# ФИЗИОЛОГИЯ КРОВИ

## ИММУНИТЕТ.

## СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

В случае попадания в организм небольшого количества низковирулентных возбудителей ранний воспалительный ответ подавляет очаг инфекции.

Удаление из кровяного русла попавших в кровь единичных бактериальных клеток является **функцией системы комплемента.**

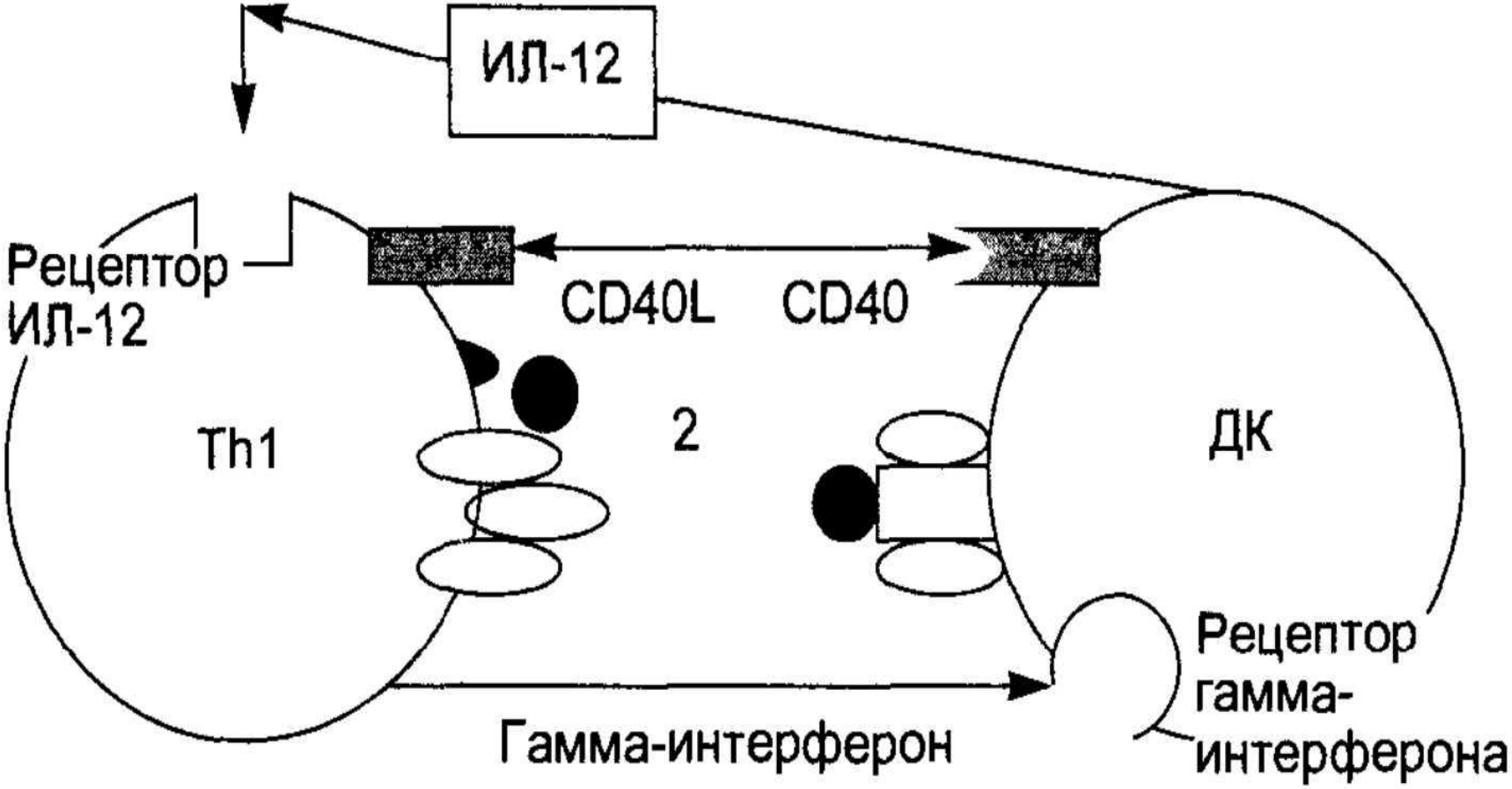
Большая часть компонентов комплемента синтезируются гепатоцитами и мононуклеарными фагоцитами. Компоненты комплемента (С1, С2, С3, С4, *С5,* С6, С7, С8, С9, факторы В и О) содержатся в крови в неактивной форме.

