

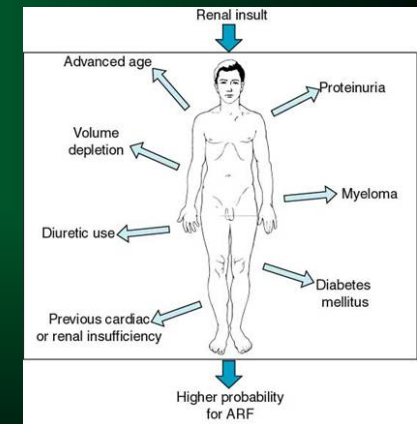
# Speciální patofyziologie ledvin

Akutní selhání ledvin  
Chronické selhání ledvin

12.12. 2007

## 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



Fernando Líaño



## Selhání ledvin se může vyvinout:

- ✓ Náhle u člověka, jehož funkce ledvin byla předtím normální  
- akutní selhání
- ✓ je důsledkem chronického renálního onemocnění, kdy docházelo k postupnému poklesu renálních funkcí  
- chronické selhání

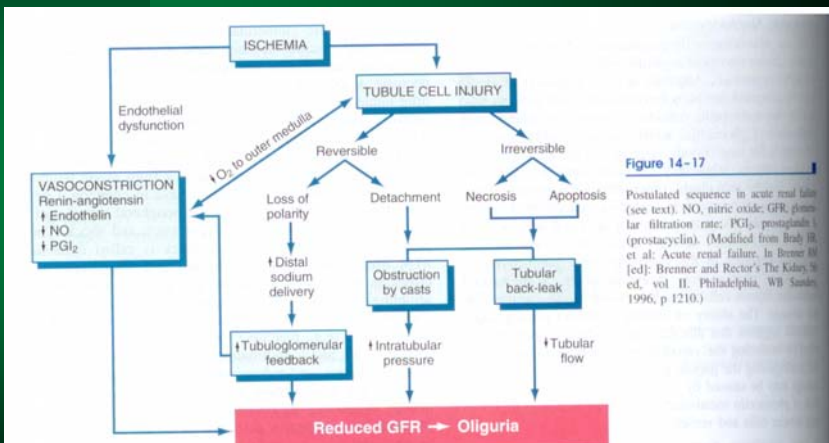


Figure 14-17

Postulated sequence in acute renal failure (see text). NO, nitric oxide; GFR, glomerular filtration rate; PGI<sub>2</sub>, prostaglandin (prostanoid). (Modified from Brady RR, et al: Acute renal failure. In Brenner [ed]: Brenner and Rector's The Kidney, 7th ed., vol II. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 1210.)

## 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)

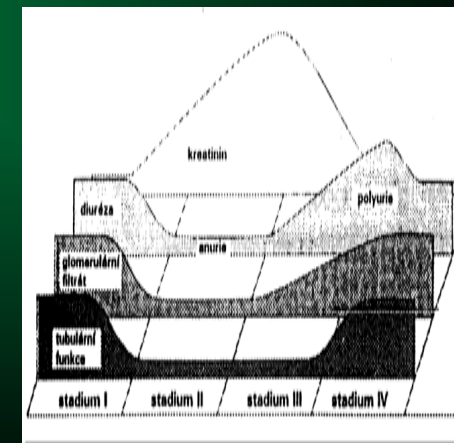
## Časový průběh změn diurézy u akutního selhání ledvin

1. Iniciální fáze

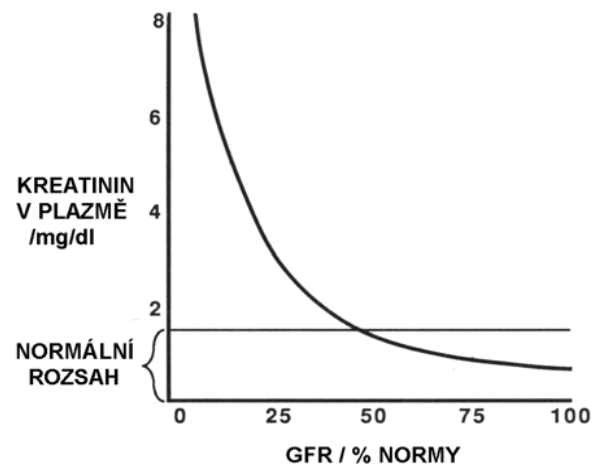
2. Oliguricko-anurická fáze

3. Diuretická fáze

4. Zotavovací fáze



Vztah mezi koncentrací kreatininu v krvi a GFR je hyperbolický, a tudíž z diagnostického hlediska je koncentrace kreatininu málo citlivý indikátor renální filtrace.



