

ROBERT F. SCHMIDT (HRSG.) FLORIAN LANG (HRSG.)
MANFRED HECKMANN (HRSG.)

PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN

mit Pathophysiologie

31., überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 589 vierfarbigen Abbildungen in 1172 Einzeldarstellungen
und 85 Tabellen

Mit herausnehmbaren Repetitorium

 Springer

ОГЛАВЛЕНИЕ

V. Кровь и иммунная защита

Глава 23. Кровь 10

Вольфганг Йелкманн

| | |
|--|----|
| Введение | 10 |
| 23.1. Функции и состав крови | 10 |
| 23.2. Плазма крови | 11 |
| 23.3. Эритроциты | 15 |
| 23.4. Лейкоциты | 23 |
| 23.5. Тромбоциты | 25 |
| 23.6. Остановка кровотечения и свертывание крови | 27 |
| 23.7. Группы крови человека | 34 |
| Литература | 37 |

Глава 24. Иммунная система 38

Эрих Гульбинс, Карл С. Ланг

| | |
|---|----|
| Введение | 38 |
| 24.1. Врожденный иммунитет | 38 |
| 24.2. Приобретенный иммунитет | 41 |
| 24.3. Патофизиология иммунной системы | 48 |
| Литература | 49 |

VI. Сердце и кровеносная система

Глава 25. Электрофизиология сердца 52

Ханс-Михаэль Питер

| | |
|---|----|
| Введение | 52 |
| 25.1. Клетка рабочего миокарда в покое и в возбужденном состоянии | 52 |
| 25.2. Проводящая система сердца | 57 |
| 25.3. Электрокардиограмма | 64 |
| Литература | 75 |

Глава 26. Механика сердца 76

Юрген Даут

| | |
|---|----|
| Введение | 76 |
| 26.1. Сердце как мышечный насос | 76 |
| 26.2. Механизм Франка–Старлинга и закон Лапласа | 79 |

| | |
|---|-----|
| 26.3. Диаграмма работы сердца | 84 |
| 26.4. Взаимодействие сердца и кровеносной системы | 88 |
| 26.5. Регуляция силы сокращения сердца | 92 |
| 26.6. Сердечная недостаточность | 96 |
| 26.7. Исследование механики сердца у пациента | 99 |
| Литература | 103 |

Глава 27. Обмен веществ в сердце и коронарный кровоток 104

Андреас Дойссен

| | |
|---|-----|
| Введение | 104 |
| 27.1. Энергетический обмен миокарда | 104 |
| 27.2. Субстраты и обмен веществ | 106 |
| 27.3. Коронарный кровоток | 108 |
| Литература | 110 |

Глава 28. Кровообращение 111

Ральф П. Брандес, Руди Буссе

| | |
|---|-----|
| Введение | 111 |
| 28.1. Введение и механика кровотока | 111 |
| 28.2. Свойства стенок сосудов и артериальная гемодинамика | 116 |
| 28.3. Система низкого давления | 121 |
| 28.4. Микроциркуляция | 127 |
| 28.5. Нервная регуляция кровоснабжения | 133 |
| 28.6. Компоненты базального сосудистого тонуса | 136 |
| 28.7. Модуляция тонуса сосудов циркулирующими гормонами и вазоактивными пептидами | 139 |
| 28.8. Эндотелий: центральный модулятор сосудистых функций | 142 |
| 28.9. Синопис локальной и системной регуляции кровоснабжения | 149 |
| 28.10. Механизмы долгосрочной регуляции | 155 |
| 28.11. Адаптация системы кровообращения к меняющимся условиям | 158 |
| 28.12. Малый круг кровообращения | 164 |
| 28.13. Особенности кровообращения в различных органах | 166 |
| 28.14. Измерение параметров кровообращения | 169 |
| Литература | 171 |

VII. Регуляция внутренней среды организма**Глава 29. Почка. 174***Флориан Ланг*

| | |
|---|-----|
| Введение | 174 |
| 29.1. Функции и строение почек | 174 |
| 29.2. Почечное кровообращение и клубочковая фильтрация | 178 |
| 29.3. Процессы транспорта в проксимальных канальцах | 184 |
| 29.4. Транспортные процессы в петле Генле и концентрирование мочи | 192 |
| 29.5. Транспортные процессы в дистальной части нефрона | 197 |
| 29.6. Нарушение процессов транспорта, влияние диуретиков, уролитиаз | 198 |
| 29.7. Метаболизм почек и протекающие в них биохимические процессы. | 202 |
| 29.8. Регуляция функционирования почек. | 203 |
| 29.9. Гормоны почек. | 206 |
| 29.10. Важнейшие количественные характеристики функционирования почек. | 210 |
| Литература | 215 |

Глава 30. Водный и электролитный обмен. 216*Понтус Б. Перссон*

| | |
|--|-----|
| Введение | 216 |
| 30.1. Водно-электролитный баланс | 216 |
| 30.2. Жидкость во внутриклеточном и межклеточном пространствах. | 217 |
| 30.3. Регулирование выделения воды и соли | 223 |
| 30.4. Регулирование потребления воды и соли. | 227 |
| 30.5. Нарушения водно-электролитного обмена. | 230 |
| 30.6. Калиевый обмен | 233 |
| Литература | 236 |

Глава 31. Обмен кальция, магния и фосфора 237*Флориан Ланг, Хайни Мурер*

| | |
|--|-----|
| Введение | 237 |
| 31.1. Физиологическое значение фосфата кальция | 237 |
| 31.2. Регулирование обмена фосфата кальция | 239 |
| 31.3. Кость | 243 |
| 31.4. Нарушения обмена фосфата кальция | 245 |
| 31.5. Магниевый обмен | 248 |
| Литература | 249 |

VIII. Процесс дыхания**Глава 32. Легочное дыхание 252***Карл Кунцельманн, Оливер Тьюс*

| | |
|--|-----|
| Введение | 252 |
| 32.1. Основные механизмы, лежащие в основе процесса дыхания | 252 |

| | |
|--|-----|
| 32.2. Вентиляция легких | 258 |
| 32.3. Механика дыхания | 263 |
| 32.4. Газообмен в легких. | 274 |
| 32.5. Перфузия легких и артериализация крови | 279 |
| Литература | 283 |

Глава 33. Регуляция дыхания 284*Дительм В. Рихтер*

| | |
|--|-----|
| Введение | 284 |
| 33.1. Дыхательный ритм | 284 |
| 33.2. Дыхательные центры | 288 |
| 33.3. Химический контроль дыхания | 294 |
| 33.4. Рефлекторный контроль дыхания. | 299 |
| Литература | 301 |

Глава 34. Транспорт дыхательных газов 302*Вольфганг Йелкман*

| | |
|--|-----|
| Введение | 302 |
| 34.1. Биофизические основы транспорта газа | 302 |
| 34.2. Гемоглобин | 304 |
| 34.3. Транспорт O ₂ в крови | 305 |
| 34.4. Транспорт CO ₂ в крови | 311 |
| 34.5. Зародышевый газообмен. | 313 |
| Литература | 314 |

Глава 35. Кислотно-основной баланс 315*Флориан Ланг*

| | |
|--|-----|
| Введение | 315 |
| 35.1. Уровень pH и его поддержание за счет буферов | 315 |
| 35.2. Регулирование pH. | 319 |
| 35.3. Нарушения кислотно-основного баланса | 324 |
| Литература | 327 |

Глава 36. Кислород в тканях: субстрат, сигнал и повреждающий фактор 329*Ульрих Пол*

| | |
|--|-----|
| Введение | 329 |
| 36.1. Потребность в кислороде. | 329 |
| 36.2. Обеспечение ткани кислородом | 331 |
| 36.3. Последствия дефицита кислорода | 335 |
| 36.4. Кислород как сигнальная молекула | 340 |
| 36.5. Кислород как повреждающий фактор. | 341 |
| Литература | 344 |

IX. Обмен веществ, работа, возраст**Глава 37. Питание 346***Ханс К. Бизальски*

| | |
|-------------------------------|-----|
| Введение | 346 |
| 37.1. Рацион питания. | 346 |

| | | | |
|---|------------|--|------------|
| 37.2. Макронутриенты | 348 | 39.6. Терморегуляция в норме и при патологии | 425 |
| 37.3. Витамины. | 352 | Литература | 428 |
| 37.4. Макро- и микроэлементы | 355 | Глава 40. Спортивная физиология и физиология | |
| Литература | 357 | труда | 429 |
| Глава 38. Функции желудочно-кишечного тракта | 358 | <i>Урс Бутелье</i> | |
| <i>Петер Вупель</i> | | Введение | 429 |
| Введение | 358 | 40.1. Мощность и производительность | 429 |
| 38.1. Общий обзор функций желудочно-кишечного | | 40.2. Продукция энергии | 430 |
| тракта | 358 | 40.3. Аэробная и анаэробная нагрузка | 432 |
| 38.2. Секреция и моторика желудочно-кишечного | | 40.4. Физиологические адаптации к физической | |
| тракта | 362 | активности. | 436 |
| 38.3. Ротовая полость, гортань и пищевод | 366 | 40.5. Нагрузочные тесты | 443 |
| 38.4. Желудок. | 370 | 40.6. Моторное обучение и тренировка | 446 |
| 38.5. Поджелудочная железа | 378 | 40.7. Усталость, истощение, перегрузка и отдых | 449 |
| 38.6. Печень и секреция желчи. | 380 | 40.8. Допинг | 453 |
| 38.7. Тонкий кишечник | 387 | Литература | 454 |
| 38.8. Толстый кишечник и прямая кишка | 390 | Глава 41. Старость и старение | 455 |
| 38.9. Абсорбция электролитов, воды, витаминов | | <i>Томас фон Зглински</i> | |
| и железа | 392 | Введение | 455 |
| 38.10. Переваривание и абсорбция питательных | | 41.1. Что такое старение? | 455 |
| веществ. | 397 | 41.2. Клеточные и молекулярные механизмы | |
| 38.11. Интестинальные механизмы защиты | | старения | 458 |
| и кишечные бактерии | 403 | 41.3. Изменения органов в старости | 462 |
| Литература | 406 | 41.4. Функциональные нарушения и болезни | 467 |
| Глава 39. Энергетический и тепловой баланс, | | 41.5. Вмешательство в процесс старения | 468 |
| терморегуляция | 407 | Литература | 471 |
| <i>Понтус Б. Персон</i> | | Приложение | 472 |
| Введение | 407 | A1 Таблицы | 472 |
| 39.1. Энергетическая ценность питательных | | A2 Словарь сокращений | 488 |
| веществ. | 407 | A3 Единицы измерения и физиологические нормы | 489 |
| 39.2. Энергетический обмен | 410 | | |
| 39.3. Температура тела человека. | 414 | | |
| 39.4. Терморегуляция | 416 | | |
| 39.5. Теплопродукция, теплоотдача | 419 | | |

V

КРОВЬ И ИММУННАЯ ЗАЩИТА

ГЛАВА 23. КРОВЬ

ГЛАВА 24. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Глава 23

Кровь

Вольфганг Йелкманн

Введение

Пациент 40 лет с детства страдал болезнью почек и нуждался в проведении периодических процедур гемодиализа. После неудачной пересадки почки ему, несмотря на лечение андрогенами, требовалось переливание эритроцитов каждые 2–3 недели. На момент обследования он получил свыше 300 порций крови и имел положительную реакцию на ВИЧ. Он был одним из первых пациентов, которые стали принимать рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) для лечения угрожающей жизни анемии. Через несколько месяцев после начала курса рчЭПО показатели гемоглобина у него нормализовались и в дальнейшем сохранялись. Общее состояние больного улучшилось настолько, что он смог вернуться к своей прежней работе продавца.

23.1. Функции и состав крови

Функции крови

! Кровь — жидкая ткань, которая переносит клетки и растворенные вещества; наряду с прочими функциями, кровь важна для транспорта газов при дыхании, регуляции температуры и защиты от патогенов.

Транспортная функция

- Кровь участвует в транспорте различных молекул и клеток.
- Кровь связывает и переносит газы при дыхании, т. е. O_2 от легких к периферическим тканям, а CO_2 обратно к легким (гл. 34).
- Кровь переносит **питательные вещества** от мест их абсорбции или хранения к местам потребления; обратно она транспортирует **метаболиты**

к местам их дальнейшего использования или к органам выделения.

- Кровь **транспортирует** гормоны, витамины и минеральные вещества.
- Благодаря большой теплоемкости своего главного компонента — воды кровь распределяет **тепло**, выделяемое в процессе метаболизма, и обеспечивает теплоотдачу через кожу.

Функция среды. Химические и физические свойства крови при циркулировании по телу постоянно контролируются и при необходимости корректируются таким образом, что поддерживается гомеостаз. Это означает, что концентрации растворенных веществ, значение pH и температура поддерживаются на постоянном уровне.

Свертываемость крови. Кровь обладает важной способностью в процессе первичного и вторичного **гемостаза** противодействовать кровотечению за счет сворачивания и закупоривания поврежденных сосудов (разд. 23.6).

Защитная функция. Внедряющиеся в организм инородные тела и возбудители болезней обезвреживаются за счет растворимых белков, а также **белых кровяных телец**, или лейкоцитов, обладающих фагоцитарной активностью и образующих антитела (гл. 34).

Объем крови у человека и ее компоненты

! В организме взрослого человека примерно 5 л крови, состоящей преимущественно из плазмы и эритроцитов; кроме того, в крови присутствуют лейкоциты и тромбоциты.

Объем. У взрослого человека объем крови составляет 6–8% от массы тела, у ребенка — 8–9%. Таким образом, у взрослых объем крови достигает 3,5–5,5 л (**нормоволемия**). Увеличение этого показателя называют **гиперволемией**, а уменьшение — **гиповолемией**.

Состав. Кровь представляет собой мутноватую жидкость красного цвета. Она состоит из желтоватой жидкой **плазмы** (которая без фибриногена называется сывороткой) и суспендированных в ней красных кровяных телец (**эритроцитов**), белых кровяных телец (**лейкоцитов**) и кровяных пластинок (**тромбоцитов**). Анализ крови имеет большое значение в клинической диагностике, так как пробу крови легко получить, а ее состав и свойства при многих заболеваниях изменяются характерным образом.

