

Tomáš Seeman, Jan Janda a kolektiv

Dětská nefrologie

2., přepracované a doplněné vydání



AIDIAN

Váš spolehlivý partner
v oblasti diagnostiky již 30 let.



Uricult® – diagnostika infekcí močových cest

Uricult® Trio

Identifikace *E. coli*

Uricult® Plus

Identifikace enterokoků

Snadné použití!

1. Ponořit 2. Inkubovat 3. Vyhodnotit

50 let používán po celém světě

Snadná kultivace přímo v místě péče

- médium pro stanovení celkového počtu bakterií
- selektivní média pro detekci gramnegativních bakterií a *E. coli* / enterokoků

Hrazeno ZP (kód 02222) pro odb. 001, 002, 103

Vhodné i pro transport

Cenově výhodné



www.uricult.cz

Váš pomocník při rozhodování o léčbě.

QuikRead go®

Rychlý multifunkční plně automatizovaný POCT analyzátor

Výsledky jako z laboratoře
(metoda imunoturbidimetrie)

CRP / CRP+Hb / Strep A / iFOBT / HbA1c



nově easy CRP
a HbA1c!

Více informací na
www.aidian.cz
nebo nás kontaktujte:
info@aidian.cz,
+420 602 710 657

www.quikread.cz



Děkujeme za finanční podporu vydání knihy
České nefrologické společnosti.



Tomáš Seeman, Jan Janda a kolektiv

Dětská nefrologie

2., přepracované a doplněné vydání

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA, prof. MUDr. Jan Janda, CSc., a kolektiv

Dětská nefrologie

2., přepracované a doplněné vydání

Editori

prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika a Ludwig-Maximilianova univerzita Mnichov, Dětská klinika, SRN

prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika

Kompletní seznam autorů je uveden na straně V–VIII.

Recenzent

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

Interní klinika I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Photo © depositphotos.com 2021

Obrázky překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Ostatní obrázky jsou z archivu autorů, není-li uvedeno jinak.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8218. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Jindřiška Bláhová

Sazba a zlom Radek Hrdlička

Počet stran 608

Praha 2021



Vytiskla tiskárna TNM PRINT s.r.o., Nové Město

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4507-2 (pdf)

ISBN 978-80-271-3283-6 (print)

Editori

prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika a Ludwig-Maximilianova univerzita Mnichov, Dětská klinika, SRN

prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika

Seznam autorů

MUDr. Eliška Bébřová

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Ústav lékařské mikrobiologie

Mgr. Martin Bezdíčka

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika

doc. MUDr. Martina Bielaszewska, CSc.

Státní zdravotní ústav, Praha

doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika

MUDr. Jan Burkert, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Oddělení transplantací a tkáňové banky

doc. MUDr. Věra Čertíková-Chábová, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice,
Klinika nefrologie

MUDr. Zdeněk Dítě, FEAPU

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice,
Urologická klinika

MUDr. Šárka Doležalová

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice,
Klinika dětského a dorostového lékařství

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno,
Dětská nemocnice, Pediatrická klinika

doc. MUDr. Jiří Dušek, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika

MUDr. Petra Dvořáková

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Ústav histologie a embryologie

prof. MUDr. Janusz Feber

Division of Nephrology, Department of Pediatrics
Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Kanada

MUDr. Hana Flögelová, Ph.D.

Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc,
Dětská klinika

doc. MUDr. Pavel Geier, Ph.D.

Division of Nephrology, Department of Pediatrics
Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Kanada

MUDr. Josef Gut

Nemocnice s poliklinikou Česká Lípa, a. s., Dětské oddělení

Ing. Monika Havlíčková-Marejková, Ph.D.

Státní zdravotní ústav, Praha

MUDr. Daniela Chroustová

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice,
Ústav nukleární medicíny

prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika

Mgr. Zuzana Kocábová

Fakultní nemocnice v Motole, Pediatrická klinika
Masarykova univerzita, Fakulta sociálních studií

doc. MUDr. Radim Kočvara, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice,
Urologická klinika

MUDr. Alexander Kolský, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Královské
Vinohrady, Klinika dětí a dorostu

MUDr. Martin Kynčl

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Klinika zobrazovacích metod

MUDr. Jan Langer

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice,
Klinika dětského a dorostového lékařství

MUDr. Michal Malina, Ph.D.

