

M U N I
M E D

Fyziologie krve. Imunitní systém.

Úvod

- Krev
- Krevní plazma a proteiny krevní plazmy, viskozita
- Erytrocyty
- Leukocyty
- Trombocyty
- Hemostáza (fibrinolýza)
- Imunita (vrozená – buněčná a humorální; získaná – buněčná a humorální; očkování (imunizace – pasivní, aktivní))

Funkce krve

- Transportní funkce
- Homeostáza
- Obrana organismu
- Hemostáza
- Termoregulace
- Humorální řízení

Krevní plazma. Anorganické látky.

- **Na⁺** (137-147 mmol/l): udržení osmotického tlaku, objemu, pH
- **Cl⁻** (98-106 mmol/l): udržení osmotického tlaku, objemu, pH
- **K⁺** (3,8-5,1 mmol/l): činnost svalů (hl. myokardu)
- **Ca²⁺** (2,1-2,7mmol/l): nervová dráždivost, stažlivost svalu, srážení krve, propustnost membrán, mineralizace kostí
- **P** (0,65-1,62 mmol/l): regulace pH, mineralizace kostí
- **Mg²⁺** (0,75-1,25 mmol/l): aktivita enzymů, nervová dráždivost
- **HCO₃⁻** (25-34 mmol/l): transport CO₂, udržení pH
- **Fe** (16-25 μmol/l): součást hemoglobinu - transport plynů
- **I** (275-630 nmol/l): tvorba hormonů štítné žlázy

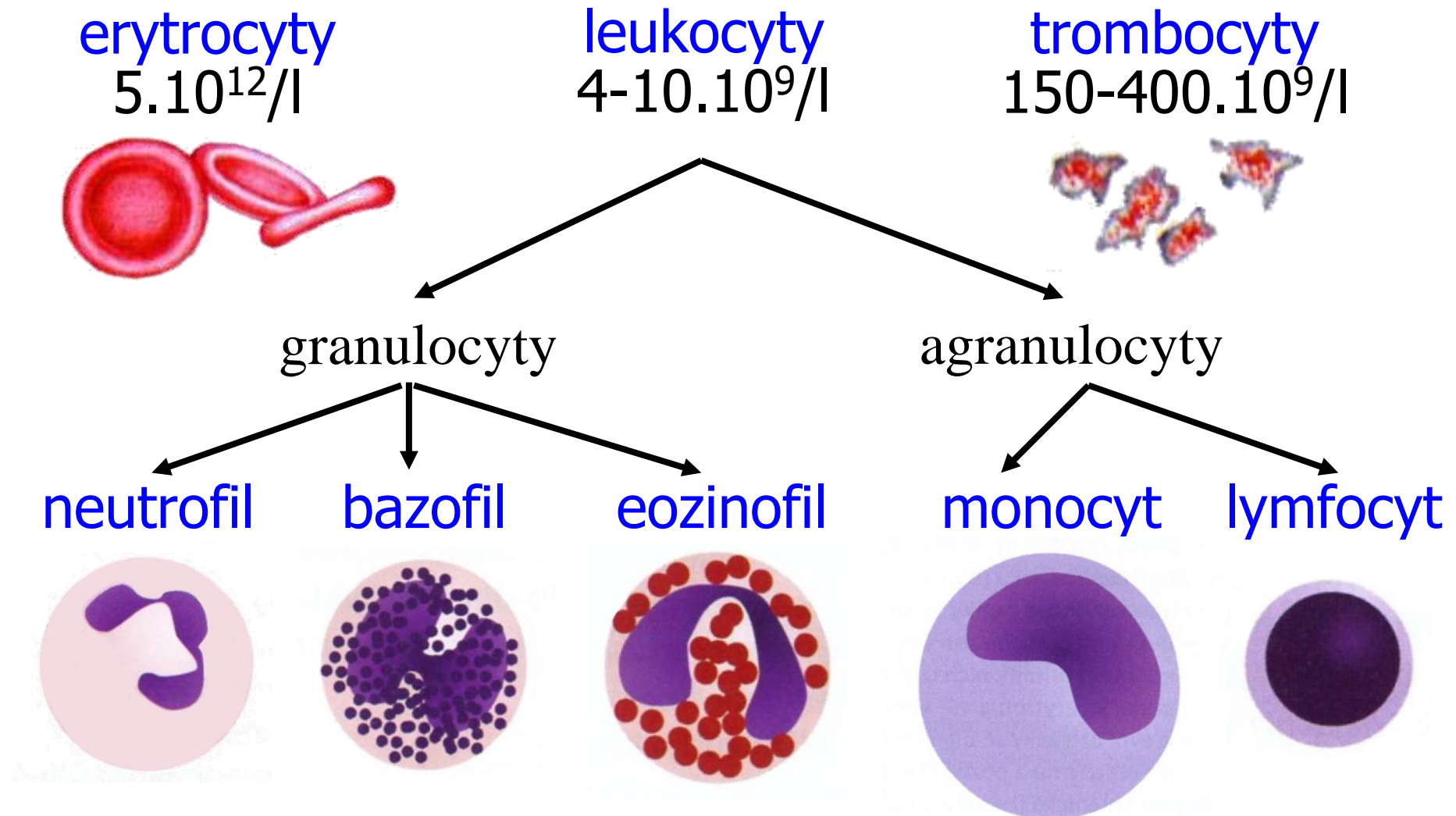
Krevní plazma. Organické látky

- Plazmatické proteiny 60-80 g/l
 - Albuminy (40-48 g/l): onkotický tlak, transport iontů, mastných kyselin, pigmentů, látek tělu cizích, hormonů
 - Globuliny (18-30 g/l)
 - α-globuliny: transport hormonů, kovů, vitamínů
 - β-globuliny: vazba hemu, vit. B12, železa, transport cholesterolu
 - γ-globuliny: protilátky, specifická imunita
 - Fibrinogen (3 g/l): srážení krve
- Tuky (4-10 g/l)
- Glukóza (4-5,5 mmol/l)
- Dusíkaté látky (0,2-0,4 g/l): močovina, bilirubin, aminokyseliny
- Hormony, vitamíny, enzymy, léky

Viskozita krve

- Viskozita neboli vazkost je veličina, která charakterizuje vnitřní tření tekutiny a závisí především na přitažlivých silách mezi částicemi
- **Fibrinogen** (Interakce s Ery, s LDL; hyperfibrinogenémie)
- **Hematokrit** (přímé a nepřímé interakce mezi Ery a mezi Ery a fibrinogenem)
- **Průměr cévy**
- **Rychlost proudění krve**
- **Teplota** (za fyziologických podmínek zanedbatelný parametr)

Formované krevní elementy



Formované krevní elementy

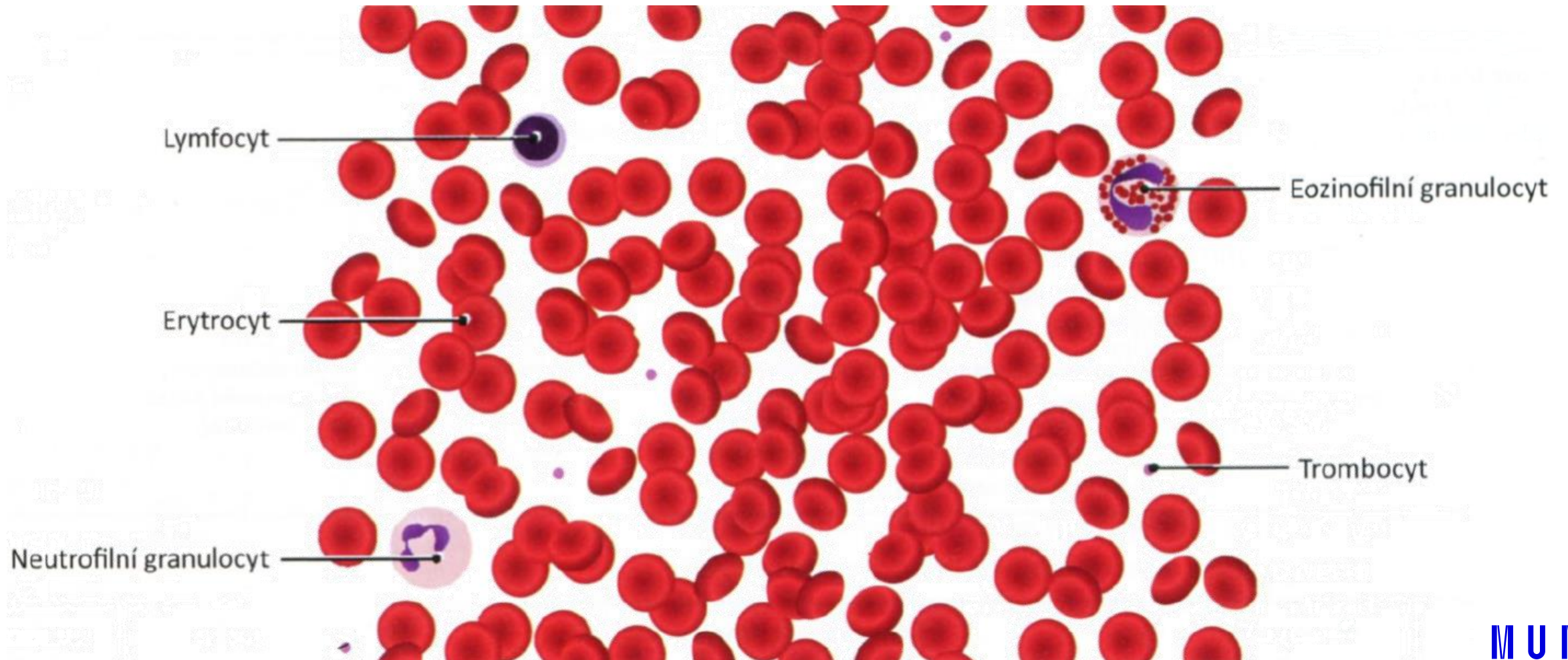
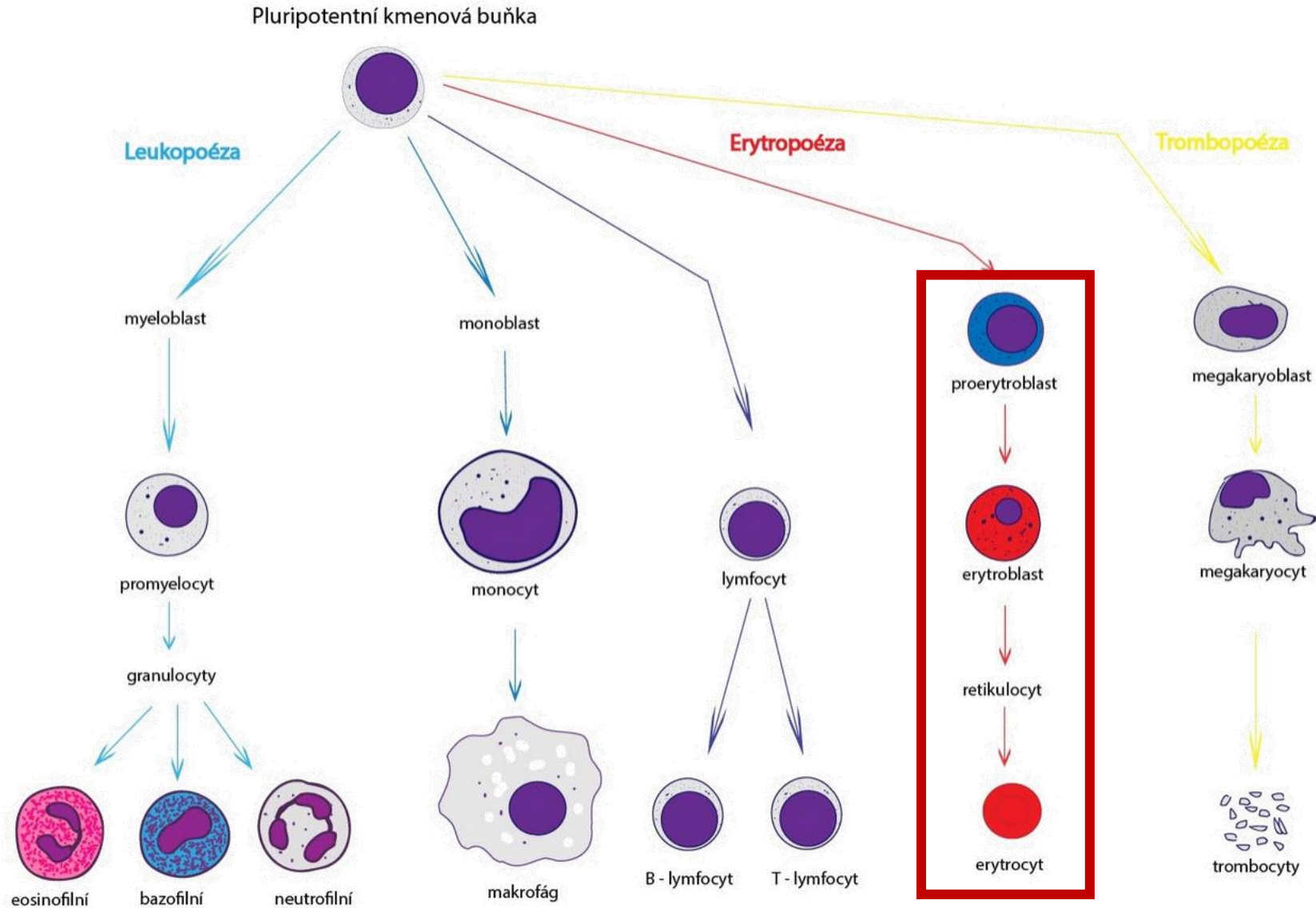


