

Krev

Michal Procházka
KTL 2. LF UK a FNM

Krev – struktura

- plasma + elementy
 - plasma
 - voda
 - elektrolyty
 - proteiny
 - elementy
 - erytrocyty
 - leukocyty
 - monocyty
 - granulocyty
 - lymfocyty
 - trombocyty
-
-

Krev

- 8% tělesné hmotnosti (5600ml u 70 kg muže)
- 55% objemu plasma



Krev – funkce

- transport
- imunitní odpověď
- srážení
- termoregulace
- udržování ABR



Krev – funkce

- transport
 - dýchacích plynů
 - živin
 - zplodin metabolismu
 - regulačních látek
 - ...
 - imunitní odpověď
 - srážení
 - termoregulace
 - udržování ABR
-
-

Hematopoéza

- v kostní dřeni X během nemoci může nastat tzv. extramedulární erytropoéza
 - denně produkce více než miliardy buňek
 - veškeré krevní elementy pocházejí z pluripotentní kmenové buňky
 - děti hlavně dlouhé kosti
 - dospělí obratle, sternum, žebra
 - aktivní dřeň – červená (velikostně a hmotnostně odpovídá játrům)
 - neaktivní dřeň – žlutá (infiltrace tukovými buň.)
-
-

Hematopoéza

- v kostní dřeni 75% prekurzorů leukocytů a 25% erytrocytů X v krvi 500x více erytrocytů - rozdíl v přežívání
 - diferenciace kmenové buňky na erytrocyt/leukocyt/trombocyt... pod vlivem signálních peptidů = **cytokiny**
 - kmenové buňky kostní dřene též zdrojem osteoklastů, Kupfferových buněk, žírných buněk, dendritických buněk a Langerhansových buněk
-
-

Hematopoéza

- kmenových buněk málo X schopny nahradit celou kostní dřev u příjemce, jeho Z kostní dřev byla kompletně zničena
 - nejlepším zdrojem kmenových buněk pupečníková krev
 - kmenové buňky dřev odvozeny z omnipotentních buněk, které mohou být získány z blastocytů embryí...
-
-

Erytropoéza

- nejvíce pod vlivem hormonu **erythropoetinu**
 - tvorba v ledvinách
 - regulace erytropoézy zpětnou vazbou: snížení hladiny hemoglobinu (= **anémie**) ... hypoxémie ... hypoxie v ledvinách ... zvýšení produkce erythropoetinu ... zvýšení produkce erytrocytů ... zvýšení hematokritu (*a tudíž viskozity krve*) ... zvýšení dodávky O₂ ledvinám ... snížení produkce erythropoetinu
-
-

Myelopoéza (= tvorba granulocytů)

- komplexnější, pod vlivem více cytokinů
 - Il-3
 - granulocyte colony-stimulating factor
 - granulocyte-macrophage colony stimulating factor (také stimulace vyzrávání monocytů/makrofágů)
-
-

Trombopoéza

- trombocyty nejsou buňky, ale fragmenty větších vícejaderných buněk – megakaryocytů
- trombocyty stěžejní pro srážení krve



Erytrocyty

- buňky tvaru bikonkávního disku obsahující hgb (vlastní přenašeč kyslíku)
 - během finální fáze dozrávání odstraněno jádro
 - asi 8 μ m v průměru – větší než nejmenší kapiláry
- X díky bikonkávnímu tvaru flexibilní
- 5,4 milionu/ul (muž) 4,8 milionu/ul (žena)
 - každý asi 29 pg hemoglobinu
 - 900g hgb v krvi dospělého muže
-
-

Erytrocyty

- po vyplavení z kostní dřeně přežívají asi 120 dnů dokud nejsou z cirkulace odstraněny slezinou – velké množství makrofágů a lymfocytů - “filtr”
 - v roztocích o nižším osmotickém tlaku otékají, stávají se kulovitými a praskají = **hemolýza**
 - izotonický s plasmou 0,9% roztok NaCl
 - hemolýza nastává též v důsledku genetických poruch (sférocytóza), v důsledku léků, infekce,...
-
-