Гематокрит. Доля **эритроцитов** в общем объеме крови называется гематокритом (Гкт). У здоровой взрослой **женщины** гематокрит составляет в среднем **0,42**, а у **мужчины** **0,47**. У новорожденных его значение примерно на 20% выше, а у маленьких детей на 10% ниже, чем у женщин.

■ ■ ■ **Определение Гкт.** Для определения Гкт (по Винтробу) относительно тяжелые эритроциты (из несвертывающейся пробы крови) отделяют от плазмы посредством центрифугирования в стандартизированных пробирках (пробирках для Гкт) при 1000 g в течение 1 мин (g – относительное ускорение гравитации). Центрифугирование приводит также к отделению более легких тромбоцитов и лейкоцитов, которые образуют тонкий беловатый слой между осажденными эритроцитами и плазмой. С помощью современных автоматических приборов для подсчета числа клеток (гематологических счетчиков) и аналитических устройств, исходя из среднего объема эритроцитов (*mean corpuscular volume*, MCV) и их концентрации подсчитывают Гкт. На основе особенностей реологических свойств эритроцитов устанавливают значения Гкт в отдельных органах. Кроме того, имеются различия между венозной (относительно высокий Гкт), артериальной и капиллярной кровью. Умножение значения Гкт, измеренного в локтевой вене, на 0,9 дает показатель, соответствующий среднему гематокриту цельной крови.

Определение объема крови. Зная средний гематокрит и объем плазмы крови (PV), можно вычислить объем крови (BV) по формуле $BV = PV / (1 - 0,9 \times Hct)$. PV может быть установлен методом разведения после внутривенной инъекции красителя (Evans blue), который связывается с белками плазмы или радиоактивно мечеными белками.

■ ■ ■ Гкт и вязкость крови. Относительно воды (ее вязкость равна 1) средняя вязкость крови здорового взрослого человека составляет 2,2 (1,9–2,6). Вязкость крови возрастает с повышением Гкт не прямо пропорционально (разд. 28.1). Поскольку сопротивление потока крови линейно возрастает с вязкостью, патологическое увеличение гематокрита ведет к перегрузке сердца и при определенных обстоятельствах к недостаточному кровоснабжению органов.

Коротко

Функции и состав крови

Циркулирующая кровь — важная транспортная среда, снабжающая ткани O_2 , питательными веществами и витаминами. Кроме того, транспортируя гормоны, кровь является важным каналом связи между органами.

Количество крови у взрослого человека достигает примерно 7% от массы тела, т. е. 4–6 л (нормоволемия). Кровь состоит из неклеточного компонента — **плазмы** (без фибриногена называется сывороткой) и форменных элементов. Более 99% массы последних составляют эритроциты, которые содержат красный пигмент гемоглобин и необходимы для транспортировки дыхательных газов. Доля эритроцитов в общем объеме крови обозначается как гематокрит. В среднем он составляет у женщин 0,42, а у мужчин 0,47. С увеличением гематокрита увеличивается **вязкость крови**.

23.2. Плазма крови

Электролиты плазмы

! Плазма крови состоит из воды, белков и низкомолекулярных веществ; электролиты плазмы поддерживают осмотическое давление крови.

Концентрации электролитов. В табл. 23.1 дан обзор ионного состава плазмы крови. В норме концентрация отдельных ионов поддерживается в узких границах (**изоиония**). Концентрации Na^+ и Cl^-

Таблица 23.1. Средние значения концентрации электролитов и неэлектролитов в плазме крови человека

| | г/л | мвал/л | ммоль/кг воды плазмы |
|----------------------|---------|--------|-------------------------|
| Электролиты | | | |
| <i>Катионы</i> | | | |
| Натрий | 3,27 | 142 | 152 |
| Калий | 0,16 | 4 | 4 |
| Кальций | 0,10 | 5 | 3 |
| Магний | 0,03 | 3 | 1,6 |
| Всего | | 154 | |
| <i>Анионы</i> | | | |
| Хлорид | 3,65 | 103 | 110 |
| Бикарбонат | 1,65 | 27 | 29 |
| Фосфат | 0,10 | 2 | 1 |
| Сульфат | 0,05 | 1 | 1 |
| Органические кислоты | | 5 | |
| Белки | 65–80 | 16 | |
| Всего | | 154 | |
| Неэлектролиты | | | |
| Глюкоза | 0,7–1,1 | | 5 |
| Мочевина | 0,40 | | 7 |

обуславливают распределение воды в организме. Концентрация внеклеточного K^+ существенно влияет на мембранный потенциал покоя электрически возбудимых тканей. Кальциевая фракция состоит примерно на 50% из свободного Ca^{2+} , остальная часть кальция преимущественно связана с белками (45%).

■ Мерой концентрации какого-либо вещества в растворе являются **молярность** (моль/л) и **нормальность** (моль-эквивалентов/л = моль × валентность/л). Чтобы учесть уменьшение реального объема раствора, часто в качестве меры концентрации используется **моляльность** (моль/кг растворителя). **Осмолярность** (осмоль/л) и **осмоляльность** (осмоль/кг растворителя) выражают концентрацию осмотически активных отдельных частиц в растворе.

Осмотическое давление. Нормальная осмоляльность плазмы крови составляет **280–296 мосмоль × кг воды**. До 96% осмотического давления плазмы крови дают неорганические электролиты, главным образом Na^+ и Cl^- . **Осмотическое давление** составляет около 7,3 атм. (5600 мм рт. ст. = 745 кПа). Растворы, имеющие такое же осмотическое давление, что и плазма, называют **изотоническими**.

Осмотическое давление определяет водный обмен между клетками и межклеточным пространством. Гипотония внеклеточной жидкости приводит к **клеточному отеку** за счет проникновения в клетки воды. Напротив, гипертония вызывает уменьшение объема клеток.

Свойства белков плазмы

! Молекулы белков создают коллоидно-осмотическое давление; некоторые белки плазмы выполняют транспортную функцию, другие являются ферментами или гормонами.

Концентрация. Концентрация белков в плазме в норме составляет **65–80 г/л**. Так называемый белок плазмы представляет собой смесь из нескольких тысяч разных белков.

Создание коллоидно-осмотического давления. Белки плазмы из-за своей незначительной молярной концентрации слабо влияют на осмотическое давление. Однако они важны для поддержания коллоидно-осмотического давления, или КОД (синоним **онкотическое давление**), которое определяет водный обмен между плазмой крови и интерстицием.

Белки плазмы из-за своего размера почти не могут проходить через стенки капилляров, в результате чего между плазмой крови и интерстицием возникает большой градиент концентрации белка (КОД 25 мм рт. ст. = 0,7 кПа). Снижение концентрации белка в плазме приводит к **интерстициальному отеку**.

■ Поэтому **растворы — заменители плазмы** обычно имеют такое же коллоидно-осмотическое давление, что и плазма крови. В качестве коллоидов в инфузионном растворе (растворе для вливания) используются преимущественно полисахариды (гидроксипроцетилкрахмал, декстран) и полипептиды (желатин).

Транспортная функция. Многие низкомолекулярные вещества в плазме связываются с белками неспецифически (например, Ca^{2+} с альбумином) или специфически (Fe^{3+} с трансферрином).

Большая поверхность белковой молекулы с ее многочисленными гидро- и липофильными участками связывания делает их особенно подходящими для транспортной функции. За счет связывания их липофильных групп с водонерастворимыми жироподобными веществами белки служат в качестве **солубилизаторов**.

Буферная функция. Белки, будучи **амфолитами**, способны связывать рН-зависимые ионы H^+ и OH^- и участвуют в поддержании рН на постоянном уровне (разд. 35.1).

Пул аминокислот. Примерно в 3 л плазмы взрослого человека растворено около 200 г белков. Они представляют собой важный пул аминокислот.

Защита от потерь крови. Способность плазмы крови к свертыванию служит для защиты организма от потерь крови. В конце цепи определенных реакций, в которой участвует ряд факторов свертывания, ферментативно воздействующих друг на друга, происходит преобразование растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин (разд. 23.6).

Защитная функция. Определенные белки плазмы (антитела, белки системы комплемента, белки острой фазы) служат для специфического или неспецифического распознавания и уничтожения патогенов (раздел 24.2).

Фракции белков плазмы

! Крупные фракции альбумина, такие как α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины, различаются по электрофоретической подвижности; печень является главным местом образования белков плазмы, за исключением γ -глобулинов.

Электрофорез. **Электрофорез белков плазмы** используют в качестве важного средства диагностики, так как многие заболевания вызывают характерные изменения спектра белков (диспротеинемия). С помощью электрофореза можно выделить следующие крупные белковые фракции: **альбумин, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины (рис. 23.1)**. Альбумин, α - и β -глобулины образуются преимущественно в **печени**, тогда как γ -глобулин продуцируется плазматическими клетками лимфатической системы (разд. 24.2).

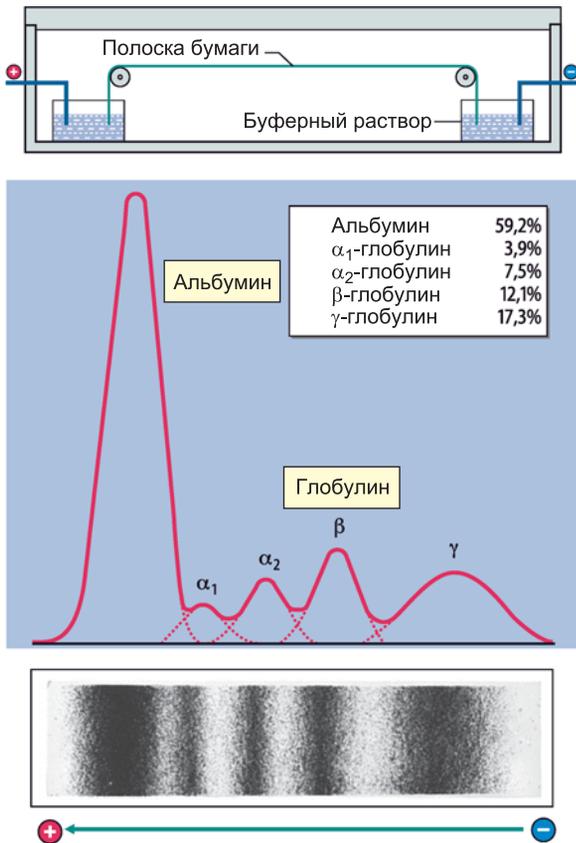


Рис. 23.1. Электрофореграмма сыворотки человека. Внизу окрашенная полоска бумаги, сверху — фотометрические кривые, процентные доли отдельных белковых фракций сыворотки и оборудование для электрофореза на бумаге

Под электрофорезом понимают разделение растворенных или суспендированных заряженных частиц в электрическом поле постоянного тока. Электролитная природа белковых молекул отчасти основана на способности к ионизации amino- и карбоксильных групп, которые, особенно в боковых цепях, несут электрические заряды, в зависимости от значения pH ($-\text{NH}_3^+$ или $-\text{COO}^-$). Еще важнее имидазольные группы гистидинов, заряд которых также зависит от pH. Скорость электрофоретической миграции белков в основном является функцией приложенного напряжения, величины и формы молекул и их электрического заряда, зависящего от того, насколько изоэлектрическая точка удалена от преобладающего в растворе значения pH. При нейтральной или щелочной реакции раствора белки движутся к аноду с различной скоростью (рис. 23.1).

Альбумин

Молекулы альбумина обеспечивают примерно 80% коллоидно-осмотического давления; кроме того, они служат переносчиками многих органических и неорганических веществ.

Концентрация. Примерно 60% всех белков плазмы составляет альбумин (35–40 г/л; табл. 23.2), который продуцируется исключительно в печени. Имея молекулярную массу 69 кДа,

он является одним из самых маленьких в плазме. Благодаря своей высокой концентрации альбумин обеспечивает почти 80% коллоидно-осмотического давления. При многих патологиях концентрация альбумина снижается, особенно при воспалительных заболеваниях, а также при повреждении печени и почек.

Транспортная функция. Большая общая поверхность позволяет молекулам альбумина особенно легко транспортировать вещества в крови. С альбумином связываются катионы (прежде всего Ca^{2+}), билирубин, уробилин, жирные кислоты, соли желчных кислот и некоторые посторонние для организма вещества, например пенициллин, сульфонамиды и ртуть. Так, только одна молекула альбумина может связывать 25–50 молекул билирубина.

Глобулины

α_1 -, α_2 - и β -Глобулины служат специфическими переносчиками гормонов, липидов и минеральных веществ; γ -глобулины — это растворимые антитела.

α_1 -Глобулины. К этой фракции относятся различные гликопротеины, которые имеют разветвленные углеводные боковые цепи, состоящие преимущественно из гексоз и гексозамина.

Важными представителями являются (табл. 23.1):

- α -липопротеины, транспортирующие липиды (ЛПВП, липопротеины высокой плотности);
- глобулин, связывающий тироксин;
- глобулин, связывающий витамин B_{12} (транскобаламин);
- глобулин, связывающий билирубин;
- глобулин, связывающий кортизол (транскортин).

α_2 -Глобулины. Представителями этой фракции являются гаптоглобин, функция которого состоит в связывании свободного гемоглобина, и обладающий окислительным действием церулоплазмин.

