

# 17

J.I.O. CRAIG  
D.B.L. McCLELLAND  
C.A. LUDLAM

## Choroby krwi

**Badanie kliniczne w chorobach krwi** 926

**Anatomia czynnościowa, fizjologia i badania** 928

Anatomia czynnościowa i hematopoeza 928

Główne funkcje komórek układu krwiotwórczego 931

Hemostaza 932

Badania w chorobach krwi 936

**Wiodące problemy w chorobach krwi** 938

Niedokrwistość 938

Podwyższone stężenie hemoglobiny 939

Leukopenia (obniżona liczba białych krwinek) 939

Leukocytoza (podwyższona liczba białych krwinek) 941

Powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia) 941

Splenomegalia (powiększenie śledziony) 942

Krwawienie 943

Małopłytkowość (zmniejszona liczba płytek krwi) 943

Nadpłytkowość (zwiększona liczba płytek krwi) 944

Zakrzepica żylna 944

Nieprawidłowości układu krzepnięcia 945

Pancytopenia 945

Zakażenia 945

**Produkty krwiopochodne i transfuzje** 946

Preparaty krwiopochodne 946

Zgodność układu

czerwonokrwinkowego 948

Procedury zapewniające bezpieczeństwo przetoczeń 949

Powikłania poprzetoczeniowe 950

**Niedokrwistości** 952

Niedokrwistość z niedoboru żelaza 952

Niedokrwistość megaloblastyczna 954

Niedokrwistość w przebiegu chorób przewlekłych 958

Hemoliza 958

Hemoliza wrodzona 959

Nabyta niedokrwistość hemolityczna 962

Hemoglobinopatie 964

**Nowotwory hematologiczne** 968

Białaczki 968

Chłoniaki 977

Paraproteinemie 981

Niedokrwistość aplastyczna 984

**Zespoły mieloproliferacyjne** 985

**Skazy krwotoczne** 986

Pierwotne zaburzenia hemostazy 986

Zaburzenia krzepnięcia 988

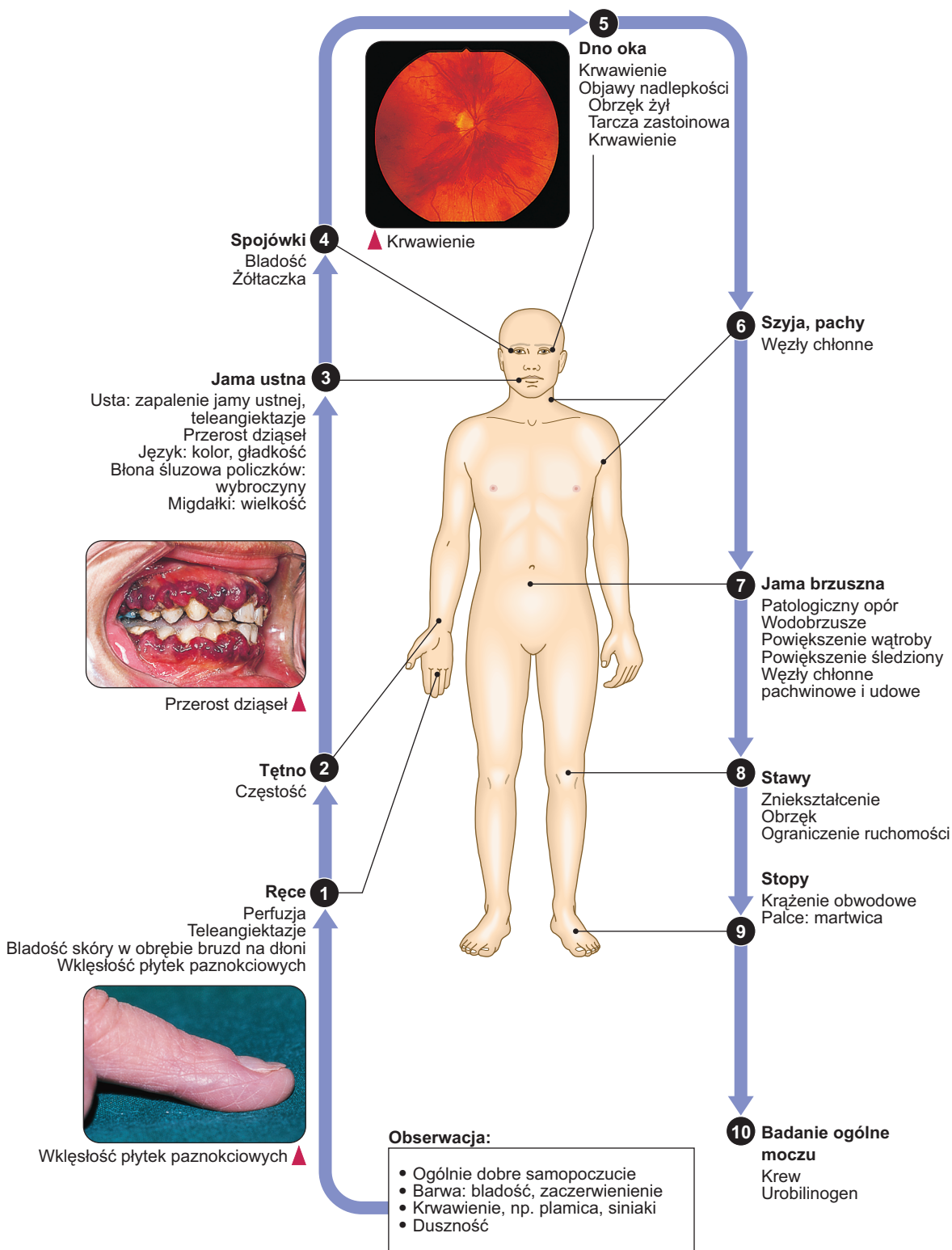
**Zakrzepica żylna** 992

Zaburzenia hematologiczne usposabiające do wystąpienia zakrzepicy żyłnej 992

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 994

**BADANIE KLINICZNE W CHOROBACH KRWI**

17



#### 4 NIEDOKRWISTOŚĆ

Tabela poniżej przedstawia objawy wskazujące na niedokrwistość.

NIEDOKRWISTOŚĆ
Objawy wskazujące na niedokrwistość
<b>Niespecyficzne objawy ogólne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmęczenie</li> <li>• Bóle głowy</li> <li>• Dusznosc</li> <li>• Obrzęk okolicy kostek</li> <li>• Nasilenie objawów innych współistniejących schorzeń, np. dusznicy bolesnej</li> </ul>
<b>Niespecyficzne objawy w badaniu fizykalnym</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bładość błon śluzowych</li> <li>• Przyspieszony oddech</li> <li>• Podwyższone ciśnienie tętnicze</li> <li>• Szmer skurczowy w okolicy koniuszka serca</li> <li>• Obrzęki okolicy kostek</li> <li>• Hipotensja ortostatyczna</li> <li>• Tachykardia</li> </ul>



#### KRWAWIENIE

Krwawienie może być związane z wrodzonymi lub nabytymi nieprawidłowościami w obrębie układu krzepnięcia. Dokładny wywiad i badanie fizykalne są istotne w wyjaśnieniu przyczyny krwawienia.

