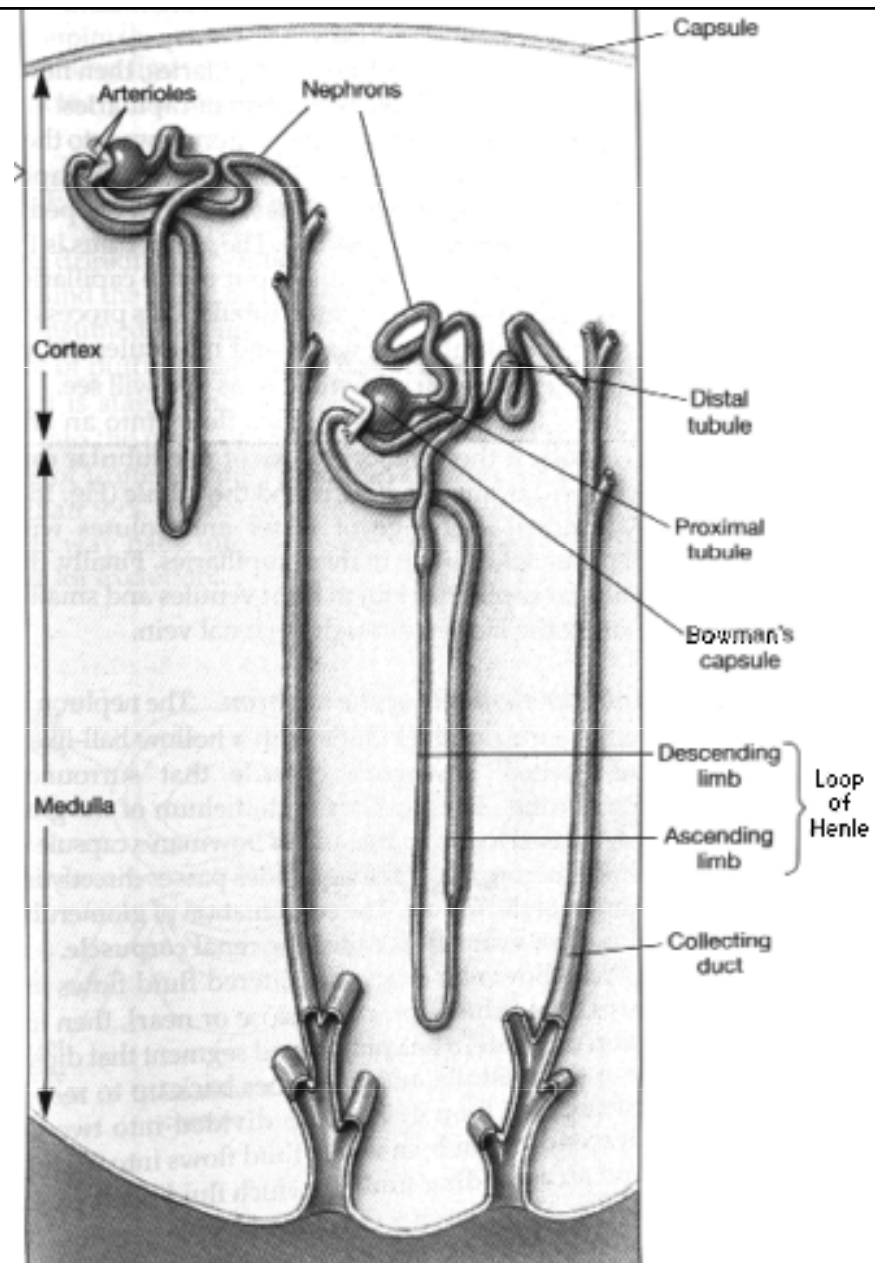


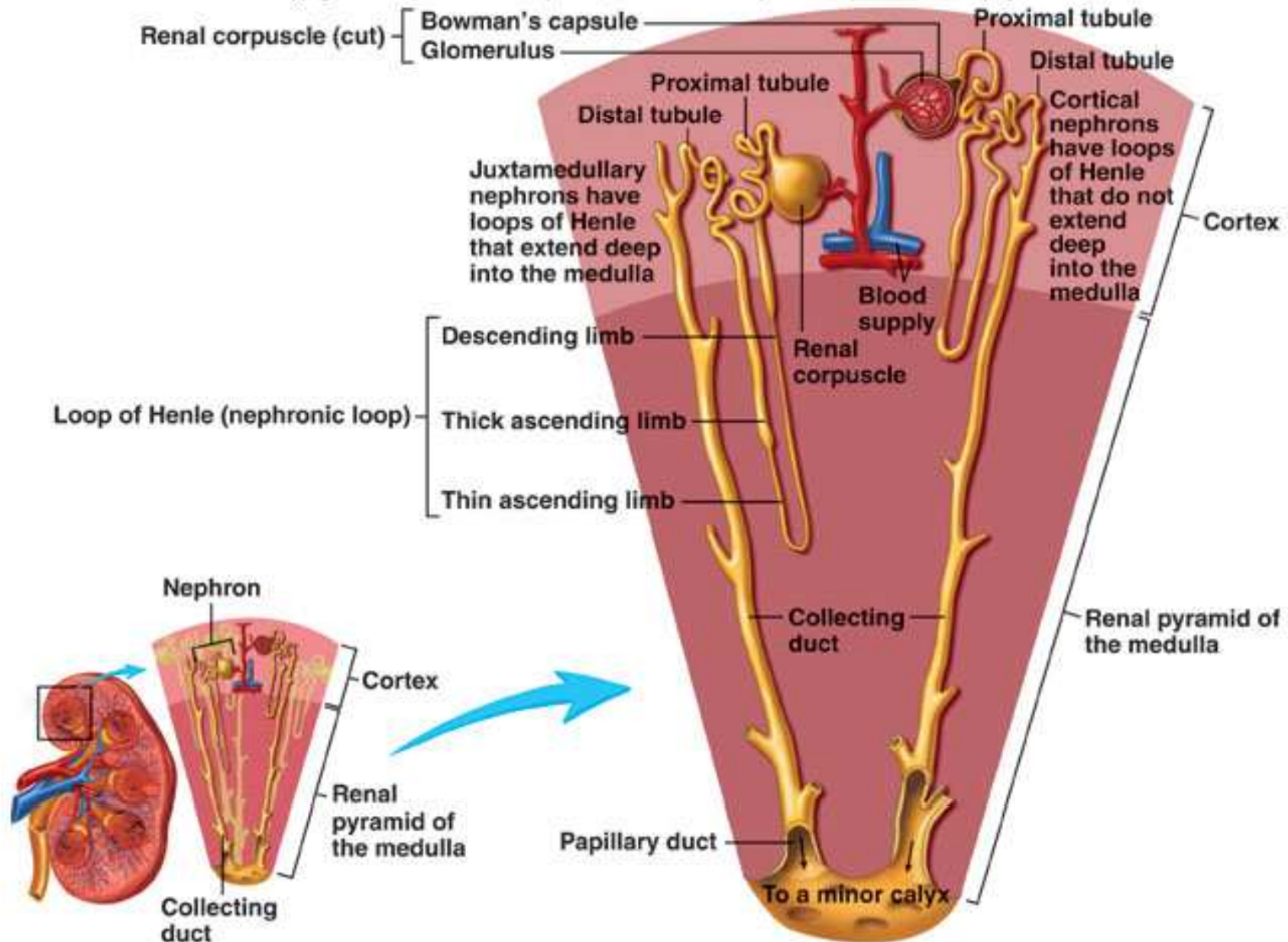
**MUNI
SCI**

Speciální patofyziologie vylučovacího systému

Julie Dobrovolná

1. Nefron a sběrný kanálek





Anatomie ledviny

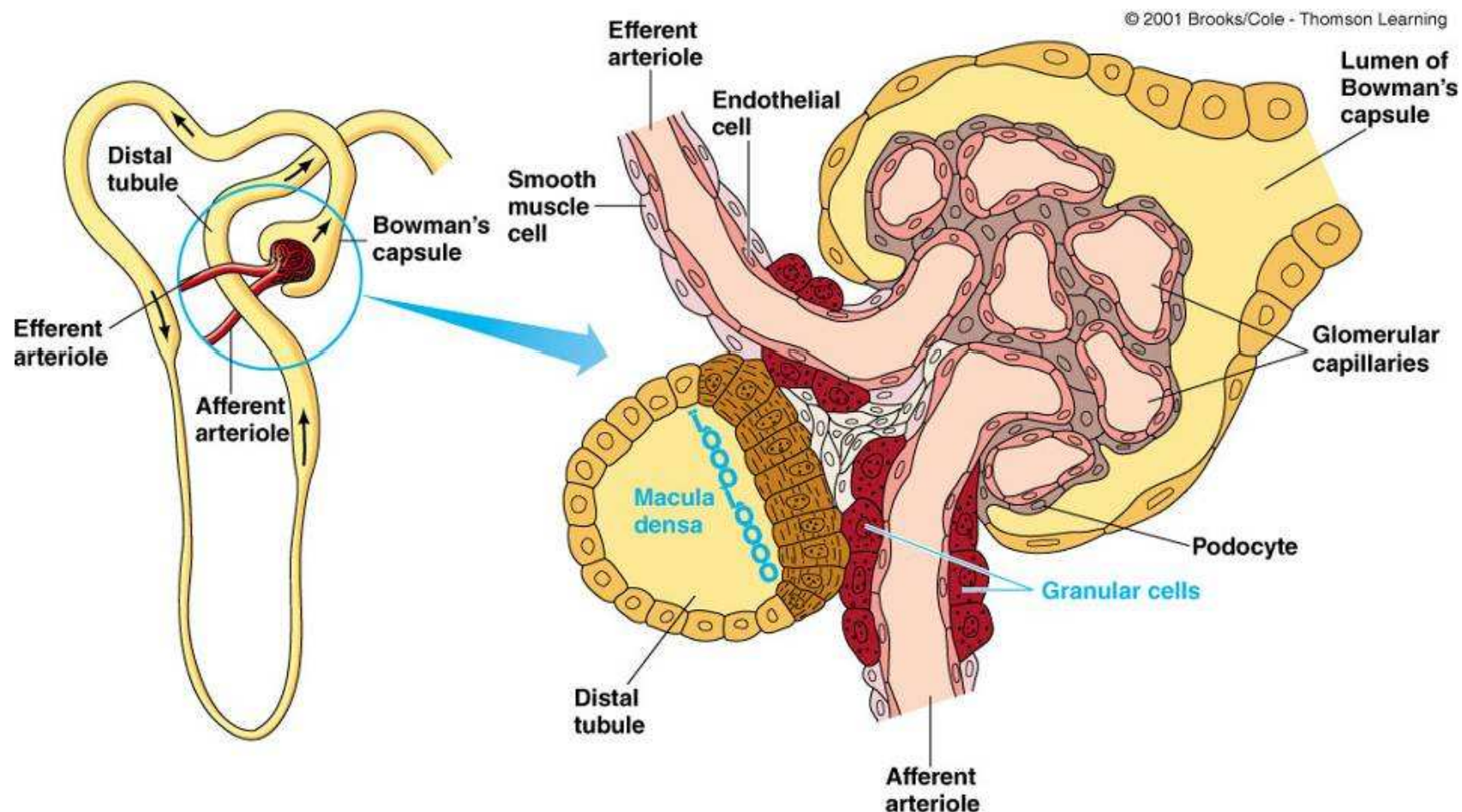
- Kortikální nefrony
 - 80%-90%
 - Glomeruly v oblasti vnějšího kortexu
 - Krátké raménko Henleyovy kličky
 - Vybíhá pouze kousem do dřene
 - Krevní průtok v oblasti kůry je velký
 - Osmolarita intersticia v oblasti kůry je 300 mOsm

