

***Физиология
системы крови***

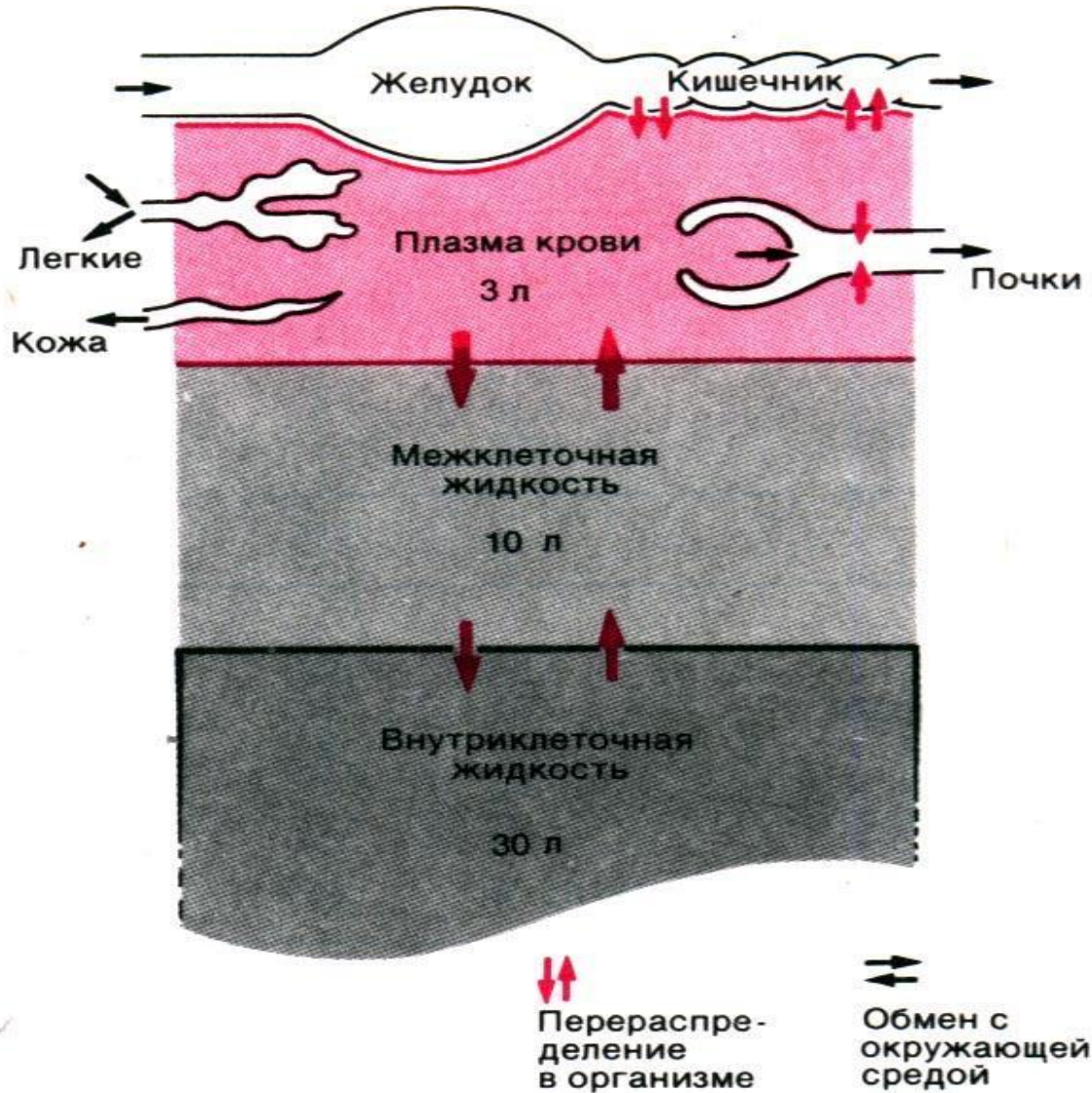
кровь - как внутренняя среда

Кровь, лимфа и тканевая жидкость представляют собой внутреннюю среду организма.

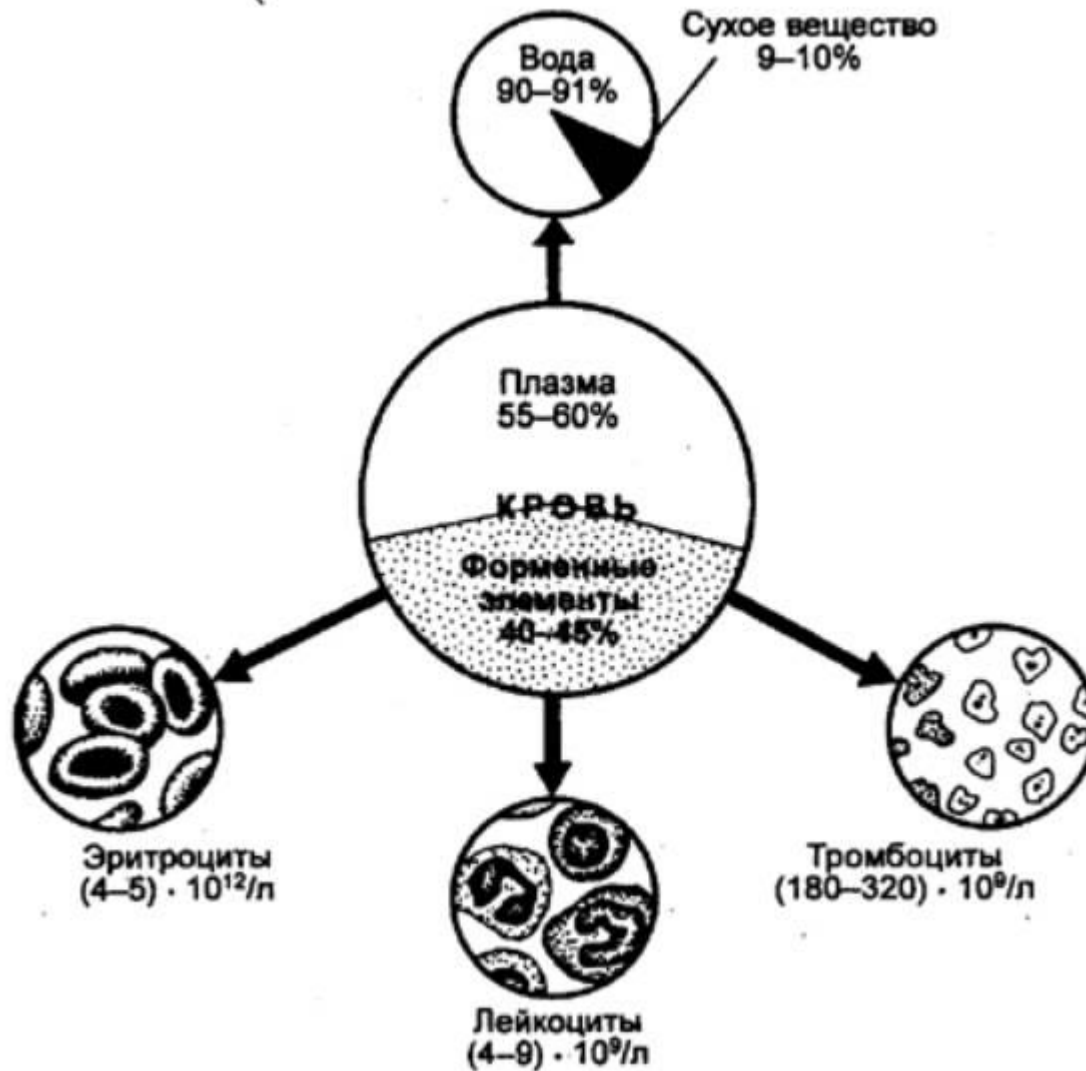
Особенности крови как вида ткани:

- 1 – жидкая ткань, движется
- 2 - состоит из двух частей (плазма и форменные элементы)
- 3 - составные части образуются вне ее.

ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИДКОСТИ В ОРГАНИЗМЕ



Состав крови



Физико-химические свойства крови:

- **объем 6 - 8% массы тела (4 – 6 л.)**
- **удельный вес 1,052 - 1,06**
- **осмотическое давление 7,6 атм.**
- **онкотическое давление 0,02 - 0,04 атм.**
- **вязкость крови от 4 до 5, плазмы - 1,8 - 2,5 (по отношению к воде).**
- **pH 7,35 - 7,4 (предельные границы нормы 7,26-7,70).**

БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ КРОВИ

Постоянство рН поддерживается буферными системами крови:

- 1) **бикарбонатная** ($\text{NaHCO}_3 - \text{H}_2\text{CO}_3$),
- 2) **гемоглобиновая** ($\text{Hb} - \text{KHbO}_2$),
- 3) **белковая** (белки - амфолиты),
- 4) **фосфатная** ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 - \text{NaHPO}_4$).

