

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

С.В. Куприянов Л.П. Романова
Л.М. Семенова С.В. Бочкарев

ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ НАЧАЛА

Учебное пособие

Чебоксары
2016

УДК 612.014 (075.5)
ББК 28.707.3я73 Н831
К92

Рецензенты:

д-р биол. наук, профессор *Н.Г. Игнатьев* (ФГБОУ ВПО «ЧГСХА»);
д-р биол. наук, профессор *Н.А. Кириллов* (ФГБОУ ВПО «ЧГСХА»)

Куприянов С.В.

К92 **Функции системы крови. Начала: учеб. пособие /**
С.В. Куприянов, Л.П. Романова, Л.М. Семенова, С.В. Боч-
карев. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2016. – 120 с.

ISBN 978-5-7677-2230-3

Приведены основные сведения о составе крови, функциях ее форменных элементов и компонентов плазмы, а также нормы общего и биохимического анализов крови. Рассмотрены основы иммунологии, примеры оценки изменений лейкоцитарных формул при различных состояниях. Описаны системы кислотно-основного, агрегационного состояний крови, а также взаимовлияние кислотно-основного баланса и электронейтральности плазмы, его клиническое значение. Гуморальные и нервные механизмы регуляции приведены с современных функционально-системных позиций.

Для студентов II–VI курсов медицинских факультетов, а также интернов и ординаторов.

Ответственный редактор д-р мед. наук, профессор С.В. Куприянов

Утверждено Учебно-методическим советом университета

ISBN 978-5-7677-2230-3

УДК 612.014 (075.5)
ББК 28.707.3я73 Н831
© Издательство Чувашского уни-
верситета, 2016
© Куприянов С.В., Романова Л.П.,
Семенова Л.М., Бочкарев С.В., 2016

ПРЕДИСЛОВИЕ

В учебном пособии представлен основной и дополнительный материал по теме «Кровь». Данная тема в программе по нормальной физиологии медицинских вузов включает четыре занятия, охватывает базовые знания по показателям крови, эритроцитам, лейкоцитам и иммунитету, тромбоцитам, тромбоцитарному и плазменному свертыванию. Издание преимущественно ориентировано на студентов специальностей «Лечебное дело» и «Педиатрия», но также значительно облегчит усвоение программы по данной теме студентами специальностей «Стоматология», «Фармакология» и «Сестринское дело».

Материал пособия структурирован так, чтобы максимально облегчить студентам младших курсов первичное знакомство с физиологией системы крови и одновременно студентам старших курсов, интернам и ординаторам глубже понять отдельные значимые вопросы клинической гематологии. Дополнительный материал изложен менее крупным шрифтом, не является обязательным для запоминания студентами II курса и необходим для более глубокого понимания рассматриваемых вопросов. Дополнительный материал логически связан с основным текстом (крупный шрифт), имеет клиническую направленность и представляет интерес прежде всего для студентов III–VI курсов, интернов и ординаторов.

ГЛАВА I

Понятие системы крови

Нормальная жизнедеятельность клеток организма возможна только при условии постоянства его внутренней среды. Важнейшим компонентом его поддержания является кровь – жидкая среда организма, которую считают разновидностью соединительной ткани.

Г.Ф. Ланг (1939) обосновал понятие «система крови». В нее входят:

- 1) периферическая кровь, находящаяся в сосудах (6-8 % от массы тела);
- 2) органы кроветворения – красный костный мозг, селезенка, лимфатические узлы;
- 3) органы кроверазрушения – красный костный мозг, селезенка, лимфоузлы, печень;
- 4) нейрогуморальный аппарат регуляции.

Г.Ф. Ланг назвал периферической кровь, циркулирующую по сосудам. В этом случае целесообразно как отдельный элемент системы крови выделять депонированную – выключенную из общего кровотока, кровь. Основные депо крови организма: сосуды кожи и подкожно-жировой клетчатки, малого круга кровообращения, вены. Селезенка и печень, часто называемые депо крови, не являются основными. Масса селезенки доходит всего до 200 г, большая часть которой приходится на паренхиму. Кроме того, здесь депонирована не столько кровь, сколько эритроциты (кровь с содержанием эритроцитов до 20 %). Известно, что полное удаление селезенки значимо не влияет на функции организма. Печень, масса которой составляет 1200-1500 г, содержит всего несколько сотен миллилитров депонированной крови. Тогда как только капилляры подсосочкового слоя кожи способны вмещать до 1 л крови. Вены большого и малого кругов кровообращения вмещают до 3/4 всей массы крови, большая часть из которой находится в выключенном из циркуляции состоянии.

Основные функции крови

1. *Транспортная* – перенос различных веществ, необходимых для жизнедеятельности органов и тканей, а также продуктов обмена, O_2 , CO_2 , питательных веществ, гормонов, белков, электролитов, ферментов, витаминов и др.

2. *Дыхательная* – перенос O_2 от легких к тканям и CO_2 от тканей к легким.

3. *Питательная* – перенос основных питательных веществ от органов пищеварения к тканям организма.

4. *Экскреторная* – транспорт промежуточных и конечных продуктов обмена веществ (мочевины, мочевой кислоты, NH_3 , молочной кислоты, кетоновых тел, избытка органических и минеральных веществ, и др.) и излишков воды к органам их выделения (почки, легкие, потовые железы, кишечник).

5. *Регуляторная или гуморальная* – доставка гормонов, пептидов, ионов и других веществ, обладающих регуляторным воздействием на различные клетки-мишени.

6. *Терморегуляторная* – выражается в том, что кровь, обладая большой теплоемкостью, транспортирует тепло от более нагретых органов к менее нагретым и органам теплоотдачи, тем самым кровь способствует перераспределению тепла в организме и поддержанию постоянства его температуры.

7. *Защитная* – участие в иммунитете (осуществление гуморальных специфических и неспецифических механизмов защиты), а также свертывание крови и остановка кровотечения (гемостаз при нарушении целостности сосудов).

Все перечисленное, в конечном итоге, направлено на реализацию кровью некоей общей функции – *гомеостатической*, т.е. поддержание постоянства внутренней среды организма (кислотно-основного равновесия, водно-электролитного баланса и других видов обмена).

Количество и состав крови

Общее количество крови (циркулирующей и депонированной) в организме взрослого человека составляет 6-8 % от массы тела, в среднем это – около 5-6 л. Считается, что в покое более половины этого объема находится в депо.

В клинике для характеристики количества крови используют понятие объема (син. массы) циркулирующей крови (ОЦК). ОЦК – гемодинамический показатель, представляющий собой суммарный объем крови, находящейся в функционирующих кровеносных сосудах. Объем крови на 1 кг массы тела колеблется и составляет от 50 до 80 мл/кг. Следовательно, у взрослого мужчины массой 70 кг в состоянии покоя он составляет примерно 5,5 л (75-80 мл/кг), у взрослой женщины он несколько меньше (около 70 мл/кг). Простейшая формула расчета должно-го ОЦК:

$$\text{ОЦК} = M \cdot k,$$

где М – масса тела (кг), k – коэффициент, равный для мужчин 70 и для женщин – 60.

Сравнивая должный ОЦК с истинным, врач получает возможность судить о недостаточности или избыточности этого объема у конкретного пациента. Нормальный ОЦК называют *нормоволемии*, повышенный – *гиперволемии*, уменьшенный – *гиповолемии*.

В клинике чаще пользуются различными более точными формулами, например, для мужчин (S. Nadler, J. Hidalgo, T. Bloch, 1962)

$$\text{дОЦК (л)} = 0,3669 \cdot P \cdot 3 + 0,03219 \cdot M + 0,6041,$$

для женщин –

$$\text{дОЦК (л)} = 0,356 \cdot P \cdot 3 + 0,03308 \cdot M + 0,1833,$$

где дОЦК (л) – должный ОЦК, л; P – рост, м; M – масса тела, кг.

Обратим внимание на то, что величина ОЦК, несмотря на ее название, не дифференцирует ту кровь, которая находится в депо, и ту, которая циркулирует по сосудам. Она соответствует общему объему крови и не характеризует интенсивность кровотока при различных состояниях организма. Гемодинамические показатели изменения кровотока, например, при физической нагрузке или в покое, рассматриваются нами в теме «Сердечно-сосудистая система» и не входят в настоящее издание.

Две основные составляющие крови – плазма (55-60 %) и форменные элементы (40-45 %). Их отношение называется гематокритным числом (греч. haima, haimat[os] – кровь, kritikos – определяющий). Гематокритное число – это объем крови, приходящийся на долю форменных элементов. Оно равно 40-45 % и показывает количество форменных элементов от общей массы

крови. Поскольку 99 % этого объема составляют эритроциты, а их количество у мужчин больше, чем у женщин, различаются и их гематокритные числа. У женщин в норме оно составляет 36-47 %, у мужчин – 40-54 %.

Зачастую вместо гематокритного числа используют термин «гематокрит». Строго говоря, гематокрит – это особый капилляр, используемый для определения гематокритного числа. Кроме того, некоторые справочники указывают, что гематокритное число – это отношение объемов форменных элементов (или эритроцитов) крови к плазме. Это также не совсем корректное с математической точки зрения утверждение. Действительно, гематокритное число показывает процентное отношение форменных элементов к плазме крови, но вычисляется оно, повторимся, как отношение форменных элементов к общему объему крови.

NB! Кровь, лишенная форменных элементов, называется *плазмой*. Плазма без фибриногена – это *сыворотка*, основное клиническое значение которой определяется наличием в ней *антител*.

К форменным элементам относятся эритроциты, лейкоциты, тромбоциты (рис. 1, табл. 1, рис. 6).

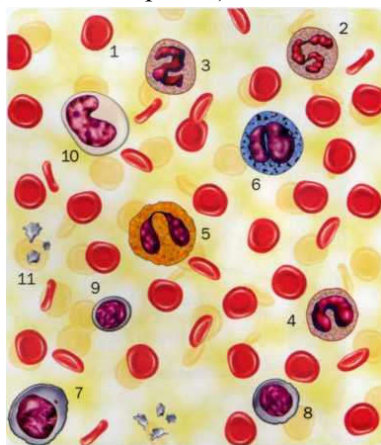


Рис. 1. Форменные элементы крови в мазке:

1 – эритроцит; 2 – сегментоядерный нейтрофильный гранулоцит; 3 – палочко-ядерный нейтрофильный гранулоцит; 4 – юный нейтрофильный гранулоцит; 5 – эозинофильный гранулоцит; 6 – базофильный гранулоцит; 7 – большой лимфоцит; 8 – средний лимфоцит; 9 – малый лимфоцит; 10 – моноцит; 11 – тромбоциты (кровяные пластинки)

Плазма крови

В состав плазмы входят вода – 90-92 % и растворенные в ней вещества (сухой остаток) – 8-10 %. Сухой остаток состоит из органических (7-9 %) и неорганических (1 %) веществ (табл. 2). К неорганическим веществам относятся, в основном, электролиты, к органическим – белки, небелковые азотосодержащие, а также безазотистые органические соединения.

Основные нормы лабораторных общих и биохимических показателей крови

Таблица 1

Основные показатели общего анализа крови

Гематокритное число	40-45%	pH	7,35-7,47
Эритроциты муж.	4,0-5,5·10 ¹² /л	Эритроциты жен.	3,7-4,9·10 ¹² /л
Лейкоциты	4,0-9,0·10 ⁹ /л	Тромбоциты	180-320·10 ⁹ /л
Гемоглобин муж.	130-170 г/л	Гемоглобин жен.	120-150 г/л
СОЭ муж.	1-10 мм/ч	СОЭ жен.	2-15 мм/ч

Таблица 2

Основные биохимические показатели плазмы крови

Компоненты	Содержание	Компоненты	Содержание
Вода	900-920 г/л	Натрий ⁺	135-150 ммоль/л
Общий белок	65-85 г/л	Калий ⁺	3,5-5,0 ммоль/л
Белки по фракциям:		Кальций свободный ²⁺	1,15-1,3 ммоль/л
1. Альбумины	35-50 г/л	Магний ²⁺	0,7-1,2 ммоль/л
2. Глобулины	20-30 г/л	Хлор ⁻	95-110 ммоль/л
α ₁ -глобулины	1-3 г/л	Гидрокарбонаты ⁻	20-30 ммоль/л
α ₂ -глобулины	5-9 г/л	Анионы белков ⁻	15-20 ммоль/л
β-глобулины	6-9 г/л	Кальций общий	2,25-2,75 ммоль/л
γ-глобулины	8-13 г/л	Свободное (негеминное) железо	12-32 мкмоль/л
3. Фибриноген	2,0-4,0 г/л	Медь	11-24 мкмоль/л
Билирубин общ.	8,5-20,5 мкмоль/л	Фосфор	1-2 ммоль/л
ЛПОНП	0,2-1,5 ммоль/л	Аммиак	7-30 мкмоль/л
ЛПНП	<4,5 ммоль/л		(до 40 мкмоль/л)
ЛПВП	>1,0 ммоль/л	Остаточный азот	14-28 ммоль/л
Триглицериды (липиды)	0,45-2,5 ммоль/л	Мочевая кислота	0,15-0,5 ммоль/л
Глюкоза	3,3-5,5 ммоль/л	Креатинин	40-110 мкмоль/л

Примечания: 1. ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды промежуточной плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности. 2. Полуужирным шрифтом выделены показатели, необходимые к обязательному запоминанию при первичном знакомстве с материалом. 3. Знаками «+» и «-» показаны электролиты.

Неорганические вещества плазмы, основные катионы: Na^+ – 135-150 ммоль/л, Ca^{2+} – 1,15-1,3 ммоль/л, K^+ – 4,0-5,0 ммоль/л, Mg^{2+} – 0,7-1,2 ммоль/л; основные анионы: Cl^- – 95-110 ммоль/л, HCO_3^- – 20-30 ммоль/л. Общей для всех ионов их неспецифической функцией является обеспечение формирования мембранного потенциала всех клеток организма, прежде всего возбудимых тканей. Также они формируют осмотическое давление.

Осмотическое давление – сила, с которой вода переходит через полупроницаемую мембрану из менее в более концентрированный раствор (сила, с которой растворенное вещество удерживает или притягивает растворитель). Осмотическое давление – важнейшая составляющая нормального течения водно-солевого обмена. В свою очередь, движение воды через мембраны создает условия для трансмембранного перехода и всех других веществ, питательных – внутрь клетки, продуктов обмена – наружу. Другими словами, водно-солевой обмен обеспечивает реализацию в организме обменов всех других веществ, формирование мембранных потенциалов и течение возбудимых процессов, а следовательно, реализацию регуляторных механизмов. Большое количество гомеостатических констант, в том числе жизненно важных, напрямую зависит от интенсивности водно-солевого обмена: величина артериального давления, интенсивности диуреза, дыхания, pH крови и всех сред организма. Поэтому осмотическое давление – одна из жестких гомеостатических констант, так как функции клеток, тканей и систем органов могут осуществляться лишь при стабильности осмотического давления.

С физической точки зрения осмотическое давление формируется в растворе как ионами (электролитами), так и белками. При этом онкотическое давление, т.е. то давление, которое создается находящимися в растворе непосредственно белками, рассматривается как составная часть осмотического. Поэтому полным синонимом осмотического давления раствора, одновременно содержащего и ионы, и белки, является термин – коллоидно-осмотическое давление. Однако, с определенной долей допущения можно считать, что осмотическое давление плазмы крови в основном формируется ионами (более 7 атм.), а онкотическое (коллоидное) давление плазмы значительно ниже – 1/200 осмотического, и формируется белками.

Ион обладает электрическим зарядом, а молекула воды деполяризована. Между разноименными зарядами иона и одним из полюсов диполя воды возникает электростатическое притяжение. Таким образом, каждый ион, находящийся в растворе, притягивают к себе воду и формирует вокруг себя гидратную оболочку. Эта сила и определяет величину осмотического давления. Чем выше концентрация электролита, тем большее количество молекул воды оказываются «связанными» с ионами. При перемещении ионов через мембраны они «тянут» за собой свои гидратные оболочки, способствуя пассивному транспорту воды. Именно электролиты (помимо глюкозы) в основном и формируют осмотическое давление. Многие белки плазмы также имеют заряды (преимущественно отрицательные), поэтому они тоже создают гидратные оболочки, суть составляющие причину возникновения онкотического давления.

Осмотическое давление крови составляет 7,3-7,6 атмосфер, что называется *нормоосмией* (в среднем, 7,6 атм.). Повышение осмотического давления носит название *гиперосмии*, снижение – *гипоосмии*. Величина онкотического давления – 30 мм рт. ст. (1/200 осмотического).

Экзогенные (искусственно вводимые в организм) растворы, осмотическое давление которых равно осмотическому давлению плазмы, называются *изотоническими* или *физиологическими*. Растворы с более низким осмотическим давлением, чем у плазмы, называются *гипотоническими*. Они вызывают увеличение объема клеток в результате перехода воды из раствора в клетку. Растворы с большим осмотическим давлением называются *гипертоническими*. (О клиническом значении подобных растворов см. раздел «Плазмозамещающие растворы» в конце настоящего издания.)

Специфические функции электролитов

Натрий (Na^+). Поскольку концентрация этого иона в плазме наибольшая, то именно от него в основном зависит ее осмотическое давление. Кроме того, Na^+ имеет решающее значение в формировании мембранных потенциалов. Поэтому организм жестко регулирует гомеостатическую константу содержания Na^+

в крови. С другой стороны, по отношению к другим ионам, концентрация которых значительно меньше, чем Na^+ (за исключением Cl^-), содержание Na^+ способно колебаться в достаточно широких пределах, регулируя, тем самым осмотическую плазму.

Кальций свободный, ионизированный (Ca^{2+}). Концентрация Ca^{2+} – одна из наиболее жестких констант организма. Это объясняется тем, что данный ион принимает участие во многих жизненно важных процессах организма: деполяризация и реполяризация кардиомиоцитов, работа саркомера, проведение возбуждения в синапсах, деятельность ЦНС, свертывание, всасывание витамина B_{12} , следовательно, кроветворение и т.д. Учитывая, что нормальное содержание Ca^{2+} в плазме невелико, то даже небольшие изменения его концентрации способны значительно влиять на эти функции. А выраженное изменение концентрации этого иона (менее 1,15 и более 1,27 ммоль/л) может нарушать их нормальное течение и представлять угрозу для жизни. Организм «пойдет» на любые регуляторные изменения с целью поддержания концентрации Ca^{2+} в крови в гомеостатических пределах. Основным депо Ca^{2+} в организме является костная система, поэтому при недостатке потребления этого иона с пищей, при соответствующих эндокринных, ферментативных нарушениях или при склонности к ацидозу (закислению крови) развивается остеопороз – пористость костей вследствие вымывания из них Ca^{2+} .

Гиперкальциемия (избыток Ca^{2+} в плазме) чаще всего развивается при передозировке кальцийсодержащих медикаментов, которые, к тому же, широко используются в различных областях медицины. При этом последствия могут быть самыми тяжелыми – судороги центрального генеза, потеря сознания, нарушения в работе сердца: аритмии или остановка (в фазу систолы), все это может стать причиной смерти. Учитывая, что нормальные показатели содержания Ca^{2+} малы, то риск передозировки подобных лекарственных средств оказывается высоким. У врача постоянно должна существовать настороженность в отношении препаратов, содержащих кальций.

Калий (K^+), магний (Mg^{2+}). Так же как и Ca^{2+} , эти два иона не имеют решающего значения в регуляции осмотического давления плазмы, так как их концентрация мала. В отличие от Ca^{2+} и Na^+ увеличение содержания K^+ и Mg^{2+} способствует снижению

возбудимости, вызывая гиперполяризацию мембран. Добавление K^+ и Mg^{2+} в физиологический раствор оказывается весьма эффективным средством быстрого подавления избыточной сердечной деятельности с целью предотвращения перенапряжения сердечной мышцы. Однако чрезмерная гиперкалиемия способна вызвать остановку сердца в фазу диастолы.

Гидрокарбонатный анион (HCO_3^-). Его специфической функцией является участие в регуляции рН крови. Увеличение содержания этого иона вызывает защелачивание крови, повышение рН. (Подробнее роль гидрокарбонатного буфера рассматривается в теме «Регуляция агрегатного состояния крови» и не входит в настоящее издание.)

Хлор (Cl^-). Концентрация Cl^- – нежесткая константа, его содержание способно колебаться в широких пределах без значимого влияния на жизненно важные функции. Вспомним, например, что отрицательный заряд мембран возбудимых клеток в большей степени формируется не Cl^- , а отрицательно заряженными белками. Поэтому изменение содержания Cl^- оказывается «удобным» механизмом поддержания электронейтральности плазмы (см. правило Гембла).

Правило Гембла. Суть его заключается в том, что плазма всегда электронейтральна, общий заряд катионов и анионов которой равен 0. Электронейтральность плазмы – жесткая константа гомеостаза, только в этом случае возможно поддержание в норме водно-солевого баланса. Этот факт имеет важное клиническое значение.

Осмотическое давление, электролитный баланс и кислотно-основное состояние (КОС) – важные параметры работы организма, и между ними существует тесное взаимодействие. Связующим звеном между электролитным и кислотно-основным балансами является содержание в плазме буферных оснований (ВВ) – суммы HCO_3^- (20-30 ммоль/л) и анионов белка (15-20 ммоль/л). Соответственно ВВ в норме равно примерно 40 ммоль/л. Уменьшение содержания, например HCO_3^- , называется дефицитом буферных оснований (BD) и приводит к развитию ацидоза. Увеличение концентрации HCO_3^- , равно как и белковых анионов, называется избытком буферных оснований (BE) и вызывает алкалоз, т.е. защелачивание.

В норме $pH_{\text{крови}} = 7,35-7,47$. Чаще называют в среднем величину 7,37. pH венозной крови ниже артериальной на 0,02. pH , равный 6,8 и 7,8, несовместим с жизнью. Кроме того, следует учитывать, что при ацидозе (pH ниже 7,35) и алкалозе (pH выше 7,47) значительно изменяется работа всех систем организма.

Выделяют респираторный и метаболический алкалоз. Основные, наиболее частые причины – гипервентиляция, вдыхание разряженного воздуха (респираторный алкалоз), многократная рвота и промывание желудка, введение избыточного количества HCO_3^- или цитрата натрия при переливаниях крови, длительное применение тиазидных мочегонных (потеря Cl^-), передозировка стероидных гормонов. Метаболический алкалоз развивается в результате изменения электролитного состава плазмы. Если, например, у ребенка наблюдается неукротимая рвота, то происходит потеря Cl^- . Согласно правилу Гембла, уменьшение содержания анионов должно компенсироваться уменьшением катионов, прежде всего Na^+ (так как содержание Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} и других катионов невелико). Однако этого обычно не происходит, поскольку содержание катионов – это жесткая константа. Следовательно, для поддержания электронейтральности плазмы на фоне потери Cl^- будет происходить нарастание количества HCO_3^- , т.е. развивается алкалоз.

Противоположная ситуация потери катионов может наблюдаться при профузном поносе, когда с кишечными соками избыточно удаляется Na^+ . Компенсаторно будет наблюдаться снижение содержания анионов, в том числе HCO_3^- , что соответствует закислению крови, развитию ацидоза.

Подобные ситуации потери организмом жидкостей и содержащихся в них электролитов, сопряженные со значительными сдвигами pH крови, оказываются особенно критичными у детей. Причем, чем меньше возраст ребенка, тем более тяжелые последствия могут развиваться при выраженных рвоте или диарее. Это связано с двумя основными причинами. Во-первых, у детей развитие различных адаптационных механизмов находится в стадии становления, регуляция водно-солевого обмена осуществляется не столь полноценно, как у взрослого. Во-вторых, потеря ребенком, например, грудного возраста 100-200 мл жидкости (1-1,5 стакана) в процентном отношении к общей массе тела оказывается значительной.

Длительно продолжающиеся рвота или понос, как у детей, так и у взрослых, обязательно должны сопровождаться обильным питьем желательно слегка подсоленной воды. Более оптимальным является питье медицинских солевых растворов, например, регидрона. При значительной выраженности данных патологических состояний необходимо внутривенное введение солевых (электролитных) и осмотически активных растворов – трисоль, гемодез, реополиглюкин, берлитион.

Органические вещества. Белки

Белки составляют 65-85 г/л (6-8 %). Они представлены альбуминами (35-50 г/л или 3-5 %), глобулинами (20-30 г/л или 2-3 %) и фибриногеном (2-4 г/л или 0,2-0,4 %).

Белки плазмы крови выполняют разнообразные функции:

- 1) обеспечивают онкотическое давление;
- 2) регулируют водный гомеостаз;
- 3) осуществляют питательную функцию;
- 4) участвуют в транспорте многих веществ;
- 5) обеспечивают иммунный гомеостаз;
- 6) определяют агрегатное состояние крови и ее реологические свойства (вязкость, свертываемость, суспензионные свойства);
- 7) поддерживают кислотно-щелочное равновесие (белковый буфер).

Альбумины – низкомолекулярные (60000-70000 дальтон; 60-70 kDa), малых размеров белки, составляют около половины всех белков плазмы (лат. *albumen* – белок). Поскольку содержание альбуминов высокое, а размер молекул невелик, то их суммарная поверхность оказывается большой, и этот белок на 80 % определяет коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление плазмы (см. ниже «Онкотическое давление»). Альбумины синтезируются в печени.

Неосновные функции альбуминов – питательная, а также они являются резервом аминокислот для синтеза других белков. Кроме того, их транспортная функция заключается в переносе холестерина, жирных кислот, билирубина, солей тяжелых металлов, лекарственных препаратов (антибиотиков, сульфаниламидов).

Глобулины (лат. globulus – шарик) – крупнее альбуминов. Выделяют несколько их фракций: альфа-, бета- и гамма-глобулины, которые имеют различную молекулярную массу (53-220 kDa и более). Образуются в печени, костном мозге, селезенке и лимфатических узлах. Специфической функцией глобулинов является их транспортная активность. Молекулы глобулинов, представляющих весьма разнообразные группы, имеют на своей поверхности активные центры, с помощью которых осуществляется биохимическая или электростатическая связь с транспортируемыми веществами.

Альфа-глобулины транспортируют гормоны, витамины, микроэлементы, липиды. К α -глобулинам относятся эритропоэтины, стимулирующие эритропоэз, а также плазминоген и протромбин, играющие важную роль в процессах свертывания и противосвертывания. Разновидность альфа-глобулинов, связывающих глюкозу, называется гликопротеидами. Около 60 % всей глюкозы плазмы циркулирует в составе гликопротеидов.

Бета-глобулины участвуют в транспорте фосфолипидов, холестерина, стероидных гормонов, катионов металлов. К этой фракции относятся белок трансферрин, служащий переносчиком меди и железа и, следовательно, играющий важную роль в эритропоэзе.

Гамма-глобулины называются *антителами* или иммуноглобулинами, которых существует пять классов: JgA, JgG, JgM, JgD, JgE. Они способны связываться с чужеродными веществами или белковыми структурами мембран патологических микроорганизмов, формируя тем самым защиту макроорганизма от вирусов и бактерии. Совместно с комплиментом, который также относится к γ -глобулинам, антитела формируют гуморальный иммунитет (см. раздел «Лимфоциты»).

Фибриноген – особая фракция бета-глобулинов, представляющая функционально самостоятельную группу белков плазмы. Его молекулярный вес равен 340000-350000 Da. Это основной фактор свертывания крови, образуется в печени (подробнее см. раздел «Коагуляционный гемостаз.»). Фибриноген – растворимый предшественник фибрина, под воздействием тромбина переходит в нерастворимую форму – фибрин, обеспечивая образование сгустка крови.

Белки плазмы способны связывать поступающие в кровь лекарственные вещества, которые в связанном состоянии неактивны и образуют как бы депо. При уменьшении концентрации лекарственного препарата в сыворотке он отщепляется от белков и становится активным. Это надо иметь в виду, когда на фоне введения одних лекарств назначаются другие. Введенные новые лекарственные вещества могут вытеснить из связанного состояния с белками ранее принятые лекарства, что приведет к повышению их концентрации в активной форме.

Онкотическое давление крови – часть осмотического давления (см. выше), создаваемая белками плазмы. Его величина составляет 25-30 мм рт. ст. (0,03-0,04 атм.; 1/200 осмотического), в основном обусловлено альбуминами. Альбумины обладают малым размером, следовательно, большой поверхностной площадью и высокой гидрофильностью; они способны интенсивно притягивать к себе воду. Онкотическое давление играет важную роль в регуляции распределения воды между плазмой и тканями. Дело в том, что стенка капилляра непроницаема для белков, поэтому в тканевой жидкости свободных белков мало, и имеется градиент их концентрации с кровью.

Обратим внимание, что в сравнении с осмотическим давлением, создаваемым электролитами, величина онкотического давления плазмы оказывается небольшой. Однако чрезвычайно малый размер ионов позволяет им свободно проникать через стенки сосудов, и градиента концентрации электролитов между плазмой и межклеточной жидкостью не существует. Белки в неповрежденном сосуде не способны выходить из крови. Тем самым именно онкотическое давление плазмы удерживает в кровеносном русле дополнительное количество воды.

При различных патологических состояниях может происходить снижение величины онкотического давления крови, что приведет к выходу воды из сосудов в интерстициальное пространство, отеку. Например, при перитоните или локальном воспалении какого-либо органа брюшной полости возникает повышенная проницаемость (порозность) капилляров. Альбумины, вследствие своих малых размеров, интенсивно покидают кровеносное русло, накапливаясь в брюшной полости и перемещая вслед за собой воду. Развивается асцит. Подобный меха-

низм увеличения онкотического давления интерстициальной жидкости присутствует при любом местном воспалении, обуславливая развитие одного из основных симптомов воспаления – отека.

Форменные элементы крови. Эритроциты

Эритроциты (красные кровяные тельца) – наиболее многочисленные форменные элементы крови. В норме в крови у мужчины содержится $4,0-5,5 \cdot 10^{12}$ /л, у женщин – $3,7-4,9 \cdot 10^{12}$ /л, не жесткая гомеостатическая константа.

Эритроциты человека лишены ядра, их цитоплазма заполнена гемоглобином. Мембрана эритроцитов более проницаема для анионов, чем для катионов. Имеют преимущественно форму двояковогнутого диска диаметром 7,5 мкм. Эритроциты такой формы называются нормоцитами (рис. 2).

