

doc. MUDr. Julie Bienertová Vašků, Ph.D.  
Ústav patologické fyziologie LF MU

# Krvetvorba



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

CZ.1.07/2.2.00/28.0041

Centrum interaktivních a multimediálních studijních opor  
pro inovaci výuky a efektivní učení

## Hlavní funkce krve

1. respirace (transport  $O_2$  a  $CO_2$ )
2. výživa (transport vstřebaných živin)
3. transport odpadních látek metabolismu
4. ABR
5. vodní hospodářství
6. termoregulace
7. imunitní funkce
8. transport hormonů
9. transport dalších látek (stopové prvky, vitamíny, farmaka...)
10. krevní srážení

## Základní komponenty

- ➔ **celá krev (8 % hmotnosti) – pevné krevní elementy x plazma**
- ➔ erytrocyty  $4,2-6,0 \times 10^{12}/l$
- ➔ leukocyty  $3-11 \times 10^9/l$
- ➔ trombocyty  $170-360 \times 10^9/l$
- ➔ sérum x plazma (plazmatické proteiny 80 g/l)
- ➔ hematokrit

## Složení plazmy

- ➔ Voda
- ➔ Ionty (kationty a anionty)
- ➔ Bílkoviny 70–80 g/l
- ➔ Glukóza 3,3–6,1 mmol/l
- ➔ Močovina 2–7,5 mmol/l

## Koncentrace plasmatických iontů

- ➔  $\text{Na}^+$  135–150 mmol/l,
- ➔  $\text{K}^+$  3,8–5,5 mmol/l,
- ➔  $\text{Ca}^{++}$  2,0–2,75 mmol/l,
- ➔  $\text{Mg}^{++}$  0,66–0,94 mmol/l
- ➔  $\text{Cl}^-$  97–108 mmol/l,
- ➔ Bikarbonáty, fosfáty, sulfáty

## Plazmatické bílkoviny

- ➔ syntéza v játrech
- ➔ glykoproteinová povaha (mimo albuminu)
- ➔ proteiny akutní fáze (CRP)
- ➔ 70–80 g/l

# 1. Albumin

- ➔ 32–45 g/l, 60 % všech plamatických bílkovin, zajišťuje 80 % onkotického tlaku
- ➔ játra tvoří 12 g/den (25 % jejich kapacity)
- ➔ transportní funkce

## 2. Haptoglobin

- ➔ glykoprotein, který váže volný Hb (asi 10 % Hb z rozpadlých erytrocytů), 0,4–1,8 g/l
- ➔ volný Hb prochází přes GF a může poškodit tubuly (inkompatibilní transfúze)
- ➔ Hp-Hb neprojde: šetření železem



### 3. Proteiny spjaté s pohybem železa

- ➔ **transferin** (2–4 g/l)
- ➔ **feritin** (hladina v plazmě odpovídá zásobám železa v těle)
- ➔ **hemosiderin**

## 4. Ceruloplazmin

- ➔  $\alpha_2$ -globulin – 0,3 g/l
- ➔ přenáší 90 % mědi (6 atomů na jednu molekulu), zbytek (10 %) albumin.

## 5. Imunoglobuliny

➔ produkované plazmatickými buňkami (specializované B-lymfocyty)

|            | <b>IgG</b> | <b>IgA</b> | <b>IgM</b> | <b>IgD</b> | <b>IgE</b> |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>g/l</b> | 9–15       | 1,5–4      | 0,6–1,7    | 0–1,4      |            |
| <b>kDa</b> | 150        | 160        | 900        | 180        | 190        |

# Hemoglobin

- Při narození: 13,5–24,0 g/dl (průměr 16,5 g/dl)
- Věk <1 měsíc: 10,0–20,0 g/dl (průměr 13,9 g/dl)
- Věk 1–2 měsíce: 10,0–18,0 g/dl (průměr 11,2 g/dl)
- Věk 2–6 měsíce: 9,5–14,0 g/dl (průměr 12,6 g/dl)
- Věk 0,5–2 roky: 10,5–13,5 g/dl (průměr 12,0 g/dl)
- Věk 2–6 let: 11,5–13,5 g/dl (průměr 12,5 g/dl)
- Věk 6–12 let: 11,5–15,5 g/dl (průměr 13,5)
  
- Ženy
  - Věk 12–18 let: 12,0–16,0 g/dl (průměr 14,0 g/dl)
  - Věk >18 let: 12,1–15,1 g/dl (průměr 14,0 g/dl)
- Muži
  - Věk 12–18 let: 13,0–16,0 g/dl (průměr 14,5 g/dl)
  - Věk >18 let: 13,6–17,7 g/dl (průměr 15,5 g/dl)

# Hematokrit (Hct)

## ➤ Výpočet:

- $Hct = \text{Střední objem erytrocytu} \times \text{počet erytrocytů}$
- Při narození: 42 to 64 % (průměr 51 %)
- věk <1 měsíc: 31 to 67 % (průměr 44 %)
- věk 1–2 měsíce: 28 to 55 % (průměr 35 %)
- Věk 2–6 měsíců: 28 to 42 % (průměr 36 %)
- Věk 0,5–2 let: 33 to 40 % (průměr 36 %)
- Věk 2–6 let: 34 to 40 % (průměr 37 %)
- Věk 6–12 let: 35 to 45 % (průměr 40 %)

## ➤ Ženy

- Věk 12–18 let: 36 to 46 % (průměr 41 %)
- Věk >18 let: 36 to 44 % (průměr 41 %)

