

Patofyziologické aspekty funkce vylučovacího systému

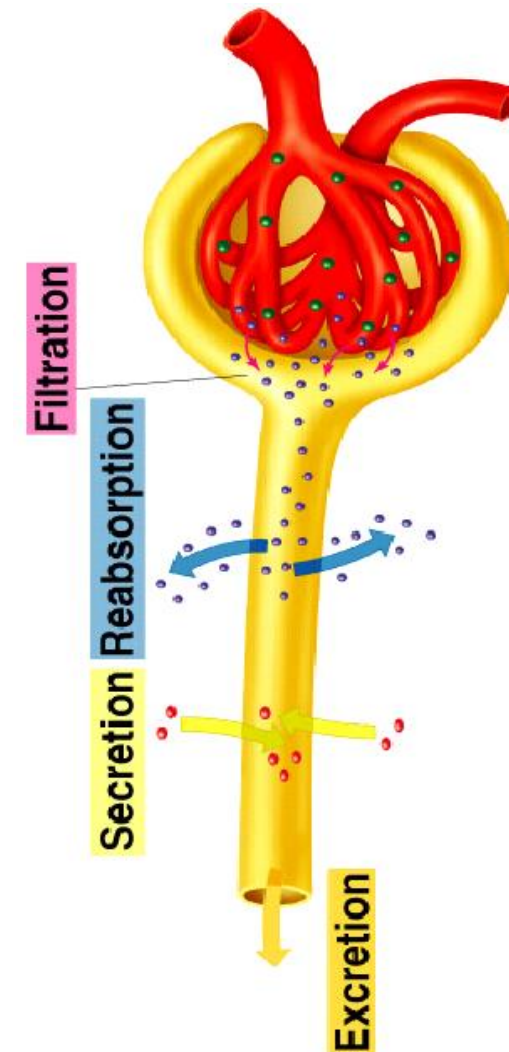
Embryolog 22. 11. 2023

Tři základní ledvinné procesy určující a modifikující složení moče

Filtrace

Reabsorbce

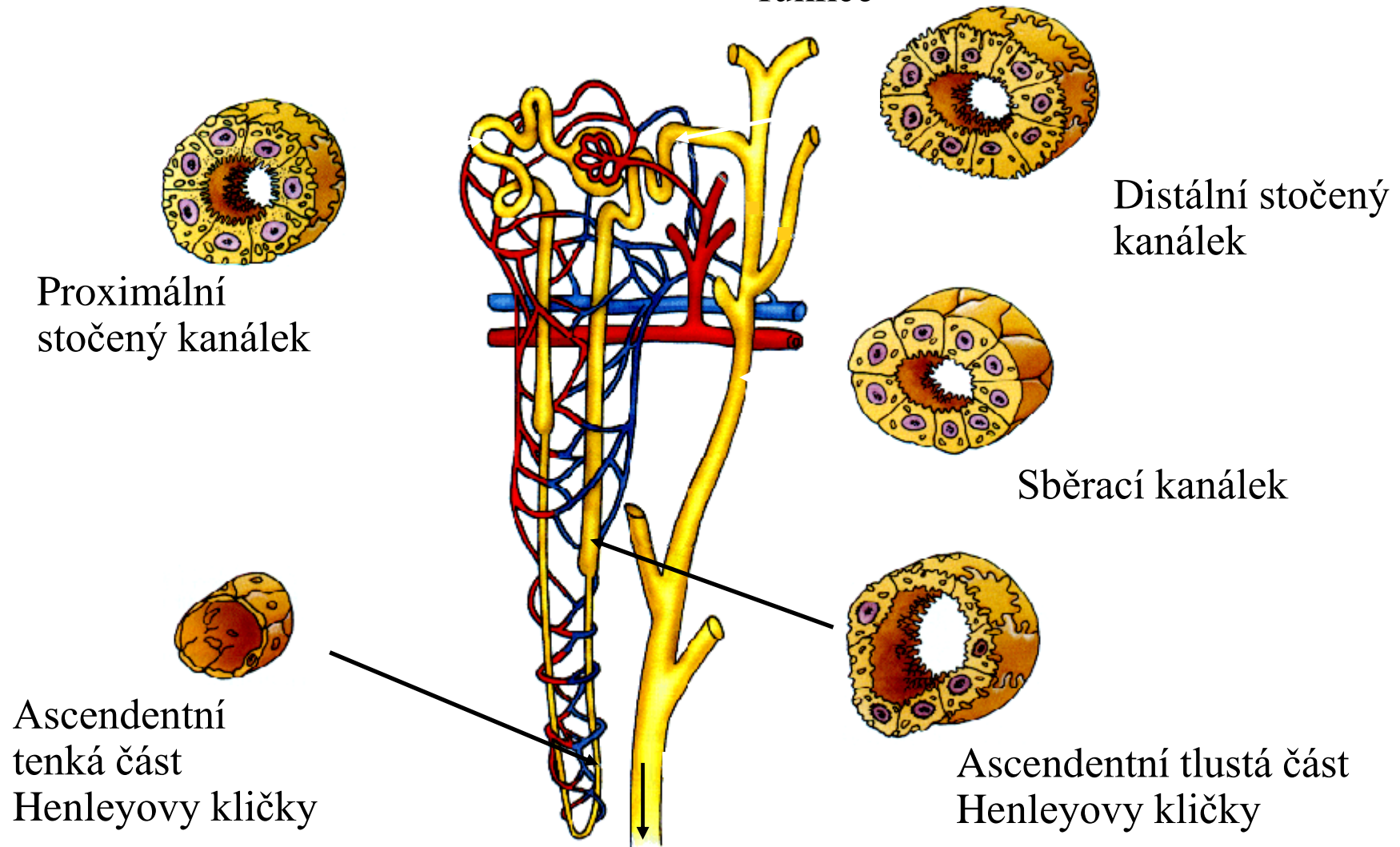
Sekrece



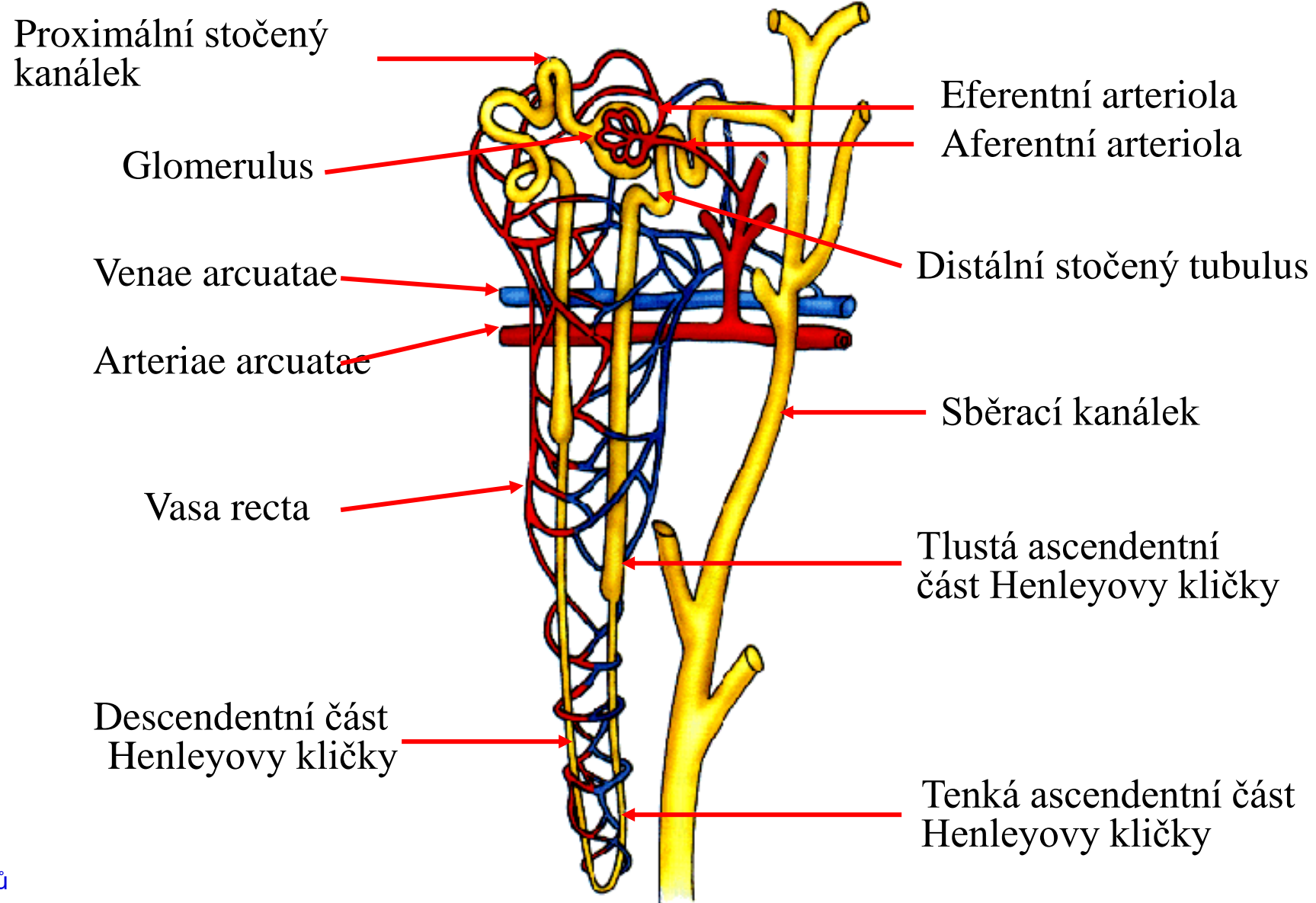
Nefron

Je základní funkční jednotka ledvin

- Každá část je tvořena buňkami zastávajícími specifické transportní funkce

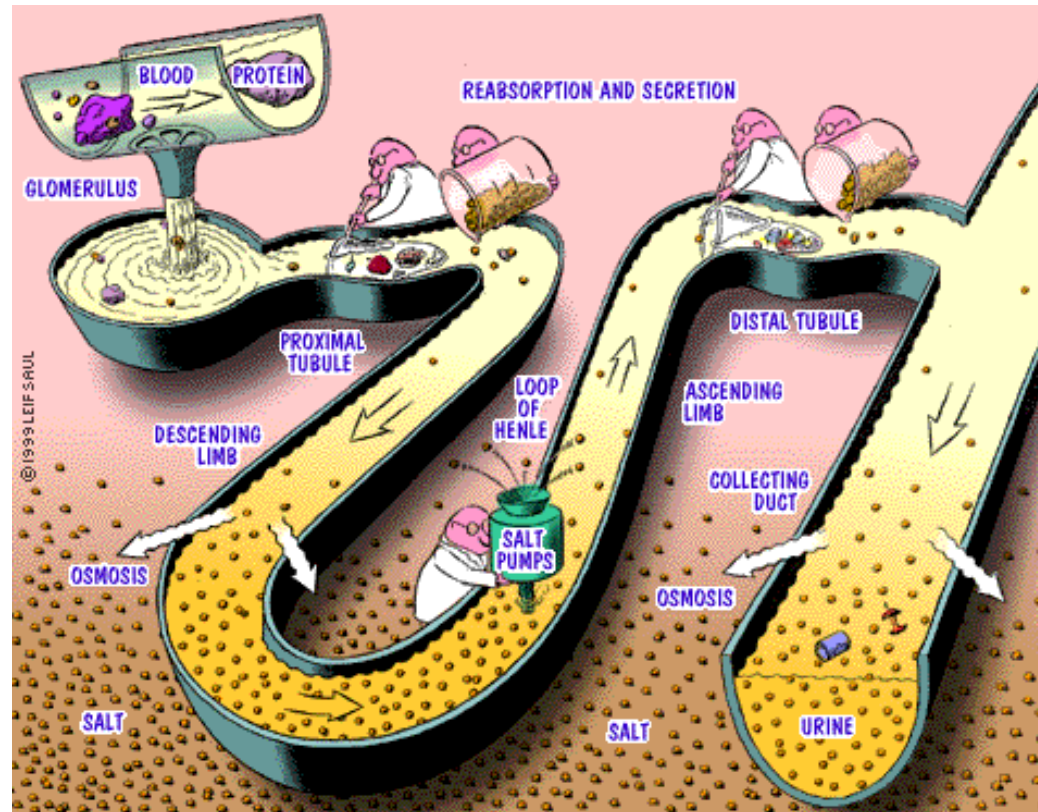


Cévní zásobení nefronu



Ledviny – funkce

- ✗ Vylučování odpadních látek,
- ✗ Regulace
 - ⇒ objemu tělesných tekutin
 - ⇒ krevního tlaku
 - ⇒ acidobazické rovnováhy
 - ⇒ produkce (metabolizmu) hormonů a bioaktivních působků (např. erythropoetin, vit.D3, renin, inzulin, PG, NO, IGF apod.)



Glomerulární filtrace

- ☞ GF je proces ultrafiltrace plazmy do Bowmanova pouzdra.
- ☞ glomerulární filtrační rychlost (GFR) je 125 ml/min u zdravých dospělých

- Prvním krokem v tvorbě moči je produkce ultrafiltrátu plazmy.
- Tento ultrafiltrát je prostý buněk a proteinů, přičemž koncentrace nízkomolekulárních látek je v něm stejná jako v plazmě.
- Filtrační bariéra brání pohybu látek na základě jejich velikosti a náboje.

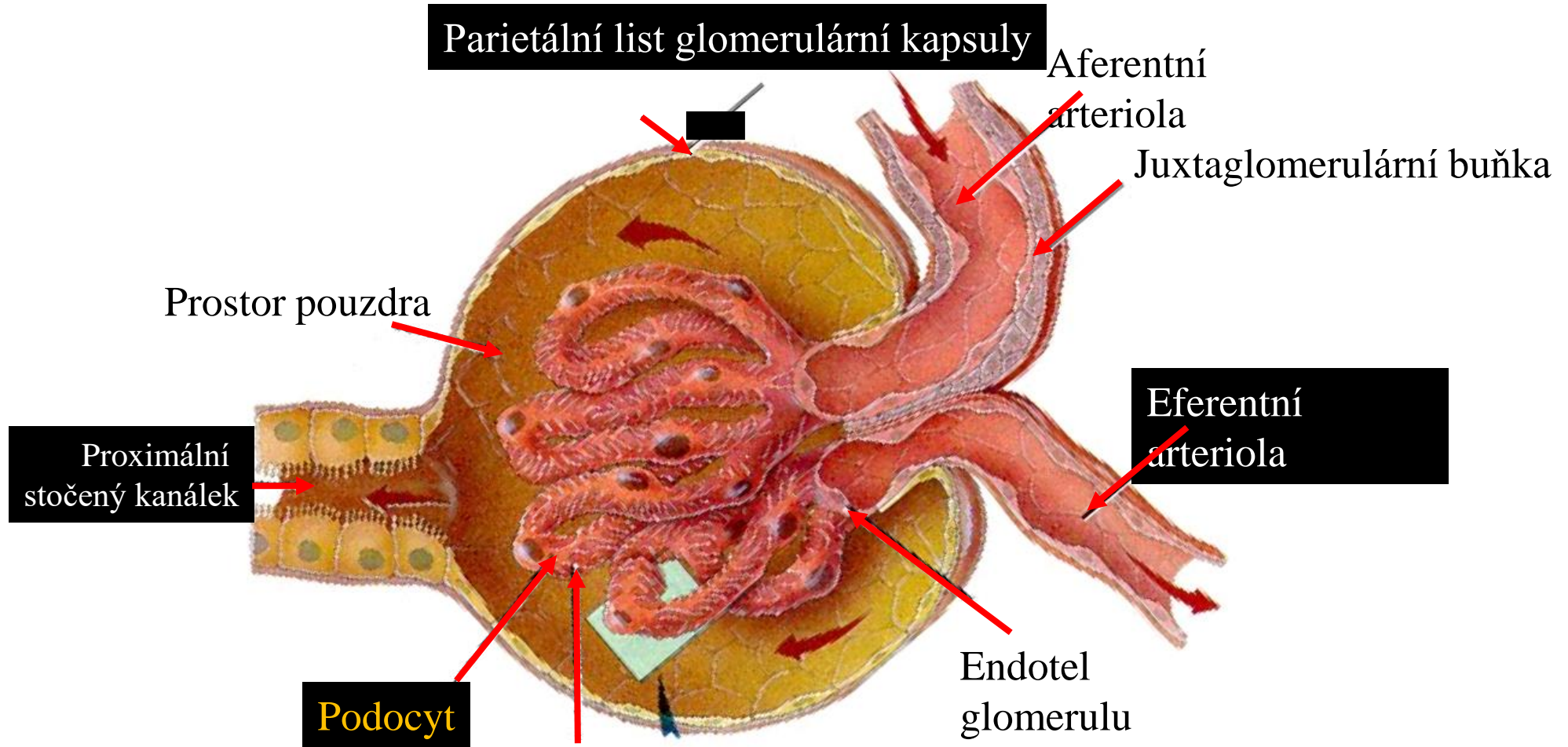
Glomerulární filtrace

- ☞ GF je proces ultrafiltrace plazmy do Bowmanova pouzdra.
- ☞ glomerulární filtrační rychlost (GFR) je 125 ml/min u zdravých dospělých