Schéma krevního nátěru

Hematopoéza



Červená krvinka (erytrocyt)

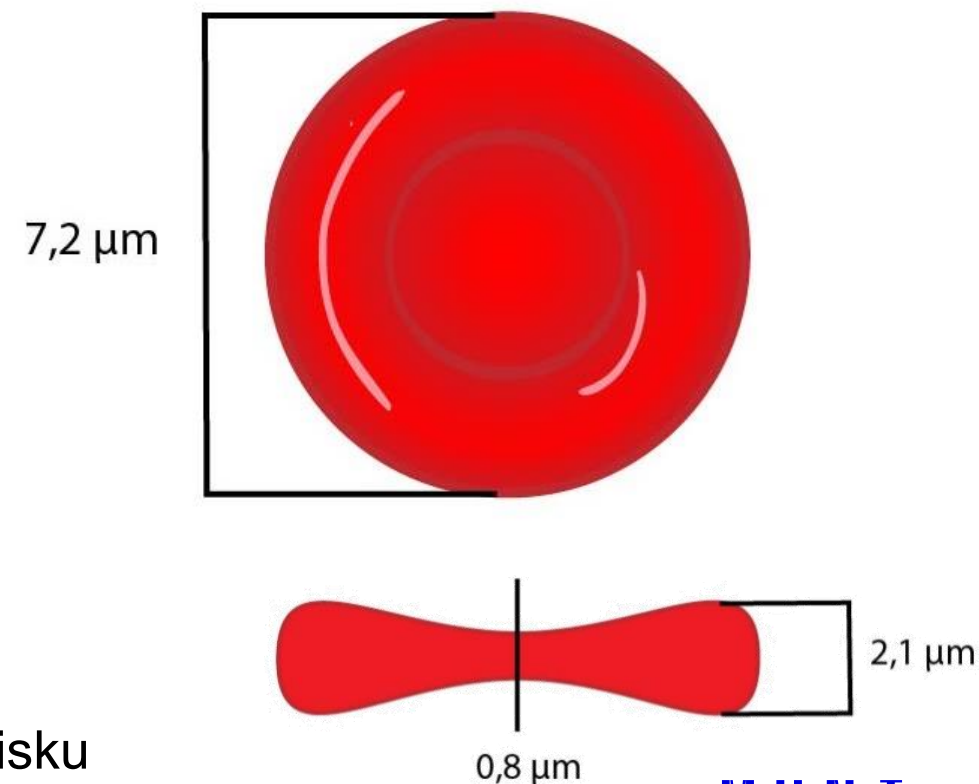
– Bezjaderná buňka, hlavní část formované složky krve

– Tvar:

- bikonkávní disk -tvar zvětšuje povrch asi o 30%
- tvar zajišťuje protein spektrin
- plasticita tvaru důležitá pro vstup úzkými kapilárami

– Velikost:

- Normocyt: $7,2 \mu\text{m}$
- Mikrocyt (-oza): $\leq 7 \mu\text{m}$
- Makrocyt (-oza): $\geq 9 \mu\text{m}$
- Megalocyt: $\geq 20 \mu\text{m}$
- Tloušťka cca $2,5 \mu\text{m}$ na periferii a cca $1 \mu\text{m}$ ve středu disku
- *Anisocytóza



Červená krvinka (erytrocyt)

- Fyziologické rozmezí erytrocytů:
 - ♂: $4,3-5,3 * 10^{12} / l$
 - ♀: $3,8-4,8 * 10^{12} / l$
 - Novorozenec: $4,4-7 * 10^{12} / l$
- Stanovení počtu červených krvinek
- Automatické metody
 - Impedanční
 - Fotooptická
- Klasická metoda
 - Bürkerova komůrka + Hayemův roztok



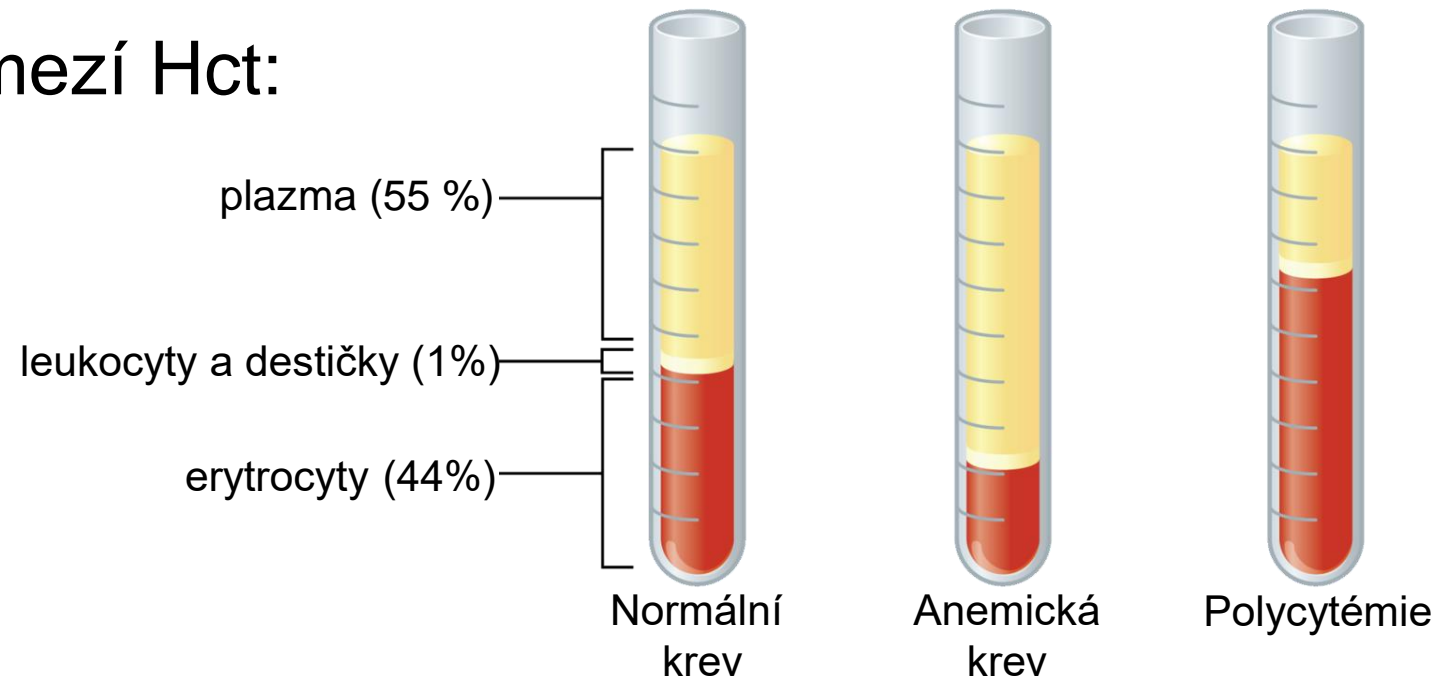
Funkce Ery

- Přenos dýchacích plynů
- Pufrovací systém
- Udržování viskozity krve

Hematokrit (Hct)

- Vyjadřuje procentuální zastoupení objemu erytrocytů v plné krvi
- Zjišťujeme po centrifugaci nesrážlivé krve*
- Fyziologické rozmezí Hct:

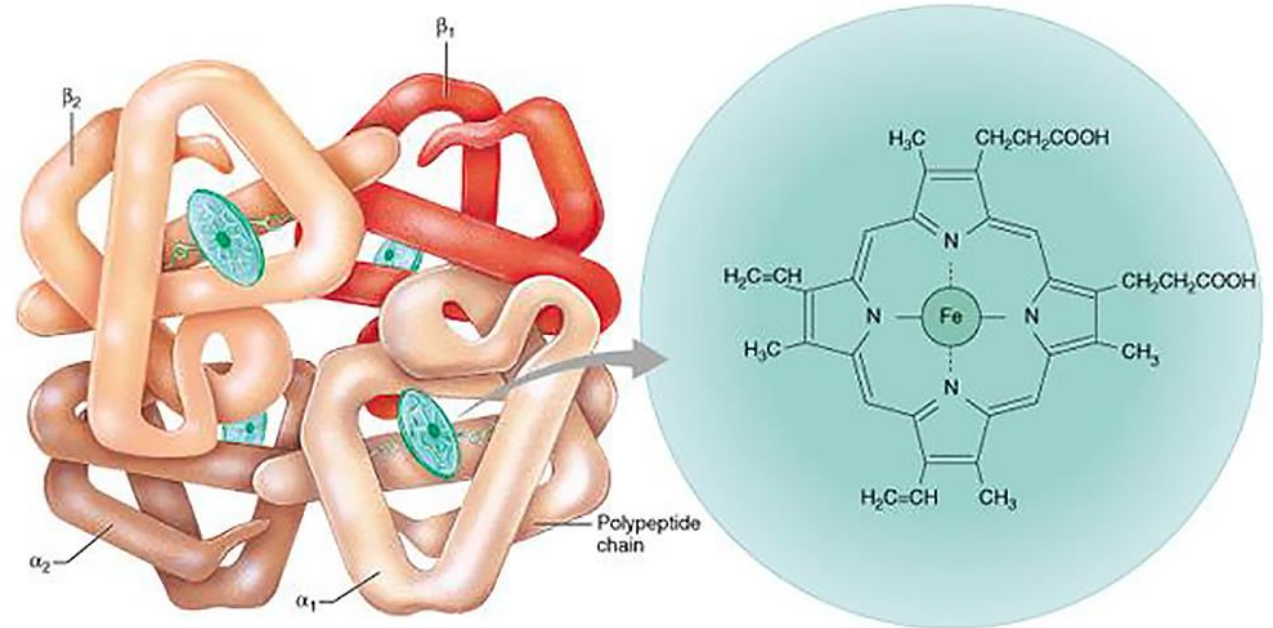
- ♂: 42-52%
- ♀: 37-47%



*centrifugací srážlivé krve po odstranění krevního koagula získáme krevní sérum (od plazmy se liší chyběním koagulačních faktorů)

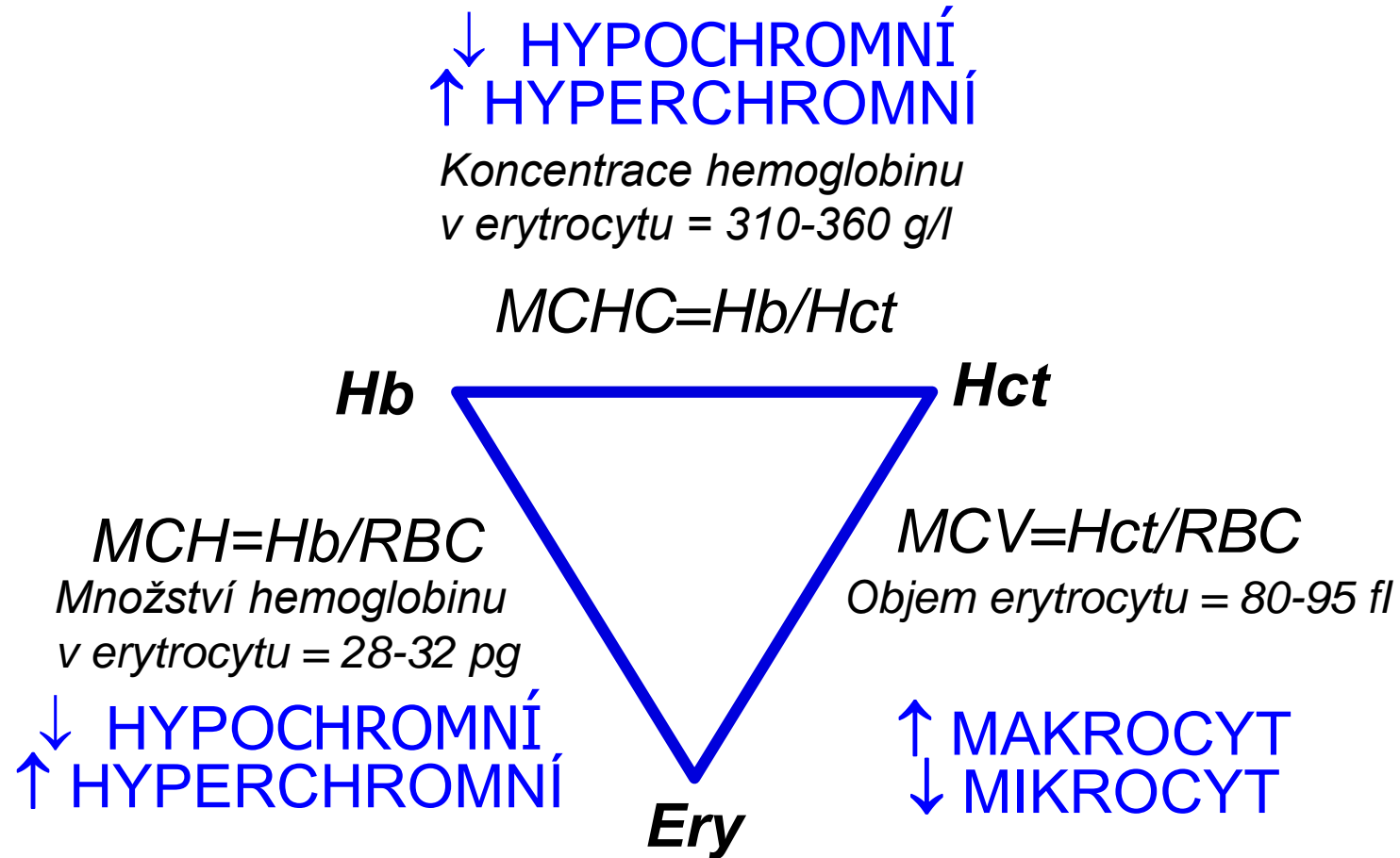
Hemoglobin (Hb)

- Embryo: ϵ_4 nebo $\alpha_2\epsilon_2$
- Plod: Hb \underline{F} $\alpha_2\gamma_2$
- Dospělý: Hb \underline{A} $\alpha_2\beta_2$
Hb \underline{A}_2 $\alpha_2\delta_2$



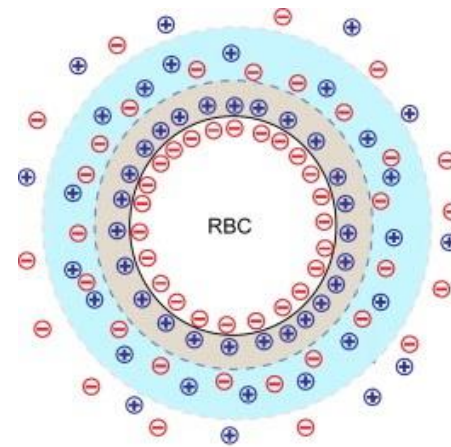
- Oxyhemoglobin: vazba O₂ na Fe²⁺ v hemu
- Karbaminohemoglobin: vazba CO₂ na NH₂ konce bílkoviny
- Karboxyhemoglobin: vazba CO na Fe²⁺ v hemu
- Methemoglobin: hem s Fe³⁺ - nemůže vázat O₂

Vypočítané hodnoty červené složky



Sedimentace erytrocytů

- Rychlost poklesu krvinek v nesrážlivé krvi
- Helmholtzova elektrická dvojvrstva
- Sedimentační rychlost je nepřímo úměrná suspenzní stabilitě krve
- Fyziologické hodnoty
 - ♂: 2-8 mm/h
 - ♀: 7-12 mm/h
 - Novorozenci: 2 mm/h
 - Kojenci: 4-8 mm/h



Sedimentace erytrocytů

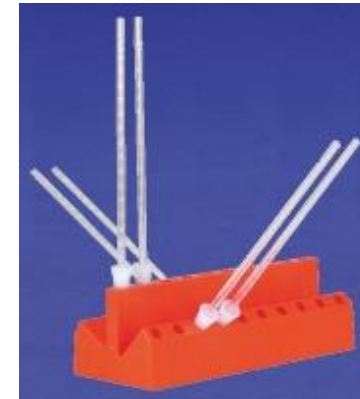
– Metody vyšetření sedimentační rychlosti:

– dle Fahraeus-Westergrena(FW, přímá metoda):

kapilára postavená kolmo
odečítá se po 1 hodině

– dle Wintroba(šikmá sedimentace):

kapilára sešikmená pod úhlem 45°
odečítá se po 15 minutách



– Faktory, ovlivňující sedimentaci:

- Množství Ery
- Rozměr Ery
- Přítomnost bílkovin
- pH
- Tuky, cholesterol

Vliv na rychlost sedimentace	↑ hodnota	↓ hodnota
Erytrocyty		
Počet ery	zpomaluje	zrychluje
Velikost ery	zrychluje	zpomaluje
Plazma		
Albumin	zpomaluje	zrychluje
Imunoglobuliny	zrychluje	zpomaluje
Fibrinogen	zrychluje	zpomaluje
Tuk	zrychluje	zpomaluje

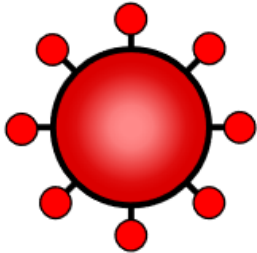
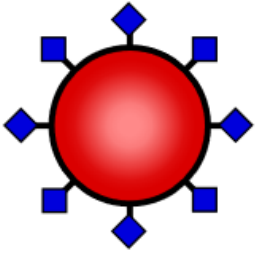
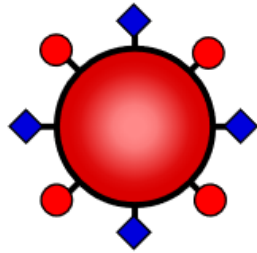
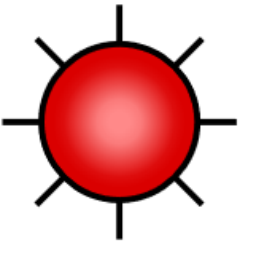


