

**MUNI
MED**

Patofyziologie vylučovacího systému

Obsah

- Jak funguje ledvina
- Vyšetření funkce ledvin
- Glomerulonefritidy
- Akutní poškození ledvin
- Tubulointersticiální nemoci
- Léčba náhrady funkce ledvin

Funkce ledviny

Hormones acting on kidney

Atrial natriuretic peptide

Secreted in response to \uparrow atrial pressure. Causes \uparrow GFR and \uparrow Na^+ filtration with no compensatory Na^+ reabsorption in distal nephron. Net effect: Na^+ loss and volume loss.

Angiotensin II

Synthesized in response to \downarrow BP. Causes efferent arteriole constriction \rightarrow \uparrow GFR and \uparrow FF but with compensatory Na^+ reabsorption in proximal and distal nephron. Net effect: preservation of renal function (\uparrow FF) in low-volume state with simultaneous Na^+ reabsorption (both proximal and distal) to maintain circulating volume.

Parathyroid hormone

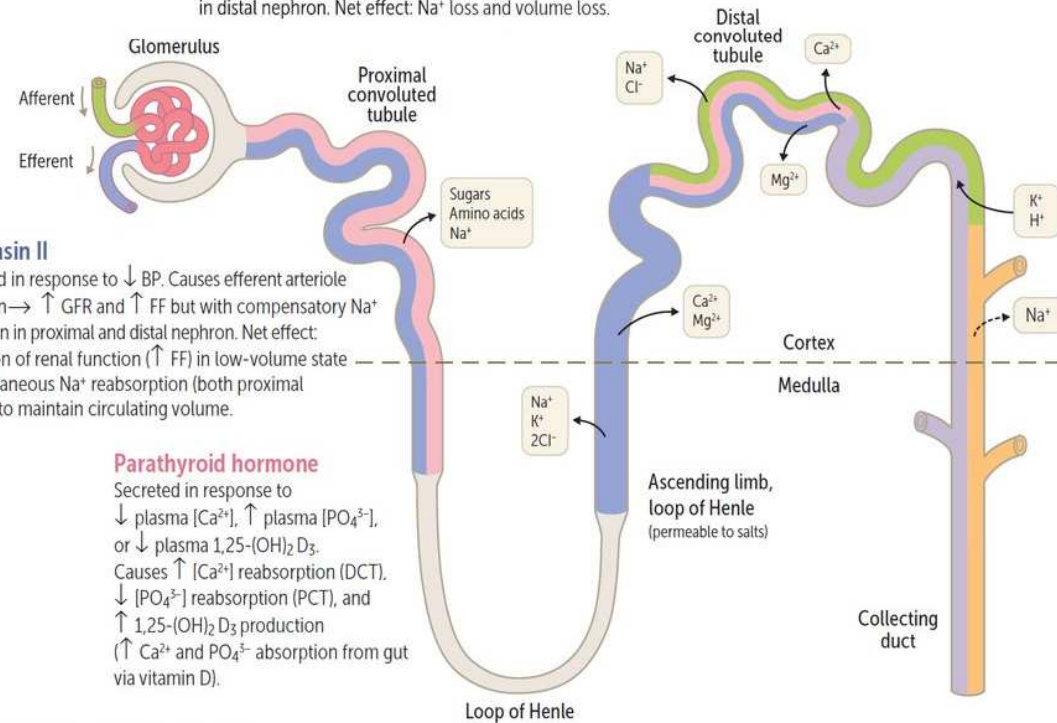
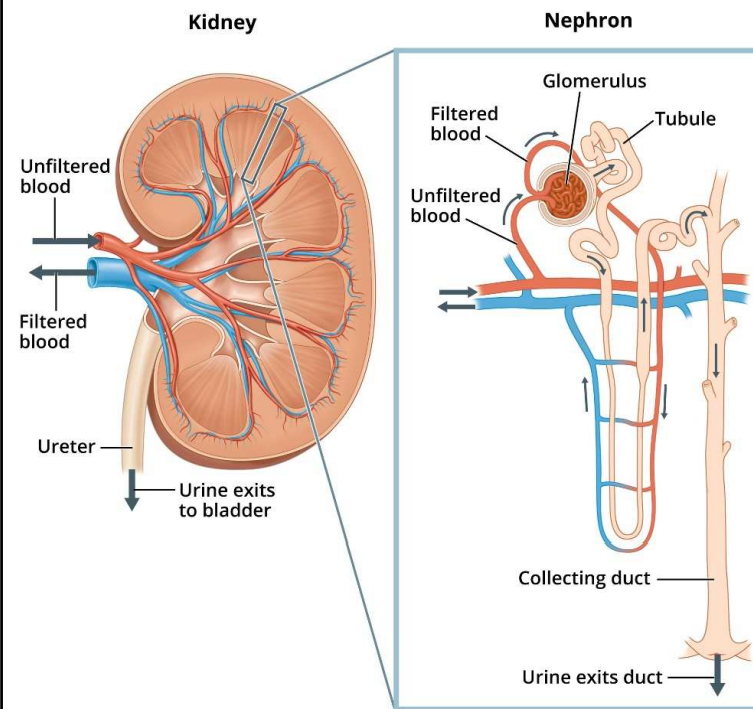
Secreted in response to \downarrow plasma $[\text{Ca}^{2+}]$, \uparrow plasma $[\text{PO}_4^{3-}]$, or \downarrow plasma $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. Causes \uparrow $[\text{Ca}^{2+}]$ reabsorption (DCT), \downarrow $[\text{PO}_4^{3-}]$ reabsorption (PCT), and \uparrow $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ production (\uparrow Ca^{2+} and PO_4^{3-} absorption from gut via vitamin D).

Aldosterone

Secreted in response to \downarrow blood volume (via AT II) and \uparrow plasma $[\text{K}^+]$; causes \uparrow Na^+ reabsorption, \uparrow K^+ secretion, \uparrow H^+ secretion.

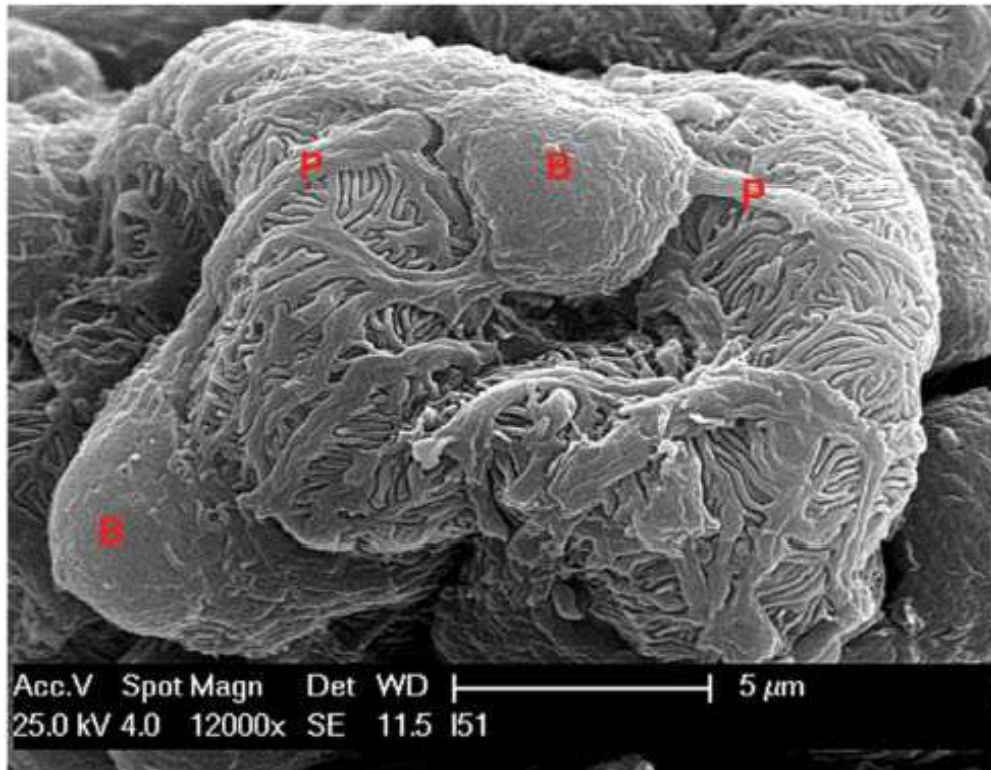
ADH (vasopressin)

Secreted in response to \uparrow plasma osmolarity and \downarrow blood volume. Binds to receptors on principal cells, causing \uparrow number of aquaporins and \uparrow H_2O reabsorption.

