

ГРУПИ КРОВІ. ФІЗІОЛОГІЯ ГЕМОСТАЗУ



Група крові – це сукупність нормальних антигенів у певних компонентах крові, об'єднаних на генетичній основі.

- ◆ Належність людини до тої чи іншої групи крові є її індивідуальною біологічною особливістю з раннього ембріонального періоду. Вона не змінюється протягом життя.
- ◆ Групові антигени знаходяться в формених елементах, плазмі крові, клітинах і тканинах, секретах (слині, амніотичній рідині, шлунково-кишковому соку).
- ◆ Розрізняють групи крові: еритроцитарні,
 - ◆ лейкоцитарні,
 - ◆ сироваткові.

Історія відкриття груп крові

- ◆ У 1900 році австрійський лікар Карл Ландштейнер опублікував результати досліджень, де довів, що всі люди мають на три групи крові. Празький лікар Ян Янський встановив, що у людей є не 3, а 4 групи крові і дав їм позначення римськими цифрами: I, II, III, IV.
- ◆ Якщо змішати на претметному склі кров, взяту від різних осіб, що робили Ландштейнер і Янський, то в більшості випадків відбудеться склеювання або аглютинація еритроцитів.
- ◆ Аглютинація (лат *agglutinatio* – склеювання) – це процес незворотнього склеювання еритроцитів під впливом антитіл. Він, як правило, супроводжується, гемолізом. Те ж відбувається і в судинному руслі при переливанні несумісної крові.

Еритроцитарні групи крові

- ◆ Аглотинація еритроцитів відбувається в результаті реакції антиген-антитіло. У мембрані еритроцитів є комплекси, що мають антигенні властивості. Ці антигенні комплекси називаються **аглотиногенами** (гемаглотиногенами). З ними взаємодіють специфічні антитіла, розчинені в плазмі – аглютиніни. У нормі в крові немає аглютинінів до власних еритроцитів.

До уваги!

- ◆ У крові кожної людини міститься індивідуальний набір специфічних еритроцитарних аглютиногенів. Кожна людина має тільки їй характерний набір антигенів.
- ◆ На практиці в даний час у нас враховуються в основному дві антигенні системи – це АВ0 і СDE.

Система АВ0

- ◆ За цією системою **еритроцити** людини поділені в залежності від антигенного складу на чотири групи:
- ◆ без антигенів (зараз відомо, що це антиген H),
- ◆ з антигенами А, В, АВ.
- ◆ У плазмі відповідно знаходяться природні **антитіла**, що умовно позначаються: $\alpha\beta$; β ; α і відсутні.
- ◆ Таким чином у людей розрізняють такі комбінації антигенів і антитіл в системі АВ0:
- ◆ 0(I) $\alpha\beta$;
- ◆ А(II) β ;
- ◆ В(III) α ;
- ◆ АВ(IV).

II

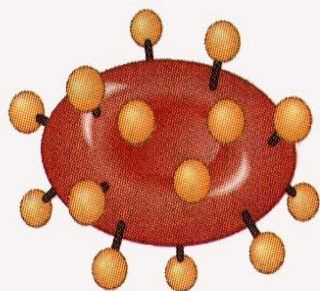
III

IV

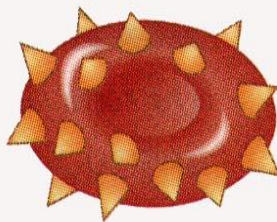
I

Еритроцити

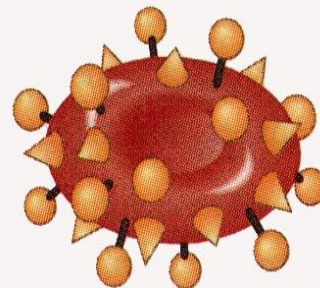
Антигени А



Антигени В



Антигени А і В

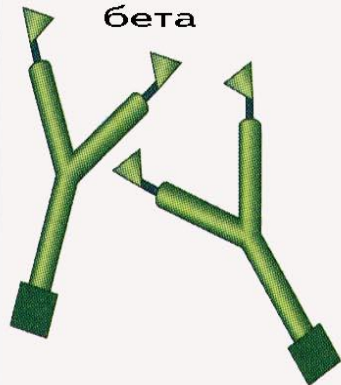


Антигени Н

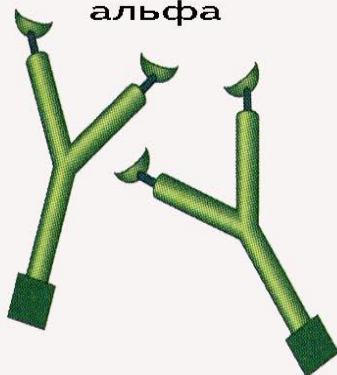


Плазма

Антитіла бета

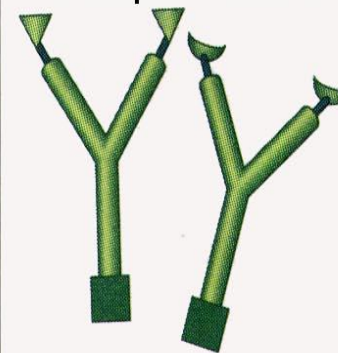




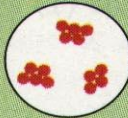





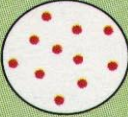
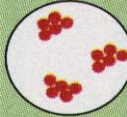
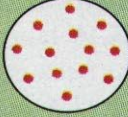
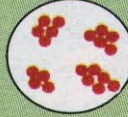


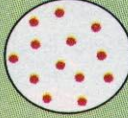

Антитіла альфа



Антитіла відсутні

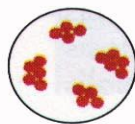
Антитіла альфа і бета



кров реципієнта		реакція з кров'ю донора			
антигени еритроцитів	антитіла плазми	донор з I групою	донор з II групою	донор з III групою	донор з IV групою
Н	альфа, бета				
A	бета				
B	альфа				
AB	—				