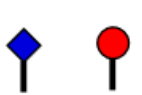


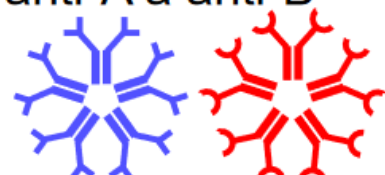
Hemolýza

- Rozpad červených krvinek
- Fyzikální
 - Mechanické poškození membrány, třepání, ultrazvuk, extrémní změny teplot, UV záření
- Osmotická
 - Ery v hypotonickém roztoku nasává vodu a praská
- Chemická
 - Chemická reakce lipidů v membráně s chemickou látkou –silné kyseliny a zásady, tuková rozpouštědla, povrchově aktivní látky (detergenty)
- Toxická
 - Bakteriální toxiny, jedy (rostlinné, hadí, hmyzí, pavoučí,...), paraziti (Plasmodium spp. -malárie)
- Imunologická
 - Transfuze nekompatibilní krve -imunitní systém hemolyzuje erythrocyty (komplementem)



System AB0

- Antigen na povrchu erytrocytu (aglutinogen): A, B
- Protilátka v krvi (aglutinin): anti-A, anti-B (IgM)

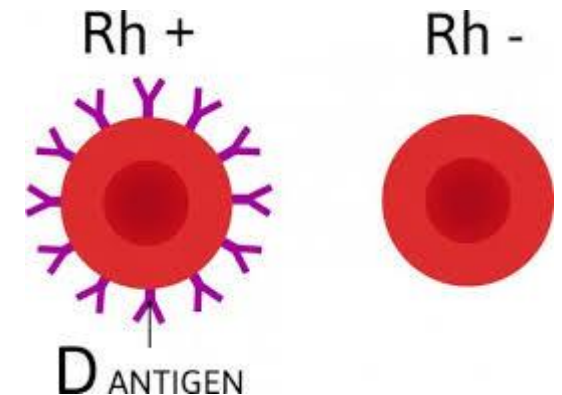
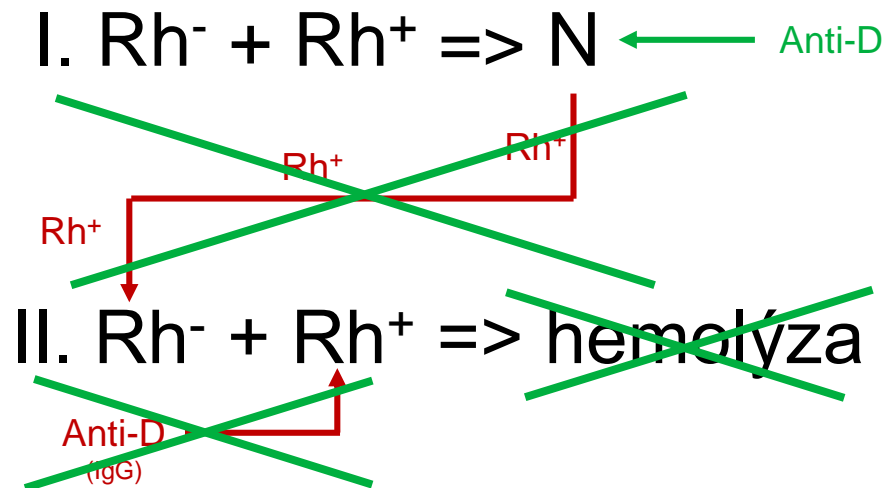
Krevní skupiny	Skupina A	Skupina B	Skupina AB	Skupina 0
Zastoupení v ČR	41%	18%	9%	32%
Erytrocyty				
Antigeny na erytrocytech	A 	B 	A a B 	žádné
Protilátky v krvi	anti-B 	anti-A 	žádné	anti-A a anti-B 

System AB0

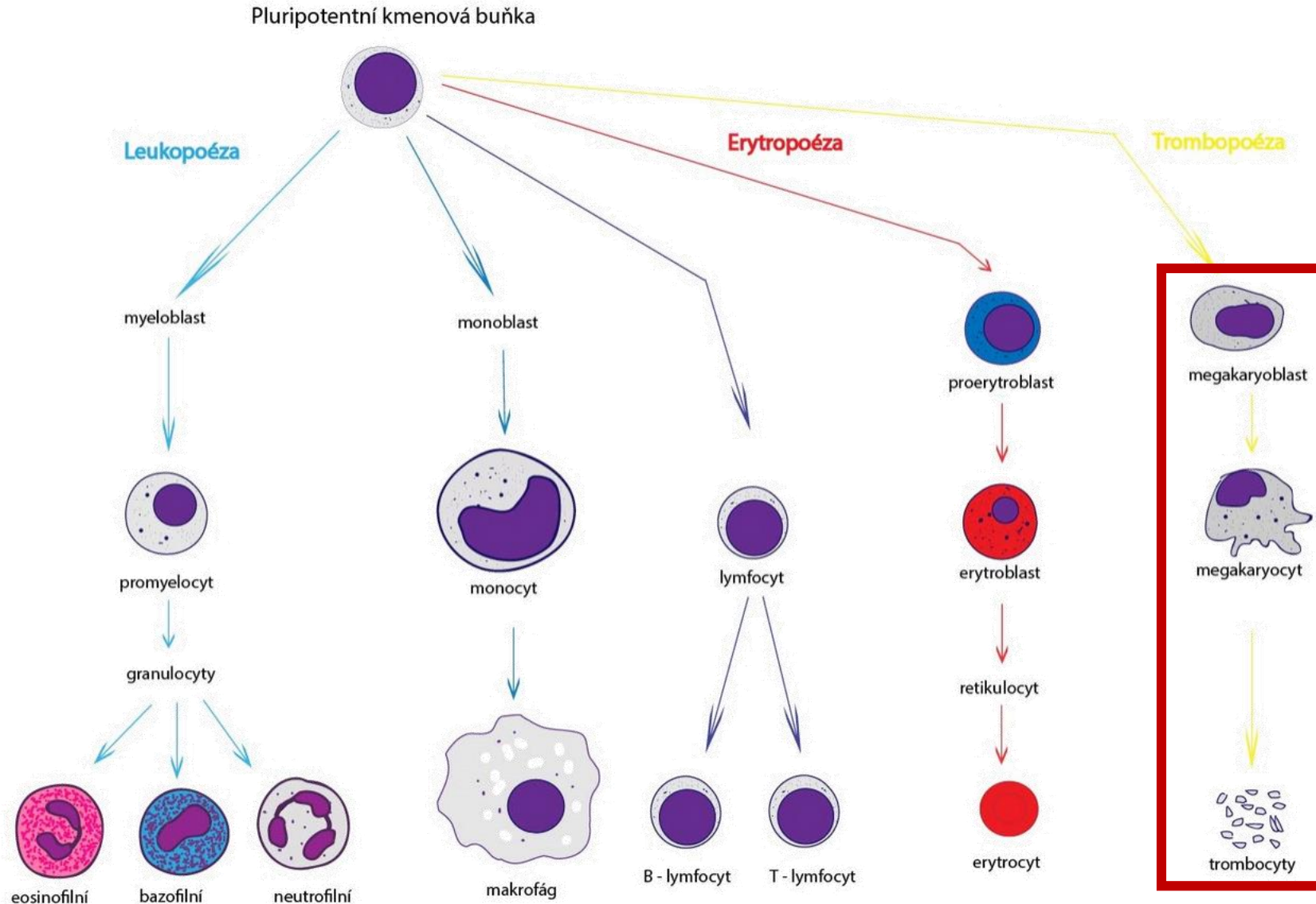
		0 (-, anti AB)	A (A, anti B)	B (B, anti A)	AB (AB,-)
ERY	0 (-)	V	V	V	V
	A (A)	-	V	-	V
	B (B)	-	-	V	V
	AB (AB)	-	-	-	V
Plazma	0(anti AB)	V	-	-	-
	A(anti B)	V	V	-	-
	B(anti A)	V	-	V	-
	AB(-)	V	V	V	V

System Rh

- Antigeny D, d (také C,c, E, e, které jsou slabší) - přítomné jen na erythrocytech → Rh⁺ (83%)
- u Rh⁻ krve vznikají protilátky (anti-D, IgG) až po imunizaci

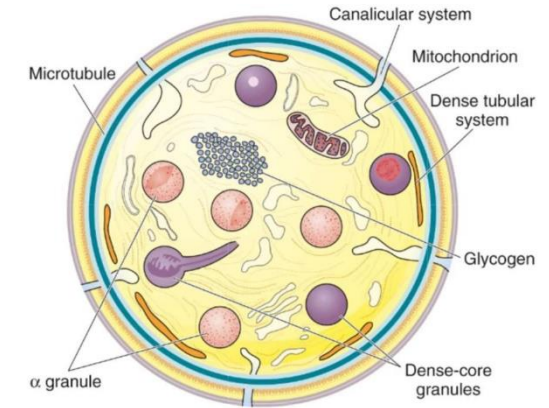


Hematopoéza



Krevní destičky (trombocyty)

- Bezjaderné, bezbarvé, granulované, nejmenší formované elementy krevní
- Tvar:
 - hladké, okrouhlé disky
 - tvar udržován cytoskeletem
 - membrána: obsahuje receptory pro přilnutí na vhodné povrchy
 - cytoplasma: obsahuje aktin, myosin, glykogen, lysozomy a
 - granula: *denzní granula* (neproteinové substance –serotonin, ADP, adenonukleotidy) a *agranula* (proteinový obsah: faktory srážení, destičkový růstový faktor)
- Velikost: 2 –4 μm průměr, 0,5 –1 μm tloušťka
- Počet: 200 000 –500 000 v ml, z toho třetina ve slezině a dvě třetiny v cirkulaci
- Produkce vazokonstrikčních látek (serotonin, thromboxan A)



