

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
III курса медико-диагностического факультета
по патологической физиологии

Тема: ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА
ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ
Время 3 ак. часа

Актуальность темы: Исследование физико-химических свойств крови при различных заболеваниях позволяет правильно диагностировать нарушения в организме. При изменении параметров крови можно выяснить дальнейший механизм развития данного заболевания.

Учебная цель занятия: Изучить причины и механизмы изменений физико-химических свойств крови при заболеваниях.

Воспитательные цели: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Выяснить причины нарушений вязкости крови;
2. Изучить механизмы повышения и снижения СОЭ при различных заболеваниях;
3. Изучить методы диагностики изменения количественного и качественного состава гемоглобина.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

Курс нормальной физиологии:

- Особенности дыхательной и транспортной функции крови
- физико-химических свойств крови (осмотического и онкотического давления, вязкости, СОЭ, качественного белкового состава) в норме.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Патологические формы эритроцитов, патологические включения в эритроциты.
2. Определение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в единице объема крови, клиническое значение.
3. Методика подсчета ретикулоцитов в единице объема крови. Оценка регенераторной способности костного мозга.
4. Определение цветового показателя и эритроцитарных индексов, их клиническая оценка.
5. Причины и механизмы изменений физико-химических свойств крови при различных заболеваниях.
6. Гемограмма, принципы анализа гемограмм.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме:

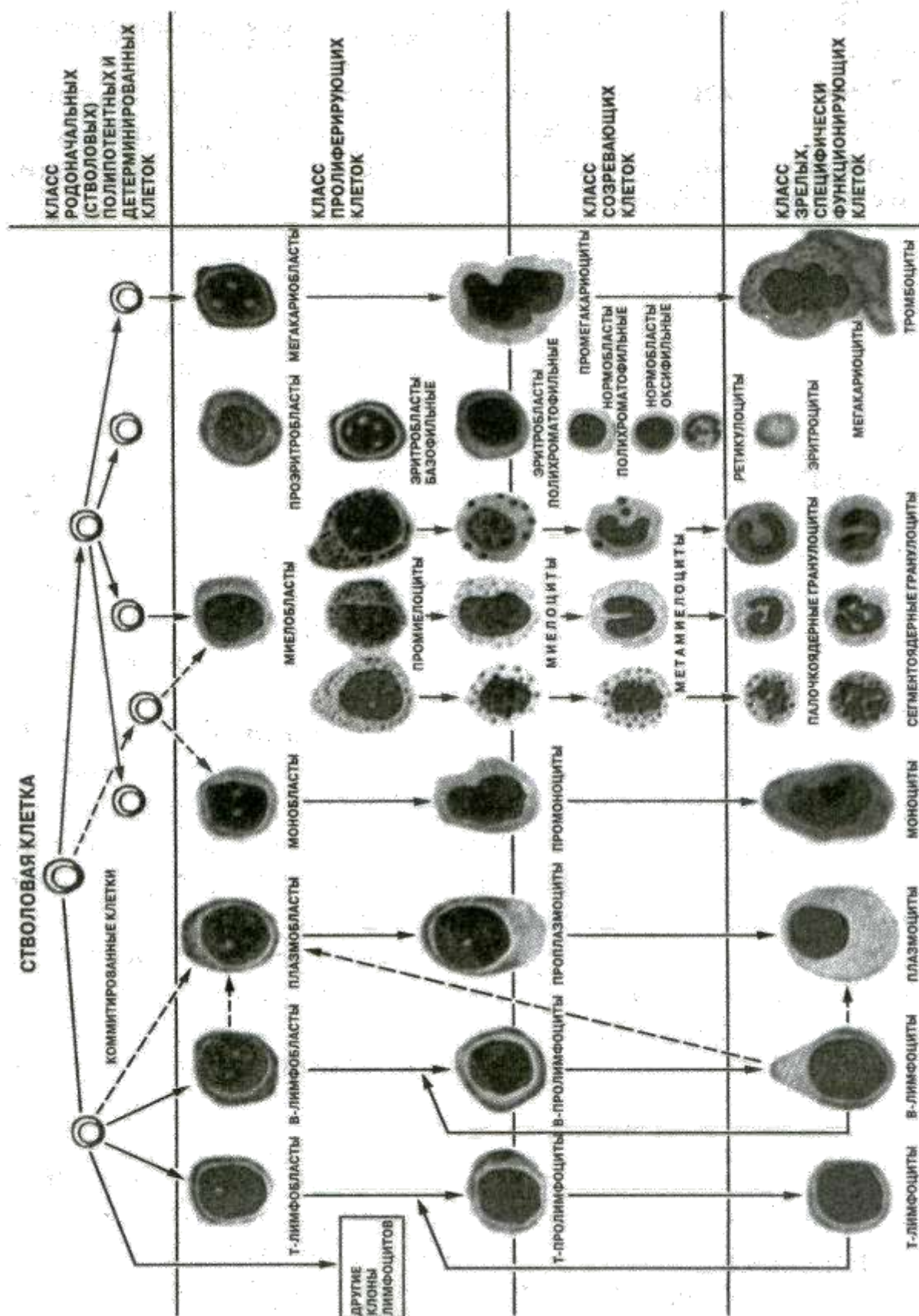
Красный росток гемопоэза (эритроидные клетки всех стадий гемопоэза) принято называть эритоном. Выделяют следующие этапы дифференцировки клеток в эритроне:

- Ранние предшественники клеток эритроидного ряда;
- Морфологически идентифицируемые синтезирующие гемоглобин ядросодержащие клетки;
- Ретикулоциты и эритроциты.

Синтез гемоглобина начинается на стадии пронормобласта. Синтез гемоглобина контролирует синтез ДНК: чем больше гемоглобина в цитоплазме нормобласта, тем медленнее происходит синтез ДНК. Содержание гемоглобина 13,5 пг является критической величиной – синтез ДНК полностью прекращается, клетка выключается из митотического цикла, дальнейшее созревание идет без деления. При нормобластическом эритропоэзе это происходит на стадии оксифильного нормобласта, при этом ядро становится маленьким, пикнотическим и выталкивается из клетки, которая переходит в следующую стадию – костномозговой ретикулоцит. Из одного эритробласта в результате митозов появляется от 16 до 32 ретикулоцитов. Продолжительность цикла от эритробласта до ретикулоцита составляет от 3-4 до 5-7 дней. Ретикулоцит вначале дозревает в пределах КМ (2-3дня), а затем переходит в периферическую кровь, где в течение 24-30 ч. Превращаются в зрелые эритроциты. За сутки в КМ образуется до 2×10^{11} эритроидных клеток

Схема нормального кроветворения

СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ



Эритроцитарные индексы

Для характеристики анемии с помощью автоматических счетчиков используются расчетные индексы эритроцитов (Приложение 2).