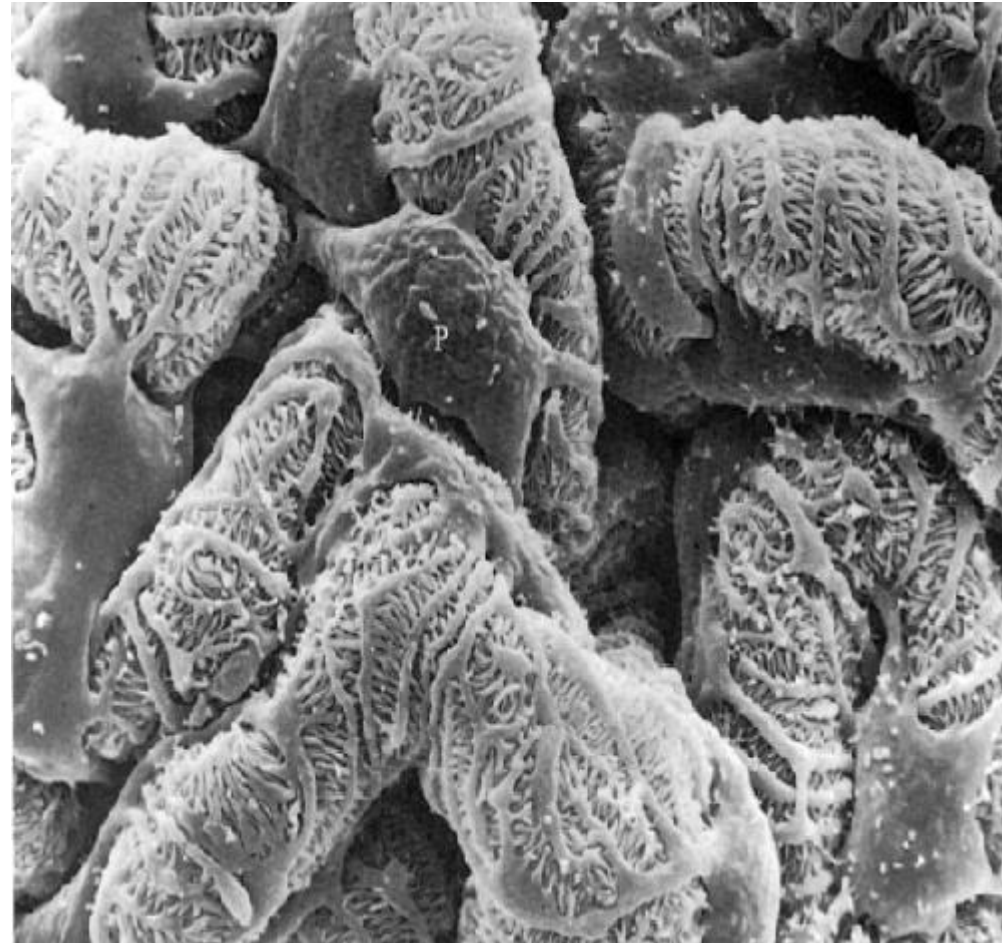
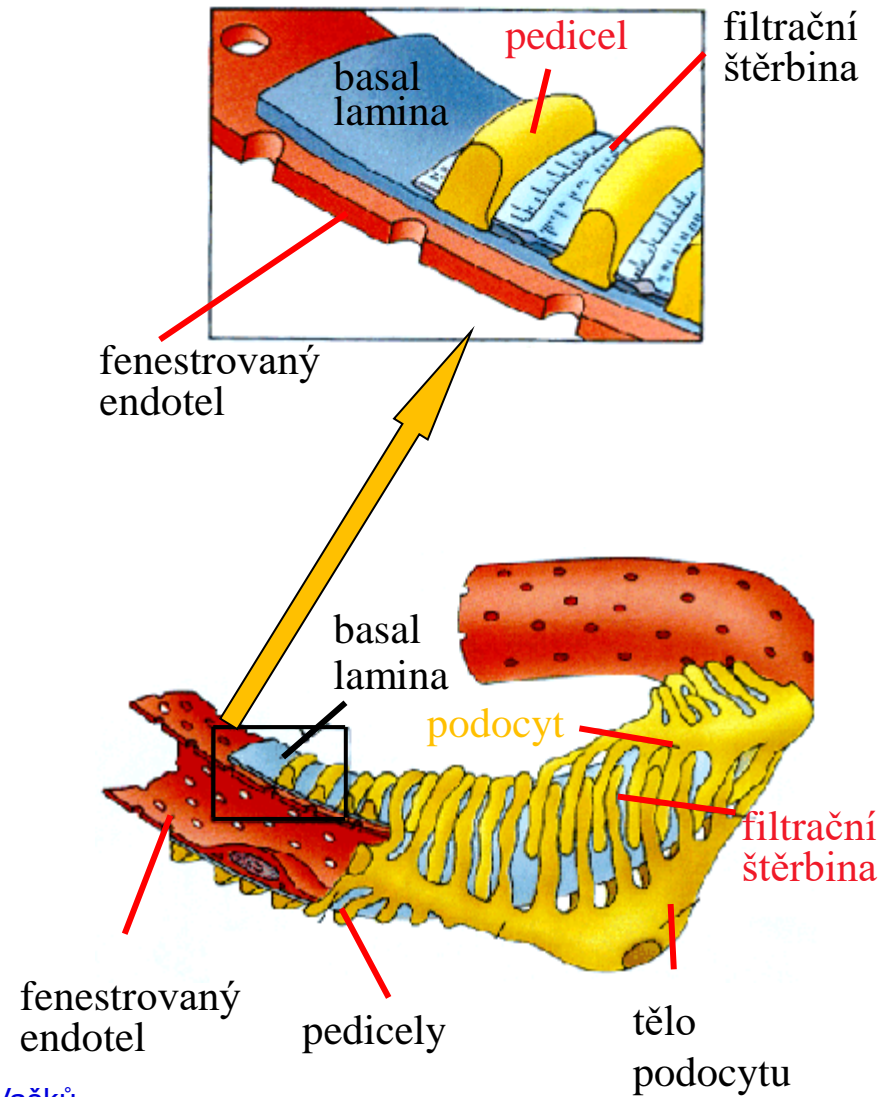
■ Filtrační bariéra brání pohybu látek na základě jejich velikosti a náboje.

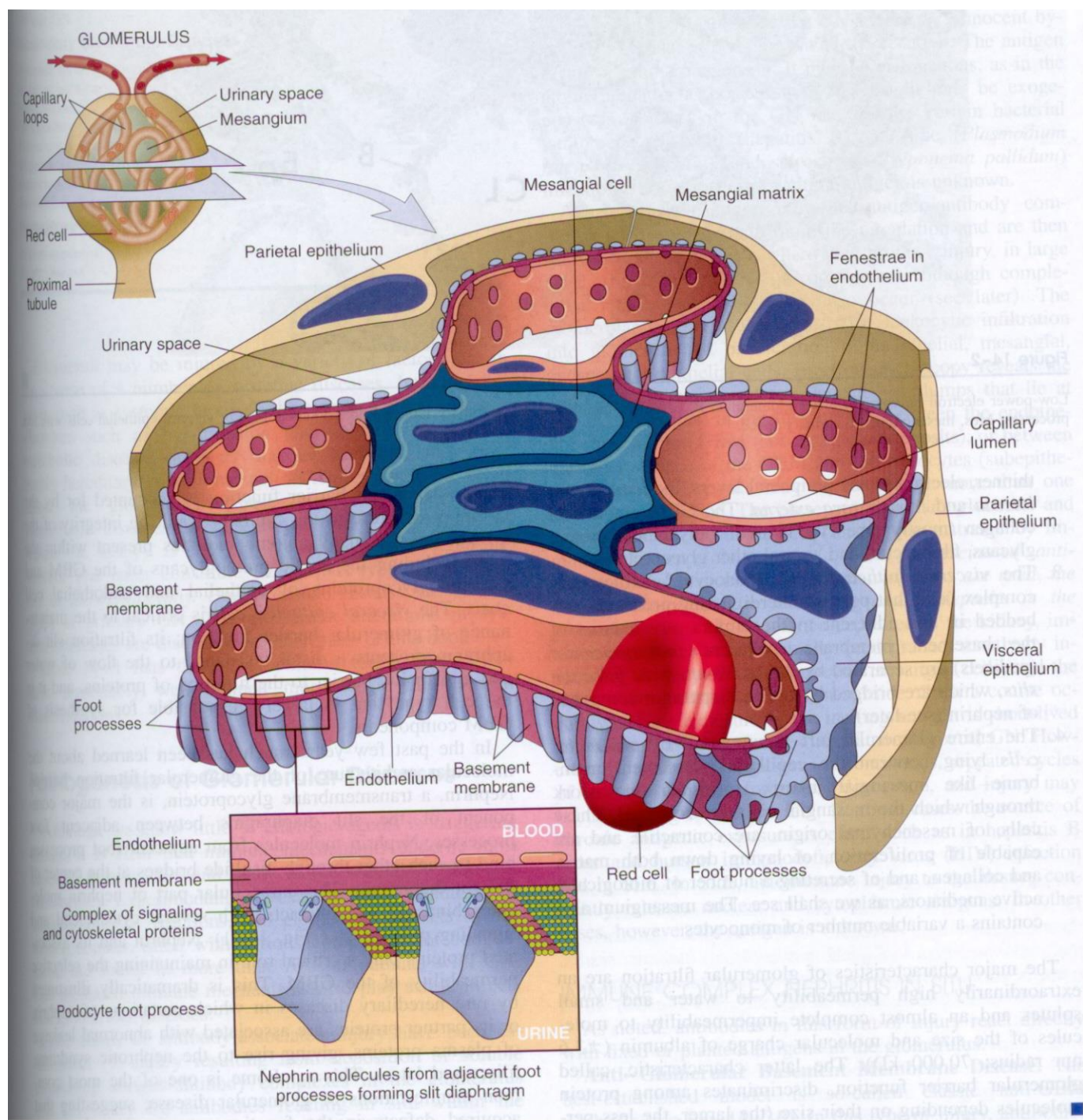
- * Molekuly < 1,8 nm filtrovány; >3,6 nm nefiltrovány
- * Kationty jsou lépe filtrovány než anionty při stejné velikosti.
- * Sérový albumin má velikost kolem 3,5 nm, ale jeho negativní náboj brání filtraci za normálních podmínek

Struktura Bowmanova pouzdra



Filtrační bariéra - podocyty

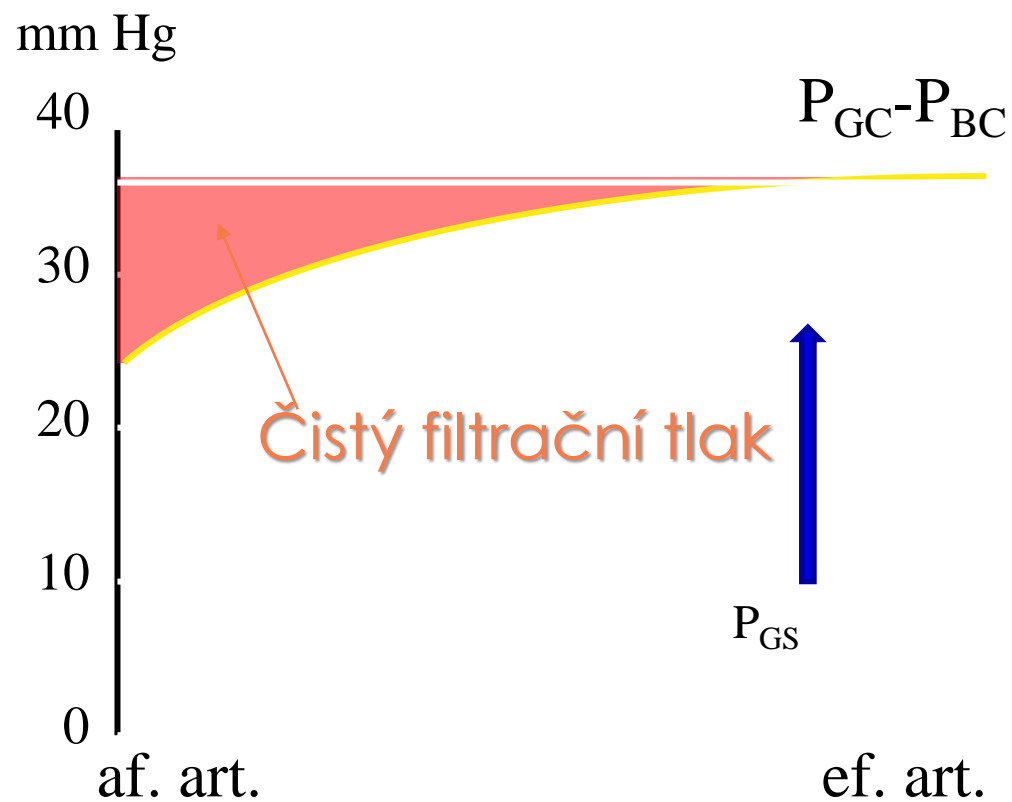




Nefrin (kódující gen NPHS1)

- Transmembránový protein-180 kDa
- Oligomery se spojují s lipidy signalizujících mikrodomén štěrbinové diafragmy.
- **Down regulace u diabetické nefropatie**, způsobená glykovaným albuminem a AT II
- **Udržování exprese prostřednictvím VEGF a ATRA** (all-trans kyselina retinová)
- **Zvýšená exprese v důsledku působení prozánětlivých cytokinů** (IL-1 β a TNF- α). Snad indikátory interakce podocytů s imunocyty?

Glomerulus - Starlingova rovnováha



Glomerulární hydrostatický tlak, P_{GC} , je vysoký a konstantní ≈ 45 mmHg.

To je vyrovnáváno tlakem v Bowmanově pouzdře P_{BC} ≈ 10 mmHg

Čistý filtrační tlak je ≈ 35 mm Hg

Osmotický tlak, P_{GS} , ≈ 25 mm Hg. Díky velké filtraci tekutiny se P_{GS} zvyšuje v průběhu kapiláry na 35 mm Hg k dosažení rovnováhy tlaků.

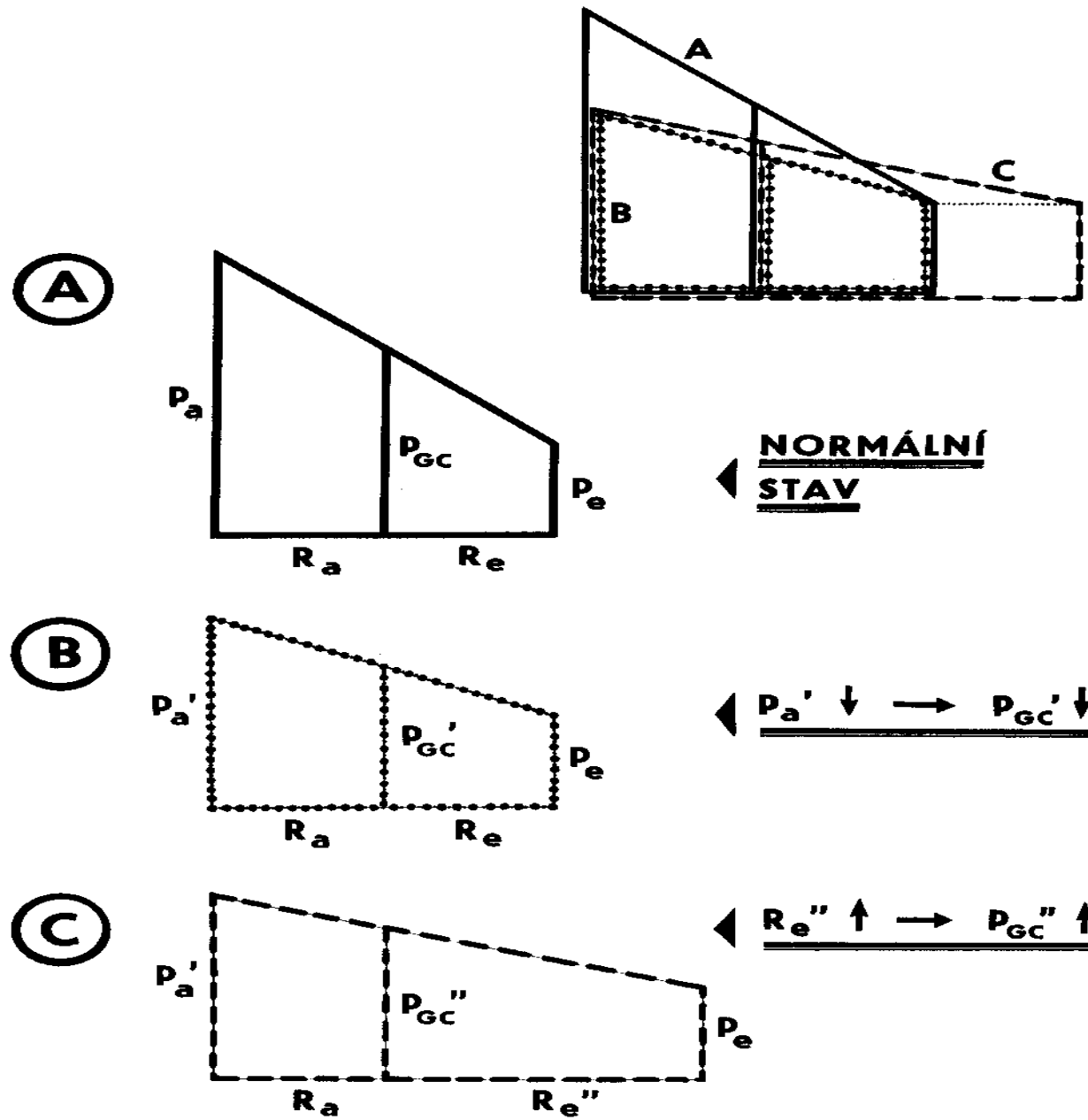
FAKTORY URČUJÍCÍ GFR

Efektivní transglomerulární tlak



$$P_{GC} = \frac{R_e P_a + R_a P_e}{R_a + R_e}$$

R-odpor
P-tlak
a-aferentní arteriola
e-eferentní arteriola



Průtok krve ledvinou (RBF)