Функции крови

- 1) **Транспортная** - дыхательная (HbO₂, бикарбонаты плазмы), трофическая - перенос питательных веществ (трофических и энергетических) к месту их использования, экскреторная (перенос продуктов обмена к органам выделения).
- 2) **Поддержание водного баланса.** Постоянно идет обмен воды через капилляры (70% жидкости плазмы обменивается с тканевой жидкостью за 1 мин.), который изменяется при нарушении осмотического и онкотического давления
- 3) **Терморегуляторная.** Кровь - жидкость с высокой теплоемкостью, переносит тепло от места его образования к легким и коже, где происходит теплоотдача
- 4) **Защитная** в широком смысле слова:
 - антитела; -фагоцитоз; -ферменты неспецифической защиты (лизоцим); -система комплемента; -система свертывания
- 5) **Регуляторная** функция крови. Обеспечивается переносом гормонов и факторов специфической (биологически активные вещества) и неспецифической (метаболиты, ионы, витамины) регуляции. Перенос в свободной и, больше, связанной форме
- 6) **Поддержание постоянства констант крови** (рН, осмотического давления, вязкости).

Плазма крови.

В состав плазмы входят:

- **вода 90 - 92%, 8 - 10% сухого остатка.**
- **белки 7 - 8% (альбумины 38 – 50 г%, глобулины 20 – 30 г%, фибриноген 2 – 4 г%).**
- **катионы натрия, калия, магния, цинка, кальция, железа, меди.**
- **анионы хлора, фосфорной кислоты, угольной кислоты, серной кислоты.**
- **азотсодержащие вещества (не белки): креатинин, мочевины, мочевая кислота.**
- **глюкоза 3,6 - 6,9 ммоль/л.**

Функции белков плазмы крови

- 1) Регуляция водно-солевого обмена (подд. онкотическое давление).**
- 2) Защитная функция (антитела - иммуноглобулины А, G, М, D, E; свертывание, ферменты).**
- 3) Регуляторная функция (часть белков - регуляторные).**
- 4) Трофическая функция (альбумины плазмы - запас для синтеза белков тканей).**
- 5) Буферная функция.**
- 6) Обеспечение определенной вязкости крови**
- 7) Стабилизация форменных элементов во взвешенном состоянии**
- 8) Транспортная.**

Эритроциты.

Нормальное содержание в крови - $4,0 - 5,0 \times 10^{12}/\text{л}$ у женщин, $4,5 - 5,5 \times 10^{12}/\text{л}$ у мужчин. Увеличение количества - полицитемия (эритроцитоз), уменьшение - анемия (эритропения).

Физиологические изменение количества эритроцитов.

- а) сезонные (зимой больше),
- б) нервно-психические факторы (стресс - полицитемия за счет выхода из депо),
- в) физические нагрузки (выход из депо),
- г) при подъеме на каждую тысячу метров прирост количества эритроцитов на $0,7 \times 10^{12}$,
- д) менструация и беременность (ложная анемия в связи с увеличением объема плазмы). При менструации сперва снижение, затем увеличение.

Виды гемолиза (разрушения) эритроцитов

Химический возникает при разрушении фосфолипидной основы мембраны.

Осмотический происходит в гипотонических растворах. Возможен осмотический гемолиз при блокировании процессов активного транспорта.

Биологический гемолиз возникает при разрушении мембраны эритроцитов в процессе иммунных реакций, действии яда некоторых видов змей (гадюка, гюрза и др.).

Механический гемолиз возникает при разрушении эритроцитов в кровеносном русле в результате взаимодействия с сосудистой стенкой. Выражен в аппаратах искусственного кровообращения.

Гемоглобин.

Содержание: 127 – 145 г/л - у женщин, 135 – 160 г/л – у мужчин.

Виды гемоглобина:

Гемоглобин Р - примитивный (до 7 - 12 недели внутриутробного развития).

Гемоглобин F - фетальный (с 9 недели внутриутробного развития).

Гемоглобин A1 (заменяет фетальный на первом году жизни).

Гемоглобин A2 (миоглобин).

Соединения с газами:

оксигемоглобин HbO_2 ,

карбоксигемоглобин HbCO ,

восстановленный гемоглобин HHb ,

метоксигемоглобин MetHb (образуется при попадании в кровь сильных окислителей, железо переходит в трехвалентную форму), **карбогемоглобин** HbCO_2 .

Эритропоэз

Для нормального осуществления эритропоэза необходимы:

Витамин B_{12} . Является внешним фактором Касла, который всасывается в кишечнике при наличии внутреннего фактора Касла - мукопротеида с м.в. 5000 - 40000, образуемого добавочными клетками желудка. B_{12} участвует в синтезе гемоглобина.

Фолиевая кислота. Необходима для синтеза нуклеиновых кислот и гемоглобина.

C - аскорбиновая кислота, участвует в обмене железа, увеличивая его всасывание в ЖКТ.

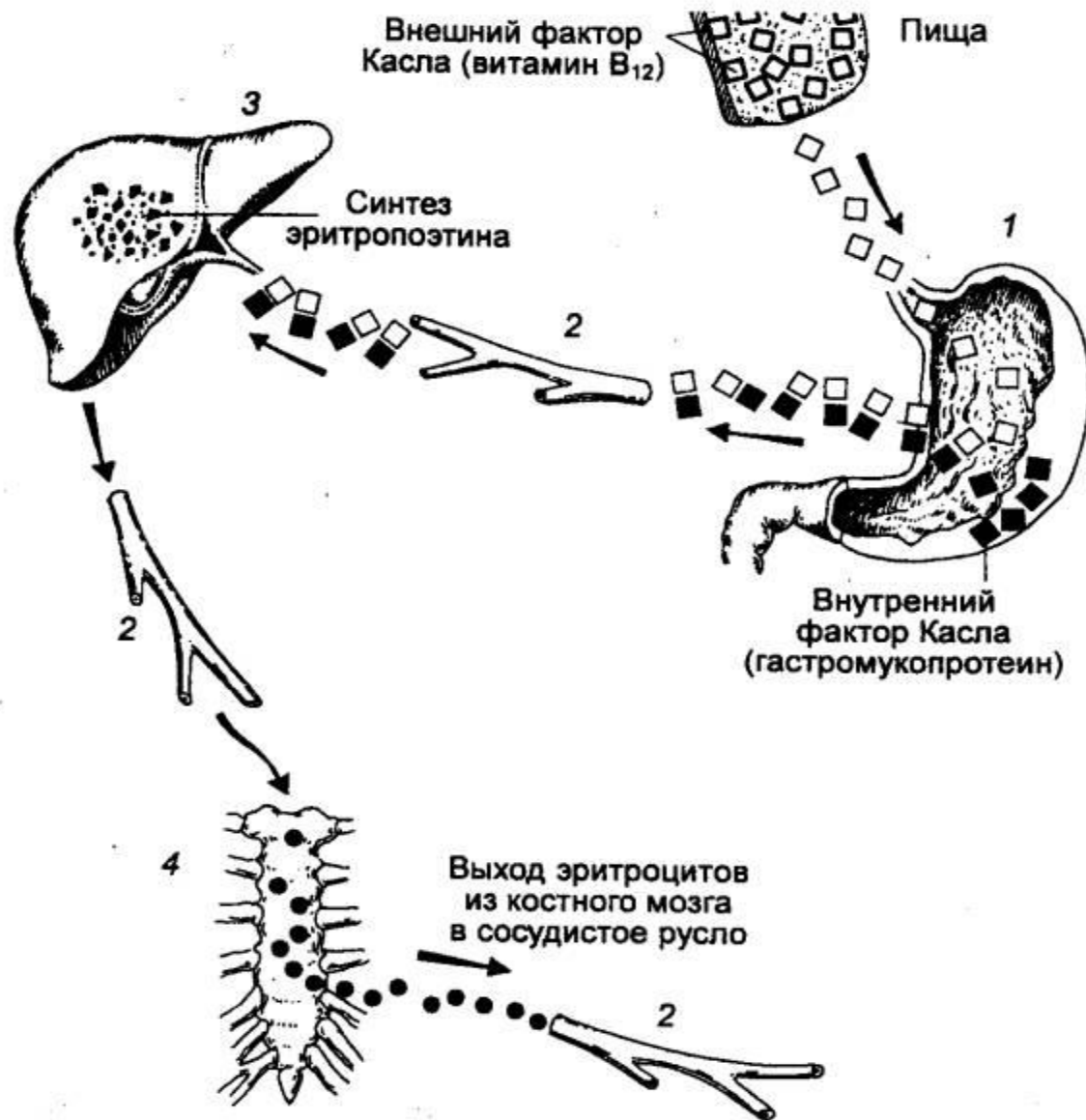
B_6 - пиридоксин - синтез гема.

B_2 - рибофлавин. Необходим для образования мембраны эритроцита.

При недостатке - нарушение синтеза жирных кислот, необходимых для построения мембраны эритроцита.

Для сохранения фосфолипидных структур мембраны необходимы витамины антиоксиданты (E, PP).

Стимуляция эритропоэза



Регуляция эритропоэза

Гипоталамус регулирует эритропоэз как высший регулятор вегетативных функций.

