

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-12-30>



ФИБРИНОЛИЗ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД, ПАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА

Гуцол Л.О.¹, Егорова И.Э.¹, Семинский И.Ж.¹, Гузовская Е.В.¹, Серебренникова С.Н.¹,
Дмитриева Л.А.²

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

² Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Фибринолиз является важной и неотъемлемой частью системы гемостаза. Действуя параллельно и совместно, системы свёртывания крови и фибринолиза защищают организм от избыточного образования тромбов и обтурации кровеносных сосудов, способствуют поддержанию гомеостаза, предотвращая избыточную кровопотерю. Однако в результате нарушения баланса между процессами коагуляции и фибринолиза возникают такие патологические процессы, как геморрагические синдромы или тромбофилии. Система фибринолиза включает в себя не только плазмин, непосредственно расщепляющий фибриновый сгусток, но и систему белков, контролирующую активность плазмина: активаторов и ингибиторов этого процесса.

Цель. Рассмотреть современные представления о процессах разрушения фибринового сгустка, механизмы контроля фибринолиза, виды нарушений этих механизмов и проявления этих нарушений, описать основные тесты для определения активности различных белков и продуктов фибринолиза.

Результаты. В обзоре рассмотрена последовательность реакций расщепления фибрина и фибриногена. Приведены основные активаторы пламиногена и ингибиторы плазмина. Описаны свойства компонентов – участников фибринолиза. Также в обзоре показаны основные нарушения фибринолиза: гипо- и гиперфибринолитические состояния с примерами. В конце обзора приведены основные лабораторные тесты, позволяющие оценить активность системы фибринолиза.

Заключение. Фибринолиз является неотъемлемым компонентом системы гемостаза. Фибринолиз предотвращает обтурацию кровеносных сосудов фибриновыми тромбами, осуществляет реканализацию сосудов и восстановление нормального кровотока. Кроме того, он участвует в патогенезе сердечно-сосудистых и других заболеваний. Понимание клинического значения фибринолиза важно для диагностики и лечения различных заболеваний и состояний, связанных с нарушениями в системе свёртывания крови и тромбообразования. При этом надо учитывать, что лабораторная диагностика нарушений фибринолитической системы проводится в комбинации с исследованием про- и антикоагулянтов, а также системы тромбоцитов.

Ключевые слова: фибринолиз, плазмин, активаторы пламиногена, ингибиторы плазмина, основные методы оценки фибринолиза, нарушение фибринолиза

Для цитирования: Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Дмитриева Л.А. Фибринолиз: современный взгляд, патология, диагностика. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(3): 12-30. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-12-30>

FIBRINOLYSIS: MODERN VIEW, PATHOLOGY, DIAGNOSTICS (REPORT 2)

Lyudmila O. Gutsol¹, Irina E. Egorova¹, Igor Zh. Seminskiy¹, Evgenija V. Guzovskaja¹,
Svetlana N. Serebrennikova¹, Lyudmila A. Dmitrieva²

¹ Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Fibrinolysis is an important and integral part of the hemostasis system. Acting in parallel and together, the blood coagulation and fibrinolysis systems protect the body from excessive thrombus formation and vascular occlusion, and help maintain homeostasis by preventing excessive blood loss. However, as a result of imbalance between the coagulation and fibrinolysis processes, pathological processes such as hemorrhagic syndromes or thrombophilia occur. The fibrinolysis system includes not only plasmin, which directly breaks down the fibrin clot, but also a system of proteins that control plasmin activity: activators and inhibitors of this process.

Aim. To examine modern concepts of the processes of fibrin clot destruction, mechanisms of fibrinolysis control, types of disorders of these mechanisms and manifestations of these disorders, to describe the main tests for determining the activity of various proteins and fibrinolysis products.

Results. The review examines the sequence of reactions of fibrin and fibrinogen cleavage. The main plasminogen activators and plasmin inhibitors are given. The properties of the components participating in fibrinolysis are described. The review also shows the main fibrinolysis disorders: hypo- and hyperfibrinolytic conditions with examples. At the end of the review, the main laboratory tests are given that allow assessing the activity of the fibrinolysis system.

Conclusion. Fibrinolysis is an integral component of the hemostasis system. Fibrinolysis prevents obstruction of blood vessels by fibrin thrombi, recanalizes blood vessels and restores normal blood flow, and participates in the pathogenesis of cardiovascular and other diseases. Understanding the clinical significance of fibrinolysis is important for the diagnosis and treatment of various diseases and conditions associated with disorders in the blood coagulation and thrombus formation system. At the same time, it should be taken into account that laboratory diagnostics of fibrinolytic system disorders is carried out in combination with the study of pro- and anticoagulants, as well as platelets.

Key words: *fibrinolysis, plasmin, plasminogen activators, plasmin inhibitors, basic methods of fibrinolysis assessment, fibrinolysis disorder*

For citation: Gutsol L.O., Egorova I.E., Seminskiy I.Zh., Guzovskaja E.V., Serebrennikova S.N., Dmitrieva L.A. Fibrinolysis: modern view, pathology, diagnostics (report 2). *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(3): 12-30. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-3-12-30>

ВВЕДЕНИЕ

После восстановления целостности сосуда необходимость в тромбе исчезает и организм должен растворить фибриновый сгусток для возобновления кровотока. За выполнение этой задачи отвечает система фибринолиза. Целью этой системы является реканализация сосудов и восстановление кровотока, а также локализация фибринового тромба в месте повреждения, что препятствует диссеминированному неконтролируемому тромбообразованию по всему сосудистому руслу [1].

Компоненты этой системы разрушают волокна фибрина с образованием растворимых пептидов, которые в дальнейшем удаляются из сосудистого русла. Система фибринолиза активируется одновременно с системами свёртывания и антикоагулянтов.

МЕХАНИЗМ ФИБРИНОЛИЗА

Фибринолитическая система, также известная как плазминовая, представляет собой сложный комплекс протеолитических ферментов, состоящий из плазминогена, его активаторов, ингибиторов и ферментов, разрушающих плазмин.

Центральным ферментом фибринолиза является плазмин, гидролизующий фибрин до растворимых продуктов. Плазмин образуется из плазминогена под действием активаторов. Активаторы превращения плазминогена в плазмин синтезируются эндотелиоцитами и другими клетками.

В кровотоке плазминоген встречается в двух основных формах – в виде нативного профермента с NH_2 -терминальной глутаминовой кислотой – glu-плазминоген, и в виде частично подвергнутого протеолизу – с NH_2 -терминальной аминокислотой лизин – lys-плазминоген. Последний приблизительно в 20 раз быстрее трансформируется физиологическими активаторами в плазмин, а также имеет большее сродство к фибрину [2].

После активации системы коагуляции образуется большое количество тромбина, который, отщепляя фибринопептиды, преобразует фибриноген в фибрин. Сначала фибрин полимеризуется за счёт образования водородных связей, а затем стабилизируется ковалентными связями при участии фактора XIIIa. Сшитый фибрин обнажает остатки лизина, которые обеспечивают связывающую поверхность для плазминогена [3, 4].

Конформационные изменения, которые происходят во время полимеризации фибрина, приводят к освобождению специальных участков в D-регионе фибрина, являющихся сайтами связывания (ранее скрытых внутри трёхмерной структуры фибриногена) с плазминогеном и тканевым активатором плазминогена (tissue plasminogen activator – t-PA) (рис. 1а). Таким образом, только после образования и полимеризации фибрина обнажаются участки связывания для фиксации плазминогена и t-PA на поверхно-

сти фибрина (рис. 1а). Пространственное расположение t-PA в этом комплексе позволяет ему расщеплять одну из пептидных связей плазминогена, превращая

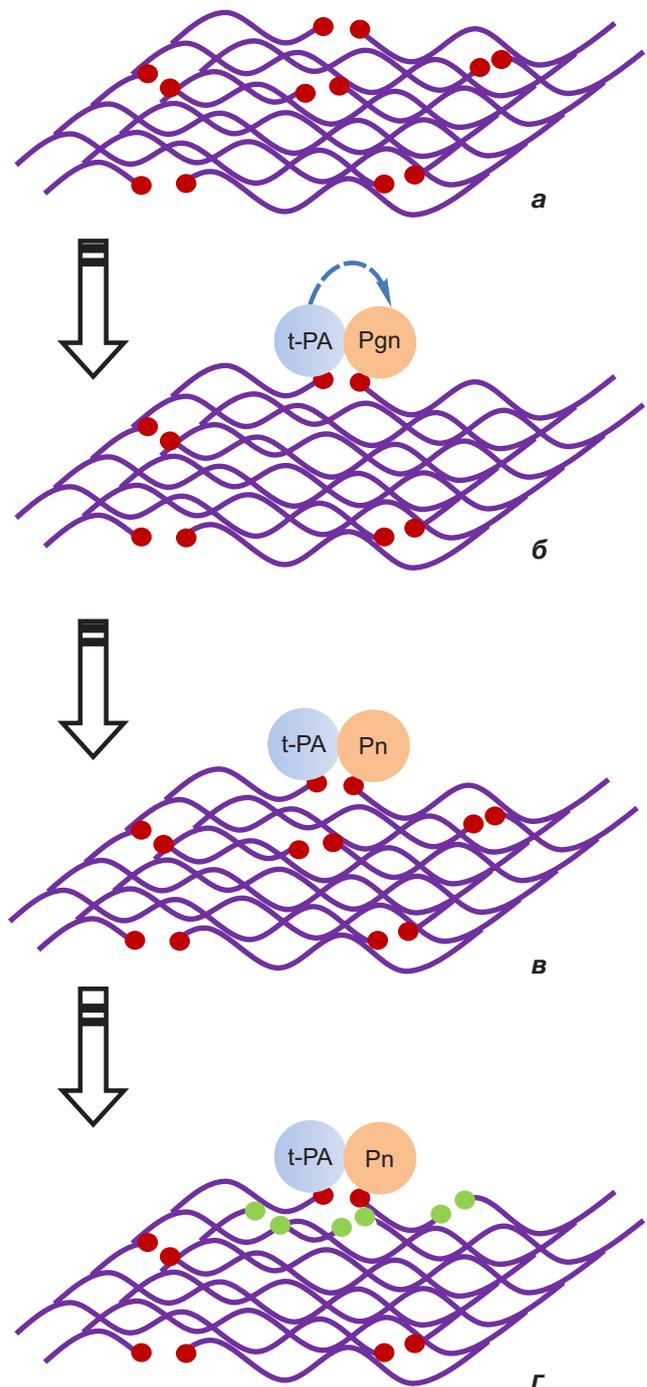


Рис. 1. а – освобождение сайтов связывания (обозначены красным цветом) на молекуле фибрина; б – образование комплекса «фибрин – плазминоген – t-PA» с сайтами связывания; в – превращение плазминогена в плазмин; г – образование новых сайтов связывания образовавшимся плазмином (обозначены зелёным цветом)

Fig. 1. а – release of binding sites (marked in red) on the fibrin molecule; б – formation of the “fibrin – plasminogen – t-PA” complex with binding sites; в – conversion of plasminogen to plasmin; г – formation of new binding sites by the formed plasmin (marked in green)

его в плазмин (рис. 1б, в). В отсутствие фибрина t-PA является слабым активатором плазминогена, так что только небольшая часть плазмина свободно активируется в кровотоке. Однако скорость активации плазминогена t-PA увеличивается во много раз, когда эти две молекулы выстраиваются на поверхности фибрина. Плазмин, оставаясь соединённым с первоначальным сайтом связывания, начинает расщеплять пептидные связи, образованные остатками лизина или аргинина в близлежащих нитях фибрина. При этом происходит освобождение остатков лизина (или аргинина), которые работают как новый сайт для связывания других молекул плазминогена, находящихся близко от фибриновой сетки (рис. 1г). То есть освобождение этих аминокислотных остатков на фибриновой сетке обеспечивает плазминогену доступ к нескольким сайтам связывания, в результате чего включается положительная обратная связь, и скорость фибринолиза увеличивается экспоненциально [5].

