

# Krev

Patobiochemie 2019  
Mgr. Zuzana Bábková

Ústav chemických léčiv  
Ústav molekulární biologie a farmaceutické biotechnologie

# Krev

- objem krve 6 – 8 % tělesné hmotnosti (70 kg jedinec – cca 5,6 l krve)
- **normovolémie**
  - normální množství cirkulující krve
- **hypervolémie**
  - zvětšené množství cirkulující krve
- **hypovolémie**
  - snížené množství cirkulující krve
- pro hodnocení je důležité vzít v potaz hodnotu **hematokritu**
  - procentuální vyjádření množství formovaných elementů v celkovém objemu krve
  - normální poměr buněk a plazmy
    - jednoduchá normo-, hyper- a hypovolémie
  - zvýšené hodnoty hematokritu
    - polycytémické normo-, hyper- a hypovolémie
  - snížené hodnoty hematokritu
    - oligocytémické normo-, hyper- a hypovolémie

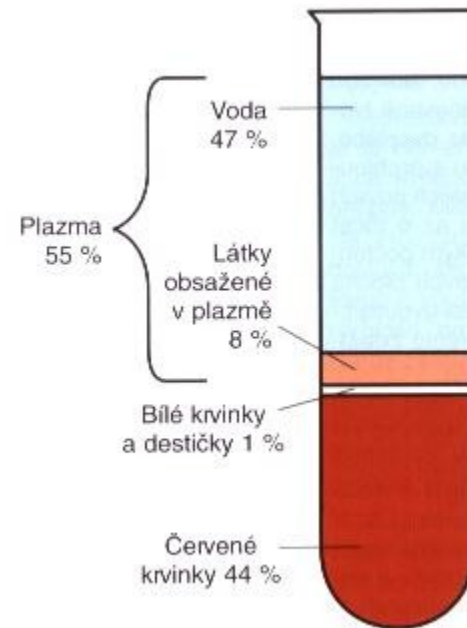
# Složení krve

- **formované elementy**

- ≈ 45 % plné krve
- obsahuje
  - erytrocyty (≈ 45 % plné krve)
  - leukocyty
    - granulocyty
    - monocyty
    - lymfocyty
  - trombocyty

- **krevní plazma**

- tekutá fáze krve
- ≈ 54 % plné krve
- obsahuje
  - vodu (90 %)
  - ionty
  - nízkomolekulární neelektrolyty
  - proteiny



Dostupné z: <http://medicina.cz/clanky/2564/34/Krev/>

## Hematokryt

objem krevních elementů/celkový objem plazmy a krevních elementů  
*0,41 – 0,46*

# Složení krve

- Plazma
  - obsahuje fibrinogen a další faktory krevního srážení
  - získá se odstředěním po přidání antikoagulantů
- Sérum
  - neobsahuje fibrinogen a koagulační faktory
  - získá se po odstředění sražené krve
  - obsahuje produkty rozpadu trombocytů (vyšší hladina CP a  $K^+$ )

# Funkce krve

- **1. Transportní**

- transport  $O_2$  z plic a  $CO_2$  ze tkání
- transport živin ze střeva
- transport hormonů do cílových tkání
- transport odpadních metabolitů do ledvin a plic
- transport iontů kovů a vitamínů

- **2. Obranná**

- udržování hemostázy
  - koagulace
- obrana proti infekci
  - protilátky
  - leukocyty

- **3. Udržovací**

- homeostázy
  - pH
  - osmolalita
  - teplota
  - voda

# PROTEINY KREVNÍ PLAZMY

# Proteiny krevní plazmy

- Koncentrace proteinů v plazmě je 62 – 82 g/l.
- **Elektroforéza plazmatických bílkovin**
  - diagnostika
  - přehled o bílkovinném spektru
  - globuliny  $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_1$  a albumin
- **Funkce proteinů v plazmě**
  - enzymy
  - enzymové inhibitory
  - transportní proteiny
  - obranná
  - faktory srážení a fibrinolýzy
  - udržování onkotického tlaku
- **Strukturní typy proteinů**
  - jednoduché polypeptidy
  - glykoproteiny
  - lipoproteiny (komplexní)

# Nejvýznamnější proteiny krevní plazmy

- **Transportní funkce**
  - albumin
  - transferin
  - ceruloplasmin
  - haptoglobin
  - hemopexin
  - prealbumin
  - RBG (retinol binding globulin)
  - TBG (thyroid binding globulin)
  - transkortin
  - SHBG (sex hormone binding globulin)
  - transcobalaminy
- **Koagulační faktory**
- **Obranná funkce**
  - imunoglobuliny
  - proteiny komplementu
  - CRP (C-reaktivní protein)
- **Proteiny spojené se zánětem**
  - CRP
  - C3, C4, C1 INA
  - $\alpha$  1-antitrypsin
  - $\alpha$  1-antichymotrypsin
  - $\alpha$  1-kyselý glykoprotein
  - haptoglobin
  - ceruloplasmin
  - fibrinogen

K diagnostice a přehledu o bílkovinném spektru slouží **elektroforéza plazmatických bílkovin**. Složení:  $\gamma$  globuliny (16 %),  $\beta$  globuliny (12 %),  $\alpha_2$  globuliny (8 %),  $\alpha_1$  globuliny (4 %) a albumin (60 %) a je tvořen poze 1 bílkovinou.