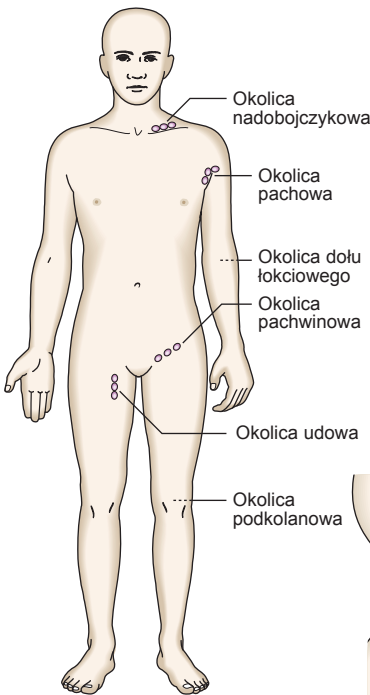
KRWAWIENIE
<b>Wywiad</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miejsce krwawienia</li> <li>• Czas trwania krwawienia</li> <li>• Przeprowadzone zabiegi operacyjne</li> <li>• Wywiad rodzinny</li> <li>• Zażywane leki</li> <li>• Choroby współistniejące</li> </ul>
<b>Badanie</b>
<p>Istnieją dwie zasadnicze przyczyny krwawienia, które mogą wywoływać objawy kliniczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Nieprawidłowości w obrębie płytek krwi</b> Nieprawidłowa funkcja płytek (np. w trakcie stosowania kwasu acetylosalicylowego) lub nieprawidłowa liczba płytek (np. w przebiegu białaczki)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skóra: wybroczyny, podbiegnięcia krwawe</li> <li>• Krwawienia z dziąseł i błon śluzowych</li> <li>• Krwawienie z dróg rodnych</li> </ul> </li> <li><b>Nieprawidłowości w obrębie kaskady krzepnięcia</b> (np. hemofilia)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwawienie do stawów</li> <li>• Krwawienie do tkanek miękkich</li> </ul> </li> </ol>



Nieprawidłowości w obrębie krwi mogą być wywołane nie tylko pierwotną chorobą krwi i układu limforetikularnego, ale także anomaliami w obrębie innych układów. Badanie pacjenta z zaburzeniami układu krwiotwórczego powinno obejmować dokładny wywiad oraz badanie fizykalne z uwzględnieniem nieprawidłowości w zakresie erytrocytów, leukocytów, płytek krwi, układu krzepnięcia.

#### 6 POWIĘKSZENIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH (LIMFADENOPATIA)

Powiększenie węzłów chłonnych może towarzyszyć zarówno zakażeniom, jak i chorobom nowotworowym.



#### POWIĘKSZENIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH

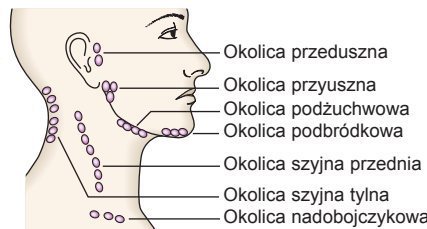


##### Wywiad

- Szybkość powiększania się węzłów chłonnych i stopień ich powiększenia
- Bolesność
- Objawy towarzyszące: utrata masy ciała, nocne poty, świąd

##### Badanie

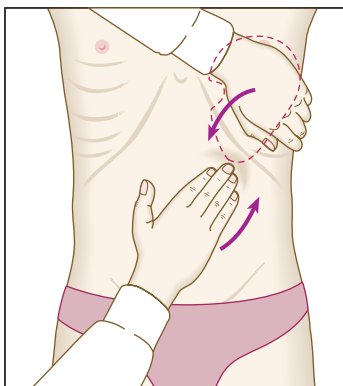
- Lokalizacja: miejscowe, uogólnione
- Wielkość (cm)
- Konsystencja: twarde, miękkie, chęlboczące
- Przesuwalne, nieprzesuwalne
- Poszukiwanie ognisk infekcji na obszarze spływu chłonki powiększonych węzłów chłonnych (np. ropień zęba)
- Badanie ogólne (np. zmiany stawowe, wysypki, pałeczkowatość palców)



#### 7 BADANIE ŚLEDZIONY

- Badanie należy rozpocząć od prawego dołu biodrowego, przesuwając się w kierunku lewego podżebrza.

- Pacjenta należy poprosić o wykonanie głębokiego wdechu przez usta; dolny brzeg śledziony jest najlepiej wyczuwalny na szczycie wdechu.
- Należy umieścić lewą dłoń w okolicy dolnych żeber pacjenta i zbliżyć ją w kierunku łuku żebrowego przesuwając w ten sposób śledzionę do przodu.
- Jeśli śledziona jest mała pacjenta należy ułożyć do badania na prawym boku.



#### OCENA ŚLEDZIONY



- Wcięcie śledzionowe
- Powierzchniowe położenie
- Stłumienie w czasie opukiwania
- Położenie pod lewym łukiem żebrowym
- Ruchomość w trakcie oddychania

Choroby układu krwiotwórczego obejmują szerokie spektrum schorzeń, od niedokrwistości, które należą do najczęstszych nieprawidłowości, do rzadziej występujących białaczek i wrodzonych anomalii układu krzepnięcia. Te ostatnie schorzenia, jakkolwiek rzadkie, stanowią przykład wykorzystania postępów w poznaniu mechanizmów komórkowych i molekularnych w diagnostyce i terapii. Nieprawidłowości w obrębie układu krwiotwórczego mogą mieć związek ze schorzeniami innych układów, z tej przyczyny ocena parametrów hematologicznych stanowi ważną część każdego badania klinicznego.

## ANATOMIA CZYNNOŚCIOWA, FIZJOLOGIA I BADANIA

### ANATOMIA CZYNNOŚCIOWA I HEMATOPOEZA

Krew krąży w organizmie człowieka w obrębie naczyń krwionośnych, które tworzą układ krążenia. Składa się z osocza oraz trzech podstawowych elementów morfotycznych:

- eryocyty – transportują tlen z płuc do tkanek;
- leukocyty – chronią organizm przed zakażeniami;
- płytki krwi – przez interakcję z naczyniami krwionośnymi i czynnikami krzepnięcia zapewniają integralność naczyń.

### ETAPY HEMATOPOEZY

Hematopoeza to proces krwiotworzenia, zapoczątkowany w okresie embrionalnym w pęcherzyku żółtkowym, następnie kontynuowany w wątrobie i śledzionie a od piątego miesiąca życia płodowego w szpiku kostnym. Po porodzie „czerwony” szpik kostny znajduje się w jamach szpikowych wszystkich kości, lecz z wiekiem zostaje zastąpiony przez

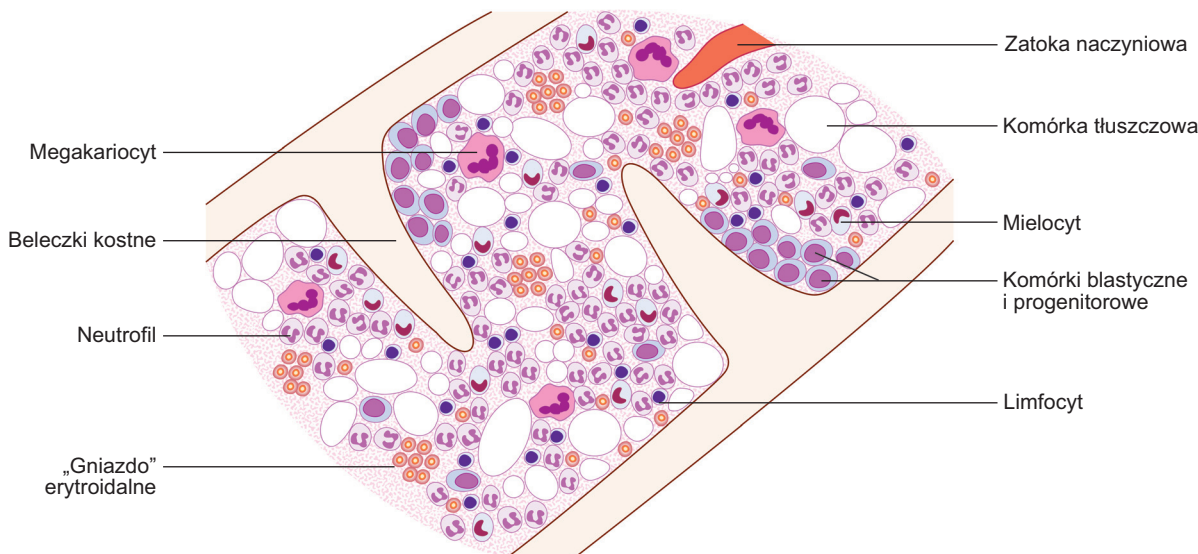
szpik „żółty”. U osób dorosłych hematopoeza odbywa się w kościach kręgosłupa, miednicy, mostka, żeber, obojczyków, czaszki, kości ramiennych i udowych. Szpik kostny stanowi ok. 5% masy ciała zdrowego dorosłego człowieka, ilość „czerwonego” szpiku kostnego może się jednak zwiększać w odpowiedzi na wzrost zapotrzebowania na komórki krwiotwórcze.