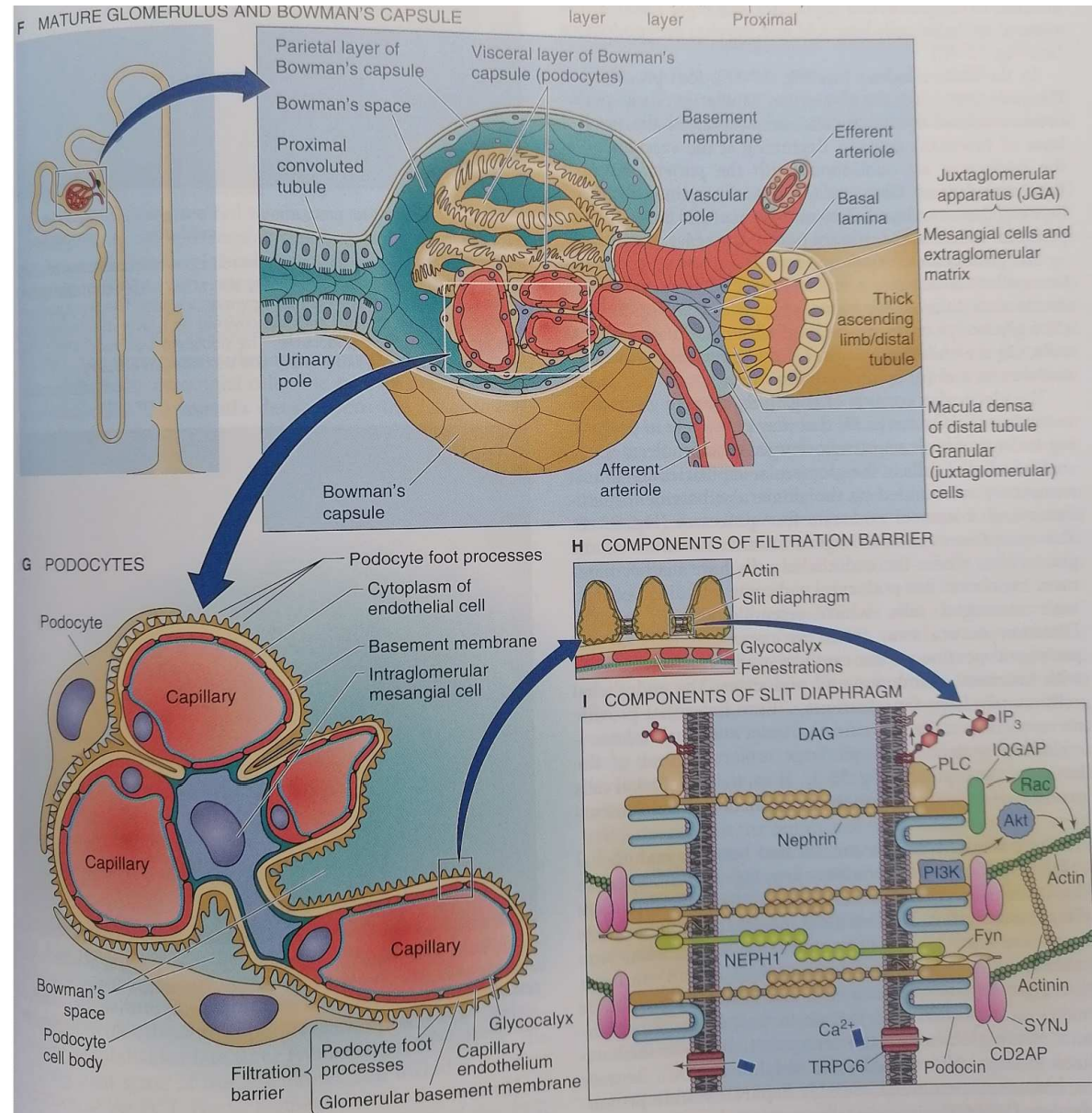


Source : FIRST AID USMLE STEP 1 (2017)

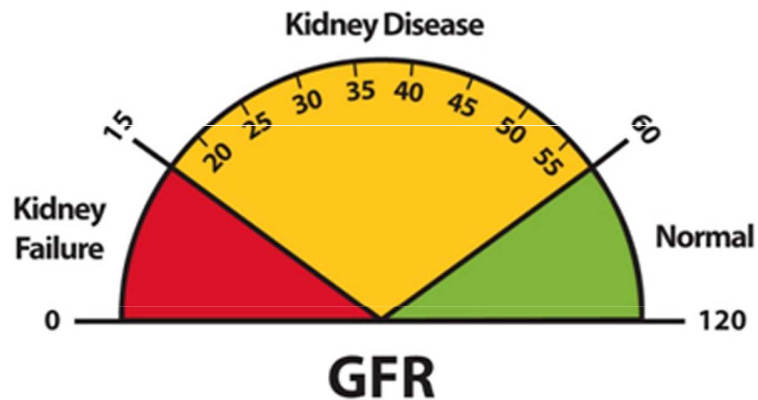
Struktura glomerulu



4



Co musí být splněno aby ledviny plnily svojí funkci?



dostatečný průtok krve
autoregulace

dostatečné množství glomerulárního filtrátu
nejprve ultrafiltrace plazmy
bez buněk a proteinů, koncentrace
nízkomolekulárních látek stejná jako v plazmě

GFR je základním parametrem funkce ledvin
množství glom. filtrátu za čas

dolní hranice normy
přirozený věkový pokles
od 40. roku 0.4 – 1.2 ml/min/rok

neporušená funkce tubulárního epitelu
tubulární resorpce cca. 99 % glom. filtrátu

Základní vyšetření funkce ledvin

glomerulární filtrační rychlost (GFR)

- nejlepší marker funkce ledvin
- normální GFR 125 ml/min
 - korekce na standardní povrch 1,73 m²
- faktory ovlivňující GFR
 - denní doba
 - příjem proteinů
 - věk
 - těhotenství
 - hyperglykemie
 - etnické rozdíly

proteinurie

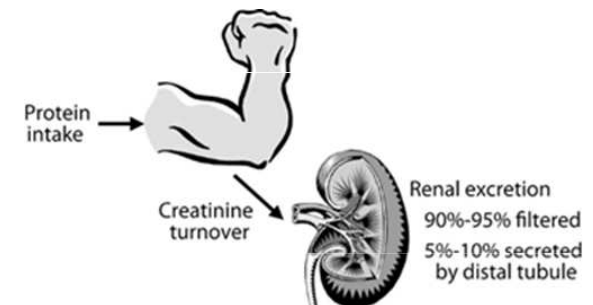
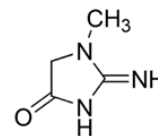
- diagnostický a prognostický význam
- CKD, AKI
- často první marker onemocnění glomerulů

analýza moči

- chemická
 - relativní hustota, pH
 - bílkovina
 - glukóza, ketolátky
 - bilirubin, urobilinogen
- močový sediment