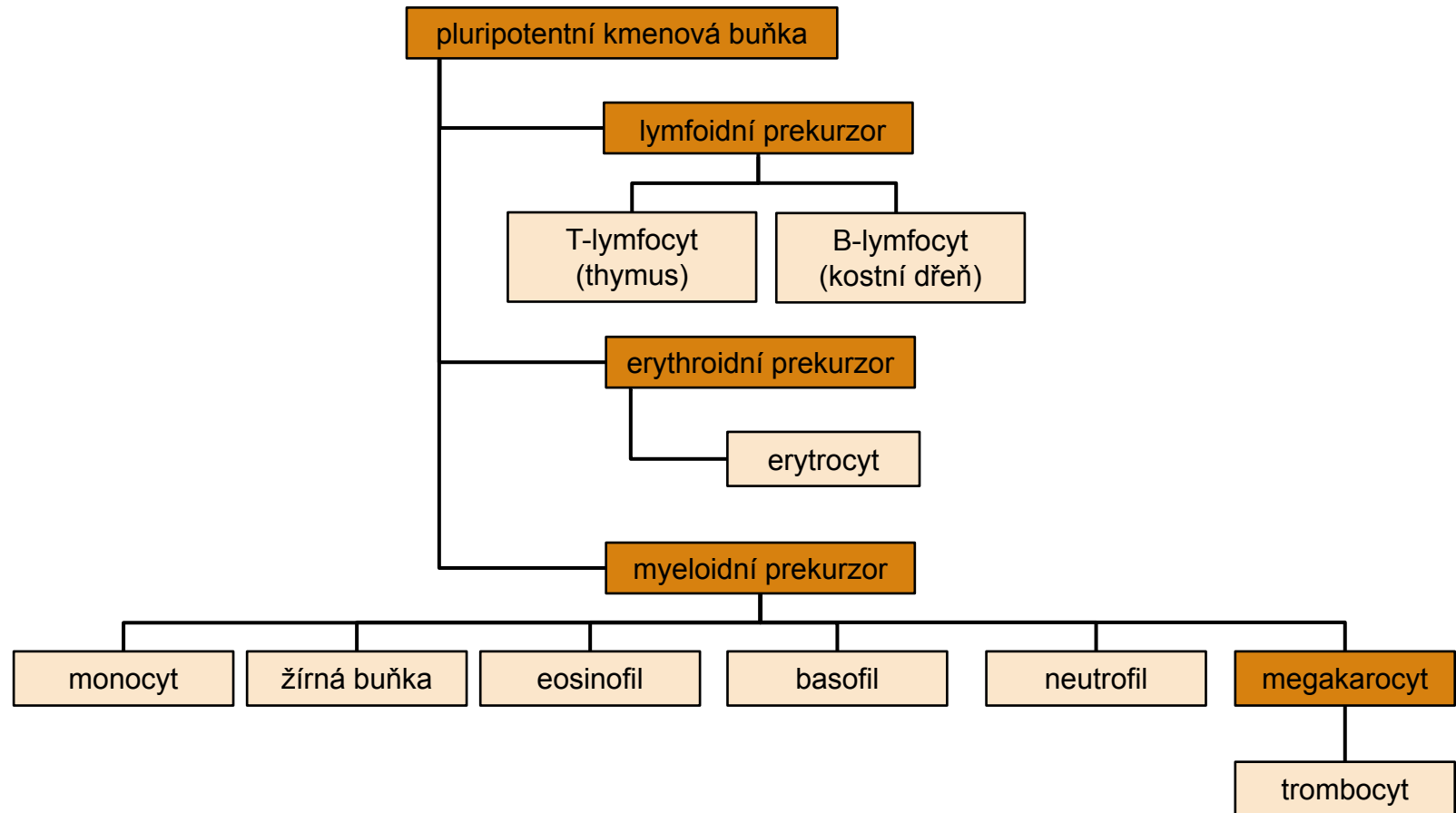
## ➤ Muži

- Věk 12–18 let: 37 to 49 % (průměr 43 %)
- Věk >18 let: 41 to 50 % (průměr 47 %)

## Krvetvorba

- ➔ U člověka jen v kostní dřeni
- ➔ Všechny buněčné elementy jsou odvozeny od pluripotentní kmenové buňky
- ➔ Pluripotentní kmenová buňka je schopna se neomezeně dělit a diferenciovat
- ➔ Typ diferenciacie je pod vlivem různých cytokinů

# Vývoj krevních elementů



# Erytrocyty

- ➔ Nejčetnější buňka lidského těla ( $2,5 \times 10^{13}$ ), rychlost tvorby (2,5 mil./s), urazí 4 km denně
- ➔ Průměr 7  $\mu\text{m}$
- ➔ Retikulocyty (do 1 %, 1 den), retikulocytóza
- ➔ Úloha sleziny
- ➔ Hematokrit, sedimentace



# Hormonální regulace erythropoézy

## ➤ stimulace

- erythropoetin
- somatotropní hormon
- thyroxin
- renin-angiotensin
- testosteron

## ➤ inhibice

- glukokortikoidy
- estrogeny

# Hemoglobin

## ➔ hem

– porfyrinový derivát s centrálním  $\text{Fe}^{2+}$   
(vazebné místo)

## ➔ globin

– polypeptidový řetězec ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\epsilon$ )

## ➔ 4 podjednotky

## Typy globinových řetězců

|          |                         |                                |
|----------|-------------------------|--------------------------------|
| Hb A     | $\alpha_2\beta_2$       | hlavní adultní Hb              |
| Hb B     | $\alpha_2\sigma_2$      | adultní, 2.5 % Hb              |
| Hb F     | $\alpha_2\gamma_2$      | fetální, vyšší afinita k $O_2$ |
| Gower I  | $\tau_2\varepsilon_2$   | embryonální                    |
| Gower II | $\alpha_2\varepsilon_2$ | embryonální                    |

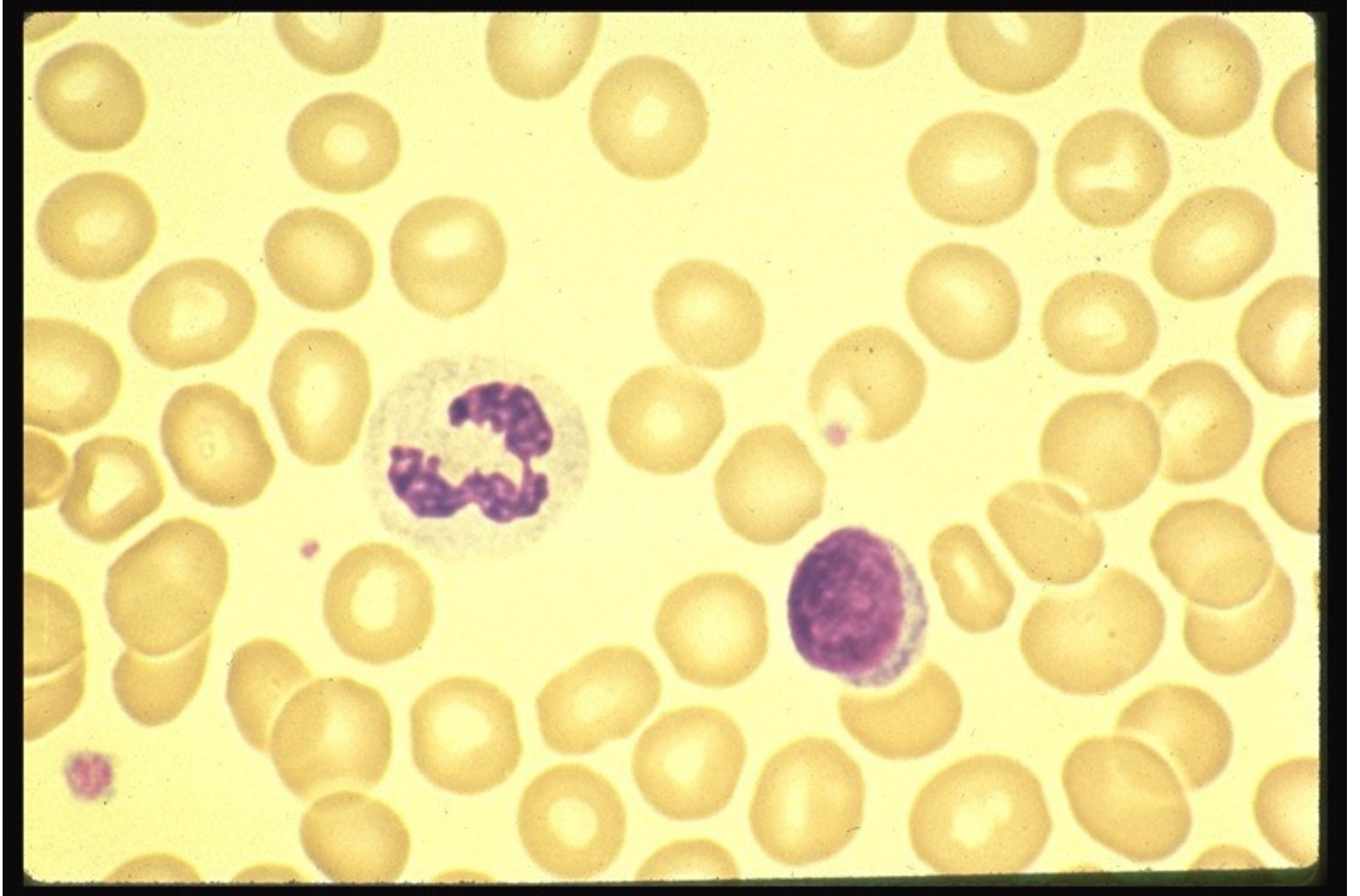
- **Fyziologie:** oxyhemoglobin, karbaminohemoglobin
- **Patofyziologie:** karboxyhemoglobin, methemoglobin

## Saturační křivka hemoglobinu

- ➔ Posun doprava = snížení afinity = zvýšení  $P_{50}$  = větší uvolňování:
1. Pokles pH (Bohrův efekt)
  2. Vzestup  $p\text{CO}_2$
  3. Vzestup teploty
  4. Zvýšení 2,3-DPG

## Erytrocyty

- ➔ Bezjaderné bikonkávní disky
- ➔ Jejich deformabilita je podstatná pro možnost projít kapilárami
- ➔ Přenášejí kyslík a  $\text{CO}_2$



# Erythropoetin

- Cytokin produkovaný v ledinách
- Potřebný pro proliferaci a diferenciaci erytrocytů
- Váže se specificky na svůj receptor
- Transmembránový receptor; superrodina cytokinových receptorů
- Vazba erythropoetina na receptor způsobuje aktivaci protein kinázy a následně fosforylaci četných cytoplasmatických a nukleárních proteinů
- Dochází k expresi bílkovin ovlivňujících proliferaci a diferenciaci erytrocytární řady.