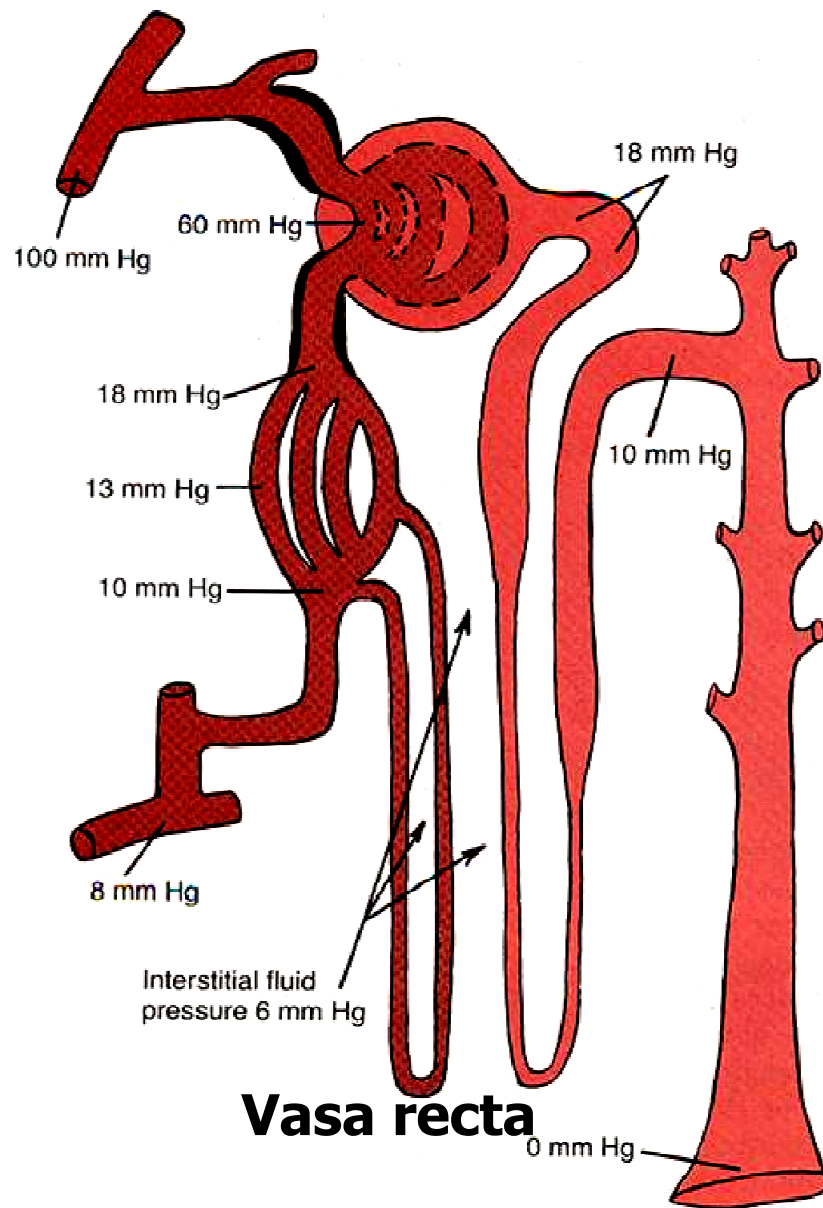
Anatomie ledviny

- Juxtamedulární nefrony
 - Glomeruly ve vnitřní části kůry
 - dlouhé raménko Henleyovy kličky vybíhá daleko
hluboko do dřene
 - krevní průtok ve vasa recta ve dřeni je malý
 - Medulární intersticiální tekutina je hyperosmolární
 - Zachovává osmolaritu, udržení acidobazické rovnováhy

2 Juxtaglomerulární aparát

Including macula densa, extraglomerular mesangial cells, and juxtaglomerular (granular cells) cells





Charakteristika průtoku krve ledvinami:

1, vysoký průtok krve. 1200 ml / min, neboli 21 procent srdečního výdeje. 94% do mozkové kůry

2, dvě kapiláry - Vysoký hydrostatický tlak v glomerulárních kapilárách (asi 60 mmHg) a nízký hydrostatický tlak v peritubulárních kapilárách (asi 13 mmHg)

Průtok krve ledvinou a dalšími orgány

Organ	Approx. blood flow (ml/min/g of tissue)	A-V O₂ difference (ml/L)
Kidney	4.00	12-15 (depends on reabsorption of Na ⁺)
Heart	0.80	96
Brain	0.50	48
Skeletal muscle (rest)	0.05	-
Skeletal muscle (max. exercise)	1.00	-

Selhání ledvin

= patofyziologický stav, kdy ledviny nejsou schopny

a) vylučovat odpadové produkty dusíkatého

metabolismu

b) udržovat rovnováhu vody a elektrolytů a

acidobazickou rovnováhu

ani za bazálních podmínek a to při příjmu biolog.

minima bílkovin (0.5g/kg/den) a dostatečném

energet. příjmu

Renální nedostatečnost

- stav, kdy ledviny jsou schopny udržovat normální složení vnitřního prostředí při běžném životě, avšak ne za mimořádných podmínek:

- infekce
- operace
- nadměrný přívod bílkovin, vody či elektrolytů

Selhání ledvin se může vyvinout:

- akutní selhání

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

- chronické selhání

Akutní selhání ledvin

exkrečních funkcí obou ledvin

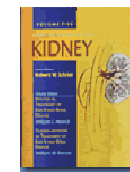
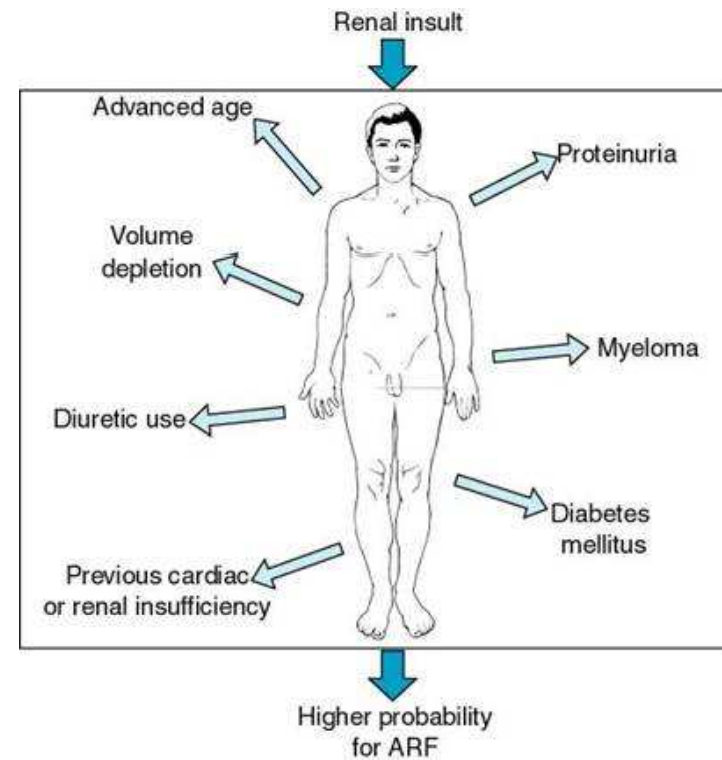
náhle vzniklá neschopnost ledvin přiměřeně regulovat solnou a vodní rovnováhu a vylučovat metabolické odpady



k odhadu závažnosti



plazmatické koncentrace urey a kreatininu



Fáze a rizika akutního selhání ledvin

- většinou náhlý pokles exkrece moči

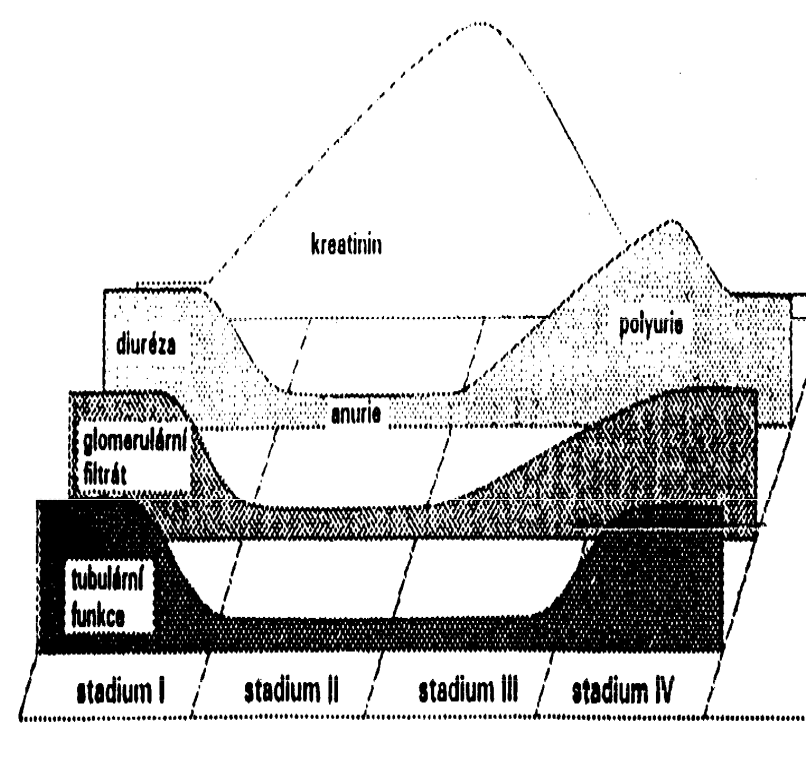
< 500 ml/den ⇒ oligurie

< 100 ml/den ⇒ anurie

- někdy 1-2 l moči/den ⇒ nonoligurické ASL
(poškození tubulů)

Časový průběh změn diurézy u selhání ledvin

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

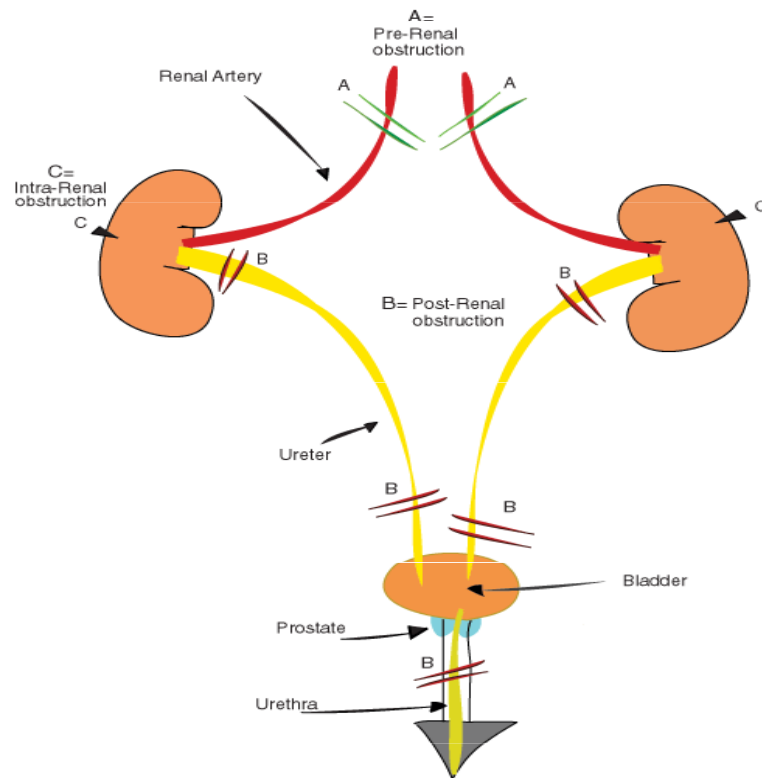


Etiologie a patogeneze

→ 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**

- **Příčinou:**
 - snížený průtok krve glomeruly
 - zvýšení tlaku v ledvinových tubulech a v Bowmanově pouzdře

Prerenální azotemie

- 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

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 odporu v systémové cirkulaci

- sepse
- antihypertenzní terapie

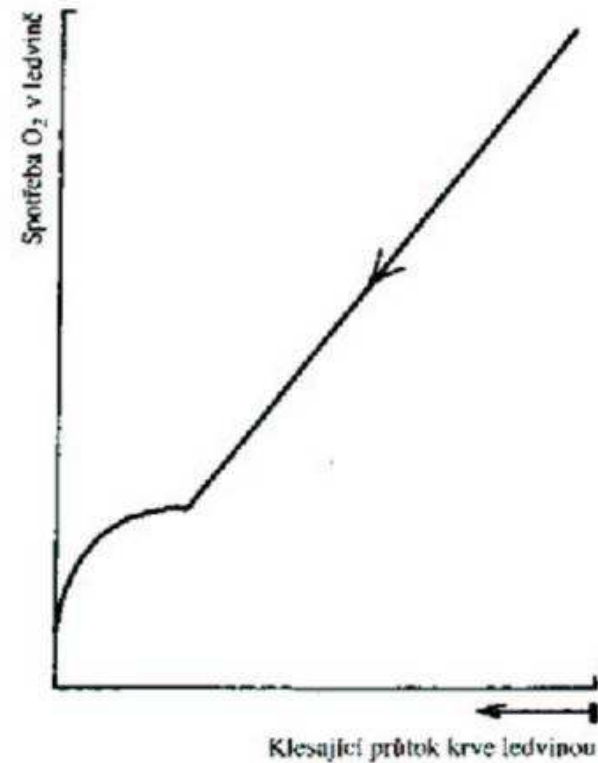
**Snížení průtoku krve ledvinami
nejenom snižuje množství
glomerulárního filtrátu, ale**

**může způsobit poškození ledvin z
nutričních důvodů**



**především následkem
nedostatečného přívodu kyslíku**

⇒ akutní tubulární nekróza



Postrenální azotemie

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

Renální azotemie

- primární onemocnění ledvin
 - extrarenální nemoci
- postižena určitá strukturní součást ledviny
- 1) nemoci cév
 - 2) glomerulární nemoci
 - 3) tubulární nemoci
 - 4) nemoci intersticia

