

PATOFYZIOLOGIE ZÁVAŽNÝCH ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Doc. MUDr. Květoslava Dostálová, CSc.
Ústav patologické fyziologie LF UP

Název projektu: Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci výuky preklinických a klinických předmětů na Lékařské fakultě a Fakultě zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci.

Registrační číslo: CZ.1.07/2.2.00/15.0313. <http://pfyziol.klin.upol.cz>.



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky



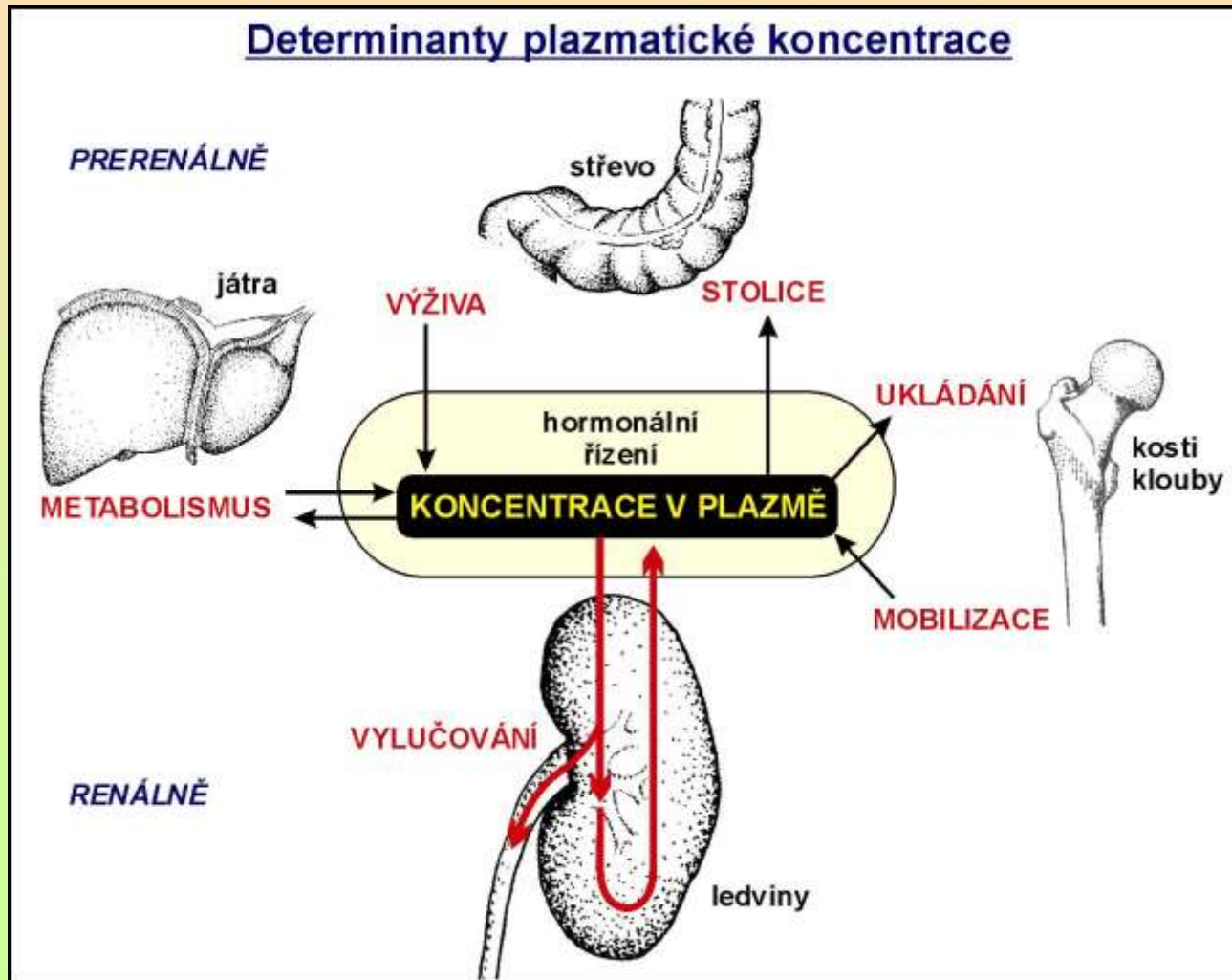
Ledviny – charakteristika

- Ledviny jsou nepostradatelný párový orgán, uložený retroperitoneálně
- Funkční jednotkou je nefron – v obou ledvinách jich jsou 2 miliony
- Cévní zásobení: ledvinná tepna (a. renalis), před vstupem do hilu 2 – 3 větve (aa.interlobares – aa. arcuatae – aa. interlobulares – vasa afferentia – vasa efferentia – sekundární kapilární síť kolem tubulů)
- Při větvení arterií je většinou zachováván vždy kolmý odstup každé další větve – osový způsob proudění – při stěnách arterií je krev bohatší plazmou, krevní elementy v osovém proudu. Stejný způsob v sinusech a kapilárách glomerulů – pomoc při funkci filtrace

Ledviny – hlavní funkce

- Hlavní funkcí ledvin je zajištění homeostázy vnitřního prostředí, a to tím, že :
- **Vylučují odpadové produkty**
 - Především metabolismu bílkovin, ve formě, kterou označujeme jako **NPN (neproteinový dusík)**, a patří sem
 - Močovina, aminokyseliny, kyselina močová, kreatinin, kreatin a další dusíkaté látky endo- i exogenního původu (tím se současně také udržuje dusíková rovnováha)
 - Podobně se z těla vylučují i některé léky nebo jejich metabolity
- Udržují stálý objem a složení extracelulární tekutiny
 - Udržují osmolaritu vnitřního prostředí
 - Udržují acidobazickou rovnováhu – spolu s plícemi

Determinanty plazmatické koncentrace



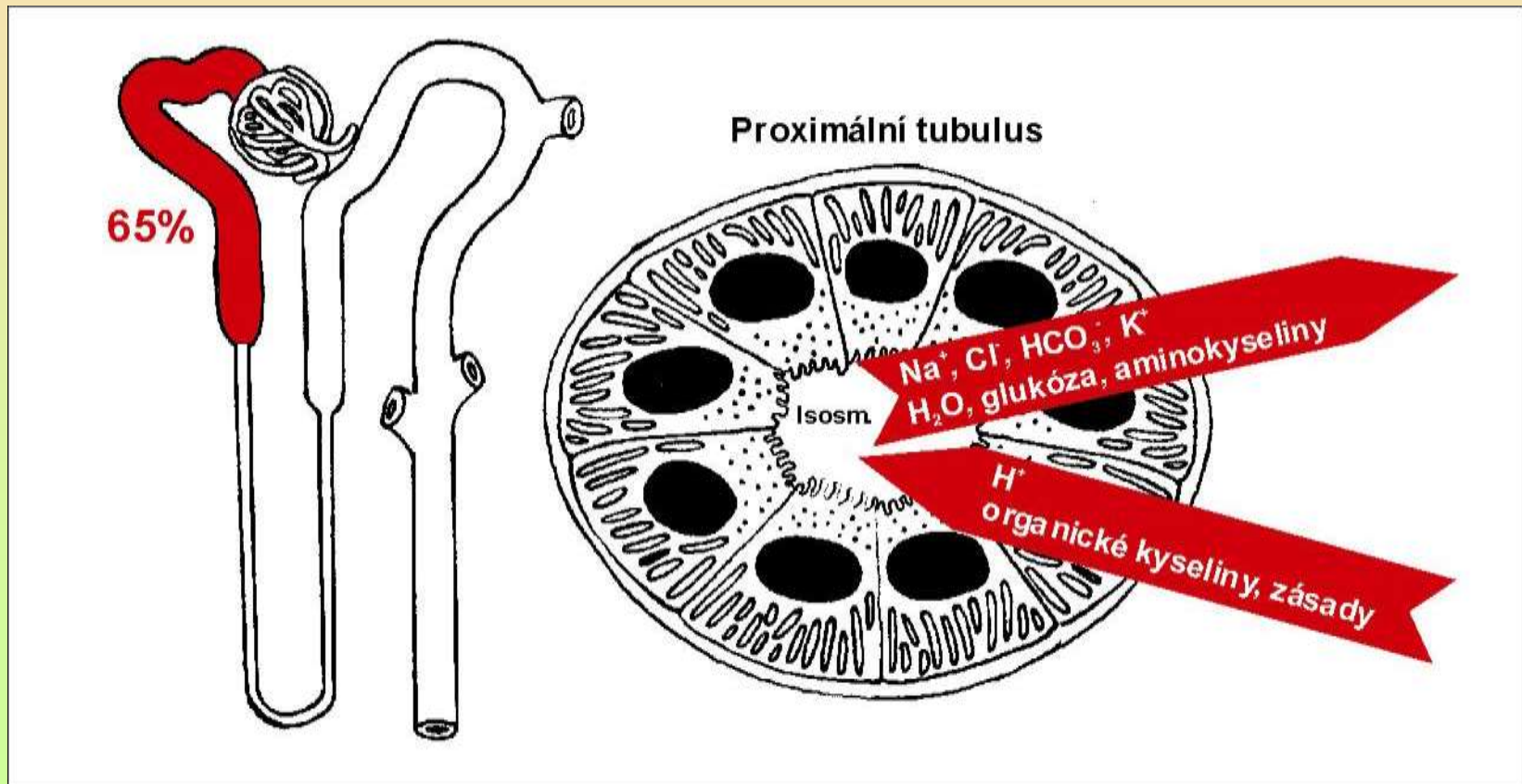
Ledviny – životně důležitý orgán

**Ztráta schopnosti ledvin udržovat
homeostázu vnitřního prostředí
je často neslučitelná se životem**

Předpoklady ledvinové kontroly homeostázy

- Základní funkční předpoklady ledvinné kontroly homeostázy
 - **Dostatečná intenzita průtoku krve ledvinami (až 1000 l/ den)**
 - Z ní plyne **dostatečné množství glomerulárního filtrátu** (2 ml/s = 120 ml/min, dolní hranice normy 1,33 ml/s)
 - **Neporušená funkce tubulů – správná funkce tubulárního epitelu** (navrácení až 99 % glomerulárního filtrátu do plazmy – recirkulace až 200 l/den; veškerá tekutina až 10 – 15krát/den)
 - **Správná funkce peritubulárních kapilár** (v korových i juxtamedulárních glomerulech)

Funkce proximálního tubulu v homeostáze



Ledviny – funkce metabolicko-endokrinní

Hormony, které se v ledvině tvoří nebo dotvářejí:

- **Erythropoetin** – stimulace kostní dřeně k tvorbě erytrocytů (jsou zde receptory pro kyslík)
- **Přeměna provitamínu D na jeho aktivní formu** (hydroxylace v poloze 1 na 1,25–dihydrochole-kalciferol)
- **Metabolická inaktivace některých hormonů – inzulín nebo parathormon**
- V ledvinách se tvoří látky mající vliv na **oběhové ústrojí** (přímý i nepřímý) – **renin, prostaglandiny, kalikrein-kininový systém**
- Ledviny jsou také **efektorovým orgánem pro aldosteron, ADH, angiotenzin II**

Průtok krve ledvinami

Průtok krve ledvinami

- **Průtok krve ledvinami je především funkční,** odtékající krev má 90 % kyslíku arteriální krve
- Metabolická potřeba je 10% extrakce kyslíku
- Průtok je přímo úměrný tlakovému gradientu v jejich cirkulaci, nepřímo úměrný odporu, který klade renální cirkulace průtoku krve
- Pro velikost tlakového gradientu je rozhodující **střední arteriální tlak**
- Velikost odporu renální cirkulace závisí na součtu odporů, které kladou aferentní arterioly (R_{af}) a eferentní (R_{ef}) arterioly