# Erythropoetin – regulace produkce



Tvorba červených  
krvinek  
**Produkce erytrocytů**

Parciální tlak kyslíku  
v krvi  
**pO<sub>2</sub> v krvi**



Parciální tlak kyslíku  
ve tkáni (ledvině)  
**pO<sub>2</sub> ve tkáni**



Erythropoietin

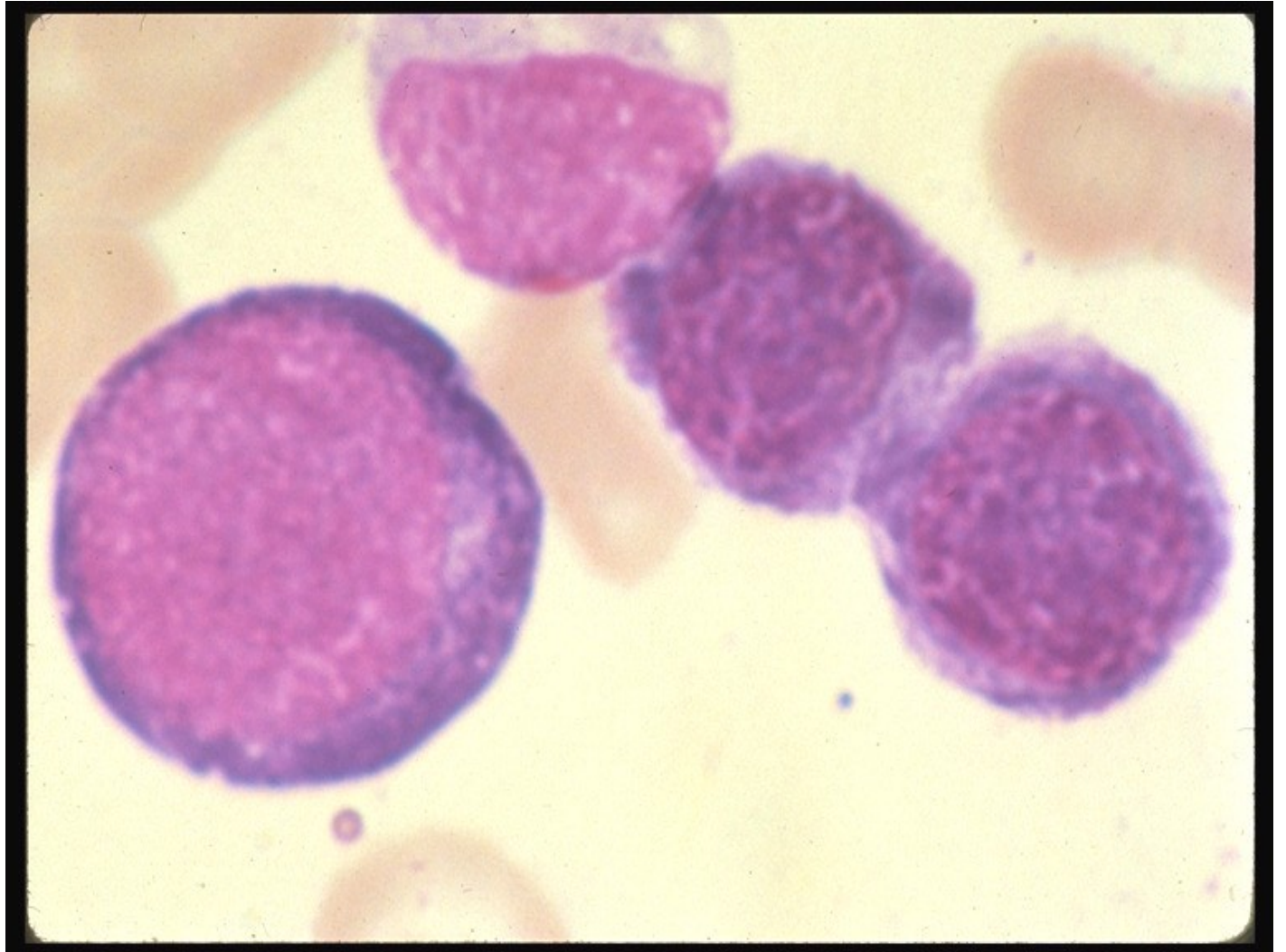




## Prekursory

- ➔ Pronormoblast
- ➔ Bazofilní normoblast
- ➔ Polychromatofilní normoblast
- ➔ Ortochromatofilní normoblast
- ➔ Reticulocyt
- ➔ Zralý erytrocyt
- ➔ 5–7 dní od pronormoblastu k retikulocyту

