

**MUNI**  
**MED**

# **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<sup>+</sup>** (137-147 mmol/l): udržení osmotického tlaku, objemu, pH
- **Cl<sup>-</sup>** (98-106 mmol/l): udržení osmotického tlaku, objemu, pH
- **K<sup>+</sup>** (3,8-5,1 mmol/l): činnost svalů (hl. myokardu)
- **Ca<sup>2+</sup>** (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
- **Mg<sup>2+</sup>** (0,75-1,25 mmol/l): aktivita enzymů, nervová dráždivost
- **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** (25-34 mmol/l): transport CO<sub>2</sub>, udržení pH
- **Fe** (16-25 μmol/l): součást hemoglobinu - transport plynů
- **I** (275-630 nmol/l): tvorba hormonů štítné žlázy

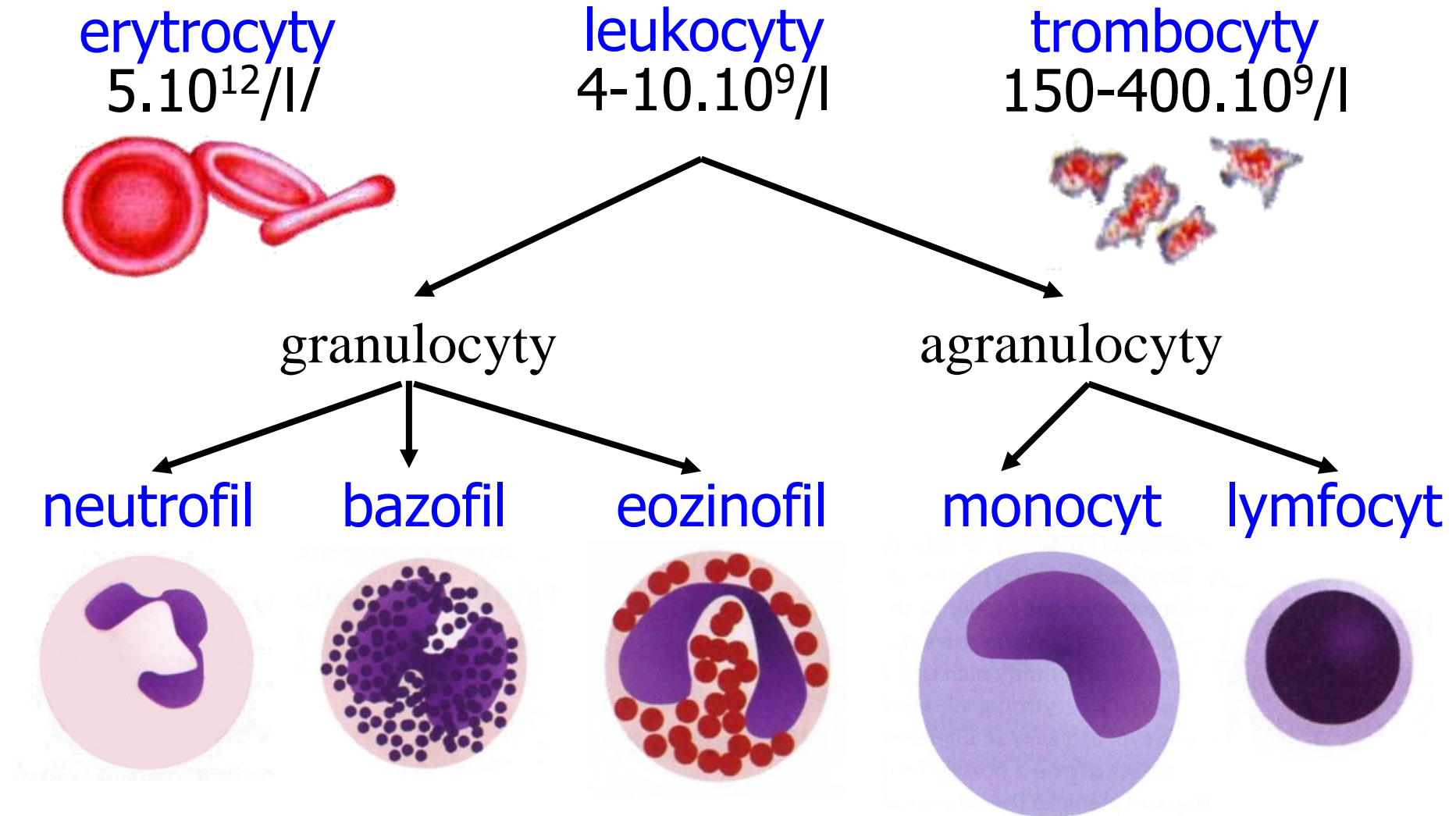
# Krevní plazma. Organické látky

- 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

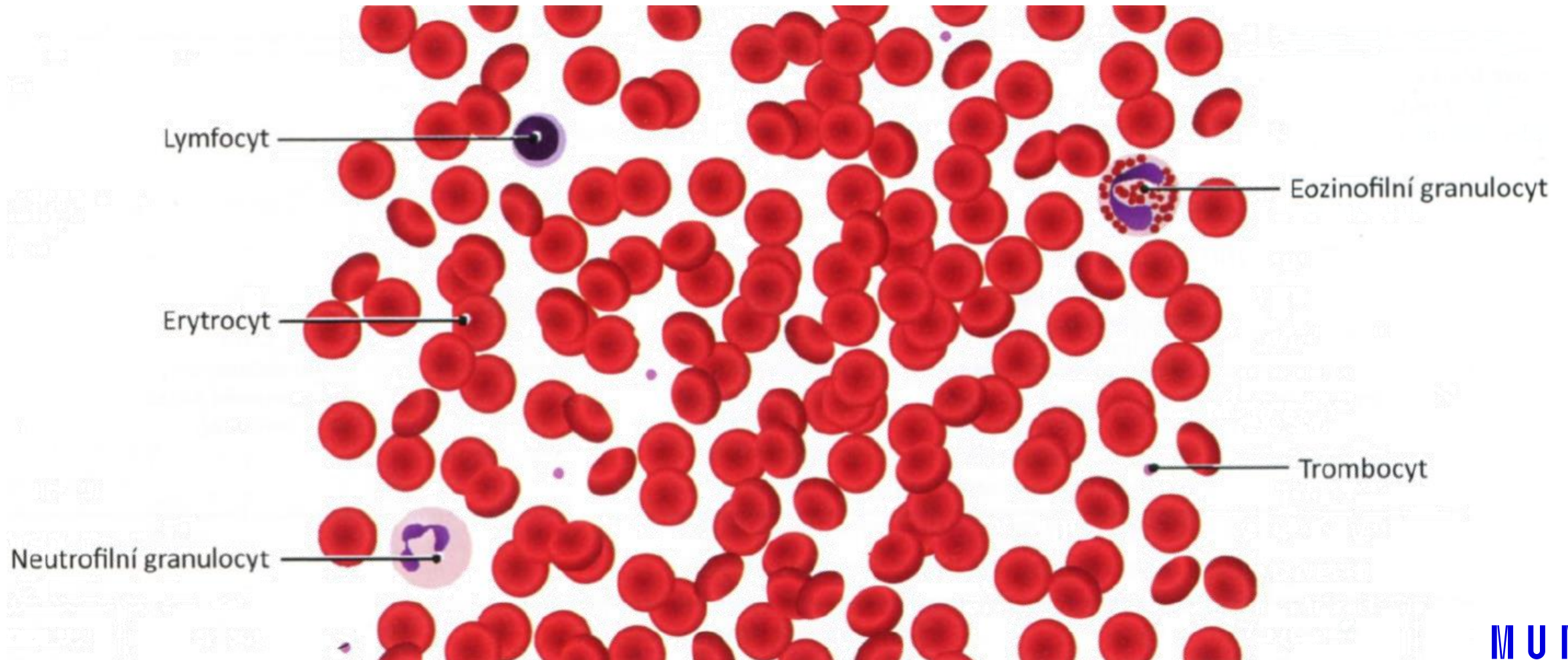
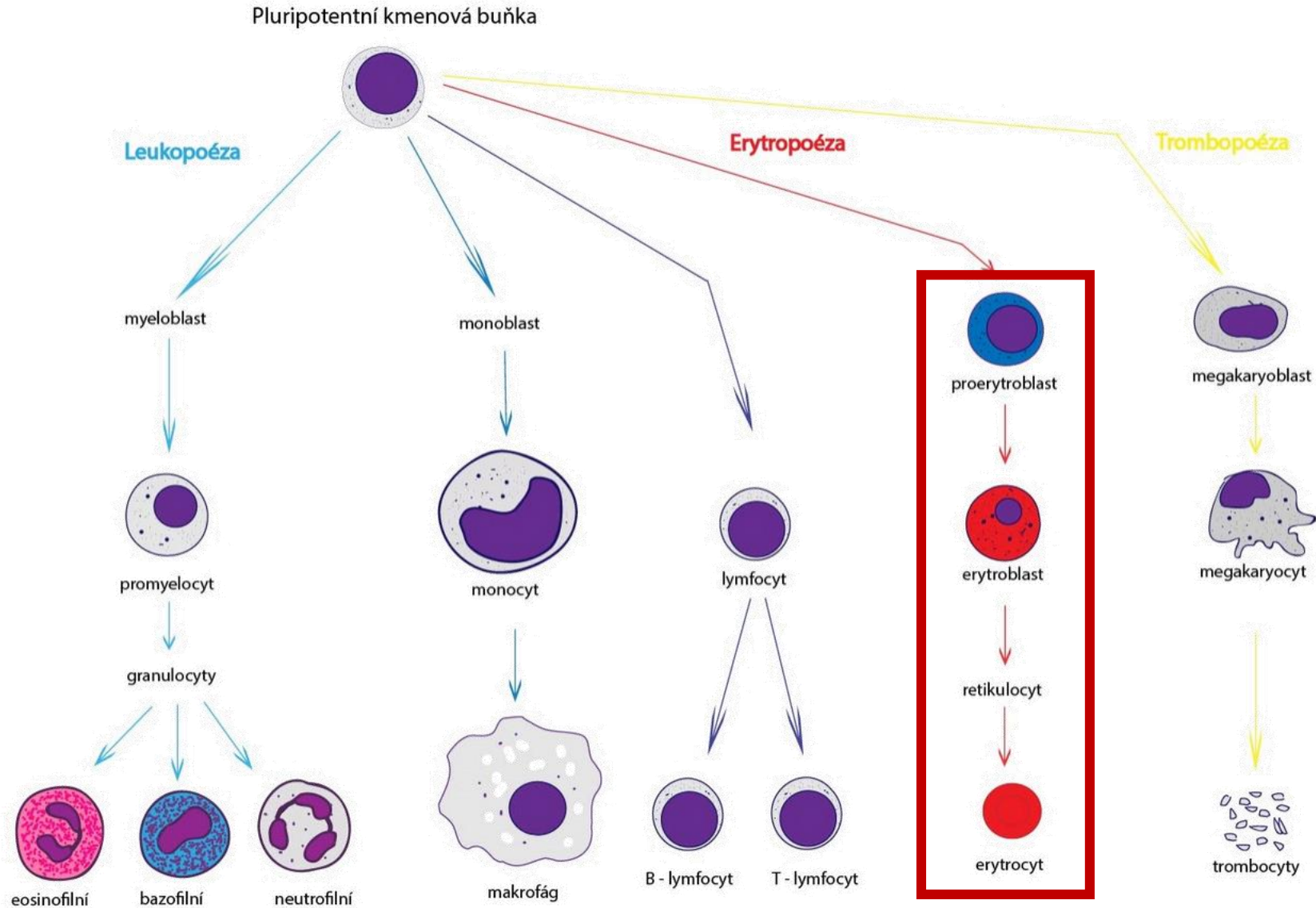


Schéma krevního nátěru



# Hematopoéza



# Červená krvinka (erytrocyt)

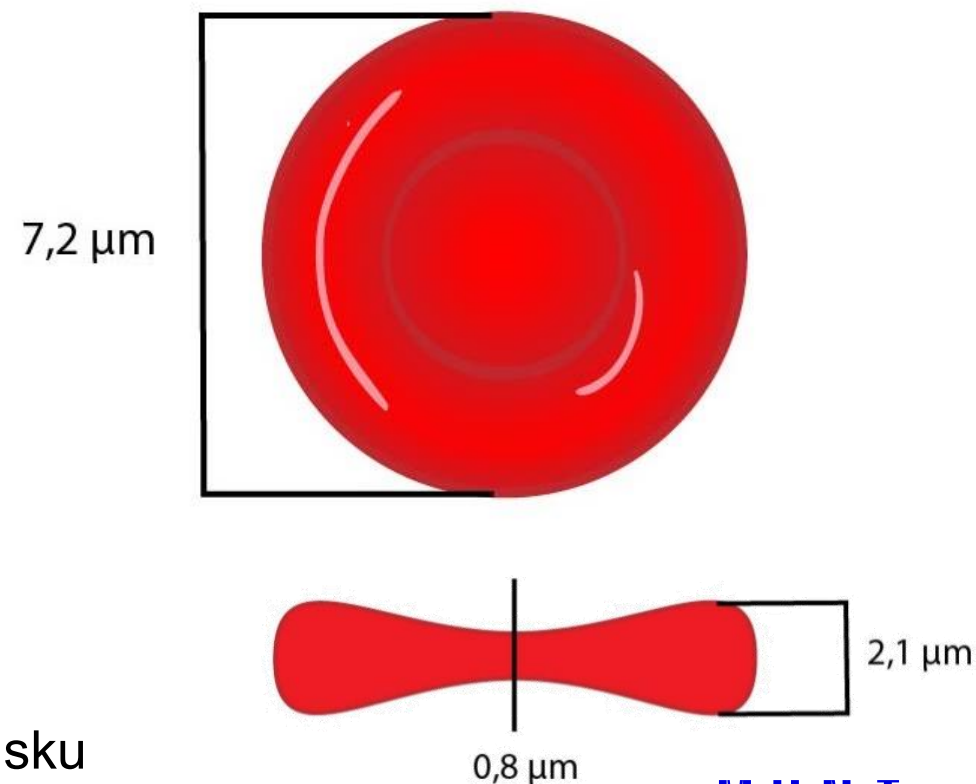
– Bezjaderná buňka, hlavní část formované složky krve

