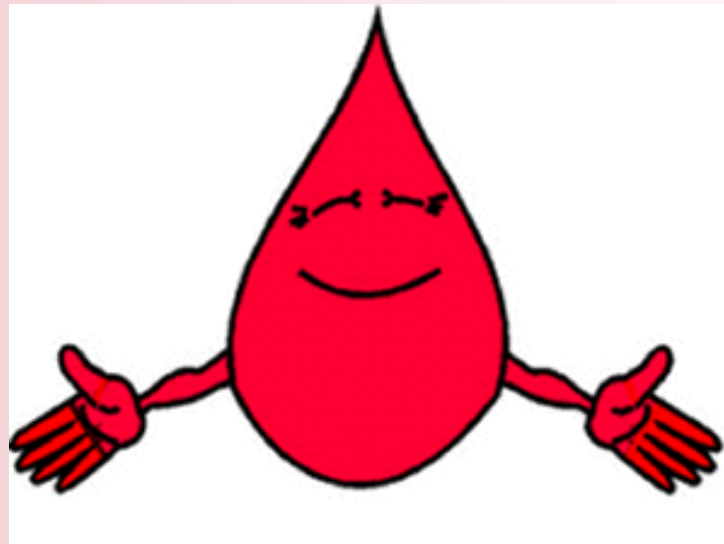


Patofyziologie krvetvorby a koagulace



Vymezení oboru hematologie

- Hematologie (*ř. haima-haimatos krev, ř. logos nauka- hematologie, nauka o krvi a krevních chorobách*) se zabývá krví a krvetvornými orgány
 - periferní krev
 - červená kostní dřeň
 - mízní uzliny
 - játra, slezina

Anatomické a fyziologické poznámky

Základní krvetvorné orgány:

- Kostní dřeň
- Thymus

} **Primární (ústřední) krvetvorné a imunitní orgány**

- Lymfatické uzliny
- MALT
(mucosa associated lymphoid tissue)
- Slezina
- Imunologicky kompetentní
fond recirkulujících lymfocytů
- Periferní krev

} **Primární (periferní)
krvetvorné a imunitní
orgány**

Fyziologické funkce krve

Patologie krve a krvetvorby

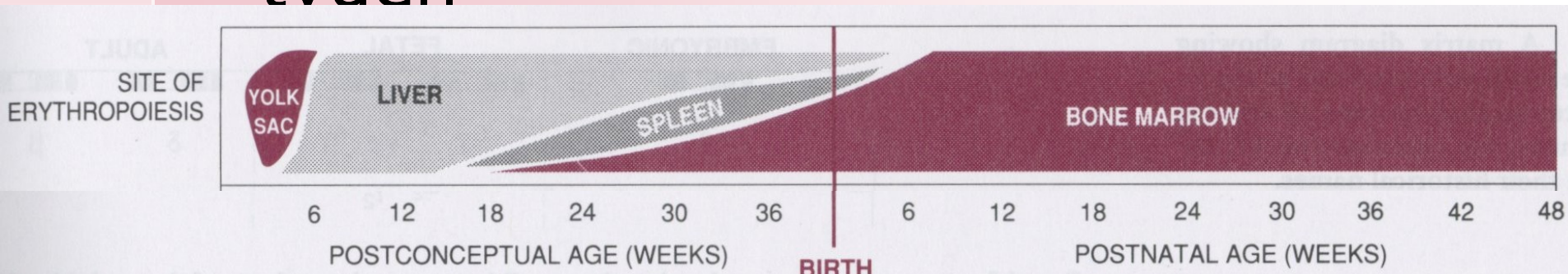
- Nedostatek krevních elementů
- Nadbytek krevních elementů
- Hematologické malignity
- Krvácivé stavy
- Trombotické stavy

Ontogeneza krvetvorby

Extraembryonální mezenchym

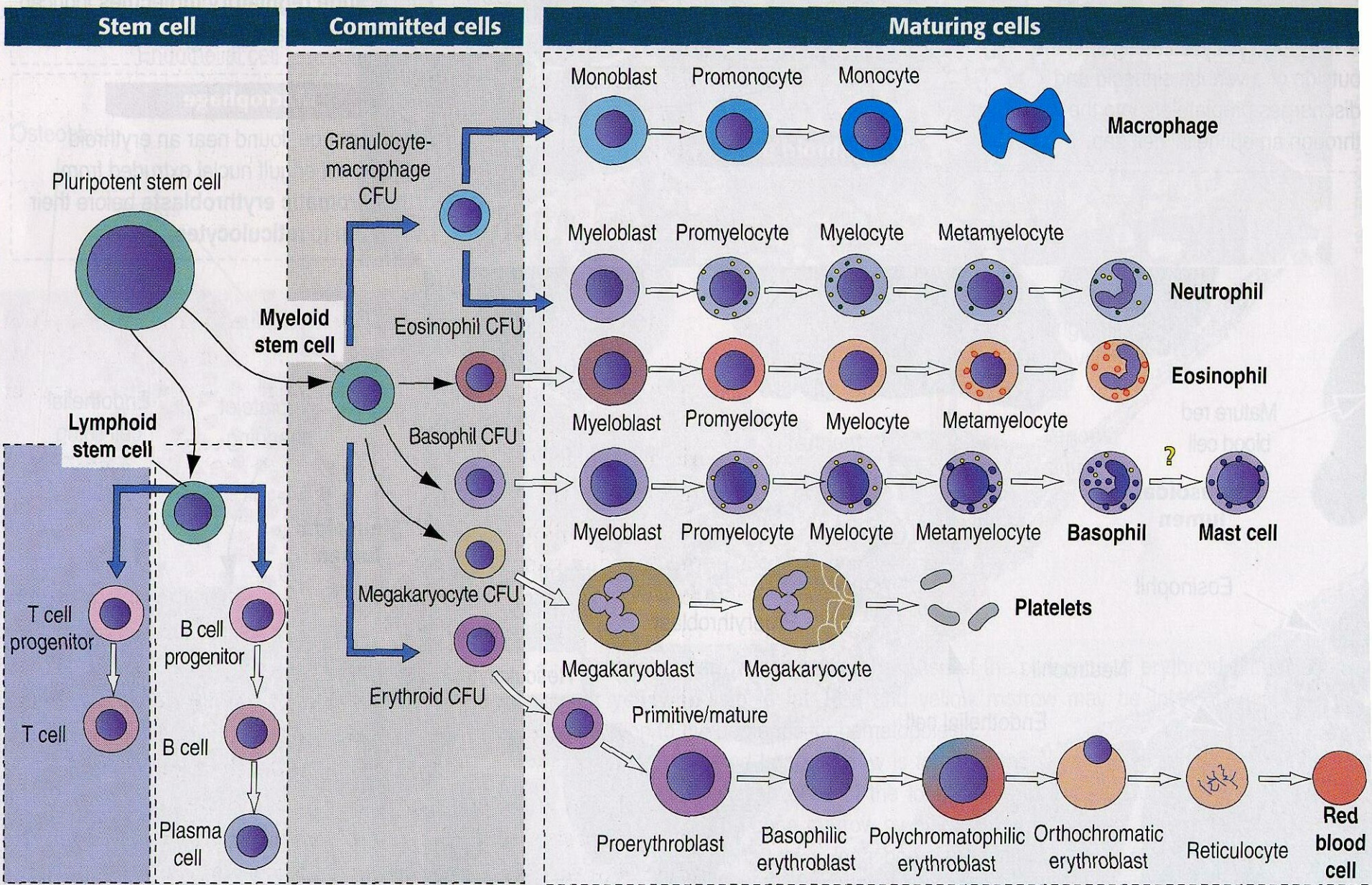
Játra: 6. týden - porod

Slezina, tymus, uzliny: 8.- 16.
týden



Extramedulární hematopoéza

Krvetvorba



Složení a funkce krve

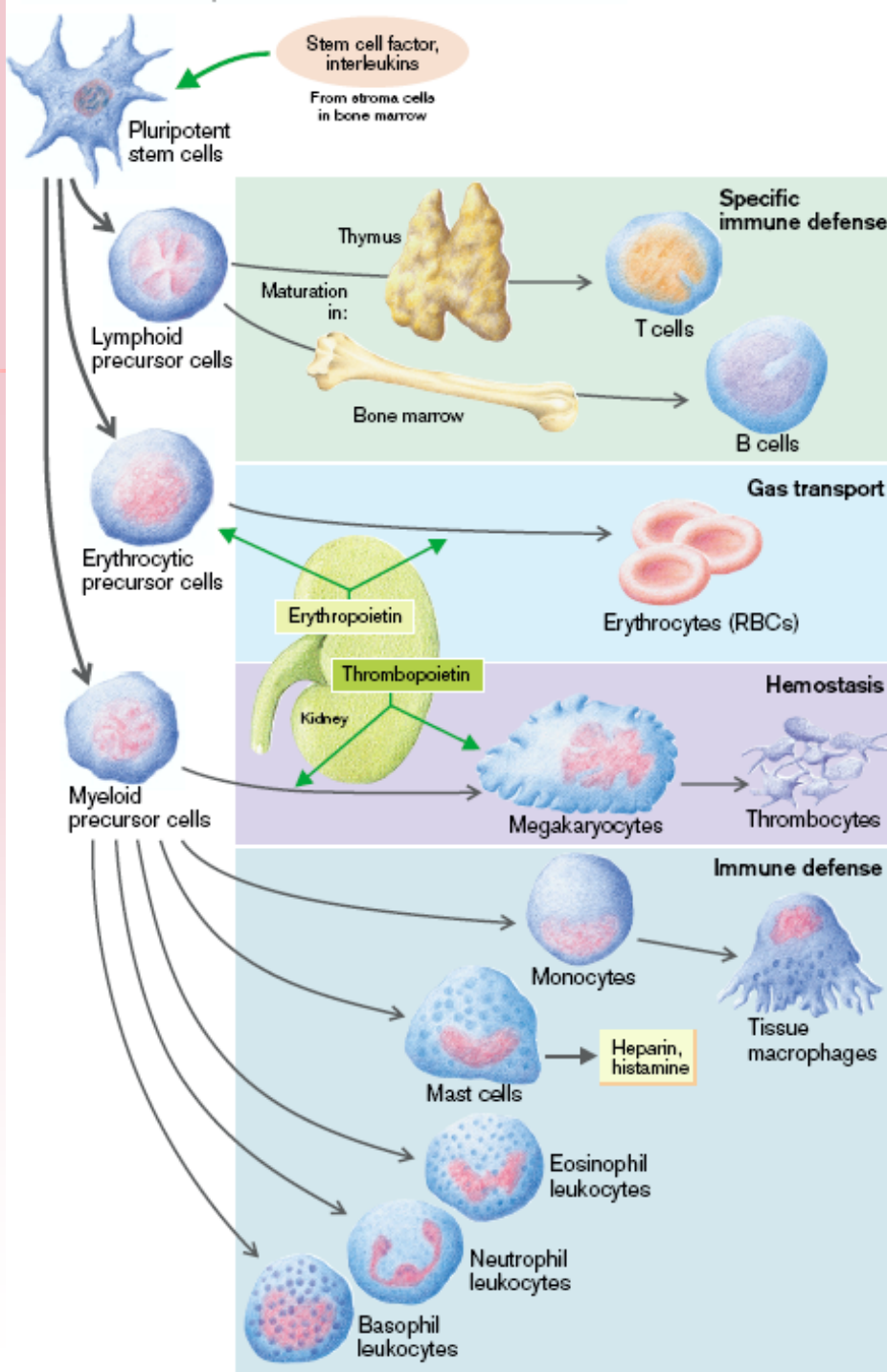


- objem krve - 6-8% tělesné hmotnosti - 5,5 l
- hematokrit - 46% muži, 41% ženy
- erytrocyty - 5 mil./ μ l (1% retikulocyty)
- leukocyty - 4-10 tis./ μ l (neu, baz, eo, lym, mono)
- trombocyty - 150-300 tis./ μ l
- plazma - 290 mOsmol/kg (bílkoviny 65-80g/l)
- fce - transport (O_2 , CO_2 , živiny, metabolity, vitamíny, elektrolyty, hormony, teplo atd.), pufrování, obrana proti cizorodým látkám.

Krevní buňky



- po narození se tvoří jen v kostní dřeni
(u dospělého jen ploché kosti a obratle)
- u fétu v játrech a slezině
- vznik ze společné (pluripotentní) kmenové buňky => 3 řady:
 - erytrocytární
 - leukocytární
 - megakaryocytární (trombocyty)