Kreatinin

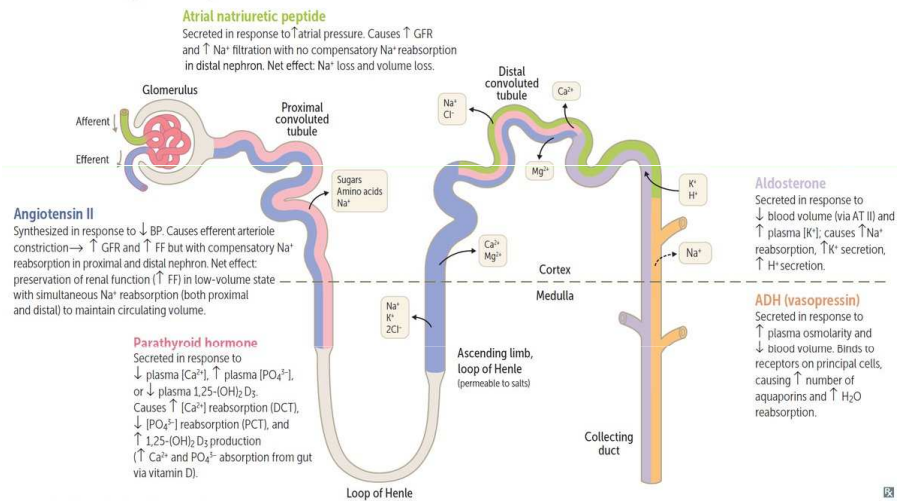
- vzniká neenzymatickou degradací kreatinu ve svalech
- popsán 1847, navržen jako filtrační marker 1926
- koncentrace relativně konstantní
- diurnální rytmus
 - maximum večer, minimum ráno
- závisí na
 - pohlaví
 - u žen o cca. 15 % nižší
 - svalové hmotě
 - věku
 - exogenní přísun, suplementace?
- eliminace ledvinami
- filtrován v glomerulech (113 Da)
- není reabsorbován v tubulech
- sekrece do 10%
- patofyziologické mechanismy ovlivňující koncentraci
- zvýšení koncentrace
 - snížené vylučování kreatininu ledvinou
 - zvýšená produkce kreatininu
- snížení koncentrace
 - úbytek svalové hmoty
 - léčba glukokortikoidy (zvyšují GFR)
- stanovení
 - Jaffého reakce
 - enzymaticky



Důsledky porušené funkce glomerulů

- důsledky
 - pokles GFR
 - průnik krevních elementů do primárního filtrátu
- klinické projevy
 - proteinurie
 - hematurie
 - zvýšení koncentrace látek odstraňovaných ledvinami v plazmě
 - zvětšení objemu moče
- glomerulární membrána je propustná pro vodu a nízkomolekulární látky
- částečně propustná je pro vysokomolekulární látky
 - jejich filtraci brání velikost molekuly a náboj
 - záporný náboj na endoteliálních buňkách = elektrostatická repulzní bariéra
 - často porušena zánětem
 - filtrace na základě velikosti – selektivní proteinurie

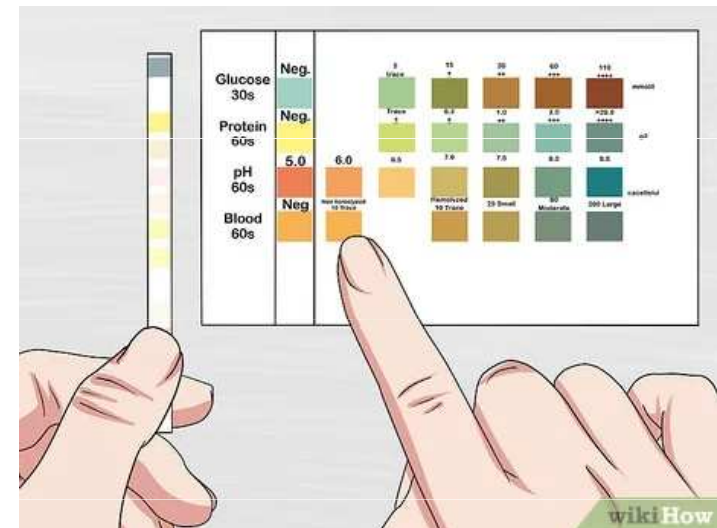
Hormones acting on kidney



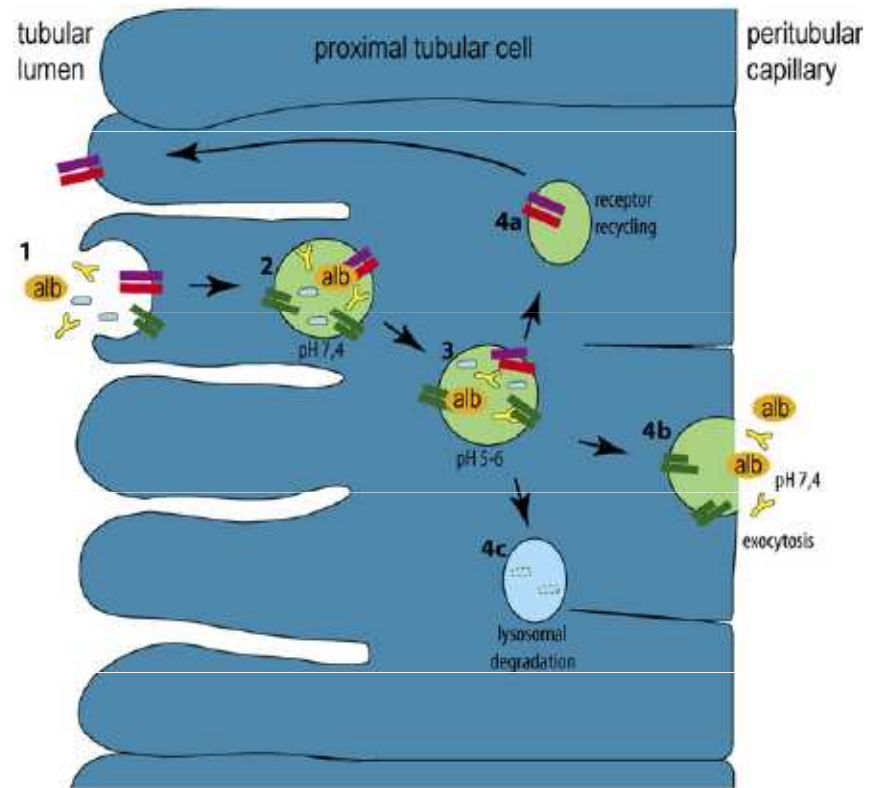
Source: FIRST AID USMLE STEP 1 (2017)

Protein v moči - fyziologicky

- fyziologicky vylučuje člověk denně močí do 150 mg proteinů
- z toho cca. 25 mg plazmatických proteinů
 - cca. 50 % albumin
- zbytek je vylučován tubulárními buňkami ledvin
 - Tamm-Horsfallův protein
 - glykoprotein produkováný buňkami Henleovy kličky
 - urokináza
 - imunoglobulin A



