Лекция 4. Фибринолитическая система

План лекции:

1. Характеристика фибринолитической системы
2. Компоненты фибринолитической системы крови.
   1. Плазминоген
   2. Альфа 2-антиплазмин
   3. Альфа 2-макроглобулин
   4. Альфа 1-антитрнпсин
3. Внешний путь активации плазминогена
4. Внутрений путь активации плазминогена
5. Лабораторные показатели, характеризующие фибринолнтнческую систему.

Фибринолиз - это процесс расщепления фибринового сгустка, в результате ко­торого происходит восстановление просвета сосуда. Фибриновый сгусток, образовав­шийся в результате свертывания крови, в дальнейшем, после исчезновения риска кро­вотечения, подвергается лизису под влиянием ферментов фибринолитической системы крови. Помимо основной физиологической задачи фибринолиза - удаление и предот­вращение образования фибриновых сгустков, компоненты фибринолитической систе­мы участвуют в таких процессах как эмбриогенез, рост и деление клеток, заживление ран, рост опухолей, их метастазирование.

Система фибринолиза, так же как и система свертывания крови, - многокомпо­нентная система, в состав которой входят активаторы, ингибиторы и конечный фермент.

Фибринолнтическая система крови включает 4 компонента:

1. Плазмин
2. Плазмнноген (неактивный предшественник плазмина)
3. Активаторы плазминогена
4. Ингибиторы плазминогена.

**Плазминоген**

Активность плазминогена осуществляется, в основном, 2-мя специфическими протеазами — активатором плазминогена тканевого типа и урокиназой. Кроме того, плазминоген может связываться с фибрином и активироваться в комплексе с ним. Свя­занный с фибрином плазмин относительно защищен от инактивации.

В токе крови плазмин очень быстро инактивируется ингибиторами.

Активность плазминогена повышается в последнем триместре беременности.

**Альфа 2-антиплазмин**

Недостаточность альфа2-антиплазмина проявляется кровотечениями, так как на­капливающийся активный плазмин ускоренно разрушает фибрин и фибриноген. Альфа2-антиплазмин — белок острой фазы, однако при массивной активации фибринолиза, в частности при ДВС-синдроме, может наблюдаться истощение альфа2-антиплазмина. Приобретенная недостаточность альфа2-антиплазмина встречается значительно чаще, чем врожденная.

**Альфа 2-макроглобулин**

Данный фермент является неспецифическим. При активации фибринолиза обра­зующийся из плазминогена плазмин в первую очередь связывается альфа2-антинлазмином. После полного насыщения альфа2-антиплазмина дальнейшая нейтра­лизация плазмина осуществляется за счет альфа2-макроглобулина. Кроме того, альфа2-макроглобулин инактивирует другие ферменты системы фибринолиза: урокиназу (и-РА), тканевой активатор плазминогена (t-PA), плазменный калликреин.

**Альфа 1-антитрнпсин**

На долю данного фермента приходится более 80% антипротеазной активности крови. Альфа 1-антитрипсин является основным ингибитором сериновых протеаз - трипсина, химотрипсина. Помимо этого, он принимает участие в инактивации плазми­на, калликреина, ренина. Альфа I-антитрипсин — белок острой фазы, его выработка уве­личивается при реакциях, запускаемых через фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, интерлейкин-6, в последнем триместре беременности, при приеме эстрогенов.

Все 3 описанные ингибитора совместно предупреждают появление плазмина в системе циркуляции в свободном виде. Деятельность этих ингибиторов является важ­ным условием для поддержания гемостатического баланса.

Различают внешний и внутренний пути активации фибринолиза. Главным фер­ментом этой системы является протеолитический фермент плазмин, циркулирующий в плазме крови в виде профермента плазминогена. Плазминоген - гликопротеин, синте­зирующийся в печени, почках, эозинофилах и других клетках.

Внешний путь активации плазминогена обусловлен в основном тканевым акти­ватором плазминогена (t-PA - Tissue Plasminogen Activator), почечной урокиназой, а также другими активаторами, выделенными из клеток крови (моноцитов, лейкоцитов).

- t-PA активирует только плазминоген, связанный с фибрином, а урокиназа мо­жет активизировать как свободный, так и связанный с фибрином плазминоген.

- t-PA синтезируется в эндотелиальных клетках и высвобождается из них при по­мощи брадикинина, который отщепляется от высокомолекулярного кининогена калликреином.

Таким образом, процесс активации факторов контактной фазы свертывания кро­ви является основным физиологическим пусковым механизмом фибринолиза. Этот процесс резко усиливается при остановке кровотока и образовании фибрина. На фиб­рине формируется комплекс фибрин-тканевой актнватор-плазмнноген – наиболее специфическое и эффективное действующее начало фибринолиза. В результате образо­вания этого комплекса плазминоген переходит в активный плазмин, который разруша­ет пептидные связи в фибрине/фибриногене.

В результате протеолиза фибрина в крово­токе появляются продукты деградации фибрина **(ПДФ),** которые являются маркерами активации фибринолиза. Большое клиническое значение имеет определение в крови одного из ПДФ, а именно **Д-димера,** так как этот показатель является наиболее надеж­ным маркёром образования и расщепления фибрина внутри сосуда.

Внутренний путь активации фибринолиза индуцируется преимущественно ком­плексом ф. XIIа с калликреином, урокиназой - так называемый XIIа -зависимый фибринолиз. Так же, фибринолиз может быть активирован фак­торами противосвертывающей системы - протеином С и протеином S.

Внутренний путь активации фибринолиза начинается в комплексе реакций контактной активации свер­тывания крови. Калликреин, ф. XIIа и ф. XIа активируют проурокиназу с образованием активного фер­мента урокиназы, которая способствует переходу плазминогена в плазмин.

Активаторы плазминогена преобразуют плазминоген в плазмин, а плазмин вы­зывает протеолиз фибрина или инактивируется с образованием плазмин-антиплазминового комплекса (ПАП). Ингибиторами фибринолиза являются альфа-2-антиплазмин, альфа2-макроглобулин, альфа1-антитрипсин, ингибиторы активатора плазминогена.

Действие антиплазмина направлено исключительно на плазмин, а ингибиторы активатора плазминогена способны ингибировать активность как t-PA, так и урокиназы (PAI-2).

Нарушение соотношений компонентов фибринолитической системы ведет к па­тологической активации фибринолиза.

Определение фибринолитической активности крови имеет диагностическое и прогностическое значение при многих заболеваниях: ДВС-синдроме, циррозе печени, гепатите, лейкозе, серповидноклеточной анемии, тиреотоксическом зобе, при язве желудка.

**Показатели, характеризующие фибринолнтнческую систему:**

* Плазминоген
* Альфа2-антиплазмин
* Альфа2-макроглобулин
* Альфа1-антитриисин
* Продукты деградации фибриногена и фибрина
* Д-димер

Итак, основным результатом каскадного свертывания крови и фибринолиза яв­ляется образование стабильного сгустка в области повреждения и предупреждение кровопотери с последующим растворением сгустка и восстановлением просвета по­врежденного сосуда.

Контрольные вопросы:

1. Общая характеристика фибринолитической системы
2. Назвать компоненты фибринолитической системы крови.
3. Характеристика плазминогена
4. Альфа 2-антиплазмин
5. Альфа 2-макроглобулин
6. Альфа 1-антитрнпсин
7. Характеристика внешнего пути активации плазминогена
8. Характеристика внутреннего пути активации плазминогена
9. Назвать лабораторные показатели, характеризующие фибринолитическую систему.