В процессе фибринолиза плазмин расщепляет пептидные связи между фрагментами D и E как в фибрине, так и в фибриногене с образованием продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ). При лизисе фибрина плазмин не способен разрушить пептидные связи, образовавшиеся в результате полимеризации между двумя фрагментами D. Поэтому в результате разрушения фибрина образуются крупные комплексы D–D (D-димеры) (рис. 2).

В то же время при лизисе фибриногена образуются другие продукты деградации – фрагменты X, Y, D и E (рис. 3). Сначала от α- и β-цепей фибриногена отщепляются низкомолекулярные фрагменты. После их отщепления в плазме крови остаётся крупномолекулярный фрагмент X, который ещё сохраняет способность образовывать фибрин (свёртываться)

под влиянием тромбина. Затем под влиянием плазмина фрагмент X расщепляется на фрагменты Y и D, а фрагмент Y – на фрагменты D и E. Образовавшиеся пептиды X и Y активируют фибринолиз, а пептиды D и E его тормозят. Растворимые пептиды X, Y, D и E поступают в кровоток и там фагоцитируются.

Крупномолекулярные фрагменты фибринолиза (фрагменты X и Y) получили название «ранние», а фрагменты D и E – «поздние» или конечные.

Разрушение тромба приводит к освобождению из него плазмина и t-PA. В кровяном русле последние быстро инактивируются специфическими ингибиторами и улавливаются печенью.

Плазмин, являясь неспецифической протеазой, приводит к разрушению многих факторов свёртывания, таких как фактор V, VIII, фактор фон Виллебранда и других.

РЕГУЛЯЦИЯ ФИБРИНОЛИЗА

Система фибринолиза должна удалять фибрин не слишком быстро, чтобы повреждённые стенки сосудов успели восстановиться, но и не слишком медленно, чтобы предотвратить длительное нарушение кровотока, вызванное обтурацией сосуда фибриновым тромбом. Такое равновесие поддерживается многочисленными ферментами-регуляторами, активирующими или тормозящими фибринолиз.

В норме активаторная и ингибиторная функции фибринолитической системы находятся в динамическом равновесии. Локальное или системное снижение фибринолитической активности приводит к тромбозам, а чрезмерное повышение – к кровотечениям.

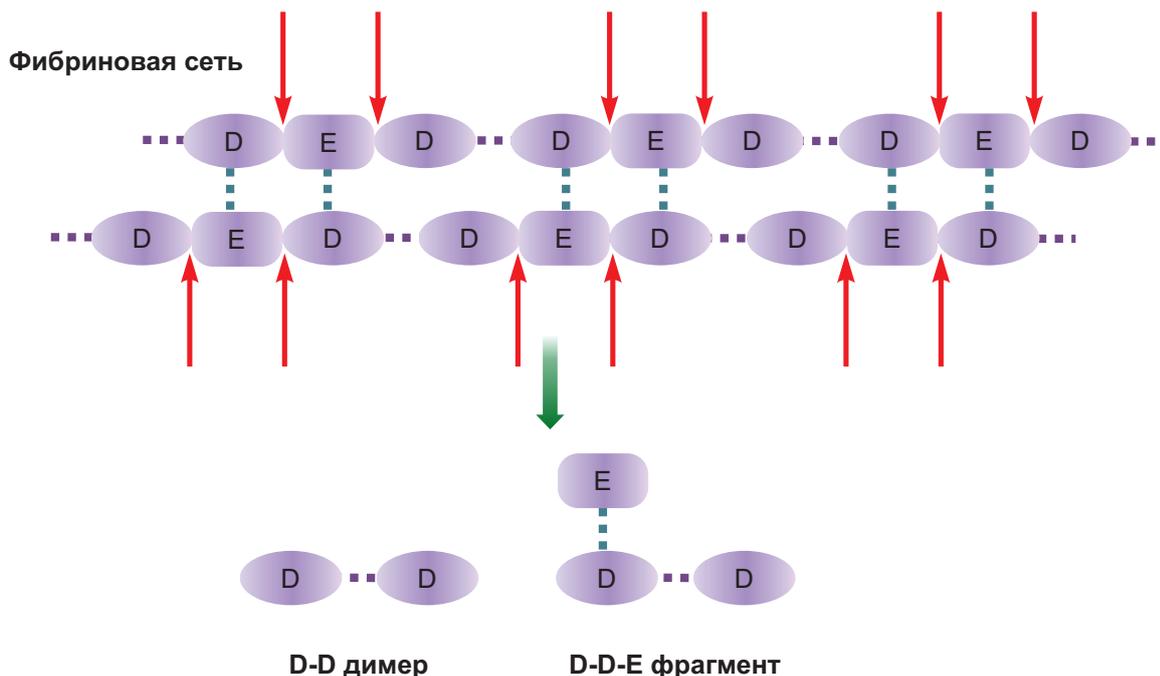


Рис. 2. Схема распада молекулы фибрина

Fig. 2. Scheme of fibrin molecule breakdown

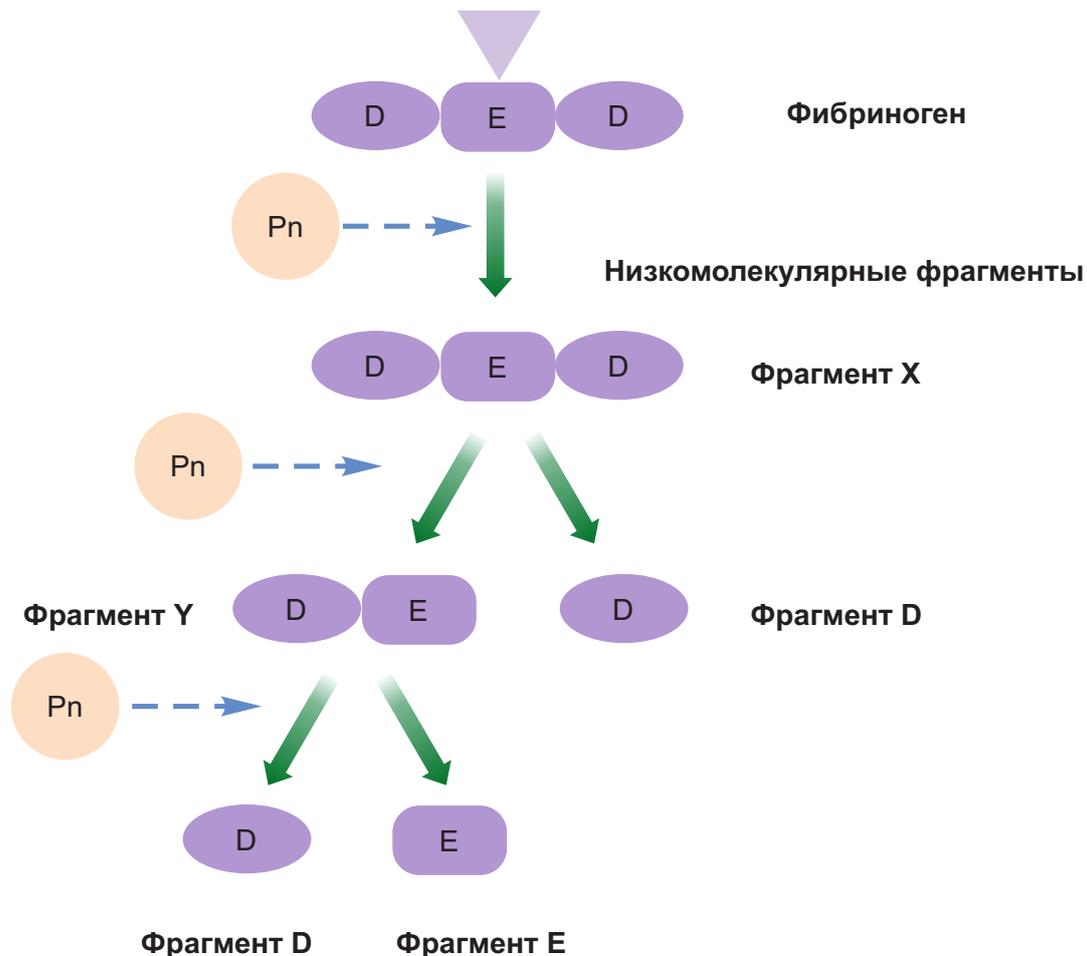


Рис. 3. Схема распада молекулы фибриногена

Fig. 3. Scheme of fibrinogen molecule breakdown

Плазмин-индуцированная деградация фибрина проявляется последовательным послойным уменьшением размера тромба. Вначале плазминоген накапливается на поверхности сгустка, в результате чего увеличивается его сродство к фибрину. В дальнейшем происходит лизис сгустка, в процессе которого фибриновая сеть становится подвижной и исчезает.

АКТИВАЦИЯ ФИБРИНОЛИЗА

Плазмин образуется из плазминогена под влиянием двух основных ферментов (рис. 4): активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) (в присутствии фибрина) и активатора плазминогена урокиназного типа (urokinase-type plasminogen activator – u-PA) (в присутствии его клеточного рецептора (urokinase plasminogen activator receptor – u-PAR)). Оба фермента синтезируются в виде одноцепочечной молекулы и под влиянием плазмينا и других ферментов превращаются в двухцепочечную, более активную форму.

