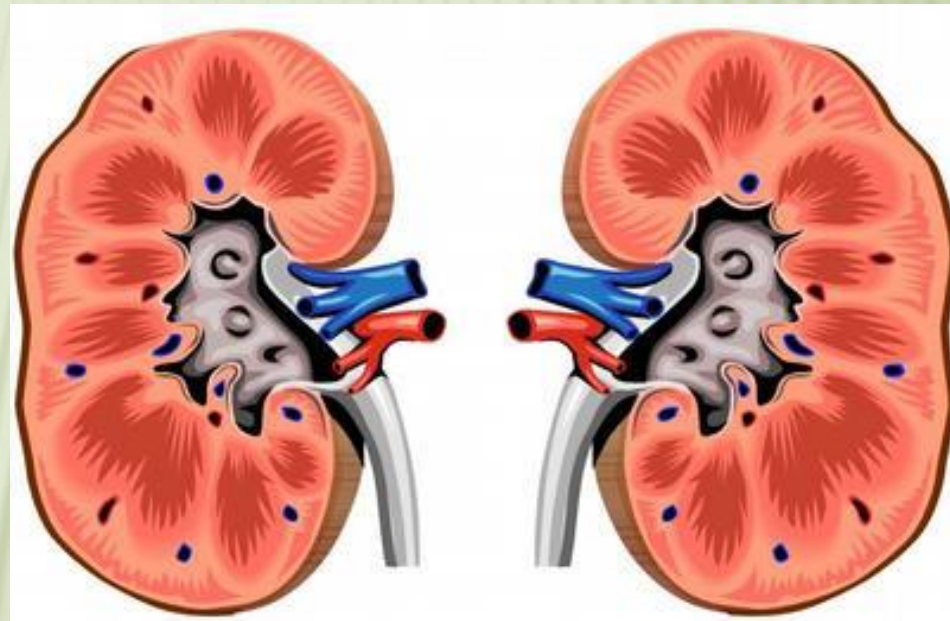


# AKUTNÍ A CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEDVIN

6. 12. 2015



# EXTRACELLULAR VESICLES (EVS)

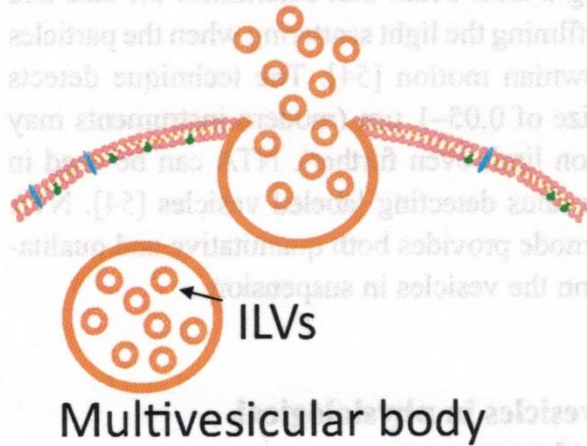
- × Extracellular vesicles are cell-derived membrane particles ranging from 30 to 5,000 nm in size, including **exosomes, microvesicles, and apoptotic bodies**.
- × They are released under physiological conditions, but also upon **cellular activation, senescence, and apoptosis**.
- × They play an important role in **intercellular communication**. Their release may also maintain **cellular integrity** by ridding the cell of damaging substances.
- × They can modify mechanisms important in the pathophysiology of kidney diseases, such as **thrombosis, angiogenesis, tissue regeneration, immune modulation, and inflammation**.
- × In kidney diseases, extracellular vesicles may be utilized as **biomarkers**, as they are detected in both blood and urine.
- × They may contribute to the pathophysiology of renal disease **while also having beneficial effects associated with tissue repair**. Because of their role in the promotion of thrombosis, inflammation, and immune-mediated disease, they could be the target of drug therapy, whereas their favorable effects could be utilized therapeutically in acute and chronic kidney injury.

**Table 1** Main characteristics of exosomes, microvesicles, and apoptotic bodies

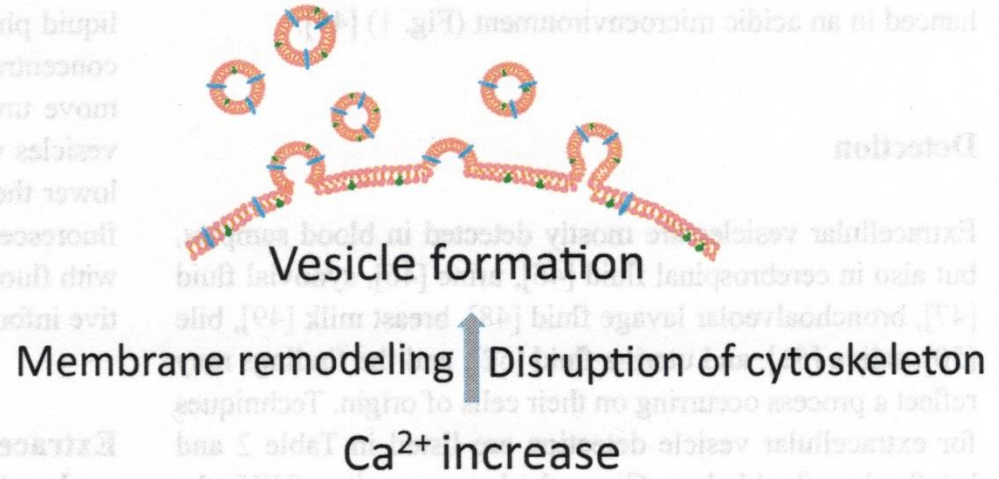
	Exosomes	Microvesicles	Apoptotic bodies
Size	30–100 nm	100–1,000 nm	1–5 $\mu$ m
Origin	Intraluminal vesicles within multivesicular bodies	Plasma membrane and cellular content	Plasma membrane, cellular fragments
Mechanism of formation	Fusion of multivesicular bodies with the plasma membrane	Outward blebbing of the plasma membrane	Cell shrinkage and programmed cell death
Release	Constitutive and/or cellular activation	Constitutive and/or cellular activation	Apoptosis
Time of release	Ten minutes or more	Few seconds	–
Pathways	ESCRT-dependent Tetraspanin-dependent Ceramide-dependent Stimuli-dependent	Ca <sup>2+</sup> -dependent Stimuli- and cell-dependent	Apoptosis-related
Lipid membrane composition	Enriched in cholesterol and ceramide, expose phosphatidylserine, contain lipid rafts	Expose phosphatidylserine, enriched in cholesterol and diacylglycerol, contain lipid rafts	–
Content	Proteins, mRNA, miRNA, lipids	Proteins, mRNA, miRNA, lipids	Cell organelles, proteins, nuclear fractions, DNA, coding and noncoding RNA, lipids

ESCRT – endosomal sorting complex required for transport

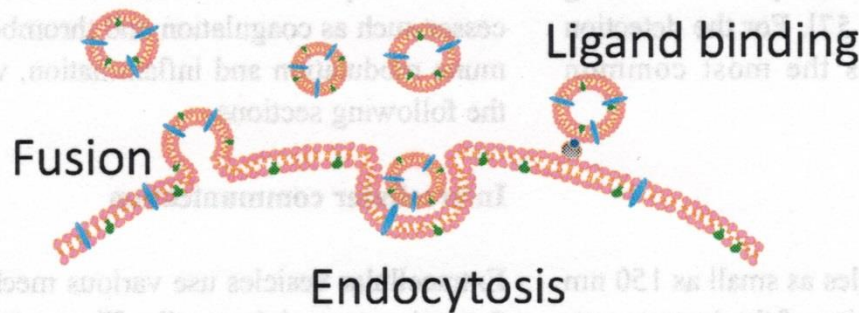
# a Exosomes



# b Microvesicles



# c Uptake



# SCHEMATIC PRESENTATION OF THE RELEASE AND UPTAKE OF EXTRACELLULAR VESICLES



- × **a Exosomes** are released from late endosomes termed multivesicular bodies bearing intraluminal vesicles (ILVs) intracellularly. When the multivesicular bodies fuse with the plasma membrane and empty their contents, ILVs are released and are termed exosomes once they are extracellular. Exosomes are the smallest extracellular vesicles.
- × **b Microvesicle** are shed directly from the plasma membrane, thereby carrying membrane markers of the parent cell. Microvesicle formation is calcium-dependent and associated with loss of membrane asymmetry and disruption of the cellular cytoskeleton.
- × **c Extracellular vesicle uptake** by target cells may occur via fusion of the vesicle membrane with the cell membrane or by endocytosis. The vesicle may also transduce an intracellular signal by ligand binding to a receptor on the recipient cell.

# EXTRACELULÁRNÍ VEZIKULY - FUNKCE

- × Během fyziologických i patologických procesů jsou extracelulární vezikuly uvolňovány a ovlivňují procesy , jako je **koagulace a tvorba trombů, angiogeneze, imunomodulace a zánět**.
- × Glomerulární endoteliální buňky uvolňují mikrovezikuly, které exponují na svém povrchu receptory pro kinin B1 a interleukin 8 (IL-8) a přitahují neutrofile.
- × Proximální tubulární buňky kultivované v prezenci fenoldopamu (agonista dopaminového receptoru) uvolňují exosomy, které redukuje produkci ROS v distálním tubulu a sběracím kanálku, což odrazem transferu protizánětlivé odpovědi.