нормальна кров

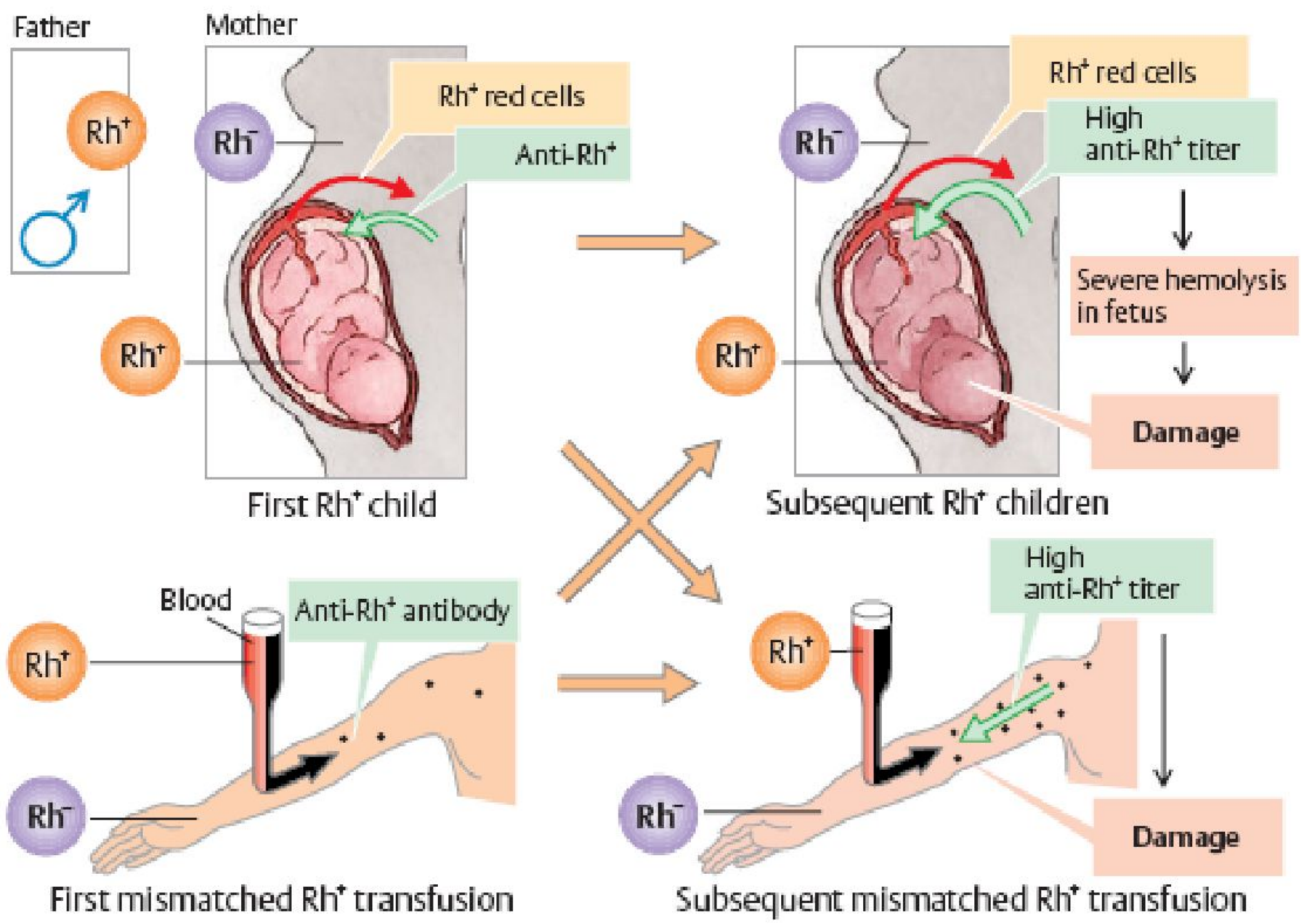


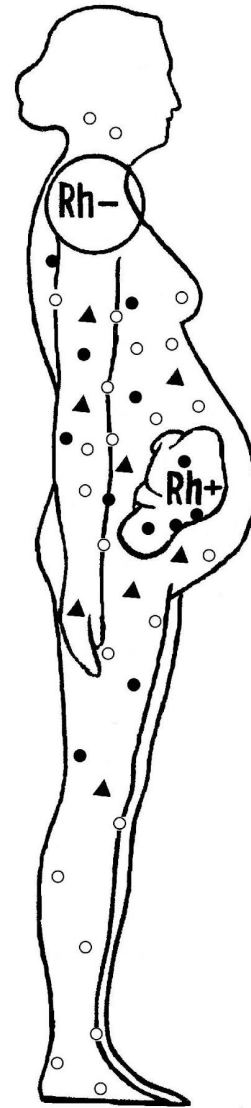
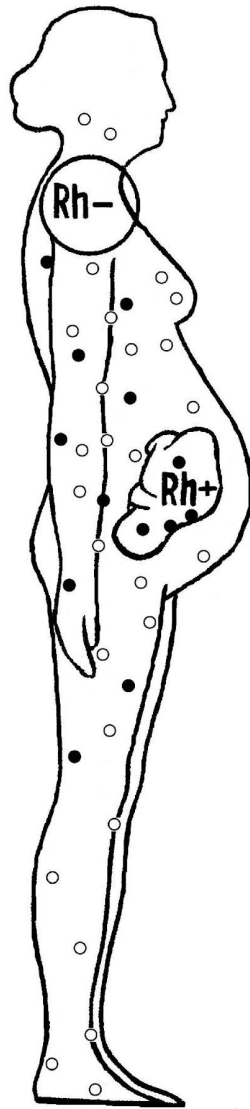
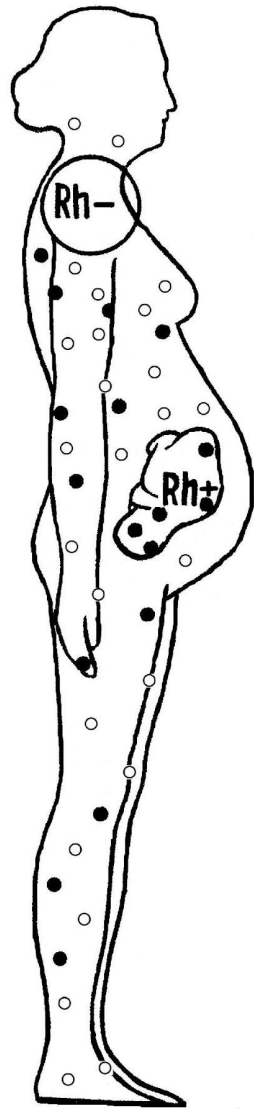
аглотинація