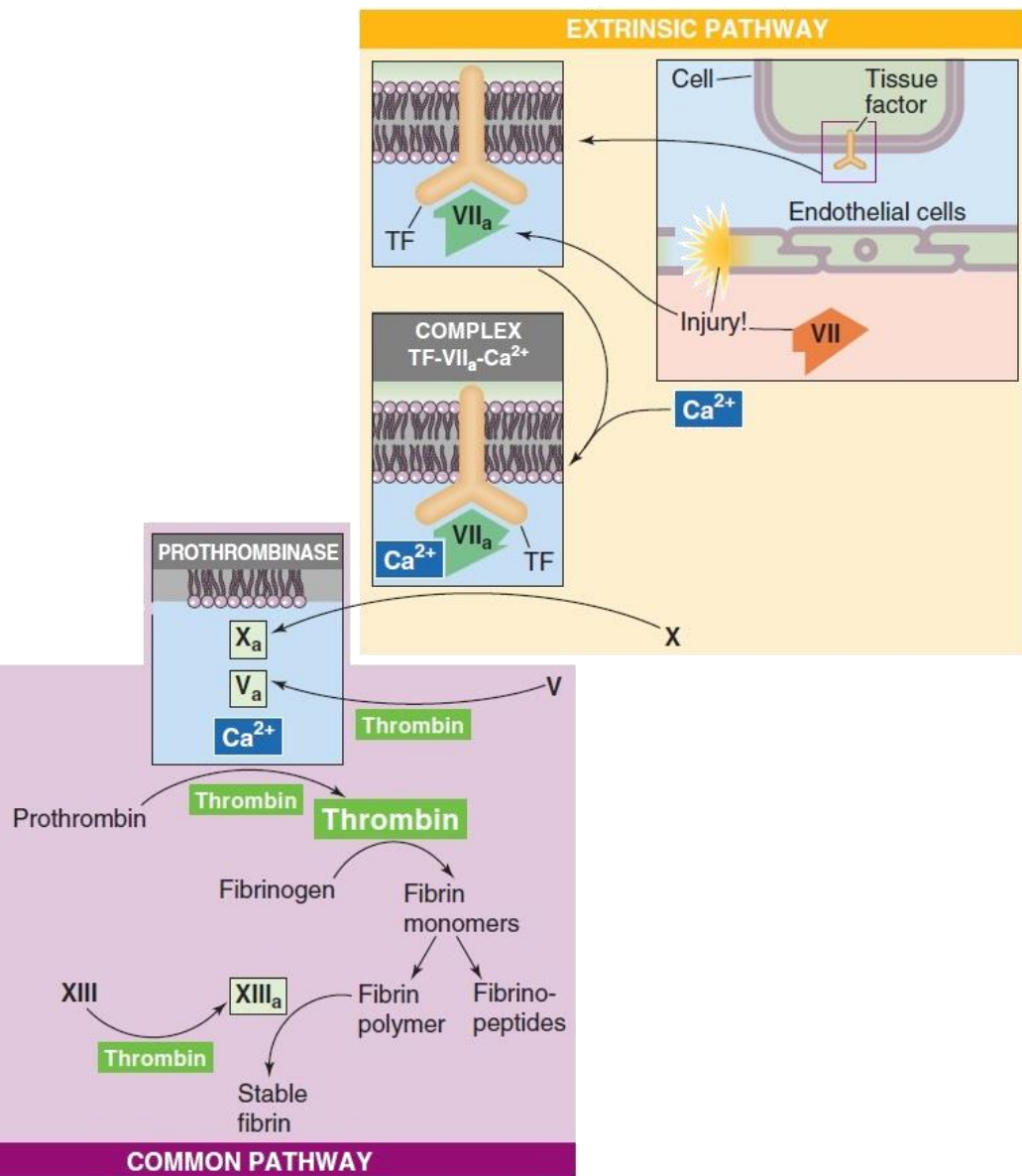
Hemostáza (zástava krvácení)

- Cévy – vazokonstrikce (zúžení) v místě poškození
- Trombocyty – dočasná zátka (bílý trombus), postupně zpevňován vlákniny fibrinu, pak se nalepují i erytrocyty
- Tvorba definitivního trombu (červený trombus)

Prokoagulační faktory

- **I**: fibrinogen
- **II**: protrombin
- **III**: tromboplastin, trombokináza
- **IV**: ionty vápníku
- **V**: proakcelerin
- **VII**: prokonvertin
- **VIII**: antihemofilní faktor A
- **IX**: antihemofilní faktor B
- **X**: Stuart – Prower faktor
- **XI**: antihemofilní faktor C
- **XII**: Hageman faktor
- **XIII**: faktor stabilizující fibrin
- **HMW-K**: Fitzgerald faktor
- **Pre-K**: prekallikrein
- **Ka**: kallikrein
- **PL**: destičkové fosfolipidy

Koagulační kaskáda



Vnější cesta

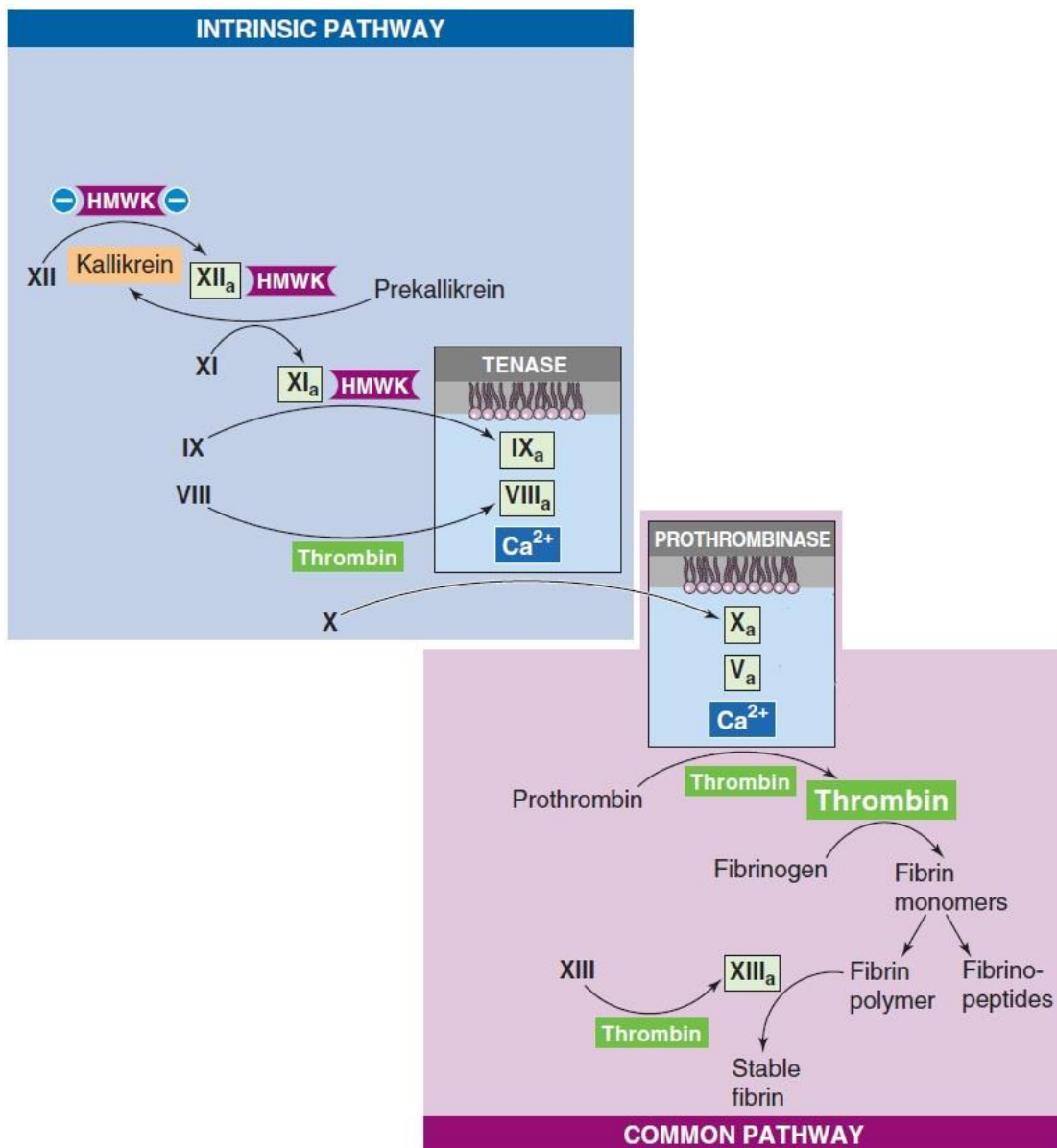
- Zahájena faktory mimo cévní systém
- Exprese tkáňového faktoru mimo cévy
- Ten je receptorem pro faktor **VII**
- Aktivace – vznik **VII_a**
- Spolu s vápenatými ionty vznik trimolekulárního komplexu, který se podobá tenáze
- Proteolytická aktivace faktoru **X**

