

KREW OBWODOWA

Krew jest odmianą tkanki łącznej, zawiera komórki otoczone przez osocze, odpowiednik substancji międzykomórkowej. Jej funkcje są różnorodne: udział w wymianie gazowej, odporności organizmu oraz jego czynnościowa integracja. Tak więc krew odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy ustroju. Dzięki temu, że przepływa przez wszystkie narządy jej skład jest odbiciem stanu całego organizmu, a jednocześnie dzięki temu, że jest łatwo dostępna bez szkody dla organizmu, stanowi zasadniczy materiał diagnostyczny. Stąd dobra znajomość budowy i funkcji składników krwi ma podstawowe znaczenie dla całej medycyny praktycznej.

Krew zawierająca czynniki przeciwdziałające krzepnięciu (heparyna, cytrynian) poddana wirowaniu, tworzy dwie warstwy: dolną tworzą komórki i płytki krwi, górną **osocze**. W wyniku wirowania takiej krwi w probówkach o standartowych wymiarach otrzymujemy tzw. **hematokryt**. Informuje on jaką część odwirowanej krwi stanowią erytrocyty i leukocyty; u dorosłych mężczyzn wynosi on 40–50%, średnio 45%, u kobiet jest nieco niższy. Zmienia się z wiekiem, po urodzeniu spada, po czym pod koniec dzieciństwa zaczyna rosnąć. W diagnostyce informuje o zmianach w uwodnieniu organizmu, oraz pośrednio o utracie krwi. Jeśli pobranej krwi pozwoli się skrzepnąć, to obok skrzepu uzyskujemy **surowicę**, która różni się od osocza tym, że nie zawiera białek zaangażowanych w tworzenie skrzepu, głównie zaś fibrynogenu.

Osocze (*plasma*) jest zawiesiną drobno- i wielkocząsteczkowych substancji, które stanowią ok. 10% jego objętości, w tym białka stanowią 7%, zaś sole nieorganiczne 0,9%. Odczyn osocza jest lekko zasadowy ($\text{pH} = 7,35$), gdyż zawiera ono układy buforowe: głównie węglany oraz fosforany.

Białka osocza można rozdzielić przy pomocy elektroforezy na: albuminy oraz alfa, beta i gamma globuliny. Głównym składnikiem są albuminy i one decydują o ciśnieniu onkotycznym krwi. We frakcji alfa-globulin zawarta jest **ceruloplazmina**, która wiąże i transportuje jony miedzi, a we frakcji beta-globulin zawarta jest **transferyna**, która wiąże i transportuje jony żelaza. Natomiast we frakcji gamma-globulin zawarte są immunoglobuliny mające właściwości przeciwciał. Białka osocza biorą udział w transporcie lipidów, tworząc z nimi cząsteczki lipoproteidów. Osocze zawiera ponadto bardzo wiele różnych ważnych czynnościowo substancji (np. hormony), których stężenie ilustruje stan czynnościowy różnych układów i narządów.

Składniki morfotyczne krwi, zawieszony w osoczu to **krwinki czerwone** – **erytrocyty** i **krwinki białe** – **leukocyty**. Ilościowo erytrocyty stanowią główny składnik morfotyczny – z 45% hematokrytu leukocyty stanowią tylko 1%.

Oceny morfotycznych składników krwi dokonuje się w preparatach krwi zwanych rozmazami, które barwione są panchromatycznie (wielobarwnikowo), zwykle przy pomo-

cy mieszanin barwników May-Grünwald i Giemsy. W wyniku tego barwienia: składniki zabarwione na **niebiesko** określamy jako zasadochłonne (bazofilne), na **różowo** jako azurofilne, **żółto-różowo** jako kwasochłonne (eozynofilne), na **łososiowo**, **lila** jako neutrofilne.

9.1. KRWINKI CZERWONE

Krwinki czerwone – erythrocyty barwią się kwasochłannie, są eozynofilne, ze względu na zawartość zasadowego białka – hemoglobiny. W rozmazach mają kształt okrągły, u ssaków nie zawierają jądra, a ich średnica wynosi średnio 7,3 μm (6,5–8 μm). W zawiesinie (osoczu) mają kształt dwuwklęsłej soczewki, o obj. $\sim 90 \mu\text{m}^3$ i pow. $140 \mu\text{m}^2$. Ten szczególny kształt erythrocytów zapewnia im bardzo korzystny stosunek powierzchni/objętości, co sprzyja wymianie gazowej. Obserwacje erythrocytów w naczyniach wskazują, że mogą się one odkształcać, powracając do pierwotnego kształtu. Dzieje się tak szczególnie w wąskich naczyniach włosowatych.

