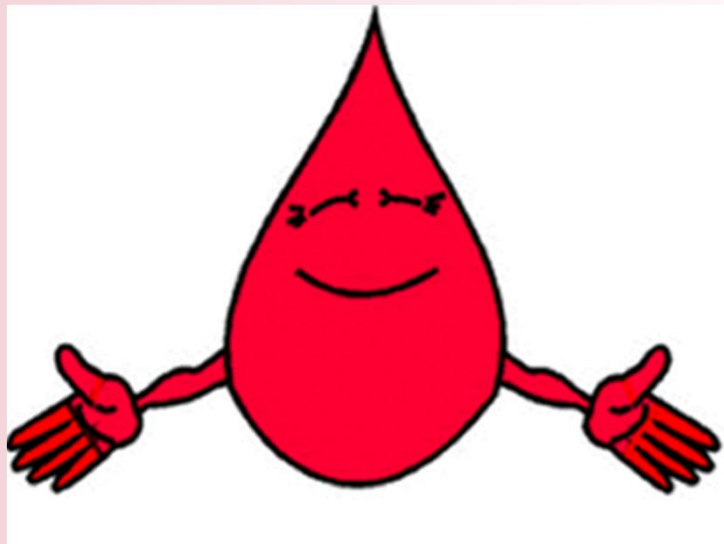


Patofyziologie krvetvorby a koagulace



Vymezení oboru hematologie

- n 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 dřev
 - 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

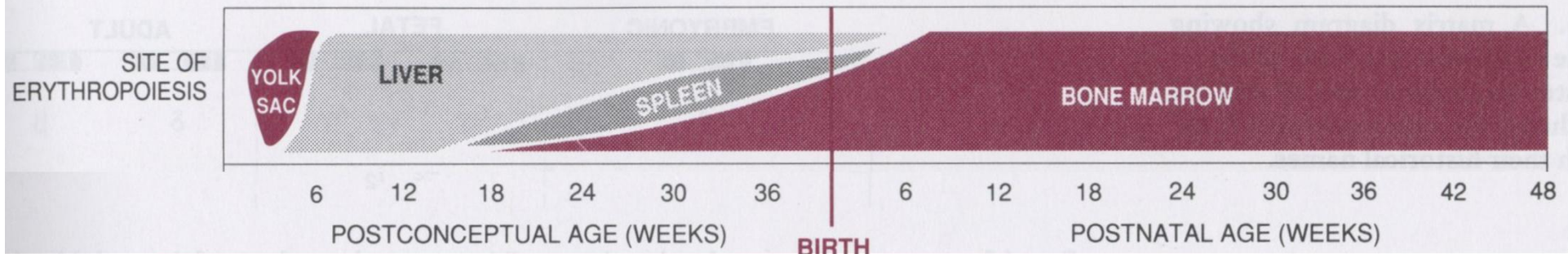
- n Nedostatek krevních elementů
- n Nadbytek krevních elementů
- n Hematologické malignity
- n Krvácivé stavy
- n Trombotické stavy