Koagulační kaskáda

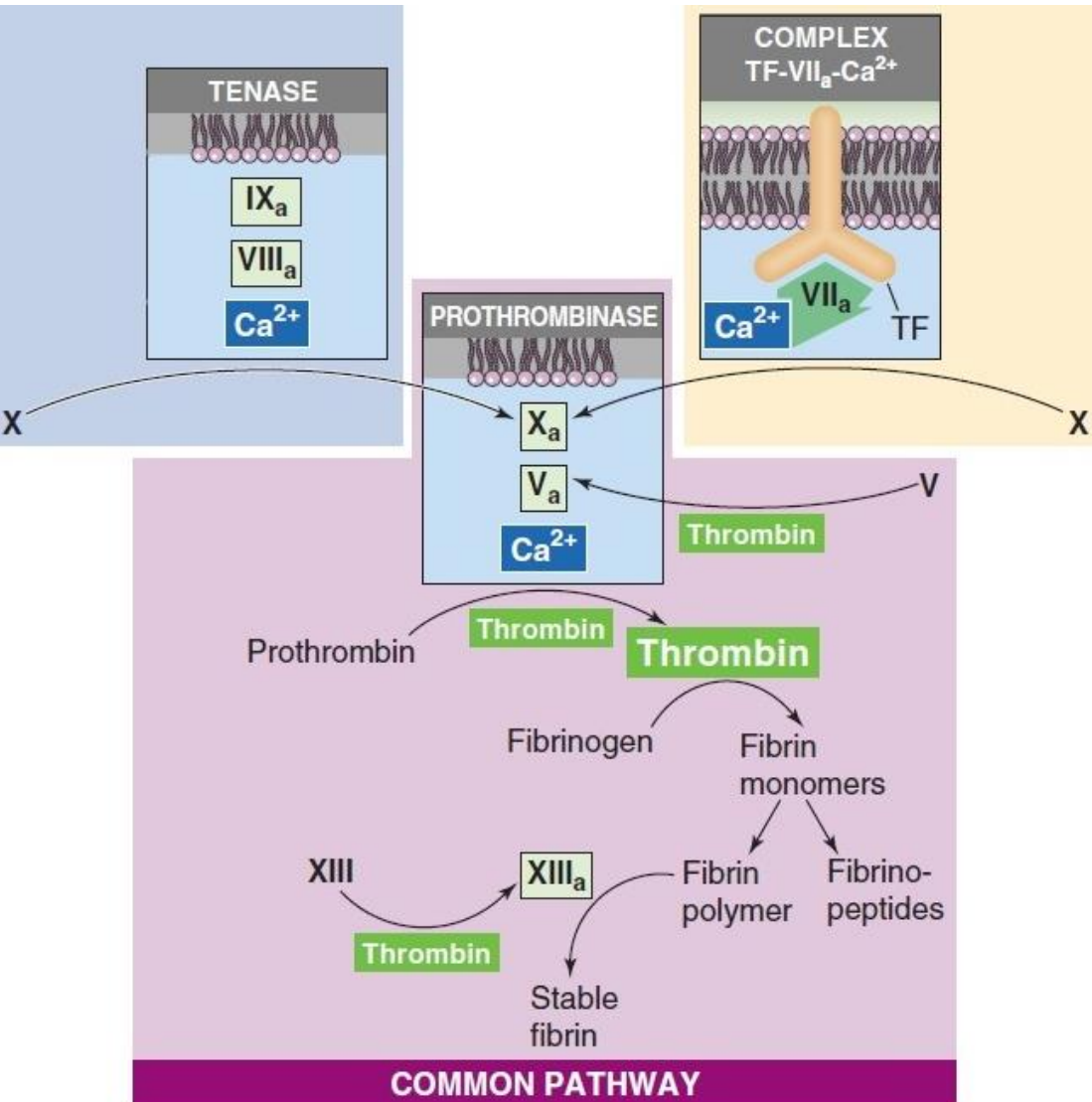
Vnitřní cesta

- Faktory **IXa**, **Xa** a **trombin** proteolyticky štěpí faktor **VIII** za vzniku **VIIIa**, který je kofaktorem další reakce
- **VIIIa** spolu s **IXa**, vápenatými ionty (z destiček) a negativně nabitými fosfolipidy vytváří trimolekulární komplex tenázu
- Tenáza konvertuje faktor **X** na **Xa**

**Faktor XIIa konvertuje prekallikrein na kallikrein, který zpětně katalyzuje a urychluje konverzi neaktivního faktoru XII na XIIa – příklad pozitivní zpětné vazby.*



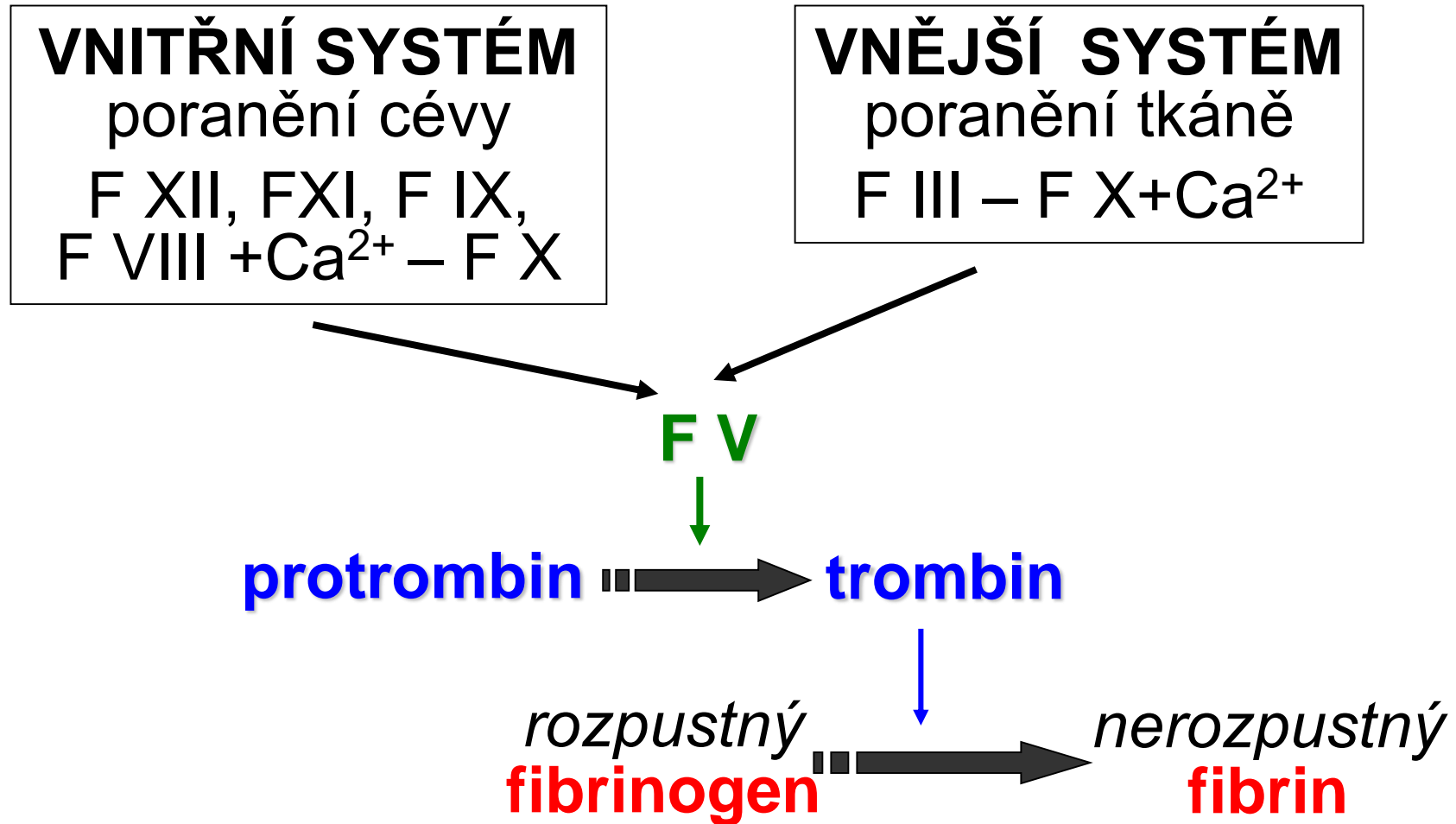
Koagulační kaskáda



Společná cesta

- Zahájena faktorem **Xa**
- Následná aktivace faktoru **Va**
- Tvorba trimolekulárního komplexu (**Xa**, **Va**, vápenaté ionty spolu s **PL**) = protrombináza
- Konverze **protrombinu** na **trombin**
- Konverze **fibrinogenu** na **fibrin**