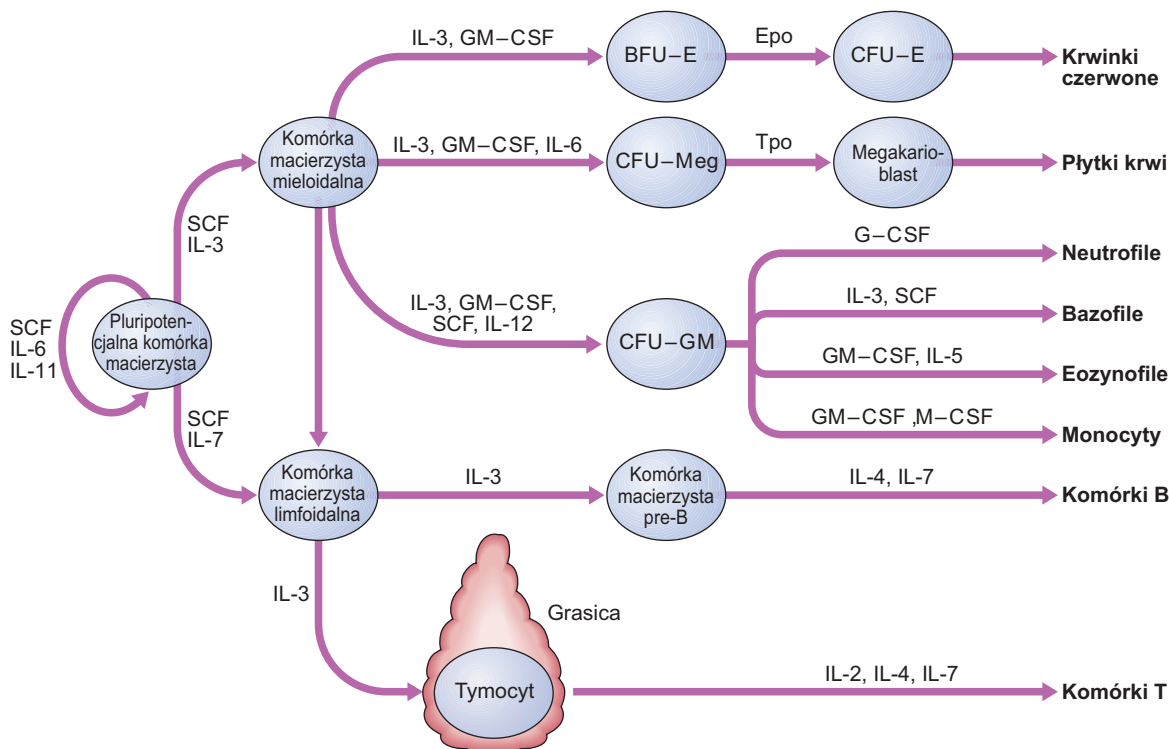
Szpik kostny zajmuje przestrzenie międzybeleczkowe w kościach. W jego obrębie można wyróżnić pulę hematopoetycznych komórek progenitorowych oraz pulę komórek dojrzałych, które są wykorzystywane w przypadku zwiększonego zapotrzebowania na elementy morfotyczne. Komórki hematopoetyczne mogą uczestniczyć w interakcjach z tkanką podścieliska, zawierającą komórki układu retikularnego, makrofagi, komórki tłuszczowe, naczynia krwionośne oraz zakończenia nerwowe. To podścielisko stanowi odpowiednie mikrośrodowisko dla wzrostu i rozwoju komórek hematopoetycznych. Prawidłowy szpik kostny posiada charakterystyczną organizację (ryc. 17.1). „Gniazda” prekursorowych komórek układu czerwonokrwinkowego gromadzą się wokół centralnie zlokalizowanego makrofaga, który magazynuje żelazo. Megakariocyty to duże komórki, produkujące i uwalniające płytki krwi do naczyń krwionośnych. Komórki układu białokrwinkowego znajdują się w pobliżu beleczek kostnych. Dojrzałe komórki migrują z jam szpikowych w kierunku zatok naczyniowych. Plazmocyty stanowią ok. 5% populacji komórek szpiku i są rozproszone w przestrzeniach międzybeleczkowych.

### POWSTAWANIE KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

#### Komórki macierzyste

Hematopoeza to aktywny proces, którego zasadniczą funkcją jest zapewnienie prawidłowej liczby komórek krążących w układzie krążenia, charakteryzujący się szybką reakcją w przypadku wzmożonego zapotrzebowania na elementy morfotyczne w odpowiedzi na krwawienie czy zakażenie.





**Ryc. 17.2 Komórki macierzyste i czynniki wzrostu w rozwoju komórek hematopoetycznych.** (BFU-E = komórka ukierunkowana linii erytropoetycznej; CFU-Meg = komórki prekursorowe szeregu megakariocytowego; CFU-GM = komórki prekursorowe szeregu granulocytarno-makrofagowego; CFU-E = komórki prekursorowe szeregu erytroidalnego; IL = interleukina; SCF = czynnik wzrostu komórek macierzystych; GM-CSF = granulocytowo-makrofagowy czynnik wzrostu; Epo = erytropoetyna; Tpo = trombopoetyna; G-CSF = granulocytowy czynnik wzrostu; M-CSF = makrofagowy czynnik wzrostu)