1. Vaskulární nemoci

**A: obstrukce ledvinných
cív**

embolie do renální arterie
bilaterální stenosa či trombóza
ren. arterie
trombóza renálních

**B: změněný odpor ledvinných
cív**

↓ postglomerulárního odporu
(inhibitory ACE)
↑ preglomerulární odpor
(antiflogistika...)
neznámý mechanismus

2. Glomerulární nemoci

- **nemoc nefritického typu
(jakákoliv forma glomerulonefritidy)**

3. Tubulární nemoci

**A: Akutní tubulární
nekróza**

masivní hemolýza, rabdomyolýza

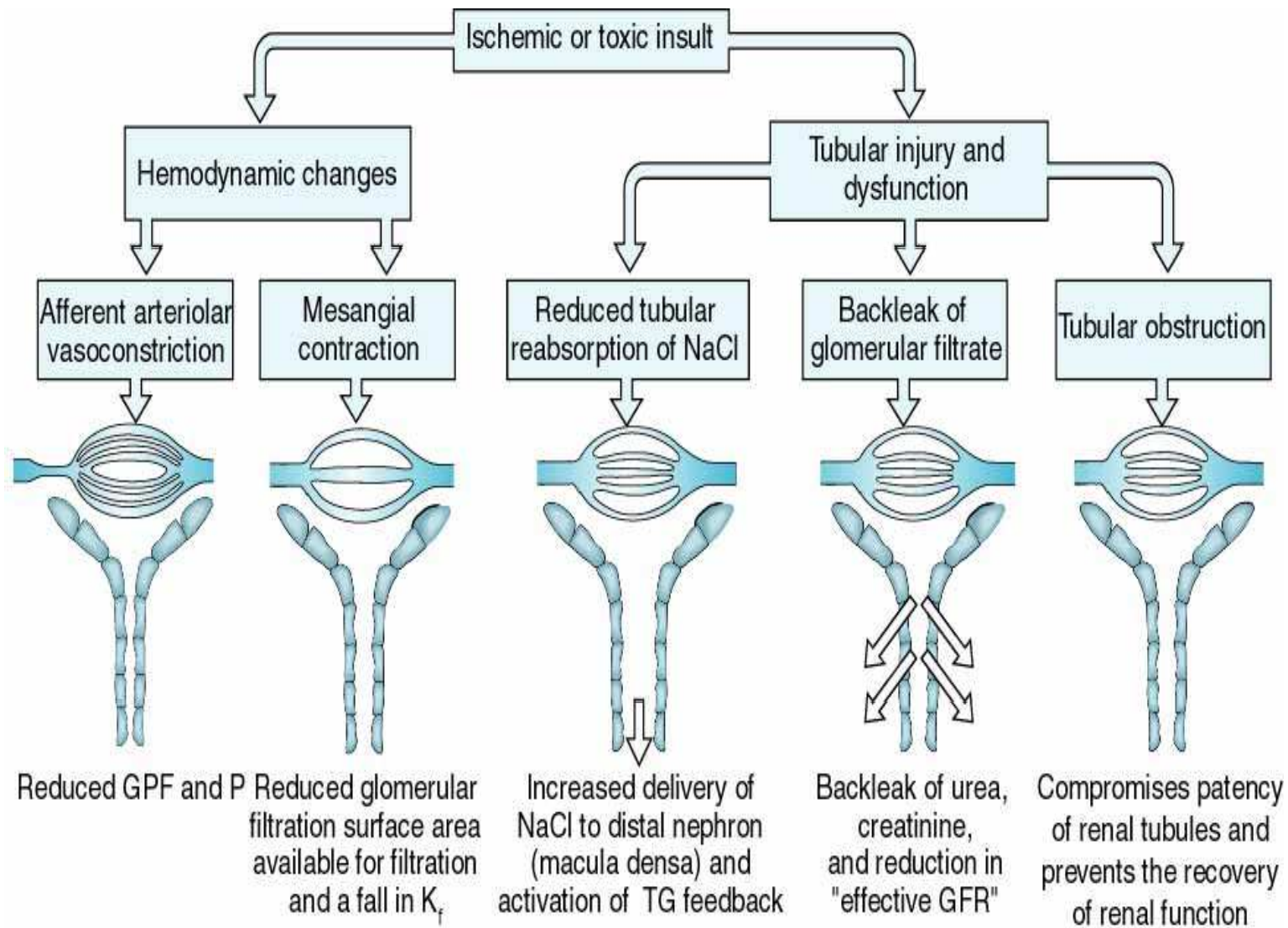
**B: Ucpání tubulů
myelomovými
proteiny**