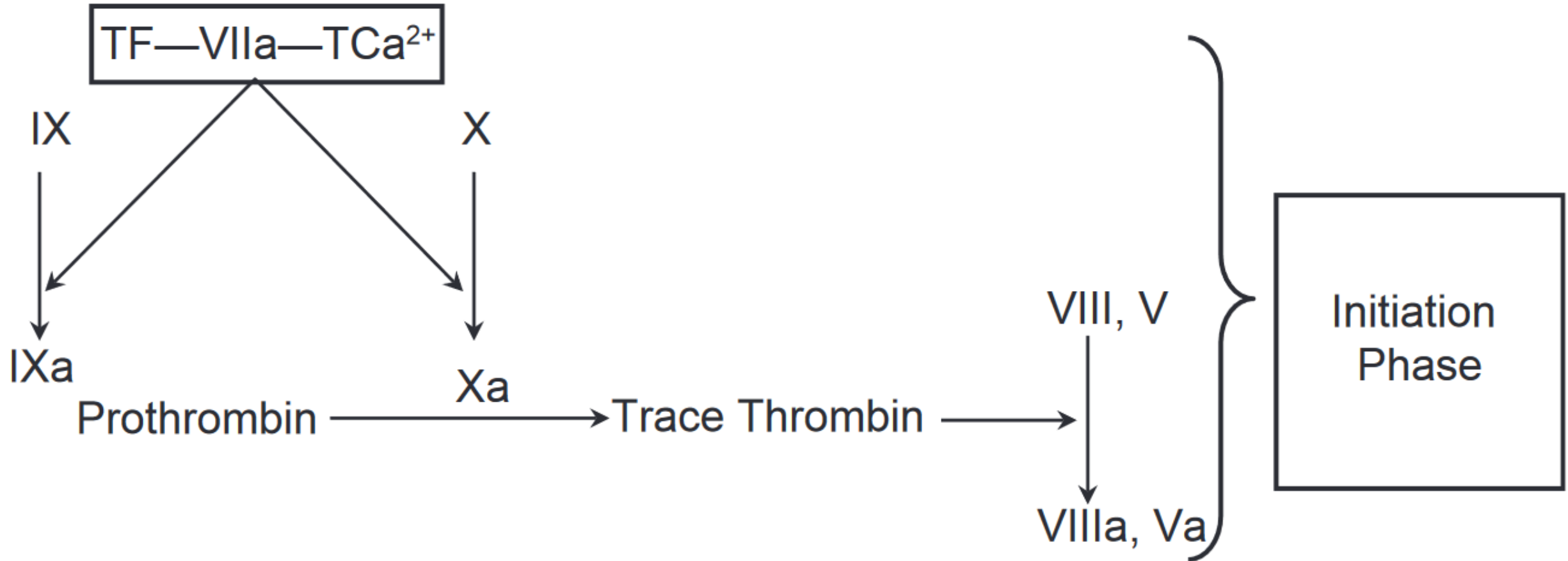
Koagulační kaskáda. Jednoduší



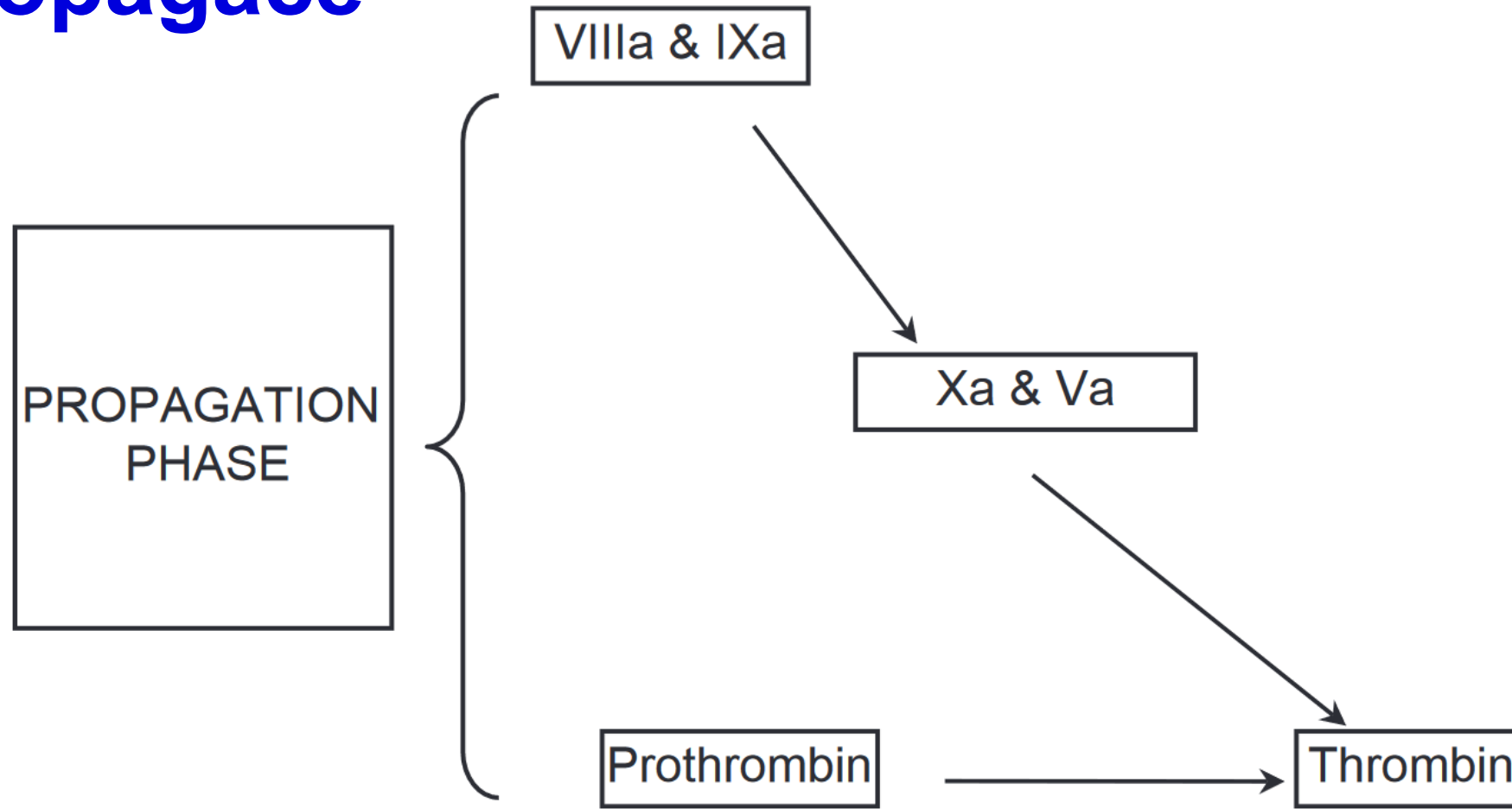
Koagulační kaskáda. Moderní pojetí.

- Iniclace
- Amplifikace
- Propagace
- Stabilizace trombu

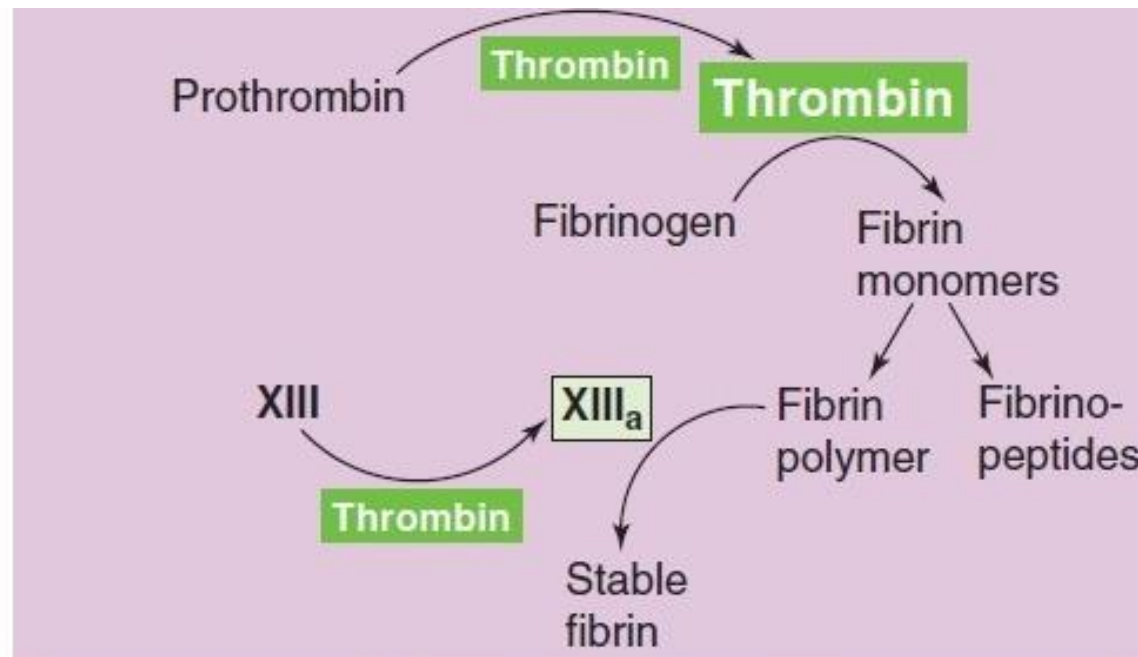
Koagulační kaskáda. Moderní pojetí. Iniciace



Koagulační kaskáda. Moderní pojetí. Propagace



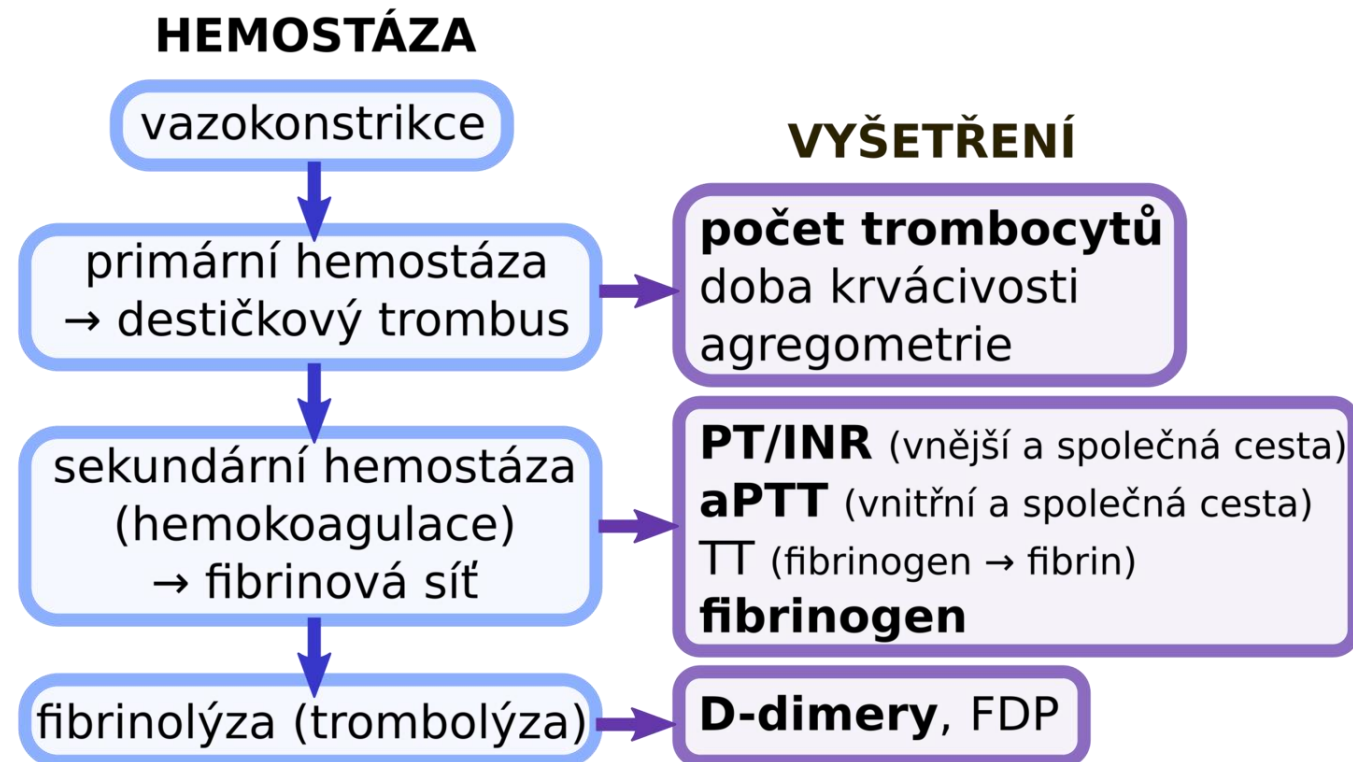
Koagulační kaskáda. Moderní pojetí. Stabilizace trombu



Inhibice srážení krve

- **Antitrombin III:** IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa
- **Trombomodulin (na membráně nepoškozeného endotelu):**
 - komplex trombomodulin-trombin působí na protein C → protein Ca
 - protein Ca+protein S → komplex „protein Ca – protein S“
 - komplex pak inhibuje faktory Va a VIIIa
 - syntéza proteinu C a S je závislá na vitamínu K
- **Inhibitor tkáňového tromboplastinu (III)**
- **Kumarinové preparáty** (antivitamin K; např. Warfarin)