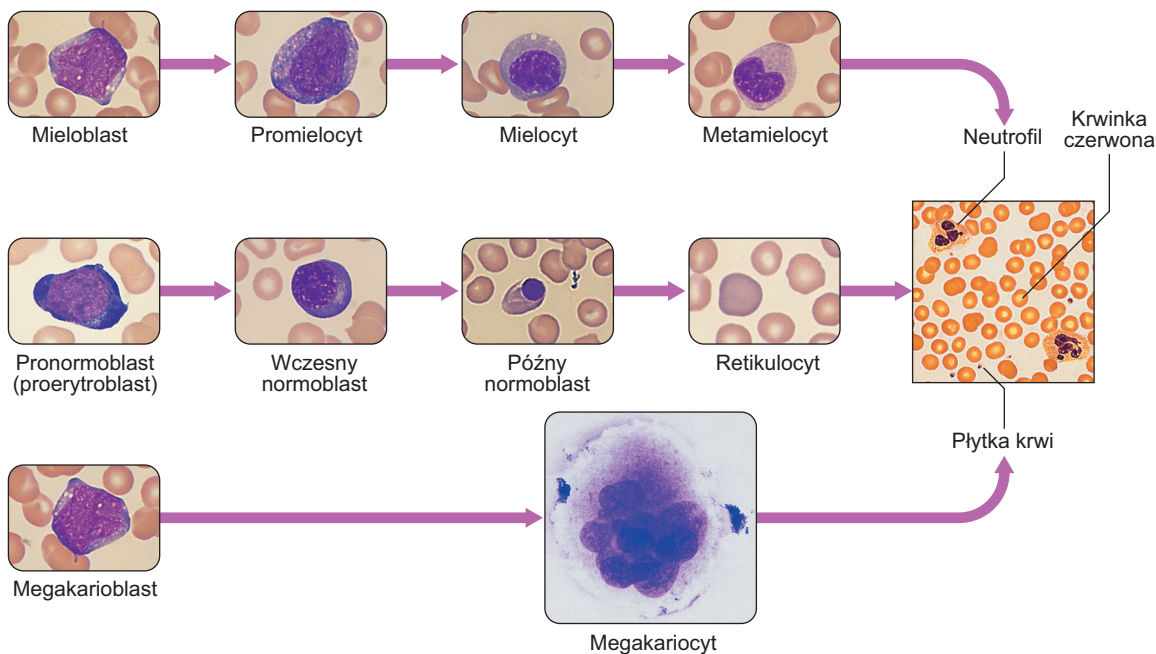
Wszystkie komórki krwi pochodzą od pluripotencjalnej komórki macierzystej. Ma ona zdolność do różnicowania się w kierunku poszczególnych rodzajów komórek układu krwiotwórczego. Komórki wielopotencjalne stanowią ok. 0,01% wszystkich komórek szpiku kostnego i odpowiadają za wytwarzanie poszczególnych komórek unipotentnych. Prymitywne komórki progenitorowe nie mają charakterystycznej morfologii; ich nazwa wywodzi się od szeregu komórkowego, jaki zapoczątkowują. CFU-GM (*colony-forming unit-granulocyte, monocyte*, komórka tworząca kolonie granulocytowe i makrofagowe) to komórka macierzysta, z której bierze początek linia komórkowa granulocytowa i monocytowa. CFU-E (*colony-forming unit-erythroid*) jest komórką tworzącą kolonie erytroblastyczne, natomiast CFU-Meg (*colony-forming unit-megakaryocytes*) daje początek megakariocytom i płytkom krwi (ryc. 17.2). Proliferacja i różnicowanie komórek macierzystych znajdują się pod kontrolą czynników wzrostu wytwarzanych przez różne komórki, w tym komórki podścieliska i limfocyty. Czynniki te wiążą się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek, wpływając nie tylko na ich proliferację oraz różnicowanie, ale także na przeżycie i funkcje dojrzałych komórek. Niektóre czynniki wzrostowe mogą działać synergistycznie z innymi. Granulocytowo-makrofagowy czynnik wzrostu (GM-CSF, *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*), interleukina 3 (IL-3) oraz czynnik stymulujący komórki macierzyste (SCF, *stem cell factor*)

działają na różne komórki w różnych fazach cyklu komórkowego, to jest na fazę wczesną lub późną. Inne czynniki natomiast, takie jak erytropoetyna (Epo), czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) i trombopoetyna (Tpo), są komórkowo specyficzne. Wiele spośród czynników wzrostu jest syntetyzowanych przy użyciu nowoczesnych technologii i stosowanych w terapii.

Najnowsze badania sugerują, że szpik kostny zawiera komórki macierzyste, które mogą się przekształcić w komórki inne niż krwiotwórcze, np. w komórki nerwowe, mięśniowe, szkieletowe, kardiomyocyty, komórki wątrobowe i śródbłonna naczyniowego. Zjawisko to, mogące mieć ciekawe zastosowanie lecznicze w przyszłości, określa się jako plastyczność komórek macierzystych.

### Krwinki czerwone (erytrocyty)

Prekursory erytrocytów (erytroblasty lub normoblasty) wywodzą się z progenitorowej komórki erytroidalnej (ryc. 17.3). To jądrzaste komórki, które zawierają hemoglobinę nadającą cytoplazmie różowe zabarwienie. Jądro komórkowe ulega kondensacji i zostaje usunięte z komórki. Pierwszą bezjądrzastą komórką szeregu czerwonych jest retikulocyt; zawiera on materiał rybosomalny w cytoplazmie. W warunkach prawidłowych retikulocyty to duże komórki o niebieskawym zabarwieniu, określanym mianem polichromazji. Tracą one rybosomalny materiał i dojrzewają w ciągu 3 dni, kiedy zostają uwolnione do krążenia.



Ryc. 17.3 Szereg rozwojowy krwinek czerwonych, granulocytów i płytek krwi.

Zwiększona liczba krążących retikulocytów (retikulocytoza) świadczy o aktywnej erythropoezie. Produkcję erytrocytów kontroluje erytropoetyna, polipeptydowy hormon wytwarzany przez komórki cewek nerkowych w odpowiedzi na niedotlenienie. Stymuluje komórki erytroidalne do różnicowania i dojrzewania. U pacjentów z niewydolnością nerek często pojawia się niedokrwistość spowodowana zmniejszonym wytwarzaniem erytropoetyny. Niedokrwistość w przebiegu niewydolności nerek leczy się za pomocą rekombinowanej erytropoetyny.

### Krwinki białe (leukocyty)

Granulocyty (neutrofile, eozynofile, bazofile) i monocyty wywodzą się z komórki tworzącej kolonie granulocytowe i makrofagowe CFU-GM. Pierwszą rozpoznawalną w szpiku kostnym komórką układu granulocytarnego jest mieloblast, duża komórka z małą ilością bazofilnej cytoplazmy i prymitywnym jądrem. W czasie podziału i dojrzewania komórki jądro ulega segmentacji, zaś w cytoplazmie pojawiają się specyficzne ziarnistości obojętnochłonne, kwasochłonne lub zasadochłonne (ryc. 17.3). Proces ten trwa ok. 14 dni. Duża pula dojrzałych neutrofilów znajduje się w szpiku kostnym. Każdego dnia  $10^{14}$  neutrofilów przechodzi do krążenia, tworząc dwie pule: krążącą i brzeźną (kontaktującą się z komórkami śródbłonna). Są one równe, lecz takie czynniki jak wysiłek fizyczny lub aminy katecholowe mogą zwiększać liczebność puli krążącej, co powoduje wzrost liczby krwinek białek. Neutrofile przebywają w układzie krążenia przez 6–10 godz., a następnie zostają zniszczone, przede wszystkim w śledzionie. Mogą również przechodzić do tkanek, gdzie zostają zużyte w procesach zapalnych, lub giną na drodze apoptozy i są fagocytowane przez makrofagi. Mielocyty i metamielocyty w warunkach prawidłowych występują tylko w szpiku kostnym. Mogą jednak pojawić

się w krążeniu w przebiegu zakażenia lub rozmaitych procesów toksycznych. Występowanie bardziej prymitywnych prekursorów białokrwinkowych we krwi obwodowej, często wraz z jądrami komórek układu czerwokrwinkowego nazywa się „obrazem leukoerytroblastycznym”. Może on pojawiać się w przypadku poważnych zaburzeń w obrębie szpiku kostnego. Monocyty są dużymi komórkami pochodzącymi od monoblastów. W krążeniu przebywają przez kilka godzin. Następnie przechodzą do tkanek, gdzie dojrzewają do makrofagów, które mogą proliferować przez wiele lat. Cytokiny G-CSF, GM-CSF i M-CSF biorą udział w wytwarzaniu komórek układu białokrwinkowego i mogą być stosowane w praktyce klinicznej np. w granulocytopenii po chemioterapii.

Limfocyty również wywodzą się z wielopotentjalnej komórki macierzystej. Można wyróżnić ich dwa zasadnicze typy: limfocyty T (80% krążących limfocytów) oraz limfocyty B. Komórki limfoidalne, które migrują do grasicy, przekształcają się w limfocyty T, natomiast limfocyty B powstają w szpiku kostnym.