При попадании в кровяное русло бактерий на их поверхности **каскад ферментативных реакций ведет к последовательной активации компонентов системы комплемента («альтернативный путь активации»)** с формированием мембранатакующего комплекса ***(C5—C9),*** вызывающего лизис бактерий. В процессе активации системы комплемента накапливаются фрагменты, которые опосредуют разные биологические эффекты: привлечение лейкоцитов в очаг инфекции или воспаления ***(хемотаксис)*** — фрагмент *C5a,* усиление фагоцитоза ***(опсонизацию)*** — C3b, ***индукцию синтеза и секреции медиаторов воспаления*** — C3a, *C5a.*

# СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- **Начинается с этапа представления и распознавания антигена.**
  1) **макрофаги**, как правило, представляют антигены бактериального происхождения — продукты захвата и внутриклеточной переработки ими бактерий,
- 2) **В-лимфоциты** представляют микробные антигены, антигены токсинов, связанные их поверхностными иммуноглобулиновыми рецепторами,
- 3) наиболее универсальными антигенпредставляющими клетками являются **дендритные клетки**, которые, необходимы для запуска первичного иммунного ответа, представляют многие, в том числе опухолевые, антигены

Взаимодействие Т-хелперов(Th1) с антигенпредставляющими дендритными клетками (ДК) опосредовано цитокинами (ИЛ-12,гамма-интерферон) костимулирующими молекулами(CD40,CD40L)



# АКТИВАЦИЯ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

В-лимфоцит получает одновременно два сигнала активации:

- 1. от антигенраспознающего рецептора при его соединении с антигеном
- 2. от связывания его поверхностных костимулирующих молекул с соответствующими лигандами на Т-лимфоцитах.

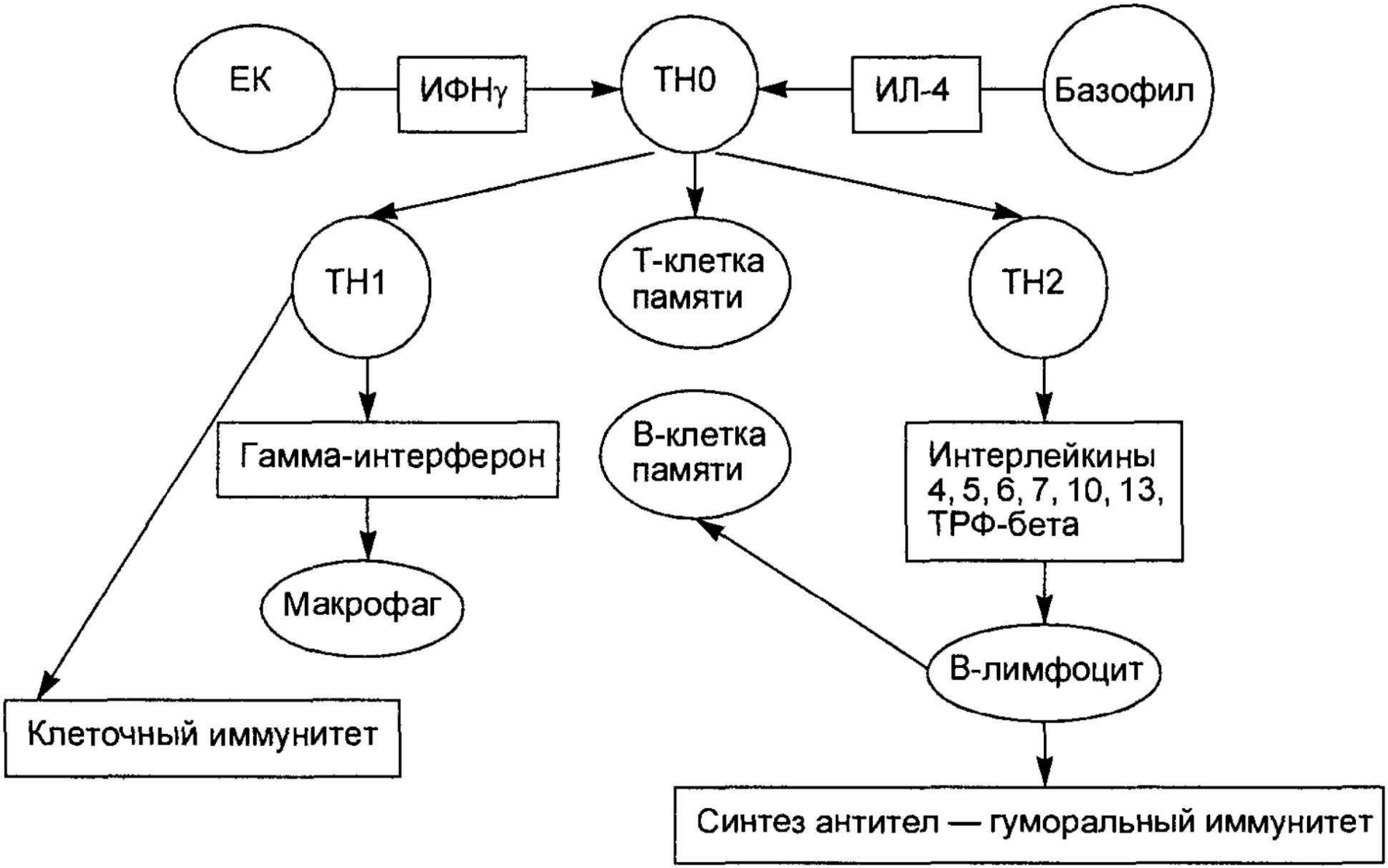
**После этого В-лимфоцит пролиферирует и потомки его превращаются в зрелые антителопродуцирующие плазматические клетки.**