Способностью активировать плазминоген также обладают бактериальные белки стрептокина-

за и стафилокиназа, которые приобретают активность только после образования комплекса с плазминогеном или плазмином. t-PA и стафилокиназа связываются с фибрином и таким образом избегают быстрой инактивации, тогда как стрептокиназа и u-PA не связываются с фибрином и могут активировать плазминоген как в циркулирующей крови, так и на поверхности сгустка, но сами быстро инактивируются [4].

Наличие двух активаторов фибринолиза поддерживает надёжность осуществления своевременного лизиса тромба при образовании внутрисосудистых фибриновых сгустков. Различное строение каталитических центров молекул t-PA и u-PA и различные участки связывания на клеточной поверхности или компонентах внеклеточного матрикса обуславливают разную локализацию внеклеточного протеолиза в зависимости от того, какой из активаторов плазминогена экспрессируется в данной конкретной ситуации [6]. Также различие заключается в том, что t-PA способен инициировать лизис фибрина, а u-PA более эффективен при уже начавшемся фибринолизе. Каждый из активаторов приводит к изменению конформации плазминогена, т. е. они являются синергистами [6].

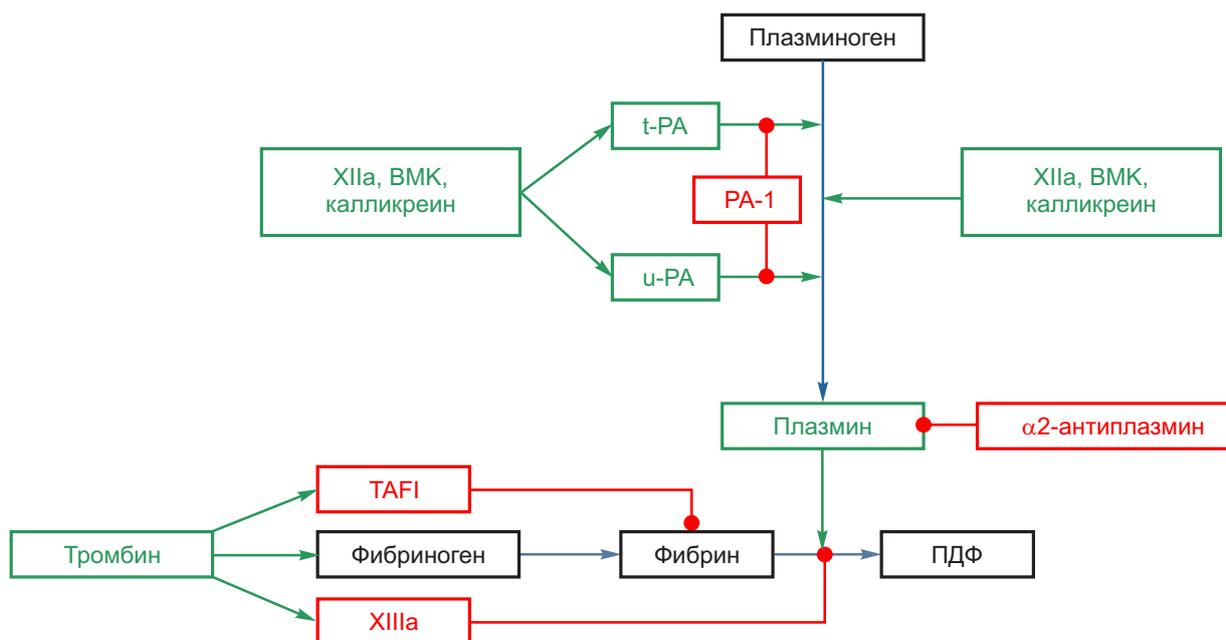


Рис. 4. Схема активации и торможения фибринолиза: активация процесса – зелёные линии, торможение процесса – красные линии

Fig. 4. Scheme of activation and inhibition of fibrinolysis: activation of the process – green lines, inhibition of the process – red lines

Активация плазминогена, опосредованная t-PA, в первую очередь приводит к растворению фибрина в кровотоке, тогда как u-PA связывается со специфическим клеточным рецептором u-PA (u-PAR), что ведёт к усилению активации связанного с клетками плазминогена. Основная роль u-PA заключается в индукции перичеллюлярного протеолиза во время ремоделирования и восстановления тканей, овуляции, имплантации эмбриона и инвазии опухоли [7].

Является доказанным участие в активации фибринолиза фактора XIIa. Предполагают наличие двух механизмов такой активации. Первый механизм предполагает непосредственное действие фактора XIIa, калликреина и высокомолекулярного кининогена на плазминоген (Хагеман-зависимый фибринолиз). Второй механизм – опосредованная активация плазминогена через t-PA и u-PA (Хагеман-независимый фибринолиз) (рис. 4) [6].

Предполагают, что Хагеман-зависимый фибринолиз носит срочный характер и необходим для очистки сосудистого русла от нестабилизированного фибрина, который образуется в процессе внутрисосудистого свёртывания крови [6].

ТОРМОЖЕНИЕ ФИБРИНОЛИЗА

В результате гиперактивации плазминовой системы нарушается гемостаз и развивается геморрагический фибринолитический синдром. Клинически он проявляется тяжёлыми кровотечениями. Система ингибиторов фибринолиза предотвращает развитие этого синдрома.

Чрезмерная фибринолитическая активность тормозится несколькими механизмами: прямым ингибированием плазмина (α_2 -антиплазмин), ингибированием активаторов плазминогена (plasminogen activator inhibitor-1 и -2 – PAI-1 и PAI-2), удалением на молекулах фибрина сайтов связывания плазмина и t-PA (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor – TAFI)) (рис. 4).

ИНГИБИТОРЫ АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА

Ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 (PAI-1 и PAI-2) снижают активность t-PA и u-PA. Основным ингибитором t-PA и u-PA является PAI-1. Его дефицит встречается у людей редко и, как правило, сопровождается длительными и отложенными кровотечениями [8]. PAI-1 инактивирует t-PA и u-PA, образуя с ними нераспадающийся комплекс. PAI-1 накапливается в фибриновых сгустках в концентрации, в 500 раз превышающей его уровень в плазме крови, предотвращая преждевременное рассасывание свежесформированного тромба [6]. PAI-2 вырабатывается в основном плацентой, поэтому считается, что основное значение он имеет при беременности.

α_2 -антиплазмин

α_2 -антиплазмин (α_2 -AP) напрямую связывается и ингибирует плазмин. Процесс ингибирования фибринолиза под действием α_2 -AP осуществляется тремя путями:

- путём образования комплекса с плазмином;

- торможением адсорбции плазмина на фибрине;
- путём поперечного связывания с фибрином при действии фактора XIIIa, что делает фибриновый сгусток устойчивым к влиянию плазмина (фактор XIIIa присоединяет молекулы α_2 -антиплазмينا к нитям фибрина, что ухудшает процесс лизиса) [4, 9].

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ) отщепляет С-концевые остатки лизина от нитей фибрина и тем самым лишает плазминоген и t-РА участков связывания с фибрином [4].

Кроме перечисленных ферментов фибринолиз тормозят α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, C₁-инактиватор и др. (табл. 1).

СВОЙСТВА ФИБРИНОВОГО СГУСТКА

Эффективность фибринолиза зависит не только от активности ферментов, но и от свойств фибринового сгустка, таких как полнота поперечной сшивки под действием фактора XIIIa, плотность и толщина волокон, их разветвлённость, размер пор и т. д. Скорость фибринолиза существенно замедляется при наличии в составе фибринового тромба тромбоцитарных агрегатов или механической деформации тромба. Зависимость скорости фибринолиза от структуры и свойств сгустка или тромба определяется физическими факторами, такими как проницаемость для фибринолитических ферментов, площадь поверхности фибриновых волокон, скорость адсорбции и десорбции белков и др. [4].

**ТАБЛИЦА 1
ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ**

**TABLE 1
MAIN COMPONENTS OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM**

Фактор	Характеристика
Фибриноген / фибрин	Структурно молекула фибриногена представлена в виде нескольких доменов: два D-домена, центральный E-домен и два фибринопептида (рис. 3). Активация фибриногена происходит путём отрезания тромбином фибринопептидов А и В. Сначала происходит отщепление фибринопептида А – этого достаточно для начала полимеризации, молекулы фибрина начинают образовывать полимерную нить. После отщепления фибринопептидов В нити фибрина получают возможность агрегировать латерально, образуя трёхмерную фибриновую сеть. Параметры фибриновой сети (толщина фибрилл и расстояние между ветвлениями) зависят от условий полимеризации – рН среды, концентрации солей, концентрации тромбина.
Плазминоген / плазмин	Плазминоген – это профермент, предшественник плазмина, расщепляющего фибрин. Синтезируется в основном в печени, а также в костном мозге и почках. Представляет собой одноцепочечный гликопротеин. Плазмин является сериновой протеазой. Превращение плазминогена в плазмин происходит под действием активаторов плазминогена, под влиянием которых образуется двухцепочечная молекула [6]. В молекуле плазмина и плазминогена есть участки, комплементарные доменам фибрина, и одна молекула плазмина может связывать несколько молекул фибрина благодаря своей поливалентности. Это свойство позволяет плазмину действовать на новые интактные молекулы фибрина, оставаясь связанным со своим субстратом. Поливалентность означает, что плазмин может связываться с фибрином посредством нескольких фибрин-связывающих участков (крингл-доменов), которые взаимодействуют с фибрином через лизин-связывающие участки. Из пяти крингл-доменов крингл-1 обеспечивает высокое сродство плазмина к фибрину, а крингл-5 – низкое, но он может взаимодействовать с частично деградированным фибрином, содержащим С-концевые остатки лизина. Кроме того, крингл-5 имеет наибольшее сродство к клеткам эндотелия, а это значит, что взаимодействие плазминогена с эндотелиальными клетками происходит через этот крингл. Плазмин, обладая широкой субстратной специфичностью, способен расщеплять практически все белки плазмы. Он может гидролизовать протеоглики межклеточного матрикса, в том числе фибронектин и ламинин, также он способен активировать некоторые протеазы и факторы роста. Активируя матриксные металлопротеазы, плазмин способствует перестройке (ремоделированию) межклеточного матрикса [6]. Благодаря способности плазмина расщеплять фибронектин и ламинин, он служит одним из важнейших факторов, обеспечивающих рост и метастазирование злокачественных опухолей. К плазмину имеются рецепторы на различных клетках, в том числе на моноцитах, гранулоцитах, лимфоцитах, эндотелиоцитах и тромбоцитах. Таким образом, плазминоген и плазмин вовлечены, помимо фибринолиза, в целый ряд физиологических и патологических процессов, например, миграцию клеток, заживление ран, воспаление, атеросклероз, эмбриогенез, овуляцию, ангиогенез, опухолевый рост и метастазирование.