# EVS

---

- × Their contribution to the induction and progression of renal diseases may lead to the development of treatments geared toward temporary reduction of EVs systemically in the circulation, or locally in the kidney and urinary tract. Treatments that reduce the release or uptake of EVs need to take into account the notion that EVs may also be cytoprotective, as their release and the removal of unwanted or damaging substances from their parent cells may maintain cellular integrity. EVs may have potentially beneficial properties associated with tubular regeneration and the induction of angiogenesis. The therapeutic potential and nephroprotective effects of EVs, owing to their capacity to shuttle proteins, lipids, and genetic cargo to recipient cells, are being explored in preclinical studies, which may lead to clinical trials in the future.

# AKUTNÍ SELHÁNÍ LEDVIN

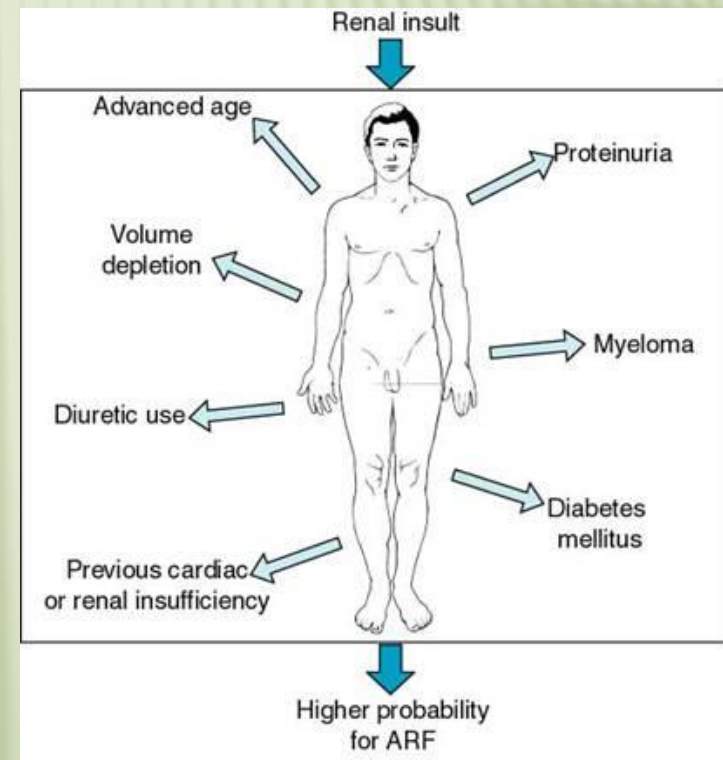
- ✘ Způsobeno významným poklesem glomerulární filtrace a exkrečních funkcí obou ledvin
- ✘ náhle vzniklá neschopnost ledvin přiměřeně regulovat solnou a vodní rovnováhu a vylučovat metabolické odpady



k odhadu závažnosti

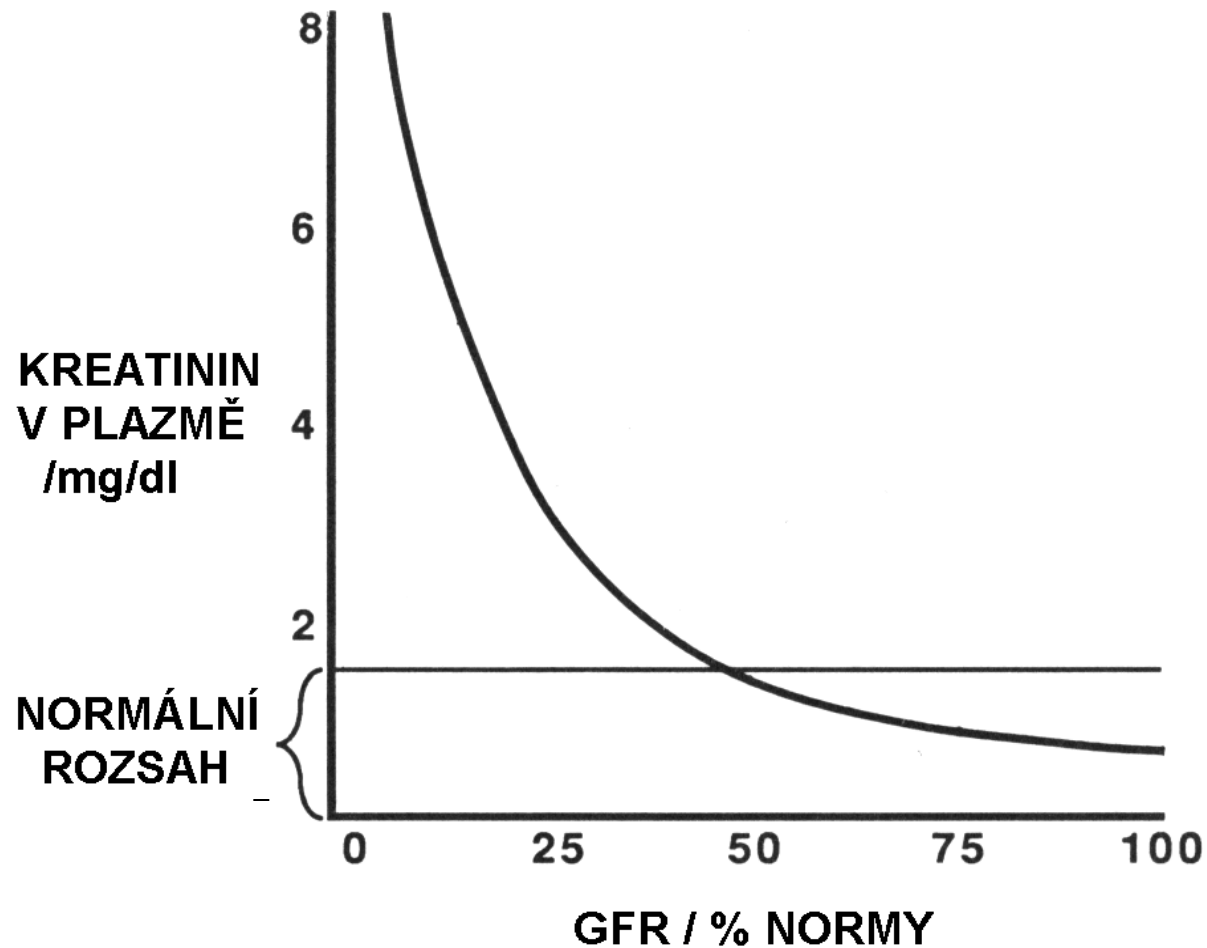


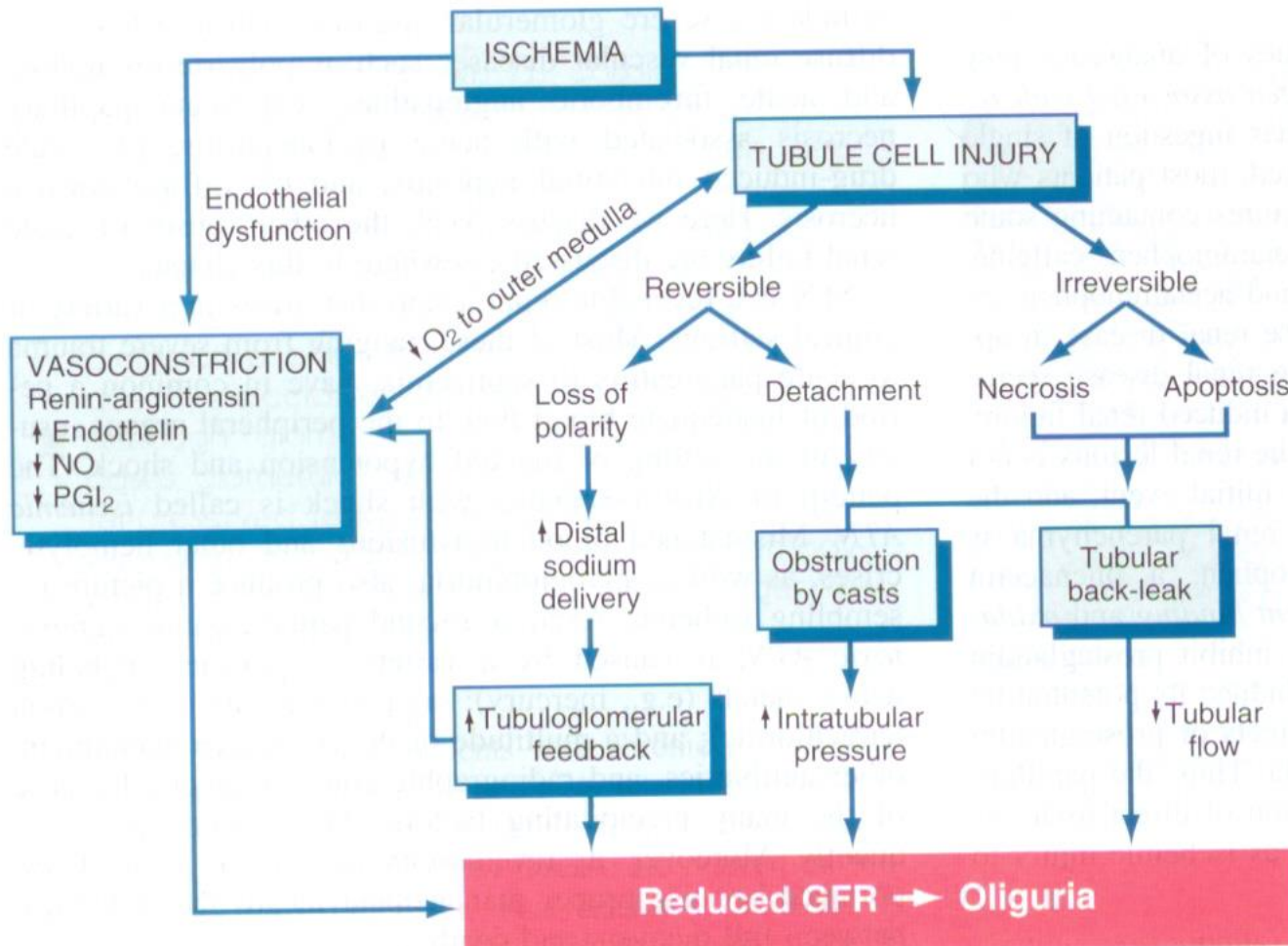
plazmatické koncentrace urye a kreatininu