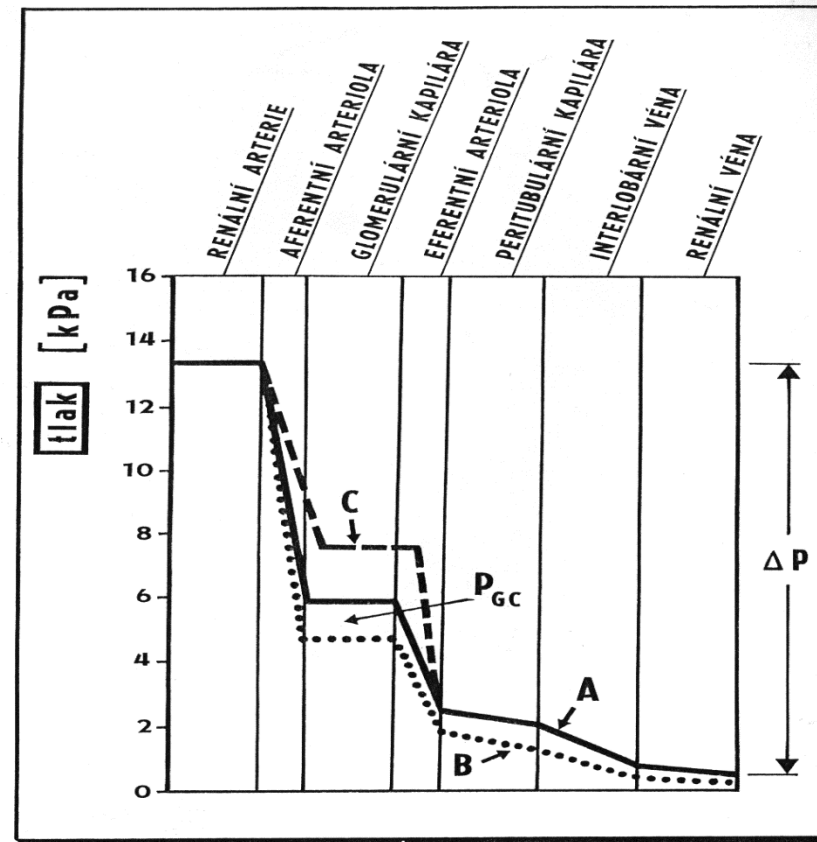
Průtok krve ledvinou je ≈ 1.25 l/min - cca 25 % srdečního výdeje.
Jde o vysoký průtok vzhledem k váze ledvin (≈ 350 g)

- ➡ RBF determinuje GFR
- ➡ RBF také modifikuje reabsorpci solutů a vody a dodává živiny buňkám nefronů.
- ➡ Průtok krve ledvinou je **autoregulován** mezi 90 a 180 mm Hg pomocí odporu renálních cév (RVR), přesněji odporů interlobulární arterie, aferentní a eferentní arterioly



Hodnoty hydrostatického tlaku v krevním oběhu ledvin

- A - „normální“ profil
- B - konstrikce aferentní arterioly, pokles p_{GC}
- C - konstrikce eferentní arterioly, vzestup p_{GC}
- ΔP - „normální“ perfuzní tlak ledvinného oběhu



Průtok krve ledvinou (RBF) a filtrace

Autoregulace ledviny

pro perfúzi ledviny Ohmův zákon:

$$\text{Průtok krve ledvinou} = \text{RBF} = \Delta P / R,$$

$$\text{kde } \Delta P = P_a - P_e \text{ a } R = R_a + R_e$$

R musí být proměnlivý (tzv. [autoregulace ledviny](#)), neboť jak renální perfúze, tak GFR jsou v širokém rozmezí systémových tlaků (90-190 mm Hg středního arteriálního tlaku čili 11-25 kPa) konstantní.

$$\text{RBF} = \frac{\Delta P}{R_a + R_e},$$

tj. RBF nebo RPF poklesne při zvýšení R_a , R_e nebo obou.

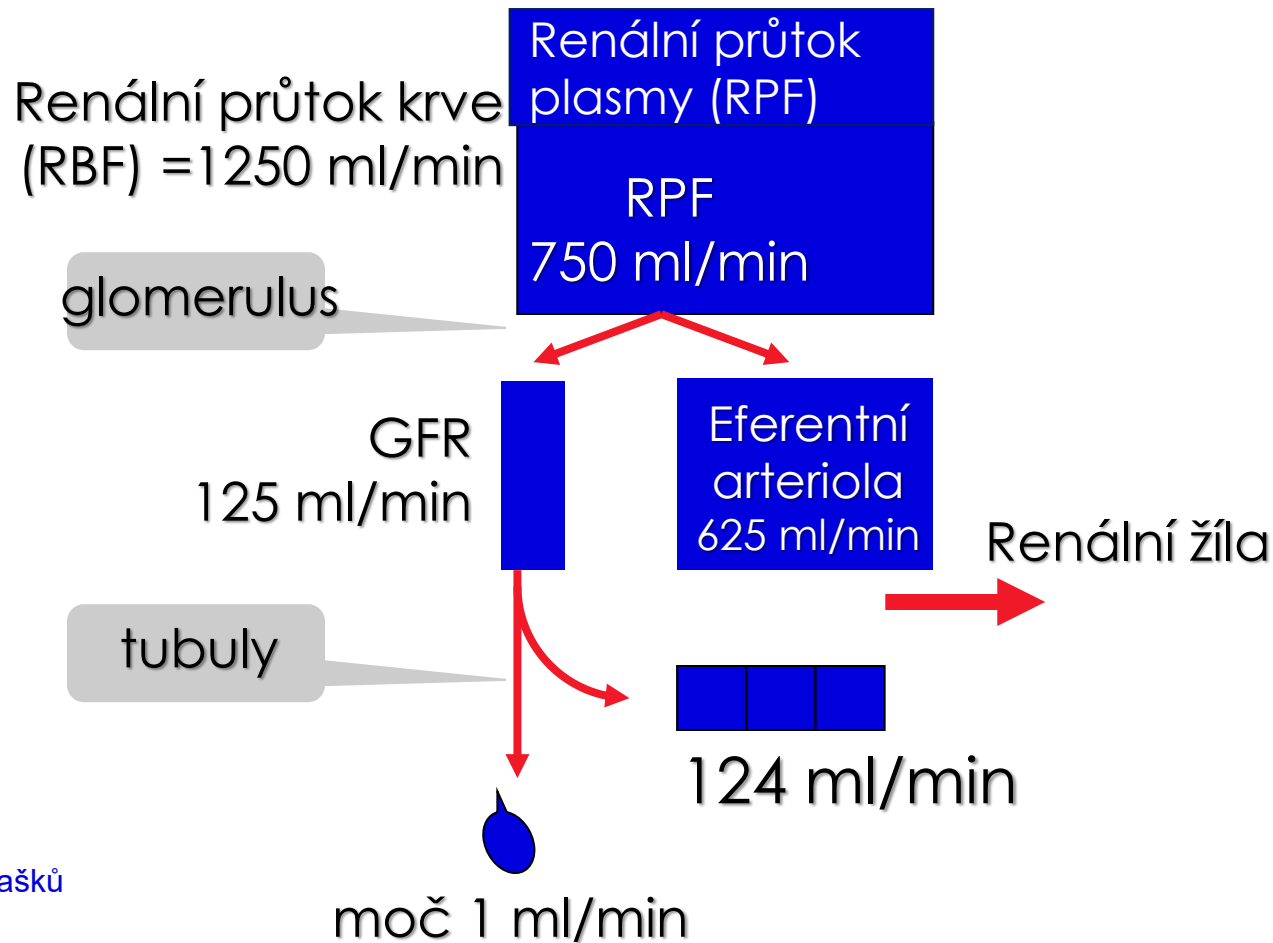
RBF je regulován:

- při mírném poklesu systémového tlaku autoregulačně
- při výrazném poklesu je ledvina “odstavena” → prerenální azotémie, případně s morfologickými důsledky (akutní tubulární nekróza)

Filtrační frakce

Filtrační frakce vyjadřuje velikost glomerulární filtrace.

$$\text{Filtrační frakce} = \frac{\text{Glomerulární filtrační rychlost (GFR)}}{\text{Renální průtok plazmy (RPF)}}$$



Je frakce plazmy , která je filtrována do glomerulu

Filtrační frakce - příklad

Glomerulární filtrační rychlost (GFR) je cca **125 ml/min**

Renální průtok krve ledvinou (RBF) je cca 1250 ml/min

Renální průtok plazmy (RPF) je cca **750 ml/min**

Pamatuj: Objem plazmy je kolem 60% celkového objemu krve

V uvedeném příkladu je filtrační frakce:

$$\frac{125}{750} = 0,17$$

GFR a RPF mohou být měřeny odděleně - metodami **clearance**

Mechanismy autoregulace pro průtok krve ledvinou

Autoregulace ledviny zajišťuje homeostázu prokrvení ledviny a GFR v podmínkách kolísání systémového tlaku

2 mechanismy vysvětlení autoregulace

1. Myogenní hypotéza (Baylissův reflex)
2. Tubuloglomerulární zpětná vazba

1. Myogenní hypotéza (Baylissův reflex)

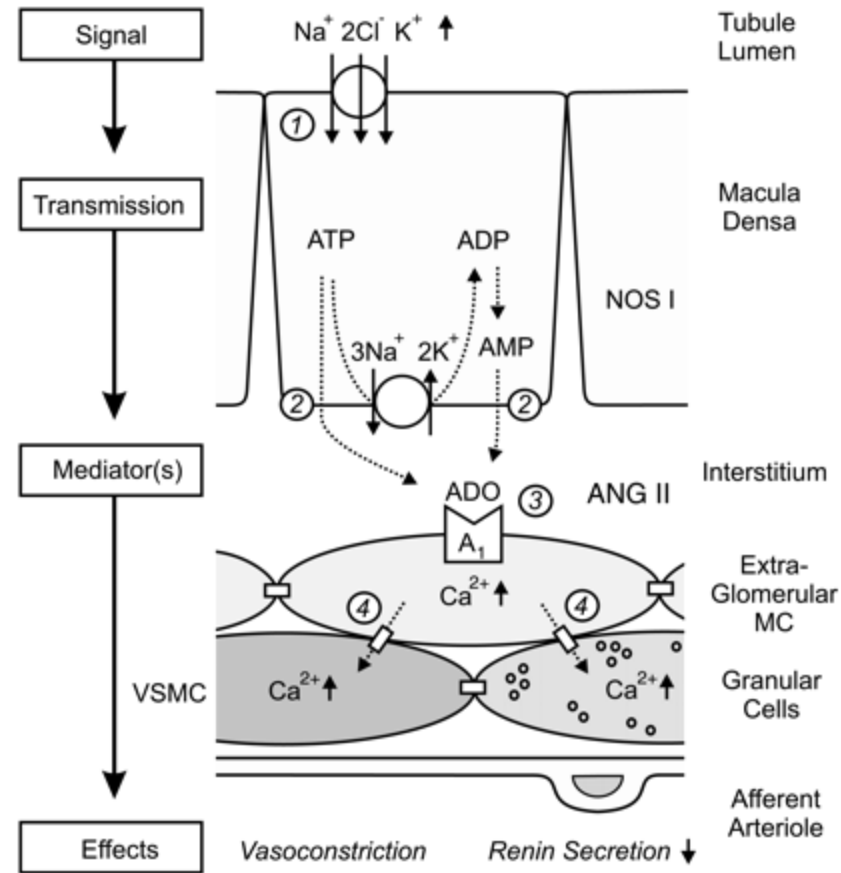
Když se arteriální tlak zvyšuje, je rozpínána aferentní arteriola



Hladké svalové buňky cév odpovídají kontrakcí a tak se zvýší rezistence



Schéma transdukce tubuloglomerulární zpětné vazby (TGF)



Vallon, V. *News Physiol Sci* 18: 169-174 2003;

K předchozímu obrázku:

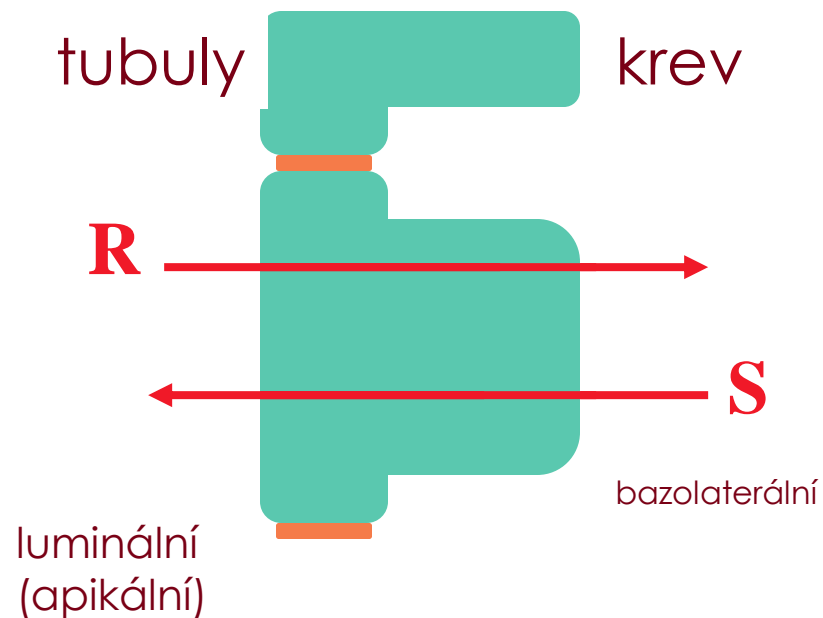
- 1: koncentračně závislá resorbce Na^+ , K^+ a Cl^- do buněk macula densa pomocí $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ kontrtransportéru;
- 2: intra- nebo extracelulární tvorba adenosinu (ADO) za účasti 5'-nukleotidázy;
- 3: ADO aktivuje adenosin A1 receptory, což vede k nárůstu cytosolového Ca^{2+} v extraglomerulárních mezangiálních buňkách (MC);
- 4: intenzivní „coupling“ mezi extraglomerulárními MC, granulárními buňkami obsahujícími renin a hladkými svalovými buňkami aferentních arteriol (VSMC) prostřednictvím gap junctions dochází k propagaci zvýšeného Ca^{2+} signálu. To má za následek vazokonstrikci aferentní arterioly a inhibici sekrece reninu. Tuto odpověď moduluje lokální sekrece angiotenzinu II (ANG II) a neuronální syntetázy NO (NOS I).

Tubulární resorpce/sekrece

- Analogie zpětné resorpce tkáňového moku do krve ve venózní části mikrocirkulace
- Komplexní povaha – aktivní i pasivní děje
↓
epitelové buňky ledvinných tubulů (a jejich hormonální řízení)
- Různé části tubulů → různé funkce

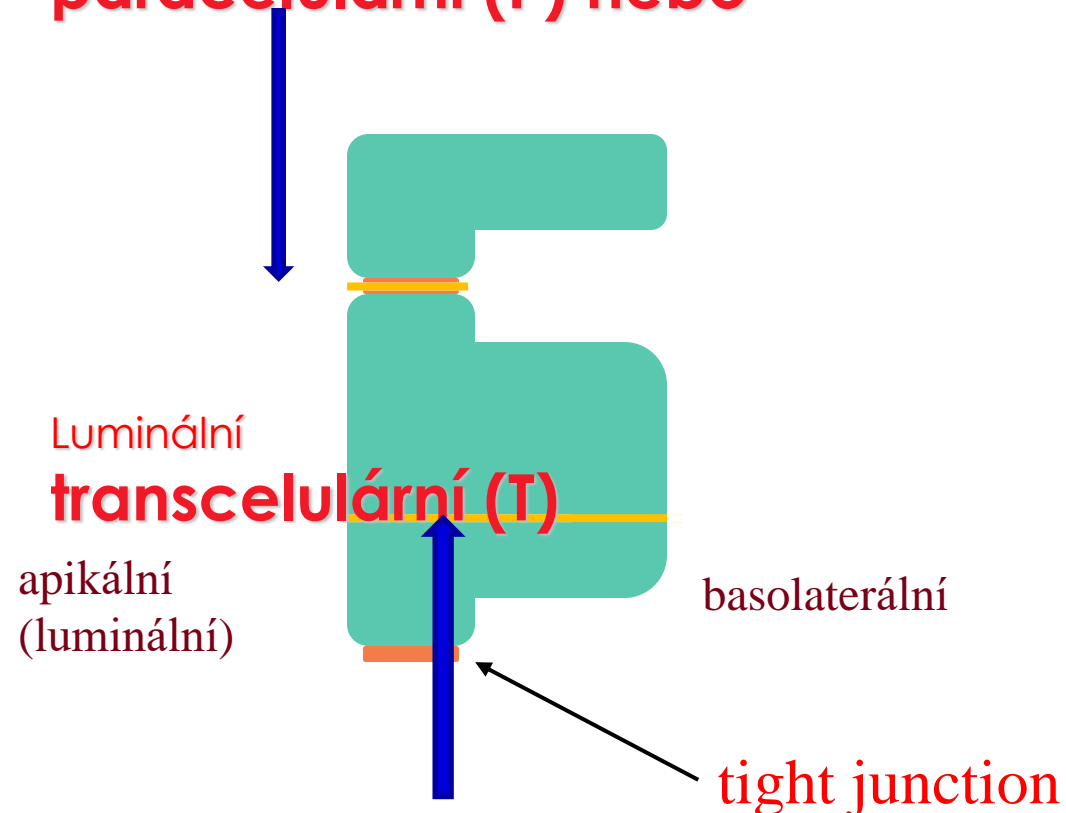
Principy transportů látek přes membránu

Reabsorpce je transport z apikální na bazolaterální stranu.



Sekrece je transport z bazolaterální na luminální stranu.