Тканевый активатор плазминогена (t-PA, tissue plasminogen activator)

Сериновая протеаза секретируется эндотелием, моноцитами, мегакариоцитами уже в активном состоянии. t-PA секретируется в виде одноцепочечной формы. При взаимодействии с плазмином, калликреином и фактором Ха, которые расщепляют пептидную связь Arg275-Иле276, t-PA переходит в двухцепочечную форму. Такая двухцепочечная форма t-PA обладает большей активностью, чем одноцепочечная. В плазме t-PA циркулирует в концентрации 70 пМ, причём в свободной форме находится лишь 20 % этого количества, остальные молекулы t-PA находятся в связанном состоянии со своим ингибитором (PAI) [8]. Свободный t-PA и комплексы t-PA с ингибиторами быстро удаляются из кровотока, связываясь с рецепторами эндотелиальных клеток и гепатоцитов. Время полувыведения составляет в норме около 3 минут [8]. После взаимодействия с мембранами эндотелиальных клеток и белками межклеточного матрикса (тромбоспондином, желатином, коллагеном IV типа) такой связанный t-PA защищён от ингибирования PAI-I. t-PA имеет два активных центра: один связывается с фибрином, а другой каталитически активирует плазминоген. Так как t-PA и плазминоген обладают высокой тропностью к фибрину, то на поверхности фибрина образуется комплекс «плазминоген – t-PA – фибрин», в котором действие активатора плазминогена проявляется наиболее интенсивно [6]. В отсутствие фибрина t-PA проявляет низкую активность по отношению к плазминогену. В присутствии фибрина эта активность резко возрастает. Для высокоэффективной работы молекулы t-PA и плазминоген должны быть фиксированы на одном сайте связывания фибриновых нитей. При этом фибрин выполняет двойную функцию: является кофактором активации плазминогена и субстратом для образующегося плазмина. В лизисе фибринового сгустка, вызванном t-PA, можно выделить две фазы. В первой, медленной фазе одноцепочечный t-PA активирует плазминоген на неповреждённой поверхности фибрина. Во второй фазе фибрин частично разрушается плазмином и обнажает дополнительные и, вероятно, другие (т. е. С-концевые, а не внутренние остатки лизина) сайты связывания для плазминогена и, возможно, t-PA [7]. Возникающий под влиянием тромбина фибрин стимулирует синтез эндотелиоцитами простагличина и t-PA. Чем больше образуется фибрина, тем больше простагличина и t-PA секретируют эндотелиоциты. Данная реакция не только препятствует распространению тромба по сосуду, но и способствует его реканализации [6].

u-PA, урокиназа (urokinase plasminogen activator)

Образуется в юкстагломерулярном аппарате почек, эндотелиоцитами, фибробластами, эпителиальными и другими клетками. Синтезируется в виде одноцепочечного предшественника про-u-PA, который после связывания со специфическими рецепторами на поверхности клеток превращается под действием плазмина, трипсина, фактора XIIa, калликреина и высокомолекулярного кининогена в активную двухцепочечную молекулу. Связанный с рецептором u-PA не подвергается распаду и приобретает способность активировать плазминоген. Урокиназа – многофункциональный мультидоменный белок, который стимулирует фибринолиз, ремоделирование внеклеточного матрикса, клеточную миграцию и пролиферацию, оказывает влияние на ремоделирование кровеносных сосудов и течение атеросклероза [6].

Фактор XII (фактор Хагемана)

Контактный фактор, активатор плазминогена и прекалликреина, активируется в результате контакта с субэндотелием сосудов. XIIa протеолитически расщепляет прекалликреин, находящийся в комплексе с высокомолекулярным кининогеном, в калликреин. Мембранный комплекс «калликреин – высокомолекулярный кининоген» по принципу положительной обратной связи частичным протеолизом активирует фактор XII. При этом фактор XII приобретает максимальную ферментативную активность и по принципу положительной обратной связи активирует связанный с высокомолекулярным кининогеном прекалликреин. Участие в фибринолизе заключается в активации плазминогена или непосредственно (Хагеман-зависимый фибринолиз) или опосредованно через активацию t-PA и u-PA (Хагеман-независимый фибринолиз).

Прекалликреин (фактор Флетчера)

Контактный фактор, профермент калликреина, катализирующего образование кининов. Необходим для активации фактора XII.

Высокомолекулярный кининоген (ВМК, фактор Фитцджеральда)

В кровотоке находится в комплексе с фактором XII, является рецептором прекалликреина. Необходим для активации фактора XII.

Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1)	Основной ингибитор фибринолиза. Является ингибитором сериновой протеазы. Белок специфично ингибирует эффект t-PA и u-PA, препятствуя их взаимодействию с плазминогеном. В свою очередь сам PAI-1 ингибируется протеином С. Таким образом, протеин С не только подавляет коагуляцию (через инактивацию факторов Va и VIIIa), но и усиливает фибринолиз. Также PAI-1 стимулирует хемотаксис и активность фагоцитов и ангиогенез. Синтезируется эндотелиоцитами, гепатоцитами, макрофагами, фибробластами и мышечными клетками [6]. Его продукция увеличивается под действием С-реактивного белка, особенно при гипергликемии.
Ингибитор активатора плазминогена 2-го типа (plasminogen activator inhibitor-2 – PAI-2)	Вырабатывается плацентой, моноцитами, эозинофилами, кератиноцитами. Играет важную роль в торможении фибринолиза и развитии тромбозомболических осложнений при беременности. PAI-2 является ингибитором активаторов плазминогена в тканях эпидермиса, пищевода, роговицы, языка и вагины. В норме PAI-2 в плазме не обнаруживается, появляясь лишь при беременности [8]. Его концентрация достигает максимума на 33-й неделе гестации – порядка 250 нг/мл. PAI-2 обнаруживают также у пациентов с миелобластным лейкозом типов M4 и M5 [8]. Покоящиеся эндотелиальные клетки содержат низкие концентрации PAI-2. Однако его синтез может быстро стимулироваться различными воспалительными медиаторами [10]. PAI-2 имеет как внеклеточные, так и внутриклеточные функции и действует как многофункциональный белок [10]: он может изменять экспрессию генов, модулировать скорость пролиферации и дифференцировки клеток и ингибировать апоптоз.
α_2 -антиплазмин (α_2 -AP)	Сериновая протеаза – основной быстродействующий ингибитор плазмина. Он мешает плазминогену адсорбироваться на фибрине, снижая количество образующегося плазмина на поверхности сгустка и тем самым резко замедляя фибринолиз. Для специфического связывания α_2 -AP с фибриногеном необходимо присутствие фактора XIII. Также он образует комплекс с плазмином (Pn- α_2 -AP), который может прикрепляться к фибрину и конкурировать с плазминогеном за связывание с С-концевым лизином. α_2 -AP не активен по отношению к адсорбированному на фибрине плазмину.
α_1 -антитрипсин (α_1 -протеазный ингибитор)	α_1 -антитрипсин – одноцепочечный гликопротеин, ингибитор протеаз семейства серпинов, преимущественной мишенью которого является нейтрофильная эластаза. Участие в фибринолизе заключается в инактивации плазмина в кровотоке. Связанный с фибрином плазмин этим ферментом не разрушается [6].
α_2 -макроглобулин	Является основным ингибитором широкого спектра протеиназ. Макроглобулин играет роль ловушки, захватывая протеолитические ферменты, вследствие чего к субстрату блокируется доступ извне. Образуется комплекс « α_2 -макроглобулин – протеаза», который затем переносится в печень. В системе гемостаза инактивирует тромбин, XIIa и плазмин. Макроглобулин начинает оказывать заметный эффект на систему фибринолиза, когда истощаются запасы α_2 -AP, и роль основного ингибитора плазмина переходит к макроглобулину, хотя его эффективность по отношению к плазмину в 10 раз ниже, чем у α_2 -AP. Повышение концентрации α_2 -макроглобулина в крови наблюдается при заболеваниях, связанных с фиброзом печени (цирроз, гепатиты, болезнь Вильсона – Коновалова), нефротическом синдроме, аденоме простаты и сахарном диабете.
C1-ингибитор (ингибитор эстеразы C1)	C1-ингибитор является белком острой фазы. Его синтез индуцируется в моноцитах, гепатоцитах и фибробластах интерфероном- γ , интерлейкином-6 и фактором некроза опухоли альфа. Ингибирует сериновые протеиназы, путём формирования плотного комплекса с целевой протеиназой. Его основными целевыми протеиназами являются белки системы комплемента C1r, C1s, факторы свёртывания XIa, XIIa и калликреин и плазмин [11, 12].
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor – TAFI, карбоксипептидаза Y)	TAFI — одноцепочечный белок плазмы, вырабатывается печенью и мегакариоцитами. Активируется тромбином и плазмином. Образовавшийся TAFIa препятствует связыванию фибрина с плазминогеном и t-PA. В результате происходит уменьшение образования плазмина и торможение фибринолиза. TAFI удаляет С-концевой лизин, разрушая лизин-связывающий сайт фибрина, необходимый для фиксации t-PA и плазминогена. В повышенной концентрации TAFI прямо ингибирует плазминоген, что предотвращает преждевременный лизис тромба [13, 14].

Существует связь между структурой фибрина и риском сердечно-сосудистых событий. Многие исследования свидетельствуют о том, что тонкие волокна (образованные при высоких концентрациях тромбина) труднее растворить, чем толстые волокна, несмотря на более быстрый протеолиз отдельными тонкими волокнами. Предполагают, что плазмин более эффективно действует на плотно упакованные мономеры в пределах одного фибринового сгустка, чем на рыхлый сгусток, где плазмин должен диффундировать через поры фибриновой сети от нити к нити [6].

ПАТОЛОГИЯ ФИБРИНОЛИЗА

Процесс фибринолиза необходим для восстановления кровотока в повреждённом сосуде. При патологии он может быть избыточным (гиперфибринолиз) или недостаточным (гипофибринолиз), усугубляя кровотечение или тромбоз, и тем самым осложняя многие патологические состояния различной этиологии.

Гиперфибринолиз

Повышенную активность фибринолитической системы, которая вызывает и/или усиливает кровоточивость, можно разделить на первичный и вторичный гиперфибринолиз.