# Vztah mezi plasmatickou hladinou kreatininu a GFR





**Figure 14-17**

Postulated sequence in acute renal failure (see text). NO, nitric oxide; GFR, glomerular filtration rate; PGI<sub>2</sub>, prostaglandin I<sub>2</sub> (prostacyclin). (Modified from Brady HR, et al: Acute renal failure. In Brenner BM [ed]: Brenner and Rector's The Kidney, 5th ed, vol II. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 1210.)

# Chronic Kidney Disease

glomerulosclerosis  
reduced perfusion  
capillary rarefaction and  
obliteration

tubulointerstitial hypoxia

stabilization of HIF-1 $\alpha$

stabilization of HIF-2 $\alpha$

renal epithelium

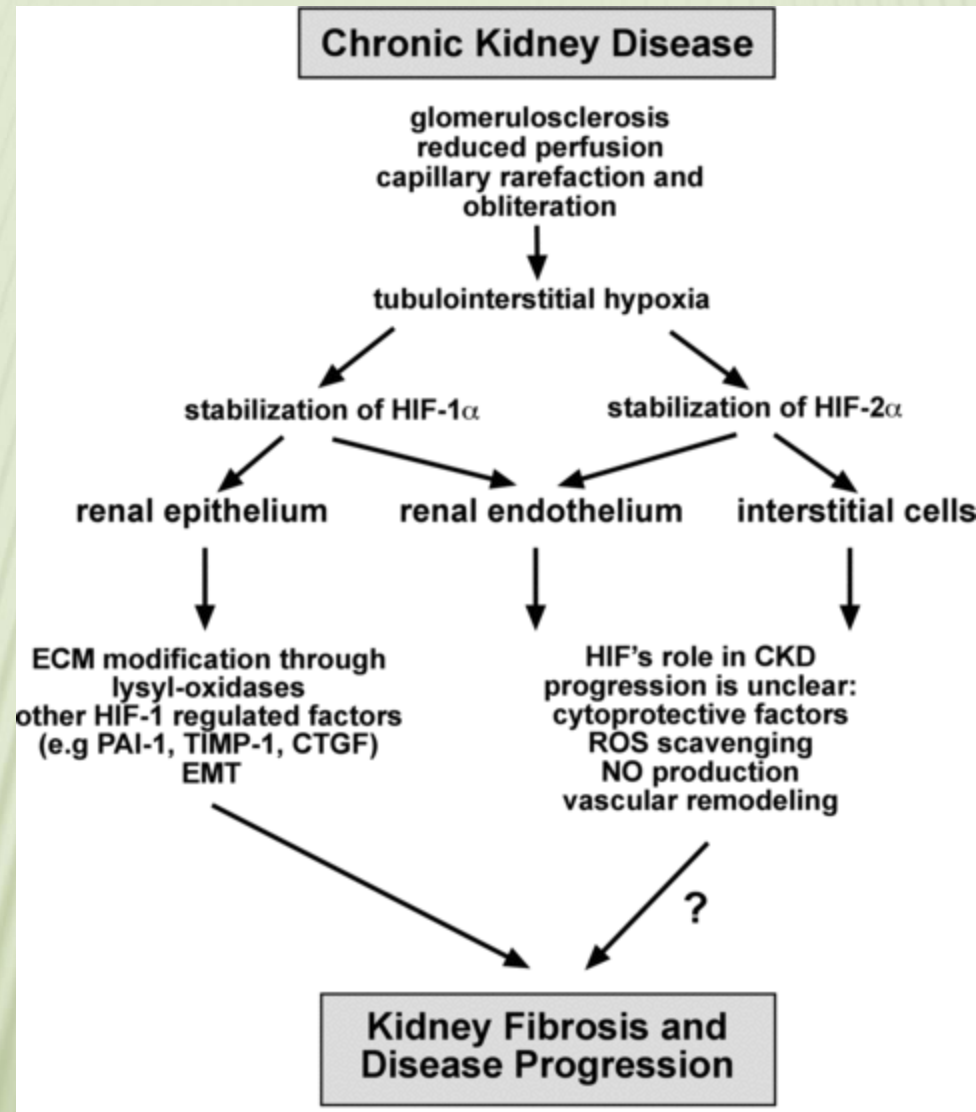
renal endothelium

interstitial cells

ECM modification through  
lysyl-oxidases  
other HIF-1 regulated factors  
(e.g PAI-1, TIMP-1, CTGF)  
EMT

HIF's role in CKD  
progression is unclear:  
cytoprotective factors  
ROS scavenging  
NO production  
vascular remodeling

Kidney Fibrosis and  
Disease Progression



# SELHÁNÍ LEDVIN SE MŮŽE VYVINOUT:

---

- × Náhle u člověka, jehož funkce ledvin byla předtím normální
- × Náhle u člověka, jehož funkce ledvin byla předtím vážně poškozena (chronické renální selhání)

- akutní selhání



- × je důsledkem chronického renálního onemocnění, kdy docházelo k postupnému poklesu renálních funkcí

- chronické selhání

# Fáze a rizika akutního selhání ledvin

▼ většinou náhlý pokles exkrece moči

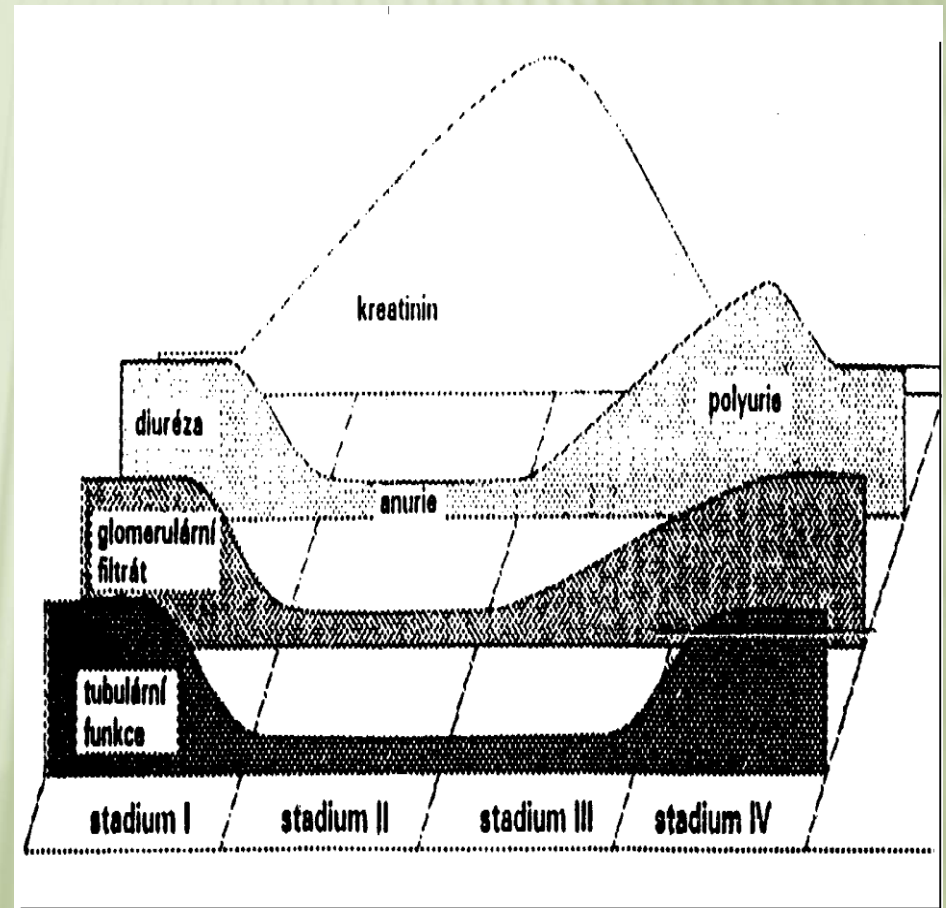
< 500 ml/den  $\Rightarrow$  oligurie

< 100 ml/den  $\Rightarrow$  anurie

▼ někdy 1-2 l moči/den  $\Rightarrow$  nonoligurické ASL  
(poškození tubulů)