Ontogeneza krvetvorby

Extraembryonální mezenchym

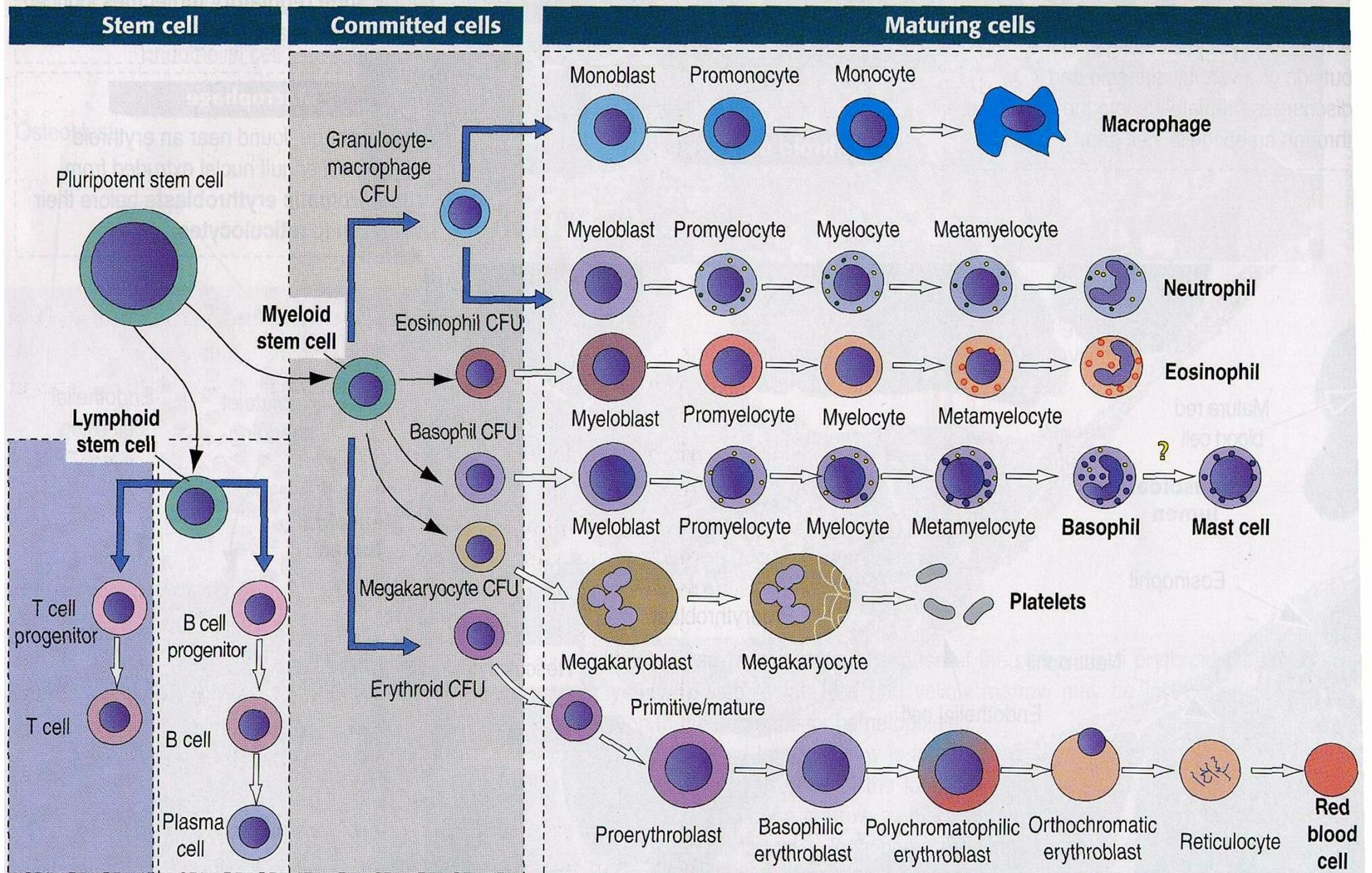
Játra: 6. týden - porod

Slezina, tymus, uzliny: 8.- 16.
týden



Extramedulární hematopoéza

Krvetvorba



Složení a funkce krve

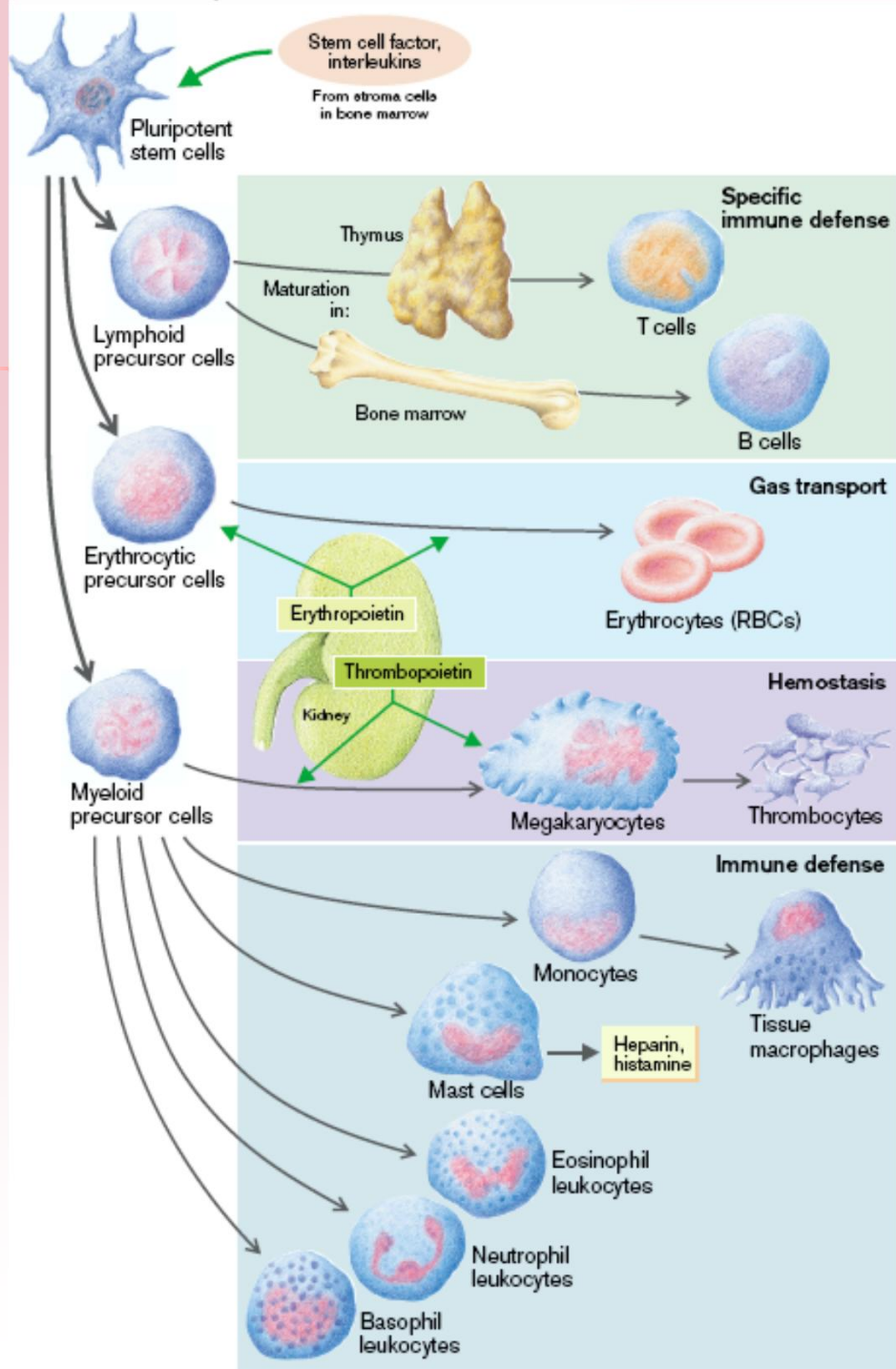


- n objem krve - 6-8% tělesné hmotnosti - 5,5 l
- n hematokrit - 46% muži, 41% ženy
- n erytrocyty - 5 mil./ μ l (1% retikulocyty)
- n leukocyty - 4-10 tis./ μ l (neu, baz, eo, lym, mono)
- n trombocyty - 150-300 tis./ μ l
- n plazma - 290 mOsmol/kg (bílkoviny 65-80g/l)
- n fce - transport (O_2 , CO_2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