Средний объем эритроцита (mean corpuscular volume – MCV). Единица измерения: fL (фемтолитр, 1 фл = 1 мкм³). В норме показатель составляет 80-100 фл (10⁻¹⁵л) или 80-100 мкм³

$$MCV = Hct / RBC$$

где Hct – гематокритный показатель в %,
RBC – число эритроцитов в млн. в 1 мм³ крови.

MCV < 80 фл свидетельствует о микроцитозе, MCV > 100 фл. – о макроцитозе.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (среднекорпускулярное содержание гемоглобина-mean corpuscular hemoglobin – MCH). Единица измерения: пикограмм. В норме –25,4 – 34,6 пг/клетка или (25,4 – 34,6)×10⁻¹⁵ кг/клетка;

$$MCH = Hb / RBC$$

где Hb – кол-во гемоглобина в крови (г/л),
RBC – число эритроцитов в 1 л крови.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean cell hemoglobin concentration – MCHC).

Повышение МСНС фактически быть не может, т.к. повышение концентрации гемоглобина выше физиологического может закончиться кристаллизацией его и гемолизом эритроцита. Единицы измерения: г/л. В норме – 0,3 – 0,38 кг/л

$$MCHC = Hb / Hct$$

где Hb – кол-во гемоглобина в крови (г/л),
Hct – гематокритный показатель (%).

При В₁₂- и фолиеводефицитной анемиях МСНС будет в норме, а гиперхромия в данном случае будет обусловлена увеличением объема эритроцитов.

Ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width - RDW)

Показатель гетерогенности эритроцитов по объему, характеризует степень анизоцитоза. По этому параметру анизоцитоз улавливается прибором значительно быстрее, чем при визуальном просмотре мазка крови. В то же время, показатель RDW характеризует колебания объема клеток внутри популяции и не связан с абсолютной величиной объема эритроцитов. Поэтому, при наличии в крови популяции эритроцитов с измененным, но достаточно однородным размером (например, микроциты), значения RDW могут быть в пределах нормы.

Единицы измерения: % - процент отклонения объема эритроцитов от среднего значения в популяции (% разброса). В норме – 11,5 - 14,5 %

ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В НОРМЕ

Наименование показателя	Система СИ	Внесистемные единицы
Эритроциты (RBC) у женщин у мужчин	(3,9-4,7) · 10 ¹² / л (4,0-5,0) · 10 ¹² / л	3,9 – 4,7 млн. в 1 мкл 4,0 – 5,0 млн. в 1 мкл
Гемоглобин (HGB) у женщин у мужчин	120 - 140 г/л 130 - 160 г/л	12,0 – 14,0 г % 13,0 – 16,0 г %
Гематокрит(НСТ) у женщин у мужчин	0,36 - 0,42 0,40 - 0,48	36 – 42% 40 – 48%
Средний объем эритроцита		

(mean corpiscilar volume – MCV) MCV = HCT/RBC	80 – 100 фл (10^{-15} л)	80 – 100 мкм ³
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpiscilar hemoglo-bin – MCH) MCH = HGB/RBC	$(25,4 – 34,6) \cdot 10^{-15}$ кг / клетка	25,4 – 34,6 пг/клетка*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (mean corpiscilar hemoglobin concentration – MCHC) MCHC = HGB/HCT	0,3 – 0,38 кг/л	30 – 38 г/дл* 30 – 38%
Ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width - RDW) – показатель анизоцитоза	11,5 – 14,5%	11,5 – 14,5%
Цветовой показатель	0,85 – 1,05	0,8 – 1,0
Ретикулоциты	0,2 – 1,2%	2,0 – 10,0 ‰ (промилле)
СОЭ у женщин у мужчин	1 – 15 мм/час 1 – 10 мм/час	1 – 15 мм/час 1 – 10 мм/час
Лейкоциты	$(4,0 – 9,0) \cdot 10^9 / л$	4,0 – 9,0 тыс. в 1 мкл
Нейтрофилы: Палочкоядерные Сегментоядерные	1 -6% $(0,04 – 0,3) \cdot 10^9 / л$ 47 – 72 % $(2,0 – 5,5) \cdot 10^9 / л$	1 – 6 % 40-300 в 1 мкл 47-72% 2000-5500 в 1 мкл
Эозинофилы	0,5 -5% $(0,020-0,3) \cdot 10^9 / л$	0,5 – 5% 20-300 в 1 мкл
Базофилы	0 – 1% $(0 – 0,0065) \cdot 10^9 / л$	0 – 1% 0 – 65 в 1 мкл
Лимфоциты	19 -37% $(1,200 – 3,000) \cdot 10^9 / л$	19-37% 1200-3000 в 1 мкл
Моноциты	3 -11% $(0,09 – 0,6) \cdot 10^9 / л$	3 -11% 90 – 600 в 1 мкл
Тромбоциты	$(150-450) \cdot 10^9 / л$	150 - 450 тыс. в 1 мкл

* наиболее употребляемая размерность показателя

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЭРИТРОЦИТОВ

При анемиях в периферической крови на фиксированных или суправитально окрашенных мазках могут встречаться эритроциты и эритроидные формы костного мозга, не выявляемые у здоровых людей (табл. 1).

Таблица 1 Патологические формы эритроцитов, патологические включения в эритроциты.