# Časový průběh změn diurézy u akutního selhání ledvin

1. Iniciální fáze
2. Oliguricko-anurická fáze
3. Diuretická fáze
4. Zotavovací fáze



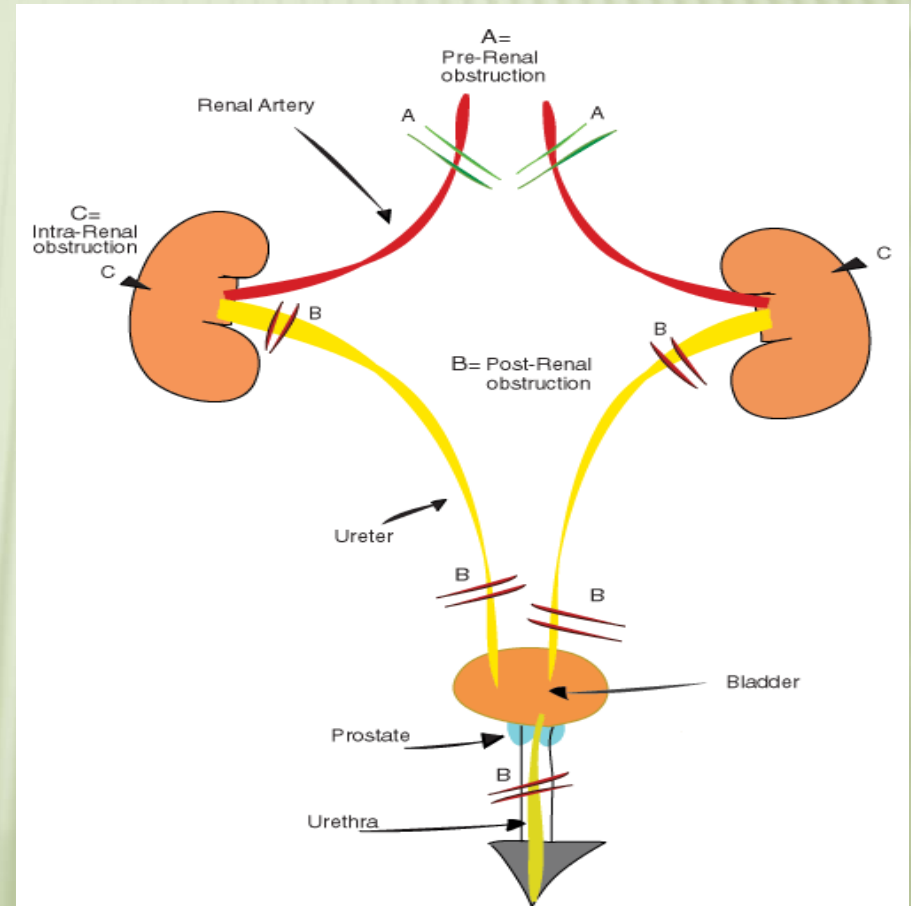
# ETIOLOGIE A PATOGENEZE

✖ u 70% pacientů s akutním renálním selháním

➔ akutní tubulární nekróza

✖ Rozdělení:

1. prerenální azotemie
2. renální azotemie
3. postrenální azotemie



---

× Obecně mají společné to, že působí pokles glomerulární filtrace, ke kterému dojde náhle

× V důsledku:

- sníženého průtoku krve glomeruly
- zvýšení tlaku v ledvinových tubulech a v Bowmanově pouzdře



# PRERENÁLNÍ AZOTEMIE

---

- × způsobena poklesem TK s následným snížením perfúze jinak normálních ledvin



sníží-li se TK pod pásmo autoregulace  
(8-11 kPa)



sníží se GFR

- × reverzibilní, jestliže je vyvolávající příčina korigována

# Prerenální azotemie - etiologie

## 1. selhání srdce jako čerpadla

- ✓ Akutní IM
- ✓ arytmie s nízkým minutovým výdejem
- ✓ tamponáda perikardu

## 2. hypovolemie

- ✓ ztráta celé krve (hemoragie)
- ✓ ztráta plazmy - renální
  - extrarenální

## 3. pokles tlaku v systémové cirkulaci

- ✓ sepse
- ✓ antihypertenzní terapie

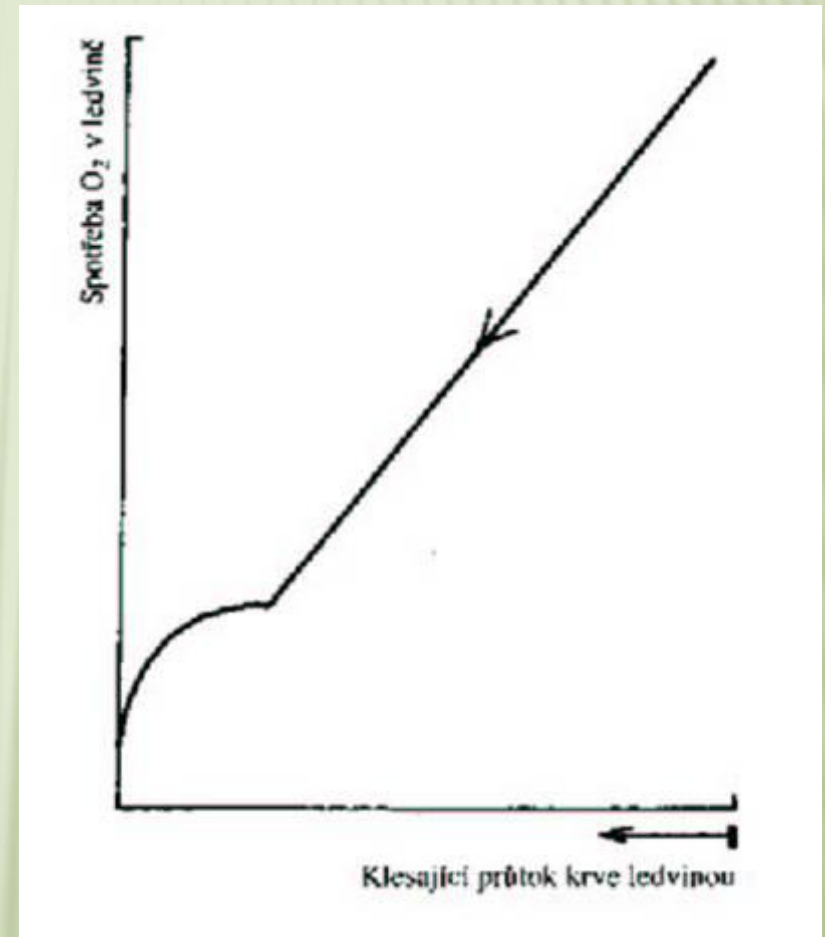
× Snížení průtoku krve ledvinami nejenom snižuje množství glomerulárního filtrátu, ale