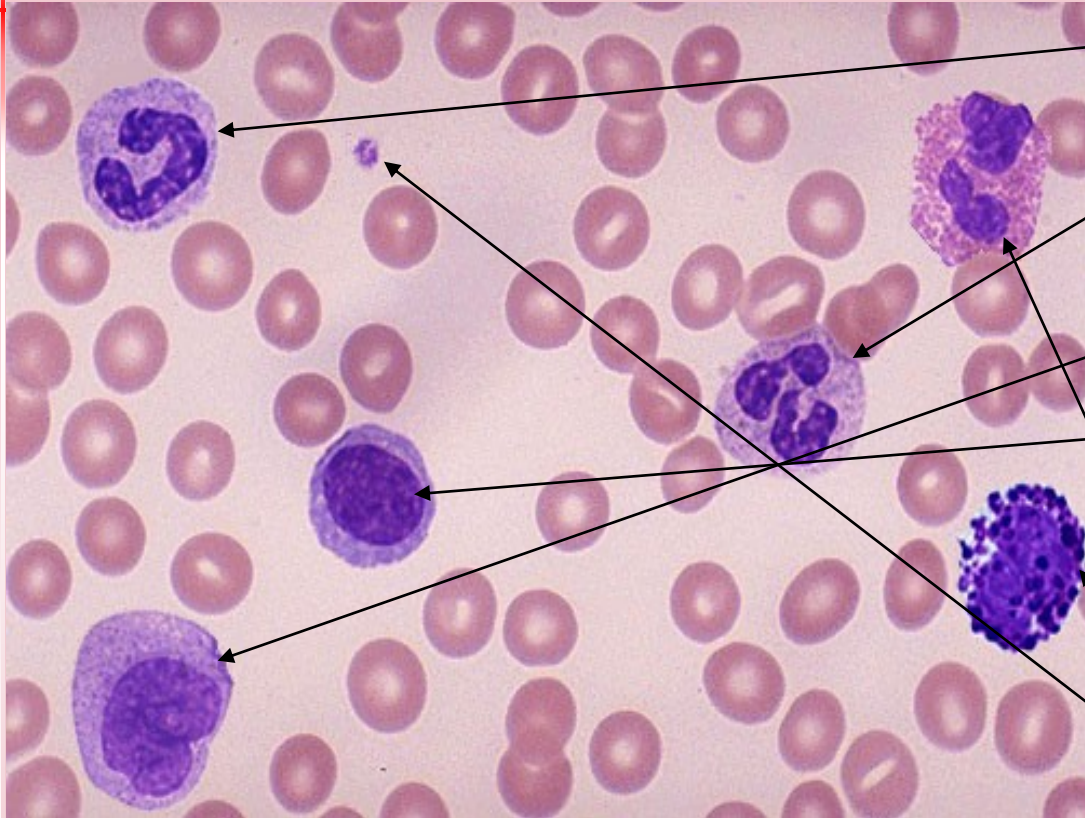
SPECIFICKÁ IMUNITA

TRANSPORT O₂

HEMOSTÁZA

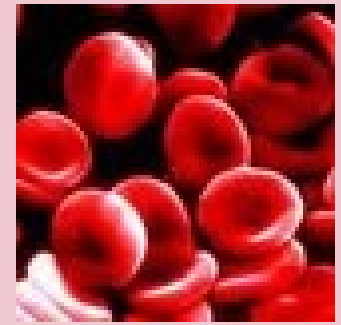
IMUNITNÍ ODPOVĚĚ

Krevní nátěr

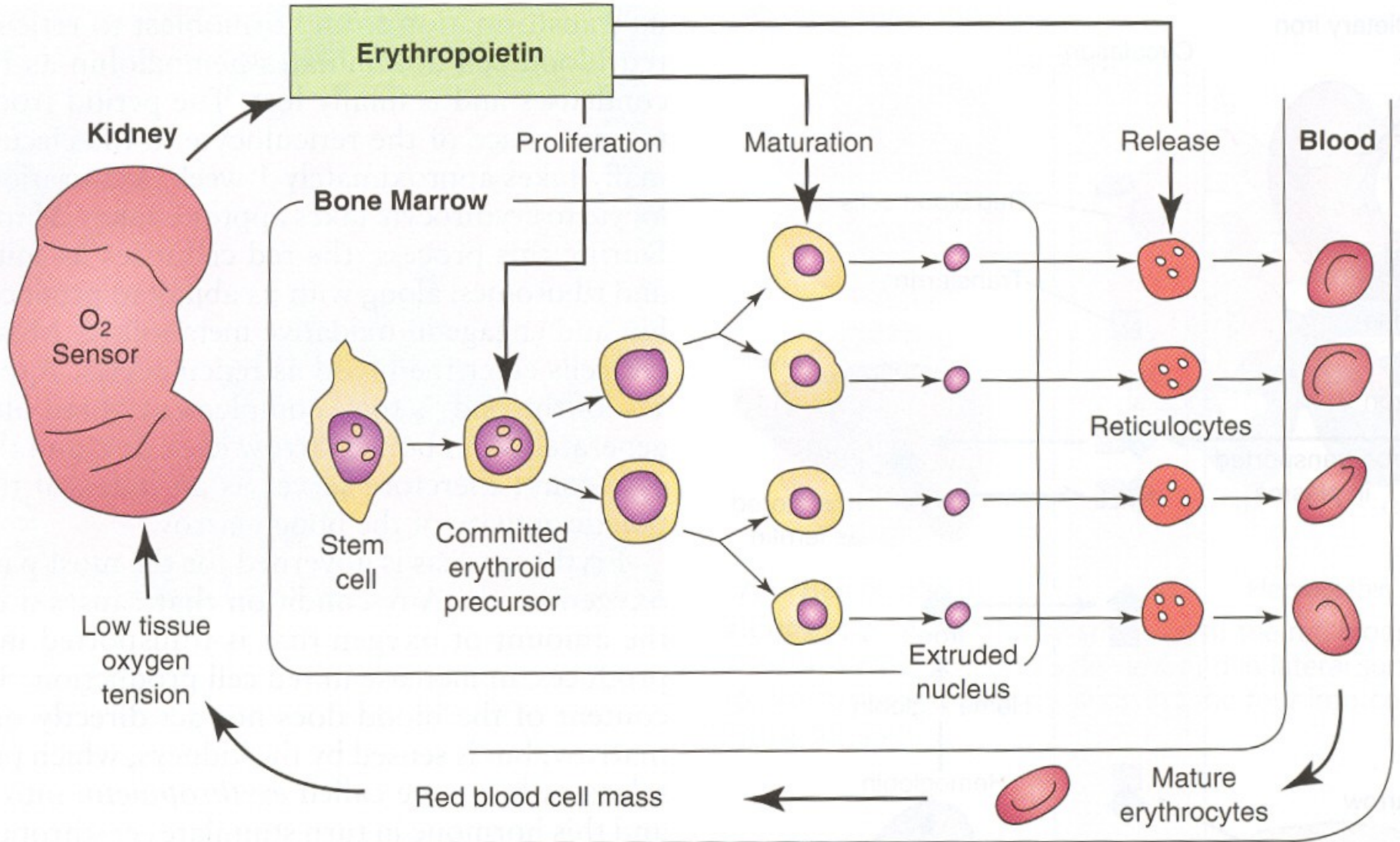


- neutrofil „tyčka“
- neutrofil „segment“
- monocyt
- lymfocyt
- eosinofil
- bazofil
- trombocyt

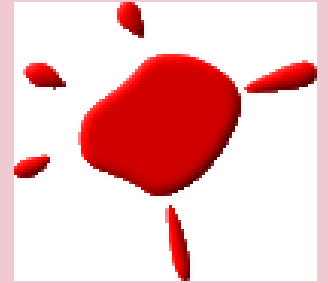
Erytrocyty



- bezjaderné buňky 7.5 x 2 μm
- životnost cca 120 dní
- barvivo hemoglobin (A_1 , A_2), - 38% (28-36 pg)
- 150g/l (1g Hb váže 1.34 ml kyslíku)
- k tvorbě je třeba Fe, vitamín B_{12} , kyselina listová
- tvorba řízena erythropoetinem (ledviny, játra)
- ↓Hb (Ery) pod 140 g/l (120g/l u žen) - anémie
- ↑Ery - polycytémie



Anémie



- ↓Hb (Ery) → ↓ schopnost přenosu O_2 → porucha zásobování tkání → ↓ O_2 (hypoxie)
- slabost, únava, závrať, bledost kůže a sliznic, tachykardie, dyspnoe, bolest svalů
- primární, sekundární (nádory, záněty atd.)
- etiologie: - nedostatečná tvorba Ery (Hb)
- nadměrná ztráta Ery
(akutní, chronická)

Klasifikace anémií

- Patofyziologická
- Morfologická

Morfologické třídění

- dle objemu erytrocytů
 - normocytové
 - mikrocytové
 - makrocytové
- podle koncentrace hemoglobinu v ery
 - normochromní
 - hypochromní

Patofyziologické třídění

- anemie z nedostatečné krvetvorby
- anemie ze zvýšených ztrát
- akutní posthemoragická anemie

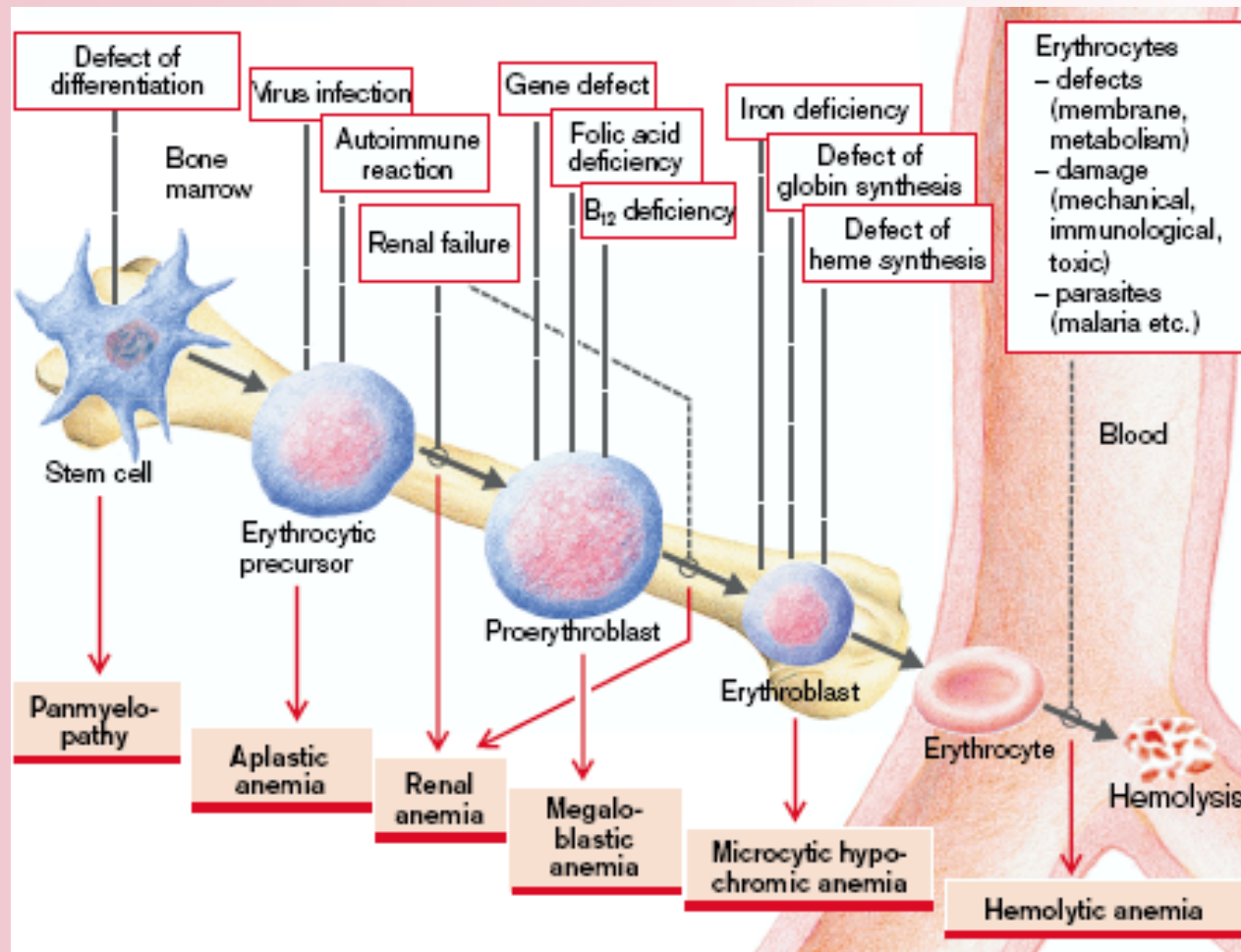
Anémie z nedostatečné tvorby

- **sideropenické** – nedostatek Fe (v potravě, krvácení, porucha vstřebávání atd.)
- **megaloblastové** – nedostatek vitamínu B₁₂, kyseliny listové či obou
- **aplastické** – dřevňový útlum (vrozený nebo získaný)
- při nedostatku jiných živin
- u chronických nemocí

Anémie z nadměrných ztrát

- krvácení – akutní, chronické
- **hemolytické anémie** – předčasný a nadměrný zánik erytrocytů
 - vrozené (porucha struktury Ery)
 - srpková anémie** - HbS (změna β -řetězce)
 - ↓ deformovatelnost Ery, ↓ afinita k O_2
 - získané (protilátky proti Ery)
 - infekční (malárie)

Formy anémieí



Klinické příznaky anemie

- únava, slabost, nevykonnost
- bledost kůže, sliznic, nehtových lůžek
- tachykardie
- rychlostní šelest na všech ústích
- dušnost
- manifestace latentních ischemií
- sklon k otokům DK

Etiologie anémií

- snížená krve tvorba
 - sideropenické
 - megaloblastové anémie
 - z útlumu krve tvorby
 - anémie chronických chorob
 - thalasémie
- zvýšené ztráty
 - chronická posthemorhagická
 - hemolytické
 - korpuskulární
 - extrakorpuskulární
- Akutní posthemorhagická

Megaloblastická anémie

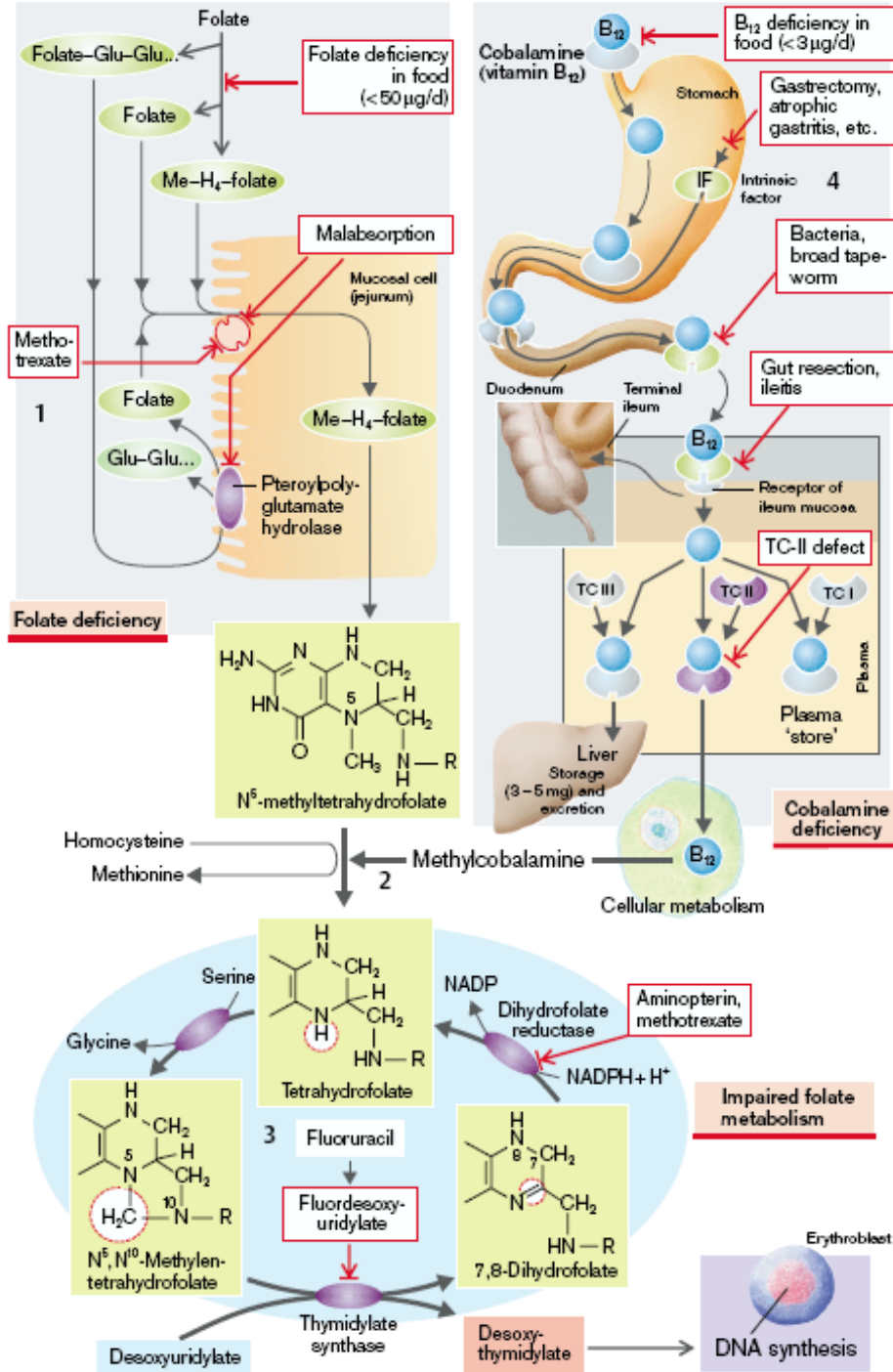
- Poruchy příjmu kobalaminu a folátu
- Omezení syntézy DNA a tím i narušení buň. cyklu v rámci erythropoézy
- Syntéza Hb pokračuje – vstup megaloblastů do krve (větší než 100 fl)
- Předčasný zánik megaloblastů a zkrácená doba megalocytů (předčasné hemolýza)

Vitamín B₁₂

- Cyanocobalamin, hydroxycobalamin, deoxyadenosylcobalamin, methylcobalamin
- V potravě vázán na proteiny
- Nachází se v každé proliferativní tkáni
- Maximální resorpční kapacita odpovídá potřebám, velké zásoby v játrech
- Tvorba erytrocytů, perniciózní anemie
- Při nedostatku megaloblastová anémie