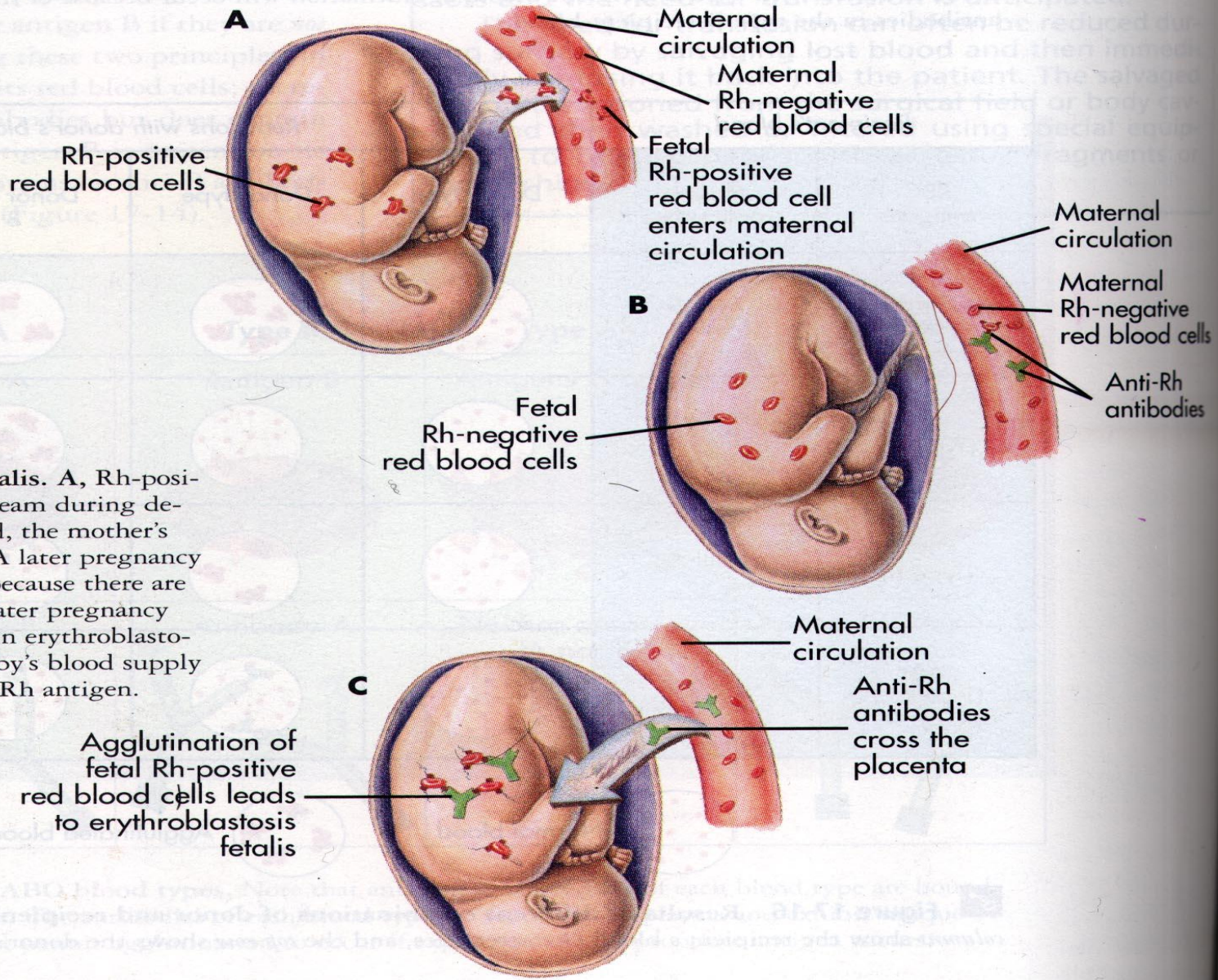
Антитіла системи CDE

- ◆ Природніх антитіл у групах крові системи резус немає. Вони можуть бути тільки набутими, імунними (при вагітностях, коли є попадання в організм Rh(-) жінки через судини плаценти Rh(+) еритроцитів плода).
- ◆ Механізм розвитку резус конфлікту при вагітності: імунні антитіла, що утворилися в організмі резус-негативної жінки, вагітної резус-позитивним плодом, мають здатність проникати через плаценту в організм плода, викликати гемоліз його еритроцитів. Під час пологів у кров новонародженої дитини поступає багато антитіл і розвивається гемолітична хвороба.
- ◆ Антитіла новонароджений може отримати і з молоком матері.

D. Rh sensitization of mother by child or by Rh-mismatched transfusion







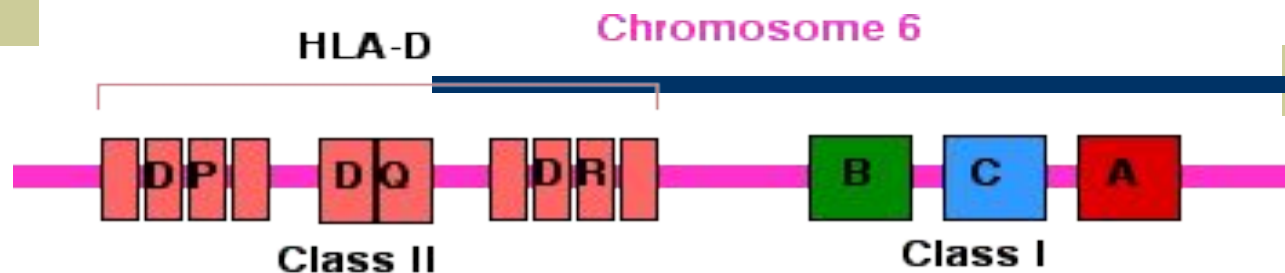
fetalis. A, Rh-positive stream during de-ated, the mother's B, A later pregnancy al because there are A later pregnancy ult in erythroblasto-baby's blood supply he Rh antigen.

Лейкоцитарні групи крові

- ◆ Вперше відомості за лейкоцитарні групи одержав французький дослідник Дассет (Dausset) в 1954 р. Відкритий ним лейкоцитарний антиген увійшов у науку під назвою "Mac" (мак).
- ◆ Зараз налічується більше 40 антигенів лейкоцитів, які умовно поділяються на три антигенні системи:
- ◆ 1. Загальні антигени лейкоцитів.
- ◆ 2. Антигени гранулоцитів.
- ◆ 3. Антигени лімфоцитів.

Загальні антигени лейкоцитів (система HLA – human leucocyte antigene)

- ◆ Згідно рекомендацій ВООЗ використовують букво-цифрове позначення для антигенів, існування яких підтверджено в ряді лабораторій при паралельному дослідженні антигенів.
- ◆ Генетично HLA-антигени належать до 4 підлокусів (A,B,C,D), кожний з яких об'єднує алельні антигени. Найбільш вивченим є сублокуси A і B. Наприклад, HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-A5, HLA-A7, HLA-A8.
- ◆ Для першого підлокуса кількість антигенів становить 19, для другого – 20.
- ◆ Антигени HLA знайдено й у клітинах різних органів і тканин (шкірі, печінці, нирках, селезінці та інших). Невідповідність донора і реципієнта за ними супроводжується розвитком реакції тканинної несумісності. Тому встановлення цих антигенів використовують для тканинного типування при підборці для трансплантації донорів з подібним HLA-фенотипом.



<u>Locus</u>	<u>Alleles</u>
A	309
C	167
B	563
DR	3 α and 439 β
DQ	25 α and 56 β
DP	20 α and 107 β

In all cases:

- The alleles have been identified by DNA sequence.
- Some alleles encode exactly the same peptide (encode synonymous codons). These pose no threat of transplant rejection.
- Some alleles encode amino acid sequence differences that form epitopes "seen" poorly, if at all, by antibodies and/or T cells. These, too, pose little or no threat of rejection.
- Some alleles do form epitopes that elicit strong antibody and cell-mediated immune responses. Mismatches for these alleles threaten the transplant (and/or host).

Антигени гранулоцитів

- ◆ Ця система антигенів характерна тільки для клітин мієлоїдного ряду, як у кістковому мозку, так і в крові.
- ◆ Відомо три гранулоцитарних антигени: NA-1; NA-2; NB-1.
- ◆ Встановлено, що антитіла проти антигенів гранулоцитів викликають короточасне зниження кількості нейтрофілів у новонароджених.
- ◆ Після гемотрансфузій можуть бути фібрильні реакції обумовлені тим, що в плазмі реципієнта будуть антитіла проти антигенів, внаслідок чого виділятимуться пірогенні речовини.

Лімфоцитарні антигени

- ◆ Лімфоцитарні антигени, характерні тільки для клітин лімфоїдної тканини.
- ◆ Відомий поки що один антиген з цієї групи, який має позначення LYDI. Він зустрічається в людей з частотою близько 36 %. Значення цієї групи антигенів у трансфузіології і трансплантології залишається мало вивченим.

Сироваткові групи крові

- ◆ Найбільше значення серед груп сироваткових білків має генетична неоднорідність імуноглобулінів.
- ◆ Відомі дві системи імуноглобулінів Gm і Inv.
- ◆ Система Gm нараховує більше 20 антигенів крові, тобто 20 груп крові Gm (1) і Gm (2) і т.д., а
- ◆ система Inv має три антигени, тобто 3 групи крові: Inv (1), Inv (2), Inv (3).