– 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



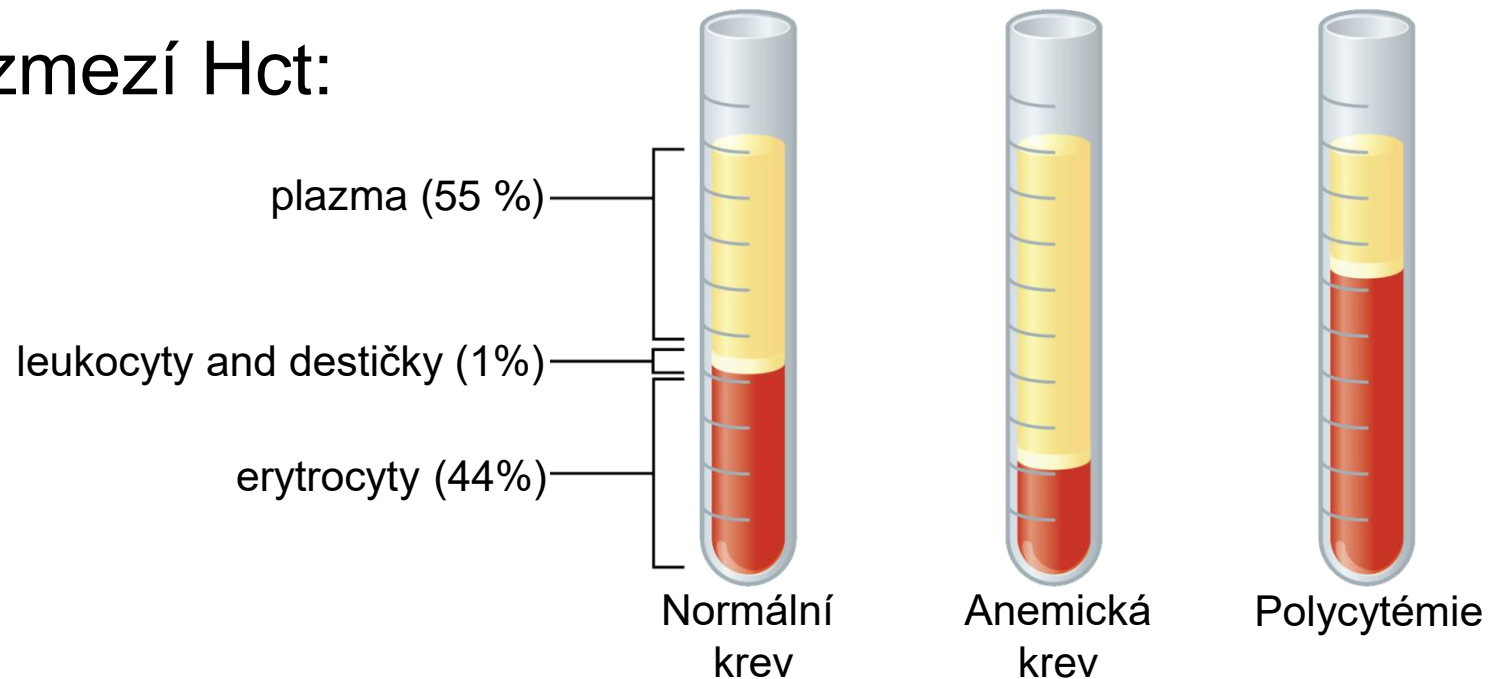
# Funkce Ery

- 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:

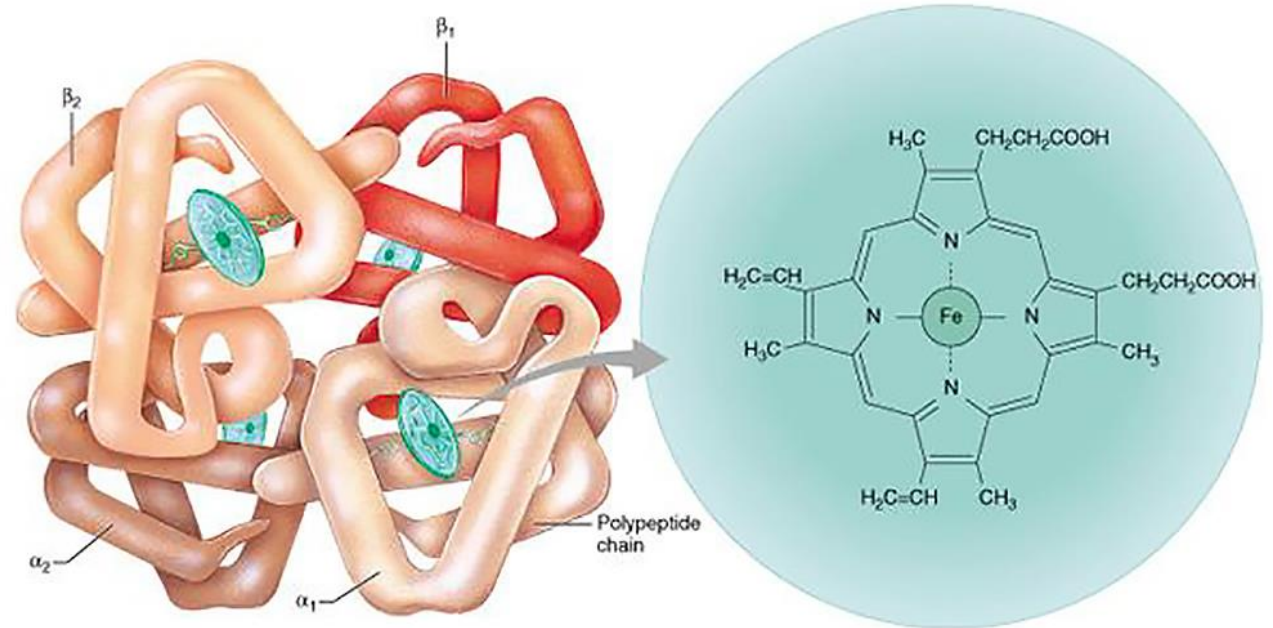
- ♂: 42-52%
- ♀: 37-47%



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

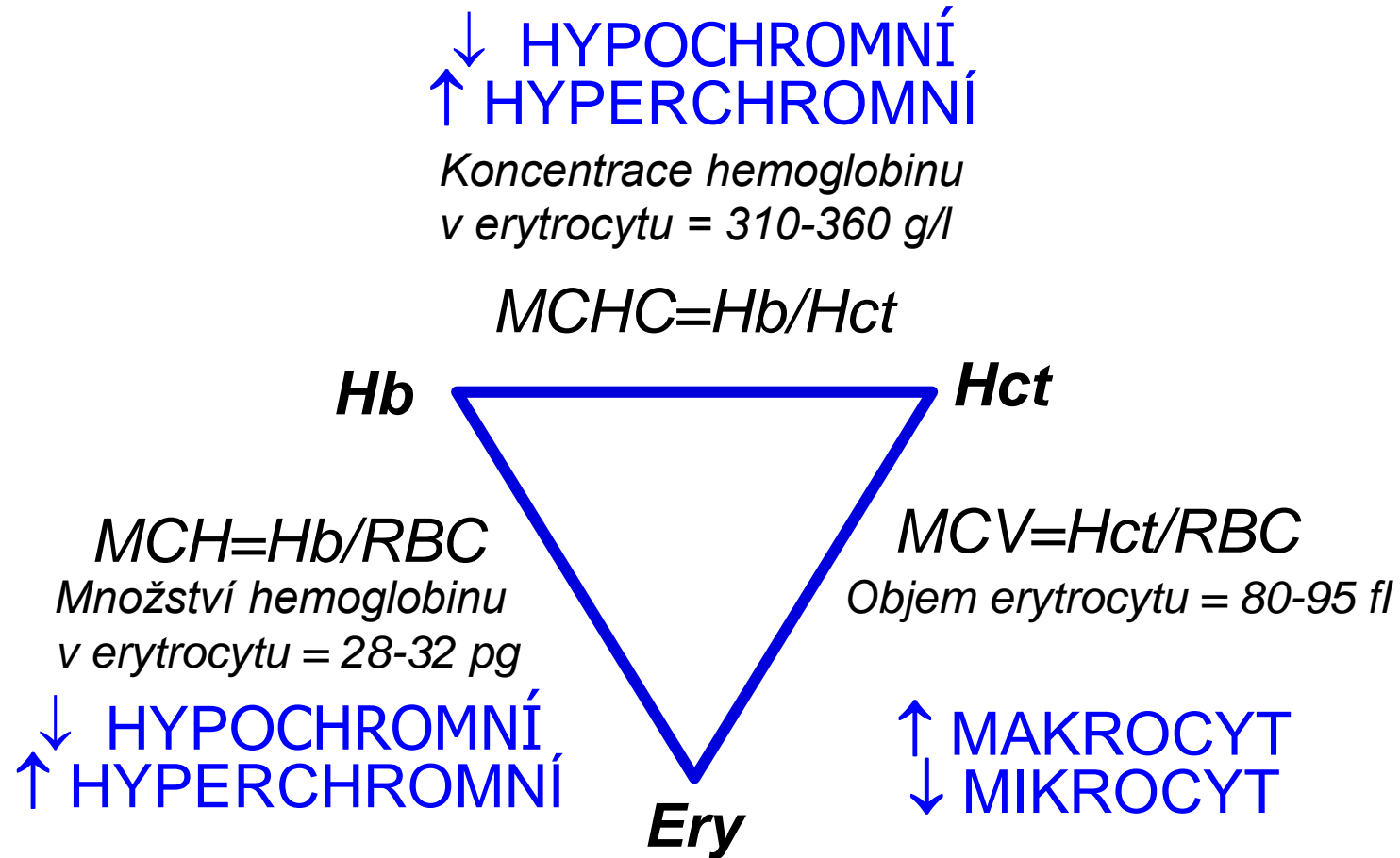
# Hemoglobin (Hb)