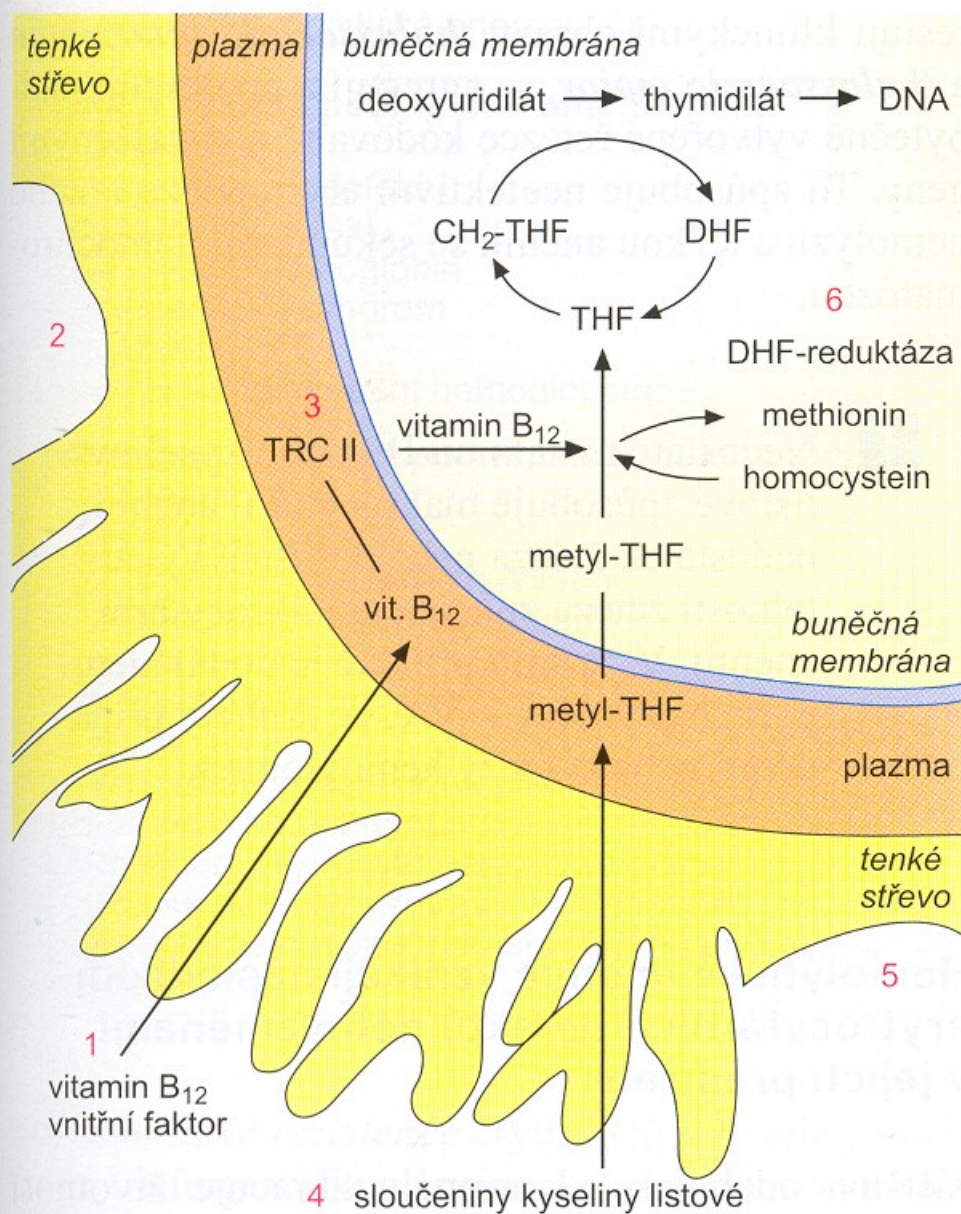
Kyselina listová

- Metabolit folátu je potřebný pro syntézu deoxythymidylátu, který je jediným zdrojem pro **thymin**
- Nedostatek folátu = inhibice syntézy DNA
- Zásoba folátu v játrech cca na 2-4 měsíce
- Použití např. fluorouracilu jako cytostatického chemoterapeutika



Megaloblastické anémie způsobené poruchami syntézy DNA

Poruchy metabolismu vitamínu B₁₂ a kyseliny listové při megaloblastických anémiích



1. Chybění vnitřního faktoru
2. Porušená resorpce komplexu vnitřní faktor-vitamín B₁₂
3. Defekt transportního proteinu
4. Nedostatek kyseliny listové v potravě
5. Porucha resorpce kyseliny listové
6. Blokáda DHF-reduktázy

Nedostatek vitamínu B12 nebo kyseliny listové způsobuje **makrocytární anemii**, nedostatek železa, nebo narušení využitelnosti železa způsobuje **mikrocytární anemii**.

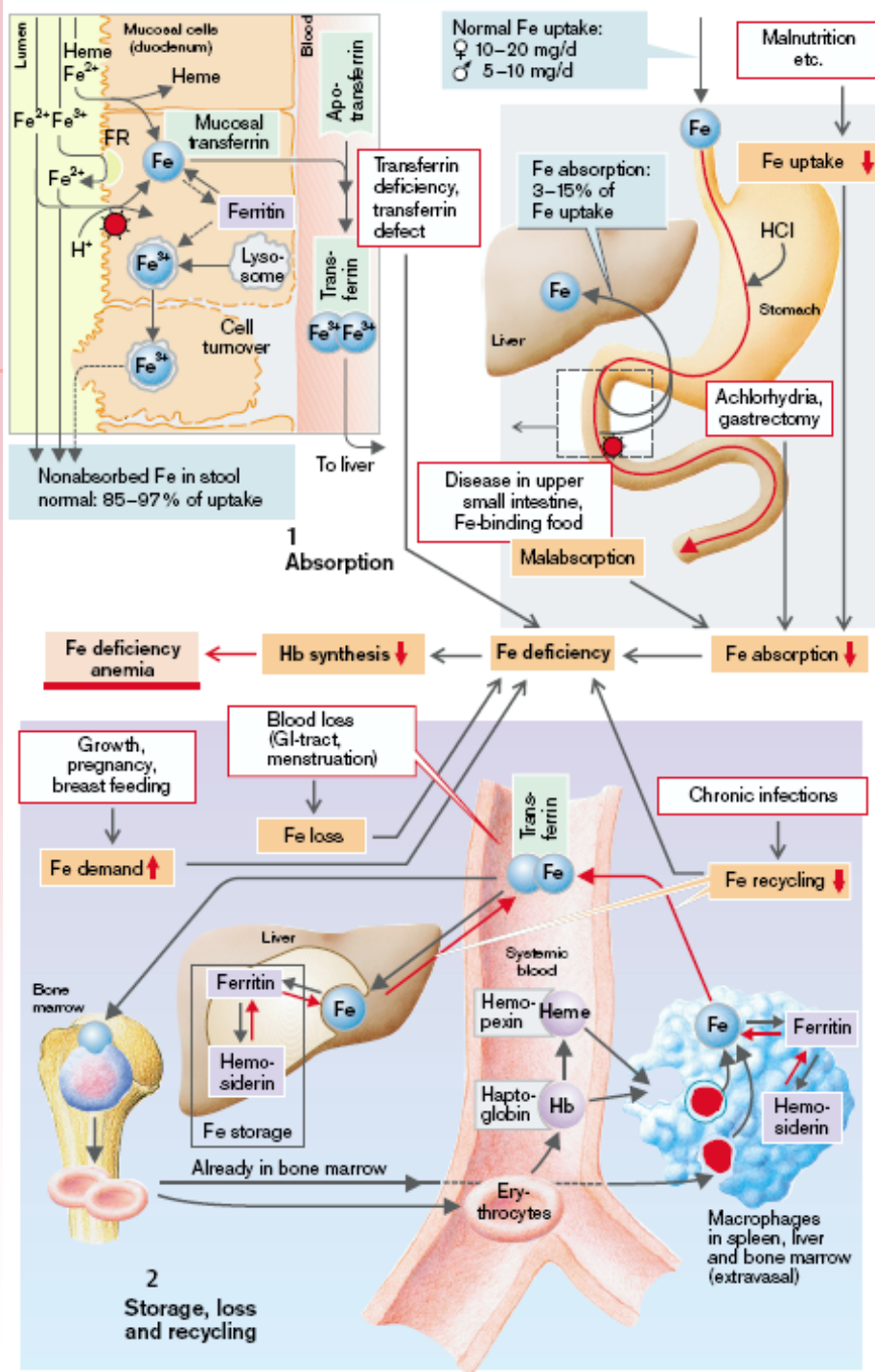
V prvním případě je podkladem porucha syntézy DNA, ve druhém případě porucha syntézy hemoglobinu.

Anémie z nedostatku železa

- Nedostatek železa tlumí syntézu Hb = **hypochromní mikrocytární anémie**

Příčiny:

- Ztráta krve (GIT, menstruační krvácení)
- Narušení recyklování Fe – chronické infekce
- Příliš malý příjem Fe (nedostatečná výživa)
- Narušení resorpce Fe v důsledku
 - achlorhydrie (atrofická gastritida, gastrektomie)
 - Malabsorpce
- Zvýšená potřeba Fe (těhotenství, laktace)
- Defekt apotransferinu



Anémie z nedostatku železa

Hemolytické anémie

- **Korpuskulární HA** (flexibilita, osmotická a mechanická odolnost, redukční potenciál)
- **Extrakorpuskulární HA**

Příčiny korpuskulárních HA

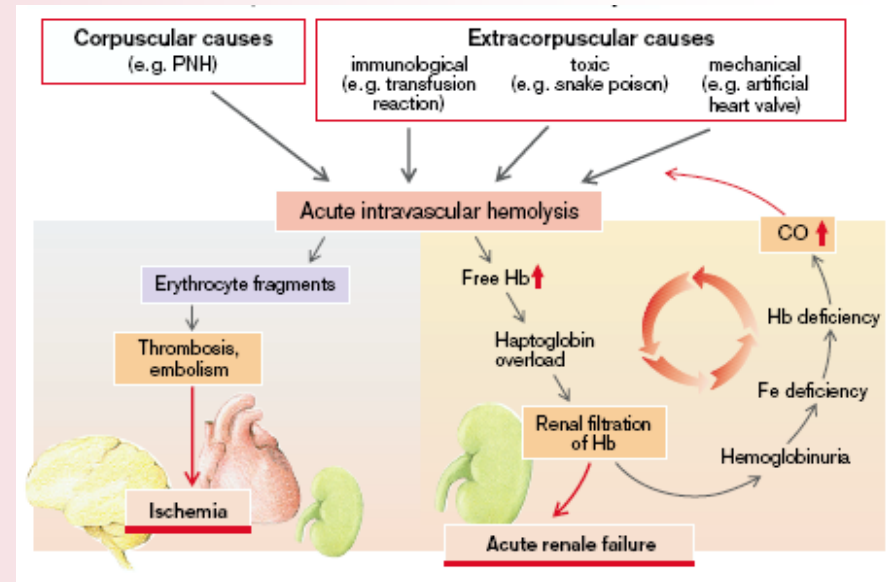
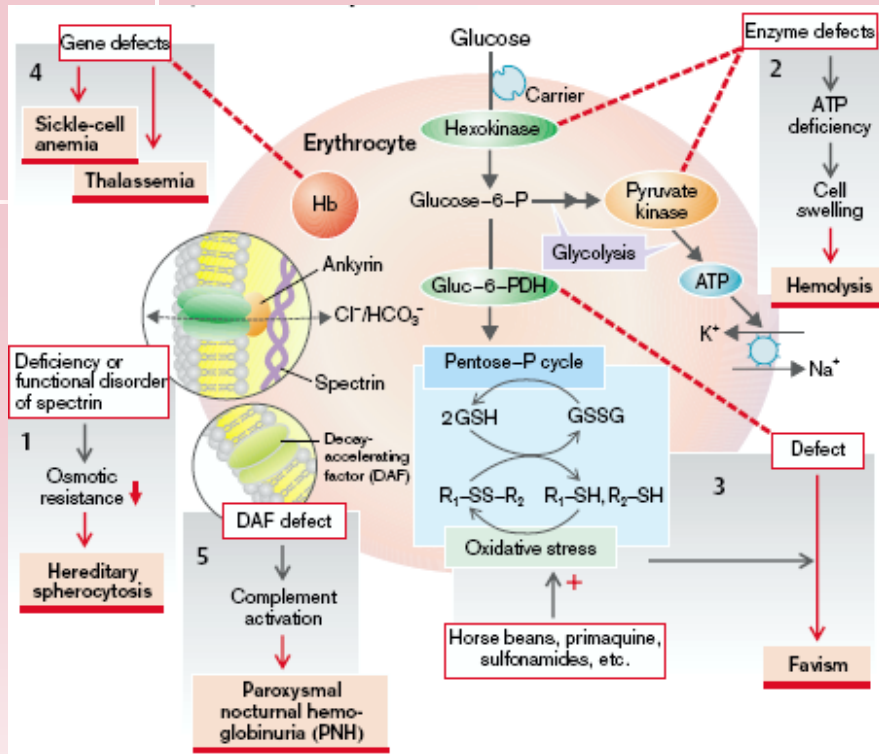
- **Vady membrány** (hereditární sférocytóza)
- **Enzymové defekty** (narušení metabolismu glc v erythrocytech)
 - Pyruvátkináza – vážne přísun ATP – inhibice Na/K ATPázy
 - Glu-6-PDH - (inhibice recyklace GSSG)
 - Hexokináza – vede k nedostatku ATP – GSH
- **Srpkovitá anémie, talasémie**
- **PNH** – defekt určitých membránových proteinů, které se účastní regulace komplementu; aktivace komplementu pak způsobí perforaci erythrocytární membrány

