

SELHÁNÍ 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



SELHÁNÍ LEDVIN – Základní pojmy

- § **SELHÁNÍ LEDVIN** – patologický stav, ledviny nedovedou udržovat normální složení vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek
- § **ASL** - náhlý, často reversibilní pokles exkrečně metabolické funkce ledvin - ve své těžší formě spojen s výrazným poklesem diurézy (oligo-/anurie)
- § **OLIGURIE** – tvorba moči menší než 500 ml/24 hod.
- ANURIE** – tvorba moči menší než 100 ml/24 hod

RENÁLNÍ NEDOSTATEČNOST A URÉMIE

- § **RENÁLNÍ NEDOSTATEČNOST** (insuficience) - ledviny jsou schopny udržovat složení vnitřního prostředí za bazálních podmínek, nikoliv při mimořádné zátěži (trauma, infekce, operace, nadměrný přívod bílkovin, vody, natria)
- § **URÉMIE – klinický syndrom** – příznaky gastrointestinální, nervové, respirační, kardiální, kožní a biochemické. **Je způsoben selháním ledvin, ale nemusí jej vždy provázet.**
- § **Výskyt ASL:** 75 % případů u chirurgicky nemocných, popálenin a traumat, především při MODS.

SPRÁVNÁ FUNKCE LEDVIN – PODMÍNKY

1. Dostatečná perfúze ledvinné tkáně okysličenou krví (pro zachování glomerulárních a tubulárních funkcí)
2. Anatomická a funkční integrita renálního parenchymu
3. Volná pasáž vývodnými močovými cestami

AKUTNÍ SELHÁNÍ LEDVIN (ASL) – Mechanismy

1. Pokles průtoku krve kortikální vrstvou ledviny (význam autoregulace průtoku krve ledvinou)
2. Změna propustnosti glomerulární membrány
3. Tubulární reflux filtrátu
4. Tubulární obstrukce

Tyto faktory samostatně nebo ve vzájemné kombinaci mohou vést k ASL

Klasifikace ASL podle příčin

ASL – je způsobeno vždy renálním poškozením.
Základní příčiny mohou ležet i mimo ledviny.

Zjednodušené dělení – příčiny:

- prerenální
- renální
- postrenální

ASL Z PRERENÁLNÍCH PŘÍČIN

- 40 – 80 % všech ASL
- náhlé snížení funkce ledvin v důsledku renální hypoperfúze
- reverzibilita časově omezená
- protrahovaná ischemie – **akutní tubulární nekróza (ATN)**

Prerenální stavy vedoucí k ASL (1)

1. Snížení efektivního intravaskulárního objemu:

a) objemová deplece – krevní ztráty, GIT ztráty, hypoalbuminémie, ranné plochy popálenin, renální ztráty – diuretika, polyurické stavy.

b) objemová redistribuce – přesun tekutin do třetího prostoru – pankreatitida, peritonitida, popáleniny, nefrotický syndrom, periferní vazodilatace – sepsa, hypotenziva, anafylaxe.

Prerenální stavy vedoucí k ASL (2)

2. **Snížený srdeční výdej** – nemoci myokardu, perikardu, plicní embolizace, umělá ventilace
3. **Poruchy intrarenální hemodynamiky** – inhibitory syntézy prostaglandinů (NSA, kys. acetylosalicylová), vazodilatátory eferentní arterioly (inhibitory ACE), vazokonstrikční léky (alfa-adrenergní látky, angiotenzin II), cyklosporin, hepatorenální syndrom
4. **Renovaskulární obstrukce** – aterosklerotické, fibromuskulární stenózy a uzávěry, trombózy, disekující aneurysma, vaskulitidy, zevní komprese.

Působení hemodynamických poruch

- **Malý pokles arteriálního TK** → není zatím snížení průtoku krve ledvinami → uplatní se autoregulace průtoku krve ledvinami
- **Snížení středního arteriálního TK** → aktivace sympatiku → už narušení autoregulace průtoku krve → hypoperfúze ledvin → snížení glomerulární filtrace + poškození ledvin z nutričních důvodů (nedostatečný přívod kyslíku)
- **Ischémie ledvin** → sekundární poškození ledvinného parenchymu → až zánik ledvinných tubulů

ASL Z RENÁLNÍCH PŘÍČIN

- a) Glomerulární postižení
- b) Tubulointersticiální poškození

ASL Z RENÁLNÍCH PŘÍČIN – GLOMERULÁRNÍ POSTIŽENÍ (1)

Glomerulární postižení – 10 % všech ASL

Rychle progredující glomerulonefritida

s antirenálními protilátkami pro BM glomerulů, buď izolovaná nebo spojená s postižením alveolárních kapilár (Goodpastureův sy)

Primární systémové vaskulitidy:

Wegenerova vaskulitida, mikroskopická polyarteritida, idiopatická rychle progredující glomerulonefritida a polyarteriitis nodosa

Glomerulární postižení – příčiny (1)

a) systémové choroby

- systémový lupus erythematoses
- esenciální smíšená kryoglobulinemie
- Henochova-Schönleinova purpura
- relapsující polychondritida
- Bechçetův sy
- revmatoidní artritida

Glomerulární postižení – příčiny (2)

b) primární glomerulonefritidy

- mezangiokapilární glomerulonefritida
- mezangiální IgA nefropatie
- membranózní nefropatie

d) postinfekční glomerulonefritidy:

- poststreptokoková a ostatní formy akutní proliferativní glomerulonefritidy
 - **Akutní poststreptokoková GM** ve své incidenci **klesla** (antibiotika) – proto ASL z tohoto důvodu vzácně

e) paraneoplastické glomerulopatie: karcinomy a lymfomy

f) maligní hypertenze: esenciální a sekundární

g) lékové postižení

Diagnostické markery

- **Diagnostický význam mají** specifické protilátky proti BM glomerulů (antirenální GN, Goodpastureův sy)
- ANCA protilátky (vaskulitidy)
- Pozitivní anti - ds DNK protilátky v kombinaci se snížením C3 jsou specifické pro SLE.

ASL Z RENÁLNÍCH PŘÍČIN – TUBULOINTERSTICIÁLNÍ POŠKOZENÍ (TIP)

Akutní TIP – charakteristika:

Je poškození renálních tubulů různé intenzity spojené se zánětlivými změnami intersticia.

Tubulointersticiální poškození (TIP) – výskyt

Toto TIP vedoucí k ASL nejčastěji následuje po:
šok, sepsy, nefrotoxiny endo- i exogenní, patologicky
zvýšená hladina látek normálně přítomných v organismu
(hyperkalcemie, krevní barviva apod.), toxoalergický účinek
léků, bakteriální nebo virové infekce.

Tubulointersticiální poškození (TIP) – lokalizace primárního poškození

Z hlediska lokalizace příčiny:

- a) primárně tubulární**
- b) primárně intersticiální**

Primárně tubulární poškození (1)

Ad a) Předpoklady pro vznik ASL z příčin primárně-tubulárních (1)

- vulnerabilita tubulů k účinku toxinů je velká
- nepoměr k průtoku krve v oblasti dřeně a kůry a jeho obrácení při poklesu perfúzního tlaku
- zvýšení koncentrace toxických látek v tubulech (zpětná resorpce vody, elektrolytů a močoviny)

Primárně tubulární poškození (2)

Ad a) Předpoklady pro vznik ASL z příčin primárně-tubulárních (2)

- tubulární sekrece nebo resorpce toxických látek
- koncentrační gradient směrem k renální papile stoupá
- náhlé změny pH moči
- močové koncentrace tubulárních enzymů

Poškození tubulů se může projevit až

akutní tubulární nekrózou (ATN).

Primárně intersticiální poškození

- *Ad b)* Primárně (tubulo-)intersticiální poškození
 - léky (antibiotika, analgetika, NAS, diuretika, antikonvulziva a řada dalších specifických léků)
 - infekce (bakterie, spirochety, ricketsie), viry
 - infiltrace maligními buňkami
 - systémová onemocnění (SLE, sarkoidóza,
 - Sjögrenův sy)
 - intersticiální rejekce po transplantaci ledviny

Primárně intersticiální poškození – patogeneze

- a) imunitní mechanismy (protilátky proti BM tubulů při alergické formě polékové nefritidy)
- b) depozice imunokomplexů při systémových chorobách

Klinický průběh akutní polékové intersticiální nefritidy

- rozvoj několik dnů až týdnů
- nezávislost na podávané dávce
- zvýšená teplota
- kožní exantém
- artralgie
- jaterní léze
- hematurie
- eosinofilie
- různý stupeň snížené funkce ledvin
- mírný stupeň proteinurie (pod 1 g/24 hod.) a mikroskopická hematurie jsou vždy

Akutní *infekční* intersticiální nefritis (1)

je stále aktuálním onemocněním. Příčina:

- Přímý průnik infekčního agens
- Imunitní odpověď na systémovou infekci
- Poškození následkem alergické reakce na podaná antibiotika

Infekční agens:

Bakterie, viry, toxoplazma, mykoplasma, leishmanie

Bakteriální průnik do renálního parenchymu se děje:

- per continuitatem (při anatomických překážkách)
- při septikemii hematogenní cestou (mykoticko-embolizovaná ložiska)

Akutní *infekční* intersticiální nefritis (2)

Predispoziční faktory

- Vyšší věk
- Immunodeficiency
- Metabolické choroby (diabetes)
- Prolongované podávání cytostatik a kortikoidů
- NSA

Akutní *infekční* intersticiální nefritis (3)

Klinický obraz odpovídá akutní pyelonefritidě:

- horečka
- bolesti v bedrech a při močení
- zimnice s třesavkou, celková zchvácenost
- močový nález: bakteriurie a leukocyturie

Další příčiny postižení intersticia (1 - bez pyelonefritidy)

- u hemoblastóz
- u systémových chorob
- u hepatorenálního syndromu
- u nefrotického syndromu
- u diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC)

Další příčiny postižení intersticia (2)

Akutní pyelonefritida vede vzácně k ASL, může se však objevit u takto predisponovaných nemocných:

- s primárně sníženou funkcí ledvin
- se solitární ledvinou
- s bloádou v močových cestách
- imunodeficitu
- u diabetiků
- u infekcí leptospirami (Weilova choroba)
- u hemoragické horečky (hantaviry)
- při salmonelóze
- shigelóze
- u cholery a jiných typů průjmových onemocnění

Přehled příčin tubulárního poškození vedoucího k ASL

Akutní tubulární nekróza:

- ischemická
- prolonožovaná hypoperfúze při prerenálním ASL
- při septických stavech (toxoinfekčně hypovolemický šok)
- při multiorgánovém postižení
- nefrotoxická: antibiotika, cytostatika a imunosupresiva, organická rozpustidla, glykoly, houby, jedy, těžké kovy, radiokontrastní látky

ASL Z POSTRENÁLNÍCH PŘÍČIN

Obstrukce močových cest:

- Konkrementy
- Prostata
- Nekróza papily (analgetika, DM, TBC)
- Ligatura močovodu (gynekologické a chirurgické komplikace)
- Retroperitoneální hematom (trauma, operace)
- Urologické vyšetření (edém sliznice, kontrastní látky)
- Velká krevní koagula
- Nekrotická tkáň (biopsie, operace)
- Atonie a ruptura močového měchýře

ASL z postrenálních příčin – působení obstrukce

Každá překážka může obecně způsobit:

Vzestup tlaku nad obturací (nebezpečí i u krátkodobé překážky).

Je nutno zjistit:

- zda není oboustranná obstrukce
- zda ledvina není solitární
- zda není na druhé ledvině reflexní anurie při renální kolice

Při dlouhodobé obstrukci je nebezpečí hydronefrózy a těžké refluxové nefropatie (spojené s infekcí).

Schéma akutního poškození ledvin



Změny vnitřního prostředí v průběhu ASL (vyvíjejí se několik dnů)

V plazmě:

- Hyperkalemie
- Retence vody
- Zvýšená koncentrace močoviny, kyseliny močové
- Kreatininu
- Aminokyselin aj.
- Metabolická acidóza (snížené vylučování H^+ iontů, zdrojem jsou anorganické i organické kyseliny vznikající v metabolismu)

Důsledky změn při ASL pro organismus

Hyperkalemie vyšší než 7 mmol/l narušuje stav buněk srdečního převodního systému a kardiomyocytů → arytmie srdeční

Retence vody → zvýšení plazmatického objemu → objemové přetížení, hypertenze (= tlakové přetížení) → překrvení až edém plic

Další příjem tekutin + metabolická voda → zředění tělesných tekutin, snížení osmolality intracelulárně i extracelulárně → hyponatremie, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení objemu jednotlivých orgánů i mozku → zvýšení intrakraniálního tlaku, mozková ischemie a hypoxie: bolesti hlavy, nauzea, zvracení, různé stupně poruch vědomí

Důležitá opatření

V průběhu ASL je důležité

- **Měření krevního i centrálního žilního tlaku (dehydratace)**
- **Zavedení močového katetru**
- **Bilanční monitorování**

Funkce tubulů u ASL

U jednotlivých příčin ASL může a nemusí být zachována funkce tubulů

- **Zachovaná je nejčastěji:**
- U prerenálních příčin
- U případů intrarenální vazokonstrikce
- Postižení renálních kapilár
- A u některých poruch odtoku moči

Většinou jde o oligurické ASL

Zachovaná funkce tubulů – důsledky

Při ASL z prerenálních příčin je zpravidla snížena GF, ale dobrá funkce tubulů způsobí:

- Zvýšení poměru koncentrace močoviny ke kreatininu v plazmě (10:1 až 15:1 na 20:1 až 30:1)
Vysvětlení: snížené množství profiltrované močoviny (snížená GF) vede ke zvýšené zpětné resorpci funkčními tubuly
- Je sníženo množství profiltrovaného kreatininu (snížená GF), kreatinin se vyloučí, ale přes tubuly se jeho část vyloučí ještě exkrecí (při jeho zvýšené hladině v plazmě)
- Ověřit zachovanou funkci tubulů lze stanovením koncentrace kreatininu v plazmě a moči

ASL s porušenou funkcí tubulů

v tubulech je nedostatečně resorbováno natrium →
zvětšený objem moči (poškozena funkce tubulů)

Neoligurická forma akutního renálního selhání →
polyurie nebo normální diuréza, snížená GF

Další nálezy:

- Osmolalita moči nižší než 350 mosm/kg
- Koncentrace natria v moči vyšší než 40 mmol/l
- Frakční exkrece natria je vyšší než 1%

Kompenzační reakce a funkce tubulů

Klinicky:

Hypotenze, snížení průtoku krve ledvinami → zvýšení sekrece reninu → tvorba angiotenzinu II → zvýšený aldosteron → pak zvýšení resorpce natria v dist. tubulu ledvin (toto ovšem pouze tam, kde tubuly jsou schopny zareagovat), a potom → v moči nízké natrium, ztráta kalia a H^+ ; zvýšená resorpce vody, zvýšené ADH, vysoká osmolarita moči, močovina převažuje.

Průběh ASL

1. Fáze počátečního poškození
(oligoanurie x neoligoanurie)
2. Fáze časně diurézy
3. Fáze pozdní diurézy
4. Fáze reparace

Průběh ASL: 1. Fáze oligourie

Ad 1) Fáze oligurie: 1 – 2 týdny

- hyperhydratace (retence vody včetně metabolické, zvýšení tělesné hmotnosti)
- hyperkalemie (vyšší než 7mmol/l → arytmie srdeční)
- těžká acidóza (anorganické i organické kyseliny z metabolismu), zvýšení NPN

Průběh ASL: 2. Fáze časné diurézy

Ad 2) Fáze časné diurézy:

Diuréza je větší než 300 ml/24 hod., zatím je snížena glomerulární filtrace + porucha tubulárních funkcí.

NPN stále vysoké hodnoty.

Od 2. týdne se mohou objevit uremické komplikace.

Průběh ASL: 3. Fáze pozdní diurézy

Ad 3) Pozdní diuréza

Polyurie, pokles NPN, normalizuje se GF, dlouhodobě zůstává porucha tubulárních funkcí (porucha koncentrační schopnosti 3 – 12 měsíců)

Prognóza závisí na včasné diagnóze základního onemocnění a jeho léčení. Pozor na komplikace v průběhu nemoci (sepsy, krvácení apod.)

Orgánové komplikace ASL Uremie

- **Postižení GIT:** krvácení, stresový vřed, erozivní gastritida, uremický GIT syndrom
- **Uremická perikarditida, dýchací systém**
- **Hematologické komplikace:** normochromní, normocytární anemie (hemodiluce, hemolýza, krvácení). Poruchy hemokoagulace mohou být způsobeny trombocytopenií, trombocytopatií i poruchou koagulačních faktorů (sepsy, léky, toxiny, DIC apod.)
- **Neurologické poruchy:** CNS, letargie, somnolence nebo naopak zvýšená dráždivost, zmatenost, křeče
- **Kosterní a svalový systém:** osteomalacie, osteitis fibrosa, osteoporóza („renální osteodystrofie“), svalová slabost, dna
- **Kůže:** svědění, žlutá pigmentace

Rizikové faktory vzniku ASL

- Sepse
- Akutní pankreatitida
- Rabdomyolýza
- Hemolýza
- Jaterní isnuficience
- Antibiotika
- Cytostatika
- Umělá ventilace při respiračním selhání
- Rychlé odvodnění diuretiky – terapeutická hypovolemie
- Podání kontrastních látek
- Paraproteinemie

Akutní indikace k dialýze

Absolutní:

- Hyperkalemie větší než 6 mmol
- Hyperhydratace se srdečním selháním
- Těžká metabolická acidóza
- Klinicky vyjádřená uremie (perikarditis, GIT, neuropatie apod.)
- Intoxikace dialyzovatelným jedem

Nutná:

- Hyperazotemie (urea > 35 mmol/l, kreatinin > 500-600 μ mol/l)
- Hyperkalcemie > 4 mmol/l, hyperurikemie těžkého stupně
- Oligoanurie > než 3 dny

Základy terapie při ASL

1. Zvládnutí život ohrožujících stavů a komplikací ASL
2. Odstranění vyvolávající příčiny
3. Úprava konzervativními prostředky (tekutiny, natrium, kalium, kalcium, fosfor, magnezium)
4. Dialýza

CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEDVIN (CHSL)

CHSL je stav, kdy funkce ledvin je snížena natolik, že ledviny nejsou schopny udržet normální složení vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek, speciálních dietních a medikamentózních opatření a při vyrovnané metabolické situaci organismu.

Chronická renální insuficience (CHRI)

Chronická renální insuficience (CHRI) je stadium chronických renálních onemocnění, kdy funkce ledvin klesne na takovou úroveň, že dochází k výrazným změnám ve složení extracelulární tekutiny.

Současně se projevují změny:

- a) Metabolické (nedostatečná exkrece)
- b) Metabolicko-endokrinní (vystupňované zejména při zátěži)

Jde o postupný zánik ledvinných funkcí.

Renální funkční rezerva, CHRI a CHSL

Snížení glomerulární filtrace (GF) o $\frac{1}{4}$ fyziologické GF nevede ke změnám ve složení vnitřního prostředí, nebo způsobí jen přechodné krátkodobé změny.

Je to stadium snížení renální funkční rezervy.

Ale: GF rovnající se pouze $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{5}$ normální GF lze považovat za **hranici ledvinného selhání** – s trvalým zvýšením zplodin metabolismu.

Renální insuficience je tedy rozmezí mezi $\frac{3}{4}$ až $\frac{1}{4}$ normální funkce ledvin.

Nejčastější příčiny CHRI a CHSL

- § Diabetická nefropatie
- § Hypertenze
- § Glomerulonefritida
- § Intersticiální nefritidy
- § Nefroskleróza
- § Polycystická ledvina

Důsledky CHRI a CHSL

- § Hromadění zplodin tělesného metabolismu
- § Převodnění organismu (nebo dehydratace)
- § Hypo-, hyperkalemie
- § Anemie
- § Kostní choroba
- § Hypertenze
- § Polyneuropatie

CHRI a CHSL – hlavní biochemické změny

- § Snížení clearance (kreatinin)
- § V plazmě – změny hladin:
urea, kreatinin, kyselina močová, kalium, fosfáty,
homocystein, β_2 -mikroglobulin
- § Metabolická acidóza
- § Zvýšeny lipidy, hlavně triglyceridy (TG)
- § Zvýšen parathormon ($\uparrow$ kalcium)
- § Anemie
- § Oxidační stres, mikrozánět, AGEs
- § a další látky, považované za uremické toxiny

CHRI a CHSL – Kreatinin a močovina

- Koncentrace kreatininu a močoviny v séru**
(při dietním omezení příjmu bílkovin) a
při vyrovnaném metabolickém stavu organismu

postupně stoupá (sledujeme v čase)

zejména při snížení GF na 20 – 25 % normálních hodnot

CHRI – adaptivní změny a glomeruloskleróza

CHRI = postupný zánik funkčních nefronů (vyvolaný základním patologickým procesem) vede k **adaptivním změnám v reziduálních nefronech**

AZ krátkodobé umožní přechodnou stabilizaci vnitřního prostředí

AZ dlouhodobě působící → další poškození glomerulů i tubulů

– **na konci je skleróza glomerulů**

CHRI – adaptivní změny a funkce tubulů

Funkční přestavba reziduálních nefronů spočívá v celkovém poklesu GF, vzestupu sérového kreatininu (S-Kr) a ten může být kompenzován změnou intenzity tubulárních procesů –

resorpce i sekrece – sledujeme v čase.

Intenzitu tubulárních transportních procesů lze zjišťovat **frakční exkrecí jednotlivých sledovaných látek.**

CHRI a CHSL – metabolické změny

Chronické onemocnění ledvin (CHOL) tak přechází v CHRI a ta pak přechází plynule (individuálně různě rychle) do CHSL.

V tomto vývoji dochází často k hlubokým metabolickým změnám.

Dyslipidemie, hyperlipidemie (u pacientů bez nefrotického syndromu)

se projevují:

- § Zvýšenou hodnotou TG
- § Zvýšenou hodnotou VLDL, částečně i LDL
- § Sníženou hodnotou HDL
- § Sníženou hodnotou HDL-cholesterol
- § Celkový cholesterol normální (n) nebo zvýšen

Hyperlipoproteinemie není v korelaci s úbytkem ledvinné tkáně, souvisí s poruchou exkreční funkce ledvin a s biochemickými změnami, které s tím souvisí.

Na hyperlipoproteinemii se podílí jejich porušené odbourávání, lipoproteino-lipázový systém je u nemocných převážně snížen (je možná také současná porucha tvorby apoproteinů).

Příčiny zvýšené hladiny TG

§ Zvýšení tvorby

§ **Snížené odbourávání** (inzulinemie nalačno – zvýšená syntéza TG v játrech – i zvýšená lipolýza tukové tkáně)

§ V tukových buňkách i plazmě je zvýšená hladina volných mastných kyselin (↑ hladina katecholaminů ?, parathormonu a růstového hormonu ?)

§ V plazmě je normální hladina MK, ↓ hladina albuminu ?

Kardiovaskulární komplikace u CHRI a CHSL (1)

Změny v metabolismu lipidů u CHRI vedou k akceleraci arteriosklerózy → zvýšení počtu kardiovaskulárních chorob, je vysoký výskyt rizikových faktorů:

- § Arteriální hypertenze
- § Hyperlipoproteinemie
- § DM
- § Poruch glycidové tolerance
- § Hyperurikemie
- § Stres
- § Po transplantaci: imunosuprese

Kardiovaskulární komplikace u CHRI a CHSL (2)

Karnitin – patří k lipidům – hladiny v průběhu CHON jsou **nestabilní**

Hyperhomocysteinemie, -urie: ↑ v průběhu CHON
v závislosti na poklesu renální funkce

Homocystein (Hcy): ↓ biologickou dostupnost NO, což vede ke ↓ vazodilatace – dysfunkce endotelu – **začátek aterosklerózy** – kardiovaskulární komplikace.

Hcy působí také přímo toxicky na endotel – stimuluje buňky hladké svaloviny (přes tromboxan) – agregace destiček, zvýšení Lp(a) – oxidace LDL, **akcelerace aterogeneze**.

Kardiovaskulární komplikace u CHRI a CHSL (3)

CHRI – leptin ↑ adekvátně se snižováním renálních funkcí
(příčina anorexie a nízkého kalorického příjmu)

Poruchy metabolismu proteinů u CHRI a CHSL

Posuzujeme:

- **Celkovou hladinu sérových bílkovin** (relativně málo citlivý indikátor), nemá klesnout pod 60 g/l
- **Sérovou hladinu albuminu** (citlivější indikátor), nemá klesnout pod 35 g/l
- **Sérovou hladinu transferinu** (rovněž citlivější indikátor) nemá klesnout pod 2 g/l.

Malé proteiny – indikátory činnosti tubulů

Typickým nálezem pro sníženou exkreční činnost ledvin jsou zvýšené hladiny menších bílkovinných molekul:

- α -, β -mikroglobulinů
- lysozomů
- α_1 -glykoproteinu
- fibrin-degradačních produktů

Aminokyseliny v plazmě u CHRI a CHSL

- **Zásadně se při CHRI mění spektrum aminokyselin (AMK) takto:**
- ↓ plazmatické koncentrace AMK esenciálních
- ↑ koncentrace AMK neesenciálních

Důsledky změn metabolismu proteinů u CHSL

Znalost profilu proteinového metabolismu má význam pro dietoterapii.

Důsledky poruch metabolismu bílkovin souvisí s poruchami metabolismu:

- Lipidů
- Sacharidů
- Kalciofosfátového metabolismu
- Magnesia, natria, kalia
- Stopových prvků

Endokrinní abnormality u CHRI a CHLS

Metabolismus bílkovin a AMK ovlivňuje i některé endokrinní abnormality:

- ↑ hladina PTH, insulinu, STH, prolaktinu, LTH, gastrinu, TSH
- ↓ hladina erytropoetinu
- ↓ 1,25-cholecalciferolu
- ↓ somatomedinu

Změny GIT u CHRI a CHSL

Porucha spektra AMK a bílkovin – odraz na GIT traktu:

- enzymové defekty v buňkách tenkého střeva i změny mikroflory
- ovlivnění resorpce, metabolismu urey, amoniaku, kyseliny mléčné, kreatininu, dimethyl- a trimethylaminů, indolových látek apod.

CHRI a CHSL – porucha metabolismu sacharidů

- ↑ **glykemie nalačno** až „prediabetický typ“ křivky
- ↑ **hladina inzulinu** (periferní tkáňová rezistence postreceptorového typu)
- ↓ schopnost ledvin katabolizovat inzulin
- ↑ **inhibitor utilizace glukózy** (hippurát) ve svalu a kůži – svalová slabost)

Glukóza a hyperglykémie u CHRI a CHSL

Důsledky hyperglykémie u CHRI

- Zvýšení glykovaného hemoglobinu – ovlivňuje BM ve svalech a ledvinách - ↑ **syntézy TG**
- **PTH** participuje na metabolismu glukózy **přes ionty kalcia** - ↓ produkce inzulinu v Langerhansových ostrůvcích.

CHRI a CHSL – voda a ionty sodíku

Základní znalost:

- **velikost diurézy a příjem tekutin**

Je tendence buď k retenci vody a sodíku – otoky,

↑ tělesné hmotnosti:

- **u nefrotického syndromu** (aktivace RAAS) –
retence sodíku a vody je proporcionální, plazmatická
hladina sodíku se nemění.

U nemocných s větší žízní (více vody než natria)
plazmatický sodík ↓ na dolní hranici normy:

- **hyponatremie diluční**

Pokročilá CHRI – polyurie (1)

Pokročilé stadium CHRI

- retence natria
- hodnoty natria v moči jsou nižší.

Pokročilá CHRI – polyurie (2)

CHRI může být také spojena s polyurií – nebezpečí rozvoje dehydratace:

Příčina: narušení tubulárních funkcí
(polycystické ledviny, tubulointersticiální nefritidy).

Celkové ztráty natria močí mohou být vysoké – polyurická izostenurie.

Pokročilá CHRI – depleční hyponatremie

Za tohoto stavu omezení soli v dietě (ztráty natria močí trvají) → závažná dehydratace ($\downarrow$ GF, $\uparrow$ S_{Kr} a S_{urea}), natrium v moči $\uparrow$ - **depleční hyponatremie**.

Podobná situace: u nemocných s retencí natria + nekontrolovaná léčba diuretiky (furosemid) → rozvoj dehydratace $\downarrow$ extracelulární tekutiny $\downarrow$ pokles TK, $\uparrow$ puls, slabost, svalové křeče.

Ionty K^+ při CHRI a CHSL

Kalium kolísá:

Nemocní s polyurií – **hypokalemie**

Přijímání kalia (ovoce) – **hyperkalemie**.

Hladina kalia má vztah k metabolické acidóze.

Acidóza: kalium z buněk do ECT – hyperkalemie
(opak metabolická alkalóza).

Ionty K^+ u CHRI a CHSL – ztráty střevem

U CHRI je zvýšené vylučování kalia střevem

(kompenzace snížení renální funkce + uvolňování kalia z buněk) např.

z ery: hematomy, krvácení z GIT

z buněk tkání při katabolických procesech.

CHRI, CHSL a acidobazická rovnováha

CHRI – rozvoj metabolické acidózy: snižuje se pH krve, HCO_3 a PCO_2 .

Těžká acidóza: obtíže dechové – velké acidotické (Kussmaulovo dýchání).

Důsledky acidózy: uvolňování kalcia z kostí – **renální osteopatie**

Acidóza u nemocných s CHRI zvyšuje intenzitu katabolických procesů.

Příčiny acidózy u CHRI a CHSL

- ↓ exkrece aniontů (fosfátů, sulfátu, urátu),
- ↓ tubulární resorpce HCO_3 (**proximální tubulární acidóza**);

Také je porucha v sekreci vodíkových iontů, jakož i v udržování protonového gradientu v distálních úsecích nefronu (**distální tubulární acidóza**).

CHRI a CHSL - porucha kalcia a fosfátů

↓ **kalcia** (není tetanie !) – není pokles frakce ionizovaného kalcia při současné acidóze.

Pozor na příliš urgentní alkalizační terapii – může se objevit tetanický záchvat !

↑ **anorganických fosfátů**

Mechanismy vzniku hypokalcemie

1. ↓ **střevní resorpce Ca^{++}** (nedostatek aktivní formy vitaminu D – vážne jeho konečná hydroxylace v ledvinách).
2. ↑ **plazmatické hladiny fosfátů** (↓ vylučování fosfátů).

Důsledky:

je stimulace ke zvýšenému výdeji PTH (**sekundární hyperparathyreóza**) → zvýšená mobilizace Ca^{++} z kostí, je snížena tubulární resorpce fosfátů.

Jsou zvýšené nároky na sekreci PTH → příštítná tělíska → hyperplazie → adenomy (až autonomní) → **terciární hyperparathyreóza** → závažné změny v kostním metabolismu → **renální osteopatie**.

Renální osteopatie

Renální osteopatie je kombinací patologických procesů:

- a. Snížení aktivního vitaminu D** → rozvoj osteomalacie (u dětí rachitis)
- b. Zvýšení PTH** → rozvoj osteodystrofie → osteoporóza

Laboratorně:

↓ plazmatické hladiny Ca^{++}

↑ alkalické i kyselé fosfatázy

RTG – charakteristický nález: poslední články prstů ruky (roztřepení), klavikula, páteř, dlouhé kosti.

Sledování hladin PTH laboratorně a jednotlivých složek vitaminu D

CHRI a CHSL - poruchy hemokoagulace

Zvýšení protrombotických faktorů, fibrinogen,
PA1-1

V reziduálních nefronech **hromadění destiček –
mikrotromby**

Hemoragická diatéza, primární defekt hemostázy.

CHRI a CHSL – kyselina močová

CHRI – kyselina močová (KM)

se podílí na rozvoji CHRI **tubulointersticiálním poškozením** (mikrotofy) lokalizované v oblasti dřeně a papily.

Typický nález – **stopová proteinurie nebo mikroalbuminurie**.

Krystaly KM v Addisově sedimentu.

Mikroskopická hematurie, snížení koncentrační schopnosti ledvin.

CHRI, CHSL a oxidační a karbonylový stres

Působí modifikaci biologických struktur – odtud možná tvorba protilátek proti vlastním tkáním

Porucha oxidoredukční rovnováhy má příčinu:

- a. v nedostatku clearance reaktivních forem O_2 a N.
- b. snížená antioxidační ochrana (enzymy a jejich kofaktory, antioxidační vitaminy, deplece thiolů, hypalbuminemie – vztah k malnutrici)
- c. Modifikace biologických struktur, odkrytí nových epitopů – možná autoimunitní odpověď (vztah k arterioskleróze).

Markery oxidačního stresu

Markery: konečné produkty vzniklé vlivem oxidačního a karbonylového stresu:

AOPP (Advanced Oxidation Protein Product)

AGE_s (Advanced Glycation End Products)

ALE_s (Advanced Lipoperoxidation End Products)

Progrese a průběh CHRI a CHSL

**Postupný zánik nefronů až k terminálnímu selhání
Funkce ledvin.**

Různá rychlost progrese: posuzuje se na základě
rychlosti poklesu renálních funkcí:

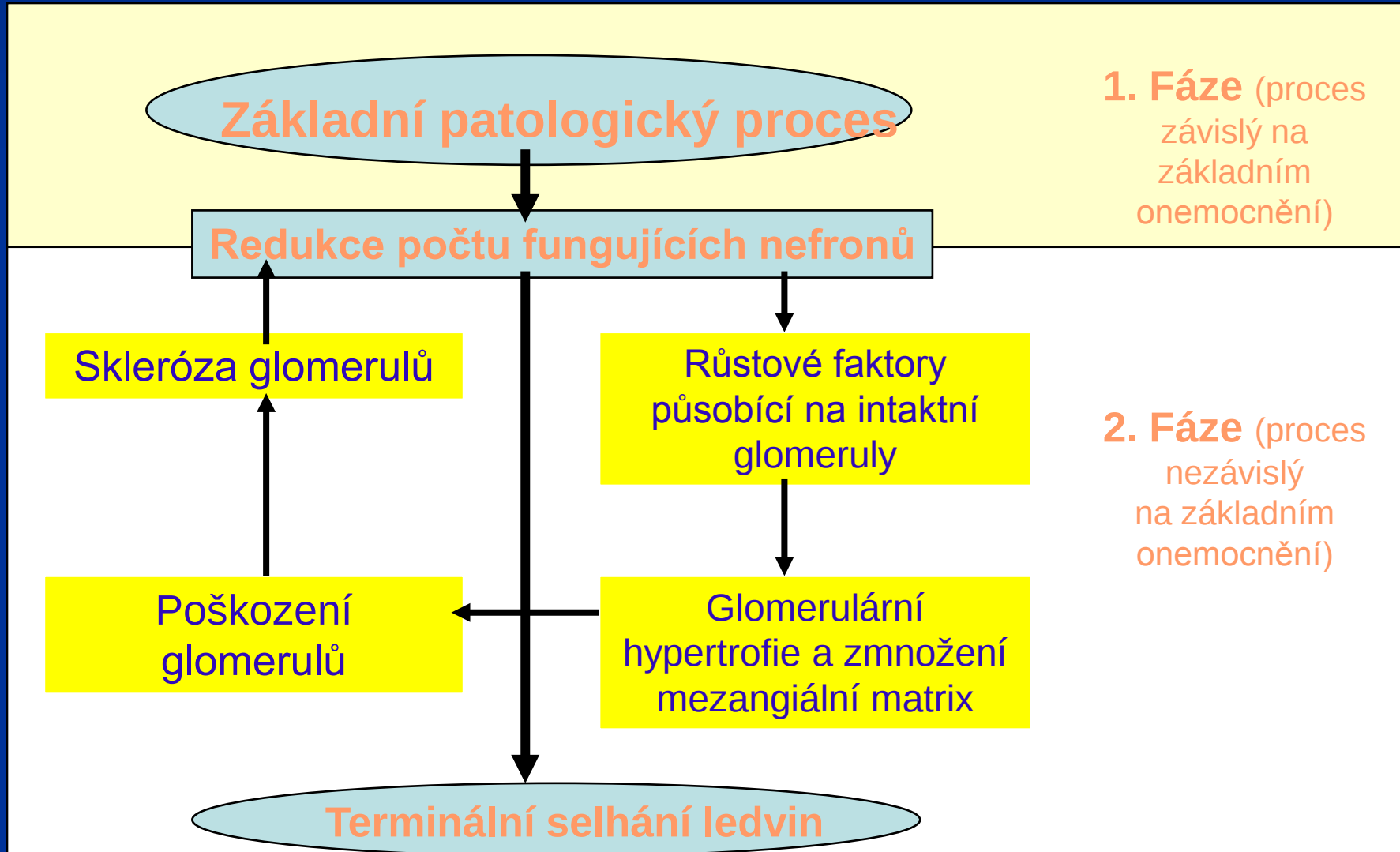
↓ reziduální GF – nepřímý ukazatel zániku
zbývajících nefronů a zde záleží na

ZÁKLADNÍM PATOLOGICKÉM PROCESU.

Dynamika změn u CHRI a CHSL

- **zánik významného množství fungujících nefronů** – v nich funkční změny – ty podmiňují další zánik nefronů: po určitém maxim. výkonu - **aktivace glomerulárního mesangia** – **skleróza glomerulů** – **kritické omezení dalších fungujících nefronů** – další zánik nefronů probíhá už **autonomním mechanismem** – ten není **závislý na primárním patologickém procesu v ledvině**. Na rozvoji glomerulosklerózy se uplatňují také **růstové faktory** – **hypertrofie glomerulů** (podmínka glomerulární sklerózy).

Fáze progresu chronických renálních onemocnění



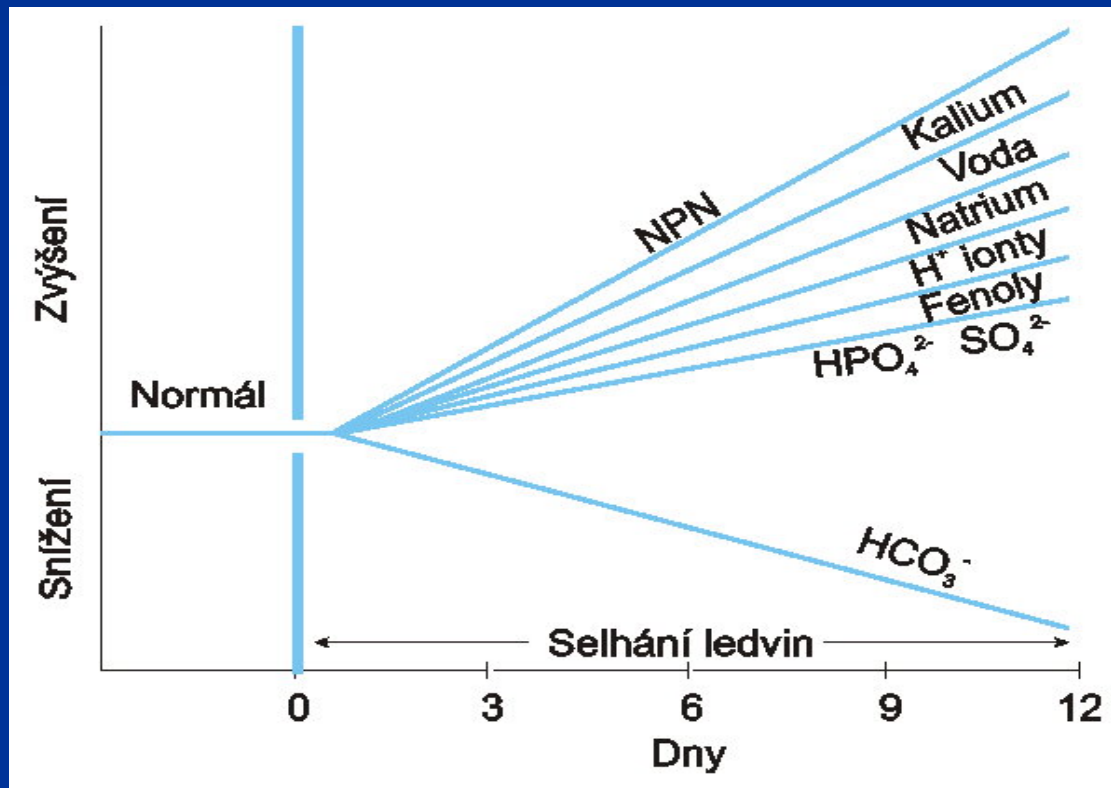
Aktivace růstových faktorů

Aktivaci růstových faktorů působí:

cytokiny, hyperlipidemie, makromolekulární depozita v mesangiu, zvýšení metabolismu v glomerulech – hemodynamické změny, narušení tubulárních funkcí, dehydratace – snížení GF - CHSL.

V průběhu rozvoje CHSL se mohou objevit některé uremické příznaky.

Vliv selhání ledvin na extracelulární složky



NPN = neproteinový dusík.

Podle: AC Guyton a JE Hall, Textbook of Medical Physiology, 2000

Terapie CHSL

Terapie CHSL:

Konzervativní – dieta

Medikamentózní

Náhrada funkce ledvin:

Hemodialýza (HD)

Peritoneální dialýza (PDL)

Transplantace ledvin

**Indikace absolutní i relativní k HD i PDL
jsou stejné jako při ASL.**

Hemodialýza – komplikace (1)

Komplikace při HD:

1. **Hypotenze** (nadměrná ultrafiltrace, arytmie, vzduchová embolie, perikardiální tamponáda)
2. **Křeče – pruritus**
3. **Disekvilibrační syndrom** – hypo-, hypernatremie, totéž kalium, hyperkalcemie, hypermagnezemie
4. **Akutní alergická reakce** – anafylaxe
5. **Horečka** (pyrogeny – bakterie, dialyzát)
6. **Bolest hlavy** – neklid, porucha čichu, demence
7. **Hypertenze** – změny iontů, vody
8. **Krvácivé příhody** – GIT, intrakraniální, retroperitoneální, oční

Kontraindikace HD: Hypotenze a čerstvé krvácení

Dialýza – komplikace (2)

1. **Kardiovaskulární** – hypertenze, ICHS, srdeční selhání
2. **Infekční** – porucha buněčné i humorální imunity
3. **Anemie** – poruchy koagulace
4. **Nervové** – polyneuropatie, dialyzační demence
5. **Kožní** – svědění
6. **Kostní a kloubní**
7. **Endokrinní a metabolické poruchy**
8. **GI poruchy**
9. **Maligní nemoci**
10. **Oční**
11. **Psychosociální problematika**

Transplantace ledvin

Transplantace ledvin (T- ledvin)

Náhrada funkce vlastních ledvin

Dárcovství

Základní problém: imunitní reakce příjemce na T-ledvinu.

Předcházení komplikacím příjemce:

- a) Kompatibilita AB0 krevních skupin
- b) Vždy negativní křížová zkouška
(sérum příjemce x lymfocyty dárce)
- c) Fenotyp HLA systému
- d) Titr cytotoxických protilátek (optim. co nejnižší až nulový)

Děkuji za pozornost