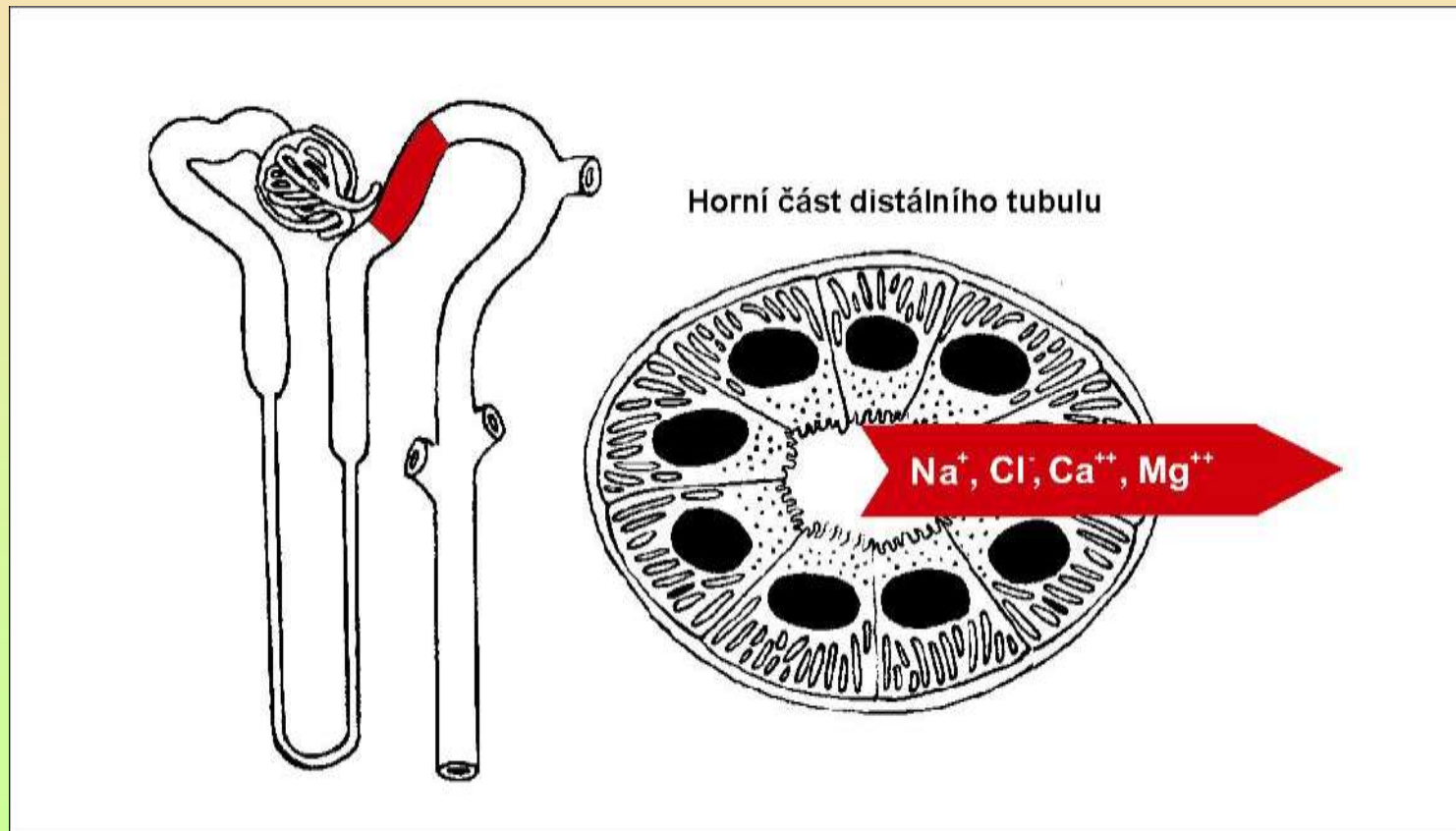
Průtok krve ledvinami – změny

- Průtok krve ledvinou se **snižuje**:
 - Při **poklesu středního arteriálního tlaku** krve
 - Při **zvýšení odporu v oblasti glomerulárních arteriol a kapilár**
 - Nebo při působení **obou faktorů** (častá situace)
- Pokles středního arteriálního tlaku
 - aktivace sympatiku
 - vazokonstrikce glomerulárních arteriol, zvláště aferentních (alfa1-adrenergní receptory)

Autoregulace průtoku krve ledvinami

- **Autoregulace** průtoku krve ledvinami se uskutečňuje v rozsahu změn **80 až 180 mm Hg středního arteriálního tlaku**.
- **Zvýšení arteriálního tlaku nad tuto hodnotu vede ke zvýšení odporu průtoku krve** – tuto reakci zajišťuje **myogenní reflex hladké svaloviny aferentních arteriol**
- Další regulační opatření pro průtok krve ledvinami je **tubulo-glomerulární zpětná vazba** – ovlivňuje buňky distálního tubulu (macula densa) – tyto buňky ovlivní přes množství vstřebaného **NaCl průsvit vas afferens**
- **Stanovení průtoku:** kyselinou PAH (paraaminohippurovou), je 100% vylučovaná ledvinami ... + hematokrit – stanovení průtoku **plazmy** (600 ml/min).

Tubulo-glomerulární zpětná vazba



Glomerulární filtrace (GF) a glomerulární membrána (GM)

Glomerulární filtrace (GF)

- Glomerulární filtraci zajišťuje souhra více fyzikálních faktorů a vlastnosti glomerulární membrány:
 - **Je nutný vysoký hydrostatický tlak** (tlak krve na glomerulární membránu – ten je ovlivňován stupněm kontrakce aferentní a eferentní arterioly)
 - **Tonus aferentní arterioly** ovlivňuje více nebo méně množství krve, které přiteče do glomerulu
 - **Tonus eferentní arterioly** výrazně zvyšuje intraglomerulární tlak
- Glomerulární filtraci brzdí
 - Koloidně osmotický (onkotický) tlak sérových bílkovin (albuminu)
 - A protitlak v Bowmanově pouzdře resp. na začátku proximálního tubulu: vážne-li proudění v tubulech – zvýší se hodnota tohoto protitlaku – a stejný hydrostatický tlak zmenší objem filtrátu

Glomerulární membrána

- Intenzitu glomerulární filtrace zajišťují kromě fyzikálních sil také **vlastnosti glomerulární membrány (GM)**:
- GM je membrána biologická, a proto její propustnost je dána fyzikálně chemickými vlastnostmi bazální membrány (BM) a vlastnostmi jejích jednotlivých buněčných komponent
- **Množství glomerulárního filtrátu závisí také:**
 - Na velikosti plochy filtrační membrány
 - Ta je také ovlivňována **mezangiálními buňkami** (mají schopnost kontrakce, a tím i ovlivnění velikosti filtrační plochy)

Glomerulární membrána – permeabilita

- **Permeabilita glomerulární membrány je odlišná pro vodu a pro molekuly různé velikosti.**
- Norma: GM je volně propustná pro malé molekuly a pro ionty, proto osmotická koncentrace a koncentrace **elektrolytů (nevázaných na sérové proteiny)** v glomerulárním filtrátu je stejná jako v extracelulární tekutině.
- Za normálních okolností nepřecházejí přes GM globuliny (jsou velké), albumin přechází v nepatrné míře – vstřebávají se v proximálním tubulu
- V glomerulárním filtrátu jsou také mikroglobuliny:
 - Alfa-mikroglobulin, nebo beta2-mikroglobulin – vstřebávají se v tubulech

Glomerulární membrána – vliv náboje

- **Permeabilitu GM ovlivňuje také elektrický náboj pronikajících molekul.**
- **GM sama má negativní náboj – negativní molekuly odpuzuje.**
- Z regulačních mechanismů GF ovlivňují:
 - **Sympatické nervstvo** (vazokonstrikce v renálním řečišti – snížení průtoku)
 - Humorální faktory: Významný je **angiotenzin II** (renin - angiotenzinogen - angiotenzin I – angiotenzin II)

Glomerulární filtrace – vliv angiotenzinu a eikosanoidů

- **Angiotenzin II** – působí vazokonstrikci eferentní arterioly
 - Značně zvyšuje intraglomerulární tlak → filtraci
 - Ale sám **je vůbec nejvýkonnějším stimulátorem reabsorpce Na⁺, a to v proximálním tubulu**
 - Mění se na angiotenzin III – stimuluje výdej aldosteronu – ten kontroluje reabsorpci Na⁺ v distálním tubulu
- **Prostaglandiny** ovlivňují GF pravděpodobně zvýšením průtoku krve ledvinami, **tromboxan A₂ (TXA₂)** má účinek vazokostrikční
- V ledvinách mají vliv také **kininy** (kalidin, bradykinin) – působí vazodilataci – také stimulují tvorbu prostaglandinů

Strukturní zvláštnosti ledvinných glomerulů, které mají vliv na chorobné procesy v ledvinách

Funkce endotelu v glomerulech

- **Endotelové buňky (EB) cévního systému obecně** jsou v různých oddílech tohoto systému odlišné (podle rozdílné výbavy povrchovými receptory), což ovlivní také činnost jednotlivých oddílů cévního systému
- **Základní funkce EB jsou 4:**
 - Angiogeneze
 - Hemostáza
 - Zánětlivé reakce + Imunitní děje – Uplatňují se ve většině chorobných procesů v ledvinách

Endotel kapilár ledvin (1)

- Endotel kapilár ledvin je fenestrováný a jeho EB jsou místem kde vznikají všechny složky BM.
- Dále syntetizují prostaglandiny, zvláště prostacyklin PGI_2
- Na povrchu EB nastává **exprese antigenů** (sebeznaků HLA systému) I. a II. třídy
- EB mohou ale také prezentovat cizorodé antigeny - buď jako takové nebo po jejich fagocytóze.
- Účinkem cytokinů typu IL-1 a TNF-alfa nastává adheze granulocytů, makrofágů/monocytů i lymfocytů na povrchu EB.

Endotel kapilár ledvin (2)

- **Trombin a endotoxiny** (lipopolysacharidy) vznikají v EB, odkud se uvolňují další složky imunitní odpovědi:
 - PGI₂, GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor), **PAF a posléze růstové faktory pocházející jak z EB** (ECDGF - endothelial cell derived growth factor), **tak z trombocytů** (PDGF)
- Ty adherují na povrch kapilár pouze **v místech defektu nebo zániku EB**
- Tyto složky imunitní odpovědi jsou **na odkryté bazální membráně (BM) uložené sub-endotelově**
 - Pro své místně nehomogenní morfologické i funkční vlastnosti reagují EB nestejně, což mimo jiné přispívá patrně i k pestrosti změn, které provázejí chorobné procesy, jež v ledvině probíhají

Bazální membrána glomerulu

- **Bazální membrána** glomerulu je produktem činnosti endotelových buněk, v užším slova smyslu je tvořena strukturou označovanou morfologicky jako **lamina densa**
- Ze strany krevní se k ní přimyká vrstva EB, bezprostředně nasedající na tzv. **lamina rara interna** (LRI)
- Ze strany Bowmanova pouzdra je vrstva epitelových buněk vybíhajících v podocyty – **lamina rara externa** (LRE)
- Toto jsou vlastní filtrační vrstvy – mají podíl na vzniku primární moči

Záchytné (usazovací neboli štěrbinovité) membrány

- Na filtračním ději se ale podílejí kromě právě uvedených struktur i tzv. „záchytné“, „usazovací“ nebo „štěrbinovité membrány“ („slit membranes“) = membránové útvary uložené **mezi jednotlivými podocyty**, resp. mezi jejich prstovitými výběžky (pedicelami)

Bazální membrána – syntéza

- Vývojově nejstarší bílkovina v ledvinách je laminin – původní struktura pro tvorbu Bowmanova pouzdra
- V dospělosti je GBM syntezována také podocyty a snad i buňkami mezangia

První filtrační vrstva

První filtrační vrstva:

- Vrstva fenestrováných EB propouští svými póry (průměr 100 nm) **pouze nekorpuskulární složky krve, stejně tak činí i lamina rara interna (LRI)**
- Molekuly LRI (proteoglykan + heparansulfát) – **mají záporný povrchový náboj** – odpuzují bílkoviny krevní plazmy, ty mají na svém povrchu také záporné náboje

Druhá filtrační vrstva

Druhá filtrační vrstva

- **Lamina densa** (základem je **kolagen IV. typu**),
průměr póru je 3 – 20 μm
- Vazba kolagenu s proteoglykany drží BM pohromadě
- **Laminin** se též podílí na vzniku autoimunitních chorob
- Kromě lamininu jsou součástí lamina densa i
molekuly proteinů entaktinu a nidogenu
(glykoproteiny) – liší se složením své sacharidové
části – vstupují v interakce s kolagenem IV – zaručují
stabilitu GBM – mohou se však stát i autoantigenem

Třetí filtrační vrstva

Třetí filtrační vrstva: lamina rara externa (LRE)

- Má stejné složení jako lamina rara interna (LRI)
- Nejprve se tvoří vrstva HSPG (**heparansulfát** proteoglykan), na ni nasedá vrstva podocytů
- **LRE zachycuje látky, které prošly dvěma předchozími filtračními vrstvami**
- Ukládají se zde **imunokomplexy**, které způsobují vznik membranózní glomerulonefritidy
- Zde deponované proteiny mohou být odstraněny endocytózou **do podocytů** kde se štěpí ve fagolysosomech – podocyty tak předcházejí buňky proximálního tubulu, není to však hlavní, ani poslední filtrační vrstva

Čtvrtá filtrační vrstva – záchytné membrány

Čtvrtou – poslední filtrační vrstvu představují „slit membranes“ (štěrbinovité membrány) – tenké, vláknité molekuly – jsou pevně připojeny k povrchu podocytů

- Propustí 3 μm , o málo větší už neprojdou
- Je tedy lamina densa hrubší, a záchytné štěrbinovité membrány jemnější, usazovací vrstva
- Povrch podocytů ze strany Bowmanova pouzdra je pokryt poměrně silnou vrstvou glykoproteinů, vytvářejících glykokalyx – jsou to glykoproteiny – tzv. podokalyxin – je hlavním nositelem molekul kyseliny neuraminové (sialové) – záporný náboj