× může způsobit poškození ledvin z nutričních důvodů



především následkem nedostatečného přívodu kyslíku

⇒ **akutní tubulární nekróza**



# RENÁLNÍ AZOTEMIE

---

- × primární onemocnění ledvin
- × extrarenální nemoci

- postižena určitá strukturní součást ledviny

1. nemoci cév
2. glomerulární nemoci
3. tubulární nemoci
4. nemoci intersticia

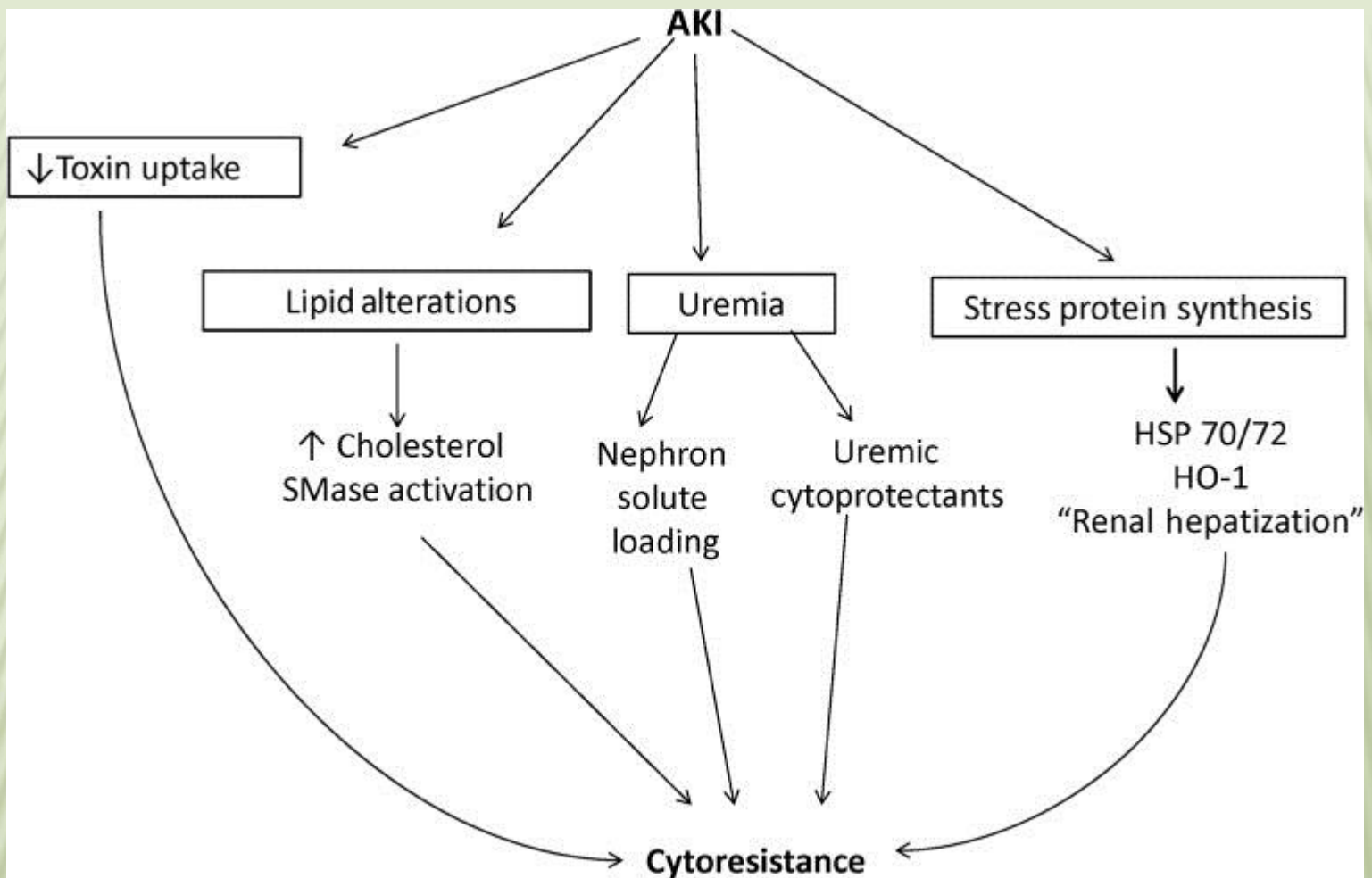
# POSTRENÁLNÍ AZOTEMIE

---

- způsobena obstrukcí vývodných cest močových
  - × močové kameny
  - × benigní hypertrofie prostaty
  - × tumory prostaty, měchýře, střeva, ovaria...
  - × retroperitoneální fibróza
  - × neurogenní dysfunkce

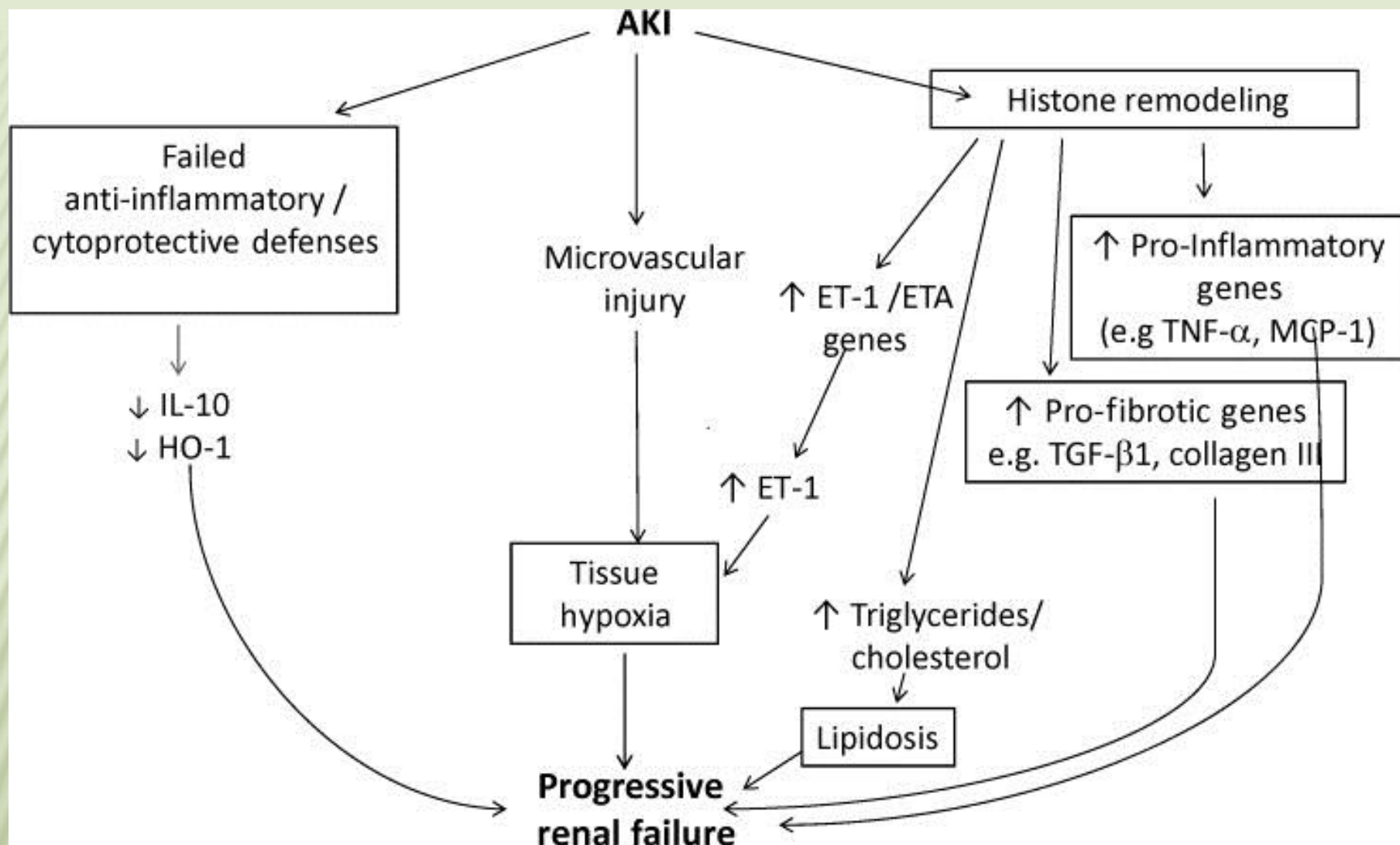
# AKUTNÍ NEDOSTATEČNOST LEDVIN (AKI)

- × 4 mechanismy, kterými je možno navodit cytorezistenci vůči dalším ischemickým nebo toxickým vlivům.
- × 1. produkce stresových proteinů, zejména HSP 70/72 a HSP-32. AKI může vést k „ledvinné hepatozaci“ (aktivace proteinů akutní fáze-albumin, alpha fetoprotein, haptoglobin a hemopexin s cytoprotektivními a potizánětlivými účinky).
- × 2. Ovlivnění lipidů: AKI aktivuje HMG CoA reductázu, což vede ke zvýšení obsahu cholesterolu membránách buněk proximálních tubulů. To zvyšuje fluiditu membrán a chrání buňku před prasknutím během rozvoje nekrózy. Aktivace sphingomyelinaz (SMase) vede k tvorbě cytoprotektivního sfingosinu a sfingosin-1 fosfátu.
- × Snížené vychytávání nefrotoxinů
- × Urémie sama o sobě zajišťuje retenci nízkomolekulárních ‘uremických složek’ s cytoprotektivními vlastnostmi.



Mechanismy navozující cytorezistenci  
během akutní ledvinné insuficience

[Nephrol Dial Transplant.](#) 2013 Aug;28(8):1985-93.



Vztahy mezi akutní renální nedostatečností a progresivním selháním ledvin  
[Nephrol Dial Transplant.](#) 2013 Aug;28(8):1985-93.