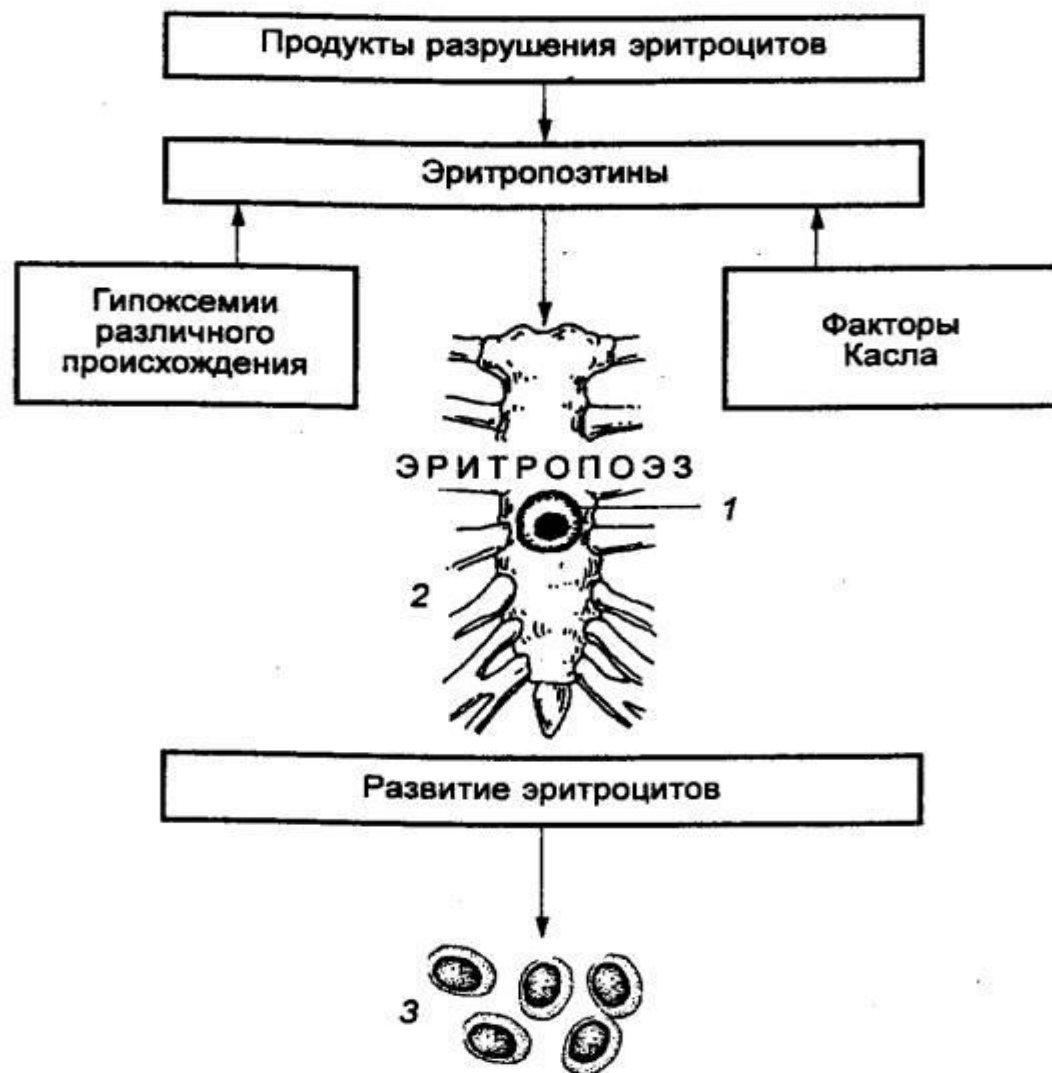
Симпатический отдел вегетативной нервной системы - стимулирует эритропоэз.

Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы - тормозит.

Эритропоэтины - являются основными регуляторами образования эритроцитов, обеспечивающими соответствие между образованием и разрушением эритроцитов.

Соматотропный гормон, АКТГ, глюкокортикоиды, андрогены, тироксин, адреналин, ПГЕ₁, ПГЕ₂ стимулируют эритропоэз, а эстрогены тормозят.

Регуляция эритропоэза



Тромбоциты

Норма - $250 - 400 \times 10^9 / \text{л}$.

Функции тромбоцитов:

1. Играют ведущую роль в коагуляционном гемостазе.
 2. Занимают краевое положение в капилляре, являясь барьером между сосудистой стенкой и кровью.
 3. Способны к агрегации и адгезии (сосудисто - тромбоцитарный гемостаз).
 4. Выполняют ангиотрофическую функцию (15% тромбоцитов в сутки разрушается, обеспечивая питание сосудов).
 5. Накапливают и выделяют такие биологически активные вещества как серотонин, гистамин, АТФ, факторы свертывания.
- Тромбоцитарная недостаточность приводит к геморрагиям или микрокровоизлияниям вследствие увеличения ломкости капилляров, что не наблюдается при гемофилии.
- Способны фагоцитировать вирусы и иммунные комплексы.

ГРУППЫ КРОВИ. СИСТЕМА АВО.

Эритроциты человека являются носителями многих антигенов. В 1901 г. К.Ланштейнер открыл группы АВО, в 1927 г. совместно с Левиным открыл факторы N, M.P, в 1937 г. совместно с А.Винером открыл резус-фактор. В настоящее время имеется 15 систем групп крови, но практически значимыми являются 9 : АВО, MN (Ss), Pp, Rh-h², Келл - Челлано, Даффи, Льюис, Люттеран, Кидд.

В 1901 г. Ланштейнером открыты агглютиногены В и А, предположено наличие агглютининов α и β . В 1928 г. Янским дано буквенное обозначение групп крови по этой системе : O $\alpha\beta$ (I), A β (II), B α (III), AB(IV).

Особенностями системы АВО, позволяющими оценивать её в качестве основной, являются:

100% распространённость

наличие естественных агглютининов

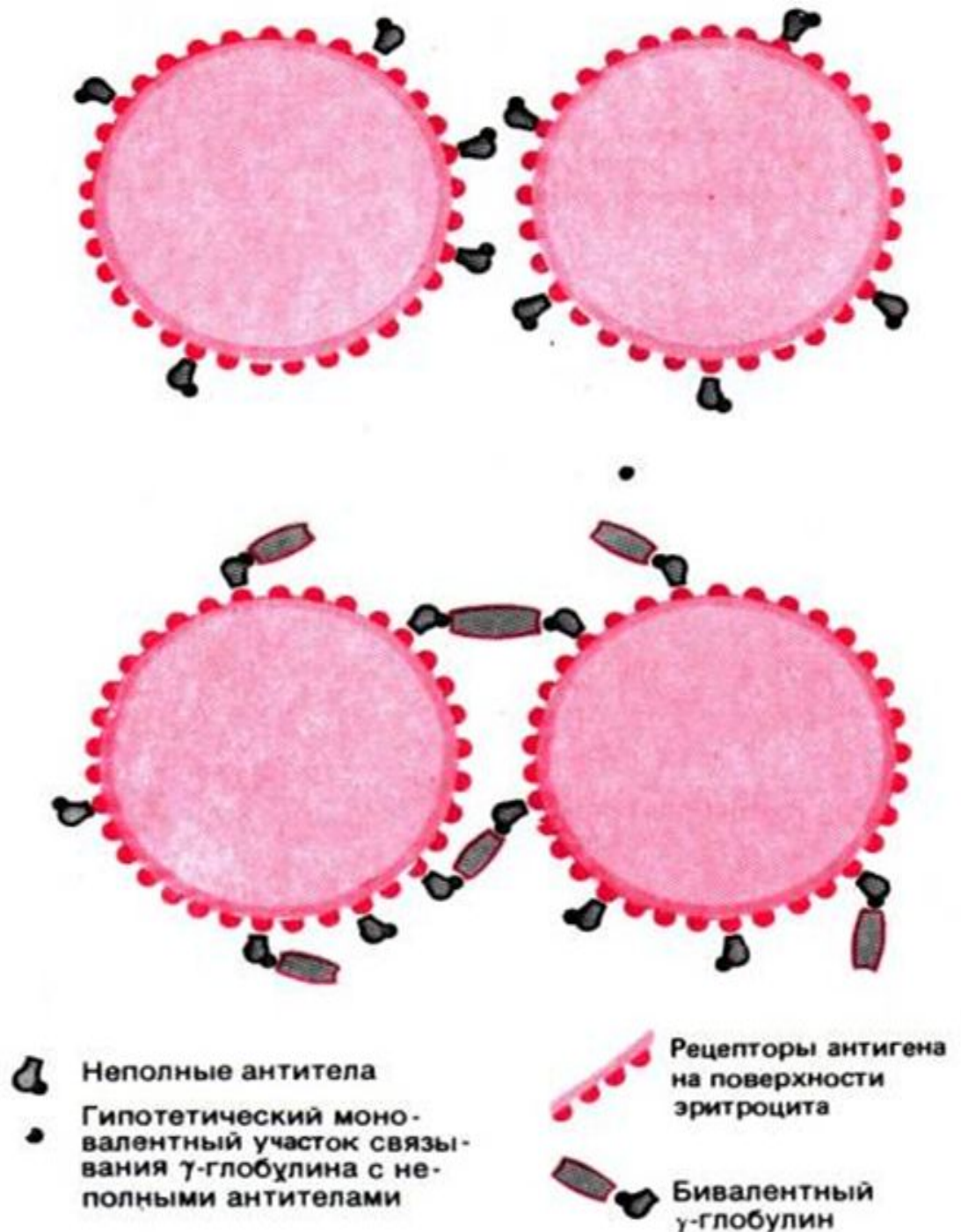
высокая вероятность конфликта при переливании несовместимой крови.