Первичный гиперфибринолиз

При первичном гиперфибринолизе избыточная фибринолитическая активность развивается либо безо всяких признаков, либо с минимальными про-

явлениями гиперкоагуляции или тромбоза. Поскольку первичный гиперфибринолиз развивается в отсутствие фибрина и сопровождается расщеплением фибриногена, его можно назвать «первичный фибринолиз» [4]. Первичный гиперфибринолиз может быть наследственным или приобретённым.

Первичный наследственный гиперфибринолиз

Наследственные нарушения свёртываемости крови при первичном гиперфибринолизе включают дефицит α_2 -AP, дефицит PAI-1 и Квебекский тромбоцитарный синдром.

1) **Дефицит α_2 -антиплазмина** (болезнь Мясото). Малоизученная патология, наследуется, вероятно, аутосомно-рецессивно. Поскольку α_2 -AP является ингибитором плазмينا, то дефицит этого фермента может привести к его избыточному образованию и, следовательно, привести к гиперфибринолизу и кровотечению. Распространённость дефицита α_2 -AP неизвестна, но он встречается очень редко, характеризуется клиническим кровотечением из-за преждевременного растворения гемостатических пробок, обычно проявляющимся в виде повторного кровотечения после травмы или инвазивных/хирургических процедур [14, 15] (рис. 5).

2) **Дефицит ингибитора активатора плазминогена-1**. PAI-1 является основным ингибитором t-PA и u-PA. Врождённый дефицит PAI-1, передаваемый как аутосомно-рецессивный признак, может быть количественным (снижение синтеза) или качественным (синтез патологического PAI-1). Врождённый дефицит PAI-1 является чрезвычайно редким нарушением свёртываемости крови. В то время как у гетерозигот обычно нет про-

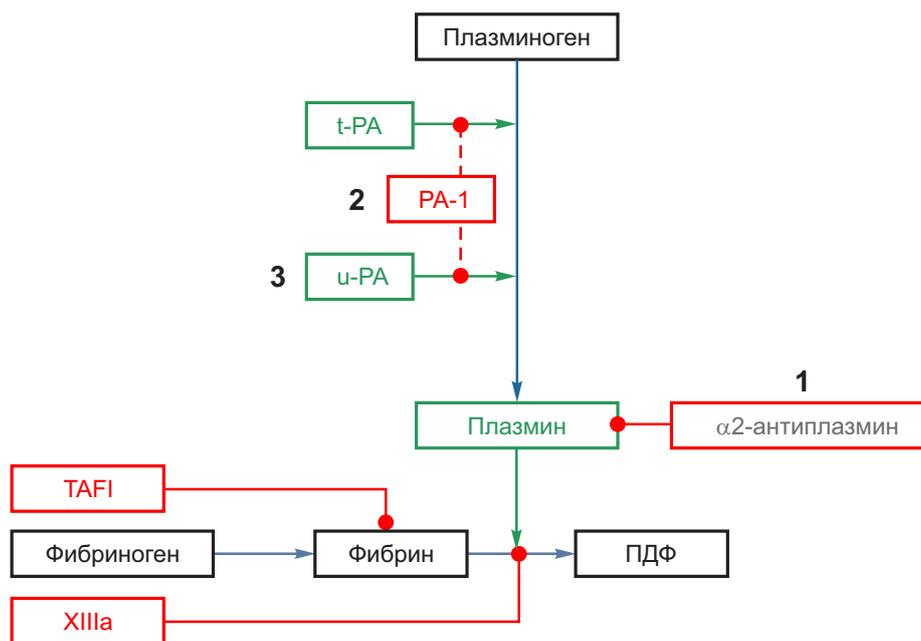


Рис. 5. Схема развития основных механизмов первичного гиперфибринолиза: 1 – дефицит α_2 -антиплазмина, 2 – дефицит PAI-1, 3 – Квебекский тромбоцитарный синдром

Fig. 5. Scheme of development of the main mechanisms of primary hyperfibrinolysis: 1 – α_2 -antiplasmin deficiency, 2 – PAI-1 deficiency, 3 – Quebec platelet syndrome

явлений кровотечения, дефицит PAI-1 у гомозигот, по-видимому, проявляется лёгким или умеренным нарушением свёртываемости крови. У этих пациентов редко бывают спонтанные кровотечения, аномальные кровотечения возникают только после травмы или операции. Склонность к кровотечениям из-за врождённого дефицита PAI-1 также проявляется в младенчестве и у детей. У женщин с дефицитом PAI-1 были зарегистрированы меноррагии и акушерские осложнения (выкидыши и преждевременные роды) (рис. 5) [15, 16].

3) **Квебекский тромبوцитарный синдром** – редкое аутомно-доминантное нарушение свёртываемости крови, связанное с умеренным снижением количества тромбоцитов и сверхэкспрессией u-PA и его повышенным хранением в α -гранулах тромбоцитов, что приводит к повышенному высвобождению u-PA и гиперфибринолизу. У пациентов с синдромом Квебека обычно наблюдается длительное кровотечение после травмы или хирургических и стоматологических процедур, но также могут наблюдаться лёгкие синяки, носовое кровотечение, гематурия, меноррагия и кровотечения из суставов (рис. 5) [15, 16].

Приобретённый первичный гиперфибринолиз

Чаще в клинической практике встречается приобретённый первичный гиперфибринолиз, и его механизмы во многом определяются патогенезом основного заболевания. Чаще всего данное нарушение формируется при следующих патологиях.

1) **Цирроз печени.** В терминальной стадии цирроза печени, которая часто сопровождается крово-

точивостью, фибринолитическая система активирована за счёт усиленного высвобождения t-PA из эндотелиальных клеток и нарушения его печёночного клиренса, снижения активности TAFIa, подавления синтеза α_2 -AP и PAI-1. При пересадке печени фоновый гиперфибринолиз, сопровождающий хроническое заболевание печени, ещё более усиливается за счёт высокой концентрации t-PA, который высвобождается из эндотелия трансплантата в результате гипоксии и ацидоза (рис. 6) [15, 17].

2) **Острый промиелоцитарный лейкоз.** У пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом формируется тяжёлый геморрагический диатез. Лейкемические клетки экспрессируют много аннексина II. Аннексин II является профибринолитическим ко-рецептором для плазминогена и t-PA на поверхности эндотелиальных клеток и способствует образованию плазмينا. Этот механизм обуславливает усиленное образование активного плазмينا, локализованного на клеточной поверхности и потому защищённого от ингибиторов, который усугубляет гиперфибринолиз независимо от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) [15, 18].

3) **Опухоли предстательной железы.** У пациентов с аденомой предстательной железы, которые перенесли аденомэктомию, послеоперационное кровотечение связано с локальным повышением фибринолитической активности за счёт u-PA, который в большом количестве вырабатывается клетками простаты. При раке предстательной железы послеоперационная кровоточивость сочетается с повышенным уровнем u-PA в крови (рис. 7) [4].

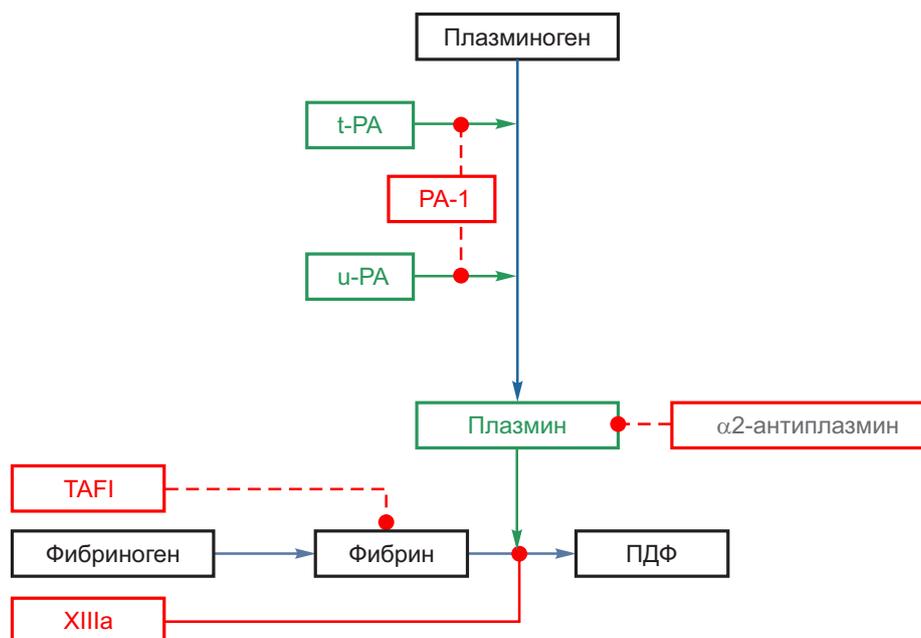


Рис. 6. Схема основных звеньев развития гиперфибринолиза при циррозе печени: серым цветом выделены угнетённые звенья фибринолиза, жирным шрифтом выделено чрезмерно активированное звено фибринолиза

Fig. 6. Scheme of the main links in the development of hyperfibrinolysis in liver cirrhosis: the suppressed links of fibrinolysis are highlighted in gray, and the excessively activated link of fibrinolysis is highlighted in bold

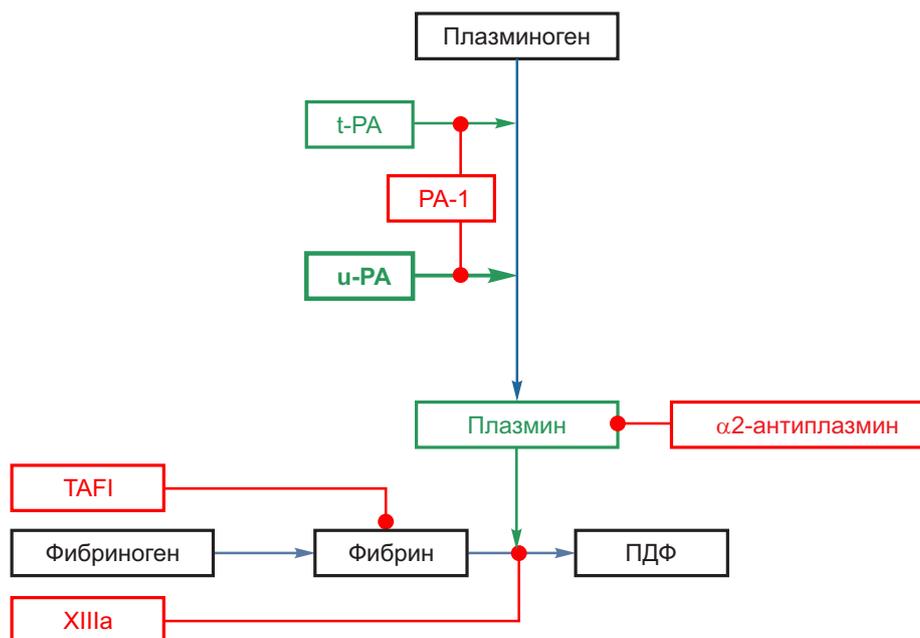


Рис. 7. Схема основных звеньев развития гиперфибринолиза при опухолях предстательной железы

Fig. 7. Scheme of the main links in the development of hyperfibrinolysis in prostate tumors

Системный и локальный первичный гиперфибринолиз вносит существенный вклад в меноррагии различной этиологии, которые поддаются лечению антифибринолитическими препаратами.