**Т-лимфоцит** в ответ на контакт с антигеном начинает пролиферировать, потомки его приобретают способность продуцировать определенные цитокины или превращаются в зрелые цитотоксические клетки. В зависимости от того, какие дополнительные сигналы активации (цитокины, костимулирующие молекулы) получает Т-лимфоцит в момент контакта с антигеном, его потомки дифференцируются в двух разных направлениях, превращаясь в Т-хелперы, продуцирующие гамма-интерферон (Th1), или в Т-хелперы, продуцирующие интерлейкины-4, -5, -6, -10, -13 (Th2).

**Количественное преобладание Th1 над Th2 является условием развития клеточного (клеточно-опосредованного) иммунного ответа.**

**В случае преобладания Th2 развивается гуморальный иммунный ответ, проявляющийся продукцией специфических антител.**

# ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА



## КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Клеточный иммунный ответ направлен против внутриклеточно паразитирующих микроорганизмов, основная защитная роль в нем принадлежит активированным макрофагам и цитотоксическим лимфоцитам.

## **ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ**

Защищает преимущественно против внеклеточно паразитирующих микроорганизмов, которые доступны действию специфических антител. Продуцентами антител (иммуноглобулинов) являются потомки активированных В-лимфоцитов — ***плазматические клетки.***

Специфические антитела — ***иммуноглобулины*** против конкретных антигенов бактерий (стафилококки, стрептококки, возбудители дифтерии, кишечных инфекций, клостридии и др.), связываясь с бактериальными токсинами, вызывают их нейтрализацию, т. е. утрату токсического действия на организм.

Сами бактерии, связавшиеся со специфическими антителами, быстрее и легче захватываются и убиваются фагоцитирующими клетками или лизируются активированной системой комплемента.

- **ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ДЕЛЯТСЯ НА ПЯТЬ КЛАССОВ:**
- **Ig G—** мономер, доминирующий среди других изо- типов иммуноглобулинов у взрослых в кровяном русле, легко диффундирующий из крови в ткани, единственный из иммуноглобулинов способен преодолевать плацентарный барьер и обеспечивать гуморальный иммунитет новорожденных первых месяцев жизни.
- **Ig M**-пентамер, состоящий из пяти четырехцепочечных структур, (называют еще макроглобулином из-за высокой молекулярной массы). Синтезируется раньше других классов в онтогенезе, может продуцироваться в организме плода в ответ на внутриутробную инфекцию.
- **Ig A** циркулирует в сыворотке крови в виде мономеров или димеров. Димер Ig A может связываться с полиглобулиновым рецептором на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток и в комплексе с этим рецептором проникать в эпителиальные клетки.
- **IgD** содержится в следовых количествах
- **IgE** в крови здоровых людей практически не содержится

**Защитное действие специфических антител реализуется с помощью нескольких механизмов:**

- 1) усиление фагоцитоза бактерий,
- 2) нейтрализация бактериальных экзотоксинов и вирусов;
- 3) активация системы комплемента с последующим бактериолитическим действием ее мембранатакующего комплекса,
- 4) препятствие колонизации слизистых оболочек патогенными бактериями и адсорбции вирусов.