- Embryo:  $\epsilon_4$  nebo  $\alpha_2\epsilon_2$
- Plod: Hb $\underline{F}$   $\alpha_2\gamma_2$
- Dospělý: Hb $\underline{A}$   $\alpha_2\beta_2$   
Hb $\underline{A}_2$   $\alpha_2\delta_2$



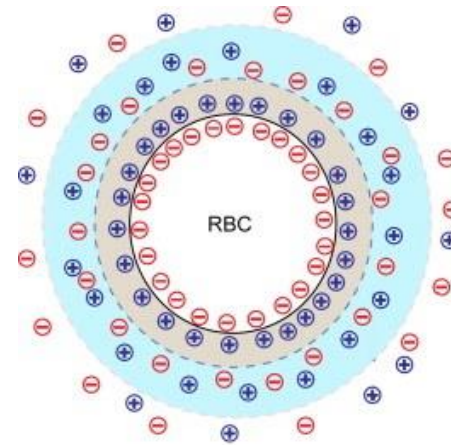
- Oxyhemoglobin: vazba  $\text{O}_2$  na  $\text{Fe}^{2+}$  v hemu
- Karbaminohemoglobin: vazba  $\text{CO}_2$  na  $\text{NH}_2$  konce bílkoviny
- Karboxyhemoglobin: vazba  $\text{CO}$  na  $\text{Fe}^{2+}$  v hemu
- Methemoglobin: hem s  $\text{Fe}^{3+}$  - nemůže vázat  $\text{O}_2$

# 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

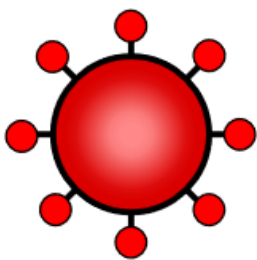
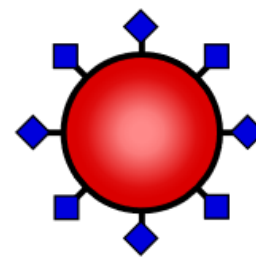
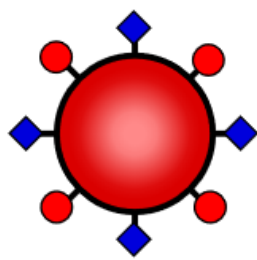
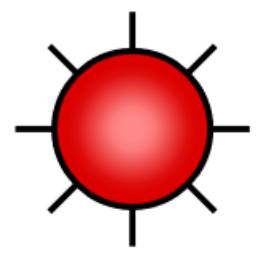







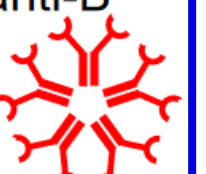
# Hemolýza

- 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
  - Transfúze 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)

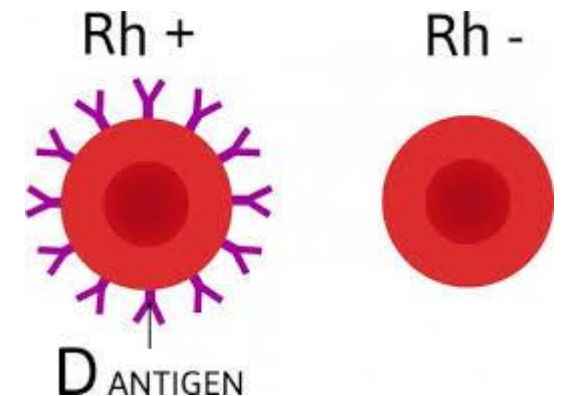
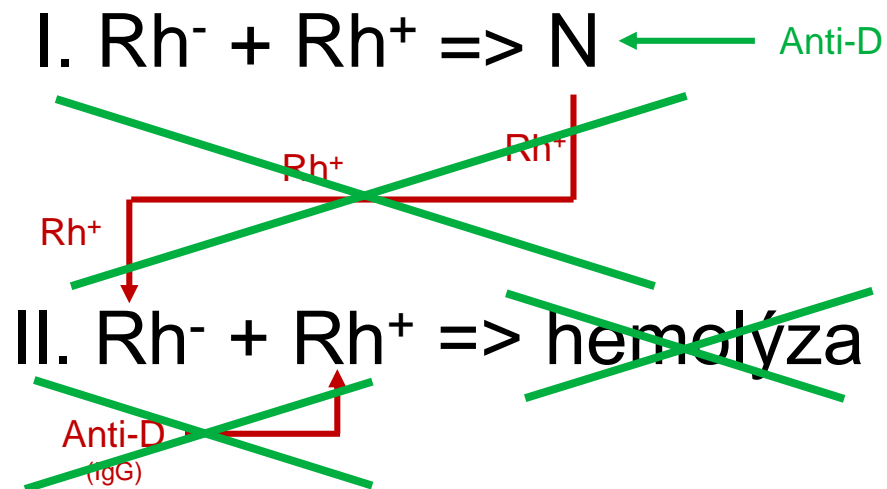
Krevní skupiny	Skupina A	Skupina B	Skupina AB	Skupina 0
Zastoupení v ČR	41%	18%	9%	32%
Erytrocyty				
Antigeny na erytrocytech	A 	B 	A a B  	žádné
Protilátky v krvi	anti-B 	anti-A 	žádné	anti-A a anti-B  