National Renal Complement Therapeutics Centre Newcastle upon Tyne Hospitals
NHS, Velká Británie

MUDr. Josef Mališ

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Klinika dětské hematologie a onkologie

MUDr. Lenka Mrázková

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Klinika zobrazovacích metod

prof. MUDr. Jan Peregrin, CSc.

Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika nefrologie,
Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie

MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Fakultní nemocnice Ostrava, Oddělení lékařské genetiky a Ostravská univerzita,
Lékařská fakulta

MUDr. Eliška Popelová

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Klinika zobrazovacích metod

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D.

Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika nefrologie

prof. MUDr. Miroslav Roček, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Klinika zobrazovacích metod

prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika a Ludwig-Maximilianova univerzita Mnichov, Dětská klinika, SRN

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc. †

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové.
Dětská klinika

MUDr. Veronika Sýkorová

Immunia s.r.o, Praha

MUDr. Naděžda Šimánková

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika

MUDr. Oldřich Šmakal, Ph.D.

Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc,
Urologická klinika

MUDr. Jaroslav Špatenka, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Oddělení transplantací a tkáňové banky

MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno,
Dětská nemocnice, Pediatrická klinika

MUDr. Terezie Šuláková, Ph.D.

Ostravská univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Ostrava,
Klinika dětského lékařství
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové

MUDr. Karel Švojgr, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Klinika dětské hematologie a onkologie

MUDr. Hundie Tesfaye, Ph.D.

Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole

MUDr. Jiří Uhlík, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Ústav histologie a embryologie

MUDr. Karel Vondrák

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika

MUDr. Tomáš Zaoral

Fakultní nemocnice Ostrava, Klinika dětského lékařství

MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole,
Pediatrická klinika

Obsah

1	Vývoj ledvin	1
1.1	Vývoj základů vylučovacího systému	1
1.2	Vývoj definitivních ledvin	2
1.3	Vývoj vývodných močových cest	4
1.4	Vývoj funkce ledvin	5
1.5	Embryologická podstata vrozených poruch ledvin	6
2	Fyziologie ledvin	8
2.1	Funkční anatomie ledvin	8
2.2	Základní fyziologické děje v nefronu	9
2.3	Exkrece sodíku a vody, regulace objemu extracelulární tekutiny	12
2.4	Regulace krevního tlaku	15
2.5	Homeostáza draslíku	16
2.6	Renální regulace acidobazické rovnováhy	18
2.7	Kalcium	20
2.8	Fosfáty	21
2.9	Glukóza	21
2.10	Úloha ledvin jako endokrinního orgánu	22
2.11	Fyziologie a funkce ledvin u dětí a dorostu, zvláštnosti u kojenců, dětí a dorostu	25
3	Anamnéza, příznaky onemocnění uropoetického traktu, fyzikální somatické vyšetření	37
3.1	Anamnéza	37
3.2	Fyzikální vyšetření	40
4	Vyšetření moči	43
4.1	Technika získávání vzorku moči	43
4.2	Indikace vyšetření moči	44
4.3	Diuréza	44
4.4	Techniky vyšetření získaného vzorku moči	45
4.5	Proteinurie	50
4.6	Hematurie	52
4.7	Proteomika	57
5	Vyšetření glomerulární filtrace a využití nukleární medicíny při posuzování funkce uropoetického traktu	59
5.1	Clearance inulinu	59
5.2	Clearance endogenního kreatininu	59
5.3	Odhadnutá clearance kreatininu (bez sběru moči)	60
5.4	Clearance cystatinu C	62
6	Vyšetření tubulárních funkcí	64
6.1	Anatomie a fyziologie ledvinných tubulů	64
6.2	Vyšetření tubulárních transportních procesů	65