Название и описание клетки	Внешний вид клетки	Клиническое проявление
<i>Изменение размеров (анизоцитоз)</i>		
Микроцит. MCV уменьшен. Гипохромия		При железодефицитных анемиях и талассемии
Макроцит (круглой или овальной формы). MCV увеличен. Бледный участок в центре выражен слабо		При мегалобластных анемиях, алкогольных поражениях печени,

		после спленэктомии
Мегалоцит. MCV увеличен (диаметр 12–15 мкм), нередко неправильной формы, MCH повышено (<i>HbF</i>), интенсивно окрашен		При мегалобластных анемиях
Анизоцитоз обнаруживается практически при всех видах анемий, степень его выраженности соответствует тяжести анемии		
<i>Изменения формы (пойкилоцитоз, часто сочетается с анизоцитозом)</i>		
Пойкилоциты. Клетки причудливой формы — вытянутые, грушевидные, сферические и др.		При мегалобластных, железодефицитных анемиях, талассемии, ожогах и др.
Сфероцит, может быть микро-, нормо-, макроцитарным. Бледная область в центре отсутствует. Чаше микроцит с повышением MCHC и уменьшением MCV		При наследственном сфероцитозе и других гемолитических анемиях, при которых мембрана эритроцита удаляется в селезёнке или РЭС, а количество гемоглобина остается постоянным
Эхиноцит — зубчатая клетка, напоминающая по форме морского ежа		При уремии, раке желудка, пептической язве, осложненной кровотечением, трансфузии крови, содержащей старые эритроциты, иногда — артефакт
Акантоцит — листообразная, шпорообразная клетка. Имеет выпячивания различной величины, располагающиеся на поверхности клетки на разных расстояниях друг от друга		При алкогольном поражении печени, гипоспении
Дегмацит («надкусанная» клетка). Эритроцит выглядит так, будто его надкусили		При дефиците Г-6-ФДГ, нестабильности гемоглобина, при удалении телец Гейнца с частью мембраны и гемоглобина в РЭС
Шистоцит (каскаобразная клетка, фрагментированная клетка)		При гемолитических анемиях любой этиологии с внутрисосудистым гемолизом
Дрепаноцит — серповидная клетка		При серповидноклеточной анемии
Овалоцит (эллиптоцит). Клетка овальной или удлинённой формы. Бледность в центре не видна. Аномалии гемоглобина		При наследственном эллиптоцитозе (овалоцитозе), талассемии,

или мембраны приводят к изменению формы клетки		мегалобластной анемии, дефиците железа
Кодоцит (тороцит) — мишеневидный эритроцит, колоколоподобная клетка. Если смотреть на клетку сбоку, то она похожа на две соединенные мексиканские шляпы		При талассемии, дефиците железа, после удаления селезёнки, болезнях печени. Осмотическая резистентность клеток повышена, что обусловлено утолщением мембраны
Стоматоцит (ротообразная клетка) — чашеобразный эритроцит		При наследственных сфероцитозе и стоматоцитозе, алкоголизме, патологии печени, при действии лекарственных препаратов
Дакриоцит (слёзоподобная клетка, напоминает каплю или головастика)		При миелофиброзе, талассемии, анемии при миелофтизе, миелоидной метаплазии
Пузырчатая клетка. Выглядит так, будто на ее поверхности имеется пузырек или волдырь		При иммунной гемолитической анемии. Механизм образования неясен
Внутриклеточные включения в эритроциты		
Тельца Жолли (Хауэлла–Жолли). Остаток ядра в виде 1–2–3 базофильных глыбок		При отсутствии селезёнки, интенсивном гемолизе, мегалобластной анемии, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра
Кольца Кабо (Кэбота). Остаток ядерной оболочки в виде кольца, восьмерки, образуются из митотических нитей или ядерной мембраны		При мегалобластной, гемолитических анемиях, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра
Базофильная зернистость (пунктация). Рассеянные гранулы синего цвета, выявляемые при окраске по Романовскому–Гимзе		При свинцовой и других интоксикациях, сидеробластных и мегалобластных анемиях, талассемии; остатки базофильной субстанции цитоплазмы — результат нарушения ее инволюции
Тельца Гейнца. Синие округлые, единичные или множественные включения, образованные из денатурированного гемоглобина. Выявляются при		При недостаточности Г-6-ФДГ эритроцита, действии гемолитических ядов

суправитальной кристал-виолет-ацетил-фенил- гидразином	окраске		
--	---------	--	--

Эритроциты в норме распределяются по диаметру в виде так называемой кривой Прайс–Джонса.

Медиана кривой приходится на 7,2 мкм, размах составляет не более 4 мкм (5–9 мкм). При микроцитарных (средний диаметр эритроцита до 7,2 мкм) и макроцитарных (средний диаметр — более 8,3 мкм) состояниях имеются соответствующие сдвиги кривой Прайс–Джонса (рис. 1).

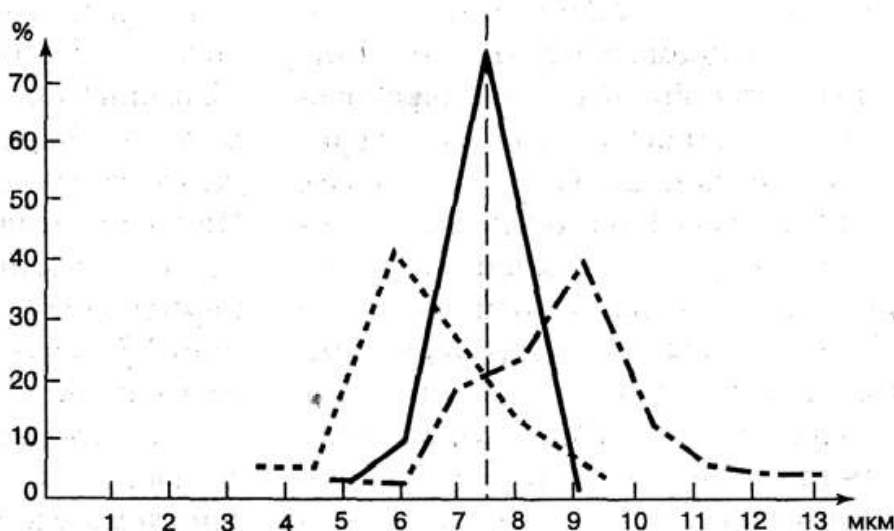


Рисунок 1. – Кривые Прайс–Джонса (распределение эритроцитов по диаметру) в норме и при патологии. Сплошная линия — норма, пунктирная линия слева — при микроцитарной анемии, штрихпунктирная линия справа — при макроцитарной анемии (по Л. В. Козловской, М. А. Мартыновой)

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

1. Изменения вязкости

Вязкость крови определяется по отношению к вязкости воды и зависит от содержания форменных элементов (главным образом эритроцитов) и белков плазмы. Если принять вязкость воды за 1, то средняя относительная вязкость крови у здорового взрослого человека составляет 4,5 (3,5–5,4), а вязкость плазмы — 2,2 (1,9–2,6). При этом вязкость венозной крови выше, чем артериальной, что связано с поступлением в эритроциты углекислоты, обуславливающей увеличение размера клеток.