# System AB0

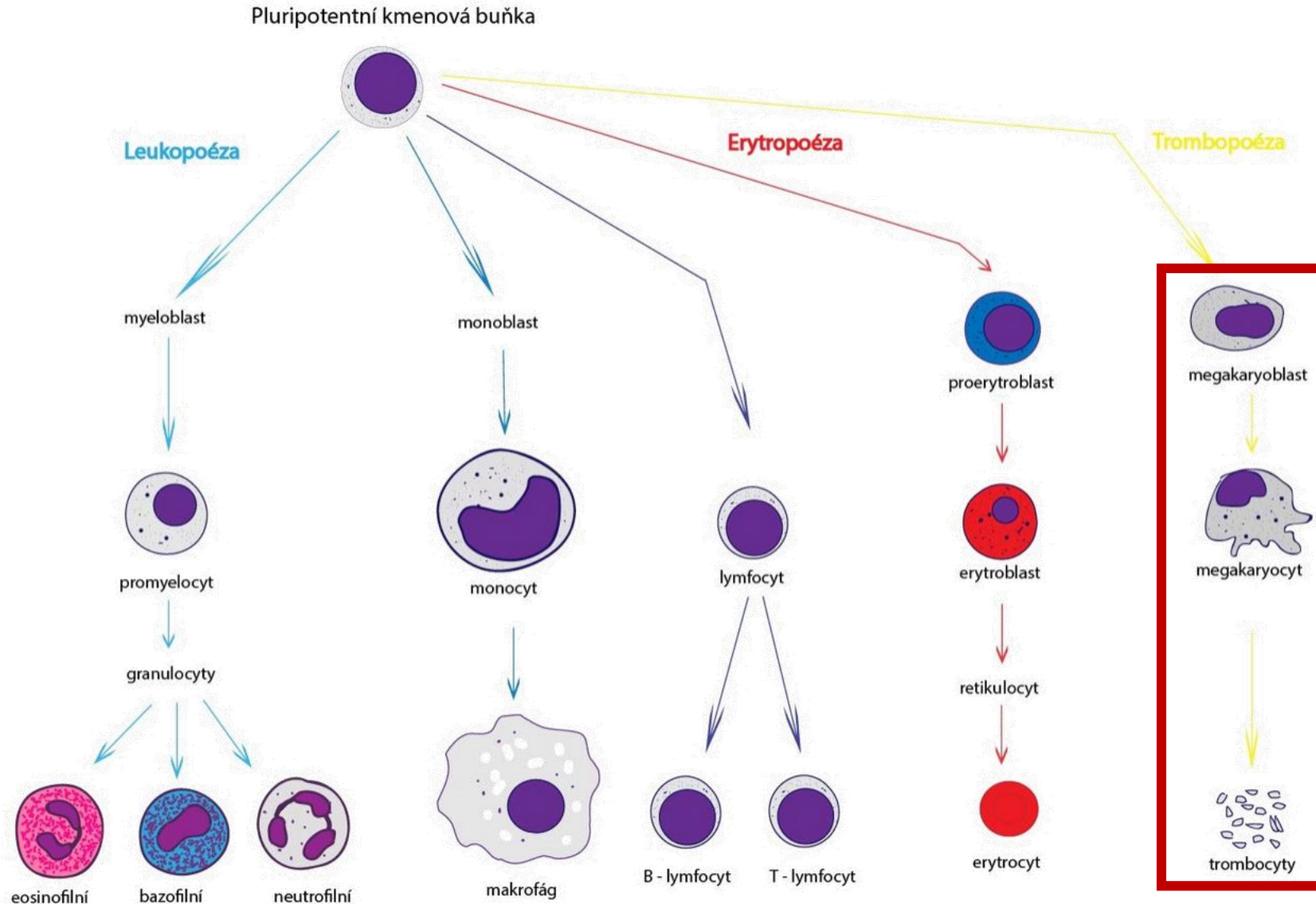
		0 (-, anti AB)	A (A, anti B)	B (B, anti A)	AB (AB,-)
ERY	0 (-)	V	V	V	V
	A (A)	-	V	-	V
	B (B)	-	-	V	V
	AB (AB)	-	-	-	V
Plazma	0(anti AB)	V	-	-	-
	A(anti B)	V	V	-	-
	B(anti A)	V	-	V	-
	AB(-)	V	V	V	V

# System Rh

- Antigeny D, d (také C,c, E, e, které jsou slabší) - přítomné jen na erythrocytech → Rh<sup>+</sup> (83%)
- u Rh<sup>-</sup> 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

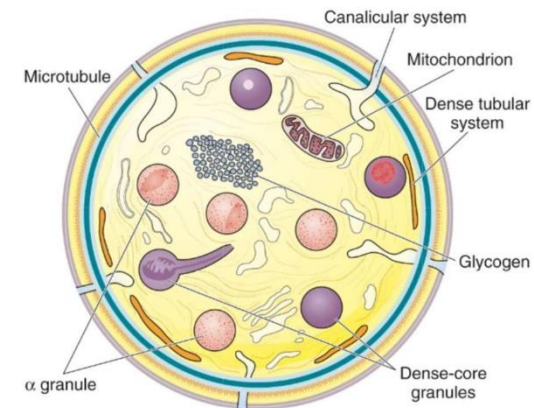
– cytoplasma: obsahuje aktin, myosin, glykogen, lysozomy a

– 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)

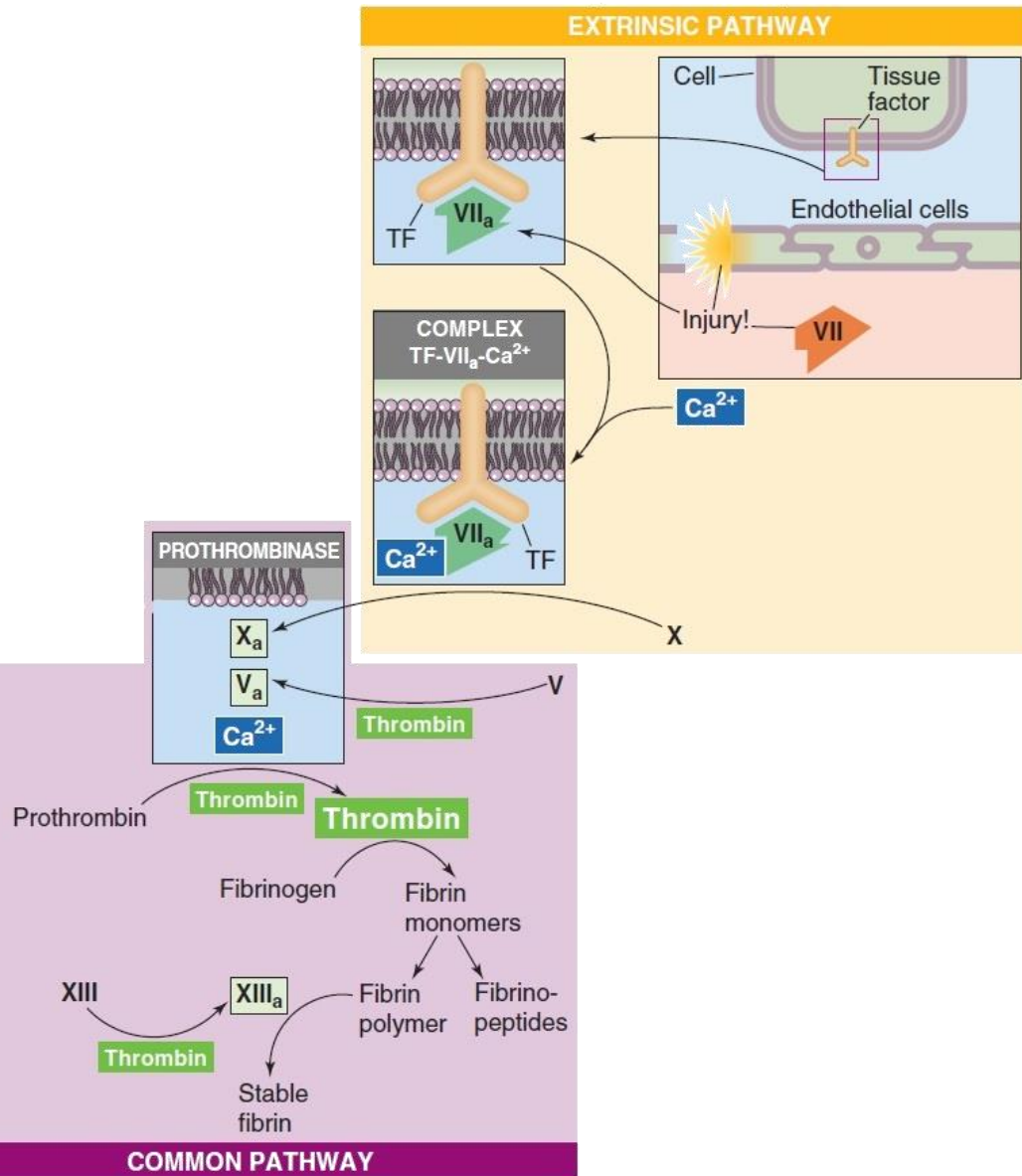
- Cévy – vazokonstrikce (zúžení) v místě poškození
- Trombocyty – dočasná zátka (bílý trombus), postupně zpevňován vláknny fibrinu, pak se nalepují i erytrocyty
- Tvorba definitivního trombu (červený trombus)