В результате гуморального иммунного ответа на бактериальную инфекцию в сыворотке крови накапливаются специфические антитела классов **Ig G и Ig M**. При взаимодействии этих антител с антигенами на поверхности бактерий создаются условия **активации системы комплемента по классическому пути**, результатом которого становится лизис бактерий (бактериолиз). Классический путь активации системы комплемента начинается со стадии соединения С1 с определенным участком молекулы иммуноглобулина, который становится доступным только после взаимодействия иммуноглобулина — антитела со своим антигеном.

С1 при этом активируется, приобретая активность сериновой протеиназы (эстеразы), которая запускает каскадный процесс расщепления и присоединения последующих фракций: *С4,* С2, С3. После активации С3 запускается дальнейший каскад формирования мембранатакующего комплекса *(С5—С9),* что ведет к лизису бактерий.

# ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ

После первой встречи организма с чужеродным антигеном в лимфоидных органах сохраняются долгоживущие потомки Т- и В-лимфоцитов, пролиферировавших в ответ на сигнал активации, полученный от антигенраспознающих рецепторов. На мембране этих клеток-потомков сохраняются специфические для данного антигена рецепторы, способные связаться с ним при его повторном попадании в организм.

Способность иммунной системы организма ускоренно и усиленно отвечать активацией на повторную встречу с тем же антигеном характеризуется как ***иммунологическая память.***

**ОСОБЕННОСТЯМИ ДОЛГОЖИВУЩИХ В-КЛЕТОК ПАМЯТИ ЯВЛЯЮТСЯ:**

- 1) способность быстро отвечать пролиферацией и дифференцировкой в плазматические клетки на повторную встречу с антигеном,
- ) способность быстро переключаться с синтеза Ig M на синтез IgG и IgA,
- 3) способность быстро продуцировать и секретировать большое количество специфических антител с выраженными защитными свойствами.

- Особенностями Т-клеток памяти являются:
- **1) повышенная активность связывания антигена антигенраспознающими рецепторами,**
- **2) повышенное количество рецепторов интерлейкина - 2,**
- **3) готовность быстро ответить на повторный контакт с антигеном активацией, пролиферацией и дифференцировкой в клетки-эффекторы.**

# ***Иммунологическая толерантность***

Иммунологической толерантностью называют отсутствие специфического иммунного ответа на собственные антигены организма *(аутоантигены)*.

- Кровь циркулирует в кровеносном русле в жидком состоянии. При травме, когда нарушается целостность кровеносных сосудов, кровь должна свертываться. За все это в организме человека отвечает ***система РАСК*** — ***регуляции агрегатного состояния крови.*** **Эта регуляция осуществляется сложнейшими механизмами, в которых принимают участие факторы свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови.**
- **В здоровом организме эти системы взаимосвязаны. Изменение функционального состояния одной из систем сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности другой.**

К факторам, поддерживающим кровь в жидком состоянии, относятся следующие:

- **1) внутренние стенки сосудов и форменные элементы крови заряжены отрицательно;**
- **2) эндотелий сосудов секретирует простациклин ПГИ-2 — ингибитор агрегации тромбоцитов, антитромбин III, активаторы фибринолиза;**
- **3) факторы свертывающей системы крови находятся в сосудистом русле в неактивном состоянии;**
- **4) наличие антикоагулянтов;**
- **5) большая скорость кровотока.**

# МЕХАНИЗМЫ СВЕРТЫВАНИЯ

- **Свертывание крови (гемокоагуляция)** — это жизненно важная защитная реакция, направленная на сохранение крови в сосудистой системе и предотвращающая гибель организма от кровопотери при травме сосудов.
- Основные положения ферментативной теории свертывания крови были разработаны А. Шмидтом более 100 лет назад.
- **В остановке кровотечения участвуют: сосуды, ткань, окружающая сосуды, физиологически активные вещества плазмы, форменные элементы крови, главная роль принадлежит тромбоцитам. И всем этим управляет нейрогуморальный регуляторный механизм.**

Физиологически активные вещества, принимающие участие в свертывании крови и находящиеся в плазме, называются ***плазменными факторами свертывания крови***. Они обозначаются римскими цифрами в порядке их хронологического открытия. Некоторые из факторов имеют название, связанное с фамилией больного, у которого впервые обнаружен дефицит соответствующего фактора.