У новорожденных в первые сутки после рождения вязкость крови выше, чем у взрослого человека, и достигает 10–14 за счет высокого содержания зрелых эритроцитов $[(5,4–7,2) \times 10^{12}/л]$, ретикулоцитов (от 8–13% до 42%), эритро- и нормобластов (до нескольких десятков процентов) в результате гипоксической стимуляции эритропоэза в период внутриутробного развития и в родах. К 5–7 дню после рождения вязкость крови снижается в связи с установлением внешнего дыхания (гипоксия сменяется гипероксией), разрушением HbF-содержащих эритроцитов. К концу первого месяца жизни она приближается к цифрам, характерным для взрослого человека.

Причины увеличения вязкости крови:

- Возраст (взрослых вязкость крови увеличивается с возрастом)
- Обильное белковое питание
- При дегидратации
- Истинной полицитемии
- Опорожнении депо (селезенка, печень, легкие, костный мозг и др.)

- Нарушении деформируемости и агрегации эритроцитов
- Активации факторов гемокоагуляции

2. Изменения осмотического давления крови

Осмотическое давление крови — это сила, с которой растворитель (для крови это вода) переходит через полунепроницаемую мембрану из менее концентрированного в более концентрированный раствор.

Осмотическое давление крови играет важную роль в регуляции распределения воды между тканями и сосудами, межтканевой жидкостью и клетками. Функции клеток организма могут осуществляться лишь при его относительной стабильности, которая обеспечивается нейрогуморальными механизмами — антидиуретической и антинатрийуретической системами. На осмотическое давление крови могут оказывать влияние продукты переваривания белков, жиров и углеводов, всасывающиеся в кровь и лимфу, а также низкомолекулярные продукты метаболизма клеток.

При повышении осмотического давления на фоне увеличения концентрации солей в крови (при гипертонической дегидратации, гиперосмолярной гипергидрии) эритроциты сморщиваются в результате обезвоживания.

При снижении осмотического давления крови (на фоне гипоосмолярной гипергидрии, гипотонической дегидратации) эритроциты набухают посредством поглощения воды и подвергаются гемолизу, что приводит к развитию гемолитической анемии.

Диагностика:

Осмотическое давление крови вычисляют криоскопическим методом путем определения точки замерзания крови (депрессии), которая равна 0,56–0,58°C. Осмотическое давление крови при температуре 37°C составляет 7,5–8,1 атм. Оно обусловлено растворенными в ней осмотически активными веществами, главным образом (на 99,5%) неорганическими веществами (около 60% осмотического давления создается солями натрия (NaCl)), безазотистыми органическими веществами (глюкоза) и мелкодисперсными белками (альбуминами). Создаваемое белками осмотическое давление называется онкотическим давлением, в норме оно не превышает 0,03–0,04 атм (или 25–30 мм рт.ст.).

3. Изменение скорости оседания эритроцитов

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — скорость разделения стабилизированной антикоагулянтами крови на два слоя: верхний - из прозрачной плазмы и нижний — из осевших эритроцитов. Основное влияние на скорость оседания эритроцитов, взвешенных в плазме, оказывает их агрегация, сила которой зависит от поверхностного заряда эритроцитов и концентрации в плазме асимметричных молекул (белков). Агрегация приводит к образованию скоплений и слипанию эритроцитов («монетные столбики»), смещающихся в нижние слои при отстаивании крови.

Величина СОЭ зависит от возраста и пола:

- В норме СОЭ составляет у женщин от 2 до 15 мм/ч;
- у мужчин — от 1 до 10 мм/ч;
- у новорожденных СОЭ не превышает 1–2 мм/ч (это связано с низкой концентрацией глобулинов и фибриногена, а также высоким содержанием эритроцитов в крови);
- со второго месяца после рождения, СОЭ возрастает;
- к концу первого года жизни приближается к 4–10 мм/ч;
- у девочек с появлением менструаций СОЭ может достигать 15 мм/ч.

При патологии величина СОЭ может изменяться, что зависит от следующих факторов:

1. От изменения соотношения различных фракций белков крови. При увеличении концентрации мелкодисперсных альбуминов в крови СОЭ уменьшается. Повышенное содержание крупнодисперсных белков (α -глобулины, γ -глобулины, фибриноген) при стрессе, интоксикации, воспалительных, инфекционных, онкологических заболеваниях ведет к

увеличению СОЭ — слабозаряженные крупнодисперсные белки, адсорбируясь на отрицательно заряженных эритроцитах, уменьшают их поверхностный заряд и способствуют тем самым сближению, агглютинации и более быстрому оседанию последних (табл. 1), увеличивают массу оседающих эритроцитов. Особенно выраженное ускорение СОЭ (60–80 мм/ч) характерно для заболеваний, сопровождающихся продукцией и накоплением в крови моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов), — при парапротеинемических гемобластозах (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема и др.) и симптоматических парапротеинемиях, сопутствующих злокачественным новообразованиям, хроническому гепатиту, циррозу печени, туберкулезу, амилоидозу, коллагенозам.

Таблица 2. Влияние белков плазмы на скорость оседания эритроцитов

Заболевание	СОЭ	Причина
Острое воспаление	↑	Фибриноген ↑, альбумин ↓
Цирроз печени	↑	Иммуноглобулины ↑, альбумин ↓↓
Нефротический синдром	↑	Альбумин ↓↓, эритроциты ↓
Лейкозы	↑	Фибриноген ↑, альбумин ↓, эритроциты ↓
Моноклональные гаммапатии	↑	Иммуноглобулины ↑↑
Анемии	↑	Эритроциты ↓
Первичные и вторичные полиэритремии	↓	Эритроциты ↑
Криоклобулинемия	↓	Моноклональные иммуноглобулины ↑

Примечание: ↑ - повышение; ↓ - снижение.

2. От объема, числа и диаметра эритроцитов. Их увеличение замедляет, а уменьшение ускоряет оседание эритроцитов.

3. От содержания холестерина, лецитина, желчных кислот и желчных пигментов в крови. Холестерин, адсорбируясь на эритроцитах, ускоряет, а лецитин, желчные кислоты и пигменты, напротив, замедляют СОЭ.