Příčiny

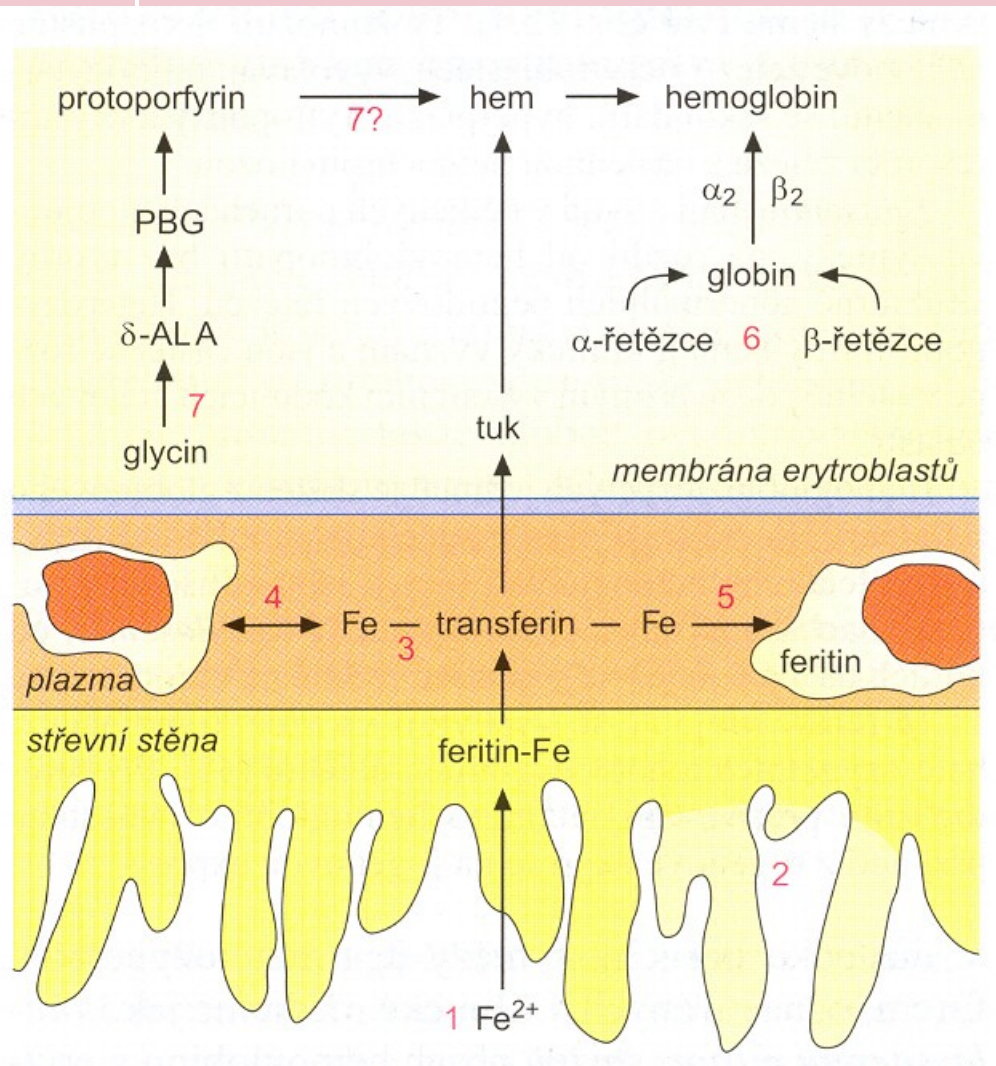
extrakorpuskulárních HA

- **Mechanické faktory** – poškození ery při kolizi s umělými chlopněmi, cévními náhradami apod.
- **Imunologické příčiny** – chybná transfuze nebo při inkompatibilitě Rh mezi plodem a matkou
- **Toxiny** – určité hadí jedy

Hemolytické anémie

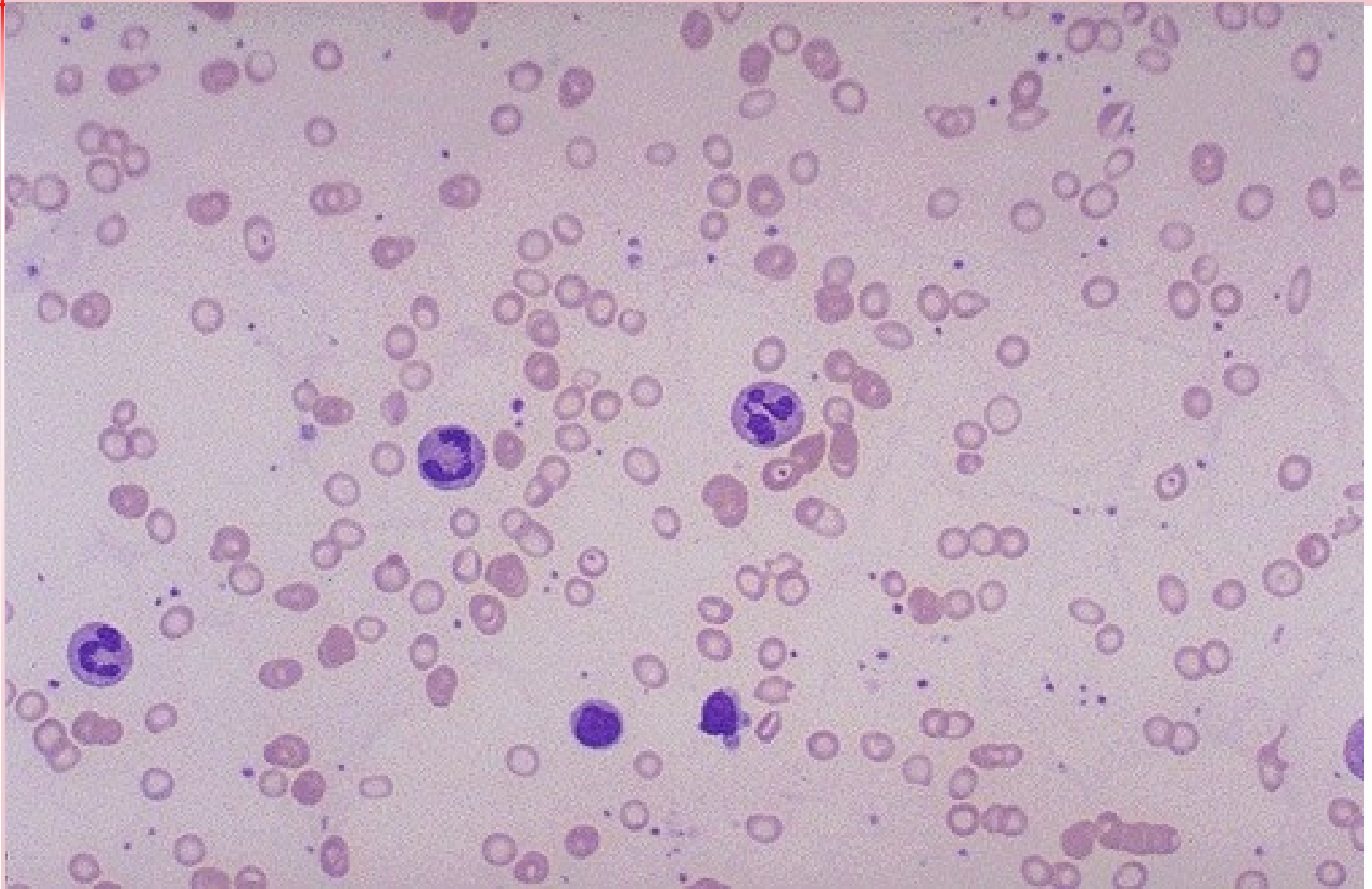


Poruchy syntézy hemoglobinu

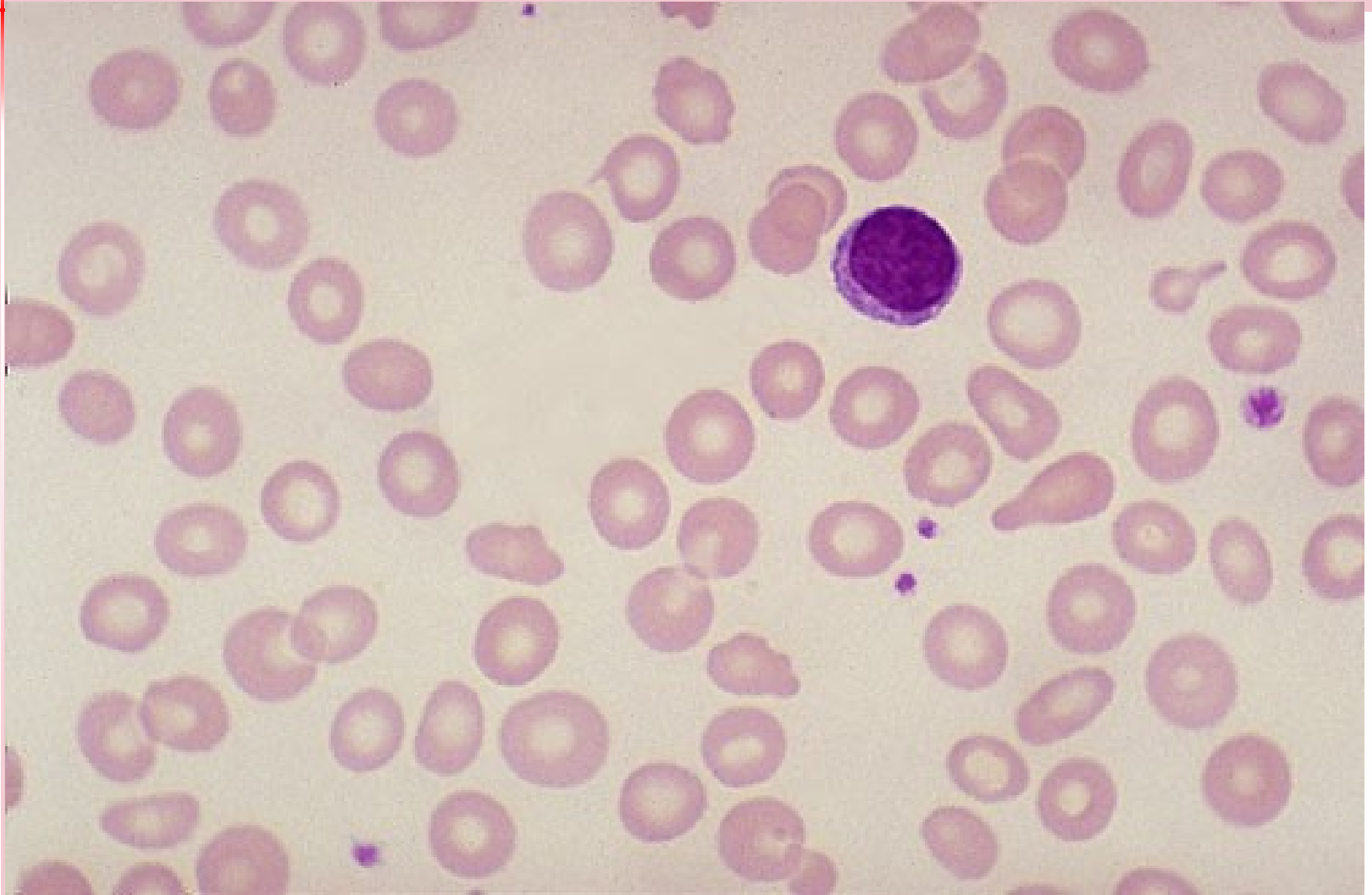


1. Nedostatek železa v potravě
2. Porucha resorpce Fe
3. Nedostatek transferinu
4. Ztráta zásobního železa
5. Porucha distribuce železa
6. Defekty syntézy globinu
7. Defekty syntézy hemu