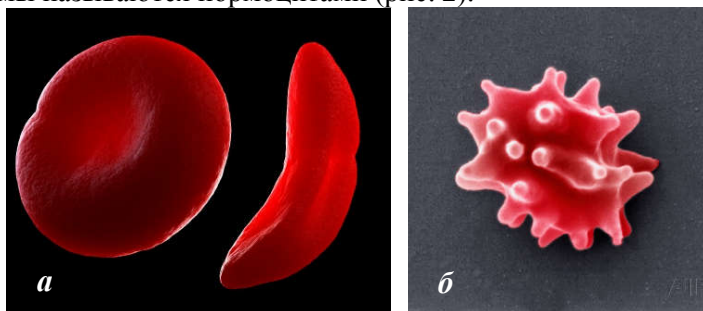


Рис. 2. Форма эритроцита:

а – нормальные эритроциты в форме двояковогнутого диска;
б – сморщенные эритроциты в гипертоническом солевом растворе

Особая форма эритроцитов приводит к увеличению диффузионной поверхности, что способствует лучшему выполнению основной их функции – дыхательной. Они протискиваются через узкие капилляры, меняя свою форму на эллипсоидную, что имеет важное значение для гемодинамики и диффузии газов.

Эритроциты выполняют в организме следующие функции:

1) *дыхательная* – перенос O_2 от альвеол легких к тканям и CO_2 от тканей к легким, эта функция является основной;

2) *регуляторная* – связана с поддержанием pH крови благодаря одной из мощнейших буферных систем крови – гемоглибиновой;

3) *питательная* – перенос на своей поверхности аминокислот от органов пищеварения к клеткам организма;

4) *защитная* – адсорбция на своей поверхности токсических веществ;

5) они являются *носителями ферментов* (холинэстераза, карбоангидраза, фосфатаза) и *витаминов* (В₁, В₂, В₆, С);

6) участие в водно-солевом обмене;

7) эритроциты несут на своей мембране групповые признаки крови (агглютиногены, резус-фактор).

Образование эритроцитов – *эритропоэз* осуществляется в красном костном мозге, который находится в плоских костях. Эритроциты вместе с кроветворной тканью носят название «красного ростка крови» или *эритрона*.

Факторы, необходимые для эритропоэза. В образовании эритроцитов особое значение имеют железо и некоторые другие микроэлементы, а также ряд витаминов.

Микроэлементы. Суточная потребность в железе для эритропоэза составляет 20-25 мг. 95% этого количества организм получает из гемоглобина разрушенных эритроцитов и 5% с пищей. Трехвалентное железо пищи благодаря веществу, находящемуся в слизистой кишечника, превращается в двухвалентное железо. С помощью белка трансферрина железо, всосавшись, транспортируется плазмой в костный мозг, где оно включается в молекулу гемоглобина. Избыток железа депонируется в печени в виде соединений с белком – ферритина или с белком и липоидом – гемосидерина. При недостатке железа развивается железодефицитная анемия.

Для полноценного всасывания железа в кишечнике необходимы медь и кальций. Медь также способствует включению железа в структуру гема. Никель и кобальт участвуют в синтезе гемоглобина и гемосодержащих молекул, утилизирующих железо. 75% цинка в организме находится в эритроцитах в составе фермента карбоангидразы. Селен, взаимодействуя с витамином Е, защищает мембрану эритроцита от повреждения свободными радикалами.

Витамины. Для образования эритроцитов необходим витамин В₁₂ (цианокобаламин), который поступает в организм с пищей и называется *внешним фактором кроветворения* (или

внешним фактором Касла). Его всасывание происходит лишь в том случае, когда он взаимодействует с *внутренним фактором Касла*, выделяющимся железами дна желудка. При отсутствии внутреннего фактора кроветворения всасывание витамина В₁₂ не происходит, и развивается В₁₂-дефицитная анемия. По этой причине резекцию дна желудка всегда проводят максимально щадящим образом. Также угнетение эритропоэза может наступить при недостаточном поступлении витамина В₁₂ с пищей (печень, мясо, яйцо, дрожжи, отруби).

Для эритропоэза необходим также витамин С (аскорбиновая кислота), который стимулирует всасывание железа из кишечника, усиливает действие фолиевой кислоты (витамин В₉) и способствует образованию гема. В свою очередь, витамин В₉ необходим для нормального течения процессов репликации ДНК и роста эритроцитов. При недостатке фолиевой кислоты, содержащейся преимущественно в зелёных овощах с листьями, некоторых citrusовых, бобовых, хлебе из муки грубого помола, дрожжах, печени, мёде, страдает костный мозг, созревающие эритроциты приобретают патологически крупные размеры (мегалобласты), и может развиваться мегалобластная анемия. Витамин В₆ (пиридоксин) оказывает влияние на синтез гема. Витамин В₂ (рибофлавин) необходим для образования липидной стромы эритроцитов. Витамин Е (токоферол и токотриенол) и витамин В₃ (витамин РР, никотиновая кислота) укрепляют липидную оболочку эритроцитов, защищая их от гемолиза.

Регуляция эритропоэза, эритропоэтины. В физиологических условиях усиленный эритропоэз происходит при гипоксии – недостатке кислорода в тканях, которая является причиной увеличения содержания специфических стимуляторов кроветворения – эритропоэтинов, образующихся в почках, печени, селезенке, подчелюстных слюнных железах, а также кровью. По-видимому, нервные и эндокринные влияния на эритропоэз осуществляются не прямо, а именно через изменение содержания эритропоэтинов. Природа эритропоэтинов (эритрогенов) полностью не изучена и в чистом виде они не получены. Эритропоэтины можно рассматривать как продукт разрушения эритроцитов и гемоглобина. Следовательно, чем интенсивнее в организме идет разрушение эритроцитов, тем больше образует-

ся эритропоэтинов, и тем интенсивнее они стимулируют эритропоэз. Показано образование эритропоэтина в крови, временно изолированной от организма. Вероятно, этот механизм лежит в основе благотворного влияния аутогемотерапии.

Эритропоэтины усиливают пролиферацию клеток-предшественников эритроидного ряда – КОЕ-Э (эритроцитарная колониеобразующая единица) и ускоряют синтез гемоглобина. Они стимулируют синтез информационной РНК, необходимой для образования энзимов, которые участвуют в формировании гема и глобина. Эритропоэтины повышают также кровоток в сосудах кроветворной ткани и увеличивают выход в кровь ретикулоцитов.

Эритропоэз активируется мужскими половыми гормонами (андрогенами), что обуславливает большее содержание эритроцитов в крови у мужчин, чем у женщин. Стимуляторами эритропоэза также являются соматотропный гормон, тироксин, катехоламины, интерлейкины. Торможение эритропоэза вызывается его ингибиторами, образующимися при увеличении массы циркулирующих эритроцитов, например, у спустившихся с гор людей. Тормозят эритропоэз женские половые гормоны (эстрогены).

Симпатическая нервная система активирует эритропоэз, парасимпатическая – тормозит.

Об интенсивности эритропоэза судят по числу ретикулоцитов – предшественников эритроцитов. В норме их количество составляет 1-2 %.

Созревшие эритроциты циркулируют в крови в течение 100-120 дней.

Разрушение эритроцитов происходит несколькими механизмами: во-первых, вследствие механического травмирования при циркуляции по сосудам; во-вторых, посредством клеток мононуклеарной фагоцитарной системы, которых особенно много в печени, селезенке, костном мозге; в-третьих, в результате их старения.

Процесс разрушения эритроцитов носит название гемолиза (лат. haemo – в сложных словах означает крово-, +греч. lysis – распад, разрушение), которого существуют различные виды (см. ниже). Продукты распада эритроцитов также являются стимуляторами кроветворения.

Число разрушенных эритроцитов в здоровом организме эквивалентно числу вновь образующихся. Благодаря этому сохраняется их оптимальное количество.

Гемоглобин и его соединения

Гемоглобин (Hb) – особый белок хромопротеид, благодаря которому эритроциты выполняют дыхательную функцию и поддерживают рН крови. У мужчин в крови содержится в среднем 130-170 г/л гемоглобина, у женщин – 120-150 г/л.

Молекулярная масса Hb составляет порядка 66800 Da. Гемоглобин состоит из белка глобина и четырех молекул гема. Гем имеет в своем составе атом железа, способный присоединять или отдавать молекулу кислорода или углекислого газа. Двухвалентное железо гема является активной (протетической) группой Hb. Гемоглобин синтезируется эритро- и нормобластами костного мозга. Для нормального синтеза Hb необходимо достаточное поступление железа с пищей. При разрушении эритроцитов гемоглобин, после отщепления гема, превращается в билирубин – желчный пигмент, который поступает, в основном, в кишечник в составе желчи, где превращается в стеркобилин, выводящийся из организма с каловыми массами. Часть билирубина удаляется с мочой в виде уробилина.

Основная функция Hb – перенос кислорода и углекислого газа. Гемоглобин, присоединивший к себе O_2 , превращается в *оксигемоглобин* (HbO_2). Соединение гемоглобина с O_2 происходит в капиллярах легких. Это соединение непрочное. В виде HbO_2 переносится большая часть O_2 . Гемоглобин, отдавший O_2 , называется *восстановленным, или дезоксигемоглобином* (H^+Hb). Гемоглобин, соединенный с CO_2 , носит название *карбгемоглобина* ($HbCO_2$). Соединение гемоглобина с CO_2 происходит в капиллярах тканей организма. Это соединение также непрочное. В виде этого соединения переносится 20 % CO_2 .

В скелетных и сердечной мышцах находится мышечный гемоглобин, называемый *миоглобином*. Он играет важную роль в снабжении кислородом работающих мышц, его можно рассматривать, как депо O_2 в мышцах.

Имеется несколько форм гемоглобина, отличающихся строением белковой части – глобина. Первые 7-12 нед. внутриутробного развития зародыша его красные кровяные тельца содержат примитивный гемоглобин. У плода в основном (80 %) содержится фетальный гемоглобин (HbF; от англ. fetus – плод).

Он обладает более высокой способностью связывать кислород, т.е. обладает к O_2 большим сродством и труднее его отдает. Это помогает плоду не испытывать гипоксии при относительно низком парциальном напряжении кислорода в его крови. После рождения HbF практически полностью заменяется на взрослый – гемоглобин А (HbA; англ. adult – взрослый). В эритроцитах взрослого человека HbA составляет 95-98 %.

HbO_2 , $HbCO_2$, миоглобин, HbF и HbA являются физиологическими соединениями гемоглобина.

В особых условиях гемоглобин может вступать в соединение и с другими газами. Соединение гемоглобина с угарным газом (СО) называется *карбоксигемоглобином* – это патологическое соединение, в норме его не существует, так как в атмосфере СО отсутствует. $HbCO$ является прочным соединением. Гемоглобин блокирован в нем угарным газом и не способен осуществлять перенос кислорода. Сродство гемоглобина к угарному газу выше его сродства к кислороду и углекислому газу, поэтому даже небольшое количество угарного газа в воздухе является опасным для жизни. При этом критичным является **не концентрация** угарного газа, **а длительность** его **вдыхания**. Даже предельно низкое содержание СО в воздухе, но при длительном вдыхании, например, во время сна, может оказаться летальным. Вследствие своего высокого сродства угарный газ в виде карбоксигемоглобина способен циркулировать в крови предельно долго.

Отравления угарным газом часто возникают у водителей при долгом нахождении в закрытом гараже с включенным двигателем автомобиля. Другим распространенным клинически значимым источником СО являются древесный дым, а также испарения от свежего печного лака и сырого кирпича печей изб. Поэтому при первом или после длительного перерыва протапливании таких печей необходимо тщательное проветривание помещения.

Особенностью угарного газа является то, что он не обладает запахом, поэтому отравление развивается незаметно. Часто пострадавший осознает это, когда проявляется миорелаксирующее (расслабление скелетной мускулатуры) действие угарного газа, при этом человек, несмотря на сохраненное сознание, не может самостоятельно покинуть помещение.

Первая помощь при отравлении угарным газом. Пострадавшего необходимо переместить на «свежий воздух». Следует учитывать, что при значительном отравлении даже сохранность самостоятельного дыхания не снимает необходимости проведения дальнейших действий по оказанию помощи. Наиболее оптимальным будет подача воздуха с повышенным содержанием O_2 , например, из кислородной подушки. При отсутствии таковой – произвести искусственное дыхание «рот в рот». При этом в легкие потерпевшего воздух будет нагнетаться под повышенным давлением. Парциальное давление O_2 в таком воздухе оказывается большим, чем в норме, что способствует его большему растворению в крови, а также частичному вытеснению CO из связи с гемоглобином. Если же пострадавший будет дышать самостоятельно, парциальное давление O_2 во вдыхаемом воздухе окажется меньшим (примерно, 100 мм рт. ст.), что окажется недостаточным для вытеснения из карбоксигемоглобина угарного газа (сродство Hb к CO значительно выше, чем к O_2). В дальнейшем пострадавший должен быть доставлен в больницу.

Другое патологическое соединение гемоглобина образуется при воздействии на него экзогенных сильных окислителей, когда происходит окисление железа гема с переходом в трёхвалентную форму. В результате образуется *метгемоглобин* (MtHb), который обладает чрезмерно высоким сродством к O_2 и CO_2 . MtHb прочно удерживает кислород и теряет способность отдавать его тканям, что вызывает гипоксию жизненно важных органов и может привести к гибели организма. К подобным сильным окислителям относятся нитраты и нитриты, содержащиеся, например, в химических удобрениях, нитроглицерине, также опасность представляют селитра, пероксиды, нитрокрашки, анилиновые красители (например, чернила) и ряд других веществ бытовой химии. В норме ежедневно около 0,5 % всего гемоглобина превращается в метгемоглобин, но затем он снова восстанавливается в гемоглобин специальным ферментом метгемоглобинредуктазой.

Попадание указанных веществ в желудок или длительное вдыхание их паров может привести к развитию метгемоглобинемии. Кроме того, встречаются наследственные метгемоглобинемии, когда снижена активность метгемоглобинредуктазы в эритроцитах, что вызывает кислородное голодание.

Цветовой показатель

О содержании в эритроцитах гемоглобина судят по цветовому (син. – цветному) показателю (ЦП) – относительной величине, в среднем характеризующей насыщение одного эритроцита гемоглобином. ЦП – соотношение гемоглобина и эритроцитов. Вычисляется по формуле

$$\text{ЦП} = \text{Hb} \cdot 3 / \text{первые три цифры кол-ва Eг},$$

где ЦП – цветной показатель; Hb – количество гемоглобина, г/л; Eг – количество эритроцитов (первые три цифры).

За 100 % гемоглобина принимают величину, равную 166,7 г/л, а за 100 % эритроцитов – $5 \cdot 10^{12}$ /л. Если у человека содержание гемоглобина и эритроцитов равно 100 %, то

$$\text{ЦП} = 166,7 \cdot 3 / 510 = 0,98,$$

что можно принять за 1,0. В норме он колеблется в пределах 0,75-1,0, иногда может достигать 1,1. При этом эритроциты называются нормохромными. Если ЦП менее 0,7, то такие эритроциты недонасыщены гемоглобином и называются гипохромными. При ЦП более 1,1 говорят о гиперхромных эритроцитах. Гипо- и гиперхромия встречаются только при анемиях различной этиологии.

Гемолиз и его виды

Процесс разрушения оболочки эритроцитов и выход гемоглобина в плазму крови называется *гемолизом*. При этом плазма окрашивается в красный цвет и становится прозрачной – «лаковая кровь». В зависимости от причины, вызвавшей гемолиз, различают несколько его видов.

Осмотический гемолиз может возникнуть в гипотонической среде. Концентрация раствора NaCl, при которой начинается гемолиз, носит название минимальной осмотической резистентности эритроцитов. В норме она колеблется между 0,48-0,46 %. Концентрация раствора NaCl, при которой наступает полный гемолиз, называется максимальной резистентностью эритроцитов. Она равна 0,34-0,32 %. Таким образом, норма осмотической резистентности эритроцитов – от 0,48-0,46 % до 0,34-0,32 % рас-

твора NaCl. Осмотический гемолиз возможен только *in vitro*, так как в целостном организме кровь ни при каких условиях не может достигнуть столь малой гипотоничности.

Определение осмотической резистентности один – из лабораторных методов оценки зрелости и функциональной полноценности эритроцитов. Незрелые, молодые эритроциты имеют повышенную резистентность, так как их наружная мембрана более регидна. Старые эритроциты имеют менее прочную наружную мембрану, поэтому их резистентность понижена. При этом газотранспортная активность и тех, и других снижена, поэтому чрезмерное изменение осмотической резистентности эритроцитов в обоих направлениях свидетельствует о снижении их функции. Осмотическая резистентность – это один из показателей общего анализа крови, характеризуется двумя цифрами, например, результат конкретного анализа – 0,47-0,33 %-го раствора NaCl, является нормальным. Меньшая цифра указывает максимальную, а большая – минимальную стойкость эритроцитов к гемолитическому воздействию.

Обратим внимание, что в гипертоническом растворе эритроциты сморщиваются вследствие выхода из них воды в раствор (гемолиз не возникает).

Осмотический гемолиз – обратимый процесс. Если набухшие или даже частично гемолизировавшие эритроциты перенести обратно в изотонический (нормотонический) раствор, т.е. в раствор с осмотическим давлением, соответствующим плазме крови, то они восстановят свою гистологическую и функциональную целостность. Считается, что условием обратимости гемолиза является повреждение не более 50 % окружности эритроцита.

Химический гемолиз может быть вызван хлороформом, эфиром, растворами кислот и щелочей, некоторыми другими веществами, разрушающими белково-липидную оболочку эритроцитов. *Биологический гемолиз* встречается при попадании в кровь веществ животного и растительного происхождения (укусы змей, насекомых, отравление грибами, при переливании несовместимых групп крови). *Температурный (или термический гемолиз)* возникает при замораживании/размораживании крови в результате разрушения оболочки эритроцитов кристалликами льда. *Механический гемолиз* происходит при сильных механиче-

ских воздействиях на кровь, например, при встряхивании ампулы с кровью, при длительной циркуляции крови в системе аппаратов искусственного кровообращения. У здорового человека незначительный механический гемолиз может наблюдаться при длительном беге по твердому покрытию, при работах, связанных с продолжительным сильным сотрясением тела (шахтеры).

Скорость оседания эритроцитов. Суспензионная устойчивость крови, ее механизм

Кровь представляет собой суспензию, так как форменные элементы, основная часть которых представлена эритроцитами, находятся в плазме во взвешенном состоянии. Такое состояние обеспечивается наружным *отрицательным зарядом* и гидрофильной природой *мембран клеток крови*. Альбумины плазмы крови помогают удерживать эритроциты во взвешенном состоянии, создавая вокруг них гидратную оболочку. Глобулины наоборот, способствуют уменьшению гидратной оболочки и отрицательного заряда мембраны, что ведет к усилению агрегации эритроцитов. Способность эритроцитов к оседанию в пробирке с кровью, лишенной возможности свертываться, называется скоростью оседания эритроцитов (СОЭ). В норме в плазме крови преобладают альбумины и скорость оседания эритроцитов низкая. СОЭ у здоровых мужчин составляет 1-10 мм/ч, у женщин СОЭ несколько выше (2-15 мм/ч).

Эритроциты оседают только *in vitro*. В целостном организме (*in vivo*) вследствие движения крови этого не происходит. СОЭ зависит от многих факторов: количества, объема, формы эритроцитов и величины их заряда, способности к агрегации, белкового состава плазмы, желчных пигментов. Увеличивается при беременности, стрессе, воспалительных и инфекционных, онкологических заболеваниях, при увеличении содержания фибриногена. Многие стероидные гормоны, лекарственные вещества (салицилаты) повышают СОЭ. При увеличении содержания альбуминов или уменьшении количества эритроцитов происходит снижения СОЭ.

Из вышеперечисленных факторов двумя наиболее значимыми силами, определяющими СОЭ, являются *сила тяжести*,

которая стремится увеличить оседание эритроцитов, и их *электростатическое отталкивание*, которое противодействует оседанию. Сила тяжести – величина постоянная, следовательно, увеличение СОЭ (клинически наиболее частый вид изменения скорости оседания) происходит из-за уменьшения отрицательного заряда эритроцитов и ослабления их отталкивания друг от друга. К таким изменениям приводит появление в плазме большого количества положительно заряженных частиц, которые притягиваются к отрицательному заряду наружной поверхности мембран эритроцитов. Положительными зарядами обладают многие белки, токсины, продукты обмена, выделяемые патогенной микрофлорой, а также обломки мембран клеток, которые появляются в крови при воспалении. При беременности в плазме женщины также нарастает титр положительно заряженных белков, возможно, токсинов, связанных с вынашиванием плода. Все это приводит к увеличению СОЭ.

Таким образом, изменение состава плазмы (а не свойств эритроцитов) имеет большее значение в увеличении СОЭ. Это доказывается следующим опытом. Если эритроциты мужчины поместить в плазму беременной женщины, то скорость их оседания возрастает и станет равной СОЭ, характерной для беременных.

ГЛАВА II

Лейкоциты. Понятие иммунитета

Лейкоциты, или белые кровяные тельца, размером 8-20 мкм, представляют собой бесцветные клетки, содержащие не только протоплазму, но и ядро. Количество лейкоцитов в периферической крови взрослого человека колеблется в пределах $4,0-9,0 \cdot 10^9$ /л или 4000-9000 в 1 мкл. У мужчин их количество несколько выше, чем у женщин. У новорожденного количество лейкоцитов равно $12-30 \cdot 10^9$ /л, в последующем снижается и к 14-15 годам устанавливается на уровне взрослого человека.

Лейкоциты выполняют в организме следующие функции:

1) *защитную* – фагоцитоз микроорганизмов, антитоксическое действие, участие в иммунных реакциях;

2) *регенеративную* – способствуют заживлению поврежденных тканей;

3) *транспортную* – носители ферментов: миелопероксидазы, кислой фосфатазы, каталазы, и др.;

4) участвуют в процессах *свертывания* крови и *фибринолиза*.

При этом защитную функцию лейкоцитов, реализуемую либо посредством фагоцитоза, либо секрецией антител можно считать наиболее значимой.

Лейкоциты делят на две группы: зернистые (гранулоциты) и незернистые (агранулоциты). Гранулоциты в зависимости от гистологических красок, какими они окрашиваются, бывают трех видов: эозинофилы (окрашиваются кислыми красками), базофилы (основными красками), нейтрофилы (и основными, и кислыми красками). Нейтрофилы по степени зрелости делятся на метамиелоциты (юные), палочкоядерные и сегментоядерные. Агранулоциты бывают двух видов: лимфоциты и моноциты.

В клинике имеет значение не только общее количество лейкоцитов, но и процентное соотношение всех их видов по отношению друг к другу. Такой анализ получил название лейкоцитарной формулы или лейкограммы (табл. 3). Лейкоцитарная формула здорового человека подвержена колебаниям, зависящим от индивидуальных особенностей организма, времени суток, приема пищи и ряда других факторов.

Общее количество лейкоцитов (шт./л или шт./мкл) всегда приравнивается к 100 %.

Таблица 3

Лейкоцитарная формула здорового человека

Общее количество, шт./л	Лейкоциты (100 %)						
	Гранулоциты, %					Агранулоциты, %	
	миелоциты	нейтрофилы			эозинофилы	базофилы	лимфоциты
		юные	палочкоядерные	сегментоядерные			
4,0-9,0·10 ⁹	0	0-1	1-6	40-70	0,5-5	0-1	20-40
							3-9

Примечания: 1. В различных литературных источниках приводятся несколько отличающиеся друг от друга нормы лейкоцитарной формулы. 2. В настоящее время не придерживаются строгой формы внешнего вида лейкоцитарной формулы, но изначальный вариант выглядит так, как приводится здесь.

При ряде заболеваний лейкоцитарная формула меняется. Может быть увеличение или уменьшение содержания отдель-

ных видов лейкоцитов. Увеличение обозначают добавлением к названию клеток окончаний «-ез», «-оз» или «-ия», например, нейтрофилез (нейтрофилия), лимфоцитоз, моноцитоз, эозинофилия, базофилия; уменьшение – добавлением окончания «-пения»: нейтропения, эозинопения, моноцитопения, лимфопения.

При многих патологических состояниях и в разные их фазы происходит увеличение продукции как зрелых, так и незрелых лейкоцитов. *Повышение содержания сегментоядерных (зрелых) нейтрофилов называют ядерным сдвигом вправо*, так как в лейкоцитарной формуле зрелые нейтрофилы принято ставить в группе нейтрофилов справа (табл. 3). Он часто наблюдается при острых или обострении хронических инфекционных и воспалительных заболеваний и свидетельствует о том, что организм полноценно противодействует патологическому агенту. *Повышение процентного содержания незрелых нейтрофилов в периферической крови принято называть ядерным сдвигом влево*. Сдвиг влево чаще всего наблюдается в хроническую фазу затяжного течения воспаления. Он свидетельствует, что у организма остается мало «резервов» для эффективной защиты, в кровотоке выбрасываются функционально неполноценные нейтрофилы.

Увеличение количества лейкоцитов в крови называется лейкоцитозом, уменьшение – лейкопенией (греч. leik – белый, penie – бедность).

Лейкоцитозы и лейкопении могут быть абсолютными (истинными) – увеличение или уменьшение общего количества лейкоцитов, или относительными – изменения количества отдельных видов (нейтрофилов, лимфоцитов или моноцитов). При относительных лейкоцитозе или лейкопении общее количество лейкоцитов может оставаться в пределах нормы. Относительный лейкоцитоз рассчитывают по каждому виду лейкоцитов. При этом общее количество лейкоцитов в конкретной лейкоцитарной формуле принимают за 100% и составляют пропорцию, высчитывая абсолютное количество каждого вида лейкоцитов по их процентному содержанию в этой лейкоцитарной формуле. Например, норма моноцитов – 3-9% при $4,0-9,0 \cdot 10^9$ шт./л общего числа лейкоцитов, т.е. их содержание в крови должно составлять 120-810 шт./мкл. Предположим, что в конкретной лейкоцитарной формуле было получено значение моноцитов, равное 7%, при общем количестве $12 \cdot 10^9$ шт./л (т.е. 12000 шт./мкл). Процентное содержание моноцитов в норме. Однако составляем пропорцию:

$$\begin{array}{rcl} 12000 \text{ шт./мкл} & - & 100 \% \\ x & - & 7 \%, \end{array}$$

где x – искомое количество моноцитов в конкретном случае.

Тогда

$$x = 12000 \cdot 7 / 100 = 840 \text{ шт./мкл.}$$

То есть в данном анализе крови присутствует умеренное увеличение количества моноцитов.

Рассмотрим еще один пример противоположной ситуации. Получен результат: общее количество – $20 \cdot 10^9$ шт./л, лимфоцитов – 15%. На первый взгляд, перед нами лимфопения, минимальное количество должно быть 20%. Составляем пропорцию:

$$\begin{array}{rcl} 20000 \text{ шт./мкл} & - & 100 \% \\ x & - & 15 \% \end{array}$$

Тогда

$$x = 3000 \text{ шт./мкл.}$$

Следовательно, лимфоциты в норме (так как их нормальное абсолютное содержание составляет 800-3600 шт./мкл).

Таким образом, помимо нормы общего количества лейкоцитов и их процентного содержания, важно знать и норму абсолютного количества всех форм лейкоцитов. Подобное знание в большей степени является предметом интереса клиницистов и не является обязательным при первичном знакомстве с основами физиологии крови, поэтому в данном издании подробно не рассматривается.

NB! Абсолютные/относительные лейкоцитозы/лейкопении высчитываются только в отношении видов лейкоцитов. Тогда как изменения общего количества лейкоцитов не могут быть абсолютными или относительными. Общее количество лейкоцитов всегда приравнивается к 100% и поэтому является абсолютной величиной. Например, можно говорить об относительных или абсолютных нейтрофилезе, эозинофилии, моноцитозе и так далее по отдельным видам лейкоцитов. Но фразы «абсолютный лейкоцитоз», «абсолютная лейкопения», точно так же, как «относительный лейкоцитоз», «относительная лейкопения» являются абсурдными.

Различают *физиологический (ложный) лейкоцитоз* и *патологический (истинный)*. Признаки физиологического лейкоцитоза: 1) временность (максимум до нескольких часов); 2) обусловлен высвобождением зрелых лейкоцитов из кровяных депо вследствие нагрузки (физической, эмоциональной или прием пищи); 3) чаще возникает вечером; 4) не сопряжен с резко выраженным увеличением общего количества лейкоцитов. То есть *физиологический лейкоцитоз* обязательно будет **кратковременным, умеренным**, а также носит **перераспределительный** характер, связан с **увеличением числа зрелых форм нейтрофилов** и **имеет четкую привязку к нагрузке**.

Выделяют следующие виды физиологического лейкоцитоза:

1) пищеварительный. Количество лейкоцитов после приема богатой белками пищи может достигать 10000-12000 в 1 мкл, а через 3-4 ч возвращаться к норме;

2) миогенный.

В первой его фазе наблюдается перераспределительное увеличение, главным образом, лимфоцитов (усиливается лимфоток). Количество лейкоцитов возрастает до $10 \cdot 10^9$ шт./л. Вторая фаза совпадает с утомлением. Повышается продукция лейкоцитов. Увеличивается количество нейтрофилов. Лейкоцитоз становится истинным. Третья фаза миогенного лейкоцитоза возникает при длительных физических перегрузках. Общее количество лейкоцитов может возрасти до 50000 в 1 мкл. Возрастает количество юных и палочкоядерных нейтрофилов;

3) лейкоцитоз беременности;

4) лейкоцитоз при приеме холодных и горячих ванн. Из-за реактивного расширения сосудов кожи;

5) при сильных эмоциях. В период экзаменов у студентов количество лейкоцитов может быть $11 \cdot 10^9$ шт./л и более.

Продукция лейкоцитов контролируется нервной системой. *Безусловно-рефлекторный* лейкоцитоз возникает при раздражении механорецепторов желудка давлением, создаваемым резиновым баллоном. *Условно-рефлекторный* лейкоцитоз появляется, если пищевой центр возбужден.

Лейкоцитоз может возникать при введении ряда фармакологических препаратов, например, адреналина и кортикостероидов, что объясняется стимулирующим влиянием этих гормонов на созревание и выход в кровь зрелых лейкоцитов.

Патологический лейкоцитоз связан с увеличением продукции различных видов лейкоцитов. В отличие от физиологического он сохраняется длительное время, может быть как умеренным, так и выраженным. Патологический лейкоцитоз является характерным симптомом наличия в организме воспалительного процесса.