Reuptake albuminu



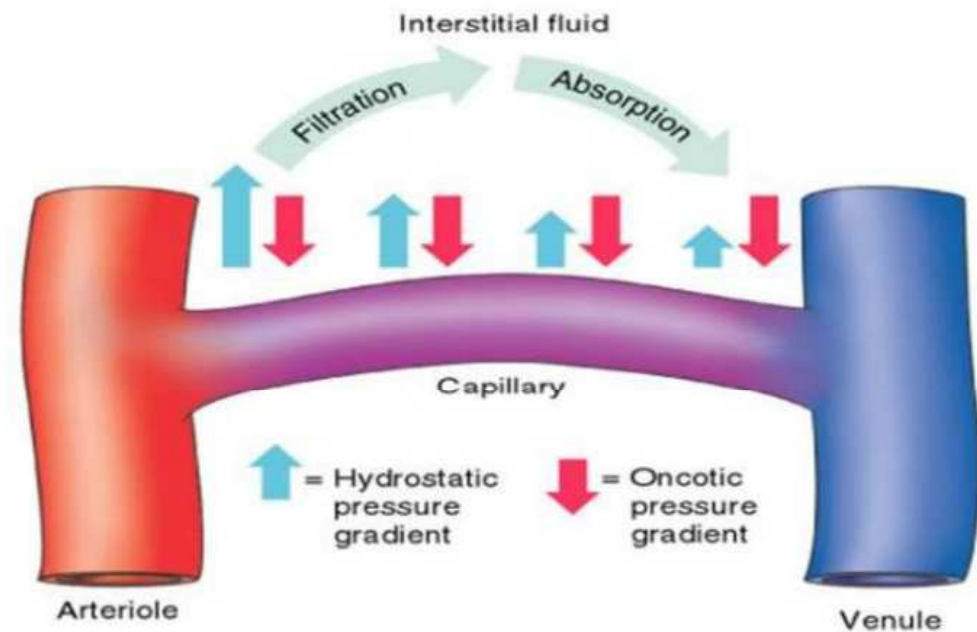
Protein v moči – patologicky - proteinurie

- glomerulární proteinurie
 - při poškození glomerulů
 - selektivní – poškození vnější části bazální membrány a podocytů
ztráta albuminu a transferinu
 - neselektivní – poškození vnitřní části bazální membrány a mezangia
v moči i větší proteiny (např. IgG)
- tubulární proteinurie
 - snížená zpětná resorpce malých plazmatických bílkovin (β 2-mikroglobulin)
strukturní renální léze (intersticiální nefritida)
funkční poškození
- funkční proteinurie
 - proteinurie až 500 mg/den (neselektivní)
 - za příčinu jsou považovány hemodynamické změny
často při fibrilních stavech, expozice chladu nebo horku, změna polohy, emoční stres, některé léky

Důsledky proteinurie

- extrarenální
 - hemodynamika
 - ↓ onkotický tlak - edémy
 - složení ECT
 - dyslipidemie
 - ztráta látek vázaných na proteiny
 - nutrice
- intrarenální
 - albumin je v malé koncentraci nezbytný pro tubulární buňky
 - větší množství proteinů v tubulech vede k zánětu a intersticiální sklerotizaci
 - progrese renálního poškození

Starling Forces Across Capillaries



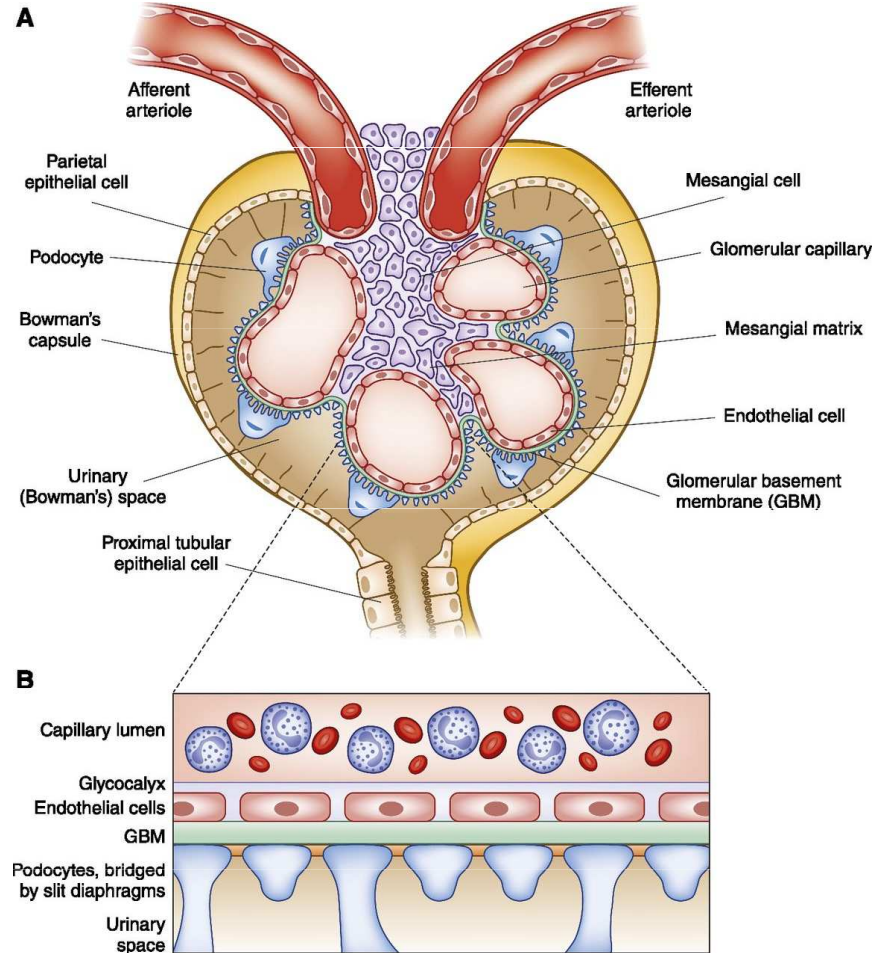
(b)

© 2003 Pearson Education, Inc. Publishing as Benjamin Cummings

Rozdělení onemocnění ledvin

- Renální selhání
 - Akutní
 - Chronické
- Etiologie a patogeneze onemocnění ledvin
 - Ischémie
 - Hyperperfúze
 - Poruchy GFR
 - Poruchy funkce tubulů

Glomerulopathie



Klasifikace onemocnění glomerulů

- klasifikace podle příčiny
 - primární (poškození glomerulu)
 - sekundární (projev systémového onemocnění)
 - autoimunitní (IgA nefropatie, SLE)
 - metabolické (diabetes)
 - cévní (amyloidóza)
 - hemodynamické (hypertenze)
 - toxické (léky, chemické látky)
- Podle průběhu
 - akutní
 - chronické
- pro histologické zařazení je důležitý počet postižených glomerulů a to, která část glomerulu je postižena
 - fokální (postiženy jen některé glomeruly)
 - difuzní (postiženo víc než 80 % glomerulů)
 - segmentální (jen některé části)
 - globální (celý glomerulus)
- podle typu antigenu vyvolávajícího odpověď
 - endogenní
 - exogenní

Poruchy glomerulární filtrace

- tvorba menšího množství glomerulárního filtrátu
- proniknutí proteinů a krevních buněk do glomerulárního filtrátu
- poruchy jsou označovány jako **glomerulopatie**
- příčiny poruch filtrace
 - extrarenální
 - arteriální hypotenze
 - renální
 - poškození struktury glomerulů a snížení jejich počtu

Patogeneze glomerulární proteinurie

- vrozená – postihují specifické části glomerulu
 - postižení GBM
 - Alportův syndrom – mutace genu pro kolagen
 - hematurie, proteinurie
 - postižení podocytů
 - mutace v genech pro nephrin, podocin
- získaná – postižení jakékoliv části glomerulu
 - imunitní mechanismy – glomerulonefritidy
 - imunokomplexy (90 %)
 - protilátky proti GBM, neutrofilům nebo buňkám glomerulů
 - neimunitní mechanismy
 - ischemie, hyperfiltrace, toxiny, infekce
 - diabetes, hypertenze,...