Hemoglobin

- Červený pigment schopný přenášet kyslík
 - tetramerní protein
 - 2 alfa podjednotky + 2 beta podjednotky (polypeptidy)
 - každá podjednotka obsahuje vlastní vazač kyslíku – **hem** obsahující centrálně atom železa (hem obsažen též v **myoglobinu**)
-
-

Hemoglobin

- zdravý dospělý
 - 34% hmotnosti ery hemoglobin
 - hematokrit (objem ery v % celkového objemu krve)
46%
 - $0,34 \times 0,45 \times 1000\text{ml} = 156\text{g hgb/l krve}$
 - **160g/l muž, 140g/l žena**
 - 1g hgb naváže 1,3ml O₂ ... 204 ml O₂/l
 - + rozpuštěný O₂ v plasmě ... 8,5 ml O₂ /l

Hemoglobin

- po vazbě kyslíku vzniká **oxyhemoglobin** (O₂ se váže na Fe²⁺ v hemu a zůstává dvojmocné ... **oxygenace**)
 - oxygenace asi za 0.01s
 - afinitu k O₂ ovlivňuje
 - pH
 - teplota
 - koncentrace 2,3 bisfosfoglycerátu v krvi
 - produkt metabolismu glukózy v ery
 - mimo hgb hlavní aniont ery (neprochází membr.)
 - 2,3 DPG a H⁺ soutěží s O₂ o vazbu na deoxygenovaný hgb ... snazší uvolnění O₂ ve tkáních
-
-

Hemoglobin

- je-li krev vystavena oxidačním činidlům (např. dusičnany a dusitany) Fe^{2+} se mění na Fe^{3+} a vzniká **methemoglobin** (tmavý, připomíná cyanózu)
 - v malé míře přeměna normální – enzymatický systém v erytrocytu obnovuje hemoglobin (x kojenci)
-
-

Hemoglobin

- $\text{hgb} + \text{CO} = \text{karboxyhemoglobin}$ – vyšší afinita CO k hgb než O_2 – redukce schopnosti krve přenášet kyslík
- vždy část hgb v tomto stavu neschopném vazby O_2

Hemoglobin

- saturace hgb = nasycení kyslíkem
 - při 100% O₂ (PO₂ = 760torr) ... 100%
 - arteriální krev 97% (fyziologický AV zkrat obcházející plicní kapiláry)
 - venózní krev (**v klidu**) 75%

Afinita hgb ke kyslíku

- díky struktuře je afinita deoxyhemoglobinu ke kyslíku malá X afinita hgb s navázanými 3 molekulami O₂ je vysoká
 - usnadnění vazby O₂ na hgb v plicních kapilárách
 - usnadnění uvolňování O₂ na periferii

Disociační křivka hgb

- norm. aPO_2 85-105 torr
- vyšší teplota/nížší pH/vyšší BPG
 - křivka doprava
 - pro navázání stejného množství O_2 potřeba vyšší PO_2
- nižší teplota/vyšší pH/nížší BPG
 - křivka doleva
 - pro navázání stejného množství O_2 stačí nižší PO_2

Transport CO₂

- 20x rozpustnější než O₂
 - difuze do ery .. $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ (protože je přítomna karboanhydráza) $\rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
 - H⁺ pufrován hgb
 - HCO₃⁻ do plazmy za Cl⁻
 - Část CO₂ vstupující do ery reaguje s aminoskupinami hgb za tvorby karbaminosloučenin
 - deoxygenovaný hgb váže víc H⁺ než oxygenovaný .. vazba O₂ redukuje afinitu hgb k CO₂ .. tkáň X plíce
-
-

Hemoglobin

- degradace
 - odbourání ery v makrofázích ... rozdělení hgb na hem a globin ... přeměna hemu na biliverdin ... metabolizace biliverdinu na **bilirubin** ... vyloučení žlučí
 - Železo použito na další hgb
 - bílým světlem bilirubin v kůži přeměňován na lumirubin (kratší poločas) – fototerapie novorozenců
-
-

Hemoglobin

- dva hlavní typy dědičných poruch
 - hemoglobinopatie
 - abnormální polypeptidové řetězce
 - např. srpkovitá anémie
 - thalasémie
 - normální struktura řetězců, ale snížené množství