### Płytki krwi

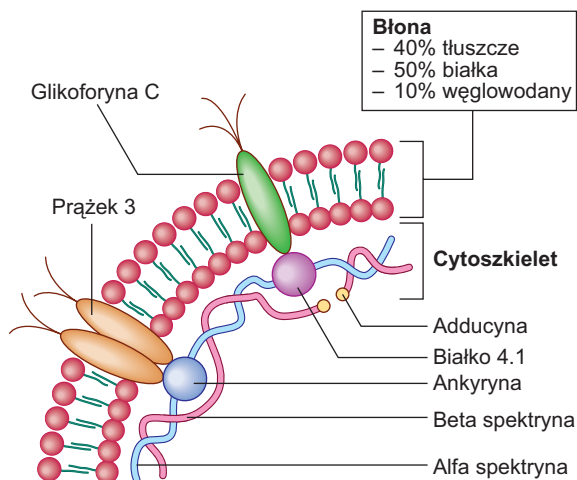
Płytki krwi są wytwarzane przez megakariocyty. Komórka tworząca kolonie megakariocytowe (CFU-Meg) dzieli się, dając początek megakarioblastom; megakariocyty powstają wskutek endomitotycznej reduplikacji, która polega na podziale jądra, ale nie samej komórki. Dojrzałe megakariocyty to duże komórki z kilkoma jądrami i cytoplazmą zawierającą płytkowe ziarnistości. Z każdego megakariocyta powstaje ok. 3000 płytek, a te przechodzą do krążenia w zatokach szpikowych. Powstawanie i dojrzewanie megakariocytów następuje pod wpływem Tpo, której rekombinowaną formę stosuje się w praktyce klinicznej. Płytki krążą przez 8–14 dni, zanim zostaną zniszczone w układzie siateczkowo-

-śródbłonkowym. Około 30% płytek jest magazynowanych w śledzionie i nie przechodzi do krążenia.

## GŁÓWNE FUNKCJE KOMÓREK UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO

### KRWINKI CZERWONE (ERYTROCYTY)

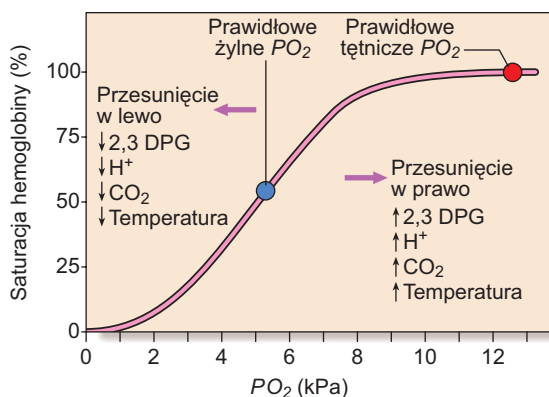
Dojrzały erytrocyt ma kształt dwuwklęsłego dysku o średnicy 8  $\mu\text{m}$ . Transportuje tlen do tkanek z płuc oraz dwutlenek węgla w przeciwnym kierunku. Nie posiada jądra komórkowego ani mitochondriów. Prawidłowy erytrocyt żyje ok. 120 dni; w tym czasie przebywa ok. 483 km, krążąc w naczyniach krwionośnych. Krwinki czerwone mogą przechodzić przez małe naczynia kapilarne, ponieważ struktura ich błony komórkowej jest przystosowana do zmiany kształtu. Błona erytrocytu składa się z podwójnej warstwy lipidowej oraz z włóknikowych białek, które tworzą „szkielet błonowy” (ryc. 17.4). Wrodzone nieprawidłowości w obrębie białek błonowych erytrocytu stanowią przyczynę niszczenia krwinek czerwonych przez śledzionę oraz powstawania erytrocytów o nieprawidłowym kształcie, nazywanych sferocytami albo eliptycytami. Erytrocyty są narażone na stres osmotyczny w krążeniu płucnym oraz nerkowym. W celu utrzymania homeostazy błona erytrocytu zawierająca poriny jonowe kontrolujące wewnątrzkomórkowe stężenie sodu, potasu, chlorków i wodorowęglanów. Energia potrzebna do tego procesu pochodzi z cytosolowych szlaków metabolicznych. 90% energii powstaje na drodze beztlenowej glikolizy, która prowadzi do powstania adenozynotrójfosforanu (ATP), natomiast 10% z cyklu pentozowego wytwarzającego zredukowany dinukleotyd nikotynamidowy (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*). Białka błonowe bariery lipidowej to antygeny odpowiedzialne za grupę krwi. Układ grupowy ABO oraz Rh należą do najlepiej zbadanych, znanych jest jednak ok. 400 antygenów grupowych.



Ryc. 17.4 Prawidłowa struktura błony krwinki czerwonej.

### Hemoglobina

Hemoglobina to białko odpowiedzialne za wymianę gazową pomiędzy tkankami a płucami. Składa się z czterech globinowych łańcuchów, z których każdy zawiera grupę hemową z żelazem. Każdy łańcuch globiny jest zbudowany z dwóch łańcuchów alfa i dwóch łańcuchów beta. Hemoglobina A (alfa alfa/beta beta) stanowi ok. 90% hemoglobiny u dorosłych, zaś hemoglobina F (alfa alfa/gamma gamma) to typ dominujący w życiu płodowym. Każda cząsteczka hemu zawiera jony żelaza ( $\text{Fe}^{2+}$ ), które w sposób odwracalny wiążą tlen. Końcowa grupa tlenowa zostaje związana z 20-krotnie większym powinowactwem niż pierwsza. W momencie związania tlenu łańcuchy beta globiny „zamykają się”, zaś w czasie uwalniania tlenu zostają rozsunięte, co umożliwia związanie hemoglobiny z 2,3-difosfoglicerolem (2,3-DPG), produktem metabolizmu krwinek czerwonych. Powoduje to zmniejszenie powinowactwa hemoglobiny do tlenu. To przyczyna sigmoidalnego kształtu krzywej dysocjacji hemoglobiny (ryc. 17.5). Prawidłowy przebieg tej krzywej zależy od stężenia 2,3-difosfoglicerolu, jonów  $\text{H}^+$  oraz  $\text{CO}_2$ ; krzywa ulega przesunięciu w prawo przy wzroście poziomu 2,3-DPG i w rezultacie tlen przenosi się z większą łatwością. Tkankowa hipoksja przyczynia się do wzrostu poziomu 2,3-DPG,  $\text{H}^+$  oraz  $\text{CO}_2$  i powoduje zwiększenie dostępności tlenu z krwinek czerwonych do tkanek. Hemoglobina F nie posiada zdolności do wiązania 2,3-DPG, dlatego krzywa dysocjacji hemoglobiny ulega przesunięciu w lewo. Następuje wzrost powinowactwa, co wraz z niskim pH krwi płodowej zapewnia prawidłowe utlenowanie płodu. Mutacje w obrębie aminokwasów łańcuchów globinowych, uszkadzające miejsca połączenia łańcuchów globiny z hemem, lub zaburzające wzajemne oddziaływanie pomiędzy łańcuchami globiny są przyczyną hemoglobinopatii i powstawania hemoglobin niestabilnych. Łańcuchy alfa są kodowane przez dwa geny zlokalizowane na chromosomie 16, natomiast łańcuchy beta przez jeden gen na chromosomie 11. Zaburzenia w produkcji łańcuchów globinowych prowadzą do rozwoju talasemii.



Ryc. 17.5 Krzywa dysocjacji hemoglobiny i czynniki, które przesuwają krzywą w prawo (większa ilość tlenu uwalniania z krwi) oraz w lewo (mniejsza ilość uwalnianego tlenu). (Aby zamienić kPa na mm Hg, należy tę pierwszą pomnożyć przez 7,5.)