Krevní buňky



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



SPECIFICKÁ IMUNITA

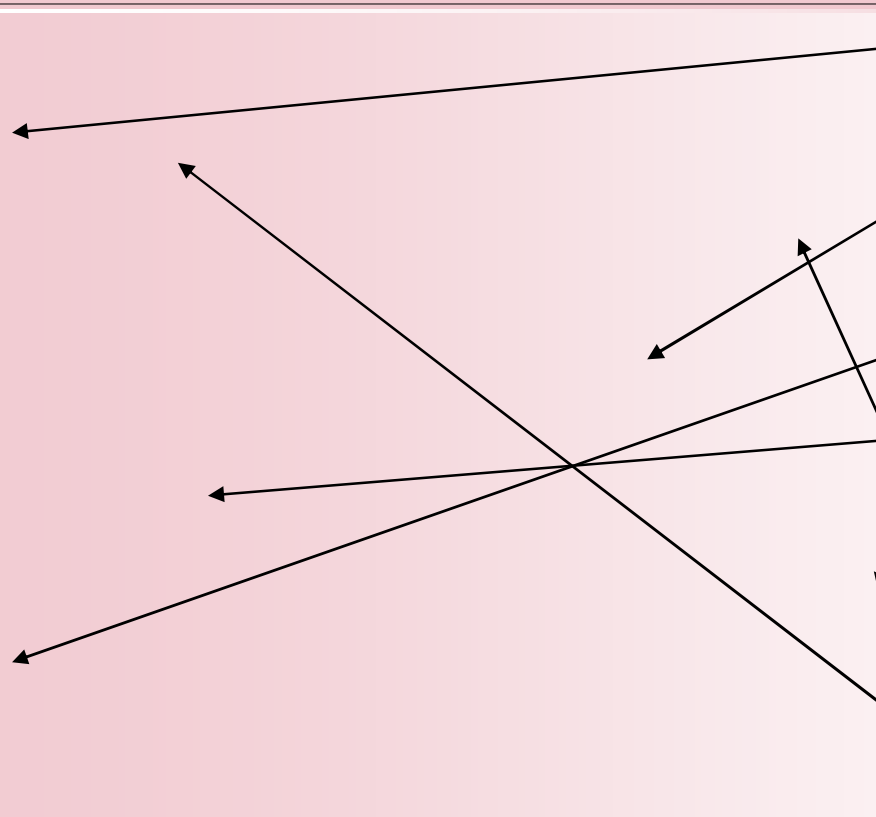
TRANSPORT O₂

HEMOSTÁZA

IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

Krevní nátěr

První obrázek vyřímáno z obr. 201



n neutrofil „tyčka“

n neutrofil
„segment“

n monocyt

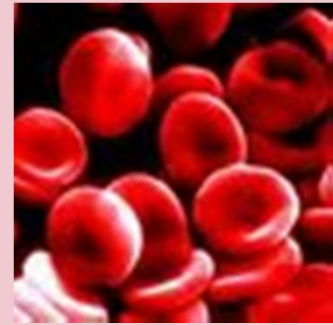
n lymfocyt

n eosinofil

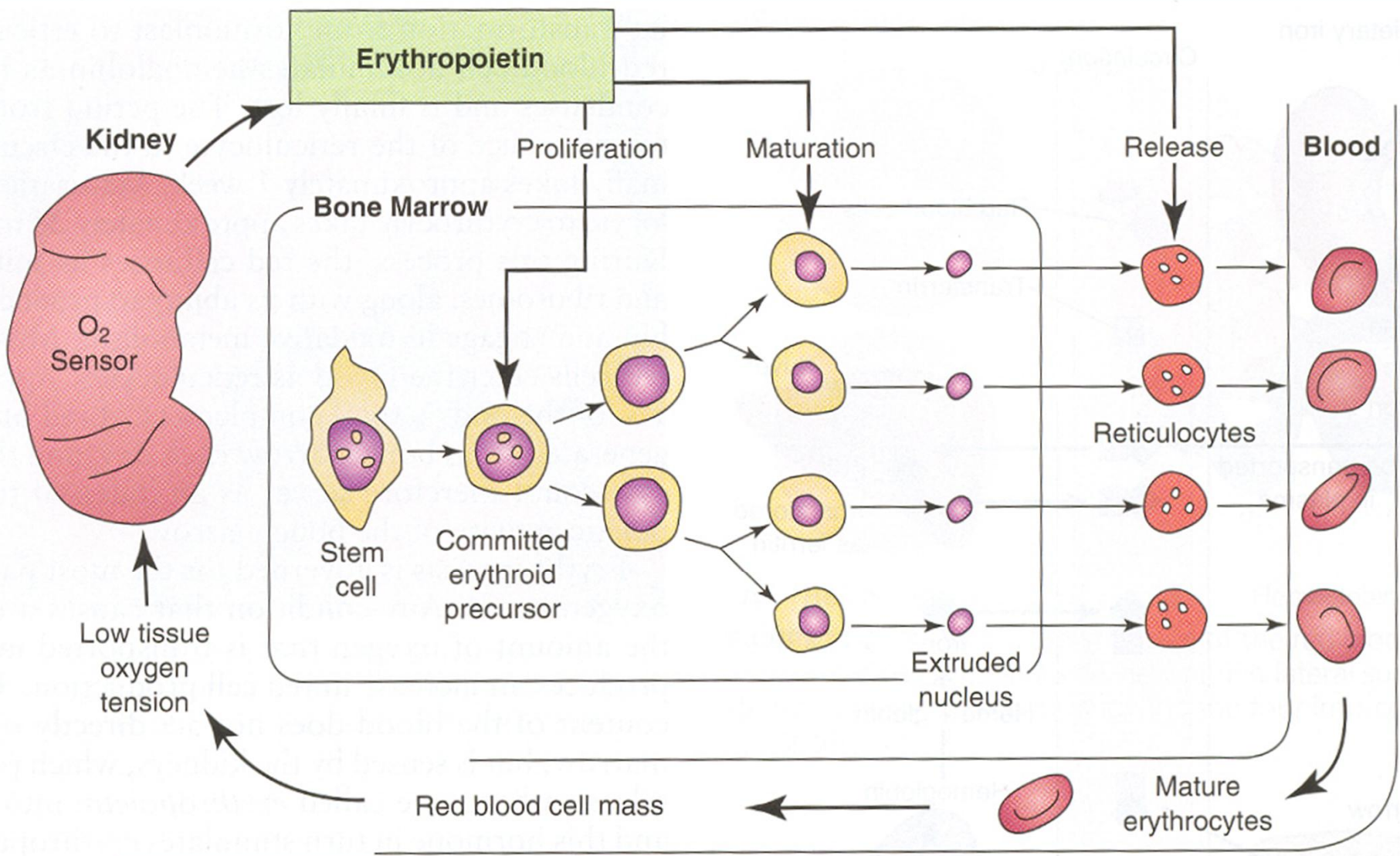
n bazofil

n trombocyt

Erytrocyty



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



Anémie



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

Klasifikace anémií

- n Patofyziologická
- n Morfologická

Morfologické třídění

n dle objemu erytrocytů

- normocytové
- mikrocytové
- makrocytové

n podle koncentrace hemoglobinu v ery

- normochromní
- hypochromní

Patofyziologické třídění

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

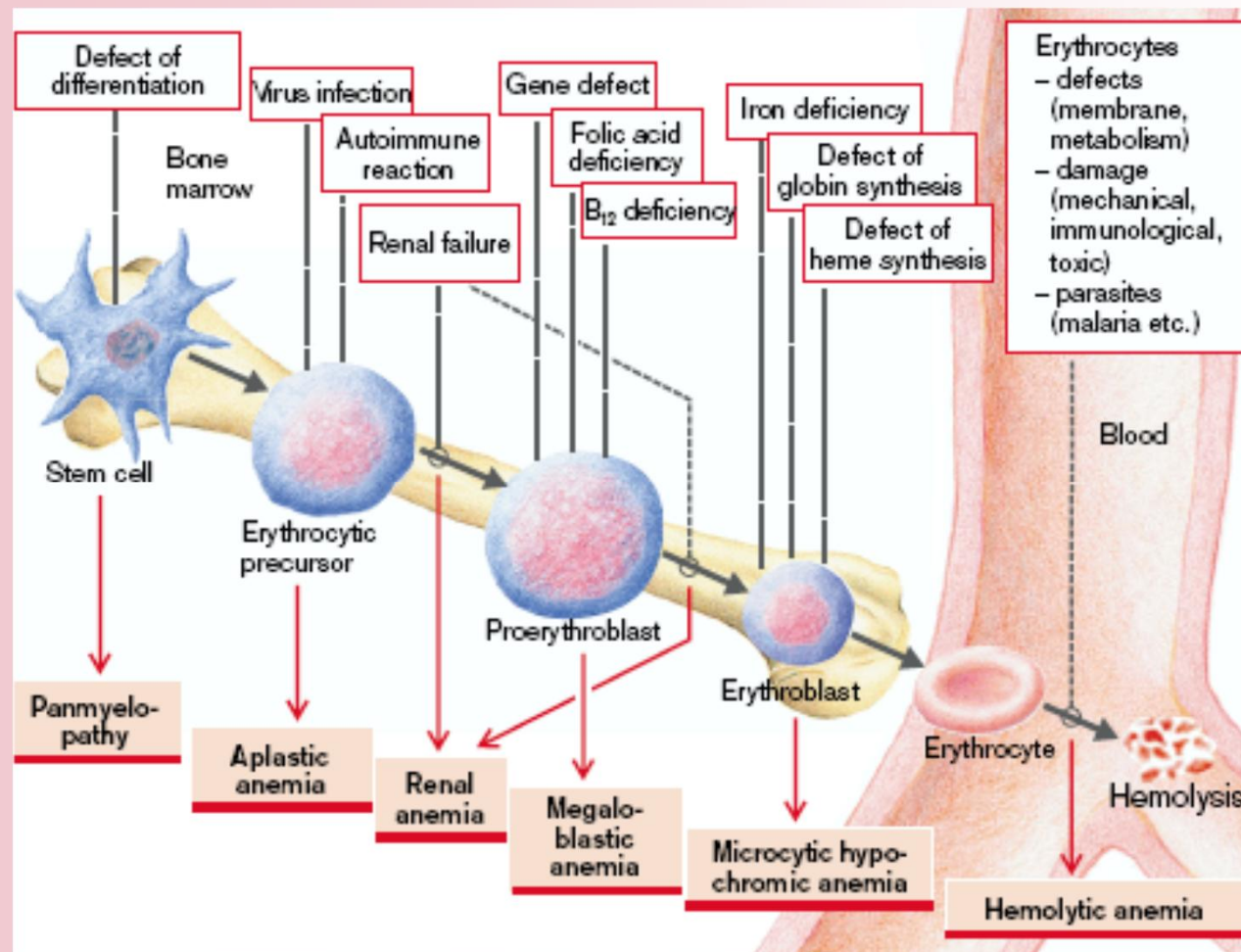
Anémie z nedostatečné tvorby

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

Anémie z nadměrných ztrát

- n krvácení – akutní, chronické
- n 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 anémiei



Klinické příznaky anemie

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

Etiologie anémií

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

Megaloblastická anémie

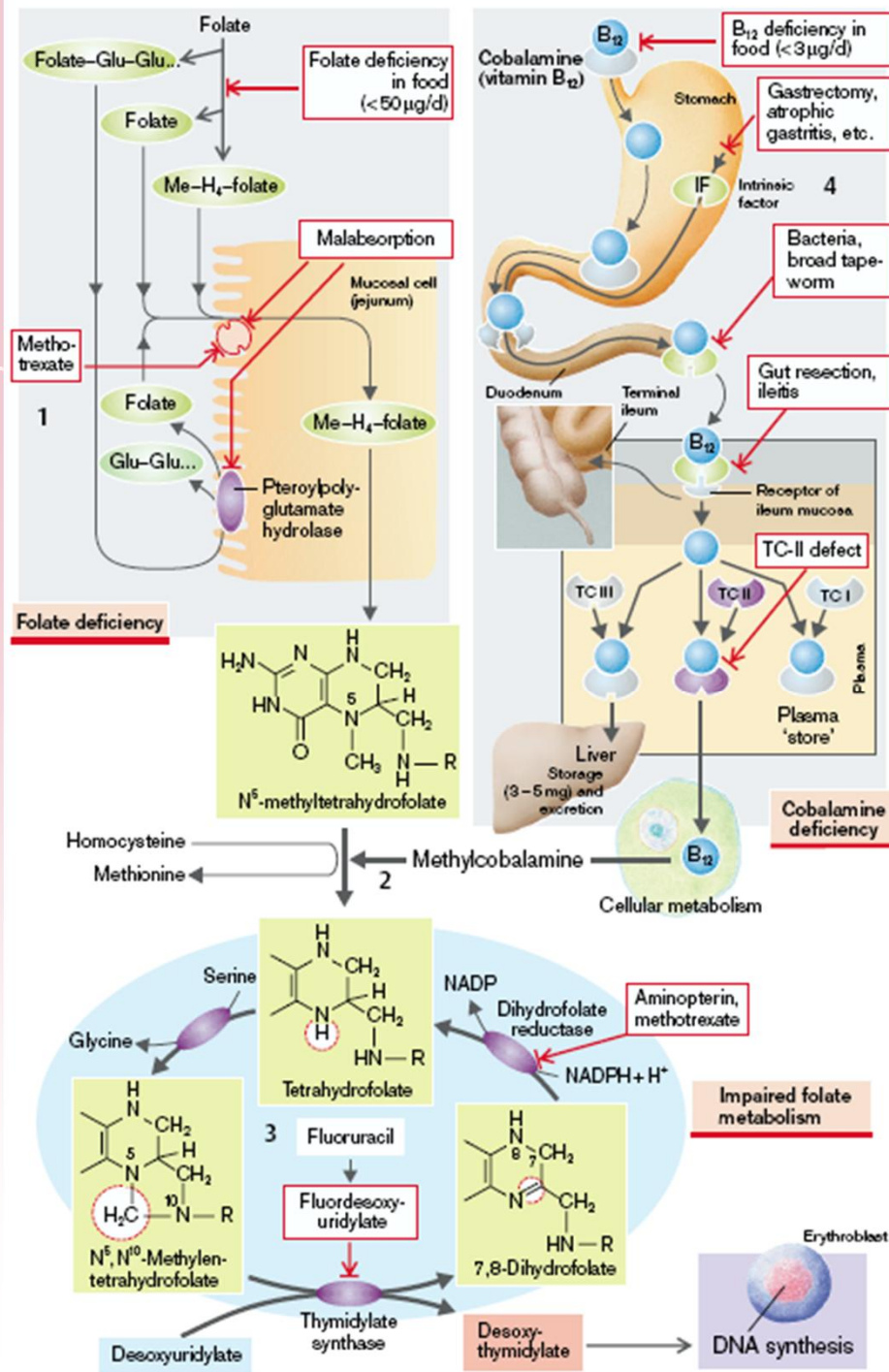
- n Poruchy příjmu kobalaminu a folátu
- n Omezení syntézy DNA a tím i narušení buň. cyklu v rámci erythropoézy
- n Syntéza Hb pokračuje – vstup megaloblastů do krve (větší než 100 fl)
- n Předčasný zánik megaloblastů a zkrácená doba megalocytů (předčasné hemolýza)

