

УДК 61.616.005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86

Т. Д. ВЛАСОВ, С. М. ЯШИН

Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова?

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: tvlasov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.01.22 г.; принята к печати 11.02.22 г.

Резюме

Несмотря на успехи консервативного и оперативного лечения сосудистых заболеваний, задача профилактики артериальных и венозных тромбозов остается чрезвычайно актуальной. Более ста лет для объяснения механизма тромбообразования используется так называемая «триада Вирхова»: 1 – замедление кровотока; 2 – гиперкоагуляция; 3 – повреждение сосудистой стенки. Однако в полной мере сочетание этих факторов применимо для объяснения развития венозных тромбозов; для артерий классическая триада Вирхова имеет ограниченное значение. Общепринятой стратегией профилактики венозных тромбозов является применение антикоагулянтов, в то время как для артериальных – антиагрегантов. В последние годы появились данные о механизмах образования тромбов при высоких скоростях кровотока в областях артериального стеноза, а также о роли тромбоцитов и фактора фон Виллебранда в этом процессе. В представленном обзоре разбираются детали механизма тромбообразования в артериях; вводится понятие «артериальная триада», включающая в себя: 1 – стеноз артерии (ускорение кровотока); 2 – тромбоциты (их активация и взаимодействие с фактором фон Виллебранда); 3 – повреждение сосудистой стенки. Артериальная триада описывает механизмы развития тромбоза в артериях на фоне их стенозирования (как правило, вследствие атеросклероза). Понимание общности классической триады Вирхова и артериальной, как и различий между ними, позволит лучше оценить факторы риска у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и выработать оптимальные способы их профилактики.

Ключевые слова: артериальный тромбоз, венозный тромбоз, триада Вирхова, артериальная триада, профилактика тромбоза, патогенез, скорость сдвига, напряжение сдвига

Для цитирования: Власов Т. Д., Яшин С. М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова?. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):78–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.

UDC 61.616.005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86

T. D. VLASOV, S. M. YASHIN

Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid?

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: tvlasov@yandex.ru

Received 10.01.22; accepted 11.02.22

Summary

Despite the success of conservative and surgical treatment of vascular diseases, the prevention of arterial and venous thrombosis remains extremely actual. For more than a hundred years, the so-called «Virchow's triad» has been used to explain the mechanism of thrombosis: 1–slowing of blood flow; 2–hypercoagulation; 3 – damage to the vascular wall. However, the combination of these factors is fully applicable only for venous thrombosis and limited for arterial thrombosis. The generally accepted strategy for the prevention of venous thrombosis is the use of anticoagulants, while for arterial thrombosis – antiaggregants. In recent years the mechanisms of blood clot formation at high blood flow rates in the areas of arterial stenosis, as well as the role of platelets and von Willebrand factor in this process, were investigated. In the presented review, the details of the mechanisms of thrombosis in the arteries are analyzed and the concept of «arterial triad» is introduced. Arterial triad includes: 1 – arterial stenosis (increase in shear rate); 2 – platelets (their activation and interaction with von Willebrand factor); 3 – damage of the vascular wall. The arterial triad describes the mechanisms of thrombosis in the presence of artery stenosis (usually due to atherosclerosis). Understanding similarities and differences between Virchow's and arterial triads, will allow us to estimate the risk factors in patients with cardiovascular pathology and develop optimal methods of their prevention.

Keywords: arterial thrombosis, venous thrombosis, Virchow's triad, arterial triad, thrombosis prevention, pathogenesis, shear rate, shear stress

For citation: Vlasov T. D., Yashin S. M. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid?. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(1):78–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.

Введение

Венозные или артериальные тромбозы являются причинами четверти всех смертей в мире. Сосудистые осложнения атеросклероза до настоящего времени остаются наиболее частой причиной инвалидности и смертности. Атеросклеротические бляшки обычно развиваются в течение нескольких лет или десятилетий. Напротив, тромботические осложнения возникают внезапно и часто «без предупреждения». Представление о том, что острая ишемия развивается в результате разрыва или поверхностной эрозии атеросклеротической бляшки, является несколько упрощенным представлением о процессе, на который влияет активность воспаления, состояние системы гемостаза и особенности заживления. Наиболее частыми последствиями артериальных тромбозов являются инфаркты миокарда, ишемические инсульты и ишемия нижних конечностей.

Венозные тромбозы имеют другую этиологию, но не менее опасны. Основным и нередко жизнеугрожающим последствием флеботромбоза является тромбоэмболия легочной артерии, при этом источник образования эмбола не всегда очевиден. Ежегодная частота венозных тромбоэмболий составляет до 133 случаев на 100 000 населения; у трети пациентов в течение 10 лет возникают рецидивы. Независимыми предикторами рецидива являются пожилой возраст, избыточный вес, мужской пол, активная форма онкологического заболевания и неврологические заболевания, сопровождающиеся парезом ног [1].

Популяционные стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний оказались довольно успешными в последние десятилетия, однако мы все еще далеки от реального решения проблемы стратификации риска и выработки индивидуальной тактики профилактики [2].

Традиционно для описания условий образования тромбов используется классическая триада Вирхова: гиперкоагуляция, замедление кровотока (стаз) и повреждение стенки (эндотелия) [3]. Однако тромбообразование в сосудах различается в зависимости от условий кровотока (давления крови, скорости кровотока) и регионарных особенностей эндотелия.

Тромбы делятся на так называемые *красные* и *белые*. В красных тромбах основу составляют нити фибрина, пространство между которыми заполнено эритроцитами. В белых тромбах основой являются тромбоциты. Очевидно, что в каждом тромбе присутствуют как тромбоциты, так и фибрин, различие только в их соотношении [4].