β -Глобулины. Представителями этой фракции являются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые служат растворителями и переносчиками веществ, нерастворимых в воде. Повышенная концентрация ЛПНП провоцирует развитие коронарной болезни сердца и закупорку периферических артерий. С β -фракцией глобулинов при электрофорезе перемещаются также металло-связывающие белки, в том числе трансферрин, служащий для транспорта железа. Этот металлопротеин может связывать два атома железа (Fe^{3+}) на молекулу и представляет собой транспортную форму железа. В норме насыщение сыворотки железом в форме трансферрина составляет только 30% (1 мг Fe^{3+} /1 л сыворотки). **С-реактивный белок (СРБ)** интенсивно синтезируется при воспалительных заболеваниях и представляет собой

Таблица 23.2. Белковые фракции плазмы крови человека

| Белковые фракции, обнаруженные методом | | Средняя концентрация | | ММ | IP | Физиологическая роль |
|--|---------------------------------|----------------------|----------|------------------------------------|-----|--|
| электрофореза | иммуноэлектрофореза | г/л | мкмоль/л | кДа | | |
| Альбумин | Преальбумин (транстиреин) | 0,3 | 4,9 | 61 | 4,7 | Связывание тироксина |
| | Альбумин | 40 | 579 | 69 | 4,9 | Коллоидно-осмотическое давление, функция переноса; пул аминокислот |
| α_1 -Глобулины | Кислый α_1 -гликопротеин | 0,8 | 18,2 | 44 | 2,7 | Продукт деградации тканей? |
| | α_1 -Липопротеин (HDL) | 3,5 | 17,5 | 200 | 5,1 | Транспорт липидов (преимущественно фосфолипидов) |
| α_2 -Глобулины | Церулоплазмин | 0,3 | 1,9 | 160 | 4,4 | Оксидазная активность, связывание меди |
| | α_2 -Макроглобулин | 2,5 | 3,1 | 820 | 5,4 | Ингибирование плазмينا и протеазы |
| | α_2 -Гаптоглобин | 1 | 11,8 | 85 | 4,1 | Связывание гемоглобина в плазме |
| β -Глобулины | Трансферрин | 3 | 33,3 | 75–80 | 5,8 | Транспорт железа |
| | β -Липопротеин (ЛПНП) | 5,5 | 0,3–1,8 | $3 \cdot 10^3$ – $2 \cdot 10^4$ | — | Транспорт липидов (преимущественно холестерина) |
| | Фибриноген | 3 | 8,8 | 340 | 5,8 | Свертывание крови |
| γ -Глобулины (иммуноглобулины) | IgG | 12 | 76,9 | 156 | 5,8 | Антитела против бактериальных антигенов и чужеродного белка |
| | IgA | 2,4 | 16 | 150 | 7,3 | |
| | IgM | 1,2 | 1,3 | 960 | | Агглютинины |

ММ — молекулярная масса; IP — изоэлектрическая точка; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

классический белок острой фазы. Повышенная концентрация СРБ свидетельствует об остром или хроническом инфекционном (бактериальном) или воспалительном процессе.

γ -Глобулины. Эта очень гетерогенная фракция включает крупные антитела, или иммуноглобулины (Ig), которые медленнее всего перемещаются при электрофорезе. По химическому строению различают пять классов Ig. В плазме крови присутствуют главным образом IgG, IgA и IgM (табл. 23.2).

Соотношение альбумин/глобулин

! Альбумины и глобулины постоянно синтезируются в организме; при воспалительных заболеваниях увеличивается относительная доля глобулинов, что проявляется в увеличении скорости оседания эритроцитов.

Образование и обновление белков плазмы. При нормальном питании за 24 ч заново образуется

примерно 0,2 г альбумина и 0,2 г глобулина на 1 кг массы тела. Время полужизни альбумина составляет в среднем 19 дней, тогда как для отдельных глобулинов оно очень различно (для α - и β -глобулинов, IgA и IgM — 4–8 дней, для IgG — 20–25 дней). Для глобулинов характерны выраженные колебания в преобладающем типе и количестве, так как они в больших количествах образуются почти при всех, особенно воспалительных, заболеваниях. Общее количество белков плазмы остается, как правило, неизменным, так как увеличение доли глобулинов сопровождается примерно равным уменьшением концентрации альбумина, поэтому снижается лишь соотношение альбумин/глобулин.

Скорость оседания эритроцитов. Эритроциты оседают в несвертываемом неподвижном образце крови, так как их удельный вес (1,096) больше, чем у плазмы (1,027). Однако они оседают медленно, так как взаимно отталкиваются из-за отрицательного поверхностного заряда. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) составляет у здоровой женщи-

ны 6–11 мм/ч, у здорового мужчины — 3–9 мм/ч. СОЭ зависит от состава белков плазмы. Снижение соотношения альбумин/глобулин сопровождается повышением СОЭ.

Повышение СОЭ. СОЭ повышается при бактериальных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях (разд. 24.3) и усиленном разрушении тканей (например, при опухолях). Сопутствующие воспалительные процессы ведут к усиленному образованию таких высокомолекулярных глобулинов, как фибриноген, γ -глобулины и белки острой фазы (см. 23.3), которые в качестве так называемых агрегеринов вызывают слипание эритроцитов. Агломераты оседают быстрее, чем соответствующее число отдельных клеток.

■ **Определение СОЭ.** Определение СОЭ. При использовании стандартного метода Вестергрена из локтевой вены берут 1,6 мл крови 2-миллилитровым шприцом, содержащим 0,4 мл антикоагулянта цитрата натрия. Кровь переносят в градуированную пробирку объемом 200 мл и диаметром 2,5 мм, которую фиксируют в вертикальном положении. Высота супернатанта, свободного от эритроцитов, измеряется через 1 ч (= СОЭ).

На СОЭ влияют различные **отрицательные факторы**. Снижение гематокрита за счет уменьшения **вязкости крови** приводит к повышению СОЭ, а увеличение гематокрита — к снижению. Изменения формы эритроцитов, например при **серповидно-клеточной анемии**, или их неодинаковая форма (**пойкилоцитоз**, например при злокачественной анемии), затрудняют их слипание, что приводит к снижению СОЭ. **Стероидные гормоны** (эстроген, глюкокортикоиды) и **фармакологические препараты** (например, салицилаты) ускоряют СОЭ пока еще неизвестным способом.

Транспортирующие компоненты плазмы

! Плазма крови — транспортная среда для питательных веществ, витаминов, микроэлементов и продуктов обмена веществ.

Питательные вещества, витамины и микроэлементы. Среди питательных веществ, переносимых кровью, преобладают липиды. Их концентрация (в норме 4–7 г/л) может после приема жирной пищи подниматься столь высоко (до 20 г/л), что плазма выглядит молочно-белой (**липидемия**). Примерно 80% липидов присутствует в форме глицеридов, фосфолипидов и сложных эфиров холестерина, связанных с глобулином (липопротеинов), тогда как жирные кислоты, не связанные в сложные эфиры, преимущественно образуют комплексы с альбумином.

Концентрация свободной глюкозы (независимо от ее поглощения и потребления) поддерживается на относительно постоянном уровне 0,8–1,2 г/л (4–7 ммоль/л). Аминокислоты в плазме присутствуют в средней концентрации 0,04 г/л. Витамины (разд. 37.3) и микроэлементы (разд. 37.4) транспортируются в свободной форме или будучи связанными с белком.

Продукты обмена веществ. Среди промежуточных продуктов по количеству преобладает молочная кислота. Ее концентрация в плазме (в норме 1–2 ммоль/л) повышается при недостатке кислорода и интенсивной мышечной работе. К метаболитам, подлежащим выведению из организма, относятся мочевины, креатинин, мочевины, билирубин и аммиак. Они содержат азот и выводятся с мочой. При нарушении функций почек их концентрация в плазме повышается.

Коротко

Плазма крови

В 1 л плазмы крови человека содержится примерно 900–910 г воды, 65–80 г белков и 20 г низкомолекулярных веществ. Удельный вес плазмы составляет 1,025–1,029. В плазме артериальной крови рН в норме равен 7,4. В плазме венозной крови рН имеет разное значение в зависимости от метаболической активности и сдвинут в сторону кислой реакции.

С **альбумином** связано 80% коллоидно-осмотического давления плазмы. Кроме того, как и α_1 -, α_2 - и β -глобулины, он служит в качестве переносчика. **γ -Глобулины** выполняют специфические защитные функции. Изменения соотношения белковых фракций плазмы могут быть выявлены с помощью электрофореза или на основе СОЭ.

Плазма содержит энергетические липиды, углеводы и аминокислоты. При приеме пищи концентрация этих веществ может резко возрастать. Некоторые вещества (например, молочная кислота) повторно поглощаются из плазмы клетками. Азотсодержащие продукты обмена веществ выводятся из организма почками.

23.3. Эритроциты

Гемопоз

! Все форменные элементы крови развиваются из общих стволовых клеток; гемопоз регулируется специфическими факторами роста и гормонами.

Стволовые клетки. Клетки крови имеют ограниченный срок жизни, который может составлять несколько часов (нейтрофилы), несколько месяцев (эритроциты) или много лет (лимфоцитарные клетки памяти). Состарившиеся клетки заменяются более молодыми. Процесс образования молодых клеток крови называют **гемопозом** (греч. *haima* — кровь; *poiein* — делать). **Генеалогическое дерево клеток крови (рис. 23.2)** показывает, что они развиваются из **плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток**. Стволовые клетки обладают способностью к делению и, следовательно, самообновлению (**ауторепродукции**), что поддерживает их постоянное существование. Помимо это-

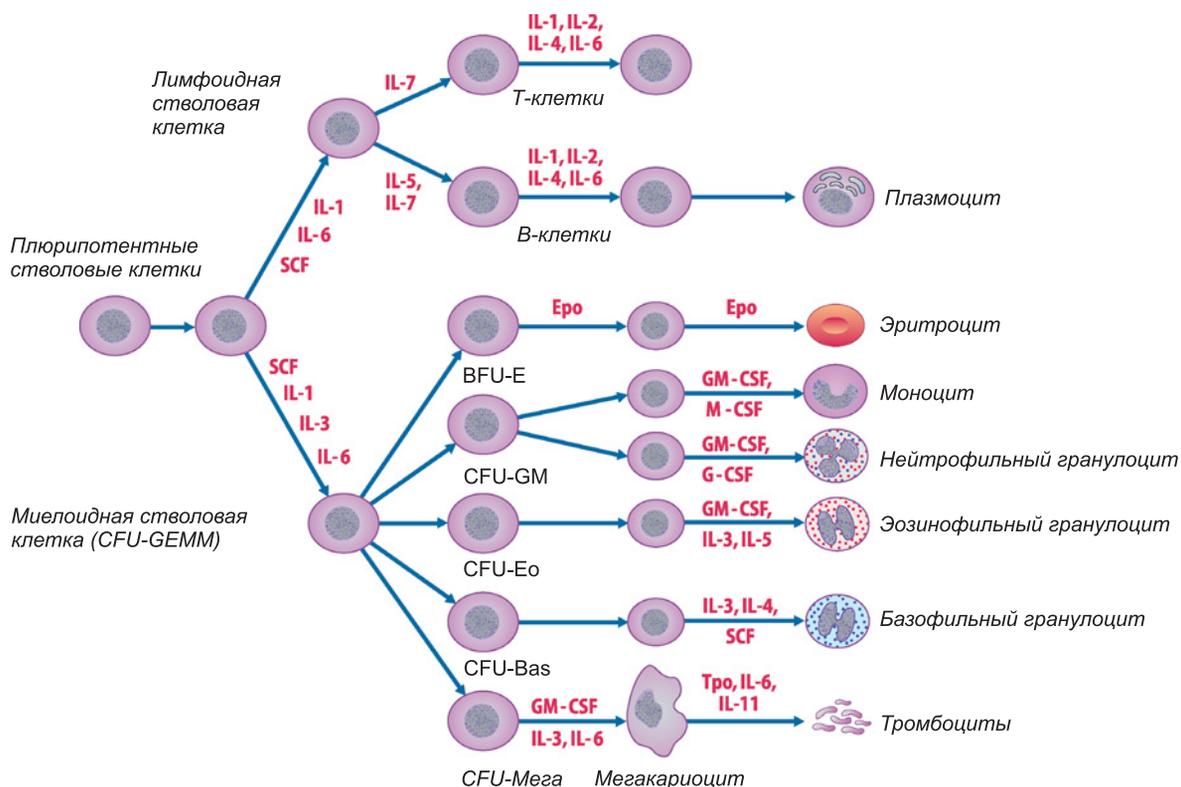


Рис. 23.2. Схема генеалогического дерева гемопоэза. На многих этапах пролиферации в костном мозге и лимфатических органах клетки крови возникают как потомки небольшого числа плюрипотентных стволовых клеток ($CD34^+$ -клетки). Специфические факторы роста (IL — интерлейкин; SCF — фактор стволовых клеток; CSF — колониестимулирующие факторы; EPO — эритропоэтин; TPO — тромбопоэтин) управляют скоростью пролиферации и дифференцированием предшественника (BFU, *burst forming unit* — бурстообразующая единица; CFU, *colony forming unit* — единица, образующая колонии) гранулоцитов (G), моноцитов (M), мегакариоцитов (M, Mega) и эритроцитов (E)

го, они дают более дифференцированных потомков. Среди их прямых потомков различают **миелоидные** и **лимфатические клетки**.

Гемопоэтические стволовые клетки в клинической практике часто называют $CD34^+$ -клетками (от англ. *cluster of differentiation*, что указывает на наличие у них определенных, обозначаемых числами мембранных белков). С использованием антител против белка $CD34$ можно накапливать гемопоэтические стволовые клетки для **трансплантации стволовых клеток**. Стволовые клетки также характеризуются **пластичностью**, т. е. могут давать начало не только мезодермальным (кровяным) клеткам, но и эндо- и эктодермальным клеткам. При лечении стволовыми клетками делается попытка путем пересадки собственных стволовых клеток (аутологичная трансплантация) восстановить поврежденные ткани (например, в мозге или в сердце).

Клетки-предшественники. За миелоидными и лимфоидными стволовыми клетками следуют более специализированные клетки-предшественники. На ранних стадиях развития они морфологически не дифференцированы — все выглядят похожими на лимфоциты. Клетки-предшественники дают на-

чало колониям более дифференцированных клеток (отсюда название «колониеобразующие единицы», КОЕ). Обозначение **КОЕ-ГЕММ** свидетельствует о том, что из них вырастает клеточная колония, состоящая из многих гранулоцитов (Г), эритроцитов (Е), моноцитов (Н) и мегакариоцитов (Н).

Гемопоэтические факторы роста. Пролиферация и дифференцировка стволовых клеток и клеток-предшественников регулируются различными факторами роста. Некоторые из них представляют собой настоящие гормоны и вырабатываются в отдаленных от костного мозга органах, таких как почки и печень, другие — **цитокины** — образуются локально гемопоэтическими клетками, фибробластами и эндотелиальными клетками (см. Приложение, табл. А5). Знание факторов роста существенно важно для клинической практики, так как некоторые — **полученные с помощью методов генной инженерии** — используются в качестве средств лечения. Среди важнейших средств, назначаемых в качестве лекарственных препаратов, — рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (рчГ-ксФ).

Число, форма и размер эритроцитов

Эритроциты — безъядерные двояковогнутые диски диаметром около 7,5 мкм. В среднем на 1 л крови приходится $4,8 \times 10^{12}$ эритроцитов у женщин и $5,3 \times 10^{12}$ у мужчин.