W stanach chorobowych mogą być większe niż 9 μm (**makrocytoza**) lub mniejsze niż 6 μm (**mikrocytoza**), różnej wielkości (**anizocytoza**) lub różnego kształtu (**poikilocytoza**).

Prawidłowo we krwi mężczyzn jest ich 5 milionów/ μl , a u kobiet 4,5–5 milionów/ μl .

Błona erythrocytu zachowuje się jak błona półprzepuszczalna i gdy znajduje się on w środowisku o niskim stężeniu osmotycznym (hipotonia) dochodzi do zmiany kształtu na okrągły i ucieczki hemoglobiny do płynu. Zjawisko takie nazywamy **hemolizą**, a to co pozostaje po erythrocytach nazywamy **cieniami erythrocytów**. Cienie to błona erythrocytu oraz zawarty wewnątrz zrab (stroma). Erythrocyty pozbawione hemoglobiny tracą 90% swojej suchej masy. Stanowi więc ona główny ich składnik. Hemoglobina jest kompleksem białka – globiny z hemem. Hem to pierścień protoporfirynowy połączony z żelazem, jest on identyczny we wszystkich rodzajach hemoglobiny, natomiast łańcuchy polipeptydowe globiny wykazują zróżnicowanie. U dorosłego osobnika 97% stanowi HbA1, 2% HbA2, a 1% HbF, które jest charakterystyczna dla okresu płodowego (u noworodka 80%).

Hemoglobina wiążąc się z tlenem tworzy oksyhemoglobinę, a z CO_2 karbaminohemoglobinę, są to związki odwracalne, natomiast z CO tworzy karboksyhemoglobinę, związek nieodwracalny.

Dwutlenek węgla w przeciwieństwie do tlenu transportowany jest nie przez erythrocyty, a przez osocze (70%), w postaci anionu wodorowęglanowego. W tkankach CO_2 wnika do erythrocytów gdzie przy udziale enzymu **anhydrazy węglanowej** tworzony jest kwas węglowy, który dysocjuje, a powstały anion wodorowęglanowy przechodzi do osocza wymieniany na anion chlorkowy. W płucach następuje proces odwrotny, anion wodorowęglanowy wnika do erythrocytów i powstaje kwas węglowy rozkładany przez anhydrazę węglanową na wodę i dwutlenek węgla, który przechodzi do osocza a następnie do powietrza pęcherzykowego.

Erythrocyty powstają w szpiku kostnym i trafiają do krwi obwodowej zawierając niewielkie ilości rRNA, co powoduje odmienną barwliwość niż dojrzałych erythrocytów. Nazywa się je **retikulocytami**, stanowią 1–2% erythrocytów. Po 24–48 godzinach dojrzewają tracąc zawarty w nich rRNA. Ich odsetek ilustruje tempo odnowy erythrocytów, które normalnie przebywają we krwi obwodowej 100–120 dni. „Stare” erythrocyty usuwane są drogą fagocytozy przez makrofagi śledziony i szpiku kostnego. Nie posiadają mitochondriów i niejako paradoksalnie energię czerpią z glikolizy beztlenowej.

Na powierzchni erytrocytów znajdują się antygeny zwane grupowymi, najbardziej znane układu ABO i Rh, które są glikoproteinami.

9.2. KRWINKI BIAŁE

Krwinki białe – leukocyty dzielone są na dwie zasadnicze grupy: **granulocyty** i **agranulocyty**, a podstawę tego podziału stanowi obecność lub brak specyficznych ziarnistości w cytoplazmie. Granulocyty zależnie od barwliwości specyficznych ziaren dzieli się na: obojętnochłonne, kwasochłonne i zasadochłonne (tabela 9.1).

Wspólną właściwością leukocytów, których prawidłowo jest 5–10 tys./ μl , stanowi zdolność przechodzenia ze światła naczyń włosowatych do tkanek, drogą **diapedezy**.

