

30. kapitola

PATOFYZIOLÓGIA KRVÍ

Ján Hanáček

Hematologický systém je najdiverzifikovanejší, najadaptabilnejší, najkoordinovanejší a najefektívnejší systém, ktorý príroda vytvorila. Je to systém vybavený servokontrolnými mechanizmami, ktoré mu môžu závidieť aj inžinieri projektu Apollo (Isbister JP & Harmening D, 1988). *Clinical hematology: A problem-oriented approach*. Baltimore: Williams & Wilkins).

Objem krvi v organizme človeka koreluje s jeho hmotnosťou (bez tuku), čo v priemere je 3,6 l u žien a 4,5 l u mužov. Krv má rad dôležitých funkcií:

- transportuje v organizme rôzne substancie: kyslík, oxid uhličitý, živiny, produkty metabolizmu, vitamíny, elektrolyty...
- transportuje a distribuuje v organizme teplo a chlad, signály (napr. hormóny)
- funguje ako nárazníkový a obranný systém
- má koagulačnú aj antikoagulačnú vlastnosť
- podieľa sa na udržiavaní homeostázy v organizme (napr. objem telových tekutín, acidobázická rovnováha- ABR)

Na týchto funkciách sa podieľajú tak formované elementy, ako aj substancie nachádzajúce sa rozpustené v tekutej zložke krvi (v plazme). Erytrocyty (Er) zabezpečujú prenos O_2 a CO_2 , ABR, leukocyty –neutrofilné (Ne) sa podieľajú na nešpecifickej, monocyty (Mo) s lymfocytmi (Ly) na špecifickej imunitnej obrane. Trombocyty (Tr) sú dôležité pre normálnu zrážavosť krvi. Plazmatické proteíny zohrávajú dôležitú úlohu v humorálnej imunitnej obrane, v udržiavaní primeraného koloidne-osmotického tlaku krvi, v transporte vo vode nerozpustných látok a ich ochrane pred likvidáciou v krvi prítomnými aktívnymi látkami. Naviazanie hormónov, liečiv a toxínov na plazmatické bielkoviny znižuje intenzitu ich okamžitého pôsobenia a znižuje aj rýchlosť ich eliminácie z organizmu. Rad proteínov sa významne podieľa na zrážaní a fibrinolýze. Odstránením bielkovín z plazmy vzniká sérum.

Patofyziológia červených krviniek

Poruchy Er môžu byť kvantitatívneho aj kvalitatívneho charakteru. Najvýznamnejšími z nich sú **anémie a polycytémie**.

Anémie

Anémie sú patologické procesy, ktoré sú charakterizované znížením počtu Er, znížením množstva hemoglobínu v nich (Hb) a znížením hematokritu (Hk) v jednotke objemu krvi pod referenčné hodnoty pri normálnom celkovom objeme krvi.

Existujú rôzne príčiny a rôzne mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku anémií. Na základe etiopatogenetických kritérií rozlišujeme anémie:

a) spôsobené zvýšenými stratami Er

b) spôsobené zníženou produkciou normálnych Er alebo produkciou defektných Er

Do **prvej skupiny** patria anémie spôsobené: **krvácaním** (akútnym a intenzívnym alebo chronickým a slabým), **hemolýzou** (spôsobenou defektnými Er, noxami prítomnými v krvi).

Do **druhej skupiny** sa zaraďujú anémie vyskytujúce sa pri diseminovaných malígnych procesoch (napr. leukémiách), pri závažných nemalígnych chronických chorobách zápalového aj nezápalového pôvodu, pri hypovitamínózach (B₁₂, kyselina listová, vitamín C), pri nedostatku železa a pri zlyhaní funkcie kostnej drene.

Na vzniku anémií v oboch skupinách sa môžu podieľať aj genetické faktory. Typ vzniknutej anémie závisí od toho, v ktorej fáze vývoja Er hematofilná noxa pôsobí. Ak pôsobí na pluripotentnú hemopoetickú kmeňovú bunku a spôsobí v nej defekt diferenciácie, potom je výsledkom **panmyelopatia** (porucha tvorby všetkých druhov krvných elementov). Noxa môže pôsobiť na neskoršie vývojové štádiá krvných elementov, napr. na prekursorovú bunku červenej rady (napr. vírusy, protilátky proti erytropoetínu alebo proti membránovým proteínom) a jej výsledkom je **izolovaná aplastická anémia**. Erytrocytová prekursorová bunka sa nemôže ďalej vyvíjať ak chýba erytropoetin, čo sa môže vyskytnúť napr. pri závažnom poškodení obličiek – vznikne **renálna anémia**. Proeryteroblast je vývojovým štádiom Er nasledujúcim po prekursorovej bunke červenej rady. Na tejto úrovni sa môže negatívne prejaviť génový defekt a nedostatok dôležitých vitamínov (B₁₂, kys. listová), čo vedie k vzniku **megaloblastickej anémii**. V prípade, že vývoj v tomto štádiu prebehol normálne, mení sa proerytroblast na erytroblast s tvorbou hemu a globínu. Ak chýbajú pre tvorbu zložiek Hb súčasti, teda je