Krevní skupiny – A B 0 systém

- antigeny krevních skupin (**aglutinogeny**) v membránách
 - protilátky proti aglutinogenům **aglutininy**
 - každý tvoří aglutininy proti aglutinogenům které nemá
 - sk. A aglutinogen A, aglutinin anti-B
 - sk. B aglutinogen B, aglutinin anti-A
 - sk. 0 nemá aglutinogeny, aglutininy anti-A i anti-B
 - sk. AB aglutinogeny A, B, aglutininy nemá
 - inkompatibilní krev vyvolá aglutinaci (shlukování ery) a hemolýzu
-
-

Krevní skupiny – Rh systém

- nejdůležitější aglutinogen D
- 85% bělochů D+ (Rh+)
- 99% Asiatů D+
- protilátky vznikají až po kontaktu D negativního jedince s D pozitivní krví



Granulocyty

- nejčtenější leukocyty
 - charakteristické přítomností cytoplazmatických granul obsahujících enzymy, zánětlivé cytokiny,...
 - bazofily
 - barví se bazickými barvivy
 - obsahují v granulech histamin a heparin
 - role při imunitní přecitlivělosti (anafylaxe)
 - eosinofily
 - barví se kyselými barvivy
 - obrana proti parazitům X alergie
-
-

Granulocyty

- neutrofilly
 - v granulech agresivní enzymy (myeloperoxidáza) zabíjející fagocytované bakterie (“*mikrofágy*”)
 - první linie obrany proti bakteriálním infekcím
 - největší frakce buněk produkovaných v kostní dřeni
 - v krvi žijí jen 6-8 hodin – denně se vyrobí přes 100×10^9
-
-

Monocyty a makrofágy

- monocyty přežívají několik měsíců X v krvi pouze 3 dny – pronikají do tkání ... tkáňový makrofág
- fagocytóza bakterie a prezentace jejich částí lymfocytům



Lymfocyty

- velmi brzy opouštějí kostní dřeň a vyžívají v dalších orgánech (X B-lymfocyty)
- klíčové v rozpoznání “self” a “nonself” imunitním systémem

Trombocyty

- nejmenší elementy krve
 - poločas přežívání asi 4 dny
 - Část vychytána slezinou
 - membrána obsahuje receptory pro přilnutí k endoteliálním buňkám = adheze trombocytů, a také je zdrojem fosfolipidů nutných pro správnou funkci koagulačního systému
-
-

Trombocyty

- v cytoplazmě granula obsahující aktivátory fce destiček (např. platelet-derived growth factor) – degranulace (aktivace destiček) po expozici aktivovanému koagulačnímu faktoru **trombinu**, ADP, **kolagenu** (obsahuje ho bazální membrána endotelu) či PAF (platelet activating factor – cytokin produkováný neutrofily)
 - po adhezi následuje **agregace** trombocytů ...
trombus
-
-

Krevní obraz

Laboratoř hematologie

8301

A000000000000517 18.03.2010-10:22 / ZLA KO

Datum a čas příjmu: 18.03.2010-10:22

WBC.....	8.2 x10 ⁹ /l	4.0-10.0
RBC.....	5.30 x10 ¹² /l	4.50-6.30
HGB.....	16.1 g/dl	14.0-18.0
HCT.....	0.479 --	0.380-0.520
MCV.....	90.3 fl	82.0-92.0
MCH.....	30.4 pg	27.0-33.0
MCHC.....	33.6 g/dl	32.0-36.0
RDW.....	13.1 %	11.6-13.7
PLT.....	225 x10 ⁹ /l	140-440
MPV.....	9.8 fl	7.8-11.0
PCT.....	0.221 --	0.109-0.484
PDW.....	16.2 %	15.0-17.2
Lymfocyty.....	* 0.397 --	0.250-0.330
Monocyty.....	0.091 --	0.030-0.100
Neutrofily.....	* 0.493 --	0.570-0.680
Eozinofily.....	0.016 --	0.000-0.050
Bazofily.....	0.003 --	0.000-0.025
Abs.poc.lymf.....	3.255 --	1.000-3.300
Abs.poc.mono.....	0.746 --	0.120-1.000
Abs.poc.gran.....	4.199 --	2.280-6.800

Plasma

- roztok iontů, anorganických i organických molekul
 - při stání se sráží (koaguluje)
 - necháme krev srazit a odstraníme sraženinu ... sérum (plasma bez fibrinogenu a srážlivých faktorů II, V, VIII, s větším množstvím serotoninu ovlivněného z destiček během srážení)
-
-