Klinické syndromy provázející glomerulopatie

- **nefritický syndrom**
 - značné narušení filtračních schopností ledvin (hl. endotel a GBM) = **oligurie**
 - narušení regulační funkce ledvin vede k **hypertenzi**
 - propouštění erytrocytů = glomerulární **hematurie**
 - v moči menší proteinurie
- mohou být malé edémy
- **nefrotický syndrom**
 - narušení filtračních schopností (hl. podocyty a GBM)
 - zvýšená permeabilita pro proteiny a ztráta náboje
 - není tolik zvýšen tlak
 - dominuje velká **proteinurie**
 - ztráty bílkovin > 3,5 g/den
 - hypoalbuminemie snižuje onkotický tlak
 - **edémy**
 - také ztráta imunoglobulinů a vazebných proteinů
 - ztráty bílkovin kompenzují játra zvýšením proteosyntézy, což vede k
 - **dyslipidemii** (↑ cholesterol a TAG)
 - hyperkoagulační stav

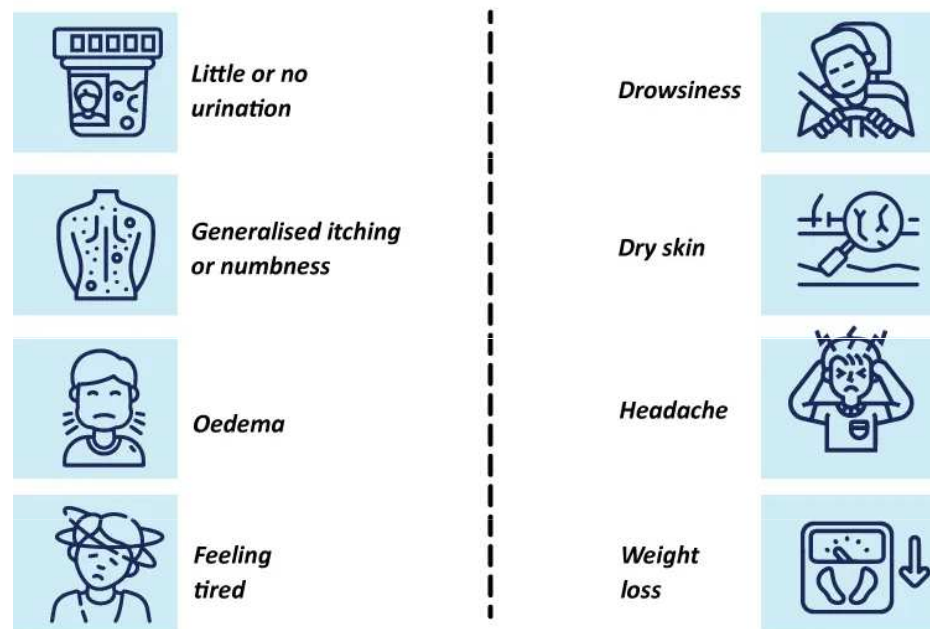
NEPHRITIC vs NEPHROTIC SYNDROME

	NEPHRITIC SYNDROME	NEPHROTIC SYNDROME
ONSET	Abrupt	Insidious
PATHOPHYSIOLOGY	Disruption of glomerular basement membrane due to inflammation	Damage to podocyte foot processes
GFR	Decreased	Normal or decreased
BLOOD	Azotemia	Low serum albumin Hyperlipidemia
URINE	Proteinuria < 3.5 Hematuria Pyuria RBC casts	Proteinuria > 3.5 Fatty casts or none
MANIFESTATIONS	Hypertension Oliguria Edema	Hypotension Edema Risk of thromboembolism or infection
DISEASES	Rapidly progressive glomerulonephritis Alport syndrome Poststreptococcal glomerulonephritis IgA nephropathy (Berger disease) Diffuse proliferative glomerulonephritis Membranoproliferative glomerulonephritis	Focal segmental glomerulosclerosis Membranous nephropathy Minimal change disease Amyloidosis Diabetic glomerulonephropathy

Nemoci projevující se nefritickým syndromem

- akutní proliferativní glomerulonefritida
 - důsledek infekce
 - streptokoková, ale i stafylokoková a virová
 - zachycení cirkulujících imunokomplexů v glomerulární membráně
 - proliferace endoteliálních a mezangiálních buněk
 - nejčastější u dětí
- rychle progredující glomerulonefritida
 - závažné poškození glomerulů bez specifické příčiny
 - rychlá progrese (měsíce)
 - proliferace buněk v glomerulech, monocytární infiltrace
 - příčiny
 - systémový lupus, vaskulitida
- IgA nefropatie
 - jedno z nejčastějších zánětlivých onemocnění glomerulů
 - vyvolané ukládáním IgA v glomerulech
 - hematurie, proteinurie

Symptoms of IgA Nephropathy



Nemoci projevující se nefrotickým syndromem

- membranózní glomerulonefritida
 - difuzní ztlustění glomerulární bazální membrány v důsledku ukládání imunokomplexů
- fokální segmentální glomeruloskleróza
 - skleróza (kolagen) některých glomerulů (ne všech), postižena je pouze část glomerulu
 - často idiopatická (vznik z neznámých příčin) ale i sekundární
 - hypertenze, pokles GFR, progresse do ESRD
- nemoc minimálních změn
 - difuzní ztráta výběžků podocytů
 - nejčastěji u malých dětí, příčina neznámá
 - neprogreduje do selhání ledvin, ale jsou přítomné komplikace
- chronická glomerulonefritida
 - chronická fáze řady specifických typů glomerulonefritid
 - histologicky zmenšené ledviny se sklerotickými glomeruly
 - většinou pomalá progresse do ESRD
 - etiologie
 - diabetická
 - hypertenze

Tubulointersticiální nemoci

Pyelonefritidy

- Častá zánětlivá porucha
 - Převážně tubulů, méně glomerulů
- Descendentní (hematogenní)
 - Bakterie z krve
- Ascendentní
 - Častější
 - Více ženy než muži

Intersticiální nefritis

- Jiná než infekční etiologie
- Léky, endo/exogenní toxiny
 - Ibalgin
- Otrava těžkými kovy

Chronické onemocnění ledvin

- chronic kidney disease (CKD)
- definice
 - funkční nebo strukturální abnormalita ledvin, která trvá déle než tři měsíce a má dopad na zdraví nositele
- kritéria pro CKD
 - přítomnost poškození ledvin
 - pokles funkce ledvin
 - pod 1,0 ml/s/1,73 m²
- ukazatele poškození ledvin
 - albuminurie: ≥ 30 mg/24 hod
 - nález v močovém sedimentu
 - histologický nález při biopsii
 - nález zjištěný zobrazovacími metodami
- abnormality
 - strukturní
 - cysty, tumory, malformace, atrofie
 - funkční
 - hypertenze, edém, změny v kvantitě a kvalitě moči
- prevalence
 - 6 – 12 %
 - geografické rozdíly
- rizikové faktory
 - věk
 - diabetes, hypertenze
 - nízká porodní váha

Klasifikace CKD - KDIGO

- klasifikace založená na základě
 - GFR
 - albuminurie
 - příčiny
- oba parametry
 - dobré prediktory

			Persistent albuminuria categories		
			A1 Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	A3 Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²)	G1 Normal or high	>90	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	G2 Mildly decreased	60–89	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	G3a Mildly to moderately decreased	45–59	Moderately increased risk	High risk	Very high risk
	G3b Moderately to severely decreased	30–44	High risk	Very high risk	Very high risk
	G4 Severely decreased	15–29	Very high risk	Very high risk	Very high risk
	G5 Kidney failure	<15	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Akutní poškození ledvin

- AKI = acute kidney injury
- definice
 - náhlé zhoršení funkce ledvin podmíněné poklesem glomerulární filtrace
 - retence dusíkatých látek
 - klinický syndrom
- závažný stav
 - významná morbidita a mortalita
- dříve „akutní selhání ledvin“
 - dnes vyhrazeno pro pacienty se závažným poklesem GFR a náhradou funkce ledvin
- změna názvosloví iniciována v roce 2007 pracovní skupinou AKIN
 - chyběla přesná definice a standardy léčby
 - absence epidemiologických dat o incidenci AKI lehčího stupně
- epidemiologie AKI
 - častá komplikace hospitalizace
 - častější u
 - starších, mužů a lidí s komorbiditami
- široké spektrum stavů
 - od mírně zvýšeného kreatininu po anurii
- prognóza závisí na
 - vyvolávající příčině
 - stupni poškození ledvin v době diagnózy
 - poskytnuté léčbě