Bazální membrána – permselektivita

- Funkce a vlastnost GBM, která zabraňuje průniku makromolekul podle velikosti a jejich náboje se označuje jako **permselektivita**
- **Propustnost** pro makromolekuly se v závislosti na jejich velikosti **snižuje** od LRI až po štěrbinovitou membránu
- **Proteoglykany** HS-typu a sialoglykoproteiny jsou **nositeli záporných nábojů** – brání průniku negativně nabitých molekul (hlavně albuminu). Neutrální molekuly (dextran), nebo molekuly s kladným nábojem pronikají GBM podle velikosti
- **Permselektivita se může měnit** v závislosti na složení **GBM**, zejména účinkem **ischémie, toxických sloučenin, antigenů a imunokomplexů**

Mezangium

- **Mezangium** je specializovaná perikapilární tkáň lokalizovaná v centrální části kapilárních kliček glomerulů.
- Mezi endotelovými a epitelovými buňkami jsou přítomny mezangiální buňky v gelové mezangiální matrix
- **3 druhy buněk**
 - **Vlastní mezangiální buňky**
 - Malý podíl buněk **nesoucích sebeznač** Ia
 - A posléze **malý počet monocytů**/makrofágů

Vlastní mezangiální buňky

- Vlastní mezangiální buňky vykazují **vlastnosti buněk hladkých svalů** a fibroblastů
- Jsou odvozeny od multipotentních buněk mezenchymu
- Jsou v nich **přítomna vlákna aktinu a myozinu** a **na svém povrchu mají receptory pro angiotenzin II** – kontrakcí **ovlivňují regulaci průtoku krve** a tím i **velikost glomerulární filtrace**
- Vlastní mezangiální buňky také stimulují syntézu prostaglandinů (PGE₂) a to **na podkladě** různých prozánětlivě působících mediátorů (PAF, IL-1, reaktivních forem kyslíku (ROS), složek komplementu, EGF, **bakteriálních endotoxinů a dalších**

Mezangiální buňky a mezangiální matrix

- **Mezangiální buňky vytvářejí, ale i odbourávají mezangiální matrix**
- Ta tvoří prostorovou síť vláken, na jejíchž struktuře se podílejí molekuly kolagenu typů I, III a IV svázané vzájemně molekulami lamininu a fibronektinu – zprostředkovávají i vazbu heparansulfátu-proteinglykanů – ty vyplňují prostory mezi vlákny
- Struktura matrix je **nezbytná pro** udržení tvaru a prostorového uspořádání kapilárních kliček
- **Mezangiové buňky také odstraňují makromolekuly** – internalizací a následným odbouráním – jde hlavně o makromolekuly nebo imunokomplexy zachycené filtrací na úrovni LRI

Mezangiální buňky nesoucí sebeznač

- **Buňky s povrchovými antigeny** jsou imunokompetentní buňky, které jsou po stimulaci **schopny vyvolat imunitní reakci**, a to nezávisle na ostatním imunitním systému
- **Prezentují antigeny a specificky stimulují lymfocyty**
- **Mezangium je proto jedna z hlavních složek glomerulů reagující na alteraci**

Patobiochemie a patogeneze glomerulárního postižení Glomerulonefritidy a glomerulopatie

Glomerulonefritidy a glomerulopatie

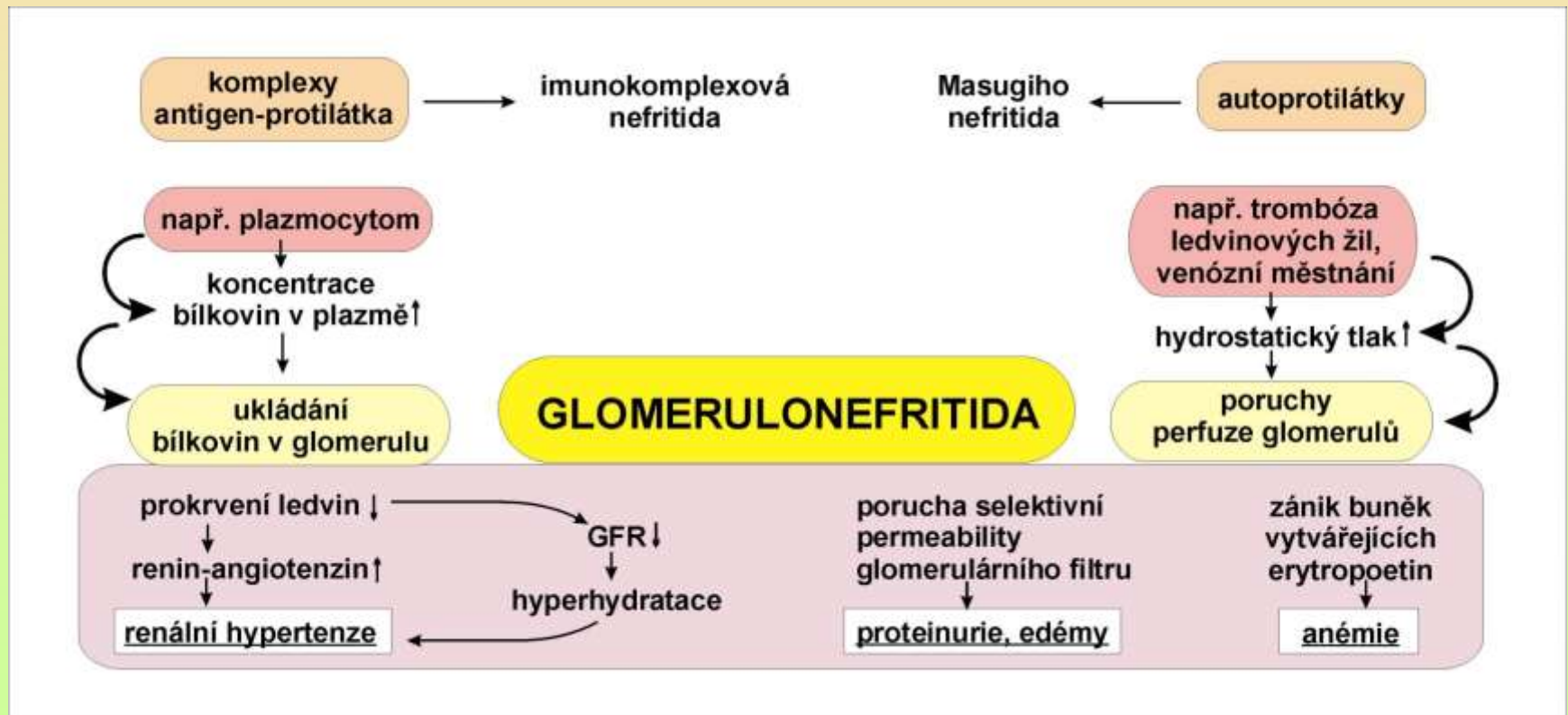
- **Glomerulonefritidy (GN) a glomerulopatie jsou chorobné děje postihující struktury glomerulu**
- **Příčina: obvykle imunitní procesy** – je možné rozlišení biopsií s tím, že jde o kontinuální děje – v čase se nález může měnit
- Pokud jsou v glomerulech příznaky zánětu, jde o **glomerulonefritidy**
- V opačném případě mluvíme **glomerulopatiích**

Glomerulonefritidy

Imunokomplexová a nefrotoxická glomerulonefritida

- Jestliže jsou příčinou postižení glomerulů **imunitní děje, probíhají dvojitým způsobem:**
 - Reakcí mezi antigenem a protilátkou vznikají **kdekoli** v organismu **imunokomplexy** – ty pak cirkulují v krvi a mohou interagovat se strukturami ledvinných glomerulů
 - Jsou to tzv. GN způsobené cirkulujícími imunokomplexy **(imunokomplexová glomerulonefritida) (90 %)**
 - Reakce mezi antigenem a protilátkou nastane až **na úrovni struktur BM** glomerulu –některé její bílkovinné složky se samy mohou stát antigenem (autoantigenem)
 - GN pak vznikají na podkladě tvorby protilátek proti těmto membránovým antigenům a interakcí s nimi **(nefrotoxická glomerulonefritida) (10 %)**

Patogeneza glomerulonefritid



Zdroje antigenů

- Na lidský organismus působí mnoho cizorodých agens – řada z nich má antigenní vlastnosti:
 - **Bakterie** – nejznámější jsou betahemolytické streptokoky - z nich tzv. nefrogenní typy jsou typ 12 (endo-streptolysin – protein z rozpadlých buněk + ještě další proteiny)
 - Antigenní vlastnosti mají i **endotoxiny**, tj. lipopolysacharidy (ty jsou také součástí např. pneumokoků i stafylokoků)
 - **Paraziti** – nefrogenní je Plasmodium malariae, P. falciparum – je vidět že existuje značná specifická antigenních determinant
 - **Viry** – nefrogenní jsou viry vyvolávající hepatitidu, spalničky, herpes a další; povaha antigenů tady je neznámá

Další antigeny

- U systémového lupus erythematoses (SLE) jsou antigeny **2 fragmenty DNA** (event. s neznámými proteiny) – ale také odezva je polymorfní (IgG,IgM,IgA)
- Také komplexnost reakcí DNA s proteiny vede k předpokladu přítomnosti dalších, zatím neidentifikovaných **proteinů jádra jako antigenů**
- Charakter **cizorodé bílkoviny** (s povahou proteinázy) mají i složky hmyzího jedu (uplatní se po bodnutí)
- Antigenně mohou působit i **různá farmaka**:
 - Penicilamin, sloučeniny zlata nebo rtuti, v neposlední řadě i inzulín

Interakce protilátek s antigeny

- **Antigeny samy**, nebo jejich antigenní determinanty jsou obvykle látky o **nízké M_r** , a tak **procházejí strukturami glomerulu** bez toho, že by zde byly zachyceny
- **Častěji** nastává jejich **interakce s protilátkami**, a to buď **ve tkáních**, nebo **přímo v krevní plazmě**
- Z výčtu nefrogenně působících antigenů plyne, že **imunokomplexový typ GN se vyskytuje asi v 90 % všech případů GN**

Imunokomplexy – převaha antigenů

- Podle vzájemného poměru **Ag:Ab** vznikají **imunokomplexy různé velikosti** a různé rozpustnosti – obojí pak rozhodne o dalším osudu
- Imunokomplexy s převahou antigenu (**Ag:Ab = 2:1**), tak jak vznikají při prvním setkávání s antigenem, jsou malé a dobře rozpustné v krevní plazmě
- Snadno pronikají do cévní stěny , kde mohou vyvolat zánětlivou reakci (vaskulitidu)

Imunokomplexy – převaha protilátek

- Naopak, imunokomplexy s převahou molekul protilátek (**Ag:Ab = 1:2**), zejména ty, které jsou schopné vytvářet velké agregované formy, jsou v krevní plazmě nerozpustné a jsou fagocytovány buňkami RES

Imunokomplexy – vyrovnaný poměr antigenů a protilátek

- Kritické jsou imunokomplexy, které svým složením a velikostí leží **mezi oběma** předchozími (M_r asi 10^6)
 - Hůře pronikají do cévní stěny
 - Ale zato snadno procházejí fenestrováním epitelem ledvinných glomerulů
- Pro jejich další osud je důležitá nejen **koncentrace** v krevní plazmě, ale i **doba existence v ní**; ta se prodlužuje např. při dlouhodobém nebo opakovaném vlivu agens nebo při zhoršené funkci RES
- Tyto imunokomplexy snadno procházejí fenestrováním endotelem ledvinných glomerulů
- Tím se dostávají do přímého kontaktu s mezangiem

Imunokomplexy – reakce mezangia

- Reakce mezangia na takto proniklé imunokomplexy a další makromolekulární komplexymá za cíl jejich likvidaci
- Imunokomplexy se dostanou endocytózou do buněk mezangia
- Likvidace se děje
 - Jednak **v buňkách** mezangia (endocytóza + následné odbourání)
 - Jednak **extracelulárně** v matrix pomocí exocytózy lyzomálních enzymů a neutrálních proteináz do mezangia

Imunokomplexy – hromadění makrofágů

- Až teprve **po déletrvající přítomnosti imunokomplexů** nebo jejich velkém náhlém přísunu se v mezangiu začínají **hromadit monocyty/makrofágy**
- Samotné makrofágy však způsobují jen nepatrné zhoršení permselectivity BM a jen zcela nezřetelné snížení GFR
- To proto, že jsou **z větší části zdrojem prozánětlivě působících mediátorů** a jen z **menší části** produkují faktory B, D, C3 a properdin, které spouštějí **alternativní dráhu** aktivace komplementu.