Plasmatické bílkoviny

- albuminová, globulinová a fibrinogenová frakce, koagulační faktory, komplement
- fce
 - udržování onkotického tlaku (albumin)
 - imunita (imunoglobuliny)
 - transport látek nerozpustných ve vodě
- tvorba v játrech nebo v lymfocytech

Koagulace

- 2 zákl. komponenty koagulačního systému
 - trombocyty
 - koagulační faktory
- výsledkem koagulace komplex překřížených molekul fibrinu a destiček, který zabrání hemoragii

Koagulace

- většina koagulačních faktorů enzymy (proteázy)
... neaktivní
 - 13 prokoagulačních faktorů
 - 5 antikoagulačních faktorů
 - **klíčová aktivace X** na Xa ... $Xa + Va + Ca^{++} +$
fosfolipidy (*aby se krev srážela na správném místě, v místě agregace destiček*) = **protrombinasa**
... **konverze protrombinu na trombin** (II ... IIa, ne
vazbou, proteolýzou ... amplifikace)
-
-

Koagulace

- trombin rozštěpí ubikvitní plasmatický protein **fibrinogen** na malé nerozpustné fibrinové monomery, které polymerizací vytvoří **fibrin**
 - zevní systém
 - tkáňové poškození ... uvolnění **tromboplastinu** (tkáňový faktor) ... tromboplastin aktivuje VII ... tromboplastin + VIIa aktivují IX a X
 - vnitřní systém
 - **aktivace XII expozicí kolagenu** (tkáňové poškození) ... aktivace XI ... aktivace IX ... IXa + VIIIa aktivují X
-
-

Koagulace

- IXa potřebuje k aktivaci faktoru X faktor VIII
 - VIII normálně navázána na von Willebrandův faktor (protein umožňující destičkám adhezi k endoteliálním buňkám), aktivován je uvolněním z této vazby
 - IXa + VIIIa + Ca⁺⁺ + fosfolipidy (z destiček) ...
aktivace X
-
-

Hemostáza

- = zástava krvácení
 - poškození cévy
 - lokální vazokonstrikce
 - uvolněním vazokonstrikčních látek z trombocytů adhérováných ke stěně cévy (serotonin)
 - až arterie velikosti a. radialis jsou schopny na určitou dobu konstrikcí zastavit krvácení po jejich přetěžení (tvrdí se)
 - obnažení kolagenu
 - uvolnění tromboplastinu
-
-

Hemostáza

- = zástava krvácení
- poškození cévy
 - lokální vazokonstrikce
 - obnažení kolagenu
 - aktivace trombocytů ... agregace trombocytů
 - aktivace vnitřního koagulačního systému ... trombin
 - uvolnění tromboplastinu
 - aktivace zevního koagulačního systému ... trombin

Hemostáza

- lokální vazokonstrikce + agregace destiček = **dočasná zátka**
- aktivace zevního + vnitřního koagulačního systému = **trvalá zátka** (fibrin)



Antikoagulační mechanismy

- zabránění srážení krve v cévách a odbourávání vzniklých sraženin
 - fibrinolytický (trombolytický) systém
 - degradace již vytvořených trombů
 - proteáza **plasmin** štěpí fibrin na produkty, které inhibují trombin
 - plasmin tvořen z neaktivního prekursoru plasminogenu trombinem/tissue plasminogen activatorem (t-PA)
 - inhibitory koagulačních faktorů
-
-

Antikoagulační mechanismy

- inhibitory koagulačních faktorů
 - antitrombin III
 - inhibitor proteáz ... zábrana aktivace koagulační kaskády
 - aktivita zvýšena 2000x heparinem (spolu s histaminem přirozeně v žírných buňkách)
 - protein C
 - aktivován trombinem modifikovaným trombomodulinem (látko tvořená endotelem za účelem nerozšiřování sraženiny do zdravých cév)
 - štěpí Va ... inhibice protrombinasy
 - inhibice inhibitoru aktivátoru t-PA
 - protein S
 - kofaktor proteinu C
 - s proteinem C inaktivace také VIII
-
-

Díky za pozornost...