nedostatok železa, je defekt v syntéze globínu alebo hemu, potom vzniká **mikrocytárna hypochrómna anémia**. Aj po uvoľnení zreých Er z kostnej drene do krvi môže dôjsť k vzniku ich deficitu z dôvodu, že je chyba v ich stavbe/štruktúre, alebo sa dostanú do prostredia, ktoré je pre ne nepriaznivé. Obe situácie skracujú dobu „prežívania“ Er. Výsledkom sú **hemolytické anémie**. Delíme ich na **korpuskulárne** – príčina predčasného zániku Er je v Er samotných (napr. v ich stavbe), a **nekorpuskulárne** - príčinou ich skráteného „života“ sa nachádza mimo Er (mechanické, imunologické, toxické faktory). Hemolytické anémie sú sprevádzané zvýšenou tvorbou a koncentráciou erytropoetínu v krvi, čo vedie ku kompenzačnej stimulácii tvorby Er. K významným a/alebo častým druhom anémií patria: **anémie z nedostatku železa, perniciózna anémia, aplastické anémie, kosáčkovitá anémia, posthemoragická anémia, hemolytické anémie, anémie pri chronických chorobách, talasémie**.

1) Anémie z nedostatku železa

Železo prítomné v organizme je viazané hlavne v Hb (2/3), zostávajúca 1/3 tvorí zásobné železo (ferritin, hemosiderin) a železo v myoglobíne a v enzýmoch. Za fyziologických podmienok je príjem Fe do organizmu a jeho straty z organizmu vyrovnané. Hlavným zdrojom **príjmu železa je potrava**, z ktorej sa resorbuje 3 -15% železa, pri nedostatku Fe v organizme až 25%. Najľahšie sa resorbuje železo **vo forme hemovej (hem-Fe²⁺)**, ktoré je obsiahnuté v červenom mäse a rybách. Po oddelení hemu sa Fe²⁺ vstrebe do krvi alebo zostane v bunkách sliznice čreva vo forme ferritinu – Fe³⁺. Táto forma Fe sa vráti do lumenu čreva v odlúpených črevných epitelových bunkách. **Nehemové železo** obsiahnuté v rastlinnej potrave je absorbované sliznicou čreva len v Fe³⁺ forme symportom s H⁺ nosičom. Je zrejmé, že pre tento prenos je podstatné nízke pH chýmu. Fe³⁺ musí byť na povrchu sliznice redukované na Fe²⁺, aby mohlo byť absorbované. Resorbovanie Fe zo sliznice čreva do krvi vyžaduje oxidáciu Fe²⁺ na Fe³⁺. V krvi Fe reaguje s apotransferrínom na transferrin, ktorým sa transportuje do kostnej drene, kde sa transferrin naviaže na transferrinové receptory erytroblastov a uvoľní z väzby železo. To sa následne naviaže na hem v Er. Zásobnými formami železa sú ferritin (rýchly zdroj) a hemosiderin. Železo je v organizme recyklované z malformovaných erytroblastov po ich hemolýze ako aj zo zaniknutých Er.

K hlavným príčinám anémií z nedostatku železa patria:

- straty krvi z GIT-u , pri zvýšenej intenzite menštruácie,

- zníženie efektivity recyklácie železa – napr. pri chronických infekciách (vplyvom zápalových cytokínov IL-1, IL-6, TNF α) sa znižuje opätovné použitie železa pohlteneho makrofágmi,
- nízky príjem železa potravou,
- zníženie absorpcie železa z dôvodu achlorhydrie a malsabsorpcie (z dôvodu patologických procesov lokalizovaných v hornej časti tenkého čreva) alebo z dôvodu väzby železa na fytáty, cereálie, zeleninu, kyselinu tanínovú (čaje) a oxaláty,
- zvýšenie spotreby železa, napr. pri raste dieťaťa, v tehotenstve a dojčení.

Zaujímavý je v tejto súvislosti vzťah medzi tanínmi obsiahnutými v čajoch a resorpciou železa z čreva. Resorpcia železa obsiahnutého v rastlinnej potrave je tanínmi výrazne znížená, napr. 1 šálka čaju zníži resorpciu železa prítomného v rastlinnej potrave o 30-60%, ale neovplyvní resorpciu hemového železa. Na tento efekt by si mali dať pozor hlavne vegetariáni (vegáni), pretože kombinácia pitia čajov s požívaním rastlinnej potravy môže vyústiť do vzniku anémie z nedostatku Fe. Anémia z nedostatku železa je **mikrocytárna a hypochrómna**.