Klasifikace AKI

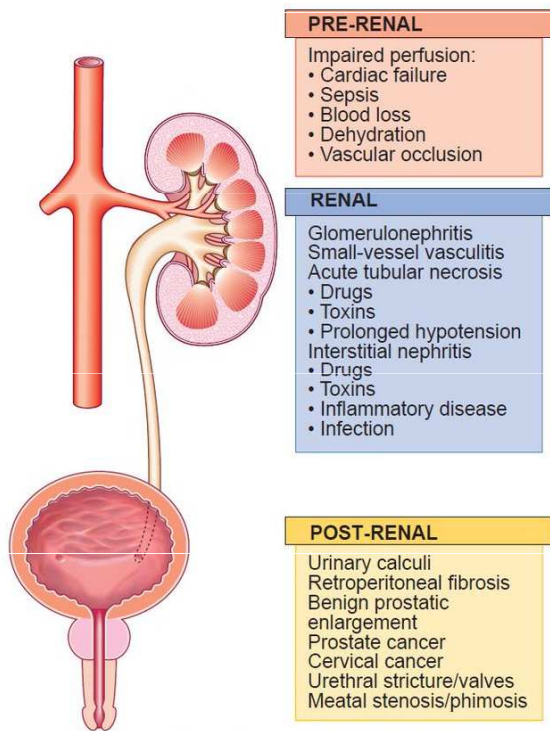
- klasifikace
 - různá klasifikační schémata
 - nejpoužívanější AKIN
- kritéria
 - sérový kreatinin
 - diuréza
- klinické projevy
 - dány závažností a vyvolávající příčinou
 - nespecifické příznaky
 - nevolnost, zvracení
- klasifikace podle produkce moči
 - non-oligourické
 - > 400 ml/24 hod
 - oligourické
 - < 400 ml/24 hod
 - anurické
 - < 50 ml/24 hod

Tab. 1 AKIN kritéria

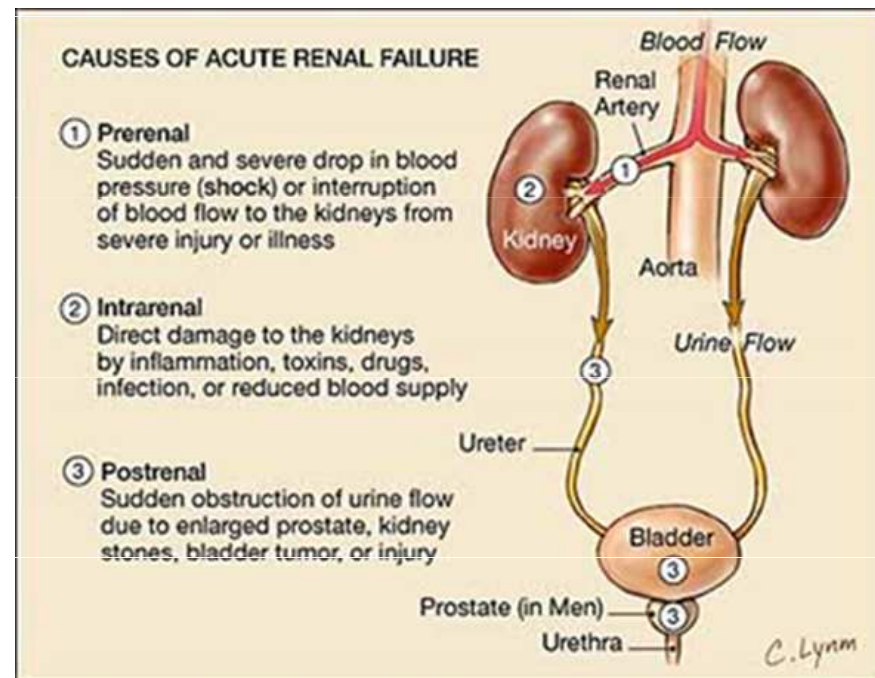
Stadium	Kritérium podle S-kreatininu	Kritérium podle diurézy
1	zvýšení o 26 $\mu\text{mol/l}$ nebo $\geq 1,5$ -2násobek výchozí hodnoty	< 0,5 ml/kg/h po dobu delší než 6 hodin
2	2-3násobek výchozí hodnoty	< 0,5 ml/kg/h po dobu delší než 12 hodin
3	> 3násobek výchozí hodnoty nebo $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ s akutním vzestupem $\geq 44 \mu\text{mol/l}$	< 0,3 ml/kg/h déle než 24 hodiny nebo 12h anurie

Klasifikace AKI

- prerenální
 - hypoperfuze ledvin se zachovanou integritou renálního parenchymu
- renální
 - intrinsic AKI
 - renální parenchym je zapojen
- postrenální
 - obstrukce močových cest
- důsledky AKI
 - 5–6 % pacientů s AKI vyžaduje RRT
 - V této populaci mortalita 50-70 %
 - AKI prodlužuje délku hospitalizace
 - AKI survivors – zvýšené riziko dlouhodobých outcomes (CKD, ESRD, smrt)



Causes of acute kidney injury.
Source : Davidsons Essentials of Medicine, 2e



Prerenální příčiny AKI

- renální hypoperfuze
- cca. 60 % všech případů AKI
- omezená reverzibilita
- aktivace kompenzačních mechanismů
 - RAAS
 - ADH
- příčiny
 - dehydratace
 - zvracení, průjmy
 - hypovolemie z jiných příčin
 - šokové stavy s hypotenzí
 - krvácení, popáleniny
 - operační zákroky
- systémová vazodilatace
 - sepse
- snížený srdeční výdej
- poruchy intrarenální hemodynamiky
- renovaskulární obstrukce

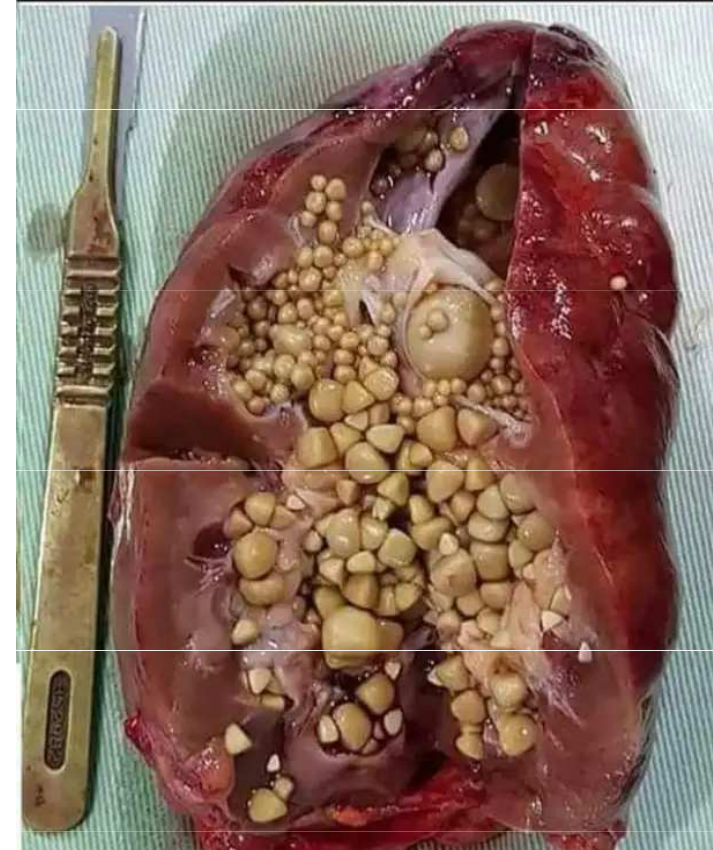
Renální příčiny AKI

- primární glomerulární poškození
 - 30 - 35 % všech případů
 - glomerulonefritidy
 - vaskulitidy
- tubulointersticiální poškození
 - léky narušující renální autoregulaci
 - NSAID, ACEi, ARB
 - zablokování ledvinných tubulů precipitovanými proteiny
 - toxické poškození ledvin
 - organické látky
 - ethylenglykon, CCl₄
 - antibiotika, cytostatika
 - radiokontrastní látky

Postrenální příčiny

- 5 – 10 % případů
 - překážka v urodynamice
 - intraluminální obstrukce
 - konkrementy
 - tumory, edém
 - zevní obstrukce

A Disturbing Picture of Coke,Soda, Carbonated Drink Lovers Causing Kidney Full of Stones ...