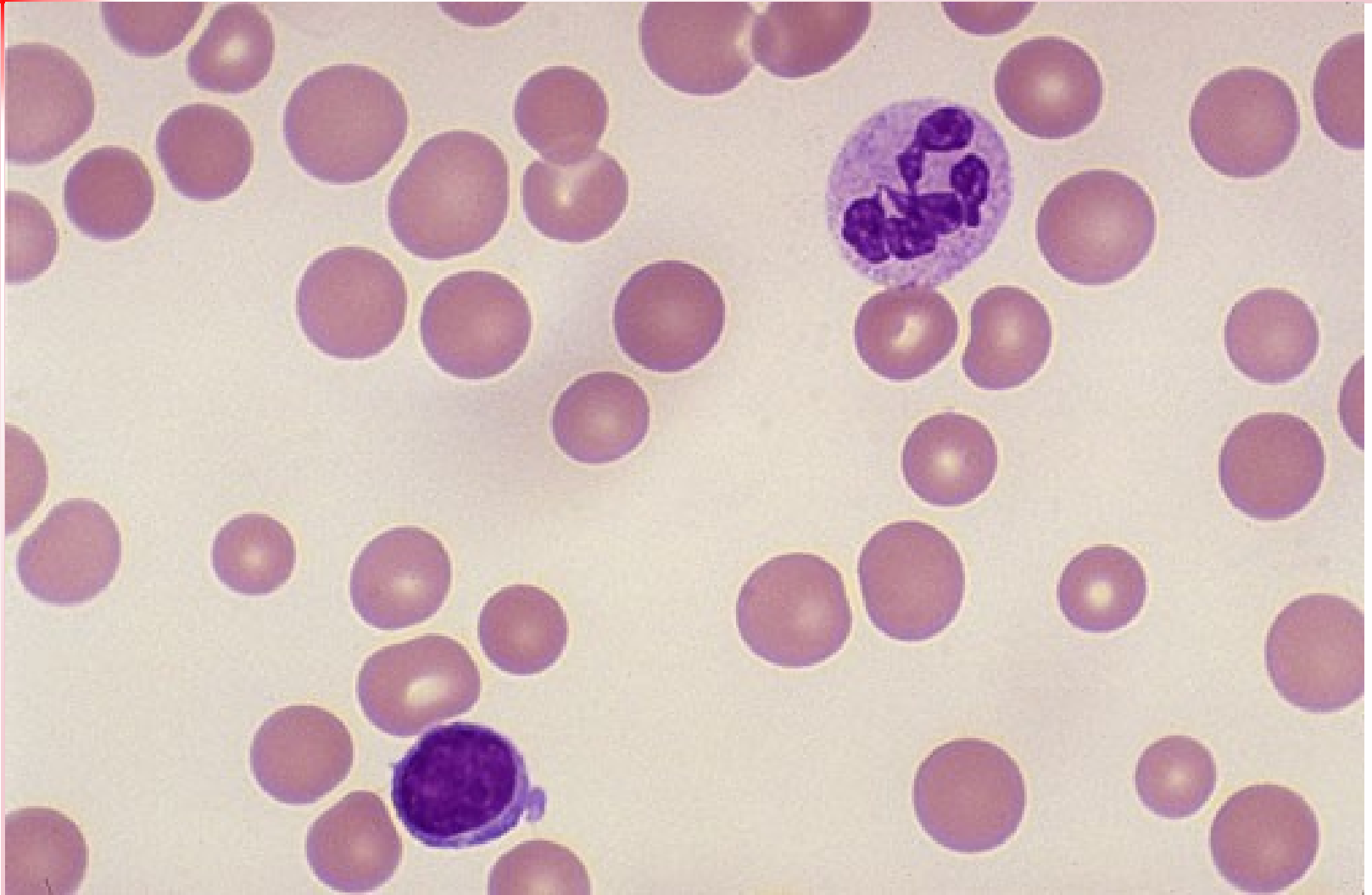
Hypochromní microcytární anémie



Anémie z nedostatku železa



Perniciózní anémie



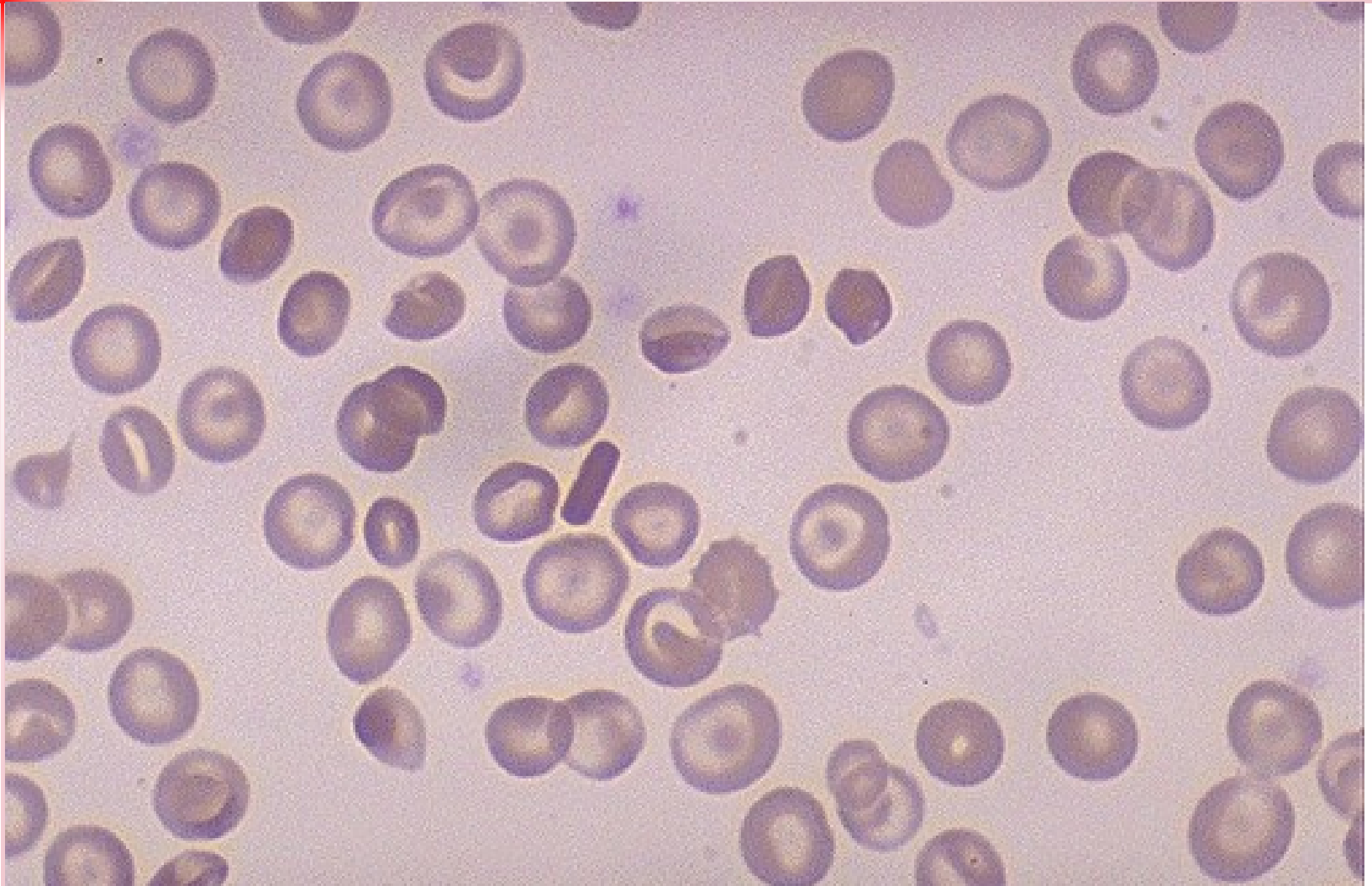
Aplastické anémie

- útlum tvorby Ery v kostní dřeni
- **pancytopenie** – i ostatních krevních buněk
- vrozená – **Fanconiho anémie**
- získané - celotělové ozáření
 - léky a chemikálie (cytostatika)
 - infekční nemoci
 - útlak dřene malignitami
 - osteomyelofibróza, osteomyeloskleróza (nahrazení kostní dřene vazivem)

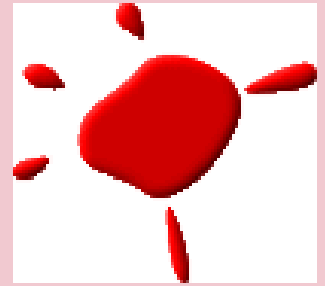
Anémie z nadměrných ztrát

- krvácení – akutní, chronické
- **hemolytické anémie** – předčasný a nadměrný zánik erytrocytů
 - vrozené (porucha struktury Ery)
 - srpková anémie** - HbS (změna β -řetězce)
 - ↓ deformovatelnost Ery, ↓ afinita k O_2
 - získané (protilátky proti Ery)
 - infekční (malárie)

Hemoglobin S



Polycytémie

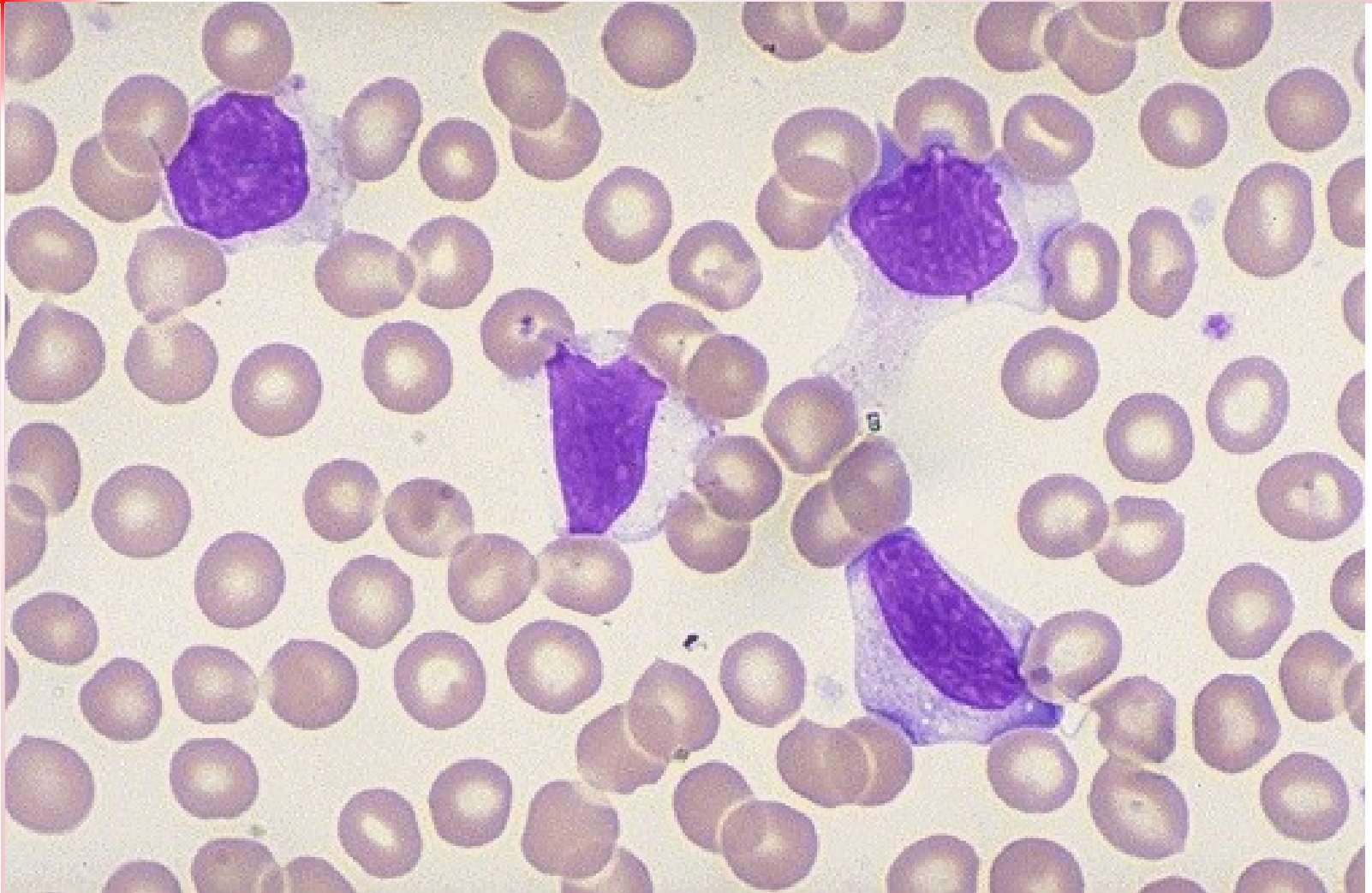


- zvýšený počet erytrocytů
- primární (pravá) - zmnožena produkce Ery ve dřeni, ↑Hb, ↑hematokrit
- sekundární (**polyglobulie**) - reakce na hypoxii – u srdečních, plicních chorob, u kuřáků, ve vysokých nadmořských výškách → ↑ **erytropoetin** (ledviny)

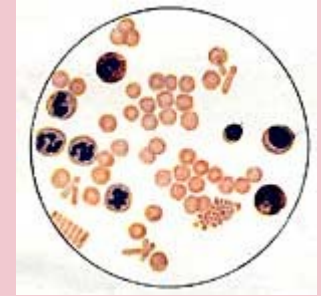
Leukocyty

- jaderné buňky, několik druhů
 - krevní obraz (diferenciál např. neu 60%, baz 1%, eo 2%, lym 32%, mono 5%)
- fce - obrana proti infekci (Ig, fagocytóza)
- změny počtu (diferenciálu) při infekcích, zánětech, nádorech atd.
- ↑Leu – leukocytóza (lymfocytóza)
- ↓Leu – leukocytopenie (neutropenie, lymfopenie, agranulocytóza)

"atypické" lymfocyty (infekční mononukleóza)

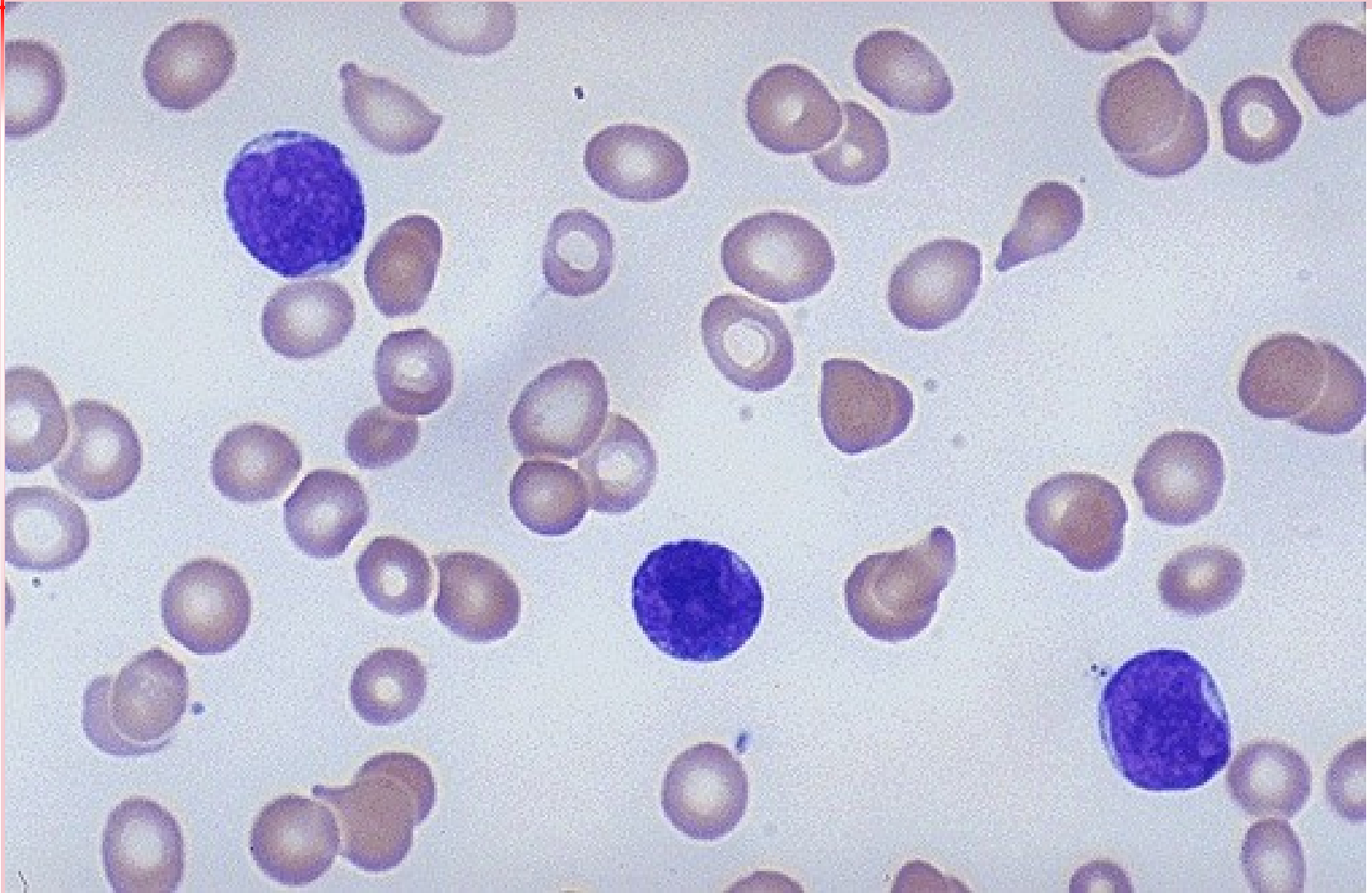


Leukémie

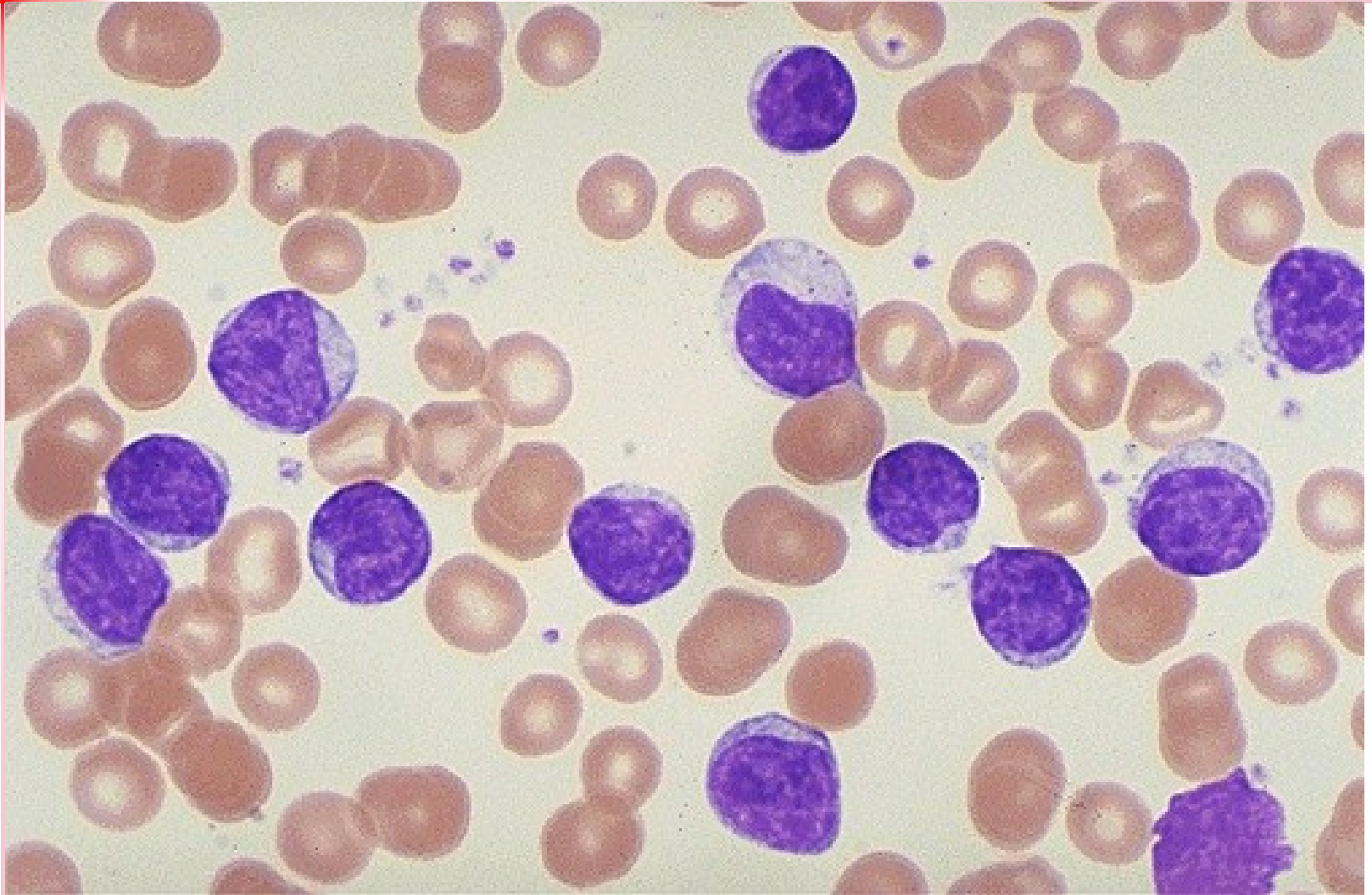


- nádorová přeměna **kmenové krevní buňky**
- ↑ počet leukocytů (jednoho typu)
 - **myeloblastické** (↑ granulocyty/monocyty)
 - **lymfoblastické** (↑ lymfocyty)
 - **akutní, chronické**
- nezralé a nefunkční Leu na úkor normální krvinečky
- rizikové faktory: kouření, chemikálie (benzen), radioaktivní záření, léčba jiného nádorového onemocnění, **Philadelphský chromozom**