Вторичный гиперфибринолиз

В основе вторичного гиперфибринолиза лежит повышенная активность фибринолитической системы на фоне активации коагуляционного гемостаза и образования тромбина. Компоненты фибринолитической системы имеют нормальную структуру, доступность и функцию, но при этом фибрина образуется либо недостаточно, либо он имеет дефектную структуру, либо фибринолиз чрезмерно активируется при системной гиперкоагуляции.

Вторичный гиперфибринолиз может быть наследственным и приобретённым [18, 19].

Вторичный наследственный гиперфибринолиз

1) **Гемофилии.** Гемофилия А, В и С – это редкие врождённые состояния, развивающиеся при дефиците факторов свёртывания крови VIII, IX и XI соответственно. Дефицит этих факторов не оказывает влияние на формирование тромбина в фазу инициации, но тормозит образование тромбина в фазу распространения свёртывания крови. Таким образом, определённое количество фибрина образуется во время свёртывания цельной гемофильной крови, что позволяет предположить, что кровотечение вызвано скорее нестабильностью фибринового сгустка, а не дефицитом фибрина. Фибрин, образующийся в гемофильной плазме, имеет более толстые волокна, большие поры, более низкую плотность и повышенную проницаемость по сравнению с нормальным фибрином. Эти структурные особенности гемофиль-

ных сгустков увеличивают их восприимчивость к действию t-PA за счёт повышенной проницаемости активатора в фибриновый сгусток, более высокой активации фибрином плазминогена и более эффективной работы плазмينا. Низкие уровни тромбина при гемофилии приводят к задержке активации TAFI, тем самым способствуя нестабильности гемофильных сгустков из-за снижения регуляции существенного механизма отрицательной обратной связи. Также сниженная скорость образования тромбина при гемофилии задерживает активацию плазменного фактора XIII, что усугубляет нестабильность сгустка (рис. 8) [18].

2) **Дефицит фактора XIII.** Редкий геморрагический синдром, вызванный дефицитом или низкой активностью плазменного фактора XIII. При отсутствии фактора XIII нарушается формирование ковалентных связей в фибриновом сгустке между фибриновыми нитями, и фибрин становится более чувствителен к действию плазмينا. Может быть наследственным и приобретённым. Наследственная форма встречается очень редко – составляет около 1–2 случая на 1 000 000 [20]. Самым ранним клиническим проявлением врождённого дефицита фактора XIII является отсроченное пупочное кровотечение, возможны рецидивирующие подкожные и внутримышечные гематомы. Незначительные травмы могут спровоцировать опасное для жизни внутричерепное кровотечение [18].

Вторичный приобретённый гиперфибринолиз

1) **Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови.** ДВС-синдром является распространённым тяжёлым осложнением системной инфекции (при сепсисе), обширного разрушения тка-

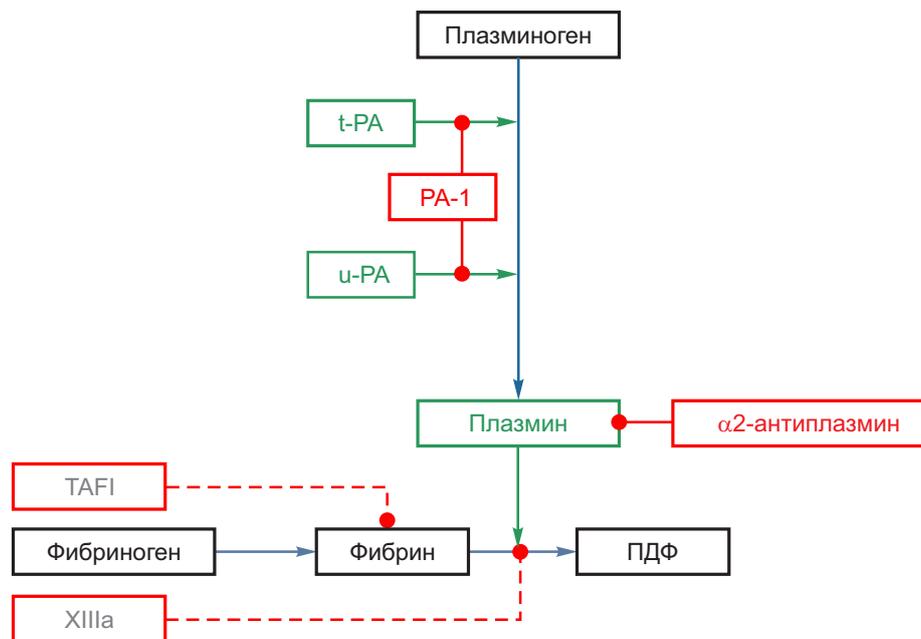


Рис. 8. Схема нарушения фибринолиза при гемофилиях: серым цветом выделены угнетённые звенья фибринолиза

Fig. 8. Scheme of fibrinolysis disorder in hemophilia: inhibited fibrinolysis links are highlighted in gray

ней (при серьёзной травме) и других состояний. Гиперфибринолиз развивается в ответ на внутрисосудистую гиперактивацию системы свёртывания крови. Компенсаторная фибринолитическая реакция пропорциональна обширности отложения фибрина в сосудистом русле. Количество тканевого фактора в крови зависит от объёма повреждения тканей и степени экспрессии тканевого фактора клетками. Все основные антикоагулянты, такие как антитромбин III, система протеина С, ингибитор пути тканевого фактора, оказываются истощёнными из-за потребления, сниженного синтеза и протеолитического разрушения. Продолжающаяся массивная и диффузная активация системы свёртывания крови ведёт к истощению прокоагулянтов и тромбоцитов, которое вызывает тяжёлое кровотечение, известное как коагулопатия потребления. Гиперфибринолиз усугубляет кровоточивость при ДВС путём расщепления фибрина и фибриногена с образованием продуктов их деградации. Фибринолитический потенциал при ДВС определяется главным образом относительной концентрацией в крови t-PA и PAI-1, причём содержание обоих белков существенно возрастает вследствие усиленной секреции и высвобождения из активированных и/или разрушенных клеток сосудистого эндотелия и тромбоцитов. После преходящей гиперфибринолитической реакции фибринолитическая система при ДВС-синдроме истощается, и наступает гипофибринолиз, который усугубляет отложение фибрина, если условия для внутрисосудистого свёртывания крови сохраняются [4, 18]. После травмы из-за массивной генерации тромбина и его комплексообразования с тромбомодулином на поверхности эндотелия заметно усиливается активация протеина С. Избыток активированного

протеина С в свою очередь ингибирует высвобождение PAI-1 и приводит к повышению концентрации t-PA [15]. Дисбаланс t-PA и его ингибитора приводит к раннему гиперфибринолизу у пациентов с серьёзным травматическим повреждением [15].

2) **Послеродовое кровотечение.** Послеродовое кровотечение – основная причина материнской смертности во всём мире, обычно определяется как потеря 500 мл или более крови в течение 24 часов и характеризуется ранним началом гиперфибринолиза. Предполагают, что основным звеном патогенеза является повышенная активация протеина С, приводящая к ингибированию PAI-1 (протеин С активируется большим количеством тромбина). Торможение высвобождения PAI-1 способствует повышению концентрации t-PA [15, 20].

3) **Тромболитическая терапия (ятрогенный гиперфибринолиз).** Тромболитические (фибринолитические) фармакологические препараты нашли широкое применение в медицине при нарушениях центрального и периферического кровообращения. Принцип их действия заключается в том, что они активируют физиологическую систему фибринолиза (рис. 9).

Одним из широко применяемых фибринолитических средств является стрептокиназа, которую продуцируют β-гемолитические стрептококки группы С. Стрептокиназа эффективна при свежих тромбах (примерно до 3 суток). Чем раньше начато лечение, тем благоприятнее результат. На основе стрептокиназы был создан препарат анистреплаза (эмназа) – нековалентный комплекс стрептокиназы с модифицированным плазминогеном. Является пролекарством: в организме происходит его деацетилирование и активация плазминогена.

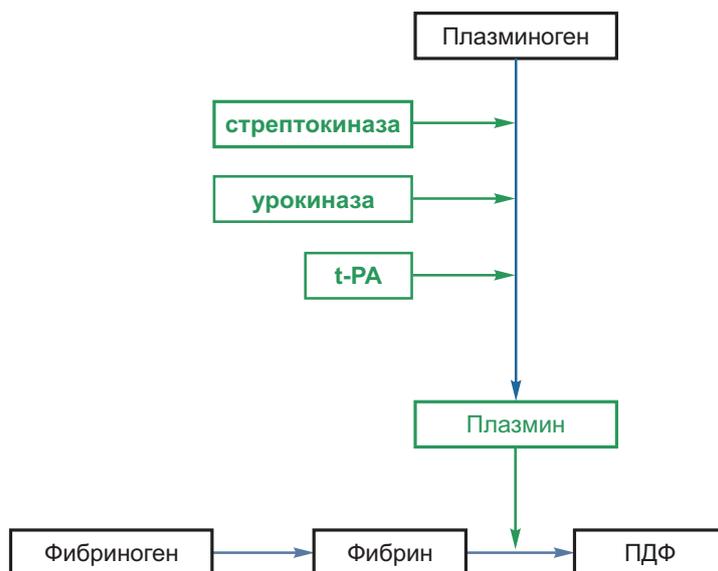


Рис. 9. Схема действия на фибринолиз основных фибринолитических лекарственных препаратов

Fig. 9. Scheme of action on fibrinolysis of the main fibrinolytic drugs

Эффективным фибринолитиком прямого действия является урокиназа. В настоящее время препарат производят методом генной инженерии или получают из культуры эмбриональных клеток человека.

Новым типом фибринолитиков является алтеплаза (актилизе), которую получают методом генной инженерии. Это рекомбинантный человеческий тканевый активатор плазминогена [18, 21, 22].