Tabela 9.1. Zawartość ziaren w ludzkich granulocytach

Komórka	Ziarna specyficzne	Ziarna azurofilne
Granulocyty obojętnochłonne	Fosfataza zasadowa Kolagenaza Laktoferyna Lizozym Fagocytna	Fosfataza kwaśna alfa-mannozydaza Arylsulfataza beta-galaktozydaza beta-glukuronidaza Katepsyna 5'-nukleozydaza Elastaza Kolagenaza Mieloperoksydaza Lizozym Kationowe białka przeciwbakteryjne
Granulocyty kwasochłonne	Fosfataza kwaśna Arylsulfataza beta-glukuronidaza Katepsyna Fosfolipaza RNA-za Peroxsydaza MBP (główne białko zasadowe)	
Granulocyty zasadochłonne	Czynnik chemotaktyczny dla eozynofiliów Heparyna Histamina Peroxsydaza	

9.2.1. GRANULOCYTY OBOJĘTNOCHŁONNE

Granulocyty obojętnochłonne stanowią większość leukocytów – 60–70%, mają kształt okrągły, średnicę ok. 12–15 μm , jądro podzielone na 2–5 płatów (segmentów) (ryc. 9.1.D). Najmłodsze postacie, które właśnie opuściły szpik mają jądro jeszcze bez płatów i nazywa się je granulocytami obojętnochłonnymi pałeczkowatymi, stanowią prawidłowo 3–5% granulocytów obojętnochłonnych (ryc. 9.1.E). Cytoplazma zawiera ziarnistości barwiące się lososioowo lub lila, o średnicy 0,3–0,8 μm , określane jako swoiste, oraz mniej liczne ziarnistości azurofilne.

Ziarnistości azurofilne pojawiają się w rozwoju granulocytów wcześniej. Zawierają enzymy lizosomalne oraz peroksydazę. Ziarnistości specyficzne zawierają fosfatazę zasadową oraz bakteriodójcze białko kationowe – **fagocytynę**. Oba rodzaje ziarnistości powstają w AG.

Granulocyty obojętnochłonne stanowią pierwszą linię obrony, szczególnie przeciw bakteriom. Mają zdolność do fagocytozy, dlatego nazywane są **mikroflagami**. Mają także zdolności migrowania. Niszczenie bakterii sfagocytowanych może odbywać się z udziałem tlenu (H_2O_2), lub beztlenowo z udziałem **laktoferyny** i **lizozymu** oraz proteaz.

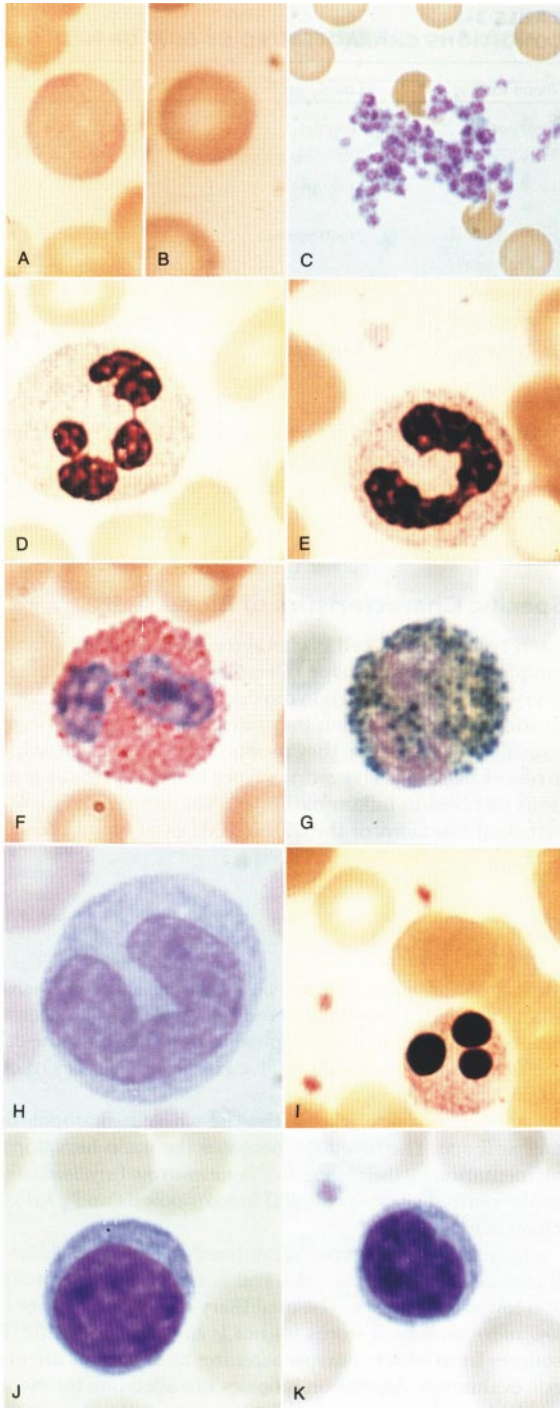
Granulocyty obojętnochłonne znajdujące się we krwi stanowią tylko 50% populacji, reszta znajduje się w tkankach, przy czym nie wszystkie granulocyty znajdujące się we krwi krążą. Część z nich jest unieruchomiona w sieci naczyń włosowatych, głównie zatokowych, jako tzw. **pula marginalna**. Różne stany chorobowe wpływają na zawartość granulocytów obojętnochłonnych we krwi, powodując jej spadek (**neutropenia**) lub wzrost (**neutrofilia**). Czerpią energię zarówno z glikolizy tlenowej jak i beztlenowej. Żyją w krwi obwodowej 2–3 dni.