# Albumin

- hlavní protein plazmy
- syntéza v játrech
- 10 – 12 g/den
- 35 – 53 g/l (sérum)
- molekulová hmotnost  $\approx 69\,000$
- 585 AMK
- degradace
  - endocytóza patrně nejvíce v endotelu kapilár, kostní dřeni a hepatocytech
- biologický poločas **20 dní**
- denní produkce 10 – 12 g/den
- **Transportní funkce**
  - MK
  - $\text{Ca}^{2+}$
  - $\text{Cu}^{2+}$
  - steroidní hormony
  - bilirubin
  - $\text{T}_4$ ,  $\text{T}_3$
  - léky (salicyláty, sulfonamidy, penicilin, barbituráty, ...)
- **Význam**
  - udržování onkotického tlaku
  - pufruční schopnost
- **Hypoalbuminemie**
  - příčiny
    - poruchy jater
    - malnutrice
    - ztráty ledvinami, popáleniny, chronické záněty
    - hyperhydratace
  - důsledek
    - ascites a edémy
    - hypoalbuminecká alkalosa
    - hypokalcemie
- **Hyperalbuminemie**
  - dehydratace
  - terapie diuretiky

# Proteiny krevní plazmy

## Prealbumin

- syntéza v játrech
- koncentrace v séru
  - 0,1 – 0,4 g/l
- biologický poločas **2 dny**
- váže v plazmě thyroxin
- vytváří komplex s bílkovinou transportující vitamin A (retinol vázající protein)
- snížená hodnota může být markerem malnutrice a stavu proteosyntézy

## Haptoglobin

- syntéza v játrech
- koncentrace v séru
  - 1 – 3 g/l ( $\alpha_2$ -globulin)
- biologický poločas je **5 dní**
- polymorfní formy Hp1-1, Hp2-1, Hp2-2
- funkce
  - vychytávání plazmatického Hb
    - komplex Hb-Hp je vychytáván RES (poločas 90 minut)
- význam
  - zabraňuje průniku volného Hb ledvinami
- snížené hladiny při hemolytických anemiích a snížené proteolýze v játrech
- zvýšené hladiny
  - patří mezi reaktanty akutní fáze

# Proteiny transportující kovové ionty v plazmě

## Transferin

- syntéza v játrech
- koncentrace 2,5 – 4,0 g/l (sérum)
  - zvýšená koncentrace u sideropenické anemie
  - snížená koncentrace u chronické anemie jiného typu
- $\beta_1$ -glykoprotein
- význam
  - transport  $\text{Fe}^{3+}$  do tkání
- normálně  $\approx 1/9$  je satureována,  $4/9$  má obsazeno 1 vazebné místo,  $4/9$  jsou volné ( $1/3$  celkového transferinu je nasycena)
- u alkoholiků – bezsacharidový transferin (carbohydrate deficient transferin CDT)

## Ferritin

- syntéza v játrech, slezině, kostní dřeni, ..
- apoferritin má molekulovou hmotnost  $\approx 81\,000$  (24 podjednotek)
- až 20 typů isoferritinů
- vazebná kapacita – 4500  $\text{Fe}^{3+}$ /apoferritin
- význam
  - hlavní forma ukládání železa v buňkách
    - játra
    - slezina
    - střevo
    - kostní dřeň
- do krve se uvolňuje jen malé množství, koncentrace v séru odráží zásobu Fe

## Hemosiderin

# Ceruloplasmin

- syntéza v játrech
- biologický poločas **4 – 10 dnů**
- $\alpha_2$ -globulin
- molekulová hmotnost  $\approx 132\ 000$
- váže  $6\ \text{Cu}^{2+}$
- koncentrace v séru  $\approx 0,3 - 0,6\ \text{g/l}$  (modré zbarvení)
- váže  $95\ \%$   $\text{Cu}^{2+}$  přítomné v krvi, zbylých  $5\ \%$  je transportováno albuminem
- vazba Cu k albuminu je slabší (za transport  $\text{Cu}^{2+}$  do tkání zodpovídá především albumin)
- oxiduje  $\text{Fe}^{2+}$  na  $\text{Fe}^{3+}$
- patří k reaktantům akutní fáze
  