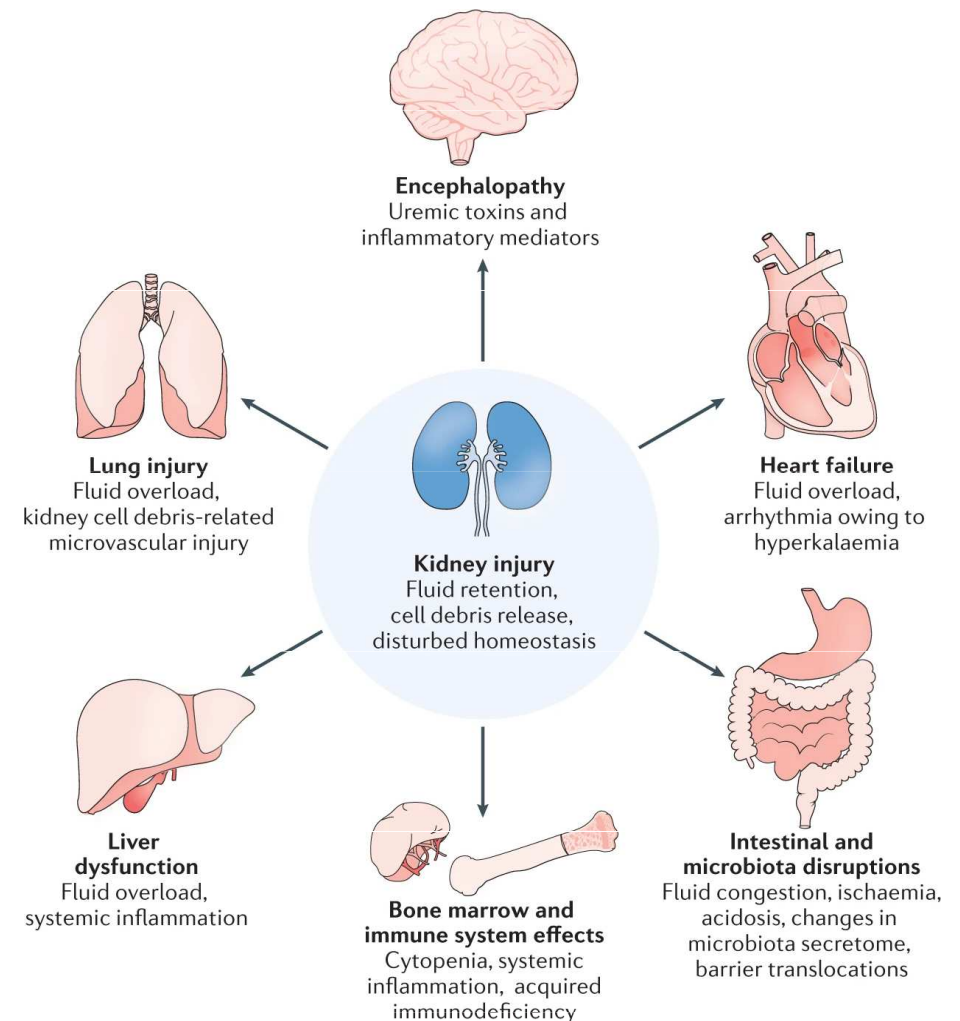


Nefrolitiáza

- Tvorba nerozpustných kamenů v ledvině nebo ledvinných cestách
- Důsledek:
 - Přesycení moči kamenotvornými látkami (Vápník, oxalacetát, uráty)
 - Zadržování moči (obstrukce)
 - Změna pH moče (změna rozpustnosti, může být bakteriálního původu)
 - Nedostatek citrátů, pyrofosfátů, hořčíku, glykoproteinů
 - Snižují míru krystalizace
 - Některé látky (sulfonamidy, antacidy)
- RTG kontrastní (Ca-oxalát) vs RTG nekontrastní (urátové)

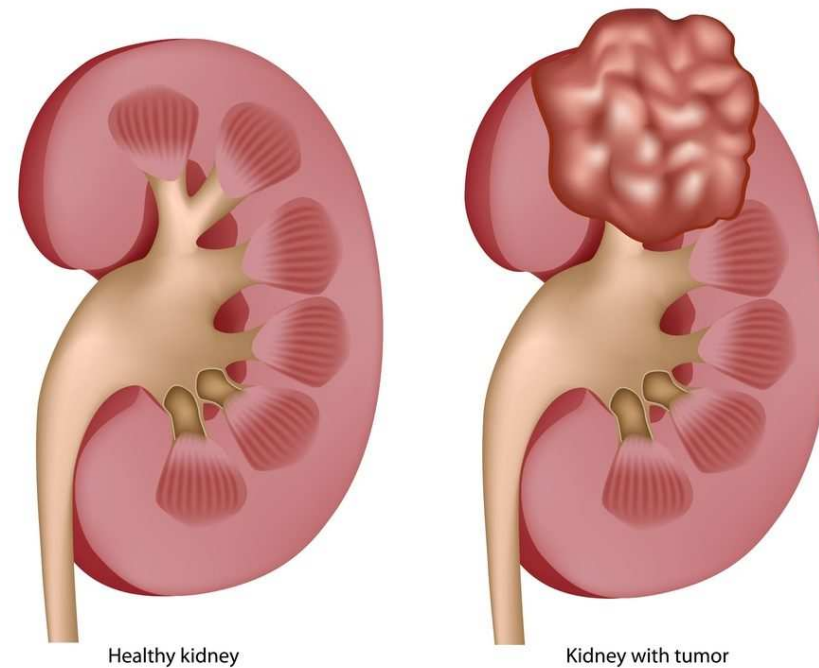
Systemové důsledky AKI

- selhání ledvin ovlivňuje většinu orgánů
- střevo
 - ovlivnění střevní mikroflóry – tvorba uremických toxinů (např. indoxyl sulfát, p-cresyl sulfát)
- plíce
 - hyperpnoe, oxidační stres
 - části nekrotických buněk parenchymu ledviny působí cytotoxicky
- srdce
 - acidóza, hyperkalemie, uremické toxiny
 - hypertenze, systémový zánět
- mozek
 - oxidační stres