23.1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Пул гемопоэтических стволовых CD34⁺ клеток в костном мозге в норме способен на протяжении всей жизни продуцировать достаточное число клеток-предшественников, из которых образуются различные клетки крови. Эта способность утрачивается, когда пациентам со злокачественными заболеваниями, такими как лейкозы (рак крови) или лимфомы, назначают химические препараты в высоких дозах, возможно, в сочетании с радиотерапией, поскольку при этом уничтожаются стволовые клетки.

Их потеря может быть компенсирована внутривенным введением новых стволовых клеток, которые заселяют в костный мозг (*homing*) и регенерируют гемопоэтическую ткань. Трансплантация может осуществляться аутологично, когда в распоряжении имеются здоровые криоконсервированные стволовые клетки самого пациента. При аллогенной трансплантации клетки берут от другого человека, который должен иметь сходные HLA-маркеры (человеческие лейкоцитарные антигены), чтобы предотвратить реакцию иммунокомпетентных клеток донора (реакция трансплантата против хозяина) на здоровые ткани реципиента. Однако интересно, что трансплантированные чужеродные лейкоциты также могут разрушать лейкоэмические клетки реципиента.

Ранее красный костный мозг, полученный из тазовых костей, трансплантировали (ТКМ) или использовали для получения стволовых клеток. В прежнее время предпочтение отдавали трансплантации стволовых клеток периферической крови (ТПСК), которая менее болезненна для донора. Поскольку в норме в крови циркулирует мало стволовых клеток, за несколько дней до взятия материала донору вводят Г-КСФ, что стимулирует выход стволовых клеток из костного мозга (мобилизацию стволовых клеток). Стволовые клетки выделяют из крови донора в системе рециркуляции путем многочасового процесса (аферез). Третий вариант, который особенно подходит для детей, — это трансплантация стволовых клеток из пуповинной крови новорожденного.

Количество эритроцитов. Большинство форменных элементов крови — это эритроциты (по объему > 99%), которых в 1 л крови у женщин в среднем насчитывается $4,8 \times 10^{12}$, а у мужчин $5,3 \times 10^{12}$ (табл. 23.2). Наряду с водой главным компонентом

эритроцитов является красный пигмент крови гемоглобин, связывающий O₂ (разд. 34.2).

За детские годы концентрация эритроцитов изменяется. У новорожденных она высокая ($5,5 \times 10^{12}/л$) вследствие внутриутробной гипоксии (разд. 34.5), кроме того, при рождении кровь проходит через плаценту в кровеносную систему ребенка и при этом сильно обезвоживается. В последующие месяцы эритроциты плода погибают, поскольку они чувствительны к окислительному стрессу из-за поступающего от легких кислорода. Формирование эритроцитов не поспевает за гибелью фетальных эритроцитов, вследствие чего имеет место снижение их концентрации на 3-м месяце жизни примерно до $3,5 \times 10^{12}/л$. У детей дошкольного и школьного возраста отмечается несколько меньшая концентрация эритроцитов, чем у взрослых женщин.

Форма. Эритроциты человека — безъядерные двояковогнутые диски, средний диаметр которых составляет 7,5 мкм, а максимальная толщина (с края) 2 мкм (рис. 23.3). По сравнению с шаро-

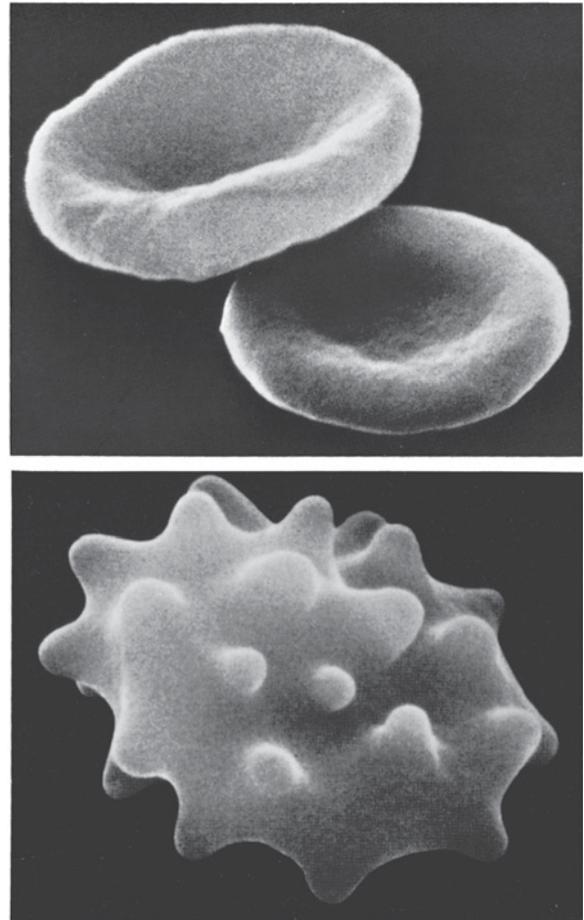


Рис. 23.3. Формы эритроцитов. Вверху: двояковогнутая дисковидная форма нормальных эритроцитов. Внизу: шиповатая форма (как плод дурмана, эхиноцит), которая встречается, в частности, при внесении эритроцитов в гипертонический солевой раствор (По данным: Bessis, 1974.)

видной уплощенная форма увеличивает площадь поверхности. Это облегчает газообмен при дыхании (разд. 34.1), так как диффузионная поверхность большая, а диффузионный путь короткий. Кроме того, плоские гибкие эритроциты могут при прохождении через узкие и изогнутые участки капилляров легко менять свою форму. Гибкость эритроцитов уменьшается с возрастом. Она также меньше у аномально деформированных эритроцитов, например, у **эллиптоцитов**, **сфероцитов** (шаровидных) или **серповидных клеток** (см. 23.3), поэтому они часто застревают в красной пульпе селезенки, где затем деградируют.

Размер. Средний объем эритроцитов (MCV, *mean corpuscular volume*) составляет 85 фемтолитров (нормоцит). Аномально крупные эритроциты называют **макроцитами** (например, при злокачественной анемии), а аномально мелкие — **микроцитами** (например, при недостатке железа). При одновременном наличии макро- и микроцитов говорят об **анизоцитозе**. Если эритроциты обладают аномальной формой, то имеет место **пойкилоцитоз**

Таблица 23.3. Показатели крови у взрослого человека

| Параметры | | Нормальное значение (пределы) | Единица* |
|-------------------|---|-------------------------------|--------------------|
| Эритроциты | ♀ | 4,8 (4,0–5,2) | $10^{12}/\text{л}$ |
| | ♂ | 5,3 (4,6–5,9) | $10^{12}/\text{л}$ |
| Ретикулоциты | | 0,07 (0,02–0,13) | $10^{12}/\text{л}$ |
| Гематокрит | ♀ | 0,42 (0,37–0,47) | |
| | ♂ | 0,47 (0,40–0,54) | |
| Гемоглобин | ♀ | 140 (120–160) | г/л |
| | ♂ | 160 (140–180) | г/л |
| MCV | | 85 (80–96) | |
| MCH | | 30 (27–34) | |
| MCHC | | 340 (300–360) | |
| Лейкоциты | | 7 (4–10) | |
| Гранулоциты | | 4,4 (2,5–7,5) | $10^9/\text{л}$ |
| – нейтрофильные | | 4,2 (2,5–7,5) | $10^9/\text{л}$ |
| – эозинофильные | | 0,2 (0,04–0,4) | $10^9/\text{л}$ |
| – базофильные | | 0,04 (0,01–0,1) | $10^9/\text{л}$ |
| Моноциты | | 0,5 (0,2–0,8) | $10^9/\text{л}$ |
| Лимфоциты | | 2,2 (1,5–3,5) | $10^9/\text{л}$ |
| Тромбоциты | | 250 (150–400) | $10^9/\text{л}$ |

* В клинической практике: $10^{12} = \text{T}$ — тера, $10^9 = \text{Г}$ — гига

(например, при злокачественной анемии или талассемии).

Картина красной крови. Наряду с гематокритом, концентрацией гемоглобина, числом кровяных клеток и MCV, к основополагающим параметрам крови (табл. 23.3) относятся среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH, *mean corpuscular hemoglobin*) и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC, *mean corpuscular hemoglobin concentration*). MCH показывает рассчитанную среднюю массу гемоглобина в отдельном эритроците (30 пг — нормохромная, > 34 пг — гиперхромная, < 27 пг — гипохромная).

Значение MCHC даже у больных редко отклоняется от нормы (на $300\text{--}360 \text{ г} \times 1 \text{ л}^{-1}$).

■ ■ ■ **Подсчет эритроцитов.** Определение числа эритроцитов с помощью микроскопа и **счетной камеры** в настоящее время практически не производится. Вместо этого для подсчета клеток используют **автоматические анализаторы**. В этом случае концентрация эритроцитов в разведенной суспензии определяется либо по степени рассеивания проходящего лазерного луча (проточная цитометрия), либо по изменению электрической проводимости при прохождении клеток через тонкую трубочку. Анализаторы рассчитывают гематокрит, MCV, MCH и MCHC.

Эритропоэз

! Формирование эритроцитов контролируется гормоном эритропоэтином, основным источником которого служат почки; экспрессия гена эритропоэтина усиливается при тканевой гипоксии.

Жизненный цикл эритроцитов. Эритроциты образуются в гемопоэтических тканях, т. е. в желточном пузыре (до 6-й недели после зачатия) у эмбриона, у плода — в печени (с 6-й недели и до рождения) и селезенке (с 15-й недели и до рождения) и, наконец (с 18-й недели), в красном костном мозге плоских и коротких костей (почти исключительно со 2-го месяца после рождения). Среди **предшественников эритроцитов** различают клетки нескольких стадий дифференцировки и созревания (в том числе КОЭ-Э и эритробласты) от миелоидных стволовых клеток до молодых безъядерных эритроцитов, которые выходят из костного мозга как ретикулоциты (рис. 23.2). Эритроциты циркулируют в крови 100–120 дней. Затем они разрушаются фагоцитирующими клетками в костном мозге, печени и селезенке. Примерно 0,8% из $2,5 \times 10^{13}$ эритроцитов взрослого человека обновляются за 24 ч. Это означает, что образование эритроцитов (эритропоэз) происходит со скоростью $1,6 \times 10^8$ эритроцитов в минуту.

Регуляция. После кровопотери или при заболеваниях, сопровождающихся снижением продолжительности жизни эритроцитов, скорость эритропоэза может увеличиваться. Эффективным стимулом

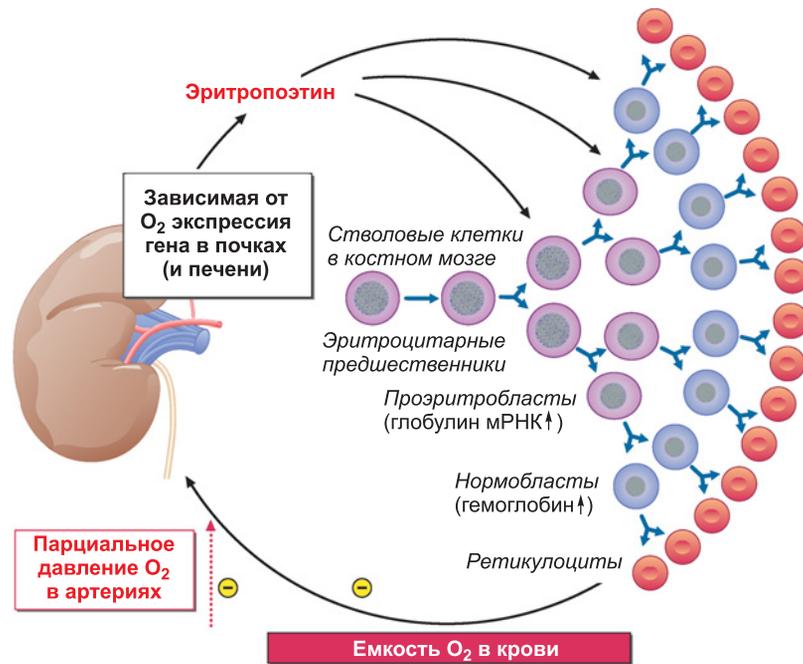


Рис. 23.4. Регуляция эритропоэза. Синтез гормона эритропоэтина в почках зависит от снабжения O_2 (по принципу обратной связи) и стимулирует рост предшественников эритроцитов в костном мозге, что приводит к повышению концентрации эритроцитов в крови (и следовательно, кислородной емкости крови)

при этом является снижение парциального давления O_2 в ткани (**тканевая гипоксия**). В таких условиях в плазме можно обнаружить эритропоэтин (Еро) — гликопротеиновый гормон (30 кДа; 165 аминокислот, 40% углеводов), который специфически усиливает эритропоэз.

Эритропоэтин образуется прежде всего в **почках**, а именно в перитубулярных фибробластоподобных клетках. При недостатке O_2 , например, в результате кровопотери или при нахождении на большой высоте над уровнем моря, увеличивается образование эритропоэтина (рис. 23.4). В небольших количествах эритропоэтин образуется также в других органах (печени, головном мозге). В **эмбриональный период** основным местом синтеза этого гормона является **печень**.

HIF-2. Экспрессия гена эритропоэтина стимулируется индуцируемым гипоксией фактором транскрипции 2 (HIF-2), который стабилизируется недостатком O_2 . HIF-2 и его изоформа HIF-1 активируют множество генов, продукты трансляции которых защищают организм от недостатка O_2 и глюкозы (в дополнение к эритропоэтину: фактор роста эндотелия сосудов VEGF, различные гликолитические ферменты и мембранные транспортеры глюкозы).

Действие эритропоэтина. Эритропоэтин связывается со специфическими гомодимерными трансмембранными рецепторами (Еро-R) на клетках-мишенях. За счет связывания эритропоэтина с Еро-R активируются внутриклеточные тирозинкиназы, которые стимулируют сигнальные

молекулы, предотвращающие запрограммированную гибель (апоптоз) предшественников эритроцитов в костном мозге (рис. 23.4). Клетки вступают на путь **пролиферации** и **дифференцировки**, за счет чего увеличивается число эритробластов, синтезирующих гемоглобин. Наконец, нормобласты выталкивают свое ядро в окружающее межклеточное пространство и созревают, превращаясь при этом в ретикулоциты (см. ниже). Увеличение концентрации эритропоэтина через 3–4 дня приводит к ретикулоцитозу. В его отсутствие эритроциты не могут образовываться.