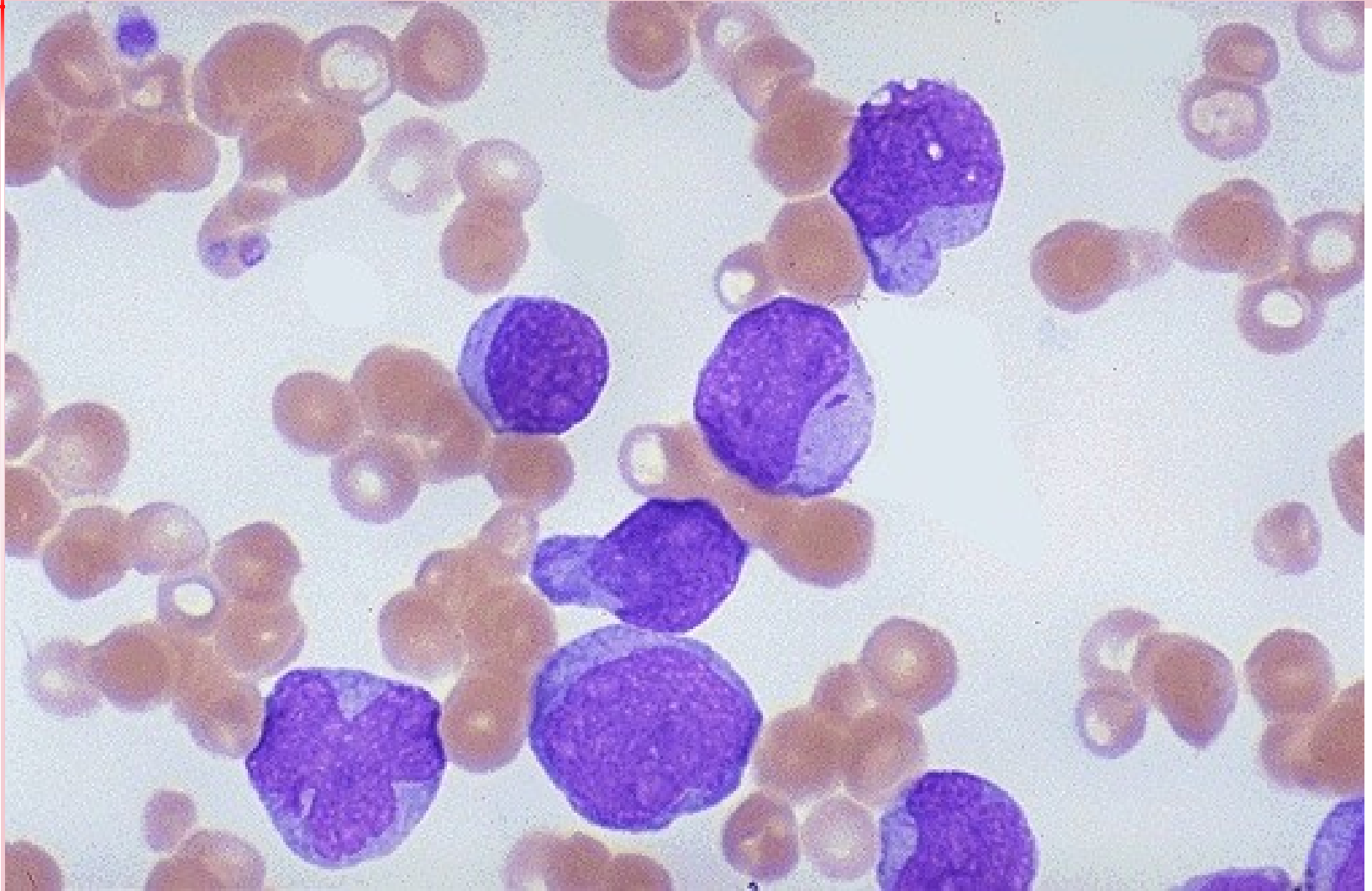
Akutní lymfoblastická leukémie (častější u dětí)



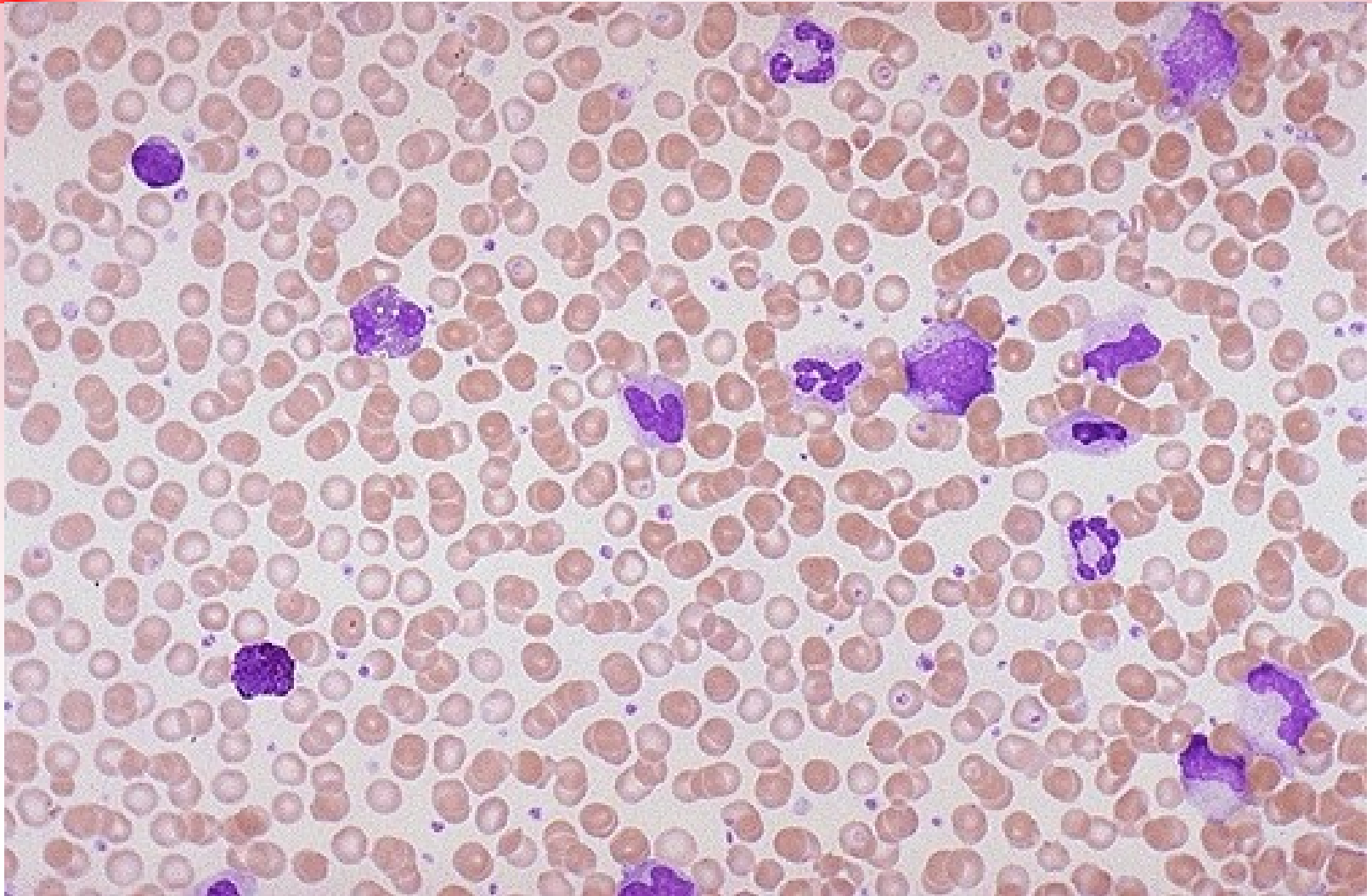
Chronická lymfoblastická leukémie (častěji u starších dospělých)



Akutní myeloblastická leukémie (u mladých dospělých)



Chronická myeloblastická leukémie (nejčastěji v 5.dekádě)



Lymfomy

- maligní proliferace **lymfatické tkáně** (uzliny)
– bb. lymfoidní řady (B,T)
- šíření do dalších uzlin a lymfatické tkáně orgánů
- dle histologie - **Hodgkinův** (častější u mužů)
 - **non-hodgkinské** lymfomy
 - **maligní myelom** (prekurzory plazmatických bb. – B lymfocytů) – produkce Ig

Léčba leukemií a lymfomů

- **cytostatika** (toxické látky poškozující i zdravé buňky) - kombinace
- **radioterapie** (celotělové ozařování, u lymfomů postižené oblasti)
- u některých typů lymfomů chirurgické odstranění + radioterapie
- **transplantace kostní dřeně**
 - allogenní (cizí, imunol. podobný dárce)
 - syngenní (jednovaječné dvojče)
 - autologní (vlastní kmenové buňky)

Trombocyty

- „úlomky“ buněk (megakaryocytů), bez jádra
- fce: zástava krvácení (primární hemostáza), imunita
- životnost v krvi 8–10 dnů
- ↓trombocytopenie (x trombocytopatie = porucha funkce)
- ↑trombocytóza (x trombocytémie = nadměrná tvorba)

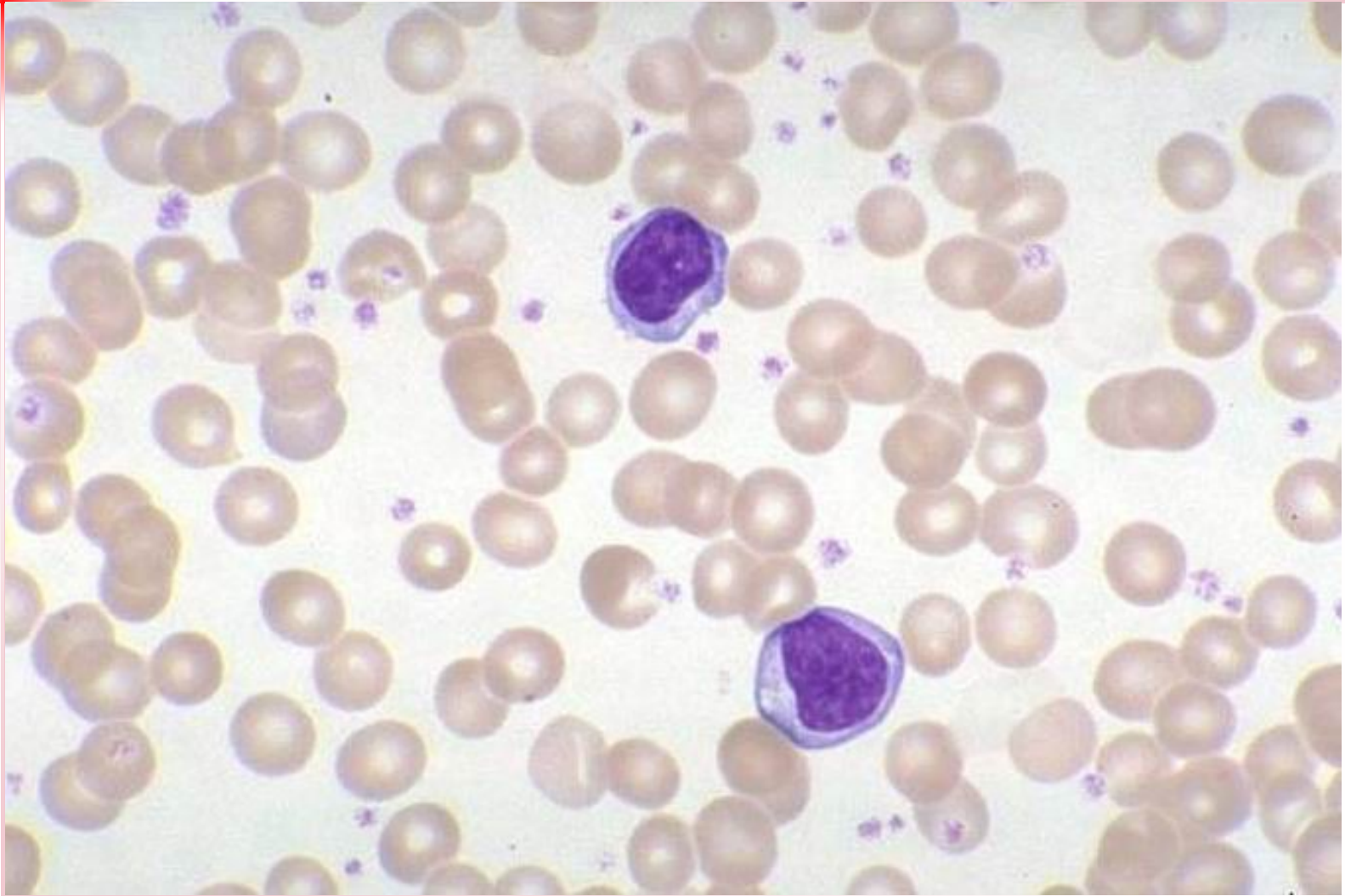
Trombocyty

- bezjaderné, doba života 4 dny
- megakaryocyty (1000-5000 trombocytů)
- typy trombocytových granulí:
 1. denzní granula: neproteinové substance
 2. α -granula: PDGF, koagulační faktory, von Willebrandtův faktor (adheze)
 3. lysozomy

Činnost trombocytů

- 1. adheze** na kolagen: vWF z endotelií
- 2. aktivace:** změna tvaru, sekrece (serotonin, vWF, tromboxan A_2)
- 3. agregace:** stimulována trombinem, tromboxanem A_2 , vWF, fibrinogenem

Trombocyty, lymfocyty



Fyziologie hemostázy

- Za normálních podmínek je prioritou udržet fluiditu krve
- Na udržení fluidity se podílí celá řada faktorů – tzv. Virchovovo trias
 - Normální tok krve, kdy nedochází ke stagnaci v části řečiště
 - Normální srážlivost – vyvážená regulace pro a protisrážlivých mechanismů
 - Nepoškozená cévní stěna – zachovaný endotel a dostatečná produkce jeho mediátorů
- Při poranění je ale potřeba tento stav změnit, omezit fluiditu a zastavit krvácení