Гипофибринолиз

Гипофибринолиз представляет собой состояние, характеризующееся снижением активности фибринолитической системы организма, что ведёт к замедлению растворения тромбов и повышенной склонности к тромбообразованию. Следует отметить, что поскольку система коагуляции – механизм сложный, многоуровневый и многокомпонентный, включающий разнонаправленно действующие ферменты, активаторы, ингибиторы, то повышенное тромбообразование является проявлением нарушения не только фибринолиза, но и других звеньев гемостаза. И часто при тромбофилии нарушения формируются на всех этапах формирования и разрушения тромба. Можно выделить первичный и вторичный гипофибринолиз.

Первичный гипофибринолиз

Основные механизмы нарушений фибринолиза включают наследственный дефицит и дисфункцию плазминогена, повышенный уровень PAI-1 и α_2 -AP, нарушение выброса t-PA или u-PA, а также высокий уровень TAFIa (рис. 10). Кроме того, задержка фибринолиза коррелирует с аномальной структурой и повышенной механической прочностью фибриновых сгустков [4]. Примером первичного гипофи-

бринолиза является синдром дефицита плазминогена (гипоплазминемия) [23].

Вторичный гипофибринолиз

Возникает вследствие приобретённых состояний и заболеваний, таких как злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, тяжёлые инфекции, эндокринопатии (например, сахарный диабет), сердечно-сосудистые заболевания (например, тромбоз глубоких вен). При этих состояниях наблюдается повышенный уровень PAI-1 или уменьшение высвобождения t-PA. Также нарушенное высвобождение t-PA из сосудов происходит при гипертонии, курении, ожирении и заболевании почек [24]. Диабет, ожирение, воспалительные заболевания кишечника связаны с высокими уровнями PAI-1 и риском тромбоза. Глубокое подавление фибринолиза происходит на поздних стадиях ДВС-синдрома, когда на пике активации системы свёртывания крови фибринолиз подавлен из-за стойкого повышения уровня PAI-1. Если ДВС-синдром развивается вследствие сепсиса, фибринолиз угнетён за счёт образования комплексов Pn- α_2 -AP и блокады активаторов плазминогена PAI-1, который высвобождается из эндотелиальных клеток и тромбоцитов в ответ на стимуляцию эндотоксином и фактором некроза опухоли альфа. Подавление фибринолиза при сепсисе усугубляется также индуцированной тромбином системной активацией TAFI [4].

ТЕСТЫ ОЦЕНКИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Наиболее распространённые тесты исследования фибринолиза: время лизиса эуглобулиновых сгустков

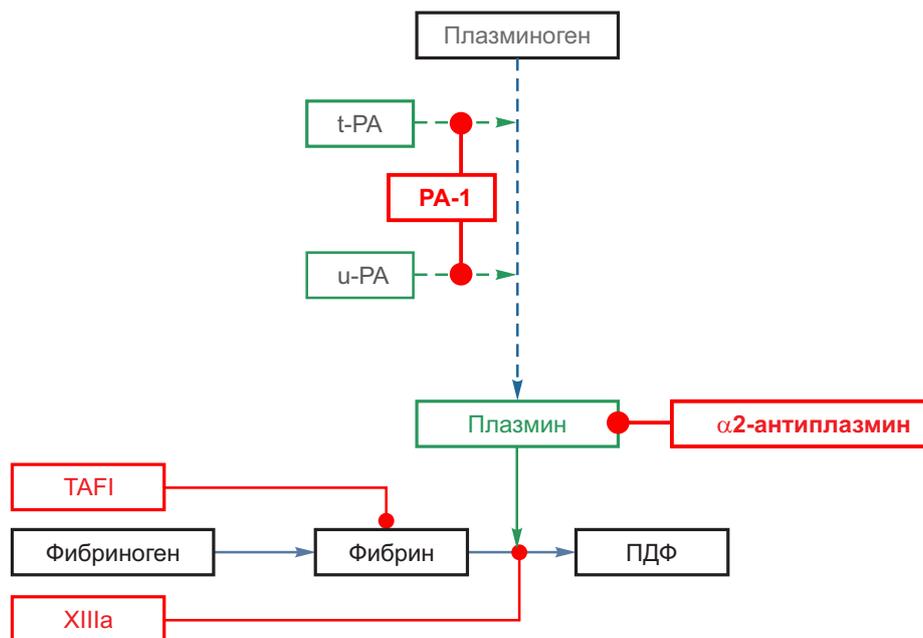


Рис. 10. Схема нарушения основных звеньев фибринолиза при первичном гипофибринолизе: серым цветом выделены угнетённые звенья фибринолиза, жирным шрифтом – чрезмерно активированное звено фибринолиза

Fig. 10. Scheme of disruption of the main links of fibrinolysis in primary hypofibrinolysis: inhibited links of fibrinolysis are highlighted in gray, excessively activated link of fibrinolysis is highlighted in bold

ков и его модификации, тромбоэластография и тромбоэластометрия, определение D-димера, концентрации фибриногена, продуктов деградации фибрина/фибриногена под действием плазмина, активности α_2 -AP, PAI-1, плазминогена, t-PA, u-PA, плазмин-антиплазминовых комплексов (Pn- α_2 -AP) и TAFI [25, 26]. При этом измерение активности отдельных компонентов фибринолитических параметров отражает лишь потенциальный уровень активности системы. Для оценки совокупной работы системы фибринолиза используют глобальные тесты [9].

ТЕСТЫ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ФИБРИНОЛИЗА

Плазминоген

Снижение функциональной активности плазминогена в крови наблюдается у некоторых этнических групп, но связи с повышенным риском тромбоза не выявлено. Даже в случае гомозиготной недостаточности плазминогена у таких людей тромботические патологии не наблюдаются. Отсутствие тромботических патологий у таких пациентов, вероятно, вызвано тем, что даже остаточные концентрации плазминогена (от 4 до 51 %) достаточны для нормальной работы системы фибринолиза [9].

На результаты исследования влияют лекарственные препараты – ингибиторы протеолиза (например, контрикал). Также на результатах теста может отразиться приём эстрогенсодержащих препаратов, стимулирующих синтез белков, в т. ч. плазминогена в печени [27].

Абсолютное снижение плазминогена почти всегда связано с его гиперпотреблением в результате активации фибринолиза, сопровождающей ДВС-синдром, массивные или длительные тромбозы, тромбоэмболии, инфаркт миокарда и медикаментозный тромболизис [27].

Врождённое снижение концентрации плазминогена часто сочетается с его функциональной неполноценностью и проявляется тромбофилией. Приобретённая гипоплазминогенемия может развиваться при тяжёлой патологии печени и почек. Гиперплазминогенемия наблюдается к концу беременности, при некоторых инфекционных, воспалительных процессах, опухолях, травмах [9, 27].

Тканевый активатор плазминогена

Потеря активности t-PA происходит при связывании с избытком ингибитора плазминогена (PAI-1).

Уровень t-PA увеличивается с возрастом, после физических нагрузок и стрессов. Возрастное повышение концентрации t-PA наблюдается при остром инфаркте миокарда, инсульте, заболеваниях печени, сепсисе и др. Снижение уровня t-PA может сформироваться при тромбозах глубоких вен, ишемическом инсульте, некоторых злокачественных новообразованиях и тяжёлом сепсисе.

Ингибитор активатора плазминогена

Синтез PAI-1 значительно увеличивается при повреждении эндотелия, что приводит к замене антикоагулянтного потенциала эндотелия на прокоагулянтный.

РАI-1 – белок острой фазы, его концентрация в плазме возрастает вместе с интерлейкином-1. Повышенный уровень РАI-1 формируется после травм и операций, при венозных тромбозах, воспалении, инфекционных процессах и сепсисе, злокачественных опухолях, ожирении, болезнях печени, инфаркте миокарда и коронарных заболеваниях, а также при лечении глюкокортикоидами.

ТАFI

Повышение концентрации ТАFI в плазме коррелирует с вероятностью венозной тромбоэмболии – концентрация ТАFI выше 90-го перцентиля соответствует двукратному увеличению риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Содержание в крови ТАFI изменяется при печёночной и почечной недостаточности, некоторых эндокринных заболеваниях, беременности. Как и для остальных тестов фибринолитических факторов, информативность таких исследований довольно низка, так как она отражает лишь потенциальный уровень активности системы [9].

D-димер

D-димер является продуктом деградации фибрина. Он косвенно отражает результат совместной работы систем свёртывания и фибринолиза. Низкая концентрация D-димера соответствует нормальному состоянию.

Повышение концентрации D-димера часто наблюдается при ДВС-синдроме (начиная с ранних стадий), артериальных и венозных тромбозах, тромбоэмболии лёгочной артерии, после травм и хирургических операций, у пожилых и при широком спектре воспалительных и онкологических состояний.

Возможен некоторый рост D-димера при беременности, сахарном диабете, длительной иммобилизации, в пожилом возрасте и др.

Данный тест показывает ложноположительные результаты при гипербилирубинемии, липемии, гемолизе и повышенном уровне ревматоидных факторов.

Глобальные фибринолитические тесты

Как было сказано выше, измерение активности отдельных фибринолитических параметров отражает лишь потенциальный уровень активности системы. Для совокупной оценки состояния системы фибринолиза используются глобальные тесты.

XIIa-калликреинзависимый фибринолиз (XIIa-зависимый лизис эуглобулинов)

Замедление XIIa-зависимого лизиса эуглобулинов (увеличение времени фибринолиза) наблюдается вследствие снижения уровня или недостаточной активации участвующих в реакции компонентов (фактора XIIa, прекалликреина, ВМК, плазминогена). Чаще всего удлинение времени лизиса связано с дефицитом плазминогена, присутствием большого количества ингибиторов протеолиза, с гиперфибриногенемией.

Тромбоэластография (ТЭГ)

Тромбоэластография – графическая регистрация спонтанного свёртывания венозной крови с помощью тромбоэластографа [9]. Метод базируется на принципе изменения вязкости образца вследствие полимеризации фибрина.

ТЭГ измеряет скорость образования и разрушения фибринового сгустка и позволяет фиксировать гиперфибринолитические состояния. Используется для контроля гемостаза и корректировки антифибринолитической терапии при трансплантациях печени, кардиологических операциях с экстракорпоральным кровообращением, а также при травматических коагулопатиях.