Другие гормоны. Гормоны щитовидной железы (T_3 , T_4) стимулируют продукцию эритропоэтина, андрогенов и соматомединов (инсулиноподобных факторов роста, *insulin like growth factors*) в костном мозге. Зависимые от пола различия в гематокрите, массе эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови мужчин и женщин (см. выше) связаны прежде всего с усилением эритропоэза **андрогенами**.

Ретикулоциты. С помощью прижизненного окрашивания (например, бриллиантовым крезиловым синим или метиленовым синим) можно показать наличие в ретикулоцитах гранулярных или **ретикулярных структур** (*substantia granulo-reticulo-filamentosa*), состоящих из рибосомной РНК и органелл. Ретикулоциты могут быть крупнее, чем эритроциты. В течение 1–2 дней ретикулоциты теряют свою ретикулярную структуру и созревают в свободные от органелл эритроциты. Число и концентрация ретикулоцитов в крови дают диагностическую информацию об активности эритропоэза.

В норме доля ретикулоцитов составляет 1–1,5% от красных кровяных телец (абсолютные значения: $20\text{--}130 \times 10^9$ на 1 л). Подавление эритропоэза ведет к уменьшению числа ретикулоцитов и стимулирует увеличение их размера. В экстремальных случаях доля ретикулоцитов может увеличиваться до 40% от содержания красных телец в крови.

Анемия

❗ Недосток железа вызывает гипохромную микроцитарную анемию, недостаток витамина B_{12} или фолиевой кислоты — гипохромную макроцитарную анемию; анемии также возникают в результате повышенного гемолиза или первичной недостаточности костного мозга.

Содержание железа. Из 3–4 г находящегося в организме железа примерно 70% входят в состав гемоглобина (разд. 34.2). Железо, высвобождающееся из гема при разрушении старых эритроцитов, связывается в плазме крови гликопротеином трансферрином (общее количество примерно 3 мг), транспортируется в костный мозг и повторно используется для синтеза гемоглобина. В норме насыщение плазмы трансферрином у взрослого человека составляет 20–30%. Предшественники эритроцитов (и других клеток) обладают специфическими рецепторами к трансферрину (TfR), с помощью которых они поглощают трансферрин вместе с Fe^{3+} путем эндоцитоза. После отщепления Fe^{3+} комплекс трансферрин–TfR транспортируется назад в мембрану (рециклирование) и свободный от железа трансферрин (апо-трансферрин) выходит в межклеточное пространство.

Макрофаги и гепатоциты содержат около 0,7 г железа, связанного с ферритином (до $4500 Fe^{3+}$ на молекулу ферритина). В норме организм теряет только 1–2 мг железа в день, которые должны быть возмещены железом из пищи (рис. 23.5). В среднем в тонком кишечнике (прежде всего в двенадцатиперстной кишке) всасывается около 1,2 мг негемового железа и 0,4 мг гемового железа. Поступление железа из эритроцитов кишечника и макрофагов осуществляется за счет транспортного белка ферропортина. Активность ферропортина подавляется гормоном **гепсидином**, продуцируемым гепатоцитами. Гепсидин представляет собой белок острой фазы, состоящий из 25 аминокислот, который присоединяется к ферропортину, после чего последний интернализуется и протеолитически деградирует.

Анемия, связанная с недостатком железа. Дефицит железа широко распространен (примерно у 40% населения) в развивающихся странах и является основной причиной анемий и в индустриально-развитых странах. При дефиците железа образуются мелкие эритроциты с пониженной массой гемоглобина (**гипохромная микроцитарная анемия**).

Недостаток железа могут вызывать:

- недостаточное содержание элемента в пище (особенно часто у грудных детей);
- **сниженное поглощение железа** из пищеварительного тракта (например, при синдроме мальабсорбции);
- **хроническая кровопотеря** (например, при интенсивных менструальных кровотечениях, а также при язвах или злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта);

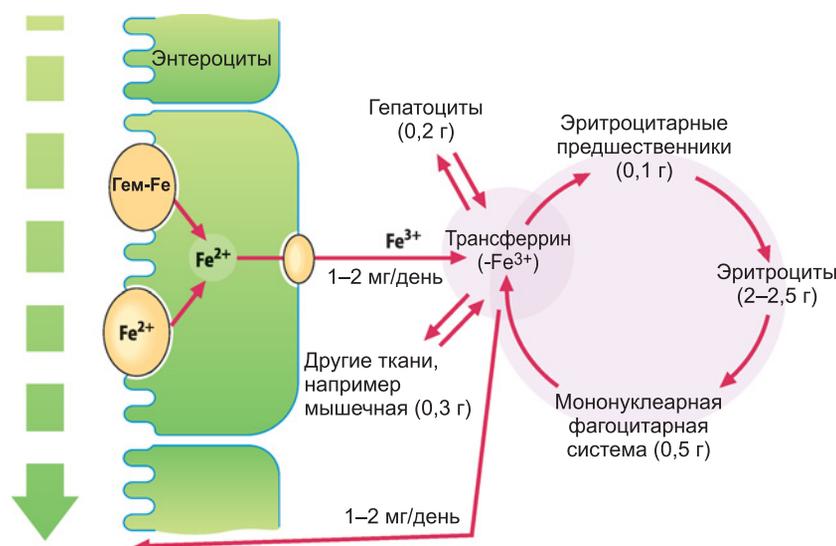


Рис. 23.5. Круговорот железа. Около 70% всего железа содержится в гемоглобине, остальные 30% — в других гемсодержащих белках или же связаны с ферритином в гепатоцитах и макрофагах. В плазме крови Fe^{3+} переносится трансферрином. Ежедневно 1–2 мг железа с помощью специальных белков-переносчиков поглощается в виде Fe^{2+} или гема в двенадцатиперстной кишке; таким образом восполняется утрата клетками железа

■ функционально в результате **воспалений** с повышенным образованием гепсидина (анемия хронических заболеваний).

Мегалобластические анемии. Отличительная особенность этих анемий — наличие аномально крупных эритроцитов (мегацитоз, или макроцитоз) и их незрелых предшественников (мегалобластов) в крови или в костном мозге. Причина аномалии — **недостаток витамина В₁₂** (пернициозная анемия) или **фолиевой кислоты** в пище или нарушение их усвоения. Оба витамина необходимы для пролиферации клеток (и синтеза ДНК).

Почечная анемия. Недостаток эритропоэтина при хронической почечной недостаточности приводит при отсутствии лечения к нормохромной нормоцитарной анемии. Однако с последней можно успешно бороться путем лечения рекомбинантным эритропоэтином (рчЭПО).

Апластическая анемия. Апластические анемии и **панцитопении** характеризуются тем, что, несмотря на наличие всех веществ, необходимых для кроветворения, гемопоэз в костном мозге снижен. При апластических анемиях происходит уменьшение числа только эритроцитов, при панцитопениях — всех клеток крови, образующихся в костном мозге. Причинами панцитопений могут быть повреждения костного мозга ионизирующими излучениями (при радиотерапии), клеточные яды (цитостатики, бензол и т. д.) или замещение здоровых тканей опухолевыми.

Гемолитические анемии. Болезни, при которых происходит интенсивное разрушение эритроцитов (гемолиз), могут вызывать гемолитическую анемию. Эритроциты могут лопаться (аналогично некрозу клеток, содержащих ядра) или гибнуть (аналогично апоптозу клеток, содержащих ядра). При программируемой гибели эритроциты сморщиваются и экспонируют фосфатидилсерин в своей клеточной мембране (**эриптоз**). Клетки, которые несут фосфатидилсерин на своей мембране, распознаются макрофагами, подвергаются фагоцитозу и разрушаются. К гемолизу и/или эриптозу приводят также наследственные заболевания: **шаровидно-клеточная анемия, серповидно-клеточная анемия и талассемии**, а также малярия, сепсис, отравления (в том числе свинцом, медью), аутоиммунные реакции против эритроцитов (разд. 24.3) и несовместимость резус-факторов при фетальном эритробластозе.

23.2. Анемии

Патология. Анемия — симптом заболеваний различной природы, а не самостоятельное заболевание. Это понятие относится к снижению (общего) объема циркулирующих эритроцитов (малокровие), в клинической практике оно используется для обозначения пониженной концентрации гемоглобина

в крови. При анемии может уменьшаться как число эритроцитов, так и содержание гемоглобина в отдельных эритроцитах.

Формы. Анемии — следствие врожденной аномалии, недостатка витаминов или железа, недостаточной продукции эритропоэтина, отравления, облучения или воспалительного или неопластического заболевания. **Нарушение образования эритроцитов** характеризуется низким уровнем ретикулоцитов ($< 20 \times 10^9/\text{л}$). **Гемолитические анемии** отличаются повышенным числом ретикулоцитов и измененными параметрами оборота гемоглобина (непрямой билирубин ↑, лактатдегидрогеназа сыворотки ↑, гаптоглобин ↓).

Симптомы. Симптомы хронической анемии обусловлены сниженным снабжением тканей O_2 . Пациенты страдают от утомляемости, одышки, тахикардии, головной боли и головокружений, у них снижена работоспособность. Кроме того, у пациентов наблюдается бледность кожи и слизистых оболочек. Другие симптомы могут быть связаны с причинами анемии (например, жжение на языке при недостатке витамина В₁₂, желтуха при гемолизе).

После **острого кровотечения** концентрация гемоглобина в крови сначала остается нормальной. Клинические симптомы при этом определяются прежде всего гиповолемией, в итоге может наступить циркуляторный шок.

Метаболическая активность эритроцитов

! Зрелые безъядерные эритроциты получают АТФ анаэробным путем в процессе гликолиза; НАД-Н и НАДФ-Н действуют как антиоксиданты.

Анаэробный синтез АТФ. Поскольку эритроциты не имеют митохондрий, они зависимы от анаэробного расщепления глюкозы, которую получают через транспортер глюкозы 1 (GLUT 1). Наряду с АТФ, необходимым для активного транспорта ионов через мембрану эритроцитов, в ходе гликолиза образуются такие восстановители как НАД-Н (восстановленный никотинамидадениндинуклеотид) и — в пентозофосфатном цикле — НАДФ-Н (восстановленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат).

Восстановители. НАД-Н используется, помимо прочего, для восстановления постоянно образующегося из-за самоокисления ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$) **метгемоглобина** (гемиглобина) до гемоглобина, способного транспортировать O_2 . НАДФ-Н используется для восстановления присутствующего в эритроцитах глутатиона. Легко окисляемый **глутатион**, в свою очередь, защищает от окисления внутриклеточные белки с SH-группами, в частности молекулы гемоглобина и белки мембраны эритроцитов.

■■■ **Недостаток Г6Ф-ДГ.** Недостаток в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6Ф-ДГ) — наиболее ча-

стый наследственный ферментативный дефект. Он сцеплен с X-хромосомой. Заболевание проявляется в периодических эпизодах гемолиза, которые могут быть вызваны инфекциями или приемом определенных лекарств (сульфонамидов) и питательных веществ (конских бобов).

Биофизические свойства

! Эритроциты могут изменять свою форму и объем в зависимости от осмотических условий.

Проницаемость. Мембрана эритроцитов представляет собой эластичную молекулярную мозаику, состоящую из белков, глико- и липопротеидов и липидных участков. Проницаемость мембраны эритроцитов (толщиной около 10 нм) для анионов примерно в 1 млн раз больше, чем для катионов.

Мембранные белки. Эритроциты проходят по капиллярам, ширина просветов которых меньше, чем их собственный диаметр (7,5 мкм). С внутренней стороны мембраны эритроцитов расположены структурные белки, которые обеспечивают им способность к легкой деформации. Особенно важными структурными белками являются **спектрин**, состоящий из двух длинных параллельно расположенных скрученных гибких цепей и способный образовывать олигомеры, **актин** и **протеин 4.1**. Сеть из этих белков прикрепляется к мембране или к специальным белкам-мостикам, таким как **протеин 4.2**, или **анкирин**, который соединяет спектрин с белком полосы 3 (Cl⁻/HCO₃⁻-обменник) на мембране эритроцитов. Генетически обусловленный дефект одного из этих белков может приводить к внутри- или внесосудистому гемолизу, например при наследственном эллипсоцитозе или сфероцитозе (круглоклеточной анемии).

Осмотические свойства. В гипертонической среде эритроциты теряют воду. За счет образования складок мембран эритроциты приобретают **формы, напоминающие шиповатые плоды дурмана** (рис. 23.3). В гипотонической среде эритроциты, напротив, набухают и их форма приближается к шаровидной (сфероциты). В итоге мембрана разрывается и гемоглобин высвобождается (**осмотический гемолиз**). Примерно 50% эритроцитов здорового человека гемолизируют в гипотоническом водном растворе при концентрации NaCl 4,3 г/л. При определенных дефектах мембраны эритроцитов или синтеза гемоглобина осмотическая устойчивость снижается и может развиваться гемолитическая анемия.

23.3. Серповидно-клеточная анемия

Причины и патология. Причина серповидно-клеточной анемии — замена глутамата в 6-м положении β-цепи гемоглобина на валин. У **гомозиготных носителей гена серповидно-клеточной анемии** до 50%

нормального гемоглобина А (HbA), который представляет собой тетрамерную молекулу, имеющую по две α- и две β-глобулиновые цепочки, замещены на гемоглобин S (HbS). Растворимость дезоксигенированного HbS составляет лишь около 4% от растворимости HbA. При отдаче O₂ (**дезоксигенации**) гемоглобином, присутствующим в эритроцитах в виде концентрированного раствора, HbS образует **волоконистый осадок**, который деформирует эритроциты, превращая их в серповидные клетки.

Последствия. Из-за плохой способности к изменению формы серповидные эритроциты могут закупоривать мелкие сосуды. Следствиями могут быть, в частности, почечная недостаточность, инфаркт миокарда и т. д. Пациенты страдают прежде всего от кислородной недостаточности (гипоксии, например при низком давлении O₂ в самолете).

■■■ Гемолизирующее действие некоторых видов мыла, сапонины и синтетических моющих средств основывается на снижении поверхностного натяжения между водной и липидной фазами мембраны. Липиды эмульгируются и выходят из мембраны. Из-за брешей в мембранах клетки подвергаются гемолизу. Органические растворители, такие как хлороформ, эфир и другие, также вызывают выход липидных компонентов из мембраны и тем самым гемолиз.