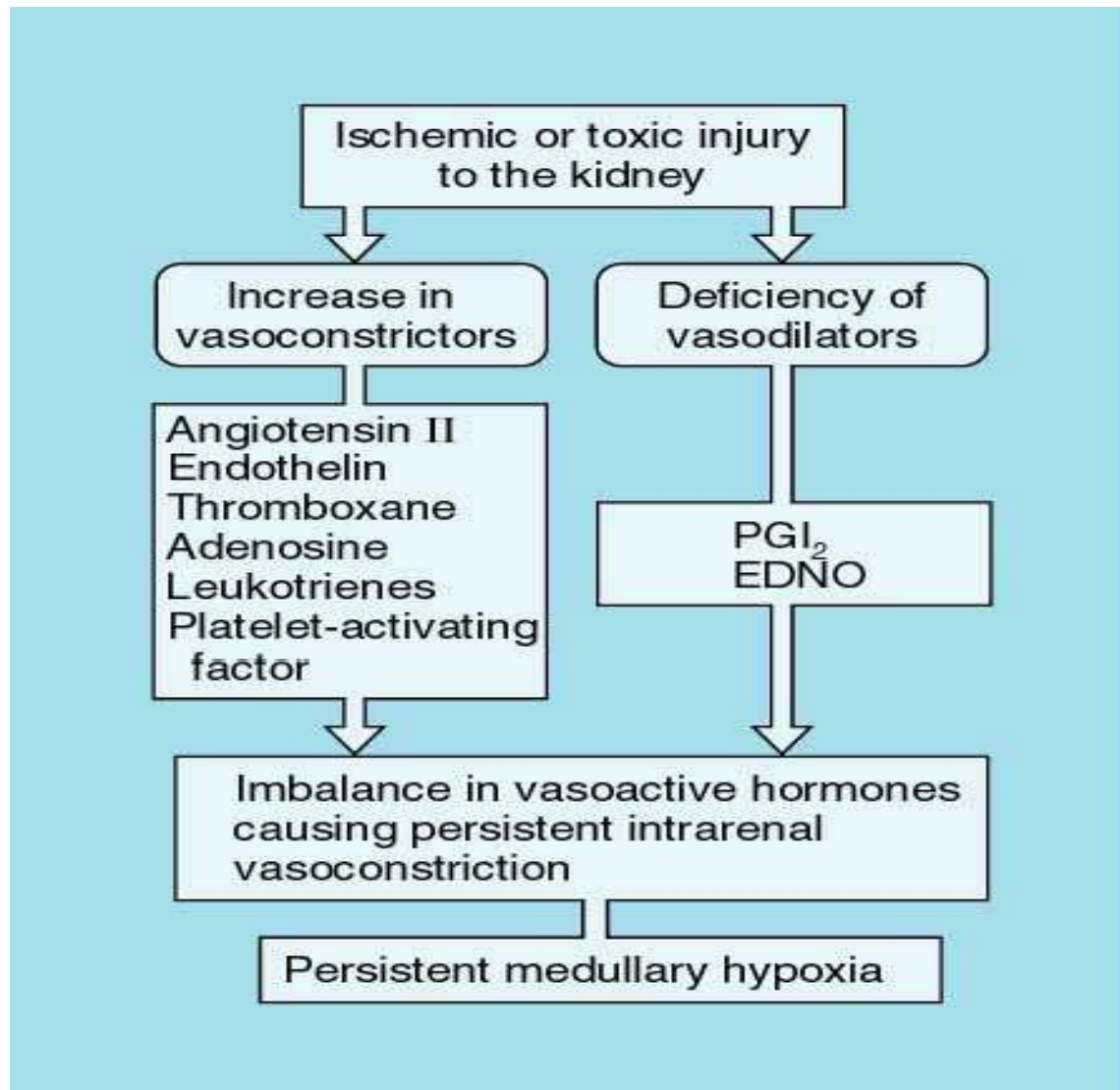
4. Intersticiální nemoci

A: alergické reakce
na léky

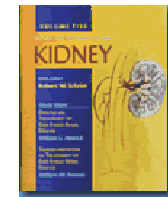
- diuretika
- analoga PNC

B: idiopatické nemoci intersticia



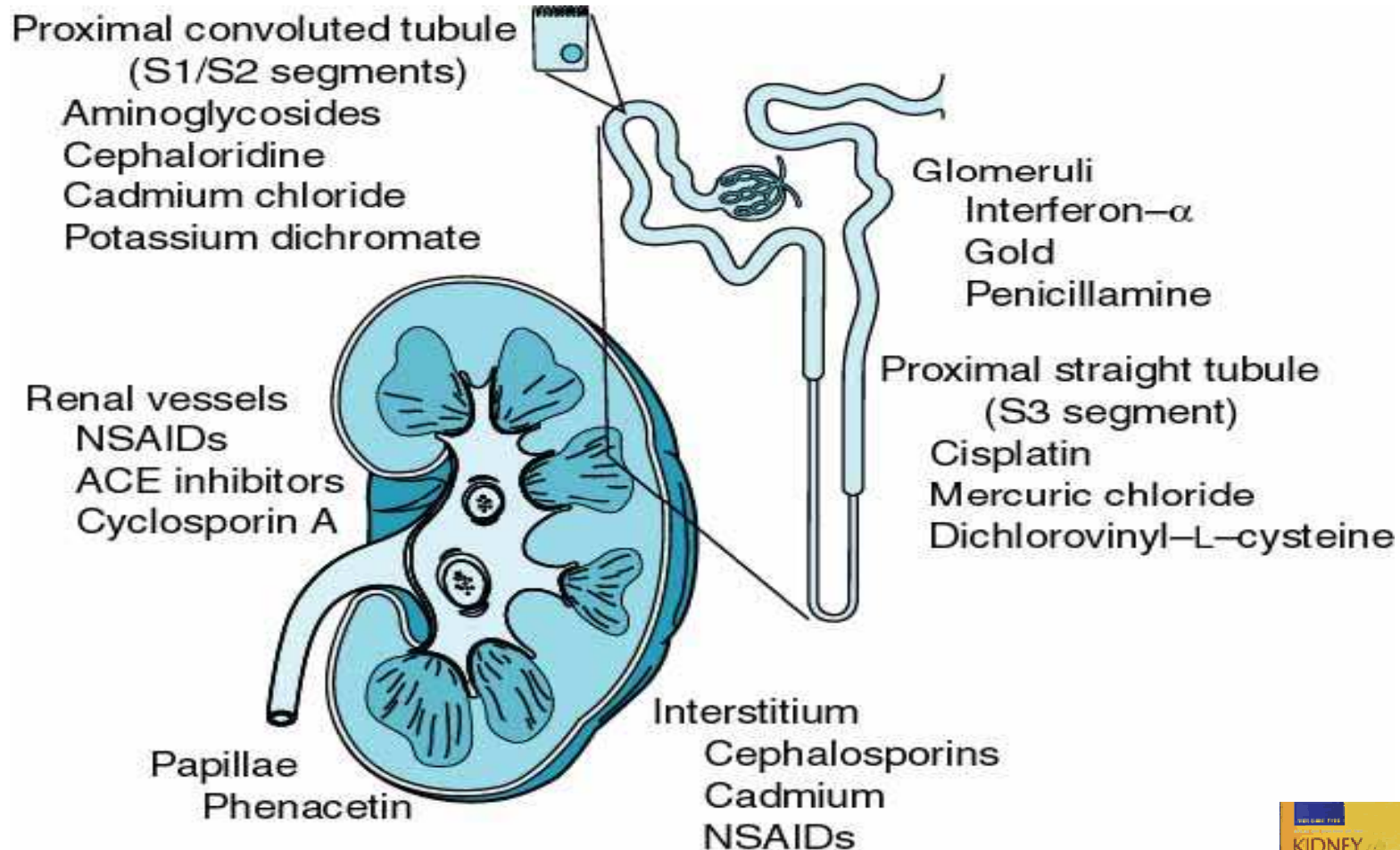


Michael S. Goligorsky & Wilfred Lieberthal

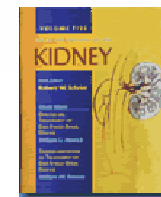


MUNI
SCI

Nefrotoxické ARS



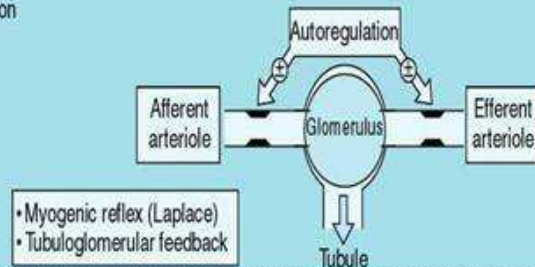
Rick G. Schnellmann & Katrina J. Kelly



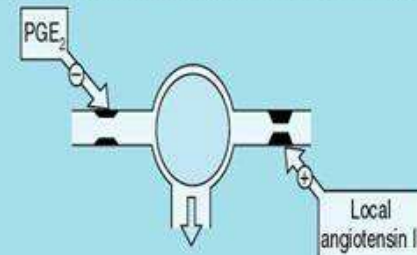
MUNI
SCI

+: vasoconstriction - : vasodilation

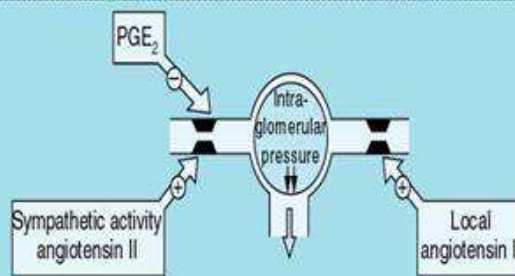
B1. Normal condition



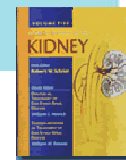
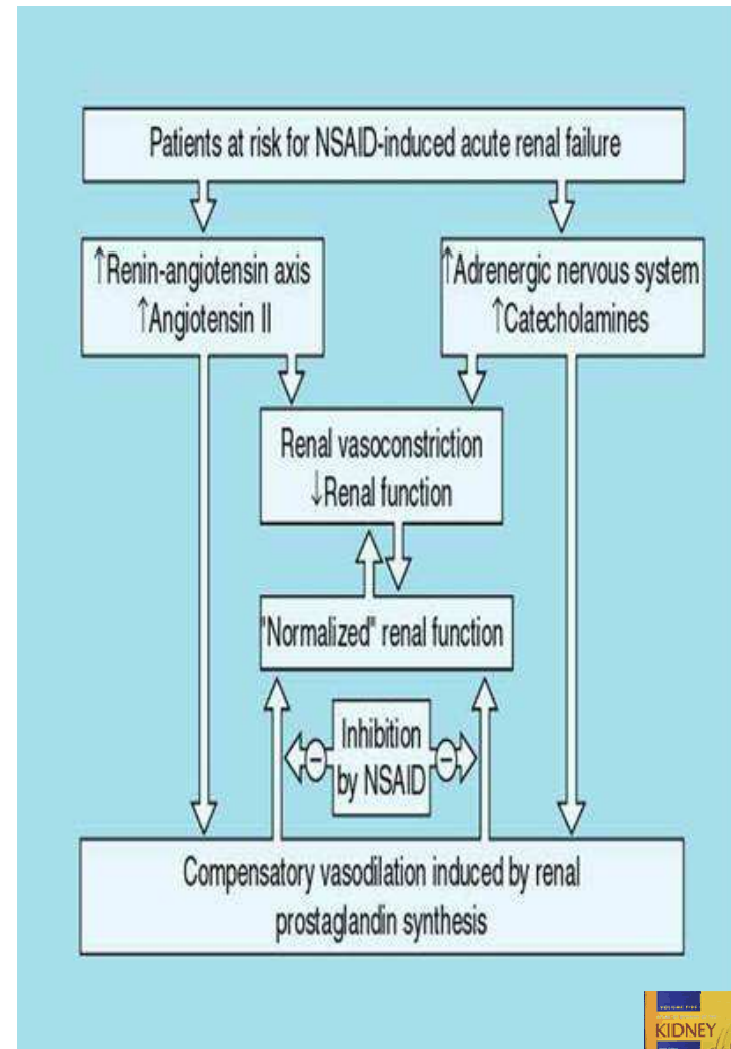
B2. Perfusion pressure reduced but still within autoregulatory range (congestive heart failure, renal artery stenosis, diuretic therapy, nephrotic syndrome cirrhosis, sodium restriction depletion, advanced age [age >80])



B3. Perfusion pressure seriously reduced (prerenal azotemia)



B



Diagnostika a léčba

Analýza krve:

↑ plazm. koncentrace urey a kreatininu

↑ plazm. koncentrace K⁺ (oligur. fáze)

↓ plazm. koncentrace K⁺ (polyur. fáze)

- konc. Na⁺ : N, ↑, ↓

- metabol. acidóza

Nebezpečí akutního stadia

hyperkalemie

hypoosmolární hyperhydratace

isoosmolární hyperhydratace

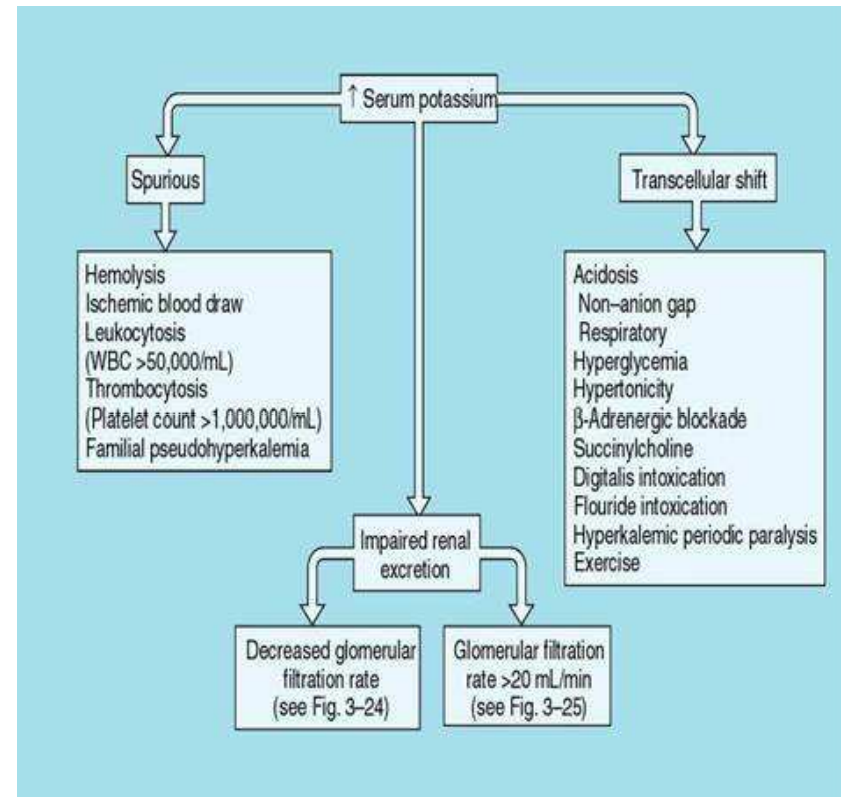
Hyperkalémie

Poruchy bilance:

snížené vylučování při insuficienci ledvin

Poruchy distribuce mezi intra- a extracelulárním prostorem:

zánik buněk/ hemolýza
hyperosmolarita
acidóza



Hyperkalémie (K⁺ v séru >5.5 mmol/l)

- klesá negativita membránového potenciálu
- akční potenciál dráždivých buněk se zmenšuje
- postižena je zejména příčně pruhovaná a hladká svalovina a myokard
 - ↓
 - na periférii – parestezie

EKG změny:

Hyperkalémie

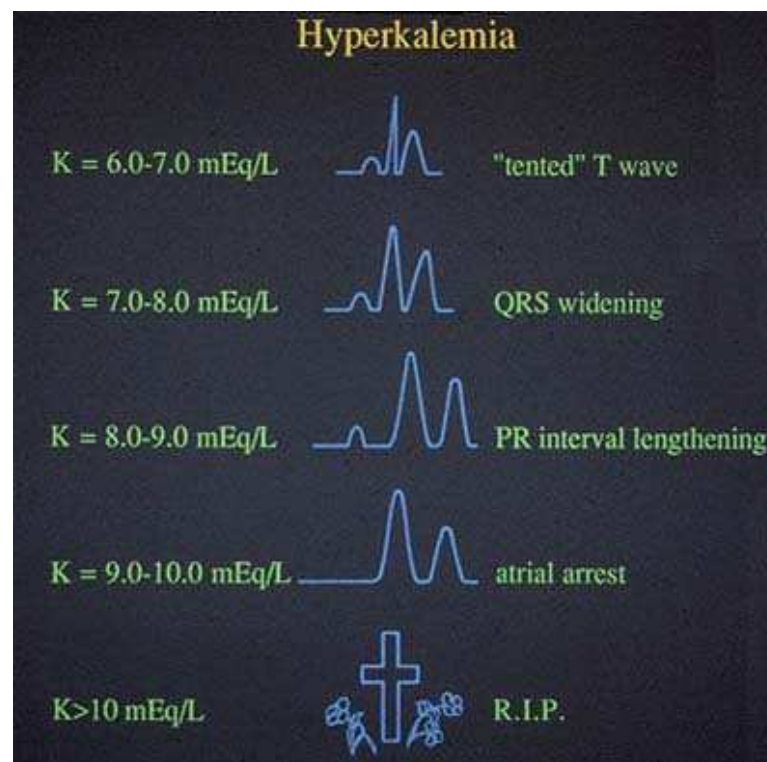
hrotnaté T vlny

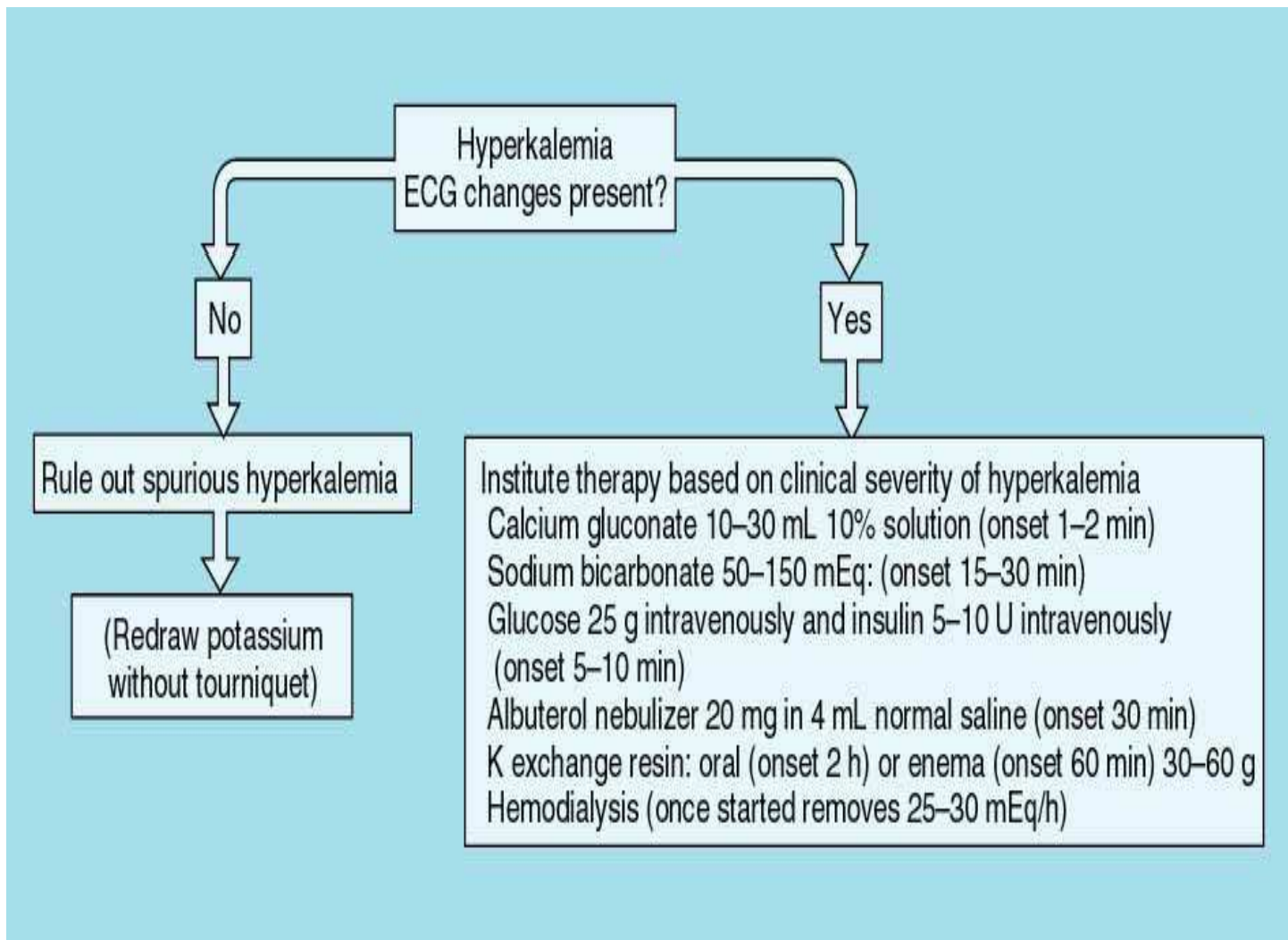
rozšíření QRS

Prodloužení PR intervalu

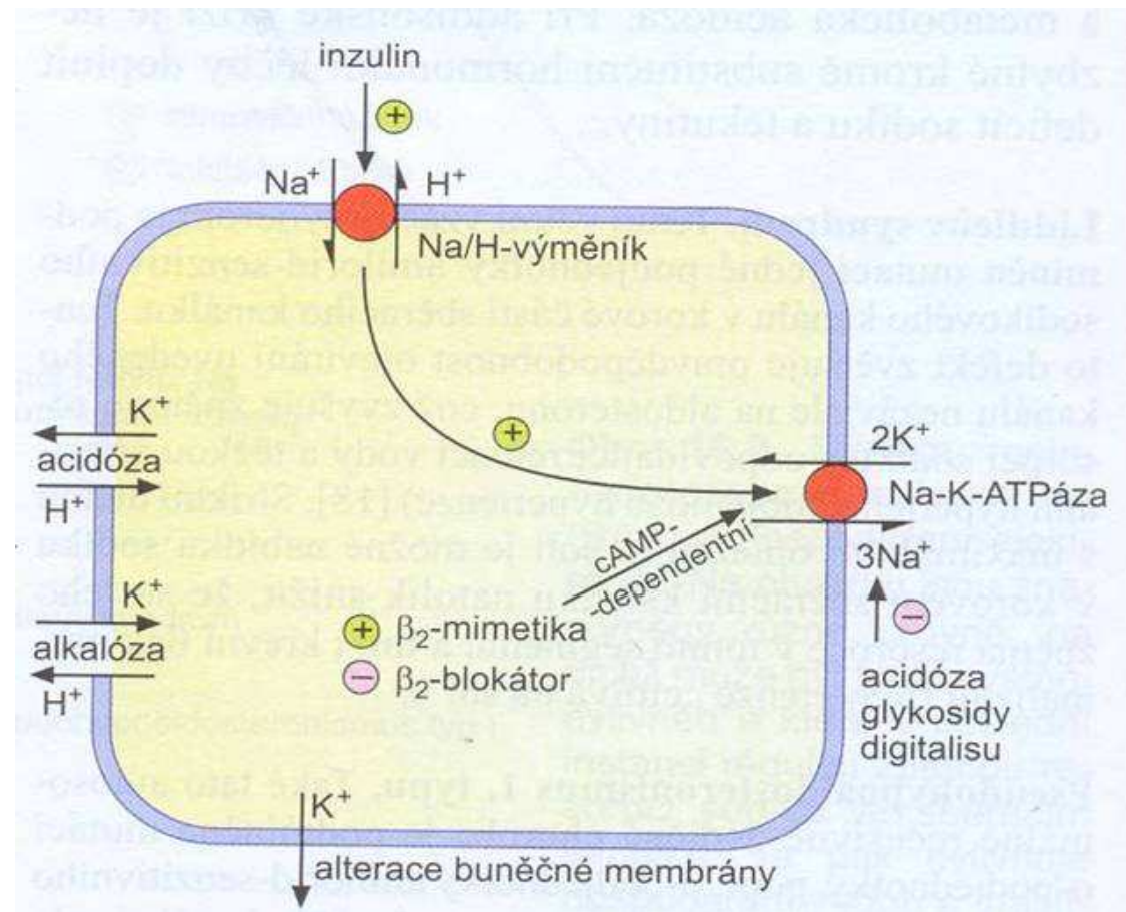
oploštění P vln

„sinusoidální kmit“





Významné faktory ovlivňující distribuci draslíku mezi ECT A ICT prostorem



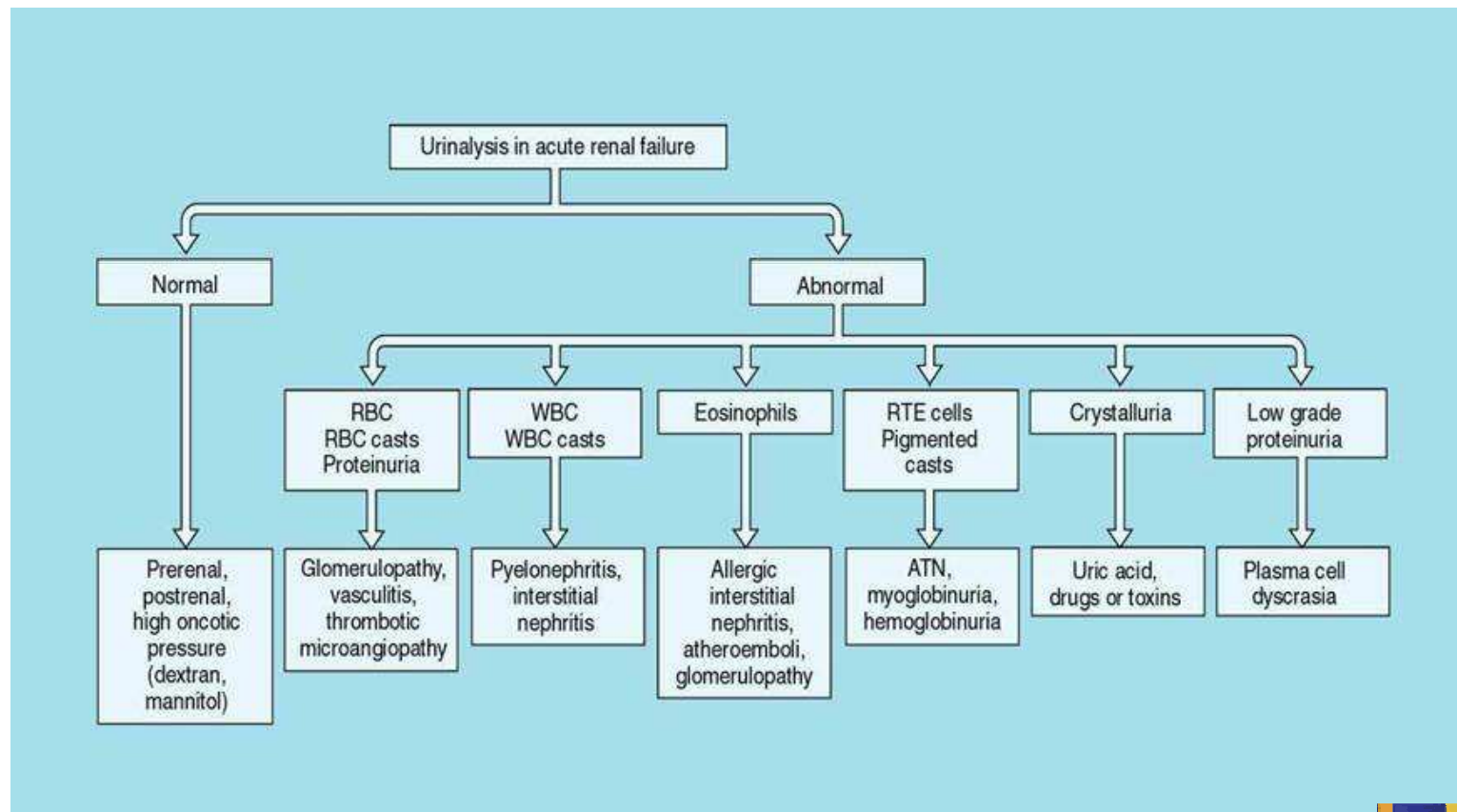
Další příznaky

závisí na etiologii:

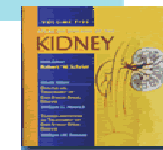
- příznaky selhávání srdeční pumpy
- pocity plnosti, bolesti v zádech, dysurie
- vyrážky, horečky, artritidy, pyelonefritis...

- nakonec obraz urémie

Analýza moči



Brian G. Dwinell & Robert J. Anderson



MUNI
SCI

Funkční vyšetření

Koncentrace Na⁺ v moči:

- při prerenální azotemii, akutní GN či změněném cévním odporu - tubuly fungují dobře účinně odstraňují Na⁺ ze sníženého množství filtrátu
(Na⁺ v moči < 20 mmol/l)
- u postrenální azotemie:
(Na⁺ v moči > 40 mmol/l)

Zvýšení poměru (Purea/Pkreat)

Normálně: < 20:1

- vysoká koncentrace ADH u prerenální azotemie a hepatorenálního syndromu



tvorba koncentrované moči

Zvýšená reabsorpce vody zpomaluje tok moči v tubulu - to umožňuje ↑
reabsorpci urey

a tím ↑ Purea/Pkreat

Osmotická koncentrace moči

- při prerenální azotemii:
 > 500 mOsm/kg
- při poškození tubulů:
 < 350 mOsm/kg

Další dg. prostředky

Serologické testy

ASLO

anti-DNA

složky komplementu

Zobrazovací technika

ultrazvuk

radioizotopové vyšetření

Akutní renální selhání: prevence

- Rozpoznání rizikových pacientů (pooperační stavy, operace srdce, septický šok)
- Zabránění progresi prerenálního ASL do renální formy
- Udržení renální perfúze
 - izolovémie, srdeční výdej, normální TK
 - vyvarování se podání nefrotoxinů (aminoglykosidy, NSAIDS, amfotericin)

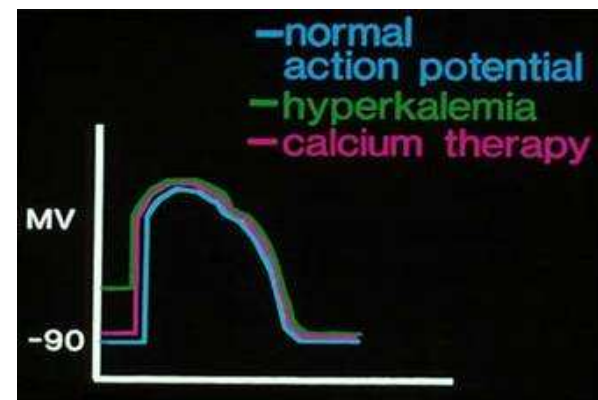
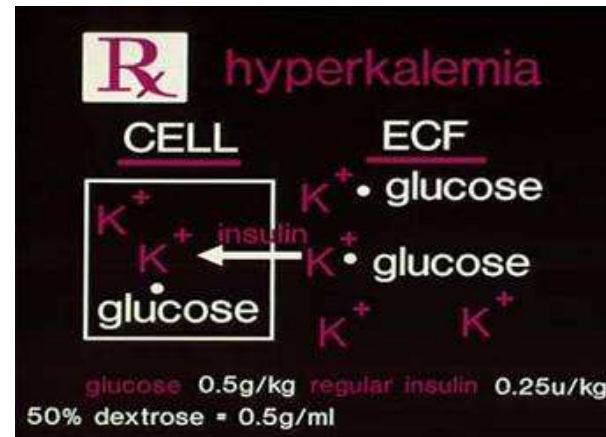
Terapie ASL

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

3. Léčba hyperkalémie:

Ca-glukonicum

NaHCO₃, 20% glukóza + insulín
iontoměnič



4. Léčba metabolické acidózy

5. Th. selhávání srdce, hypertenze

6. Léčba infekčních komplikací

7. Dialyzační léčba - hemodialýza

- (peritoneální dialýza)