## Etiologie a patogeneze

✓ u 70% pacientů s akutním renálním selháním

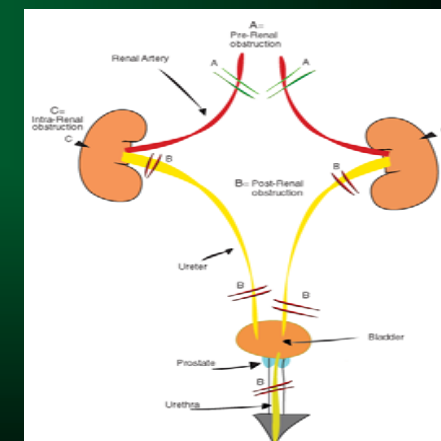
→ akutní tubulární nekróza

✓ Rozdělení:

1) prerenální azotemie

2) renální azotemie

3) postrenální azotemie





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

#### ▼ Příčinou:

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



## 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



## 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



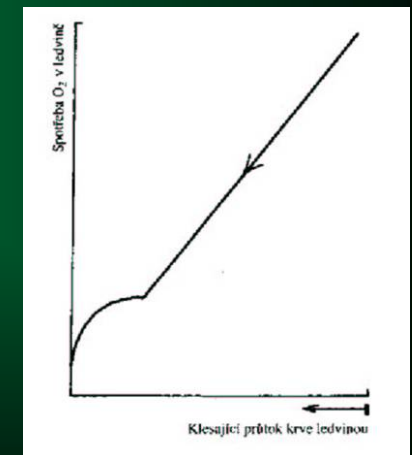
- ▼ Snížení průtoku krve ledvinami nejenom snižuje množství glomerulárního filtrátu, ale

- ▼ 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
- ✓ neurogení dysfunkce

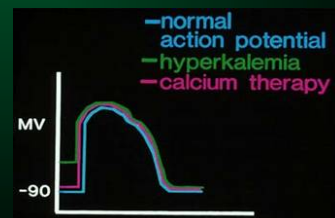
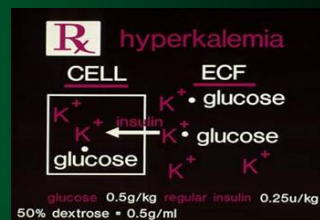
## Terapie ASL

1. Terapie základního onemocnění

2. Úprava hypotenze a hypovolemie (zábrana přechodu prerenální azotemie k ATN)

3. Léčba hyperkalémie:

- ✓ Ca-glukonicum
- ✓ NaHCO<sub>3</sub>, 20% glukóza + insulin
- ✓ iontoměniče



4. Léčba metabolické acidózy

5. Th. selhávání srdce, hypertenze

6. Léčba infekčních komplikací

7. Dialyzační léčba - hemodialýza  
- (peritoneální dialýza)  
- hemoperfúze

## 1. Vaskulární nemoci

**A: obstrukce  
ledvinných cév**

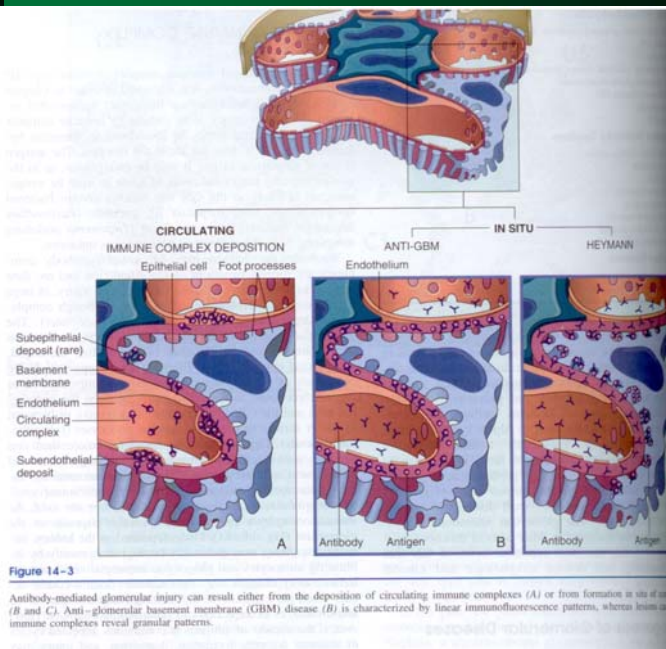
- ✓ embolie do renální arterie
- ✓ bilaterální stenosa či trombóza ren. arterie
- ✓ trombóza renálních vén