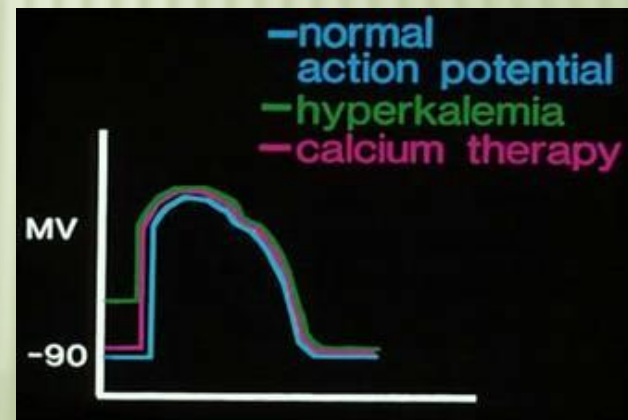
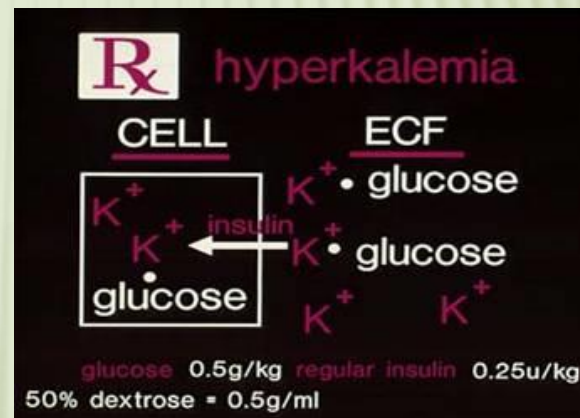


# TERAPIE ASL

1. Terapie základního onemocnění
2. Úprava hypotenze a hypovolemie (zábrana přechodu prerenální azotemie k ATN)

### 3. Léčba hyperkalémie:

- × Např. Ca-glukonicum
- × NaHCO<sub>3</sub>, 20% glukóza + insulín
- × iontoměniče



---

4. Léčba metabolické acidózy

5. Léčba selhávání srdce, hypertenze

6. Léčba infekčních komplikací

7. Dialyzační léčba - HEMODIALÝZA  
- (PERITONEÁLNÍ DIALÝZA)  
- HEMOPERFÚZE

# CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEDVIN

---

- je konečným stadiem chronických renálních onemocnění
  - a) asymptomatické stadium - s postupným zhoršováním renálních funkcí
  - b) konečné stadium - s uremickou symptomatologií

# ETIOLOGIE

- různá, takřka všechny nemoci ledvin

50% - některá forma GN

20% - diabetická nefropatie

30% - ostatní (intersticiální nefritis, nefroskleróza, ireverzibilní ASL..)

Konečným stavem ⇒ **konečné stadium ledvinné choroby**  
(ESRD „end-stage renal disease“)



# PATOGENEZE

---

- jde o ↓ počet fungujících nefronů



Závažnější příznaky: až po zániku > 50% nefronů

Primární účinek - ↓ renální filtrace s následným hromaděním odpadních látek

# KLINICKÉ MANIFESTACE CHRS

---

- × Retence  $\text{Na}^+$  a vody
- × Hyperkalémie
- × Metabolická acidóza
- × Minerální a kostní metabolismus
- × Nemoci srdce a plic
- × Hematologické abnormality
- × Neuromuskulární abnormality
- × Gastrointestinální abnormality
- × Endokrinopatie
- × Dermatologické abnormality

# STADIA CHSL

---

## 1. stadium- **mírné CHSL:**

- × Koncentrace kreatininu v krvi: do 220  $\mu\text{mol/l}$
- × Clearance: 50-79 ml/min
- × exkreční a regulační funkce zachovány

## 2. stadium- **středního stupně-mírná azotemie:**

- × Koncentrace kreatininu v krvi: 230-530  $\mu\text{mol/l}$
- × Clearance: 20-49 ml/min
- × neschopnost koncentrovat moč, nokturie
- × mírná anémie

### 3. stadium- **vážné CHSL:**

- × Koncentrace kreatininu v krvi: 540-880  $\mu\text{mol/l}$
- × Clearance: 10-19 ml/min
- × pokročilá anémie
- × hypokalcémie, hyperfosfatémie
- × metabolická acidóza
- × izostenurie a nokturie

### 4. stadium- **urémie** (> 90% nefronů zničeno):

- × Koncentrace kreatininu v krvi: > 880  $\mu\text{mol/l}$
- × Clearance: < 10 ml/min
- × poruchy mnoha systémů



# TERAPIE CHRONICKÉHO SELHÁNÍ

---

## 1) konzervativní:

- × úprava příjmu tekutin
- × příjem Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>
- × příjem bílkovin
- × léčba komplikací (kostních, hypertenze, infekcí...)
- × úprava dávkování léků

## 2) dialyzační léčba

## 3) transplantace ledviny

# CHRONIC RENAL FAILURE: CARDIOVASCULAR AND PULMONARY ABNORMALITIES

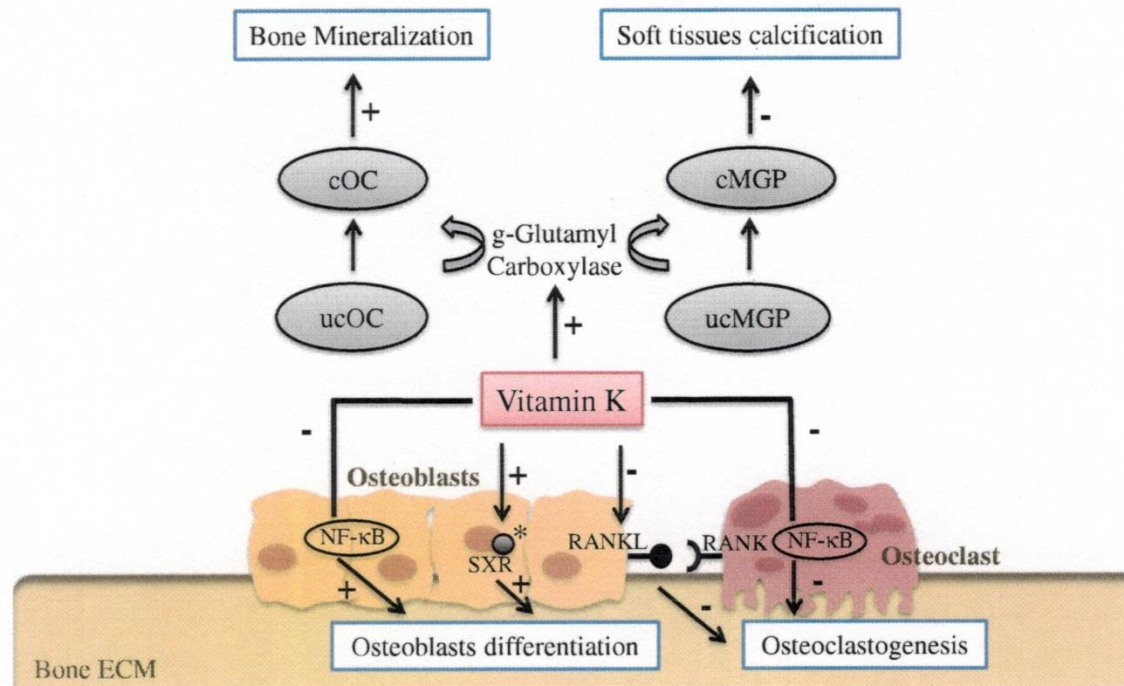
---

- × Volume and salt overload
  - + CHF and pulmonary edema
  - + Hypertension
- × Hyperreninemia: Hypertension
- × Pericarditis: Uremic toxin accumulation
- × Accelerated atherosclerosis: linked to factors above and metabolic abnormalities (Ca alterations, hyperlipidemia)

# CHRONIC RENAL FAILURE: HEMATOLOGICAL ABNORMALITIES

---

- ✘ Anemia: lack of erythropoietin production
- ✘ Bone marrow suppression:
  - + uremic poisons: leukocyte suppression - infection
  - + bone marrow fibrosis: elevated PTH and aluminum toxicity from dialysis
- ✘ Increased bruising, blood loss (surgery) and hemorrhage
- ✘ Lab Abnormalities: Prolonged bleeding time, abnormal platelet aggregation



**Fig. 1 – Mechanisms of action in bone.** \*: Evidence in animal models; ucOC: undercarboxylated Osteocalcin; cOC: carboxylated Osteocalcin; ucMGP: undercarboxylated Matrix Gla Protein; cMGP: carboxylated Matrix Gla Protein; NF-κB: nuclear factor κB; SXR: Steroid and Xenobiotic Receptor; RANKL: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand; RANK: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B; ECM: Extracellular matrix.