Группы крови

Группы крови не меняются в течении жизни. Антигенный состав эритроцитов является генетически обусловленным.

Проявляются на 5-9 неделе развития зародыша.

Агглютиногены могут находиться не только на мембране эритроцитов, но и в свободном виде в плазме крови, грудном молоке, слюне. При попадании их в организм реципиента происходит образование антител.



Система резус - фактора.

Является второй клинически наиболее значимой.

Открыта Ланштейнером и Винером в 1937- 1940 гг при помощи сыворотки кроликов, иммунизированных эритроцитами макак - резус. Открытый антиген был назван резус-антигеном (**Rh**), а кровь, в которой он обнаруживается - резус положительной. Присутствует у 85% европейцев. Левин в 1941 г. открыл агглютиноген hr, тесно связанный с **Rh (D)** и присутствующий у остальных 15% людей. **Rh - hr** агглютиногены появляются в возрасте 5 - 10 недель.

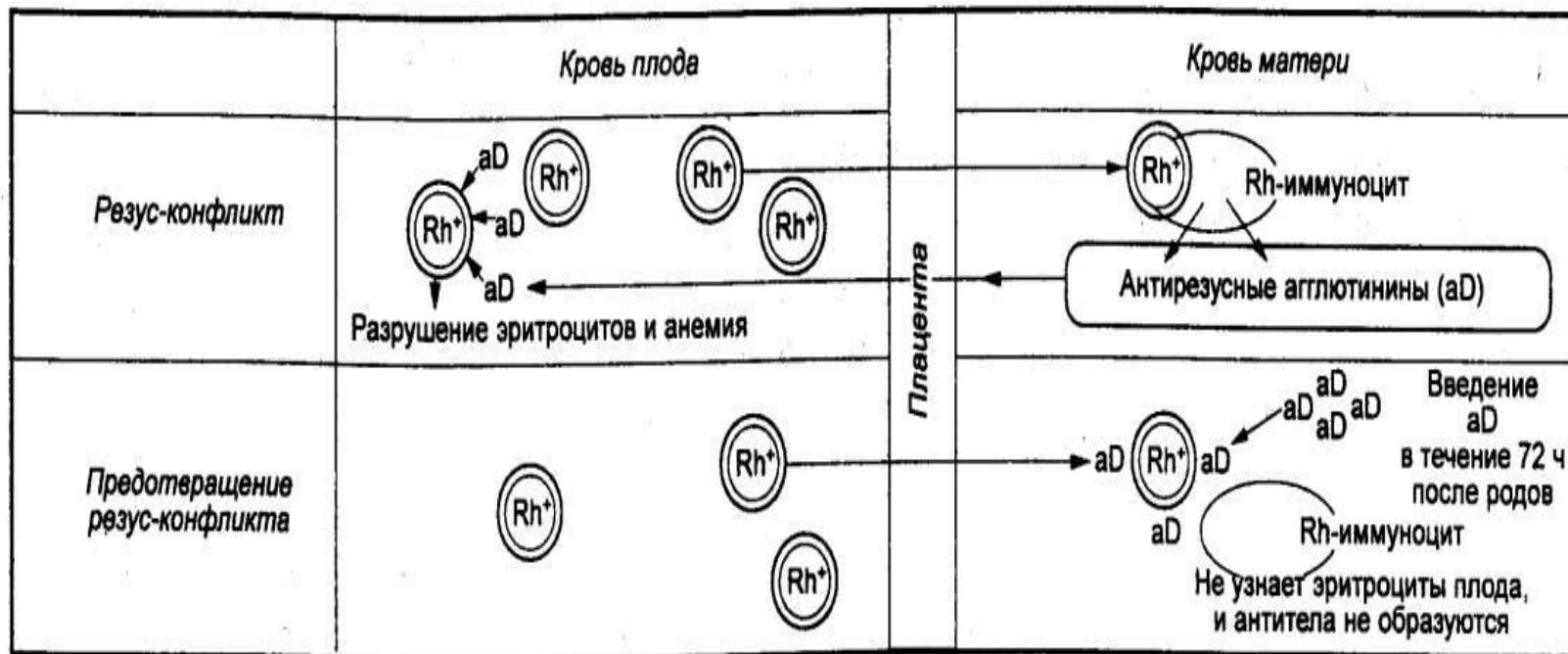
Клиническая значимость системы определяется:

- 100% распространенностью,
- нет естественных антител,
- высокой иммуногенностью Rh антигена,
- высокой вероятностью конфликта.

Клиническое значение высокое.

Резус-конфликт матери и плода.

ВОЗНИКАЕТ: 1) при первой беременности: если было переливание резус-положительной крови; 2) при повторной беременности; 3) при патологиях беременности, с нарушением гемоплацентарного барьера



Системы АВО и резус – фактора

выходят на первое место в связи с тем, что распространены, антигены обладают высокой иммуногенностью.

В системе АВО есть также естественные антигены.

Все остальные системы клинически мало значимы,

так как или обладают высокой иммуногенностью, но мало

распространены;

или распространены, но обладают низкой иммуногенностью.

Правила переливания крови

При переливании крови учитывают:

- групповую совместимость крови донора и реципиента,**
- резус - совместимость,**
- индивидуальную совместимость (проба на редко встречающиеся системы агглютиногенов),**
- биологическую пробу (50 мл крови переливают струйно-капельным методом и контролируют состояние реципиента).**

Кровозаменители и плазмазаменители:

- донорская кровь (стабилизируется цитратом или гепарином; используется в критических ситуациях),**
- эритроцитарная масса,**
- эритроцитарная взвесь,**
- тромбоцитарная масса,**
- лейкоцитарная масса,**
- плазма крови,**
- препараты крови (например, отдельные белковые фракции).**

Кровозамещающие растворы:

- гемодинамические (полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль),**
- дезинтоксикационные (гемодез, полидез),**
- для парентерального питания (гидролизаты казеина, гидролизин, аминокептид, аминокровин),**
- регуляторы водно - солевого обмена (физ. раствор, лактасол, сорбитол, маннитол).**

ГЕМОСТАЗ

Гемостаз - биологические и биохимические процессы, обеспечивающие в организме остановку и предупреждение кровотечений.

В настоящее время считается, что обеспечивают и соответствие реологических свойств крови (вязкость) диаметру циркуляторного русла.

Выделяют 4 компонента гемостаза в их взаимосвязи:

- а) стенка кровеносного сосуда,**
- б) клетки крови (тромбоциты в первую очередь),**
- в) плазменная ферментативная свёртывающая система,**
- г) антисвёртывающая система крови.**