Transport může být buď **paracelulární (P)** nebo



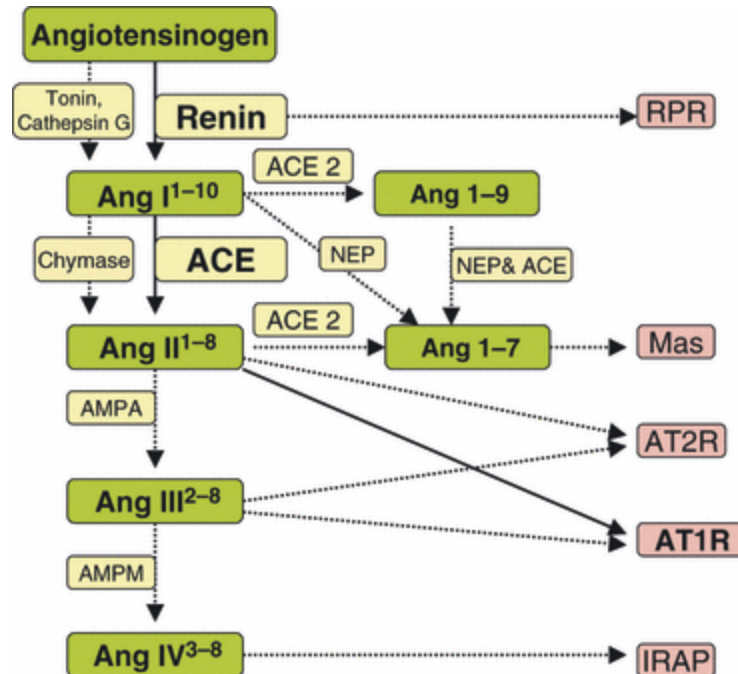
Tubulární reabsorpce

- ✓ **Reabsorpce probíhá téměř z 90% v proximálním tubulu mechanizmy**
 - Pasivním transportem
 - Aktivním transportem
 - Kotransportem
- ✓ **Specializace tubulárních segmentů**
- ✓ **Distální tubulus a sběrací kanálek jsou pod vlivem hormonů ADH & aldosteronu**

Transportované látky

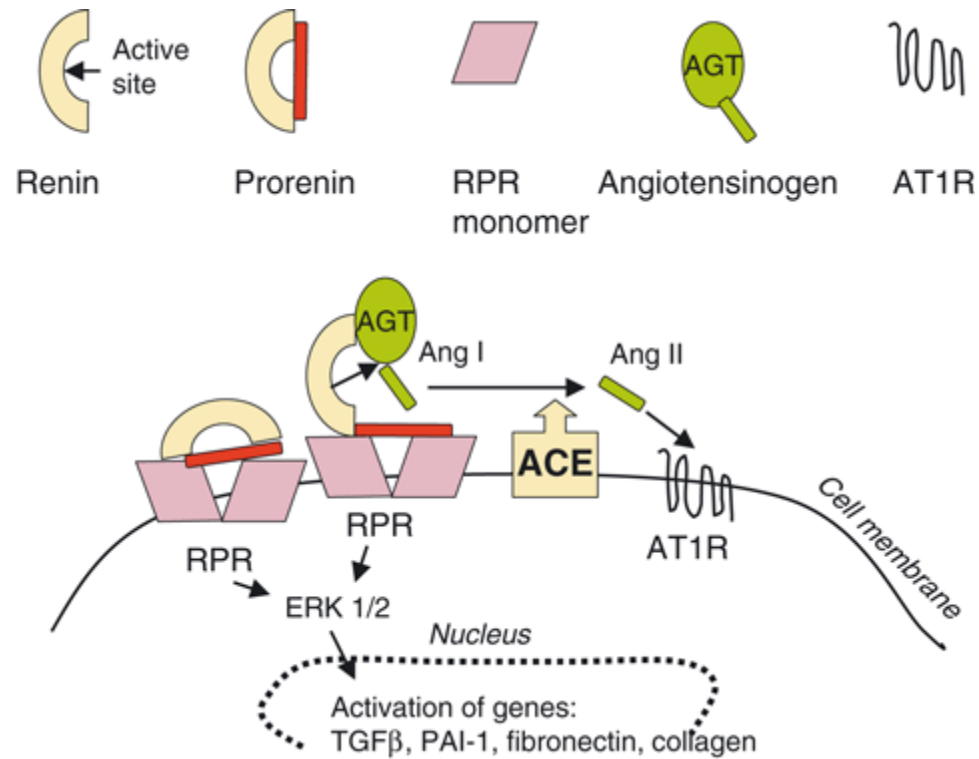
- **Aktivní transport Na^+ skrze stěnu nefronu**
- **Jiné ionty a molekuly se přenáší pomocí kotransportu**
- **Pasivní transport vody, urey, lipidových, nepolárních látek**

System renin-angiotensin -aldosteron

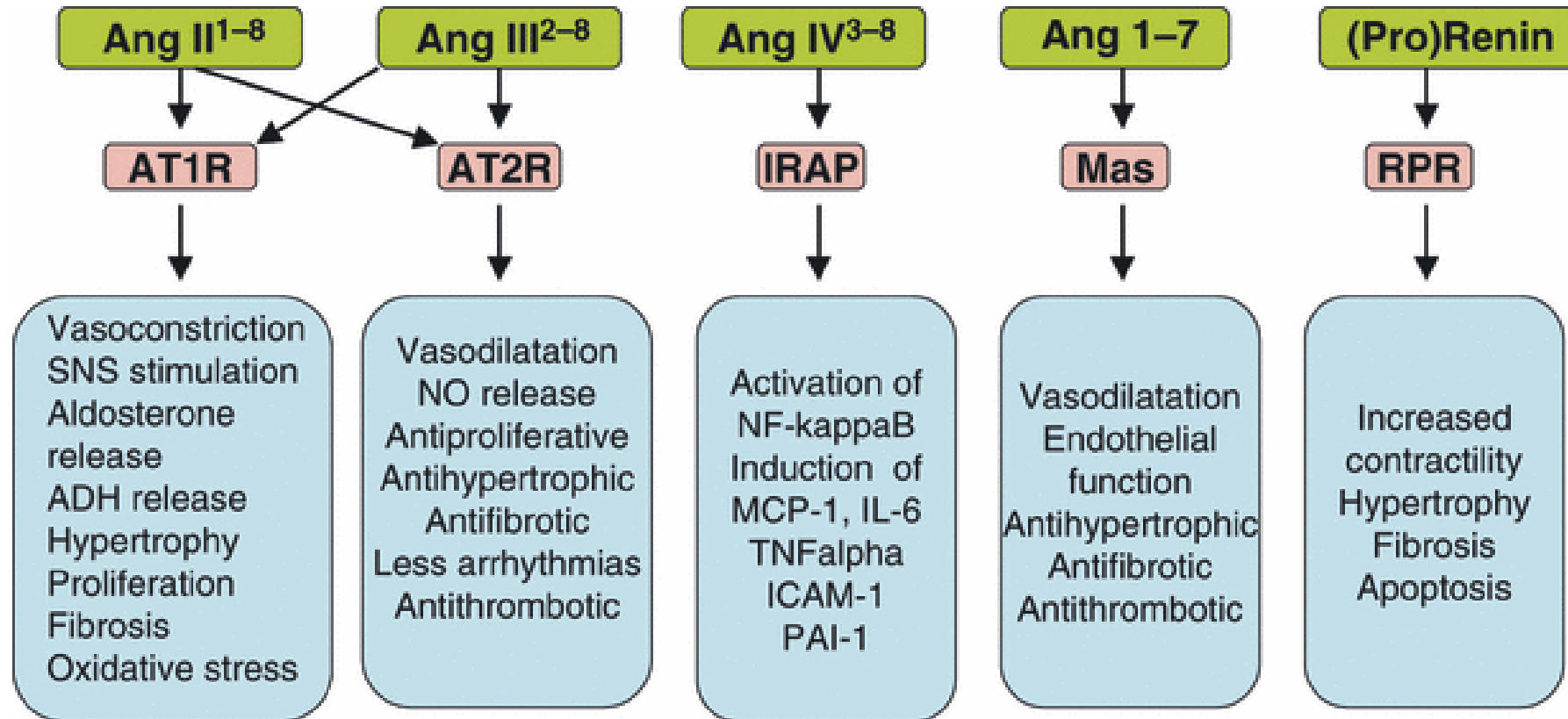


RPR, renin/prorenin receptor; Mas, mas oncogene, receptor for Ang 1-7; AT2R, angiotensin type 2 receptor; AT1R, angiotensin type 1 receptor; IRAP, insulin-regulated aminopeptidase; Ang IV receptor; AMPA, aminopeptidase A; AMPM, aminopeptidase M; ACE, angiotensin-converting enzyme; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; NEP, neutral endopeptidase.

Proreninová interakce s renin/proreninovým receptorem (RPR, Nguyen 2007)

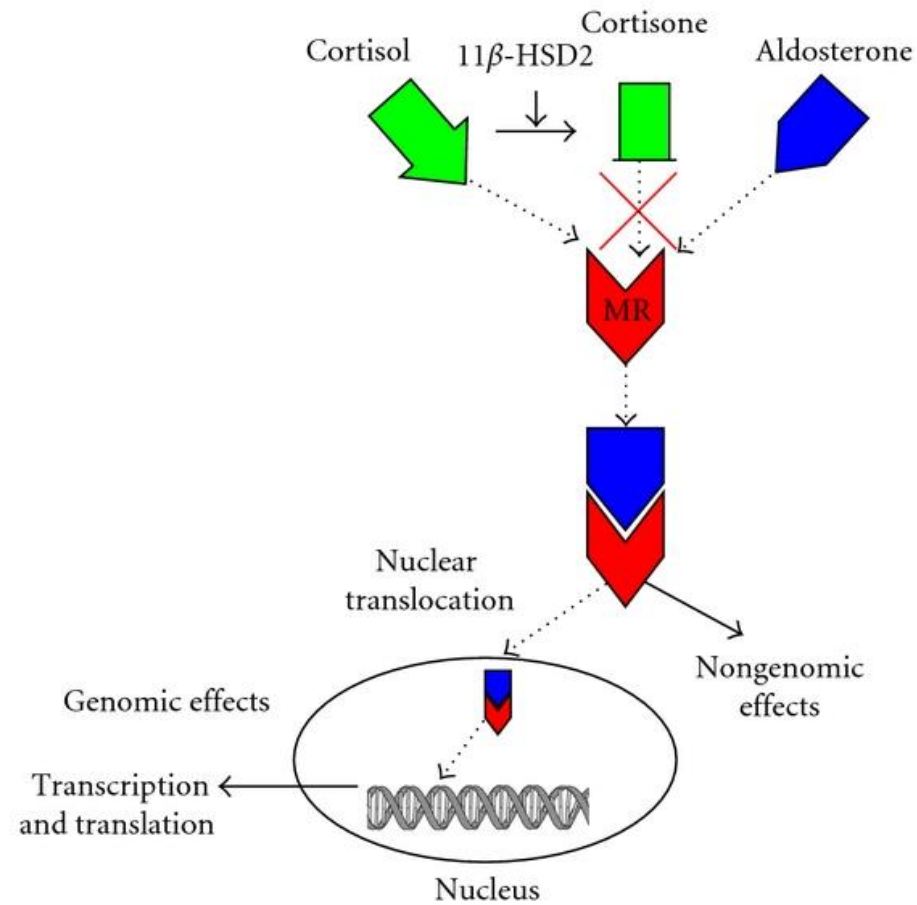


System renin-angiotensin



Lokální systém RAS v ledvinách

- Pro normální odpověď ledvin na zátěž kyselinami je potřebná signalizace pomocí AT II. Při acidóze tubulární buňky upregulují receptory AT1R, čímž zvyšují účinek Ang II.
- Záleží na místě účinku a také na tom, zda jsou receptory exprimovány na luminální nebo bazolaterální straně tubulární buňky. Vysoké luminální koncentrace Ang II mohou podporovat koordinovaný transport složek acidobazické rovnováhy a metabolickou aktivitu v nefronu.
- Místní Ang II v ledvinách přímo moduluje transport složek AB rovnováhy a metabolismus nefronu. Segmentálně specifické a aciditou stimulované odpovědi tubulů na AT II jsou velmi různé a souvisí s adaptačními, resp. maladaptivními vlastnostmi systému RAS.



11β-HSD2 =

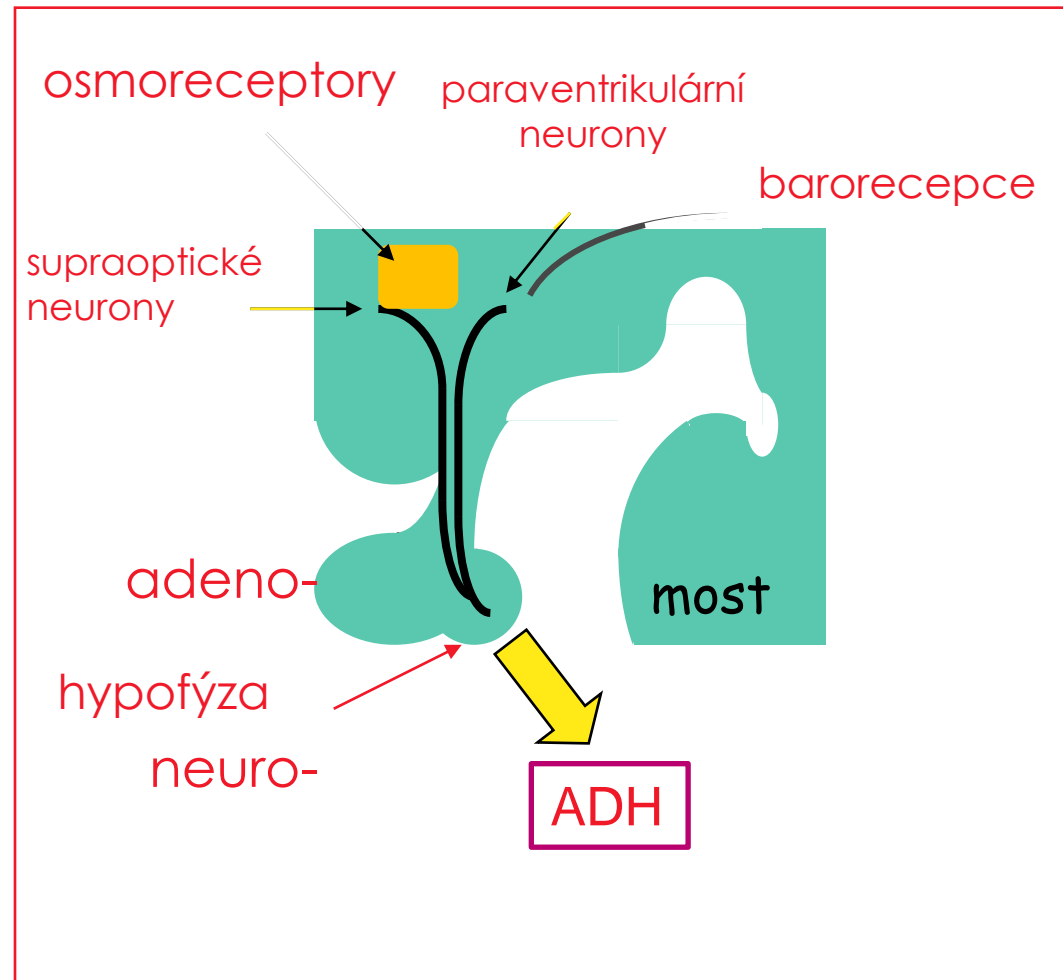
11β-hydroxy
steroid dehydrogenáza,
typ 2

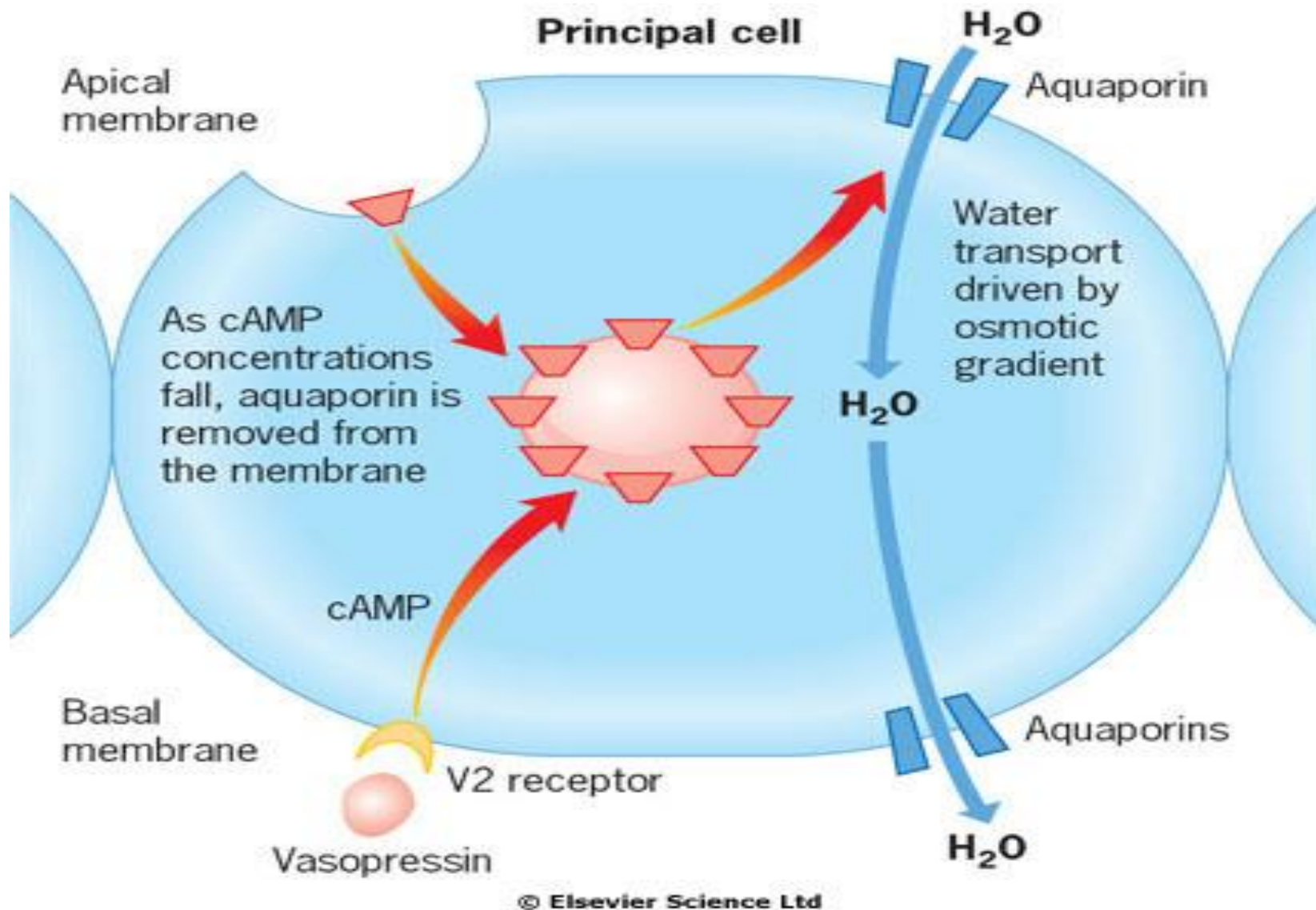
Kortizol a aldosteron se vážou na MR (receptor pro mineralokortikoidy) se stejnou afinitou, ale hladiny kortizolu jsou relativně signifikantně vyšší, a proto se na MR kortizol váže. Enzym 11β-HSD2 je schopen konvertovat kortizol na kortizon, který se na MR navázat nemůže, což umožní aldosteronu se na své receptory vázat. Po této vazbě se MR translokují do jádra a realizují své genomické (transkripční a translační) efekty. Aldosteron tak může realizovat také své nengenomické účinky.