**B: změněný odpor  
ledvinných cév**

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

## 2. Glomerulární nemoci

- ✓ jakákoliv nemoc nefritického typu (jakákoliv forma glomerulonefritidy)



## 3. Tubulární nemoci

**A: Akutní tubulární  
nekróza**

- ✓ ischemie
- ✓ toxiny - ATB..
- ✓ masivní hemolýza, rabdomyolýza

**B: Ucpání tubulů  
myelomovými  
proteiny**

## 4. Intersticiální nemoci

A: alergické reakce  
na léky

B: idiopatické nemoci  
intersticia

- ✓ diuretika
- ✓ analoga PNC

## 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“)



## Chronické renální selhání -etiologie

- ✓ Diabetes mellitus (28%)
- ✓ Hypertenze (25%)
- ✓ Glomerulonefritidy (21%)
- ✓ Nemoc polycystických ledvin (4%)
- ✓ Jiné (23%): obstrukce, infekce etc.

## Patogeneze

- jde o ↓ počet fungujících nefronů



příznaky: až po zániku > 50% nefronů

primárním účinkem - ↓ renální vylučování s  
nahromaděním odpadních látek

## Klinické manifestace CHRS

- ✓ Retence Na<sup>+</sup> a vody
- ✓ Hyperkalemia
- ✓ Metabolická acidóza
- ✓ Minerální a kostní metabolismus
- ✓ Nemoci srdce a plic
- ✓ Hematologické abnormality
- ✓ Neuromusculární abnormality
- ✓ Gastrointestinální abnormality
- ✓ Endokrinopatie
- ✓ Dermatologické abnormality

## Stadia CHSL

### 1. Stadium- mírné CHSL:

- ✓ Koncentrace kreatininu v krvi: do 220 umol/l
- ✓ Clearance: 50-79 ml/min
- ✓ exkreční a regulační funkce zachovány

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

- ✓ Koncentrace kreatininu v krvi: 230-530 umol/l
- ✓ Clearance: 20-49 ml/min
- ✓ neschopnost koncentrovat moč, nokturie
- ✓ mírná anémie

### 3. Stadium- vážné CHSL:

- ✓ Koncentrace kreatininu v krvi: 540-880 umol/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 umol/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

## Proteinurie

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

## Proteinurie

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

Table 2:

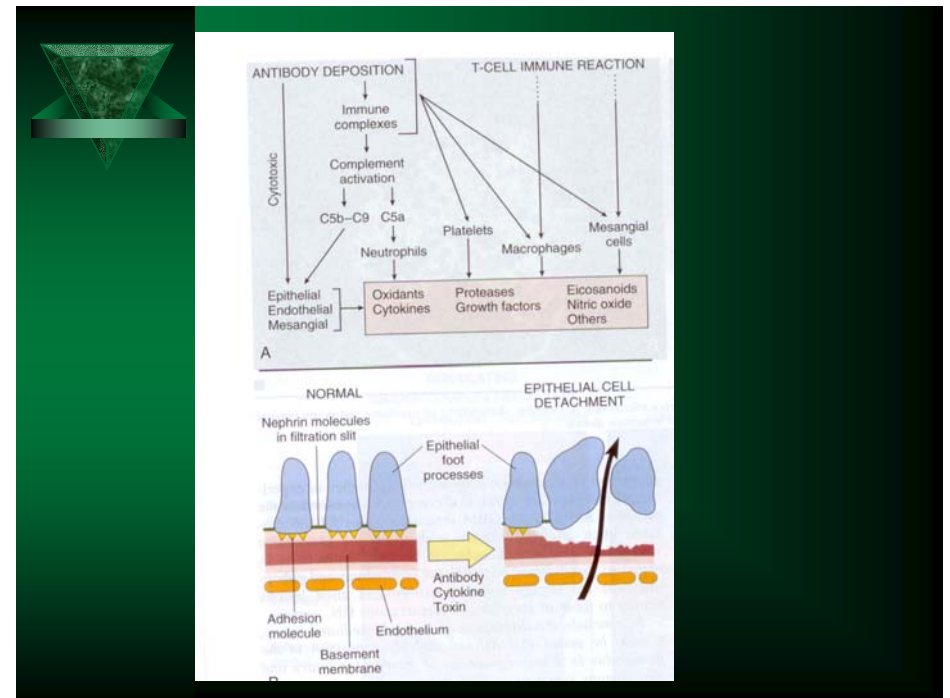
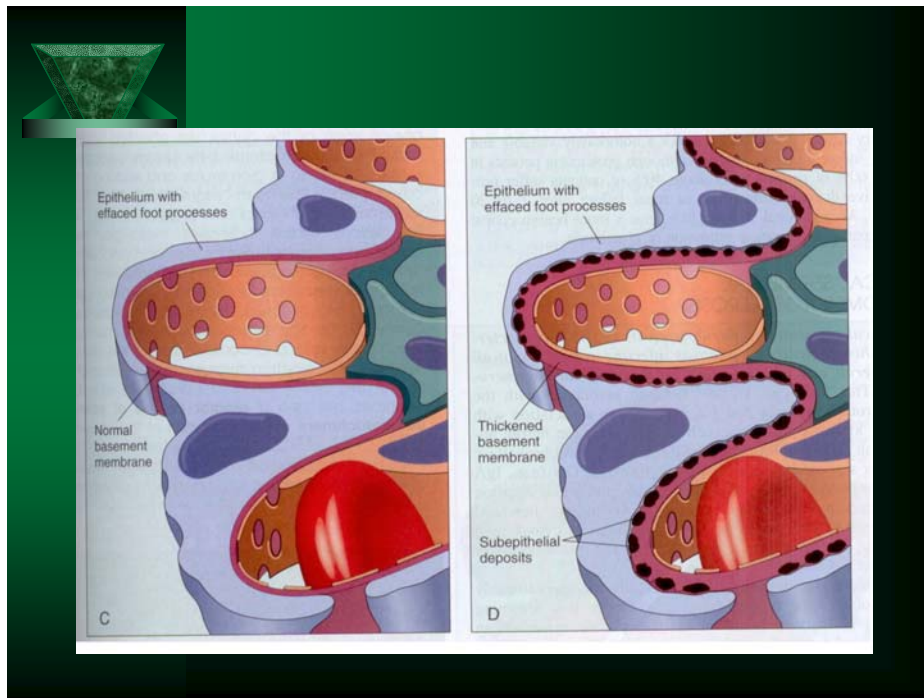
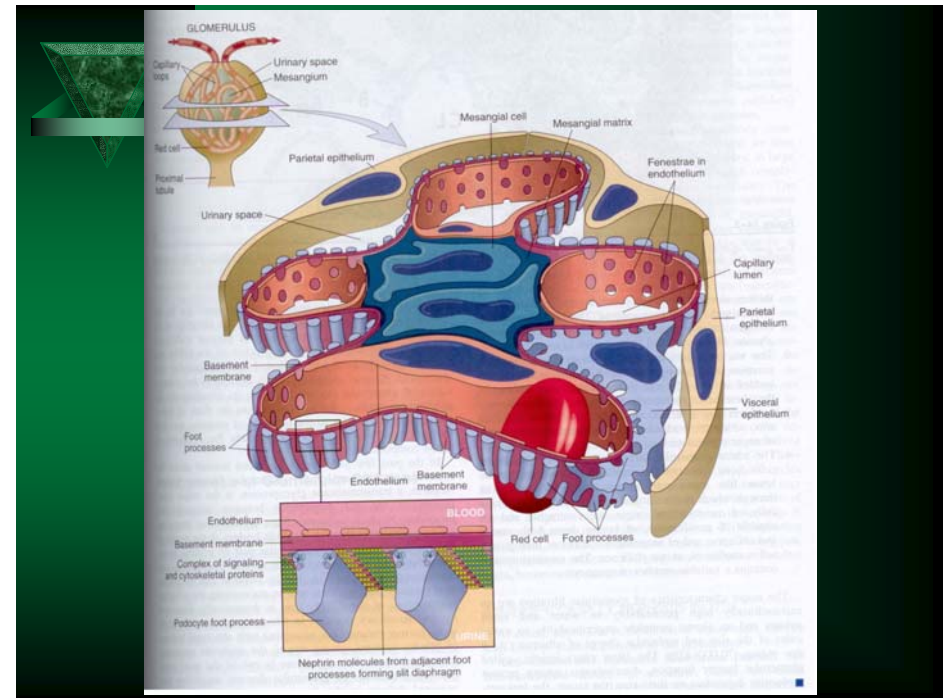
Definice abnormalit exkrece albuminu