- hemoperfúze

Chronické selhání ledvin

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

Etiologie

různá, takřka všechny nemoci ledvin

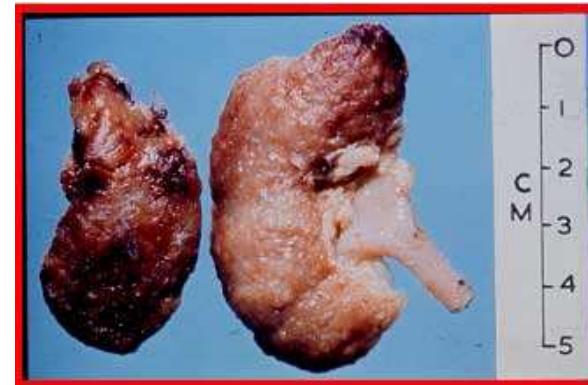
50% - některá forma GN

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



příznaky: až po zániku > 50% nefronů

primárním účinkem - ↓ renální vylučování s
nahromaděním

Předpoklad

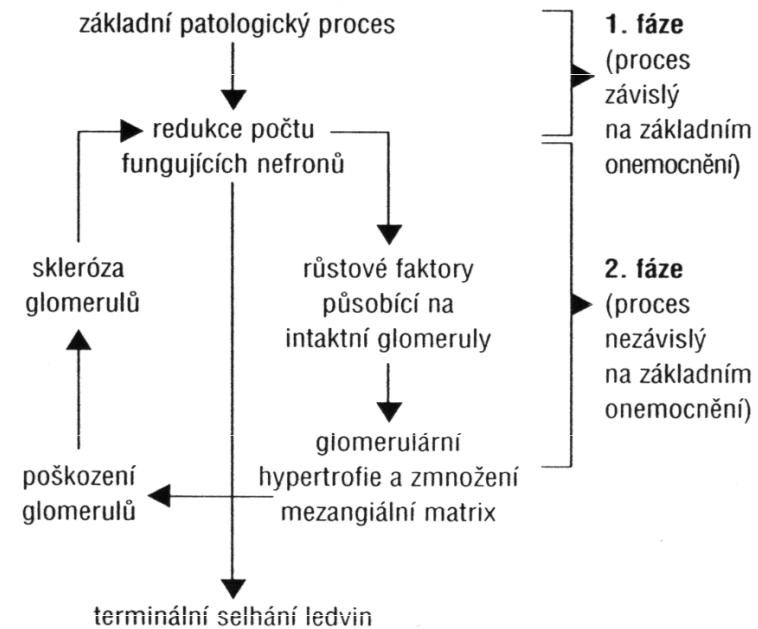
Kompenzační hyperperfúze a hyperfiltrace vede ke **↑** snížené GFR



pronikání albuminu do mesangiálních oblastí



postupná glomerulosklerotizace a renální selhání



Obr. 15.13. Fáze progrese chronických renálních onemocnění

Stadia CHSL

1. Stadium- mírné CHSL:

- Pkreat: do 220 $\mu\text{mol/l}$
- GFR: 50-79 ml/min
- exkretční a regulační funkce zachovány

2. stadium- středního stupně-mírná azotemie:

- Pkreat: 230-530 $\mu\text{mol/l}$
- GFR: 20-49 ml/min
- neschopnost koncentrovat moč, nokturie
- mírná anémie

3. Stadium- vážné CHSL:

- **Pkreat: 540-880 umol/l**
- **GFR: 10-19 ml/min**
- **pokročilá anémie**
- **hypokalcémie, hyperfosfatémie**
- **metabolická acidóza**
- **izostenurie a nokturie**

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

- **Pkreat: > 880 umol/l**
-

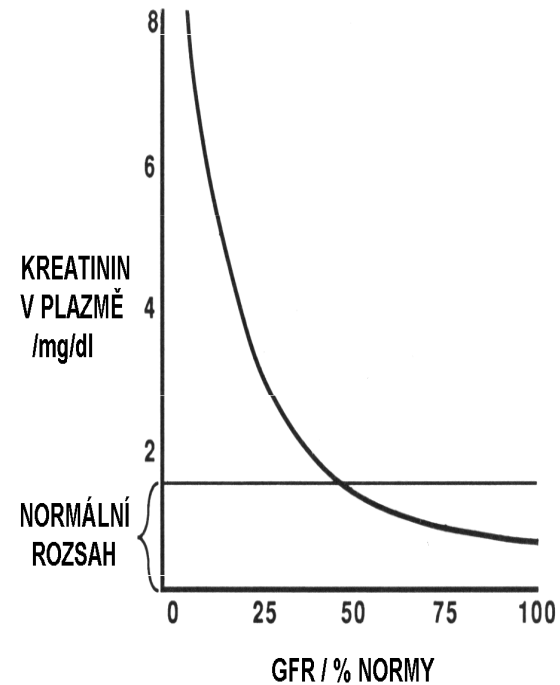
Exkreční funkce

zátěž“ - látky, které se dostaly do těla



nutno vyloučit (nezměněné x odpadní produkty)

Při ztrátě GFR ⇒ přizpůsobení zbylých nefronů k udržení exkrece odpadů



-kompenzační hypertrofie a hyperperfúze

- vzrůst plazmatické koncentrace látek:

kreatinin: $U_{\text{kreat}} * V = \text{konst.} = P_{\text{kreat}} * \text{GFR}$

močovina: P_{urea} stoupá méně příkře (osmotická diuréza)

kyselina močová

uremické toxiny ?

Regulační funkce

a) tubulární reabsorpce sodíku a vody

Norma: přes glomeruly se filtrují kvanta
Na a vody \Rightarrow reabsorpce až 99%

Při \downarrow GFR \Rightarrow musí se \downarrow reabsorpce
musí se \uparrow frakce z filtrovaného objemu

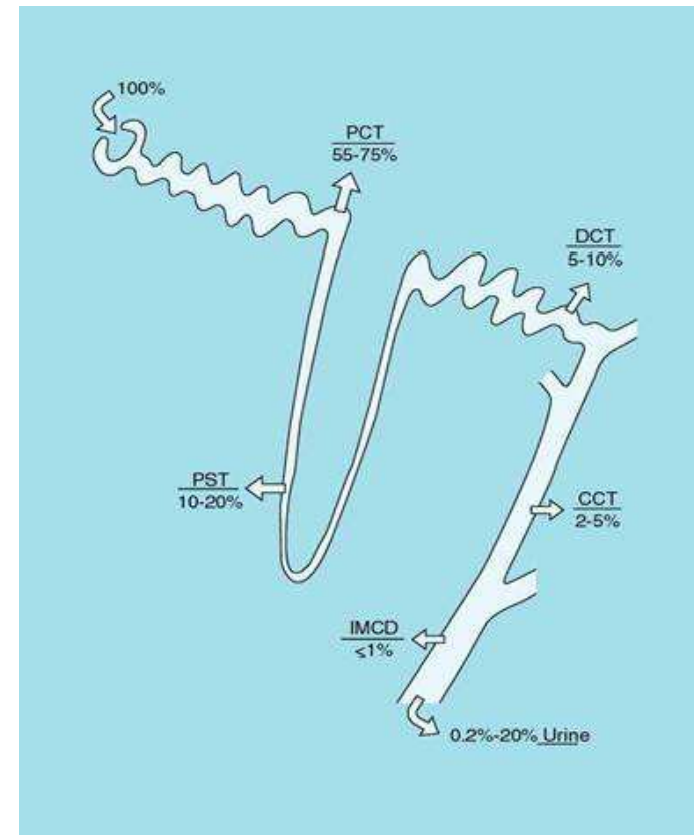
mechanismus ??? (ANF, prostaglandiny)

b) snížená tubulární reabsorpce fosfátu

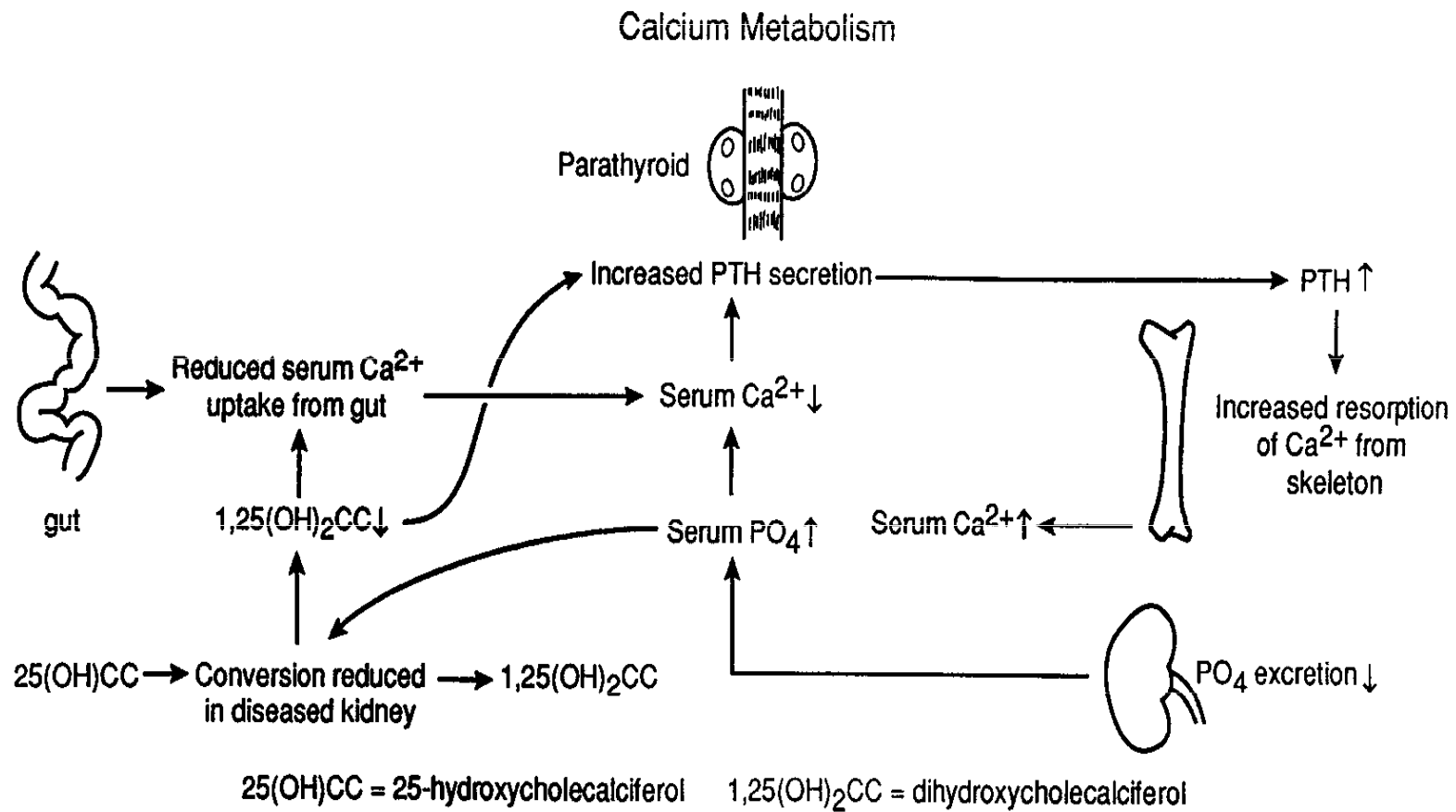
Norma: renální exkrece fosfátů je 10-20% filtrovaného množství