Imunokomplexy – aktivace komplementu (1)

- **Při překročení hranice GBM** pak nastává zcela nová situace
- **Imunokomplexy**, které se ukládají podél BM v **subendotelovém prostoru, aktivují komplement**, jehož složka C3 se konvertázou mění na C3a a C3b s dalekosáhlými následky

Imunokomplexy – aktivace komplementu (2)

- Následky jsou tyto:
- **Složka C3b aktivuje** (vazbou na receptory) monocyty/makrofágy k produkci prostaglandinů a dalších **cytokinů**
- Dále stimuluje **neutrofilní leukocyty** k emigraci z krevní plazmy do mezangia, kde se uvolňují **proteinázy** a **superoxidové anionty**
- **Destičky** aglutinují s následným uvolněním růstových (mitogenních) faktorů
- Tyto **růstové faktory** stimulují především další produkci monocytů/makrofágů, ale i buněk mezangia

Proliferační a mezangiálně-proliferační GN

- Po zmnožení buněk v subendotelu se takto charakterizovaný typ GN označuje jako **proliferační**
- V případě, že je následován rozšířením mezangia, označuje se jako **mezangiálně-proliferační**

Membranoproliferační GN

- Další rozšíření mezangia do periferie glomerulů je označováno jako **membranoproliferační GN**

Membranózní GN

- Malé imunokomplexy pronikají bazální membránou (BM) a ukládají se epimembranózně
- Typické je jejich uspořádání na celém povrchu BM
- Nebývají obvykle provázeny zánětlivou reakcí (od krve jsou odděleny BM) a během doby jsou pravděpodobně odstraňovány endocytózou podocytů
- Výsledkem bývá ztluštění BM – vzniká **membranózní GN**
- **Jde o kontinuálně probíhající děj**

Nefrotoxické glomerulonefritidy

- **Nefrotoxické GN** jsou proti předchozím typům GN poměrně vzácné

Nefrotoxické glomerulonefritidy – mechanismy rozvoje (1)

- **Podstata onemocnění** spočívá v tom, že se **antigenem pro imunitní reakce** (blíže z neznámých důvodů) může stát **kterákoli bílkovinná součást glomerulu**
 - V případě **Goodpastureova syndromu** jsou antigenem nejen složky **GBM**, ale i složky **BM plicních alveolů**
- Tyto antigeny reagují in situ s protilátkami za vzniku komplexů; komplexy však zůstávají lokalizovány v místě
- **Imunokomplexy** stimulují lokální makrofágy k produkci cytokinů, v subendotelu se hromadí granulocyty a monocyty s dalším následným uvolněním mediátorů
- Imunokomplexy zároveň aktivují **komplement**, dochází k destrukci tkání, uzavírá se **bludný kruh**

Nefrotoxické glomerulonefritidy – mechanismy rozvoje (2)

- **Makrofágy** uvolňují cytokiny, monokiny a prostaglandiny, **granulocyty** uvolňují lyzozomální enzymy a neutrální proteinázy, **žírné buňky** histamin
- Ten vyvolává vazokonstrikci a zvýšení permeability cévní stěny glomerulů
- To má za následek prakticky okamžité omezení průtoku krve glomeruly a **pronikání plazmatických bílkovin** (hlavně fibrinogenu) **do Bowmanova pouzdra**
- **To vede k rychlému poklesu až zástavě filtrační činnosti glomerulů**

Biochemické projevy poruch funkce glomerulů

Proteinurie podle intenzity

- **Proteinurie** provázejí v různém rozsahu onemocnění ledvin, vznikají následkem změn permselectivity struktur bazální membrána (BM) a štěrbinovitých membrán
- Celkový objem vyloučených proteinů je zpravidla větší než 0,2 g/24 hod., nebo je odchylka ve fyziologickém rozložení proteinů vyskytujících se v moči
 - **Mírná proteinurie:** do 2 g/24 hod.
 - **Středně těžká:** do 2 – 3,5 g/24 hod
 - **Těžká proteinurie:** nad 3,5 g/24 hod (např. u nefrotického syndromu)
 - **Mikroalbuminurie:** 200 až 300 mg albuminu/24 hod u diabetes mellitus (časná diagnostika, prognóza)

Proteinurie podle selektivity

- **Selektivní proteinurie: Poškození glomerulární membrány** – intaktní lamina densa
 - V moči albumin, proteiny s větší molekulou zadrženy
- **Neselektivní proteinurie:** Větší strukturní postižení GM včetně lamina densa, poškození podocytů a záchytných (štěrbinovitých) membrán
 - V moči albumin i plazmatické proteiny s větší molekulou – transferin, imunoglobuliny, erytrocyty
- **Degradační produkty fibrinu (FDP) v moči** jsou výsledkem odbourávání fibrinu vzniklého v Bowmanově pouzdře po předchozím proniknutí fibrinogenu z krevní plazmy
 - Je to příznak rychle progredujících forem GN

Proteinurie podle etiologie (1)

- **Prerenální** neboli “přetékající”
 - Tubulární rychlost katabolismu bílkovin je u primárně intaktní ledviny překročena
 - Plazmocytom, hemoglobinurie, myoglobinurie
- **Glomerulární**
 - Glomerulonefritida
 - Systémová onemocnění s postižením glomerulů (diabetes mellitus, SLE, autoimunitní onemocnění, infekce - streptokoky, těhotenská nefropatie, hypertenze)
- **Tubulární**
 - Intersticiální nefritida, toxické poškození tubulů (rtuť, olovo, kadmium)
- **Postrenální**
 - Krvácení a infekce vývodných močových cest

Proteinurie podle etiologie (2)

- **Ortostatická**
 - Např. u vystupňované bederní lordózy hlavně u mladých mužů
 - Je to nejčastější proteinurie u jinak asymptomatických dětí a mladistvých
- **Lehké tranzitorní (pochodové, funkční) proteinurie**
 - Mohou být také při horečce a těžké fyzické zátěži, často spojené s působením
 - **Chladu** (tělesný stres)
 - Intermitentní proteinurie mohou být u srdečního selhání, dehydratace, epilepsie, koliky, AIM, hypertenze
- **Diagnostika**
 - **Z první ranní moči poté**, co pacient před ulehnutím ke spánku zcela vyprázdnil močový měchýř

Hematurie podle intenzity

Hematurie je příměs krve v moči

- **Makroskopická**
 - Viditelné červené zbarvení moči, které se objeví, je-li příměs krve aspoň 1 ml krve/1 l moči
- **Mikroskopická**
 - Neviditelná příměs krve v moči (více než 4 ery/zorné pole v sedimentu)
- **Příměs krve v moči může být pro vaginální krvácení, u žen je nutné se na tuto možnost ptát**

Hematurie podle etiologie

- **Prerenální**

- Hemoragická diatéza při trombocytopenii nebo koagulopatii, též způsobená léky, hemolytická anémie (hemoglobinurie)

- **Renální**

- Nefrolitiáza, tumory (Grawitzův nádor), glomerulonefritida, akutní pyelonefritida, intersticiální nefritida, polycystóza ledvin, TBC ledvin, poranění ledvin, doprovodný projev při infekcích (inf. endokarditida, spála, záškrť) a kolagenózách, pochodová hematurie (např. po vytrvalostním běhu)
- U glomerulonefritid často dysmorfické erythrocyty

Pro renální původ hematurie svědčí dále současný výskyt proteinurie (jev proteino-erythrocytární disociace u postrenálních hematurii))

- **Postrenální**

- Konkrementy, hemoragická cystitida a uretritida, tumor (často první projev u papilomů nebo tumorů měchýře), onemocnění prostaty

Další příznaky poruch glomerulů a ledvin

- **Glomerulární filtrace (GF)**
 - Proces, kterým se v glomerulu vytváří primární moč ultrafiltrací krevní plazmy přes BM glomerulů
 - Denně jí vzniká kolem 180 litrů
- **Definitivní moč**
 - Tvoří se průchodem primární moči **systemem tubulů**, jejich jednotlivé úseky se liší anatomickým uspořádáním a také lokalizací buněk různého typů (v proximálním tubulu je epitel propustný, epitel distálních tubulů je nepropustný)

Měření glomerulární filtrace

- Měření GF se nejčastěji provádí na základě clearance
 - Endogenního kreatininu
 - Inulinu nebo
 - Radioizotopovými metodami

Stanovení a hodnoty GF u onemocnění ledvin

- **Clearance endogenního kreatininu (C_{kr})** u zdravého člověka činí průměrně 2 ml/s
- Za patologický považujeme pokles C_{kr} pod 1,33 ml/s
- Většina onemocnění ledvin vede k poklesu clearance kreatininu a vzestupu kreatininu v krvi
- **Snížení C_{kr} může být způsobeno:**
 - Akutními hemodynamickými změnami (těžká hypotenze, cirkulační šok
 - Postupným zánikem nefronů u chronických procesů postihujících ledviny
 - Hodnota C_{kr} u nemocných s CHRI je ukazatel funkce renálního parenchymu, vzestup v krvi nastane až po omezení glomerulární filtrace (GF)

Pokles renální funkce – urea

- Pokles renální funkce je spojen se vzestupem plazmatické koncentrace **urey a kreatininu** – obě látky odrážejí GF
- Na rozdíl od kreatininu závisí hladina močoviny i na dalších faktorech, které s funkcí ledvin přímo nesouvisejí
- Urea významně stoupá při katabolických dějích (horečka, úbytek hmotnosti) a po větším příjmu bílkovin; zvyšuje se také u dehydratovaných pacientů v důsledku snížené diurézy
- Urea základním ukazatelem retence katabolitů proteinového metabolismu – sledování spolu s kreatininem v plazmě je nenahraditelné při hodnocení průběhu renálního onemocnění, léčebných a dietních opatření

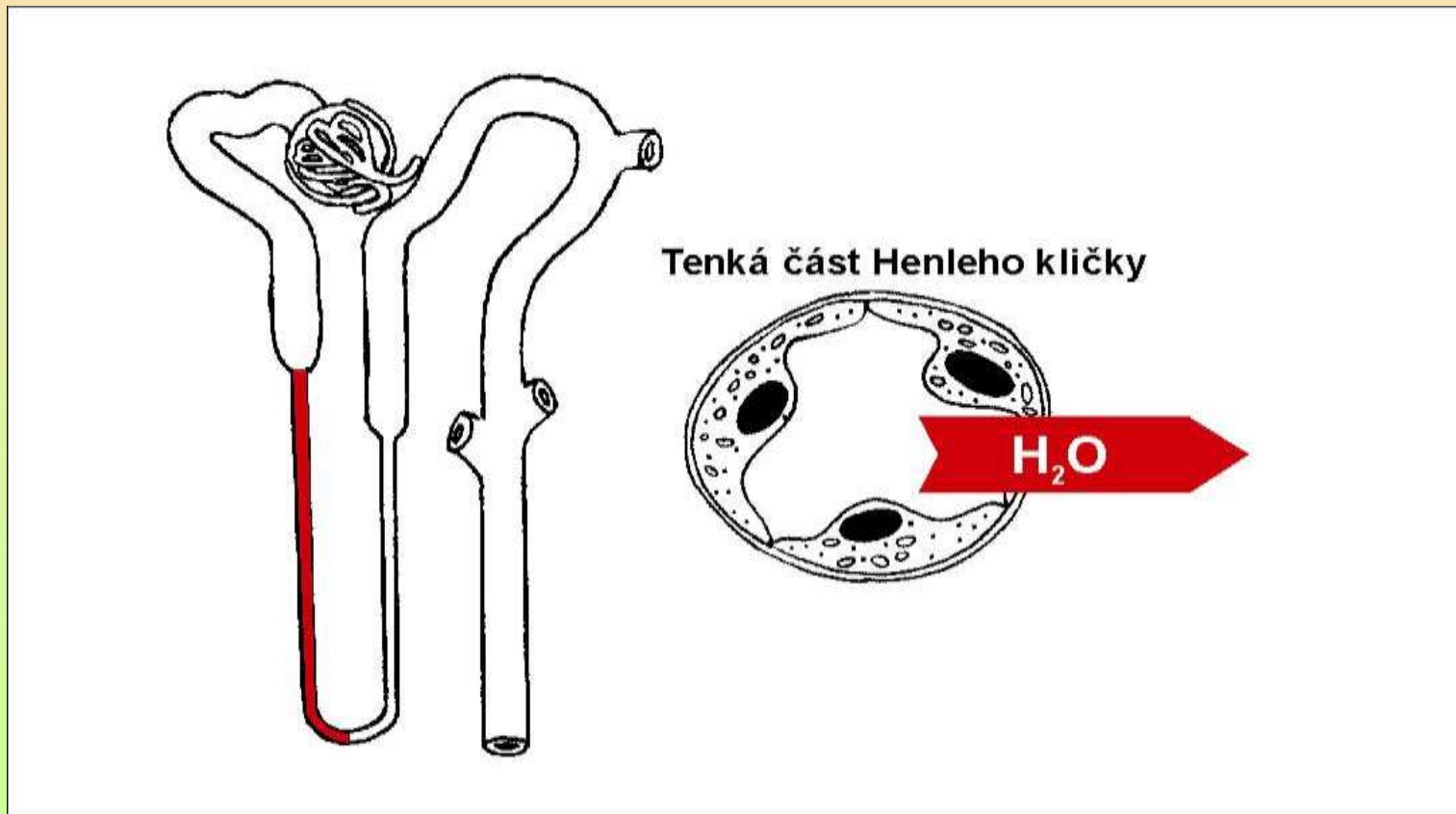
Koncentrační a zřed'ovací schopnost ledvin