Выраженный лейкоцитоз чаще всего развивается по нижеследующим причинам.

1. Острые инфекционные заболевания (за исключением вирусных заболеваний, брюшного тифа, бруцеллеза и некоторых др.). Так, при воспалении легких количество лейкоцитов может достигать $20-30 \cdot 10^9$ шт./л. При гнойных процессах (перитоните, сепсисе) количество лейкоцитов может возрасти до 30000-40000 в 1 мкл крови.

2. Острые и хронические лейкозы. Нарушение кроветворения приводит к высокому содержанию лейкоцитов – 20000-30000 в 1 мкл и появлению патологически незрелых клеток.

3. Инфаркт миокарда, обширные ожоги, злокачественные новообразования, особенно в стадии их распада. В этих случаях происходит реактивное возбуждение лейкопоэза в ответ на тканевый распад и эндогенную интоксикацию.

4. Значительные кровопотери. Лейкоцитоз развивается вследствие влияния гипоксемии (пониженное содержание кислорода в крови) на костный мозг.

Вирусные заболевания чаще всего не вызывают повышения количества лейкоцитов или сопровождаются незначительным лейкоцитозом. Характерным признаком вирусной инфекции является относительный лимфоцитоз – процентное увеличение лимфоцитов.

Лейкопения встречается гораздо реже, чем лейкоцитоз. Она чаще всего указывает на вирусную инфекцию, однако может быть признаком более опасных заболеваний (СПИД, апластическая анемия, некоторые др.). Уменьшение количества лейкоцитов считается физиологическим, если оно, подобно физиологическому лейкоцитозу, кратковременное. Тогда как стойкая лейкопения является следствием патологических состояний. Физиологическая лейкопения наблюдается во время глубокого сна и к утру, при упадке общего тонуса и в начальной фазе голодания. Патологическая лейкопения отмечается при лучевой болезни, брюшном тифе, бруцеллезе, вирусных заболеваниях (гриппе, кори, болезни Боткина и др.). В этих случаях происходит угнетение лейкопоэза.

Важно учитывать, что лейкопения может наблюдаться при инфекционных заболеваниях, для которых характерен лейкоцитоз. Это указывает на понижение иммунной сопротивляемости организма, что имеет место при длительном течении воспалительного процесса, так как у организма истощаются «ресурсы» для эффективной борьбы с инфекцией. Также лейкопения может развиваться при воспалениях у престарелых и истощенных лиц. Кроме того, возможно снижение числа лейкоцитов при приеме некоторых лекарств (сульфаниламидов, синтомицина), воздействие бензола и употреблении в пищу испорченных перезимовавших злаков.

Особенности лейкоцитарной формулы у детей

Основными особенностями лейкоцитарной формулы у детей являются 1) *лейкоцитоз новорожденных* и 2) *перекрест лейкоцитарной формулы*.

У новорожденных число лейкоцитов больше, чем у взрослых – $12\text{--}20 \cdot 10^9$ шт./л крови. В течение первых суток количество лейкоцитов нарастает, а на второй день снижается. Между 2–9-м днями отмечается новое небольшое увеличение числа лейкоцитов, которое к 12 дню достигает уровня, свойственного здоровым детям грудного возраста ($8,0\text{--}14,0 \cdot 10^9$ /л). Лейкоцитоз новорожденных является физиологичным.

Кроме того, у новорожденных и детей в норме происходят изменения качественного состава лейкоцитарной формулы, т.е. процентного соотношения *нейтрофилов и лимфоцитов* – перекрест лейкоцитарной формулы (рис. 3). У детей происходит два перекреста. Возраст ребенка, когда у него происходят перекресты лейкоцитарной формулы, в норме по данным разных авторов несколько разнится, но в среднем первый перекрест должен быть на 5–7-й день (2–11-й день – по другим данным), а второй – в 5–7 лет (3,5 года – 7 лет).

У новорожденных количество нейтрофилов и лейкоцитов приблизительно равно взрослому организму: нейтрофилов – 60–65 %, лимфоцитов – 16–34 %. Затем в течение первых 12 ч количество нейтрофилов несколько нарастает, а потом значительно падает, составляя, примерно, к 5–7 дню 20–30 %. Наоборот, количество лимфоцитов после рождения увеличивается и к концу периода новорожденности устанавливается на уровне 50–60 % (или несколько более). Таким образом, первый перекрест происходит через несколько дней после рождения.

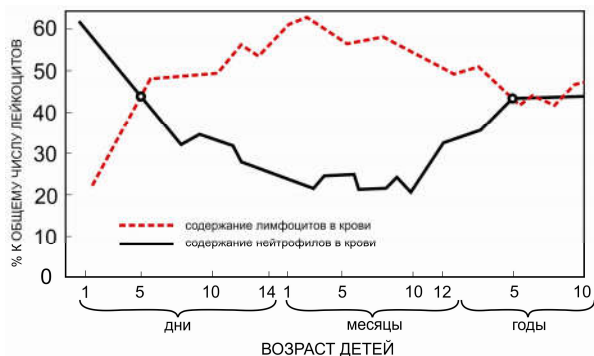


Рис. 3. Первый и второй перекрест кривых содержания нейтрофилов и лимфоцитов

Моноциты в период новорожденности составляют 6,5-11 %, к 15 дню достигают 6,5-14 %. Характерных изменений в количестве эозинофилов в первые часы и дни жизни после рождения не отмечено.

У детей грудного возраста количество лейкоцитов составляет 7-12 тыс. в 1 мкл. В грудном возрасте отмечается некоторое уменьшение общего числа лейкоцитов, но оно остается более высоким по сравнению с последующими годами жизни.

К первому году жизни отмечается небольшое уменьшение лимфоцитов и увеличение числа нейтрофилов. В течение всего грудного периода наблюдается умеренный их сдвиг влево. Характерен также умеренный моноцитоз.

Таким образом, кровь детей первого года жизни по сравнению с кровью новорожденных, а также детей старшего возраста характеризуется своеобразной лейкоцитарной формулой с преобладанием лимфоцитов.

У детей старше года изменения в соотношении белых кровяных телец характеризуются постепенным уменьшением их общего числа, линейным нарастанием числа нейтрофилов при линейном уменьшении количества лимфоцитов. В возрасте 14-16 лет лейкоцитарная формула детей приходит в соответствие таковой у взрослых. То есть, в возрасте 5-7 лет наблюдается второй перекрест кривых нейтрофилов и лимфоцитов.

Общие свойства лейкоцитов

Общими свойствами всех видов лейкоцитов могут быть определены следующие.

1. Хемотаксис (греч. *taxis* – расположение, порядок) – распознавание чужеродных веществ и движение к ним. Способность реализовывать свои функции в присутствии патогенных микроорганизмов или продуктов их обмена (жизнедеятельности) выраженно развита у всех форм лейкоцитов.

2. Образование псевдоподий – изменение формы мембраны, переход из состояния геля в золь, благодаря чему осуществляется направленное движение лейкоцитов в среды, содержащие большие концентрации чужеродных агентов. Наиболее выражена эта способность у нейтрофилов, моноцитов, благодаря чему они могут интенсивно покидать микроциркуляторное русло, раздвигая эндотелиальные клетки сосудов и перемещаясь между ними в интерстиций. В меньшей степени характерна для эозинофилов. Для базофилов и лимфоцитов данный вид активности утратил принципиальное значение.

3. Собственно фагоцитоз (греч. phagein – есть, пожирать; cytus – клетка) – процесс активного захватывания посредством псевдоподий и поглощения в пищеварительные вакуоли микроорганизмов, их частей и инородных частиц, осуществляемый одноклеточными организмами или фагоцитами. По сути, хемотаксис, образование псевдоподий и собственно фагоцитоз – это последовательно протекающие стадии единого процесса, т.е. фагоцитоза. Наиболее активные фагоциты – нейтрофилы (микрофаги) и моноциты (макрофаги). Однако их фагоцитарная активность значительно отличается друг от друга (см. разделы «Нейтрофилы» и «Моноциты»). Базофилы и лимфоциты практически утратили фагоцитарную активность, реализуя в основном секреторную.

4. Секреторная активность связана со способностью лейкоцитов выделять в межклеточное пространство или кровь различные вещества. Это свойство также характерно для всех лейкоцитов, однако у различных видов проявляется по-разному. Наиболее развито у базофилов и лимфоцитов, менее значимо у активных фагоцитов, практически отсутствует у эозинофилов. Секреторная активность базофилов и лимфоцитов подробнее описывается в соответствующих разделах.

Нейтрофилы способны секретировать следующие вещества:

1. Лизосомальные ферменты путем экзоцитоза. Оказавшись в межклеточном пространстве эти ферменты не теряют своей переваривающей активности, и тем самым осуществляют бактериостатическое и бактерицидное действия.
2. Пирогены (греч. pyron – огонь, жар) – термолабильные белки, повышающие температуру тела. Большое количество пирогена выделяется нейтрофилами при воспалительных процессах.
3. Хемоаттрактанты – вещества, привлекающие в очаг воспаления новые порции нейтрофилов и одновременно обладающие бактериотоксическим действием. Выделяются при опсонизации с объектом фагоцитоза.
4. Ряд неорганических веществ, например, перекись водорода и супероксидные ионы (O_2^-). Это происходит вследствие так называемого «метаболического взрыва» – усиления в нейтрофиле липолиза при лизисе чужеродных факторов. Их избыточная секреция способна вызвать у чужеродных микроорганизмов токсический шок.
5. Глюкозаминогликаны, участвующие в процессах

размножения, роста и регенерации тканей. 6. Факторы, усиливающие свертывание, и факторы, лизирующие тромбы.

Секреторная активность моноцитов также многообразна. Здесь отметим лишь их способность выделять в межклеточное пространство лизоцим – фермент класса гидролаз, вызывающий растворение клеточной стенки бактерий.

Еще раз отметим, что секреторная активность нейтрофилов и моноцитов не является для них основной формой реализации защитных свойств (основная – фагоцитоз).

5. Защитная функция, которую можно рассматривать как общее и основное свойство всех лейкоцитов. По сути, она является результатом взаимодействия как общих, так и видовых их особенностей. Эти наиболее ярко выраженные как морфологические, так и значимые функциональные видовые особенности (свойства) лейкоцитов описаны далее.

Специфические/неспецифические инфекции и защитные реакции, понятие иммунитета

Видовые особенности лейкоцитов определяют их участие в двух, принципиально отличных способах защиты макроорганизма от чужеродных агентов – неспецифическом и специфическом иммунитете. Иммунитет (лат. *immunitas* – освобождение, избавление) – невосприимчивость организма к инфекционному началу или какому-либо инородному веществу.

Микроорганизмы, а также чужеродные агенты (неорганические или органические молекулы, например, чужеродные белки) по своему патогенному воздействию на макроорганизм могут быть подразделены на специфические и неспецифические. Неспецифическими называют инфекции, на которые макроорганизм проявляет свои защитные реакции однотипно, вне зависимости от вида патогенного агента. К таким возбудителям относятся, например, стафилококки, стрептококки, энтерококки, гарднерелла, протеи, грибы рода *Candida*, кишечная и синегнойная палочка и др.

Под неспецифической защитой подразумевают систему предсуществующих защитных факторов организма, присущих данному виду как наследственно обусловленное свойство. Ус-

ловно факторы неспецифической защиты можно разбить на четыре типа: физические (анатомические), физиологические, молекулярные, клеточные.

Физические барьеры связаны с кожей, слизистыми оболочками и нормальной микрофлорой макроорганизма. Неповрежденная кожа представляет собой обычно непроницаемый барьер для микроорганизмов. Кроме того, здоровая кожа выделяет бактерицидные вещества. Например, шигеллы (возбудитель дизентерии) под действием пота ладонной поверхности кистей погибают примерно в течение двух часов. Слизистые оболочки различных органов также реализуют множество механизмов неспецифической защиты (слизь, реснички мерцательного эпителия, лизоцим, пероксидазы, соляная кислота желудочного сока, выраженная щелочность сока поджелудочной железы и др.). Микроорганизмы, которые в норме населяют кожу и слизистые оболочки, сообщаясь с внешней средой, составляют нормальную (сапрофитную) микрофлору организма. Сапрофитная микрофлора способна противостоять действию патогенных микроорганизмов и губительно действовать на них, тем самым участвуя в защите организма.

Физиологические барьеры включают температуру тела, pH и напряженность кислорода крови и интерстиция в районе колонизации микроорганизмами, различные рефлексy, направленные на удаление патогенных агентов из организма (чихание, кашель, рвота, диарея).

Молекулярная неспецифическая защита связана с большим комплексом веществ, выделяемых при воспалении. (С некоторыми элементами этого процесса первое ознакомление происходит именно при рассмотрении видовых особенностей лейкоцитов и их участия в неспецифическом иммунитете.)

К *клеточным* факторам неспецифической защиты относятся фагоцитирующие клетки. Таким образом, неспецифический иммунитет (синонимы – неспецифические иммунные реакции, неспецифическая лейкоцитарная защита) осуществляется нейтрофилами и моноцитами. Базофилы и эозинофилы также играют важную роль в неспецифическом иммунитете, однако фагоцитами не являются.

Специфический иммунитет реализуется лимфоцитами. Как вспомогательные элементы, в этом процессе принимают участие эозинофилы и моноциты.

Специфический иммунитет, приобретенный, реализуется в ответ на специфическую инфекцию (и некоторые другие патогенные агенты). Эту обширную группу составляют различные аллергены и возбудители таких заболеваний, как, например, чума, холера, бруцеллез, скарлатина, корь, дифтерия, ящур, сифи-

лис, гонорея, СПИД и др. Однако не надо себе представлять, что специфические инфекции всегда вызывают тяжелые заболевания. Клинически самыми распространенными специфическими инфекционными заболеваниями являются ОРВИ, грипп и парогрипп, достаточно легко переносимые большинством людей. Любой вирус является специфичным.

Специфические инфекции всегда связаны с антигенным воздействием на макроорганизм. Антиген – высокомолекулярное вещество биологического происхождения, находящееся во внутренней среде макроорганизма и вызывающее образование у него антител. В большинстве случаев антиген – это чужеродный белок.

Более подробное описание реализации специфического и неспецифического иммунитета приводится ниже при рассмотрении видовых особенностей лейкоцитов. Следует отметить, что в клинике допускается некоторое упрощение, когда под воспалением понимается только неспецифическая защита, а под иммунитетом – только специфические реакции лимфоцитов. Это, конечно, не совсем верно.

Нейтрофилы

Нормальный нейтрофильный цикл у человека (от морфологически распознаваемой клетки-предшественницы в костном мозге до гибели зрелого гранулоцита) длится 14-23 дня. Созревание нейтрофилов происходит в костном мозге. Достигнув зрелости, нейтрофилы не сразу поступают в кровь, а задерживаются в синусах костного мозга в течение 3-4 дней. Количество депонированных нейтрофилов может в 10-20 раз превышать их количество в циркулирующей крови.

Длительность пребывания нейтрофилов в крови, по данным разных авторов, колеблется от 2 до 34 ч. Большую часть своего цикла гранулоциты находятся в тканях, где осуществляют основные функции, погибая в процессе их выполнения. Предполагают, что мигрировавшие в ткани нейтрофилы не рециркулируют. Время пребывания их в тканях составляет 1-2 дня. Разрушаются нейтрофилы в желудочно-кишечном тракте и легких.

Количество нейтрофилов в крови относительно постоянно. Оно по отношению к общему количеству лейкоцитов составляет 40-70 % (2800-4500 в 1 мкл) для сегментоядерных и 1-6 % (180-400 в 1 мкл) – для палочкоядерных элементов. К концу первых суток после рождения у детей количество нейтрофилов составляет около 65 % при общем количестве лейкоцитов $12-20 \cdot 10^9$ /л. В последующие дни оно уменьшается. Минимальное количество нейтрофилов наблюдается у детей в конце первого года жизни, постепенно нарастая и достигая к 13-15 годам значений, свойственных взрослым. У пожилых людей число нейтрофилов существенно не меняется.

Некоторые исследователи указывают на более высокие числа нейтрофилов в крови мужчин по сравнению с женщинами. Летом число нейтрофилов может быть ниже, чем зимой. Это связано с воздействием солнечной радиации. Нейтрофилы тонко реагируют на различные изменения состояния организма. Так, у человека в горизонтальном положении количество нейтрофилов в крови, полученной из кончика пальца, несколько ниже, чем в вертикальном. Любая нагрузка (физическая или умственная) сопровождается ростом в периферической крови числа нейтрофилов. Например, через 15-30 мин после приема пищи отмечается кратковременное снижение числа гранулоцитов, сменяемое длительным их повышением. При боли количество нейтрофилов также несколько увеличивается.

При выходе из костного мозга в кровь гранулоциты уменьшают отрицательный электростатический заряд своей поверхности, что увеличивает ее адгезивность (способность прилипать к чужеродной поверхности).

Основной функцией всех видов лейкоцитов, в том числе нейтрофилов, является уничтожение микроорганизмов. Среди различных типов лейкоцитов нейтрофилы обладают наибольшей подвижностью, максимально выраженной у зрелых клеток. Это объясняется их способностью образовывать псевдоподии и целенаправленно перемещаться под влиянием химических стимулов. Такими хемоаттрактантами являются преимущественно продукты жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, а также вещества, выделяемые самими нейтрофилами при контакте с чужеродной клеткой.

Последовательность вовлечения различных хемоаттрактантов в процесс эмиграции лейкоцитов многообразна и зависит от ряда факторов. Многие хемоаттрактанты оказывают влияние на разные типы лейкоцитов. Существуют однако и такие, которые воздействуют преимущественно на какой-либо один

тип лейкоцитов. К числу наиболее сильных хемоаттрактантов, воздействующих на разные формы лейкоцитов, относятся липополисахариды – вещества, входящие в состав клеточной оболочки грамотрицательных бактерий. Другую группу «многоцелевых» хемоаттрактантов бактериального происхождения образуют пептиды, аналогом которых служит синтетический пептид N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин. Сильными эндогенными хемоаттрактантами для многих форм лейкоцитов являются фрагменты активированного компонента, особенно фрагмент C5a, лейкотриен B₄, фактор активации тромбоцитов. К числу хемоаттрактантов, воздействующих преимущественно на специальные подтипы лейкоцитов, относятся так называемые хемокины – низкомолекулярные белки, которые секретируются различными участвующими в воспалительном ответе клетками, например, интерлейкин-8 (ИЛ-8) – хемоаттрактант для нейтрофилов, MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) – хемоаттрактант для моноцитов, лимфотактин – хемоаттрактант для лимфоцитов и натуральных киллеров, эотаксин – хемоаттрактант для эозинофилов.

Основной функцией нейтрофильных гранулоцитов является фагоцитоз. Под фагоцитозом понимают способность клеток удалять чужеродные тела из организма путем внутриклеточного их поглощения. Процесс фагоцитоза делится на три стадии: хемотаксис, реакция опсонизации (опознание объекта) и собственно фагоцитоз.

Хемотаксис обеспечивает сближение нейтрофила с объектом фагоцитоза. Направление миграции определяется градиентом раздражающего вещества, выделяемого инородным телом или разрушенными клетками собственных тканей организма. Это способствует выходу гранулоцитов из сосудов и движению их в инфицированную ткань. Кроме того, хемотаксические агенты могут выделяться самими нейтрофилами при их взаимодействии с чужеродными телами. Такая их способность проявляется уже при первых контактах единичных нейтрофилов с объектом фагоцитоза, что привлекает другие фагоциты в зону воспаления.

Следующая стадия – реакция опсонизации и фиксация объекта на поверхности фагоцита.

Процесс поглощения начинается с вдавливания оболочки фагоцита в месте контакта с объектом фагоцитоза. Края оболочки смыкаются, образуя внутри фагоцита вакуоль (фагосому). Первичные и вторичные гранулы нейтрофила активно перемещаются к фагосоме и освобождают в нее свои ферменты. В это время резко изменяется метаболизм нейтрофила. Увеличиваются расход глюкозы, потребление кислорода и образуются мощные оксиданты – перекись водорода и супероксид. Микроорганизмы перева-

риваются с помощью гидролитических ферментов лизоцима и лактоферрина. Накопление кислот в ходе метаболизма, в частности, молочной кислоты, обеспечивает бактериостатический эффект. Внезапность и скорость, с которой развиваются эти реакции, позволили исследователям назвать третью стадию фагоцитоза метаболическим (или респираторным) взрывом.

Размер нейтрофила – 7-9 мкм, поэтому он может заключить в своих фагосомах 1-20 патогенных микроорганизмов (в зависимости от их вида). Если нейтрофилы оказываются способными переварить захваченные бактерии, то говорят о совершенном фагоцитозе. Однако такое встречается редко. Чаще нейтрофилы, захватывая микроорганизмы, не могут переварить их, реализуя фагоцитоз несовершенный.

Уничтожение микроорганизмов – основная функция всех видов лейкоцитов, которая происходит либо при фагоцитозе (внутриклеточное уничтожение), либо вне фагоцита (внеклеточное уничтожение).

Внутриклеточный кислородзависимый процесс. Когда фагоцит поглощает бактерию (или любой другой чужеродный материал), увеличивается потребление кислорода, что называют респираторным взрывом. При этом образуются реактивные кислородсодержащие молекулы, которые обладают противомикробным действием. Соединения кислорода токсичны как для патогена, так и для самой клетки, поэтому они хранятся в ячееках внутри самой клетки. Такой метод уничтожения проникающих микроорганизмов называют кислородзависимое внутриклеточное уничтожение, который делится на два типа.

Первый тип – кислородзависимое образование супероксидного радикала, уничтожающего бактерии. Супероксид превращается в пероксид водорода и синглетный кислород под действием фермента супероксиддисмутазы. Супероксиды также взаимодействуют с пероксидом водорода с образованием гидроксильной группы, которая помогает в уничтожении патогенных микробов.

Ко второму типу относят использование фермента миелопероксидазы из нейтрофильных гранул. Когда гранулы сливаются с фагосомой, миелопероксидаза освобождается в фаголизосому, и этот фермент использует пероксид водорода и хлор для создания гипохлорита. Гипохлорит крайне токсичен для бактерий. Миелопероксидаза содержит пигмент гем, за счёт которого образуется зелёный цвет секретов, богатых нейтрофилами (например, гной, инфицированная мокрота).

Внутриклеточный кислороднезависимый процесс. Фагоциты также могут уничтожать микроорганизмы кислороднезависимым методом, но он менее эффективен, чем кислородзависимый. Различают четыре основных типа. При первом типе используются электрически заряженные белки, которые повреждают клеточную мембрану бактерий. При втором типе используются лизоцимы; эти ферменты разрушают клеточную стенку бактерий. При третьем типе используются лактоферрины, которые присутствуют в гранулах нейтрофилов и удаляют необходимое железо из бактерий. При четвёртом типе используются протеазы и гидролазы для переваривания белков разрушенных бактерий.

Внеклеточные механизмы. Важно, что этот способ защиты не связан с нейтрофилами.

Интерферон-гамма (который также называют фактор, активирующий макрофаги) активирует синтез моноцитами оксида азота. Источником интерферона-гамма могут быть CD4⁺ Т-лимфоциты, CD8⁺ Т-лимфоциты, естественные киллеры, В-лимфоциты, Т-киллеры, моноциты, макрофаги или дендритные клетки. Оксид азота затем высвобождается из макрофагов и, в силу своей токсичности, уничтожает микробы вблизи макрофага. Активированные макрофаги образуют и секретируют фактор некроза опухоли. Этот цитокин уничтожает раковые клетки и клетки, инфицированные вирусом, помогают активировать другие клетки иммунной системы.

При некоторых заболеваниях, например, при редких хронических гранулёматозах, эффективность фагоцитоза нарушается, что может привести к возникновению бактериальных инфекций. При таких заболеваниях существует аномалия в работе различных элементов кислород-зависимого уничтожения микробов. Некоторые другие редкие врождённые аномалии, например, синдром Шедька – Штайнбринка – Хигаси, также связаны с дефектным уничтожением проникающих в организм микробов.

Интенсивность поглощения бактерий зависит от функционального состояния самих фагоцитов и от внеклеточных факторов. Так, поглощение усиливается под влиянием специфических антител, аскорбиновой кислоты и тормозится глюкокортикоидами. Фагоцитарная активность нейтрофилов у здоровых лиц – величина сравнительно постоянная. У детей в возрасте до года она несколько повышена. У детей старших возрастных групп фагоцитарная активность не отличается от таковой у взрослых. Отмечается некоторое снижение способности к фагоцитозу у лиц пожилого возраста.

Кроме основной фагоцитарной активности нейтрофилы способны активно выделять в окружающую среду лизосомальные ферменты. Это осуществляется путем активного перемещения лизосом к поверхности нейтрофилов с последующим соединением мембраны лизосом с наружной мембраной клетки и выходом содержимого лизосом за пределы нейтрофила. При этом нейтрофилы сохраняют свою жизнеспособность. Избирательное выделение содержимого лизосом обычно наблюдается при непосредственном контакте нейтрофилов с фагоцитируемыми объектами и нефагоцитируемыми иммунными комплексами. Таким образом, иммунные агрегаты, недоступные фагоцитозу вследствие своих предельно малых размеров, разрушаются под влиянием ферментов, высвобождающихся из стимулированных нейтрофилов.

Нейтрофилы имеют высокую чувствительность к нарушениям равновесия в системе коагуляции и участвуют в процессах как фибринолиза, так и свертывания крови. Например, они способны разрушить фибрин. Это стано-

вится возможным благодаря тому, что их первичные гранулы выделяют протеиназы и вещества, которые переводят плазминоген в активную форму. Вместе с тем из специфических гранул нейтрофилов выделен белок, вызывающий стаз крови в капиллярах и повышение их проницаемости.

Таким образом, нейтрофилы принимают участие в неспецифической защите организма от чужеродных агентов. Покидая кровеносное русло и оказываясь, например, в очаге инфекции, нейтрофилы (микрофаги) первыми из лейкоцитов вступают в борьбу с банальной (неспецифической) инфекцией. Поэтому их фагоцитарная активность проявляется в слабощелочной среде, по pH близкой здоровой ткани. Реализации неспецифической защиты нейтрофилами способствуют базофилы и эозинофилы.

Микрофаги обладают несовершенным фагоцитозом, т.е. оказываются неспособными полностью лизировать фагоцитированные чужеродные тела. Более того, в ряде случаев, находясь в фагосомах, патогенные микроорганизмы могут сохранять даже способность к размножению. Несовершенный фагоцитоз заканчивается неизбежной гибелью и разрушением самих микрофагов. В результате всех вышеописанных процессов в очаге инфекции появляется гной (рис. 4), который представляет сложную по составу густую жидкость. В нем присутствуют сывороточный белок, глобулин, нуклеин, пептон, лейцитин, холестерин, жиры, муравьиная, валерьяновая и другие кислоты, разнообразные соли, элементы плазмы крови и интерстиция, крупные жировые капли, остатки эпителиальных, железистых клеток, обломки нейтрофилов и патогенных микроорганизмов, их ферменты и т.п. При этом среда закисляется и активность нейтрофилов значительно ослабевает или прекращается полностью.

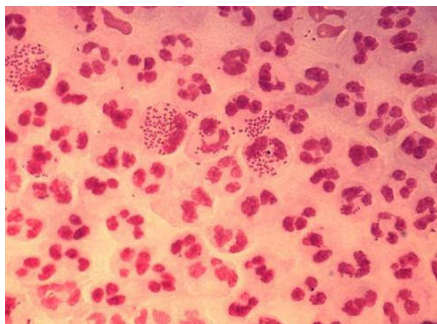


Рис. 4. Микропрепарат гноя. Видны бактерии *Neisseria gonorrhoea*, окрашенные по Граму, внутри фагоцитов

Завершают процесс неспецифического воспаления макрофаги, которые последними оказываются в очаге инфекции и обладают совершенным фагоцитозом.

Базофилы

Развиваются в костном мозге из общего гранулоцитарного предшественника. Низкий процент базофилов в крови объясняется коротким сроком их жизни. В периферической крови здоровых лиц содержится 0,3-1 % базофилов (24-65 клеток в 1 мкл). Увеличение базофилов наблюдается у новорожденных в первые четыре дня жизни, у лиц пожилого возраста проявляется склонность к базофилопении. Обычно ночью количество базофилов увеличивается и снижается утром. Это объясняется суточными колебаниями уровня кортикостероидов. Глюкокортикоиды, прогестерон и тироксин снижают уровень базофилов в крови, эстрогены – женские половые гормоны – его повышают.

Основная активность базофилов – секреторная, способность к фагоцитозу не является их основной функцией. В них содержится большое количество разнообразных веществ (гистамин, гепарин, гиалуриновая кислота, фактор активации тромбоцитов, тромбоксаны, лейкотриены, простагландины, эозинофильный хемотоксический фактор, нейтрофильный хемотоксический фактор и др.).

Основные функции базофилов определяют их участие в неспецифическом иммунитете, где наибольшее значение имеет секреция гистамина. Гистамин расширяет капилляры, что увеличивает порозность их стенок. Это облегчает миграцию фагоцитов, т.е. переход из кровеносного русла в интерстиций. Следует учитывать, что гистамин, усиленно выделяемый базофилами в очаге воспаления, способен распространяться по всему организму и повышать пористость любых капилляров большого круга кровообращения, что создает угрозу возникновения кровоизлияний в микрососудистом русле и инсультов. Поэтому избыток гистамина, особенно в органах, не страдающих от воспаления, должен быть удален, что выполняется путем захвата гистамина эозинофилами.

Другой важный фактор воспалительной реакции – гепарин, уменьшает свертываемость крови, повышает ее текучесть, что способствует интенсификации кровотока в инфекционном очаге и тем самым увеличивает приток новых лейкоцитов. Избыток такого эндогенного гепарина не оказывает на организм отрицательного влияния. Он, как принято говорить, улучшает реологию крови, разжижает ее, улучшая кровообращение, и уменьшает нагрузку, например, на сердце.

Базофилы, изначально переместившиеся из кровеносного русла в здоровые ткани, называются тучными клетками. Их гистамин – основной медиатор реакций гиперчувствительности немедленного типа, что обуславливает участие базофилов в аллергических реакциях. Так, при приступах бронхиальной астмы наблюдаются дегрануляция базофилов, увеличение в крови содержания гистамина и базофилопения. Таким образом, базофилы принимают участие и в специфическом иммунитете.