Vitamín B₁₂

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

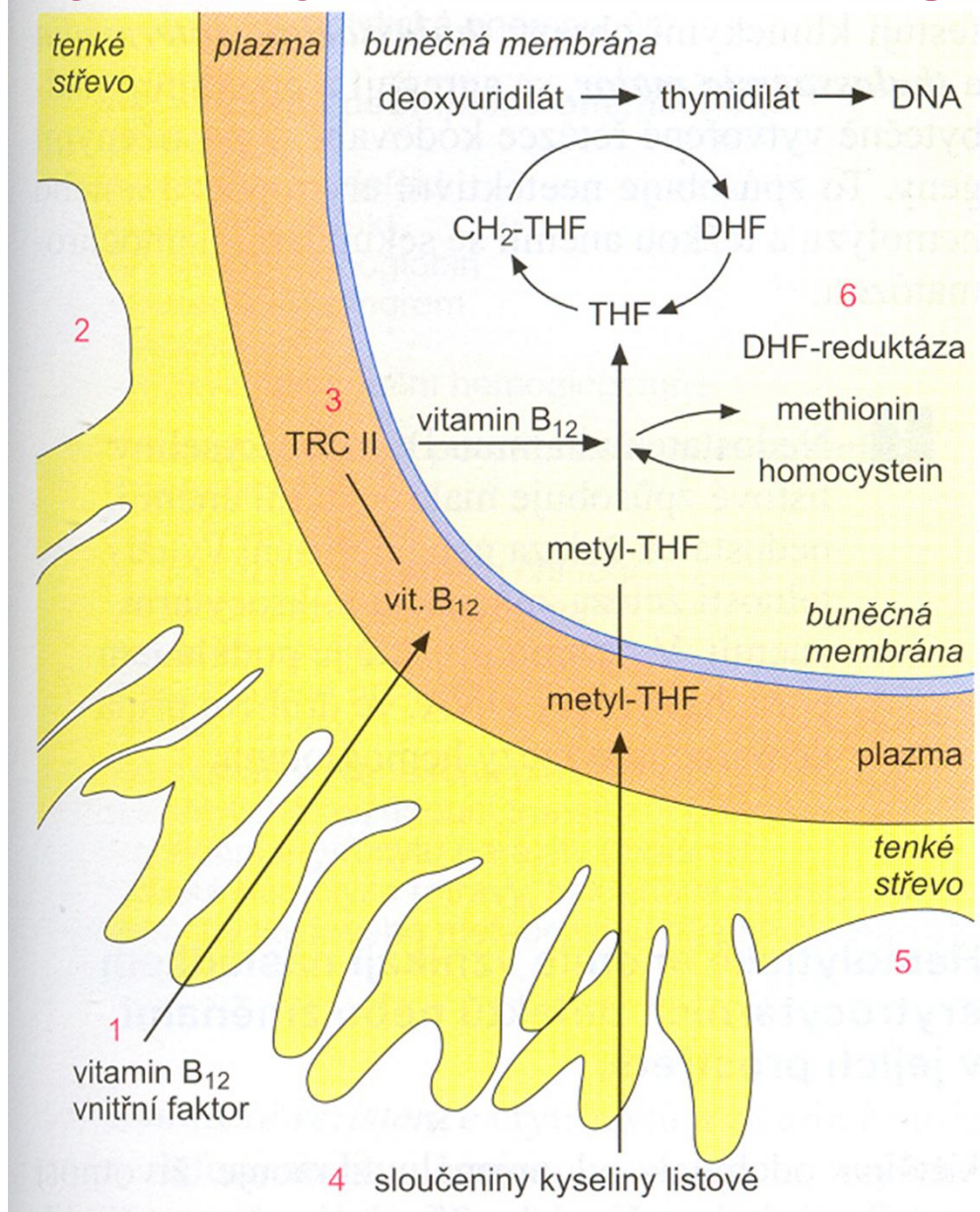
Kyselina listová

- n Metabolit folátu je potřebný pro syntézu deoxythymidylátu, který je jediným zdrojem pro thymin
- n Nedostatek folátu = inhibice syntézy DNA
- n Zásoba folátu v játrech cca na 2-4 měsíce
- n 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.

! !

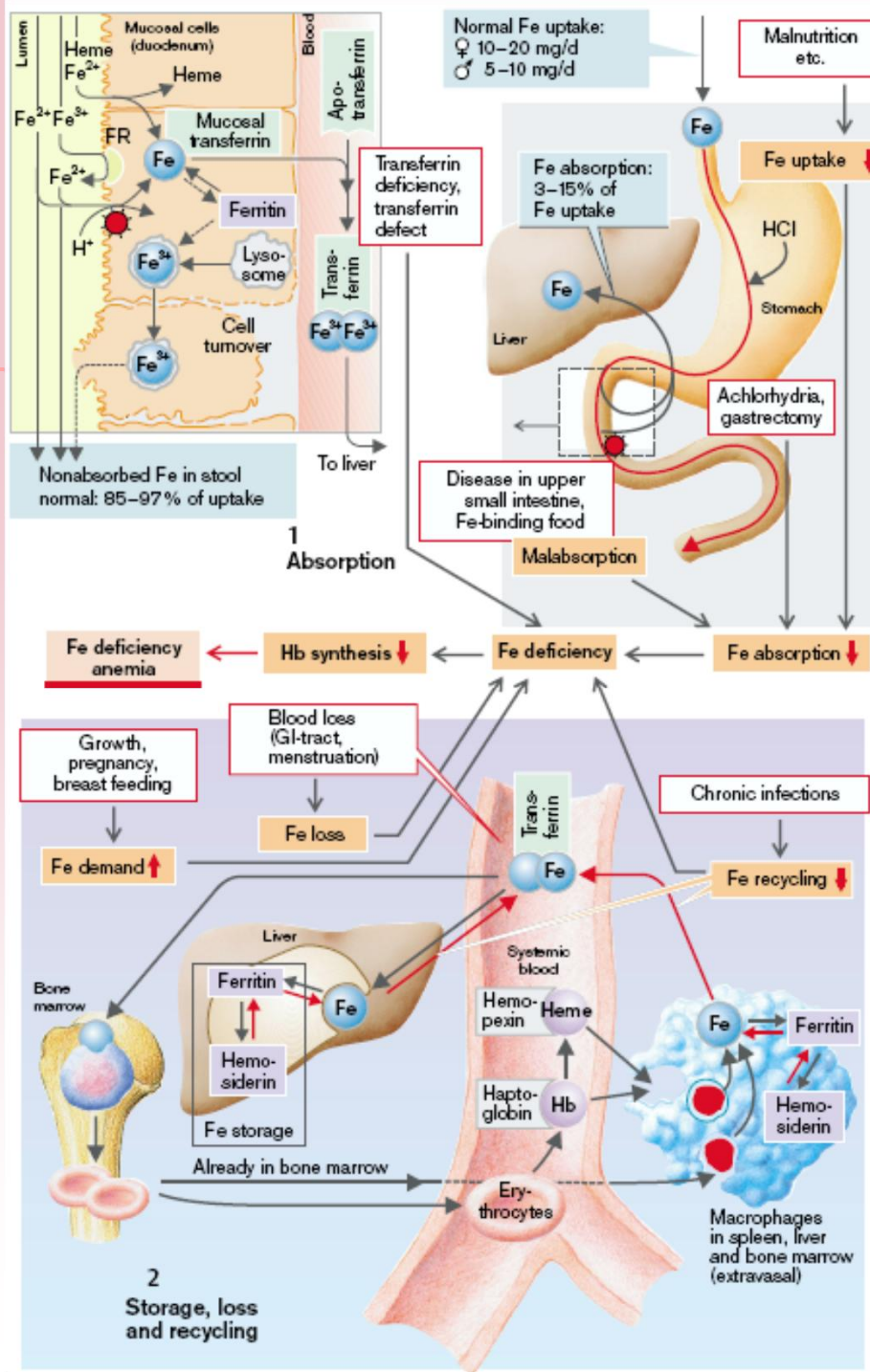
V prvním případě je podkladem porucha syntézy DNA, ve druhém případě porucha syntézy hemoglobinu.

Anémie z nedostatku železa

n 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
 - n achlorhydrie (atrofická gastritida, gastrektomie)
 - n Malabsorpce
- Zvýšená potřeba Fe (těhotenství, laktace)
- Defekt apotransferinu



Anémie z nedostatku železa

Hemolytické anémie

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

Příčiny korpuskulárních HA

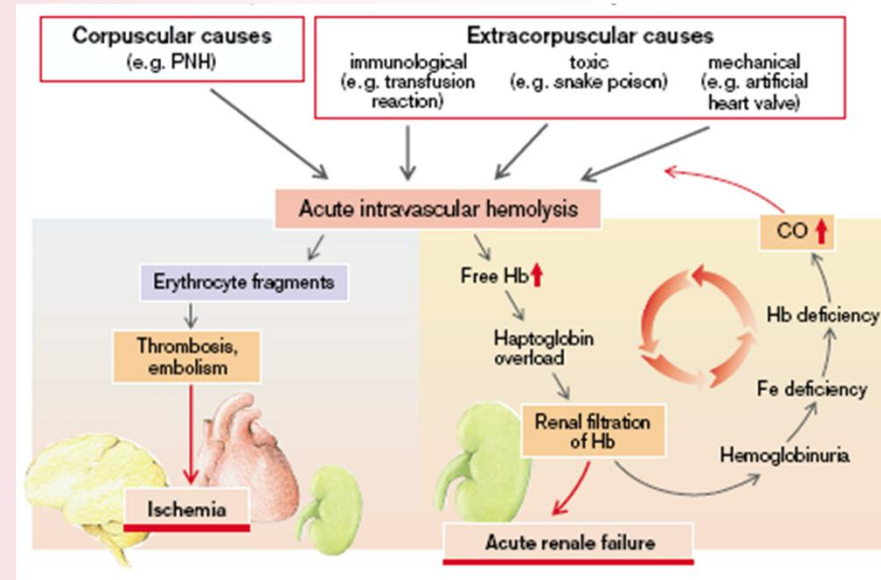
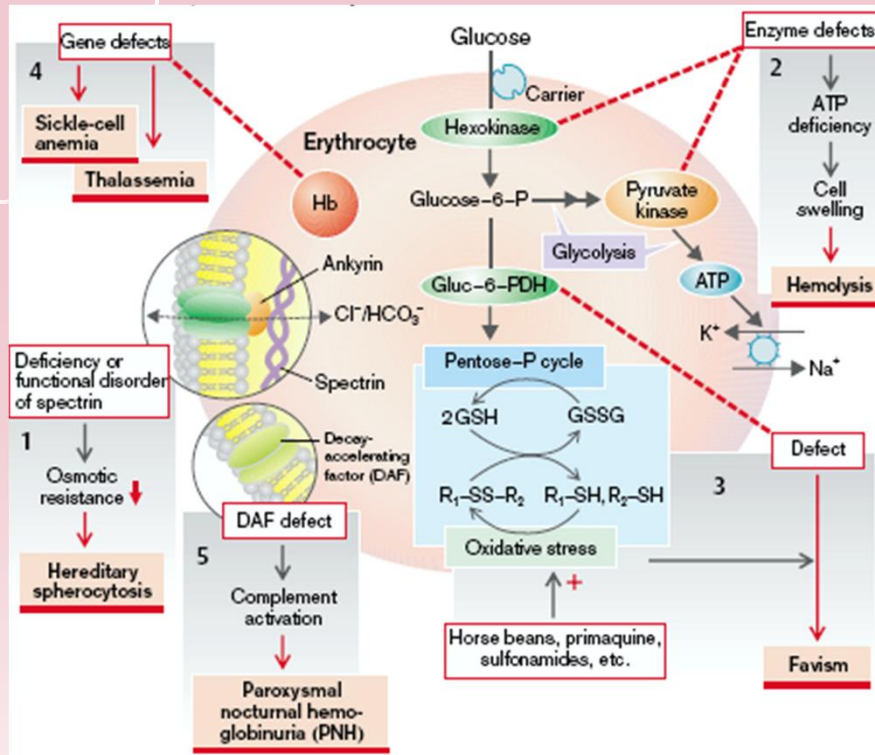
- n Vady membrány (hereditární sférocytóza)
- n Enzymové defekty (narušení metabolismu glc v erythrocytech)
 - Pyruvátkináza – vážne přísun ATP – inhibice Na/K ATPázy
 - Glu-6-PDH - (inhibice recyklace GSSG)
 - Hexokináza – vede k nedostatku ATP – GSH
- n Srpkovitá anémie, talasémie
- n PNH – defekt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

