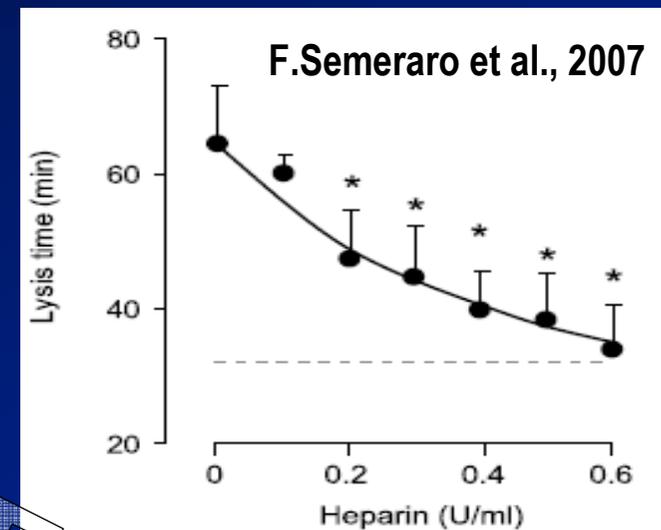
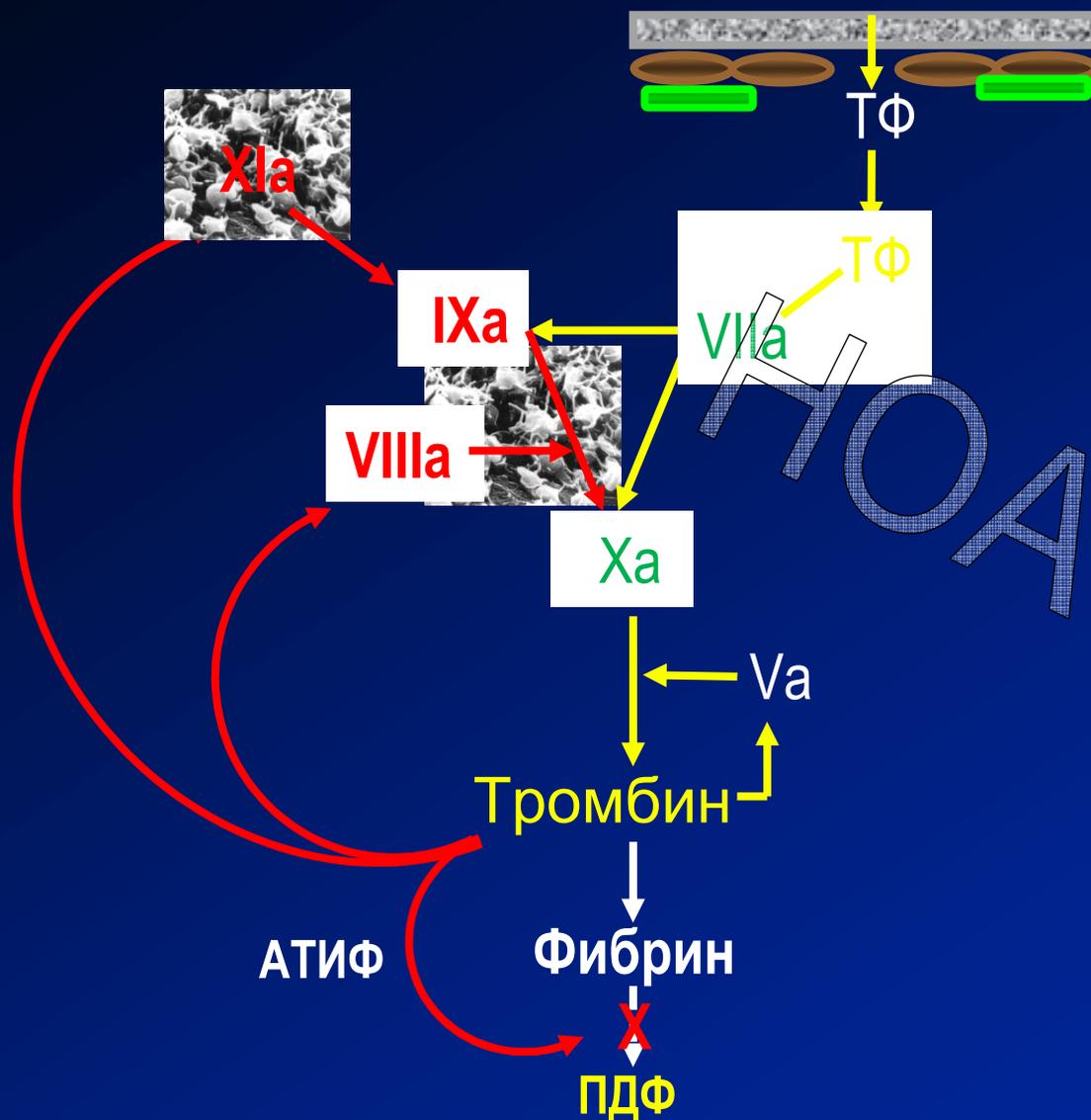