# Плазменные факторы свертывания

- **Iф - фибриноген,**
- **IIф — протромбин,**
- **IIIф — тканевой тромбопластин,**
- **IVф — ионы кальция,**
- **Vф — Ас-глобулин (accelerance — ускоряющий), или проакцелерин,**
- **VIф — исключен из номенклатуры,**
- **VIIф - проконвертин,**
- **VIIIф — антигемофильный глобулин А,**

- IXф — антигемофильный глобулин В, или фактор Кристмаса,
- Xф - фактор Стюарта - Прауэра,
- XIф - плазменный предшественник тромбопластина, или антигемофильный глобулин С,
- XIIф — контактный фактор, или фактор Хагемана,
- XIIIф — фибринстабилизирующий фактор, или фибриназа,
- XIVф — фактор Флетчера (прокалликреин), XVф — фактор Фитцджеральда — Фложе (высокомолекулярный кининоген — ВМК).

**Большинство плазменных факторов свертывания крови образуется в печени.** Для синтеза некоторых из них (II, VII, IX, X) необходим ВИТАМИН К, содержащийся в растительной пище и синтезируемый микрофлорой кишечника. При недостатке или снижении активности факторов свертывания крови может наблюдаться патологическая кровоточивость. Это может происходить при тяжелых и дегенеративных заболеваниях печени, при недостаточности витамина К.

- ВИТАМИН К является жирорастворимым витамином, поэтому его дефицит может обнаружиться при угнетении всасывания жиров в кишечнике, например при снижении желчеобразования. Эндогенный дефицит ВИТАМИНА К наблюдается также при подавлении кишечной микрофлоры антибиотиками. Ряд заболеваний, при которых имеется дефицит плазменных факторов, носит наследственный характер. Примером являются различные формы гемофилии, которыми болеют только мужчины, но передают их женщины.

# ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ИЛИ ПЛАСТИНЧАТЫЕ ФАКТОРЫ

- Их обозначают арабскими цифрами. К наиболее важным тромбоцитарным факторам относятся:
- **ПФ-3** (тромбоцитарный тромбопластин) — липидно-белковый комплекс, на котором как на матрице происходит гемокоагуляция,
- **ПФ-4** - антигепариновый фактор,
- **ПФ-5** -благодаря которому тромбоциты способны к адгезии и агрегации,