6.3	Vyšetření koncentrační schopnosti ledvin	67
6.4	Vyšetření acidifikační schopnosti ledvin	70
6.5	Vyšetření tubulárních proteinů a enzymů	72
7	Zobrazovací metody v nefrologii	74
7.1	Skiaskopie	74
7.2	Ultrazvukové vyšetření uropoetického systému	79
7.3	Počítačová tomografie a magnetická rezonanční urografie	95
7.4	Radionuklidové vyšetřovací metody v dětské nefrologii	98
7.5	Intervenční radiologie u dětí s onemocněním ledvin a hypertenzí.	108
8	Funkční vyšetření dolních močových cest	114
8.1	Anamnéza	114
8.2	Pitná a mikční karta	114
8.3	Monitoring vážení plen – pad test	115
8.4	Monitoring vážení plen kojenců – čtyřhodinový test	115
8.5	Fyzikální vyšetření	116
8.6	Ultrazvuk ledvin, močového měchýře a malé pánve	116
8.7	Urodynamické vyšetření	117
9	Renální biopsie	127
9.1	Indikace	127
9.2	Kontraindikace	128
9.3	Technika	129
9.4	Komplikace	130
9.5	Český registr renálních biopsií	131
10	Vrozené vývojové vady ledvin a močových cest	133
10.1	Izolované malformace ledvin	133
10.2	Obstrukční uropatie	141
10.3	Vrozené vývojové vady uropoetického traktu v rámci malformačních syndromů.	162
10.4	VACTERL/VATER asociace (syndrom)	165
11	Geneticky podmíněné nefropatie a uropatie	172
11.1	Geneticky podmíněné glomerulopatie	176
11.2	Geneticky podmíněné tubulopatie	195
12	Infekce močových cest a vezikoureterální reflux	244
12.1	Infekce močových cest	244
12.2	Vezikoureterální reflux	264
13	Tubulointersticiální nefritidy	278
13.1	Etiologie a patogenese	278
13.2	Klinický obraz	281
13.3	Diagnostika	282
13.4	Diferenciální diagnostika	285

13.5	Léčba	285
13.6	Prognóza	285
14	Glomerulopatie	287
14.1	Glomerulonefritidy	287
14.2	Sekundární glomerulopatie	304
14.3	Nefrotický syndrom	317
14.4	Geneticky podmíněné nefropatie	333
15	Trombotické mikroangiopatie	337
15.1	Hemolyticko-uremický syndrom	338
15.2	Trombotická trombocytopenická purpura	353
16	Akutní poškození (selhání) ledvin u dětí	370
16.1	Etiologie a patogeneze	371
16.2	Klinický průběh	373
16.3	Diagnostika	373
16.4	Léčba	374
16.5	Prognóza	377
17	Chronické onemocnění ledvin	379
17.1	Etiologie	381
17.2	Klinický obraz a diagnostika	381
17.3	Diagnostika	391
17.4	Léčba	392
17.5	Prognóza	400
18	Eliminační léčba	401
18.1	Hemodialýza, hemodiafiltrace	403
18.2	Peritoneální dialýza	409
18.3	Plazmaferéza	413
18.4	Imunoadsorpce	414
18.5	Hemoperfuze	414
19	Transplantace ledvin u dětí	416
19.1	Indikace transplantace ledviny u dětí	416
19.2	Požadavky na dárce ledviny	417
19.3	Histokompatibilita dárce a příjemce a imunitní reaktivita příjemců ..	417
19.4	Nástup funkce štěpu po transplantaci	418
19.5	Transplantace ledviny od žijícího dárce	418
19.6	Péče o dítě po transplantaci ledviny	420
19.7	Imunosuprese dítěte po transplantaci ledviny	420
19.8	Indukční léčba	422
19.9	Komplikace po transplantaci ledviny	423
19.10	Dlouhodobé výsledky transplantací ledvin u dětí	426
19.11	Psychosociální aspekty léčby dětí s chronickým selháním ledvin a po transplantaci ledviny	428

20 Hypertenze u dětí a dospívajících	430
20.1 Definice, nomenklatura	430
20.2 Etiologie	437
20.3 Výskyt hypertenze a vysokého normálního krevního tlaku (prehypertenze, zvýšeného krevního tlaku)	446
20.4 Klinické projevy hypertenze	447
20.5 Diagnostika hypertenze u dětí	447
20.6 Léčba	450
20.7 Prognóza	458
20.8 Dispenzarizace dětí s hypertenzí	459
21 Proteinurie u dětí a dospívajících	462
21.1 Příčiny proteinurie	462
21.2 Vyšetření moči na přítomnost bílkoviny	466
21.3 Diagnostika proteinurie u dětí	470
21.4 Prognostický význam proteinurie	470
21.5 Léčba proteinurie	471
21.6 Proteomika	473
22 Enuréza a inkontinence	476
22.1 Vymezení základních pojmů	476
22.2 Léčebná opatření	483
23 Urolitiáza a nefrokalcinóza	488
23.1 Urolitiáza	488
23.2 Nefrokalcinóza	498
24 Nádory ledvin a vývodných močových cest u dětí	503
24.1 Genetika	503
24.2 Screening	504
24.3 Růst a šíření nefroblastomu	505
24.4 Diagnóza a klinická stadia	505
24.5 Léčba	507
24.6 Prognóza	509
24.7 Ostatní nádory ledvin	509
24.8 Nádory vývodných močových cest	510
25 Etické a psychosociální problémy u dětí s onemocněním ledvin	513
25.1 Prenatální diagnostika a léčba vrozených anomálií ledvin a močových cest	514
25.2 Dědičné formy nefrotického syndromu	516
25.3 Autosomálně recesivní polycystická choroba ledvin	516
25.4 Autosomálně dominantní polycystická choroba ledvin	517
25.5 Nefronoftíza	518
25.6 Etické problémy v rámci dialyzačně-transplantačního programu u dětí	518