РАВНОВЕСИЕ ДВУХ СИСТЕМ



свертывающая система антисвертывающая система

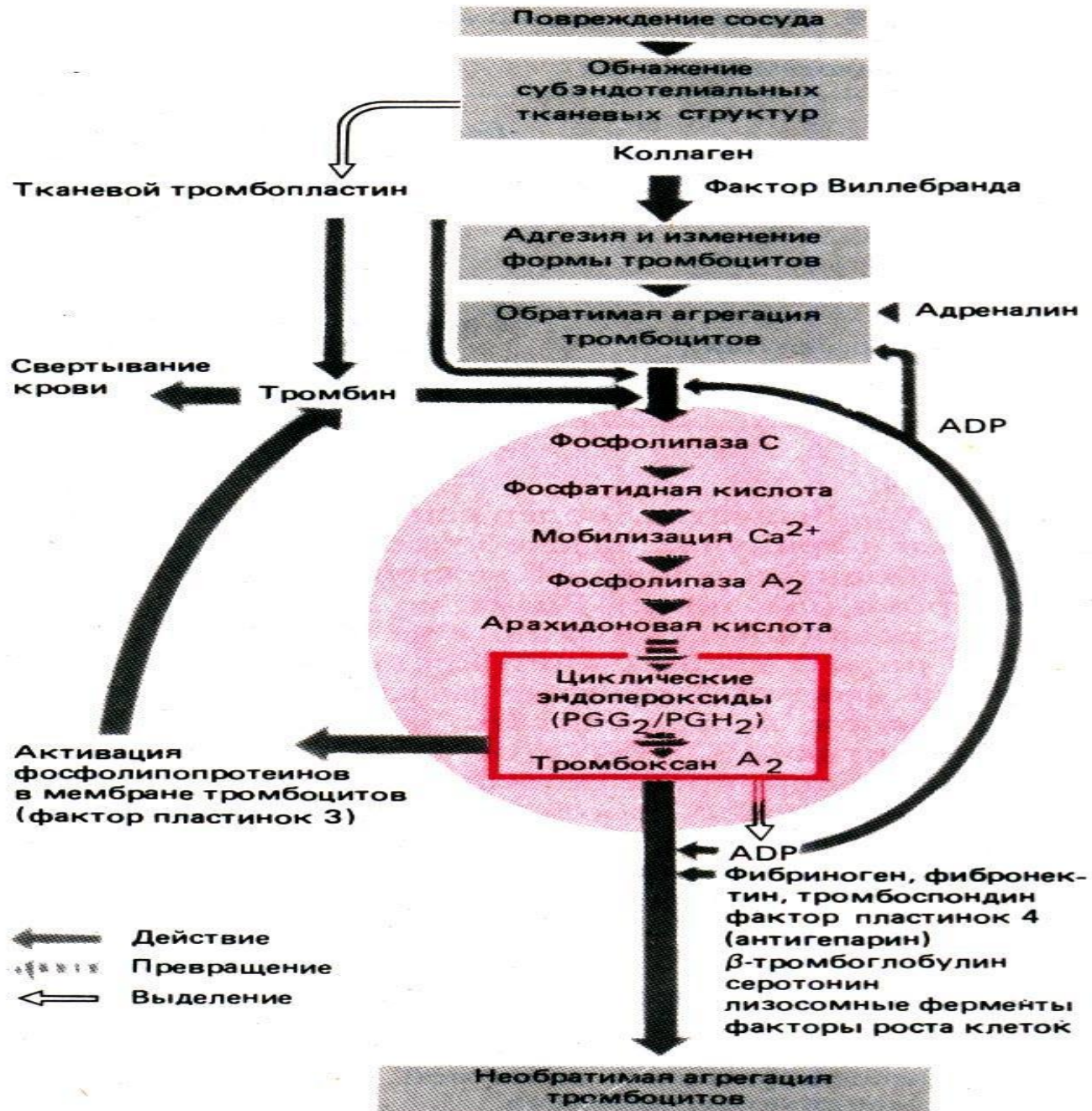
Сосудисто-тромбоцитарный гемоста

***(микроциркуляторный,
первичный)***

Обеспечивает в 90% случаев остановку кровотечения из сосудов диаметром менее 100 мкм (капилляры, посткапиллярные венулы и артериолы).

Остановка кровотечения обеспечивается сужением сосудов и их закупоркой агрегатами тромбоцитов.

Этапы сосудисто-тромбоцитарного

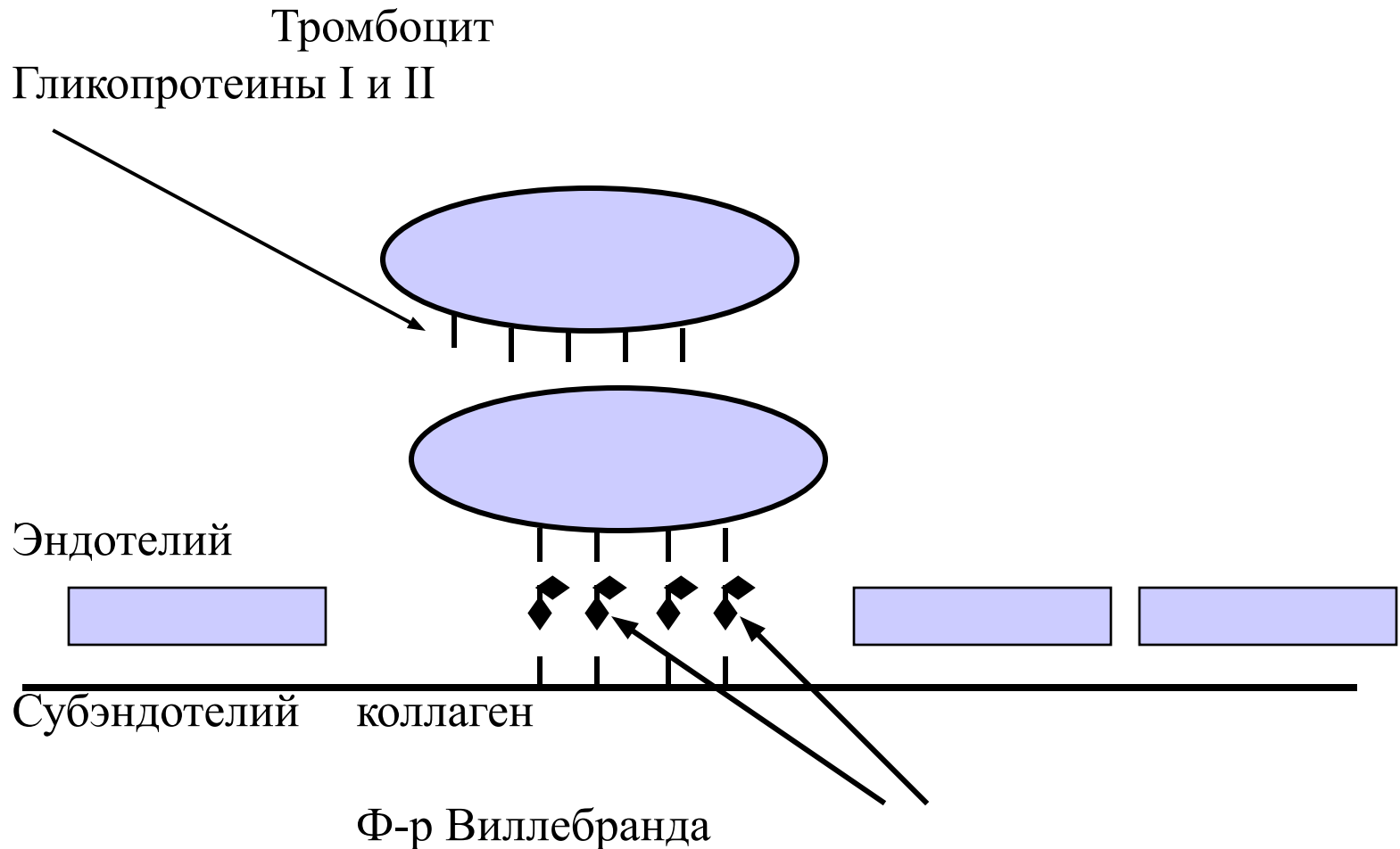


Фазы первичного гемостаза.

1. Рефлекторный спазм сосуда. Возникает в результате болевого раздражения. Одновременно с этим открываются шунтирующие сосуды выше места повреждения.

2. Адгезия (прилипание) тромбоцитов к сосудистой стенке. Эндотелий сосудов препятствует активации системы свертывания, т.к. содержит антикоагулянт - антитромбин III, сорбирует гепарин и выделяет ингибитор агрегации тромбоцитов. В отличие от эндотелия, субэндотелий, наоборот, способствует коагуляции и прилипанию тромбоцитов. Это связано с его меньшим зарядом, существованием факторов, способствующих адгезии - фибронектина и фактора Виллебранда (связывается с рецепторами тромбоцита и субэндотелием).

Схема адгезии тромбоцита



3. Обратимая агрегация тромбоцитов.

4. Реакция высвобождения.

В процессе агрегации тромбоциты выделяют ряд факторов:

1) серотонин и адреналин (обеспечивают вторичный спазм сосуда),

2) АДФ и тромбоксан A_2 (способствуют агрегации тромбоцитов),

3) антигепариновый фактор,

4) тромбоцитарный фактор 3 свертывания крови.

5. Необратимая агрегация тромбоцитов.

Для необратимой агрегации тромбоцитов также необходим фибриноген, который взаимодействует с рецепторами тромбоцитов. Подобно фибриногену действуют фибронектин и тромбоспондин.