Brummel et al., 2002



Crawley et al., 2007

Тромбин — ингибитор фибринолиза



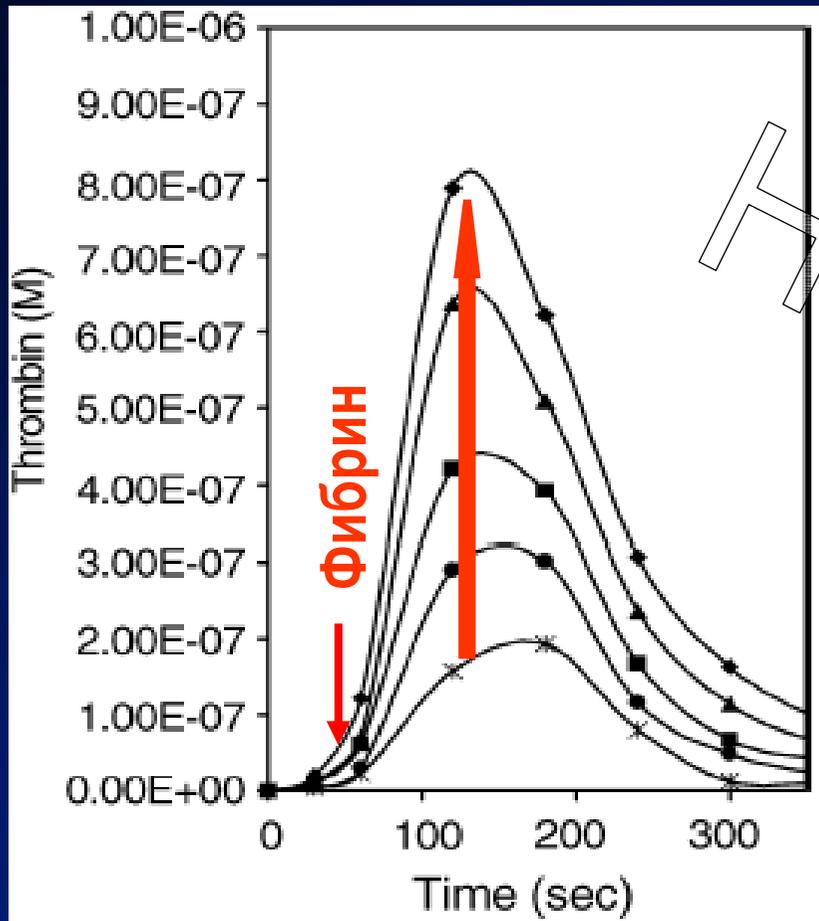
Антифибринолитические функции тромбина

1. Активация ФХIII, «сшивающего» ФМ и α_2 -АП с фибрином. ФХIII активируется при «низкой» концентрации тромбина.
2. Активация АТИФ, отщепляющего С-концевые Лиз, которые экспонируются на начальных этапах лизиса фибрина и обеспечивают высокое сродство тАП-Пг к фибрину. АТИФ активируется при «высокой» концентрации тромбина.
3. У больных гемофилией С (ФХI↓) «срезана» верхушка образования тромбина, снижены: активация АТИФ, риски ИИ и ВТЭ, но не ИМ (?).

Косвенные свидетельства

1. Анкрод, не обладающий антифибринолитическими свойствами тромбина, используется для ↓Фг у больных.
2. У больных гемофилией добавление ϵ АКК/ТХА повышает эффективность заместительной терапии.

Что определяется в клоттинговых тестах: ПТ и АЧТВ?



Тромбин нужен не только для образования фибрина, но и для его стабилизации. Причем для образования фибрина требуется >> меньше тромбина, чем для его стабилизации.

Клоттинговые тесты (ПТ и АЧТВ) позволяют оценить действие антикоагулянтов только на ту порцию тромбина, которая требуется для образования фибрина

Тест генерации тромбина – принципиально новый метод, позволяющий оценить все этапы образования тромбина и эффективность всех классов антитромботических препаратов

Влияние НФГ и бивалирудина на образование тромбина в плазме