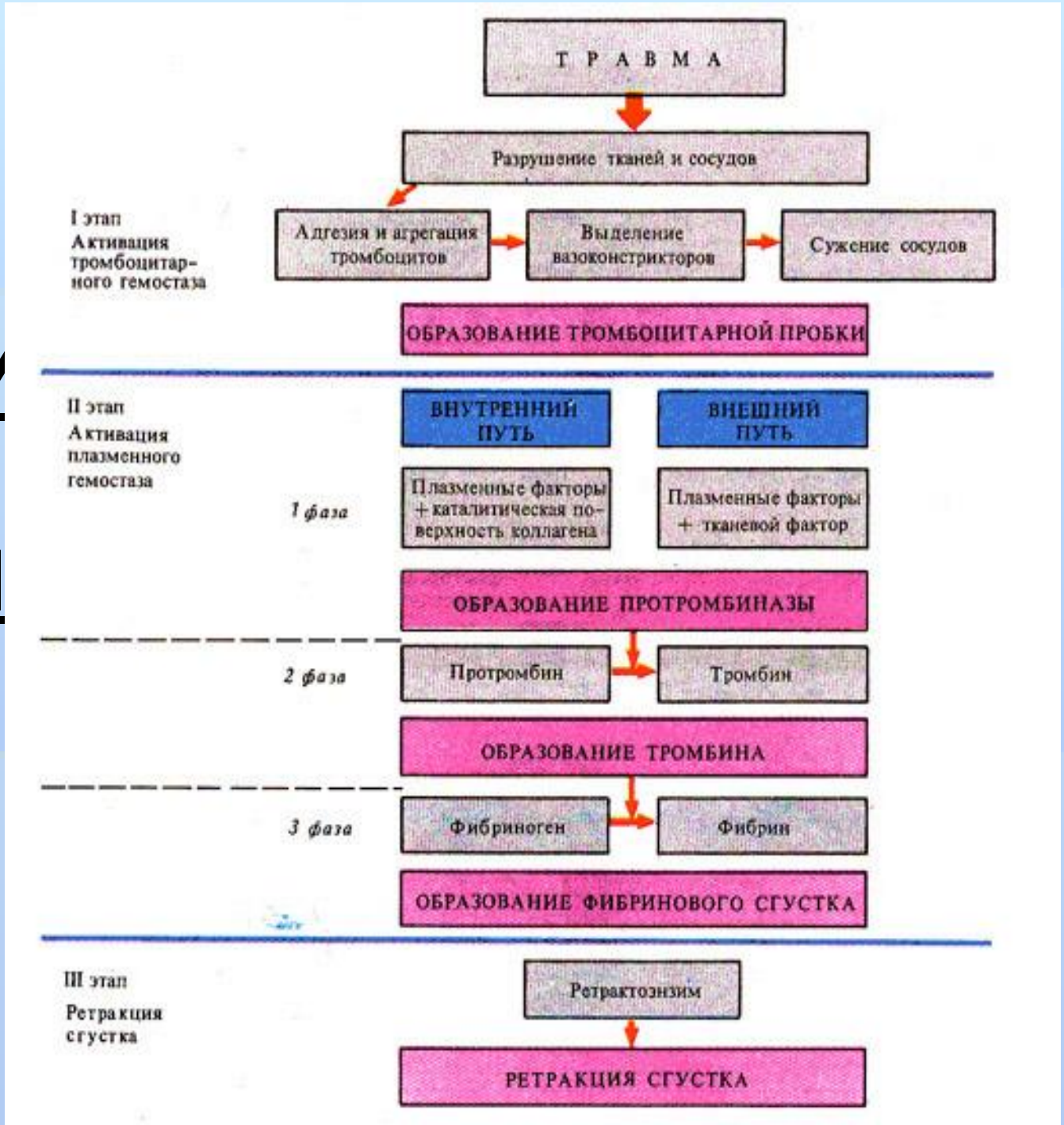
- **ПФ-6** (тромбостенин) — актиномиозиновый комплекс, обеспечивающий ретракцию тромба,
- **ПФ-10** — серотонин,
- **ПФ-11** — фактор агрегации, представляющий комплекс АТФ и тромбоксана.

- Аналогичные вещества открыты и в эритроцитах, и в лейкоцитах. При переливании несовместимой крови, резус-конфликте матери и плода происходит массовое разрушение эритроцитов и выход этих факторов в плазму, что является причиной интенсивного внутрисосудистого свертывания крови. При многих воспалительных и инфекционных заболеваниях также возникает **диссеминированное (распространенное) внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром),** причиной которого являются лейкоцитарные факторы свертывания крови.

По современным представлениям в остановке кровотечения участвуют 2 механизма:

- **СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ**
- **КОАГУЛЯЦИОННЫЙ.**

# ЭТАПЫ И ФАЗЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



# ТРОМБОЦИТЫ

Тромбоциты, или кровяные пластинки — плоские клетки неправильной округлой формы диаметром 2—5 мкм. Тромбоциты человека не имеют ядер. Количество тромбоцитов в крови человека составляет $180\text{-}320 \times 10^9$/л, или 180 000-320 000 в 1 мкл. Имеют место суточные колебания: днем тромбоцитов больше, чем ночью. Увеличение содержания тромбоцитов в периферической крови называется *тромбоцитозом,* уменьшение — *тромбоцитопенией.*

# СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Благодаря этому механизму происходит остановка кровотечения из мелких сосудов с низким артериальным давлением.

1. При травме наблюдается **РЕФЛЕКТОРНЫЙ СПАЗМ ПОВРЕЖДЕННЫХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ**, который в дальнейшем поддерживается сосудосуживающими веществами (серотонин, норадреналин, адреналин), освобождающимися из тромбоцитов и поврежденных клеток тканей. Внутренняя стенка сосудов в месте повреждения изменяет свой заряд с отрицательного на положительный.