Koagulační kaskáda

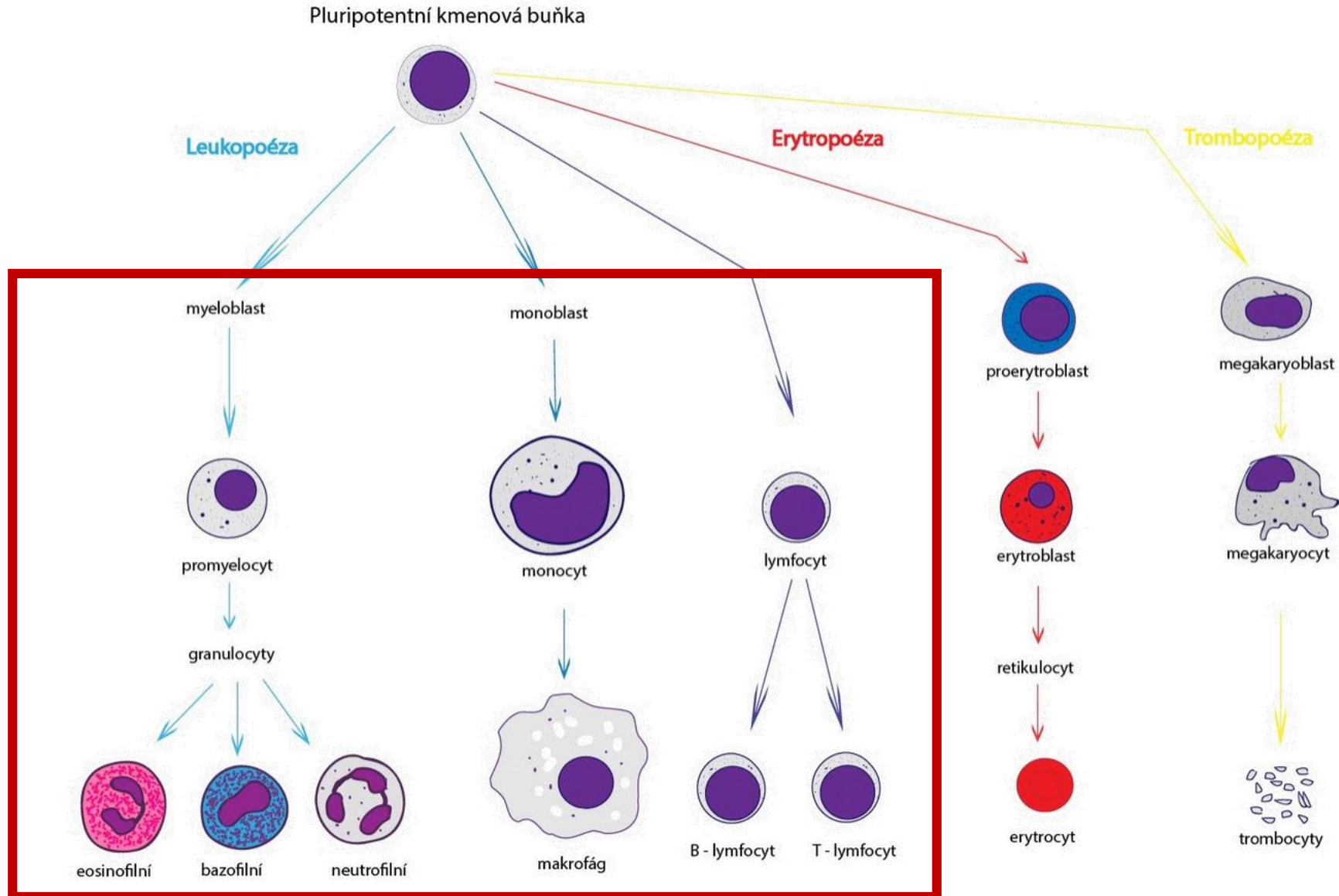


PT = protrombinový čas (Quickův test), INR = mezinárodní normalizovaný poměr
aPTT = aktivovaný částečný tromboplastinový čas, TT = trombinový čas
FDP = fibrinové degradační produkty

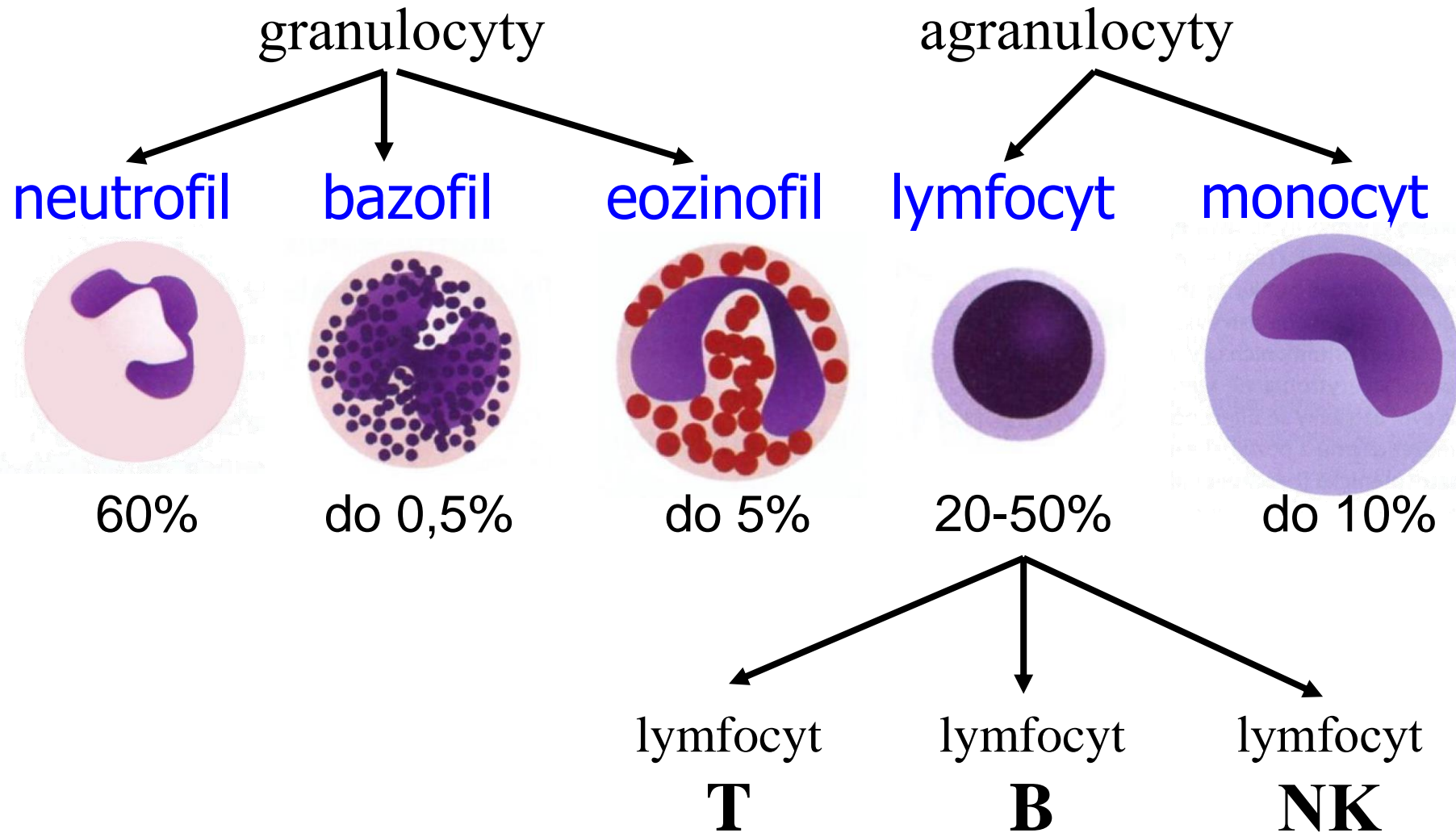
Poruchy hemostázy

- Krvácivé stavy = chorobné stavy, u kterých vznikají krvácivé projevy buď spontánně nebo po neúměrně malém podnětu
- Vasogenní poruchy krevního srážení
- Trombocytární krvácení:
 - 1) trombocytopenie
 - 2) trombocytopatie
- Koagulopatie – chybění nebo nedostatek plazmatických koagulačních faktorů:
 - Poruchy syntézy: dědičné (hemofilie), získané (karence vitamínu K, terapie deriváty kumarinu)
 - Poruchy přeměny: konsumpční koagulopatie a hyperfibrinolýza, mnohočetné transfuze, imunokoagulopatie, terapie heparinem

Hematopoéza



Bílé krvinky (leukocyty)



Granulocyty

– Neutrofilní granulocyty

- Tvoří 60–70 % leukocytů periferní krve
- Obrana proti extracelulárním bakteriím
- Hlavní funkcí neutrofilů je fagocytóza
- Odumřelé neutrofilny vytvářejí hnis

– Eozinofilní granulocyty

- Tvoří 1–5 % leukocytů periferní krve
- Hrají důležitou roli při alergických reakcích (fagocytují komplex alergen-protilátka) a při ochraně proti parazitárním onemocněním (ze svých granul vypouštějí látky, které poškozují parazity)

– Bazofilní granulocyty (bazofily)

- Tvoří 0,5 % leukocytů periferní krve
- Mají granula v cytoplazmě, která obsahují heparin a histamin
- Uplatňují se při vzniku alergické reakce a dále se podílejí na likvidaci parazitárních onemocnění

Agranulocyty

– Lymfocyt:

- Tvoří 20–50 % z celkového počtu všech bílých krvinek

- **B-lymfocyty:**

 - Základní buňky protilátkové imunity

 - Vznikají v kostní dřeni, kde i dozrávají

 - Konečným diferenciačním stadiem jsou plazmatické buňky produkující protilátky proti bílkovinným a glykoproteinovým antigenům a toxinům

- **T-lymfocyt:**

 - Jsou podstatou specifické (získané) buněčné imunity

 - Vznikají v kostní dřeni a migrují do brzlíku, ve kterém dozrávají

 - Vylučují do krve cytokiny

 - Nesou CD3, CD8 nebo CD4 znaky

- **Natural killers, NK:**

 - Hlavní část cytotoxické buněčné imunity.

 - Jsou schopni ničit i bez předchozího setkání s antigenem (to se uplatňuje u novorozenců)

 - Nenesou CD-3 znak

Imunita

- Obrana organismu proti napadení škodlivých činitelů
- Odstraňování nefunkčních nebo poškozených buněk organismu
- Dozor nad odstraňováním heterologních (např. nádorových) buněk

Imunita

VROZENÁ (nespecifická)

Už se s ní rodíme – obranné reakce jsou stále stejné, zasahují stejnou rychlostí, stejným způsobem

BUNĚČNÁ HUMORÁLNÍ

VS.

ZÍSKANÁ (specifická)

Vybudováváme si ji při setkávání se s různými antigeny; poprvé reaguje systém pomalu, ale při dalším setkání již rychleji a efektivněji

BUNĚČNÁ HUMORÁLNÍ

To be continued...