Příčiny

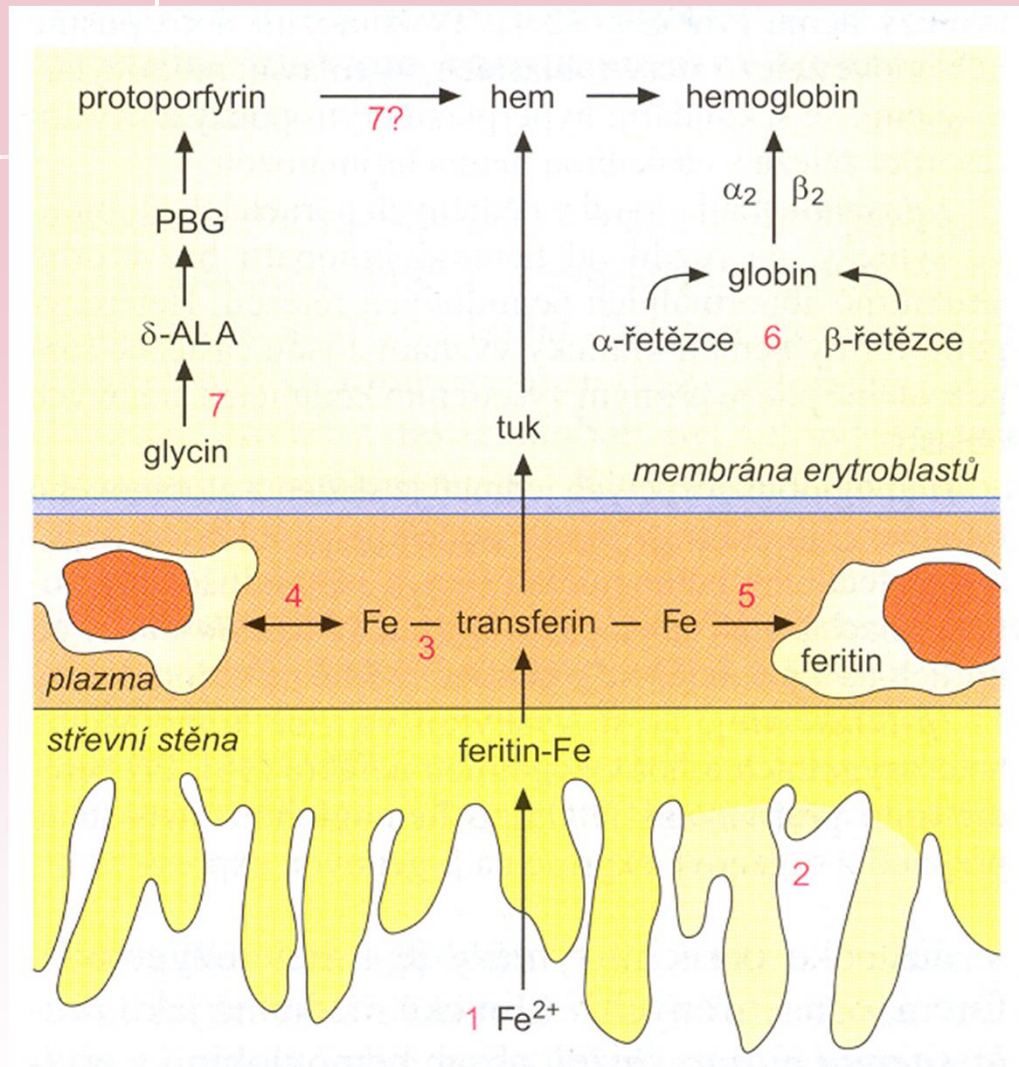
extrakorpuskulárních HA

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

Hemolytické anémie

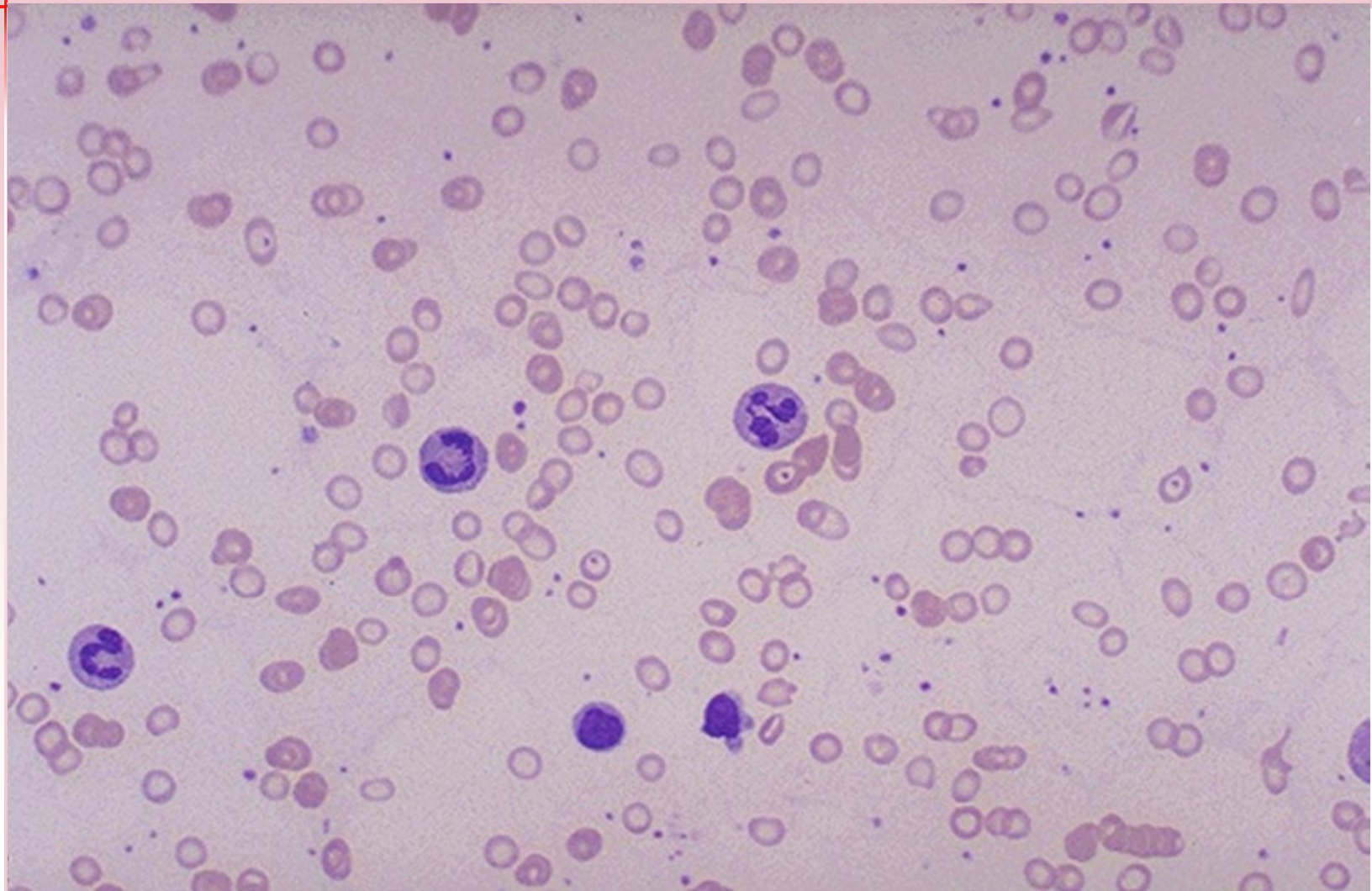


Poruchy syntézy hemoglobinu

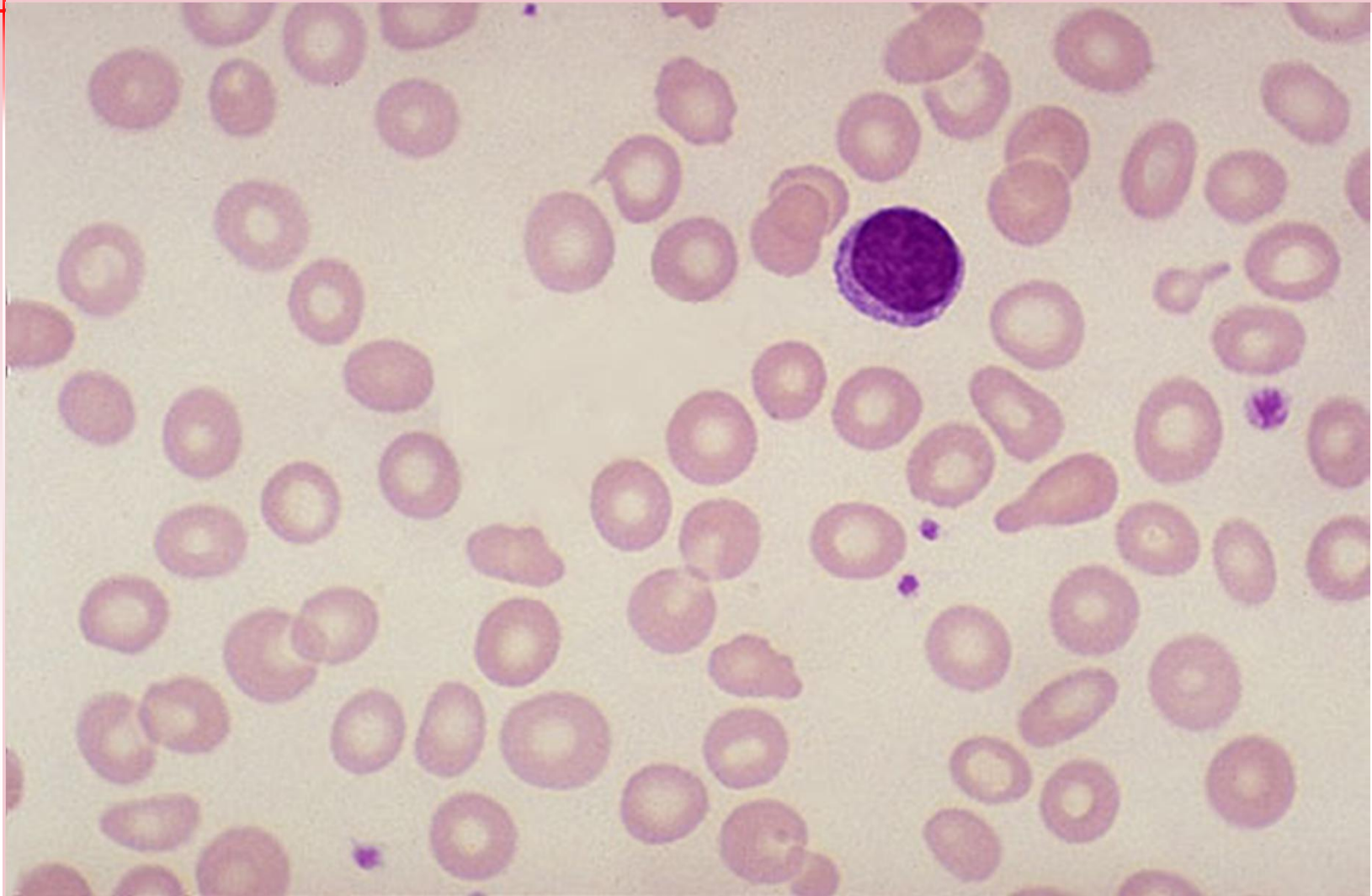


1. Nedostatek železa v potravě
2. Porucha resorpce Fe
3. Nedostatek transferinu
4. Ztráta zásobního železa
5. Porucha distribuce železa
6. Defekty syntézy globinu
7. Defekty syntézy hemu