9.2.2. GRANULOCYTY KWASOCHŁONNE

Granulocyty kwasochłonne są mniej liczne niż obojętnochłonne, stanowiąc 1–4% leukocytów, okrągłe o średnicy ok 12 μm . Jądro zwykle dwupłatowe, mało mitochondriów, słabo rozwinięty ER i AG (ryc. 9.1.F). Główna zawartość cytoplazmy to ziarnistości kwasochłonne (eozynofilne) o średnicy 0,5–1,5 μm , będące lizosomami zawierającymi kwaśną fosfatazę, katepsyny, RNAazę, ale nie zawierające lizozymu. W ziarnistościach znajdują się krystaloidy widoczne w ME. Poza enzymami zawierają silnie zasadowe białko (MBP – ang. *major basic protein*). Granulocyty kwasochłonne odgrywają rolę w reakcjach alergicznych i zwalczaniu pasożytów. Przyciągane są przez czynniki uwalniane przez komórki tuczne, fagocytują kompleksy antygen–przeciwciało, uwalniają enzymy, które rozkładają mediatory reakcji alergicznych, regulując natężenie tych reakcji. Wzrost zawartości granulocytów eozynofilnych (eozynofilia) świadczy o reakcjach alergicznych lub zakażeniu pasożytami.

9.2.3. GRANULOCYTY ZASADOCHŁONNE

Granulocyty zasadochłonne (bazofile), są nieliczne, stanowiąc 0,5–1% leukocytów. Ich średnica wynosi ok. 12 μm . Jądro posiada 2–3 płatów, często przysłoniętych ziarnami



Ryc. 9.1. Komórki w rozmazie krwi obwodowej (barwienie met. Wrighta). (A) mniej dojrzałe erytrocyty, (B) dojrzałe erytrocyty, (C) płytki krwi, (D) dojrzały granulocyt obojętnochłonny, (E) niedojrzały (pałczkowaty) granulocyt obojętnochłonny, (F) granulocyt kwasochłonny, (G) granulocyt zasadochłonny, (H) monocyty, (I) granulocyt ulegający apoptozie, (J) limfocyt duży, (K) limfocyt mały

koloru ciemnofioletowego. Ziarnistości są różnej wielkości i zawartością przypominają ziarnistości komórek tucznych (ryc. 9.1.G). Główny ich składnik to kompleksy proteoglikanów, obok nich znajdują się substancje czynne tj. histamina, heparyna, bradykinina, czynniki chemotaktyczne dla eozynofilów.

Bazofile podobnie jak komórki tuczne zawierają na powierzchni receptory dla IgE, które wiążąc się z alergenami prowadzą do degranulacji, uwolnienia zawartości ziaren. Określa się to zjawisko jako degranulację swoistą. Do degranulacji może dojść również drogą nieswoistą, pod wpływem różnych substancji.