- 2.Благодаря способности к **АДГЕЗИИ** под влиянием фактора Виллебранда, содержащегося в субэндотелии и кровяных пластинках, отрицательно заряженные тромбоциты прилипают к положительно заряженной раневой поверхности.
- 3.Практически одновременно происходит **АГРЕГАЦИЯ** — скучивание и склеивание тромбоцитов с образованием тромбоцитарной пробки, или тромба. Сначала под влиянием АТФ, АДФ и адреналина тромбоцитов и эритроцитов образуется рыхлая тромбоцитарная пробка, через которую проходит плазма **(обратимая агрегация).**

- 4.Затем тромбоциты теряют свою структурность и сливаются в однообразную массу, образуя пробку, непроницаемую для плазмы (**НЕОБРАТИМАЯ АГРЕГАЦИЯ**). Эта реакция протекает под действием тромбина. Тромбин разрушает мембрану тромбоцитов, что ведет к выходу из них серотонина, гистамина, ферментов, факторов свертывания крови. Пластинчатый фактор 3 дает начало образованию тромбоцитарной протромбиназы, что приводит к образованию на агрегатах тромбоцитов небольшого количества нитей фибрина, среди которых задерживаются эритроциты и лейкоциты.

- 5.После образования тромбоцитарного тромба происходит его уплотнение и закрепление в поврежденном сосуде за счет ретракции кровяного сгустка. **РЕТРАКЦИЯ** осуществляется под влиянием тромбостенина тромбоцитов за счет сокращения актинмиозинового комплекса тромбоцитов.

***Тромбоцитарная пробка образуется в целом в течение 1—3 минут с момента повреждения, и кровотечение из мелких сосудов останавливается.***

# КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

Свертывание крови — это цепной ферментативный процесс, в котором последовательно происходит активация факторов свертывания и образование их комплексов. Сущность свертывания крови заключается в переходе растворимого белка крови фибриногена в нерастворимый фибрин, в результате чего образуется прочный фибриновый тромб.

ПРОЦЕСС СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ В 3 ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ ФАЗЫ.

*ПЕРВАЯ ФАЗА* является самой сложной и продолжительной. Во время этой фазы происходит образование активного ферментативного комплекса — **протромбиназы**, являющейся активатором протромбина. В образовании этого комплекса принимают участие тканевые и кровяные факторы. В результате формируются **тканевая и кровяная протромбиназы**. Образование тканевой протромбиназы начинается с активации тканевого тромбопластина, образующегося при повреждении стенок сосуда и окружающих тканей.

Вместе с VII фактором и ионами кальция ТКАНЕВОЙ ТРОМБОПЛАСТИН активирует X фактор. **В результате взаимодействия активированного X фактора с V фактором и с фосфолипидами тканей образуется тканевая протромбиназа.** Этот процесс длится 5— 10 СЕКУНД.

Образование кровяной протромбиназы начинается с активации XII фактора при его контакте с волокнами коллагена поврежденных сосудов. В активации и действии XII фактора участвуют также высокомолекулярный кининоген (ф XV) и калликреин (ф XIV). Затем XII фактор активирует XI фактор, образуя с ним комплекс. Активный XI фактор совместно с IV фактором активирует IX фактор, который, в свою очередь, активирует VIII фактор.

- Затем происходит активация X фактора, который образует комплекс с V фактором и ионами кальция, чем и заканчивается образование кровяной протромбиназы. В этом участвует тромбоцитарный фактор 3. Этот процесс длится 4-7 минут.
- **ТАКИМ ОБРАЗОМ, КРОВЯНАЯ И ТКАНЕВАЯ ПРОТРОМБИНАЗА ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ФЕРМЕНТ, НЕОБХОДИМЫЙ ДЛЯ АКТИВАЦИИ ПРОТРОМБИНА, И ОТЛИЧАЮТСЯ КОЛИЧЕСТВОМ И ЛИПИДНОЙ МАТРИЦЕЙ, НА КОТОРОЙ И ПРОИСХОДИТ ОБРАЗОВАНИЕ ПРОТРОМБИНАЗЫ.**

## *ВТОРАЯ ФАЗА*

Во время этой фазы под влиянием протромбиназы происходит переход протромбина в активный фермент тромбин. В этом процессе принимают участие факторы IV, V, X. Процесс превращения длится 5-10 секунд.