2) Megaloblastické anémie

Do tejto skupiny patrí, okrem iných, aj **perniciózna anémia**. Základnou poruchou, ktorá vedie k vzniku anémií tohto typu, je nedostatočný príjem alebo porušený metabolizmus **kyseliny listovej** (vitamín B₉) alebo **kobalamínu** (vitamín B₁₂). Výsledkom je obmedzenie syntézy DNA a tým spomalenie bunkového cyklu krvných buniek (ale nielen tohto typu buniek). Vývoj jadrovej hmoty erytroblastov sa spomaľuje, kým tvorba Hb v ich plazme pokračuje normálne, čo vedie k vzniku veľkých erytroblastov nazývaných **megaloblasty** a po zániku ich jadrovej hmoty sa do krvi vyplavujú veľké, často ovoidné Er – **megalocyty** (veľkosť > 100fl). Je porušená aj tvorba **granulocytov a megakaryocytov**. Anémia vzniká v dôsledku spomalenej proliferácie Er, ako aj hemolýzou megaloblastov (znížená rezistencia) v kostnej dreni (neefektívna erytropoéza) a predčasným zánikom megalocytov v krvi (predčasná hemolýza). Pre vznik tohto typu anémií sú rizikové najmä tieto populačné skupiny: seniori (> 60 rokov), pacienti s nadmernou konzumáciou liekov na zvládnutie žalúdočných problémov (napr. pálenie záhy), adolescenti s vegetariánskym stravovaním sa, pacienti s chronickými chorobami žalúdka, tenkého čreva a po operáciách na týchto častiach GITu, pacienti s chronickými infekciami a chronickí alkoholicy. Nedostatok kyseliny listovej pre tvorbu Er môže vzniknúť v dôsledku **nízkeho príjmu folátu** (likviduje sa aj dlhotrvajúcim varením produktov, ktoré ju obsahujú - fazuľa a ďalšie strukoviny,

listová zelenina, hydina, bravčové mäso, kôrovce a pečienka), nízkej konzumácie citrusových plodoch a džúsov, pšeničných otrúb a celozrnných výrobkov. Folát sa ukladá v pečeni ako zásobná látka a jeho nedostatočný príjem sa preto neprejaví ihneď po vzniku nutričného deficitu, ale až po 2-4 mesiacoch. Iným dôvodom jeho deficitu môžu byť **zvýšené nároky** organizmu na jeho dodávku (tehotenstvo) alebo **malabsorpcia** spôsobená dysfunkciou tenkého čreva alebo terapeutickým podávaním metotrexátu a **nedostatkom vitamínu B₁₂**.

Príčinami nedostatku **kobalamínu** sú hlavne: **nedostatočný príjem** (napr. pri prísne vegetariánskej strave, pri chýbaní **intrinsic faktora** z dôvodu poškodenia sliznice žalúdka (atrofická gastritída), zníženie dostupnosti kobalamínu v čreve z dôvodu **bakteriálnej alebo parazitárnej črevnej infekcie, poškodenia alebo absencie terminálneho ilea**. Vzhľadom na jeho značné zásoby v organizme (za fyziologických podmienok) sa prejavy jeho deficiencie vyvinú až po rokoch blokovania jeho prívodu do organizmu. Výsledkom je **megaloblastický typ anémie**.

3) Aplastické anémie

Tento typ anémií je spôsobený **neschopnosťou kostnej drene tvoriť dostatočný počet nových Er**. Dôležitú rolu pri vzniku tejto poruchy hrá viacero faktorov, ktoré majú potenciál **poškodiť kmeňové krvné bunky** kostnej drene – zdroja Er, Le a Tr. Výsledkom je teda nielen anémia, ale aj leukopénia a trombocytopénia. Kostná dreň môže byť pri tejto poruche podľa stupňa jej poškodenia **hypoplastická** (obsahuje len malé množstvo krvných buniek) alebo **aplastická** (kostná dreň je „prázdna“ – neobsahuje žiadne krvné elementy).

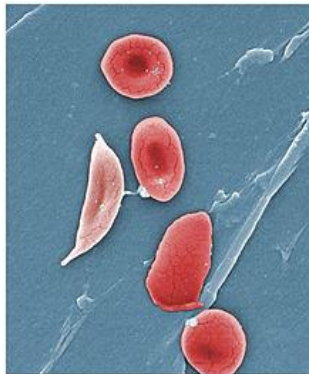
Pri vzniku aplastickej anémie sa predpokladá patogenetický mechanizmus pozostávajúci z nasledujúcich krokov:

- a) geneticky podmienená zmena kostnej drene,
- b) hypoproliférácia hemopoetických buniek,
- c) vznik imunitnej reakcie proti zmeneným bunkám.