Сироваткові групи

- ◆ Альфа-1-глобуліни. У ділянці альфа-1-глобулінів відмічається великий поліморфізм. Серед них виявлено 17 фенотипів даної системи.
- ◆ Альфа-2-глобуліни. У цій ділянці альфа-2-глобулінів розрізняють поліморфізм, зокрема, церулоплазміну.
- ◆ Розрізняють 4 різновиди церулоплазміну (Ср): Ср А; Ср АВ; Ср В і Ср ВС. Найчастіше зустрічається група Ср В.
- ◆ Бета-глобуліни. До них відноситься трансферин (Тf).
- ◆ Розрізняють такі групи: ТfС, ТfD та інші.

Переливання крові

- ◆ Основне правило переливання: переливати тільки одногрупну кров. Перед переливанням крові визначають групу крові, в системі АВ0 і в системі резус. Після цього роблять проби на сумісність у системі АВ0 і резус-сумісність; під час переливання роблять біологічну пробу.
- ◆ Проба на сумісність у системі АВ0 направлена на виявлення антитіл в крові реципієнта до еритроцитів донора.
- ◆ Проба на резус-сумісність направлена на виявлення антиеритроцитарних резус-антитіл.
- ◆ Біологічна проба (трьохразова проба).

Фізіологічні ефекти перелитої крові

- ◆ 1. Стимулюючий – стимулює функції різних систем організму і обмінні процеси.
- ◆ 2. Гемопоеетичний – підсилює кровотворення.
- ◆ 3. Імунологічний – підсилює захисні сили організму за рахунок введення антитіл, оксонінів.
- ◆ 4. Живильна – з кров'ю вводяться поживні речовини.

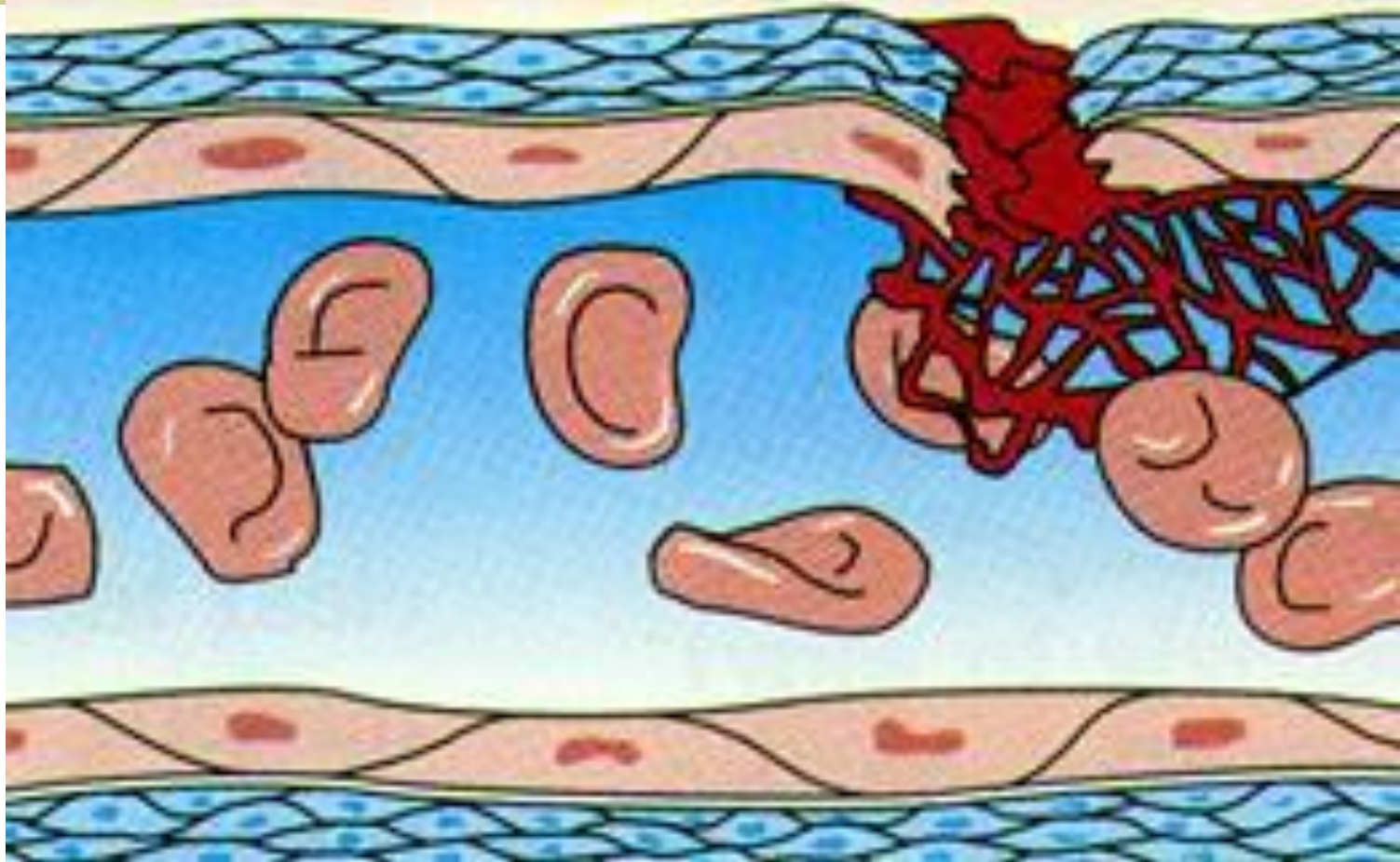
Групи кровозамінників


- ◆ 1. Гемодинамічні – для нормалізації порушень гемодинаміки.
- ◆ 2. Дезинтоксикаційні – для лікування інтоксикацій.
- ◆ 3. Препарати для парентерального живлення:
 - ◆ а) білкові гідролізати;
 - ◆ б) розчини амінокислот;
 - ◆ в) препарати жирової емульсії.
- ◆ 4. Регулятори водно-сольового і кислотно-лужної рівноваги:
 - ◆ а) сольові розчини;
 - ◆ б) осмодіуретики.
- ◆ 5. Кровозамінники з функцією перенесення кисню.
- ◆ 6. Кровозамінники комплексної дії.

Загальна характеристика системи гемостазу

- ◆ Гемостаз – фізіологічна система, яка попереджує крововтрату та підтримує кров у рідкому стані.
- ◆ Функціонально-структурними компонентами системи гемостазу є:
 - ◆ 1. стінка кровоносних судин;
 - ◆ 2. клітини крові (в основному – тромбоцити);
 - ◆ 3. ферментні і неферментні системи плазми.