# CHRONIC RENAL FAILURE: NEUROMUSCULAR ABNORMALITIES

---

- × CNS Abnormalities:

- + Mild-Moderate: Sleep disorders, impaired concentration and memory, irritability
- + Severe: Asterixis, myoclonus, stupor, seizures and coma

- × Peripheral neuropathies:

- + “restless legs” syndrome

- × Hemodialysis-related neuropathies

# CHRONIC RENAL FAILURE: GASTROINTESTINAL ABNORMALITIES

---

- × Peptic ulcer disease: secondary hyperparathyroidism?
- × Uremic gastroenteritis: mucosal alterations
- × Uremic fetor: bad breath (ammonia)
- × Non-Specific abnormalities:
  - + anorexia, nausea, vomiting, diverticulosis, hiccoughs

# CHRONIC RENAL FAILURE: ENDOCRINE ABNORMALITIES

---

- ✘ Insulin: Prolonged half-life due to reduced clearance (metabolism)
- ✘ Amenorrhea and pregnancy failure: low estrogen levels
- ✘ Impotence, oligospermia and germinal cell dysplasia: Low testosterone levels

# CHRONIC RENAL FAILURE: DERMATOLOGIC ABNORMALITIES

---

- × Pallor: anemia
- × Skin color changes: accumulation of pigments
- × Ecchymoses and hematomas: clotting abnormalities
- × Pruritus and Excoriations: Ca deposits from secondary hyperparathyroidism



# FIBROSIS OF THE KIDNEY

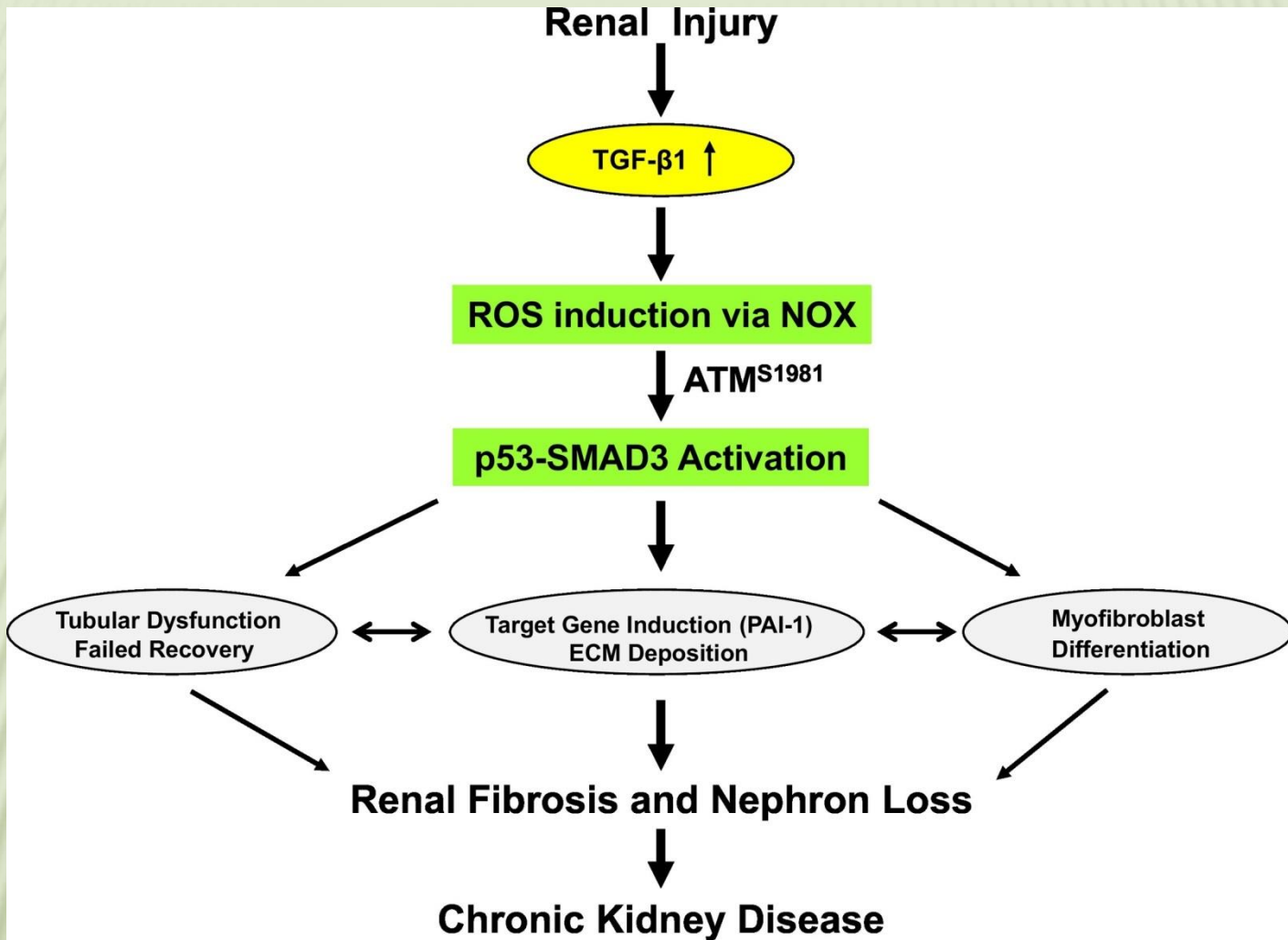
---

- ✘ Sustained inflammation and repeated cycles of kidney injury/repair (or incomplete recovery) leads to tubular atrophy, progressive fibrosis, functional decline and, ultimately, organ failure.
- ✘ Episodic acute injury (AKI) to the proximal tubular epithelium is a major factor in the transition to chronic kidney disease (CKD) patients who survive AKI have an increased risk of development of CKD.
- ✘ Excessive accumulation of extracellular matrix (ECM; e.g., the fibrillar collagens, fibronectin) in the glomerular, interstitial and vascular compartments is accompanied by a significant decline in glomerular filtration rate and impaired epithelial regeneration.

# FIBROSIS OF THE KIDNEY

---

- × Interstitial fibrosis is both a pathophysiologic hallmark feature and prognostic biomarker of end-stage renal disease (ESRD).
- × The primary sources of ECM synthesis during interstitial fibrogenesis are activated fibroblasts or myofibroblasts. Although controversial in origin, recent biomarker analysis and lineage-tracing studies suggest that this cell type-predictor of disease progression likely derives from FoxD1<sup>+</sup> **mesenchymal precursors (i.e., vascular pericytes and tissue-resident fibroblasts)** with perhaps minor varying contributions **from endothelial cells, completely or partially transdifferentiated tubular epithelia, and bone marrow fibrocytes.**
- × The persistence of such activated fibroblasts is a critical factor in the initiation and development of renal disease where they likely participate in the silent scarring phase prior to development of significant organ dysfunction.



**Table 2:**

## Definice abnormalit exkrece albuminu

Kategorie	Sběr moči		Vzorek
	24-h sběr moči (mg/24 h)	(ug/min)	(ug/g kratininu)
Normální stav	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminurie	30-299	20-199	30-299
Klinicky manifestní proteinurie	> 300	> 200	> 300

# HEMODIALÝZA

---

- ✘ První „umělou ledvinu“ použil Kolff v roce 1943 v Holandsku, u nás 1955
- ✘ 2 hlavní fyzikální principy - difúze a ultrafiltrace přes semipermeabilní membránu
  - celulózová (kuprofan)
  - syntetická (polysulfon, polyamid)

# HEPATORENÁLNÍ SYNDROM

- × Rozvoj ASL u pacientů s pokročilým onemocněním jaterního parenchymu bez klinických, laboratorních nebo anatomických nálezů postižení ledvin
- × Patogenetický mechanismus: kombinace příznaků rozvíjejícího se mechanismu šoku (hypovolemického, vazodilatačního i septického)!!!
- × Význam mají:
- × \* **snížení průtoku krve ledvinami (afferentní konstriktce** ledvinných cév s následnou ischemií kůry ledvin důsledkem aktivace sympatiku

## Mechanismy:

aktivace sympatiku

aktivace RAS

endotoxémie (např. endotelin)

↓ tvorba kalikreinu (útlum aferentní vazodilatace)

aktivace ET-1

„hepatorenáln reflex“ (serotonin)

↑ produkce - prostacyklinu

- bradykininu

- látky P

- NO

- endotelinu - 3

Odlišit „pseudohepatorenální syndromy“ (infekce, autoimunitní onemocnění, amyloidózy....)