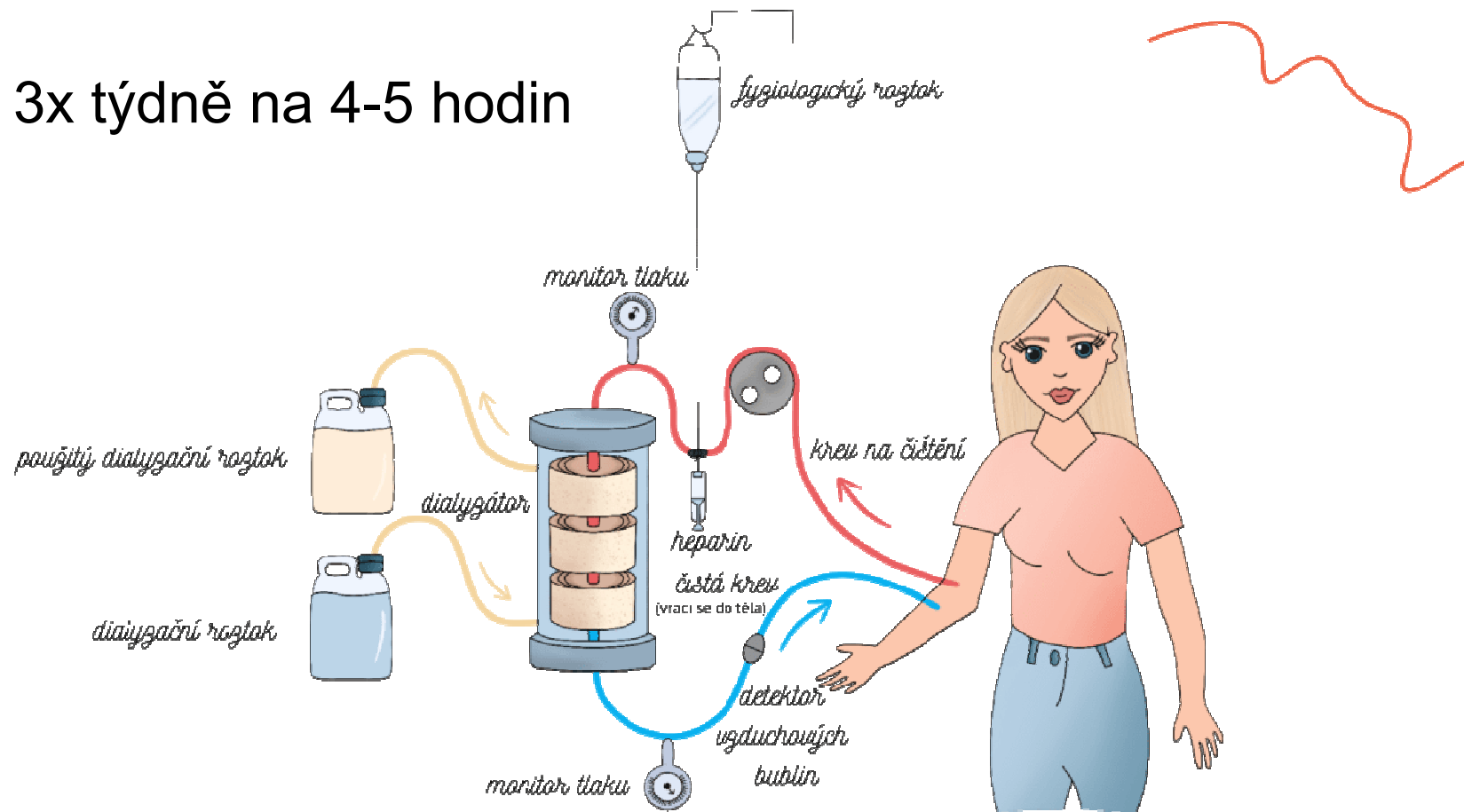
Nádory ledvin

- Cca 10% nádorů
- Benigní vs maligní
- Léčba
 - Chirurgicky
 - Chemoterapeuticky
 - Imunoterapie



Náhrada funkce ledvin - hemodialýza

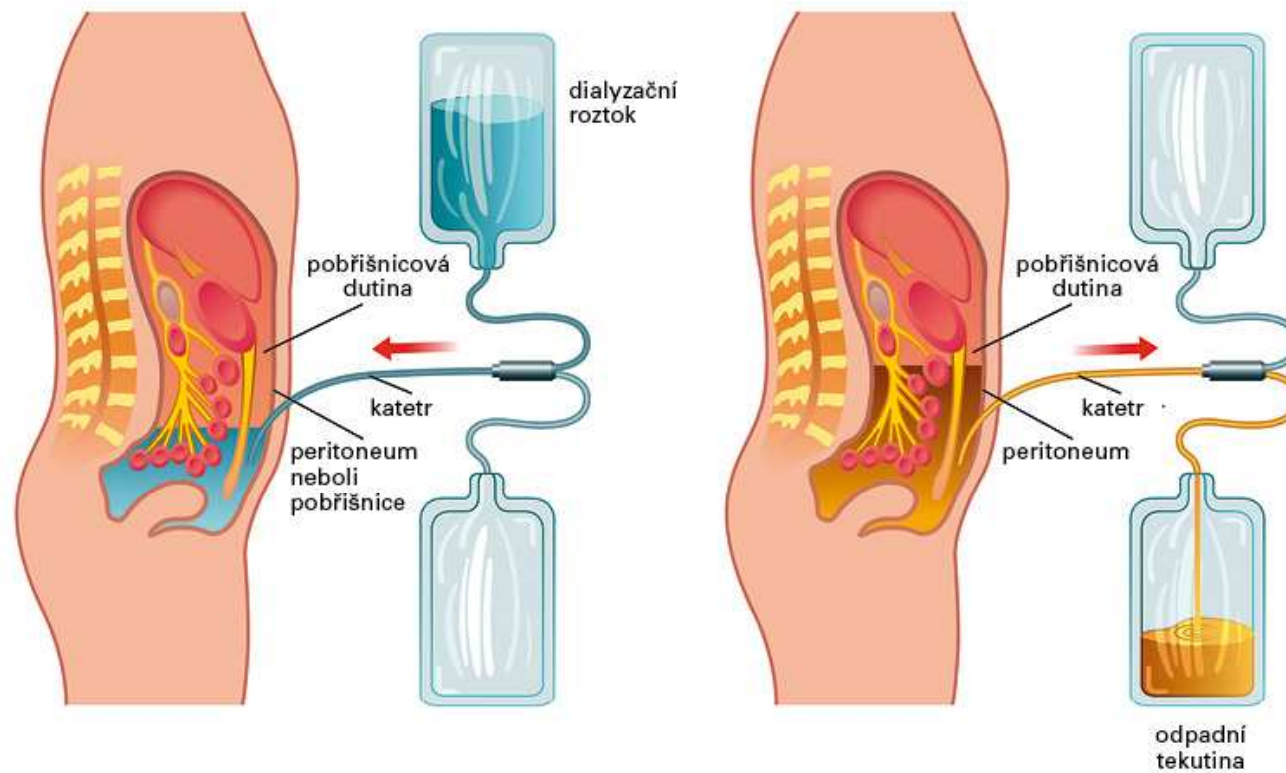
3x týdně na 4-5 hodin



Náhrada funkce ledvin – peritoneální dialýza



Peritoneální dialýza



© rob3000 / Adobe Stock

Peritoneální dialýza (PD)

- membránou očišťující krev je peritoneum
- polopropustná membrána
 - permeabilní pro soluty s $M_r < 30$ kDa
 - plocha 1,6 – 2 m²
 - přestup minerálů, močoviny, kreatininu a dalších látek
- tvořeno
 - mezotelem
 - GLUT, akvaporiny
 - mikrovilli
 - ztráty při léčbě PD
 - bazální membránou
 - spojovací tkání
- dialyzační roztok
 - osmoticky aktivní látka
- indikace
 - nemožnost založení cévního přístupu
 - osobní preference
- kontraindikace
 - srůsty
 - fibróza peritonea
 - akutní zánětlivé onemocnění střev
 - nespolupráce

Peritoneální dialýza

- **výhody**
 - vyrovnané vnitřní prostředí
 - zachování zbytkové funkce ledvin
 - lepší kontrola hypertenze
 - méně vyjádřená anemie
 - EPO, krevní ztráty
 - volnější režim
 - dieta, cestování
- **problémy**
 - ztráty bílkovin a aminokyselin
 - Glukóza (2000-5000 kJ/den 500-1200 kcal/d)
 - dyslipidemie, hyperinzulinemie
 - obezita
- **inkompatibilita dialyzačního roztoku**
 - možné poškození pobřišnice
 - infekce
 - účinnost peritoneální dialýzy se s délkou léčby pozvolna snižuje

Náhrada funkce ledvin - transplantace