Hormony a ledviny

ADH

- Zvyšuje permeabilitu pro vodu v distálním tubulu a sběracím kanálku (V2)
- Způsobuje vazokonstrikci (V1)
- Vyplavuje se na podnět CRH (stres)- prevence ztráty tekutin při akutním stresu

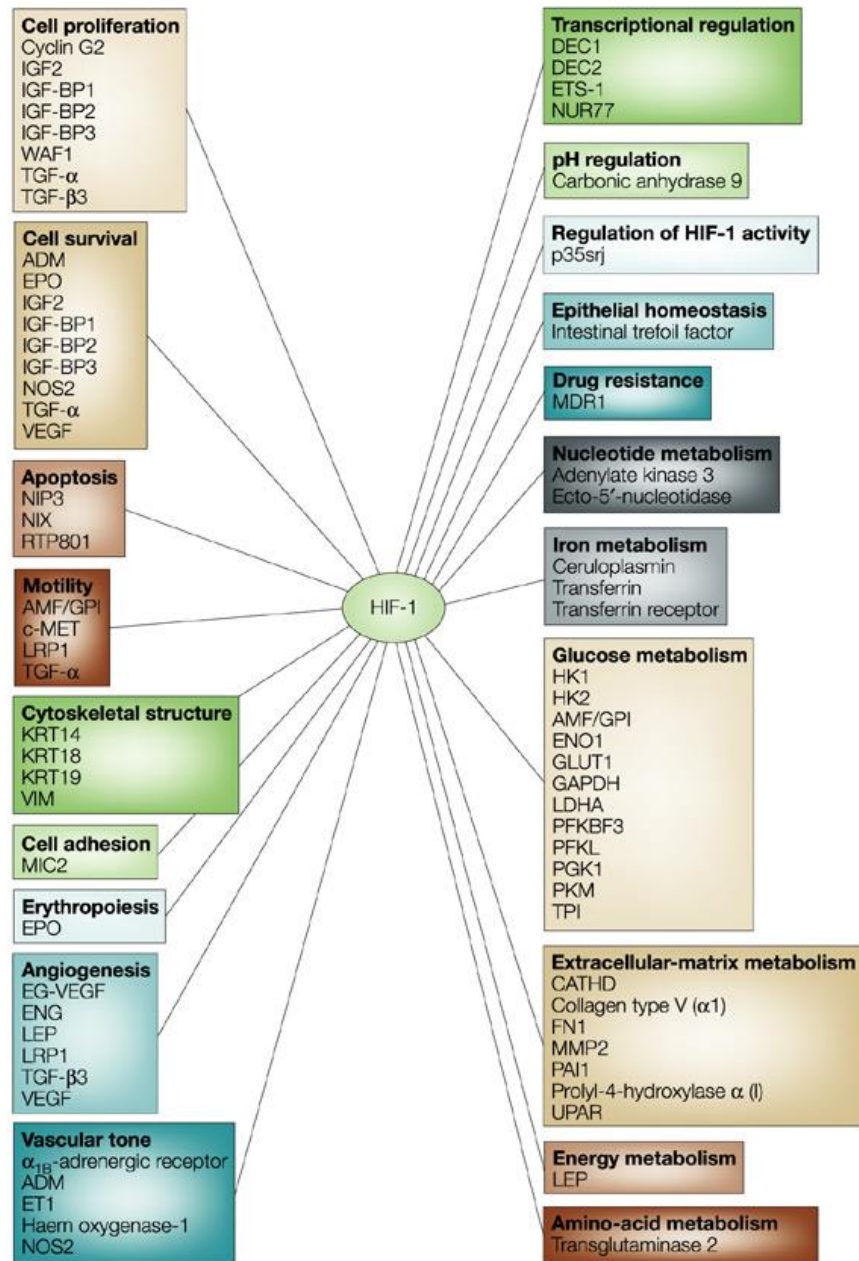




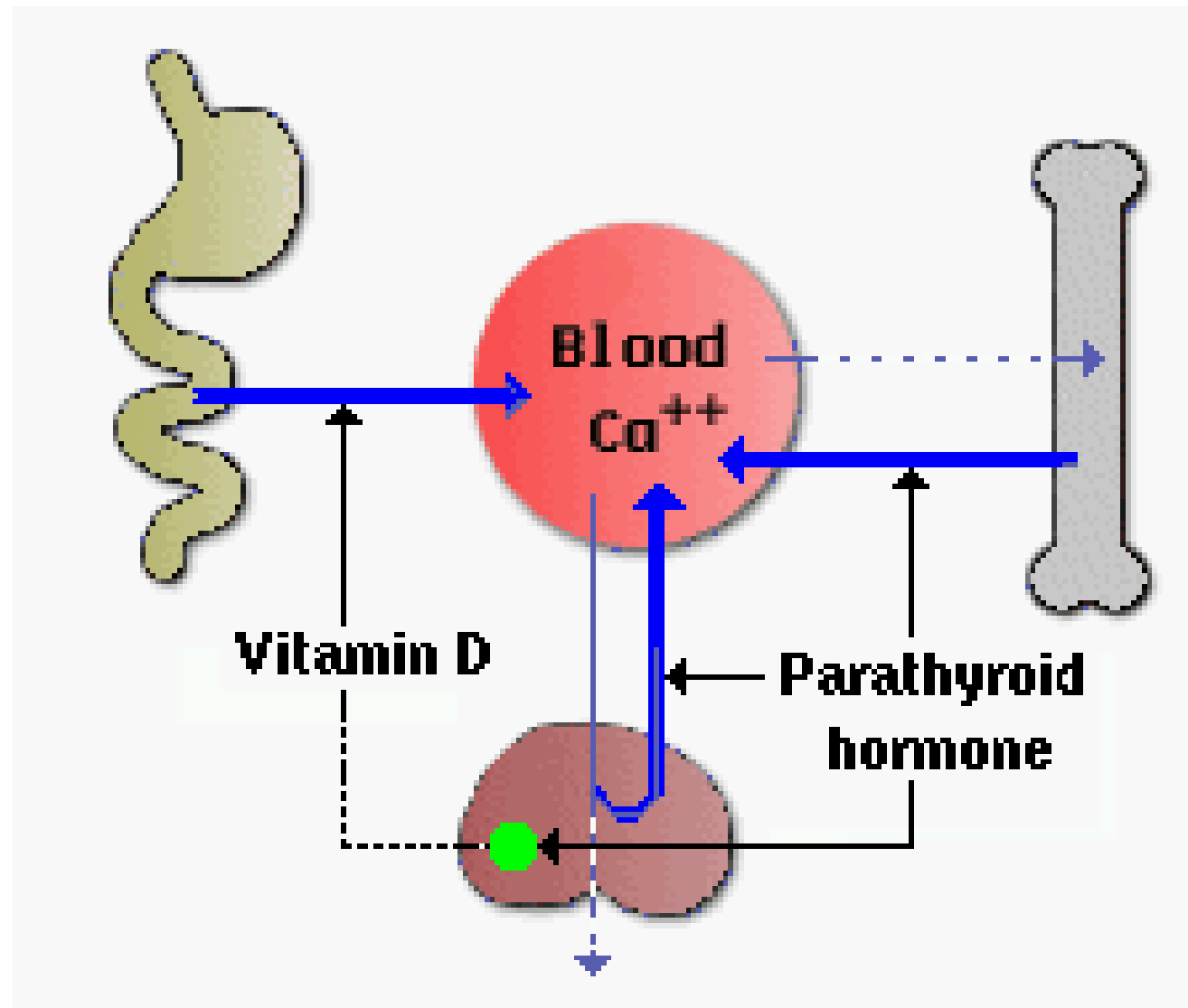
Vasopressin function . Stimulation of V2 receptor for ADH causes aquaporin2 insertion (using cAMP second messenger) to apical membrane which enables water transport along the osmotic gradient.

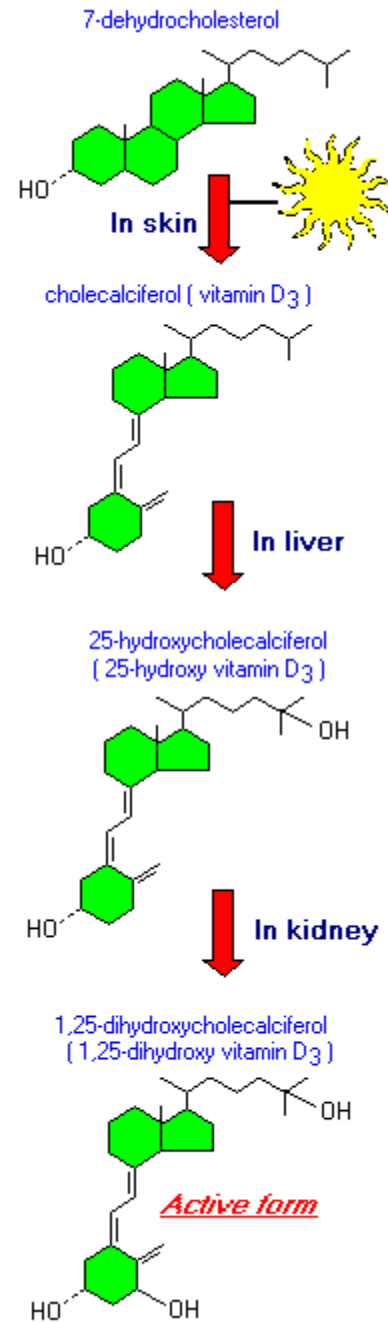
Erythropoetin (EPO)

- Hormon produkovaný **ledvinou a játry**, který podporuje tvorbu erytrocytů stimulací kostní dřeně.
- glykoprotein s molekulární hmotností 34000 kD.
- Buňky ledvin produkující EPO jsou citlivé na nízké hladiny kyslíku v krvi a tvoří EPO, pokud detekují nízké hladiny kyslíku v ledvině.
- EPO gen leží na 7q21. **Alternativní sestřih mRNA, orgánově specifický pro ledviny a játra.**
- Normální hodnoty 0 - 19 mU/ml
- Vyšší hladiny-polycytémie
- Nižší hladiny- chronické selhání ledvin



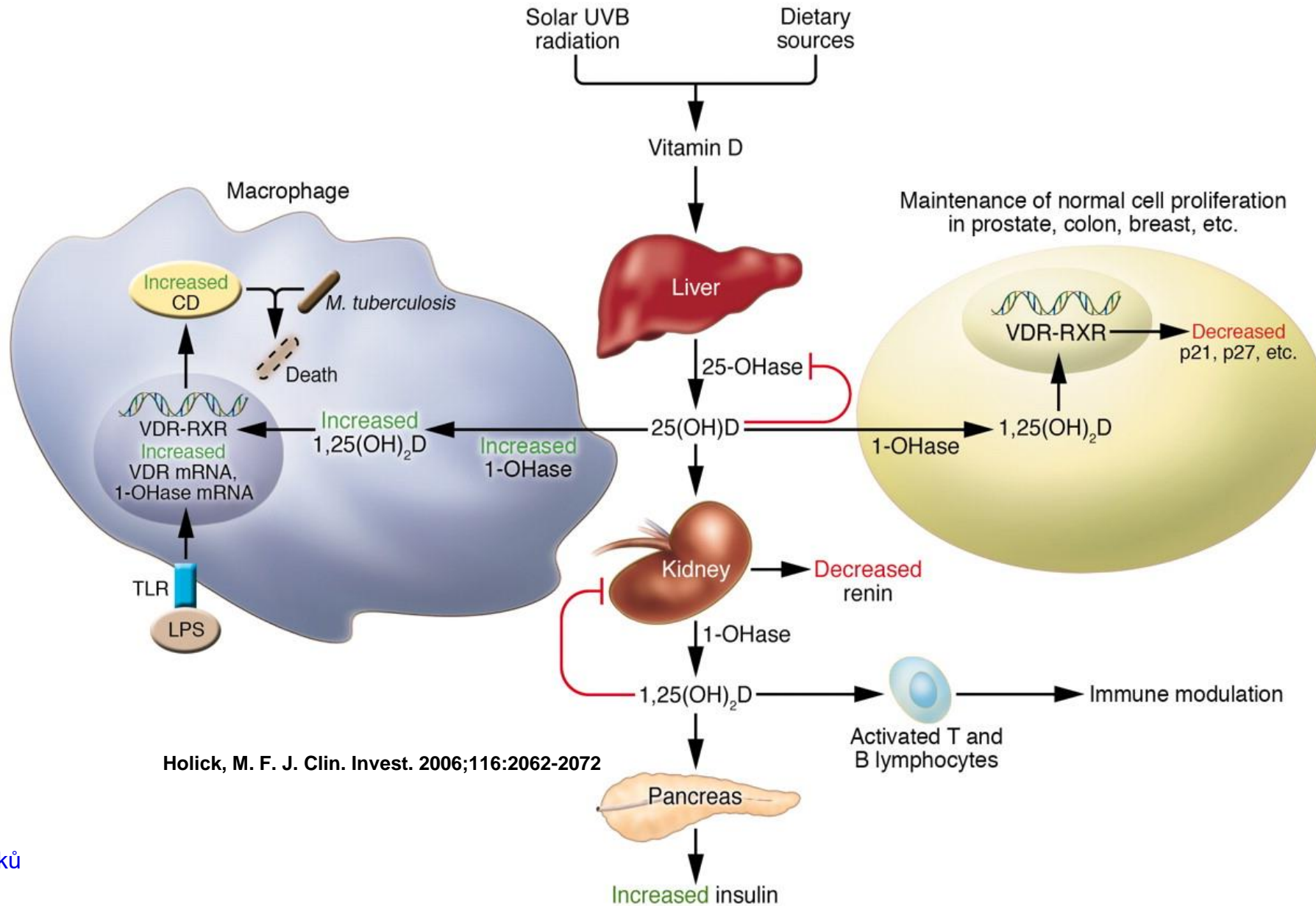
Snížená hladina kalcia v krvi-regulace





Vznik
kalcitriolu
postupnou
aktivací
v kůži, játrech
a ledvinách

Kalcitriol



Proteinurie

- Méně než 150 mg/den
- Skládá se z filtrovaných plazmatických proteinů (60%) a tubulárních proteinů (40%).
- Hlavní složkou-albumin (20%)
- U zdravých jedinců se denně vyloučí méně než 20 mg (15 μ g/min)

Proteinurie

- Proteinurie obvykle odráží nárůst glomerulární permeability pro makromolekuly proteinů.
- *Mikroalbuminurie* definována přítomností >30 a <300 mg albuminu v moči denně

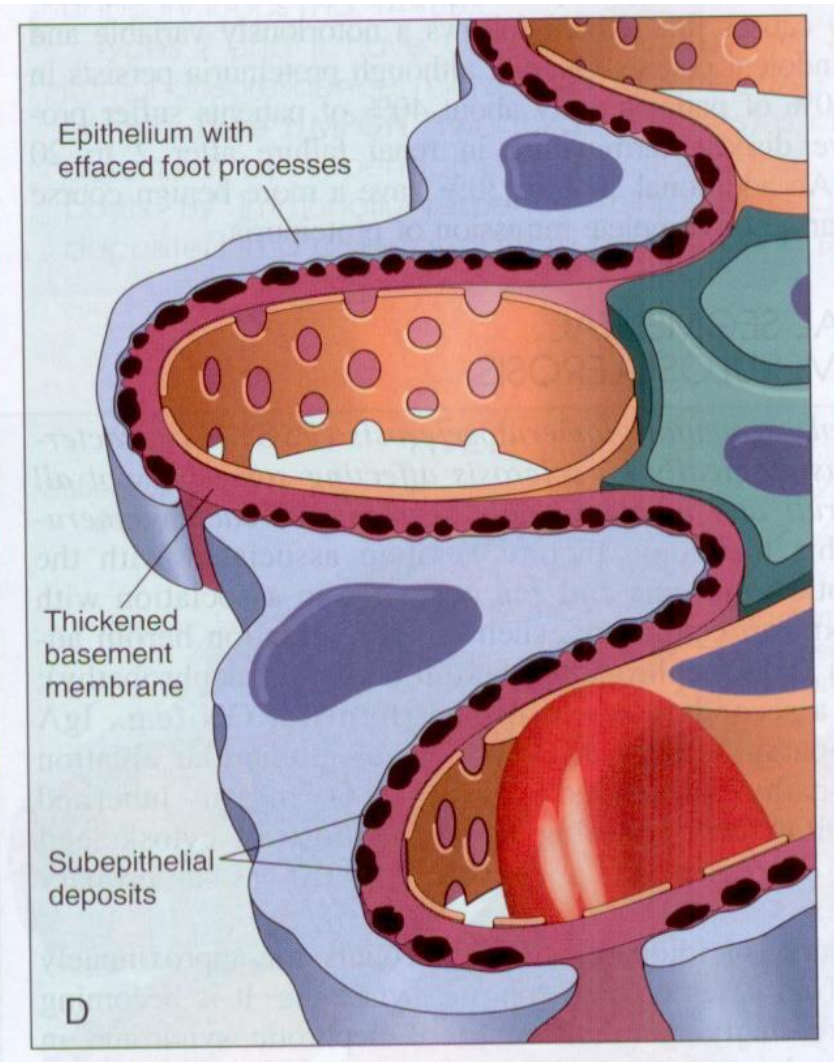
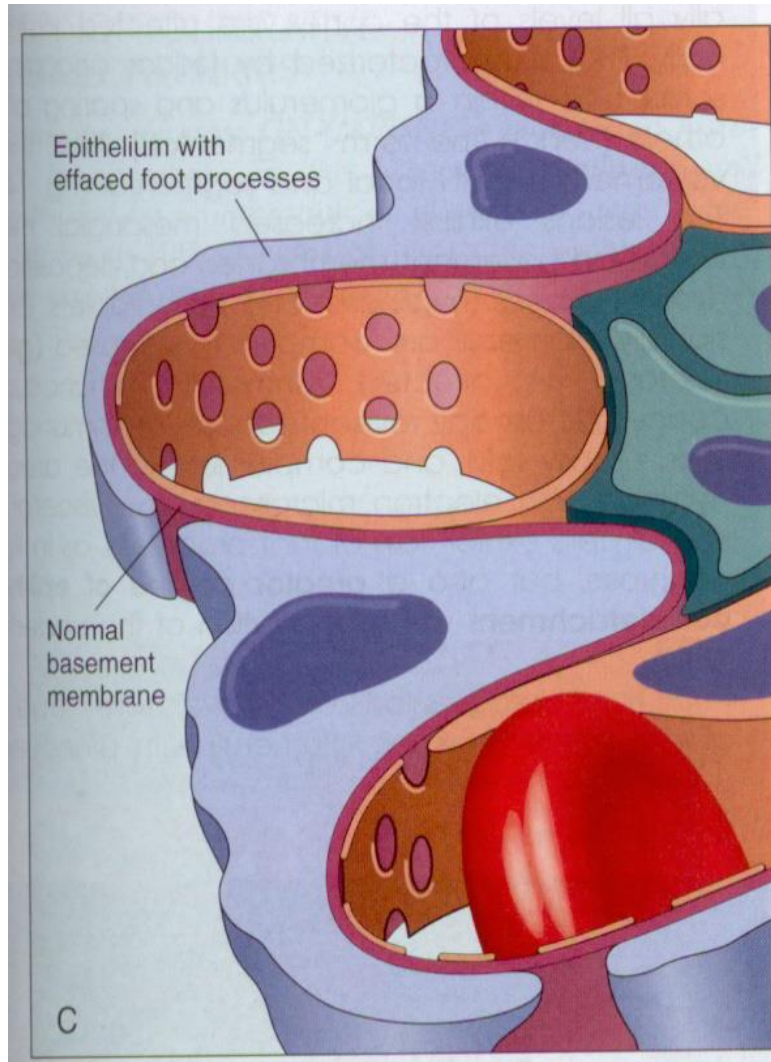
Table 2:

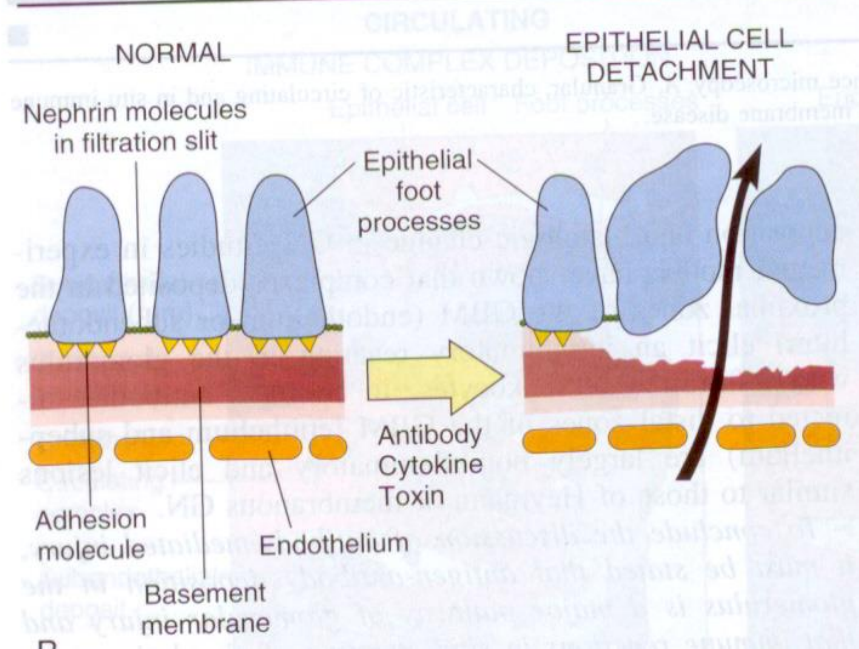
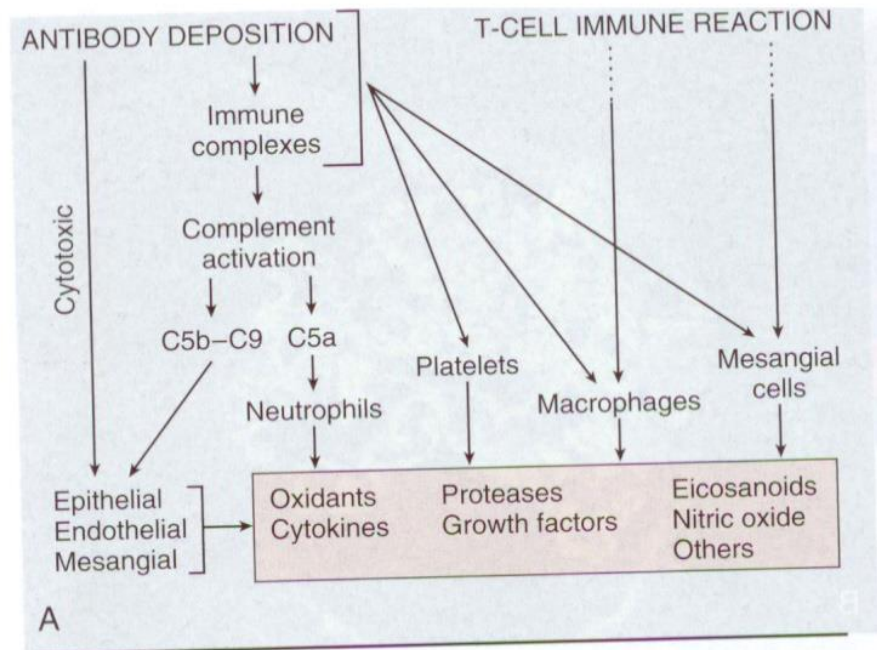
| Definice abnormalit exkrece albuminu | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---|
| Kategorie | Sběr moči | | Vzorek |
| | 24-h sběr moči (mg/24 h) | ($\mu\text{g}/\text{min}$) | ($\mu\text{g}/\text{g}$ kreatininu) |
| Normální stav | < 30 | < 20 | < 30 |
| Mikroalbuminurie | 30-299 | 20-199 | 30-299 |
| Klinická proteinurie | > 300 | > 200 | > 300 |

3 typy proteinurie

1- glomerulární

- Poškození bazální membrány glomerulů
- Zničení a ztráta výběžků podocytů
- Kombinace?





2. Tubulární proteinurie

- nízkomolekulární látky jako β_2 mikroglobulin, aminokyseliny a lehké řetězce Ig (cca 25000 kD) jsou snadno filtrovány a reabsorbovány v proximálním tubulu.

3. Proteinurie z přeplnění („overflow“)

- Zvýšená exkrece proteinů s nízkou molekulární hmotností (mnohočetný myelom) přetíží kapacitu jejich reabsorbce v proximálních tubulech.

Klinické příznaky proteinurie

Při proteinurii nad 3g denně

- **Zpěněná moč** v důsledku zvýšených lipidů v moči (volný tuk, kapénky tuku v močovém sedimentu, tuková tělíčka nebo tukové kameny – důsledek mobilizace tuků).
- **Edémy**

Differential Diagnosis of Kidney Disease by Varying Levels of Proteinuria

Proteinuria Less than 1-2 Grams Daily

- Nephrosclerosis*
- Tubulointerstitial disease*
- Polycystic kidney disease
- Orthostatic proteinuria
- More benign forms of glomerular disease (eg, IgA nephritis)*

Proteinuria Greater than 3.5 Grams Daily (Nephrotic-Range)

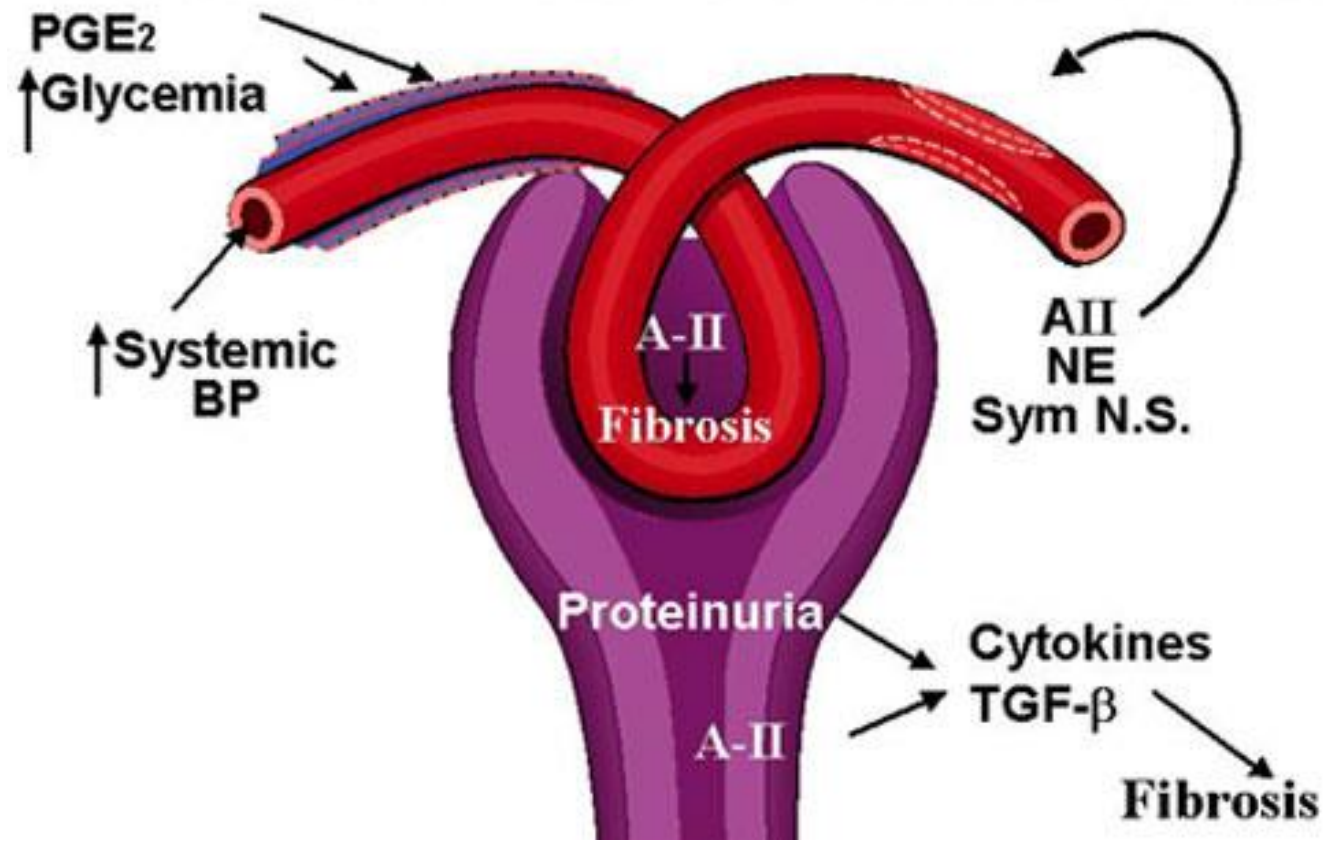
Primary glomerular disease

- Minimal change disease
- Membranous glomerulonephritis*
- Focal and segmental glomerulosclerosis*
- Membranoproliferative glomerulonephritis

Secondary nephrotic syndrome: glomerular disease associated with specific causes

- Systemic disease
 - Diabetic nephropathy*
 - Systemic Lupus Erythematosus
 - Amyloidosis
 - Vasculitic-immunologic diseases (Wegener's, Goodpasture's, Polyarteritis)
- Infectious disease
 - Post-streptococcal glomerulonephritis
 - Hepatitis B and C*
 - Bacterial endocarditis
 - HIV*
- Malignancies
 - Lymphoproliferative disorders, Hodgkin's (minimal change)
 - Solid tumors (membranous)
- Medications:
 - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*
 - Gold, mercury, heavy metals
 - Penicillamine
 - Lithium
 - "Street" heroin
- Hereditary and metabolic disorders
 - Alport's syndrome
 - Fabry's disease
 - Sickle cell anemia
 - Nail-patella syndrome
- Others
 - Accelerated hypertensive nephrosclerosis
 - Massive obesity
 - Transplant rejection nephropathy

FACTORS IN PROGRESSIVE RENAL DISEASE



Nefritický syndrom

- **Proteinurie** (bílkoviny v moči)
- **Hematurie** (krev v moči, obvykle hemoglobinové válce)
- Proměnlivé příznaky renální insuficience:
- **Azotémie** (zvýšený obsah dusíkatých látek v krvi – urea, kreatinin, amoniak)
- **Oligurie** (snížená produkce moči <400 ml/den)
- **Hypertenze**

Nefrotický syndrom

- Masivní proteinurie (>3,5g/ den)
- Hypoalbuminemie
- Hyperlipidemie
- Otoky

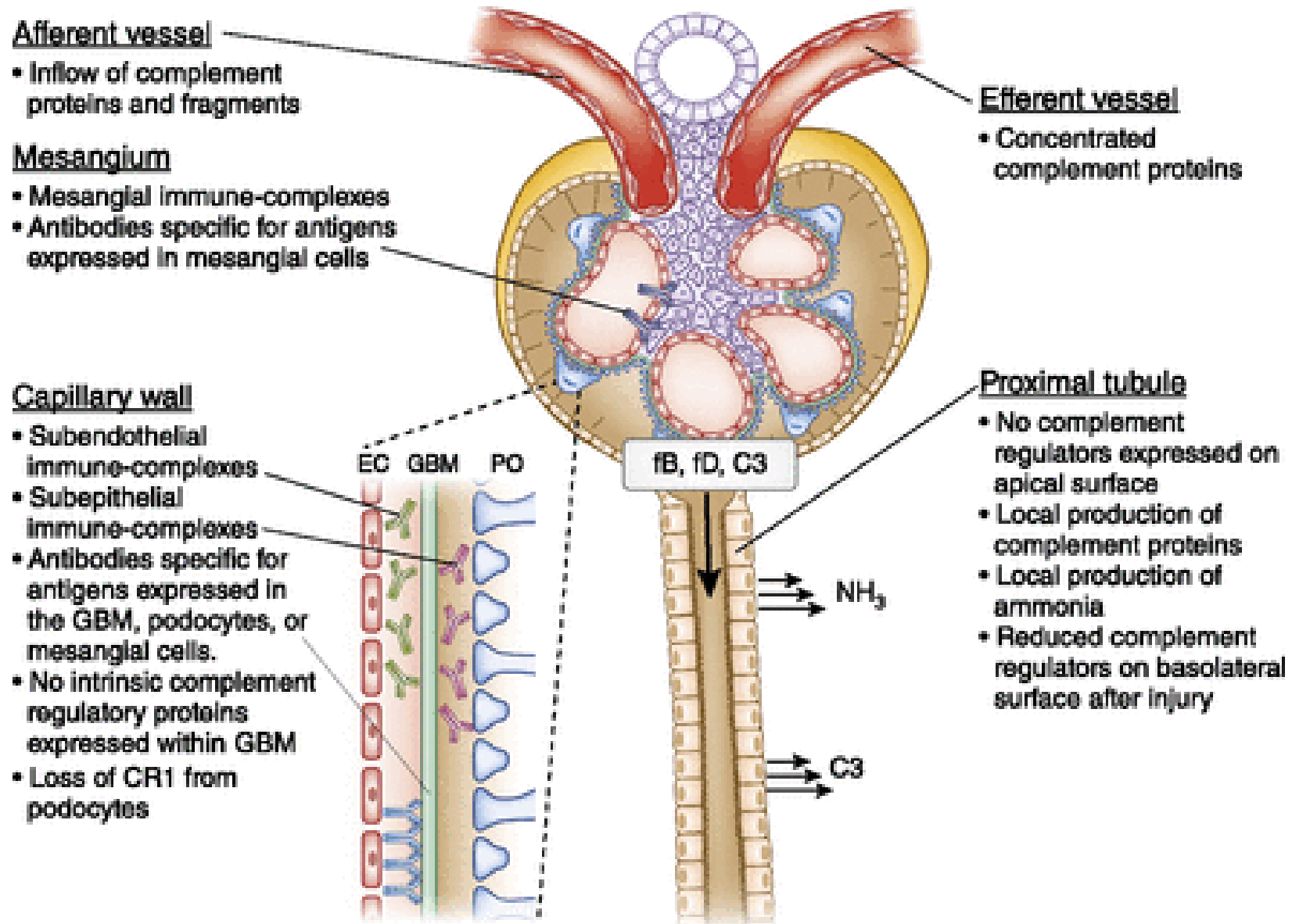
Nefrotický vs. nefritický syndrom

Nefrotické nemoci:

- Závažná proteinurie
- Depozita imunokomplexů subepiteliálně
- Nepřítomnost buněčné zánětlivé reakce
- Zvýšené TAG

Nefritické nemoci:

- Variabilní proteinurie
- Depozita imunokomplexů subendoteliálně nebo v BM
- Buněčná zánětlivá reakce



| | |
|---|---|
| Diseases of the <u>glomerulus</u> | Glomerulonephritis - Focal segmental glomerulosclerosis - Membranoproliferative glomerulonephritis - Membranous glomerulonephritis - Nephritic syndrome - Post-streptococcal glomerulonephritis - Nephrotic syndrome (Minimal change disease) - IgA nephropathy - Lupus nephritis - Diabetic nephropathy - Rapidly progressive glomerulonephritis |
| <u>Tubulointerstitial</u> diseases of the kidney | Interstitial nephritis - Pyelonephritis - Hydronephrosis - Pyonephrosis - Balkan nephropathy - Reflux nephropathy |
| Renal failure | Acute renal failure (Acute tubular necrosis) - Chronic renal failure |
| Diseases of the <u>renal tubule</u> and other disorders of kidney and ureter | Renal osteodystrophy - Nephrogenic diabetes insipidus - Renal tubular acidosis - Nephroptosis - Ureterocele |
| Other diseases and disorders of urinary system | Cystitis (Interstitial cystitis , Trigonitis) - Neurogenic bladder - Vesicointestinal fistula - Urethritis - Urethral stricture - Urinary tract infection - Kidney stone |
| Tumors of the kidney | Renal cell carcinoma - Wilms' tumor (děti) |

See also [congenital conditions \(Q60-Q64, 753\)](#)

Nemoci ledvin

1. Vaskulární nemoci

A: obstrukce ledvinných cév

- embolie do renální arterie
- bilaterální stenóza či trombóza ren. arterie
- trombóza renálních vén

B: změněný odpor ledvinných cév

- ↓ postglomerulárního odporu (inhibitory ACE)
- ↑ preglomerulární odpor (antiflogistika...)
- neznámý mechanismus? (reakce na RTG kontrastní látky...)