При аллергических реакциях активируются тучные клетки и базофилы, из них высвобождаются медиаторы (гистамин, эозинофильный хемотоксический фактор, нейтрофильный хемотоксический фактор и др.), которые попадают в межтканевое пространство и в кровеносное русло. Фармакологическое действие гистамина на организм опосредуется через клеточные рецепторы трех типов. В развитии аллергических реакций принимают участие два типа этих рецепторов – H1- и H2-рецепторы. Через H1-рецепторы гистамин вызывает сокращение висцеральных гладких мышц, бронхов и кишечника, повышает проницаемость сосудов, вызывает сокращение сосудов малого круга кровообращения, усиливает секрецию слизистых желез носа. H2-рецепторы блокируются противогистаминными препаратами (димедрол, супрастин и др.).

Стимуляция H2-рецепторов гистамином усиливает образование слизи в воздухоносных путях, секрецию желудочных желез. Сочетанная и последовательная стимуляция H1- и H2-рецепторов при аллергиях обуславливает возникновение зуда, расширение периферических сосудов, нарушение сердечной деятельности (падение артериального давления, нарушение сердечного ритма).

Эозинофилы

Образование эозинофилов происходит в красном костном мозге. Подобно нейтрофилам они проходят те же ступени созревания. Время созревания от миелобласта до зрелого эозинофила составляет 24 ч. В течение 3-4 суток зрелые эозинофилы остаются в костном мозге. С приобретением способности к амёбо-

идному движению и фагоцитозу эозинофилы покидают костный мозг. Длительность циркуляции зрелых эозинофилов в крови точно не установлена. Предполагают, что полупериод жизни их в крови длится 4,5-5 ч, затем они переходят в ткани.

В организме эозинофилы распределены крайне неравномерно. Максимальное их количество выявляется в подслизистом слое желудочно-кишечного тракта и дыхательных путях, т.е. на границе внутренней и внешней сред. Большинство эозинофилов разрушается в тканях. Часть их покидает организм через желудочно-кишечный тракт и бронхи.

У здоровых людей количество циркулирующих в крови эозинофилов колеблется в пределах 0-5 % (0-320 в 1 мкл). Наиболее высокое количество эозинофилов (500-600 в 1 мкл) отмечается в крови новорожденных. Число эозинофилов нарастает в течение первых суток, затем следует снижение до первоначальных цифр. В крови новорожденных в течение первых 10-12 месяцев их жизни встречается много незрелых форм эозинофилов. Максимальное число эозинофилов в крови отмечается в утренние, а минимальное – в вечерние часы. У мужчин количество эозинофилов в крови несколько ниже, чем у женщин. Для жителей Крайнего Севера, в отличие от жителей средних широт, характерны более низкие цифры эозинофилов в крови. Адренокорикотропный гормон, адреналин и глюкокортикоиды понижают количество эозинофилов.

Эозинофилы обладают способностью к фагоцитозу (относятся к микрофагам), обезвреживая и разрушая токсины белкового происхождения, чужеродные белки, а также комплексы антиген-антитело. То есть, в отличие от нейтрофилов и моноцитов, эозинофилы фагоцитируют не столько патогенные клетки (хотя такая их активность также существует), сколько отдельные крупномолекулярные чужеродные белки, чего не способны осуществить «классические» фагоциты. Кроме того, эозинофилы продуцируют фермент гистаминазу, который разрушает гистамин, освобождающийся из поврежденных базофилов и тучных клеток при воспалении, аллергических состояниях, глистных инвазиях, аутоиммунных заболеваниях. Также в эозинофилах находится фактор, тормозящий выделение гистамина. Они осуществляют антипаразитарную защиту, оказывая на личинку

гельминтов (шистосом, трихинелл, аскарид и др.) цитотоксическое действие. При гельминтозах эозинофилы перемещаются в просвет кишечника и, фагоцитируя белковые структуры тела паразита, фиксируются в большом количестве на его поверхности, нарушая тем самым его жизненные и репродуктивные функции. Поэтому для этих заболеваний характерна эозинофилия. Эозинофилы продуцируют плазминоген, который является предшественником плазмина – главного фактора фибринолитической системы крови, снижая тем самым свертываемость и увеличивая текучесть крови. В эозинофилах содержатся катионные белки, активирующие компоненты калликреин-кининовой системы.

Таким образом, эозинофилы оказываются важными компонентами как специфической, так и неспецифической лейкоцитарной защиты. Умеренное повышение количества эозинофилов в лейкоцитарной формуле чаще всего происходит при неспецифическом воспалении. Тогда как значительная эозинофилия больше характерная для аллергических реакций. Уменьшение количества эозинофилов в крови (эозинопения) может наблюдаться при тяжело протекающих инфекционных заболеваниях.

Лимфоциты

В периферической крови количество лимфоцитов составляет 20-40 % ($1,1-2,5 \cdot 10^9$ /л). Срок жизни – от 2-3 дней до 20 лет и более. Лимфоциты являются центральным звеном иммунной системы организма, формируя специфические реакции – синтез антител, лизис чужеродных клеток, реакцию отторжения трансплантата, обеспечивают иммунологическую память, уничтожают мутировавшие клетки организма, предшественников опухолевых образований. Основная их активность – секреторная.

Различают тимусзависимые или Т-лимфоциты, количество которых, примерно, 60 % от общего количества лимфоцитов, бурсазависимые или В-лимфоциты – 25-30 % и нулевые (0-лимфоциты) – 10-20 %. Нулевые лимфоциты дифференцировку в органах иммунной системы не проходят, они обладают способностью при необходимости превращаться в Т- или В-лимфо-

циты. Т-, в основном, ответственны за клеточный, а В-лимфоциты – за гуморальный иммунитет. То есть специфический иммунитет подразделяется на клеточный и гуморальный.

В-лимфоциты формируются в красном костном мозге из полипотентных гемопоэтических стволовых клеток, дающих также начало всем клеткам крови. Далее В-лимфоциты, пересекаясь в тимуснезависимую лимфоидную ткань, например, в лимфатические узлы, глоточные миндалины, пейеровы бляшки, возможно, аппендикс, где проходят обучение, суть которого заключается в презентации им антигена. Учитывая, что у млекопитающих, в том числе у человека фабрициева сумка отсутствует, то органы созревания В-лимфоцитов у них остаются не совсем понятными. В процессе обучения В-лимфоциты приобретают рецепторы к определенным антигенам и становятся иммунологически зрелыми клетками, направляясь в лимфо- и кровоток. Зрелые В-лимфоциты представлены собственно В-клетками, В-клетками памяти и плазматическими клетками. Первых еще называют «наивными» В-лимфоцитами, они не контактировали с антигеном и практически неактивны. Клетки памяти – активированные, долгоживущие (многие годы) В-лимфоциты, способные в большом количестве вырабатывать иммуноглобулины (антитела). Плазматические клетки – последняя стадия дифференцировки В-лимфоцитов. Они так же, как и клетки памяти, вырабатывают антитела, но в отсутствии антигена элиминируют (погибают) в течение 2-3 дней.

Пролиферация, обучение В-лимфоцитов, связанное с презентацией им антигенов, обеспечивает формирование двух основных пулов В-лимфоцитов. Первый – плазматические клетки – дифференцированные В-лимфоциты, способные продуцировать антитела (иммуноглобулины, Ig) в большом количестве. По мере созревания В-клеток и их превращения в плазматические клетки происходит интенсивное развитие белоксинтезирующего аппарата, комплекса Гольджи и исчезновение поверхностных (расположенных на наружной мембране) первичных Ig. Вместо них начинается продукция антител уже непосредственно в биологические жидкости – плазму крови, лимфу и др. Каждая плазматическая клетка способна секретировать несколько тысяч молекул Ig в секунду. Процессы деления и специализации В-клеток осуществляются не только под влиянием антигена, но и при обязательном участии Т-лимфоцитов-хелперов, а также выделяемых ими и фагоцитами цитокинов – факторов роста и дифференцировки. Другая группа зрелых В-лимфоцитов – клетки памяти. Эти клоны В-клеток представляют собой долгоживущие рециркулирующие

лимфоциты. Они не превращаются в плазматические клетки, но сохраняют иммунную «память» об антигене. Клетки памяти активируются при повторной встрече с тем же самым антигеном. В этом случае В-лимфоциты памяти (при обязательном участии Т-клеток-хелперов и ряда других факторов) обеспечивают быстрый синтез большого количества антител, взаимодействующих с чужеродным антигеном, и развитие эффективного иммунного ответа или аллергической реакции.

Основной способ защиты, формируемый В-лимфоцитами – *гуморальный иммунитет*. При встрече с антигеном они вырабатывают в кровь антитела. Антитело – белок, комплиментарный антигену, т.е. они легко соединяются. В результате формируется комплекс антиген-антитело – новый белок, не обладающий антигенными, патогенными свойствами. Однако сам по себе комплекс антиген-антитело для макроорганизма также нежелателен. Во-первых, такая белковая молекула неспособна принимать участие в нормальных обменных реакциях организма. Во-вторых, вследствие своих чрезмерно крупных размеров большое их количество может механически блокировать кровоток в микроциркуляторном русле, нарушая функции, в том числе жизненно важных органов. Удаление комплекса антиген-антитело из кровотока осуществляется путем его захвата эозинофилами.

Антитела представляют собой большие протеиновые молекулы, имеющие специфическое сродство к тому или иному антигену (на основе химической структуры соответствующего антигена) и называются иммуноглобулинами. Каждая молекула иммуноглобулина составлена из двух тяжелых и двух легких цепей, связанных друг с другом дисульфидными связями. Они способны присоединять к антигенам *комплемент* плазмы крови. В свою очередь, комплемент плазмы крови имеет два пути активизации: классический (от иммуноглобулинов) и альтернативный (от эндотоксинов или ядовитых веществ и от лекарств). Выделяют пять классов иммуноглобулинов (Ig): G, A, M, D, E, различающихся по функциональным особенностям. Так, например, IgM первым включается в иммунный ответ на антиген, активизирует комплемент и способствует поглощению этого антигена микрофагами или лизису клетки; IgA размещается в местах наиболее вероятного проникновения антигенов (лимфоузлах желудочно-кишечного тракта, в слезных, слюнных и потовых железах, аденоидах, молоке матери и т.д.), чем создает прочный защитный барьер, способствуя фагоцитозу антигенов; IgD способствует пролиферации (размножению) лимфоцитов при инфекциях. Трехмерная структура антигенных детерминированных групп (гаптогенов или низкомолекулярных веществ) совпадает со структурой белка антитела, «как ключ соответствует замку». Активированные антигеном В-лимфоциты быстро размножаются, включаются в процессы защиты организма и массово погибают. В то же время некоторые из

активированных лимфоцитов превращаются в В-клетки памяти, которые имеют длительный срок жизни. При повторном инфицировании организма (сенсibilизации) клетки памяти распознают структуру антигенов, быстро превращаются в эффекторные (активные) клетки и стимулируют депонированные лимфоциты на изготовление соответствующих антител.

Таким образом, гуморальный иммунитет направлен против свободно циркулирующих в жидких средах организма отдельных молекул – чужеродных белков (антигенов) или разнообразных по биохимическому строению аллергенов. Наиболее частыми клинически значимыми причинами появления антигенов в организме являются вирусные инфекции и продукты их деятельности. Целесообразность существования специфического иммунитета объясняется тем, что подобные молекулы, вследствие своих предельно малых размеров, не могут быть удалены из организма фагоцитами. Другими словами, механизм неспецифической защиты, реализуемый фагоцитозом чужеродных клеток, оказывается бессильным при появлении, например, в кровотоке отдельных чужеродных молекул.

Однако большинство вирусов существует внутри клеток, в недостижимости для антител. Поэтому существует принципиально другой механизм защиты – *клеточный иммунитет*, реализуемый преимущественно Т-киллерами.

Т-лимфоциты образуются в костном мозге, дифференцировку проходят в тимусе, а затем из тимуса током крови они транспортируются в лимфоидные органы (селезенку, лимфатические узлы, миндалины), где приобретают чувствительность к определенным антигенам. Популяция Т-лимфоцитов также гетерогенна и представлена Т-киллерами, Т-хелперами, Т-супрессорами и Т-клетками памяти, а также их многочисленными субпопуляциями, или клонами. Клетки-хелперы (помощники) взаимодействуют с В-лимфоцитами, превращая их в плазматические клетки. Т-супрессоры (угнетатели) блокируют чрезмерные реакции В-лимфоцитов и поддерживают постоянное соотношение разных форм лимфоцитов. Т-киллеры (убийцы) непосредственно осуществляют клеточный иммунитет, они разрушают чужеродные или собственные клетки, приобретшие антигенные качества (опухолевые клетки, клетки-мутанты).

Активация Т-киллеров происходит благодаря тому, что зараженная собственная клетка макроорганизма презентует анти-

ген на своей наружной мембране. Обученные распознавать именно этот антиген Т-киллеры убивают клетки с чужеродным антигеном. Плотнo контактируя с пораженной клеткой, лимфоцит вставляет в ее мембрану перфорины – белки, образующие широкие незакрывающиеся отверстия в мембране. Также Т-киллеры впрыскивают внутрь цитокины, обладающие токсическим действием. В некоторых случаях запускается апоптоз заражённой клетки. Апоптоз (греч. *ἀπόπτωση*, apoptosis – опадание листьев) – программируемая клеточная смерть, самоуничтожение клетки, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, быстро (в течение приблизительно 90 мин) фагоцитируемые макрофагами, воспаление при этом не развивается (рис. 5). После этого клетка-мишень гибнет, а Т-киллер переходит к другой клетке.

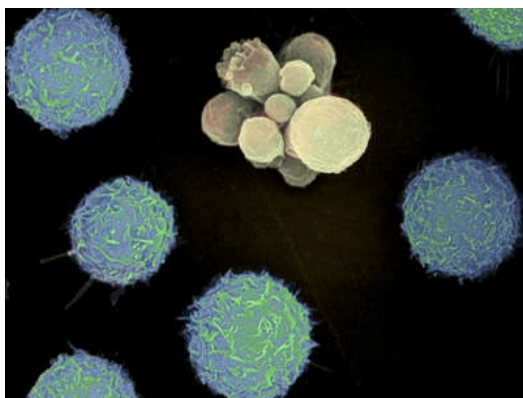


Рис. 5. Апоптоз человеческого лейкоцита. Микрофотография, сделанная с помощью сканирующего электронного микроскопа

Т-лимфоциты выделяют лимфокины – особая группа интерлейкинов (относятся к цитокинам), которые стимулируют активность Т- и В-лимфоцитов, выработку интерферонов, фактора некроза опухоли, иммуноглобулинов (антител), формируют воспаление, опосредованно через гипоталамус вызывают лихорадку. Все они являются важными компонентами как специфической, так и неспецифической защиты. Например, интерфероны обладают неспецифическим действием, способны блокировать активность различных вирусов, препятствуя их проникно-

вению внутрь клеток макроорганизма. Тем самым создается защита против заражения других клеток. Интерфероны вырабатываются самой зараженной клеткой под воздействием Т-киллеров.

Различают три вида интерферонов: альфа, бета, гамма. Наиболее выраженные противовирусные свойства наблюдаются у альфа- и бета-интерферонов, в то время как гамма- обладают иммуномодулирующим действием, т.е. предотвращают образование новых чужеродных организму клеток. Одна из важных особенностей интерферонов такова, что они – интерфероны – неспецифичны и могут бороться, в отличие от антител, против самых разнообразных видов вирусов. Во-вторых, интерфероны не действуют непосредственно на вирус, благодаря этому вирус не может приспособиться к интерферону и выработать против него резистентность (устойчивость). Альфа- и бета-интерфероны изменяют активность собственных клеток организма, зараженных вирусом, а также соседних клеток. В результате воздействия эти клетки продуцируют вещества, делающие их недоступными для внедрения вируса. Несколько иное действие у интерферона-гамма. Он обладает способностью повышать фагоцитарную активность макрофагов. Еще интерферон-гамма способен воздействовать на Т-киллеры, активизируя их.

Большинство лимфоцитов крови относятся к иммунологически зрелым клеткам, длительно живущим (Т- и В-клетки памяти у человека – до 20 лет) и постоянно мигрирующим между кровью и лимфой. Рециркуляция обеспечивает более быстрый контакт с агентами. Лимфоциты, связанные с антигеном, вступают в процессе бласттрансформации, в результате которого образуются колонии лимфоцитов-потомков, чувствительных к тому же антигену, что и их клетка-предшественница, т.е. эфферентные Т- и В-лимфоциты. Обе популяции циркулируют в периферических крови и лимфе, и кооперируясь, осуществляют специфический иммунный ответ на внедрение антигена.

Различные компоненты неспецифического, гуморального и клеточного иммунитета тесно взаимодействуют друг с другом. Сложность понимания многообразия защитных механизмов организма не является предметом интереса данного издания, которое ориентировано прежде всего на первичное ознакомление с принципиально отличными механизмами именно лейкоцитарной защиты (табл. 4). Также мы не рассматриваем такой клинически значимый процесс, как воспаление – неспецифическую реакцию организма на инфекционное воздействие, являющуюся результатом подобного тесного «сотрудничества» всех форм

лейкоцитов, свойств пораженной ткани и элементов ее АПУД-системы. Здесь лишь отметим, что длительно существующая в организме *неспецифическая* инфекция может запустить реализацию реакций *специфического* иммунитета. Это происходит, так как организм с течением времени начинает воспринимать конкретный штамм, например, стафилококков, как специфического агента, научается различать чужеродный белок именно этого штамма, реагируя на него, как на антиген.

Таблица 4

**Краткая сравнительная характеристика
неспецифического (фагоцитарного) и специфического
(клеточного и гуморального) видов иммунитета**

Иммунитет	Гуморальный	Клеточный	Неспецифический
Клетки-эффекторы	В-лимфоциты	Т-киллеры	Микро- и макрофаги
Вид активности	Секреторный	Секреторный	Фагоцитарный
Основной механизм защиты	Антитела	Перфорины, цитокины, лимфокины	Фагоцитоз и лизис
Активаторы	Антигены	Антигены	Хемоаттрактанты (разнообразные неспецифические продукты жизнедеятельности чужеродных микроорганизмов)
Объекты защиты	Преимущественно отдельные молекулы, свободно циркулирующие в кров- и лимфотоке	Преимущественно мембраны чужеродных и собственных зараженных клеток	Чужеродные клетки
Патогенные организмы	Вирусы, бактерии	Вирусы, опухолевые клетки, грибки	Микробы, бактерии
Искусственное создание пассивного иммунитета	Введение сыворотки	Введение лимфоцитов	Искусственно не создается

Значимая роль в реализации и совмещении механизмов специфического и неспецифического иммунитетов отводится моноцитам.

Моноциты

Моноцит (греч. *μονος*, *mono* – один, единый + *κύτος*, *kitos* – вместилище, клетка) – крупный зрелый агранулоцит диаметром 18-20 мкм (рис. 6, 7). Имеет азурофильную зернистость в цитоплазме и эксцентрично расположенное одно полиморфное ядро с рыхлой хроматиновой сетью. Как и лимфоциты, моноциты имеют несегментированное ядро. Основной вид активности – фагоцитоз. Моноцит – наиболее активный фагоцит периферической крови. Это самые крупные клетки периферической крови. Жизненный цикл складывается из созревания в костном мозге, циркуляции в крови (36-104 ч) и последующего выхода через стенки капилляров в ткани. Там, увеличиваясь в размерах (до 50 мкм), они функционируют в качестве макрофагов, которые живут более 60 дней, а по некоторым данным, могут жить годы, сохраняя некоторую способность к рециркуляции. Внесосудистый пул моноцитов и макрофагов в 25 раз превышает число циркулирующих моноцитов. Больше всего их в селезенке и легких. В периферической крови содержание моноцитов составляет 3-9 % (130-600 в 1 мкл).

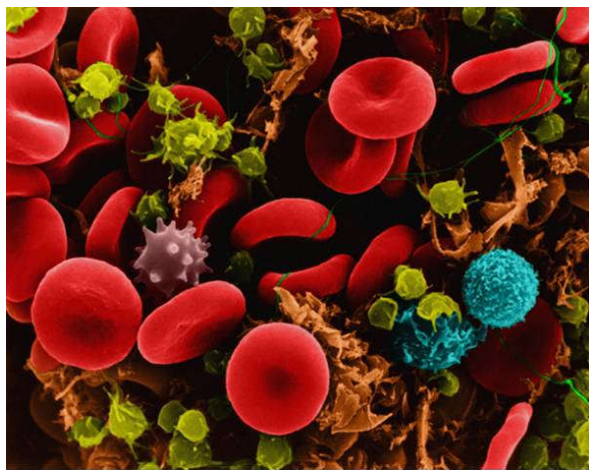


Рис. 6. Форменные элементы крови человека (в норме): эритроциты, лейкоциты (многоотростчатые, крупные, светлые, на четыре часа от центра фотографии), тромбоциты (мелкие диски). (Изображение получено с помощью сканирующего электронного микроскопа и обработано графическими редакторами.)

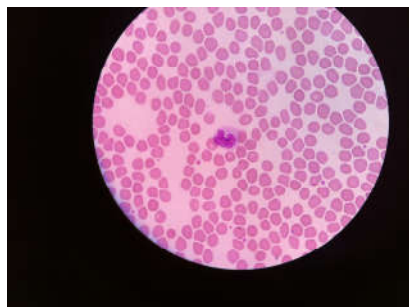


Рис. 7. Моноцит, окруженный эритроцитами

Моноциты крови и тканевые макрофаги рассматриваются в настоящее время как важнейшие клеточные механизмы *неспецифической* сопротивляемости организма. Фагоцитарная активность моноцитов проявляется в слабокислой среде (табл. 5). Они последними из лейкоцитов оказываются в очаге банальной (неспецифической) инфекции, когда в нем, вследствие активности нейтрофилов, базофилов и эозинофилов, образовался гной. Наличие гнойного очага для организма представляет значимую угрозу, поскольку в нем в большом количестве сохраняются жизнеспособные чужеродные микроорганизмы, содержатся токсины. Вследствие высокой концентрации лизосомальных нейтрофильных ферментов, гной способен расплавлять собственные ткани организма. В этом случае возможен прорыв гнойного очага либо во внешнюю, либо во внутреннюю среды. Первое – наиболее благоприятно, поскольку гной при этом удаляется из организма. Второе может привести к попаданию гноя в общий кровоток, что называется сепсисом. Сепсис – прямая угроза жизни организма. Для предотвращения такого развития моноциты осуществляют фагоцитоз и лизис всех элементов гноя, как жидких, так и твердых. При этом моноциты не погибают. Таким образом, в отличие от нейтрофилов, моноциты обладают совершенным фагоцитозом. Они последними оказываются в очаге воспаления и полностью его вычищают, лизируя фагоцитированные частицы до конечных продуктов. Каждый моноцит (макрофаг) способен фагоцитировать до 100 микробов. Этим и заканчивается физиологичное течение воспаления. Образующаяся полость либо самостоятельно, вследствие эластических

свойств ткани, закрывается, либо организовывается, т.е. в ней развивается соединительная ткань. Однако это уже не является функцией лейкоцитов.

Таблица 5

**Сравнительная характеристика
совершенного и несовершенного фагоцитоза**

	Несовершенный фагоцитоз	Совершенный фагоцитоз
Субъект	Микрофаг (нейтрофил)	Моноцит/макрофаг
Объект	Бактерии, микробы	Бактерии, микробы, гной, аутоклетки-мутанты
Количество фагоцитируемых клеток, 1 фагоцит	До 20	До 100
Механизм лизирования	Примерно одинаковый: кислородзависимый и кислороднезависимый	
Состояние объекта в лизосоме	Гибель и лизис или сохранение жизнеспособности, вплоть до репродуктивной активности	Гибель и полный лизис
Состояние субъекта после фагоцитоза	Гибель (нейтрофила) или сохранение жизнеспособности, но невозможность фагоцитировать другие микроорганизмы	Сохранение жизнеспособности и возможность фагоцитировать все новые микроорганизмы
Участие в иммунитете	Неспецифический	Неспецифический и специфический

Макрофаги, постоянно инфильтрирующие здоровые ткани, способны вообще предотвратить реакции воспаления, если их активность окажется достаточным для фагоцитоза «первых», вновь появившихся чужеродных клеток. По этой причине макрофагов много в тканях, являющихся возможными входными воротами инфекции: слизистая кишечника, паренхима легкого и т.п. Кроме того, макрофаги уничтожают постоянно мутирующие собственные клетки организма – предшественники опухолевых образований.

Таким образом, моноциты и макрофаги поглощают и разрушают микроорганизмы, эндотоксины, патологически измененные эритроциты, старые клетки, денатурированные белки и микроагрегаты фибрина, обладают цитостатическим (а также

цитотоксическим) эффектом в отношении опухолевых клеток, участвуют в противоопухолевом иммунитете.

Секреторную активность моноцитов можно рассматривать как второстепенную. Она связана с непрерывным синтезом лизоцима. На основании этого определение уровня лизоцима в крови, моче может служить косвенным показателем неспецифической резистентности организма. Кроме того, активированные моноциты и тканевые макрофаги продуцируют цитотоксины, интерферон, фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, тем самым осуществляя противомикробный, противопаразитарный, противовирусный, противоопухолевый иммунитет; участвуют в регуляции гемопоэза. Моноциты продуцируют как факторы, усиливающие свертывание крови (тромбоксаны, тромбопластины), так и факторы, стимулирующие фибринолиз (активаторы плазминогена).

Важной оказывается роль моноцитов и в *специфическом* иммунитете. Встречаясь с антигеном и не погибая после борьбы с ним, моноциты сохраняют о нем память. В дальнейшем моноциты мигрируют в лимфоидную ткань, где презентуют этот антиген лимфоцитам, осуществляя их обучение. Они не только распознают антиген и лизируют его носителя, но и переводят антиген в так называемую иммуногенную форму.

Подчеркивая исключительную и многокомпонентную роль моноцитов как в неспецифическом, так и специфическом иммунитете, их активность объединяют понятием мононуклеарной фагоцитарной системы.

Примеры лейкоцитарных изменений при различных состояниях, основы анализа лейкоцитарной формулы

По лейкоцитарной формуле невозможно не только поставить диагноз, но даже определить острую или хроническую фазы болезни. Для постановки диагноза данные лейкоцитарной формулы необходимо сопоставлять с результатами всех других методов обследования. Однако лейкоцитарная формула – это один из важнейших анализов, который позволяет врачу обосно-

ванно предполагать наличие в организме определенного патологического процесса и направленность его течения.

Одним из важных результатов анализа лейкоцитарной формулы является вывод о компенсированности/декомпенсированности инфекционного или воспалительного процесса. Компенсированным называется такое течение заболевания, при котором мобилизация защитных свойств организма оказывается достаточным для эффективной борьбы против этого заболевания. При этом организм либо самостоятельно излечится как, например, часто происходит при острых респираторных вирусных инфекциях или гриппе, либо будет прекращено прогрессирование заболевания, и оно перейдет в хроническую форму. Именно отсутствие прогрессирования болезни и является основным критерием компенсированного состояния. Декомпенсированное течение заболевания (декомпенсация) наступает чаще всего при его хроническом и долгом течении, когда различные защитные механизмы организма истощаются, и патологический агент интенсифицируется, вызывая прогрессирование болезни.

Компенсированность/декомпенсированность болезни – важнейший вопрос, который решает каждый врач в отношении любого своего пациента при лечении любой патологии. В части многих инфекционных и воспалительных процессов решению этого вопроса значительно способствует правильное чтение лейкоцитарной формулы.

Следует учитывать, что более корректно наблюдать за состоянием лейкоцитов в динамике, т.е. при повторных, в течение нескольких дней, анализах.

Пример 1

Общее количество, шт./л, $4,0-9,0 \cdot 10^9$	Гранулоциты, %						Агранулоциты, %	
	миелоциты, 0	нейтрофилы			эозинофилы, 0,5-5	базофилы, 0-1	лимфоциты, 20-40	моноциты, 3-9
		юные, 0-1	палочкоядерные, 1-6	сегментоядерные, 40-70				
$11,9 \cdot 10^9$	0	0	4	58	1	0	30	7

Результат – умеренный лейкоцитоз с сохранением нормы видового соотношения лейкоцитов, тенденция смещения количества зрелых фагоцитов к верхней границе нормы, лимфоциты спокойные.

Обоснованное предположение – физиологический лейкоцитоз.
Вывод – необходим повторный анализ.

Пример 2

Общее количество, шт./л, 4,0-9,0·10 ⁹	Гранулоциты, %						Агранулоциты, %	
	миелоциты, 0	нейтрофилы			эозинофилы, 0,5-5	базофилы, 0-1	лимфоциты, 20-40	моноциты, 3-9
		юные, 0-1	палочкоядерные, 1-6	сегментоядерные, 40-70				
10,8·10 ⁹	0	0	6	53	4	1	34	2

Результат – умеренный нейтрофилез (абсолютный), эозинофилы, базофилы на верхних границах нормы, лимфоциты спокойные.

Обоснованное предположение – физиологический лейкоцитоз или вновь возникшее неспецифическое воспаление, или воспаление в стадии выздоровления.

Вывод – необходим повторный анализ.

Пример 3

Общее количество, шт./л, 4,0-9,0·10 ⁹	Гранулоциты, %						Агранулоциты, %	
	миелоциты, 0	нейтрофилы			эозинофилы, 0,5-5	базофилы, 0-1	лимфоциты, 20-40	моноциты, 3-9
		юные, 0-1	палочкоядерные, 1-6	сегментоядерные, 40-70				
14,3·10 ⁹	0	0	2	68	4	1	23	2

Результат – выраженный лейкоцитоз с умеренным ядерным сдвигом вправо, лимфоциты спокойные.

Обоснованное предположение – неспецифическое воспаление, вновь возникшее (острое) или в стадии выздоровления. Однако, нормальное содержание моноцитов и его склонность к нижней границе нормы в большей степени говорит о начале воспалительного процесса.

Вывод – неспецифическое воспаление, компенсированное.

Пример 4

Общее количество, шт./л, 4,0-9,0·10 ⁹	Гранулоциты, %						Агранулоциты, %	
	миелоциты, 0	нейтрофилы			эозинофилы, 0,5-5	базофилы, 0-1	лимфоциты, 20-40	моноциты, 3-9
		юные, 0-1	палочкоядерные, 1-6	сегментоядерные, 40-70				
11,7·10 ⁹	0	1	4	64	4	2	15	10

Результат – лейкоцитоз с умеренным сдвигом вправо с появлением незрелых нейтрофилов, значительным увеличением агранулярных фагоцитов, эозинофилы на верхней границе нормы, незначительная базофилия, лимфоциты спокойные.

