

Vybrané kapitoly z patologické fyziologie - ledviny

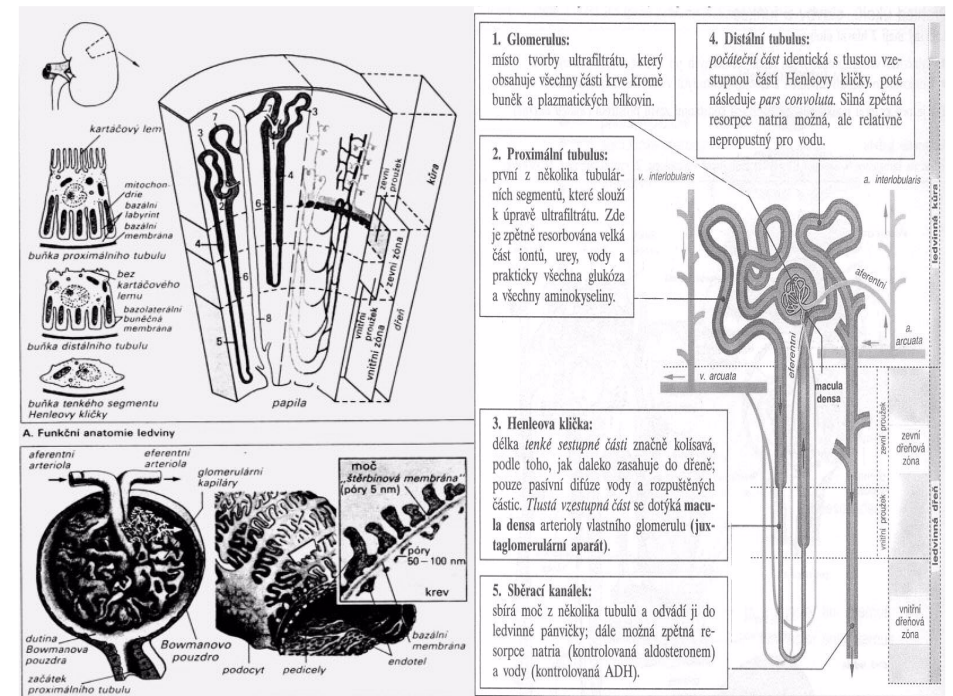
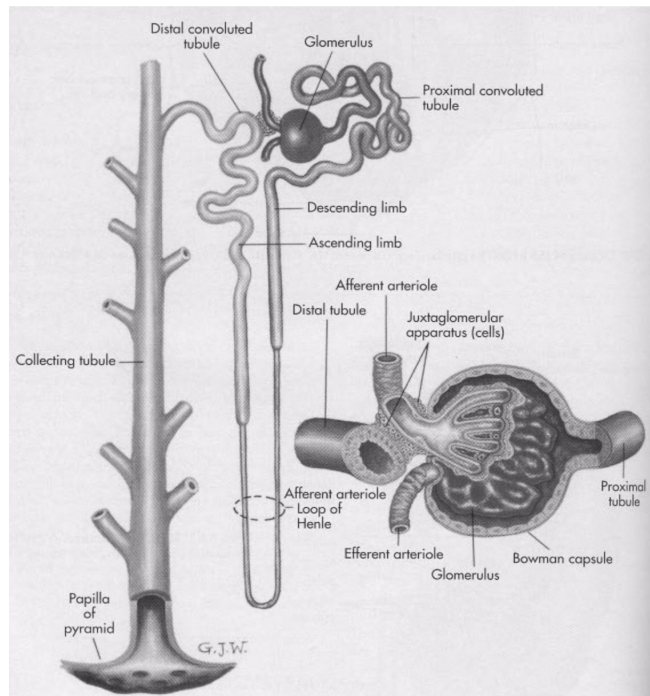
21. březen 2005

Doc. MUDr. Lydie Izakovičová Hollá, PhD.

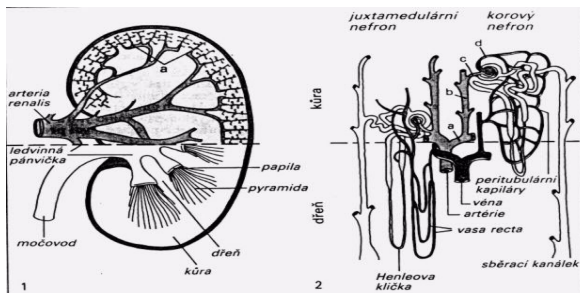
Funkce ledvin

Regulace vnitřního prostředí organismu udržováním:

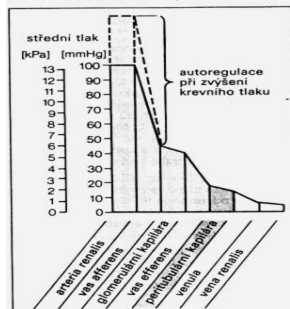
- Koncentrací nízkomolekulárních látek
- Objemu tělesných tekutin
- Vylučováním některých katabolitů – urea, kreatinin, kyselina močová
- Regulaci acidobazické rovnováhy
- Dlouhodobá regulace TK
- Produkce hormonů