Nemoci ledvin

2. Glomerulární nemoci

jakákoliv nemoc nefritického typu (jakákoliv forma glomerulonefritidy)

Glomerular Capillary Pathology

1. **Membranous nephropathy**: Subepithelial deposits
2. **Post-infectious glomerulonephritis**: Subepithelial
3. **Lupus glomerulonephritis**: Subendothelial deposits
4. **IgA Nephropathy**: Mesangial deposits
5. **Goodpasture's Syndrome**: Antibody binding to
GBM
6. **Glomerular injury with proteinuria**: Podocyte
effacement

Nemoci ledvin

3. Tubulární nemoci

A: Akutní tubulární nekróza

- Ischemie až šokový stav
- toxiny
- masivní hemolýza,
rabdomyolýza

B: Ucpání tubulů myelomovými proteiny

Nemoci ledvin

4. Intersticiální nemoci

A: alergické
reakce
na léky

B: idiopatické
nemoci
intersticia

- diuretika

Akutní selhání ledvin

✘ Způsobeno významným poklesem glomerulární filtrace a exkrečních funkcí obou ledvin

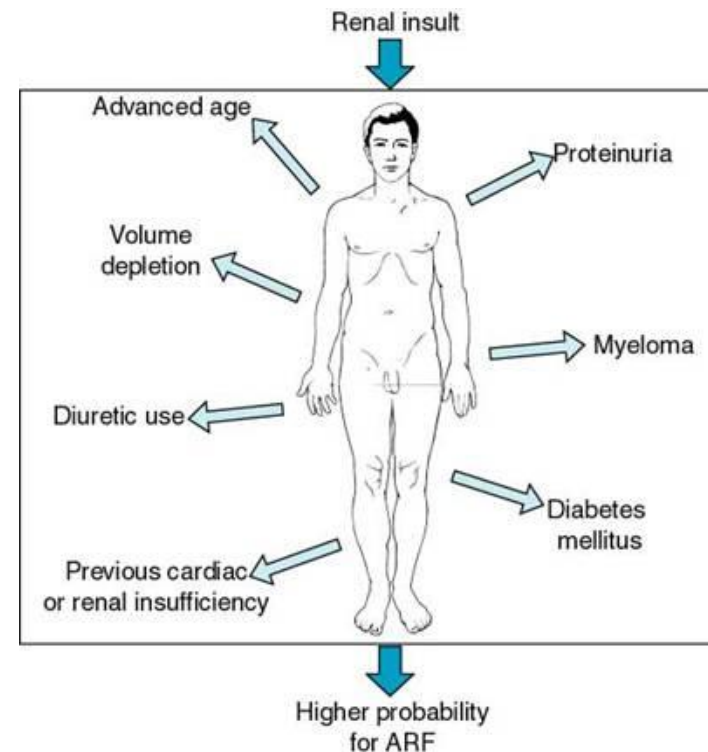
✘ náhle vzniklá neschopnost ledvin přiměřeně regulovat solnou a vodní rovnováhu a vylučovat metabolické odpady



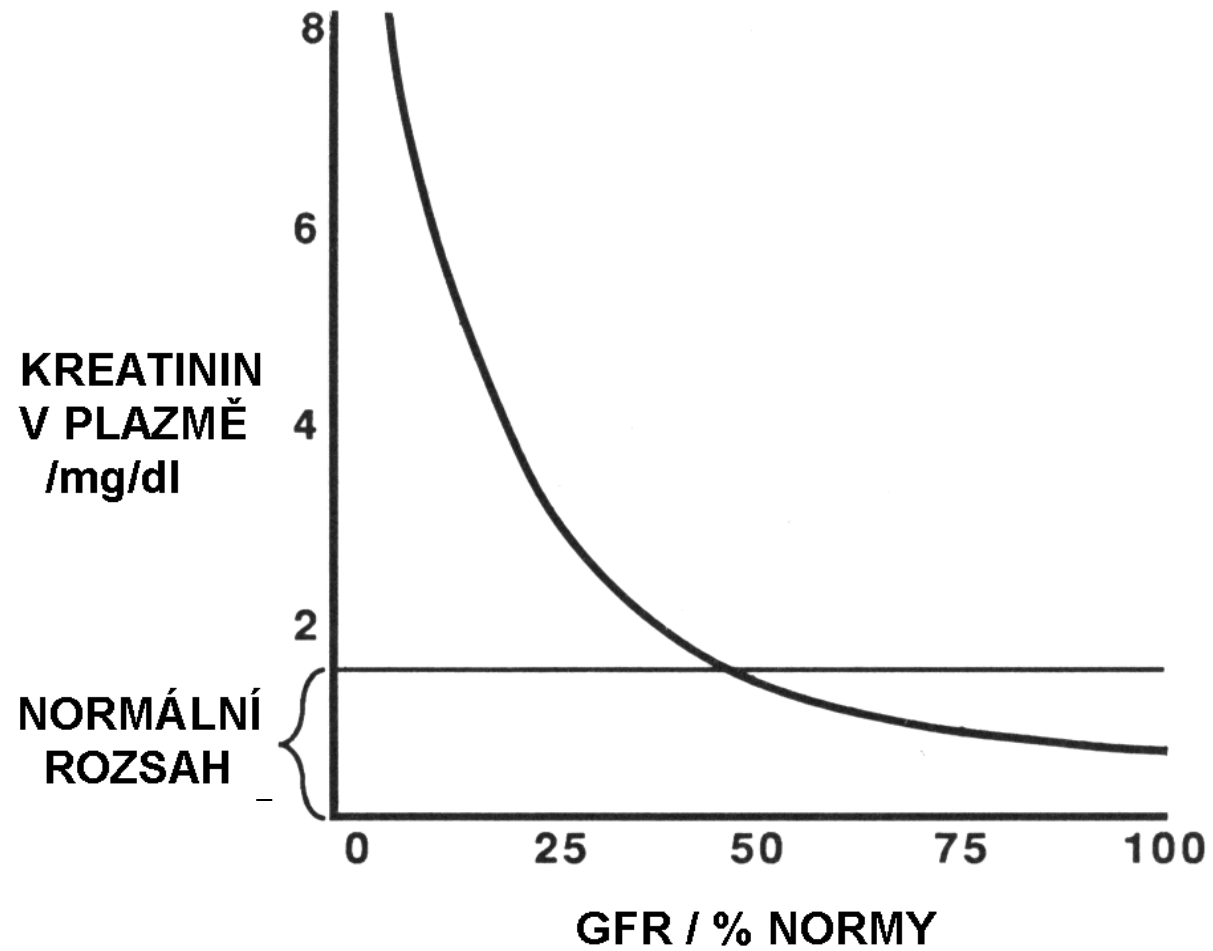
k odhadu závažnosti



plazmatické koncentrace urey a kreatininu



Vztah mezi plasmatickou hladinou kreatininu a GFR



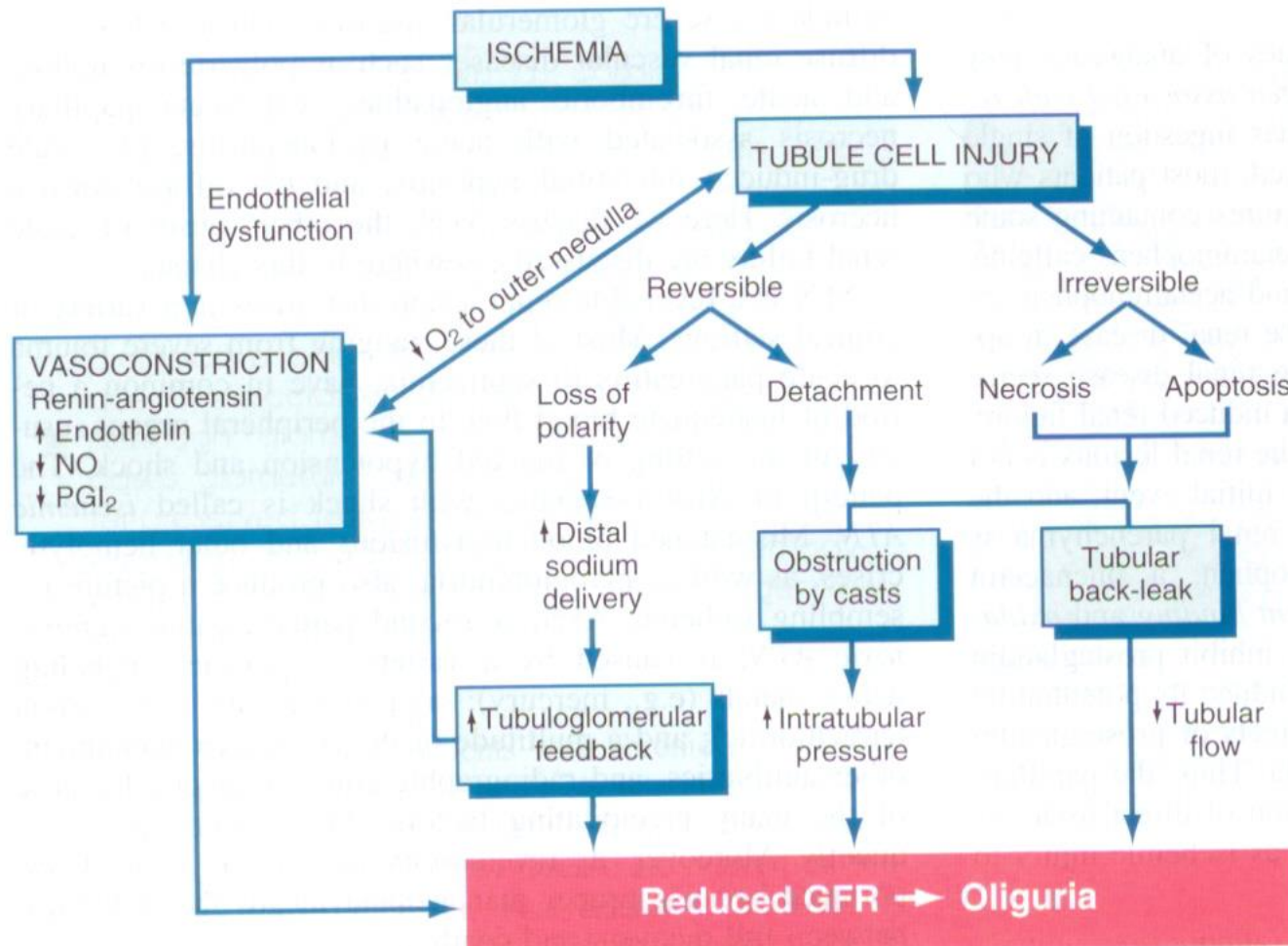
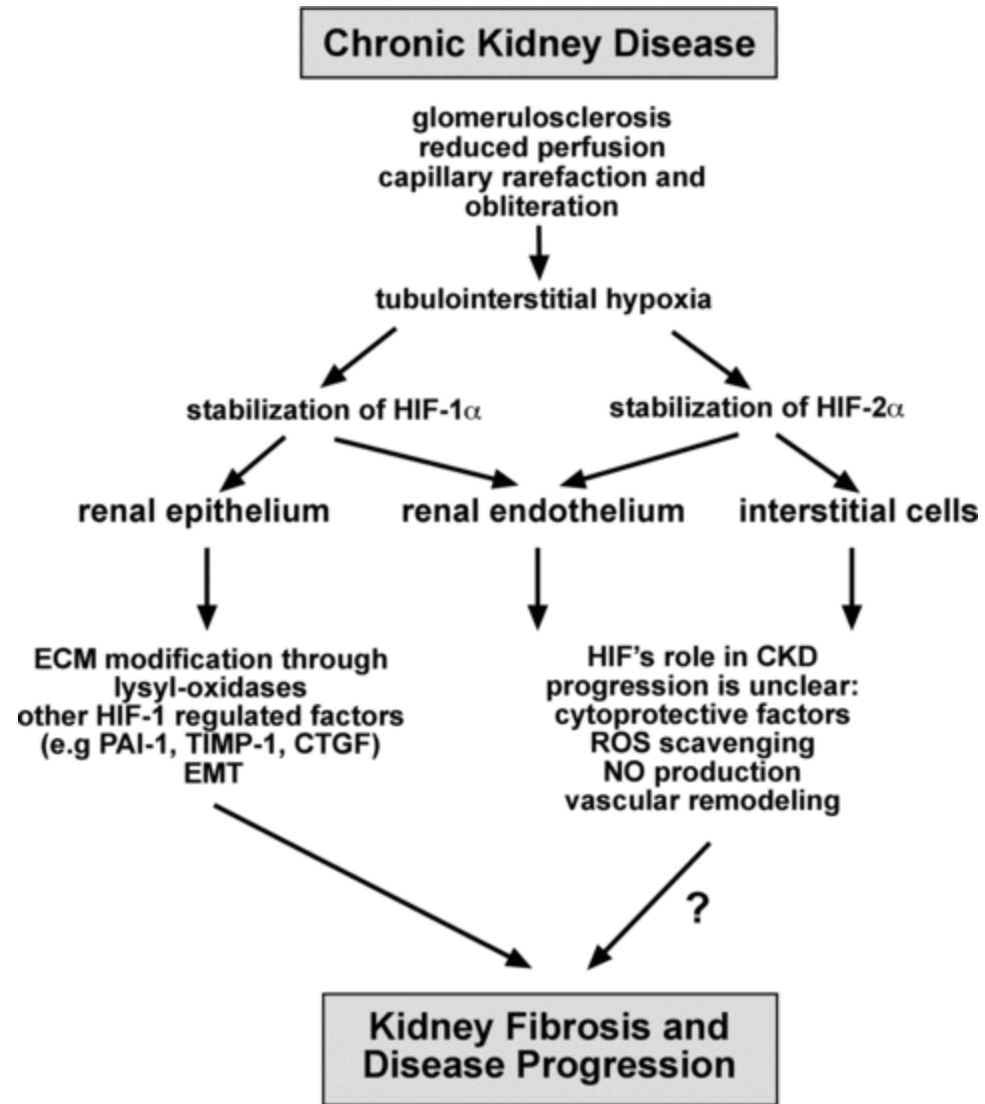


Figure 14-17

Postulated sequence in acute renal failure (see text). NO, nitric oxide; GFR, glomerular filtration rate; PGI₂, prostaglandin I₂ (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.)