Aplastická anémia môže byť dôsledkom priameho toxického vplyvu žiarenia, chemoterapie, niektorých špecifických chemických látok (napr. benzén) a intermediálnych metabolitov niektorých liečiv na kostnú dreň. Imunitná reakcia proti hemopoetickým bunkám sa vyvíja napr. po transfúzii nevhodnej krvi, eozinofilnej fascitíde, pri niektorých druhoch hepatitíd, v tehotenstve, ale môže vzniknúť aj bez známej príčiny (idiopatická forma).

4) Kosáčikovitá anémia (KA)

Ide o chorobu, ktorá má **hematogennú** a **vazookluzívnu formu**. Hlavnou poruchou pri KA je tvorba abnormálneho Hb – **HbS**. Tento má iné vlastnosti ako normálny Hb, napr. HbS polymerizuje pri nízkom parciálnom tlaku O_2 , čo spôsobuje zmenu tvaru Er – mení sa na tvar kosáka (pozri obrázok). HbS spôsobuje aj zmenu funkcie membrány Er, ktorá sa prejavuje znížením elasticity Er, čo vedie k sťaženiu prechodu takýchto Er kapilárami až k blokovaniu kapilárneho riečiska. Tieto Er sú tiež „krehkejšie“, čo vedie k skráteniu ich „života“ z dôvodu hemolýzy už po 15- 20 dňoch ich existencie. Výsledkom obturácie kapilárnej siete neflexibilnými Er je tkanivová ischémia a následné poškodenie tkanív sprevádzané bolesťou a orgánovými zmenami (napr. autosplenektómiou). Výsledkom je hemolytická anémia.



Obr. 1 Kosáčikovitá anémia – typická zmena tvaru Er.

5) Posthemoragické anémie (PHA)

Ich príčinami sú rôzne druhy krvácania. Môže to byť **akútne krvácanie** (vonkajšie alebo vnútorné) obyčajne s veľkou stratou objemu krvi. Takáto strata krvi sa môže primárne prejaviť ako hypovolémia až hypovolemický šok. Anémia – obyčajne **normocytárna a normochrómna** – sa vyvíja až s odstupom času od skončenia straty krvi a to vtedy, ak táto strata nebola adekvátne nahradená. Anémia vzniká ako dôsledok aktivácie kompenzačných mechanizmov organizmu vyvolaných stratou krvi. Prvým z nich je nahrádzanie strateného intravaskulárneho objemu krvou z krvných rezervoárov, tekutinou z intersticiálneho priestoru a vodou zadržívanou obličkami, čo vedie k dilúcii krvi – **dilučná anémia**. Ďalším kompenzačným mechanizmom je nahrádzanie počtu Er ich zvýšenou tvorbou v kostnej dreni (počas 4-6 týždňov). Tieto krvinky však môžu obsahovať menej Hb - sú hypochrómne a môžu byť aj menšie – mikrocyty a môžu byť aj „mladé“ – retikulocyty: vzniká **mikrocytárna**,

hypochrómna anémia. Úplná náhrada stratenej krvi a úprava akútnej PHA trvá 6 až 8 týždňov – ako posledná sa upravuje hodnota hemoglobínu, pretože jeho „výroba“ trvá z uvedených procesov najdlhšie. Pri **chronickom krvácaní** s malými opakovanými stratami krvi (okultné krvácanie napr. z GIT-u) sa vyvíja skôr **anémia z nedostatku železa** ako posthemoragická anémia.

6) Hemolytické anémie (HA)

Ich charakteristickým rysom je **predčasná deštrukcia Er**, pričom erytropoéza nemusí byť narušená. Výsledkom je **zníženie počtu Er a zníženie množstva Hb**. Erytropoéza môže byť výrazne akcelerovaná, ale ani to nemusí stačiť na adekvátne nahradenie Er stratených hemolýzou.

HA delíme na **získané a vrodené**. K **príčinám získaných HA** patria:

- infekcie – baktériové (klostrídie, salmonella typhy ...), protozoálne (malária, toxoplazmóza)
- systémové choroby, napr. lupus erythematosus
- niektoré liečivá, toxíny
- ochorenia pečene a obličiek
- abnormálne imunitné reakcie, napr. post-transfúzne reakcie, hemolytická choroba novorodencov, autoimunitná hemolytická anémia.