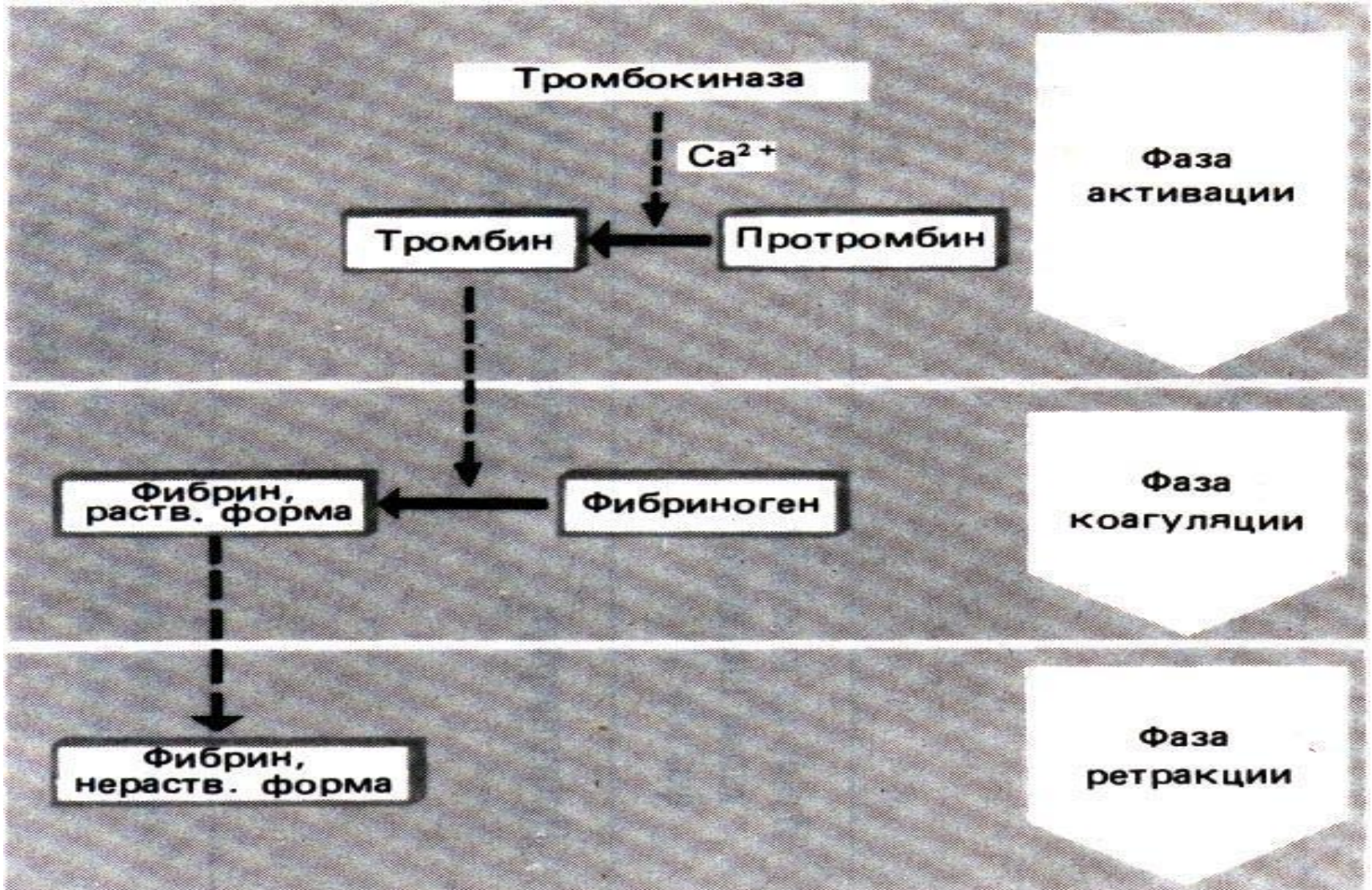
После образования тромба происходит процесс сжатия и уплотнения, который осуществляется под действием тромбостенина и состоит в сокращении актин-миозинового комплекса тромбоцитов.

Коагуляционный (вторичный) гемостаз

Плазменные факторы свертывания крови:

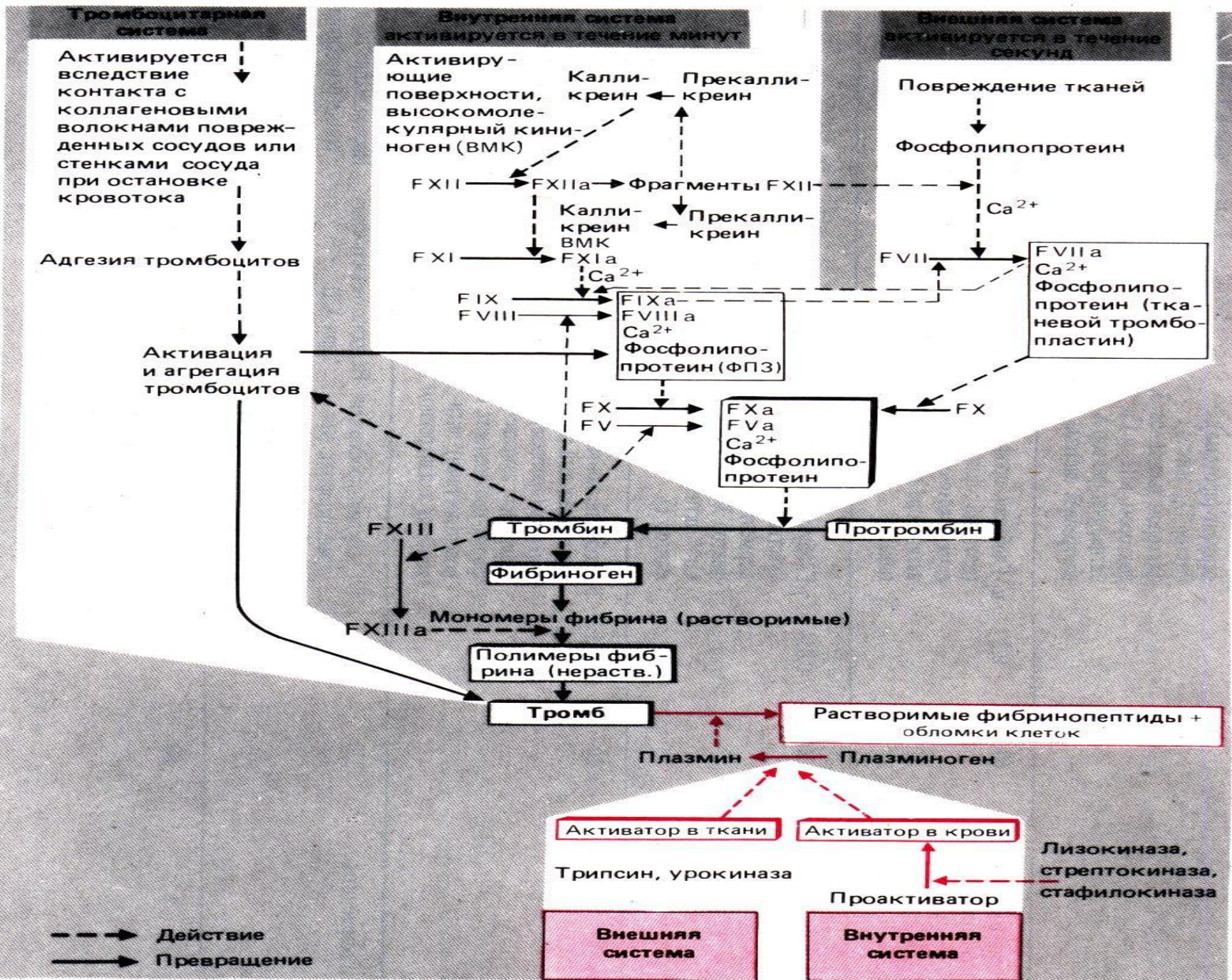
- I - фибриноген,**
- II - протромбин,**
- III - тканевой тромбопластин,**
- IV - Ca^{+2} ,**
- V - проакцелерин,**
- VI - изъят из классификации,**
- VII - проконвертин,**
- VIII - антигемофильный глобулин А,**
- IX - фактор Кристмана,**
- X - фактор Стюарта-Прауэра,**
- XI - плазменный предшественник тромбопластина,**
- XII - фактор Хагемана,**
- XIII - фибрин-стабилизирующий фактор,**
- XIV? - прекалликреин, фактор Флетчера,**
- XV ? - высокомолекулярный кининоген, фактор Фитцджеральда.**