## *ТРЕТЬЯ ФАЗА*

В эту фазу **растворимый** белок крови **фибриноген превращается в нерастворимый фибрин**, образующий основу тромба. Вначале под влиянием тромбина происходит образование фибрин-мономера. Затем с участием ионов кальция образуется растворимый фибрин-полимер (фибрин «S», soluble). Под влиянием фибринстабилизирующего фактора XIII происходит образование нерастворимого фибрин-полимера (фибрин «I», insoluble), устойчивого к фибринолизу.

После образования сгустка начинается *процесс РЕТРАКЦИИ,* т.е. уплотнения и закрепления тромба в поврежденном сосуде. Это происходит с помощью сократительного белка тромбоцитов тромбостенина и ионов кальция. Через 2—3 часа сгусток сжимается до 25 — 50% от своего первоначального объема и идет отжатие сыворотки, т.е. плазмы, лишенной фибриногена. За счет ретракции тромб становится более плотным и стягивает края раны.

# ФИБРИНОЛИЗ

Начинается одновременно с ретракцией благодаря тому, что образовавшийся фибрин может адсорбировать на себе плазминоген. Фибринолиз протекает прямо в фибриновом тромбе.

**ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА СОСТОИТ ИЗ:**

- 1.Плазминогена, неактивной формы плазмина, постоянно присутствующего в кровотоке.

- 2.Активаторов плазминогена:
- а) Внешних белковых активаторов, выделяемых сосудистой стенкой и из лейкоцитов
- б)Внутренних плазменных активаторов
- 3. Плазмина, протеолитического фермента, который в крови присутствует кратковременно, удаляясь сразу после выполнения своей функции
- 4.Ингибиторов плазмина

Фибринолиз протекает по внешнему и внутреннему механизмам, подобным механизмам образования протромбиназ.

**Внешний** за счет белковых активаторов эндотелия, мощный выброс которых осуществляется при физической нагрузке, сосудосуживающих веществах.

**Внутренний** механизм начинается с активации фактора Хагемана, который взаимодействует с прекалликреином плазмы и ВМ-кининогеном. После этого он становится способным активировать плазминоген в плазмин.

# ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА

- Наряду с веществами, способствующими свертыванию крови, в кровотоке находятся вещества, препятствующие гемокоагуляции. Они называются естественными ***антикоагулянтами***. Одни антикоагулянты постоянно находятся в крови. Это первичные антикоагулянты. Вторичные антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза.

К ПЕРВИЧНЫМ АНТИКОАГУЛЯНТАМ относят антитромбопластины, антитромбины, гепарин.
Антитромбопластины обладают антитромбопластиновым и антипротромбиназным действием.
Антитромбины связывают тромбин.
**АНТИТРОМБИН III** является плазменным кофактором гепарина. Без гепарина антитромбин III может лишь очень медленно инактивировать тромбин в крови. Гепарин, образуя комплекс с антитромбином III, переводит его в антитромбин, обладающий способностью молниеносно связывать тромбин в крови.

Активированный антитромбин III блокирует активацию и превращение в активную форму факторов XII, XI, X, IX. Гепарин образуется в тучных клетках и базофильных лейкоцитах. Его особенно много в печени, легких, сердце и мышцах. Впервые был выделен из печени.

Примером ВТОРИЧНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ является антитромбин I, или фибрин, который адсорбирует и инактивирует тромбин. Продукты деградации фибрина нарушают полимеризацию фибрин-мономера, блокируют фибрин-мономер, угнетают агрегацию тромбоцитов.

**К факторам, ускоряющим процесс свертывания крови, относятся:**

1) тепло, так как свертывание крови является ферментативным процессом;
2) ионы кальция, так как они участвуют во всех фазах гемокоагуляции;

3) соприкосновение крови с шероховатой поверхностью (поражение сосудов атеросклерозом, сосудистые швы в хирургии);

4) механические воздействия (давление, раздробление тканей, встряхивание емкостей с кровью, так как это приводит к разрушению форменных элементов крови и выходу факторов, участвующих в свертывании крови).

**К факторам, замедляющим и предотвращающим гемокоагуляцию, относятся:**

- 1) понижение температуры;
- 2) цитрат и оксалат натрия (связывают ионы кальция);
- 3) гепарин (подавляет все фазы гемокоагуляции);
- 4) гладкая поверхность (гладкие швы при сшивании сосудов в хирургии, покрытие силиконом или парафинирование канюль и емкостей для донорской крови).