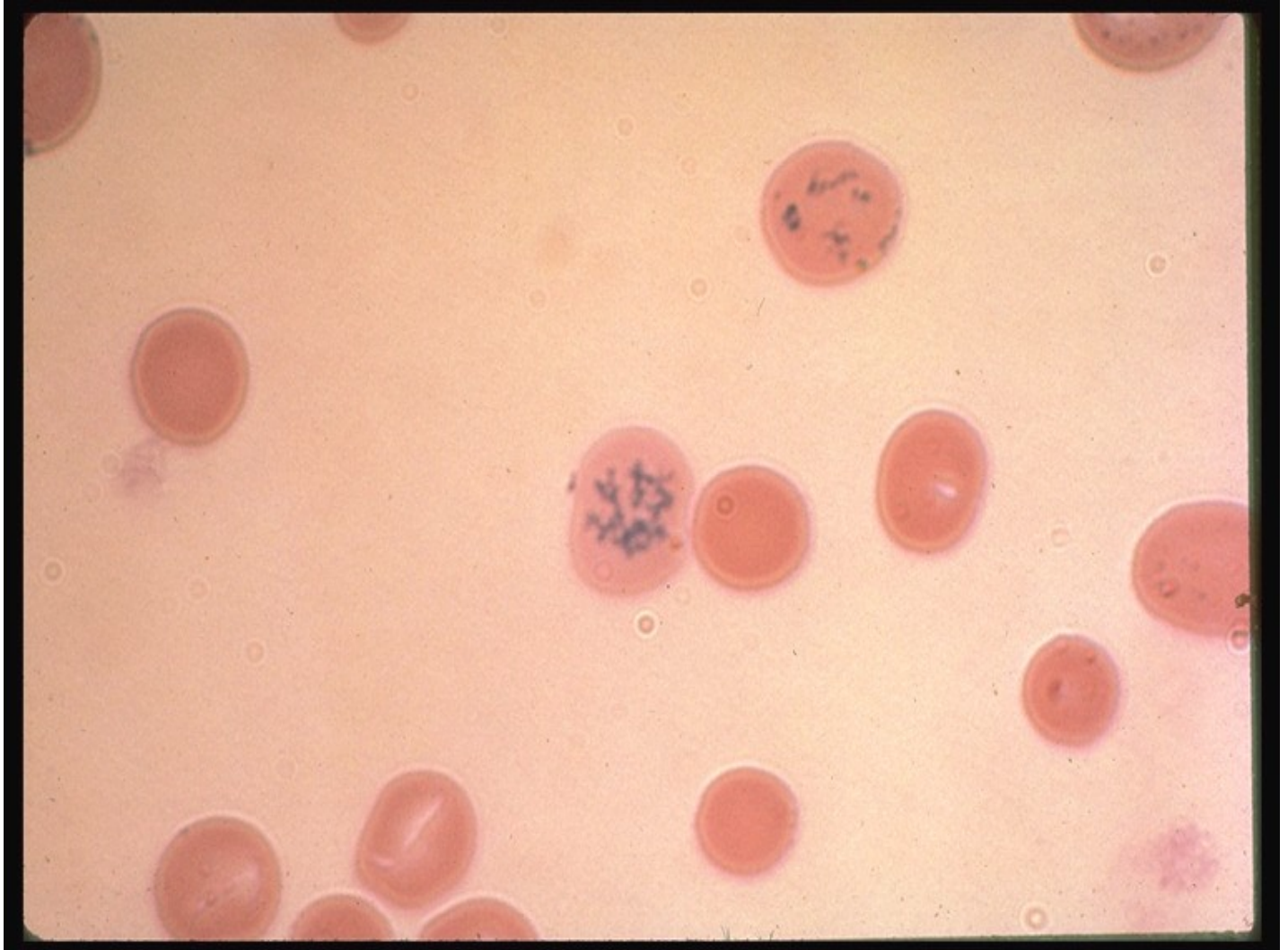






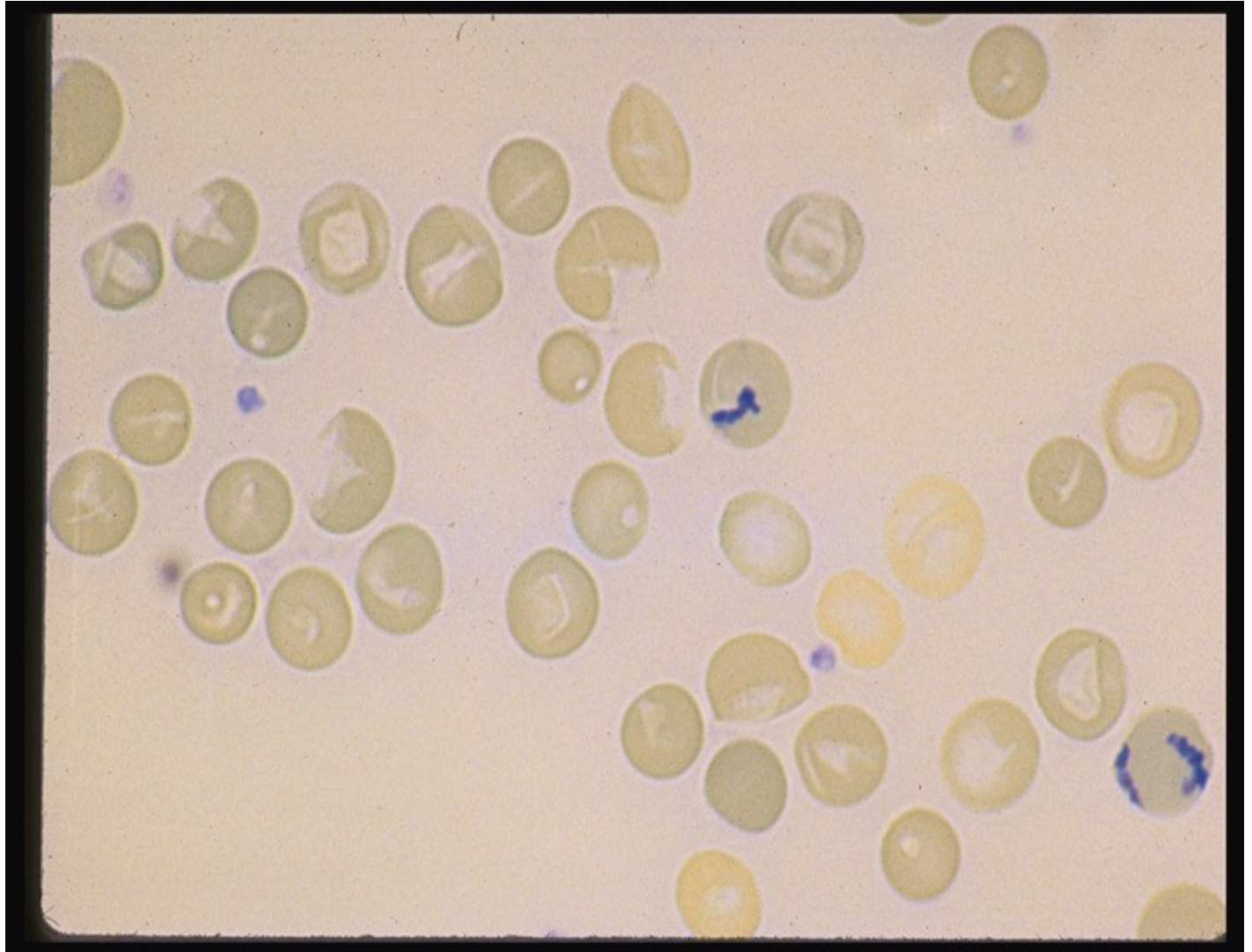






## RETIKULOCYTY

- ➔ Mladé erythrocyty s malým zbytkovým množstvím RNA
- ➔ Jsou trošku větší než zralý erythrocyt
- ➔ Odstranění RNA se děje během 1. dne jejich pobytu v krvi při průchodu slezinou
- ➔ Důležitý marker produkce erythrocytů