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

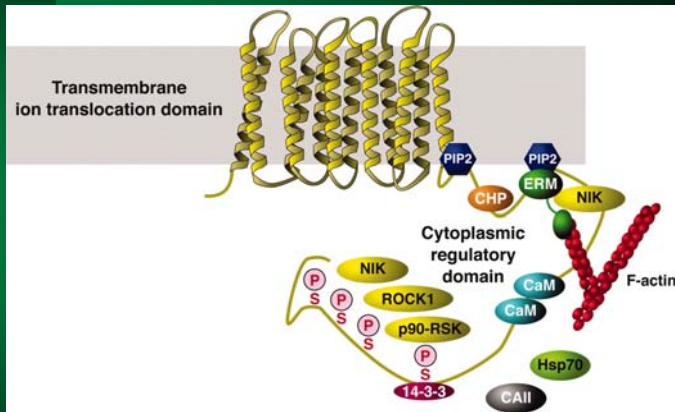


# 3 typy proteinurie 1- glomerulární

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



### Schematická reprezentace Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoformy 1 (NHE1) a interakčních signálních molekul



Baumgartner, M. et al. Am J Physiol Cell Physiol 287: C844-C850 2004;  
doi:10.1152/ajpcell.00094.2004

Copyright ©2004 American Physiological Society

AJP - Cell Physiology

## 2. Tubulární proteinurie

- ✓ nízkomolekulární látky jako B2 mikroglobulin, aminokyseliny a lehké řetězce Ig (cca 25000 kD) jsou snadno filtravány 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.

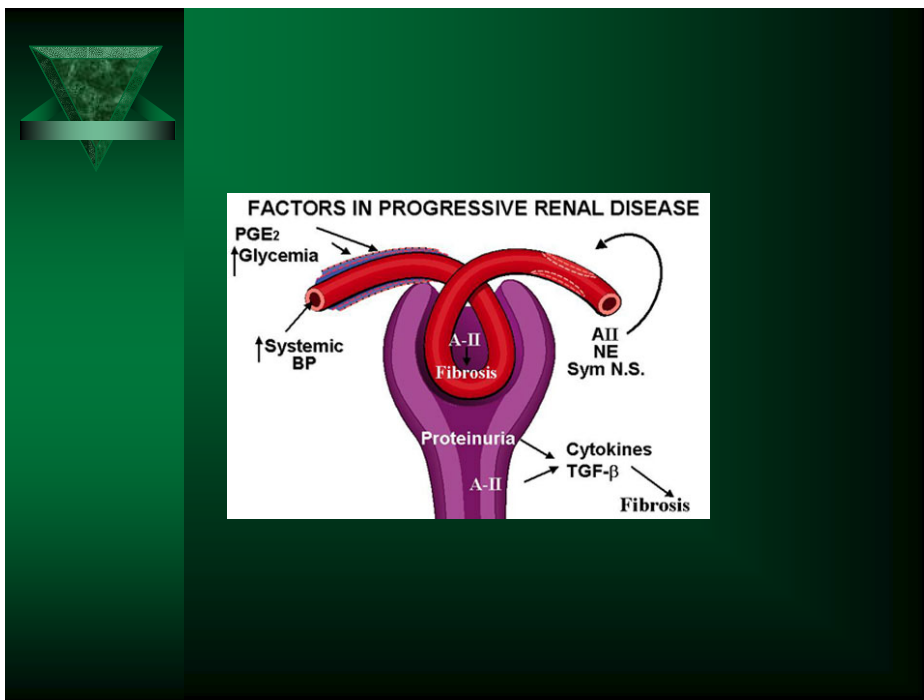
## Klinické příznaky proteinurie

- Při proteinurii nad 3g denně
- ✓ Zpěněná moč v důsledku zvýšených lipidů v moči (volný tuk, kapénky tuku v močovém sedimentu, tuková tělíska nebo tukové kameny).
  - ✓ Edémy