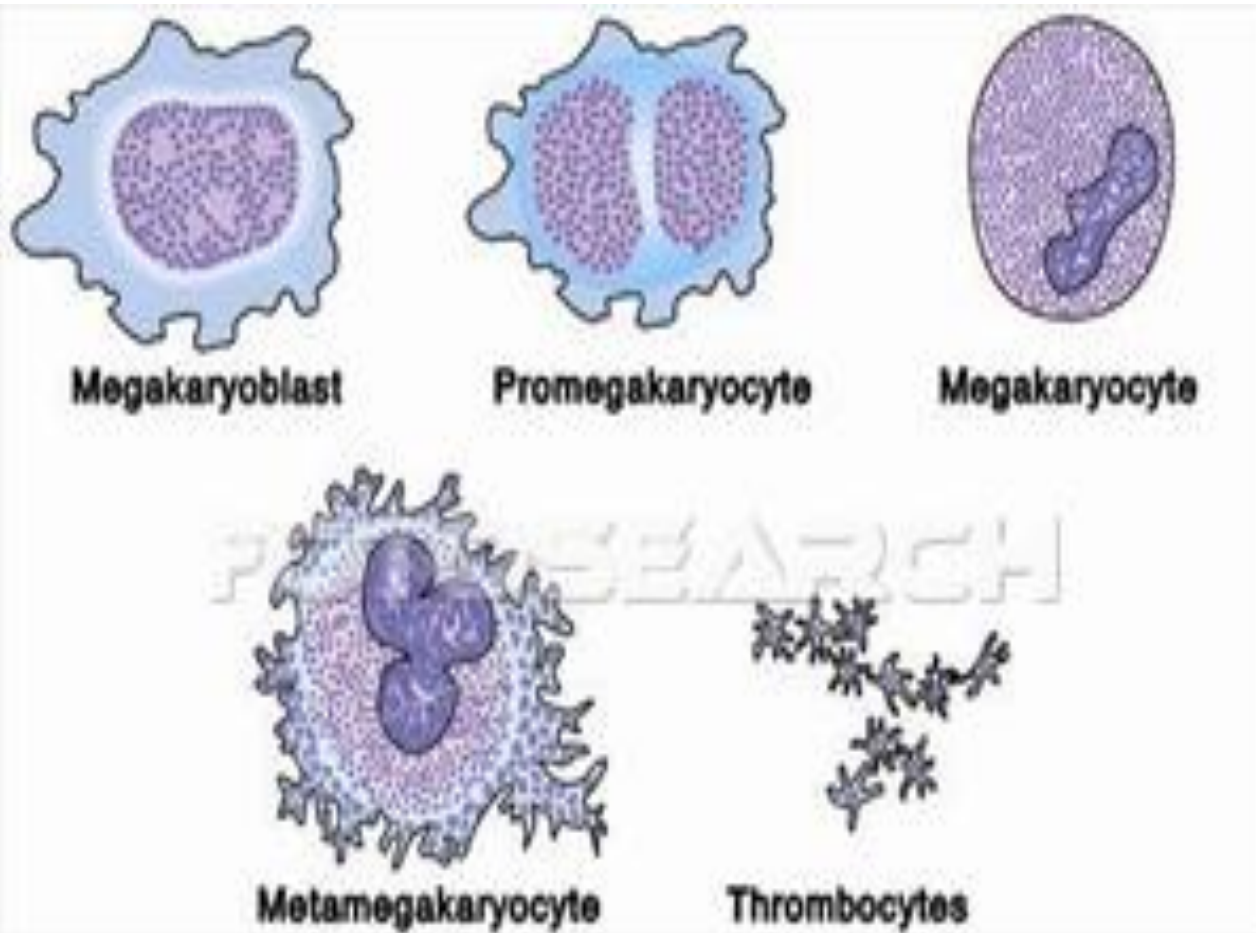
C. Fibrin mesh





Особливо тісно пов'язані між собою перші два компоненти, внаслідок чого їх об'єднали в один механізм гемостазу – **первинний або судинно-тромбоцитарний гемостаз**, бо він першим включається в зупинку кровотечі.

Другий механізм гемостазу – **вторинний, коагуляційний гемостаз або зсідання крові**.



Megakaryoblast

Promegakaryocyte

Megakaryocyte

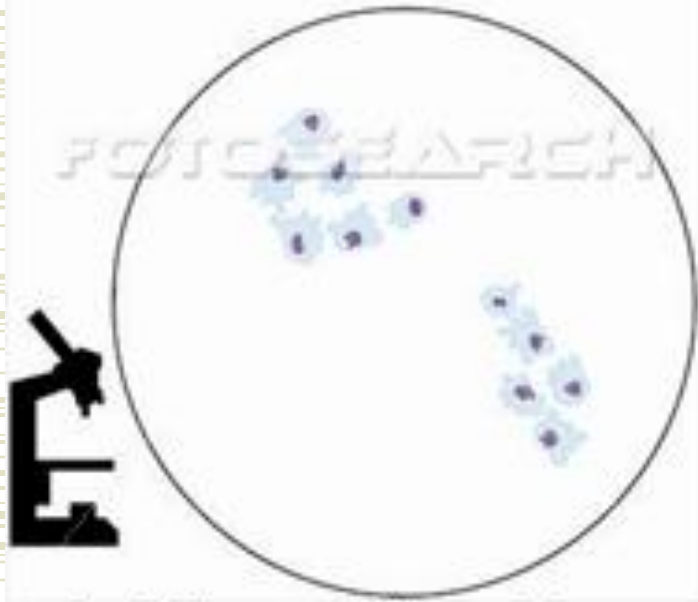
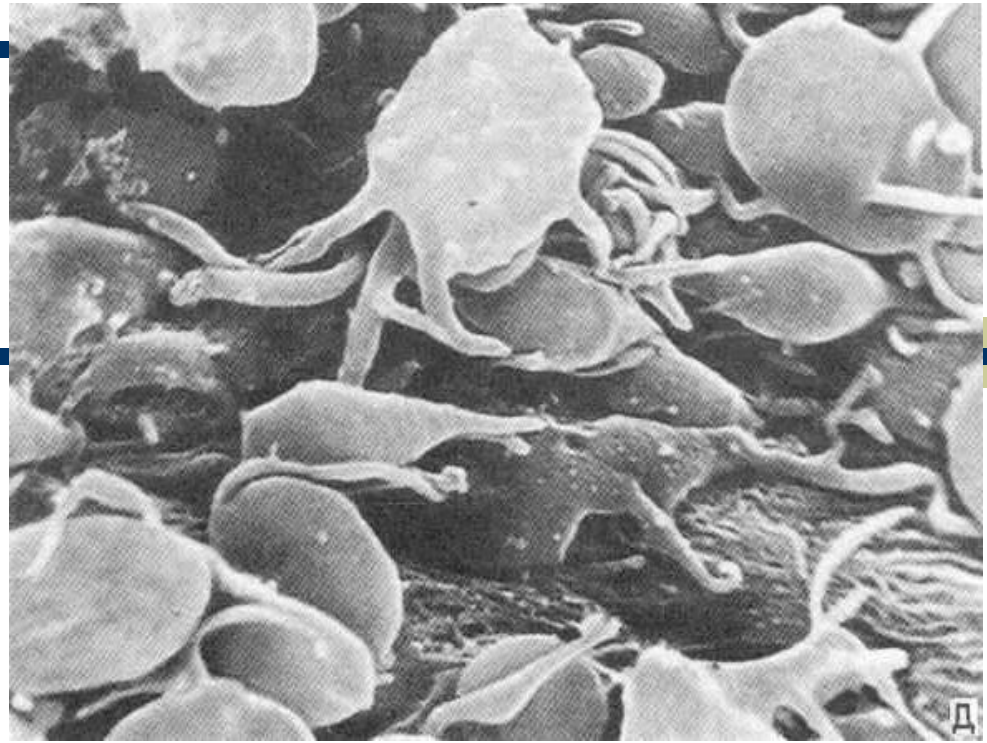
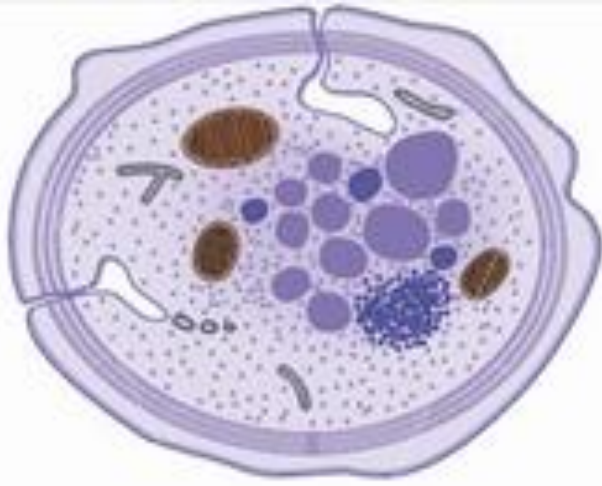
Metamegakaryocyte