### Niszczenie krwinek czerwonych

Komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego fagocytują erythrocyty. Aminokwasy z łańcuchów globinowych są uwalniane podobnie jak żelazo z hemu, zużyte do syntezy hemoglobiny. Pozostałość struktury hemu jest degradowana do bilirubiny i wiązana z kwasem glukuronowym przed wydalaniem do żółci. W jelicie cienkim bilirubina przekształca się do sterkobiliny; większa jej część zostaje wydalona, ale mała jej ilość ulega resorpcji i jest wydalana przez nerki w postaci urobilinogenu. Zwiększone niszczenie krwinek czerwonych na drodze hemolizy lub nieefektywnej hematopoezy stanowi przyczynę żółtaczki i wzrostu stężenia urobilinogenu w moczu. Wolna hemoglobina w obrębie naczyń krwionośnych jest toksyczna i zostaje związana przez haptoglobinę – białko produkowane przez wątrobę.

### KRWINKI BIAŁE

W obrębie krwinek białych (leukocytów) można wyróżnić granulocyty (neutrofile, eozynofile, bazofile), monocyty i limfocyty (ryc. 17.6).

#### Neutrofile

Neutrofile to najczęściej występujące krwinki białe we krwi u dorosłych. Ich średnica wynosi 10–14  $\mu\text{m}$ . Posiadają wielosegmentowane jądro zawierające 2–5 segmentów oraz ziarnistości w cytoplazmie. Ich główną funkcję stanowi rozpoznawanie i niszczenie obcych cząsteczek i mikroorganizmów. Znane są dwa główne typy ziarnistości neutrofilowych: pierwotne, czyli azurofilne, oraz liczniejsze wtórne, czyli specyficzne. Pierwotne ziarnistości zawierają mieloperoksydazę oraz inne białka ważne w niszczeniu mikroobów, zaś wtórne – białka błonowe, takie jak molekuly adhezyjne oraz składowe oksydazy NADPH (fosforan dwunukleotydu nikotynoadeninowego), dzięki któremu neutrofile produkują aniony nadtlenkowe wykorzystywane do niszczenia mikroorganizmów. Ziarnistości łączą się z błoną plazmatyczną przy degranulacji; ich zawartość zostaje uwolniona zewnątrzkomórkowo. Neutrofile stają się bardziej aktywne w odpowiedzi na zakażenie. Ich ziarnistości są wówczas określane mianem „toksycznych”.

#### Eozynofile

Eozynofile stanowią 1–6% krążących białych krwinek. Są podobnego rozmiaru co neutrofile, posiadają jednak dwupłatowe jądro i wyraźne pomarańczowe ziarnistości przy barwieniu metodą Romanowskiego. Eozynofile mają właściwości żerne, ich ziarnistości zawierają peroksydazę zdolną do wytwarzania reaktywnego tlenu oraz białka uczestniczące w niszczeniu pierwotniaków i robaków. Biorą także udział w reakcjach alergicznych (np. astma atopowa).

#### Bazofile

Bazofile występują rzadziej niż eozynofile, reprezentują <1% krążących białych krwinek. Zawierają gęste, ciemne ziarnistości, które nadają jądro ciemne zabarwienie. Mastocyty przypominają bazofile, lecz są zlokalizowane tylko w obrębie tkanek. Bazofile przyłączają przeciwciała IgE do swojej powierzchni i wskutek specyficznej reakcji

dochodzi do ich degranulacji z uwolnieniem histaminy, leukotrienów i heparyny. Bazofile są komórkami uczestniczącymi w reakcjach nadwrażliwości.

#### Monocyty

Monocyty to największe komórki spośród krwinek białych. Ich średnica wynosi ok. 12–20  $\mu\text{m}$ . Mają nieregularne jądro z obfitą jasnoniebieską cytoplazmą, która zawiera wakuole. Monocyty przemieszczają się do tkanek i tam przekształcają w makrofagi, komórki Kupffera lub komórki dendrytyczne prezentujące antygen. Uczestniczą w fagocytozie komórek apoptotycznych oraz mikroorganizmów. Monocyty produkują szereg różnych cytokin takich jak interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) oraz GM-CSF.

#### Limfocyty

U dzieci do 7 roku życia limfocyty stanowią najliczniejszą grupę krwinek białych. To różnorodne komórki, mniejsze od krwinek czerwonych, ale większe od neutrofilii. Małe limfocyty zawierają skąpą cytoplazmę, natomiast większe są bardziej nieregularne, z obfitą niebieską cytoplazmą. Większość limfocytów w krążeniu to limfocyty T (80%), które charakteryzują się ekspresją antygenów powierzchniowych CD1, 2, 3, 4, 5, 7 oraz 8. Limfocyty T pośredniczą w odporności komórkowej, można wyróżnić dwa zasadnicze typy limfocytów T: CD4(+), czyli limfocyty T pomocnicze, oraz CD8(+), czyli limfocyty T supresorowe. Limfocyty B pośredniczą w odporności humoralnej, charakteryzują się ekspresją powierzchniowych łańcuchów lekkich immunoglobulin ( $\kappa$  lub  $\lambda$  w stosunku 2:1). Poszczególne subpopulacje limfocytów pełnią specyficzne funkcje, zaś czas ich przeżycia różni się i wynosi od kilku dni do kilku lat.

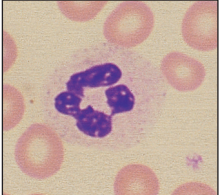
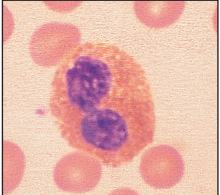
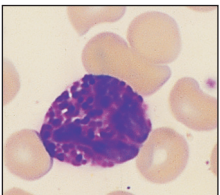
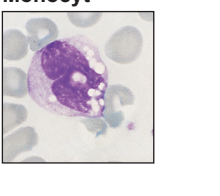
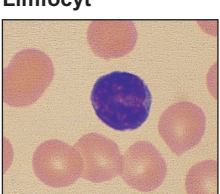
### HEMOSTAZA

Sprawne procesy obronne organizmu utrzymują integralność układu krążenia po przerwaniu ciągłości łożyska naczyniowego. Hemostaza to proces, który zależy od interakcji pomiędzy ścianą naczyń, płytkami krwi oraz czynnikami krzepnięcia. Można wyróżnić dwie zasadnicze fazy hemostazy: pierwotną i wtórną. W początkowej, pierwotnej fazie skurcz uszkodzonego naczynia krwionośnego przyczynia się do agregacji płytek krwi i powstania czopu płytkowego, który zatrzymuje krwawienie w ciągu kilku minut. Następstwem tego procesu jest aktywacja układu krzepnięcia z wytworzeniem skrzepu fibrynowego w miejscu czopu płytkowego. Te dwie fazy współdziałają ze sobą. Uszkodzony śródbłonek naczyniowy i powierzchnia aktywowanych płytek stanowią miejsce wiązania czynników krzepnięcia oraz wytwarzania nierozpuszczalnego skrzepu fibrynowego.

#### PŁYTKI KRWI

Prawidłowe płytki krwi mają kształt dyskooidalny. Ich średnica wynosi 2–4  $\mu\text{m}$  (ryc. 17.7). Powierzchnia błony zewnętrznej ulegając inwaginacji tworzy układ kanalików