Триада Вирхова и венозный тромбоз

Гиперкоагуляция – один из наиболее важных элементов развития венозных тромбозов, которые развиваются при активации коагуляционного гемостаза и состоят преимущественно из фибриновых нитей. Агрегаты тромбоцитов обнаруживаются главным образом на внешней границе тромба и способствуют его росту [5]. Факторы повышения свертываемости крови можно разделить на врожденные (генетически детерминированные) и приобретенные (табл. 1). У пациентов с тромбозами глубоких вен мутации ге-

нов, определяющих функцию факторов свертывающей системы, встречаются достоверно чаще, чем в целом в популяции. Например, мутация протромбина 20210А выявляется в группе больных с тромбозом глубоких вен в 2–8 раз чаще. Лейденовская мутация V фактора выявляется в 30–50 % случаев флеботромбозов [6, 7].

Гиперкоагуляция на фоне сопутствующей патологии, приема препаратов или травм носит персональный и нередко сочетанный характер. Например, описанная в 1865 г. Armand Trousseau связь между флеботромбозом и злокачественными опухолями является классическим примером приобретенной гиперкоагуляции. Хирургические операции, аутоиммунные заболевания, прием гормональных препаратов могут способствовать развитию венозного тромбоза, особенно при наличии генетической предрасположенности.

Замедление тока крови (стаз) и повреждение эндотелия. Несмотря на большое число клинических наблюдений, остается неясной связь замедления кровотока с развитием флеботромбоза. Существует предположение, что снижение скорости потока способствует накоплению прокоагулянтных белков, например, тромбина [8]. Повышение венозного давления и гипоксия могут вызвать воспалительные изменения в эндотелии, увеличивать образование активных форм кислорода и экспрессию молекул адгезии [9, 10]. Например, гипоксия эндотелия приводит к целому комплексу нарушений, связанных со снижением образования и биодоступности оксида азота [11]. В то же время, поскольку активация свертывания крови в сосудах происходит, главным образом, при высвобождении тканевого фактора, механизм образования фибрина при отсутствии грубого повреждения эндотелия до конца не ясен. Известно, что под влиянием сильного воздействия на клетки эндотелия (например, бактериального эндотоксина) возможна экспрессия тканевого фактора на их поверхности, кроме того, тканевой фактор также обнаруживается на эндотелии сосудов опухоли. Однако доказательств экспрессии на эндотелии тканевого фактора только при замедлении кровотока в венозном русле не получено [12]. Поэтому большинство исследователей придают активации эндотелия особое значение в патогенезе венозного тромбоза [13, 14].

Гипоксия, повышение венозного давления, уменьшение скорости кровотока и напряжения сдвига сопровождаются экспрессией P-селектина, а также высвобождением фактора фон Виллебранда из телец Вайбеля – Паладе эндотелиоцитов.

Процесс свертывания крови при венозном застое, по-видимому, запускается тканевым фактором, который присутствует на мембране микровезикул крови (рис. 1). Хотя в крови присутствуют микровезикулы всех лейкоцитов и эндотелия, экспрессия тканевого фактора под воздействием различных стимулов производится преимущественно моноцитами [12]. Тканевой фактор микровезикул, образуемых моноцитами, фиксируется на P-селектине и запускает коагуляционный гемостаз с образованием фибрина. Кроме эндотелия, P-селектин экспрессируется на мембране

Наиболее значимые причины гиперкоагуляции при флеботромбозах

Table 1

The most significant causes of hypercoagulation in phlebothrombosis

Врожденные	Приобретенные
Дефицит антитромбина III	Хирургическая операция или травма
Дефицит протеина С	Онкологические заболевания
Дефицит протеина S	Аутоиммунные заболевания (образование волчаночного антикоагулянта)
Мутация фактора V (Leiden) (rs6025)	Прием гормональных контрацептивов
Мутация протромбина 20210A	Длительный постельный режим

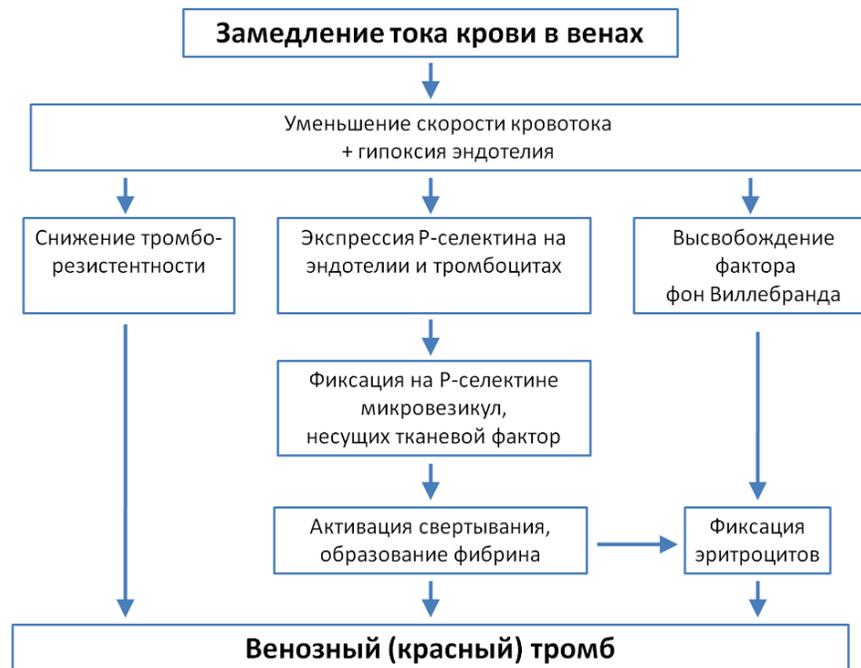


Рис. 1. Механизмы образования тромба при замедлении скорости тока крови по венам

Fig. 1. Mechanisms of thrombus formation during the slowing of venous blood flow

тромбоцитов, что также способствует фиксации микровезикул с тканевым фактором и активации процесса свертывания крови. В последнее время внимание исследователей привлекает фактор фон Виллебранда, который усиливает фиксацию эритроцитов на нитях фибрина при замедлении кровотока [15].