25.7	Spolupráce rodiny, respektive dítěte se zdravotníky (compliance/non-compliance, adherence/non-adherence)	523
25.8	Adolescenti s chronickým selháním ledvin	525
25.9	Nezařazení dítěte do chronického dialyzačního programu, ukončení léčby	526
25.10	Dialýza a transplantace u dětí z rozvojových zemí	527
25.11	Živí dárce ledvin	528
26	Očkování u dětí s chronickými onemocněními ledvin.....	531
26.1	Očkování pacientů na hemodialýze.....	532
26.2	Očkování pacientů s imunosupresivní terapií	532
26.3	Očkování pacientů s biologickou terapií.....	532
26.4	Očkování před transplantací a po transplantaci ledviny.....	533
27	Tranzice (přechod) pacientů s onemocněním ledvin z pediatrického pracoviště na pracoviště pro dospělé.....	535
27.1	Cíle tranzice	536
27.2	Metody pro zajištění nekomplikovaného předání pacienta z pediatrického pracoviště na dospělé.....	537
28	Léky u dětí s poruchou ledvin	540
	Seznam zkratk.....	560
	Rejstřík	570
	Souhrn.....	577
	Summary.....	577

Předmluva

Nejstarší monografie v bývalém Československu věnovaná onemocněním ledvin v dětském věku byla vydána pod titulem **Ledviny u dětí** (Roman Gostof, 1958). Následovaly **Nefrologie dětského věku** (Emil Poláček a spol., Státní zdravotnické nakladatelství, 1975), **Nefrológia detí a mladistvých** (Miroslav Šašinka a spol., Osveta, 1985), **Dětská nefrologie** (Jiří Švorc a spol., Avicenum, 1988) a **Dětská nefrologie** (Jan Janda a spol., Galén, 2006). Cílem této monografie v roce 2006 bylo shrnout recentní fakta u nejdůležitějších nozologických jednotek, publikace měla ale omezený rozsah a prezentovala jen vybrané kapitoly. Pro postgraduální vzdělávání v rámci subspecializace dětská nefrologie sestavili pracovníci motolského centra dětské nefrologie a eliminačních metod příručku **Novinky v subspecializaci dětská nefrologie**, která vyšla v roce 2013 v rámci IPVZ jako základní orientace v oboru ve stručném rozsahu.

V roce 2015 vydal kolektiv celkem 38 autorů monografii **Dětská nefrologie** (Seeman, Janda a kol., Mladá fronta, 2015). Tato monografie měla významně větší rozsah než všechna předchozí vydání a snažila se na podkladě aktuálních znalostí shrnout diagnostické a léčebné postupy prakticky u všech nefropatií a uropatií dětského věku. Editoři oslovili klinická pracoviště v ČR, která se dlouhodobě problematikou dětské nefrologie zabývají, kolektiv autorů/spoluautorů se oproti minulé monografii vydané roku 2006 významně rozšířil. Ke spolupráci byli pozváni i histologové/embryologové, mikrobiologové, pediatričtí rentgenologové zabývající se zobrazovacími metodami u dětí a dorostu, dětské chirurgové a pracovníci z Transplantačního centra v Motole a IKEM, dětské urologové a onkologové, genetici, psychologové, texty četly a komentovaly i zkušené dětské sestry nefrologického oddělení a sekce eliminačních metod v Motole.