Vrodené hemolytické anémie môžu mať rad príčin. Základnou je tvorba **abnormálnych Er** – defekty membrány, chýbanie niektorých metabolických enzýmov, porucha syntézy globínu a iné. Napr. deficit enzýmu glukzo-6-fosfát dehydrogenázy, ktorý zabezpečuje oxygenujúcu stabilitu Hb, je najčastejšou vrodenou erytrocytovou enzymopatiou prenášanou cca 400 miliónmi nosičov a vedie k hemolýze. Hemolýza vzniká intravaskulárne alebo v lymfoidnom tkanive.

K základným patomechanizmom vzniku HA patria:

a) Autoimunitný mechanizmus – HA vyvolané chladovými a tepelnými protilátkami, HA vyvolané liečivami. Napr. k HA vyvolaným tepelnými protilátkami patria anémie vznikajúce pri chronickej lymfatickej leukémii, tumoroch lymfoidného tkaniva, systémovom lupus erythematosus. HA vyvolané chladovými protilátkami sa vyskytujú ako komplikácia pri infekčnej mononukleóze, pri pľúcnej infekcii vyvolanej mykoplazmou pneumónie.

b) Iné druhy patomechanizmov – napr. fyzikálna deštrukcia Er (trauma, umelé srdcové chlopne), teplo a žiarenie (termálna hemolýza, hemolýza spôsobená žiarením), hypofosfatémia.

7) Anémie pri chronických chorobách

Vyskytujú sa pri závažných chronických infekčných aj neinfekčných chorobách, ich primárnou príčinou je znížená tvorba Er a anémia je **obyčajne normochrómna a normocytárna**, ale 30 – 50% pacientov môže mať Er hypochrómne a zmenšené (mikrocyty). Na vývoji tejto formy anémie sa podieľajú tri mechanizmy – zlyhávanie erytropoézy, porušený metabolizmus železa a skrátenie „života“ Er.

8) Talasémie

Je to skupina geneticky podmienených anémií patriacich do skupiny hemoglobinopatií. Ide o poruchu tvorby globínových reťazcov (α alebo β), čo sa prejavuje zmenou vlastností Hb, poškodením membrány Er a hemolýzou. Vzniká **hypochrómna mikrocytárna anémia a hemosideróza**. Hemosideróza poškodzuje myokard, pečeň, β -bunky pankreasu, slezinu a lymfatické uzliny. Talasémia sa prejavuje anemickým syndrómom (slabosť, dýchavica, bledosť kože a slizníc, závrate), zväčšenou slezinou a niekedy aj žltáčkou.

Patofyziológia bielych krviniek

Biele krvinky (leukocyty – Le) sú súčasťou imunitného systému a ich funkciou je pomáhať organizmu „bojovať“ proti infekcii. Jedna biela krvinka pripadá na 600 – 700 červených krviniek. Približne 70% Le sú polymorfonukleáry a 30% mononukleáry. V 1 mm^3 je 5 – 9.000 Le. Delíme ich na 5 podtypov: bazofily, eozinofily, lymfocyty, monocyty a neutrofily. Ich patologické zmeny majú tri základné formy:

- zvýšenie počtu
- zníženie počtu
- zmena štruktúry a funkcie

Kombinácie uvedených foriem sú časté. K základným poruchám patria:

Agranulocytóza – zníženie počtu granulocytov (neutrofilov, bazofilov, eozinofilov) v krvi, ktoré môže byť spôsobené ich zvýšenými stratami ako aj zníženou tvorbou v kostnej dreni. Pri ich znížení (hlavne neutrofilov) na hodnoty $2.000 - 500/\text{mm}^3$ dochádza k zníženiu obranyschopnosti proti baktériovým infekciám. Výsledkom môže byť až neutropenná sepsa.

Leukopénia – ide o zníženie počtu Le v krvi pod hodnotu $5.000/\text{mm}^3$, ktoré je spojené so zvýšením rizika vzniku bakteriálnych a hubových infekcií. Je spôsobená viacerými faktormi, napr. predchádzajúcou infekciou, chemo- alebo rádioterapiou, ako aj niektorými antibiotikami.

Infekčná mononukleóza – ochorenie známe ako „žľazová horúčka“, prenášaná napr. bozkávaním sa, vyskytujúce sa najmä u detí a adolescentov. Prejavuje sa lymfocytózou (mononukleáry) so značným počtom tvarovo zmenených lymfocytov, horúčkou, bolesťou hlavy, hrdla, zväčšenými lymfatickými uzlinami, stratou chuti do jedla a celkovou slabosťou. Občas je toto ochorenie sprevádzané komplikáciami, ako sú ruptúra sleziny, pečene, vznikom hemolytickej anémie.

Myelodysplastický syndróm – ide o hematologickú poruchu prejavujúcu sa neefektívnou produkciou (dyspláziou) myeloidných buniek v kostnej dreni. Za jej príčinu sa považuje mutácia pluripotentnej kmeňovej krvnej bunky. Definitívna identifikácia mutačného faktora zatiaľ nebola vykonaná. Výsledkom poruchy (podľa typu) môže byť anémia, trombocytopénia a/alebo akútna myeloidná leukémia.