Таким образом, триада Вирхова полностью подходит для описания механизма флеботромбоза, который по своей структуре относится к так называемому красному тромбу и состоит преимущественно из фибрина и эритроцитов [16].

Триада Вирхова и артериальный тромбоз

Согласно традиционным представлениям, артериальные тромбы формируются преимущественно из тромбоцитов и относятся к так называемым белым тромбам. Однако это представление далеко не всегда находит подтверждение в реальной жизни. Существует зависимость структуры артериальных тромбов от условий их формирования. К. Mizuno et al. в 1992 г. [17], используя метод ангиоскопии, установили, что при одинаково высокой частоте артериотромбоза (более 90 %) у больных с нестабильной стенокар-

дией и инфарктом миокарда существуют отличия в структуре тромбов. При нестабильной стенокардии у 70 % пациентов образуются белые (тромбоцитарные) тромбы, у 15 % – смешанные и у 15 % – красные. Напротив, при остром инфаркте миокарда более чем у 70 % больных выявлены смешанные тромбы, а у 30 % – красные, при полном отсутствии белых (тромбоцитарных). По мнению авторов, именно условия и сроки образования тромбов определяют их структуру. Кроме того, при инфаркте миокарда тромбы почти всегда закрывали просвет артерии, в отличие от случаев нестабильной стенокардии.

Как правило, при описании патофизиологии артериального тромбоза триада Вирхова либо не упоминается, либо ее трактовка отличается от первоначального смысла. Например, вместо определения «замедление кровотока или стаз» используется более широкое понятие «нарушение кровотока» [18]. Очевидно, необходима модификация классической триады Вирхова для описания механизма артериального тромбоза.

Гиперкоагуляция для артериального тромбоза является гораздо менее значимым фактором, чем для венозного. Так, при исследовании роли наследствен-

Скорость сдвига в зависимости от типа артерии и характера патологии

Table 2

The shear rate dependence of vessel type and pathological process

Тип сосуда		Скорость сдвига, с ⁻¹	Ссылка
Артерии		300–800	[27]
Вены		15–200	
Артериолы		500–1600	
Сужение коронарной артерии	длина стеноза – 4 мм, степень стеноза – 75 %	270 000	[28]
	длина стеноза – 4 мм, степень стеноза – 98 %	425 000	
	длина стеноза – 16 мм, степень стеноза – 93 %	125 000	
Коронарный стент		0–11 000	[29]

ных коагулопатий было показано, что мутация гена протромбина 20210A не влияет на риск артериального тромбоза, хотя ассоциирована с риском развития инфаркта миокарда и осложнениями беременности [19]. Лейденовская мутация фактора V незначительно влияет на вероятность возникновения инфаркта миокарда или ишемического инсульта [7]. Хотя наличие так называемых *тромбофилических мутаций* увеличивает риск рестеноза и окклюзии стентов и сосудов после восстановления кровотока в различных органах [20–22].

Повреждения эндотелия капсулы атеросклеротической бляшки, как правило, приводит к тромбозу артерии; важное значение в этом процессе имеют тромбоциты и тканевой фактор, который запускает коагуляционный гемостаз [23]. В отличие от венозного тромба, при котором повреждение эндотелия часто минимально и связано с гипоксией, повреждение поверхности атеросклеротической бляшки приводит к адгезии и активации тромбоцитов за счет контакта с субэндотелиальным коллагеном и фактором фон Виллебранда, а также к высвобождению тканевого фактора. Образовавшийся при запуске коагуляционного гемостаза тромбин дополнительно активирует тромбоциты на поврежденном эндотелии с образованием смешанного (как тромбоцитарного, так и фибринового) тромба [24, 25].

Скорость кровотока при стенозе, вызванном атеросклеротической бляшкой, имеет решающее значение в патофизиологии артериального тромбоза.

Для оценки влияния скорости кровотока на тромбообразование используют две физические величины – напряжение и скорость сдвига.

Скорость сдвига – это скорость, с которой соседние слои жидкости перемещаются относительно друг друга. Этот показатель прямо пропорционален скорости кровотока и обратно пропорционален диаметру сосуда. Таким образом, чем выше скорость и меньше диаметр сосуда, тем больше значение скорости сдвига. Этот показатель измеряется в секундах⁻¹ (с⁻¹).

Напряжение сдвига – это сила трения, образуемая током крови на поверхности эндотелия и направленная тангенциально (вдоль) потока крови. Напряжение сдвига измеряется в динах/см² (дин/см²). Напряжение сдвига пропорционально вязкости крови и скорости

сдвига; при экспериментальном измерении напряжения и скорости сдвига обе величины почти пропорциональны при различных скоростях движения жидкости [26]. Понятие «напряжение сдвига» применяют для описания воздействия крови на эндотелий, в то время как «скорость сдвига» используется для элементов крови в потоке.

При расчетах учитываются различные параметры: диаметр и геометрия сосудов, динамика давления, вязкость крови, характер стеноза, толщина интимы и др. Нередко оценка напряжения сдвига при различной анатомии и турбулентном кровотоке требует применения сложного математического анализа.

Стеноз артериальных сосудов сопровождается выраженным увеличением скорости кровотока в зоне сужения; скорость и напряжение сдвига в этом случае значительно возрастают. В табл. 2 приведены данные о скорости сдвига в зависимости от типа сосуда и характера его патологии.