Коротко

Эритроциты

Большая часть форменных элементов крови представлена эритроцитами. Эти двояковогнутые диски содержат высококонцентрированный раствор гемоглобина, необходимый для транспорта O₂, но не содержат органелл. Благодаря сложной сети ассоциированных с мембраной белков эритроциты могут деформироваться и проходить через узкие капилляры. Они циркулируют в крови 100–120 дней, после чего подвергаются фагоцитозу. Стареющие эритроциты постепенно заменяются молодыми, которые созревают как потомки гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников в эритропоэтических тканях. Для пролиферации и дифференцировки эритроцитарных предшественников необходим эритропоэтин — гликопротеиновый гормон, образующийся преимущественно в почках.

Картина красной крови включает сведения о концентрации гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в крови, а также о гематокрите. Для дифференциальной диагностики анемий достаточно знать средний объем (MCV) и массу гемоглобина (MCH) в отдельных эритроцитах.

Анемии возникают при недостаточном образовании или избыточной потере эритроцитов. Первое имеет место при недостатке железа, витамина B₁₂, фолиевой кислоты или эритропоэтина (при хронической почечной недостаточности).

Химиотерапия вызывает гипопролиферативную анемию. При кровотечениях различают острые и хронические анемии. Гемолитические анемии могут иметь наследственный характер (ферментативные или мембранные дефекты).

23.4. Лейкоциты

Нормальные характеристики и общие свойства

! Кровь здорового взрослого человека содержит в среднем 7×10^9 лейкоцитов в 1 л; лейкоциты (гранулоциты, моноциты и лимфоциты) — амебоидные подвижные клетки, способные мигрировать в воспаленные ткани.

Число лейкоцитов. Лейкоциты, или белые (бесцветные) кровяные тельца, имеют ядра и не содержат гемоглобин. У здорового взрослого человека в литре крови их циркулирует в среднем 7×10^9 (7000/мкл). В противоположность относительно постоянному числу эритроцитов, число лейкоцитов в крови колеблется в зависимости от времени суток и активности организма. При $> 1 \times 10^{10}$ /л лейкоцитов ($> 10\,000$ /мкл) говорят о **лейкоцитозе**, при $< 4 \times 10^9$ /л (< 4000 /мкл) — о **лейкопении**. Лейкоцитоз имеет место прежде всего при воспалительных заболеваниях и — в самой тяжелой форме — в случае лейкозов. У грудных детей и дошкольников в норме число лейкоцитов несколько выше (примерно 1×10^{10} , или 10 000/мл), чем у взрослых.

Виды лейкоцитов и их образование. С морфологической и функциональной точек зрения и по месту образования различают три основных вида лейкоцитов: гранулоциты, моноциты и лимфоциты (табл. 23.3). Все они — так же как эритроциты и тромбоциты — являются потомками плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Предшественники лимфоцитов первыми ответвляются от общей линии стволовых клеток (рис. 23.2), гранулоциты и моноциты формируются в костном мозге под воздействием определенных гликопротеиновых гормонов мезенхимального происхождения (**КСФ, колониестимулирующие факторы**; см. Приложение, табл. А5).

Наличие. Наибольшее число лейкоцитов ($> 50\%$) находится вне сосудов, а более 30% — в костном мозге. Очевидно, что кровь для этих клеток — за исключением базофильных гранулоцитов (см. ниже) — представляет преимущественно транзитный путь от мест образования в костном мозге и в лимфоидной ткани к местам функционирования.

Миграция. Лейкоциты способны к амебоидному движению. Они могут выходить через стенки сосудов (**лейкодиapedез**). Лейкоциты мобилируются определенными веществами эндогенного и бактериального происхождения (**хемотаксис**) и мигрируют в направлении увеличения концентраций этих веществ, т. е. к месту заражения или воспаления. В частности, хемотаксическим действием обладают интерлейкин-8, фактор комплемента C5a (разд. 24.1), эйкозаноиды (см. ниже) и фактор,

активирующий тромбоциты (РАФ, лейкоцитарный фосфолипид).

Фагоцитоз. Фагоциты могут окружать и поглощать инородные тела. Они располагают — в зависимости от вида лейкоцитов — ферментами, ускоряющими процесс деградации (в том числе гидропероксидазами, протеазами, амилазами, липазами и нуклеотидазами).

Подсчет лейкоцитов. Число лейкоцитов определяется или автоматически, или с помощью микроскопа в счетных камерах. При обоих методах подсчитывают ядра лейкоцитов после гемолиза в гипотоническом растворе. Для определения **числа отдельных видов лейкоцитов** в крови высушенный на воздухе мазок капиллярной крови на предметном стекле окрашивают стандартизированными смесями из кислых и щелочных красителей (например, по Гимзе) и дифференцируют под микроскопом отдельные виды лейкоцитов (дифференциальная картина крови). Без микроскопа различные виды лейкоцитов можно определять методом точной цитометрии. Для этого материал маркируют с помощью специфических антител.

Гранулоциты

! Гранулоциты играют важную роль при неспецифической защите от возбудителей болезней; различают нейтрофильные, эозинофильные и базофильные гранулоциты.

Виды гранулоцитов. Примерно 60% лейкоцитов крови составляют гранулоциты. В соответствии с окрашиванием гранул в цитоплазме различают нейтрофильные, эозинофильные и базофильные гранулоциты (табл. 23.3). Гранулоциты берут начало в костном мозге (**миелоидные лейкоциты**). Диаметр гранулоцитов в препарате мазка крови составляет 10–17 мкм.

Нейтрофильные гранулоциты. Почти все гранулоциты — нейтрофилы, также называемые **полиморфноядерными нейтрофильными гранулоцитами (ПЯНГ)**. Среднее время их циркуляции в крови составляет всего 6–8 ч. Примерно 50% ПЯНГ, находящихся внутри сосудов, не циркулируют, а прикрепляются к эндотелиальной стенке, чаще всего сосудов легких и селезенки. Эти покоящиеся клетки в стрессовых ситуациях могут быть быстро мобилизованы (под действием кортизола и адреналина). В начале острых инфекций число ПЯНГ возрастает особенно быстро. Другим признаком инфекции является увеличение числа метамиелоцитов (палочкоядерных или «молодых») в белой картине крови (так называемый **сдвиг влево**).

ПЯНГ обладают важными функциями во врожденной неспецифической системе защиты (разд. 24.1). При активации они продуцируют, помимо прочего, активные формы O_2 , простагландины и лейкотриены (разд. 2.6), которые вызывают воспаление (гл. 7; см. 23.4), сосудистые реакции

и боль. Гранулы ПЯНГ содержат также лизоцим, который атакует бактериальные стенки, противомикробные пептиды и лактоферрин. Концентрация высвобождающейся при распаде нейтрофилов сериновой протеазы **ПЯНГ-эластазы** в сыворотке служит диагностическим показателем тяжести воспаления.

Эозинофильные гранулоциты. Около 2–4% лейкоцитов крови являются эозинофилами. Продолжительность их пребывания в крови составляет 4–10 ч, продолжительность жизни — около 10 дней. Число эозинофилов в крови колеблется и демонстрирует выраженный **24-часовой ритм**. В дневное время этих клеток примерно на 20% меньше, а в полночь примерно на 30% больше, чем в среднем за 24 ч. Колебания обусловлены циркадианными ритмами синтеза кортизола (разд. 21.5). Повышение концентрации глюкокортикоида ведет к уменьшению числа эозинофилов в крови, а ее снижение, напротив, к увеличению. Эозинофилы содержат крупные овальные ацидофильные гранулы с липидами и белками, которые могут уничтожать паразитов (например, червей). **Эозинофилия** (увеличение числа эозинофилов) в частности наблюдается при **аллергических** реакциях **сверхчувствительности**, паразитарных инфекциях и аутоиммунных заболеваниях, при которых образуются антитела против собственных клеток организма (разд. 24.3).

Базофильные гранулоциты. Около 0,5–1% лейкоцитов крови составляют базофилы. Продолжительность их пребывания в крови достигает 12 ч. Цитоплазма содержит базофильные гранулы с гепарином и гистамином. После поступления в организм жиров с пищей число базофилов в периферической крови увеличивается. Гепарин (разд. 23.6) активированные липопротеинлипазы и, таким образом, жировой обмен после поступления жиров. Активированные базофилы высвобождают из гранул **гистамин**. Это может привести к развитию таких аллергических симптомов, как расширение сосудов, покраснение кожи, образование сыпи и в некоторых случаях спазмы бронхов (разд. 24.3).

Моноциты

! Моноциты и тканевые макрофаги объединяются в систему мононуклеарных фагоцитов.

Макрофаги. Крупные моноциты (диаметр в мазках крови 12–20 мкм) составляют 2–10% лейкоцитов крови. Они превосходят все прочие лейкоциты по способности к фагоцитозу. Моноциты мигрируют примерно через 2–3 дня из крови в окружающую ткань, где они пребывают **в течение нескольких месяцев** в качестве **тканевых макрофагов**. Особенно много тканевых макрофагов находится в лимфатических узлах, стенках альве-

ол и синусах печени, селезенки и костного мозга. Моноциты и тканевые макрофаги образуют как **система мононуклеарных фагоцитов** (ранее называвшаяся ретикулоэндотелиальной системой) цитотоксические вещества, лейкотриены и цитокины (см. Приложение, табл. А5). Помимо этого, макрофаги имеют антигенпрезентирующую функцию (разд. 24.2).

23.4. Воспаление

Симптомы. Уже античная медицина трактовала воспаление как ответ ткани на повреждение с симптомами *dolor* (**боль**), *rubor* (**покраснение**), *calor* (**повышенная температура**), *tumor* (**припухлость**) и *functio laesa* (**нарушенная функциональная деятельность**).

Причины. Местные воспалительные реакции вызываются прежде всего активацией и миграцией лейкоцитов и повышенным синтезом простагландинов и лейкотриенов. Системным действием обладают различные иммуномодулирующие белки (цитокины), которые продуцируются прежде всего активированными лейкоцитами и тканевыми макрофагами. Цитокин интерлейкин 6 (IL-6) стимулирует в печени синтез белков острой фазы (в том числе С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, фибриноген, кислый α_1 -гликопротеин, гепсидин). Таким образом, лабораторная диагностика позволяет выявить воспаление на основе следующих показателей: лейкоцитоз, смещение профиля белков сыворотки в электрофорезе, увеличение СОЭ, увеличение количества белков острой фазы, а также концентрации нейтральных протеаз (прежде всего PMN-эластазы) в плазме.

Лимфоциты

! Лимфоциты отвечают за специфическую иммунную защиту; они формируются из предшественников В-клеток в костном мозге и Т-клеток в тимусе.

Формирование лимфоцитов. До 20–50% лейкоцитов крови взрослого человека представлено лимфоцитами, у маленьких детей их больше 50%. Предшественники лимфоцитов, происходящие из **лимфатических стволовых клеток** (рис. 23.2) приобретают в центральных лимфоидных органах — **костном мозге** и **тимусе** — свои типичные свойства (иммунологическое «обучение»). Лимфоциты, предшественники которых созревают только в костном мозге, называют В-лимфоцитами или В-клетками (от англ. *bone marrow* — костный мозг). Лимфоциты, предшественники которых созревают в костном мозге, а затем в тимусе, обозначаются как Т-лимфоциты, или **Т-клетки**.

Система В-клеток. Примерно 15% лимфоцитов в крови — это В-клетки. Они отвечают за **специ-**

фический гуморальный иммунитет, т. е. защиту от патогенов за счет растворимых антител. Для этого они оседают в ткани как плазматические клетки (разд. 24.2).

Система Т-клеток. Около 70–80% лимфоцитов в крови — это Т-клетки. Они отвечают за **специфический клеточный иммунитет** (разд. 24.2). Т-клетки не циркулируют в крови и лимфе постоянно, а находятся во вторичных лимфоидных органах — **лимфатических узлах** и **селезенке**. После антигенной стимуляции они размножаются и дифференцируются либо в Т-эффекторы, либо в долгоживущие Т-клетки памяти (разд. 24.2).

Нулевые клетки. Примерно 10% лимфоцитоподобных клеток в крови не могут быть однозначно отнесены ни к В-, ни к Т-клеткам в соответствии с их поверхностными маркерами.

Патофизиология лейкоцитов

! При инфекционных заболеваниях число лейкоцитов разных типов возрастает характерным образом (лейкоцитоз); больные с лейкоцитарной недостаточностью (лейкопенией) предрасположены к бактериальным заболеваниям.

Лейкоцитоз. При острых бактериальных инфекциях стимулируется синтез определенных гемопоэтических факторов роста (прежде всего Г-КСФ и ГМ-КСФ). Как правило, сначала наблюдается нейтрофилия с уменьшением числа лимфоцитов и эозинофилов (нейтрофильная фаза). Затем имеет место моноцитоз (моноцитарная фаза). Наконец, инфекция постепенно заканчивается лимфоцитозом и эозинофилией (лимфоцитарно-эозинофильная фаза выздоровления). Хронические инфекции вызывают лимфоцитоз.

Лейкопения. Аномальный недостаток лейкоцитов — лейкопения — приводит к ослаблению защиты организма от бактерий. Лейкопения часто затрагивает короткоживущие нейтрофилы. Как и при формировании эритроцитов, физические (например, ионизирующее излучение) или химические (такие как бензол, цитостатики и т. д.) повреждающие факторы тормозят пролиферацию и созревание стволовых клеток или детерминированных клеток-предшественников в костном мозге. Для лечения лейкопений обычно назначают рекомбинантный Г-КСФ.

Лейкемия. Под лейкемией понимают неконтролируемое размножение лейкоцитов. Эти клетки крови, образующиеся в слишком большом количестве, чаще всего недифференцированы и не в состоянии выполнять свои физиологические функции, особенно при защите от бактерий. По происхождению клеток различают миелоидные и лимфатические лейкозы.