## Počet retikulocytů

➔ = % retikulocytů x počet erytrocytů

– Např.  $0,01 \times 5\,000\,000 = 50\,000$

➔ Norma do 100 000

➔ Pomáhá posoudit odpověď organismu na anémii

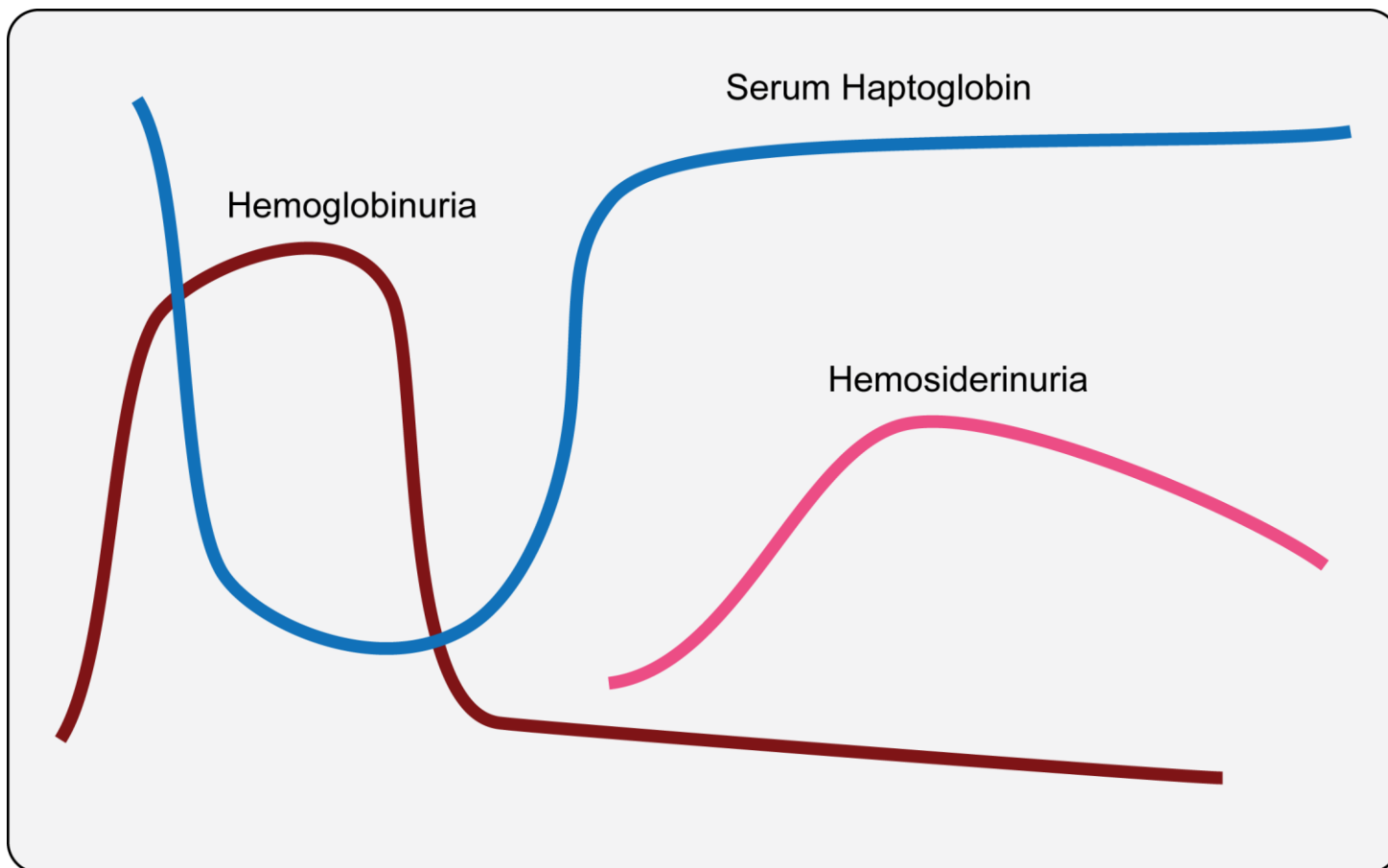
## Extravaskulární destrukce erytrocytů

- ➔ Hem je metabolizován na bilirubin v makrofázích; globin se metabolizuje intracelulárně
- ➔ Nekonjugovaný bilirubin se vylučuje do krve a je distribuován do jater
- ➔ Bilirubin se v játrech konjuguje s kyselinou glukoronovou (glukuronyl transferázou) a je vyloučen do žluče a dále do GIT.
- ➔ Zde je metabolizován na urobilinogen, který se vylučuje do stolice a močehich is excreted into stool & urine

## Intravaskulární destrukce erytrocytů (=hemolýza)

- ➔ Volný hemoglobin v krvi se váže na haptoglobin, což snižuje jeho hladinu v plazmě.
- ➔ Hemoglobin je filtrován ledvinami a reabsorbován tubuly, což vede k hemosiderinurii
- ➔ Hemoglobiurie se objevuje při překročení kapacity ledvin zpětně resorbovat hemoglobin

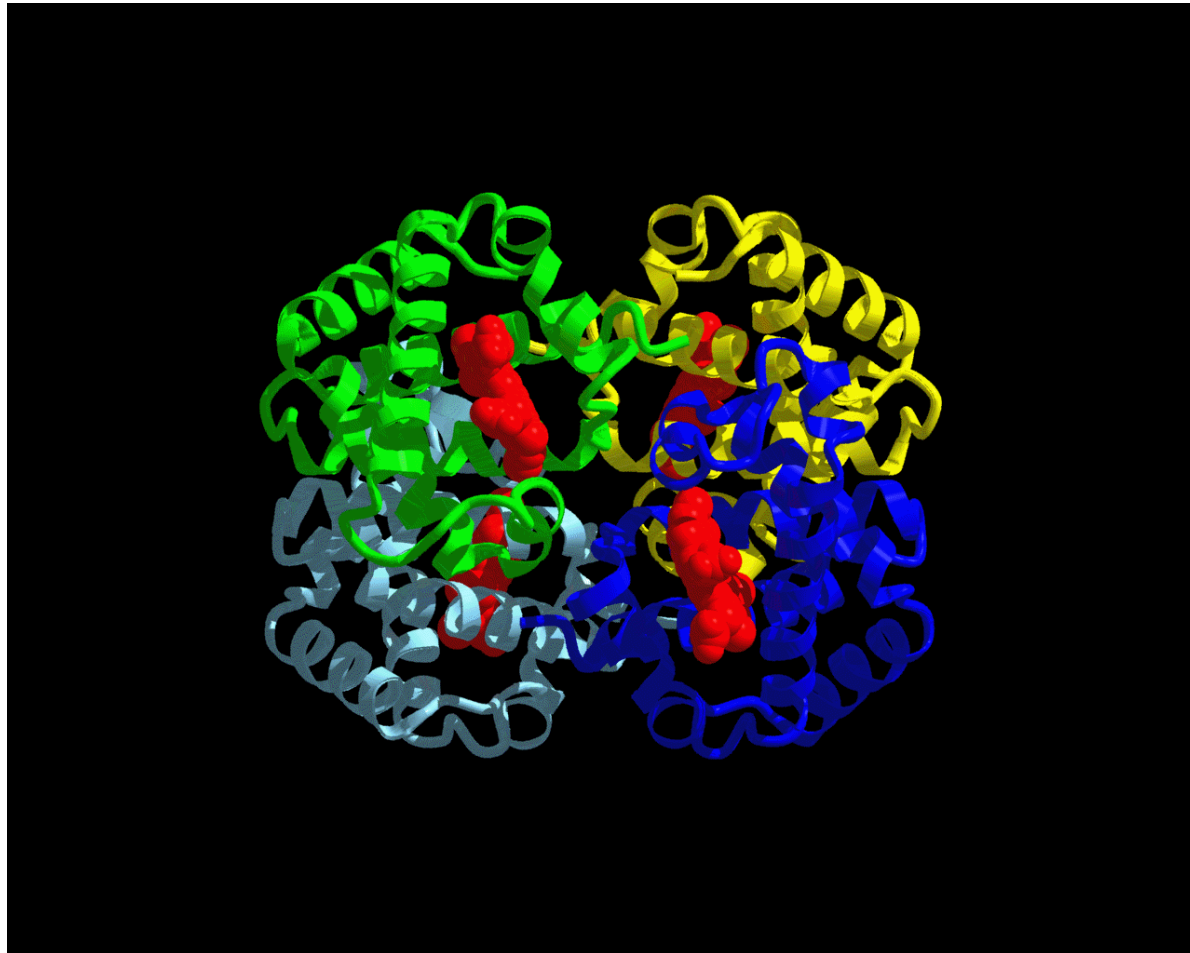
# Intravaskulární hemolýza erytrocytů



## Fetální hemoglobin

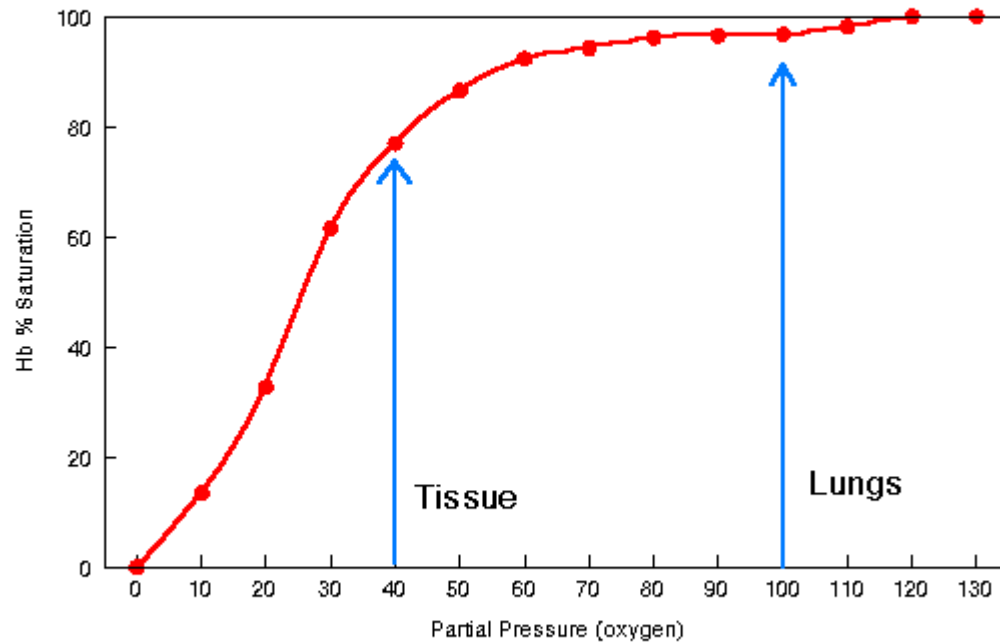
- ➔ 37 AK ze 146 se liší od  $\beta$  řetězce
- ➔ Váže méně 2,3-DPG, a proto váže při stejném  $pO_2$  více kyslíku než adultní hemoglobin
- ➔ Saturační křivka posunuta doleva