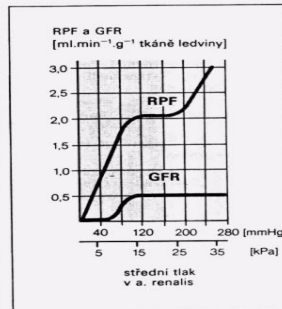
Oběh krve v ledvinách



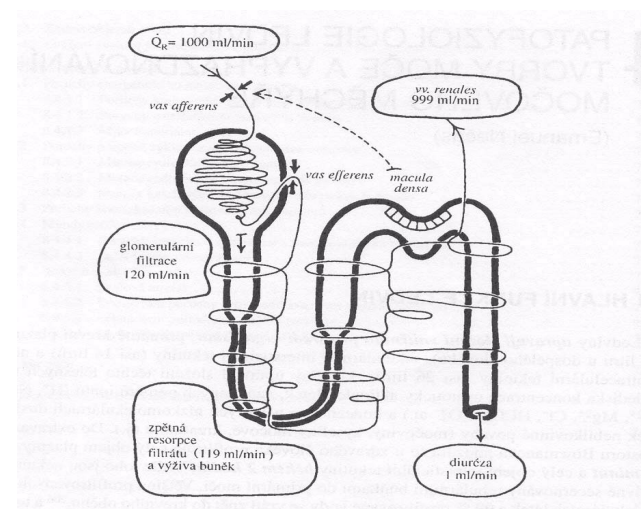
A. Cévní zásobení ledviny



B. Tlak v ledvinovém cévním řečišti



C. Autoregulace průtoku krve ledvinami a velikosti glomerulární filtrace



Průtok krve ledvinou a filtrace

Jako u všech orgánů platí i pro perfuzi ledviny Ohmova formule:

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

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

R však je proměnlivé (tzv. autoregulace ledviny), neboť jak renální perfuze, tak GFR jsou v širokém rozmezí systémových tlaků (90-190 mm Hg čili 11-25 kPa) konst.

Průtok krve (plazmy) ledvinou

Na základě Fickova principu:

- je stanoven arterio-venózní rozdíl v koncentraci některé látky vylučované ledvinami a množství této látky vyloučené do moči za určitý čas

$$(RPF \cdot P_{aPAH}) - (RPF \cdot P_{vPAH}) = V_u - U_{PAH}$$

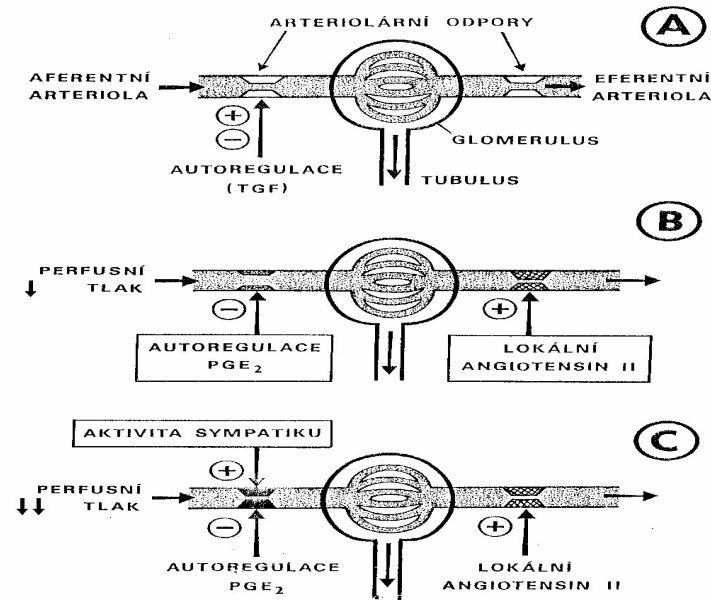
$$RPF = \frac{V_u - U_{PAH}}{P_{aPAH} - P_{vPAH}}$$

$$RBF = RPF / (1 - H_{tk})$$

$$\text{Clearance PAH} = \frac{V_u - U_{PAH}}{P_{aPAH}}$$

RBF je regulován ve dvojitým konfliktním zájmu:

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

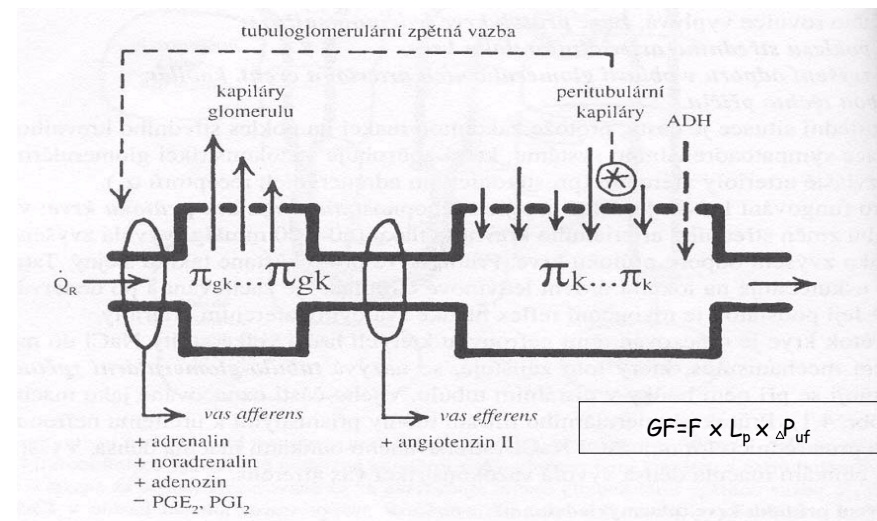


Autoregulace ledviny - mechanismy

Autoregulace ledviny zajišťuje homeostázu prokrvení ledviny a GFR navzdory kolísání systémového tlaku (např. při změnách polohy těla) a je vytvářena