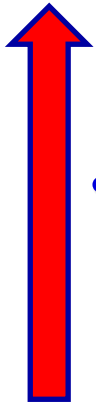
SELHÁNÍ LEDVIN SE MŮŽE VYVINOUT:

- 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

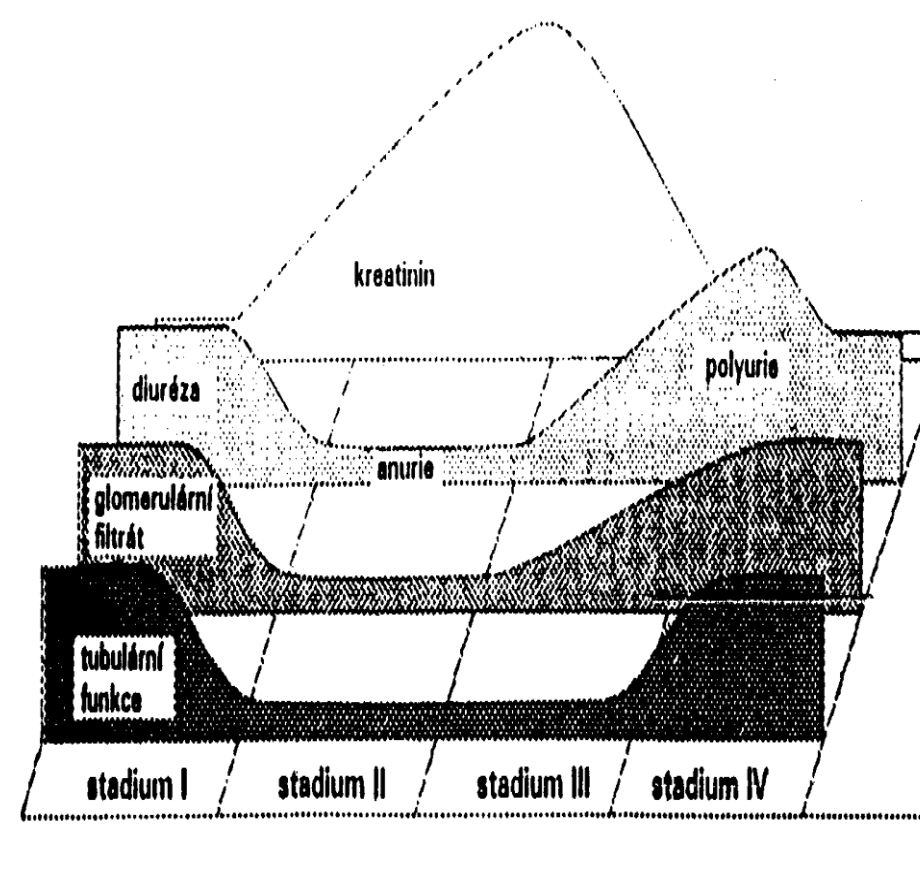
< 500 ml/den ⇒ oligurie

< 100 ml/den ⇒ anurie

▼ někdy 1-2 l moči/den ⇒ 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



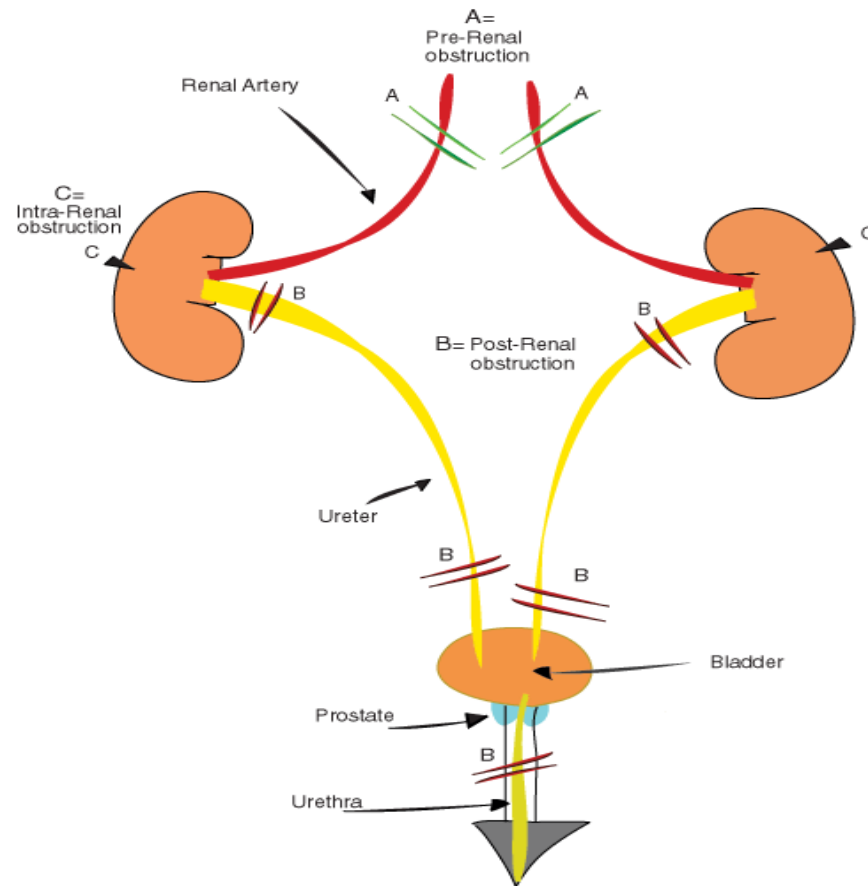
Etiologie a patogeneze

- u 70% pacientů s akutním renálním selháním

→ akutní tubulární nekróza

- Typy:

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
(8-11kPa)



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

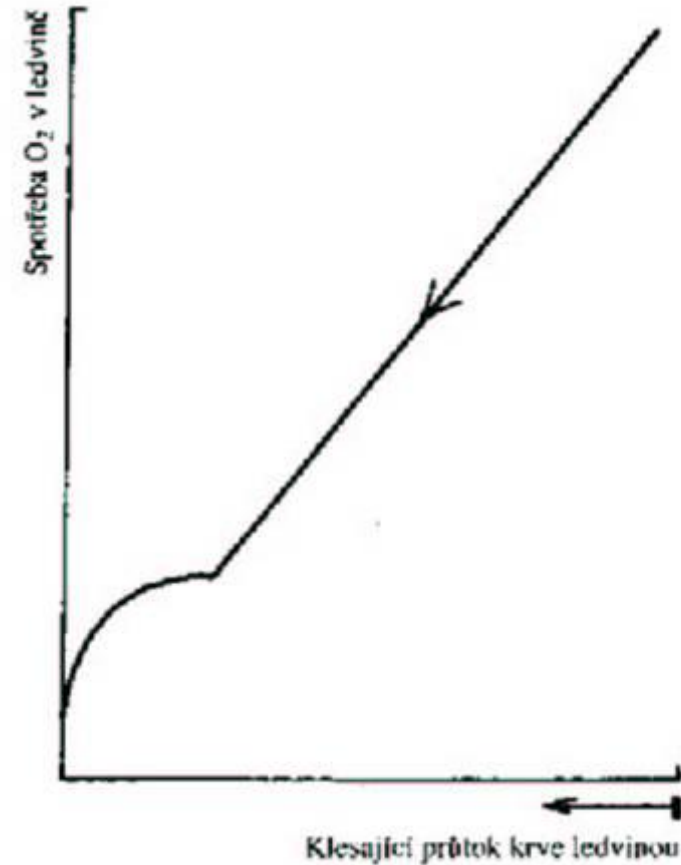
Snížení průtoku krve ledvinami
nejenom snižuje množství
glomerulárního filtrátu, ale

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

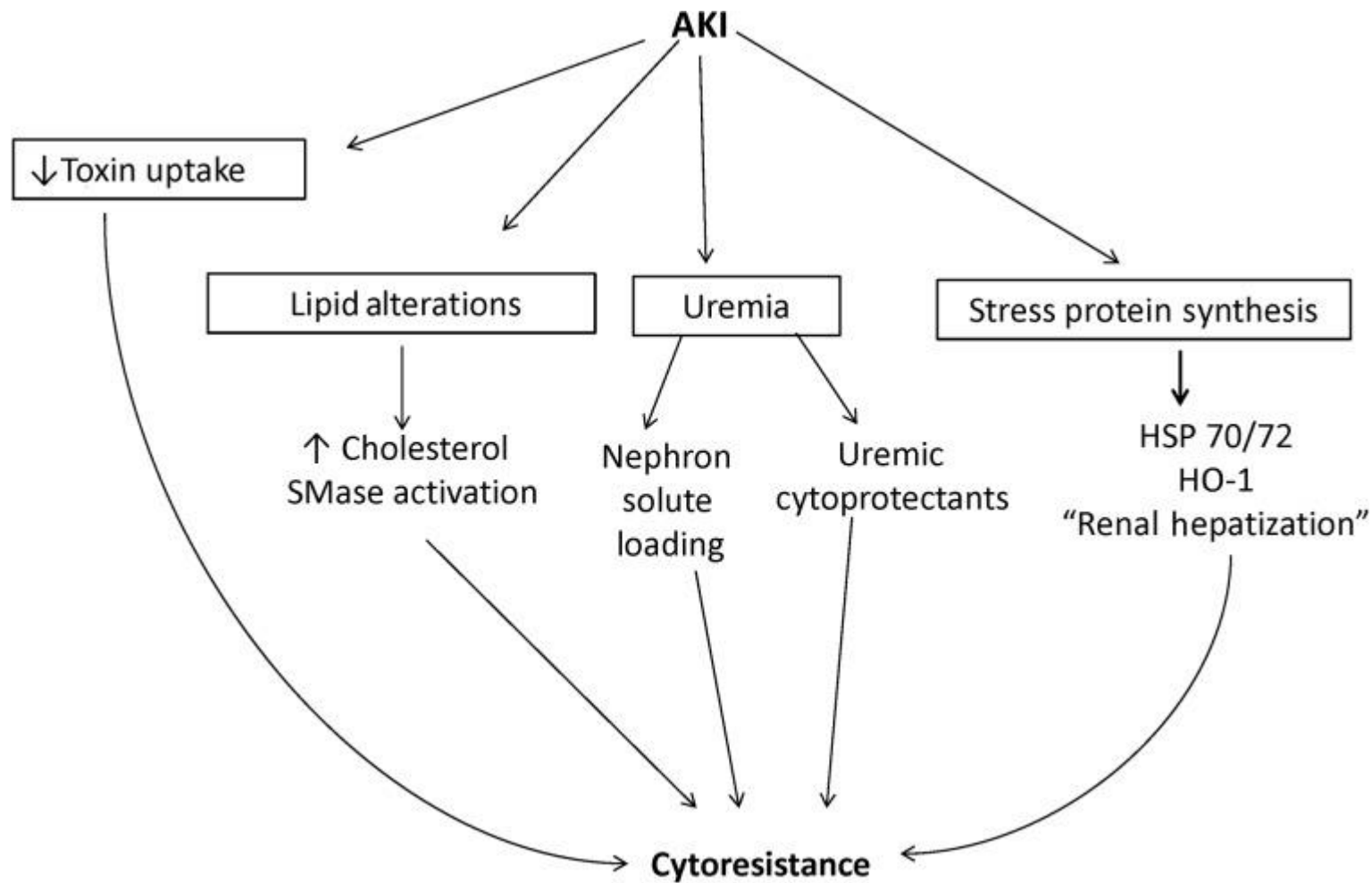
1. nemoci cév
2. glomerulární nemoci
3. tubulární nemoci
4. nemoci intersticia

Postrenální azotemie

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

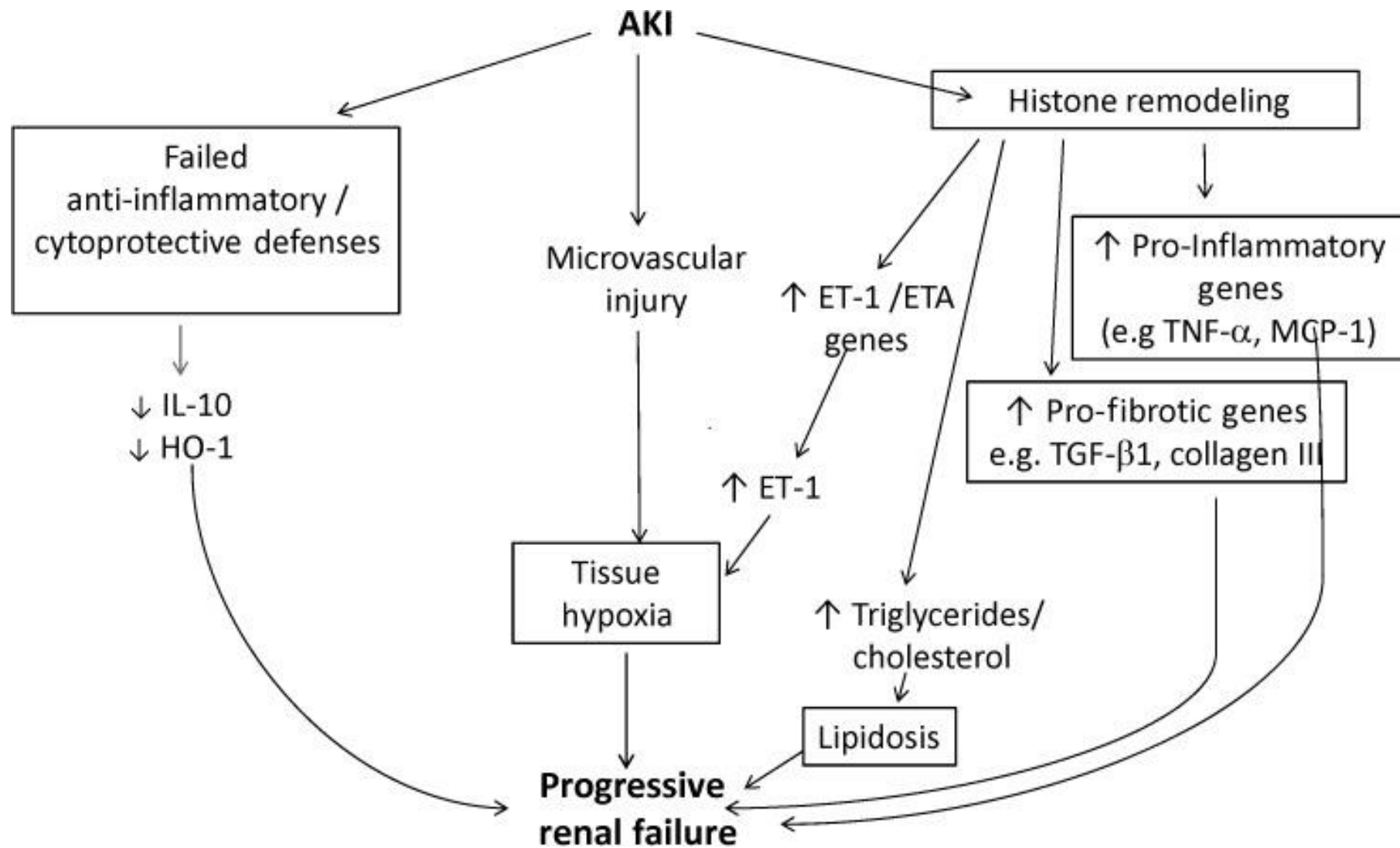
Akutní nedostatečnost ledvin (AKI)

- 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 hepatizaci“ (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 sphingomyelináz (SMase) vede k tvorbě cytoprotektivního sfingosinu a sfingosin-1 fosfátu.
 - 3. **Snížené vychytávání nefrotoxinů**
 - 4. **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.

Chronické selhání ledvin

- je konečným stadiem chronických renálních onemocnění
- a) **asymtomatické stadium** - s postupným zhoršováním renálních funkcí
- b) **konečné stadium** - s uremickou symptomatologií,
(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 Na⁺ a vody
- Hyperkalémie
- Metabolická acidóza
- Minerální a kostní metabolismus –renální osteodystrofie s hypokalcemií
- 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
- Nokturie

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

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

CHRONIC RENAL FAILURE:

Cardiovascular and Pulmonary Abnormalities

- **Volume and salt overload**
 - CHF and pulmonary edema
 - Hypertension
- **Hyperreninemia:** Hypertension
- **Pericarditis:** 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

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

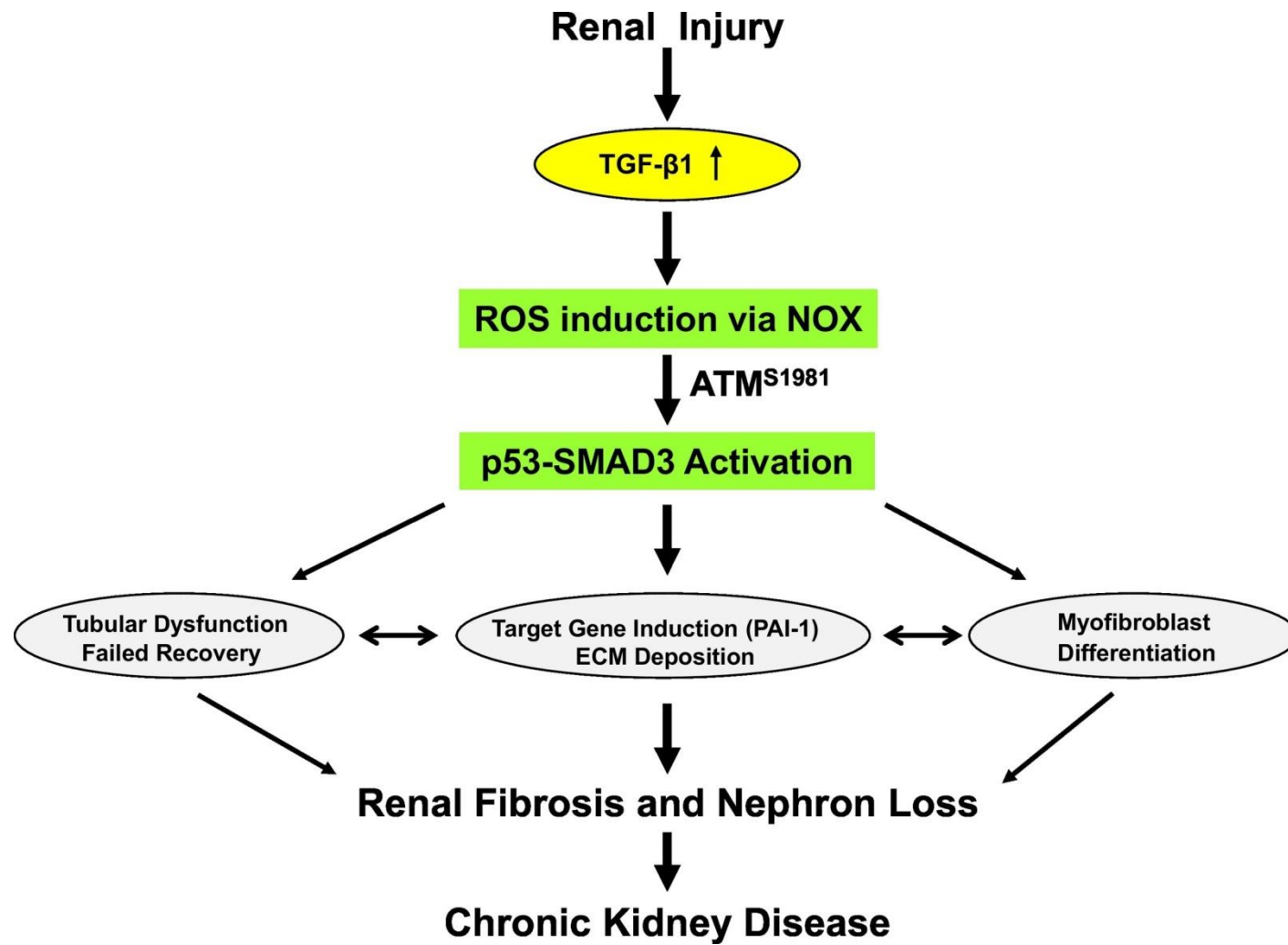
- **Peptic ulcer disease:** secondary hyperparathyroidism?
- **Uremic gastroenteritis:** mucosal alterations
- **Uremic fetor:** bad breath (ammonia)
- **Non-Specific abnormalities:**
 - anorexia, nausea, vomiting, diverticulosis, hiccoughs

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



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)

Hemolyticko-uremický syndrom

- ▼ Stav způsobený **poškozením endotelií ledvinových arteriol 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



M U N I

M E D