Фазы образования фибринового тромба

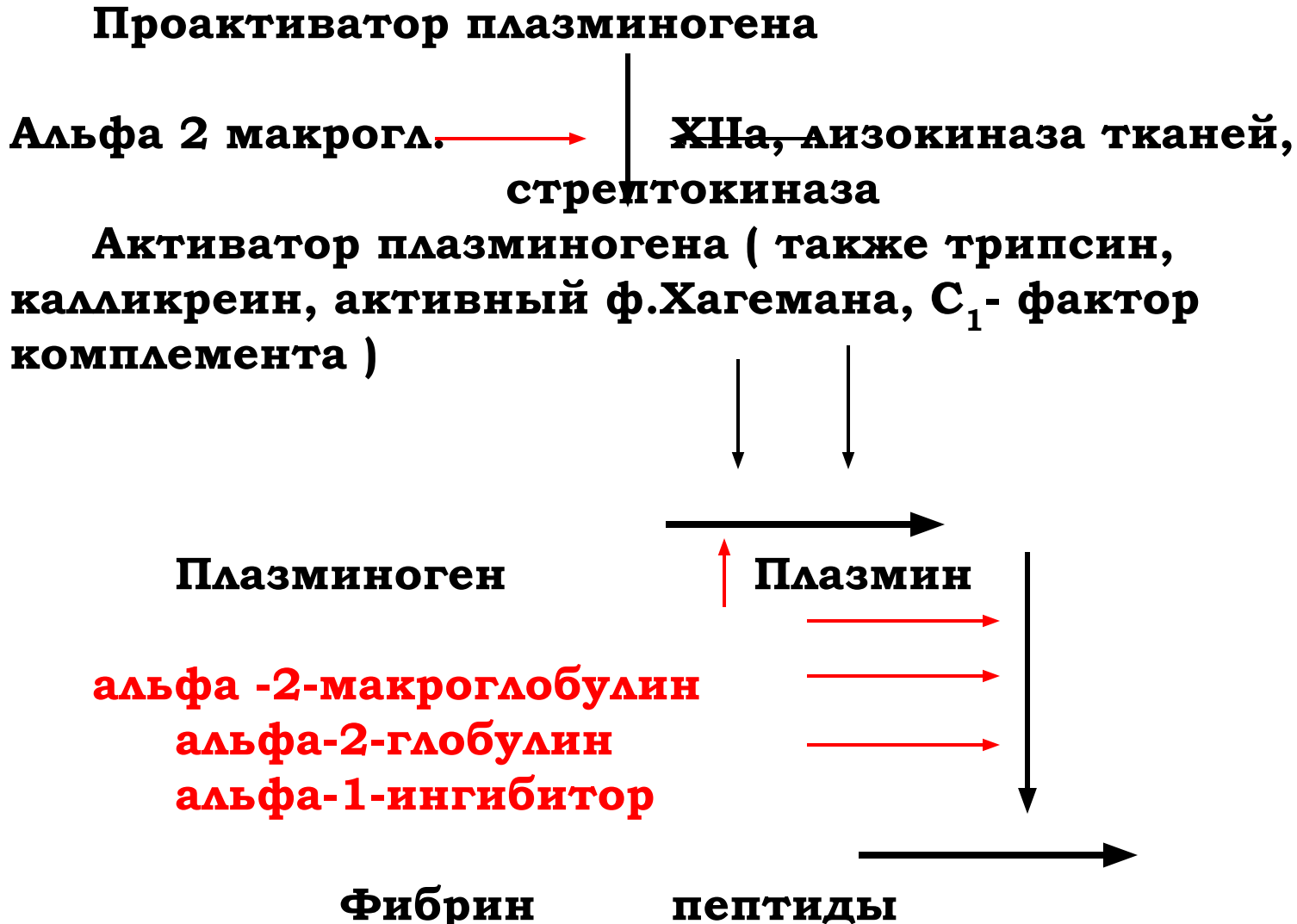


Первичный гемостаз

Вторичный гемостаз



Система фибринолиза



Антисвертывающая система

Физические факторы, препятствующие свертыванию крови.

1. Гладкая поверхность сосудистой стенки.
2. Пристеночный слой фибрина, адсорбирующий активные факторы свертывания крови.
3. Отрицательный заряд клеток крови, препятствующий их сталкиванию.
4. Быстрое течение крови, мешающее концентрированию активных факторов.

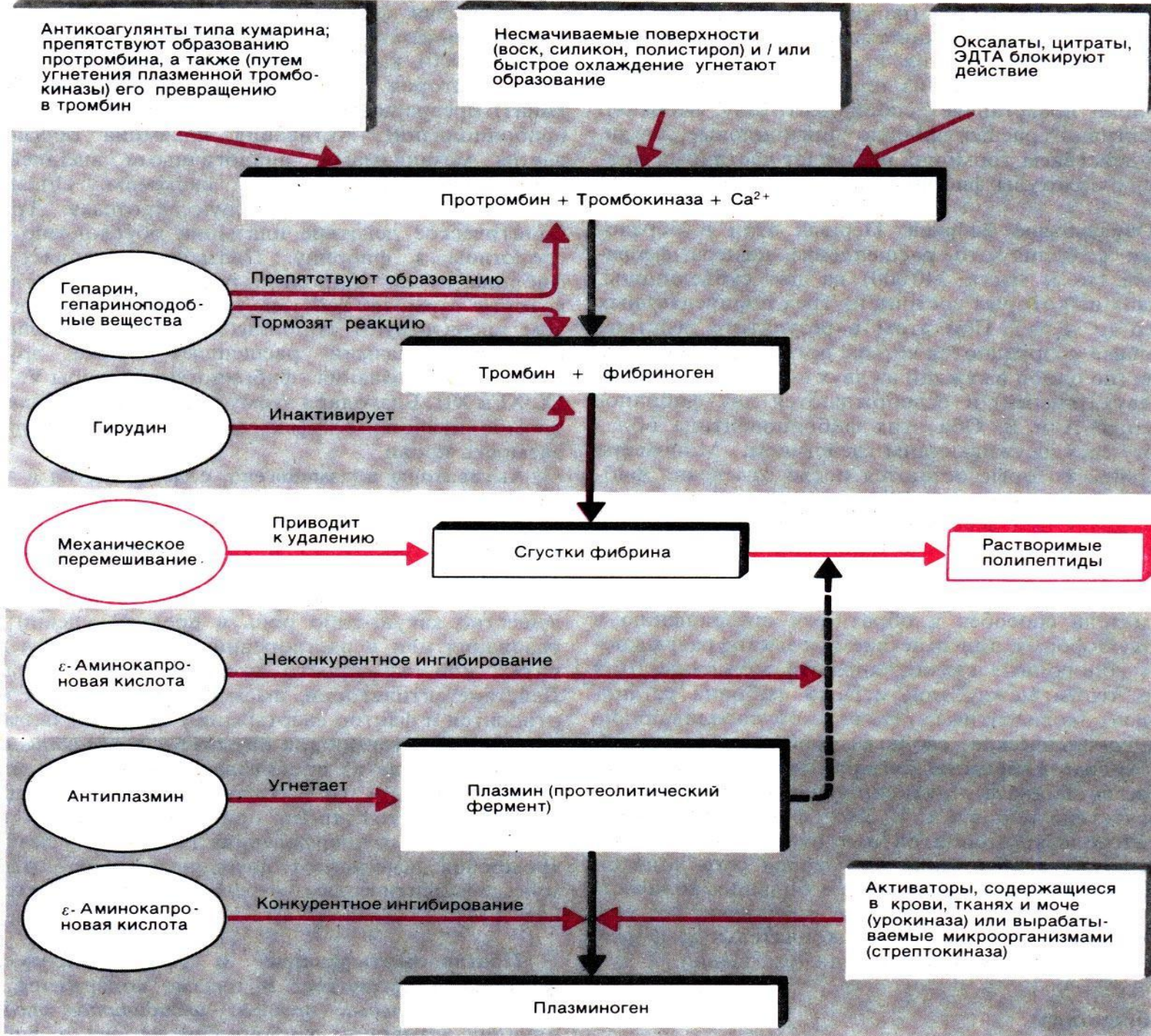
Первичные антикоагулянты.

альфа -2-глобулин (антитромбин III), обеспечивает 57% антикоагуляционной активности плазмы,

- альфа- 2-макроглобулин,
- гепарин (активирует антитромбинIII),
- протеины С и S ,
- гепариноподобные факторы эндотелия,
- простаглицлин (эндотелиальный фактор, препятствующий агрегации тромбоцитов).

Вторичные антикоагулянты. Появляются в крови по мере активации системы свертывания. Это:

- нити фибрина (адсорбируют активные факторы),
- избыток активных факторов свертывания (препятствует их образованию),
- продукты деградации фибрина (пептиды А и В).



Лейкоциты

- белые кровяные тельца.

Обеспечивают защитную функцию крови.

Классификация (лейкоцитарная формула):

гранулоциты

эозинофилы 1 - 4%

базофилы 0,25 - 0,75%

нейтрофилы 50 - 75%(юные 0 - 1%; палочкоядерные 2 - 5%; сегментоядерные 55-68%)

агранулоциты

лимфоциты 25 - 30%

моноциты 6-8 %

Лейкоциты

Норма – $4-9 \times 10^9 / \text{л}$. **Лейкоцитоз** - свыше $10 \times 10^9 / \text{л}$. **Лейкопения** - ниже $4 \times 10^9 / \text{л}$.

Смертельное снижение - ниже $0,5 \times 10^9 / \text{л}$!

Физиологические лейкоцитозы:

1. Пищеварительный.
2. Миогенный.
3. Эмоциональный.
4. Болевой.
5. Лейкоцитоз беременных

Реактивные лейкоцитозы возникают при воспалении и отличаются от физиологических изменением в лейкоцитарной формуле.