- Koncentrovaná moč se vytváří v distálním tubulu a ve sběrném kanálku na základě dřeňového osmotického gradientu (multiplikační systém ve dřeňové části ledvin)
- Koncentrační funkce je **jako první postižena při tubulárním a tubulointersticiálním poškození**

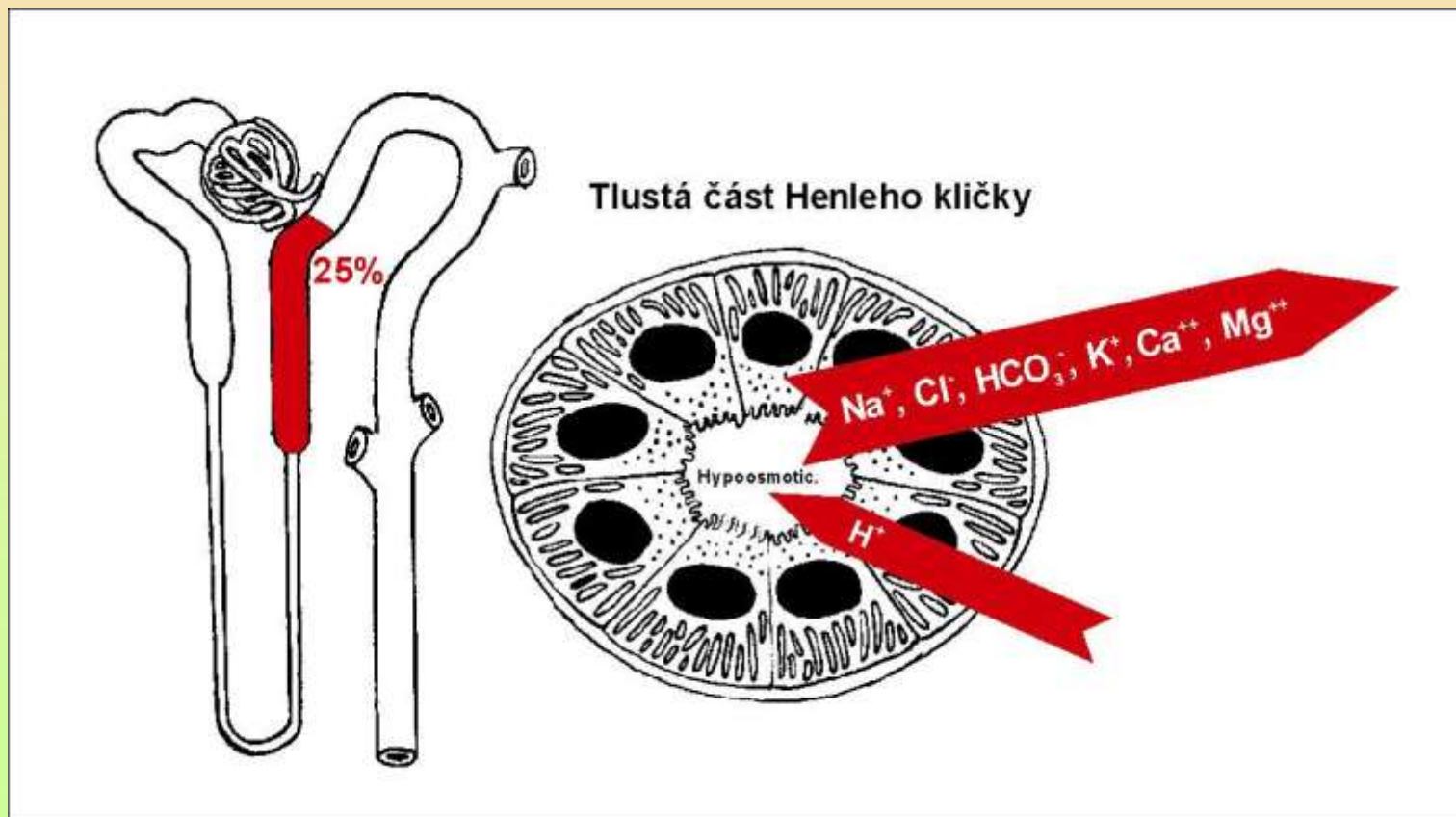
Koncentrační a zřed'ovací schopnost ledvin

- Za běžných podmínek příjmu potravy a tekutin je **osmolalita moči** v rozmezí 600 – 800 mmol/kg H₂O
- Při tvorbě hypotonické moči může klesnout až na 50 – 60 mmol/kg H₂O.
- **Specifická hmotnost (hustota) moči** kolísá závisle na příjmu tekutin a věku 1004 – 1039 g/l (koncentrační a zřed'ovací pokus)
- **Izostenurie** – specifická hmotnost moči se rovná specifické hmotnosti plazmy: 1010 – 1012 g/l

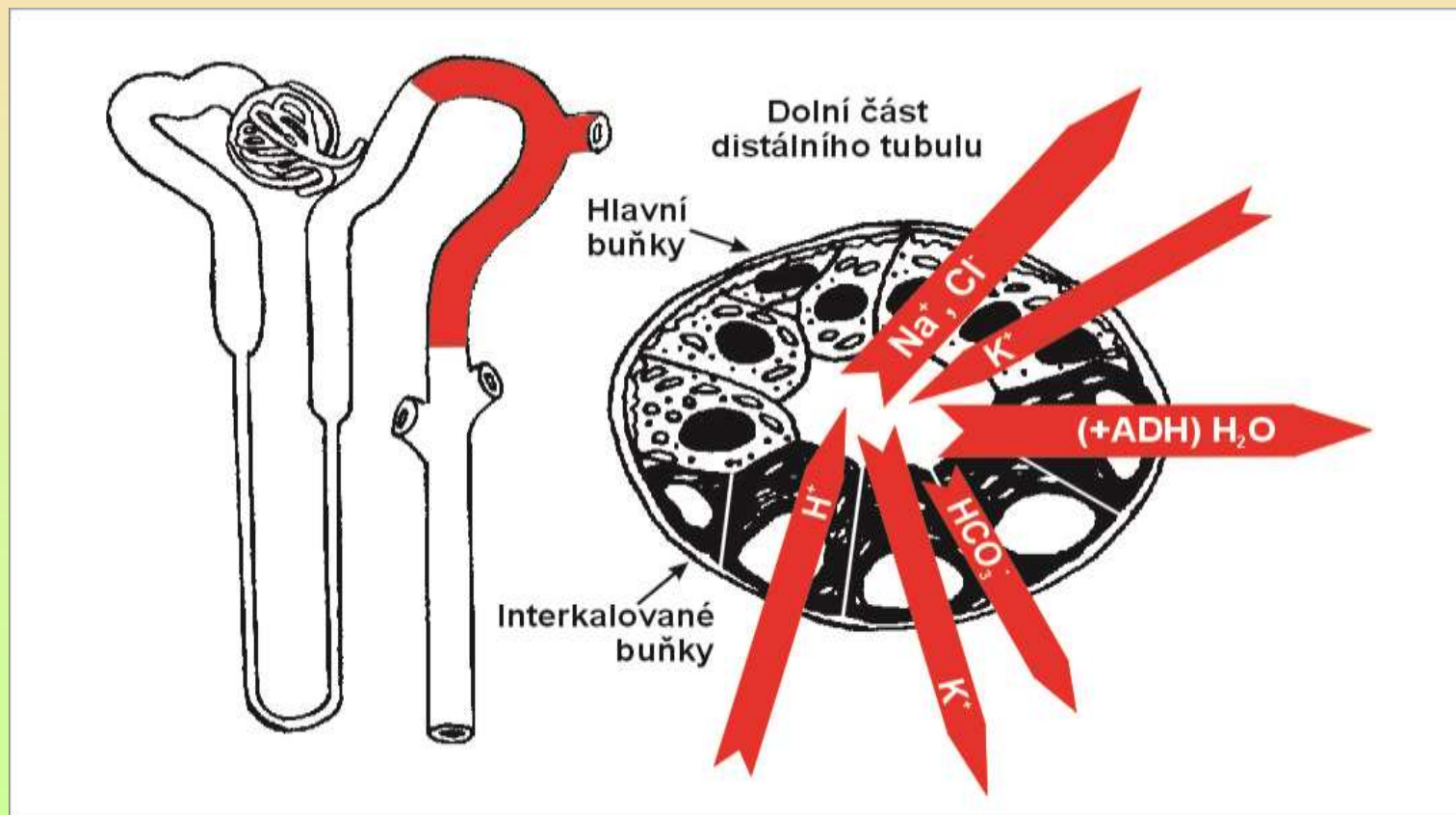
Koncentrace moči – tenká Henleho klička



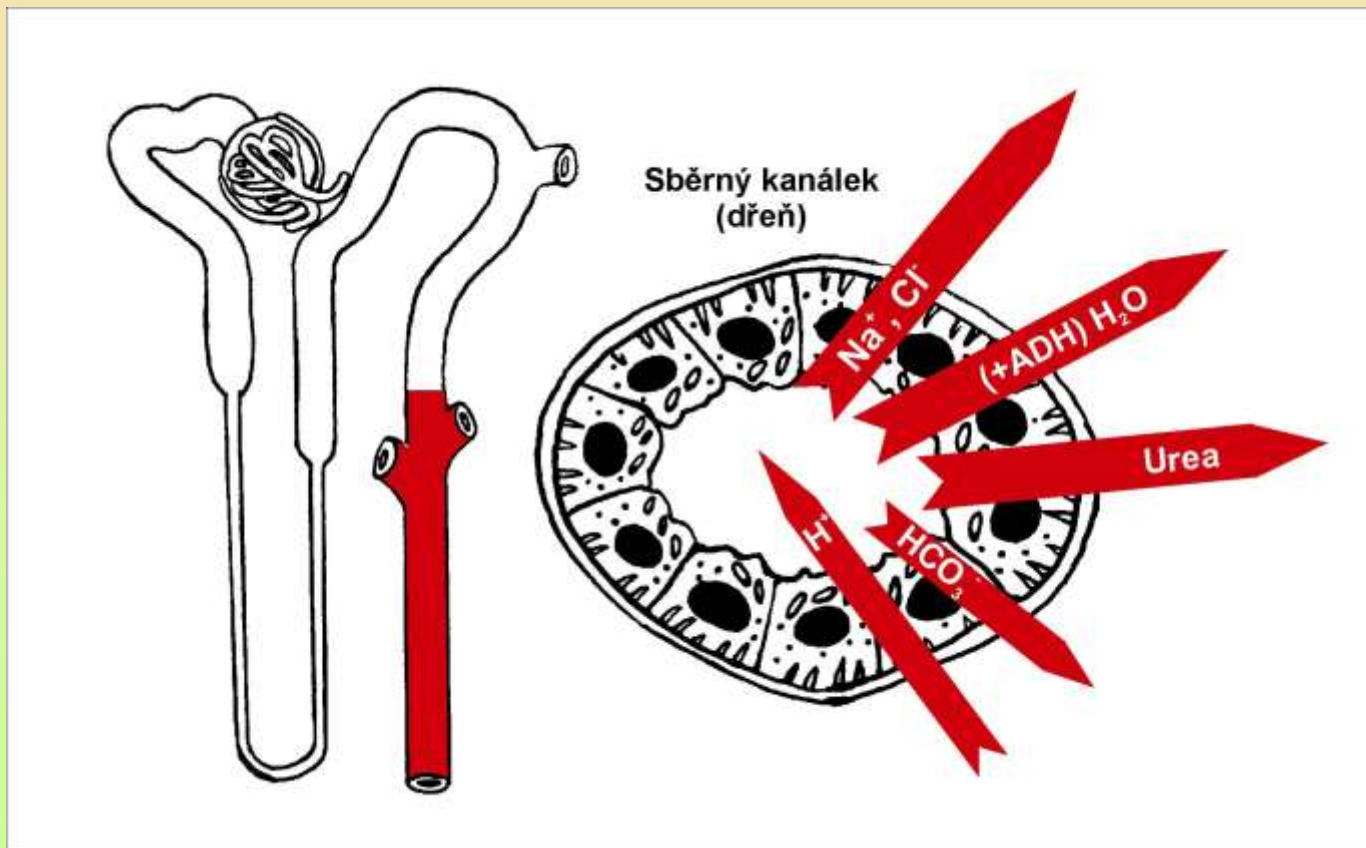
Koncentrace moči – tlustá Henleho klička



Koncentrace moči – distální tubulus



Koncentrace moči – sběrný kanálek



Koncentrace moči – poruchy

- **Vrozené nebo získané poruchy intersticia dřeně ledvin**
 - Poruchy koncentrace jsou často první známkou existující pyelonefritidy
- **Vrozené nebo získané poruchy postihující epitel Henleho kličky**
 - Vrozený nebo získaný “solný diabetes“
- **Vyplavení dřeňového osmotického gradientu při cirkulačních oběhových šocích**
 - Několikanásobně zvýšený průtok přes vaza rekta dřeně
 - Zastavení průtoku krve kůrou ledvin
- **Všechny stavy osmotické diurézy**
 - Diabetes, kriticky snížený počet nefronů
- **Diabetes insipidus**
 - Centrální anebo nefrogenní porucha resorpce vody