Thrombocytes

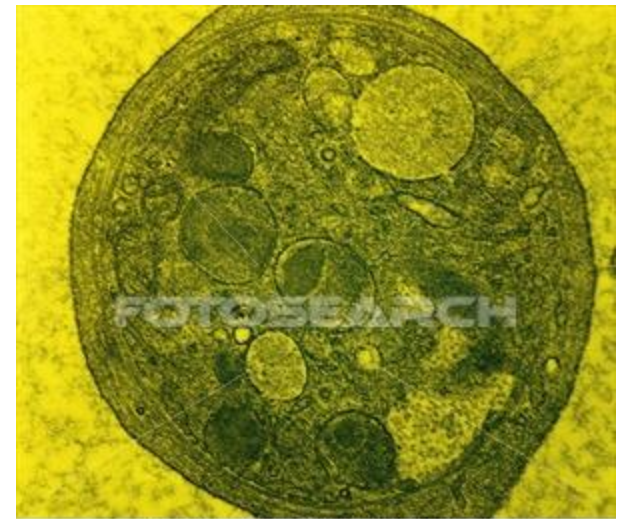
platform www.fotosearch.com

ФУНКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ

- ◆ *Гемостатична функція* – тромбоцити виділяють речовини, які приймають участь у функціонуванні системи гемостазу.
- ◆ *Ангіотрофічна функція* – тромбоцити приймають участь в підтримуванні нормальної структури і відповідно функції ендотелію судинної стінки. *Регенераторна функція* – забезпечується фактором росту, що стимулює ріст ендотеліальних та гладком'язових клітин стінки кровоносних судин.
- ◆ *Транспортна функція* – перенесення в гранулах фізіологічно активних речовин (АДФ, ферментів, серотоніну).
- ◆ *Фагоцитарна функція* – здатність до фагоцитозу чужорідних тіл, вірусів та імунних комплексів.



platelet www.fotosearch.com

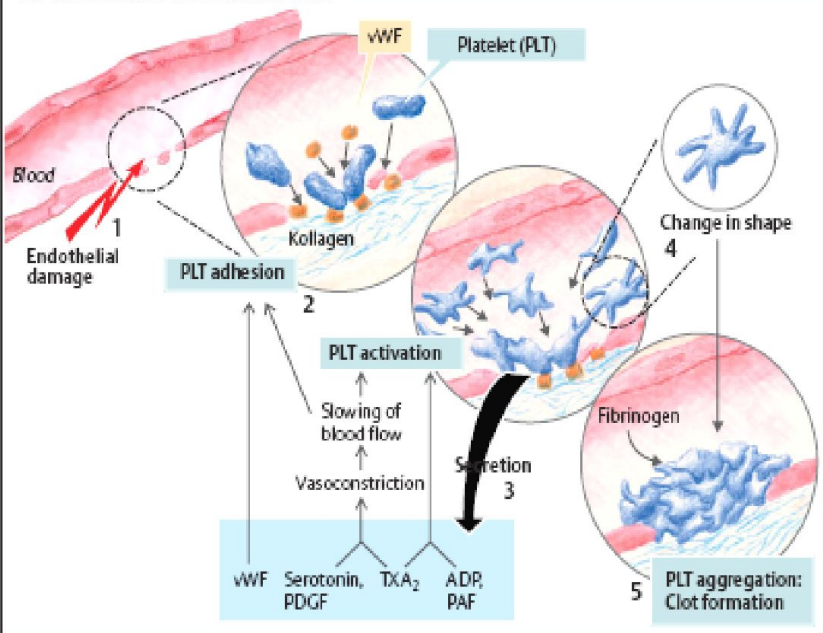


is296-029 www.fotosearch.com

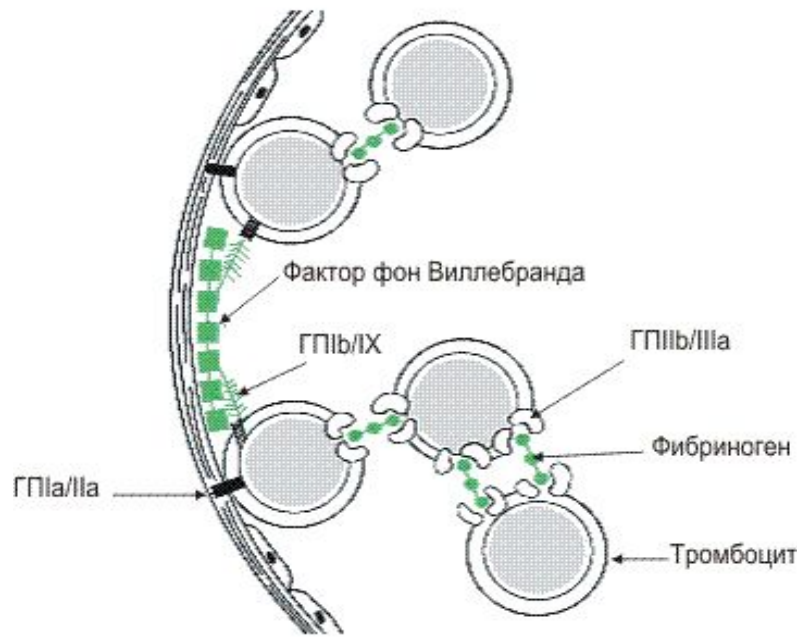
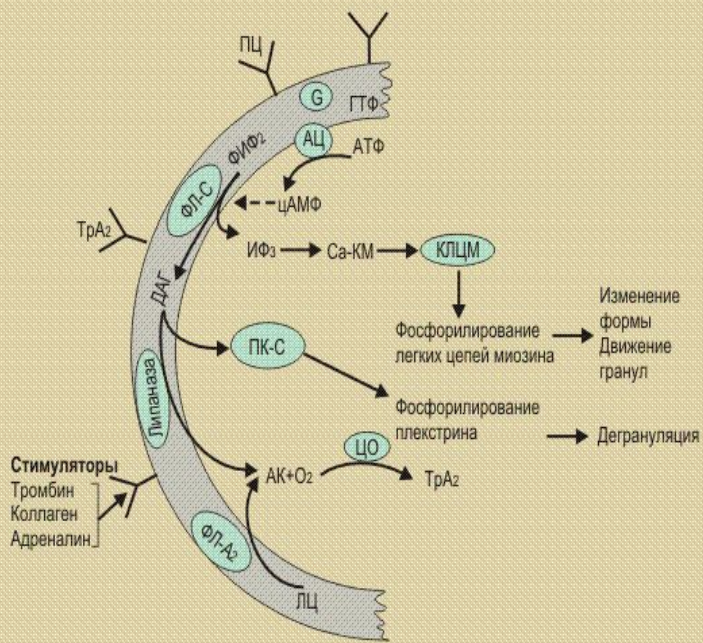
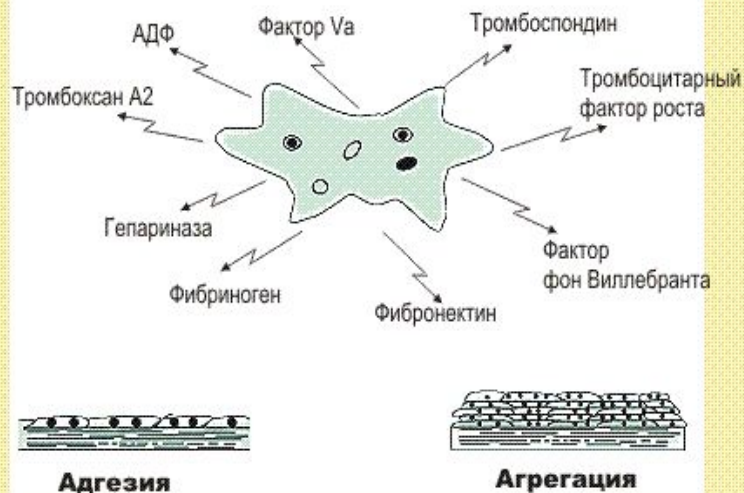
Етапи судинно-тромбоцитарного гемостазу