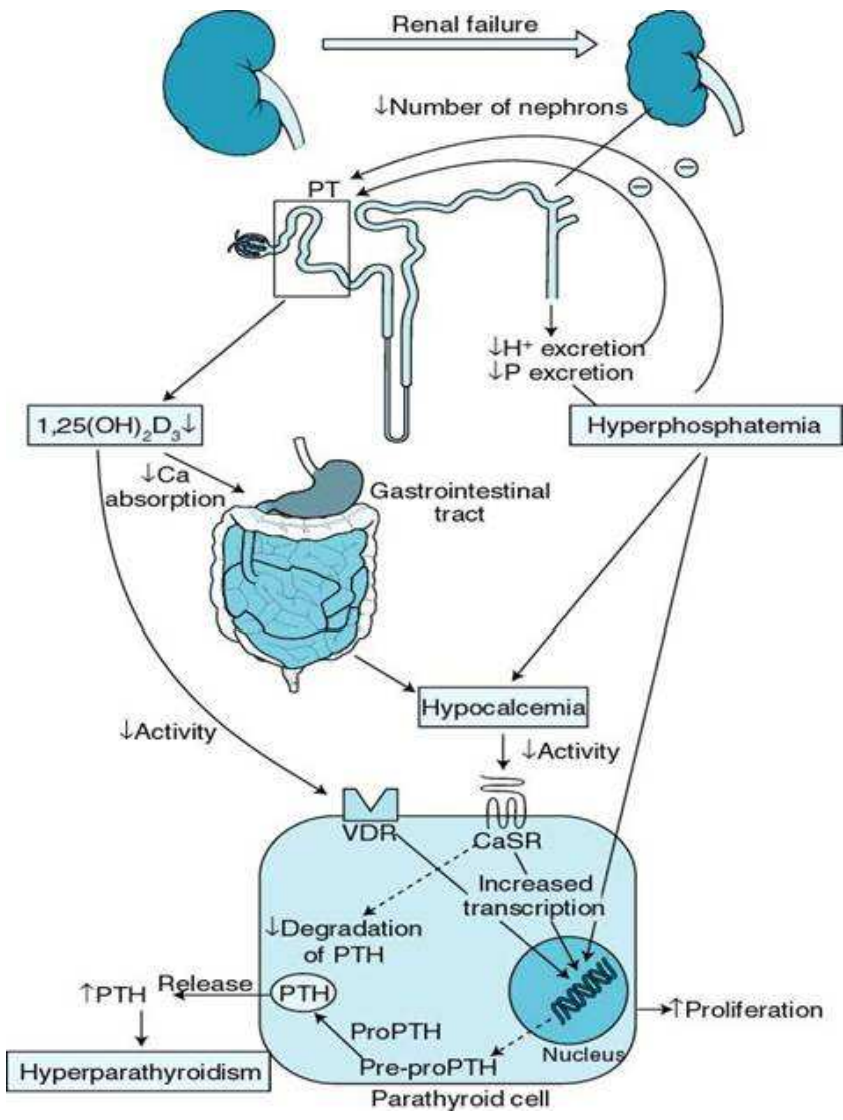
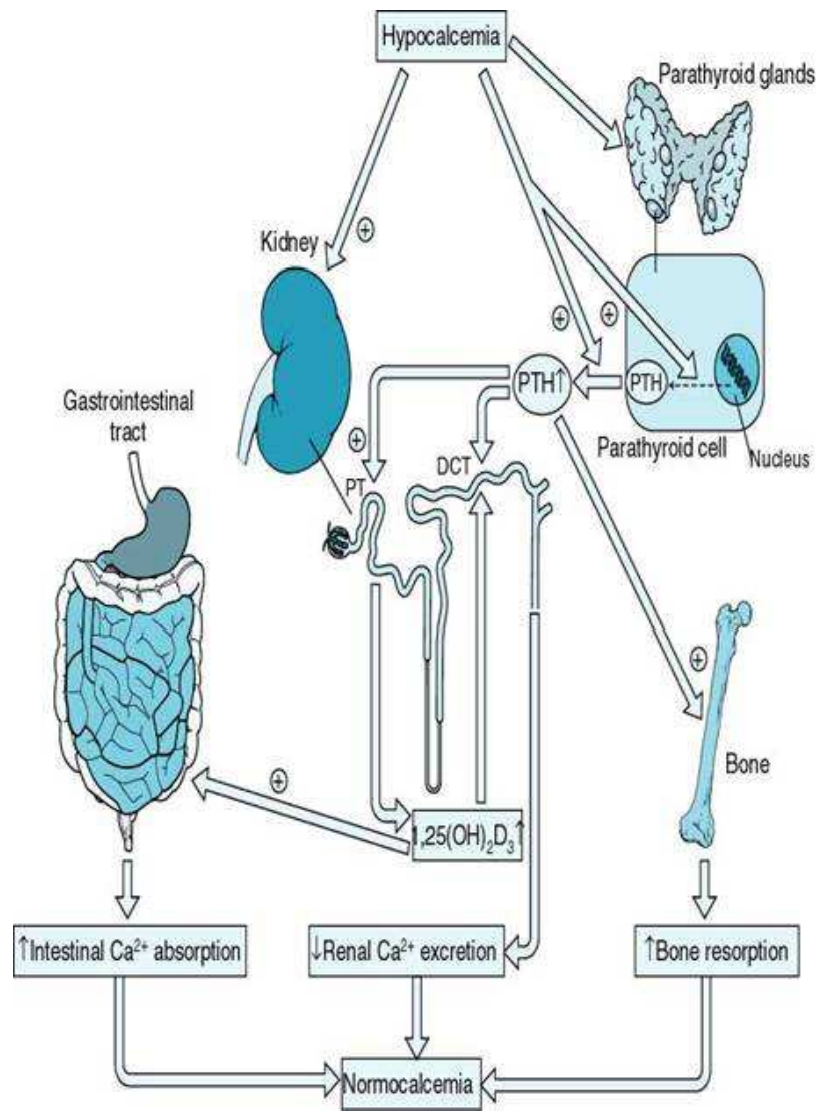
Při ↓ GFR ⇒ exkrece fosfátů se ↑ na 40% (100%)

- nestačí-li ⇒ hyperfosfatémie



Hypotéza kompromisu





c) zvýšená sekrece

- mechanismus udržující homeostázu K⁺ až do nízkých hodnot GFR

⇒ hyperkalémie až při extrémním snížení ledvinných funkcí

- lze i ↑ sekrece mimoledvinnými cestami

Hormonální funkce

Snížení ledvinných funkcí vede ke:

↓ tvorbě: 1, 25-dihydroxycholecalciferolu

erythropoetinu

prostaglandinů

↑ sekreci: angiotensinogenu

parathormonu

↓ odbourávání: insulinu

somatotropinu

Poruchy metabolismu hormonů ⇔ ovlivnění řady systémů

Symptomy urémie

nervový systém: neuropatie, zmatenost, křeče, mozk. edém

gastrointestinální trakt: nevolnost, vředy

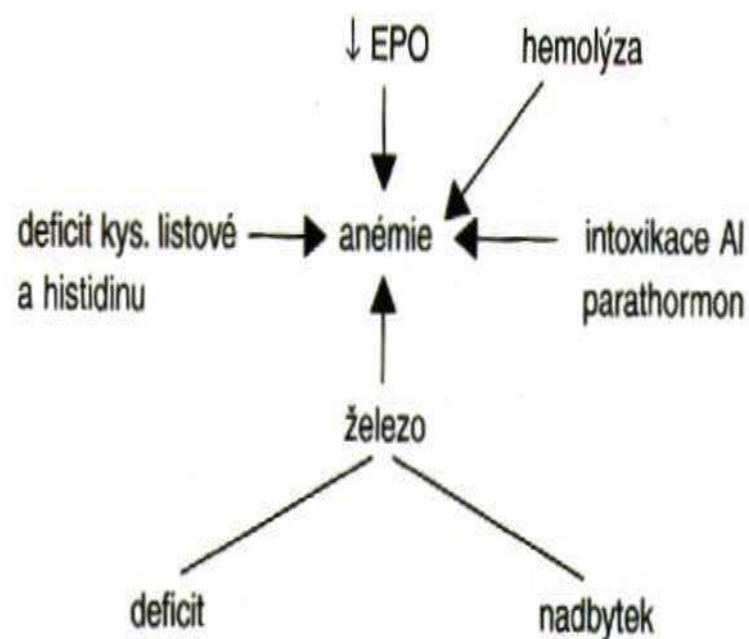
krev : anémie, acidosa, hemolýza

krevní oběh : edémy, hypertenze

kosti: renální osteodystrofie, pseudodna

příce: plicní edém, pleuritida

ostatní: náchylnost k infekcím, parotitis, svědění kůže



Terapie chronického selhání

1) konzervativní:

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

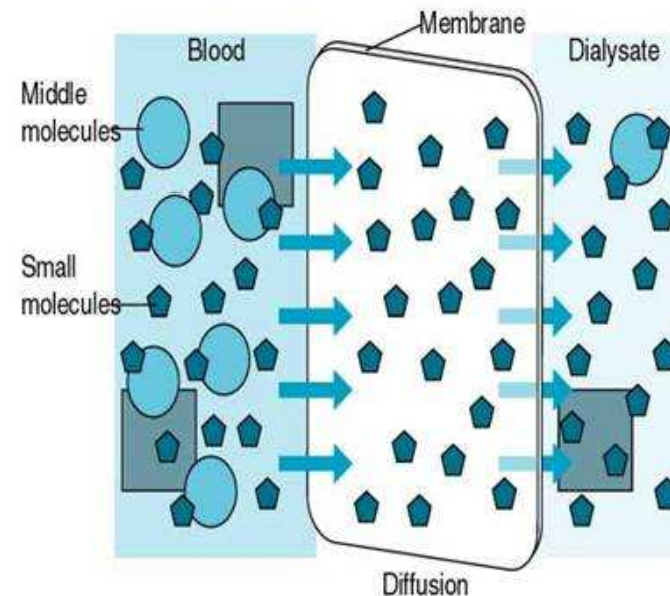
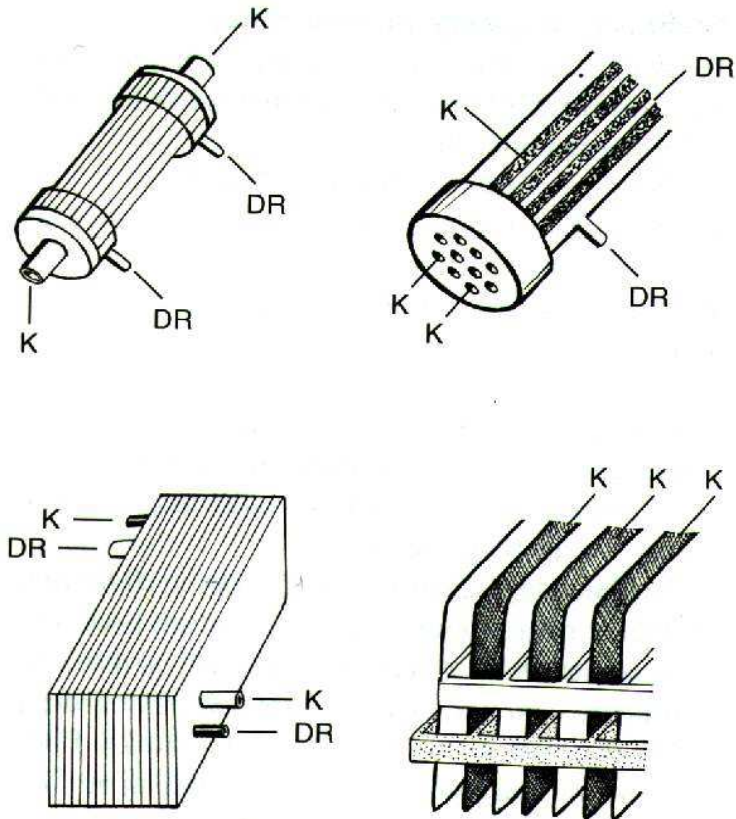
2) dialyzační léčba

3) transplantace ledviny

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)

Dialyzátor

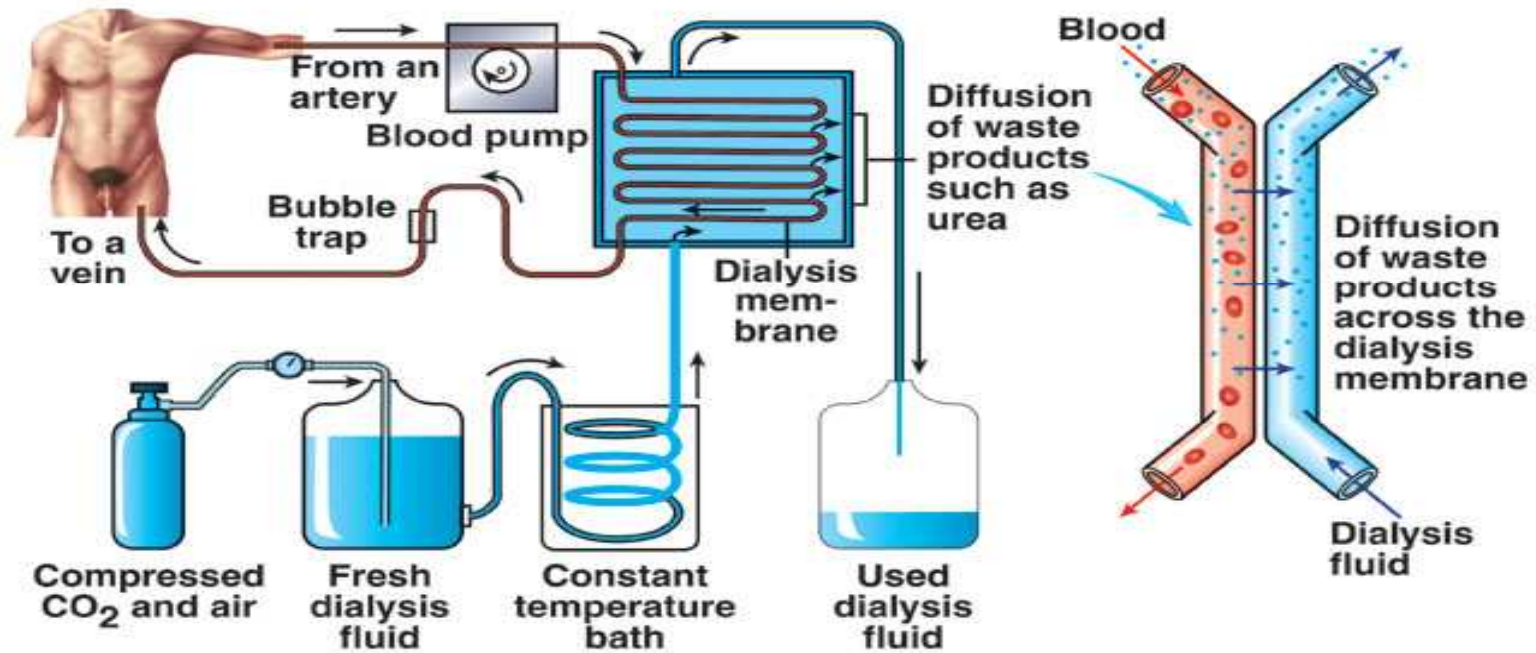


Concentration gradient based transfer.
Small molecular weight substances (<500 Daltons)
are transferred more rapidly.