- **Význam**
  - je nezbytný pro oxidaci  $\text{Fe}^{2+}$  na  $\text{Fe}^{3+}$  v krvi (v plazmě rozpustná ferooxidáza)
    - je potřebný pro redistribuci Fe mezi játry a dalšími orgány
  - ceruloplazminový analog hepestin působí obdobně v enterocytech, oxiduje  $\text{Fe}^{2+}$  na  $\text{Fe}^{3+}$
  - nízká hladina při Wilsonově chorobě
  - enzymy vyžadující  $\text{Cu}^{2+}$ 
    - cytochrom C oxidasa
    - superoxid dismutasa
    - lysyl oxidasa
    - tyrosinasa
    - oxidasa kyseliny askorbové
    - beta-hydroxylasa dopaminu

# Metabolismus Cu

- v potravě cca 4 - 6 mg Cu denně, cca 40 % je resorbováno a přibližně stejné množství se vrací žlučí zpět do střeva
- $\text{Cu}^{2+}$  je rychle resorbováno v žaludku a tenkém střevě a dostává se do portální žíly, vazba na albumin
- vychytání játry (mechanismus neznámý)
- játra jsou centrálním orgánem homeostázy Cu
  - Cu se zde ukládá, dostává se do krve ve formě ceruloplasminu a je vylučována do žluče
- **Wilsonova choroba**
  - nefunkční P-ATPasa, která transportuje Cu do žluči
  - akumulace Cu v játrech a dalších tkáních (poškození jater)
  - neurologické symptomy (akumulace Cu v bazálních gangliích)
  - důsledkem je nízká hladina ceruloplasminu v plazmě (Cu se neváže do apoceruloplasminu)
  - koncentrace  $\text{Cu}^{2+}$  v séru a moči je zvýšená
- **Menkesova choroba**
  - nefunkční Cu- P-ATPasa v v enterocytech a dalších buňkách ( ne v játrech)
  - porušená resorbce Cu ze střeva
  - deficit Cu v séru, akumulace v buňkách
- $\alpha_2$ -makroglobulin
  - váže trypsin, elastázu a další proteázy
  - MÚ: zavře proteázu do kapsy

# Proteiny akutní fáze

- hladina některých proteinů v plasmě vzrůstá během zánětu (nebo u některých tumorů)
  - je indukována cytokiny (interleukiny, TNF...), které vstupují do krevního oběhu z makrofágů, epitelových buněk, fibrocytů
- mají specifické funkce
  - např. regulátory zánětlivého procesu
  - inhibitory proteolytických procesů
  - imunomodulátory...
- **Zástupci**
  - $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein (orosomukoid) – inhibuje trypsin, elastasu a další proteasy,  $\uparrow$ zánět, nádory – rozvoj až v emfyzém (plíce ztrácí elasticitu)
  - $\alpha_1$ -antitrypsin
  - haptoglobin
  - ceruloplazmin
  - fibrinogen
  - C-reaktivní protein
  - prokalcitonin
  - cytokiny (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ )
  - neopterin
  - elastáza
  - fosfolipáza A<sub>2</sub>

# Proteiny akutní fáze

## C-reaktivní protein

- syntéza v játrech
  - je stimulována cytokiny
- molekulová hmotnost  $\approx 100 - 115\ 000$ ,  $\beta$ -frakce
- část molekuly je homologní s konstantní částí těžkého řetězce Ig
- aktivuje systém komplementu
  - váže C-polysacharid z pneumokoků
- koncentrace u zdravého člověka nízká
  - stoupá 6 - 9 hod po začátku zánětu
  - vrchol po 1 - 3 dnech
- nárůst nastává zejména při bakteriální infekci
  - u virových je nárůst malý
  - marker bakteriální infekce

## Bílkoviny komplementu

-komplex proteinů (20) obsažených v neaktivní formě v plazmě

-faktory nespecifické humorální imunity

-aktivace (komplex antigen-protilátka, reakce polysacharidů bakteriální stěny k C3b)

## Prokalcitonin

- prekursor kalcitoninu
- tvoří se v C-buňkách štítné žlázy
- při bakteriálních infekcích i v monocytech, makrofázích a neurokrinních buňkách
- reaktant akutní fáze
- sérová koncentrace stoupá již během 2 - 3 hodin  $20 \times$
- biologický poločas **24 hodin**
- je pokládán za parametr zánětu s významnější rozlišovací schopností než ostatní reaktanty akutní fáze

# Cévní endotel

## Popis

- hmotnost ~ 1% hmotnosti celého těla
- největší sekreční orgán těla
- celková plocha endotelu ~ ? 350 m<sup>2</sup>
- Význam
  - regulace průtoku krve a tonusu cévní stěny
  - aktivace krevních destiček
  - adheze monocytů k cévní stěně
  - trombogeneze
  - metabolismus lipidů
    - modifikují lipoproteiny
  - růst cév a přilehlé hladké svaloviny
  - na povrchu řada receptorů
- **Endotel je rozsáhlý a velmi aktivní endokrinní orgán**
- **morfologická hranice mezi krevní plazmou a intersticiálním prostorem**