Коротко

Лейкоциты

Белые кровяные клетки, содержащие ядра, выполняют важную задачу — распознают, инактивируют и элиминируют инородные тела и возбудителей болезней (бактерий, вирусы, грибы, гельминтов, опухолевые клетки). Для выполнения этой задачи существуют различные виды лейкоцитов — в зависимости от их происхождения (миелоидное или лимфоидное) и их функции (неспецифическая или специфическая или же **врожденный** или **приобретенный иммунитет**). Нейтрофильные гранулоциты (с полиморфными ядрами) и моноциты особенно активны при острой борьбе с бактериями: привлекаемые хемотаксическими веществами (цитокинами и факторами комплемента), они проникают через стенку сосудов (диapedез) и фагоцитируют возбудителей болезней. Кроме того, они продуцируют медиаторы воспаления (в том числе лейкотриены, простагландин E_2 , цитокины). Эозинофильные гранулоциты специализируются на уничтожении паразитов. Базофильные гранулоциты высвобождают противовоспалительные вещества (прежде всего гистамин), тогда как иммуноглобулины (класс Е), которыми насыщена их мембрана, атакуют соответствующие антигены. В-лимфоциты отвечают за специфический гуморальный иммунитет (образование антител), а Т-лимфоциты — за специфический клеточный (уничтожение, образование цитокинов) иммунитет.

Нормальные значения

Из лейкоцитов, которых в крови в среднем содержится 7×10^9 /л, 63% являются гранулоцитами (примерно 60% нейтрофилы, 3% эозинофилы, <1% базофилы), 7% моноцитами и 30% лимфоцитами. Увеличение концентрации лейкоцитов (например, вследствие какой-либо инфекции) называют **лейкоцитозом**, а снижение — **лейкопенией**.

23.5. Тромбоциты

Образование и структура

! Тромбоциты (около 250×10^9 л) — очень мелкие безъядерные пластинки, образующиеся при отделении от мегакариоцитов; мегакариопоэз и тромбопоэз регулируются гликопротеином тромбопоэтином.

Образование, число и деградация тромбоцитов. В 1 л крови здорового взрослого человека содержится в среднем от 150×10^9 до 400×10^9 тромбоцитов. Плоские, неправильной формы кровяные пластинки имеют диаметр 1–4 мкм и толщину 0,5–0,75 мкм. Они возникают внутри сосудов из так называемых пропластинок, которые в свою очередь образуются путем отщуривания цитоплазмы от гигантских клеток костного мозга (**мега-**

кариоцитов). Один мегакариоцит продуцирует 6–8 пропластинок, а каждая из них — до 1000 тромбоцитов. Длительность пребывания тромбоцитов в крови составляет **5–11 дней**. Затем они деградируют в печени, легких и селезенке.

Регуляция тромбопоэза. Формирование мегакариоцитов стимулируется цитокинами (прежде всего **интерлейкинами-3, -6 и -11**) (рис. 23.2). Кроме того, имеется специфический фактор роста мегакариоцитов — гликопротеиновый гормон **тромбопоэтин** (70 кДа), который продуцируется прежде всего гепатоцитами. В отличие от экспрессии гена эритропоэтина, зависимой от O_2 , скорость синтеза тромбопоэтина в печени всегда одинакова. Концентрация тромбопоэтина в плазме регулируется непосредственно мегакариоцитами и тромбоцитами, которые связывают этот гормон, поглощают его и разрушают.

Морфология тромбоцитов. В электронном микроскопе под мембраной, окружающей тромбоциты, можно различить область неструктурированной цитоплазмы — **гиаломер**. Только после активации тромбоцитов в цитоплазме становятся различимыми сократительные филаменты, состоящие из актина, миозина и тропомиозина. Глубже внутри располагается область органелл — **грануломер**, который содержит митохондрии, гликоген и гранулы.

Гранулы пластинок. По морфологии и содержанию гранул различают α -гранулы, электронно-плотные гранулы и лизосомы (**табл. 23.4**). Белки в α -гранулах происходят отчасти из плазмы крови и попадают в тромбоциты через **открытую систему канальцев**. Содержимое α -гранул и электронно-плотных гранул, высвобождающихся после контакта пластинок с поврежденными поверхностями сосудов, играет важную роль в агрегации тромбоцитов и свертывании крови (см. ниже). Лизосомные ферменты, по всей видимости, служат для разрушения патогенов.

Синтез тромбосана. Тромбоциты обладают высокоактивным ферментом тромбосансинтазой, за счет чего способны преобразовывать высвобо-

ждающуюся из клеточных мембран арахидоновую кислоту в **тромбосаны** (разд. 2.6; рис. 2.6), которые повышают предрасположенность тромбоцитов к агрегации.

Патофизиология тромбоцитов

! Дефицит тромбоцитов (тромбоцитопения) или их дисфункция (тромбоцитопатия) могут увеличивать склонность к кровоточивости; это проявляется в спонтанных точечных кровоизлияниях на коже и слизистых оболочках.

Тромбоциты. Мелкие безъядерные кровяные пластинки (от 150×10^9 до 400×10^9 на 1 л крови) возникают путем обособления от мегакариоцитов. Они циркулируют в крови 5–11 дней и активизируются при повреждении сосудов. Активированные тромбоциты образуют агрегаты, высвобождают стимулирующие свертывание крови компоненты α -гранул и электронно-плотных гранул и продуцируют тромбосаны.

Недостаток тромбоцитов (**тромбоцитопения**) или их дисфункция (**тромбоцитопатия**) могут вызывать геморрагический диатез.

Тромбоцитопения. Когда тромбоцитов содержится меньше чем 50×10^9 на 1 л крови, то можно говорить о склонности к кровоточивости (**геморрагический диатез**). Нарушения первичного гемостаза вызывают спонтанные кровотечения из капилляров всех органов. Точечные (в виде пятнышек) кровоизлияния видны на коже и слизистых оболочках как **тромбоцитопеническая пурпура**. Причинами тромбоцитопении могут быть уменьшенное образование тромбоцитов (амегакариоцитоз) из-за дефицита тромбопоэтина (прежде всего при повреждении печени) или повреждение костного мозга (например, в результате действия ионизирующего излучения, цитостатиков или неопластических процессов), а также большие потери тромбоцитов (например, при иммунных реакциях, вирусных инфекциях, продолжительных кровотечениях).

Таблица 23.4. Компоненты гранул тромбоцитов

| Электронно-плотные гранулы | α -Гранулы | Лизосомы |
|----------------------------|---|---------------------------|
| Анионы | Белки плазмы (или сходные с ними) | Кислые гидролазы |
| АТФ | Фибриноген, факторы свертывания V и VIII, фибронектин, калликреин, α_2 -антиплазмин, тромбоспондин, сосудистый эндотелиальный фактор роста | β -Тексозаминидаза |
| АДФ | Белки, специфичные для тромбоцитов | β -Галактозидаза |
| ГТФ | Фактор фон-Виллебранда, фактор 4 тромбоцитов | β -Глюкуронидаза |
| ГДФ | (антигепарин), β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста (<i>platelet derived growth factor</i>) | β -Арабинозидаза |
| Неорганические фосфаты | | β -Глицерофосфатаза |
| Катионы | | Арилсульфатаза |
| Кальций | | |
| Серотонин | | |

Тромбоцитопатии. Помимо тромбоцитопении, встречаются врожденные нарушения тромбоцитарной функции, при которых число тромбоцитов нормальное, но снижена их **способность к накоплению** α -гранул (*grey-platelet-syndrome*) или электронно-плотных гранул (*storage pool disease*).

Время кровотечения. Помимо определения числа и функции тромбоцитов в клинической лаборатории, на практике **первичный гемостаз** можно легко оценить путем определения времени кровотечения. Для этого делают укол в подушечку пальца или мочку уха и затем замеряют время до остановки кровотечения (**нормальное значение < 6 мин**).

23.6. Остановка кровотечения и свертывание крови

Первичный гемостаз

! В первичном гемостазе участвуют кровеносные сосуды и тромбоциты; основные функции тромбоцитов — адгезия и агрегация, а также высвобождение веществ, обеспечивающих остановку кровотечения.

Адгезия тромбоцитов. После повреждения с разрывом мелких сосудов кровотечение у здорового человека прекращается через 1–4 мин. Этот предварительный, первичный гемостаз происходит преимущественно за счет спазма сосудов и механического замыкания мелких сосудов путем образования тромбоцитарной пробки.

Тромбоциты прикрепляются к волокнам соединительной ткани по краям раны. Эта адгезия тромбоцитов прежде всего опосредуется **фактором фон Виллебранда (vWF)** — олигомерным гликопротеином, который накапливается в клетках эндотелия и тромбоцитах. Кроме того, он находится в плазме, где поддерживается связанным с фактором свертывания VIII (отсюда более раннее название: ассоциированный с фактором VIII антиген). Генетически обусловленные дефекты системы синтеза vWF служат причиной заболевания фон Виллебранда, наиболее часто встречаемого врожденного геморрагического диатеза (распространенность 1–2%). Фактор фон Виллебранда образует мостики между коллагеном и тромбоцитами, экспрессирующими специфический vWF-рецептор, гликопротеин Ib/IX (**рис. 23.6**). Кроме того, тромбоциты обладают рецепторами к белкам субэндотелиального матрикса, таким как коллагены, фибронектин или ламинин.

Обратимая агрегация тромбоцитов. При адгезии тромбоциты становятся округлыми и образуют шиповидные придатки (преобразование; **рис. 23.7**). Нити актина и миозина, которые преобразуют

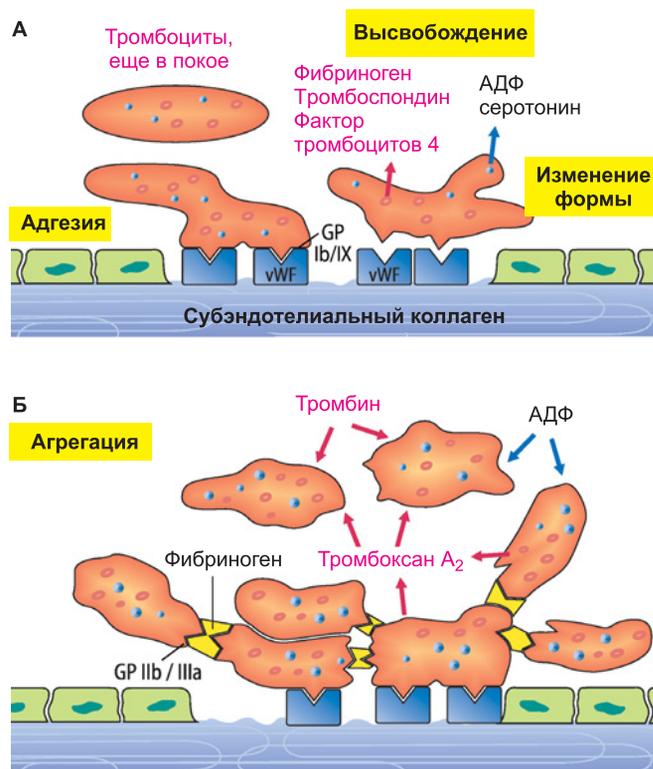


Рис. 23.6. Развитие тромбоцитарной пробки у поврежденной стенки сосуда. **А.** Активированные тромбоциты преобразуются, активируют гликопротеиновые рецепторы (GP) и высвобождают содержимое своих гранул. Образующий в субэндотелиальных структурах фактор фон-Виллебранда (vWF) прикрепляет пластинки (через рецептор GPIb/IX) к стенке сосуда (адгезия тромбоцитов). **Б.** Другими рецепторами (здесь GPIIb и GPIIIa для фибриногена) связываются определенные белки, которые скрепляют тромбоциты между собой (агрегация тромбоцитов). Важнейшие стимуляторы агрегации — АДФ, тромбин и тромбоксан A_2

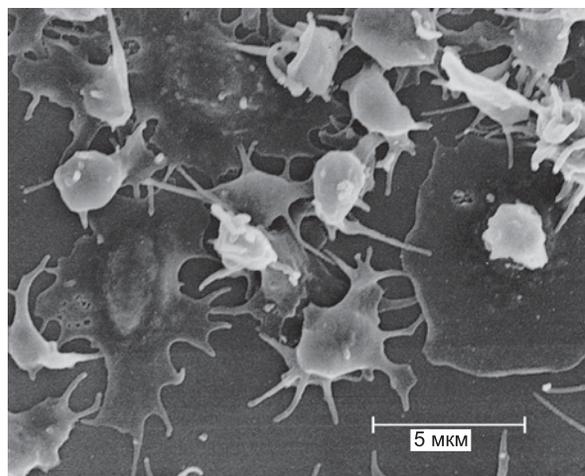


Рис. 23.7. Активированные тромбоциты на стадии адгезии. Можно различить расположенные в центре гранулы и по периферии шиповидные псевдоподии. Снимок сделан с помощью сканирующего электронного микроскопа (Предоставлено: Armin J. Reiningger, Мюнхен.)

форму тромбоцитов, активируются **ионами Ca^{2+}** из электронноплотных гранул. Под воздействием АДФ (из поврежденных клеток) наступает сначала **обратимая агрегация**. Действие АДФ усиливается тромбином, адреналином, серотонином, тромбоксаном A_2 (см. ниже) и активирующим тромбоциты фактором (PAF) — фосфолипидом из лейкоцитов. АДФ и его антагонисты вызывают изменение конформации определенных рецепторов (гликопротеины IIb и IIIa) на мембране тромбоцитов. С этими рецепторами, относящимися к семейству интегринов, связывается теперь фибриноген и во все большем количестве другие тромбоциты (рис. 23.6).

Высвобождение факторов свертывания крови. Фактор свертывания **тромбин** (см. ниже), который в небольшом количестве возникает уже на этой стадии гемостаза, связывается со специфическими рецепторами на мембране тромбоцитов и тем самым индуцирует фосфорилирование внутриклеточных белков, а также совместно с АДФ выход Ca^{2+} из электронноплотных гранул в цитозоль тромбоцитов. Это приводит к активации Ca^{2+} -зависимой **фосфолипазы A_2** , которая катализирует высвобождение арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота под действием ферментов циклооксигеназы и тромбоксансинтазы преобразуется в циклические эндопероксиды PGG_2 и PGH_2 и далее в тромбоксан A_2 (разд. 2.6; рис. 2.6). Эндопероксиды и тромбоксан A_2 вызывают деформацию и дальнейшую агрегацию тромбоцитов, которые в результате также высвобождают свое **содержимое**. Вследствие нарушения структуры тромбоцитов отрицательно заряженные фосфолипиды внутренних слоев клеточной мембраны и грануломеров выходят наружу. Фосфолипиды (более раннее название: тромбоцитарный фактор 3) связывают определенные факторы системы свертывания крови (например, фактор V_a и VIII_a , см. ниже), которые таким путем накапливаются локально.