Время лизиса сгустка

Время лизиса сгустка определяется как промежуток времени между моментом образования сгустка и полулизиса сгустка [9]. К плюсам метода можно отнести простоту постановки, возможность использования замороженных образцов, комплексное измерение фибринолиза с участием многих компонентов процесса. Тест времени лизиса сгустка чувствителен к уровню плазминогена, α_2 -AP, РАI-1, ТАFI, в то время как фибриноген, протромбин, факторы VII, X, XI слабо влияют на показания теста. Минусы метода: концентрация добавленного t-РА значительно выше физиологических значений; отсутствуют тромбоциты. Сниженный фибринолитический потенциал, проявляющийся в удлинении времени лизиса сгустка, – фактор риска венозной тромбоэмболии, артериального тромбоза, преэклампсии и других заболеваний.

Геморрагические и тромботические проявления характерны для широкого спектра как наследственных, так и приобретённых заболеваний. Чаще они обусловлены патологией тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза. Но не стоит забывать и о том, что эти нарушения могут быть результатом дисфункции фибринолиза и антифибринолиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения фибринолиза, связанные с нарушением естественного процесса растворения тромбов в организме, могут существенно влиять на развитие различных заболеваний. Снижение фибринолитической активности является фактором риска образования тромбов в венах, что может привести к тромбозу глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии [28]. Нарушение фибринолиза повышает риск развития инфаркта миокарда, усугубляя тяжесть уже имеющейся ишемической болезни сердца [29] и инсульта, способствуя образованию тромбов в кровеносных сосудах головного мозга [30]. Тяжёлые инфекции могут спровоцировать системную воспалительную реакцию, которая влияет на фибринолиз, что может привести как к тромботическим, так и к геморрагическим осложнениям [31]. Синдром инсулинорезистентности, ха-

рактеризующийся ожирением, изменением толерантности к глюкозе и нарушениями липидного обмена, связан с дефектами фибринолиза и повышенным риском тромбоза [32]. Заболевания печени и почек также оказывают большое влияние на течение фибринолиза и могут способствовать развитию кровотечения или тромботических осложнений [33, 34].

Это неполный перечень заболеваний, патогенез которых тесно связан с нарушением системы гемостаза и фибринолиза, в частности. Понимание физиологических и патологических механизмов этой подсистемы расширит представление практикующих врачей многих специальностей о работе системы гемостаза как единого целого и будет способствовать более точной диагностике и подбору специфического лечения у пациентов с кровотечениями и тромбозами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chapin J.C., Hajjar K.A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015; 29(1): 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>
2. Nesheim M., Fredenburgh J.C., Larsen G.R. The dissociation constants and stoichiometries of the interactions of Lys-plasminogen and chloromethyl ketone derivatives of tissue plasminogen activator and the variant delta FEIX with intact fibrin. *J Biol Chem.* 1990; 265(35): 21541-21548.
3. Hva C.L., Larsen J.B. The fibrinolytic system and its measurement: History, current uses and future directions for diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18): 14179. <https://doi.org/10.3390/ijms241814179>
4. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 4(5): 711-718. [Litvinov R.I. Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis. *Kazan Medical Journal.* 2013; 4(5): 711-718. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/KMJ1926>
5. Marinho D.S. Perioperative hyperfibrinolysis – physiology and pathophysiology. *Braz J Anesthesiol.* 2021; 71(1): 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.12.007>
6. Longstaff C., Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2015; 13 Suppl 1: S98-S105. <https://doi.org/10.1111/jth.12935>
7. Rijken D.C., Lijnen H.R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1): 4-13. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03220.x>
8. Жалялов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д., Шривастава А., Шибек А.М. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики её нарушений. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2017; 16(1): 69-82. [Zhalyalov A.S., Balandina A.N., Kuprash A.D., Srivastava A., Shibeko A.M. Modern concepts of the fibrinolysis system and methods for diagnosing its disorders. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2017; 16(1): 69-82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82>
9. Hur W.S., Mazinani N., Lu X.J., Britton H.M., Byrnes J.R., Wolberg A.S., et al. Coagulation factor XIIIa is inactivated by plasmin. *Blood.* 2015; 126(20): 2329-2337. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-650713>
10. Boncela J., Przygodzka P., Papiewska-Pajak I., Wyroba E., Cierniewski C.S. Association of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) with proteasome within endothelial cells activated with inflammatory stimuli. *J Biol Chem.* 2011; 286(50): 43164-43171. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.245647>
11. Zahedi R., Davis III A.E. *C1 inhibitor: C1 esterase inhibitor, C1 inactivator. The Complement FactsBook.* Academic Press, 2000: 206-209. <https://doi.org/10.1016/B978-012733360-1/50035-X>
12. Тарасова И.В. Система комплемента. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2010; 2(21): 45-46. [Tarasova I.V. Complement system. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2010; 2(21): 45-46. (In Russ.)].
13. Калинин Р.Е., Климентова Э.А., Сучков И.А., Егоров А.А., Пшенников А.С. Влияние системы фибринолиза на исходы применения тромболитической терапии при острой сосудистой патологии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2024; 13(4): 631-640. [Kalinin R.E., Klimentova E.A., Suchkov I.A., Egorov A.A., Pshennikov A.S. The impact of the fibrinolytic system on the outcomes of thrombolytic therapy. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2024; 13(4): 631-640. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-631-640>
14. Бокарев И.Н., Мельников А.П., Бурых С.И. Ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином, и его клиническое значение. *Клиническая медицина.* 2023; 101(11): 521-524. [Bokarev I.N., Melnikov A.P., Burykh S.I. Fibrinolysis inhibitor activated by thrombin and its clinical significance. *Clinical Medicine.* 2023; 101(11): 521-524. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-11-521-524>
15. Franchini M., Zaffanello M., Mannucci P.M. Bleeding disorders in primary fibrinolysis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 7027. <https://doi.org/10.3390/ijms22137027>
16. Saes J.L., Schols S.E.M., van Heerde W.L., Nijziel M.R. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: A clinical review. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(8): 1498-1509. <https://doi.org/10.1111/jth.14160>
17. de Jonge J., Groenland T.H., Metselaar H.J., IJzermans J.N., van Vliet H.H., Visser L., et al. Fibrinolysis during liver transplantation is enhanced by using solvent/detergent virus-inactivated plasma (ESDEP). *Anesth Analg.* 2002; 94(5): 1127-1131. <https://doi.org/10.1097/00000539-200205000-00012>
18. Kolev K., Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2016; 175(1): 12-23. <https://doi.org/10.1111/bjh.14255>
19. Gao L., Li D., Ding M. Hyperfibrinolysis secondary to acquired factor XIII deficiency: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(29): e29446. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029446>
20. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и физиология протеина С. Современные представления о меха-

низмах лечебного действия активированного протеина С. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2009; 7(3): 24–47. [Vaschenko V.I., Vaschenko T.N. Biology and physiology of protein C. Modern concepts of the mechanisms of therapeutic action of activated protein C. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2009; 7(3): 24–47. (In Russ.)].

21. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации*. М., 2024. [Ischemic stroke and transient ischemic attack. *Clinical recommendations*. Moscow, 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1_ [дата доступа: 20.06.2025]

22. Altaf F., Wu S., Kasim V. Role of fibrinolytic enzymes in anti-thrombosis therapy. *Front Mol Biosci*. 2021; 8: 680397. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.680397>

23. Shapiro A.D., Menegatti M., Palla R., Boscarino M., Roberson C., Lanzi P., et al. An international registry of patients with plasminogen deficiency (HISTORY). *Haematologica*. 2020; 105(3): 554–561. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.241158>

24. Moore H.B. Fibrinolysis shutdown and hypofibrinolysis are not synonymous terms: The clinical significance of differentiating low fibrinolytic states. *Semin Thromb Hemost*. 2023; 49(5): 433–443. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758057>

25. Gue Y.X., Ding W.Y., Lip G.Y., Gorog D.A. Assessment of endogenous fibrinolysis in clinical practice using novel tests: Ready for clinical roll-out. *SN Applied Sciences*. 2021; 3(5): 524. <https://doi.org/10.1007/s42452-021-04517-4>

26. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: From research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(4): 652–662. <https://doi.org/10.1111/jth.13957>

27. Zheng Z., Mukhametova L., Boffa M.B., Moore E.E., Wolberg A.S., Urano T., et al. Assays to quantify fibrinolysis:

Strengths and limitations. Communication from the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2023; 21(4): 1043–1054. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.01.008>

28. Lisman T., de Groot P.G., Meijers J.C., Rosendaal F.R. Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. *Blood*. 2005; 105(3): 1102–1105. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3253>

29. Ząbczyk M., Ariëns R.A.S., Undas A. Fibrin clot properties in cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical practice. *Cardiovasc Res*. 2023; 119(1): 94–111. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad017>

30. Stanton K., Philippou H., Ariëns R.A. Ischaemic stroke, thromboembolism and clot structure. *Neuroscience*. 2024; 550: 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.neurosci.2024.02.024>

31. Tsantes A.G., Parastatidou S., Tsantes E.A., Bonova E., Tsante K.A., Mantzios P.G., et al. Sepsis-induced coagulopathy: An update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life (Basel)*. 2023; 13(2): 350. <https://doi.org/10.3390/life13020350>

32. Kohler H.P. Insulin resistance syndrome: Interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132(19–20): 241–252. <https://doi.org/10.4414/smw.2002.09856>

33. Flores B., Trivedi H.D., Robson S.C., Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci*. 2017; 3(3): 10.15761/JTS.1000182. <https://doi.org/10.15761/JTS.1000182>

34. Saeed Z., Sirolli V., Bonomini M., Gallina S., Renda G. Hallmarks for thrombotic and hemorrhagic risks in chronic kidney disease patients. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(16): 8705. <https://doi.org/10.3390/ijms25168705>

Конфликт интересов

Семинский И.Ж. является членом редакционного совета с мая 2022 г., научным редактором – с сентября 2025 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Информация об авторах

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

Егорова Ирина Эдуардовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры химии и биохимии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>

Conflict of interest

Seminsky I.Zh. has been a member of the editorial board since May 2022, scientific editor – since September 2025, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Information about the authors

Lyudmila O. Gutsol – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

Irina E. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Chemistry and Biochemistry, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

Серебrenникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

Дмитриева Людмила Аркадьевна – к.м.н., заведующий лабораторией клинической диагностики, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия.

Для переписки

Гуцол Людмила Олеговна, gutzol@list.ru

Igor Zh. Seminskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Evgenija V. Guzovskaja – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

Lyudmila A. Dmitrieva – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Diagnostics, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation.

Corresponding author

Liudmila O. Gutzol, gutzol@list.ru

Получена 16.05.2025
Принята 23.07.2025
Опубликована 10.09.2025

Received 16.05.2025
Accepted 23.07.2025
Published 10.09.2025