O oblíbenosti této monografie mezi čtenáři svědčí fakt, že byla během krátké doby rozebrána. Mnoho zájemců se na editory od té doby obrátilo se žádostí, zda by bylo možno realizovat dotisk této monografie. Nakonec jsme se rozhodli, že nebudeme požadovat po nakladatelství dotisk původního, nezměněného vydání z roku 2015 s informacemi, které jsou nyní již šest let staré, ale že sestavíme s osvědčeným autorským kolektivem přepracované a aktualizované druhé vydání naší monografie **Dětská nefrologie**.

Hospodářská situace nás donutila změnit nakladatelství, neboť původní Mladá fronta a.s. skončila v konkurzu a nemohla již nové knihy vydávat. Jsme moc rádi, že se úkolu vydat druhé, přepracované, aktualizované vydání naší **Dětské nefrologie** ujalo osvědčené nakladatelství zdravotnické literatury Grada Publishing a.s.

V přepracovaném, aktualizovaném druhém vydání, které držíte v rukou, je znovu uvedena podrobná část o vyšetřovacích metodách klinických, laboratorních, zobrazovacích metodách a funkčním vyšetření dolní části močových cest. Ve velkém rozsahu byly zařazeny opět aktuální informace z oblasti molekulární genetiky nefropatií a uropatií, tento obor zaznamenal v posledních šesti letech od prvního vydání další velký pokrok včetně dnes již rutinního sekvenování nové generace nebo dokonce celoxomového sekvenování. Velký rozsah mají opět i kapitoly o nejčastějších onemocněních uropoetického traktu – infekcích močových cest, glomerulopatiích a tubulopatiích. Samostatné kapitoly jsou věnovány diferenciální diagnostice hlavních projevů onemocnění ledvin u dětí, jako jsou hematurie či proteinurie. Kapitola o eliminačních metodách shrnuje současné možnosti akutní, a hlavně chronické náhradní léčby

jako přípravy k transplantaci ledviny. Zařadili jsme znovu rozsáhlejší text o etických a psychosociálních aspektech u dětí a dorostu s chronickými onemocněními uropoetického traktu a navíc problematiku tzv. tranzice (předávání chroniků starších než 18 let nefrologům internistům, celosvětový problém, nejen u onemocnění uropoetického traktu). Podařilo se nám zařadit do monografie několik zcela nových kapitol, jako je např. kapitola o intervenční radiologii v dětské nefrologii a hypertenziologii, kterou napsali zkušení odborníci v těchto oborech z Kliniky zobrazovacích metod 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a IKEM, kapitola o renální fyziologii, jež byla zpracována odborníci z Kliniky nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, nebo kapitola o očkování u dětí s onemocněními ledvin, sepsaná odborníci z největšího českého očkovacího střediska ve Fakultní nemocnici v Motole. Autorský kolektiv se tak rozrostl na celkem 46 jmen. Autory jsou dětští nefrologové nejen z České republiky, ale i česky mluvící kolegové z Kanady a Velké Británie.

Doufáme, že druhé, přepracované a aktualizované vydání monografie Dětská nefrologie bude k dispozici nejen všem zájemcům, na které se nedostalo první vydání, ale že si ji budou pořizovat i ti, kteří již první vydání mají, neboť v přepracované reedici najdou mnoho novinek z diagnostiky a léčby dětských nefropatií. Doufáme, že kniha bude dostupná nejen na všech dětských lůžkových odděleních, ale dostane se i do knihovniček řady praktických lékařů pro děti a dorost. Samozřejmě bude představovat studijní materiál i pro lékaře připravující se na atestaci z dětské nefrologie, ale i pro studenty lékařských fakult s hlubším zájmem o tento obor. Navíc jsme přesvědčeni, že může být užitečná i nefrologům internistům, neboť ti se v posledních letech setkávají s mladistvými, kteří se v minulosti při závažných vrozených či dědičných nefropatiích nedožívali dospělého věku.

Tomáš Seeman a Jan Janda
září 2021

1 Vývoj ledvin

Jiří Uhlík, Petra Dvořáková

1.1 Vývoj základů vylučovacího systému

O vývoji prvních základů vylučovacího systému lze hovořit od období gastrulace, jež u lidského embrya nastává ve třetím týdnu po oplození. V průběhu gastrulace dochází k masivní proliferaci buněk epiblastu, k jejich následné migraci do oblasti primitivního proužku a konečně k invaginaci buněk skrze primitivní rýhu na vrcholu primitivního proužku do prostoru pod epiblastem. V tomto prostoru se formují dva nové zárodečné listy, jež budou později tvořit orgány vylučovacího systému – entoderm a intraembryonální mezoderm. Ektoderm vzniká z neinvaginované populace epiblastu.