Myeloproliferatívne ochorenia – je to skupina porúch hematopoézy charakterizovaných transformáciou kmeňovej hematopoetickej bunky, ktorá sa manifestuje nekontrolovanou proliferáciou a porušenou diferenciáciou erytrocytového, granulocytového a megakaryocytového radu. Výsledkom je vznik metaplázie a myelofibrózy. Transformácia normálnej hematopoetickej kmeňovej bunky na leukemickú vyžaduje uskutočnenie dvoch mutácií – mutáciu génu pre receptorovú tyrozínkinázu (vedie k zvýšeniu proliferačnej schopnosti) a mutáciu génov pre hematopoetické transkripčné faktory (vznik diferenciačného bloku). Kombináciou oboch porúch vzniká napr. akútna myeloidná leukémia. Do tejto skupiny patria ochorenia ako sú: chronické leukémie – myeloidná, granulocytová, eozinofilná, ďalej myelofibróza, pravá polycytémia, primárna trombocytémia.

Myelofibróza – je to klonálna neoplastická porucha hematopoézy a je súčasťou myeloproliferatívnych porúch. Abnormálny klon hematopoetických buniek (zvlášť megakaryocytov) produkuje cytokíny, napr. fibroblastový rastový faktor, čo vedie k nahradeniu hematopoetického tkaniva kostnej drene kolagénovou fibrózou s následnou stratou schopnosti kostnej drene tvoriť krvné bunky - vzniká pancytopénia. Objavuje sa extramedulárna tvorba krviniek v pečeni a slezine, čo sa prejavuje hepato – a splenomegáliou.

Leukocytóza – je to názov pre zvýšený počet Le v krvi a patrí k najčastejším zmenám krvného obrazu, je to však len laboratórny nález, nie choroba. Príčiny môžu byť infekčného aj neinfekčného pôvodu. Podľa druhu vyvolávajúcej noxy môže ísť o zvýšenie počtu jednotlivých druhov Le, teda o neutrofiliiu (najčastejšia forma), eoszinofiliiu, bazofiliiu, monocytózu a lymfocytózu. Infekčné príčiny leukocytóz sú všeobecne známe, menej známe sú príčiny neinfekčných leukocytóz. K nim patria napr. intenzívna fyzická záťaž, krčové stavy ako je epilepsia, emočný stres, tehotenstvo a pôrod, anestézia, podanie adrenalínu. Pri intenzívnej stimulácii kostnej drene zápalovými mediátormi dochádza k neutrofilnej leukocytóze s „posunom doľava“, čo znamená zvýšenie % mladých foriem Le v krvi. Opačná situácia vznikne pri supresii funkcie kostnej drene, teda „posun doprava“, čo znamená výraznú prevahu „starých“ a zníženie % „mladých“ Le. Je to napr. pri pernicióznej anémii alebo pri chorobe z ožiarenia.

Zdravá kostná dreň môže zareagovať na extrémne intenzívny stres, traumy alebo infekciu tvorbou veľkého množstva Le – $25 - 30 \times 10^9 / l$, čo nazývame **leukemoidnou reakciou**. Zmena v krvnom obraze sa v tomto prípade podobá leukémii (preto ten názov), ale od nej sa líši tým, že v krvnom obraze nie sú nezrelé Le, resp. zrelé, ale dysfunkčné Le.

Zmenený môže byť nielen počet, ale aj funkcia Le. K poruchám funkcie neutrofilov patria:

- porucha ich migrácie a chemotaxie – vzniká sy. „lenivých“ Le prejavujúci sa oneskorenou inváziou Le do oblasti poškodeného tkaniva,
- porucha fagocytózy a likvidácie mikróbov – je podmienená napr. deficitom myeloperoxidázy v neutrofiloch a prejavuje sa chronickou granulomatózou.

Poruchy hemostázy

Hemostatický systém chráni organizmus pred nadmernou stratou krvi formou vonkajšieho a vnútorného krvácania. Pozostáva : - z plazmatických faktorov, trombocytov a cievnej steny. Ich interakcia zabezpečí zatvorenie trhliny v cievnej stene tak, že najskôr vznikne v mieste poškodenia „biely trombus“ z krvných doštičiek a následne plazmatický koagulačný systém vytvorí fibrínovú sieť (červený trombus), ktorá primárny trombus stabilizuje. Tento systém má aj „brzdy“ - inhibičné mechanizmy, ktoré zabránia vzniku neadekvátne silnej koagulačnej reakcie. Teda, u zdravého človeka existuje rovnováha medzi faktormi koagulačnými a antikoagulačnými. Likvidáciu nadbytočných zrazenín zabezpečuje v krvi fibrinolytický systém.