4. От pH крови. При увеличении pH (алкалозе) отмечается ускорение, при уменьшении pH (ацидозе) — замедление СОЭ. При гиперкапнии (асфиксия, сердечная декомпенсация) СОЭ замедляется вследствие увеличения диаметра эритроцитов и уменьшения их относительной плотности.

5. От вязкости крови. Гидремия приводит к ускорению оседания эритроцитов, с увеличением вязкости крови (при обезвоживании) СОЭ замедляется.

Большое влияние на СОЭ оказывают прием некоторых лекарств и терапевтические мероприятия. Так, ускорение оседания эритроцитов отмечается при специфической и неспецифической раздражающей терапии, вакцинотерапии, переливании крови, длительных приемах соды, витамина А, контрацептивов и т.д. Замедление СОЭ наблюдается при приеме салициловых, ртутных и кальциевых препаратов, диуретиков, снотворных и противомаларийных средств.

Ускорение оседания эритроцитов отмечается также при сухоядении, голодании, что связано с увеличением в крови содержания фибриногена и глобулинов из-за распада белков тканей.

В физиологических условиях СОЭ ускоряется при интенсивной физической работе за счет распада миоглобина, во время беременности и в послеродовом периоде (в течение нескольких недель после родов) — в результате увеличения объема плазмы, повышения концентрации глобулинов, холестерина и падения уровня кальция в крови.

СОЭ может не увеличиваться:

- ранний период беременности;
- острый аппендицит (в течении первых 24-часов);

- стенокардия, острое заболевание почек и сердца;
- вирусная инфекция без осложнений, инфекционный мононуклеоз, приступ малярии;
- дегенеративный артрит;
- пептическая язва.

Диагностика:

СОЭ определяется при помощи унифицированного микрометода Панченкова. Принцип метода: кровь, смешанная с раствором цитрата натрия, не свертывается при стоянии, а разделяется на два слоя: верхний – плазму, нижний – эритроциты. В зависимости от изменений физико-химических свойств исследуемой крови оседание эритроцитов происходит с различной скоростью. Учет результата реакции проводят через 1 час. Величину оседания определяют по столбику плазмы над осевшими эритроцитами. Ответ записывают как величину СОЭ в миллиметрах в час (мм/ч).

4. Изменение резистентности эритроцитов

Резистентность (стойкость) эритроцитов - это способность их противостоять различным разрушительным воздействиям: осмотическим, механическим, химическим, физическим и пр.

Уменьшение осмотической резистентности эритроцитов (повышение показателей минимальной и максимальной резистентности) наблюдается при:

- аутоиммунной гемолитической анемии, обусловленной тепловыми антителами;
- гемолитической болезни новорожденных;
- наследственном микросфероцитозе и стоматоцитозе;
- В₁₂- дефицитной анемии;
- токсикозах;
- бронхопневмониях, нарушениях функции селезенки и печени;
- гемобластозах.

Увеличение осмотической резистентности эритроцитов наблюдается при:

- механической желтухе;
- полицитемии;
- железодефицитной анемии;
- при талассемии;
- гемоглобинозе S;
- после массивных кровопотерь.

Диагностика:

Наибольшее практическое значение имеет определение осмотической резистентности — устойчивости эритроцитов в гипотонических растворах. Осмотическая резистентность эритроцитов определяется по соотношению площади поверхности клетки к ее объему. Объемные эритроциты (сфероциты, стоматоциты) характеризуются пониженной, а плоские (гипохромные, мишеневидные) эритроциты — повышенной осмотической резистентностью.

1) Фотометрический метод определения осмотической резистентности эритроцитов. Принцип: Измерение степени гемолиза эритроцитов в забуференных гипотонических растворах хлористого натрия определенной концентрации.

В гипертонических солевых растворах эритроциты теряют воду и сморщиваются, а в гипотонических — поглощают воду и набухают. При значительном набухании происходит гемолиз. Изотоническим раствором для эритроцитов является 0,85% раствор хлорида натрия. В 0,48–0,44% растворах NaCl разрушаются наименее резистентные эритроциты (минимальная осмотическая резистентность, верхняя граница резистентности). При концентрации 0,32–0,28% полностью гемолизируются все эритроциты (максимальная осмотическая резистентность, нижняя граница резистентности).

2) Макроскопический метод Лимбека и Рибьера. Принцип: визуальное определение уровня минимальной осмотической резистентности, т.е. первых, едва уловимых следов гемолиза эритроцитов по легкому порозовению или по легчайшей желтизне раствора, и уровня максимальной осмотической резистентности как полного гемолиза эритроцитов по интенсивно красной окраске, прозрачности раствора и отсутствию осадка в нем. В норме минимальная резистентность эритроцитов по этому методу равна 0,48-0,46 г/100мл, максимальная 0,34-0,32 г/100мл хлорида натрия.

5. Изменения количественного и качественного состава гемоглобина

Гемоглобин — основной компонент эритроцитов (составляет около 95% сухого остатка). По химической природе гемоглобин относится к хромопротеидам и имеет в своем составе белок (глобин) и комплексное соединение железа и протопорфирина IX (гемм).

Различие аминокислотного состава полипептидных цепей глобина определяет гетерогенность молекулы гемоглобина. В эритроцитах человека на разных этапах развития в норме определяются 6 типов гемоглобина: эмбриональный (Gower I, Gower 2, Portland), фетальный (HbF), взрослый (HbA, HbA₂).

У взрослого человека основную массу гемоглобина в эритроцитах составляет гемоглобин А (гемоглобин взрослых): А₁ и А₂. Около 1–2% приходится на гемоглобин F. Увеличение содержания HbF в крови отмечается при гетерозиготном и гомозиготном вариантах β-талассемии, у больных гемоглобинопатиями с дефектами β-цепей (HbSS, SC и др.), при апластических анемиях, лейкозах. При α-талассемии могут обнаруживаться тетрамеры γ- или β-цепей. Уровень HbA₂ повышается (свыше 3,4%) также у носителей гена β-талассемии, при мегалобластных анемиях, связанных с недостаточностью витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Снижение уровня HbA₂ характерно для α-талассемии, железодефицитной и сидеробластной анемий.

Мутации в генах, ответственных за синтез гемоглобина, сопровождаются образованием аномальных гемоглобинов, что характерно, в частности, для серповидно-клеточной анемии (HbS), гомозиготных гемоглобинопатий (HbCC, HbEE, HbDD и др.).