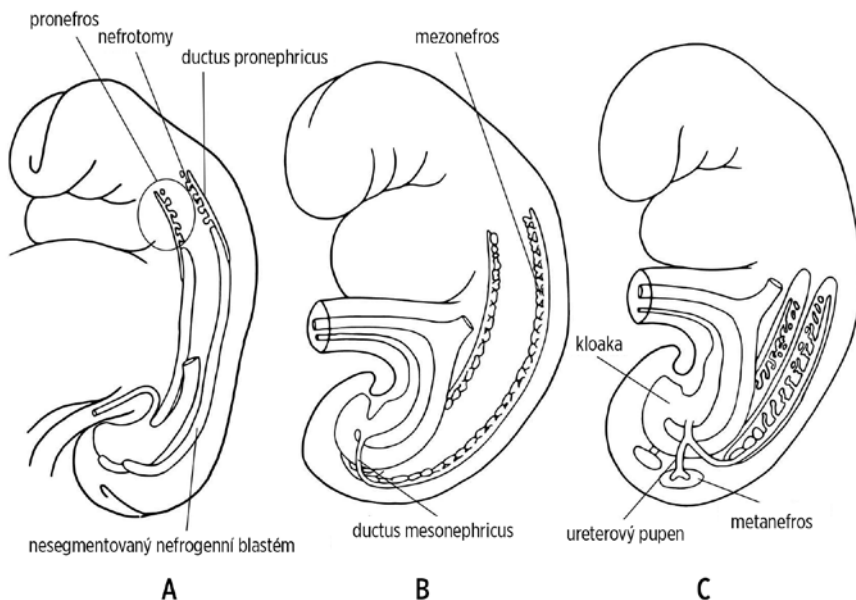
Oblast primitivního proužku určuje i budoucí polohu intraembryonálního mezodermu vůči mediální ose zárodku. Pro vývoj vylučovacího systému je důležitá prostředí třetina primitivního proužku, ze které vzniká symetricky vpravo i vlevo intermediární mezoderm. Mediálně od něho se diferencuje mezoderm paraxiální, pocházející z kraniální třetiny primitivního proužku, laterálně pak mezoderm laterální ploténky, pocházející z kaudální třetiny primitivního proužku.

V budoucí krční a horní hrudní oblasti dochází na přelomu třetího a čtvrtého týdne k segmentaci buněčné masy intermediárního mezodermu, která kopíruje segmentaci mezodermu paraxiálního – vznik somitů neboli prvosegmentů. Tím v tomto úseku vznikne sedm párů nefrotomů v rozsahu somitů C2 až Th1. Soubor nefrotomů na jedné straně nazýváme pronefros (předledvina), celkem tedy vznikají dvě pronefroi. Buňky nefrotomů procházejí mezenchymově-epitelovou transformací, vytvářejí solidní epitelové uzly, které luminizují do podoby váčků, ale dále již ve vývoji nepokračují a zanikají apoptózou. Nefrotomy vznikají a zanikají v kraniokaudální sekvenci, takže ke konci čtvrtého týdne již nejsou patrné. U člověka tedy nemá pronefros žádnou účast na vylučování. Laterálně ovšem nefrotomy od úrovně somitu C5 kaudálním směrem splývají a vytvářejí solidní, postupně se luminizující provazec – ductus pronephricus, prvotní základ primárního močovodu (obr. 1.1A).