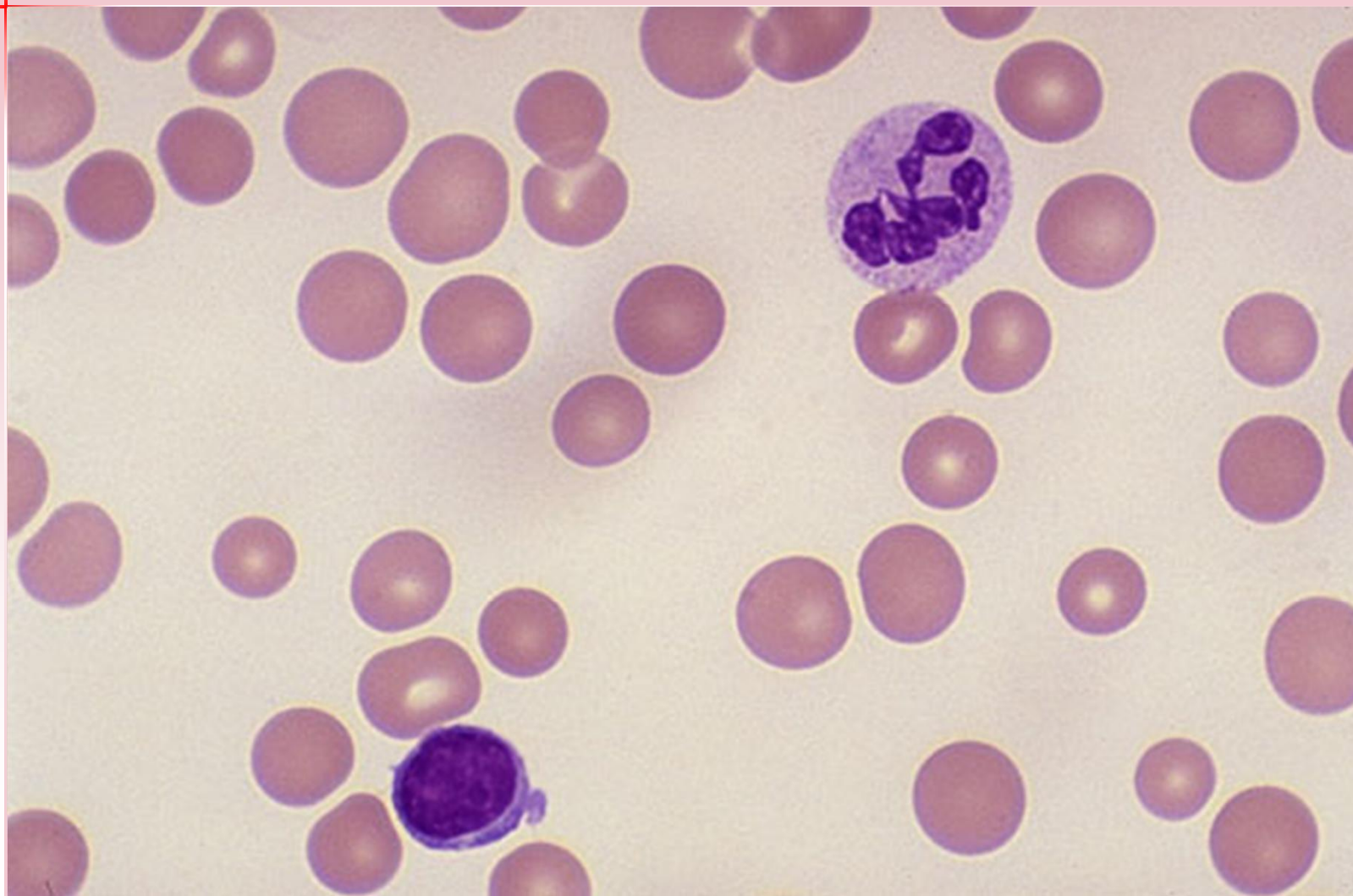
Hypochromní microcytární anémie



Anémie z nedostatku železa



Perniciózní anémie



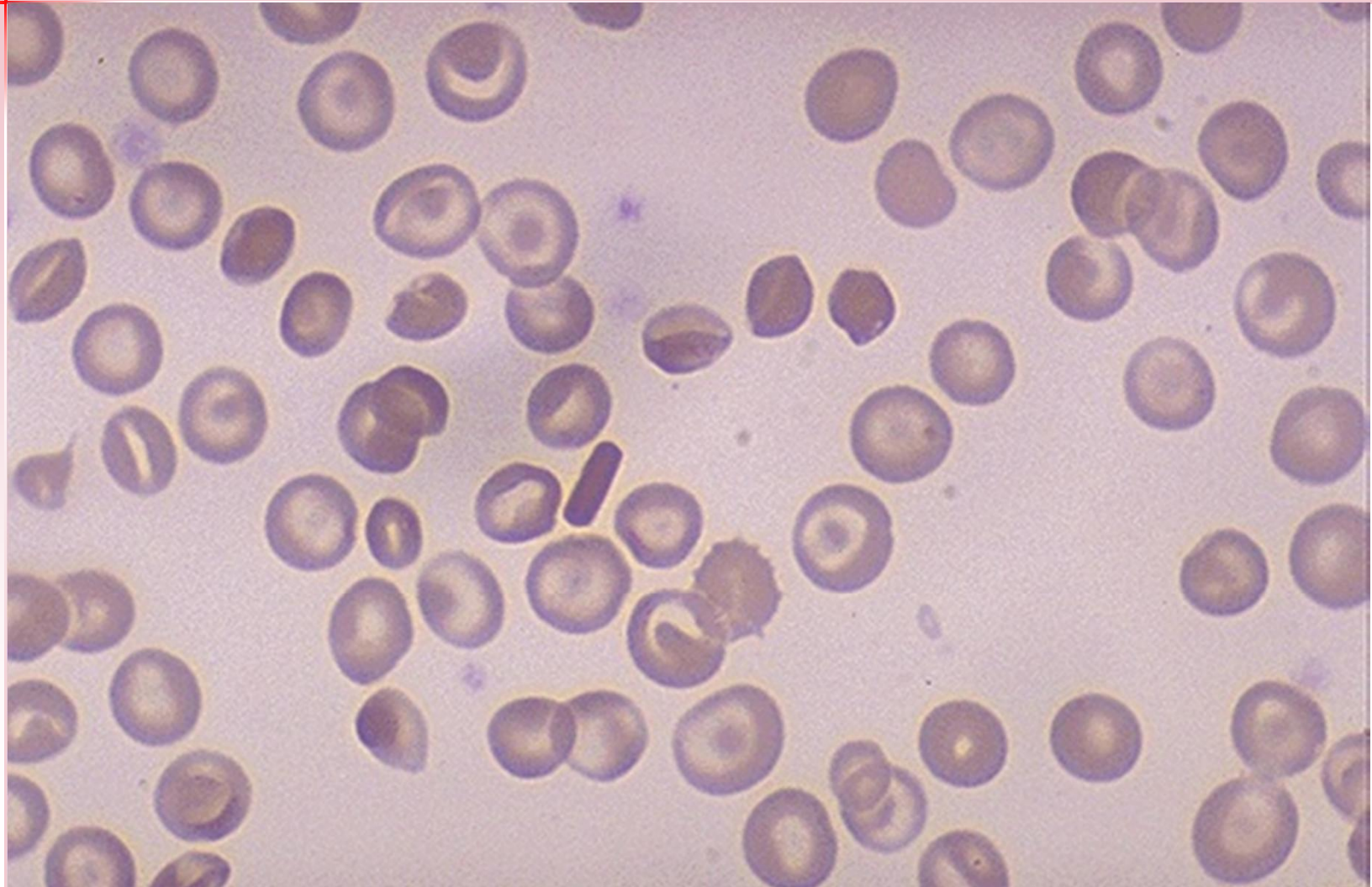
Aplastické anémie

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

Anémie z nadměrných ztrát

- n krvácení – akutní, chronické
- n 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



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

Trombocyty

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