# Hemoglobin



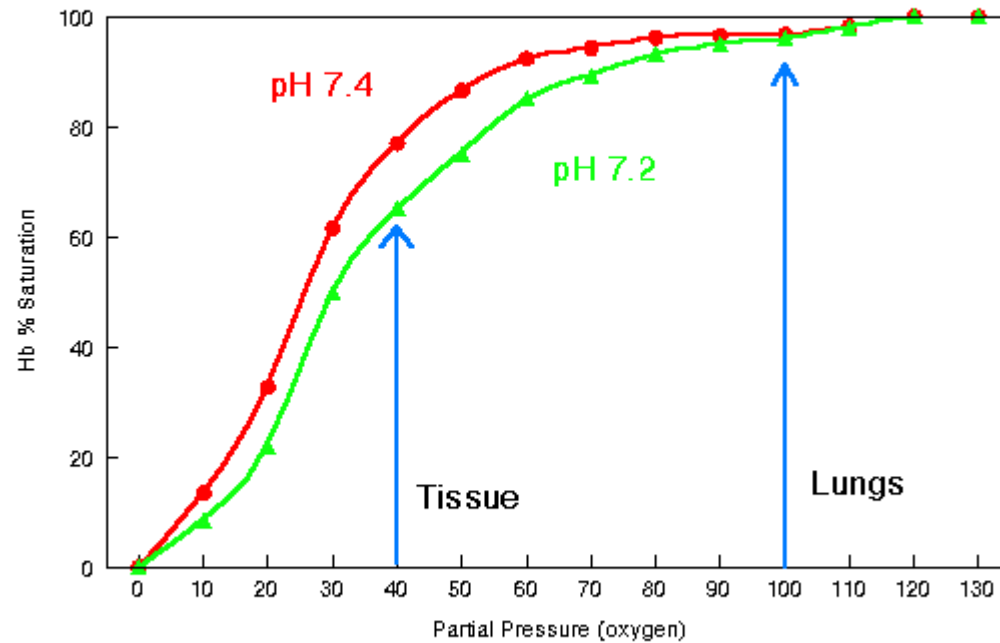
# Hemoglobin

Hb Saturation Curve



# Bohrův efekt

Hb Saturation Curve





## Posunutí disociační křivky hemoglobinu

- ➔ Disociační křivka hemoglobinu může být posunut doprava nebo doleva pod vlivem:
  - Hladiny  $p\text{CO}_2$
  - pH
  - Teploty
  - Metabolického stavu erytrocytů (hladina 2,3 DPG)

# Myoglobin

➔ ve svalech

➔ sat. křivka vlevo

- kyslík se uvolňuje jen při velmi nízkých  $pO_2$  (dlouhotrvající kontrakce)
- přebírá kyslík od Hb z krve

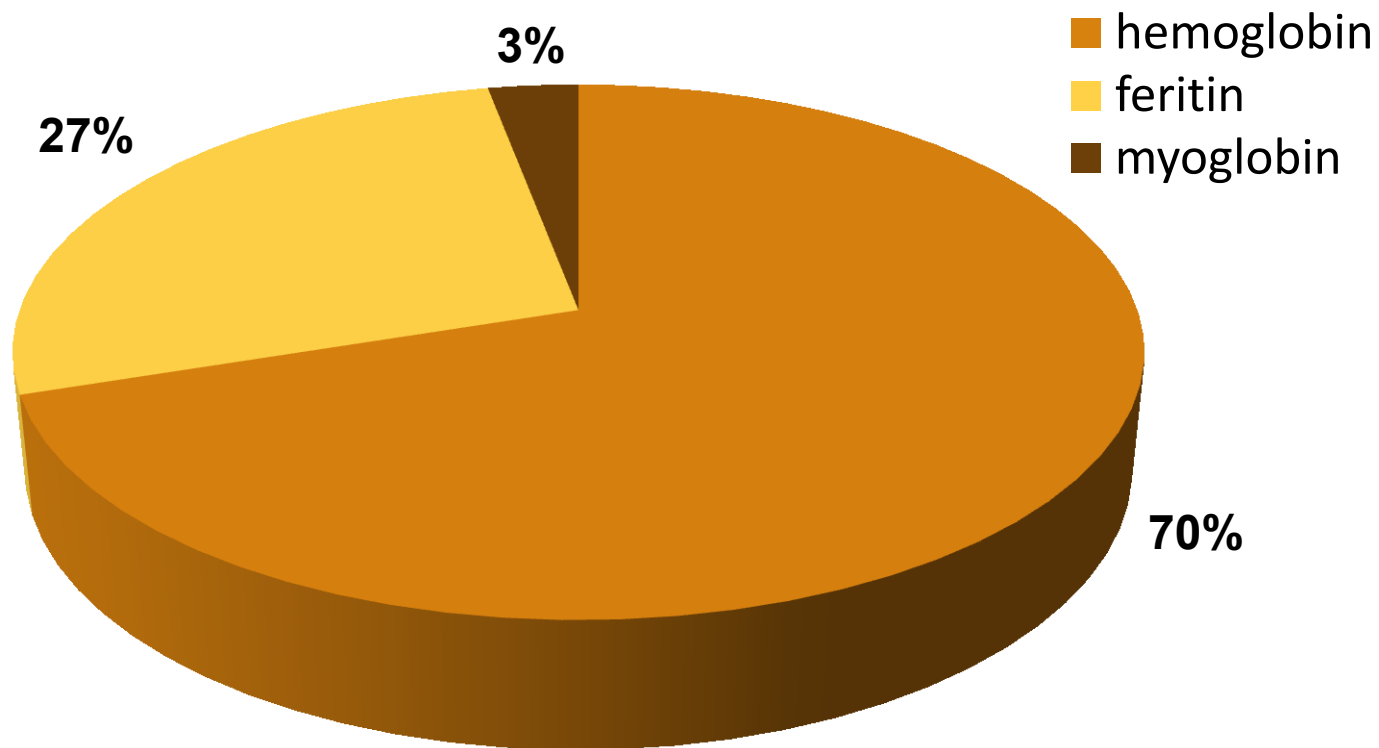
## Odbourávání Hb

- ➔ hladina v krvi 120–180 g/l
- ➔ globin se rozpadá na AK
- ➔ hem – biliverdin – bilirubin (žluč)
- ➔ bilirubin – lumirubin (kratší poločas rozpadu)