Диагностика:

1) Гемиглобинициальный метод с применением ацетоангидрида. Принцип: гемоглобин при взаимодействии с железосинеродистым калием (красная кровяная соль) окисляется в метгемоглобин, образующий с ацетонангидридом окрашенный цианметгемоглобин, интенсивность окраски которого пропорциональна содержанию гемоглобина.

2) Определение концентрации гемоглобина с помощью гемометра Сали (визуального гемоглобинометра). Принцип: количество гемоглобина определяется колориметрическим методом, т.е. путем сравнения цвета исследуемого раствора с цветом стандартов, концентрация которых известна. При смешивании крови с соляной кислотой гемоглобин превращается в хлорид гематина бурого цвета, интенсивность окраски сравнивают со стандартом.

6. Цвет крови.

Гемоглобин определяет **цвет крови**. В крови гемоглобин существует в двух основных формах: оксигемоглобин (HbO₂), придающий артериальной крови ярко-красный цвет, и дезоксигемоглобин (восстановленный гемоглобин, HbH), обуславливающий темно-красную с синеватым оттенком окраску крови. Некоторые патологические формы гемоглобина, неспособные к переносу кислорода к тканям, могут изменять цвет крови. К ним относятся **метгемоглобин** (гемиглобин, HbMet) и **сульфгемоглобин** (SHb), образующиеся в результате токсического действия различных химических веществ (нитраты и нитриты, анилин, бензол, пиридин и др.). Их физиологический уровень в крови не превышает 1%. Присутствие в крови HbMet, SHb свыше 15% придает крови коричневый цвет («шоколадная кровь»). В противоположность HbMet и SHb, **карбоксигемоглобин** (HbCO), формирующийся при

отравлении угарным газом (CO) и карбонилами металлов ($\text{Ni}(\text{CO})_4$; $\text{Fe}(\text{CO})_5$), имеет яркий вишнево-красный цвет, и его присутствие нельзя визуально определить по цвету крови.

Диагностика:

Для определения содержания CO в крови проводятся спектрофотометрический анализ крови, а также цветовые химические пробы с формалином, дистиллированной водой, меняющими ярко-красный цвет CO-содержащей крови на малиновый, или реакция с 50% раствором KOH, придающим крови в присутствии CO коричневатого-красный оттенок.

7. Активация протеолитических систем плазмы крови

К протеолитическим системам плазмы крови относятся системы комплемента, калликреин-кининовая, а также фибринолитическая и свертывания крови. Все они играют определенную роль в физиологических процессах, а также участвуют в развитии некоторых компенсаторных приспособительных реакций организма при действии на него различных повреждающих факторов. И только в случаях, когда активация этих систем становится неоптимальной, несоответствующей данным конкретным условиям, они превращаются в патогенный фактор, обуславливающий развитие патологического процесса.

Калликреин-кининовая система. Активация этой системы приводит к образованию кининов.

Кинины — группа биологически активных нейровазоактивных полипептидов. Наиболее изученными являются калликреин-кининовая система плазмы крови и один из кининов — нонапептид брадикинин.

Физиологическое значение кининов основано на том, что они оказывают непосредственное влияние на тонус и проницаемость сосудистой стенки, вызывая расширение прекапиллярных сосудов и увеличивая проницаемость капилляров. В связи с этим кинины играют особую роль в органах, периодически секретирующих значительные количества жидкости (слюнные железы, поджелудочная железа, потовые железы, желудок, кишечник).

Активация калликреин-кининовой системы происходит при действии на организм различных повреждающих факторов, нарушающих целостность клеток и тканей и приводящих, как правило, к **активации фактора Хагемана**. Это — травмы, токсины, облучение, накопление продуктов обмена веществ (например, кристаллов мочекислого натрия), ишемия и др. Обычно в результате местных повреждающих воздействий развивается воспаление. В его развитии определенную роль играет увеличение содержания кининов, которые через изменение сосудистой реакции оказывают влияние на интенсивность и характер воспаления, а также участвуют в формировании чувства боли. Участвуют кинины и в развитии общих реакций организма на повреждение, причем главным образом в формировании компенсаторно-приспособительных механизмов, и только в случаях неадекватного их образования кинины могут стать патогенетическим фактором различных расстройств.

Одно из таких компенсаторно-приспособительных влияний выявляется в генерализованном действии на гемодинамику. При определенной концентрации кинины уменьшают периферическое сопротивление сосудов малого и большого кругов кровообращения, что увеличивает возврат крови к сердцу, а это, в свою очередь, увеличивает ударный объем обоих желудочков сердца. Этот механизм может включаться при срочных или длительных адаптивных реакциях организма в условиях действия на него различных факторов в виде эмоциональных или физических нагрузок, тепла, гипоксии и др. При острой ишемии и инфаркте миокарда компенсаторная роль увеличенного образования кининов сводится к расширению сосудов миокарда и увеличению сердечного выброса, а также к развитию гипотензии, что облегчает работу сердца и вызывает перераспределение крови. Неадекватность активации калликреин-кининовой системы может стать патогенетическим фактором развития фатальной гипотензии, шока, болевого эффекта (кардиогенный шок).

Кинины принимают участие в развитии реакций при аллергической альтерации тканей. Аллергическое воспаление, как и обычное, также сопровождается увеличением концентрации кининов.

Их обнаруживают в довольно значительной концентрации в экссудате суставов при ревматоидном артрите. Кроме того, увеличение их содержания в крови и спинно-мозговой жидкости выявляется у собак с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом, в миокарде и плазме крови кроликов с экспериментальным аллергическим миокардитом.

Установлено 10–15-кратное увеличение содержания кининов в крови больных людей во время обострения бронхиальной астмы. Очевидно, кинины играют определенную роль в развитии бронхоспазма, так как обладают способностью вызывать при определенной концентрации спазм гладкой мускулатуры бронхиол. Сокращение гладкомышечных клеток при взаимодействии кининов со специфическими мембранными рецепторами приводит к активации кальциевых каналов и поступлению кальция в цитоплазму, где он и стимулирует процесс сокращения. Это действие усиливается на фоне снижения активности β -адренергических рецепторов, что, в частности, имеет место у больных бронхиальной астмой. В такой ситуации концентрация кининов, недостаточная для индукции бронхоспазма у здорового человека, способна вызвать его у больного, имеющего пониженную активность β -адренергических рецепторов.