- tzv. myogenním (Baylissovým) reflexem (rozpínané cévy se i in vitro kontrahují – asi vstup kalcia do svalových buněk)
- tubuloglomerulární zpětnou vazbou (TGF)

Glomerulární filtrace – proces ultrafiltrace plazmy do Bowmanova pouzdra



Dvě kapilární sítě nefronu jsou řazeny za sebou

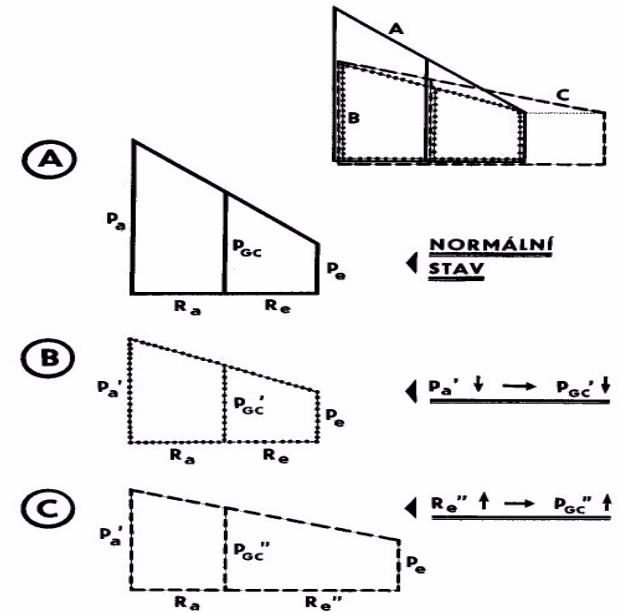
FAKTORY URČUJÍCÍ GFR

STARLINGOVY SÍLY

$$GFR = F * L_p * P_{UF}$$

$$P_{UF} = \frac{(P_{GC} - P_{BS})}{\Delta P} - \frac{(\pi_{GC} - \pi_{BS})}{\Delta \pi}$$

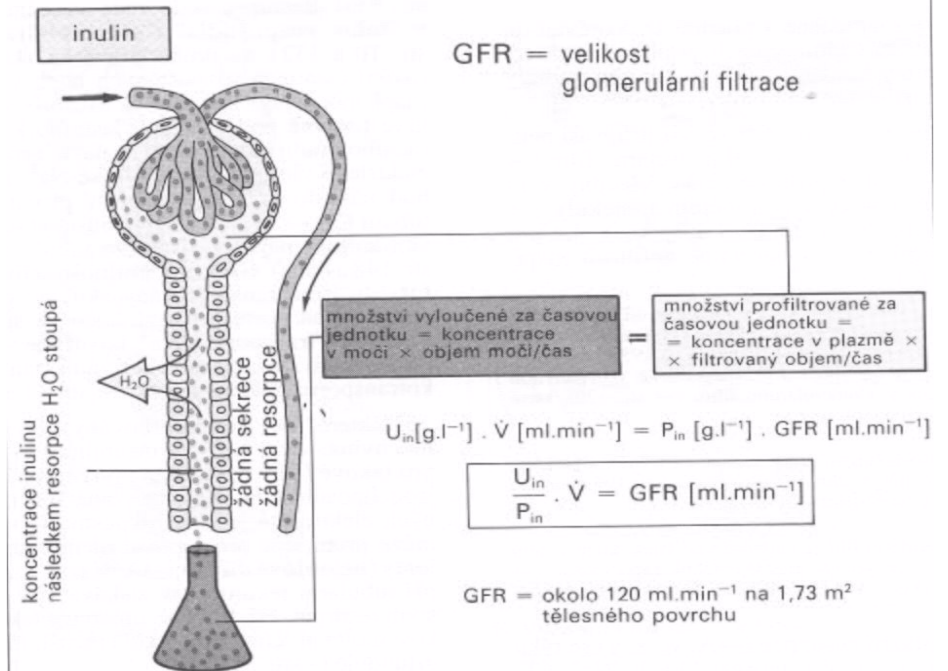
$$P_{GC} = \frac{R_e P_a + R_a P_e}{R_a + R_e}$$



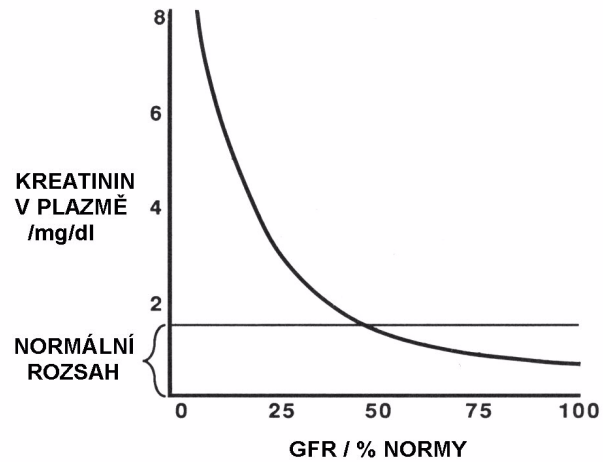
Důležité parametry ledvinné funkce

Glomerulární filtrační rychlost (GFR):

- Objem tekutin, který je za časovou jednotku profiltrován ve všech glomerulech [ml/min⁻¹]
cca 125 ml/min (cca 2 ml/s)
- Činí asi 1/5 RPF
- Podíl GFR/RPF ⇒ filtrační frakce



Vztah mezi $P_{\text{KREATININ}}$ a GFR je



Clearance (= vyklizení)