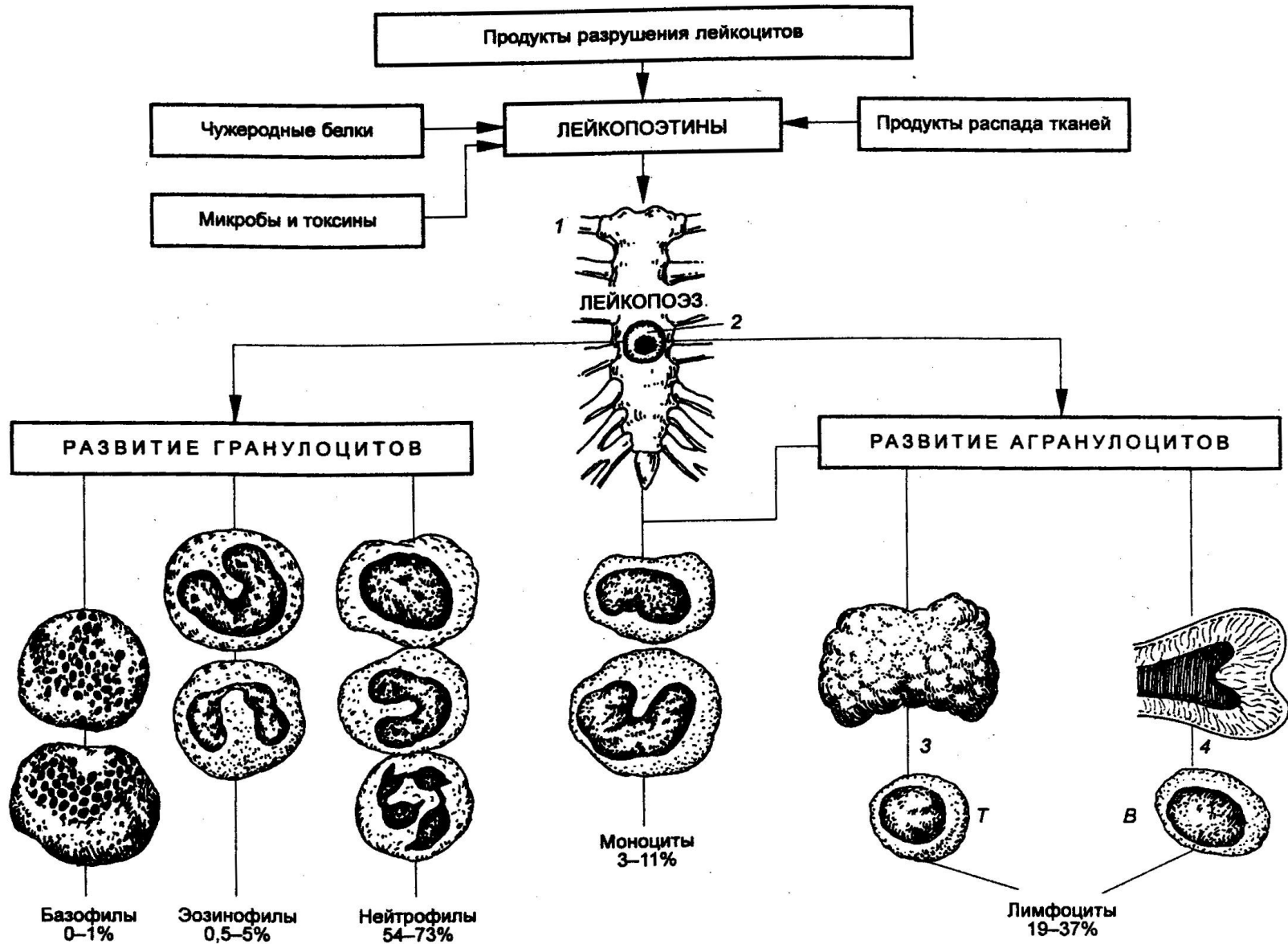
Миграция лейкоцитов.

Под действием хемотаксических факторов (лейкотриенов, выделяемых макрофагами и Т-лимфоцитами после их активации бактериями, а также активных факторов системы комплемента) лейкоциты приобретают способность к целенаправленному движению.

Более 50% лейкоцитов находится в тканях за пределами кровеносного русла, 30% в костном мозге, в крови - 20%.

Кровь для лейкоцитов является переносчиком от места образования к месту использования.

СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕЙКОПОЭЗА



Нейтрофилы

Находятся в крови 6 - 8 часов, т.к. мигрируют в слизистые оболочки. Продолжительность жизни около 13 суток.

Значительная часть нейтрофилов депонируется в мелких венах и капиллярах (пристеночный резерв составляет 40-45% от общего количества нейтрофилов), откуда освобождаются при действии адреналина и колонийстимулирующего фактора.

Выполняют следующие функции:

- 1. Фагоцитоза и внутриклеточного переваривания чужеродных клеток.**
- 1. Цитотоксическое действие. Обеспечивается дистантным повреждением чужих клеток активными формами кислорода.**
- Дегрануляции с выделением лизосомальных ферментов: нуклеазы, эластазы, фосфолипазы и т.д., активатора плазминогена, плазминогена, лизоцима, супероксиддисмутаза, фагоцитинов.**

Базофилы

в кровеносном русле находятся порядка 12 часов.

Выполняют следующие функции:

- 1. фагоцитоза,**
 - 2. поглощения биологически активных веществ из межклеточной среды,**
 - 3. синтеза и выделения в плазму биологически активных веществ,**
 - 4. регуляции микроциркуляции,**
 - 5. активации пролиферации тканей,**
 - 6. регуляции проницаемости сосудистой стенки,**
- участия в иммунных реакциях.**

Выделяют гистамин, гепарин, фактор активации агрегации тромбоцитов, медленно реагирующую субстанцию анафилаксии, эозинофильный хемотаксический фактор. На мембране имеют рецепторы к иммуноглобулинам E (IgE).

Эозинофилы

Ночью их количество увеличивается на 30%, утром и во второй половине дня меньше на 20%, чем среднестатистическая величина.

Выполняют следующие функции:

- 1.обеспечивают противоглистный иммунитет путем выделения при дегрануляции на поверхность личинки пероксидазы и других факторов, которые ее лизируют (цитотоксический эффект),**
- 1.предупреждают попадание антигенов в кровеносное русло путем связывания их в тканях,**
- 1.уменьшают гипериммунные реакции, выделяя факторы, которые нейтрализуют: медленно реагирующую анафилактическую субстанцию, гепарин, гистамин, фактор активации тромбоцитов, некоторые ферменты.**

Моноциты

Выполняют следующие функции:

1. цитотоксическую (разрушают мембраны чужеродных и опухолевых клеток O_2^- и H_2O_2),
2. фагоцитоза (различают два вида: облученного путем опсонизации антителами и без участия антител и комплемента),
3. секреторную (выделяют лизоцим, активные формы кислорода, интерфероны, компоненты системы комплемента, интерлейкин-1, простагландины и т.д.),
4. обеспечивают резорбцию тканей (рассасывание матки после родов, инволюцию желтого тела яичников, молочных желез после лактации),
5. усиливают пролиферацию тканей,
6. образуют активаторы свертывающей системы крови (тромбопластины) и системы фибринолиза (активатор плазминогена),
7. участвуют в углеводном (поглощение инсулина) и жировом (захват липопротеинов очень низкой плотности) обменах, участвуют в специфическом иммунитете (презентация антигена Т и В-лимфоцитам).

Лимфоциты

Продолжительность жизни до 10 и более лет. Обеспечивают выработку антител, лизис чужеродных клеток, отторжение трансплантата, уничтожение собственных мутантных клеток.

Делятся на Т-лимфоциты, В-лимфоциты и НК-лимфоциты (естественные киллеры).

В-лимфоциты - Обеспечивает гуморальный иммунитет. В красном костном мозге происходит окончательное созревание и дифференцировка В-лимфоцитов, после чего они мигрируют в периферические лимфоидные органы (ЖКТ, бронхиальное дерево, глоточное кольцо, селезенка). Зрелые (коммитированные) В-лимфоциты имеют на клеточной мембране иммуноглобулино-подобные рецепторы к антигенам. После активации АГ (антигеном) превращаются в плазматические клетки - продуценты АТ (антител). Среди В-лимфоцитов различают **долгоживущие плазматические клетки**, которые обеспечивают специфический иммунитет до 1,5 лет, и **В-лимфоциты памяти** (многолетний иммунитет).

НК-лимфоциты также созревают на территории красного костного мозга и мигрируют в различные ткани и органы, они осуществляют неспецифическую цитотоксическую функцию в отношении внутриклеточных паразитов и мутированных клеток.

T-лимфоциты

T-киллеры - обеспечивают реакции клеточного иммунитета. Вызывают апоптоз (программированная клеточная гибель) клеток с измененными антигенными свойствами. Сохраняют клеточный гомеостаз.

T-хелперы - активируют В-лимфоциты и Т-лимфоциты и направляют иммунный ответ по гуморальному или клеточному пути, соответственно. Существуют Т-хелперы 0, 1, 2 и 3-го типа.

T-супрессоры - подавляют активность В-лимфоцитов и Т-киллеров, т.е. регулируют силу и направленность иммунной реакции. Среди них крайне важна группа тканевых антиген-специфичных супрессоров, которые предохраняют организм от аутоиммунных реакций.

T_{гзт} - эффекторные клетки гиперчувствительности замедленного типа – участвуют в хронических воспалительных реакциях (например при туберкулезе). По происхождению это "старые" Т-хелперы 1-го типа.

T-лимфоциты памяти – хранят информацию о конкретном антигене.

Иммунитет

Иммунитет бывает инфекционный (защита от вирусов и бактерий), паразитарный (простейшие, черви, паразиты) и неинфекционный (разрушение собственных мутантных, трансплантанных клеток, чужеродных белков, липидов и полисахаридов).

Иммунитет бывает естественный (врожденный и возникающий в результате естественного попадания в организм антигенов) и искусственный (приобретенный после иммунизации).

Приобретенный иммунитет может быть активным (выработка собственных антител) и пассивным (попадание антител из другого организма).

РЕАКЦИЯ АНТИГЕН-АНТИТЕЛО



Нарушения иммунитета

Аллергия возникает как гипериммунная реакция в следующих случаях:

- **гиперактивность В- лимфоцитов,**
- **увеличение активности Т-хелперов,**
- **снижение активности Т-супрессоров.**

Обратное состояние - иммунологической толерантности возникает при:

- **неполноценности В-лимфоцитов,**
- **увеличении активности Т-супрессоров,**
- **неполноценности Т-хелперов,**
- **появлении эндогенных супрессоров, снижающих иммунный надзор (альфа-фетапротеин беременности, альфа-глобулины при опухолевом росте, интерфероны, С-реактивный белок, депрессанты, простагландины и т.д.).**
- **Иммунный паралич клона клеток путем блокады рецепторов избытком антигена.**