## Poškození

- poškození membrány
  - uvolnění membránových proteinů
- poškození celé buňky
- uvolnění buněčných proteinů (TM, TFPI , vWF)
- k poškození přispívá
  - vysoký krevní tlak
  - turbulentní proudění v tepnách
  - infiltrace endotelu imunokomplexy
  - poruchy vzniklé nadměrným hromaděním organických látek (tezurismózy)
- poškození např. vyvolá
  - vyšší hladina LDL, zejména glykované LDL u diabetiků
  - vyšší hladina homocysteinu
  - tabákový kouř
  - nedostatek kyslíku v organizmu
  - cytostatika
  - ionizující záření



# KRVETVORNÁ TKÁŇ

# Krvetvorná tkáň

- dochází zde k intenzivnímu buněčnému dělení
- odvozeny od **pluripotentních krvetvorných kmenových buněk**
  - částečně diferencují
  - vznikají z nich **unipotentní krvetvorné kmenové buňky**
    - dávají vznik určité krevní řadě
- další buňky (morfologicky identifikovatelné) jsou přítomny v krvetvorných orgánech a v krvi
- za normálních okolností jsou jejich ztráty kompenzovány jejich novotvorbou
  - erytrocyty
  - granulocyty
  - lymfocyty
  - krevní destičky

# Kmenové buňky

- vyžadují ke své proliferaci a diferenciaci účinek specifických humorálních faktorů
  - růstové faktory
  - cytokiny
    - erytropoetin
    - trombopoetin a další
- Poruchy krvetvorby
- defekt na úrovni pluri- nebo unipotentních kmenových buněk
  - leukémie
  - aplastická anémie
- defekt na úrovni vyzrávajících nebo zralých buněk jednotlivých krevních řad

# **PORUCHY ČERVENÉ KREVNÍ ŘADY**

Poruchy vzniklé na úrovni kmenových buněk.

# Aplastická anémie (útlum kostní dřeně)

- snížení počtu buněk v krvi (**pancytopenie**)
  - snížení počtu buněk všech hemopoetických řad v kostní dřeni kromě lymfoidní řady a nahrazení kostní dřeně tukovými buňkami
  - kostní dřeň není schopna vyrovnávat ztráty krevních buněk dané jejich přirozenou destrukcí
- důsledky
  - únava
  - dušnost (snížením počtu erytrocytů)
  - časté infekce (snížením počtu leukocytů)
  - možné krvácivé projevy (snížení počtu destiček)
- Etiologie
  - **rasové a genetické vlivy** (v Japonsku a Číně je více aplastických anémií než v Evropě)
  - **chemické faktory** (látky s benzenovým nebo nitrobenzenovým jádrem, některá farmaka např. chloramfenikol a antirevmatika)
  - **ionizační záření**
  - **virové infekce** (virus hepatitidy A)
  - **imunitní reakce** (autoimunitní procesy, tj. tvorba protilátek proti kmenovým buňkám; působení cytotoxických T-lymfocytů)
  - **všechny vlivy působí přechodně (transplantace kmenových buněk)**

# Paroxysmální noční hemoglobinurie

- záchvatovitá noční hemoglobinurie (PNH)
- **opakující se rozpad erytrocytů v noci a vylučováním krevního barviva močí**
- porucha kmenových buněk myeloidní řady
- Patogeneze
  - defekt genu vytvářejícího protein, který je navázán na buněčnou membránu a brání lytickým účinkům komplementu
  - v noci je tendence ke vzniku respirační acidózy je mírným snížením pH aktivován komplement alternativní cestou a proto snadno dojde k hemolýze
  - postižení granulocytů a trombocytů se výrazněji neprojevuje (výjimkou jsou častější trombózy)
  - někdy může dojít k rozvoji leukémie

# Poruchy na úrovni erytrocytů

- červené krvinky
  - součást buněčného obnovného systému skládajícího se z kmenových buněk, erytroidních buněk v kostní dřeni a erytrocytů
  - doba života je přibližně 120 dnů
  - poruchy **diferenciace** a **marutace** erytroidních buněk v krvinečném tkáních se odrazí v produkci erytrocytů
  - poruchy postihující erytrocyty se odrazí ve funkci krvinečné tkáně
- erytrocyty a v nich obsažený hemoglobin jsou součástí fyziologického transportního mechanismu pro kyslík
- určují množství kyslíku, které může krev v plicích navázat a tím i množství kyslíku odevzdaného tkáním
- množství v krvi závisí na tkáňové tenzi kyslíku
  - čidlo je umístěno v ledvinách a při sníženém množství je v ledvinách aktivován gen pro produkci **erythropoetinu**
    - glykoprotein
    - patří mezi **růstové faktory**
    - zvyšuje diferenciaci unipotentních kmenových buněk do vývojových stádií červených krvinek

# Struktury obsahující Hem

## Hemoglobin

- je **hemoprotein** přítomný v cytoplasmě erytrocytů
- transportuje **O<sub>2</sub>** a **CO<sub>2</sub>** mezi plicemi a různými tkáněmi
- hem náleží mezi cyklické tetrapyroly (porfyriny)
- fyziologické koncentrace Hb v krvi:

Dospělí jedinci:

muži 135 – 175 g/l

ženy 120 – 168 g/l

## Myoglobin

- je jednovláknový globulární protein (153 aminokyselin, 17 kDa) obsahující 1 hem
- Uchovává a transportuje **O<sub>2</sub>** v **kosterním a srdečním svalů**
- obsažen v cytosolu buněk
- slouží jako marker poškození myokardu při ICHS
- **α-helix 75 % molekuly, A-H (8 α-helixů),**
- **povrch polární**
- **uvnitř nepolární až na His E7-distální, His F8-proximální, HYDROFOBNI KAPSA**



# Deriváty hemoglobinu

- **Oxyhemoglobin** (oxyHb) = Hb s navázaným  $O_2$
- **Deoxyhemoglobin** (deoxyHb) = Hb bez navázaného  $O_2$
- **Methemoglobin** (metHb) obsahuje  $Fe^{3+}$  místo  $Fe^{2+}$  v hemové skupině
- **Karbonylhemoglobin** (HbCO) – CO se váže na  $Fe^{2+}$  hemu v případě otravy CO nebo při kouření. CO má 200x vyšší afinitu k  $Fe^{2+}$  než  $O_2$ .
- **Karbaminohemoglobin** (HbCO<sub>2</sub>) - CO<sub>2</sub> je nekovalentně vázán na globinový řetězec Hb. HbCO<sub>2</sub> transportuje CO<sub>2</sub> v krvi (asi 23%).
- **Glykovaný hemoglobin** (HbA1c) je tvořen spontánně neenzymatickou reakcí s Glc (globiny). Pacienti s DM mají vyšší koncentrace HbA1c – (> 7%) než zdraví lidé v důsledku déletrvajících hyperglykemií.

# Koncentrace hemoglobinu v krvi

- je v úzkém vztahu k počtu červených krvinek a závisí na poměru mezi množstvím zanikajících a nově produkovaných erytrocytů
- **snížená tvorba** ery nebo jejich **zvýšený zánik**
  - pokles koncentrace hemoglobinu v krvi
  - způsobí **anémii**
- **zvýšená tvorba** ery **převyšující jejich zánik** nebo při zmenšování objemu plazmy
  - vzniká **polycytémie (polyglobulie)**
  - koncentrace hemoglobinu v krvi se zvyšuje

# Anémie

- **snížení koncentrace hemoglobinu v objemové jednotce krve**
- podle velikosti ery
  - **normocytární**
  - **mikrocytární** (menší ery)
  - **makrocytární** (velké ery)
- podle obsahu hemoglobinu v ery
  - **normochromní**
  - **hypochromní** (s menším množstvím hemoglobinu)
  - **hyperchromní** (s větším množstvím hemoglobinu)
- patogenezi anémií lépe vystihuje etiologické hledisko
  - **anémie ze snížené tvorby erytrocytů**
  - **anémie ze zvýšených ztrát erytrocytů**

# Anémie ze snížené tvorby erytrocytů

- **1. Anémie vyvolané nedostatkem erythropoetinu**
  - doprovází často:
    - chronické onemocnění ledvin, malnutrice, anémie u nezralých novorozenců, snížení fce hypofýzy nebo štítné žlázy
- **2. Anémie vyvolané buněčnou poruchou krvetvorné tkáně**
  - toxické poškození buněk kostní dřeně
  - aplastická anémie
  - anémie vyvolaná působením ionizačního záření
- **3. Anémie z nedostatku železa**
  - transferin
  - Fe uloženo jako feritin a hemosiderin
  - snížením syntézy, snížením schopnosti odpovídat na anémii
- **4. Anémie z nedostatku listové kyseliny a vitamínu B<sub>12</sub>**
  - vitamin B<sub>12</sub> je nezbytný pro udržení stálé hladiny tetrahydrofolátu
  - kyselina listová je nezbytná pro syntézu nukleotidů

# Anémie ze zvýšených ztrát erytrocytů

- **1. Akutní krevní ztráta**
  - dobře se snáží ztráta 500 až 1000 ml krve
  - u větších ztrát → šok
- **2. Chronická krevní ztráta**
  - nejčastěji do dutiny trávicího traktu
  - spojené se ztrátou železa
    - rozvoj anémie (rozpad erytrocytů ve slezině a makrofázích)
- **3. Hemolytické anémie**
  - A. Hemolytické anémie vyvolané vnitřním defektem erytrocytů
    - A.1 Hereditární sférocytóza (dědičné onemocnění)
    - A.2 Poruchy metabolismu erytrocytů (aerobní i anaerobní glykolýza – pyruvát kináza, glukóza fosfátizomeráza a triózafosfátizomeráza)
    - A.3 Hemoglobinopatie
    - A.4 Paroxysmální noční hemoglobinurie
  - B. Hemolytické anémie vyvolané poškozením erytrocytů zevními faktory
    - popáleniny, otravy, mechanické poškození

# Polycystémie

- koncentrace hemoglobinu a erytrocytů v objemové jednotce krve může být zvýšena
  - relativně
    - při zmenšeném objemu plazmy
  - absolutně
    - při zvýšeném počtu erytrocytů v krvi
      - primární polycytémie
      - sekundární polycytémie

# **PORUCHY BÍLÉ KREVNÍ ŘADY**

Poruchy vzniklé na úrovni kmenových buněk.