Funkcia tohto systému môže byť porušená vplyvom vnútorných a/alebo vonkajších nox. Prejaví sa **sklonom ku krvácaniu alebo k vzniku trombózy**.

Príčinou vzniku krvácajúcich procesov (hemoragickej diatézy) môžu byť tieto mechanizmy:

- a) porucha koagulačného systému
- b) porucha fibrinolytického systému
- c) zníženie počtu a/alebo funkcie trombocytov
- d) defekty cievnej steny

Procesy uvedené pod bodmi a) a b) vedú k vzniku veľkého krvácania do mäkkých tkanív a kĺbov (vznik hematómov a hemartrosu), kým poruchy prezentované bodmi c) a d) sa manifestujú malým krvácaním - bodkové krvácanie (petéchie).

Plazmatické hemoragické diatézy (body a, b) môžu mať hereditárnu provenienciu. Z týchto sú najznámejšie hemofílie a z nich najmä hemofília A, ktorá je spôsobená deficienciou koagulačného faktora VIII. Vznik získaných koagulopatií (body a, b) súvisí so zníženou tvorbou koagulačných faktorov, s ich inhibíciou napr. heparínom, so vznikom protilátok proti koagulačným faktorom, napr. proti faktoru VIII alebo s vysokou spotrebou týchto faktorov (konzumpčná koagulopatia – napr. pri septickom šoku). Častou príčinou získaných koagulopatií sú závažné ochorenia pečene ako aj nedostatkom vitamínu K, resp. jeho inhibícia.

Hemoragické diatézy trombocytárneho pôvodu vznikajú pri trombocytopéniách alebo trombocytopatiách. Tieto môžu byť vrodené aj získané. Získané sú častejšie a ich príčinou môžu byť také procesy ako je aplastická kostná dreň, nedostatok kobalamínu a fosfátov, ich zvýšené odbúravanie (napr. vo zväčšenej slezine – hypersplenizmus). Keď klesne počet Tr pod 20×10^3 / μ l krvi hrozí vznik krvácania. Existuje rad ďalších príčin, ktoré môžu spôsobiť pokles počtu alebo zníženie kvality Tr. Z nich treba spomenúť aspoň kyselinu acetylosalicylovú, ktorá zabraňuje agregácii trombocytov a používa sa ako prevencia proti vzniku trombov v artériovom systéme organizmu.

Hemoragické diatézy vaskulárneho pôvodu vznikajú pri defektoch cievneho endotelu, pri ktorých je znížená tvorba (alebo tvorba úplne absentuje) von Willebrandovho faktora. Tento je nosičom koagulačného faktora VIII, teda výsledkom je zvýšený sklon ku krvácaniu spôsobený nedostatkom účinku uvedeného faktora. Existuje aj rad ďalších porúch kvality cievnej steny (napr. spojivového tkaniva), čo oslabuje cievnu stenu a výsledkom je krvácanie do kože a slizníc, napr. pri nedostatku vitamínu C, pri imunitných reakciách v cievnej stene.

KAZUISTIKY

Kazuistika 1

Ide o 52 ročného muža, ktorý sa sťažuje na bolesť v prekordiu, dýchavicu pri výstupe po schodoch a nauzeu. Pacient je depresívny a trápí ho častý kašeľ. Lekár pri obhliadke pacienta zistil ikterické sfarbenie kože a sklér, ataxickú chôdzu, dysdiadochokinézu a pozitívny Babinského príznak. Ďalej zistil masívne podkožné krvácanie v oblasti ľavého bedrového kĺba.

Laboratórne výsledky:

Chýba HCL v žalúdočkovej šťave nalačno ako aj po pentagastrínovom teste. Hematologické vyšetrenie ukázalo prítomnosť veľkých Er v periférnej krvi - mnohé z nich sú s jadrami. Počet Er $1,4 \times 10^{12}$ /l, hematokrit 0,21, Hb 4 mmol/l (norma pre muža 8,6 – 11,2 mmol/l). Čas krvácania bol 90 min a počet krvných doštičiek bol 50×10^9 /l. Koncentrácia vitamínu B₁₂ v sére bola 90ng/l. Celkový bilirubín bol 18mg/l (zvýšenie hlavne nekonjugovanej formy). Bola zistená aj znížená produkcia intrinsic faktora z parietálnych buniek žalúdočkovej sliznice (použitý špeciálny test s rádioaktívnym B₁₂).