Objem plazmy, který je zbaven určité látky za časovou jednotku

(místo abychom řekli, že 25% látky přítomné v plazmě se vylučuje močí)

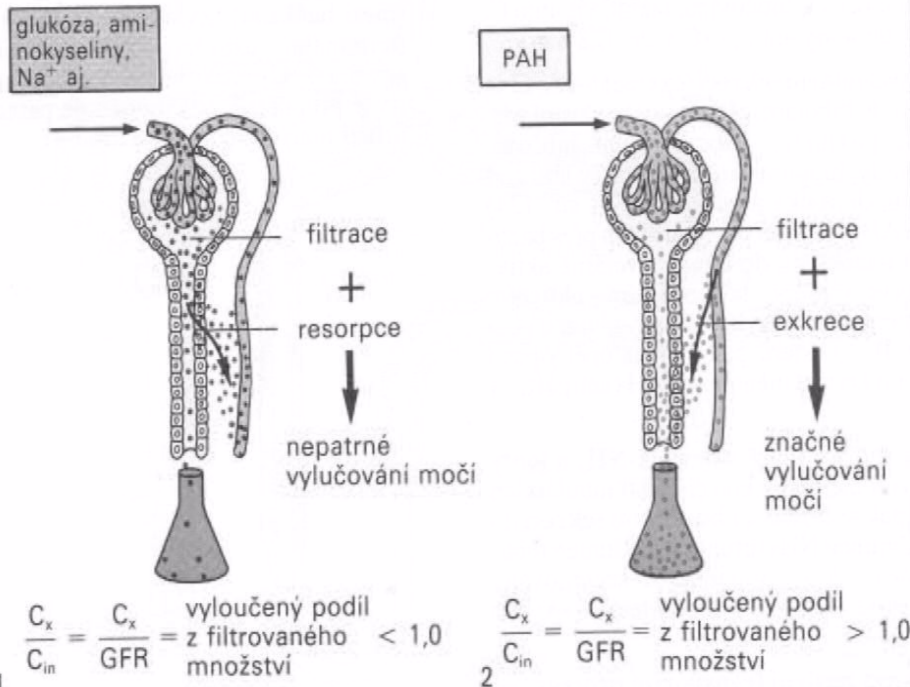
Výpočet clearance:

$$C_x = \frac{U_x * V}{P_x}$$

P_x = koncentrace v plazmě

U_x = koncentrace v moči

$V = dV/dt$ – rychlost toku (produkce) moči



Tubulární resorpce/sekrece

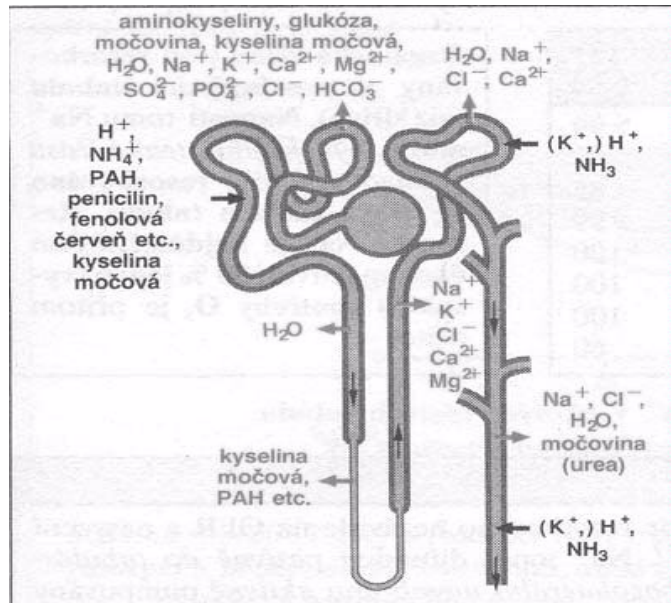
➤ Analogii zpětné resorpce tkáňového moku do krve ve venózní části mikrocirkulace

➤ Komplexní povaha – aktivní i pasivní děje

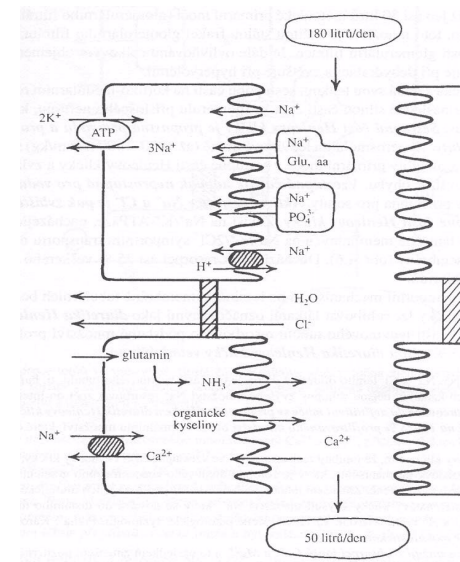


epitelové buky ledvinných tubul (a jejich hormonální řízení)