# Poruchy bílé krevní řady

- základní funkce bílé krevní řady
  - specifická imunitní odpověď jedince
  - nespecifická imunitní odpověď jedince
    - likvidace korpuskulárních částic a bakterií
    - tvorba protilátek
    - zprostředkování tkáňové imunity
- Tvorba z myeloidní pluripotentní krvetvorné kmenové buňky
  - granulocyty
  - buňky monocyto-makrofágového systému
  - erytrocyty
  - megakaryocyty
- Vznik proliferací a diferenciací multi- (toti-) potentní krvetvorné kmenové buňky a proliferací a diferenciací prekurzorů v thymu a lymfatických uzlinách
  - lymfocyty
- proliferace a diferenciace buněk bílé krevní řady je podmíněna účinkem cytokinů
  - GM-CSF
    - růstový faktor ovlivňující tvorbu granulocytů a makrofágů
  - G-CSF
  - M-CSF
  - interleukiny
    - T- a B-lymfocyty
  - tkáňové růstové faktory



# Funkce granulocytů a monocytů

- neutrofilní granulocyty
  - likvidace cizorodého materiálu
  - schopnost migrace k místu infekce
  - schopnost fagocytózy
  - schopnost ničit fagocytované bakterie
- eozinofilní granulocyty
  - odstranění látek uvolňujících se při setkání jedince s antigenem
    - histaminem
    - 5-hydroxytryptofanem
    - bradykininem
- bazofilní granulocyty
  - fce není zcela vyjasněna
- monocyty
  - cirkulující část mononukleárního fagocytárního systému
  - vznikají v kostní dřeni, přestupují do krve a migrují do tkání, kde se mění v tkáňové **makrofágy**
  - Kupfferovy buňky v játrech
  - Langerhansovy buňky v epidermis
  - peritoneální (břišní) makrofágy
  - osteoklasty
  - buňky mikroglie
  - Funkce
    - obrana proti mikroorganismům
    - odstraňování starých a poškozených buněk
    - obrana proti vzniku a metastázím nádorů
    - tvorba biologicky aktivních látek (včetně cytokinů)
    - produkují inhibitory proliferace (prostaglandiny PGE<sub>1</sub> a PGE<sub>2</sub>)

# Neutropenie

- příčiny
  - granulocytóza u novorozenců a malých dětí
  - v graviditě
  - při těžké fyzické práci a namáhavých sportovních výkonech
  - infekční onemocnění (bakteriální) nebo zánět
  - onemocnění provázená sterilním zánětem nebo nekrózou tkáně
    - IM
    - záněty svalů
  - endogenní intoxikace
    - diabetické koma
    - urémické koma
    - dna
    - otrava olovem
    - podání některých léků a hormonů
  - nádory
  - akutní krevní ztráta a hemolýza
  - stres
- patogenní podnět vyvolá zvýšenou potřebu granulocytů ve tkáních
  - přestup buněk z marginální hotovosti
  - do krve jsou vyplaveny již vytvořené granulocyty z kostní dřeně
  - mladé buňky v krvi adherují k cévní stěně
  - doplní se intravazální hotovost
  - současně se zvyšuje produkce CSF a v krvi se objeví asi za 6 – 8 dnů nově vytvořené granulocyty
- stres
  - marginální leukocyty přestupují do intravazální hotovosti
  - zvýší se množství cirkulujících granulocytů
    - granulocytóza po vyplavení adreanalínu, v časných fázích po ozáření
  - účinek ACTH a glukokortikoidů na zvýšení počtu granulocytů je způsoben zrychleným vyplavováním granulocytů z kostní dřeně a zpomalení přesunu buněk do marginální hotovosti

# Eozinofilie

- provází
  - alergické reakce
  - parazitární infekce
  - nedostatečnou funkci kůry nadledvin
  - hypo- a hyperfunkci štítné žlázy
  - neoplazmatické procesy

# Bazofilie

- provází
  - některá infekční onemocnění
  - hematologická onemocnění
    - chronickou myeloidní leukémií
    - Hodgkinovu nemoc
    - pravou polycytémii
    - chronické hemolytické anémie

# Monocytóza

- u některých onemocnění důležitý diagnostický ukazatel
  - endokarditida
  - tuberkulóza
  - infekční hepatitida
  - Hodgkinova nemoc
  - a další
- **infekční mononukleóza**
  - virové onemocnění
  - virus Epstein-Barrová
  - ev. cytomegalovirus
  - v krvi jsou zmnoženy buňky připomínající monocyty
    - atypické lymfocyty