Активация калликреин-кининовой системы обнаружена при шоках различной этиологии, ревматизме, нефритах, артритах, карциноидном и демпинг-синдромах, атеросклерозе, гипертонической болезни и ряде других заболеваний. Соотношение защитного и патогенного компонентов в каждом конкретном случае различно. Применяя ингибиторы протеолиза, можно ограничить активность калликреин-кининовой системы, а следовательно, выраженность соответствующих симптомов и интенсивность развития патологического процесса.

Комплемент — система функционально связанных сывороточных белков (C1, C2 и т.д.), активация которых приводит к образованию биологически активных веществ, участвующих в защитных реакциях организма. Различают два пути активации комплемента: классический и альтернативный.

Классический путь активируется комплексом «антиген+антитело» (рис. 14-14). В процессе активации происходит расщепление ряда компонентов комплемента (C) с образованием активных продуктов. Некоторые из них удаляются из цепи активации, другие объединяются. Конечным этапом активации является образование комплекса C5-9, оказывающего цитотоксическое действие на клетки-мишени (клетки тканей, микробы с фиксированными на них антителами). Если проанализировать эффекты различных компонентов C, то окажется, что все они участвуют в развитии того или иного компонента воспалительной реакции. Поэтому сложилось представление, что биологический **смысл активации C заключается в подключении к иммунной (специфической) реакции неспецифических механизмов защиты** — фагоцитоза, воспаления, при помощи которых образовавшийся комплекс фиксируется и фагоцитируется.

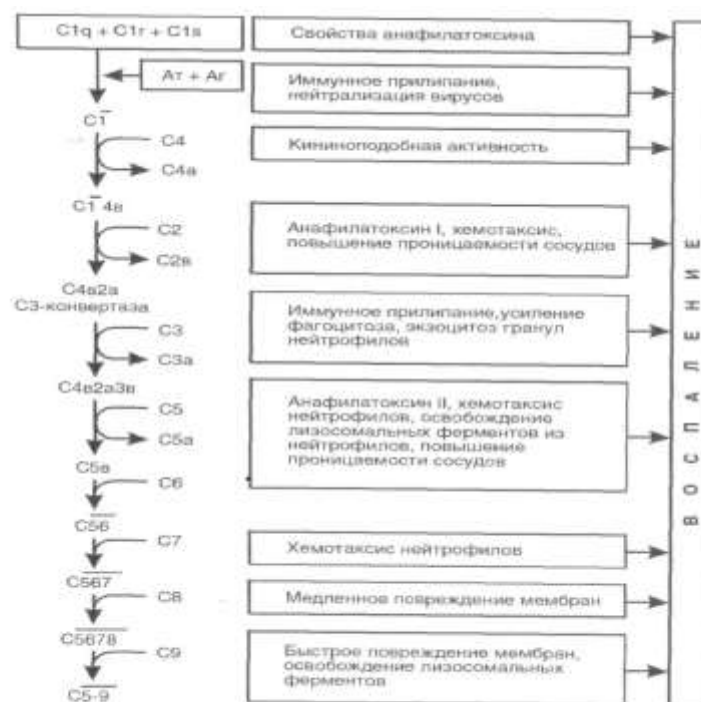


Рис. 14-14. Классический путь активации комплемента и биологические эффекты продуктов его активации

Альтернативный путь активации С является важнейшим механизмом противоинфекционной защиты и активируется бактериальными полисахаридами. Он включается быстро и без участия иммунных механизмов. В отличие от классического пути активация начинается с расщепления С с участием ряда дополнительных факторов. Процессы активации комплемента контролируются ингибиторами различных звеньев этой системы. Наиболее изучены C1- и C3-ингибиторы. C1-ингибитор эстеразы блокирует спонтанную активацию C1. Кроме того, он ограничивает активность калликреин-кининовой и фибринолитической систем.

Неконтролируемая активация комплемента приводит к развитию патологических процессов. Возможны генетически детерминированные дефициты отдельных ингибиторов, передающиеся по аутосомно-рецессивному типу. Так, при дефиците C1-ингибитора различные, даже не очень выраженные повреждения запускают начальную цепь классического пути активации комплемента до C3, которая обрывается C3-ингибитором. В результате формируется врожденный ангионевротический отек в связи с образованием C2 в фрагмента, обладающего кининоподобной активностью. При дефиците C3-ингибитора усиливается действие C3 и нарушается функционирование альтернативного пути активации, что приводит к снижению противоинфекционной защиты с развитием тяжелых бактериальных инфекций (пневмония, отиты, гаймориты, менингиты).

Встречаются случаи дефицитов отдельных компонентов системы С. Они обычно передаются также по аутосомно-рецессивному типу и служат причиной бактериальных инфекций и волчаночно-подобных синдромов.

Избыточная активация того или иного компонента комплемента является патогенетическим фактором ряда патологических процессов. Она лежит в основе многих случаев неиммунологических аллергических реакций (псевдоаллергических) на лекарственные препараты, принимает в той или иной степени участие в развитии некоторых видов шока, особенно септического. Последнее связано с выраженными активирующими свойствами эндотоксина. Эндотоксин является универсальным активатором ряда протеолитических систем (рис. 14-15) плазмы крови. И если эта активация не носит лавинообразного характера, то только потому, что она ограничивается различными ингибиторами и механизмами обратной связи.



Активирующим действием обладают и некоторые эндогенно образующиеся ферменты. Так, трипсин, плазмин, калликреин могут запускать альтернативный путь активации комплемента. Все эти энзимы обычно активируются при различных повреждающих воздействиях.

Общий белок.

В плазме крови человека содержится около 100 различных белков. По подвижности при электрофорезе их можно грубо разделить на пять фракций: альбумин, α 1-, α 2-, β - и γ -глобулины. Разделение на альбумин и глобулин первоначально основывалось на различии в растворимости: альбумины растворимы в чистой воде, а глобулины — только в присутствии солей.

Определение уровня общего белка является одним из важнейших лабораторных показателей, т.к. белки плазмы крови играют важную физиологическую роль в организме:

- поддерживают вязкость, текучесть крови;
- определяют объем крови в сосудистом русле;
- удерживают форменные элементы крови во взвешенном состоянии;
- осуществляют транспорт многочисленных экзо- и эндогенных веществ (гормонов, минеральных компонентов, липидов, пигментов и др. биологически важных соединений);
- регулируют постоянство pH крови;
- являются факторами свертывания крови;
- участвуют в иммунных реакциях (иммуноглобулины, опсонины, белки острой фазы).