Množství moči – snížené

- **Norma:** 1,5 – 2 l denně
- **Oligurie**
 - Množství moči menší než 500 ml/24 hod (tj. méně než 20 ml/hod)
- **Anurie**
 - Množství moči menší než 100 ml/24 hod (tj. méně než 5 ml/hod)
- **Etiologie**
 - **Funkční oligurie**
 - Při dehydrataci; především u starších lidí, kteří málo pijí
 - **Obstrukce** močových cest
 - Benigní hyperplázie prostaty, často navozená léky (anticholinergika, alfa-adrenergika, blokátory kalciových kanálů)
 - **Akutní selhání ledvin** – ASL
 - **Chronická insuficience ledvin** - CHRI

Množství moči – zvýšené

- **Polyurie**
 - Objem vyloučené moči je větší než 3 l/24 hod
- **Polydipsie**
 - Větší příjem tekutin než je obvyklé
- **Etiologie**
 - Nejčastěji diabetes mellitus
 - Příjem alkoholu, diuretika, projímadla
 - **Nefrogenní**
 - CHRI – polyurická fáze
 - Intersticiální choroby ledvin

Poruchy močení

- **Polakisurie**
 - Časté nucení na močení s vyprazdňováním malého množství moči; celkové množství moči je normální
- **Dysurie**
 - Bolesti nebo pálení při močení; u mužů také mikční obtíže

Mikroskopické vyšetření moči – močový sediment

- **Počet erytrocytů**
 - Norma 0 – 5 ery v zorném poli; zvýšení počtu = hematurie
- **Morfologie erytrocytů**
 - Ery, které prošly přes glomeruly a tubuly, jsou dysmorfické (znetvořené); normálně do 30 % všech
 - Ery pocházející z vývodných močových cest nejsou deformované
 - Při hematurii z vývodných močových cest nebývá současně proteinurie
- **Leukocyty:** Norma 0 – 5 leu v zorném poli
- **Krystaly:** Nejčastěji krystaly cystinu
- **Tukové kapénky a válce:** Při těžkých onemocněních ledvin

Močový sediment – válce

- **Válce v sedimentu** jsou útvarem, který **jistě** pochází z ledvin
 - **Erytrocytové**, hemoglobinové válce
 - Akutní a chronické glomerulopatie, akutní intersticiální nefritida, nadměrná tělesná námaha, cévní příhody
 - **Leukocytové válce**
 - + Leukocyturie = pyelonefritida
 - **Tubulo-epitelové válce**
 - ASL
 - Akutní poškození tubulů při intersticiální nefritidě
 - **Voskové válce**
 - Chronické nefropatie
 - **Hyalinní válce** svědčí o proteinurii, také při dehydrataci

Ledviny a hypertenze

- Je dlouho známý **vzájemný vztah** mezi hodnotou systémového krevního tlaku a funkcí ledvin
 - Onemocnění ledvin je často příčinou sekundární hypertenze (renovaskulární a renoparenchymatózní) a naopak, systémová arteriální hypertenze způsobuje závažné změny v ledvinách (vaskulární nefroskleróza)
 - Arteriální hypertenze také urychluje progresi chronických renálních onemocnění
- Mechanismy primární hypertenze, ani mechanismy nefrogenní hypertenze nejsou dostatečně objasněny

Příznaky onemocnění ledvin – otoky

Otoky u ledvinných onemocnění:

- **Hypoproteinemické**

- Snížený albumin v plazmě – zvýšená retence Na^+ , porucha propustnosti kapilár – až generalizace (viz nefrotický syndrom)

- **Otoky při glomerulonefritidě:**

- Zvýšená propustnost kapilár, zvl. glomerulárních, je proteinurie, hematurie, snížené vylučování natria
- Proteinurie je mírná až střední, zpravidla nedosahuje nefrotických hodnot
- Otok je bledý, v kůži se vytváří důlek, lokalizovány jsou často v obličeji, kolem kotníků (řidší podkožní tkáň)

Glomerulopatie

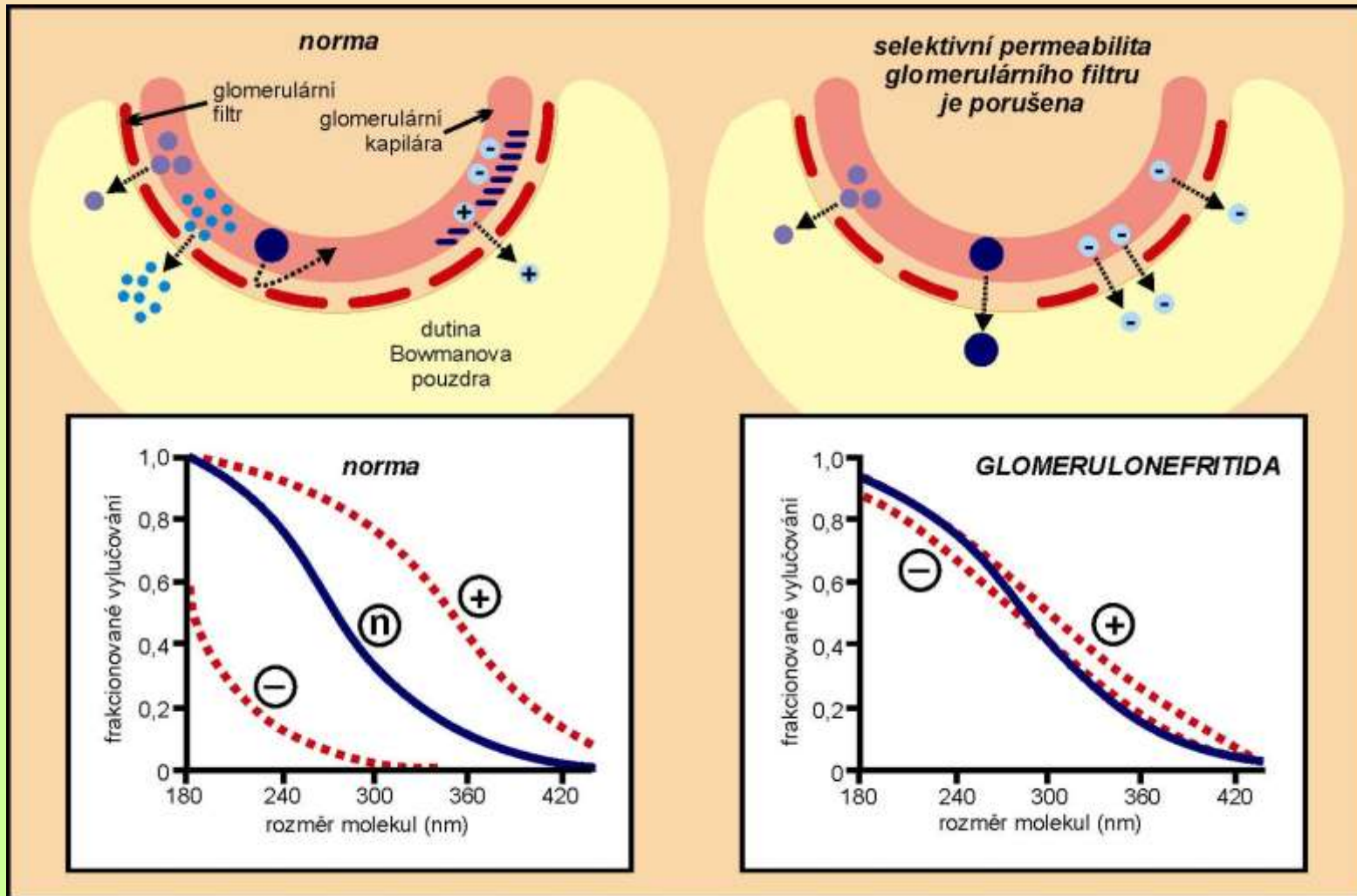
Primární glomerulopatie

- Jsou skupinou onemocnění zahrnující glomerulonefritidy (GN) s charakteristickým primárním postižením glomerulu
- Glomerulární poškození vede ke změnám v glomerulární kapilární permeabilitě s následnou různě intenzivní proteinurií, hematurií, leukocyturií a močovými válcí
- Glomerulopatie můžeme rozdělit na základě klinické symptomatologie a dynamiky změn do následujících skupin:

Glomerulopatie – rozdělení

1. **Akutní glomerulonefritida** (akutní nefritický syndrom)
2. **Rychle progredující glomerulonefritidy** (rychle progredující nefritický syndrom) s výskytem srpků
3. **Chronické glomerulonefritidy** (chronický nefritický syndrom s proteinurií)
4. **IgA nefropathie** (syndrom primární renální hematurie a proteinurie)
 - vzhledem k časté chronické progresi přiřazován většinou k chronickým glomerulonefritidám
5. **Nefrotický syndrom**
 - je sem přiřazován pro jeho častý výskyt u nejrozumnějších forem glomerulopatií

Permeabilita glomerulárního filtru



1. Akutní nefritický syndrom (akutní endokapilární GN, postinfekční GN)

Akutní nefritický syndrom – patogeneze

- **Patologická anatomie**
 - Difúzní zánětlivé změny v glomerulech
- **Patogeneze a etiologie**
 - **Typické imunokomplexové onemocnění**
 - Prototyp poststreptokokové GN
 - **Klinicky: streptokoková infekce** předcházející GN může pocházet z tonzil, nosohltanu, kůže, plic, středního ucha
 - U nemocných s poststreptokokovou akutní GN byly identifikovány **specifické nefritogenní kmeny streptokoků** (M typy 1,2,4,12,18,25,49,55,60) a izolovány některé patogenní antigeny (např. endostreptolysin)
 - Vedle stafylokokových a streptokokových infekcí je nejčastější vazba na malárii a toxoplazmózu
 - Akutní glomerulonefritida byla popsána **v souvislosti s infekcemi** bakteriálními, virovými, rickettsiovými, parazitárními i mykotickými

Akutní nefritický syndrom – klinické příznaky

- **Nefritida** – po latentní periodě může být mikroskopická hematurie
- Asi ve 40 % se u dítěte (častěji u chlapců) vyvine **akutní nefritický syndrom** charakterizovaný **oligurií** spolu se **3 hlavními znaky**:
 - **Otoky** tváře a víček
 - **Zvýšeným krevním tlakem (hypertenzí)**
 - **Makroskopickou hematurii**
- Během 4 – 7 dnů znovu vzestup diurézy, mizí otoky i makroskopická hematurie a normalizuje se krevní tlak. Mikroskopická hematurie přetrvává mnoho měsíců
- **Proteinurie** je jen mírná nebo střední (0,5 – 2 g/den), nikdy ne nefrotického charakteru

Akutní nefritický syndrom – další klinické příznaky

- **Jsou tupé bolesti v bedrech** – napínání pouzdra ledvin
- Nespecifické příznaky – únava, slabost, nauzea až zvracení
- **Otoky** jsou jen v obličeji – u dětí však může být i anasarka
 - Patofyziologie otoků není jasná – vedle redukce GF a nedostatečného poklesu tubulární resorpce Na^+ může mít význam i snížení exkrece PGE_2 a kalikreinu močí
- **Hypertenze** – je u 80 % nemocných a je způsobena hypervolémií (voda + ionty), je zvýšení osmotického tlaku
- **Hypertenzní encefalopatie** s křečemi je dnes vzácná, mohou být poruchy zraku
- Komplikací hyperhydratace (retence tekutin) může být plicní venostáza až srdeční selhání

Akutní nefritický syndrom – diagnostika – moč

- **V moči**
 - Je klasický, typický uvedený nález **hematurie, proteinurie nanejvýš jen mírná**; moč je tmavá
- **V krvi**
 - Přechodný pokles koncentrace složky komplementu C3 a C4, stoupá kreatinin, urea, kyselina močová, kreatin, fenoly a další = rozvoj azotémie až urémie
- **Močový sediment**
 - Ery, leu, tubulární buňky, erytrocytární, hemoglobinové a granulované válce, porušená je také motorika, zejména jemná
- **Protilátky**
 - 1 – 2 týdny narůstá antistreptolysin O (ASLO)

Akutní nefritický syndrom – změny glomerulů

- **Poškozeny jsou především glomeruly (GM), zvětšují se – je zvýšená jejich celularita – výrazná endokapilární proliferace, časté epiteliální hyperplázie**
- **Mezangium je rozšířeno, je intersticiální edém, obsahuje neutrofile, zaniklé buňky, buněčný detrit a depozita denzních materiálů (imunokomplexy z cirkulace, nebo vytvořené in situ)**
- **Glomerulární bazální membrána – Depozita tvořená in situ**
 - Množství **depozit IgG a C3** na epiteliální straně
 - Edém epiteliálních buněk, **prstovité výběžky splývají** až mizí
 - **Dochází k destrukci celé stěny kapilár, agregaci destiček, tvorbě mikrotrombů**
- **Prognóza je relativně dobrá.**

2. Rychle progredující GN s výskytem srpků

Rychle progredující GN s výskytem srpků (1)

- Syndrom je **charakterizován**
 - **Fokální a segmentální nekrózou a proliferací epiteliálních buněk (srpky) na většině plochy GM (70 %)**
 - **Klinicky fulminantním renálním selháním s proteinurií, hematurií a erytrocytárními válci**
- Je to **heterogenní skupina onemocnění**
 - Založená jak na **imunokomplexovém onemocnění**
 - Tak i (častější případ) na **nefrotoxickém (antirenálním) poškození GM, tj. na vytváření protilátek proti BM – přesné příčiny, inzulty, kde vznikají, přesně neznáme**

Rychle progredující GN s výskytem srpků (2)

- **Počáteční mírná proteinurie a hematurie – je asi jen účast komplementu**
- Později (v heterologní fázi) se začíná rozvíjet **epimembranózní zánětlivá buněčná infiltrace**
- Charakteristický je **značný únik krevní plazmy do Bowmanova pouzdra**: Zde se **fibrinogen mění na fibrin**, **proliferují fibroblasty** a produkují do fibrinu **pojivo (kolagen)** – vznik **morfologických „srpků“**
- **V moči jsou přítomny fragmenty fibrinu**; pojivo vyplní celé pouzdro a **glomerulus jako takový zaniká**
- **Nelze očekávat vyhojení**
- Důkazem jsou **protilátky proti BM**

Heterogenita progredujících GN (1)

- Při vytváření **protilátek proti BM** jsou formy **bez plicní hemoragie nebo s plicní hemoragií – Goodpastureův syndrom**
- Další forma onemocnění, která sem patří (rovněž imuno-komplexové, autoimunitní postižení) jsou progredující GN u kolagenóz, vaskulitidy, SLE, Henoch-Schönleinova purpura, smíšené IgG-IgM kryoglobulinémie, dále IgA nefropatie, membranoproliferativní GN, idiopatická GN, ANCA–pozitivní GN, polyarteriitis nodosa, Wegenerova granulomatóza
- Slabost, únava, teplota, nevolnost, nechutenství, zvracení, artralgie, břišní bolesti – jsou velmi časté

Heterogenita progredujících GN (2)

- U 50 % nemocných jsou **otoky, v anamnéze infekce, překonaná proteinurie, hematurie či hypertenze** (není vždy přítomná, není těžká)
- Časté jsou **pulmonální syndromy**: kašel se sanquinolentní expektorací, dušnost, bolesti na prsou
- Prognóza několik měsíců, častěji brzký přechod do terminálního stadia renálního selhání – ireverzibilní anurie – dialýza

3. Chronické GN – Chronický nefritický proteinurický syndrom

Chronické GN – Chronický nefritický proteinurický syndrom

- Skupina onemocnění různé, nejednotné etiologie
- Charakterizovaná
 - **difúzní sklerózou glomerulů,**
 - klinicky **proteinurií, hematurií, močovými vályci** a obvykle i **hypertenzí**
 - **s postupným zánikem glomerulárních funkcí**
- Asymptomatologie až několik let
- Každá závažnější glomerulopatie může vést následkem individuální imunitní odpovědi **k chronické renální insuficienci (CHRI)** a selhání ledvin
- **Pátráme po všem:** předchozí streptoinfekce, histologickém nálezu Ig a komplementu v GM, infekční, toxické, metabolické etiologii, intrarenální hemokoagulaci – fibrinových degradačních produktech (FDP) v moči

Chronické GN –

1. Onemocnění s minimálními změnami

Diagnosticky lze rozlišit jednotlivé vývojové formy chronické GN podle biopsie nebo nálezů v moči

Na základě morfologických změn rozlišujeme:

- 1. Minimální změny** (MCD – minimal change disease), lipoidní nefróza, izolované poškození pedicel. Je nerovnováha v subpopulacích erytrocytů, mikroskopicky je edém se splynutím pedicel podocytů, což proporcio-nálně odpovídá intenzitě proteinurie.
 - **Je izolovaná, velká, selektivní proteinurie** (albumin) – vede k rozvoji nefrotického syndromu (5 g – 30 g /den)
 - Děti a mladiství, prognóza příznivá, reaguje na léčbu

Chronické GN – 2. Fokálně segmentální forma

- 2. Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSG) –**
postiženy části segmentů některých glomerulů –
segmentální hyalinizace, IgM a C3 tvoří hrubá depozita,
je difúzní ztráta prstovitých výběžků
- Začátek je v juxtamedulárních glomerulech – renální biopsie ji nemusí zachytit !
 - **Vznikne až globální skleróza vedoucí k atrofii glomerulů**
 - Je: **neselektivní proteinurie** a nevelká erytrocyturie – až nefrotický syndrom
 - Přítomna **hypertenze**
 - Léčba méně úspěšná, kortikoidy, kombinovaná imunosupresiva

Chronické GN – 3. Membranózní forma

- 3. Membranózní GN (MGN – epimembranózní, extramembranózní, membranózní nefropatie)**
- **Ukládají se granulární depozita do subepiteliálního prostoru** (mezi podocyty a BM) s difúzním ztluštěním glomerulární kapilární stěny bez proliferace či exsudace
 - **Imunokomplexy tvoří depozita v BM – ztenčení BM – nejčastější příčina nefrotického syndromu**
 - **Sekundární MGN:** léky (penicilamin, zlato, NSA), tumory – Grawitzův tumor, SLE, sarkoidóza, autoimunní tyreoiditidy, malárie, hepatitida, syfilis, lepra, diabetes
 - **Je neselektivní proteinurie** převažující nad erytrocyturií. Prognóza závisí na léčbě základního onemocnění, které je třeba intenzivně hledat.

Chronické GN – 4. Membranoproliferativní forma

- 4. Membranoproliferativní forma (MPGN, mezangio-kapilární GN, lobulární GN).** Je proliferace mezangiálních buněk a zmnožení mezangiální matrix s expanzí mezangia do glomerulární kapilární stěny a postupná redukce průsvitu glomerulárních kapilár. Ztluštění GBM. Lehká, střední a těžká forma.
- Je proporcionální **zvýšení proteinurie 3 – 5 g/24 hod** a erytrocyturie (30 – 50 mil/24 hod), **až nefrotický syndrom.**
 - Navazuje nejčastěji na infekční onemocnění: bakteriální, endokarditidu, abdominální abscesy, infekce shuntů, streptokokové infekce, malárie, lepra, parazitární onemocnění. Je delší epizoda hypokomplementémie C3.

Chronické GN – 5. Mezangioproliferativní forma

5. Mezangioproliferativní forma GN (MAPGN- viz též IgA nefropatie)

MAPGN – je mezangiální hypercelularita, expanze matrix, často i depozita imunokomplexů IgM, IgA, C3

Chronické GN – IgA nefropatie

Chronické GN – IgA nefropatie (1)

- **IgA nefropatie (choroba Bergerova)** – idiopatický primární hematuricko-proteinurický syndrom
- Skupina onemocnění charakterizovaná opakovanými epizodami hematurie, mírnou proteinurií a glomerulárními změnami spojenými s progresí – či bez progresse, která spěje k CHRI
- Je jednou z nejčastěji se vyskytujících GN

Chronické GN – IgA nefropatie (2)

- Jsou přítomna difúzní mezangiální depozita IgA v glomerulech
- V rozšířeném mezangiu jsou granulární depozice IgA a C3 s ložisky segmentálních proliferativních a nekrotických změn.
- Je to imunokomplexový typ
- Antigenem je infekční agens – hlavně viry, ale i některé antigenní složky potravy – např. gluten
- Protilátky mají zpravidla povahu IgA dimerů a pocházejí ze sliznic, kde jsou tyto molekuly běžně zakotveny

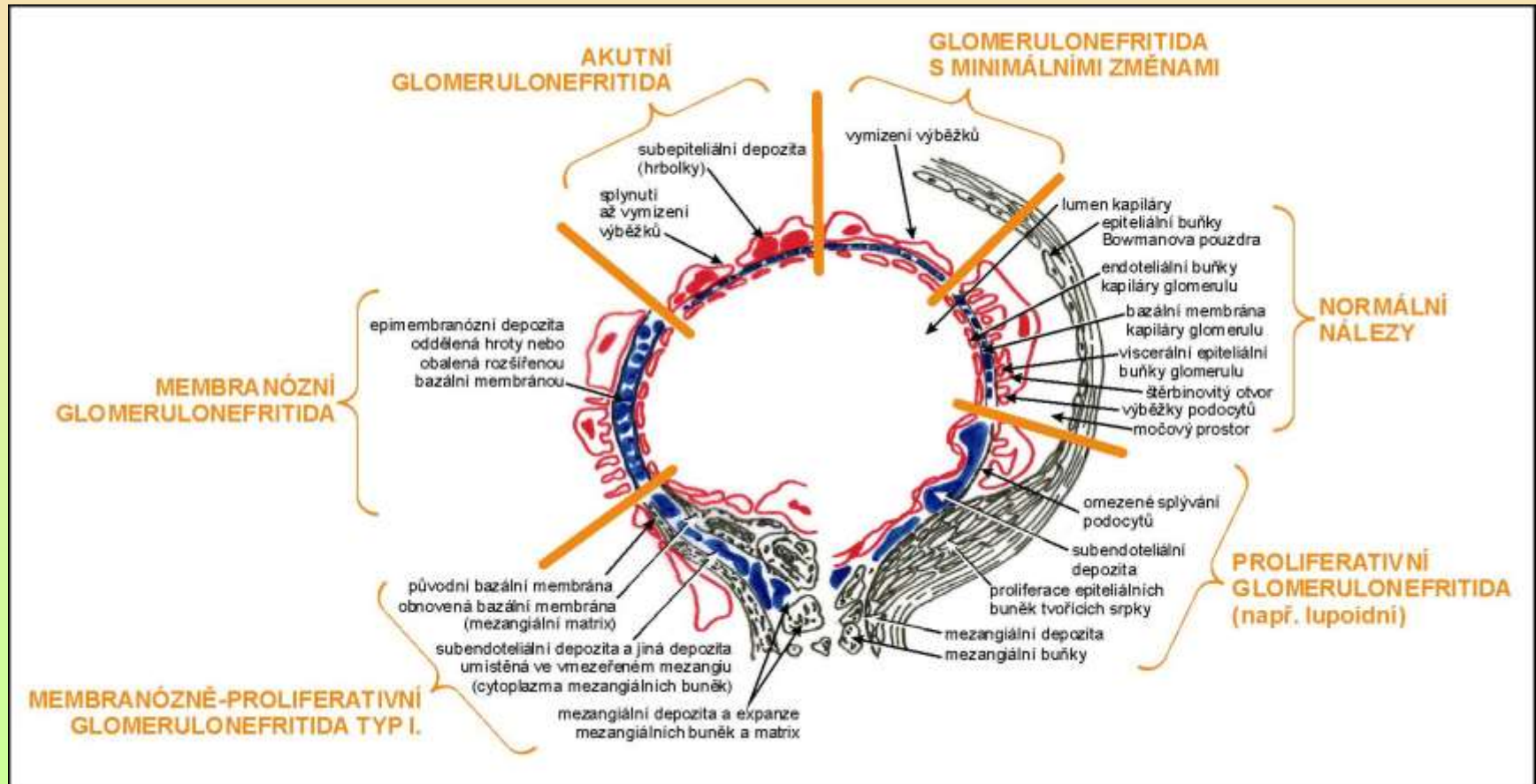
Chronické GN – IgA nefropatie (3)

- Vzniklé imunokomplexy (s IgA) se mohou z místa vzniku (sliznice) dostat krví do jater (RES) – tam jsou internalizovány nebo fagocytovány monocyty/makrofágy
- Část imunokomplexů vzniká v krvi – záleží na velikosti antigenů, kde se ve struktuře GBM zachytí
- Pro imunokomplexy s IgA je typické, že nemají velkou schopnost aktivovat komplement – proto ani zánětlivá odezva není velká
- **V plazmě je vyšší koncentrace IgA**
- Nevelká proteinurie je proto, že imunologická „paměť“ IgA je malá a imunitní odpověď se proto vždy při infekci opakuje

Chronické GN – IgA nefropatie (4)

- Biopsie
- IgA nefritida je mezangioproliferativní GN
- Proliferace mezangiálních buněk, různý stupeň zmnožení mezangiální matrix, někdy se srpky, sklerózou matrix a tubulointersticiálními změnami
- Jsou depozita IgA, C3, i IgG, či IgM

Glomerulonefritidy – formy postižení – schéma



Chronické GN – závěr (1)

- **Chronické glomerulopatie mají velmi rozmanitý průběh**
- **Proteinurie** je konstantní, nález spíše mírnější
- **Hematurie a ery válce** jsou sice přítomné často, ale mohou chybět i při závažném onemocnění
- V moči jsou **hrubé granulární a hyalinní válce** (zejména při tubulointersticiálním onemocnění)

Chronické GN – závěr (2)

- Vždy je úpadek počtu glomerulů. Pokud je více než 50 % funkčního ledvinného parenchymu ireverzibilně poškozeno, **postupně stoupá hladina urey a kreatininu**
- **S další progresí onemocnění (více než 75% úbytek glomerulů) – se rozvíjí závažná renální insuficience s hypokalcémií, hyperfosfatémií, metabolickou acidózou, renální anémií a dalšími biochemickými poruchami. Renální biopsie je účelná.**