# 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

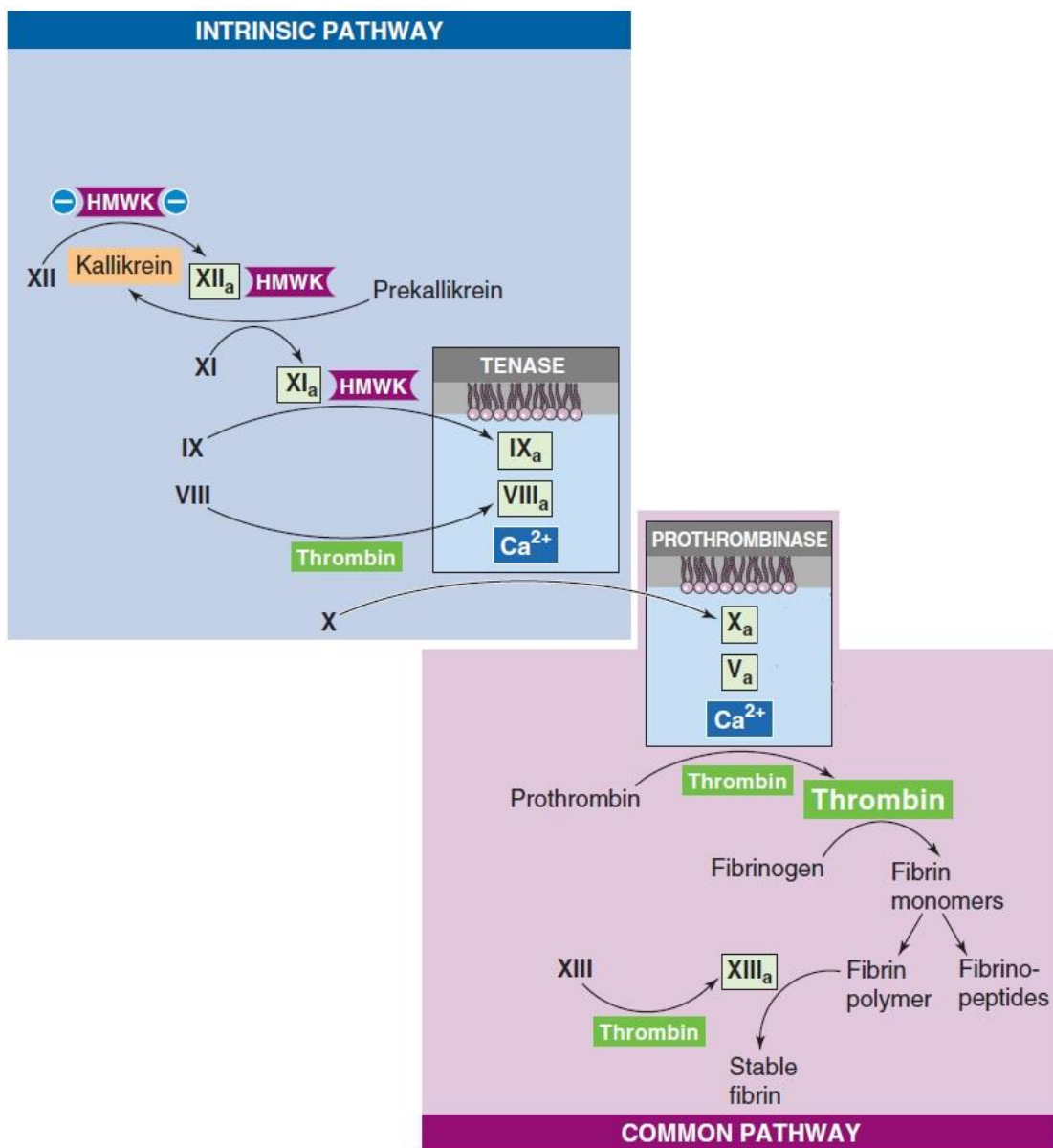
- Zahájena faktory mimo cévní systém
- Exprese tkáňového faktoru mimo cévy
- Ten je receptorem pro faktor **VII**
- Aktivace – vznik **VII<sub>a</sub>**
- Spolu s vápenatými ionty vznik trimolekulárního komplexu, který se podobá tenáze
- Proteolytická aktivace faktoru **X**