Kaudálnější úseky intermediárního mezodermu zůstávají zpočátku nesegmentovány jako nefrogenní blastém. V rozsahu somitů Th2 až L3 dochází od čtvrtého týdne k druhotné segmentaci a vzniká tak mezonefros (prvoledvina). Segmentace tentokrát nekopíruje počet somitů, na úrovni každého somitu se vyvíjejí dva až tři segmenty, takže celkový počet mezonefrických nefronů dosahuje 40 až 45 na každé straně. Nefrony vznikají pod indukčním vlivem kaudálně se prodlužujícího primárního močovodu, který se po zániku pronefros nazývá vývodem mezonefrickým (Wolffovým) (obr. 1.1B). Rozvoj mezonefros si od pátého týdne vyžádá bohatší cévní zásobení i drenáž, proto dochází k rozvoji laterálních splanchnických arterií (větve dorzálních aort) a k vytvoření žilního systému subkardinálního. Původně solidní buněčné shluky se luminizují do váčků a přikládají se k Wolffovu vývodu, který proti nim vysílá vychlípky jako základy sběracích kanálků. Mezonefrický nefron se na opačném konci rozšiřuje v Bowmanovo pouzdro, které obklopuje kapiláry glomerulu na konci nově vzniklé cévní kličky. Mezonefros je tak od 6. do 10. týdne již funkčním vylučovacím systémem embrya a raného plodu. Vzhledem k časnému zániku kraniálních segmentů má plně funkční

mezonefros 32 až 34 nefronů. Na rozdíl od pronefroi se mezonefroi vyklenují a tvoří laterální součásti těla urogenitálních lišt (plicae urogenitales).

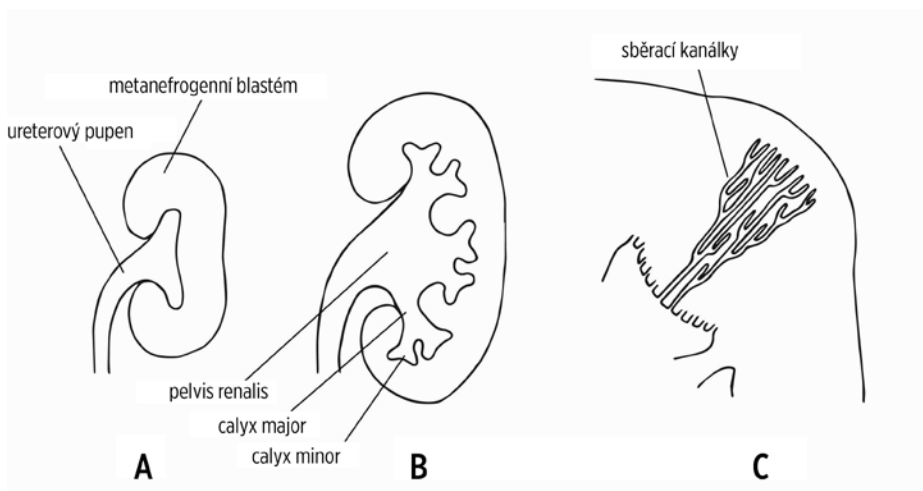
Dvacátý šestý den dosahují Wolffovy vývody ventrolaterální stěny kloaky, čímž určí budoucí zadní stěnu močového měchýře. Před vyústěním do kloaky se z Wolffových vývodů vychlípí ureterové pupeny. Kaudální úsek intermediárního mezodermu v rozsahu somitů L4 až L5, metanefrogenní blastém, nyní úzce spolupracuje s ureterovými pupeny, které do něho vrůstají 32. den. Metanefros, definitivní ledvina, tedy sice vzniká kompletně z intermediárního mezodermu, ale z jeho dvou rozdílných částí (obr. 1.1C).



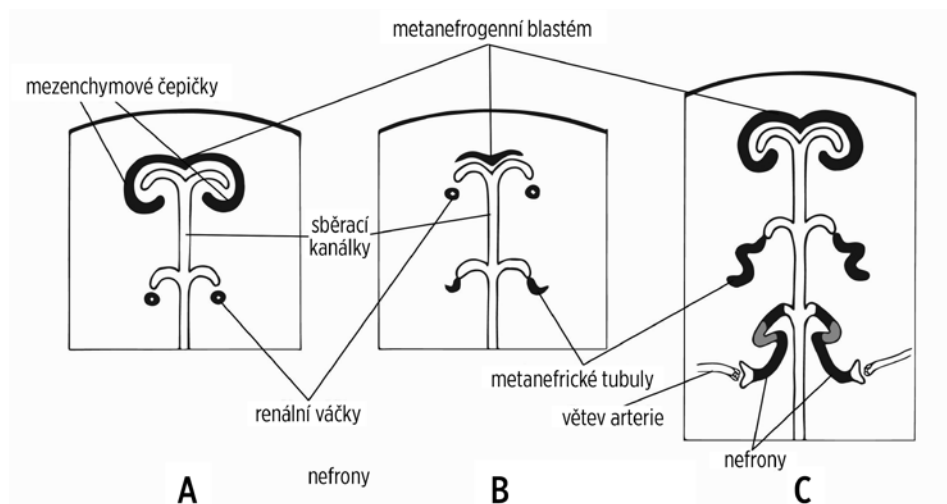
Obr. 1.1 Raná stadia vývoje ledvin: A – 24. den, vývoj pronefros, B – 26. den, vývoj mezonefros, C – 32. den, vývoj metanefros