- ◆ 1. Короткочасний спазм судин.
- ◆ 2. Адгезія тромбоцитів (прилипання тромбоцитів до судинної стінки).
- ◆ 3. Агрегація тромбоцитів:
 - ◆ а) зворотня агрегація (утворюється нещільний тромбоцитарний згусток, через який проходить плазма крові);
 - ◆ б) незворотня агрегація (утворюється щільний гомогенний тромбоцитарний згусток, що не пропускає плазму крові).
- ◆ 4. Ретракція тромбоцитарного тромба.

A. Platelet-mediated hemostasis

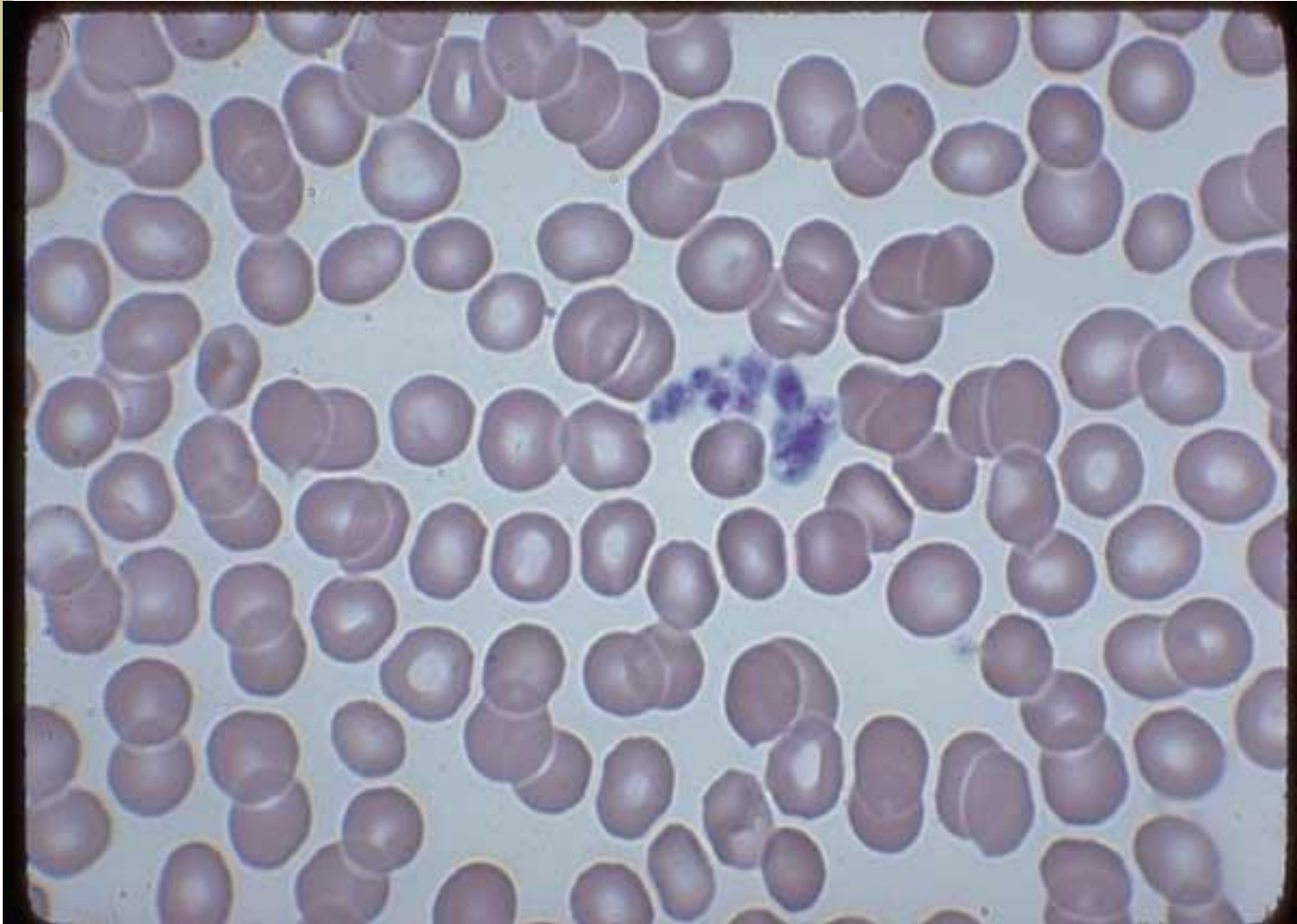


Активация и дегрануляция



Оцінка судинно-тромбоцитарного гемостазу.

- ◆ 1. Проби на резистентність (ламкість) капілярів. Найчастіше використовується проба Кончаловського-Румпеля-Леєде. Оцінка проводиться за кількістю точкових крововиливів, що виникли на верхній частині внутрішньої поверхні передпліччя в крузі діаметром 5 см після 5-хвилинного стискування плеча манжеткою при тиску 90-100 мм.рт.ст. Підрахунок проводять через 5 хв. після зняття манжетки.
- ◆ 2. Проби на тривалість капілярної кровотечі. Проба Дюке.
- ◆ 3. Підрахунок кількості тромбоцитів.
- ◆ 4. Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів.




Фактори зсідання крові

- ◆ Фактор I – фібриноген. Синтезується в основному в печінці, а руйнується в легенях. За своєю природою – це бета-глобулін. Вміст фібриногену у плазмі – 2-4 г/л.
- ◆ Фактор II – протромбін. Синтезується в печінці за участю вітаміна K. Вміст протромбіна, а також його функціональна повноцінність знижуються при недостатності вітаміна K.
- ◆ Фактор III – тромбопластин тканинний. Являє собою фосфоліпідно-протеїновий комплекс і має тканинне походження.
- ◆ Фактор IV – іони кальцію.

- ◆ Фактор V – проакцелерин або лабільний фактор. Утворюється в печінці, належить до бета-глобулінів, не залежить від вітаміна K.
- ◆ Фактор VII – проконвертин, стабільний фактор. Синтезується в печінці за участю вітаміна K, відноситься до альфа-глобулінів.
- ◆ Фактор VIII – антигемофільний глобулін A. Конкретне місце синтезу не встановлене.
- ◆ Фактор IX – тромбопластин плазмовий або фактор Крістмаса (прізвище хворої дитини), антигемофільний глобулін B. Утворюється в печінці за участю вітаміна K.