# Neutropenie

- ke snížení počtu dochází
  - při jejich **snížené produkci**
    - útlum kostní dřeně
    - snížení produkce růstových faktorů
    - neefektivní granulopoeza
      - porucha vyzrávání buněk
- **zvýšeném odstraňování z krve**
  - zvýšeným přesunem buněk do marginální hotovosti
  - počáteční fáze infekčních onemocnění
  - zvýšená aktivita sleziny
    - hypersplenismus
    - při leukémii, lymfomech a zvětšení sleziny (splenomegalie)
  - tvorbou autoprotilátek proti leukocytům

# Eozinopenie a bazopenie

- snížení počtu **eozinofilních** granulocytů
  - dřeňový útlum
  - zvýšená produkce ACTH a glukokortikoidů
  - po terapii glukokortikoidy
- **bazofilní** granulocyty
  - malé množství v krvi
    - snížení se nepřesně určuje

# Leukémie

- maligní bujení krvetvorných buněk
- je charakterizováno **zástavou maturace a nekontrolovatelnou proliferací** buněk bílé řady
- mají monoklonální charakter
  - z jedné buňky, v níž došlo k funkčně významné mutaci je odvozena patologická buněčná populace (buněčný klon)
- leukocyty za normálních podmínek ztrácejí diferenciací proliferaci schopnost
- u leukémie je maturace na určitém vývojovém stupni zastavena a v kostní dřeni a v krvi se objevují nevyzrálé buňky (různé typy blastů u akutních forem) nebo u chronických forem se hromadí buňky víceméně vyzrálé
- klasifikace vychází
  - z morfologie buněk
  - přítomnosti specifických diferenciačních znaků
- Z klinického hlediska
  - akutní
  - chronické



# Leukémie

- Etiologie
  - genetické faktory
  - vrozené genetické defekty provázené chromozomálními aberacemi (Downův syndrom)
    - vyšší výskyt leukémií
  - u dětí rodičů s leukémií
    - stejný jako v ostatní populaci
  - většina defektů zvyšujících možnost vzniku leukémií je získaná
  - vliv ionizačního záření
  - působení chemických látek
    - látky s benzenovým a nitrobenzenovým kruhem
  - působení virů
    - u zvířat RNA viry
    - u lidí zatím jen nepřímé důkazy
- Patogeneze
  - leukemogenní faktor (mutagen) změní genovou výbavu krvetvorné kmenové buňky, z níž vznikne patologický buněčný klon
  - s poruchou diferenciací, maturace a abnormální proliferací

# Leukémie

- Myelodysplastický syndrom
  - preleukemický stav
  - postiženy buňky myeloidní řady
  - pouze neefektivní krvetvorba
- Chronická myeloidní leukémie
  - postiženy myeloidní buňky
  - spojené se
    - zvýšenou krvácivostí
    - poruchami jaterních funkcí
- Akutní myeloblastová leukémie

# Poruchy funkce lymfocytů

- **Poruchy produkce**
  - Lymfocytóza (zvýšené množství lymfocytů)
  - Lymfopenie (snížené množství i produkce lymfocytů a nebo zvýšené ztráty)
- **Lymfoproliferativní onemocnění**
  - Akutní lymfoblastická leukémie
    - dětský věk
  - Chronická lymfatická (lymfocytární) leukémie
    - starší věk, probíhá pomalu
  - Maligní lymfomy
    - mízní uzliny
  - Hodgkinova nemoc (maligní lymfogranulom)
    - charakteristické prověkovou skupinu 15 – 34 let a poté až okolo 50 let
    - nejdříve postižena oblast krku, poté uzliny a až poté kostní dřeň
  - Non-hodgkinské lymfomy
    - B-lymfocyty
- **Monoklonální gamapatie**
  - B lymfocyty
  - selhání ledvin
  - přítomnost monoklonálních imunoglobulinů

# HEMOSTÁZA

# Hemostáza

- děj, který následuje po porušení vaskulární integrity
- na hemostáze se podílejí reakce cév, destiček a hemokoagulace
- Výsledkem je ucpaní trhliny (překrytí léze) v cévě během několika minut
- **čtyři fáze hemostázy:**
  1. konstrikce cév
  2. vytvoření „provizorní zátky“ (bílý trombus)
  3. tvorba fibrinové sítě – vlastní srážení (stabilizace zátky)
  4. rozpuštění trombu plazminem
- **Primární hemostáza**
  - vazokonstrikce (bezprostředně)
  - adheze destiček (desetiny až jednotky sekund)
  - agregace destiček (sekundy až minuty)
- **Koagulační systém**
  - aktivace faktorů (sekundy až minuty)
  - formace fibrinu (minuty)
- **Fibrinolýza**
  - aktivace fibrinolýzy (minuty)
  - lýze sraženiny (hodiny)