# Koagulační kaskáda

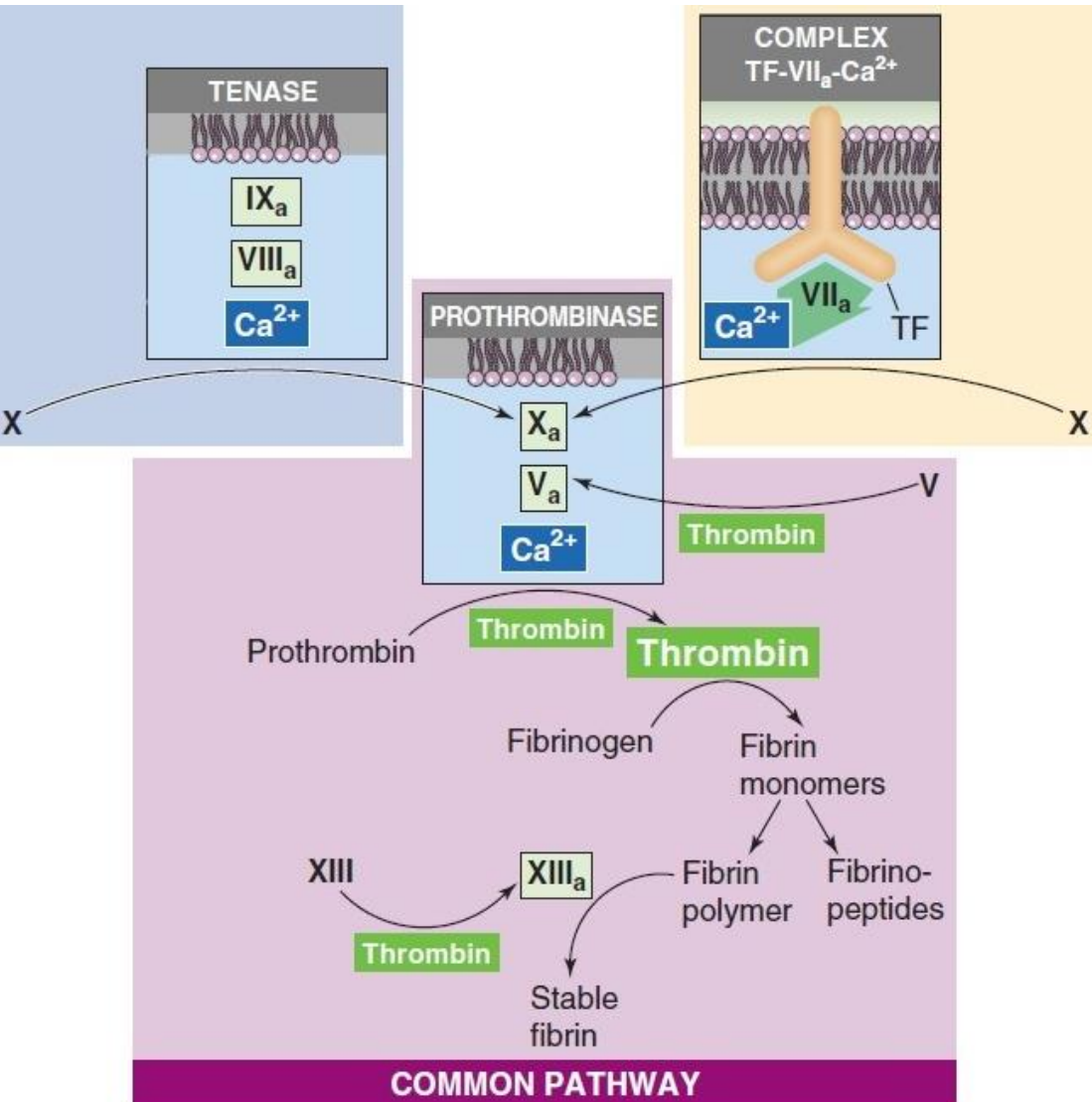
## Vnitřní cesta

- 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.*



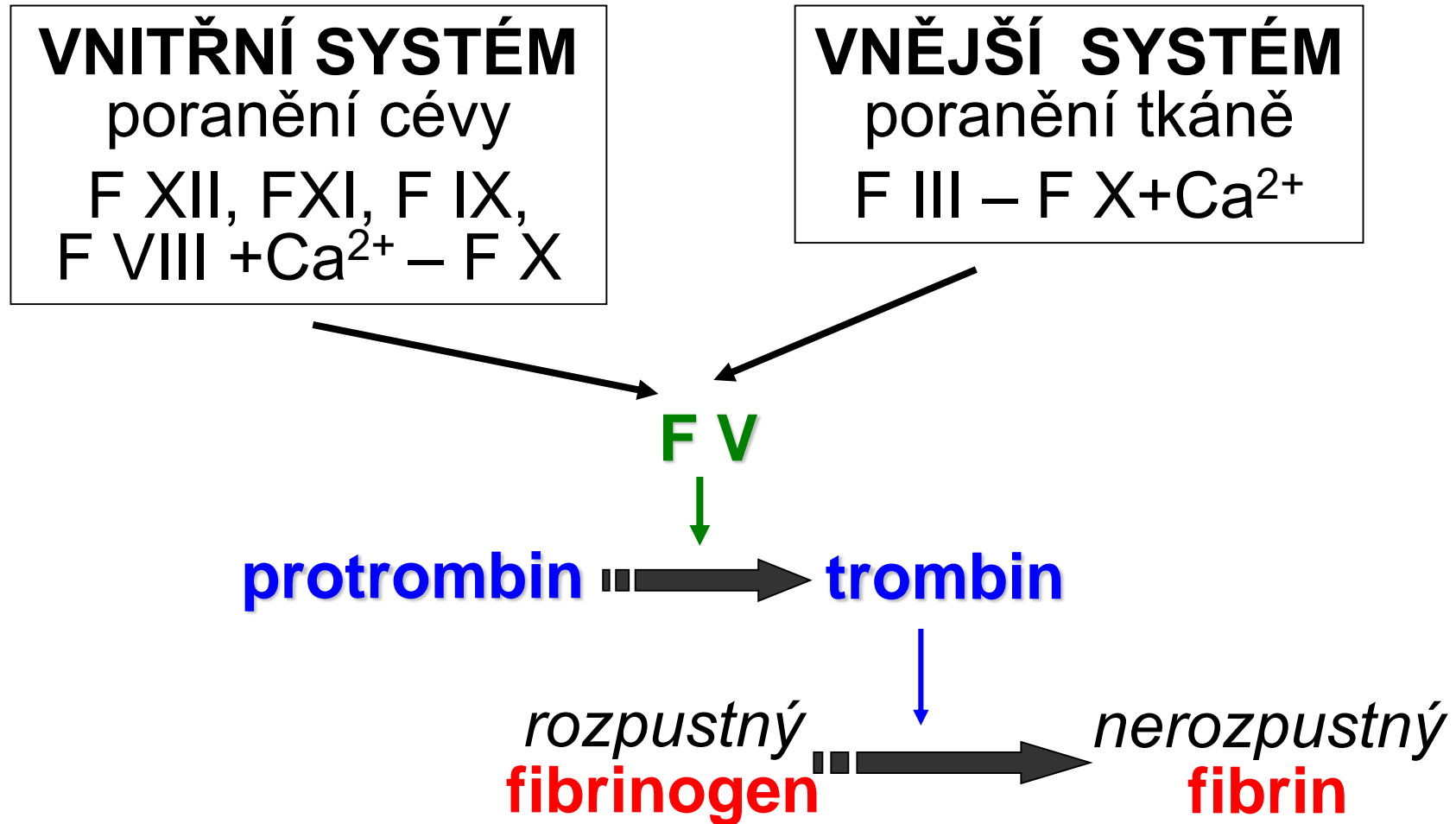
# Koagulační kaskáda



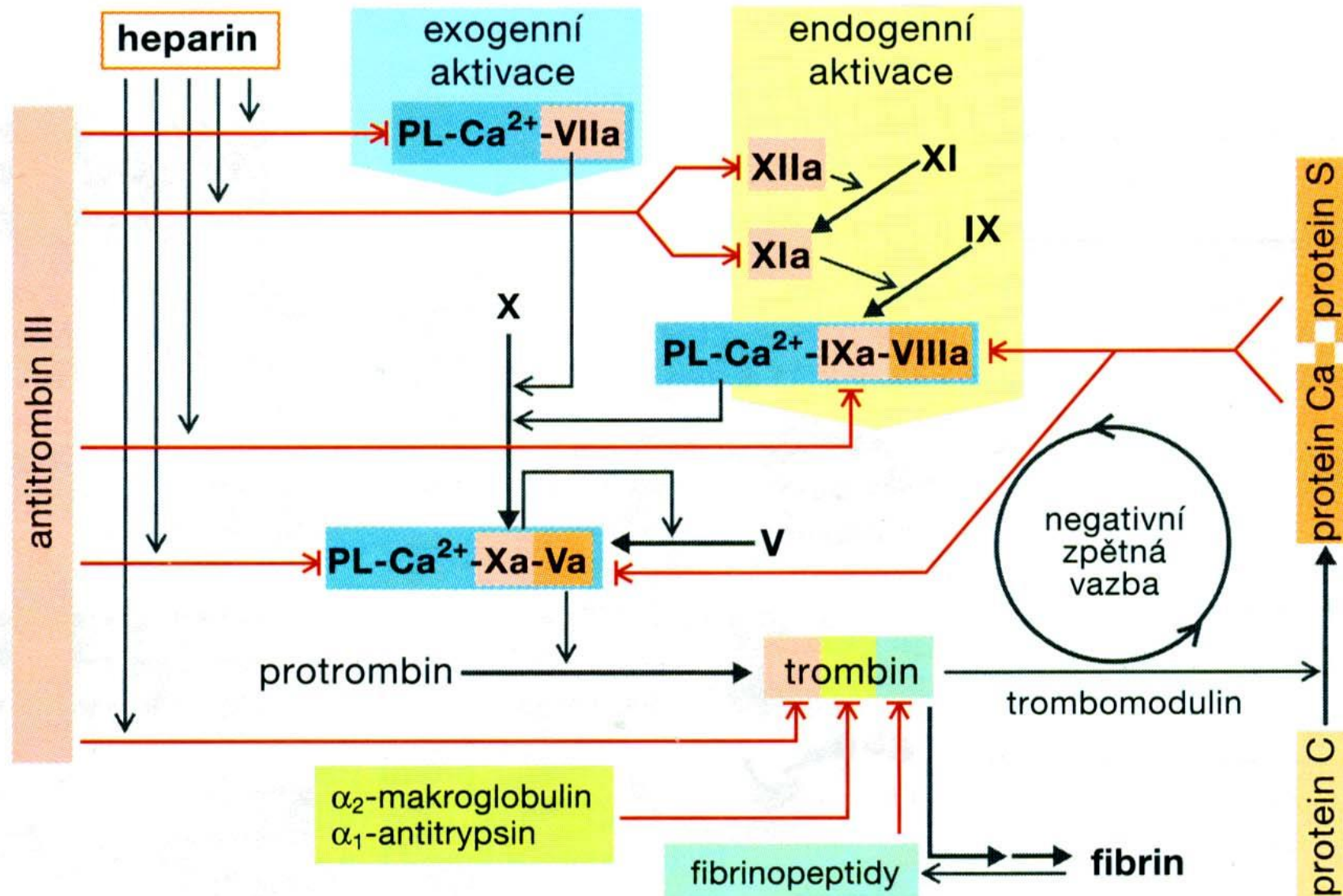
## Společná cesta

- 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



# Inhibice srážení





# Inhibice srážení krve

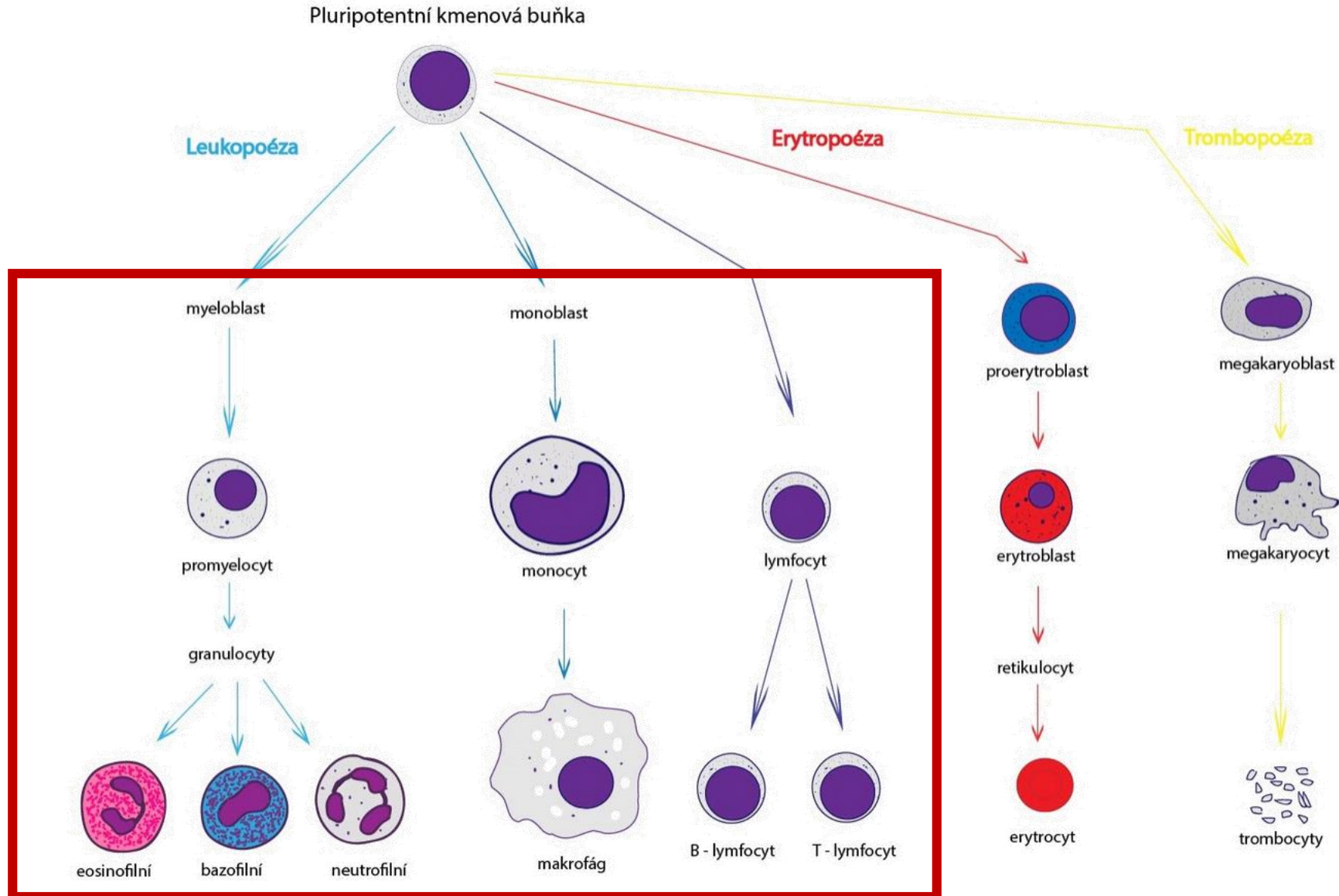
- **Antitrombin III:** IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa
- **Trombomodulin (na membráně nepoškozeného endotelu):**
  - komplex trombomodulin-trombin působí na protein C → protein Ca