Как следует из данных табл. 2, при сужении артерии наблюдается резкое возрастание скорости сдвига, что приводит к активации тромбоцитарного гемостаза и способствует развитию *белого* тромба. Увеличение агрегации тромбоцитов под действием высокой скорости сдвига происходит за счет особых свойств фактора фон Виллебранда. Фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) синтезируется в клетках эндотелия и накапливается в тельцах Вайбеля – Паладе в виде сверхкрупных мультимеров (до 20 000 кДа), способных взаимодействовать с тромбоцитами [30]. vWF, циркулирующий в крови, в норме не вызывает активации тромбоцитов. Одним из таких механизмов торможения избыточной активации тромбоцитов в норме является *разрезание* фактора фон Виллебранда в области домена A2 особым ферментом ADAMTS-13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13*) на фрагменты разной массы. Укорочение vWF уменьшает его способность связываться с тромбоцитами и их последующей активации. При недостаточном количестве фермента ADAMTS-13 возникает риск образования тромбоцитарных тромбов; применение этого пептида рассматривается как перспективный способ лечения ишемического инсульта, особенно в случаях неэффективного фибринолиза [31].

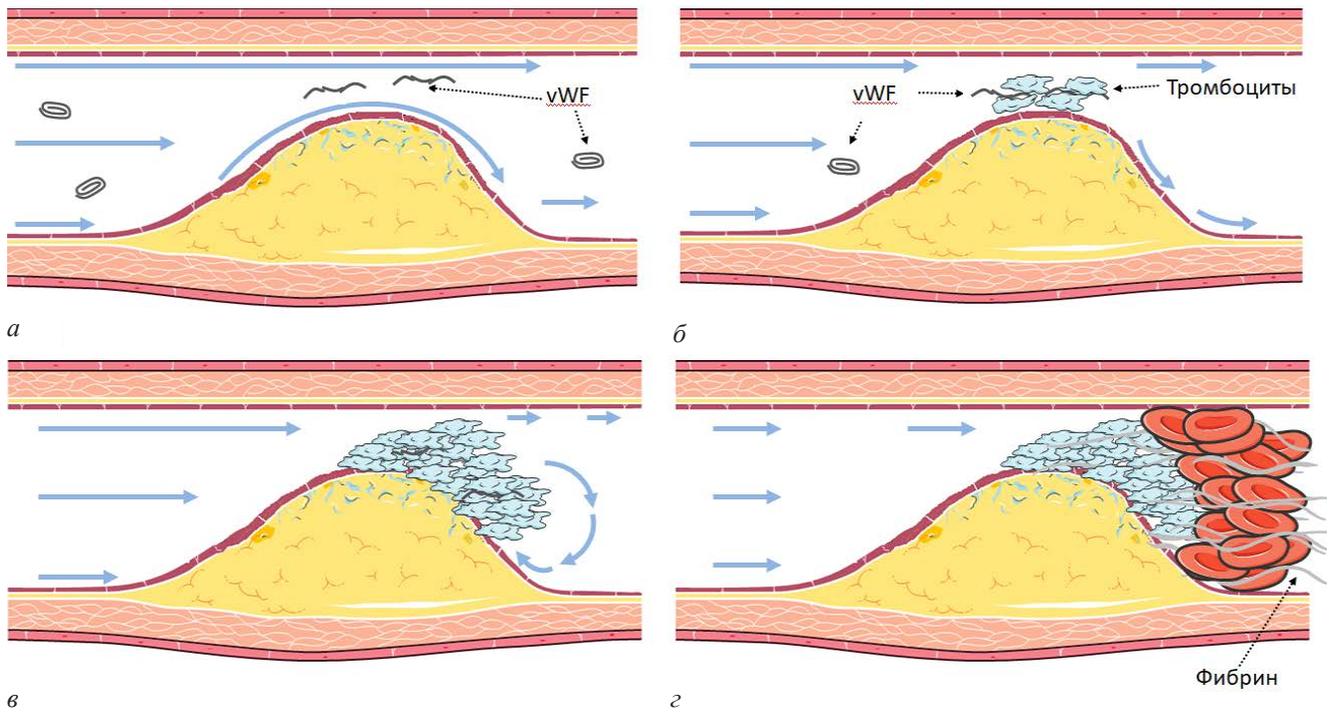


Рис. 2. Формирование тромба при стенозе артерии: *а* – сужение просвета артерии приводит к повышению скорости кровотока, следовательно, к увеличению скорости и напряжения сдвига (показаны голубыми стрелками). Фактор фон Виллебранда (vWF) приобретает расправленную форму при высоких скоростях сдвига и возвращается в глобулярную при низких; *б* – адгезия тромбоцитов к расправленному фактору фон Виллебранда; *в* – формирование тромбоцитарного тромба в месте стеноза артерии; *г* – образование тромбоцитарного тромба приводит к критическому сужению сосуда и замедлению скорости кровотока ниже области стеноза, что сопровождается активацией свертывания крови и ростом фибринового тромба, заполненного эритроцитами

Fig. 2. The thrombus formation in presence of artery stenosis: *a* – narrowing of the artery leads to an increase in blood flow velocity, hence to an increase in the shear rate and shear stress (shown by blue arrows). Von Willebrand factor (vWF) converted into a straightened form at high shear rates and returns to a globular form at low; *б* – platelet adhesion to the straightened von Willebrand factor; *в* – formation of a platelet thrombus at the site of artery stenosis; *г* – the formation of a platelet thrombus leads to a critical narrowing of the vessel and slowing of the shear rate below the stenosis, which is accompanied by activation of blood coagulation and the growth of a fibrin thrombus filled with erythrocytes

Кроме того, фактор фон Виллебранда обладает уникальным свойством менять свою форму под действием внешних гидродинамических сил (рис. 2, *а, б*).