A

Hemodialýza

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

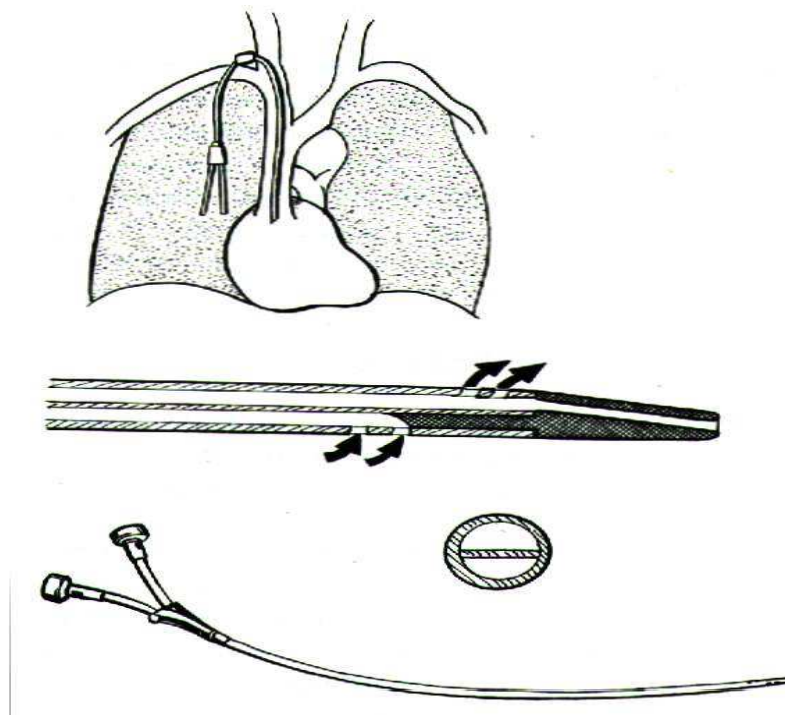


Cévní přístupy

Dočasný - pro omezený počet výkonů

dvojcestný katetr

v. subclavia, v. jugularis, v. femoralis

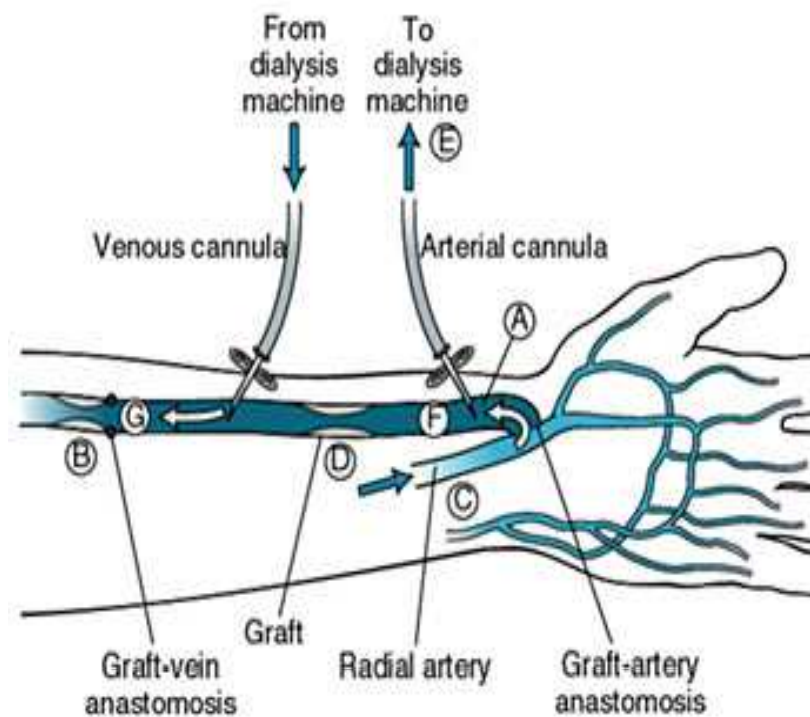


Trvalý cévní přístup

U nemocných v pravidelném
dialyzačním programu

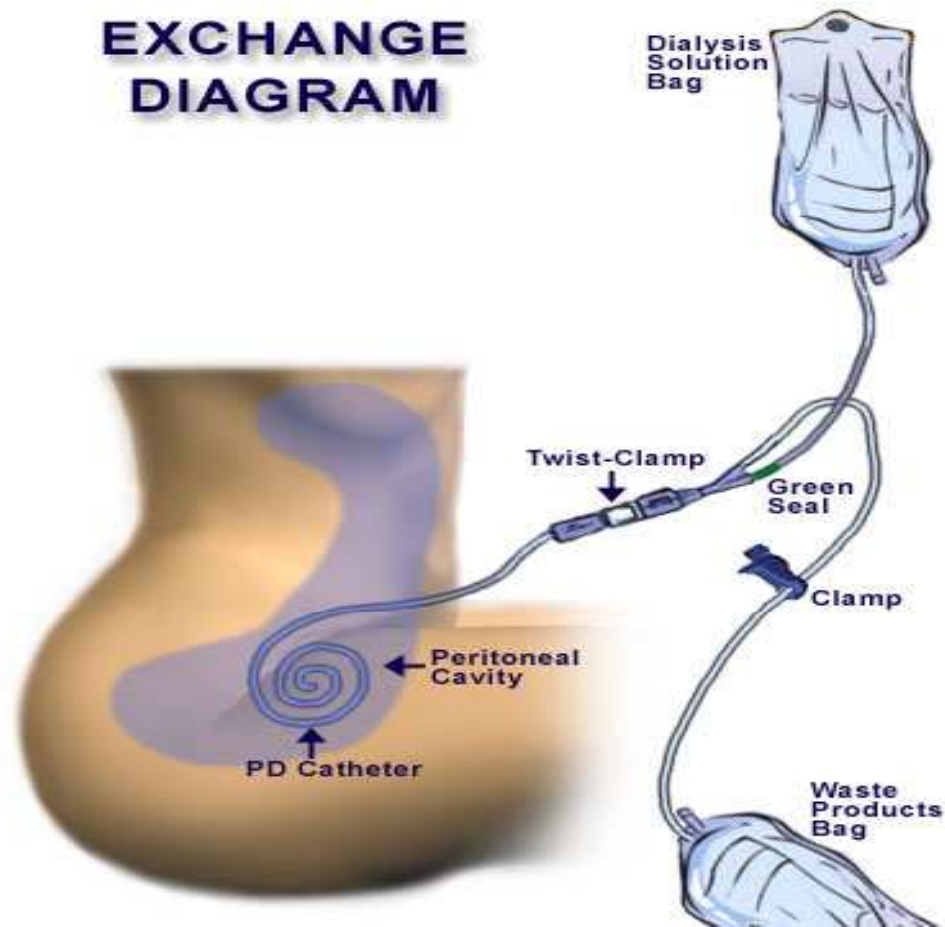
arteriovenózní podkožní píštěl (fistule)
- mezi a. radialis a v. cephalica

příp. žilní štěp



Peritoneální dialýza

EXCHANGE DIAGRAM



Transplantace ledviny

Nutnost „získání“ náhradní ledviny

kadaverózní

od žijícího dárce

Imunologická kompatibilita \Rightarrow rejekce

Imunosupresivní terapie

akutní

chronická

hyperakutní

Hepatorenální syndrom

- Rozvoj ASL u pacientů s pokročilým onemocněním jaterního parenchymu bez klinických, laboratorních nebo anatomickým nálezů postižení ledvin
- Význam mají: * snížení průtoku krve ledvinami při celkově hyperkinetické cirkulaci (typické pro jaterní selhání) – díky poklesu TK v důsledku periferní vazodilatace
* aferentní konstriktce ledvinných cév s následnou ischemií kůry ledvin důsledkem aktivace sympatiku

Mechanismy:

- aktivace sympatiku
 - aktivace RAS
 - endotoxémie (např. endotelin)
 - ↓ tvorba kalikreinu (útlum aferentní vazodil)
 - aktivace ET-1
 - „hepatorenální reflex“ (serotonin)
- ↑ produkce - prostacyklinu
- bradykininu
- látky P
- NO
- endotelinu - 3

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

In decompensated cirrhosis:

Hyperdynamic circulation

↑ Cardiac output

↓ Systemic vascular resistance



↑ Sympathetic activity

↑ RAS activity

↑ Vasopressin levels

↑ Endothelin I levels

↓ Renal vasodilators



Vasoconstrictive effects

Direct tubular effects



↓ Renal perfusion pressure

Renal vasoconstriction



↓ Total renal blood flow

↓ Glomerular filtration rate

Renal sodium & water retention

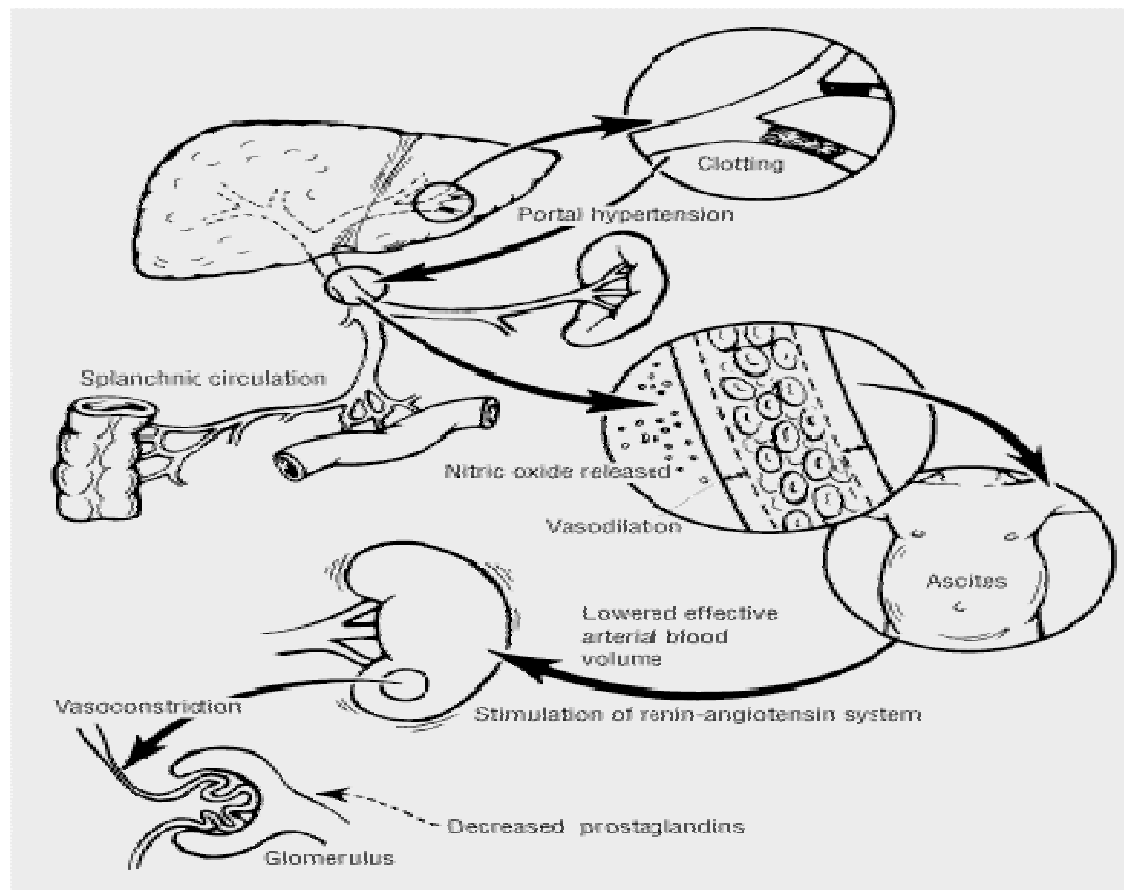


Figure 1. Schematic of hepatorenal pathophysiology. Progressive liver disease leads to congestion and blockage of intrahepatic microvasculature. Resulting portal hypertension leads to splanchnic nitric oxide production, which causes splanchnic vasodilation. Vasodilation leads to decreased effective blood volume ("tank is bigger and less full"). Decreased effective blood volume stimulates renin-angiotensin system, which leads to intrarenal vasoconstriction and hypoperfusion. Intrarenal prostaglandins attempt to counteract the vasoconstriction. However, prostaglandin production may be insufficient to keep kidneys "open" or may be inhibited by local ischemia or use of certain medications (eg, nonsteroidal anti-inflammatory drugs).

Hemolytickoureemický 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 ??