Обоснованное предположение – длительно существующее неспецифическое воспаление (хроническое).

Вывод – состояние компенсированное.

Пример 5

Общее количество, шт./л, 4,0-9,0·10 ⁹	Гранулоциты, %						Агранулоциты, %	
	миелоциты, 0	нейтрофилы			эозинофилы, 0,5-5	базофилы, 0-1	лимфоциты, 20-40	моноциты, 3-9
		юные, 0-1	палочкоядерные, 1-6	сегментоядерные, 40-70				
13,7·10 ⁹	3	3	9	31	7	5	31	11

Результат – лейкоцитоз со сдвигом влево, эозино- и базофилия, моноцитоз, лимфоциты спокойные.

Обоснованное предположение – длительно существующее неспецифическое воспаление (хроническое).

Вывод – начало перехода воспаления в декомпенсированное состояние.

Пример 6

Общее количество, шт./л, 4,0-9,0·10 ⁹	Гранулоциты, %						Агранулоциты, %	
	миелоциты, 0	нейтрофилы			эозинофилы, 0,5-5	базофилы, 0-1	лимфоциты, 20-40	моноциты, 3-9
		юные, 0-1	палочкоядерные, 1-6	сегментоядерные, 40-70				
3,8·10 ⁹	4	3	9	30	8	5	37	4

Результат – склонность к лейкопении с выраженным сдвигом влево, эозино- и базофилия, моноциты на нижней границе нормы, склонность к лимфоцитозу.

Обоснованное предположение – длительно существующее неспецифическое воспаление (хроническое), присоединение специфического компонента.

Вывод – декомпенсированное состояние.

Пример 7

Общее количество, шт./л, 4,0-9,0·10 ⁹	Гранулоциты, %						Агранулоциты, %	
	миелоциты, 0	нейтрофилы			эозинофилы, 0,5-5	базофилы, 0-1	лимфоциты, 20-40	моноциты, 3-9
		юные, 0-1	палочкоядерные, 1-6	сегментоядерные, 40-70				
2,8·10 ⁹	4	3	9	26	9	5	41	3

Результат – лейкопения с выраженным сдвигом влево, эозино- и базофилия, моноциты на нижней границе нормы, умеренный относительный лимфоцитоз.

Обоснованное предположение – длительно существующее неспецифическое воспаление (хроническое) в состоянии интенсивного прогрессирования, присоединение специфического компонента.

Вывод – выраженная декомпенсация на неспецифическую инфекцию.

Пример 8

Общее количество, шт./л, 4,0-9,0·10 ⁹	Гранулоциты, %						Агранулоциты, %	
	миелоциты, 0	нейтрофилы			эозинофилы, 0,5-5	базофилы, 0-1	лимфоциты, 20-40	моноциты, 3-9
		юные, 0-1	палочкоядерные, 1-6	сегментоядерные, 40-70				
6,1·10 ⁹	0	0	1	47	12	2	35	3

Результат – выраженное увеличение эозинофилов, умеренная базофилия, лимфоциты на верхней границе нормы.

Обоснованное предположение – аллергическая реакция или паразитарный процесс.

Пример 9

Общее количество, шт./л, 4,0-9,0·10 ⁹	Гранулоциты, %						Агранулоциты, %	
	миелоциты, 0	нейтрофилы			эозинофилы, 0,5-5	базофилы, 0-1	лимфоциты, 20-40	моноциты, 3-9
		юные, 0-1	палочкоядерные, 1-6	сегментоядерные, 40-70				
14,7·10 ⁹	0	0	1	28	6	3	60	2

Результат – выраженный лейкоцитоз за счет лимфоцитов (абсолютный лимфоцитоз), эозино- и базофилов, абсолютное значение с/я нейтрофилов в норме.

Обоснованное предположение – специфическая реакция.

В последнем примере можно обратить внимание на снижение процентного содержания зрелых нейтрофилов. Однако в такой крови нейтропении нет, так как на фоне лейкоцитоза абсолютное значение сегментоядерных нейтрофилов оказывается в норме. В данном случае присутствует относительная нейтропения при норме их абсолютного содержания.

Выраженный лейкоцитоз может достигать значений количества лейкоцитов до 25,0·10⁹/л и более. В приведенных примерах подобные случаи не рассматривались намеренно, чтобы подчеркнуть, что не столько общее количество лейкоцитов имеет диагностическое значение, сколько их процентное видовое соотношение. Следует учитывать, что количества лейкоцитов, равные 8-9·10⁹/л, также могут говорить о лейкоцитозе, если у данного человека нормальное их содержание соответствует 4-5·10⁹/л. И наоборот, у некоторых людей, например, у девушек астенического типа, нормой может быть количество лейкоцитов менее 4,0·10⁹/л.

ГЛАВА III

Функциональная система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК)

Система РАСК обеспечивает два противоположных процесса – остановку кровотечения при повреждении сосуда (образование тромба), а также поддержание текучести крови в целостных сосудах (лизис тромба). По этой причине основными двумя компонентами РАСК являются свертывающая и противосвертывающая системы. В норме кровь должна находиться в жидком состоянии. Поэтому в отсутствии повреждения сосудов противосвертывающая система имеет для организма большее значение. Но даже при целостности сосудистого русла проявляется активность свертывающей системы. Такое минимальное, наблюдающееся постоянно, свертывание носит название латентного. Его интенсивность – 2 г фибрина в сутки.

Латентное свертывание не следует рассматривать как недостаток, побочный эффект работы системы РАСК. Во-первых, фибрин сглаживает внутреннюю поверхность стенок сосудов, уменьшая механическое повреждение элементов плазмы. Как будет показано далее, механическое воздействие на кровь запускает ее свертывание. Во-вторых, комплекс фибрин-тромбин адсорбируется на эндотелии и фиксирует на себе комплекс гепарин-антитромбины. Таким образом, фибрин и тромбин – мощные вещества свертывающей системы, отделяются от контакта с кровью основными противосвертывающими факторами (подробнее см. раздел «Противосвертывающая система»).

Свертывание носит название гемостаза и необходимо для остановки кровотечения при нарушении целостности сосуда. Существуют два принципиально отличных вида (механизма) гемостаза: плазменный и тромбоцитарный.

Плазменный или коагуляционный (лат. *coagulatio* – свертывание) *гемостаз* осуществляется за счет плазменных (находящихся в плазме крови) факторов свертывания. Происходит двумя путями: внешнему (тканевому) и внутреннему (кровяному) (рис. 11). Плазменных факторов около 13, обозначаются они римскими цифрами.

I – фибриноген (активная форма – фибрин). Белок, образующийся в печени. Под влиянием тромбина переходит в фибрин. Принимает участие в активации тромбоцитов. Необходим для репарации тканей.

II – протромбин (активная форма – тромбин). Гликопротеид. Образуется в печени в присутствии витамина К. Под влиянием протрамбиназы переходит в тромбин.

III – тканевой тромбопластин. Фосфолиппротеид. Входит в состав мембран многих тканей и в большом количестве содержится вне кровеносного русла. Является матрицей, на которой может образовываться протрамбиназа, важнейшее вещество плазменного свертывания. Наиболее значим во внешнем пути свертывания.

IV – ионы Ca^{2+} . Они настолько важны для свертывания, что считаются самостоятельным плазменным фактором. Участвуют в образовании комплексов, входящих в состав протрамбиназы (плазменное свертывание). Также этот фактор необходим для агрегации тромбоцитов (тромбоцитарное свертывание), реакции высвобождения, ретракции тромба.

V, VI – проакцелерин, акцелирин. Активная и неактивная форма одного и того же белка. Образуется в гепатоцитах, но, в отличие от синтеза большинства других плазменных факторов, является витамин-К-независимым. Входит в состав протромбиназы. В настоящее время VI исключен из номенклатуры факторов свертывания.

VII – проконвертин/конвертин. Синтезируется в печени с участием витамина К. Принимает участие в формировании протрамбиназы по внешнему пути. Активация VII фактора происходит при механическом контакте с чужеродной поверхностью, тогда как большинство других факторов активируется биохимически по типу цепной реакции.

VIII – антигемофильный глобулин А. Гликопротеид. Участвует в образовании протромбиназы по внутреннему пути. При его отсутствии или резком снижении концентрации возникает заболевание – гемофилия А.

IX – антигемофильный глобулин В (фактор Кристмаса). Гликопротеид. Участвует в образовании протромбиназы по внутреннему пути. При его отсутствии или резком снижении возникает гемофилия В.

X – фактор Стюарта – Прауэра. Гликопротеид. Участвует в образовании протромбиназы по внутреннему пути, активируясь, является основной частью протромбиназы.

XI – плазменный тромбопластин (антигемофильный глобулин C, фактор Розенталя). Гликопротеид. В отличие от III участвует в образовании протромбиназы по внутреннему пути. Его недостаток вызывает гемофилию C.

XII – контактный (фактор Хагемана). Белок, нестабильный. Достаточно минимального механического воздействия, чтобы конформация молекулы XII фактора изменилась, и она перешла из неактивного состояния в активное. Белок начала внутреннего пути свертывания, который запускает каскадную реакцию активации всех последующих факторов. Механизм активации фактора Хагемана не столько биохимический, как у других плазменных факторов свертывания, сколько механический – под воздействием чужеродного тела, повреждающего сосуд, а также при соударении молекул XII фактора с коллагеном. При повреждении стенки сосуда коллаген, в норме не контактирующий с плазмой, из субэндотелиального слоя начинает «мохрами» свисать в просвет сосуда, становясь поперек тока крови. Кроме того, коллаген обладает отрицательным зарядом, противоположным заряду контактного фактора. Поэтому в механизме его активации большое значение, помимо механической составляющей, имеет и электростатическая. Биохимический механизм активации фактора Хагемана обеспечивается адреналином, калликреином (хондроитинсерной кислотой, мицеллами насыщенных жирных кислот и некоторыми другими веществами). Высокая контактность, в основном механическая, XII фактора во многом определяет интенсивность латентного свертывания.

Важно участие контактного фактора и в процессах противосвертывания, так как он является одним из активаторов фибринолитической системы.

XIII – фибринстабилизирующий фактор. Глобулин. Основная функция – начальное уплотнение тромба.

XIV – прекалликреин (фактор Флетчера).

Белок. Участвует в активации факторов XII, IX, переводит кининоген в кинин, запускает фибринолиз (активирует плазминоген).

XV – плазменный кининоген (фактор Фитцджеральда, реже называемый фактором Фложека или фактором Вильямса).

Компонент калликреин-кининовой системы. Принимает участие в активации факторов XII, XI, однако даже при 100-кратном снижении его концентрации кровоточивость не возникает. Кроме того, XV фактор запускает фибринолиз.

Фактор Виллебранда – антигеморрагический сосудистый фактор.

Синтезируется эндотелием сосудов и мегакариоцитами, по сути, является промежуточным продуктом их обмена. В отсутствие повреждения стенок сосудов в плазму выводится в малых количествах, депонируясь в эндотелии и тромбоцитах. Нарушение целостности их мембран приводит к массивному выбросу фактора Виллебранда в кровь. Он важен для внутреннего пути свертывания, активации фактора VIII. Связывание фактора Виллебранда с фактором VIII стабилизирует молекулу последнего, увеличивает период ее полусуществования внутри сосуда и способствует ее транспорту к месту повреждения. Другая физиологическая роль связи факторов VIII и Виллебранда заключается в способности последнего повышать концентрацию фактора VIII в месте повреждения сосуда. Поскольку циркулирующий фактор Виллебранда связывается как с обнаженными субэндотелиальными тканями, так и со стимулированными тромбоцитами, он направляет фактор VIII в зону поражения, где последний необходим для активации фактора X при участии фактора IXa.

Кроме участия в плазменном гемостазе, фактор Виллебранда является важным компонентом тромбоцитарного свертывания.

Тромбоцитарный или микроциркуляторный (сосудистотромбоцитарный) гемостаз осуществляется за счет выделения тромбоцитарных (содержащихся в тромбоцитах) факторов свертывания, которые обозначаются арабскими цифрами. К наиболее важным из них относятся: 3 – тромбоцитарный тромбопластин (подобен тканевому – III, и плазменному – XI тромбопластину); 4 – антигепариновый фактор (значение гепарина описывается в разделе «Противосвертывающая система»); 5 – фибриноген тромбоцитов, необходим для их адгезии и агрегации; 6 – тромбостенин (вызывает сжатие тромба); 10 – серотонин (вызывает спазм сосудов); 11 – фактор агрегации тромбоцитов.

Тромбоциты

Тромбоциты – плоские клетки неправильной округлой формы диаметром 2-5 мкм, называемые кровяными пластинками. Тромбоциты человека не имеют ядер. Образуются в костном мозге из гигантских клеток мегакариоцитов, продолжительность их жизни – 5-11 дней. Разрушаются кровяные пластинки в клетках системы макрофагов. Количество тромбоцитов в крови человека составляет $180\text{--}320 \cdot 10^9/\text{л}$ или 180000-320000 в 1 мкл. Увеличение содержания тромбоцитов в периферической крови называется тромбоцитозом, уменьшение – тромбоцитопенией. Физиологический тромбоцитоз наблюдается при боли, физической нагрузке, стрессе. Имеют место суточные колебания: днем тромбоцитов больше, чем ночью. Относительная тромбоцитопения может наблюдаться у некоторых женщин в период менструации. Повышенная кровоточивость возникает лишь при снижении концентрации тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

Продукция тромбоцитов регулируется тромбоцитопоэтинами, которые образуются в красном костном мозге, селезенке, печени. Различают тромбоцитопоэтины кратковременного и длительного действия. Первые усиливают отщепление тромбоцитов от мегакариоцитов и ускоряют их поступление в кровь. Вторые способствуют дифференцировке и созреванию мегакариоцитов. Активность тромбоцитопоэтинов регулируется интерлейкинами (ИЛ-6, ИЛ-11). Количество тромбоцитопоэтинов повышается при воспалении, необратимой агрегации тромбоцитов.

Назначение тромбоцитов:

- 1) участвуют в гемостазе – продуцируют и выделяют факторы, участвующие в обоих видах свертывания;
- 2) поддерживают тонус целостных сосудов, вызывают их спазм при повреждении;
- 3) участвуют в фибринолизе;
- 4) иммунная функция, способны к передвижению за счет образования псевдоподий и фагоцитозу инородных тел, микробов, бактерий, также доказана их защитная функция в отношении гриппа;
- 5) выполняют ангиотрофическую функцию, сохраняют нормальную структуру, резистентность сосудистого эндотелия и непроницаемость стенок капилляров для эритроцитов;

б) регенеративная функция, выделяют фактор роста тканей, ускоряя заживление поврежденных сосудов (усиливая пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, фибробластов);

7) регуляторную – содержат большое количество серотонина и гистамина, которые оказывают влияние на величину просвета кровеносных сосудов и их проницаемость.

В ряду вышеперечисленных основная функция тромбоцитов – обеспечение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза за счет тромбоцитарных факторов, содержащихся внутри этих клеток.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (СТГ) обеспечивает остановку кровотечения в мелких сосудах с низким давлением. СТГ реализуется за счет тромбоцитарных факторов свертывания, что и подчеркивается его названием. Другое название – микроциркуляторный гемостаз (МЦГ), указывает на уровень сосудистого русла, где это свертывание имеет наибольшее значение.

Результатом СТГ является образование тромбоцитарной пробки (тромбоцитарного или первичного тромба). (Обратим внимание, что словосочетание «тромбоцитарный тромб» – это не тавтология, поскольку при другом виде свертывания – коагуляционном, который описывается в следующем разделе, образуется фибриновый тромб.) СТГ разделяется на следующие стадии (рис. 8): 1) временный (первичный) спазм сосудов; 2) адгезия (прилипание) тромбоцитов к поврежденной поверхности; 3) активация тромбоцитов; 4) агрегация тромбоцитов (образование тромбоцитарной пробки) и вторичный спазм сосуда; 5) ретракция (уплотнение) тромбоцитарного тромба.

Сразу после травмы наблюдается первичный спазм кровеносных сосудов, благодаря чему кровотечение в первый момент может не возникать или носить ограниченный характер. Первичный спазм сосудов в ответ на болевое раздражение обеспечивается активацией симпатно-адреналовой системы: выбросом в кровь адреналина и норадреналина, длится 10-15 с. В дальней-

шем (в последующую фазу МЦГ) наступает вторичный спазм, обусловленный агрегацией тромбоцитов и отдачей в кровь сосудосуживающих тромбоцитарных факторов – серотонина, тромбоксана, адреналина и др.



Рис. 8. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Повреждение сосудов сопровождается немедленной активацией тромбоцитов (рис. 9), что связано с появлением высоких концентраций АДФ (из разрушающихся эритроцитов и травмированных сосудов), а также обнажением субэндотелия, коллагеновых и фибриллярных структур. При этом отрицательный заряд внутренней стенки сосуда меняется на положительный, тогда как тромбоциты сохраняют свою электроотрицательность. Кроме того, при активации тромбоциты теряют свою дисковидную форму и интенсивно образуют псевдоподии, с помощью которых фиксируются к месту повреждения. Наступает адгезия тромбоцитов (рис. 10) к коллагену и другим белкам субэндотелия. Адгезия и активация тромбоцитов – суть есть разные процессы, но происходят они одновременно и занимают весьма незначительный промежуток времени (3-10 с).

При низком напряжении сдвига электрических зарядов, возникающем при повреждении крупных артерий и вен, тромбоциты адгезируются непосредственно к волокнам коллагена через коллагеновые рецепторы. При высоком напряжении сдвига, наблюдаемом при травме мелких артерий и артериол,

прилипание тромбоцитов обусловлено наличием в эндотелии фактора Виллебранда, имеющего три активных центра. Два из них связываются с рецепторами тромбоцитов, а один – с субэндотелием или коллагеновыми волокнами. Таким образом, тромбоцит с помощью фактора Виллебранда оказывается «подвешенным» к травмированной поверхности сосудов.

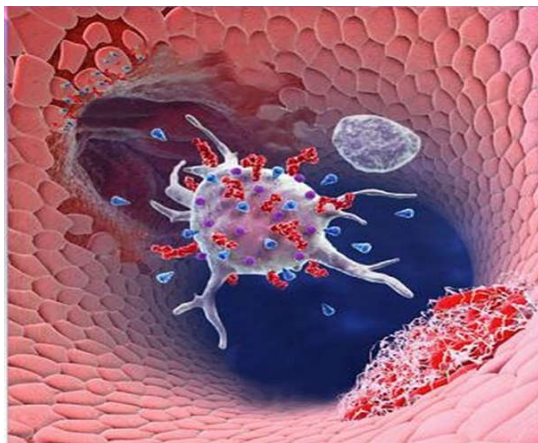


Рис. 9. Активация тромбоцита

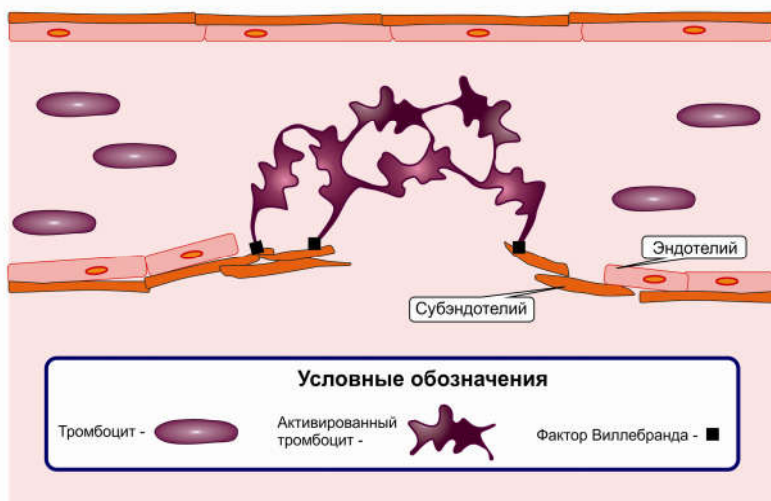


Рис. 10. Схема адгезии тромбоцитов

Из адгезирующих активных тромбоцитов, как и из поврежденного эндотелия, высвобождается АДФ, являющаяся индуктором следующей фазы – агрегации. Она начинается почти одновременно с адгезией и заключается в скручивании прилипших к месту повреждения тромбоцитов. Формируется рыхлая тромбоцитарная пробка. Она слабо фиксирована к месту повреждения, через нее проходит плазма, и тромбоциты, ее составляющие, могут быть легко размыты током крови даже при низком давлении в микроциркуляторном русле. Может наступить частичный или полный распад агрегатов – дезагрегация. Поэтому выделяют обратимую и, следующую за ней, необратимую агрегацию.

Агрегация тромбоцитов, при которой они теряют свою структурность и сливаются в гомогенную массу, называется необратимой (рис. 11). Образуется пробка, непроницаемая для плазмы крови. Эта реакция происходит под действием тромбина, разрушающего мембрану тромбоцитов, что ведет к выходу из них серотонина, гистамина, ферментов и других тромбоцитарных факторов свертывания. Их выделение способствует вторичному спазму сосудов, еще большей агрегации тромбоцитов и запуску следующей фазы – ретракции. Ее зачастую рассматривают как составную часть необратимой агрегации. Ретракция – это уплотнение и закрепление тромба на поврежденном сосуде. Осуществляется под влиянием тромбостенина тромбоцитов, за счет активного (с затратой АТФ) сокращения их актин-миозинового комплекса. Поскольку вышеописанные процессы происходят практически одновременно и достаточно быстро, то разделение СТГ на фазы, конечно, является условным. В различных источниках можно встретить несколько отличающиеся друг от друга классификации.

В условиях нормы кровотечение из мелких сосудов останавливается через 2-4 мин с момента повреждения. Удлинение этого времени происходит при снижении функциональной активности тромбоцитов, уменьшении их числа, недостатке фактора Виллебранда.

NB! Лабораторное определение полноценности МЦГ носит название метода *определения времени кровотечения* в отличие от метода *определения скорости свертывания*, который характеризует механизмы плазменного гемостаза.

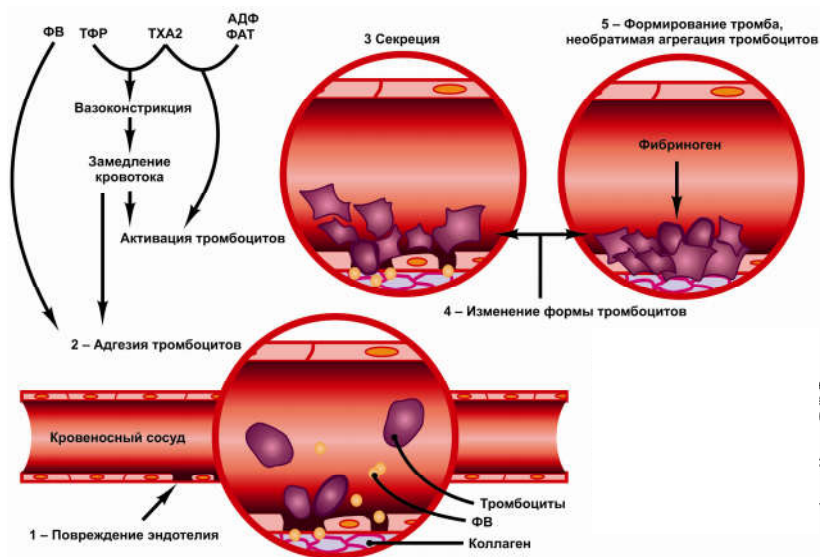


Рис. 11. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз:

1 – повреждение эндотелия; 2 – адгезия тромбоцитов; 3 – активация тромбоцитов, выделение веществ из их гранул; 4 – изменение формы тромбоцитов; 5 – необратимая агрегация тромбоцитов с последующим формированием тромба. ФВ – фактор Виллебранда, ТФР – тромбоцитарный фактор роста, TXA₂ – тромбоксан A₂, АДФ – аденозиндифосфат, ФАТ – фактор активации тромбоцитов

Даже после ретракции первичный тромбоцитарный тромб не выдерживает высокого давления в крупных артериях и артериолах и вымывается. Поэтому в таких сосудах остановка кровотечения может быть осуществлена путем формирования более прочного фибринового тромба, что обеспечивается ферментативным коагуляционным гемостазом.

Между СТГ и коагуляционным гемостазом существует тесная взаимосвязь, где СТГ можно рассматривать как предфазу (начальный этап) плазменного свертывания. Так, освобождение 3-го тромбоцитарного фактора (тромбоцитарного тромбопластина) дает начало образованию протромбиназы, т.е. включению механизма коагуляционного гемостаза, о чем подробнее сказано далее. На агрегатах тромбоцитов образуется небольшое количество нитей фибрина, в сетях которого задерживаются форменные элементы крови, что «усиливает» тромбоцитарный тромб.

Таким образом, физиологическая роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза – это первичная остановка кровотечения путем формирования нестойкого первичного (тромбоцитарного) тромба. Наиболее важными при этом оказываются тромбоциты и фактор Виллебранда, способствующий их адгезии и агрегации. Первичный гемостаз является первым этапом в остановке кровотечения и не способен обеспечить окончательную остановку кровотечения в сосудах среднего и крупного калибра. Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз являются взаимосвязанными, но все же относительно независимыми процессами.

Коагуляционный гемостаз

Гемокоагуляция, или плазменное свертывание – это цепной ферментативный процесс, в котором последовательно происходит активация плазменных факторов свертывания на фосфолипидных матрицах и образование их комплексов. Он имеет решающее значение при травме крупных сосудов и протекает через ряд последовательных фаз. Целью коагуляционного гемостаза является остановка кровотечения из сосудов с высоким давлением путем образования фибринового тромба. Его основу составляют нити нерастворимого белка фибрина, формирующие прочную сеть, жестко скрепленную со стенкой сосуда. В этой сети запутываются форменные элементы крови, прежде всего преобладающие в крови эритроциты.

Гемокоагуляцию можно представить в виде последовательно протекающих фаз (рис. 12):

1. Предфаза (СТГ).
2. Образование протрамбиназы.
3. Образование тромбина.
4. Образование фибрина.
5. Послефаза:
 - 1) ретракция фибринового тромба;
 - 2) фибринолиз и реканализация сосуда.

Впервые представление о гемокоагуляции, как о последовательной смене трех основных фаз, было предложено Моравицем еще в 1905 г., оно не утратило своей актуальности и в настоящее время.

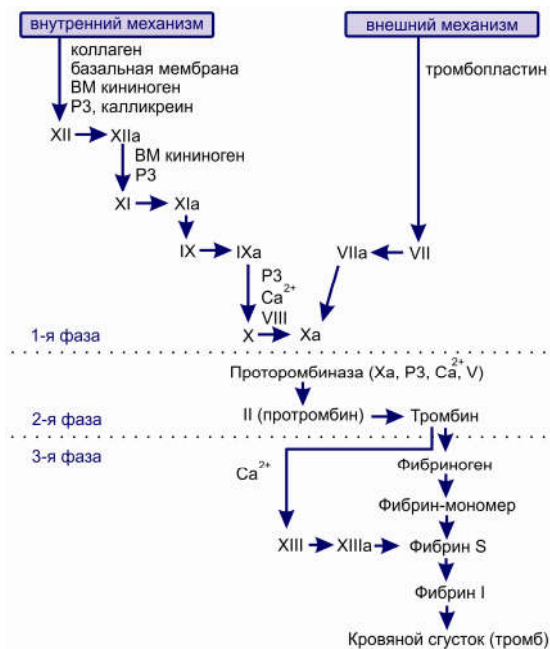


Рис. 12. Упрощенная схема коагуляционного гемостаза
(Пояснения – в тексте.)

Предфаза. Коагуляционный гемостаз является непосредственным продолжением микроциркуляторного, который в данном процессе можно рассматривать как предфазу. Вещества, появляющиеся при СТГ, способны запустить плазменное свертывание. Однако его полноценная активация возможна только при совпадении нескольких условий, где, помимо высвободившегося 3-го фактора, решающее значение имеют механическое повреждение и изменение электростатического баланса.

Образование протромбиназы – наиболее многофакторный и продолжительный процесс. Во время этой фазы происходит образование активного ферментного комплекса – протромбиназы, которая далее будет активировать (расщеплять) протромбин. Протромбиназа представляет собой комплекс активных факторов свертывания 3(или IIIa)+Xa+Va+Ca²⁺. Ее образование проходит по двум путям: внешнему (тканевому) и внутреннему (кровяному).

Образование протромбиназы по внешнему пути запускается повреждением тканей. Из мембран поврежденных клеток сосуда и окружающих тканей высвобождается активный тканевой тромбопластин (IIIa). III фактор представляет из себя трансмембранный фосфолиппротеид. В активном состоянии, т.е. высвободившись из мембран разрушенных клеток, становится матрицей, на которой происходит оседание других активирующихся факторов. Он взаимодействует с Ca^{2+} и VII фактором, в результате чего образуется VIIa. Далее комплекс $\text{Ca}^{2+} + \text{VIIa} + \text{IIIa}$ активирует X фактор. Xa активирует V фактор. Таким образом, на матрице IIIa формируется комплекс $\text{Xa} + \text{Va} + \text{Ca}^{2+}$ или тканевая протромбиназа, обладающая высокой каталитической активностью по отношению к протромбину. Этот процесс длится всего 10-15 с. Кратко внешний путь можно представить так: повреждение $\rightarrow \text{IIIa} + \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{VIIa} \rightarrow \text{VIIa} + (\text{Ca}^{2+} + \text{IIIa}) \rightarrow \text{Xa} \rightarrow \text{Va} \rightarrow (\text{Va} + \text{Xa} + (\text{Ca}^{2+} + \text{IIIa}))$ – тканевая протромбиназа.

Тканевая протромбиназа активирует небольшое количество тромбина, который используется главным образом в реакции агрегации тромбоцитов. Кроме того, выявлена еще одна функция образованного по внешним механизмам тромбина – под его влиянием на мембране агрегированных тромбоцитов формируются рецепторы, на которых может адсорбироваться Xa. Вследствие этого Xa становится недостижимым для одного из сильных антикоагулянтов – антитромбина-III. Это составляет предпосылку для последующего формирования сгустков фибрина на месте тромбоцитарного тромба.