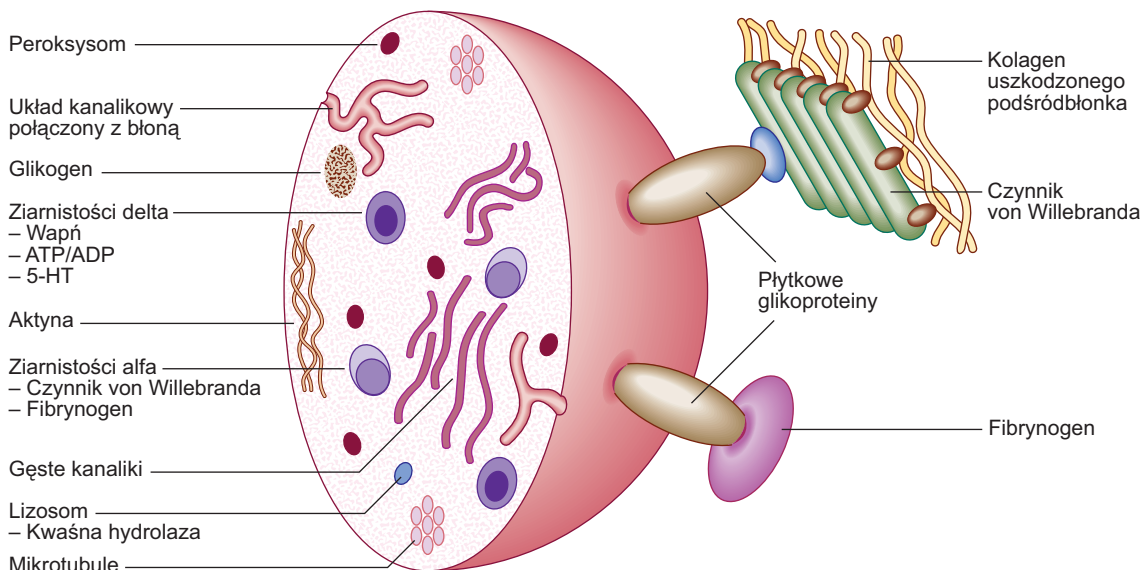


<b>Neutrofil</b> 	<b>Przyczyny neutrofilii</b> Zakażenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakteryjne</li> <li>• Grzybicze</li> </ul> Urazy <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zabiegi chirurgiczne</li> <li>• Oparzenia</li> </ul> Niedokrwienie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zawał mięśnia sercowego</li> <li>• Zatorowość płucna</li> <li>• Przełom sierpowatokrwinkowy</li> </ul> Zapalenie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dna moczanowa</li> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów</li> <li>• Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</li> <li>• Choroba Crohna</li> </ul>	Nowotwory <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guzy lite</li> <li>• Chłoniak Hodgkina</li> </ul> Choroby mieloproliferacyjne <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czerwienica</li> <li>• Przewlekła białaczka szpikowa</li> </ul> Stany fizjologiczne <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysięk fizyczny</li> <li>• Ciąża</li> </ul>	<b>Przyczyny neutropenii</b> Zakażenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirusowe</li> <li>• Bakteryjne, np. <i>Salmonella</i></li> <li>• Pierwotniakowe, np. malaria</li> </ul> Leki <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tab. 17.10</li> </ul> Autoimmunologiczne <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby tkanki łącznej</li> </ul> Alkohol <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naciek szpiku kostnego</li> </ul> Białaczki <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół mielodysplastyczny</li> </ul> Wrodzone <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba Kostmanna</li> </ul>
<b>Eozynofil</b> 	<b>Przyczyny eozynofilii</b> Alergiczne <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka sienna</li> <li>• Astma</li> <li>• Wyprysk</li> </ul> Zakażenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Robaki</li> </ul> Nadwrażliwość na leki <ul style="list-style-type: none"> <li>• np. złoto, sulfonamidy</li> </ul>	Choroby skóry Choroby tkanki łącznej <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guzkowe zapalenie tętnic</li> </ul> Nowotwory <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guzy lite</li> <li>• Chłoniaki</li> </ul>	
<b>Bazofil</b> 	<b>Przyczyny bazofilii</b> Choroby mieloproliferacyjne <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czerwienica</li> <li>• Przewlekła białaczka szpikowa</li> </ul> Zapalenie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostra nadwrażliwość</li> <li>• Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</li> <li>• Choroba Crohna</li> </ul> Niedobór żelaza		
<b>Monocyt</b> 	<b>Przyczyny monocytozy</b> Zakażenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakteryjne, np. gruźlica</li> </ul> Zapalenie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba tkanki łącznej</li> <li>• Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</li> <li>• Choroba Crohna</li> </ul> Nowotwory <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guzy lite</li> </ul>		
<b>Limfocyt</b> 	<b>Przyczyny limfocytozy</b> Zakażenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirusowe</li> <li>• Bakteryjne, np. <i>Bordetella pertussis</i></li> </ul> Choroby limfoproliferacyjne <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekła białaczka limfatyczna</li> <li>• Chłoniaki</li> </ul> Stan po usunięciu śledziony		<b>Przyczyny limfopenii</b> Zapalenie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby tkanki łącznej</li> </ul> Chłoniaki <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewydolność nerek</li> </ul> Sarkoidoza <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki</li> <li>• Glikokortykosteroidy</li> <li>• Leki cytotoksyczne</li> </ul> Wrodzone <ul style="list-style-type: none"> <li>• Złożony niedobór odporności</li> </ul>

Ryc. 17.6 Prawidłowe białe krwinki.

zawierających ziarnistości. Można wyróżnić trzy zasadnicze typy ziarnistości płytkowych w cytoplazmie płytek krwi: alfa, delta oraz lizosomalne. Zawartość ziarnistości płytkowych przedstawiono na ryc. 17.7. W trakcie aktywacji płytek krwi przez ADP, trombinę i kolagen przybierają one kształt sferyczny, wytwarzają pseudopodia i za ich pomocą przytwierdzają się do elementów podśródbłonkowych

oraz innych płytek. Po zakończonej aktywacji płytek krwi z ziarnistości płytkowych zostaje uwolniona ich zawartość, co przyczynia się do agregacji płytek krwi oraz formowania fibryny. W tym samym czasie kwas arachidonowy pochodzący z błony płytkowej jest przekształcany przez cyklo-oxygenazę do endoperoksydazy oraz tromboksanu A<sub>2</sub>, silnego agregatora płytkowego. Kwas acetylosalicylowy



Ryc. 17.7 Prawidłowa struktura płytki krwi. (ATP = adenozyntrifosforan; ADP = adenozyndifosforan; 5-HT = 5-hydrokсыtryptamina, serotonina)

i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) hamują płytkową cyklooksygenazę, a także osłabiają funkcję płytek krwi. Adhezja płytek krwi do elementów podśródbłonkowych zależy od obecności wielkocząsteczkowego czynnika von Willebranda uwalnianego przez komórki śródbłonka naczyń oraz przez same płytki krwi, które łączą glikoproteiny błony płytkowej z podśródbłonkowym kolagenem. Między płytkową agregacją jest uzależniona od związania fibrynogenu z glikoproteinami płytkowymi.