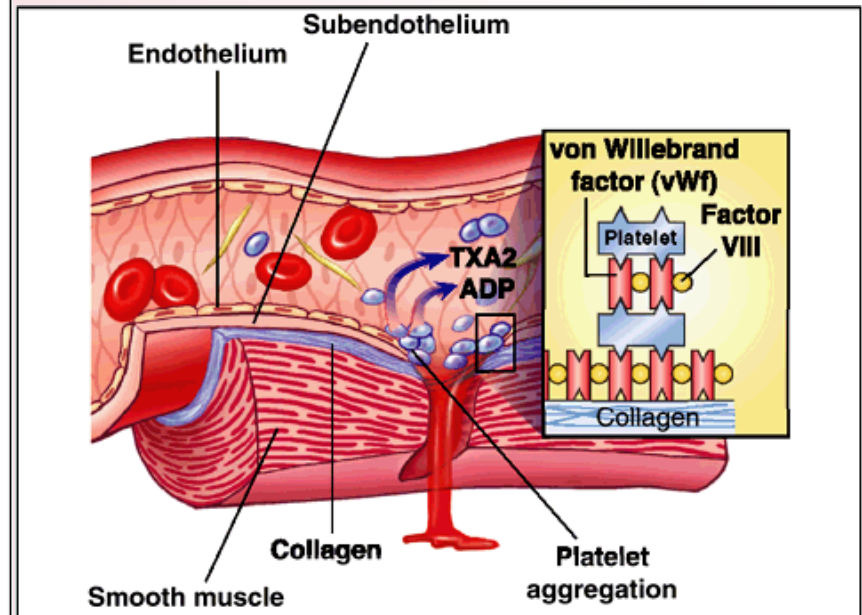
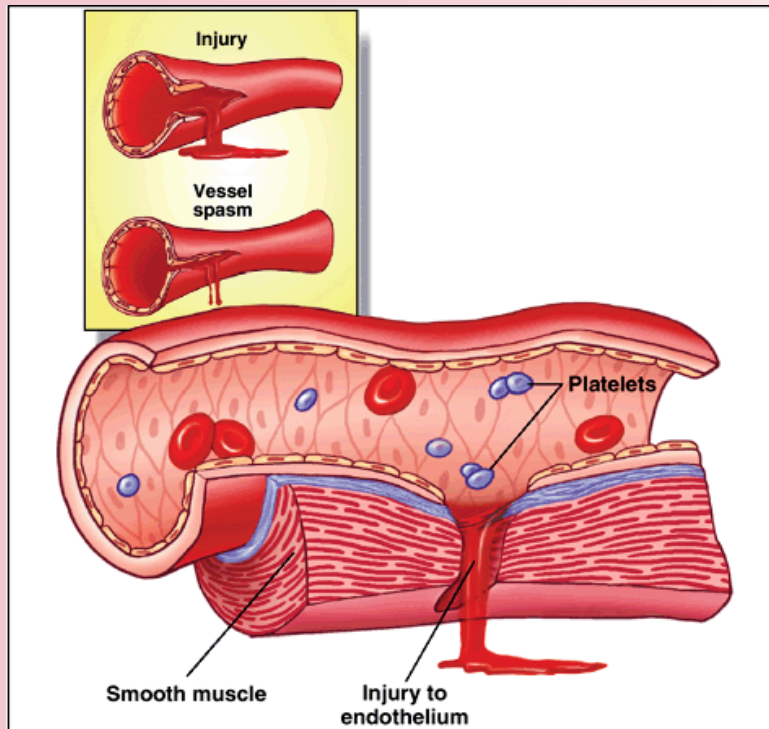
Hemostáza

- Nepřetržitě fungující fyziologický kontrolní proces – brání úniku krve z cévního systému
- Koagulační kaskáda – jako jedna ze součástí
- Patologické stavy – **hypo** a **hyper**
- Na cévní poškození reaguje organismus ve dvou krocích:
 - Primární hemostáza
 - Sekundární hemostáza

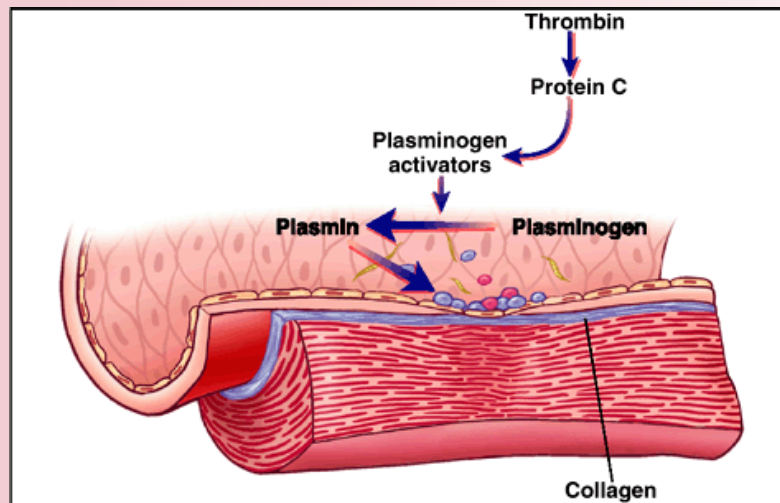
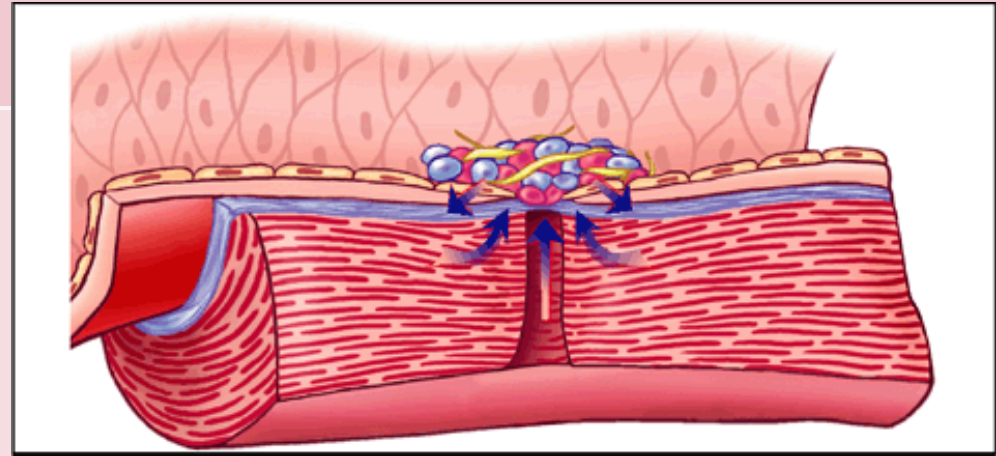
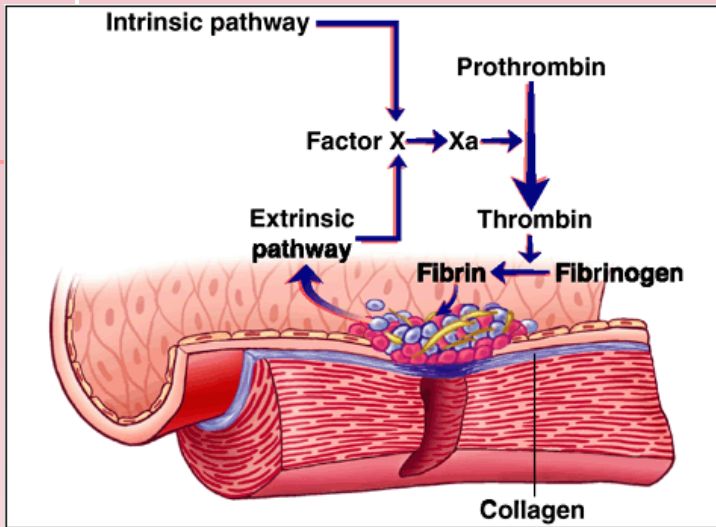
Primární hemostáza

- Primární hemostatická reakce – cévní stěna a cirkulující krevní destičky
- Endotelové buňky mají specifické vlastnosti, které inhibují srážecí reakce – při poškození začíná hemostatická reakce
 - Kontrakce cévní stěny
 - Adheze destiček k subendoteliálním vláknům endotelu a vWF
 - Stabilizace destičkového agrgátu a urychlení sekundárních hemostatických reakcí

Vazokonstrikce, agregace trombocytů



Koagulace, fibrinolýza



Sekundární hemostáza

- Aktivací srážecího systému se vytvoří definitivní fibrinová zátka
- Kaskáda postupně zesilovaných enzymatických reakcí

Sekundární hemostáza

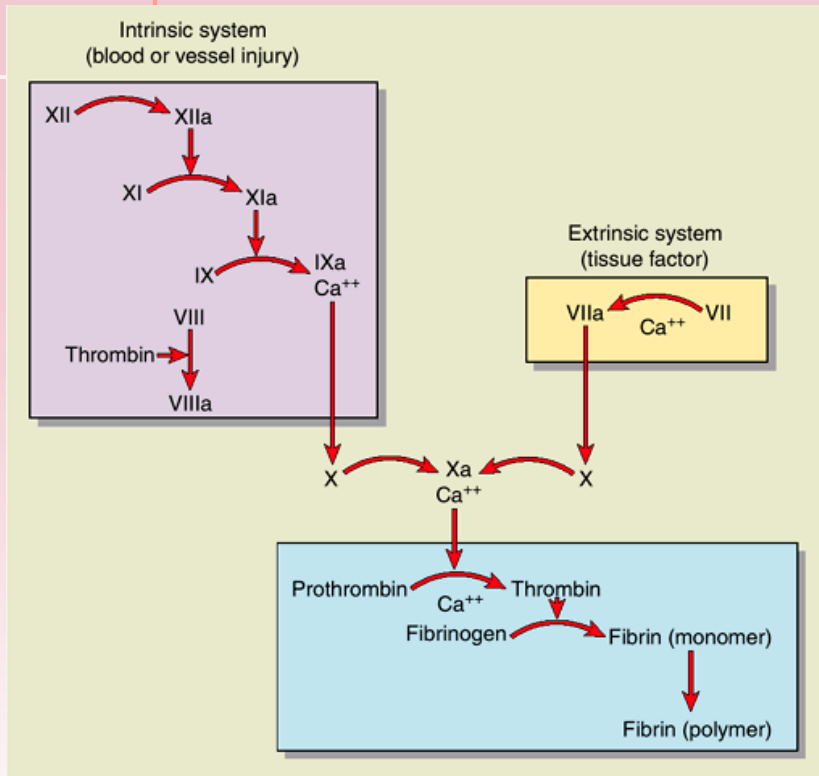
■ 2 typy aktivace

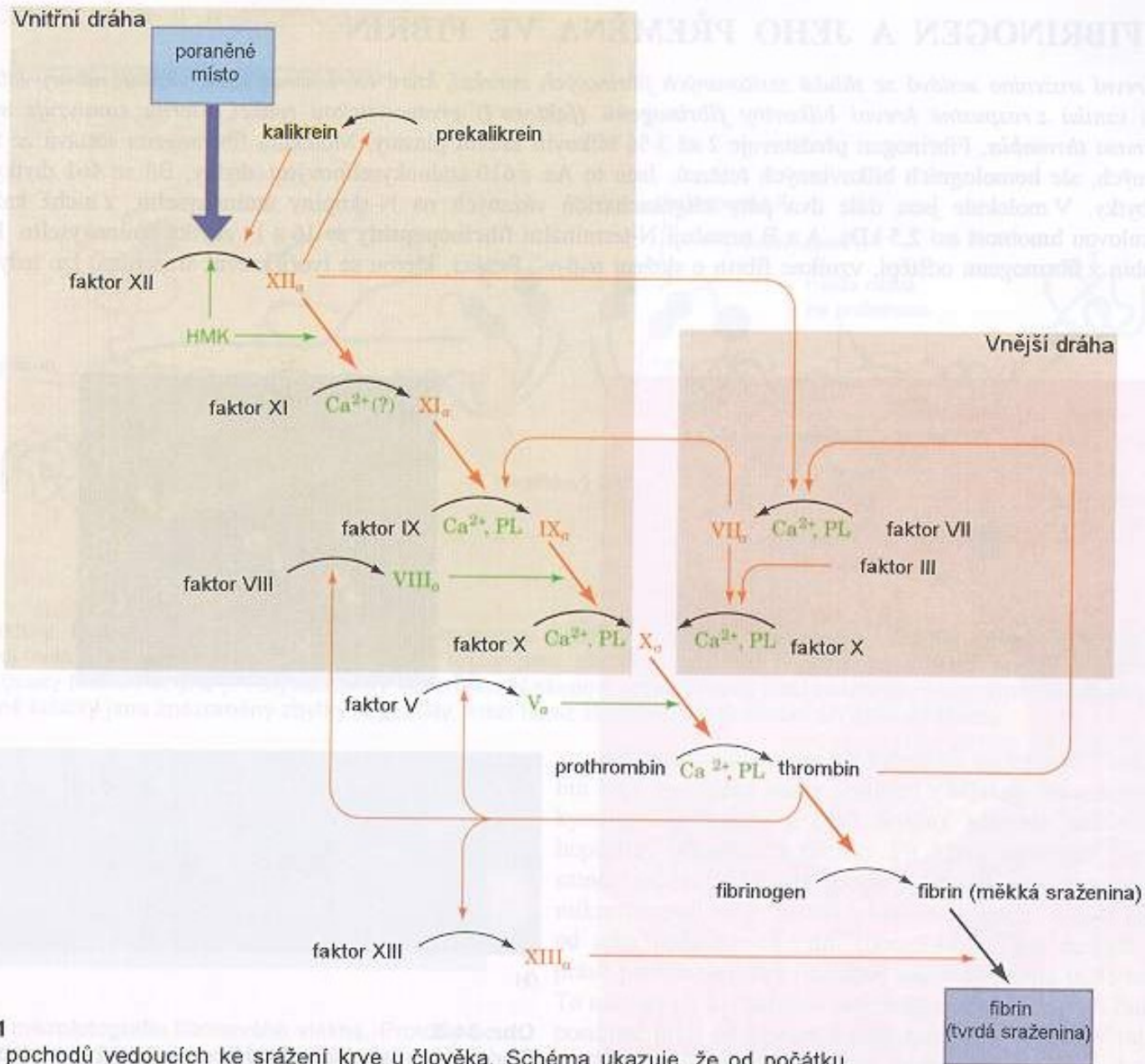
■ vnitřní cesta

- po kontaktu faktorů XII a XI s negativně nabitým povrchem
 - ❖ kolagen v subendoteliální vrstvě cév

■ vnější cesta

- tkáňový faktor uvolněný z poškozené tkáně funguje jako kofaktor faktoru VII





Obr. 34-1

Kaskáda pochodů vedoucích ke srážení krve u člověka. Schéma ukazuje, že od počátku jsou pochody rozděleny do vnitřní a vnější dráhy. Názvy srážecích faktorů jsou v tabulce 34-1. Aktivní srážecí faktory jsou, s výjimkou fibrinu, serinové proteinasy. Jsou označeny červeně a červené šipky naznačují, jak proteolýzou aktivují další faktory v kaskádě. Zelené jsou vyznačeny přídatné aktivní faktory, např. Ca^{2+} nebo fosfolipidová membrána (PL).