В образовании протромбиназы по кровяному пути пусковое значение имеет XII фактор. Механизм его активации описан в начальной части данной главы. Затем XIIa активирует XI фактор, а XIa активирует IX фактор. Эта реакция протекает на поверхности фосфолипидов тромбоцитов (3) при обязательном участии VIIIa. Xa взаимодействует с Va при участии ионизированного кальция. Таким образом, на фосфолипидах тромбоцитов формируется кровяная протромбиназа – $(3 + (\text{Xa} + \text{Va} + \text{Ca}^{2+}))$. Этот процесс длится 5-10 мин.

Можно считать, что активацией X фактора происходит совмещение внутреннего и внешнего путей свертывания, следовательно, образование достаточного количества протромбиназы возможно при совпадении во времени весьма разнообразных условий, начиная от механического воздействия и заканчивая

множеством ферментативных реакций. Если будет отсутствовать хотя бы одно какое-либо из вышеперечисленных условий, то протромбиназа не синтезируется, и процесс плазменного свертывания не будет идти дальше. В этом заключается целесообразность сложности образования протромбиназы, что предотвращает чрезмерную интенсивность латентного свертывания. Ведь все эти условия могут возникать и в целостном сосуде, включая механическое повреждение крови о его стенки. Но во всем своем многообразии они одновременно появляются лишь при нарушении целостности сосуда и прилежащих к нему тканей. Таким образом, появление большого количества протромбиназы возможно лишь при наличии кровотечения, и, раз этот комплекс возник, то в дальнейшем гемокоагуляция идет достаточно быстро.

Образование тромбина. Образовавшаяся протромбиназа запускает следующую фазу свертывания – образование тромбина из протромбина в присутствии ионов кальция. Этот процесс длится 2-5 с.

Образование фибрина. В третьей фазе происходит образование нерастворимого фибрина (Ia) из фибриногена. Вначале под влиянием тромбина образуется растворимый фибрин-мономер. Тромбин также активирует фибринстабилизирующий фактор (XIII). Затем с участием ионов кальция образуется растворимый фибрин-полимер, который далее фибринстабилизирующим фактором переводится в нерастворимый фибрин-полимер. В такой фибриновой сетке оседают форменные элементы крови, в частности эритроциты, и формируется красный тромб, который закупоривает рану. На данном этапе тромб рыхлый, с большим содержанием плазмы, форменные элементы крови в нем сохраняют свою структурность, он плохо фиксирован к месту повреждения и легко может быть смыт током крови или удален механически.

Послефаза гемокоагуляции начинается с ретракции (уплотнения) красного тромба, что происходит под влиянием сократительного белка тромбоцитов тромбостенина (6) и ионов кальция (IV). 6 фактор представляет собой актиномиозиновый комплекс, который, подобно саркомеру мышц, в присутствии IV фактора сокращается и значительно уменьшает свою длину. В результате

через 2-3 ч сгусток сжимается до 25-50 % своего первоначального объема. Из него выжимается вся жидкая часть крови, имеваемая сывороткой. (*Сыворотка* – это плазма крови, лишенная фибриногена.) Форменные элементы при этом полностью разрушаются, и образуется гомогенная масса. За счет ретракции тромб становится плотным, сухим, жестко фиксированным в месте повреждения, стягивает края раны.

Одновременно с ретракцией сгустка начинается значительно более долгий, занимающий несколько суток, процесс ферментативного растворения образовавшегося фибрина – фибринолиз. Результатом фибринолиза является удаление тромба и восстановление просвета (реканализация) сосуда.

В заключении данного раздела еще раз подчеркнем следующее. Два принципиально отличных вида свертывания – тромбоцитарное и плазменное, тесно связаны между собой. СТГ, имеющее наибольшее значение для остановки микроциркуляторного кровотечения, в то же время является предфазой коагуляционного гемостаза. Последний – это ферментативный процесс каскадного изменения конформаций белков. Как существует два вида свертывания, так существуют два вида тромбов – тромбоцитарный и фибриновый.

В клинике хорошо известен факт отличий, связанных с полом, течения инфарктов миокарда. У женщин, в сравнении с мужчинами, наблюдается растянутое во времени нарастание симптоматики ишемического поражения миокарда и несколько стертое ее проявление. В анализах обращает на себя внимание значительно более высокое содержание в крови у женщин фактора Виллебранда. И, наконец, своевременно предпринятая фибринолитическая терапия у мужчин дает выраженный положительный эффект, тогда как у женщин зачастую оказывается менее эффективной. На основании этого нами было выдвинуто предположение, что в этиологии данного заболевания присутствуют определенные гендерные отличия. Так, у мужчин в подавляющем большинстве случаев образование тромбов идет по плазменному типу, для которого характерно быстрое образование фибрина. Тогда как у женщин значительно чаще возникают не фибриновые, а тромбоцитарные тромбы, о чем свидетельствует высокое содержание у них фактора Виллебранда, имеющего наибольшее значение именно при СТГ. Тромбоцитарное свертывание более длительный процесс, чем коагуляционное. В этом случае введение фибринолитических препаратов, соответственно, оказывается малоэффективным.

Регуляция свертывания крови

Как и все в организме, свертывание регулируется двумя основными механизмами – нервным и гуморальным. Нервная регуляция в данном случае осуществляется только на центральном уровне, так как метасимпатические рефлексы на систему РАСК не описаны. Сведения о паракринной (т.е. местной гуморальной) регуляции в данном издании отдельно не рассматриваются, поскольку они разрознены, и представления об этом механизме, судя по всему, далеки от его полного понимания.

Рефлекторная регуляция. Существование центров регуляции свертывания крови демонстрируется опытом Кудряшова – Улитиной. Авторы денервировали (хирургически или фармакологически) конечность крысы и медленно вводили тромбин (Па). При этом кровь сворачивалась только в сосудах исследуемой лапы, тогда как в других сосудах организма животного чрезмерно критического гемостаза не происходило. Следовательно, при выключении спинальных центров выпадают рефлексы, препятствующие свертыванию.

Возбуждение симпатического отдела вегетативной (автономной) нервной системы приводит к значительному ускорению свертывания крови – гиперкоагуляции. Целесообразность подобной реакции заключается в том, что в стрессовой ситуации, при страхе, боли повышается риск получения механических травм, которые могут быть сопряжены с разрывом сосудов.

Любопытно отметить, что и повышение парасимпатических влияний, опосредуемые через блуждающий нерв, также приводит к гиперкоагуляции. Разница заключается, во-первых, в менее выраженном влиянии парасимпатического отдела. Во-вторых, медиатор норадреналин в основном стимулирует активацию XII фактора, запуская цепочку преимущественно кровяного пути свертывания. Тогда как парасимпатические влияния и выделение ацетилхолина в большей степени способствуют активации III фактора и, следовательно, оказываются малоэффективными при отсутствии повреждения клеток эндотелия.

Кроме того, как симпатический, так и парасимпатический отделы активируют не только свертывающую, но и фибринолитическую системы. Эффект последней реализуется через значи-

тельно больший промежуток времени, что связано с ее особенностью (см. раздел «Фибринолиз»).

На свертывание крови оказывают влияние высшие отделы ЦНС, в том числе и кора больших полушарий головного мозга, что подтверждается возможностью формирования условных рефлексов на гемокоагуляцию. Кора опосредует свои влияния через вегетативную нервную систему и эндокринные железы. Путем многократного сочетания условного раздражителя, например, метронома, с болевым раздражителем можно выработать условный рефлекс. После этого включение одного лишь метронома будет вызывать гиперкоагуляцию. Значение условно-рефлекторной гиперкоагуляции, так же как и безусловной, состоит в подготовке организма к защите от кровопотери.

Таким образом, важной особенностью рефлекторной регуляции свертывания крови является отсутствие первичного гипокоагуляционного эффекта. Снижение свертываемости крови, как результат вегетативной регуляции, носит вторичный, отсроченный характер и наблюдается в состоянии покоя вследствие расхождения факторов свертывания, произошедшего ранее в стрессовой ситуации. В процессе эволюции в системе гемокоагуляции сформировалась одна приспособительно-защитная реакция – гиперкоагулемия, направленная на срочную остановку кровотечения. Подобная реакция для организма в условиях наличия кровотечения является, конечно, значительно более значимой, чем возможность предотвратить излишнее тромбообразование при сохранении целостности сосудов.

Такой вывод, конечно, находится в некотором противоречии с результатом опыта Кудряшова – Улитиной, который демонстрирует именно гипокоагуляционные влияния спинномозговых центров на систему РАСК. В настоящее время отсутствует общепризнанное объяснение данного несоответствия.

По данным одних авторов, центры гиперкоагуляции располагаются в боковых рогах грудных сегментов спинного мозга, в ретикулярной формации и задних ядрах гипоталамуса. Ряд авторов выделяют центры, оказывающие гипокоагуляционный эффект, – боковые рога крестцовых сегментов, ядро X пары черепно-мозговых нервов, передние ядра гипоталамуса.

Эндокринная регуляция. Результат деятельности эндокринных желез, подобно вегетативным влияниям, также в основном направлен на повышение свертываемости крови. Наибольшее значение среди гормонов здесь имеет адреналин надпочечников – синергист норадреналина симпатической нервной системы. Под их влиянием происходит высвобождение из сосудистой стенки тромбопластина, который быстро превращается в тканевую протромбиназу, происходит активация XII фактора, который запускает механизм образования протромбиназы. Кроме того, активируются тканевые липазы, которые расщепляют жиры, что приводит к увеличению содержания жирных кислот в крови (они обладают тромбопластической активностью), а также усиливает высвобождение фосфолипидов из форменных элементов крови, в особенности из эритроцитов.

Помимо адреналина гемостаз стимулируется кортикотропином, глюкокортикоидами, мужскими половыми гормонами. Тормозят – инсулин, женские половые гормоны. Действие тироксина носит дозозависимый эффект.

В целостном организме система РАСК регулируется, подобно другим системам, нейрогуморально. Одновременную реализацию вышеописанных как рефлекторных, так и гуморальных механизмов можно также представить с позиции их деления на три уровня: клеточный, подкорковый и корковый. Клеточный уровень – это синтез и утилизация факторов свертывания на периферии. В предыдущем разделе, по сути, подробно рассматривался именно этот клеточный уровень регуляции.

Существование подкоркового уровня регуляции демонстрируется опытом Кудряшова – Улитиной. На этом уровне наибольшее значение имеет гиперкоагуляционная активность симпатoadреналовой системы. Благодаря корковому уровню формируются условные рефлексы на систему РАСК.

Вышесказанное касается эндогенных механизмов регуляции. Кроме них в клинике важно учитывать существование разнообразных экзогенных факторов, способных изменить скорость свертывания крови и продолжительность кровотечения. Эти экзогенные факторы можно разделить на две группы: ускоряющие и замедляющие свертывание.

К факторам, замедляющим процесс свертывания и, соответственно, увеличивающим время кровотечения, относят следующие:

1. Цитрат натрия. Используется для предотвращения сворачивания крови при ее хранении с целью дальнейшего переливания. Может быть избыточно введен в организм при гемотрансфузии. Цитрат натрия вступает с кровью в реакции обмена между Ca^{2+} и Na^+ . В результате Ca^{2+} выводится из плазмы, связываясь с цитратом и замещая в нем Na^+ . В отсутствии одного из важнейших плазменных факторов (IV) кровь теряет свертывающую активность.

2. Гепарин (экзогенный). Первичный антикоагулянт (подробнее см. раздел «Противосвертывающая система») может быть передозирован при антикоагуляционной терапии.

3. Плазмин (фибринолизин). Медицинский препарат, обладающий мощным действием по растворению фибриновых тромбов.

4. Другие антикоагулянты. Широкий спектр препаратов, используемых в медицинской практике с целью снижения свертываемости крови. Помимо плазмينا, гепарина и цитрата натрия, к ним относятся, например, варфарин, антитромбин III, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, стрептокиназа, урокиназа, трипсин, мелагатран, ривароксабан и др.

5. Гируидин (содержится в слюне пиявок и некоторых змей), мелитин (основа яда пчел), табанин (в слюне кровососущих насекомых; лат. *tabanidae* – слепень) подавляют образование тромбина.

6. Различные медицинские препараты, которые, помимо основного своего назначения, обладают и способностью понижать свертываемость крови. Например, антибиотики и ацетилсалициловая кислота. Применение антибиотиков часто осуществляется длительными курсами, а аспирин и его аналоги, благодаря широкому спектру действия и доступности, зачастую чрезмерно используются пациентами при самолечении. Это может приводить к повышению кровоточивости и возникновению кровоизлияний в жизненно важные органы.

7. Понижение температуры. Поскольку гемостаз – ферментативный процесс, то при снижении температуры тела активность свертывающих белков падает.

8. Алкалоз. Так же, как и понижение температуры тела, влияние данного гомеостатического сдвига на гемостаз не имеет особого клинического значения.

9. Недостаток потребления витамина К. В его отсутствии становится невозможным синтез многих плазменных факторов свертывания в печени.

Экзогенные факторы, ускоряющие свертывание.

1. Гипоксия.

2. Гиперкапния.

3. Повышение температуры тела.

4. Ацидоз. Все эти четыре фактора наблюдаются в стрессовой ситуации, например, при физической нагрузке. Организм как бы готовится к увеличивающейся возможности получения травмы и возникновению кровотечения. Кроме того, клинически значимый, выраженный ацидоз в отсутствии должной курации нередко приводит к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

5. Препараты, содержащие кальций. Широко применяются в различных областях медицины. Их передозировка может наступить при любом способе введения, что создает угрозу тромбообразования, так как Ca^{2+} – значимый фактор свертывания.

6. Витамин К. При увеличенном его поступлении в организм, например, при назначении викасола, в печени увеличивается синтез плазменных факторов свертывания.

7. Другие гемокоагулянты. Используются для повышения свертываемости крови. Помимо викасола и препаратов кальция, к ним относятся, например, тромбин, фибриноген, аминокaproновая кислота, а также антигемофильный фактор VIII, концентрат факторов протромбинового комплекса IX, этамзилат, желатина, ряд фитотерапевтических препаратов и др.

8. Разрушение форменных элементов крови. Приводит к высвобождению избыточного количества факторов свертывания, прежде всего тромбоцитарных и тканевого тромбопластина (III).

9. Адреналин (экзогенный).

Противосвертывающая система

Противосвертывающая система, подобно свертывающей, действует постоянно и является многокомпонентной. Поддержание крови в жидком состоянии осуществляется многими процессами, которые условно можно разделить на *физические* и *биологические*. К первым относятся следующие:

1. *Быстрый ток крови*. Благодаря этому форменные элементы, например тромбоциты, не склеиваются. Чем больше давление и скорость движущейся крови, тем реже образуются тромбы.

2. *Гладкость сосудистой стенки*. Эндотелий имеет форму предельно тонких пластинок. Морфологически во многом соответствует однослойному плоскому эпителию, клетки которого плотно прилежат друг к другу. В базальной части эндотелиальные клетки синцитиально связаны при помощи коротких отростков, что еще больше увеличивает плотность контакта. На апикальной части у них имеется тонкий слой гликокаликса, значительно снижающего трение крови о стенки сосудов. Кроме того, гликокаликс состоит из гликопротеинов, которые обладают антиадгезивными свойствами, это препятствует прилипанию тромбоцитов к эндотелию.

3. *Электростатическое отталкивание форменных элементов крови*. «Окружающая живой организм природа (земля и воздух) имеет исторически сложившийся отрицательный электрический заряд». В силу эволюционного развития «...все жидкие среды организма (протоплазма клеток, межклеточная жидкость, лимфа и кровь) являются электростатическими коллоидами, так как их частицы имеют отрицательный заряд. Такой же заряд имеют плазма и все форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), что создает электрораспор (электроотталкивание из-за одноименности зарядов) между ними и препятствует их сталкиванию друг с другом и агрегации (слипаемости), а это создает оптимальные условия для циркуляции крови» (В.П. Скипетров, 2001; М.Е. Бочаров, 2010).

К биологическим факторам следует отнести *роль эндотелия, наличие антикоагулянтов и фибринолитическую систему*. Кроме того, активированные факторы свертывания удаляются из кровотока гепатоцитами. Повторимся, что разделение многообразия противосвертывающих механизмов на физические и био-

логические – условно. Они тесно взаимосвязаны и во многом друг друга обуславливают.

Таким образом, механизмы противосвертывания можно представить следующим образом:



Участие эндотелия в свертывании/противосвертывании

В последние годы все большее распространение получает взгляд на эндотелий как на полифункциональную структуру, способную в зависимости от поступающей на него информации значительно изменять свою активность. На эндотелиоцитах находятся многочисленные рецепторы, они воспринимают химизм крови, ее давление и объем, синтезируя вазодилататорные (противосвертывающие) или сосудосуживающие (свертывающие) вещества. Наличие обширной эндокринной активности у эндотелия даже дало основание называть его эндокринным деревом.

С другой стороны, возможность эндотелия значимо менять свои состояния на противоположные привело к возникновению такого предположения, что эндотелий, не относящийся к возбудимым тканям, при определенных условиях способен даже изменять свой мембранный потенциал. Если это так, то эндотелий может выступать в качестве эффектора в рефлекторных, например, метасимпатических, механизмах регуляции. Однако данное утверждение является гипотетическим, и метасимпатика сосудов в настоящее время не описана.

Морфологические и функциональные особенности эндотелия в целостных и поврежденных сосудах имеют выраженные отличия.

Эндотелий неповрежденных сосудов

1. Формирует гладкую сосудистую стенку. Неповрежденный сосуд оказывает на кровь минимальное механическое воз-

действие, что препятствует активации свертывающей системы. Этому способствует плотное прилегание друг к другу клеток эндотелия. Неровности между эндотелиоцитами заполняются комплексом фибрин-тромбин, который, в свою очередь, адсорбирует на себе комплекс, состоящий из важнейших антикоагулянтов – гепарин-антитромбин. Тем самым, во-первых, увеличивается гладкость внутреннего слоя сосуда, во-вторых, основные активированные плазменные факторы свертывания – Ia и IIa, перестают контактировать с кровью. Следует также учитывать, что скорость движения крови у стенок сосудов меньше, чем в центральной части потока. Все это способствует ламинарному движению крови в неповрежденном сосуде и уменьшению механического воздействия на ее компоненты. Если на внутренней стороне стенки сосуда появляется неровность, например, происходит формирование атеросклеротической бляшки, то в этом месте возникает вихревое движение крови, запускается процесс свертывания и образования тромбов.

2. Осуществляет электростатическое отталкивание форменных элементов крови от стенки сосуда (см. выше).

3. Отделяет от крови субэндотелиальный слой. Коллагеновые волокна целостного сосуда ориентированы по ходу движения крови и не контактируют с ней. Здесь же можно отметить, что целостность эндотелия препятствует активации тканевого тромбопластина (III), а также высвобождению в кровоток фактора Виллебранда.

4. Адсорбирует и эндоцитирует активированные факторы свертывания. Постоянно происходящее латентное свертывание в целостном кровеносном русле не превышает допустимых величин во многом благодаря тому, что эндотелий эндоцитирует активизирующиеся плазменные факторы свертывания, например, IIa, адсорбирует на своей поверхности комплекс фибрин-тромбин. Несмотря на отрицательно заряженную поверхность, эндотелий активно поглощает тромбоциты – до 35000 на 1 мкл в сут.

5. Экзоцитирует противосвертывающие вещества. Одновременно с эндоцитозом факторов свертывания целостные эндотелиоциты выделяют в кровоток антикоагулирующие факторы, которые, зачастую, являются промежуточными продуктами обмена. Выделяются оксид азота (NO), простогландины-простоциклины, тромбомодулин.

Оксид азота (NO). Является основным стимулятором образования циклического гуаназинмонофосфата (цГМФ). Увеличивая количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Ионы кальция – обязательные участники всех фаз гемостаза и сокращения мышц. ЦГМФ, активизируя цГМФ-зависимую протеиназу, создает условия для открытия многочисленных калиевых и кальциевых каналов. Открытие этих каналов приводит к расслаблению гладких мышц благодаря выходу калия и кальция из мышц при реполяризации. Конечный эффект NO – антиагрегирующий, противосвертывающий и вазодилаторный. NO предупреждает также рост гладких мышц сосудов, тормозит выработку адгезивных молекул, препятствует развитию спазма в сосудах. Оксид азота выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, участвует в механизмах памяти, обеспечивая бактерицидный эффект.

В интактном эндотелии многие вазодилаторы (гистамин, брадикинин, ацетилхолин и др.) оказывают сосудорасширяющий эффект именно через оксид азота. Особенно сильно NO расширяет мозговые сосуды.

Оксид азота легко окисляется, превращаясь в пероксинитрат – ONOO-. Этот очень активный окислительный радикал, способствующий окислению липидов низкой плотности (ЛПНП), оказывает цитотоксическое и иммуномодулирующее действия, повреждает ДНК, вызывает мутацию, подавляет функции ферментов (T. Nguyen, Brunson, 1992), может разрушать клеточные мембраны. Образуется пероксинитрат при стрессах, нарушениях липидного обмена, тяжелых травмах. Высокие дозы ONOO- усиливают повреждающие эффекты продуктов свободного радикального окисления. Снижение уровня оксида азота проходит под влиянием глюкокортикоидов, подавляющих активность синтазы оксида азота. Ангиотензин II является главным антагонистом NO, способствуя превращению оксида азота в пероксинитрат.

Следовательно, состояние эндотелия устанавливает соотношение между оксидом азота (антиагрегантом, антикоагулянтом, вазодилатором) и пероксинитратом, увеличивающим уровень окислительного стресса, что приводит к тяжелым последствиям.

Простациклин. Большую роль в гемостазе и гемодинамике играет и другой мощный антикоагулянт – простациклин (простагладин Pgl₂). Он образуется из фосфолипидов. Действуя на мембрану гладких мышц, он включает аденيلاتциклазу, увеличивающую в клетке содержание цАМФ, который снижает в них уровень Ca²⁺.

Таким образом, простациклин действует как антиагрегант, противосвертывающий фактор, причем механизм действия такой же, как и у оксида азота – удаление ионов кальция из гладких мышц, что препятствует спазму сосудов, агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Простациклин и оксид азота нормализуют липидный обмен, предупреждая развитие атеросклероза.

Тромбомодулин. Эндотелий сосудов синтезирует одноцепочный гликопротеид – тромбомодулин, выполняющий функцию рецептора тромбина. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, образует антиагрегантный и антитромботический комплекс, который препятствует свертыванию. Таким образом, эндотелий сосудов посредством рецептора тромбомодулина блокирует самый активный фактор свертывания – тромбин.

Поврежденный эндотелий

1. Меняет свою форму. При различных раздражениях (механических, обменных, иммуннокомплексных, инфекционных и т.п.), в том числе при нарушении целостности сосуда эндотелиоциты приобретают вид клеток, почти неотличимых от фибробластов. При этом даже в целостных участках рядом с местом повреждения гладкость сосудистой стенки исчезает.

2. Обнажает из субэндотелиального слоя коллаген. Коллаген – мощный активатор гемокоагуляции, оказывает выраженное механическое воздействие на кровь и обладает положительным зарядом, способствующим адгезии тромбоцитов.

3. Высвобождает свертывающие и сосудосуживающие факторы, прежде всего фактор Виллебранда и тканевой тромбопластин (IIIa) (см. в начале главы).

Кроме того, в этих условиях высвобождаются эндотелины, фибронектин, тромбоспондин, АТФ/АДФ и др. Основной механизм действия эндотелинов – высвобождение кальция, адгезия и агрегация тромбоцитов. Фибронектин является рецептором для фибринстабилизирующего фактора. Способствует адгезии тромбоцитов, связывает гепарин. Присоединяясь к фибрину, фибронектин уплотняет тромб. Тромбоспондин – высокоактивный фактор, способствует быстрой агрегации тромбоцитов, увеличивает доступность их рецепторов для фибриногена, активирует коагуляцию, сужает кровеносные сосуды, вызывает спазм бронхов. Тромбоспондин еще больше увеличивает содержание кальция в цитоплазме тромбоцитов. Тромбоспондин – гликопротеид, который вырабатывается эндотелием сосудов, но находится и в тромбоцитах. Образует комплексы с коллагеном, гепарином, является сильным агрегирующим фактором, опосредуя адгезию тромбоцитов к субэндотелию.

Таким образом, при целостности кровеносного русла эндотелиоциты поддерживают противосвертывающую систему, подавляя интенсивность латентного свертывания и способствуя фибринолизу. При повреждении эндотелий изменяет свои свойства и оказывается значимым компонентом гемокоагуляции, запуская и усиливая как тромбоцитарное, так и плазменное свертывание.

Антикоагулянты

Наряду со свертывающими веществами, в кровотоке находятся вещества, препятствующие образованию тромба, т.е. – блокирующие активацию фибриногена (I фактора). Они называются естественными антикоагулянтами и в условиях нормы играют ведущую роль в сохранении жидкого состояния крови. Антикоагулянты делятся на две группы: первичные и вторичные. Главное функциональное отличие между ними заключается в том, что первичные антикоагулянты действуют постоянно. Вторичные образуются в двух случаях: когда усиливается активация I плазменного фактора свертывания (фибрина) и запускается фибринолиз.

Основные первичные антикоагулянты

Антитромбин III. Преимущественно нейтрализует активацию тромбина. Он обеспечивает 75 % антикоагуляционной активности крови.

АТ-III ингибирует почти все плазменные факторы свертывания (IIa, Ха, XIIa, XIa, IXa), а также калликреин и несколько слабее – плазмин (о нем сказано ниже). Наибольшее ингибирующее действие АТ-III проявляется в блокаде факторов свертывающего каскада образования протромбиназы и тромбина. Инактивация тромбина АТ-III протекает медленно, что позволяет свободному тромбину сначала осуществить свою специфическую функцию – образовать фибрин, а затем подвергнуться инактивации. Но это взаимодействие в 1000 раз ускоряется в присутствии гепарина – основного кофактора антитромбина III. Гепарин, образуя комплекс с АТ-III, переводит его в антитромбин, обладающий способностью молниеносно связывать активный тромбин.

Гепарин. Впервые был выделен из печени, откуда и получил свое название. На самом деле гепарин образуется в тучных клетках и базофилах. Его особенно много в печени, легких, сердце, мышцах. В состоянии физиологического покоя в плазме крови обнаруживаются лишь следы гепарина. Секретция гепарина тучными клетками усиливается при стрессовых воздействиях. В малых концентрациях гепарин ингибирует образование протромбиназы, в высоких, клинически значимых – тормозит все три фазы плазменного свертывания, а также активирует фибринолиз. Однако основное действие эндогенного гепарина – это блокирование первой фазы плазменного свертывания образования протромбиназы.

Гепарин благотворно влияет на гемодинамику, улучшая, как принято говорить в среде клиницистов, реологию крови, т.е. уменьшает ее вязкость и увеличивает текучесть, что ведет к снижению нагрузки на сердце. Вместо словосочетания «улучшение реологии крови» корректно использовать – «улучшение реологических свойств крови». Выраженное влияние на систему РАСК, малое количество побочных эффектов, трудность передозировки, благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему и относительная дешевизна гепарина обеспечили этому препарату весьма широкое применение к клинике. Гепарин оказывает действие как *in vivo* (в организме), так и *in vitro* (в пробирке). Разовая терапевтическая доза гепарина 5000–20000 ЕД, суточная – 40000–60000 ЕД (из расчета 100–600 ЕД/кг). Передозировка экзогенного гепарина с развитием кровотечений – явление весьма редкое. Поэтому в последнее время наметилась тенденция использования предельно высоких доз гепарина, до 100–200 тыс. ЕД/сут. Избыток же эндогенного гепарина вообще не способен оказать на организм никакого отрицательного воздействия.

Антикоагулянтное действие комплекса АТ-III+гепарин наиболее активно проявляется на поверхности эндотелия, так как он фиксируется на эндотелиоцитах при помощи гепаран-сульфата – компонента субэндотелия.

Комплекс «*антитромбин С – антитромбин S*». Ингибирует образование протромбиназы по внутреннему пути. Витамин-К-зависимый комплекс, синтезирующийся в печени.

Другие первичные антикоагулянты – антиконвертин, α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, С1-эстеразный ингибитор, липопротеин-ассоциированный коагуляционный ингибитор (ЛАКИ), «плавающие» рецепторы и др.

Вторичные антикоагулянты

Примером вторичных антикоагулянтов является фибрин, который адсорбирует и инактивирует образующийся при свертывании тромбин. Поэтому в литературе фибрин обозначают еще и названием антитромбин I. Он также адсорбирует и выключает из процесса свертывания фактор Ха.

Выраженным ингибирующим влиянием на самосборку фибрина и антиагрегационным действием обладают продукты деградации фибриногена. Они нарушают полимеризацию фибрин-мономера и блокируют его, угнетают агре-

гацию тромбоцитов. Кроме того, к группе вторичных антикоагулянтов относятся Va и XIa. Первый является ингибитором фактора Ха, второй – ингибирует комплекс XIIa+XIa.

К вторичным антикоагулянтам также относятся «отработанные» факторы свертывания крови (принявшие участие в свертывании) и продукты деградации фибриногена и фибрина, обладающие мощным антиагрегационным и противосвертывающим действием, а также стимулирующие фибринолиз.

Обратим внимание, что факторы плазменного свертывания одновременно являются и веществами противосвертывающей системы. Это одно из проявлений важнейшего свойства системы PASK – в целостном организме свертывание и противосвертывание находятся в равновесном состоянии. Увеличение активности гемостаза должно приводить и приводит к активации антигемокоагуляции, и наоборот. Роль вторичных антикоагулянтов сводится к ограничению внутрисосудистого свертывания крови и распространения тромба по сосудам.

Таким образом, вторичные антикоагулянты обеспечивают ограничение свертывания крови местом повреждения и предупреждают распространение тромба по сосудам.

Деление естественных антикоагулянтов на первичные и вторичные, описанные выше, не следует путать с классификацией искусственно вводимых медицинских препаратов антикоагулянтов прямого и непрямого действия. Их описание не является предметом интереса данного издания.

Фибринолиз

Фибринолиз – это процесс расщепления фибринового сгустка, в результате которого происходит восстановление просвета закупоренного тромбом сосуда. Фибринолиз начинается одновременно с ретракцией сгустка, но идет медленнее. Это тоже ферментативный процесс, который осуществляется под влиянием протеолитического фермента – плазмина (фибринолизина).

Плазмин находится в плазме крови в неактивном состоянии в виде плазминогена (профибринолизина). Основной орган, его синтезирующий – печень, но он вырабатывается клетками мно-

гих других органов и систем, как то надпочечники, почки, мозг, яички, сердце, лёгкие, матка, селезёнка, тимус, пищеварительный тракт, роговица, эозинофилы. Плазмин расщепляет фибрин на отдельные полипептидные цепи, в результате чего происходит лизис (растворение) фибринового сгустка (рис. 13).