## Metabolismus železa

- ➔ v potravě  $\text{Fe}^{3+}$ , ale snáze se vstřebává  $\text{Fe}^{2+}$ 
  - žaludeční šťáva a vitamín C pomáhají redukci Fe, proto po resekci žaludku vzniká anémie
- ➔ vstřebávání v horní části tenkého střeva
- ➔ hladina  $\text{Fe}^{2+}$  v séru 10–35  $\mu\text{mol/l}$
- ➔ **apoferritin** (sliznice), **transferin** (2  $\text{Fe}^{3+}$ ; plazma;  $\beta_1$ -globulin), **ferritin** (4500  $\text{Fe}^{3+}$ ; slezina, játra, dřeň; *sérový ferritin*), **hemosiderin** (agregáty ferritinu)

# Distribuce železa



## Hemochromatóza – léčba

- ➔ venepunkce: 500 ml (250 mg železa)  
týdně po 2–3 roky
- ➔ chelatační činidlo **deferoxamin** (vychytá  
30 mg železa denně)

# Anémie

- Pokles hladiny Hb a počtu erytrocytů
- Poruchy erythropoézy:
  - aplastická a.,
  - renální a. (erythropoetin)
- Poruchy syntézy DNA:
  - **megaloblastová a.** (nedostatek folátu nebo vitamínu B<sub>12</sub>)
- Poruchy syntézy Hb:
  - $\beta$ -thalasemie,  $\alpha$ -thalasemie, **srpkovitá anémie**
- Nedostatek Fe: krvácení (GIT)
- Hemolytické anémie: glu-6-PDH, hadí jed

## Polycytémie

- ➔ Primární x sekundární
- ➔ 7–8 mil. ery, HK 70 %
- ➔ Polycythaemia vera:
  - vzácná
  - kůže modročervená
  - překrvení spojivek



## Indexy erytrocytů

- ➔ **MCV** – střední objem erytrocytu
  - $MCV = Ht / RBC$  (Norma: 80–96 fL)
- ➔ **MCH** je množství Hb v jednom erytrocytu (↓ u mikrocytárních, ↑ u makrocytárních anémií)
  - $MCH = Hgb / RBC$  (Norma 26,3–33,8 pg/ery)
- ➔ **MCHC** – střední koncentrace Hb
  - $MCHC = Hgb / Ht$  (Norma 32–36 g/dl.)

## Indexy erytrocytů u anémií

### ➔ Retikulocytární produkční index (RPI)

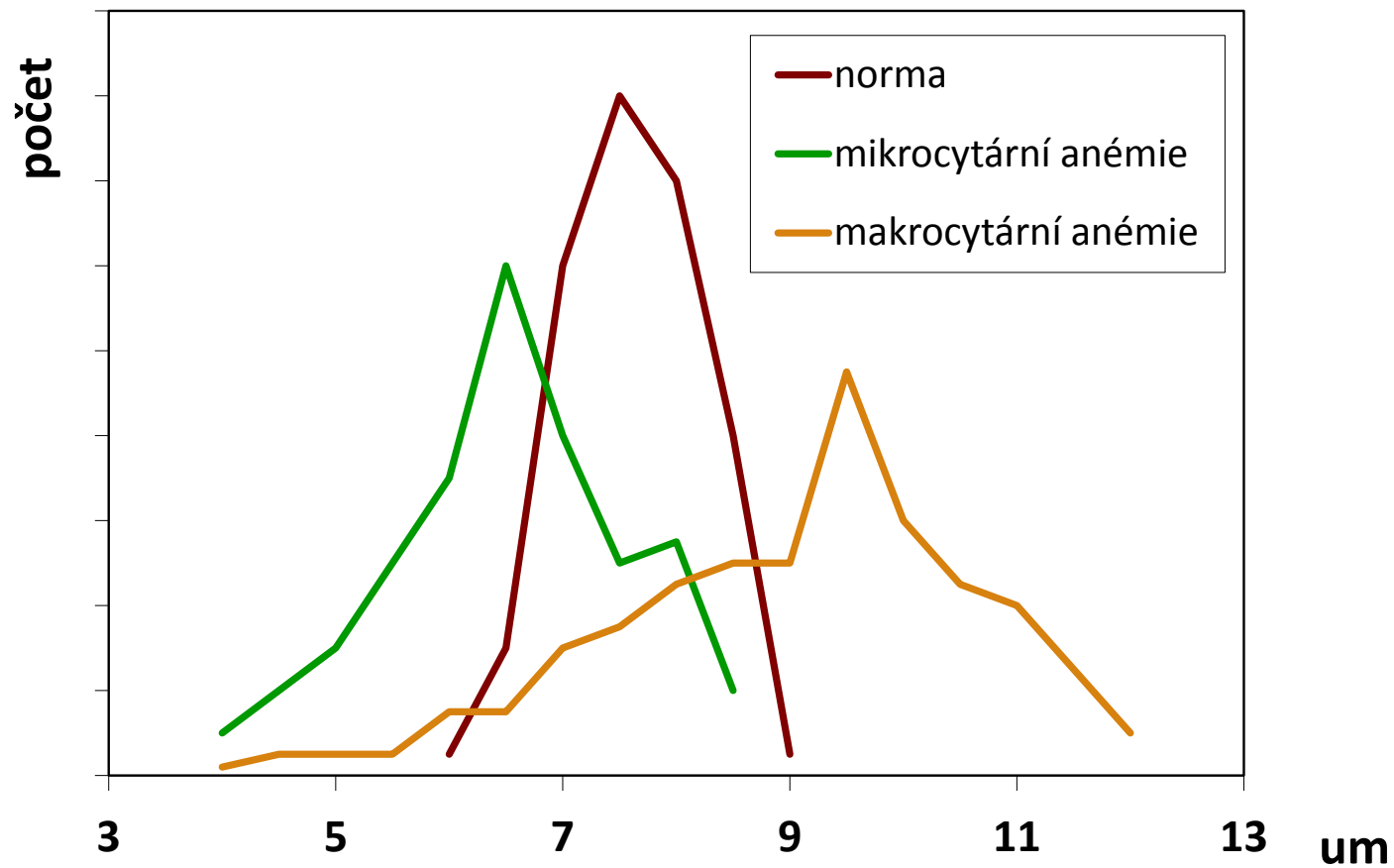
- $RPI = RP \times Ht / NormHt$
- Norma: 1–2.
- $RPI < 2$  s anémií indikuje sníženou produkci ery
- $RPI > 2$  s anémií indikuje hemolýzu, která vede ke kompenzaci zvýšenou produkcí erytrocytů

## Příklad výpočtu RPI

| Hematokrit (%) | Korekce na přežití/<br>zrání retikulocytů |
|----------------|---|
| 36–45          | 1,0                                       |
| 26–35          | 1,5                                       |
| 16–25          | 2,0                                       |
| 15 a méně      | 2,5                                       |

- ➔ Takže při počtu retikulocytů 5 %, hemoglobinu 7,5 g/dL, hematokritu 25 %, bude RPI u pacienta:
- $5 \times [\text{korigovaný počet retikulocytů podle Ht}] = 5 \times (25/45) / 2 = \mathbf{1,4}$