Основная масса белков плазмы синтезируется в печени. Клетки печени (гепатоциты) участвуют в синтезе альбуминов, фибриногена, α - и β -глобулинов, компонентов свертывающей системы. Большая часть β - и γ -глобулинов синтезируется в клетках иммунной системы (лимфоцитах).

Содержание общего белка в сыворотке (плазме) крови можно охарактеризовать понятиями «нормо-», «гипер-» и «гипопротеинемия», по которыми подразумеваются состояния, сопровождающиеся нормальной (не выходящей за пределы физиологических колебаний), повышенной и пониженной его концентрацией в крови.

Изменения уровня общего белка плазмы крови и отдельных фракций может быть обусловлено многими причинами, причем это касается как количественного, так и качественного состава белков. Эти изменения не являются специфическими, а отражают общий патологический процесс (воспаление, некроз, новообразования), динамику и тяжесть заболевания. С их помощью можно оценить эффективность лечения.

Изменения концентрации общего белка могут быть физиологическими, относительными и абсолютными.

Физиологическая гипопроотеинемия может наблюдаться у детей раннего возраста, у женщин во время беременности (особенно в третьем триместре), при лактации, при длительном постельном режиме.

Относительные изменения содержания белка наблюдаются при увеличении (уменьшении) объема циркулирующей крови. Так, гидремия (нагрузка водой, «водное» отравление) приводит к относительной гипопроотеинемии, а дегидратация (обезвоживание) – к относительной гиперпротеинемии.

Абсолютная гипопроотеинемия - наблюдается при:

- Недостаточности поступления белков в организм вследствие голодания, недоедания, сужения (стриктуры) пищевода, нарушения целостности и функции желудочно-кишечного тракта, при продолжительных воспалительных процессах в стенке кишечника и других состояниях, сопровождающихся ухудшением переваривания и всасывания белков.
- Нарушении синтеза белков в организме вследствие нарушения белковосинтетической функции печени (циррозы, гепатиты, карцинома и метастазы опухолей в печень, токсическое поражение)
- Повышенных потерях белка организмом вследствие острых и хронических кровотечений, обширных ожогов, хронических заболеваний почек с нефротическим синдромом
- Усиленном катаболизме (распаде) белка вследствие продолжительной гипертермии, термических ожогов, тиреотоксикоза, длительных физических нагрузок, онкологических заболеваний
- Перераспределении белка (выход белка из сосудистого русла и образование экссудатов и транссудатов)

Абсолютная гиперпротеинемия – сравнительно редкое явление, наблюдается при:

- Острых и хронических инфекционных заболеваний (за счет глобулинов)
- Аутоиммунной патологии (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ревматизм и т. д.)
- Онкологических заболеваниях с гиперпродукцией патологических белков - парапротеинемия (миеломная болезнь (плазмоцитомы), макроглобулинемия Вальденстрема)

Диагностика.

Показания к назначению анализа:

- Острые и хронические инфекционные заболевания;
- Системные заболевания, коллагенозы;
- Патология печени и почек;
- Онкологические заболевания;
- Нарушения питания;
- Термические ожоги.

Материал для исследования: сыворотка крови. Сроки исполнения: 1 день

Подготовка к исследованию: забор крови производится строго натощак (спустя 6-8 часов после последнего приема пищи).

Биохимические значения:

Возраст	Уровень общего белка, г/л
Дети до 1 года	44 - 73

Дети 1-2 года	56 - 75
Дети 2-14 лет	60 - 80
Дети старше 14 лет, взрослые	65 - 85

Интерпретируя изменения показателей, характеризующих состояние белкового обмена при отдельных заболеваниях, следует иметь в виду, что уровень общего белка в сыворотке крови может быть повышен при венозном стазе, вызванном пережатием жгутом области предплечья, и снижен при разведении крови вследствие инъекций, в положении лежа, во время ночного сна (пределы колебаний составляют 10-13 г/л), при внутривенных вливаниях, беременности.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Перечислите патологические формы эритроцитов и охарактеризуйте их.
2. Перечислите патологические включения в эритроциты и охарактеризуйте их.
3. Каковы основные физико-химические свойства крови?
4. Назовите методы выявления изменений физико-химических свойств крови.
5. При каких заболеваниях нарушается осмотическая резистентность эритроцитов?
6. Каковы причины снижения гемоглобина в крови?

Задания для СУРС

1. История открытия определения СОЭ.
2. Механизмы изменений осмотического и онкотического давления крови при различных заболеваниях.

Литература

Основная

1. Леонова, Е. В. Патопфизиология системы крови : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений по мед. спец. / Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт. – 2-е изд., исправ. и доп. – Минск : Вышэйшая школа, [2013]. – 413, [1] с. : цв. ил., табл. – Допущено Министерством образ. РБ.
2. Патологическая физиология : учебник для студ. учрежд. высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

Дополнительная

1. Здравоохранение и медицинская наука Беларуси [Электронный ресурс]. – Минск : НИО РНМБ, 1997. – Режим доступа : <http://www.med.by>. – Дата доступа : 26.05.2017.
2. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.
3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. – Дата доступа: 26.05.2017.
4. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология : учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Мн. : Выш. шк., 2013. – 446 с.
5. Патопфизиология системы крови и гемостаза : учеб. пособие для студентов лечеб., педиатр., медико-психол. и медико-диагн. фак-тов / Н. Е. Максимович [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 298 с.
6. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса медико-

диагностического факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 268 с.

7. Фиясь, А. Т. Клиническая гематология : пособие для студентов учреждений высш. Образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» / А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш ; УО «Гродн. Гос. мед. ун-т» , 1-я каф. внутренних болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 319 с., ил., табл., - Рек. УМО по высш. Мед., фармацевт. образованию (НЛ)

8. Фиясь, А. Т. Основы клинической гематологии : учеб. пособие для студентов учреждений высш. Образования, обучающихся по специальности «Лечебное дело», А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш. – Минск : Вышэйшая школа, 2013. – 270 с., – Допущено М-ом образования РБ (НЛ)

Составитель:
ассистент

_____ И.А. Атаманенко