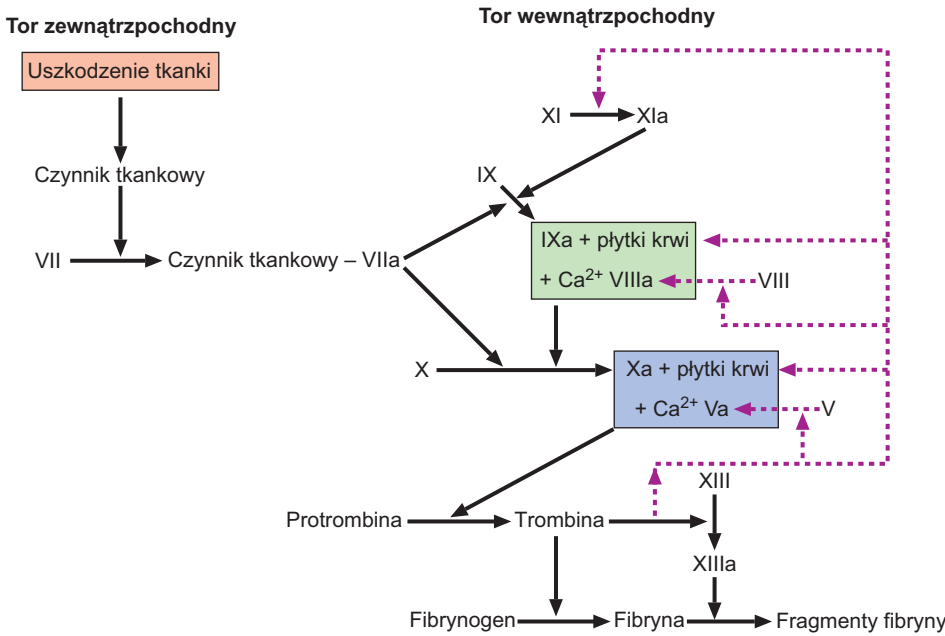
## CZYNNIKI KRZEPNIĘCIA

Układ krzepnięcia składa się z szeregu nieaktywnych białek, kolejno ponumerowanych. W czasie proteolitycznego rozszczepiania i aktywacji każdy z czynników jest zdolny do aktywowania jednego lub więcej komponentów kaskady krzepnięcia. Aktywowane czynniki krzepnięcia oznaczają się przedrostkiem „a”. Niektóre z reakcji kaskady krzepnięcia wymagają współdziałania fosfolipidów i jonów wapnia. Można wyróżnić dwie drogi aktywacji układu krzepnięcia: wewnątrzpochodną oraz zewnątrzpochodną. Aktywacja układu krzepnięcia jest inicjowana przez układ zewnątrzpochodny, gdzie czynnik VII wchodzi w kontakt z czynnikiem tkankowym (TF), co stanowi główny fizjologiczny mechanizm krzepnięcia *in vivo* (ryc. 17.8). Czynnik tkankowy to przezłonowe białko występujące w obrębie wielu komórek, m.in. naskórka, monocytów, komórek przewodu pokarmowego, układu oddechowego, mózgu i kłębuszków nerkowych. Do jego ekspresji dochodzi po uszkodzeniu komórek śródbłonka. Czynnik VII krąży w osoczu i może ulec aktywacji do czynnika VIIa za pomocą TF. Z kolei czynnik VIIa aktywuje czynnik X. Czynnik Xa tworzy kompleks z czynnikiem V na powierzchni zaktywowanych płytek krwi, który przekształca protrombinę do trombiny; kolejnym etapem jest konwersja fibrynogenu do monomerów fibryny, te zaś polimeryzują i pod wpływem czynnika

XIII tworzą „stabilną sieć”. Trombina odgrywa decydującą rolę w końcowym, „wspólnym torze” krzepnięcia. Czynnik XI, VIII, V oraz płytki krwi są aktywowane przez trombinę, która działa na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego.

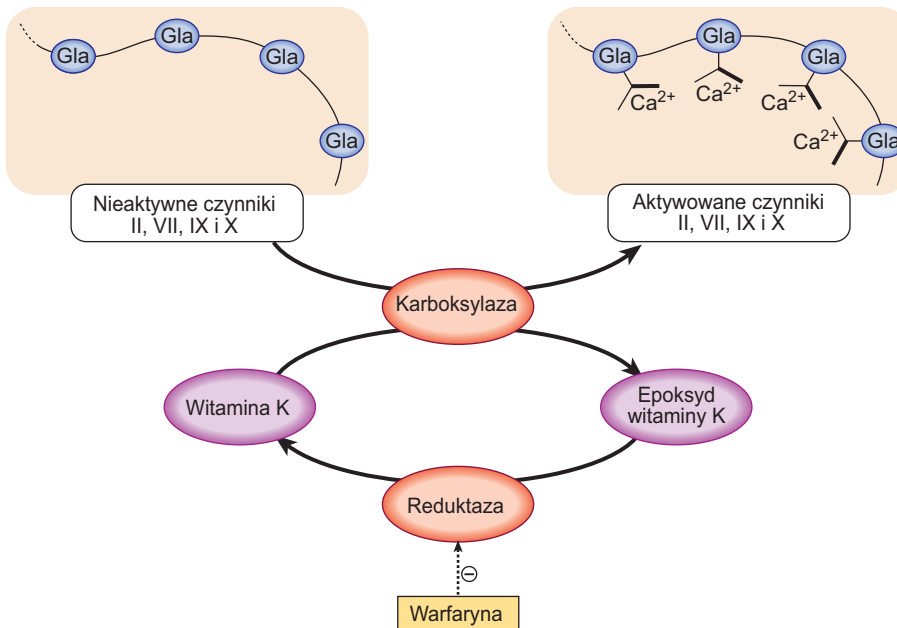
Wrodzone zaburzenia czynników krzepnięcia mogą być przyczyną krwawień. Czynniki krzepnięcia są wytwarzane w wątrobie; czynnik V może powstawać także w płytkach krwi oraz komórkach śródbłonka. Zależne od witaminy K czynniki II, VII, IX i X wytwarzane są w postaci nieaktywnych białek. Zawierają reszty kwasu glutaminowego, które muszą być dalej karboksylowane, co pozwala białkom na utrzymanie aktywnej, trzeciorzędowej struktury. Enzym karboksylaza odpowiedzialny za ten proces wymaga współdziałania witaminy K jako kofaktora (ryc. 17.9). W tej reakcji witamina K ulega konwersji do epoksydu, po czym musi ulec regeneracji do postaci aktywnej przez reduktazę. Warfaryna hamuje reduktazę, czego skutkiem jest zahamowanie cyklu karboksylacyjnego, co przyczynia się do antykoagulacyjnego efektu kumaryny.

Nieprawidłową, nadmierną aktywność kaskady krzepnięcia kontrolują inhibitory układu krzepnięcia. Kompleks TF-VIIa wraz z czynnikiem Xa jest szybko inaktywowany przez tkankowy inhibitor zewnątrzpochodnego toru układu krzepnięcia (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*). Antytrombina to białko produkowane przez wątrobę o aktywności inhibitora skierowanego głównie przeciwko trombinie i czynnikowi Xa. Kiedy heparyna łączy się z antytrombiną, jej aktywność wzrasta, co stanowi podstawę antykoagulacyjnego działania heparyny. Białko C jest zależnym od witaminy K czynnikiem wytwarzanym przez wątrobę. Aktywowane przez trombinę białko C oraz białko S, również będące kofaktorem, degradują oraz inaktywują czynnik Va i VIIIa. Te naturalne inhibitory stanowią ważny mechanizm chroniący przed nadmiernym krzepnięciem w układzie krążenia. Zaburzenia tej funkcji prowadzą do zwiększonej tendencji do powstawania zakrzepów.



**Ryc. 17.8** Prawidłowe mechanizmy hemostazy: czynniki krzepnięcia toru wewnętrzno pochodnego i zewnętrzno pochodnego. Reakcje czynników IXa/VIIIa oraz Xa/Va (na rycinie) zachodzą na powierzchni płytek. Wykropkowane linie wskazują na dodatnie sprzężenie zwrotne pomiędzy trombiną i czynnikami krzepnięcia. Powoduje to wzrost aktywności krzepnięcia, wytwarzanie większej ilości trombiny i formowanie skrzepu fibrynowego.

17



**Ryc. 17.9** Rola witaminy K w procesie krzepnięcia oraz mechanizm działania warfaryny.

## FIBRYNOLIZA

Degradacja fibryny w układzie krążenia jest regulowana przez fibrynozę (ryc. 17.10). To proces inicjowany przez tkankowy aktywator plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) uwalniany z komórek śródbłonna. W aktywacji fibrynolizy bierze udział również aktywator plazminogenu typu urokinazy (u-PA), wytwarzany w nerkach, który zapobiega obturacji układu moczowego przez drobne skrzepy

krwi. W obrębie skrzepu śródnacyniowego t-PA i plazminogen łączą się z fibryną, prowadząc do powstawania plazminy rozpuszczającej skrzep. Produkty degradacji fibryny, D-dimery, wykrywa się w krążeniu, a ich poziom jest podwyższony w zakrzepicy żyłnej. Nadmierną aktywność tPA w krążeniu hamuje inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI). Plazmina jest inaktywowana przez alfa-2-antyplazminę.