# Price – Jonesova křivka



# Posuzování erytrocytů

## ➔ Počet:

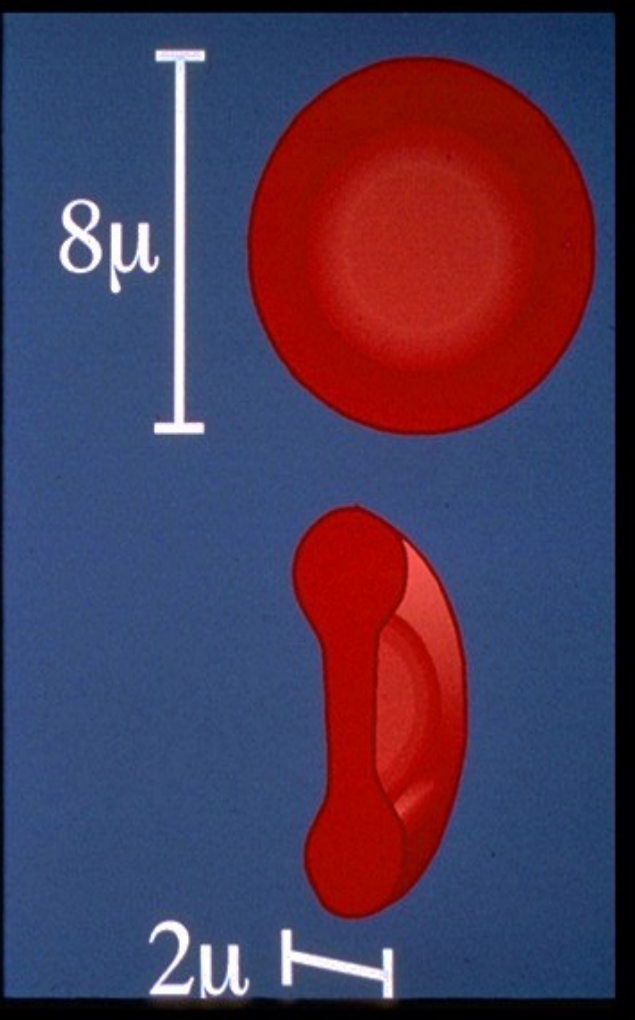
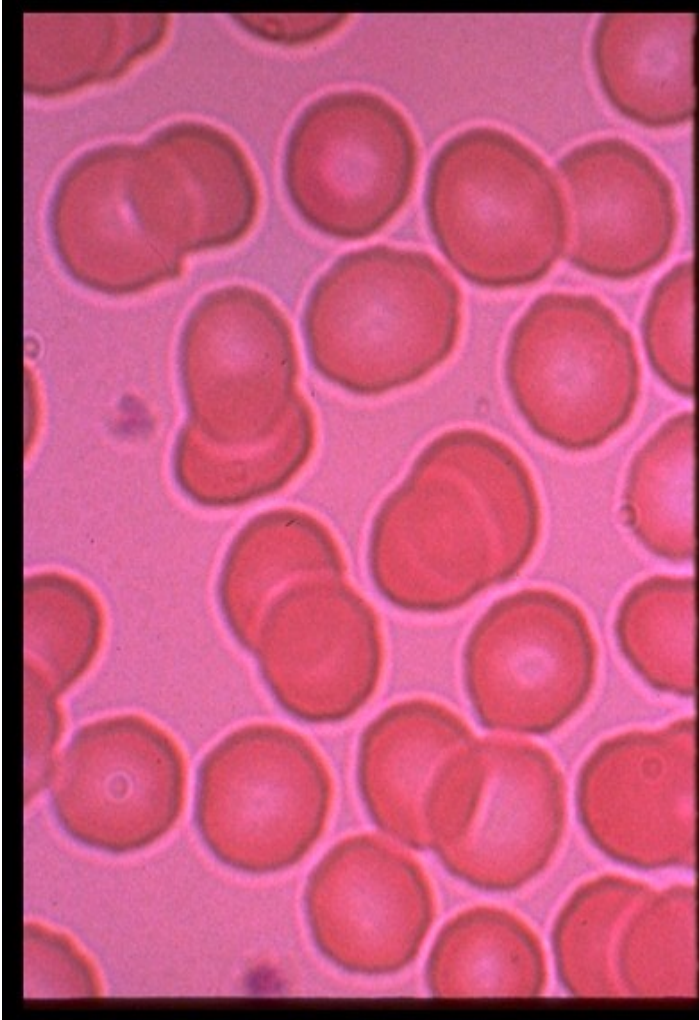
- impedanční měření na automatizovaných counterech

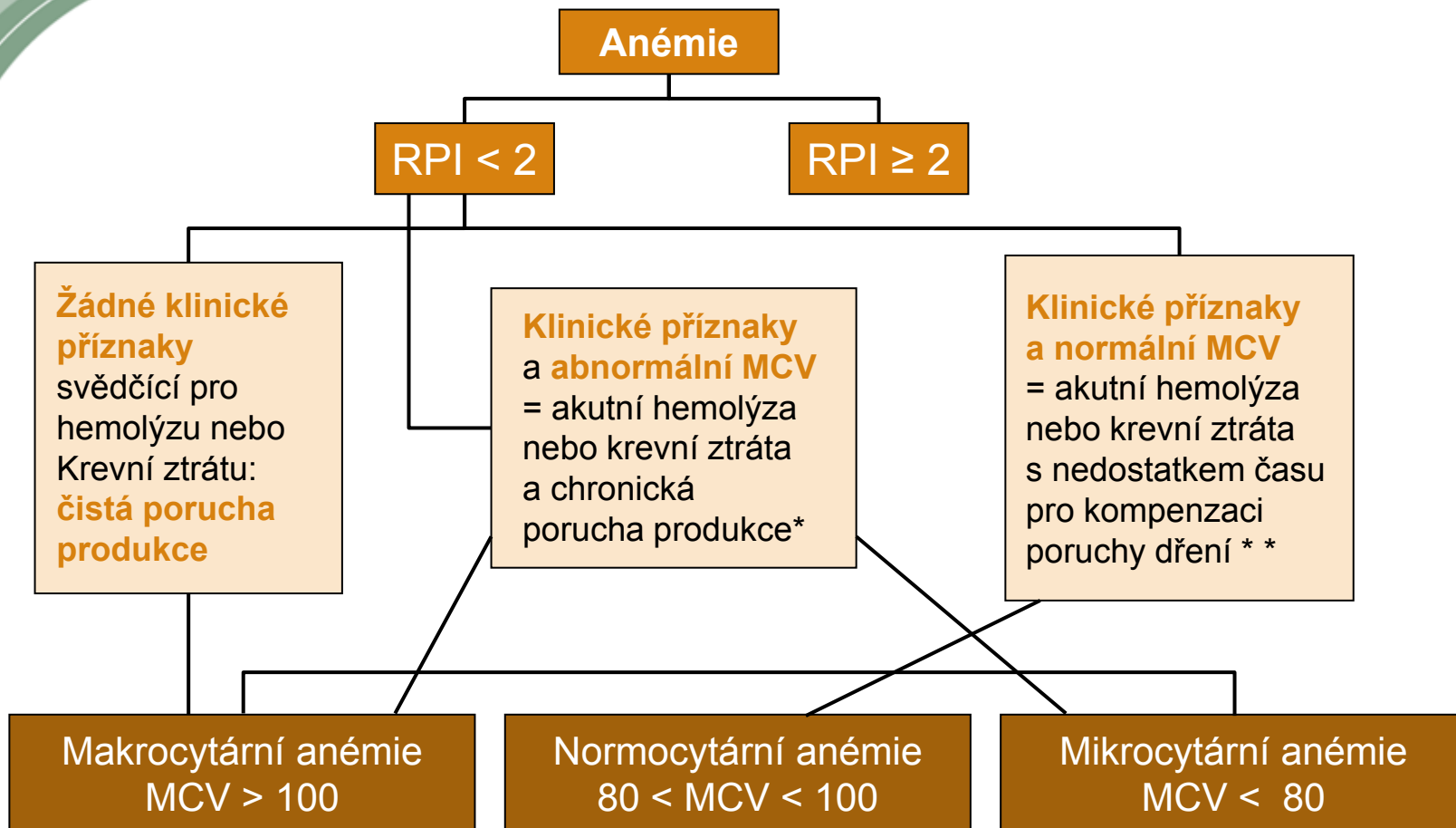
## ➔ Velikost:

- větší normální menší
  - např. anizocytóza

## ➔ Tvar:

- normální bikonkávní tvar versus jiný tvar
  - např. sférocyty, poikilocytóza





\* např. srpkovitá anémie s nedostatkem Fe aj. s více než 1 příčinou anémie

\*\* např. dřeňový útlum nebo anémie u chronických nemocí