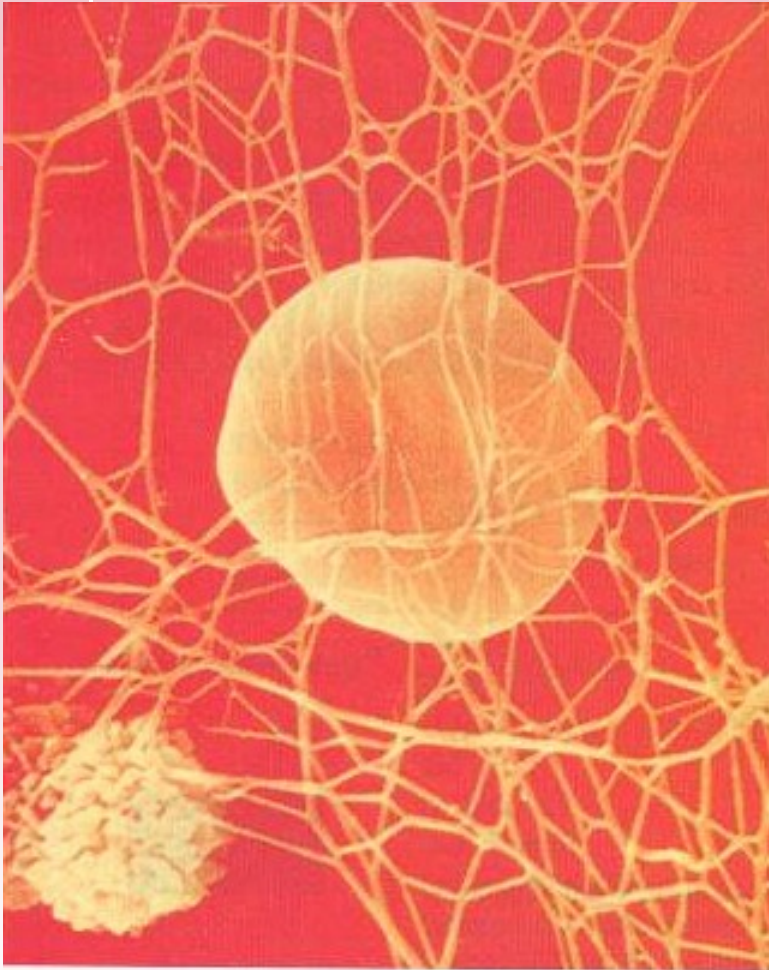
Regulační mechanismy koagulace krve

- Enzymatický systém musí být regulován aby zůstal časově i místně ohraničen jen na poškozenou oblast a nerozšířil se dál
- Rovnováha je zajištěna souhrou prokoagulačních a antikoagulačních mechanismů

Trombopoetin

- především v játrech, trochu v ledvinách
- receptor na kmenových buňkách a megakaryocytech
- regulace sekrece podle počtu destiček (vychytávání)
- funkční mechanismy podobné erythropoetinu
- krvácení při jaterní cirhóze

Fibrinogen a jeho přeměna ve fibrin

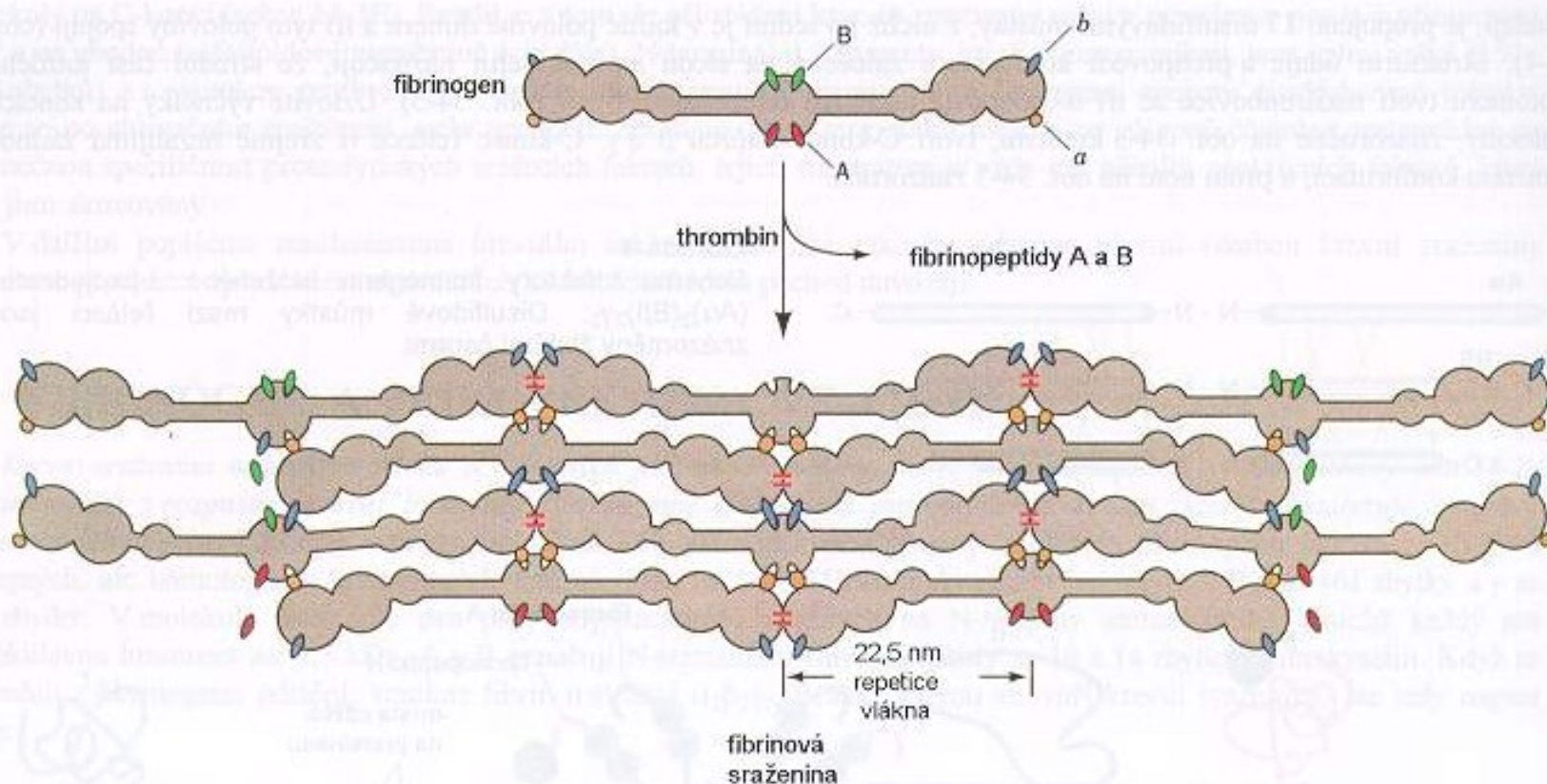


Krevní sraženina sestává ze shluků zesíťovaných fibrinových molekul, které tvoří nerozpustné vláknité útvary.

Přeměnu fibrinogenu na fibrin katalyzuje serinová proteinasa **thrombin**.

Červená krvinka v síti fibrinových vláken

Model přeměny fibrinogenu ve fibrinovou sraženinu



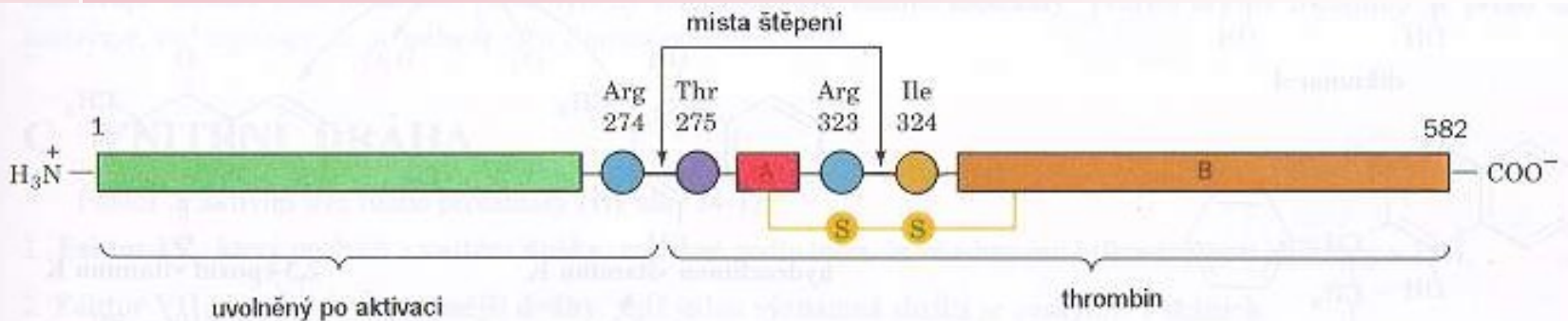
Obr. 34-7

Model přeměny fibrinogenu ve fibrinovou sraženinu, v níž je vždy polovina fibrinových monomerů "v zákrytu" posunutá o polovinu délky fibrinové molekuly proti druhé polovině monomerů. V "měkké" sraženině se fibrinové monomery sdružují pouze nekovalentními vazbami mezi knoflíky *a* a *b*, vyčnívajícími z fibrinového řetězce γ a komplementárními vazebnými místy, která se exponují vyštípnutím fibrinopeptidů A a B. Ve "tvrdé" sraženině se fibrinové monomery ještě kovalentně spojují isopeptidovými vazbami mezi C-terminálními úseky řetězců γ sousedních molekul (znázorněno červenými čárkami) a také mezi vyčnívajícími smyčkami řetězců α (není v obrázku zakresleno).

Aktivace thrombinu

Thrombin se syntetizuje jako zymogen prothrombin, který má 582 amk zbytků.

Thrombin se z něj uvolní rozštěpením dvou peptidových vazeb, které katalyzuje Stuartův faktor, jenž je produktem předchozího stupně kaskády krevního srážení

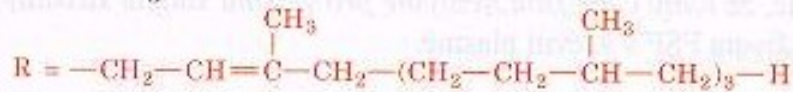
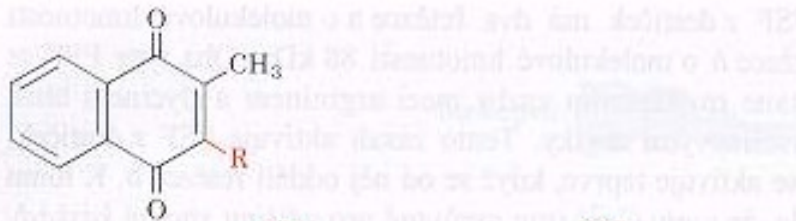


Obr. 34-9

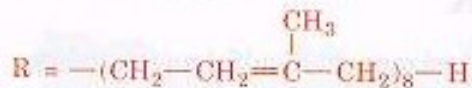
Struktura prothrombinu, na níž jsou vyznačeny dvě peptidové vazby, které štěpí faktor X_a při vzniku thrombinu. Peptid s N-koncem se při tomto aktivačním pochodu odděluje, kdežto peptidy A a B tvořící thrombin zůstávají spojeny disulfidovým můstkem.

Prothrombin a jeho další homologní faktory vyžadují ke své syntéze přiměřené množství vitamínu K

Nedostatek vitamínu K případně působení kompetitivních inhibitorů jako jsou dikumarol a warfarin vede k tvorbě abnormálního prothrombinu



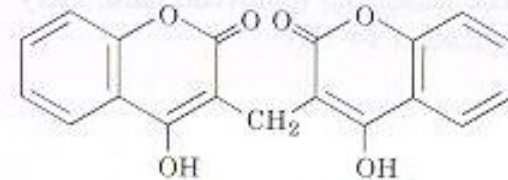
vitamin K₁ (fylochinon)



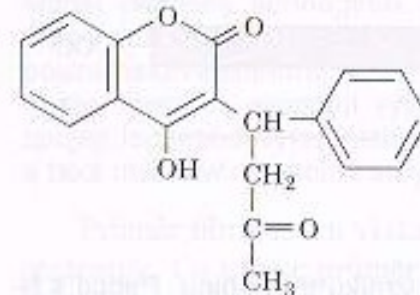
vitamin K₂ (menachinon)



vitamin K₃ (menadion)



dikumarol



warfarin

Zástava krvácení

- hemostáza má tři složky:
 1. reakce cév
 2. reakce trombocytů
 3. hemokoagulace (srážení krve)

Reakce cév

- místní vazokonstrikce
- **serotonin** a další látky produkované zejména aktivovanými trombocyty
- pouhá vazokonstrikce dokáže zastavit krvácení u cév až do velikosti a. radialis (za ideálních podmínek)

Koagulační faktory

I	fibrinogen	VIII	AHF A
II	protrombin*	IX	Christmas (AHF B)*
III	tkáňový tromboplastin	X	Stuart-Prower*
IV	vápník	XI	AHF C
V	proakcelerin	XII	Hageman
VII	prokonvertin*	XIII	fibrin stabilizující

* vitamín K dependentní faktory

Protisrážlivé mechanismy

- vychytávání aktivovaných faktorů játry
- spotřebování faktorů
- antitrombin III: inhibitor proteáz, vazbu na ně usnadňuje heparin
 - neaktivuje se IX, X, XI, XII
- fibrinolýza – plazmin rozkládá fibrin

Fibrinolýza

- trombomodulin (endotelie) katalyzuje přeměnu trombinu na aktivátor proteinu C
- aktivovaný protein C
 1. inaktivuje VIII
 2. inaktivuje V
 3. inaktivuje inhibitor aktivátoru tkáňového plasminogenu (TPA)
- TPA mění plasminogen na plasmin, který rozloží fibrinovou síť

Fibrinolytický systém

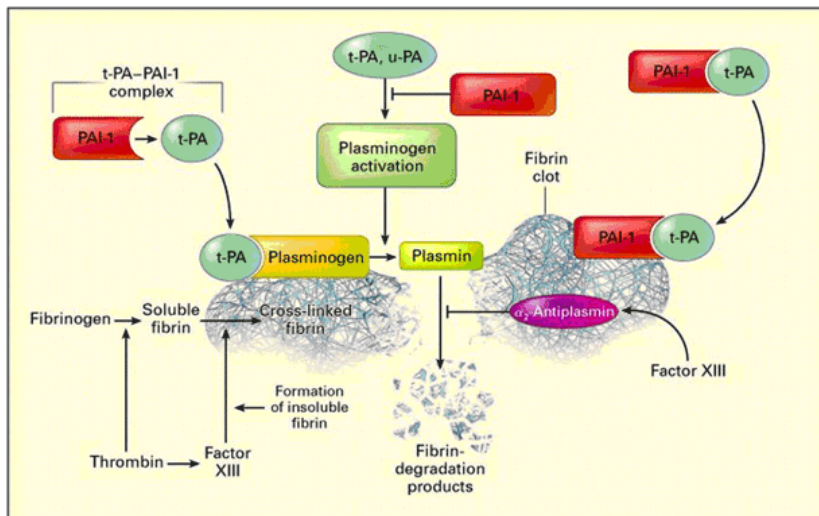
- plazmin – cirkuluje jako neaktivní proenzym plazminogen

- volný plazmin inhibován α_2 -antiplazminem

- aktivace plazminogenu pomocí tPA (endotel.b.) a urokinázy (uPA, epitel.b.)

- degradace fibrinu na degradační produkty

- aktivita tPA inhibována PAI



Antikoagulancia

- heparin
- chelatační činidla (citrát, oxalát; Ca^{2+})
- inhibice vitamínu K (dikumarol, warfarin)

Krvácivé poruchy

- poruchy hemokoagulace (**koagulopatie**) nebo fibrinolýzy
 - hematomy, kloubní krvácení
- **poruchy činnosti trombocytů**
 - petechie
- **defekty cév**
 - petechie

Defekty primární hemostázy

- **trombocytopenie** - vrozená
 - získaná (ozáření, leukémie, autoimunita)
- **trombocytopatie** – většinou vrozená nebo po léčích (ASA)

von Willebrandova choroba – vrozený deficit vWF

Hyperkoagulační stavy

- **trombotizace** – patologické srážení krve → trombus
 - ↓ toku krve, ↑ srážlivost, poškození cévní stěny
 - **trombofilie** = sklon ke vzniku trombóz
 - vrozená (nejčastěji abnormalita f.V)
 - získaná (operace, úraz, antikoncepce, těhotenství)
- hluboká žilní trombóza DK → embolie plic