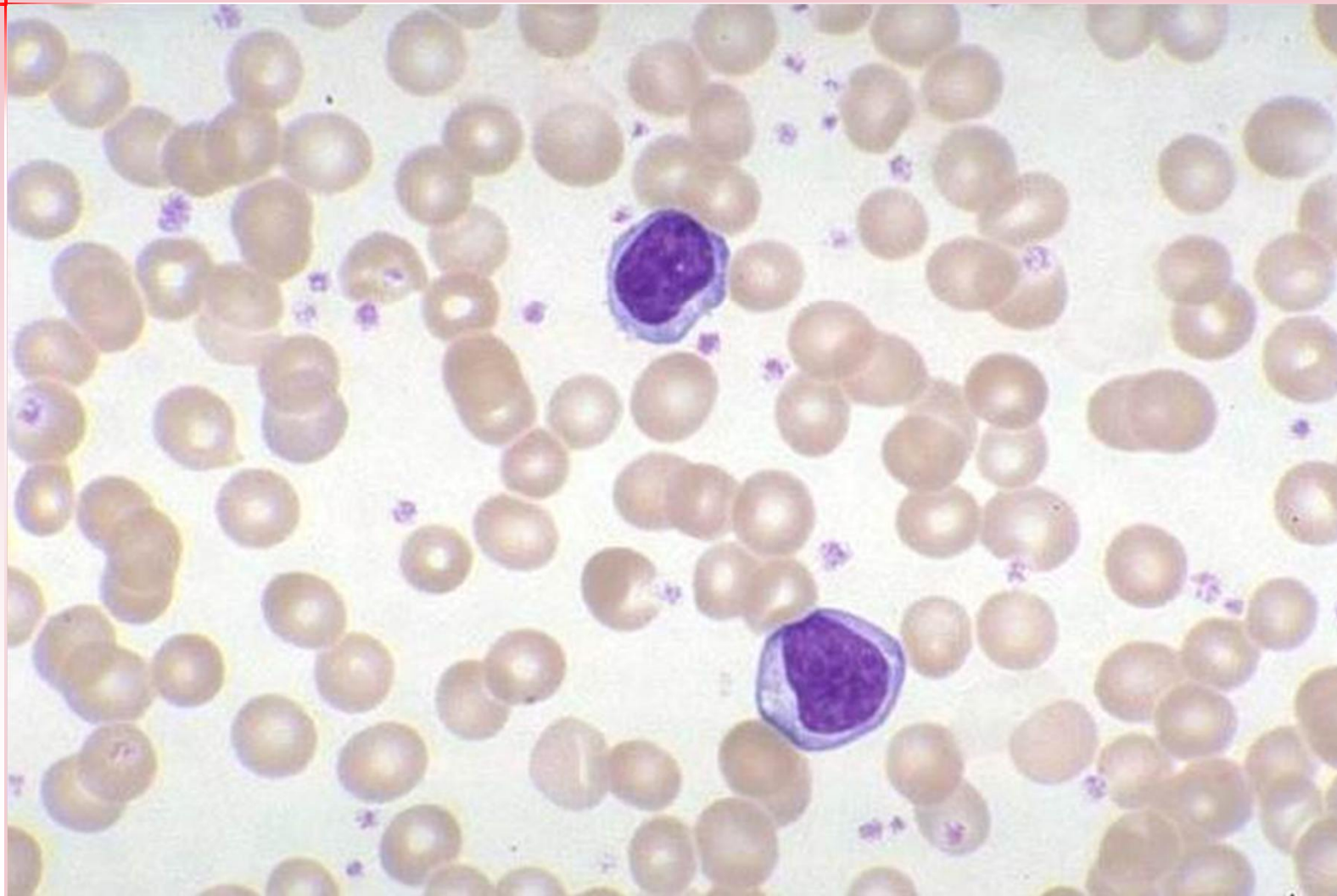
Trombocyty

- n bezjaderné, doba života 4 dny
- n megakaryocyty (1000-5000 trombocytů)
- n 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

- n Za normálních podmínek je prioritou udržet fluiditu krve
- n 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
- n Při poranění je ale potřeba tento stav změnit, omezit fluiditu a zastavit krvácení

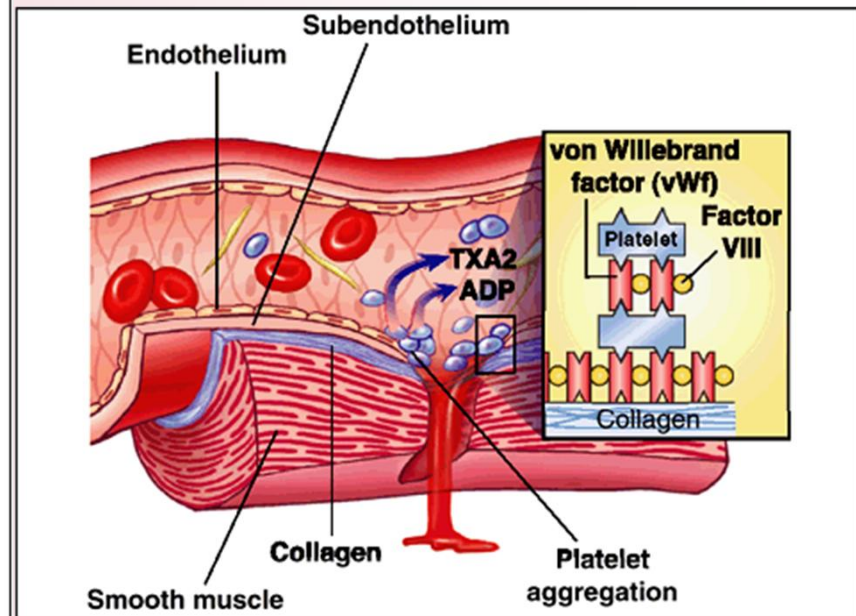
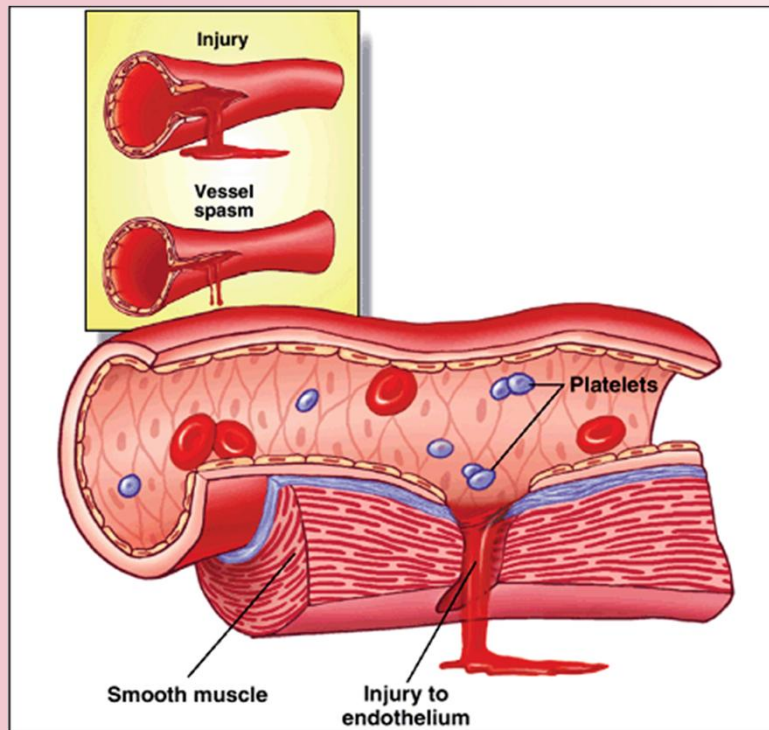
Hemostáza