Differential Diagnosis of Kidney Disease by Varying Levels of Proteinuria	
<b>Proteinuria Less than 1-2 Grams Daily</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nephrosclerosis*</li> <li>•Tubulointerstitial disease*</li> <li>•Polycystic kidney disease</li> <li>•Orthostatic proteinuria</li> <li>•More benign forms of glomerular disease (eg, IgA nephritis)*</li> </ul>	
<b>Proteinuria Greater than 3.5 Grams Daily (Nephrotic-Range)</b>	
<b>Primary glomerular disease</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Minimal change disease</li> <li>•Membranous glomerulonephritis*</li> <li>•Focal and segmental glomerulosclerosis*</li> <li>•Membranoproliferative glomerulonephritis</li> </ul> <b>Secondary nephrotic syndrome: glomerular disease associated with specific causes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Systemic disease <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diabetic nephropathy*</li> <li>•Systemic Lupus Erythematosus</li> <li>•Amyloidosis</li> <li>•Vasculitic-immunologic diseases (Wegener's, Goodpasture's, Polyarteritis)</li> </ul> </li> <li>•Infectious disease <ul style="list-style-type: none"> <li>•Post-streptococcal glomerulonephritis</li> <li>•Hepatitis B and C*</li> <li>•Bacterial endocarditis</li> <li>•HIV*</li> </ul> </li> <li>•Malignancies <ul style="list-style-type: none"> <li>•Lymphoproliferative disorders, Hodgkin's (minimal change)</li> <li>•Solid tumors (membranous)</li> </ul> </li> <li>•Medications <ul style="list-style-type: none"> <li>•Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*</li> <li>•Gold, mercury, heavy metals</li> <li>•Penicillamine</li> <li>•Lithium</li> <li>•"Street" heroin</li> </ul> </li> <li>•Hereditary and metabolic disorders <ul style="list-style-type: none"> <li>•Alport's syndrome</li> <li>•Fabry's disease</li> <li>•Sickle cell anemia</li> <li>•Nail-patella syndrome</li> </ul> </li> <li>•Others <ul style="list-style-type: none"> <li>•Accelerated hypertensive nephrosclerosis</li> <li>•Massive obesity</li> <li>•Transplant rejection nephropathy</li> </ul> </li> </ul>	
Most common disorders in adults	

## Nefrotický vs. nefritický syndrom

- ✓ Nefrotické nemoci:
  - Závažná proteinurie
  - Depozita imunokomplexů postihující epitel
  - Nepřítomnost buněčné zánětlivé reakce
- ✓ Nefritické nemoci:
  - Variabilní proteinurie
  - Depozita imunokomplexů subendoteliálně nebo v BM
  - Buněčná zánětlivá reakce



## 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)



## Nefritický syndrom

- ✓ Proteinurie (bílkoviny v moči)
- ✓ Hematurie (krev v moči, obvykle hemoglobinové válce)
- ✓ Hypertenze
- ✓ Proměnlivé příznaky renální insuficience:
- ✓ Azotémie (zvýšený obsah dusíkatých látek v krvi)
- ✓ Oligurie (snížená produkce moči <400 mL/day)



## Nefrotický syndrom

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



## Hepatorenální syndrom

- ✓ Rozvoj ASL u pacientů s pokročilým onemocněním jaterního parenchymu bez klinických, laboratorních nebo anatomických nálezů poškození ledvin
- ✓ Význam mají: \* snížení průtoku krve ledvinami při celkově hyperkinetické cirkulaci (typické pro jaterní selhání) – díky poklesu TK v důsledku periferní vazodilatace  
\* aferentní konstriktce ledvinových 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
  - „hepatorenáln reflex“ (serotonin)
- ↑ produkce - prostacyklinu  
- bradykininu  
- látky P  
- NO  
- endotelinu - 3

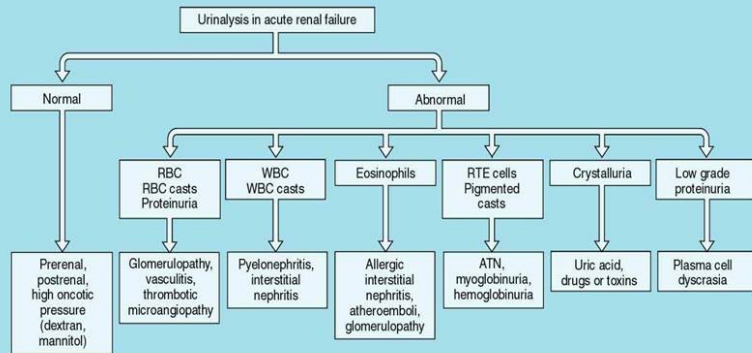
Odlišit „pseudohepatorenální syndromy“ (infekce, autoimunitní onemocnění, amyloidózy....)



## 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 ??

## Analýza moči



Brian G. Dwinell & Robert J. Anderson



## Funkční vyšetření

### Koncentrace Na<sup>+</sup> v moči:

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



Děkuji za pozornost