9.2.4. AGRANULOCYTY

9.2.4.1. Limfocyty

Limfocyty są okrągłymi komórkami o średnicy 6–8 μm , stanowią 30–40% leukocytów. Cytoplazma wąskim pasmem otacza jądro, barwiąc się lekko zasadochłonnie. Limfocyty są niewielkimi komórkami bez ziarnistości (ryc. 9.1.K), ale niewielka ich frakcja (ok. 5–10%) wyróżnia się większą średnicą (ok. 12 μm) i obecnością ziaren azurofilnych (ryc. 9.1.J). Nazywa się je **dużymi ziarnistymi limfocytami (LGL** – ang. *large granular lymphocyte*), mają też one szczególną funkcję – są niespecyficznymi cytotoksycznymi (NK – *Natural Killer*). Limfocyty stanowią zasadniczą populację komórek układu immunologicznego o bardzo dużym zróżnicowaniu czynnościowym, co nie ma odbicia w ich wyglądzie w rozmazach krwi barwionych rutynowo. Zasadniczą odmianą limfocytów w krwi obwodowej to **limfocyty T** stanowiące ok. 80% limfocytów. Zaangażowane są one głównie w tzw. odporność komórkową, ale uczestniczą również w odporności humoralnej „współpracując” z **limfocytami B**, które przekształcając się pod wpływem antygeny w komórki plazmatyczne stanowią zasadniczy element komórkowy odporności humoralnej. Aktywne limfocyty T wydzielają substancje czynne zwane **limfokinami**.

Limfocyty krążąc we krwi nie dzielą się, jednak poza krążeniem, pod wpływem stymulacji antygenowej mogą intensywnie się dzielić.

Limfocyty podlegają **recyrkulacji** tzn. przechodzenia z krwi do tkanek i ponownie do krwi. Takich właściwości nie posiadają granulocyty. Czas życia limfocytów jest bardzo zróżnicowany, przy czym limfocyty T mogą żyć nawet kilka lat, natomiast limfocyty B żyją zwykle kilka dni.

9.2.4.2. Monocyty

Monocyty to największe komórki spośród leukocytów (12–20 μm), stanowiące 4–8%; mają jądro nerkwate, esowate, cytoplazma zawiera mitochondria i lizosomy (ryc. 9.1.H). Są one komórkami żernymi, zdolnymi do wędrowania. Są one formą makrofagów, które właśnie opuściły szpik i po opuszczeniu krwioobiegu przyjmują postać makrofagów tkankowych, które łącznie z monocytami tworzą układ nazywany **układem fagocytów jednojądrzastych** (tabela 5.3). Komórki tego układu odgrywają zasadniczą rolę w odporności nieswoistej i swoistej. Monocyty/makrofagi oddziałują na inne komórki, przede

wszystkim komórki układu immunologicznego, przez wydzielanie substancji czynnych zwanych **monokinami**, do których m.in. należą: **interleukina 1 (IL-1)** oraz **interferony**.

9.3. PŁYTKI KRWI

Elementem morfotycznym, chociaż niekomórkowym krwi są płytki krwi, **trombocyty**. Mają one wielkość 2–5 μm i są beżądrowymi fragmentami cytoplazmy wielkich komórek szpikowych – megakariocytów (ryc. 9.1.C). Ilość 150–300 tys./ μl . Wewnątrz płytki widoczne są ziarnistości i tę ich część nazywamy **granulomerem**, część obwodową, jednorodną – **hyalomerem**. W ME na obwodzie widać pęczki mikrotubul, a wewnątrz mitochondria i ziarnistości oraz lizosomy. Ziarnistości trombocytów zawierają serotoninę i histaminę oraz czynnik płytkowy III. Czynnik ten uczestniczy w tworzeniu tromboplastyny, która działając na protrombinę powoduje jej przejście w trombinę, a ta przejście fibrynogenu w fibrynę, co powoduje ostatecznie powstanie skrzepu. Płytki krwi uczestniczą nie tylko w powstawaniu skrzepu, ale również w jego rozpadzie – fibrynolizie. Mają także zdolność pobudzania wzrostu komórek naczyń (angiogeneza) oraz fibroblastów biorąc w ten sposób udział w gojeniu się ran.

Tabela 9.2. Cytokiny wydzielane przez leukocyty

Monocyty	IL-1, IL-8, IL-12, IFN α , PDGF, TNF α
Limfocyty T	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IFN γ
Limfocyty B	IL-10, IL-12, IFN α
Komórki NK (LGL)	IL-3, IFN α , IFN γ
Granulocyty obojętnochłonne	IL-8, TNF α
Granulocyty kwasochłonne	IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , TGF β
Granulocyty zasadochłonne	IL-4, TNF α
Płytki krwi (trombocyty)	PDGF

IL – interleukina, IFN – interferon, PDGF – czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (ang. *platelet driven growth factor*), TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*), TGF – transformujący czynnik wzrostu (ang. *transforming growth factor*).