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

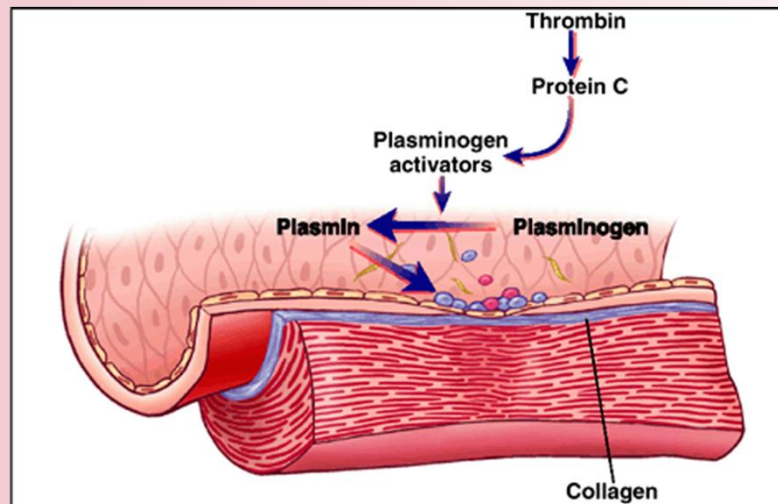
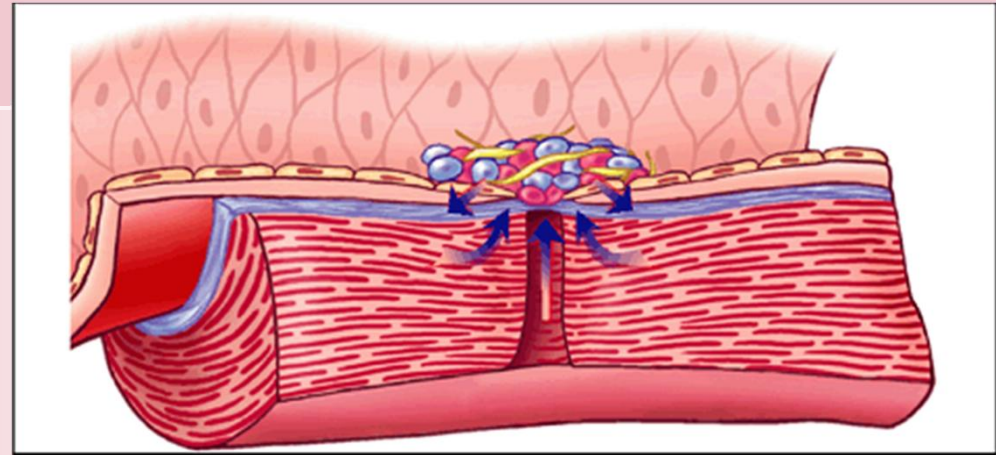
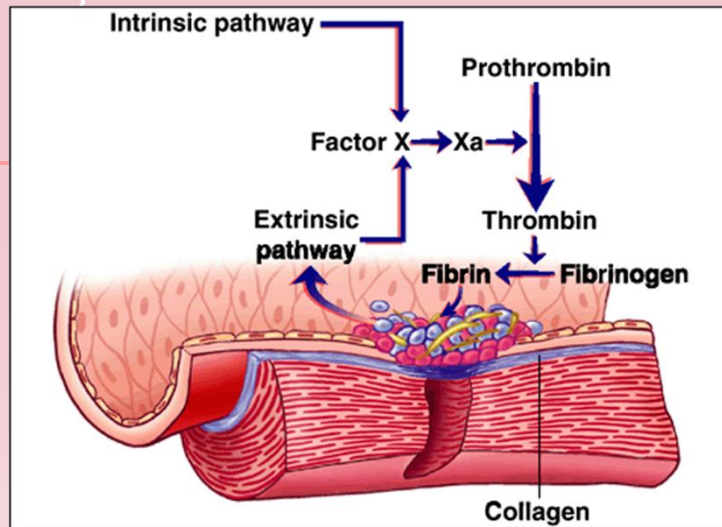
Primární hemostáza

- n Primární hemostatická reakce – cévní stěna a cirkulující krevní destičky
- n 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

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

Sekundární hemostáza

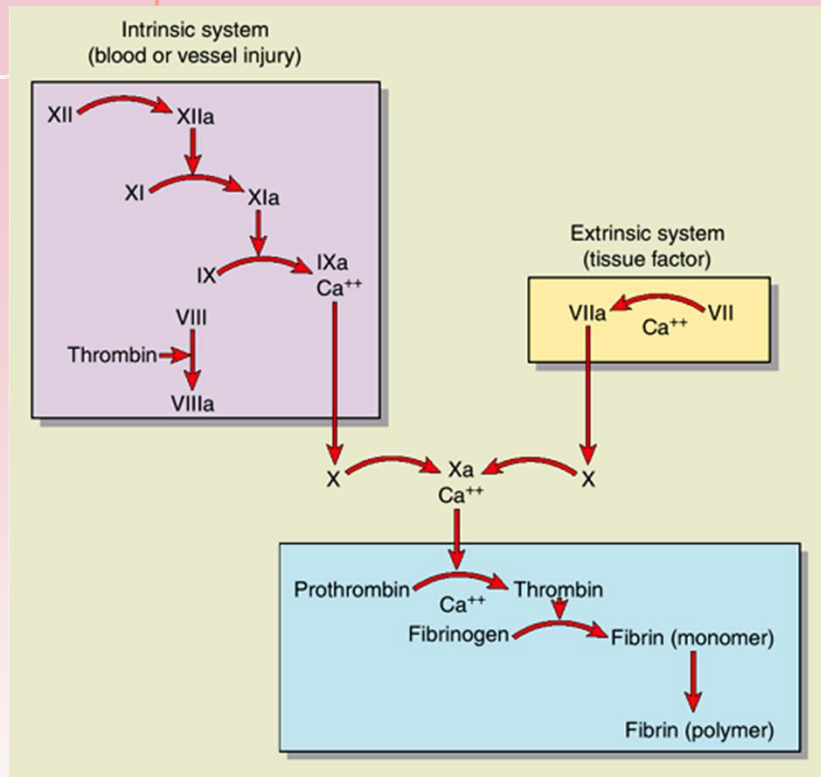
n 2 typy aktivace

§ vnitřní cesta

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

§ vnější cesta

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



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

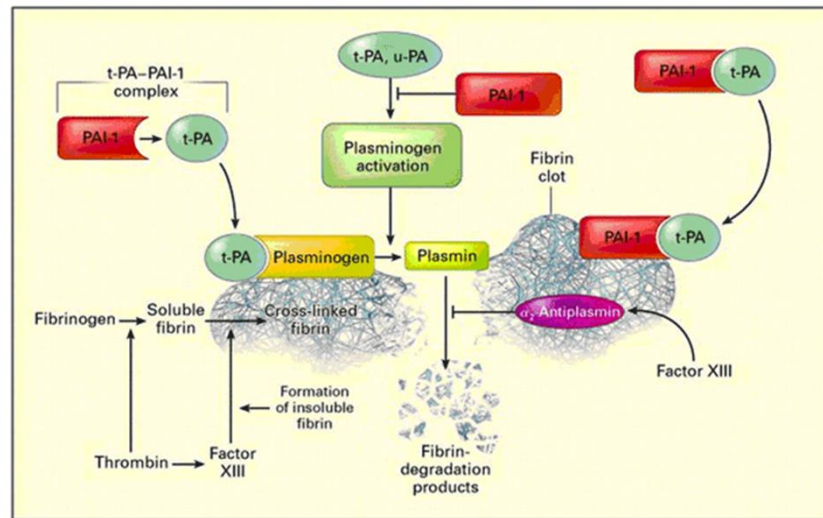
Protisrážlivé mechanismy

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

Fibrinolýza

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

Fibrinolytický systém



- n plazmin – cirkuluje jako neaktivní proenzym plazminogen
 - volný plazmin inhibován α_2 -antiplazminem
- n aktivace plazminogenu pomocí tPA (endotel.b.) a urokinázy (uPA, epitel.b.)
- n degradace fibrinu na degradační produkty
- n aktivita tPA inhibována PAI

Antikoagulancia

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

Krvácivé poruchy

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

Defekty primární hemostázy

n trombocytopenie - vrozená
- získaná (ozáření, leukémie, autoimunita)

n trombocytopatie – většinou vrozená
nebo po léčích

von Willebrandova choroba – vrozený
deficit vWF

Hyperkoagulační stavy

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