- ◆ Фактор X – протромбіназа, фактор Стюарт-Прауера (прізвища хворих на геморагічний діатез). Синтезується в печінці за участю вітаміна K, відноситься до альфа-глобулінів.
- ◆ Фактор XI – плазмовий попередник тромбопластина, антигемофільний фактор C. Утворюється в печінці, за своєю природою – це гама-глобулін.
- ◆ Фактор XII – фактор Хагемана (прізвище хворого), контактний фактор. Конкретне місце синтезу не встановлене.
- ◆ Фактор XIII – фібрин стабілізуючий фактор. Це бета-глобулін. Конкретне місце синтезу не встановлене.



Таким чином, фактори II, VII, IX, X є вітамін К-залежними, оскільки для їх синтезу необхідним є цей вітамін.

Фактори II, VII, IX, X, XI, XII і XIII мають ферментну природу, а I, III, IV, V і VIII – не ферменти.

Внутренний механизм

Активация
(коллаген,
протеазы)

Фактор XI

Прекалликреин

Активация фибринолиза

Внешний механизм

Тканевой тромбопластин
(фактор III)

Фактор VII

Липопротеиновый
ингибитор

Зпф + Фактор XI + Фактор XIIa

Калликреин
ВМК + Фактор XIIa

Фактор VIIa + Фактор III + Ca⁺⁺

Фактор XIIa

Фактор IX

Белки C и S

Фактор IXa + Фактор VII + Зпф + Ca⁺⁺

Белки C и S

Фактор X

Фактор
Виллебранда

Фактор Xa + Фактор Va + Зпф + Ca⁺⁺

Фактор II → Фактор IIa

Фактор III

Фактор IIIa

Фибриноген

Фибринмономеры → Фибринолигомеры → Фибрин I
Фибрин S

Антитромбин III
+ гепарин

Фази коагуляційного гемостазу.

- ◆ Активування протромбінази (утворення тромбінази, а точніше тромбіназного комплексу) – фаза 1. Механізм активування протромбінази довго залишався невідомим. У даний час вважається, що є 2 різних механізми активування протромбінази. Один з них позначається як „зовнішній механізм”, оскільки запускається поступанням з тканин у плазму тканинного тромбопластину, що являє собою частинки клітинних мембран, які утворилися при пошкодженні стінок судин. Тканинний тромбопластин (фактор III) взаємодіє з VII фактором і активує його. Фактор III, активний VII і іони Ca^{2+} утворюють комплекс: $\text{VII a} + \text{III} + \text{Ca}^{2+}$. Цей комплекс активує фактор X.

- ◆ „Внутрішній механізм”. Тромбоцитарний тромбопластин (фактор III) активує фактор XII. За ним послідовно активуються XI і IX фактори. На основі IX а фактора утворюється комплекс: IX a + VIII + Ca²⁺, який активує фактор X.
- ◆ Активований фактор X володіє слабкою тромбінажною активністю, але вона підсилюється в 1000 разів фактором V, у присутності іонів кальцію. Тому говорять про тромбіназний комплекс. Поява тромбіназного комплексу знаменує початок II фази зсідання крові – утворення тромбіну. Порівняно з першою фазою цей процес протікає практично миттєво – декілька секунд. Утворюється тромбін з протромбіну (фактор II).

- ◆ На I і II фазу впливає вміст вітаміну K, оскільки VII, IX, X фактори є K-залежними.

- ◆ III фаза зсідання крові – утворення фібрину. Під дією утвореного в другу фазу тромбіну, що має ферментні властивості, настає утворення фібрину.
- ◆ Перший етап в утворенні фібрину – це розщеплення фібриногену до мономерів A і B. Другий етап. Мономери фібрину так би мовити шикуються паралельно один одному під дією електростатичних сил і утворюють фібрин-полімери. На цьому етапі утворений фібрин-полімер є розчинним – фібрин „S” (Solubile). Третій етап. Іде перетворення розчинного фібрину „S” у нерозчинний фібрин „I” (Insolubile). Для цього необхідним є фактор XIII – фібрин-стабілізуючий, що активується тромбіном в присутності кальцію.

◆ У результаті протікання коагуляційного механізму утворюється згусток крові. Тромбоцити згустка виділяють тромбостенін, що веде до його ущільнення, або як називають – ретракції згустка (лат. retractio – стягнення, скорочення). Це відбувається в основному за рахунок змін ниток фібрину, що наближаються одна до одної, скорочуються. Це сприяє стягненню країв рани, що полегшує її закриття сполучнотканинними клітинами.

Оцінка зсідання крові. Коагулограма

- ◆ 1. час зсідання крові (за Лі-Уайтом);
- ◆ 2. час рекальцифікації плазми;
- ◆ 3. тромботест;
- ◆ 4. протромбіновий (тромбопластиновий) час;
- ◆ 5. протромбіновий (тромбопластиновий) індекс;
- ◆ 6. концентрація фібриногену;
- ◆ 7. толерантність плазми до гепарину;
- ◆ 8. гепариновий час.

Фібринолітична система

- ◆ У протіканні фібринолізу розрізняють три фази:
- ◆ 1 фаза – утворення активаторів профібринолізу
- ◆ 2 фаза – перетворення плазміногену в фібринолізин
- ◆ 3 фаза – розщеплення фібрину фібринолізином до пептидів та амінокислот

Загальна характеристика антикоагулянтів

- ◆ У підтриманні крові в рідкому стані відіграють важливу роль протизсідальні речовини або антикоагулянти. Всі протизсідальні речовини, що утворюються в організмі можна розділити на дві групи:
- ◆ 1) первинні, тобто ті, що існують незалежно від зсідання крові і синтезуються самостійно;
- ◆ 2) вторинні, тобто ті, що утворюються в процесі зсідання крові і фібринолізу.

Первинні антикоагулянти.

- ◆ Найбільш активним у цій групі є **антитромбін III**. Він інактивує тромбін (IIa), IXa, Xa, XIa. Він є плазмовим кофактором гепарину, антикоагулянта цієї ж групи.
- ◆ **Альфа-2-макроглобулін** також є інгібітором тромбіну. Виражену інгібуючу дію на тромбін і активовані фактори зсідання: IXa, XIa, XIIa – має альфа-1-антитрипсин.

Вторинні антикоагулянти.

- ◆ Багато прокоагулянтів і їх метаболітів у процесі зсідання крові і фібринолізу набувають антикоагулянтних властивостей. Фібрин адсорбує та інактивує тромбін, що утворюється при зсіданні крові, внаслідок чого фібрин позначається як антитромбін I. Крім того слід пам'ятати про можливість утворення в крові вторинних патологічних антикоагулянтів (антитіла до факторів VIII і V).

Роль ендотелію в збереженні рідкого стану циркулюючої крові.

- ◆ 1. утворює найактивніший інгібітор агрегації тромбоцитів – простагліцин.
- ◆ 2. видаляє з кровотоку активовані фактори коагуляційного гемостазу;
- ◆ 3. створює шар антикоагулянтів на межі з кров'ю, синтезуючи гепариноподібні речовини;
- ◆ 4. продукує тканинний активатор фібринолізу.