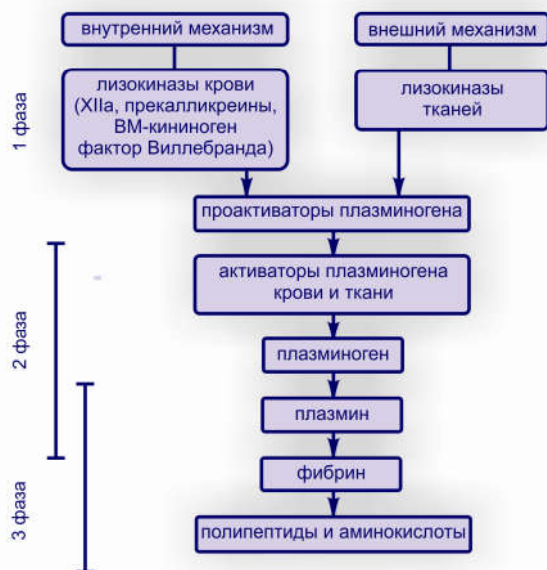


Рис. 13. Фибринолиз

Плазмин/плазминоген в зависимости от условий должен находиться в различных своих состояниях, следовательно, фибринолиз осуществляется не просто одним веществом, а фибринолитической системой, которая при наличии фибрина активируется, а в его отсутствии переходит в неактивное состояние. Поэтому фибринолитическая система состоит из четырех основных компонентов:

1. Плазминоген.
2. Активаторы плазминогена.

К ним относятся тканевой активатор плазминогена (ТАП), урокиназа, активированный фактор Хагемана (XIIa), калликреин,

а также стрептокиназа, стафилокиназа, бактериальная и щелочная фосфатаза.

3. Плазмин.

4. Ингибиторы фибринолиза.

Активация плазминогена при фибринолизе, как и образование протрамбиназы при гемокоагуляции, протекает по внешнему и внутреннему путям. Внешний путь активации плазминогена осуществляется прежде всего ТАП и урокиназой. Оба этих вещества запускают фибринолиз в непосредственном контакте с эндотелием.

ТАП синтезируется в клетках эндотелия, выстилающего все сосуды. Плазминоген и ТАП обладают выраженным сродством к фибрину, связываясь с ним, образуют тройной комплекс (фибрин-плазминоген-ТАП). Затем происходит активация плазминогена. В результате плазмин образуется прямо на поверхности фибрина, что вызывает его протеолитическую деградацию.

Урокиназа синтезируется почечным эпителием. В отличие от ТАП не имеет сродства к фибрину. Активация плазминогена при этом происходит на специфических рецепторах поверхности клеток эндотелия. В норме уровень урокиназы в плазме в несколько раз выше уровня ТАП.

По внутреннему пути плазминоген активируется ХПа и калликреином. То есть важные факторы плазменного свертывания также являются и активаторами фибринолитической системы. Таким образом, активация фибринолиза происходит не вслед за свертыванием крови, а одновременно с его началом. То есть, чем значительнее оказывается повреждение сосуда, чем интенсивнее запускается гемокоагуляция, тем будет больше образовываться фибрина. И одновременно с этим фибринолитическая система также начнет проявлять большую свою активность, чтобы интенсивнее лизировать избыток фибрина.

Прямо пропорциональная зависимость активности фибринолитической системы от содержания стрепто-, стафилокиназы и фосфатаз объясняется следующим образом. В очаге локализации инфекционных агентов создаются условия для застоя крови и образования тромбов. Тогда как эффективная борьба с инфекцией, усиление иммунных реакций, доставка большего количества лейкоцитов, наоборот, требуют интенсификации кровотока. Поэтому организм «научился» использовать некоторые продукты жизнедеятельности патогенных микроорганизмов как факто-

ры, усиливающие фибринолиз. В ряду перечисленных наиболее мощным активатором плазминогена является стрептокиназа.

Ингибирование фибринолиза, прежде всего, осуществляется первичными антикоагулянтами (см. предыдущий раздел – антитромбин III, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин). Чем больше в крови циркулирует антикоагулянтов, тем меньше образуется фибрина, следовательно, нет необходимости в активации фибринолитической системы.

Естественные ингибиторы фибринолиза могут быть разделены на две группы: ингибиторы плазмينا (антиплазмины) и ингибиторы активаторов плазминогена (действуют против стрептокиназы, урокиназы и ТАП).

Антиплазмины. Антиплазминовое действие оказывают по крайней мере шесть веществ: α_1 -антитрипсин (медленно действующий антиплазмин), α_2 -макроглобулин (быстро действующий антиплазмин), антитромбин III, C1-ин-активатор, интер-альфа-ингибитор трипсина и α_2 -антиплазмин.

Ингибиторы активаторов плазминогена. Ингибитор активатора плазминогена 1 (ИАП-1) – основной ингибитор ТАП и урокиназы. Продуцируется эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц, мегакариоцитами; депонируется в тромбоцитах. Основная функция ИАП-1 – ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счет ингибирования ТАП. На месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ИАП-1, предотвращая преждевременный лизис фибрина.

Ингибитор активатора плазминогена 2 (ИАП-2) – основной ингибитор урокиназы.

Существует и неплазминовый вариант фибринолиза, который осуществляется фибринолитическими протеазами лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов в комплексе с гепарином, которые могут непосредственно расщеплять фибрин. С другой стороны, кроме растворения сгустков крови и удаления отложений фибрина компоненты фибринолитической системы принимают участие и в других физиологических процессах: заживлении ран, регуляции роста, деления и миграции клеток, регенерации мышц, росте аксонов нейронов, процессах овуляции, оплодотворения и др.

Гемокоагуляция и фибринолиз протекают с участием большого разнообразия веществ. Здесь были указаны лишь наиболее значимые и хорошо изученные из них. В заключение еще раз подчеркнем, что процесс фибринолиза длится несколько суток и его результатом является реканализация сосуда, то есть восста-

новление его проходимости. Ретракцию кровяного сгустка и фибринолиз выделяют как дополнительные фазы свертывания крови. В целостном организме, в отсутствии повреждений сосудов, в пределах системы РАСК свертывание и противосвертывание находятся в равновесном состоянии. Любой его сдвиг создает угрозу для развития патологий, например, нарушений на микроциркуляторном русле: кровотечение (геморрагия) или, наоборот, патологическое тромбообразование, вызывающее ишемию, наиболее опасные в ЦНС и миокарде.

ГЛАВА IV

Группы крови

В основе клинически значимого деления крови по группам лежат наследственно обусловленные, не меняющиеся в течение жизни различия в строении эритроцитарных белков – антигенов. Мембрана эритроцитов человека – носитель не менее 250 антигенов, которые объединены в более чем 15 систем: АВ0, резус, Кидд и др. Однако такие белки не являются антигенами в строгом понимании этого термина, поскольку антиген – это чужеродный белок, попадающий в другой организм. По этой причине белки, формирующие группы крови, названы агглютиногенами (лат. *agglutinatio* – приклеивание, прилипание). В плазме циркулируют белки, являющиеся антителами к агглютиногенам, получившие название агглютинины. Итак, агглютиногены – гликолипопротеиды (гликофорины) встроены в цитоплазматические мембраны эритроцитов. Агглютинины находятся в плазме.

В 1901 г. К. Ландштейнер обнаружил на мембране эритроцитов людей агглютиногены А и В, а в плазме – агглютинины α и β . В современном представлении учение об основных группах крови оформлено чешским учёным Я. Янским (1907), описавшим четвертую, до него неизвестную группу крови и давшим ей цифровое обозначение. В 1928 г. гигиенической комиссией Лиги Наций утверждена номенклатура групп крови, используемая во всём мире, – система АВ0 (табл. 6).

Таблица 6

Группы крови человека		
Группа крови	Агглютиногены	Агглютинины
0(I)	–	$\alpha\beta$
A(II)	A	β
B(III)	B	α
AB(IV)	AB	–

I группа (0) – на эритроцитах агглютиногенов нет, в плазме содержатся агглютинины α и β .

II группа (A) – на мембране эритроцитов содержится агглютиноген A, в плазме – агглютинин β .

III группа (B) – на мембране эритроцитов находится агглютиноген B, в плазме – агглютинин α .

IV группа (AB) – на эритроцитах обнаруживаются агглютиногены A и B, в плазме антител нет.

Антигены выявляются на эритроцитах уже на 8–12-й неделе эмбриогенеза, тогда как агглютинины появляются только после рождения. Формирование в первый год жизни ребенка соответствующих антител – анти-A (обозначаемых α) или анти-B (обозначаемых β) запускается приемом с пищей антигенов, которых нет в его собственных эритроцитах. Максимум продукции агглютининов приходится на 8–10-летний возраст и в последующие периоды жизни медленно снижается.

Таким образом, в крови каждой группы не может быть одноименных агглютиногенов и агглютининов, поэтому они в норме не взаимодействуют. Их встреча возможна только при переливании разноименных групп крови, что приводит к реакции агглютинации – склеиванию эритроцитов, являющейся разновидностью реакции антиген-антитело. При этом склеенные эритроциты образуют макроскопические конгломераты (агглютинаты), неспособные проходить через капилляры, кроме того, часть эритроцитов гемолизует. Они теряют свою газотранспортную функцию, а на микроциркуляторном уровне кровотоков нарушается и развивается ишемия жизненно важных органов. Переливание несовместимых групп крови приводит к развитию гемотрансфузионного шока и создает прямую угрозу смерти реципиента.

Подгруппы крови

С клинической точки зрения агглютиногены по их способности влиять на результат переливания крови разделяют на сильные и слабые. Сильные агглютиногены – наличие которых необходимо обязательно учитывать при переливаниях крови и несоответствие которых у донора и реципиента может вызвать значительную агглютинацию. Соответственно, слабые практически не влияют на состояние реципиента. В системе АВ0 сильными агглютиногенами являются А и В, слабым – Н.

Кроме того, необходимо знать, что молекула агглютиногенов состоит на 75 % из углеводов и на 15 % – из аминокислот. Пептидный компонент во всех трех антигенах А, В, Н одинаков. Их отличия определяются различиями только в углеводной части. Люди с группой 0(I) имеют антиген Н, специфичность которого обусловлена тремя конечными углеводными остатками. То есть Н-антиген – слабый, а люди, его имеющие, определяются как носители I группы, *как бы* с отсутствием агглютиногена, поскольку его (Н-антиген) можно не учитывать при переливании. Появление четвертого углеводного остатка в структуре Н-антигена придает ему специфичность, обозначаемую буквой А (если подключена О-галактоза) или В (если подключена D-галактоза).

Антигенная специфичность агглютиногенов А и В также имеет варианты. Антиген А может быть представлен A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_x , A_z , и др. Сильным из них является только A_1 . Антиген A_2 – слабый, а остальные можно вообще не учитывать. Антиген В представлен B_1 , B_2 , B_3 , но серологически эти варианты практически не отличаются друг от друга, поэтому при переливании крови считается, что агглютиноген В – один, является сильным.

Исходя из вышесказанного, с позиций практической гемотрансфузиологии, значимым оказывается следующее. Антиген А, содержащийся в эритроцитах группы А(II) и АВ(IV), может быть представлен двумя вариантами (подгруппами) – A_1 и A_2 . Антиген В таких различий не имеет. Эритроциты A_2 отличаются от эритроцитов A_1 низкой агглютинационной способностью по отношению к α -агглютиниnam. Лицам, имеющим A_2 , можно переливать эритроциты A_1 ; и наоборот лицам, имеющим A_1 , можно переливать эритроциты A_2 . Возможные у них экстраагглюнины α_1 и α_2 не вызывают посттрансфузионных осложнений. Но внимание! При переливании II(AB) и IV(AB) групп крови может случиться так, что одnogруппная кровь донора и реципиента окажется все-таки несовместимой. Например, если у реципиента группа крови $A_1(II)\alpha_2\beta$, а у донора – $A_2(II)\alpha_1\beta$, то при переливании наступит агглютинация, так как α_2 -экстраагглюнины реципиента реагируют с донорским агглютиногеном A_2 . Кроме того, наличие α_1 - и α_2 -экстраагглютининов может привести к ошибкам при определении групп крови реципиента и донора.

Определение группы крови

Для определения группы крови (рис. 14) на пластинку в три точки над обозначениями А, В, 0 помещают по одной крупной капле (0,1 мл) стандартной сыворотки указанных групп. Каждая сыворотка (плазма без фибриногена) наносится отдельной пипеткой, чтобы предотвратить смешивание стандартных растворов. Рядом с каждой каплей наносят стеклянной палочкой каплю исследуемой крови или осадка ее эритроцитов. Отметив на часах время, каждый раз новыми стеклянными палочками перемешивают кровь поочередно с сыворотками группы крови 0(I), А(II) и В(III), пока смесь не станет равномерно розового цвета. Пластинку периодически покачивают, наблюдая за ходом реакции. По истечении 5 мин в реагирующую смесь можно добавить по 1-2 капли (0,05-0,1 мл) физиологического раствора для снятия возможной неспецифической агрегации эритроцитов.

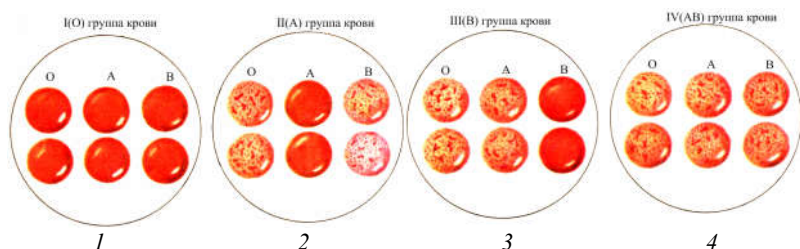


Рис. 14. Определение групп крови со стандартными сыворотками (А, В, 0):
1 – исследуемая кровь группы 0(I); 2 – кровь группы А (II); 3 – группа В (III);
4 – испытуемая кровь группы АВ (IV)

При положительной реакции в течение первых минут от начала перемешивания еще до прибавления изотонического раствора в смеси появляются мельчайшие красные зернышки, состоящие из склеившихся эритроцитов. Мелкие зернышки сливаются в более крупные, а иногда в хлопья разной величины (явление агглютинации). При отрицательной реакции смесь остается равномерно окрашенной в розовый цвет. При проведении такой пробы для каждой группы крови может выпасть определенная комбинация положительных и отрицательных реакций. Если все три сыворотки дали отрицательную реакцию, т.е. все

смеси остались равномерно окрашенными в розовый цвет (рис. 14, 1), то испытуемая кровь принадлежит 0(I) группе. Если отрицательную реакцию дала только сыворотка А(II), а сыворотки групп крови 0(I) и В(III) дали положительную реакцию, т.е. в них появились зерна (рис. 14, 2), то испытуемая кровь принадлежит к А(II) группе. Если отрицательную реакцию дала только сыворотка В(III) (рис. 14, 3), то испытуемая кровь относится к В(III) группе. Если все три сыворотки дали положительные реакции (рис. 14, 4), то испытуемая кровь относится к АВ(IV) группе. Всякие иные комбинации указывают на ошибку в определении.

Исследование проводится дважды, причем используют различные серии стандартных сывороток, и только если в обоих случаях результат оказался одинаковым, он заносится в таблицу (табл. 7).

В настоящее время вместо стандартных сывороток используют моноклональные антитела против агглютиногенов А и В – цоликлоны, которые не являются продуктами клеток человека, поэтому исключена контаминация препаратов вирусами гепатита и ВИЧ. Их использование принципиально не меняет вышеописанную методику, но реакция агглютинации может наступать быстрее, поэтому допустима длительность исследования менее 5 мин.

Таблица 7

Возможные варианты результатов определения групп крови			
Агглютинация эритроцитов с реагентом			Кровь принадлежит группе
Анти-А	Анти-В	Анти-АВ	
–	–	–	0(I)
+	–	+	А(II)
–	+	+	В(III)
+	+	+	АВ(IV)

Примечание. Знаком «+» обозначена агглютинация, знаком «–» – ее отсутствие.

Причины ошибок при определении групп крови весьма разнообразны. Здесь отметим лишь некоторые. Неопытный исследователь часто использует одну и ту же пипетку для нанесения сывороток разных групп. При этом они неизбежно смешиваются и результаты оказываются недостоверными. Другая ошибка – пренебрежение повторным исследованием.

Следует учитывать, что при наличии агглютинации со всеми тремя реагентами необходимо исключить неспецифическую агглютинацию исследуемых эритроцитов. Для этого отдельно к капле эритроцитов добавляют каплю физиологического раствора, а затем сыворотку группы АВ(IV). Кровь можно отнести к группе АВ(IV) только при отсутствии агглютинации эритроцитов в физиологическом растворе или сыворотке АВ(IV). Если из-за неспецифической агглютинации эритроцитов группу крови больного установить не удастся, заключение о групповой принадлежности крови не выдают, образец крови направляют в специализированную лабораторию.

Наиболее точный способ определения группы крови – это двойная (перекрестная) реакция. Вначале определяют групповую принадлежность эритроцитов исследуемой крови стандартными сыворотками так, как было описано выше. Такое исследование называется прямой реакцией. Затем проводят обратную реакцию – исследуют не эритроциты крови, а групповую принадлежность ее сыворотки. При этом используют стандартные эритроциты. Однако обратная реакция более сложная в проведении, поскольку для нее необходимо получить сыворотку исследуемой крови, т.е. отделить от крови не только эритроциты, но и фибриноген. Чаще применяется только прямая проба, но, повторимся, ее необходимо делать дважды, с двумя различными сериями сывороток.

Резус-фактор (Rh)

Эритроциты могут содержать еще один антиген, обязательно учитываемый при переливании крови – резус-фактор (Rh). Антигенная система резус открыта в 1940 г. К. Ландштейнером и А. Винером, которые обнаружили на эритроцитах обезьян макаков-резус особый антиген, названный резус-фактором. Этот антиген содержится в крови 85 % людей, которая считается резус-положительной (Rh+). Около 15 % не имеют этого антигена, поэтому их кровь – резус-отрицательная (Rh–). Rh передается по наследству и не меняется в течение жизни. Феномен резус-

фактора заключается в том, что изначально как у Rh⁺, так и у Rh⁻ взрослых людей в плазме крови антитела к этому антигену отсутствуют. Однако в результате иммунизации человека резус-фактором во время беременности или при многократных переливаниях Rh⁺ крови резус-отрицательному реципиенту образуются антирезус-антитела.

Таким образом, Rh⁻ человек может оказаться носителем антирезус-антител, если у него в анамнезе есть переливание крови или беременность. Если такому реципиенту перелить Rh⁺ кровь, то все «влитые» ему эритроциты будут агглютинированы. Добавим, что Rh⁺ человек ни при каких условиях, конечно, не может быть носителем антирезус-антител. При отсутствии антирезус-антител Rh⁻ и Rh⁺ кровь являются совместимыми.

Система резус-фактора включает более 40 антигенов, обозначаемых цифрами, буквами и символами. Чаще всего встречаются Rh типа D, C, E, e. Но Rh⁺ считаются эритроциты только с антигеном типа D, так как остальные являются слабыми. Если женщина Rh⁻, а мужчина Rh⁺, то плод может унаследовать Rh от отца, и тогда мать и плод по Rh будут несовместимыми. Первая беременность в подавляющем большинстве случаев протекает без клинических симптомов резус-конфликта мать-плод. Дело в том, что гемоплацентарный барьер, разделяющий кровеносные русла матери и плода, малопроницаем для эритроцитов. Однако такая его «надежность» снижается во втором и третьем триместрах беременности и резко падает во время родов. В это время происходит значимая сенсibilизация организма Rh⁻ матери Rh⁺ кровью плода, у матери начинается выработка антирезус-антител. Последние сохраняются в организме матери в течение всей жизни. Поэтому при повторных беременностях эти антитела, обладающие высокой диффузионной способностью, будут проникать через гематоплацентарный барьер в кровь Rh⁺ плода, вызывая у него агглютинацию и гемолиз эритроцитов. При резус-конфликте мать-плод последний может либо погибнуть в утробе матери, либо родиться с так называемой гемолитической желтухой, что также представляет прямую угрозу его жизни.

С целью иммунопрофилактики резус-конфликта женщинам сразу после родов вводят анти-D-антитела, которые связывают антиген D и нейтрализуют кровь плода, попавшую в материнский кровоток. В результате конфликт не происходит и при повторной беременности детская смертность от гемолитической болезни снижается с 10 %, наблюдавшихся в прошлом веке, до нынешних 0 %.

Представление о Rh не может быть ограничено одним только агглютиногеном Rh. Последний тесно связан с другим агглютиногеном, обозначенным как Hr, и составляет с ним общую систему Rh-Hr, включающую три разновидности Rh – Rh0, rh', rh" и три разновидности Hr – hr0, hr', hr" (номенклатура Винера). Применяется также номенклатура Фишера-Рейса, в которой Rh обозначаются прописными буквами D, C, E, а Hr – соответствующими строчными d, c, e. К системе резус-фактора относятся также более редкие варианты агглютиногенов, как Du, Cw, Cu, Cx, Eu, Ew, f и пр. Все агглютиногены системы Rh-Hr являются антигенами: попадая в организм человека, они способны иммунизировать его, вызывая образование Rh-антител и Hr-антител различной активности, и реагировать с этими антителами. Наибольшее практическое значение имеют агглютиногены Rh0, rh', rh" и hr'. Разновидности Rh- и Hr-агглютиногенов встречаются в эритроцитах по отдельности и в сочетаниях между собой. Агглютиноген hr содержится в эритроцитах примерно у 83% людей (hr+) и отсутствует у остальных 17% (hr–). В число hr+ входят все Rh–. Людей, в крови которых нет никаких разновидностей резус-агглютиногенов, насчитывается 12-13%. При попадании в организм человека любого отсутствующего у него агглютиногена вырабатываются соответствующие антитела: анти-Rho, анти-hr' и т. д. При введении двух антигенов могут выработаться два антитела: анти-Rh0rh', анти-Rh0rh" и др. Наибольшей антигенной активностью обладает агглютиноген Rh0.

Одним из основных правил переливания крови как по системе АВ0, так и по системе Rh является переливание только одноименной группы крови. В этом случае резус-конфликт и реакция агглютинации невозможны. Но в военно-полевых условиях по жизненным показаниям допустимо, чтобы донор и реципиент имели разную Rh-группу. Но при этом нужно быть уверенным, что кровь Rh– носителя, не важно, является ли он в данном случае реципиентом или донором, не имеет антирезус-антител. То есть человек с Rh– кровью не должен иметь в анамнезе переливаний крови или беременности. Нарушение этого правила может привести, например, к следующей ситуации. Предположим,

что Rh+ реципиенту переливают Rh- кровь. На первый взгляд, резус-конфликта возникнуть не должно. Однако если донором окажется женщина с несколькими беременностями в анамнезе, то высока вероятность, что она вынашивала Rh+ плод, и ее плазма содержит высокий титр антирезус-антител. Если они попадут в организм реципиента, то вызовут агглютинацию его эритроцитов, следствием чего может стать трансфузионный шок и смерть.

Иммунологический конфликт в системах АВ0 и резус-фактора

Иммунологический конфликт в системе АВ0 происходит при встрече одноименных антигенов и антител, вызывает агглютинацию эритроцитов и их гемолиз. Это происходит *всегда* при переливании разноименных групп крови, и *является*, по сути, *реакцией антиген-антитело*. Агглютинины реципиента вызывают склеивание эритроцитов донора – гемагглютинацию. Агглютинины донора равномерно разводятся в плазме реципиента и не вызывают склеивания его эритроцитов. Выраженные проявления (симптоматику) иммунологического конфликта, возникающего при переливании разноименных групп крови, объединяют понятием гемотрансфузионного (трансфузионного) шока, который с высокой вероятностью может стать причиной смерти реципиента.

NB! Основное правило переливания крови – в условиях стационара переливают **только одноименную кровь**. Другими словами, *в условиях стационара не существует никаких показаний* для переливания разноименных групп. В этом случае реакция агглютинации оказывается невозможной. Кроме того, в настоящее время цельную кровь не переливают, а используют фракции крови, например, эритроцитарную массу или только плазму. Это также полностью нивелирует возможность развития трансфузионного шока, даже если вливаемые фракции окажутся разноименными по отношению к крови реципиента.

Однако в военно-полевых условиях по экстренным, жизненным показаниям допустимо переливание разноименных

групп крови в соответствии с правилами Оттенберга. Схематически они показаны на рис. 15, их еще называют *правилом разведения*.

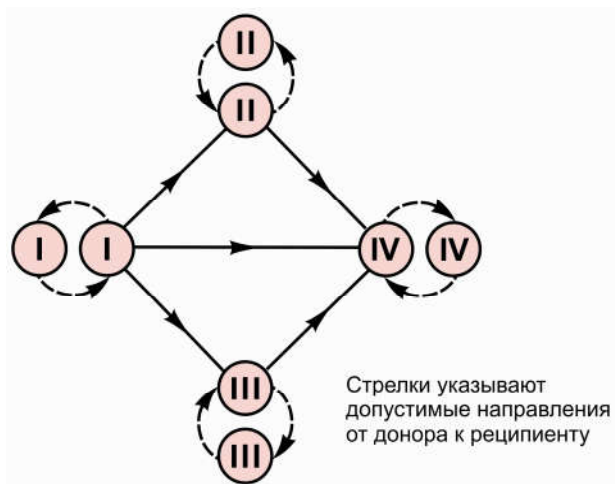


Рис. 15. Правило Оттенберга

Прямое правило Оттенберга: при переливании *небольшого количества крови* обращают внимание только на эритроциты донора и плазму реципиента. Поэтому теоретически 0(I) группу крови можно перелить в небольших количествах в любую другую группу. Человек с 0(I) группой крови – универсальный донор. Человек с AB(IV) группой крови – универсальный реципиент. Другие группы переливают, как показано на рис. 14. По этому правилу разведения допустимо переливать не более 500 мл одной разноименной крови.

Обратное правило Оттенберга: при переливании *большого количества крови* обращают внимание на эритроциты реципиента и плазму донора. При больших кровопотерях максимум 1/3 кровопотери заменяется донорской кровью, остальная часть – кровезаменителями.

Обратим внимание, при следовании правилу Оттенберга, так как переливаются разноименные группы крови, реакция агглютинации неизбежна. Но агглютинины донора разводятся в большой массе крови реципиента и склеивают малое количество его эритроцитов. А эритроциты донора оказываются интактны-

ми (незатронутыми) и увеличивают кислородную емкость крови реципиента.

Представим, что правило разведения было нарушено и донором оказался, например, человек с A(II) β группой, а реципиентом – с 0(I) $\alpha\beta$. В этом случае влитые β -антитела донора оказываются идентичными β -антителам реципиента – не приводят к агглютинации. Но донорские A-антигены вступают в иммунологический конфликт с большим количеством α -антител реципиента, и все эритроциты донора будут агглютинированы. Цель увеличения кислородной емкости крови реципиента не достигается, а выраженная реакция агглютинации может вызвать трансфузионный шок.

Повторимся, переливать кровь в условиях стационара в соответствии с правилом разведения запрещено. Правило Оттенберга приводится здесь, во-первых, с исторической точки зрения, так как достаточно долго, до последней трети XX века им пользовались весьма интенсивно. Во-вторых, знание этого правила помогает лучше понять взаимодействие агглютининов и агглютиногенов донора и реципиента.

Иммунологический конфликт в системе Rh возникает в следующих случаях:

1) при *повторном* переливании Rh– реципиенту Rh+ крови. При первом переливании в организме Rh– человека вырабатываются антирезус-антитела. Однако их титр нарастает медленно, они не успевают значимо вступить в конфликт с влитыми Rh+ эритроцитами. При повторном переливании Rh+ крови выработанные ранее антитела вызывают гемагглютинацию всех эритроцитов донора;

2) во время беременности, если мать Rh–, а плод Rh+. Иммунологический конфликт в данном случае начинает развиваться уже в первую беременность. Но клинически значимым он оказывается чаще всего при *повторных беременностях* (подробнее см. выше раздел «Резус-фактор (Rh)»). Резус-положительность наследуется по доминантному признаку, поэтому, если отец Rh+, то вероятность, что плод также будет Rh+, велика.

Основные принципы и правила переливания крови и кровезаменителей

Принципы переливания крови

При переливаниях крови всегда имеется риск развития осложнений или инфицирования реципиента, также не бывает безопасным переливание препаратов крови. Если же использовать компоненты крови, угроза осложнений резко снижается. В связи с этим одним из самых важных принципов современной трансфузиологии является *полный отказ от переливания цельной крови*, она может быть заменена препаратами крови, представляющими из себя ее фракции. Двумя основными гемотрансфузионными растворами являются эритроцитарная масса и плазма крови. Второй важнейший принцип – *компоненты донорской крови вводят больному только по жизненным показаниям*. Третий принцип – *реципиенту переливают эритроциты только одноименной группы крови*.

Кроме эритроцитарной массы существуют еще препараты отмытых эритроцитов, концентрат эритроцитов, тромбоцитарная или лейкоцитарная масса, растворы альбуминов и др. Показанием к применению эритроцитарной массы является необходимость увеличения кислородной емкости крови, например, при анемиях. Плазма вливается в основном при ДВС-синдроме, геморрагическом шоке, коагулопатии и тяжелых заболеваниях печени со снижением плазменных факторов свертывания, передозировке антикоагулянтов непрямого действия, тяжелых отравлениях, сепсисе, терапевтическом плазмозамене. Подчеркнем, что плазма практически не используется для увеличения объема циркулирующей крови, например, при кровопотерях. С этой целью производят введение кровозамещающих растворов, которые не обладают угрозой развития трансфузионных осложнений. Переливание тромбоцитарной массы проводят пациентам с выраженной тромбоцитопенией или в некоторых случаях при подготовке больного к оперативному вмешательству. Переливание лейкоцитарной массы проводят при агранулоцитозе или резком угнетении лейкопоза.

Правила переливания крови (первичное знакомство)

1. При переливании одновременно учитывают системы АВ0 и Rh.

Допустимо переливать только одногруппную кровь. Нельзя переливать Rh⁺ кровь к Rh⁻ реципиенту. Также нежелательно использовать Rh⁻ кровь для Rh⁺ реципиента.