Мультимеры vWF, циркулирующие в крови, свернуты в компактную глобулярную форму, поэтому области связывания с рецепторами тромбоцитов в обычном состоянии закрыты. При высоких скоростях сдвига $>5000 \text{ с}^{-1}$ (что соответствует напряжению сдвига $>100 \text{ дин/см}^2$) геометрия белка меняется – мультимер принимают растянутую форму, с формированием нитей до 15 мкм в длину [32]. При этой трансформации открываются контактные участки (A1, A2, A3, C4) для связывания vWF с различными структурами. A1-домен связывается с тромбоцитами (через GPIb-рецептор), A2 – с ферментом ADAMTS-13, A3 – с коллагеном субэндотелия, а C4 – с GPIIb/IIIa-рецептором тромбоцитов [33]. При разворачивании фактора фон Виллебранда число взаимодействующих с тромбоцитами A1 доменов увеличивается в тысячу раз. Таким образом, высокие скорости потока приводят к связыванию vWF с рецепторами тромбоцитов, с последующей их активацией и агрегацией [34]. Кроме того, в условиях высоких скоростей сдвига фактор фон Виллебранда способен к так называемой *самоассоциации*, процессу связывания мультимеров белка друг с другом [35]. Механизм этого явления до конца не изучен. По данным Zhang C. et al. (2019) [36], самоассоциация фактора фон Виллебранда происходит вследствие раскрытия A2-домена, который

одновременно служит местом воздействия фермента ADAMTS-13. Самоассоциация vWF приводит к формированию волокон, которые организуются в структуру, похожую на паутину, представляющую собой идеальное место для прикрепления тромбоцитов и их дальнейшей агрегации. При высоких скоростях сдвига агрегация тромбоцитов усиливается за счет связывания C4-домена фактора фон Виллебранда с GPIIb/IIIa-рецептором тромбоцитов (который при низких скоростях связывается с фибриногеном). Важной особенностью является способность тромбоцитов соединяться с фактором фон Виллебранда без предварительной активации при скоростях сдвига выше 10000 с^{-1} (что соответствует напряжению сдвига 400 дин/см^2). Однако эти комплексы нестабильны и становятся способными к формированию ядра тромба лишь при возрастании скорости сдвига до $20\,000 \text{ с}^{-1}$ (что соответствует напряжению сдвига 800 дин/см^2) [37].

В большинстве случаев при выраженном стенозе артерии ниже места сужения наблюдается уменьшение напряжения сдвига; что в значительной степени является результатом турбулентности и падения давления [38]. Эти изменения кровотока активируют систему коагуляционного гемостаза, в результате чего тромбоцитарный (белый) тромб дополняется фибриновым сгустком и становится смешанным (рис. 2, *г*). Замедление скорости кровотока и уменьшение напряжения сдвига в артериальных сосудах приводят к нарушению функции эндотелия и способствуют

прогрессированию атеросклероза [39, 40]. В этом процессе доказана роль активации провоспалительных клеточных сигнальных систем: митоген-активируемых протеинкиназ (*mitogen-activated protein kinase, MAPK*) и ядерного фактора транскрипции (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB*) [41]. Однако замедление скорости не является критическим для кровотока в артерии; именно образование тромба приводит к полной окклюзии сосуда, а не наоборот.

Таким образом, условия образования артериальных тромбов не соответствуют классической триаде Вирхова. Для описания механизма тромбоза в данном случае были предложены новые понятия: «тромбоз высоких скоростей сдвига», или «триада высоких скоростей сдвига», в которую входят: 1 – наличие патологически высокой скорости сдвига (стеноза артерии); 2 – наличие протромботической поверхности (повреждение эндотелия); 3 – протромботические изменения (активация тромбоцитов и фактора фон Виллебранда) [42].

Однако для более простого понимания причин и условий формирования тромбов в артериях мы считаем целесообразным введение понятия «артериальная триада», которая состоит из трех элементов: 1 – стеноз артерии (высокая скорость сдвига); 2 – тромбоциты (их активация и взаимодействие с фактором фон Виллебранда); 3 – повреждение эндотелия (рис. 2).

Артериальную триаду объединяет с классической триадой Вирхова наличие повреждения эндотелия. Тромбоциты, как третий элемент артериальной триады, является аналогом гиперкоагуляции в триаде Вирхова. Но, в отличие от венозного тромбоза, при котором наличие гиперкоагуляции является важнейшим условием, для артериального не требуется исходно высокой активности тромбоцитов. Тромбоциты активируются за счет высокой скорости сдвига, которая является важнейшим условием развития тромбоза артерии при стенозировании. Стоит отметить, что количество тромбоцитов также имеет значение. В исследовании, проведенном в общей популяции Копенгагена, риск артериального тромбоза мозговых сосудов возрастал в 1,8 раз при уровне тромбоцитов крови $>398 \cdot 10^9/\text{л}$. При этом количество тромбоцитов крови не оказывало никакого влияния на частоту развития венозных тромбозов [43].

Таким образом, «артериальная триада» описывает механизмы формирования артериального тромба, наряду с классической триадой Вирхова, которая остается актуальной для флеботромбоза.

Направления профилактики тромбозов

Различие механизмов развития артериальных и венозных тромбов определяет выбор способа профилактики. Как описано выше, существует общий элемент триады Вирхова (венозной) и артериальной триады – нарушение функции или повреждение эндотелия. Однако причины этих нарушений различны. Атеросклероз является ведущей патологией артерий, но никогда не встречается в венах, за исключением случаев перерождения венозных кондуитов после операций реваскуляризации миокарда. Вероятной при-

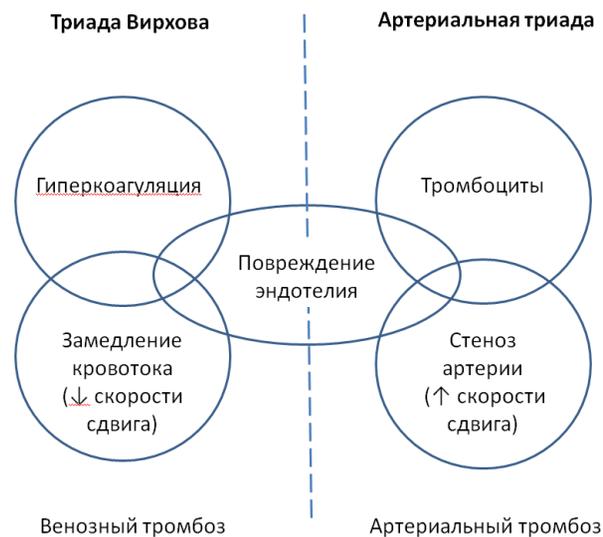


Рис. 3. Триада Вирхова и артериальная триада

Fig. 3. Virchow's triad and arterial triad

чиной этого является различие в степени давления в артериальном и венозном русле и градиента диффузии липидов крови в сосудистую стенку. Соответственно, и механизмы профилактики повреждений эндотелия различны: для артерий – это предупреждение и лечение атеросклероза (коррекция дислипидемии, гипергликемии, контроль артериального давления, отказ от курения и повышение физической активности); для вен – устранение факторов повышения давления и улучшение венозного тонуса (в том числе с помощью использования компрессионного трикотажа).

Все тромбы состоят из агрегированных тромбоцитов, фибрина и клеток крови, но соотношение этих компонентов различается в артериях и венах. Тромбоциты преобладают в артериальных тромбах, которые образуются в условиях высокой скорости кровотока, тогда как фибрин является основным компонентом венозного, при меньшей скорости потока. Различия в структуре тромбов определяют специфику лечения: антитромбоцитарные препараты используются для профилактики артериальных тромбозов, в то время как антикоагулянты в основном используются при венозной патологии.

Аспирин – наиболее известное средство при сердечно-сосудистой патологии; результаты многих исследований доказали его эффективность при вторичной профилактике. Назначение препарата для первичной профилактики также оправдано; применение аспирина ассоциируется со значимым снижением риска инфаркта миокарда и инсульта. Помимо антитромбоцитарного действия, эффективность аспирина обусловлена его противовоспалительным эффектом. У более селективных антитромбоцитарных препаратов, таких как Клопидогрел, Прасугрел и Тикагрелор, также выявлены противовоспалительные и противоишемические эффекты. Однако клинические исследования ингибиторов рецепторов тромбоцитов для предотвращения прогрессирования атеросклероза не показали достоверного снижения частоты развития бляшек в артериях.

Активация тромбоцитов и образование тромбов над областью разрыва или эрозии атеросклеротической

бляшки играют ключевую роль в патофизиологии острого коронарного синдрома. Раннее подавление функции тромбоцитов снижает риск повторных событий после инфаркта миокарда. В клинической практике доступны две группы пероральных антагонистов рецепторов P2Y₁₂: необратимо действующие тиенопиридины – Клопидогрел и Прасугрел – и не-тиенопиридиновый пероральный ингибитор Тикагрелор обратимого действия. По сравнению с Клопидогрелем, Прасугрел и Тикагрелор проявляют более быстрое начало действия, а также подавляют агрегацию тромбоцитов на более длительный период времени. Однако желаемый антитромбоцитарный эффект пероральных антагонистов рецептора P2Y₁₂ у пациентов с инфарктом миокарда может наступать позже ожидаемого; скорее всего, из-за замедленного всасывания на фоне нарушений гемодинамики. Опиоиды, часто назначаемые пациентам в случаях выраженного болевого синдрома, еще больше увеличивают задержку развития антитромбоцитарного эффекта. Кангрелор – обратимый внутривенный антагонист рецептора P2Y₁₂ короткого действия, требует непрерывного введения и используется только во время чрескожных коронарных вмешательств. Следовательно, существует потребность в антагонисте рецептора P2Y₁₂ с быстрым началом действия, который можно было бы использовать на догоспитальном этапе, в отделениях скорой или неотложной помощи [44].

Селатогрел (Selatogrel) представляет собой новый класс обратимо связывающего антагониста рецептора P2Y₁₂ с очень быстрым началом действия. Препарат в форме инъектора для самостоятельного введения может быть использован в самом начале развития острого инфаркта миокарда; однократная доза подкожного препарата приводит к быстрому и эффективному подавлению агрегации тромбоцитов [45].

Пероральные антикоагулянты используются многие годы в клинической практике. Исследования гепарина и антагонистов витамина К показали, что кратковременное применение этих препаратов не оказывает существенного влияния на хронические заболевания, такие как атеросклероз. Длительный прием антагонистов витамина К не оказывал видимого влияния на изменения в коронарных артериях пациентов, перенесших коронарное шунтирование, по данным ангиографии. Можно предположить, что этот эффект, по крайней мере, частично, опосредован влиянием антагонистов витамина К на фенотип атеросклеротической бляшки. В то же время основным побочным эффектом длительного приема препарата является ускоренная кальцификация артерий.

Новые возможности появились с внедрением в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов (ингибиторов фактора Ха и тромбина), которые представляют собой небольшие молекулы, способные проникать в стенку сосуда. Это может повлиять не только на свертываемость крови, но и, возможно, на процесс образования атеросклеротических бляшек.

Кровотечение является основным побочным эффектом антитромботической терапии. Риск серьез-

ного кровотечения в 1,8 раза выше при двойной антитромбоцитарной терапии при сочетании аспирина с Клопидогрелем [46]. Аналогичным образом риск увеличивается, по меньшей мере, в 2 раза при совместном применении аспирина и антикоагулянтов [47]. Хотя прямые пероральные антикоагулянты (Дабигатран, Апиксабан, Эдоксабан и Ривароксабан) связаны с меньшим числом серьезных кровотечений, чем антагонисты витамина К (варфарин), риск почти удваивается при использовании этих препаратов в сочетании с аспирином [48–50]. Комбинация антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств, например, показана при лечении острого артериального тромбоза у пациентов с клапанными протезами сердца. Сложную дилемму для врача представляет наличие сочетанной патологии, требующей различной антикоагулянтной терапии. Примерами являются фибрилляция предсердий при наличии коронарного стента (особенно в случаях острого коронарного синдрома); патология клапанов на фоне ишемической болезни сердца; острый коронарный синдром в сочетании с выраженной сердечной недостаточностью; тромбоз глубоких вен с легочной эмболией при наличии текущего острого инфаркта миокарда и др. Целью антикоагулянтной терапии является снижение риска тромбоза без нарушения гемостаза и минимизации риска кровотечения. И хотя прямые пероральные антикоагулянты ближе к этой цели, чем антагонисты витамина К, риск осложнений сохраняется; например, ежегодная частота значимых кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий колеблется от 2 до 3 %, а внутричерепных – от 0,3 до 0,5 % [51].

Прямые пероральные антикоагулянты ингибируют фактор Ха или тромбин. Однако в настоящее время интерес исследователей сместился к XII и XI факторам свертывания крови, которые являются важными элементами в процессе образования тромбов, но в меньшей степени имеют значение при гемостазе; это делает их перспективными в целях разработки более безопасных антикоагулянтов. В настоящее время изучается несколько стратегий ингибирования XI фактора [52]. К ним относятся ASO (AntiSense Oligonucleotide), моноклональные антитела, аптамеры, и так называемые малые молекулы. Олигонуклеиды, антитела и аптамеры требуют парентерального введения, в то время как малые молекулы могут быть использованы и перорально. Требуется от 3 до 4 недель лечения ASO, чтобы снизить уровни фактора XI до терапевтического диапазона, что ограничивает использование этих препаратов в экстренных случаях. Напротив, антитела, аптамеры и малые молекулы обладают быстрым началом действия. Длительный период полувыведения антител и ASO может осложнить процесс гемостаза при развитии кровотечения в результате травмы или операции. Таким образом, каждая группа препаратов имеет сильные и слабые стороны для клинического применения.

Заключение

Различия в механизмах образования артериальных и венозных тромбозов определяют выбор препаратов для профилактики. До настоящего времени

не существует оптимальных схем; в многочисленных клинических исследованиях используются различные комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов. Введение понятия «артериальная триада», наряду с «триадой Вирхова», позволяет лучше понять патогенетические различия между артериальными и венозными тромбозами и направления их профилактики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009) // *Am. J. Med.* 2014;(127):829–839.e5.
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN et al. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;(34):2363–2371. Doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
- Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution // *Brit. J. Haematology.* 2008;143(2):180–190. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x
- Lippi G, Favaloro EJ. Venous and Arterial Thromboses: Two Sides of the Same Coin? // *Semin // Thromb. Hemost.* 2018; 44(03):239–248. Doi: 10.1055/s-0037-1607202.
- Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins // *J. Clin. Pathol.* 1974;27(7):517–528. Doi: 10.1136/jcp.27.7.517.
- Jadaon MM. Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011054. Doi: 10.4084/MJHID.2011.054
- Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia // *Genet. Med.* 2011;13(1):1–16. Doi: 10.1097/GIM.0b013e3181fa0f2.
- Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis // *J Clin. Invest.* 2012; 122(7):2331–2336. Doi: 10.1172/JCI60229.
- Bovill EG, van der Vliet A. Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: what is the link? // *Annu Rev Physiol.* 2011;(73):527–545. Doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142305.
- Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease // *Ann. Vasc. Surgery.* 2018; (46):380–393. Doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
- Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Ploska A et al. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia – The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability // *Biomolecules.* 2021;11 (7):982. Doi: 10.3390/biom11070982.
- Osterud B, Bjorklid E. Tissue factor in blood cells and endothelial cells // *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;(4):289–299. Doi: 10.2741/376.
- Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis // *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;(15):130. Doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.
- Poredos P, Jezovnik MK. Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis // *Angiology.* 2018;69(7):564–567. Doi: 10.1177/0003319717732238.
- Smeets MWJ, Mourik MJ, Niessen HWM, Hordijk PL. Stasis Promotes Erythrocyte Adhesion to von Willebrand Factor // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(9):1618–1627. Doi: 10.1161/atvbaha.117.309885
- Лобастов К. В., Дементьева Г. И., Лаберко Л. А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова // *Флебология.* – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 227–235. [Lobastov KV, Dement'eva GI, Laberko LA. *Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze vенозного тромбоза: pereosmyslenie triady Virhova* // *Flebologiya.* 2019;13(3):227–235. (In Russ.).] Doi: 10.17116/flebo201913031227.
- Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 1992;326(5):287–291. Doi: 10.1056/NEJM199201303260502.
- Bennett PC, Silverman SH, Gill PS, Lip GY. Peripheral arterial disease and Virchow's triad // *Thromb. Haemost.* 2009;101(6):1032–1040. Doi: 10.1160/TH08-08-0518.
- Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study // *Arch Intern Med.* 2004;164(17):1932–1937. Doi: 10.1001/archinte.164.17.1932.
- Sampram ES, Lindblad B. The impact of factor V mutation on the risk for occlusion in patients undergoing peripheral vascular reconstructions // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2001;22 (2):134–138. Doi: 10.1053/ejvs.2001.1420.
- Kuruville A, Norris GM, Manjila S et al. Factor v leiden mutation in reocclusion after intra-arterial thrombolysis // *Stroke.* 2009;40(2):660–662. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.522771.
- Massoudy P, Thielmann M, Müller-Beissenhirtz H et al. Thrombophilia in cardiac surgery-patients with symptomatic factor V Leiden // *J. Card. Surg.* 2009;24(4):379–382. Doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00761.x.
- Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture // *J. Intern. Med.* 2014; 276(6):618–632. Doi: 10.1111/joim.12296.
- Palasubramaniam J, Wang X, Peter K. Myocardial Infarction-From Atherosclerosis to Thrombosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(8):E176–E185. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312578.
- Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Shimokawa H. Recent Advances in the Understanding of Thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39(6):E159–E165. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312003.
- Abdelhalim MA. The effects of size and period of administration of gold nanoparticles on rheological parameters of blood plasma of rats over a wide range of shear rates: in vivo // *Lipids Health. Dis.* 2011;(10):191. Doi: 10.1186/1476-511X-10-191.
- Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV et al. Platelets and shear stress // *Blood.* 1996;88(5): 1525–1541. Doi: 10.1182/blood.V88.5.1525.1525.
- Bark DL Jr, Ku DN. Wall shear over high degree stenoses pertinent to atherothrombosis // *J Biomech.* 2010;43(15):2970–2977. Doi: 10.1016/j.jbiomech.2010.07.011.
- Foin N, Gutierrez-Chico JL, Nakatani S et al. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance // *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2014;7(2):180–189. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000931.
- Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2014;25(3):206–216. Doi: 10.1097/MBC.0000000000000065.
- Chen X, Cheng X, Zhang S, Wu D. ADAMTS13: An Emerging Target in Stroke Therapy // *Front. Neurol.* 2019; (10):772. Doi: 10.3389/fneur.2019.00772.
- Schneider SW, Nuschele S, Wixforth A et al. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor

- fibers // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(19):7899–7903. Doi: 10.1073/pnas.0608422104.
33. Xu ER, von Bülow S, Chen PC et al. Structure and dynamics of the platelet integrin-binding C4 domain of von Willebrand factor // *Blood*. 2019;133(4):366–376. Doi: 10.1182/blood-2018-04-843615.
34. Wellings PJ, Ku DN. Mechanisms of Platelet Capture Under Very High Shear // *Cardiovasc. Engin. Technol*. 2012; 3(2):161–170. Doi: 10.1007/s13239-012-0086-6.
35. Shankaran H, Alexandridis P, Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension // *Blood*. 2003;101(7):2637–2645. Doi: 10.1182/blood-2002-05-1550.
36. Zhang C, Kelkar A, Neelamegham S. von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain // *Blood Adv*. 2019;3(7):957–968. Doi: 10.1182/bloodadvances.2018030122/
37. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R et al. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress // *Blood*. 2006;108(6):1903–1910. Doi: 10.1182/blood-2006-04-011551.
38. Ku DN. Blood flow in arteries // *Annual Review of Fluid Mechanics*. 1997;(29):399–434. Doi: 10.1146/annurev.fluid.29.1.399
39. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007;49(25):2379–2393. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.059.
40. Yamamoto E, Siasos G, Zaromytidou M et al. Low Endothelial Shear Stress Predicts Evolution to High-Risk Coronary Plaque Phenotype in the Future: A Serial Optical Coherence Tomography and Computational Fluid Dynamics Study // *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2017;10(8): e005455. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005455.
41. Bryan MT, Duckles H, Feng S et al. Mechanoresponsive networks controlling vascular inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol*. 2014;34(10):2199–2205. Doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303424.
42. Kim D, Bresette C, Liu Z, Ku D.N. Occlusive thrombosis in arteries // *APL Bioeng*. 2019;3 (4):041502. Doi: 10.1063/1.5115554.
43. Warny M, Helby J, Birgens HS et al. Arterial and venous thrombosis by high platelet count and high hematocrit: 108 521 individuals from the Copenhagen General Population Study // *J. Thromb. Haemost*. 2019;17(11):1898–1911. Doi: 10.1111/jth.14574.
44. Juif PE, Boehler M, Dobrow M et al. Clinical Pharmacology of the Reversible and Potent P2Y12 Receptor Antagonist ACT-246475 After Single Subcutaneous Administration in Healthy Male Subjects // *J. Clin. Pharmacol*. 2019;59(1):123–130. Doi: 10.1002/jcph.1296.
45. Sinnaeve P, Fahrni G, Schelfaut D, Spirito A, Mueller C et al. Subcutaneous Selatogrel Inhibits Platelet Aggregation in Patients With Acute Myocardial Infarction // *J Am Coll Cardiol* 2020;(75):2588–2597
46. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events // *Am. J. Cardiol*. 2008;(101):960–966. Doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.057
47. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit // *Ann Intern Med*. 2005;143(4):241–250. Doi: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00005.
48. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial // *Circulation*. 2013;(127):634–640. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
49. Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, Becker et al. ROCK-ET AF Steering Committee Investigators. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: findings from the ROCKET AF trial // *Am. Heart. J*. 2016;(179):77–86. Doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.019.
50. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP et al. Concomitant use of single antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation: analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial // *J. Am. Heart Assoc*. 2016;5(2):E002587. Doi: 10.1161/JAHA.115.002587.
51. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
52. Weitz JI, Chan NC. Advances in Antithrombotic Therapy // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;(39):7–12. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310960.

Информация об авторах

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Яшин Сергей М. – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2 с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: smyashin@mail.ru.

Authors information

Vlasov Timur D. – Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Yashin Sergey M. – Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the department of hospital surgery № 2 with clinics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: smyashin@mail.ru.