Вазоконстрикция. Поврежденные сосуды **сужаются** при действии сосудосуживающих веществ (тромбоксан A_2 , серотонин, катехоламин) и замыкаются тромбоцитами, прикрепляющимися к коллагеновым волокнам.

Необратимая агрегация. **Тромбоспондин**, высвобождаемый из **α -гранул** тромбоцитов, вызывает переход к необратимой агрегации. Именно путем присоединения этих крупных гликопротеинов укрепляются фибриногеновые мостики, которые скрепляют между собой тромбоциты.

Эффекты усиления. На некоторых стадиях имеет место положительная обратная связь: активированные тромбоциты образуют вещества, которые в свою очередь их активируют. Примером может служить высвобождение АДФ, а также синтез тромбоксана A_2 . При воздействии этих медиаторов все большее число тромбоцитов лавинообразно вовлекается в процесс.

Подавление первичного гемостаза

! Подавление агрегации может достигаться за счет имеющегося в организме простаглицина, а также фармакологически ингибиторами циклооксигеназы.

Подавление агрегации эндогенными факторами. Распространению агрегатов тромбоцитов за пределы поврежденной области сосуда препятствует непрерывное высвобождение окружающим интактным эндотелием **простаглицина**, который связывается с ними. Простаглицин препятствует агрегации тромбоцитов. Он активирует мембранную аденилатциклазу. Циклический АМФ усиливает обратный поток ионов Ca^{2+} из цитозоля в электронно-плотные гранулы и таким образом **стабилизирует** тромбоциты.

Фармакологическое ингибирование агрегации. Дефекты эндотелия могут и без внешнего повреждения инициировать агрегацию тромбоцитов. В клинической практике предпринимались попытки препятствовать возникновению **тромбозов** путем применения таких препаратов, как **ацетилсалициловая кислота**, которая подавляет ферментативную активность циклооксигеназы и синтез тромбоксана (разд. 2.6; рис. 2.6). В последнее время в лечебной практике для подавления агрегации применяют антагонисты АДФ-рецепторов и антигетера к рецепторному комплексу IIb/IIIa.

Вторичный гемостаз

! В процесс свертывания крови вовлечено множество ферментов и кофакторов, обозначаемых римскими цифрами; различают внешние и внутренние пути запуска каскада свертывания крови.

Основные характеристики гемостаза. Тромбоцитарная пробка (белый тромб) сама по себе не может герметизировать крупные повреждения сосудов. Только благодаря **вторичному гемостазу** сосуды окончательно замыкаются **красным тромбом**, содержащим эритроциты и лейкоциты. На **рис. 23.8** показаны основные этапы свертывания крови. Так называемый активатор протромбина преобразует профермент **протромбин** в **тромбин**. Последний расщепляет растворимый плазматический белок **фибриногена** с образованием фибрина, который образует нитевидную основу сгустка. За счет преобразования фибриногена в **волокнистое вещество фибрин** кровь переходит из жидкого в желеобразное состояние.

Номенклатура факторов свертывания. Различные факторы свертывания крови обозначают римскими цифрами (см. Приложение, табл. А6). В целом все они относятся к протеолитическим ферментам (активированные факторы XII, XI, X, IX, VIII, II и калликреин являются сериновыми

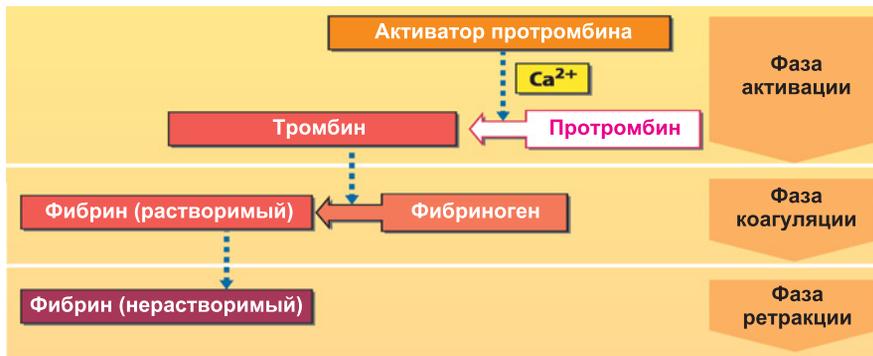


Рис. 23.8. Схема свертывания крови

протеазами), которые имеются в плазме в неактивной форме как проферменты и активируются только при запуске свертывания крови в каскаде реакций. Активная форма факторов обозначается буквой «а» (например, IIa).

Начальные этапы. При повреждении ткани и активации тромбоцитов в процесс вовлекаются **фосфолипиды**, которые вместе с плазматическими факторами свертывания Va и Xa, а также ионами Ca^{2+} образуют ферментативный комплекс — **активатор протромбина**. Схематично можно представить два пути: речь идет о **внешнем пути** свертывания крови, когда начало процесса инициируется фосфолипидами и активированными белками из поврежденных клеток сосудов и соединительной ткани, и о **внутреннем пути**, когда свертывание обусловлено плазматическими факторами. В организме обе системы дополняют друг друга (рис. 23.9).

Внешний путь. Доступный после повреждения эндотелия мембранный белок, называемый тканевым фактором (*tissue factor*) и экспрессируемый гладкомышечными клетками сосудов и фибробластами, образует комплекс с фосфолипидами, или **тканевой тромбопластин**. Он связывает **фактор свертывания VII**. Комплекс тканевой фибропластин — фактор VIIa в свою очередь активирует **фактор X** в присутствии ионов Ca^{2+} .

Внутренний путь. Согласно этому пути **фактор XII** вступает в контакт с отрицательно заряженными поверхностями, такими как коллаген (или со стеклом *in vitro*). Для активации и действия фактора XII необходимо участие высокомолекулярного кининогена и протеолитических ферментов, таких как калликреин и тромбин. Впоследствии активируются **факторы XI и IX**. Фактор IXa вместе с фосфолипидами внутренних слоев мембран тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 3) и ионами Ca^{2+} образует ферментативный комплекс, который протеолитически активирует **фактор X**. Эта реакция значительно ускоряется **фактором VIIIa**, который в свою очередь активируется все более интенсивно образующимся тромбином.

Взаимодействие. *In vivo* между внешним и внутренним путями запуска свертывания крови имеются переходы, или **альтернативные пути свертывания крови**. Так, внешний фактор VIIa и тканевой тромбопластин могут активировать и внутренний фактор IX. Следовательно, при недостатке фактора VIII или IX наблюдается более выраженный **геморрагический диатез**, чем при недостатке фактора XI или XII, так как в последнем случае фактор IX может альтернативно активироваться фактором VIIa. С другой стороны, фактор VII может активироваться продуктами расщепления фактора XII и фактором IXa из внутреннего пути.

Образование тромбина. Активатор протромбина (комплекс из факторов Xa, Va, Ca^{2+} и фосфолипида; рис. 23.9) протеолитически отщепляет из неактивного профермента **протромбина** (12 кДа) ферментативно активный тромбин (35 кДа). Для синтеза протромбина, а также факторов VII, IX и X в печени должен быть в наличии **витамин К**. Недостаток витамина К (например, при нарушении всасывания жиров в кишечнике) приводит к нарушению свертывания крови. Тромбин — это пептидаза, расщепляющая связи между остатками аргинина, что приводит к частичному протеолизу молекулы фибриногена.

Образование фибрина. При протеолизе димерный фибриноген (340 кДа) сначала расщепляется на две идентичные субъединицы, каждая из которых состоит из трех полипептидных цепочек (α , β , γ). Затем тромбин расщепляет в α - и β -цепях четыре аргинил-глициновые связи и таким путем высвобождает фибринопептиды А и В, оба из которых вызывают сужение сосудов. Остающиеся после отщепления фибринопептидов мономеры фибрина располагаются первоначально под действием электрических сил параллельно друг другу и фибриновым мономерам. Для их **полимеризации** требуется присутствие фибринопептида А и ионов Ca^{2+} . Полученный гель может снова разжижаться при добавлении реагентов, которые разрывают водородные мостики (например, мочевины).

Роль фактора XIIIa. Только при воздействии стабилизирующего фибрин фактора XIIIa — трансклутаминазы, активируемой тромбином в присутствии Ca^{2+} , — возникают ковалентные связи между мономерами фибрина и тромб укрепляется.

Окончание свертывания. В течение нескольких часов посредством ретракции (стягивания) фибриновых нитей от крови отделяется студенистый сгусток, в котором в промежутках между сплетениями фибриновых нитей содержатся форменные элементы крови и находящаяся над ним прозрачная желтоватая жидкость (свободная от фибриногена плазма). И в этом процессе участвуют тромбоциты. Именно они содержат **тромбостенин** — белок, сходный с актомиозином, который может сокращаться при расщеплении АТФ. За счет ретракции сгусток механически укрепляется. В организме края раны стягиваются и стимулируется проникновение клеток соединительной ткани.

Фибринолиз

! При фибринолизе тромб растворяется и сосуд снова становится проходимым; при этом активируется плазминоген и образуется плазмин.

Активация фибринолиза. За процессами свертывания крови следует фаза фибринолиза, в ходе которой сгусток растворяется и сосуд снова становится проходимым. За это отвечает глобулин плазмы крови **плазминоген** (81 кДа), который активируется тканевыми факторами или факторами крови с образованием **плазмина** (рис. 23.9). Плазмин представляет собой сериновую протеазу с высоким сродством к фибрину. От последнего отщепляются растворимые пептиды, которые ингибируют действие тромбина и, таким образом, дальнейшее образование фибрина. Кроме того, плазмин расщепляет фибриноген, протромбин и факторы

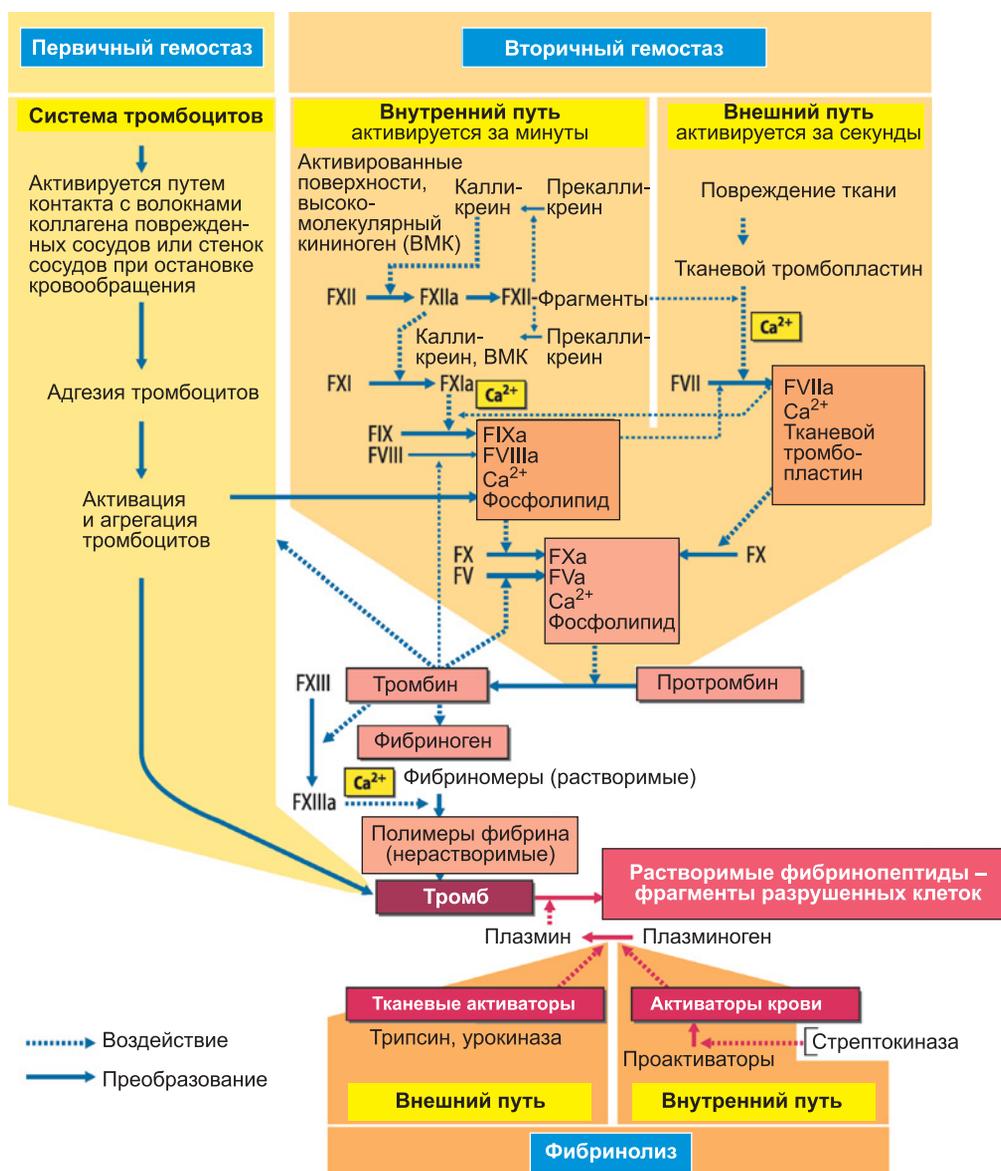


Рис. 23.9. Факторы свертывания крови и фибринолиза

Р. Ф. ШМИДТ, Ф. ЛАНГ, М. ХЕКМАНН

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Это фундаментальное руководство, знакомое не одному поколению читателей, написано целым рядом авторитетных ученых. Оно переиздавалось более 30 раз на немецком и английском языках.

В настоящем издании современные сведения по физиологии человека изложены в доступной форме с множеством понятных цветных иллюстраций. Базовая информация по предмету сопровождается описанием клинических случаев и патофизиологических процессов, лежащих в основе различных заболеваний человека.

На протяжении многих десятилетий данный учебник служит почетной цели – готовить студентов-медиков к их ответственной работе.

Для студентов биологических и медицинских специальностей, а также физиологов и врачей. Книга будет полезна также изучающим биофизику, биохимию, фармакологию и психологию.

На русском языке выходит в двух томах.

Краткое содержание 2-го тома

- Кровь и иммунная защита
- Сердце и кровеносная система
- Регуляция внутренней среды организма
- Процесс дыхания
- Обмен веществ, работа, возраст