2. При переливании крови производятся все следующие пробы:

1) первичное определение («у постели») группы крови реципиента по системам AB0 и Rh;

2) подтверждающее клинико-диагностическое лабораторное определение группы крови реципиента по системам AB0 и Rh, а также фенотипирование по антигенам C, c, E, e, C^w, K, k и определение антиэритроцитарных антител у реципиента;

3) контрольное определение группы крови донора по системе AB0 и Rh;

4) проба на индивидуальную совместимость;

5) биологическая проба.

Обратим внимание, что при переливании крови и препаратов эритроцитов недостаточно только определить группы крови донора и реципиента. Даже если они совпадают, проводится еще ряд исследований на их совместимость, чтобы максимально достоверно исключить возможность развития трансфузионных осложнений.

Пробы на индивидуальную совместимость крови донора и реципиента

Проба на индивидуальную совместимость позволяет достоверно убедиться в том, что у реципиента нет антител, направленных против эритроцитов донора, и таким образом предотвратить трансфузию эритроцитов, несовместимых с кровью больного.

Проба на совместимость, выполняемая на плоскости при комнатной температуре, имеет целью выявить у реципиента полные групповые агглюнины системы AB0, MNSs, Lewis и др. Проба проводится с применением 10%-го желатина, 33%-го полиглокина. Непрямая проба Кумбса предназначена для выявления у реципиента неполных групповых антител. Двухэтапная проба в пробирках с антиглобулином предусматривает выявление и тех и других антител, в том числе групповых гемолизинов.

Наиболее чувствительным и рекомендуемым является способ, включающий следующую последовательность:

1) двухэтапная проба в пробирках с антиглобулином;

2) затем комбинация двух проб;

а) проба на плоскости при комнатной температуре;

б) непрямая проба Кумбса.

Вместо не прямой пробы Кумбса может быть применена реакция конглоутинации с 10%-м желатином или реакция конглоутинации с 33%-м полиглокином. Последняя проба уступает по чувствительности первым двум, однако занимает меньше времени.

Двухэтапная проба в пробирках с антиглобулином

Первый этап. В маркированную пробирку вносят 2 объема (200 мкл) сы-воротки реципиента и 1 объем (100 мкл) 2%-й взвеси трижды отмытых эрит-

роцитов донора, суспендированных в физиологическом растворе или LISS (раствор низкой ионной силы). Содержимое пробирки перемешивают и центрифугируют при 2500 об./мин в течение 30 с. Затем оценивают наличие гемолиза в надосадочной жидкости, после чего осадок эритроцитов ресуспендируют, слегка постукивая кончиком пальца по дну пробирки, и определяют наличие агглютинации эритроцитов. При отсутствии выраженного гемолиза и/или агглютинации переходят к выполнению второго этапа пробы с использованием антиглобулиновой сыворотки.

Второй этап. Пробирку помещают в термостат при температуре 37 °C на 30 мин, после чего снова оценивают наличие гемолиза и/или агглютинации эритроцитов. Затем эритроциты трижды отмывают физиологическим раствором, добавляют 2 объема (200 мкл) антиглобулиновой сыворотки для пробы Кумбса и перемешивают. Пробирки центрифугируют в течение 30 с, осадок эритроцитов ресуспендируют и оценивают наличие агглютинации.

Учет результатов проводят невооруженным глазом или через лупу. Выраженный гемолиз и/или агглютинация эритроцитов указывает на присутствие в сыворотке реципиента групповых гемолизинов и/или агглютининов, направленных против эритроцитов донора, и свидетельствует о несовместимости крови реципиента и донора. Отсутствие гемолиза и/или агглютинации эритроцитов свидетельствует о совместимости крови реципиента и донора.

Проба на совместимость на плоскости при комнатной температуре

На пластинку наносят 2-3 капли сыворотки реципиента и добавляют небольшое количество эритроцитов донора с таким расчетом, чтобы соотношение эритроцитов и сыворотки было 1:10 (для удобства рекомендуется сначала выпустить через иглу несколько капель эритроцитов из контейнера на край пластинки, затем оттуда стеклянной палочкой перенести маленькую каплю эритроцитов в сыворотку). Далее эритроциты перемешивают с сывороткой, пластинку слегка покачивают в течение 5 мин, наблюдая за ходом реакции. По истечении указанного времени в реагирующую смесь можно добавить 1-2 капли физиологического раствора для снятия возможной неспецифической агрегации эритроцитов.

Учет результатов. Наличие агглютинации эритроцитов означает, что кровь донора несовместима с кровью реципиента и не должна быть ему перелита. Если по истечении 5 мин агглютинация эритроцитов отсутствует, то это означает, что кровь донора совместима с кровью реципиента по групповым агглютиногенам.

Непрямая проба Кумбса

В пробирку вносят одну каплю (0,02 мл) осадка трижды отмытых эритроцитов донора, для чего выдавливают из пипетки небольшую каплю эритроцитов и касаются ею дна пробирки, и добавляют 4 капли (0,2 мл) сыворотки реципиента. Содержимое пробирок перемешивают встряхиванием, после чего их помещают на 45 мин в термостат при температуре 37 °C. По истечении указанного времени эритроциты вновь трижды отмывают и готовят 5%-ю взвесь в физиологическом растворе. Далее помещают 1 каплю (0,05 мл) взвеси эритроцитов на фарфоровую пластинку, добавляют 1 каплю (0,05 мл) антиглобулиновой сыворотки и перемешивают стеклянной палочкой. Пластинку периодически покачивают в течение 5 мин.

Учет результатов проводят невооруженным глазом или через лупу. Агглютинация эритроцитов свидетельствует о том, что кровь реципиента и донора несовместимы, отсутствие агглютинации является показателем совместимости крови донора и реципиента.

Проба на совместимость с применением 10%-го желатина

В пробирку вносят 1 небольшую каплю (0,02-0,03 мл) эритроцитов донора, для чего выдавливают из пипетки небольшую каплю эритроцитов и касаются ею дна пробирки, добавляют 2 капли (0,1 мл) желатина и 2 капли (0,1 мл) сыворотки реципиента. Содержимое пробирок перемешивают встряхиванием, после чего их помещают в водяную баню на 15 мин или термостат на 30 мин при температуре 46-48 °С. По истечении указанного времени в пробирки добавляют 5-8 мл физиологического раствора и перемешивают содержимое путем 1-2-кратного переворачивания пробирок.

Результат учитывают, просматривая пробирки на свет невооруженным глазом или через лупу. Агглютинация эритроцитов свидетельствует о том, что кровь реципиента и донора несовместимы, отсутствие агглютинации является показателем совместимости крови донора и реципиента.

Проба на совместимость с применением 33%-го полиглюкина

В пробирку вносят 2 капли (0,1 мл) сыворотки реципиента, 1 каплю (0,05 мл) эритроцитов донора и добавляют 1 каплю (0,1 мл) 33%-го полиглюкина. Пробирку наклоняют до горизонтального положения, слегка потряхивая, затем медленно вращают таким образом, чтобы содержимое ее растеклось по стенкам тонким слоем. Такое растекание содержимого пробирки по стенкам делает реакцию более выраженной. Контакт эритроцитов донора с сывороткой больного при вращении пробирки следует продолжать не менее 3 мин. Через 3-5 мин в пробирку добавляют 2-3 мл физиологического раствора и перемешивают содержимое путем 2-3-кратного переворачивания пробирки, не взбалтывая.

Результат учитывают, просматривая пробирки на свет невооруженным глазом или через лупу. Агглютинация эритроцитов свидетельствует о том, что кровь реципиента и донора несовместимы, отсутствие агглютинации является показателем совместимости крови донора и реципиента.

Биологическая проба

Перед переливанием контейнер с трансфузионной средой (эритроцитная масса или взвесь, плазма свежезамороженная, цельная кровь) извлекают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин. Допустимо прогревание трансфузионных сред на водяной бане при температуре 37 °С. Биологическую пробу проводят независимо от объема гемотрансфузионной среды и скорости ее введения. При необходимости переливания нескольких доз компонентов крови биологическую пробу проводят перед началом переливания с каждой новой дозой.

Техника проведения биологической пробы заключается в следующем. Однократно переливается 10 мл гемотрансфузион-

ной среды со скоростью 2-3 мл (40-60 капель) в минуту, затем переливание прекращают и в течение 3 мин наблюдают за реципиентом, контролируя у него пульс, дыхание, артериальное давление, общее состояние, цвет кожи, измеряют температуру тела. Такую процедуру повторяют еще дважды. Появление в этот период даже одного из таких клинических симптомов, как озноб, боли в пояснице, чувство жара и стеснения в груди, головной боли, тошноты или рвоты требует немедленного прекращения трансфузии и отказа от переливания данной трансфузионной среды.

Фенотипирование эритроцитов по антигенам C, c, E, e

На предварительно подогретую (35-40 °С) пластинку наносят по одной большой капле реагента (примерно 0,1 мл) Цоликлон анти-C-супер, Цоликлон анти-c-супер, Цоликлон анти-E-супер, Цоликлон анти-e-супер и по одной маленькой капле исследуемой крови или эритроцитов (0,02-0,05 мл) и смешивают. Через 20-30 с после смешивания несколько раз покачивают пластинку. Результат оценивают визуально по наличию или отсутствию агглютинации (рис. 16). Четкая реакция наступает через 30-60 с после смешивания реагента с эритроцитами. Окончательный результат реакции следует учитывать через 5 мин. Наиболее крупная агглютинация наблюдается при использовании эритроцитов в высокой концентрации.

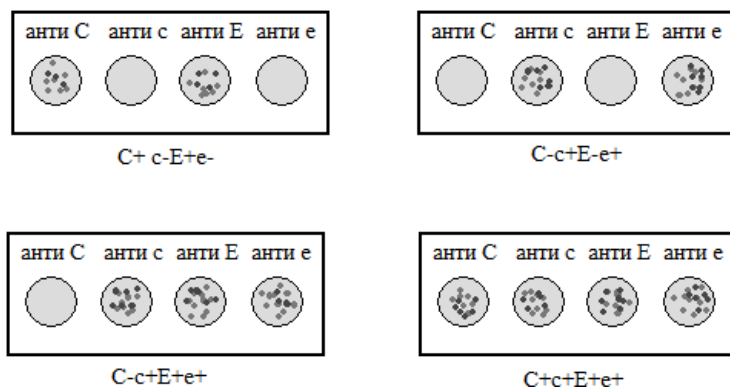


Рис. 16. Фенотипирование по резус-антигенам

В основном эти правила характерны как для переливания цельной крови, так и препаратов-эритроцитов.

Плазмозамещающие растворы

Существуют растворы, способные в той или иной мере замещать кровь. Кровезаменители восполняют лишь отдельные составные части плазмы крови (воду, соли, аминокислоты, жиры), поэтому корректное их название – плазмозамещающие растворы. Соответственно, «кровозамещающие растворы» – это полный, но не совсем точный, синоним. Их введение необходимо для увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК), восполнения кровопотери, ликвидации обезвоживания, осуществления парентерального питания, выведения из шока. Важно, что переливание плазмозамещающих растворов производится без учета групповой принадлежности крови реципиента.

Эффективных, клинически используемых растворов, обладающих газотранспортной функцией и способных заместить эритроциты, в настоящее время нет.

Спектр плазмозамещающих растворов весьма широк. Более того, они классифицируются различными способами. Например, кристаллоидные и коллоидные.

Самым простым кристаллоидным раствором является 0,9%-й NaCl, другой пример – раствор Рингера – Локка. Главным недостатком кристаллоидных растворов является их быстрый переход из сосудистого русла в межклеточное пространство. Коллоидные растворы, дольше циркулируя в крови, оказывают более длительный лечебный эффект. К ним относятся декстраны (высокомолекулярные крахмалы): полиглюкин, реополиглюкин, реоман и др., а также желатиноль, раствор альбуминов (получают из донорской крови), растворы аминокислот.

По функциональным признакам выделяют растворы противошоковые, дезинтоксикационные, регуляторы водно-солевого обмена и кислотно-основного состояния, полифункциональных кровезаменителей, а также для парентерального питания, переносчики газов.

Гемодинамические (противошоковые) плазмозаменители. Используются при шоке различного происхождения и восстановления гемодинамики (увеличения АД, ОЦК, минутного и систолического объема крови), в том числе на микроциркуляторном уровне. К таким препаратам относятся неорондокс, реополиглюкин, полиглюкин, желатиноль и др. Гемодинамические кровезаменители, являясь коллоидными растворами, способны длительно удерживаться в сосудистом русле и за счет разницы в коллоидно-осмотического давления соз-

давать градиент транскапиллярного обмена жидкости, направленный из межклеточного пространства в кровеносное русло.

Дезинтоксикационные плазмозамещающие растворы. Используются для лечения интоксикаций различного происхождения (в том числе гемолитической болезни новорожденных, ожогов). Это такие солевые препараты, как гемодез, неогемодез, перитон-Н, полидес, неокомпенсан, из коллоидных – желатиноль. Препараты, за исключением желатиноля, циркулируют в кровеносном русле недолго. Механизм действия – разбавляют, связывают за счет высокой адсорбционной способности, нейтрализуют и выводят из организма различные токсические вещества.

Регуляторы водно-солевого обмена и кислотно-основного состояния. К препаратам этой группы относятся солевые растворы различного состава, а также осмотические диуретики. С их помощью представляется возможность восполнять дефицит интерстициальной жидкости, регулировать осмотическое давление плазмы, корректировать объем внутрисосудистой жидкости и ее электролитный состав. Растворы-корректоры кислотно-основного состояния крови используются главным образом при метаболическом ацидозе или алкалозе. Регуляторы водного обмена применяют для коррекции различного генеза нарушений водно-солевого баланса.

Основным свойством препаратов этой группы является их осмолярность (подробнее см. ниже).

Комплексные полифункциональные кровезаменители. К этой группе относят препараты, оказывающие несколько действий на организм. Среди них такие препараты, как мафусол, полифер, реоглюман, полиглюсоль.

Препараты для парентерального питания. К этой группе относят азотистые (полиамин, гидролизин и др.), жировые, углеводные (5-40%-е растворы глюкозы, полиглюкин) препараты, которые включаются в обменные процессы и обеспечивают энергетические ресурсы организма при тяжелых патологических состояниях.

Переносчики газов. Моделирующие дыхательную функцию крови (растворы гемоглобина и эмульсии фторуглеродов). До настоящего времени остаются малоэффективными.

Разберем классификацию плазмозамещающих растворов по их осмотическому давлению: изоосмотические, гипер- и гипотонические. **Изоосмотические (изотонические) растворы** имеют осмотическое давление, равное таковому плазмы. Их также называют физиологическими растворами, простейший из которых 0,9%-й раствор NaCl (более точно – 0,89%-й раствор). Поскольку в плазме крови находится наибольшее количество ионов Na^+ и Cl^- (230-255 ммоль/л; против 27-40 ммоль/л содержания всех других электролитов), то именно они формируют осмотическое давление. Введение физиологического раствора эффективно увеличивает ОЦК без сдвигов водно-солевого обмена,

электролитного состава жидких сред организма, электронейтральности плазмы и т.п. Поэтому допустима инфузия больших объемов (до нескольких литров) физиологических растворов. Кроме того, эти растворы оказываются удобными растворителями медицинских препаратов, используемых в инъекциях.

Обратим внимание, что, помимо 0,9%-го раствора NaCl, к физиологическим относятся такие, как растворы Рингера, Рингера – Локка, Рингера-лактат, Тироде и некоторые др. Все они, по сравнению с 0,9%-м раствором NaCl, имеют более богатый ионный состав и в большей степени соответствуют электролитным свойствам плазмы. Так, например, раствор Тироде, помимо Na^+ и Cl^- , содержит так же K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , участвующие в поляризации/деполяризации процессах, HCO_3^- и HPO_4^{2-} , имеющие важное значение в регуляции pH крови, а также глюкозу – обладает осмотической активностью и осуществляет питание тканей. Вышесказанное обеспечивает физиологическим растворам широкое применение в клинике.

При инфузии изотонических растворов (растворы 0,9% NaCl, Рингера, Рингер-лактат, дисоль и др.) жидкость распределяется между внутри- и внесосудистым водными секторами в соотношении 1:3. Например, при необходимости увеличить ОЦК на 100 мл необходимо ввести 300-400 мл физиологического раствора. Это объясняется нормальным распределением воды в организме, где в сосудистом русле находится не более $\frac{1}{3}$.

Кровопотеря до 25% ОЦК возмещается только кровезаменителями (у новорожденных – наполовину эритроцитарной массой). При кровопотере 30-35% – кровезаменителями и эритроцитарной массой в соотношении 1:1, а общий объем должен превышать объем кровопотери на 15-20%. При кровопотере до 50% объема циркулирующей крови вводится два объема эритроцитарной массы, а общий объем возмещения должен в 2 раза превышать объем кровопотери.

NB! Слово «физраствор», часто используемое в клинической практике, – это некорректный, неправильный вариант словосочетания «физиологический раствор».

Если поместить клетку в гипертонический раствор, то происходит её дегидратация – внутриклеточная вода выходит наружу, что приводит к высыханию и сморщиванию клетки. **Гипертонические растворы** более выражено увеличивают ОЦК, так как способствуют усиленному переходу воды из тканей в кровеносное русло. По той же причине гипертонические раство-

ры оказываются удобными для снятия отеков. Инфузия, например, 300 мл 3-, 5-, 10%-го раствора NaCl увеличит ОЦК более чем на 300 мл и уменьшит выраженность отеков тканей. Гипертонические растворы на основе глюкозы (5-, 10-, 40%) обладают таким же эффектом, плюс улучшают питание организма, используются при интоксикациях и шоке. Полиглюкин, реополиглюкин, полиглюсол и их аналоги сочетают в себе гипертоническую концентрацию глюкозы и изотоническую NaCl, благодаря чему оказываются более предпочтительными для осмотерапии. Кроме того, гипертонические растворы поваренной соли применяются местно в компрессах.

Еще одно применение 3%-го раствора NaCl – в качестве растворителя при подсчете эритроцитов. Помещение эритроцитов в такой раствор вызывает их сморщивание, они становятся видимыми в световом микроскопе.

Если эритроциты поместить в гипотонический раствор, то это вызовет их набухание и разрыв – гемолиз. Поэтому **гипотонические растворы** NaCl (от 0,1 до 0,8%) используются в клинико-лабораторных целях при методе определения осмотической резистентности (стойкости) эритроцитов (ОРЭ). Норма ОРЭ составляет от 0,48–0,46%-го до 0,34–0,32%-го раствора NaCl (**0,48-0,46% / 0,34-0,32%-й р-р NaCl**). Это означает следующее. *0,48–0,46%-й раствор NaCl* – это *минимальная стойкость эритроцитов*, когда наблюдается частичный гемолиз. Часть здоровых эритроцитов, помещенных в такой раствор, начинает гемолизировать. Другая, большая их часть набухает, но, вследствие резистентности своей стенки, остается целостной. Если же поместить эритроциты в 0,34–0,32%-й раствор NaCl, произойдет полный гемолиз. Все красные кровяные клетки разрушатся и их гемоглобин перейдет в раствор, который станет интенсивно красным и полностью прозрачным. Такой раствор гемоглобина называется «лаковая» кровь. Поэтому при проведении метода ОРЭ появление «лаковой» крови свидетельствует о *максимальной стойкости эритроцитов* – в норме *0,34–0,32%-й раствор NaCl*.

Появление в кровотоке незрелых эритроцитов, характерное для ряда патологий, приводит к увеличению ОРЭ. Наоборот, при угнетении эритропоэза в крови увеличивается содержание

старых эритроцитов, которые обладают пониженной осмотической резистентностью.

При определенных условиях гемолиз, в том числе осмотический – явление обратимое. Часть первично гемолизированных эритроцитов, помещенных в нормальные условия, способна обратно захватить вышедший из них в раствор гемоглобин, восстанавливая при этом целостность своей наружной мембраны. Не важно, что явилось причиной гемолиза – понижение осмолярности раствора *in vitro* или *in vivo* чрезмерное электрическое, механическое воздействие. Условие обратимости гемолиза – повреждение менее 50% окружности наружной мембраны эритроцита.

Вообще, гипотонические растворы мало применяются в клинической практике. Так, 0,6%-й раствор NaCl иногда используется для приготовления растворов местных анестетиков в целях уменьшения всасывания последних в кровь. Некоторые лекарственные препараты для внутримышечного применения предпочтительно вводить в форме слегка гипотонического раствора, что позволяет достичь их лучшей абсорбции тканями.

Требования к плазмозамещающим растворам

Во-первых, как любой медицинский препарат, плазмозамещающие растворы должны полностью выводиться из организма, не повреждая органы и ткани.

Во-вторых – удовлетворять общим требованиям, предъявляемым к растворам для инъекций: апирогенность, стерильность, стабильность (должны храниться до двух лет), отсутствие механических включений, нетоксичность, неанафилогенность (не должны вызывать сенсibilизации организма при повторных введениях).

В-третьих, к плазмозамещающим растворам предъявляют и специфические требования. Они должны быть изотоничны (не касается группы гипертонических растворов) и изоионичны (для любой группы). Обратим внимание, что любая группа плазмозамещающих растворов (изо-, гипер- и гипотонические) по своей вязкости не должна превышать вязкость плазмы крови.

ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Глава I. Понятие системы крови

1. Из каких компонентов состоит система крови?
2. Что вы знаете об основных функциях крови?
3. Каковы количество и состав периферической крови?
4. Что такое плазма крови и сыворотка? Для чего сыворотка используется в клинике?
5. Какие нормы форменных элементов Вы знаете?
6. Каковы основные показатели общего анализа крови?
7. Что такое биохимический анализ крови? Назовите нормы его основных показателей.

Глава II. Лейкоциты. Понятие иммунитета

1. Что такое лейкоцитоз и какие виды лейкоцитозов Вы знаете? Как определяется абсолютный лейкоцитоз и рассчитываются относительные лейкоцитозы?
2. Перечислите и объясните общие свойства лейкоцитов.
3. Что такое иммунитет? Каковы отличия специфического и неспецифического иммунитета?
4. Какие защитные реакции обеспечиваются совместной активностью нейтрофилов, базофилов, эозинофилов и моноцитов?
5. Назовите два вида специфического иммунитета и объясните механизмы их реализации.
6. Как различные изменения лейкоцитарной формулы связаны с особенностями течения воспалительного процесса?

Глава III. Функциональная система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК)

1. Какие существуют два вида свертывания крови?
2. Перечислите все плазменные и основные тромбоцитарные факторы свертывания.
3. Что такое тромбоцитарное свертывание? Каковы его фазы? Какие особенности тромбоцитарного тромба Вы знаете?

4. Перечислите синонимы понятия плазменного свертывания. Объясните его механизм, указав два пути. Нарисуйте схему этого процесса.

5. Дайте классификацию эндогенных антикоагулянтов и расскажите о них. Что Вы знаете о фибринолизе?

Глава IV. Группы крови

1. Что такое агглютинины?

2. Каково физиологическое значение агглютиногенов?

3. Как возникает и чем проявляется реакция агглютинации?

4. Перечислите все известные Вам правила переливания крови. Выделите из них наиболее значимые и укажите, какими из них можно пренебречь.

5. Назовите правило Оттенберга, дайте его физиологическое обоснование. В каких случаях допустимо переливание крови по правилу разведения?

6. Что такое кровозамещающие растворы и каковы требования к ним?

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основной

1. Агаджанян Н.А. с соавт. Основы физиологии человека: учебник. – 2-е изд., испр. – М.: РУДН, 2005. – 408 с.
2. Бабский Е.Б., Косицкий Г.И. с соавт. Физиология человека: учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 544 с.
3. Зотиков Е.А. Антигенные системы человека и гомеостаз. М.: Наука, 1982. – 240 с.
4. Куприянов В.С. с соавт. Основы физиологии крови взрослого и детского организмов: текст лекций. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1993. – 24 с.
5. Покровский В.М., Коротько Г.Ф. Физиология человека: учебник. – 2-е изд., стер. – М.: Медицина, 2003. – 656 с.
6. Ройт А., Брюсстофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
7. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. – М.: Медицина, 1981. – 400 с.
8. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы / отв. ред. Б.И. Ткаченко. – Л.: Наука, 1984. – 652 с.
9. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: учебник / пер. с англ. – 3-е изд. – М.: Мир, 2005. – Т. 2. – 314 с.
10. Интернет-сайт <http://ru.wikipedia.org/wiki/>

Дополнительный

1. Афендулов С.А., Журавлев Г.Ю. Переливание компонентов крови и кровезаменителей: учеб.-метод. пособие. – Тамбов: ТГУ, 2010. – 74 с.
2. Биологический энциклопедический словарь / под ред. М.С. Гилярова. – 2-е изд., испр. – М.: Сов. энциклопедия, 1986.
3. Большая медицинская энциклопедия / под ред. Б.В. Петровского. – 3-е изд. – М.: Сов. энциклопедия, 1974-1988.
4. Бочаров М.Е. Электрические процессы внутри организма. – Волгоград: НИВА, 2010. – 93 с.
5. Брокгауз Ф.А., Ефрон И.А. Энциклопедический словарь. – СПб.: Брокгауз-Ефрон, 1890-1907.

6. Голыщенко С.П. Физиология крови. Система гемостаза в покое и при мышечной деятельности в покое и при мышечной деятельности. – Саранск: Красный Октябрь, 2004. – 176 с.

7. Грибкова И.В., Шуберт Р., Серебряков В.П. NO активирует Ca^{2+} – активируемый K^{+} ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP – зависимый механизм // Кардиология. 2002. – № 8. – С. 34-37.

8. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии // Патологическая физиология. – 2000. – № 3. – С. 26-31.

9. Иммунология: в 3 т. / под ред. У. Пола. – М.: Мир, 1988.

10. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: Интермедика, 2001. 304 с.

11. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общей ред. А.Г. Гилмана.; пер. с англ. / под общ. ред. Н.Н. Алипова. – М.: Практика, 2006. – Кн. 1. – 600 с.

12. Краткая Медицинская Энциклопедия / гл. ред. академик Б.В. Петровский. – 2-е изд. – М.: Сов. энциклопедия, 1989.

13. Куприна А.А., Упницкий А.А., Белоусов Ю.Б. Алтеплаза: клиническая фармакология, перспективы применения при остром инфаркте миокарда, фармакоэкономические аспекты // Фарматека. – № 19-20 (96). – 2004.

14. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 12-18.

15. Никифорова Н.А., Куприянов В.С. Физиология лейкоцитов: метод. рекомендации. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1984.

16. Петрищев Н.Н., Папаян Л.П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний: учеб. пособие. – СПб.: СПбГМУ, 1999. – С. 93-115.

17. Об утверждении инструкции по применению компонентов крови: Приказ МЗ РФ от 25 ноября 2002 г. № 363.

18. Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов: Приказ МЗ РФ от 2 апреля 2013 г. № 183н.

19. Румянцева Н.И. с соавт. Клинические лабораторные методы исследования: учеб. пособие. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2009. – 12 с.

20. Скипетров В.П., Беспалов Н.Н., Зорькина А.В. Лечение аэро-ионами кислорода. – Саранск: СВМО, 2001. – 70 с.

21. Третьякова О.С. Физиология системы гемостаза. Часть 1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Роль сосудов в обеспечении первичного гемостаза. – Симферополь, КрГМУ. <http://haemostasis.com.ua/p150.htm>
22. Умнова М.А. Групповые системы крови человека и гемотрансфузионные осложнения. – М.: Медицина, 1989. – 160 с.
23. Шашкин А.В., Терсков И.А. Продукция и деструкция эритроцитов в организме. – Новосибирск: Наука, 1986. – 66 с.
24. Crowther C.A. et al. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus-alloimmunisation // *Cochrane Summaries*. – Chichester: John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
25. Samitas K., Lötvall J., Bossios A. B-cells: from early development to regulating allergic diseases // *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2010. – No. 3. – Vol. 58. – P. 209-225.
26. Scott M.L. The complexities of the Rh-system // *Vox Sanguinis*, 2004. – Vol. 87, Suppl. 1. – S. 58-62.
27. Turnbull A.V., Rivier C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: Actions and mechanisms of action // *Physiological Reviews*, 1999. – Vol. 79. – P. 1-71.
28. Vilček I. Interferon. W. – N.Y., 1969.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
ГЛАВА I. Понятие системы крови.....	4
Основные функции крови.....	5
Количество и состав крови.....	5
Плазма крови.....	8
Специфические функции электролитов.....	10
Органические вещества. Белки.....	14
Форменные элементы крови. Эритроциты.....	17
Гемоглобин и его соединения.....	21
Цветовой показатель.....	24
Гемолиз и его виды.....	24
Скорость оседания эритроцитов. Суспензионная устойчивость крови, ее механизм.....	26
ГЛАВА II. Лейкоциты. Понятие иммунитета.....	27
Особенности лейкоцитарной формулы у детей.....	32
Общие свойства лейкоцитов.....	34
Специфические/неспецифические инфекции и защитные реакции, понятие иммунитета.....	36
Нейтрофилы.....	38
Базофилы.....	44
Эозинофилы.....	45
Лимфоциты.....	47
Моноциты.....	54
Примеры лейкоцитарных изменений при различных состояниях, основы анализа лейкоцитарной формулы.....	57
ГЛАВА III. Функциональная система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК).....	62
Тромбоциты.....	66
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.....	67
Коагуляционный гемостаз.....	72
Регуляция свертывания крови.....	77
Противосвертывающая система.....	82
Участие эндотелия в свертывании/противосвертывании.....	83
Антикоагулянты.....	87
Фибринолиз.....	89
ГЛАВА IV. Группы крови.....	93
Подгруппы крови.....	95
Определение группы крови.....	96
Резус-фактор (Rh).....	98
Иммунологический конфликт в системах АВ0 и резус-фактора.....	101
Основные принципы и правила переливания крови и кровезаменителей.....	104
Плазмозамещающие растворы.....	109
ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.....	114
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

Учебно-теоретическое издание

Куприянов Сергей Владиленович
Романова Любовь Петровна
Семенова Людмила Михайловна
Бочкарев Сергей Викторович

ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ. НАЧАЛА

Учебное пособие

Редактор *О.А. Хлебкова*
Компьютерная верстка и правка *А.Ю. Храбровой*

Согласно Закону № 436-ФЗ от 29 декабря 2010 года
данная продукция не подлежит маркировке

Подписано в печать 25.04.2016. Формат 60×84/16. Бумага газетная.
Печать офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 6,97. Уч.-изд. л. 6,84.
Тираж 500 экз. Заказ № 268.

Издательство Чувашского университета
Типография университета
428015 Чебоксары, Московский просп., 15