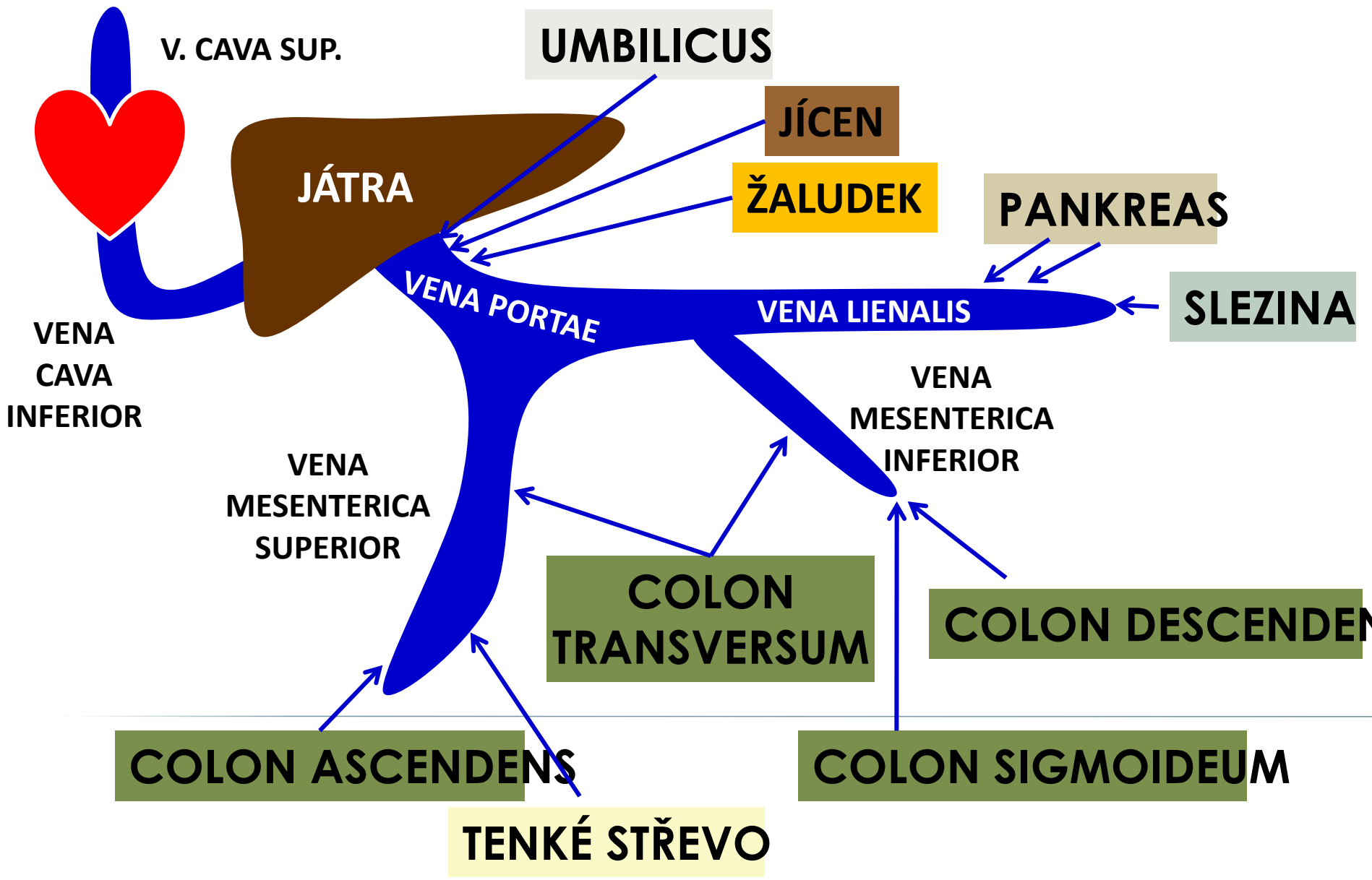
# RENÁLNÍ DYSFUNKCE U OSOB S JATERNÍ CIRHÓZOU

---

U osob s cirhózou jater se renální dysfunkce objevuje jako

- × Přímé poškození související s cirhózou (hepatorenální syndrom I a II)
- × Sekundární jiným etiologiím, než je cirhóza (chronické renální onemocnění – diabetická nefropatie, prerenální azotémie)
- × Kombinace obou stavů

# PORTÁLNÍ OBĚH – ANATOMICKÉ USPOŘÁDÁNÍ

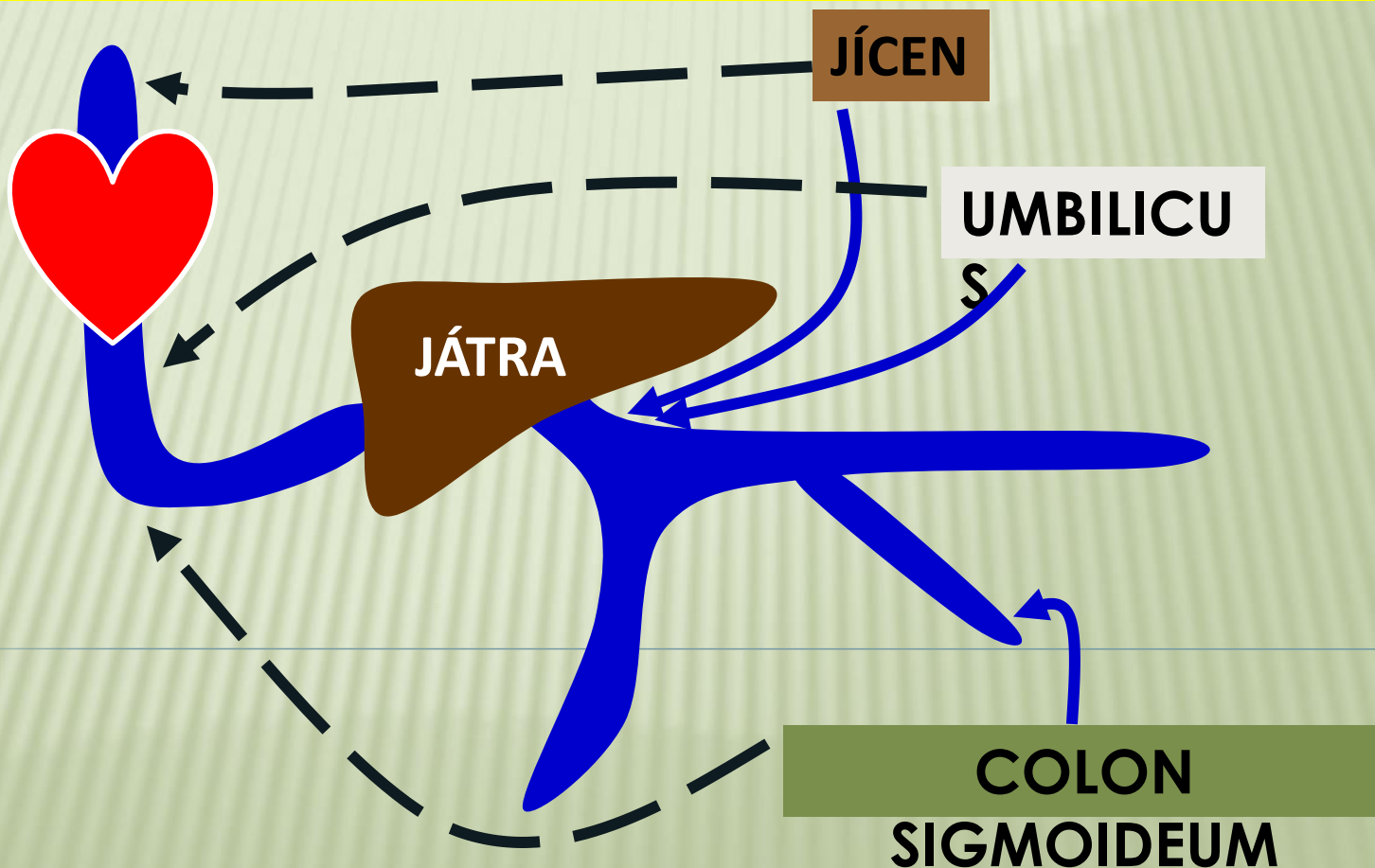




# PORTOKAVÁLNÍ ANASTOMÓZY

ANATOMICKÉ SPOJKY PORTÁLNÍHO OBĚHU SE SYSTÉMEM DUTÝCH ŽIL:

- PORTO-GASTRO-ESOFAGEÁLNÍ KOLATERÁLY
- UMBILIKÁLNÍ KOLATERÁLY
- MEZENTERIKO-HEMOROIDÁLNÍ KOLATERÁLY



PORTÁLNÍ OBĚH PORTOKAVÁLNÍ ANASTOMÓZY

PORTÁLNÍ HYPERTENZE NÁSLEDKY

**Tabel 1** Progressive alteration of creatinine and sodium excretion in portal hypertension [8].

Stage	Creatinine (serum)	Renal vasoconstrictor mechanisms(+) versus vasodilating mechanisms(-)	Sodium excretion is impaired (+) or normal (N)			
			↑ Na <sup>+</sup> Intake	Normal Na <sup>+</sup> intake	↓ Na <sup>+</sup> Intake	↓ Na <sup>+</sup> Intake and diuretics
<i>Preascitic</i>	N	+/--	+	N	N	N
<i>Moderate ascites</i>	N	+/-	+	+	+/-	N
<i>Important ascites</i>	N	++/-	+	+	+	N
<i>Refractory ascites</i>	1,2 –1,4 mg/dl 40% HRS II	+++/-	+	+	+	+
<i>Hepatorenal syndrome</i>	>1,5 mg/dl	+++	+	+	+	+

# Hemolyticko-uremický syndrom

- ▼ Stav způsobený **poškozením endotelií ledvinových arterií toxinem** (např. verotoxinem E. coli) při některých GIT infekcích
  - ▼ Současně bývá **hemolytická anémie**  
↓  
zdroj hemoglobinurie
  - ▼ také **trombocytopenie** – krvácivé projevy
- ⇒ Syndrom kombinující projevy ASL s projevy hemolýzy erytrocytů a krvácivými projevy

Etiologie : často ??

DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST