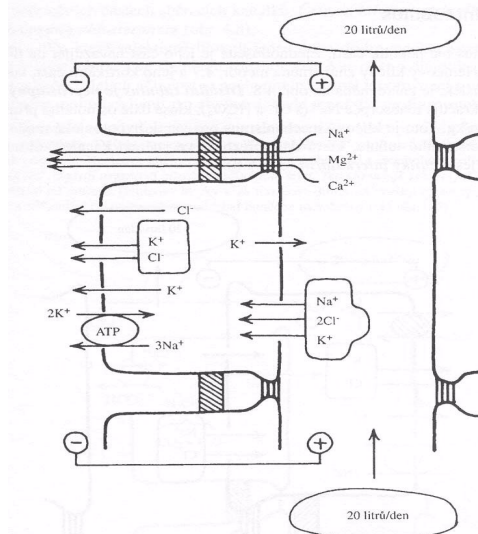
➤ Různé části tubulů → různé funkce



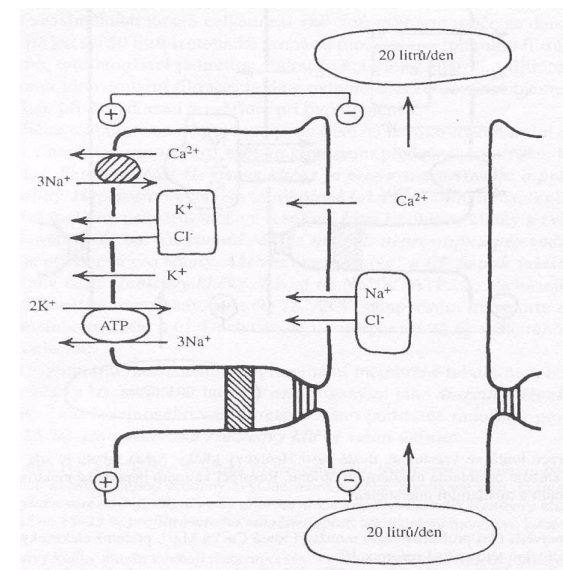
Proximální tubulus

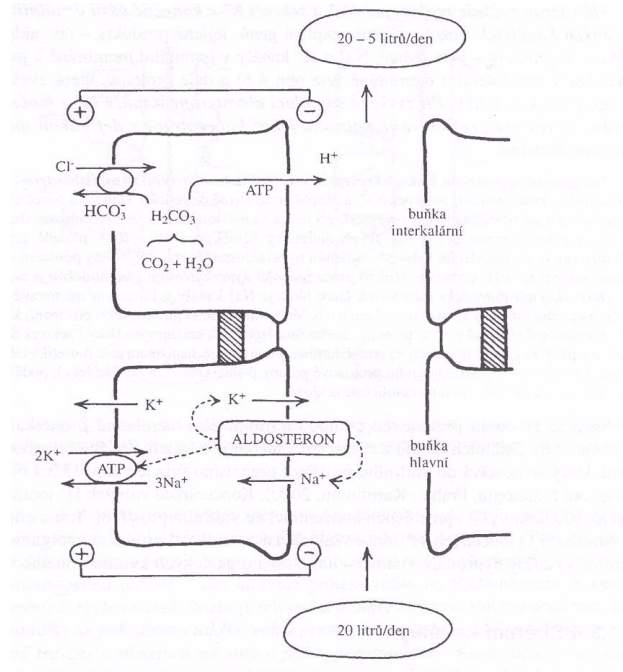


Henleova klička

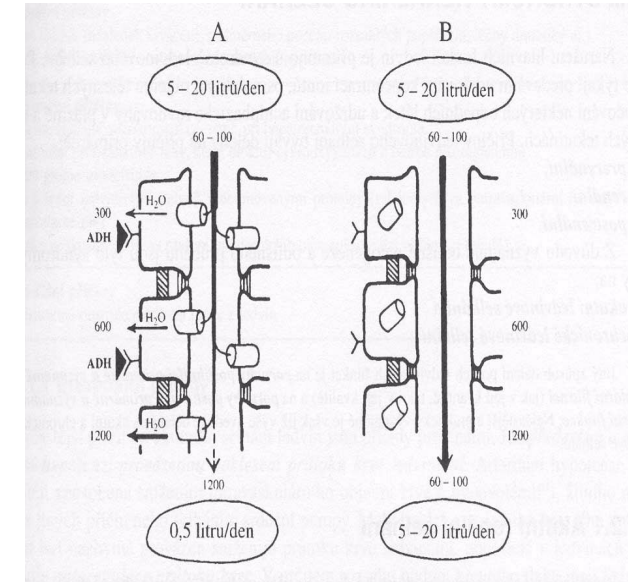


Distální tubulus





Sběrací kanálky

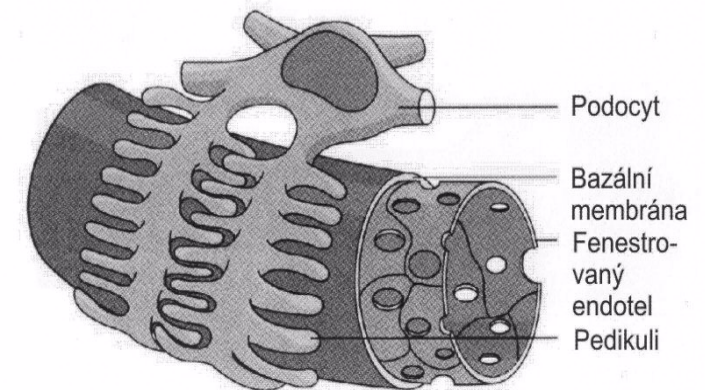


Nemoci ledvin

Rozdělení:

- Nemoci glomerulů
- Poruchy tubulů
- Poruchy cévního zásobení ledviny
- Ostatní – vrozené vady, cysty, tumory atp.

Glomerulární membrána



- permeabilita: propouští molekuly $M_r < 70\,000$
- selektivita: nepropouští negativně nabitě molekuly

Nemoci glomerulů

- obvykle se nazývají glomerulonefritidy

Rozdělení:

Dle průběhu – akutní

- rychle progredující
- chronické

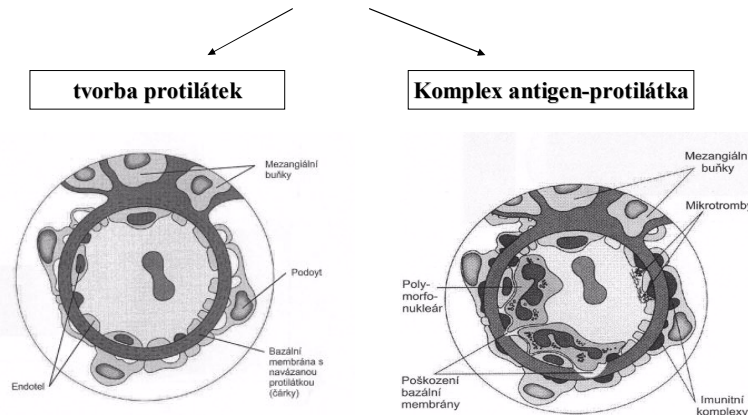
Dle rozsahu – difúzní

- fokální
- segmentální

Histologicky – proliferativní, membranózní, membranózně proliferativní apod.

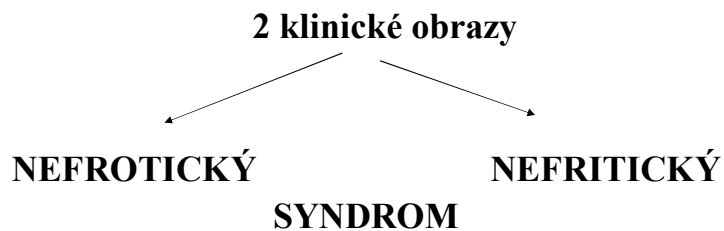
Etiopatogeneze

Imunitní mechanismy

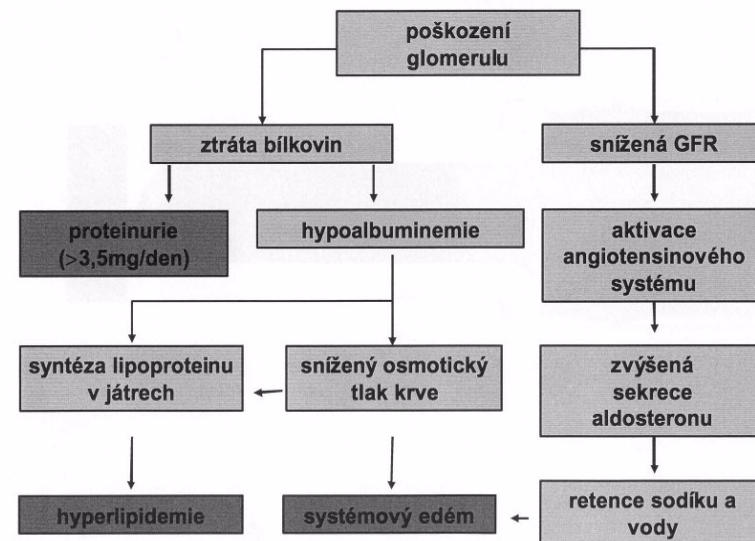


Důsledky glomerulárních poruch

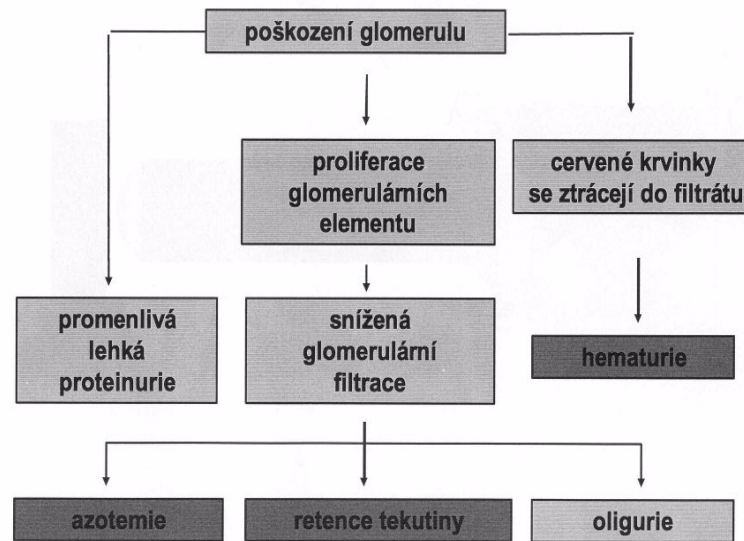
- zadržování látek, které se normálně vylučují
- únik složek plazmy, které se normálně nevylučují



Nefrotický syndrom



Nefritický syndrom



Poruchy funkce tubulů

Obecnými projevy porušené funkce tubulů jsou:

- glykosurie při normální koncentraci glukózy v krvi
- aminoacidurie
- polyurie
- nadměrné ztráty Na^+ (tzv. sůl ztrácející nefropatie)
- poruchy ve vylučování iontů H^+ a NH_3^+ (tubulární acidóza)
- hypokalémie nebo hyperkalémie
- snížení koncentrační schopnosti ledvin
- přítomnost zvýšeného počtu válců v močovém sedimentu
- tubulární proteinurie (β_2 -mikroglobulin, lyzozym...)

Rozdělení poruch ledvinných tubulů

- **Vrozené poruchy**

tubulární metabolické defekty polycystické onem. ledvin

- **Získané poruchy**

- poškození funkce při obstrukci v odtoku moče
- ischemické poškození ledvinných tubulů
- toxické poškození tubulů
- poškození tubulů zánětem
- poškození ledvinného intersticia při chron. Hyperkalcémii a hypokalémii
- nefropatie způsobená analgetiky

Vrozené tubulární metabolické defekty

- Fanconiho syndrom – důsledkem defektu Na^+/K^+ -ATPasy

- postiženy transportní funkce proximálního tubulu:

- * renální glykosurie (při normální glykémii)
- * tubulární proteinurie (především β_2 -mikroglobulin)
- * aminoacidurie
- * hyperfosfaturie a hypofosfatemie
- * hyperurikosurie
- * proximální reální tubulární acidóza (\downarrow resorpce hydrogenuhličitanů)
- * frakční exkrece $\text{Na}^+ > 1\%$

- sekundární porucha kostí (rachitis, osteomalacie, poruchy růstu kostí)

- tendence k hypovolémii (projevy ortostatické hypotenze)

\Downarrow

sekundární hyperaldosteronismus \rightarrow hypokalémie (sval. slabost)

Renální tubulární acidóza (RTA)

• Proximální RTA (typ II)

- defektní je Na^+/H^+ kotransportér v prox. tubulu (\downarrow prox. sekrece H^+)
 \Rightarrow omezena resorpce bikarbonátů
- většinou jen snížená hladina plazm. bikarbonátů (norm. kyselá moč)
 \Rightarrow v krvi acidémie
 \Rightarrow umožní reabsorbovat více $\text{Cl}^- \rightarrow$ hyperchlorémie
- zvýšený p ísun bikarbonátů (záporn nabité) do distálního tubulu sniží lumenální potenciál – usnadní exkreci K^+
 \hookrightarrow hyperchloremická hypokalemická metabolická acidóza
- v kombinaci s Fanconiho syndromem nebo izolovan
- zablockovat resorpci bikarbonátů můžeme i podáním diuretik blokujících karboanhydrázu

• Distální RTA (typ I)

- důsledkem defektu H^+/K^+ -ATPasy v distálním tubulu a kortikálním sběracím kanálku
- je postížena acidifikace moči (v důsledku postižení sekrece H^+ iontů do distálního nefronu) – moč se může okyselit jen na $\text{pH} = 5,5-6$
- sniží se též reabsorpce bikarbonátů (norm. se vstřebává v dist. tubulu cca 10%)
- za do moče ztracené bikarbonáty do krve přejdou chloridy
- sniží-li se sekrece H^+ iontů do tubulů, zvýší se tím exkrece K^+ iontů
 \Rightarrow hyperchloremická hypokalemická metabolická acidóza

Další 2 d sledky distální RTA:

- osteomalacie a hyperkalcie – mobilizace solí Ca^{2+} a Mg^{2+} ze skeletu k pufrování kyselých aniontů
- nefrokalcinóza a nefrolithiáza – acidózou podmíněné utlumení glykolyt. enzymů (např. fosfofruktokinázy) vede k potlačení renální tvorby a vylučování citrátu (pro vazbu Ca^{2+}) \rightarrow Ca^{2+} -fosfátové krystaly

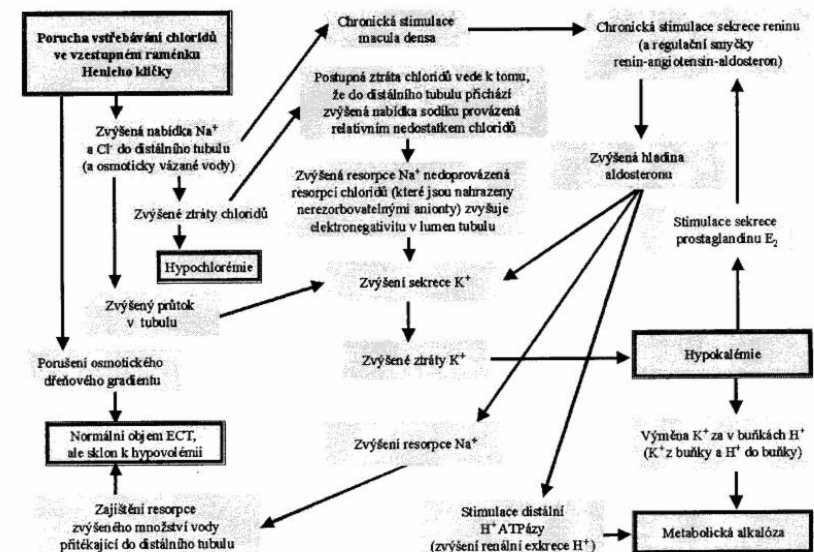
Barterův syndrom

- Příčinou je vrozený defekt $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ symportu v epitelích vzestupné části Henleovy kličky
- Snížená resorpce Na^+ vede ke zvýšenému Na^+ v distálních segmentech, což vede k stimulaci resorpce Na^+ v distálním tubulu s následnou zvýšenou sekrecí K^+
 \Rightarrow vylučování $\text{PGE}_2 \rightarrow$ stimulaci reninu \rightarrow zvýšení produkce ANG II a aldosteronu (zesiluje sekreci K^+)
- Projevy: sekundární hyperaldosteronismus se značnou hypokalémií a metabolickou alkalózou

svalová slabost

Pseudo-Barterův syndrom

- při chronickém užívání diuretik „nešetřících K^+ “ – např. furosemidu



Obr. 13.10 Patogeneza Barterova syndromu.

Lidlov syndrom

- Jde o defekt apikálních Na^+ kanálů v distálním tubulu, které jsou norm. aktivovány aldosteronem – při této poruše jsou aktivovány trvale (označován jako pseudohyperaldosteronismus)
- dochází k zesílené resorpci Na^+ a sekreci K^+ a H^+

⇒ důsledkem je hypertenze, hypokalémie a alkalóza

Na^+ kanál se dá terapeuticky selektivně blokovat diuretikem zv. amilorid

Renální diabetes insipidus

- defekt genu pro V_2 receptor (X chromozom) nebo mutace genu pro vodní kanál akvaporin 2 v epitelích sb. r. kanálk



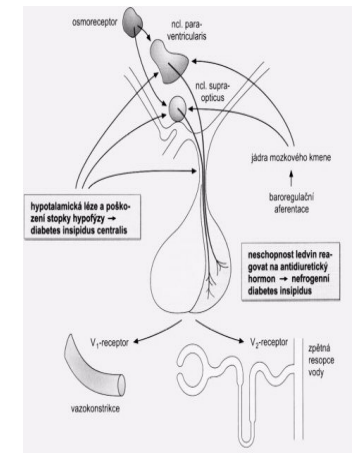
snížená schopnost koncentrovat moč i p i dostatku ADH



polyurie s nízkou osmolalitou moče

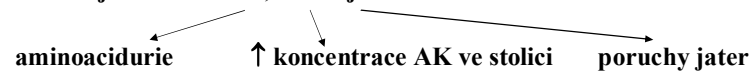


dehydratace (s hypernatrémii)



Poruchy transportu aminokyselin

- většinou jsou postiženy kotransportéry na apikálních membránách
- často nejen v ledvinách, ale i v játrech a ve střevě



- Koncentrace AK v plazm – normální (postižena jen renální resorpce)
- snížená

Hartnupova nemoc

- defekt transportérů pro neutrální AK (mimo glycin a iminokys.)
- důsledky: projevy nedostatku AK, poškození CNS produkty odbourávání (např. indikán), snížená syntéza nikotinamidu – kožní pelagroidní změny

Polycystické onemocnění ledvin

- jde o AD (vzácněji AR - juvenilní) onemocnění s tvorbou mnohočetných cyst s epitelovou výstelkou v ledvinách (vzácněji i játrech)
- Mutace genů PKD1 a PKD2 – produkty jsou polycystin 1 a 2 (funkce není dostatečně známa – snad plní funkci kanálů pro kationty (Ca^{2+}) v membráně ER)
- Projevy: - zvětšení ledvin
- hematurie
- renální arteriální hypertenze

⇒ CHSL se sníženou koncentrační schopností ledvin a ↓ GFR

Získané tubulární metabolické defekty

- Při poškození tubulů jde většinou i o postižení intersticia ledvin
⇒ tubulointersticiální nefropatie (tubulointersticiální nefritida)
- Projevy:
 - * počáteční hypertrofie tubul , přítomnost zánětlivých buněk v intersticiu, proliferací fibroblastů a hromadění kolagenu
 - * zmlý vyústí v atrofii tubulů a fibrotizaci intersticia → CHSL

Významná role v patogenezi se připisuje angiotenzinu II
→ farmaka inhibující tvorbu ANG II zpomalují průběh onemocnění

Poškození funkce ledvinových tubulů při obstrukci v odtoku moči

- ↑ tlaku v ledvinné pánvičce a ledvinných tubulech vede k dilataci
interference s aktivním transportem moči
(↑ tlak se propaguje do Bowmanova pouzdra ⇒ ↓ GFR
↓ RBF
⇒ atrofie nefron

Klinickou manifestací: anurie a ASL při úplné oboustranné obstrukci
CHSL s polyurií, azotémií, hyperkalémií u částečné

Po uvolnění obstrukce může dojít k tzv. postobstrukční diuréze
(výrazem obnovy nebo zvýšení GFR při současném postižení tubulů)

Ischemické poškození ledvinových tubulů

- Jde o stav označovaný jako
akutní tubulární nekróza (ATN)



Obr. 15.11. Příčiny akutní tubulární nekrózy

Toxické poškození ledvinových tubulů

- Celá řada nefrotoxických látek – zánětlivá reakce (intersticiální nefritida)
 - látky s původem v organismu: hemoglobin, myoglobin, kys. Močová
 - kovy: rtuť, arzen, olovo, kadmium...
 - tuková rozpouštědla: toulen, etylenglykol...
 - cytostatika: cisplatina, metotrexát...
 - ATB: amfotericin B, aminoglykosidy, TTC, sulfonamidy...
 - diuretika: furosemid, tiazidy
 - jiné: amfetaminy, ACEI, cyklosporin...

Poškození ledvin může být – akutní (ATN) → ASL
- chronické → CHSL

Poškození ledvinových tubulů zánětem

- Chronický zánět - zdroj kyslík. radikálů, proteáz, komplementu, cytotoxických lymfo, cytokinů.... (poškození)
- Může jít o:
 - a) abakteriální zánět – může být součástí toxického poškození
 - b) alergický zánět
 - c) bakteriální zánět - šířící se ascendentně (pyelonefritida) !
- descendentní cesta (hematogenně)

predispozici : poruchy odtoku moči
DM



Hepatorenální syndrom

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

Mechanismy:

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

Odlišit „pseudohepatorenální syndromy“ (infekce, autoimunitní onemocnění)

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 erytrocyt a krvácivými projevy

Etiologie : často ??