Další chronické glomerulonefritidy

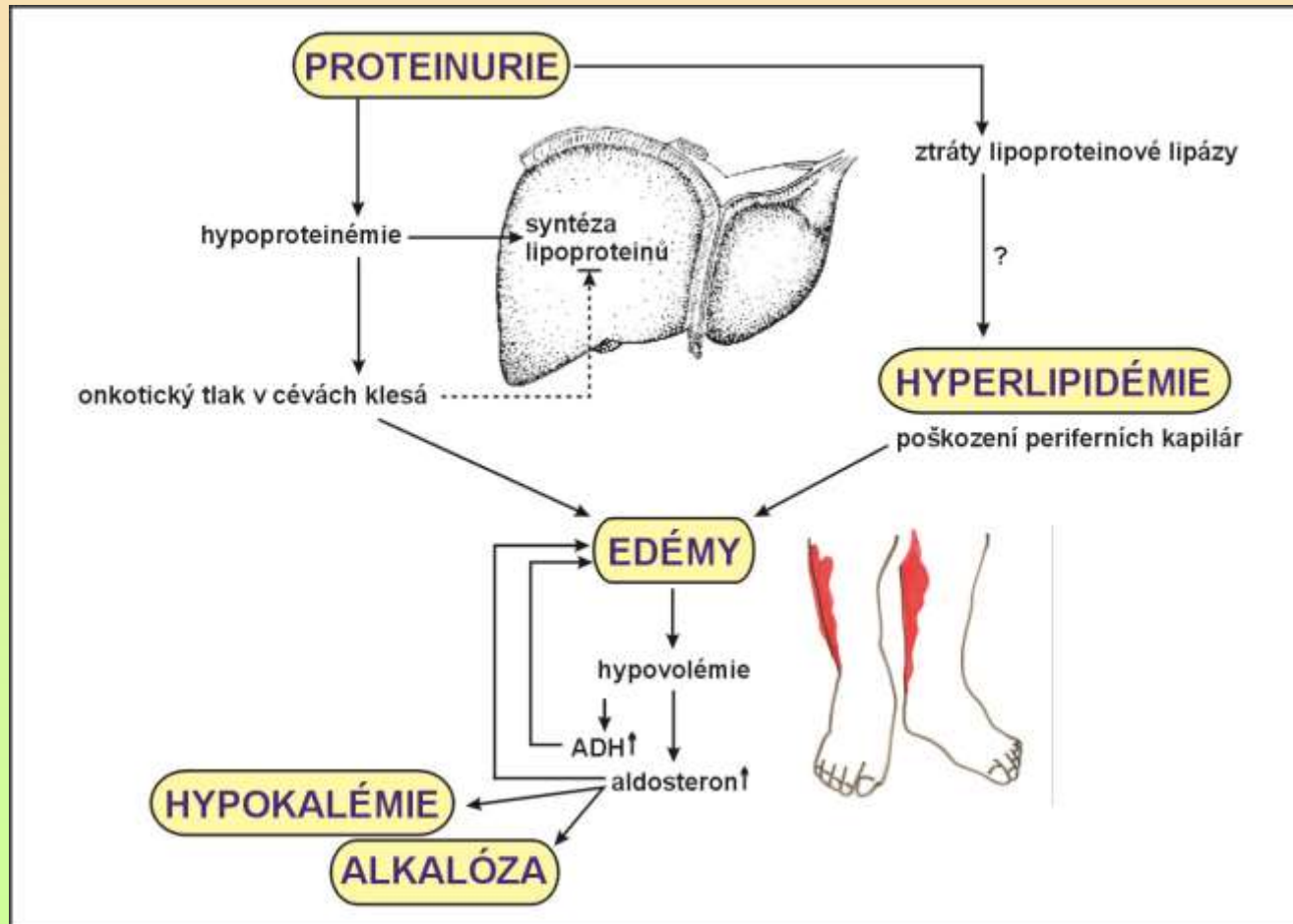
- **Další chronické GN** jsou u metabolických chorob
 - Diabetes mellitus a amyloidóza
 - U řady systémových onemocnění: SLE, dermatomyozitida, Henoch–Schönleinova purpura
 - Maligní hematologická onemocnění: mnohočetný myelom
 - Nefrotoxické látky: Au, Bi, insekticidy, penicilamin
 - Choroby KVS: městnavé srdeční selhání, konstriktivní perikarditis, trikuspidální insuficience, trombóza renální žíly
- **Věkově:**
 - Děti mladší 15 let (lipoidní nefróza, fokální skleróza, membranózní GN)
 - Dospělí: na bázi systémových onemocnění

6. Nefrotický syndrom

Nefrotický syndrom – symptomy

- Nefrotický syndrom nemá z patologicko-anatomického hlediska žádný jednotný podklad, i samotné označení je nepřesné
- Z klinického hlediska je charakterizován **3 hlavními znaky**:
 - Velkou **proteinurií** (větší než 3,5 g/den)
 - **Hypoproteinémií** (albuminů i globulinů – selektivní a neselektivní proteinurie)
 - Otoky, jejichž velikost má různý rozsah: víčka, v obličeji, na kotnících a bérkách (s nárůstem hmotnosti), později generalizované s ascitem, pleurálním výpotkem až plicním edémem
- Další obvyklé znaky:
 - Hyperlipidémie a lipidurie
 - Sklone k trombózám a tromboembolickým komplikacím
 - Může být mírná hematurie, azotémie i hypertenze

Důsledky proteinurie – schéma



Nefrotický syndrom – etiologie (1)

- Všechny příčiny propustnosti zatím neznáme
- **Komplex poruch následujících po závažném a prolongovaném zvýšení propustnosti GM pro bílkoviny:**
 - V rámci **glomerulárního onemocnění** (imunokomplexové nefritidy, fokálně segmentální GN, membranózní GN, membranózně-proliferativní a mezangiálně proliferativní)
 - **Kongenitální nefrotický syndrom:** finský typ
 - **Hereditární:** Alportův sy, Fabryho onemocnění

Nefrotický syndrom – etiologie (2)

– Dále u řady jiných onemocnění sekundárně

- Metabolická onemocnění: diabetes mellitus, amyloidóza
- Imunol. onemocnění: SLE, Henoch–Schönleinova purpura, polyarteritis nodosa, Sjögrenův sy, sarkoidóza, sérová choroba, erythema multiforme
- **Neoplastická onemocnění:** leukémie, lymfomy, Hodgkinův lymfom, myelom, karcinomy (plíce, tlusté střevo, žaludek, ledvina, melanom)
- **Nefrotoxicita** – léky – totéž co u proteinurie + drogy
- **Alergie:** hmyzí jed, hadí toxiny, antitoxiny, jedovaté rostliny
- **Ostatní (hypertenze):** toxémie těhotných, maligní hypertenze

Nefrotický syndrom – etiologie (3)

– Infekce:

- Bakteriální, zejména postinfekční GN, infikované cévní protézy, inf. endokarditida, lepra, syfilis
- Virové – hepatitis B, herpes zooster, HIV
- Protozoální – malárie
- Parazitární – schistostomiáza, filiáza

Akutní pyelonefritida

Akutní pyelonefritida – definice

- **Pyelonefritida je zánět ledvinné pánvičky a následně parenchymu ledvin při současné bakteriurii**
- **Cave! Život ohrožující onemocnění, je-li příčinou obstrukce – nebezpečí urosepsy**

Akutní pyelonefritida – etiologie ascendentní

- **Ascendentní infekce**

- Hlavně E. coli při obstrukci refluxu v odvodových močových cestách, cystitis, pyelitis, instrumentální vyšetření
- Většinou jde o asymetrické, jednostranné postižení, ložiskové subkapsulární abscesy (na papilách)
- Při DM polyneuropatii (zhoršené vyprazdňování močového měchýře, glykosurie, oslabení imunity)

Akutní pyelonefritida – etiologie descendentní a obstrukční

- **Pyelonefritida vzniklá descendentně**
 - Infekční endokarditida – hematogenní cesta, postiženy obě ledviny, subkapsulární abscesy, fokální infekce
- **Obstrukční cesta** vzniku pyelonefritidy
 - Urolitiáza, hyperplázie prostaty, komprese tumorem nebo dělohou v těhotenství, také vezikoureterální reflux (vrozené anomálie)
- **Neurogenní měchýř**, insuficience svěrače, relaxace svaloviny močovodů v těhotenství (progesteron?)
- **Dnavá ledvina** (aseptická pyelonefritida):
 - **Při nefrokalcinóze**

Akutní pyelonefritida – klinický stav

- Zchvácenost, zhoršení celkového stavu, horečka (vyšší než 38 °C, často s třesavkou), bolesti v zádech a bederní krajině, nevolnost, zvracení, možný paralytický ileus, oligurie, dysurie, napětí břišní stěny
 - Podezření je především u malých dětí a starých pacientů s nejasnou horečkou
 - V anamnéze jsou dřívější močové nebo cystické obtíže
- **Komplikace:**
 - **Při akutním průběhu urosepse**
 - **Při plíživém průběhu pyonefróza**
- Přejít do chronicity: jen u obstrukce močových cest, poruchách odtoku moči

Akutní pyelonefritida – laboratorní známky

- **Laboratorně**
 - Leukocyty pozitivní, nitrity pozitivní, alkalická moč
- **Sediment**
 - Leukocytární válce, kultivace moči
- **Krev**
 - Zvýšená sedimentace
- **KO**
 - Leukocytóza

Akutní intersticiální nefritida

Chronická tubulointersticiální nefritida

Chronické intersticiální nefritidy

Akutní intersticiální nefritida (AIN) – etiologie

- **Akutní intersticiální nefritida**
 - Hypersenzitivita na různé léky: antibiotika, sulfonamidy, diuretika, nefrotoxické látky
- **Častá je urátová IN**
 - Porucha tvorby a vylučování kyseliny močové
- **Analgetické nefropatie**
 - Při dlouhodobém užívání analgetických směsí
- **Glomeruly jsou normální**, častý nález je intersticiální edém, následovaný intersticiální infiltrací lymfocyty, plazmatickými buňkami, eozinofily a polymorfonukleáry

Akutní intersticiální nefritida (AIN) – příznaky

- **Příznaky jsou pestré:**
 - Mohou být obtíže jako při infekci močových cest
 - U mnoha pacientů jsou příznaky **tubulárních dysfunkcí**
 - **Polyurie** (defekt koncentrační činnosti)
 - **Deplece objemu** (defekt v reabsorpci Na⁺)
 - **Hyperkalémie** (defekt v exkreci K⁺)
 - **Metabolická acidóza** (defekt v exkreci kyselin)

Chronická tubulointersticiální nefritida (CHTIN)

- **CHTIN zahrnuje chronická onemocnění ledvin,** u nichž celkové či místní postižení vykazuje **převahu změn tubulointersticia nad změnami glomerulárními** či vaskulárními
- **Příčin CHTIN je více,** je spojení se všemi ledvinovými **chorobami**
- Příznaky jen naznačují postižení ledvin, nejčastěji jsou zjevné poruchy tubulárních funkcí

Chronické intersticiální nefritidy (CHIN) – definice

- **CHIN jsou chronická renální onemocnění s primárním poškozením intersticia nebo tubulů.** Poruchy intersticia a tubulárních buněk se obvykle kombinují

Chronické intersticiální nefritidy (CHIN) – známky

- Z renálních funkcí je nejdříve postižena koncentrační schopnost ledvin a to mnohem dříve než pokles GF
- Odtud – polyurie se zvýšenými ztrátami Na^+ a K^+ do moči

Chronické intersticiální nefritidy (CHIN) – formy

Nejčastější formy:

- Analgetická nefropatie
- Urátová nefropatie
- Vápníková nefropatie
- Kaliopenická nefropatie
 - Cystinurie
 - Hartnupova choroba
 - Syndrom Toni-De-Fanconi-Debré
 - Sy Löweho
 - Renální tubulární acidóza I., II., III. a IV. typu

Tubulární poruchy

Ledvinné tubuly – funkce, postižení

- **V tubulech probíhá řada transportních mechanismů**
 - Aktivní transport – Na^+ , K^+ -ATPáza
 - Vnitřní organizace tubulárního systému v ledvině, tubuly kůry a dřeně
- **Tubulární buňky jsou vždy velmi rychle ohroženy ischemií až nekrózou**
 - Vzestup kyslíkových radikálů (ROS), zvláště při reperfúzi
 - Nejzranitelnější je papila – hromadí se tady škodliviny – nekróza buněk papily i při diabetu – glukóza

Ledvinné tubuly – projevy postižení

- **Tubulární proteinurie**
 - Nejdříve mikroglobuliny
 - Pak tubulární proteinurie s albuminurií
 - Pak glomerulo-tubulární proteinurie
- **Enzymy a proteiny v moči** pocházející z tubulárních buněk
 - Alkalická fosfatáza, karbonátdehydratáza
 - Feritin a další
 - (pozor na pH moči nebo vylučování inhibitorů enzymů)

Děkuji za pozornost