Otázky a úlohy

- Identifikujte jednotlivé symptómy a príznaky v prezentovanej kazuistike.
- Vysvetlite mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov.
- Predpokladáte, že budú zmeny v bielom krvnom obraze tohto pacienta? Ak áno, tak aké? Ak nie, tak prečo?
- Predpokladáte, že budú u tohto pacienta aktivované nejaké kompenzačné mechanizmy? Ak áno, tak ktoré? Ak nie, tak prečo?
- O aké ochorenie pravdepodobne ide u tohto pacienta?

Kazuistika 2

Do internej kliniky bol prijatý 65-ročný pacient, ktorý bol doteraz zdravý a v dobrej kondícii. Teraz sa sťažuje na výraznú slabosť, ktorá sa u neho postupne zosilňovala v posledných 3 mesiacoch. Pri pokračujúcom rozhovore sa ukázalo, že pacient pociťuje výraznú difúznú slabosť a má dýchacie ťažkosti (nemôže chytiť dych) už pri výstupe po schodoch z

prízemia na 1. podlažie. Tieto ťažkosti sa postupne v priebehu času stávali stále intenzívnejšími. Pacient neuvádza žiadne iné zdravotné ťažkosti a prvotná obhliadka organizmu bola bez patologického nálezu.

Fyzikálne vyšetrenie: koža je bledá, vitálne funkcie sú v norme, vyšetrenie per rectum – tmavohnedá stolica, test na okultné krvácanie z GIT-u bol pozitívny, laboratórne vyšetrenie: krv – znížený počet Er

Otázky a úlohy

- a) Identifikujte všetky relevantné symptómy a príznaky pacienta.
- b) Aké mechanizmy sa na ich vzniku podieľajú?
- c) O aký druh anémie ide u tohto pacienta a čo je jej pravdepodobnou príčinou?
- d) Aké zmeny krvného obrazu možno zistiť u tohto pacienta pri mikroskopickom vyšetrení krvného náteru z periférnej krvi?
- e) Aké ďalšie vyšetrenia by bolo treba urobiť na potvrdenie a spresnenie diagnózy?
- f) Vysvetlite patomechanizmy podieľajúce sa na vzniku pacientovej zvýšenej únavnosti, celkovej slabosti, bledosti, dýchavice?
- g) Aké ďalšie symptómy a príznaky by pacient s týmto typom anémie mohol mať?

Kazuistika 3

Do ambulancie urgentného príjmu priviedla matka 20-ročnú dcéru s anamnézou 2 týždne trvajúcimi zdravotnými problémami – únavou, krvácaním z ďasien a veľmi silným menštruačným krvácaním.

Fyzikálne vyšetrenie: bledá koža a spojivky, zväčšená slezina, petéchie na dolných končatinách.

Laboratórne vyšetrenie krvi: leukocyty $178.000/\text{mm}^3$, Hb 78 g/l, Tr $25.000/\text{mm}^3$, blasty - 30% bielych krviniek.

Otázky a úlohy

- a) Identifikujte všetky symptómy a príznaky tejto pacientky
- b) Aké mechanizmy sa podieľajú na vzniku uvedených symptómov a príznakov ?
- c) Aké príčiny môžu byť zodpovedné za uvedené problémy pacientky?
- d) Aká je pravdepodobná diagnóza?

- e) Ktoré ďalšie symptómy a príznaky by sa u tejto pacientky mohli vyvinúť?
- f) Ktoré ďalšie vyšetrenia bude potrebné urobiť pre potvrdenie diagnózy?

Kazuistika 4

Matka priviezla 6-ročného syna do nemocnice na ambulanciu urgentného príjmu pre deti z dôvodu 3 dni trvajúcej všeobecnej nevoľnosti a horúčky okolo 38,5⁰C. Chlapec nemá žiadne lokalizované problémy.

Osobná anamnéza: opakované febrilné stavy. Podľa jeho matky je chlapec chorý prakticky každý mesiac.

Fyzikálne vyšetrenie: sú prítomné prejavy cervikálnej lymfadenopatie, na sliznici úst sú viditeľné ulcerácie.

Laboratórne vyšetrenie: vyšetrenie krvi Ne Le je 200/ μ l

Pacient bol hospitalizovaný. Kultivačné vyšetrenie krvi, moču a mozgovo-miechového moku bolo negatívne. Po 48 hodinách vyšetrenie krvi ukázalo, že počet Ne sa vrátil k norme. Podľa anamnestických údajov sa zdá, že ide o cyklicky sa opakujúci proces.

Otázky a úlohy

- a) Zhrňte a zapíšte všetky symptómy a príznaky, ktoré boli u chlapca zistené.
- b) Skúste vysvetliť mechanizmus vzniku jednotlivých symptómov a príznakov pacienta.
- c) Môže ísť u tohto pacienta o cyklickú neutropéniu? Čo je to cyklická neutropénia?
- d) Čo z uvedených prejavov pacienta podporuje uvedenú diagnózu?