# Krevní destičky

- bezjaderné buněčné fragmenty, mají mitochondrie
- vznik fragmentací z megakaryocytů kostní dřene, (pluripotentní kmenové b. → myeloidní kmenové b. → megakaryocyt → trombocyt)
- hlavním regulátorem tvorby je **trombopoetin** (tvorba v játrech, ledvinách)
- diskoidní tvar udržovaný cytoskeletem (aktin a myosin)
- zdrojem energie je glykolýza
- obsahují granula se specifickými látkami
  - denzní granula: ADP, ATP, serotonin,  $Ca^{2+}$
  - alfa granula: vWF, fibrinogen, PDGF, tromboxan  $A_2$ , PAF....
- průměrná doba existence 10 dní, pak odbourání ve slezině
- během přilnutí na cévní stěnu mění destičky svůj tvar - objevují se pseudopodie, uvolňují obsah granulí
- Funkce destiček při hemostáze
  - Adheze
  - Agregace
  - Konstrikce
  - Tvorba trombu
  - Hojení
- **Aktivace destiček zahrnuje změny tvaru, zvýšený pohyb, uvolnění obsahu granul a agregaci**
- za fyziologického stavu nejsou destičky v kontaktu s endotelem
- při poškození cévní stěny → obnažení kolagenu v subendotelové vrstvě → adheze destiček ke kolagenu prostřednictvím specifických membránových receptorů (integrin, cell adhesion molecule, glykoprotein IV ad.) a vWF
- Vazbou ke kolagenu se destičky aktivují:
  - Reorganizace cytoskeletu (polymerace aktinu),
  - Změna tvaru
  - Tvorba pseudopodií
- Indukce fosfolipasy C kolagenem → uvolnění kys. arachidonové → uvolnění  $TXA_2$  → podpora agregace
- Vazba **trombinu** na receptory na povrchu destiček → aktivace fosfatidylinositolového systému
- DG aktivuje protein pleckstrin → agregace a uvolnění sekrečních granul
- Mezi uvolněnými molekulami je ADP → aktivace dalších destiček, jejich přilnutí na základní vrstvu trombocytů
- Ve vnější vrstvě fosfolipidové membrány je exprimován záporně nabitý fosfatidylserin (scrambling)
- Agregace destiček (glykoproteiny IIb, IIIa → na ně se váže fibrinogen a spojuje je)
- Uvolnění serotoninu, PGDF – vasokonstrikce
- Destičky poskytují povrch pro aktivaci koagulačního mechanismu

# Krevní destičky

## Koagulační faktory

- většinou syntetizovány v játrech a uvolňovány do krve ve formě inaktivních prekursorů
- faktor VIII (a asi i IX a XII) syntéza i ve slezině
- Von Willebrandův faktor - endotelové buňky, trombocyty
- vážou se na negativně nabitý povrch fosfolipidových membrán trombocytů, erytrocytů, leukocytů a endotelových buněk
- k vazbě je potřebné též  $\text{Ca}^{2+}$

## Faktory srážení

- Řada faktorů srážení jsou zymogeny (neaktivní prekursorů) serinových proteas
- (XII, XI, IX, VII, X, II, thrombin)
- K jejich aktivaci dochází hydrolytickým odštěpením části peptid.řetězce
- Zymogen se stává aktivní proteasou
- Amplifikační efekt

# Krevní destičky

## Role vitamínu K při srážení krve

- Vit.K je nezbytný pro tvorbu koagulačních faktorů II, VII IX a X
- Působí jako kofaktor při karboxylaci N-terminálních glutamylových zbytků na  $\gamma$ -karboxyglutamátové (posttranslační modifikace)

## Kontrola srážení

- Srážení krve musí zůstat omezeno na lokální reakci
- Koncentrace trombinu musí být regulována
- V každém stupni kaskády existuje rovnováha mezi aktivací a inhibicí
- Inhibitory koagulace
  - antitrombin inhibující trombin
  - kontrola srážení trombomodulinem – systém proteinu C
  - inhibitor tkáňového faktoru (TFPI)



# Poruchy srážení krve

- Zvýšená krvácivost
  - **Deficit vitamínu K**  
problém s resorpcí vitamínu, např.  
nedostatek žluč.kyselin  
při obstrukci nebo poruchách  
jater
  - **Hemofilie** (nejčastěji abnormalita  
nebo nedostatek faktoru VIII –  
hemofilie typu A, nebo faktor IX)  
pouze u mužů
  - **Trombocytopenie** (nedostatek  
trombocytů)
- Nejběžnější vzorené koagulopatie
- **vWf**
  - Von Willebrandova choroba
- **Srážecí faktor VIII**
  - Hemofilie A
  - Recesivně dědičná, vázaná na  
chromozom X
- **Srážecí faktor IX**
  - Hemofilie B
  - Recesivně dědičná, vázaná na  
chromozom X

**DĚKUJI ZA POZORNOST**