  - protein Ca+protein S → komplex „protein Ca – protein S“
  - komplex pak inhibuje faktory Va a VIIIa
  - syntéza proteinu C a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

# Poruchy hemostázy

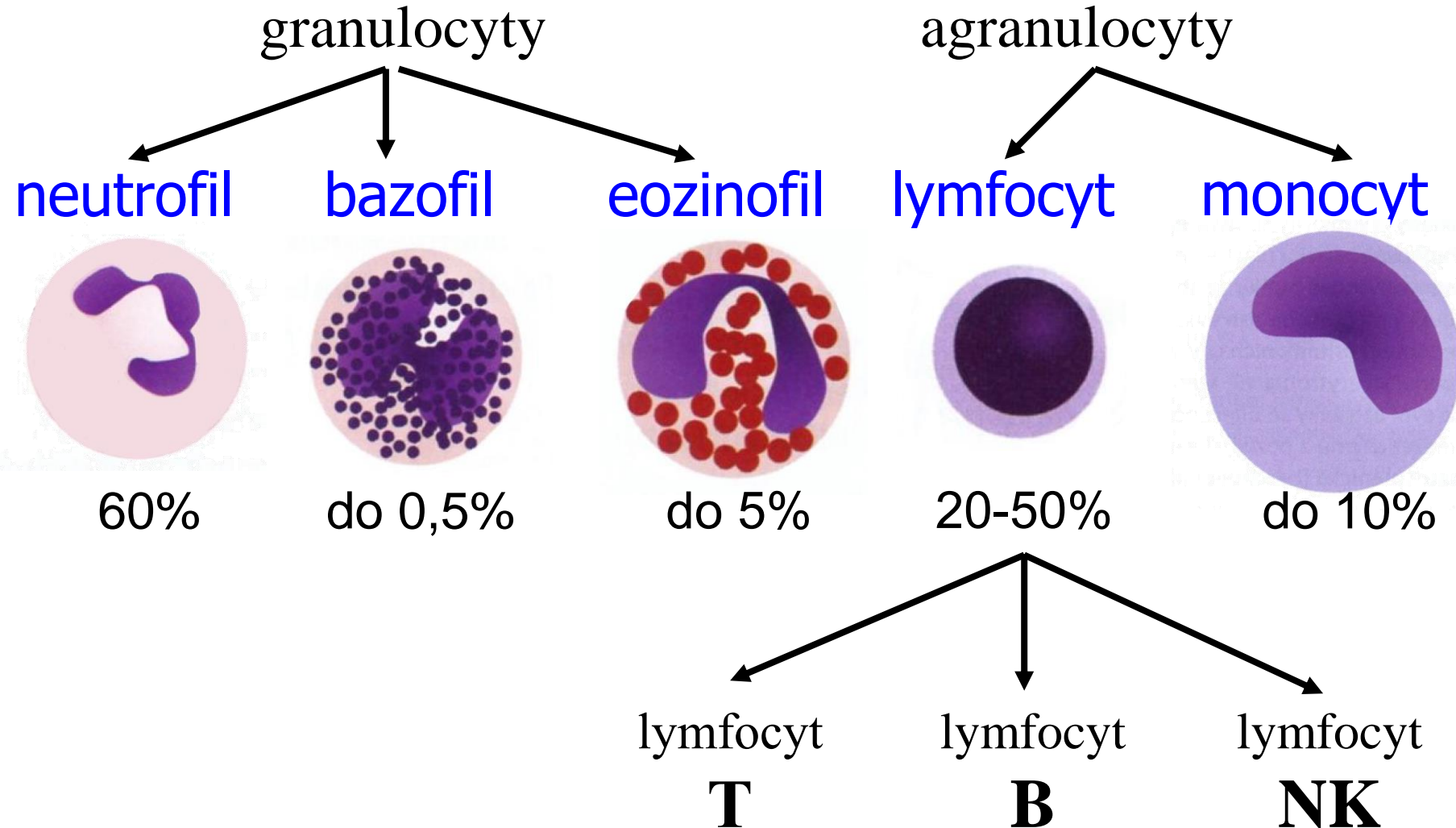
- Krvácivé stavy = chorobné stavy, u kterých vznikají krvácivé projevy buď spontánně nebo po neúměrně malém podnětu
- Vasogenní poruchy krevního srážení
- Trombocytární krvácení:
  - 1) trombocytopenie
  - 2) trombocytopatie
- Koagulopatie – chybění nebo nedostatek plazmatických koagulačních faktorů:
  - 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...**