1.2 Vývoj definitivních ledvin

Po vstupu ureterových pupenů do metanefrogenního blastému se pupeny začnou mnohonásobně dichotomicky větvit. Větvění probíhá od 6. do 32. týdne, celkem se vytvoří 14–15 generací větví ureterových pupenů. Vede to k vytvoření močovodů, ledvinných pánviček, velkých i malých kalichů a jednoho až tří milionů sběracích kanálků (obr. 1.2). Každý nově vytvořený konec ureterového pupenu indukuje v okolním metanefrogenním blastému mezenchymově-epitelovou transformaci. Tím kolem sebe vyvolá tvorbu čepičkovitého shluku buněk metanefrického mezenchymu, a celý mezenchym tím získá laločnatou úpravu. Čepičkovité návleky se dále mění v duté epitelové renální váčky (obr. 1.3A). Každý renální váček se prodlužuje v metanefrický tubulus. Počáteční stadium připomínající interpunkční čárku (comma-like) se mění do podoby esovitě prohnuté trubice (obr. 1.3B, C). Na svém distálním konci se metanefrický tubulus napojí na sběrací kanálek, na konci proximálním se rozšíří a obklopí klubíčko kapilár. Rozšířená proximální část vytvoří parietální list Bowmanova pouzdra, invagi-



Obr. 1.2 Vývoj definitivní ledviny, větvení ureterového pupenu: A – 32. den, ureterový pupen vrůstá do metanefrogenního blastému, B – 50. den, vznik intrarenálních vývodných cest, C – 32. týden, vznikem terminálních sběracích kanálků končí větvení ureterového pupenu



Obr. 1.3 Vývoj nefronů: A – začátek nefrogenese v 8. týdnu, vývoj renálních váčků, B – vznik metanefrických tubulů v podobě „interpunkční čárky“, C – vývoj kompletních nefronů, vznik glomerulů

novaná oblast pokrývající kapiláry se stane listem viscerálním a buňky se specializují v podocyty. Kontakt endotelových buněk glomerulů s podocyty vede ke vzniku pórů v laterálních výběžcích endotelií, ke vzniku komplexu splynulých bazálních lamin a k přepažení štěrby mezi sousedními pedikly podocytů nefrinovým diafragmatem, což jsou morfolické součásti filtrační bariéry. Naproti tomu kompletní bazální membrána vzniká tam, kde se angažují mezangiální buňky, které produkují potřebné složky

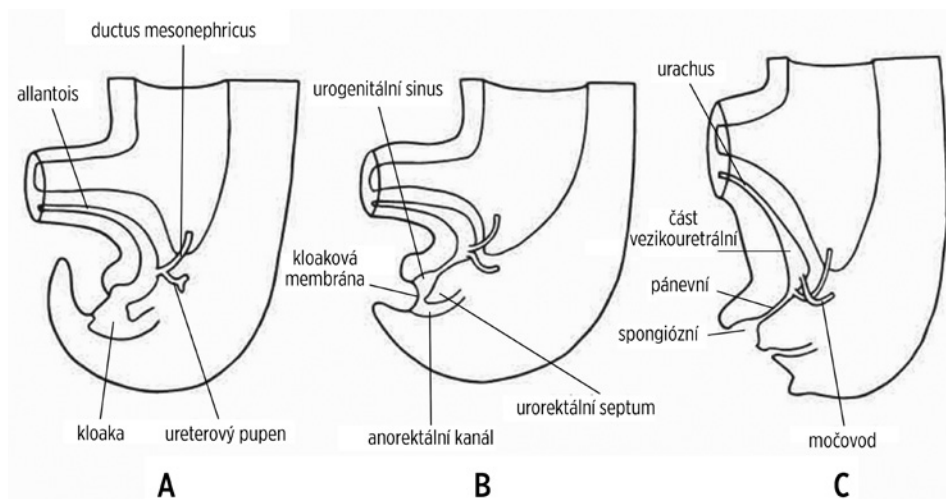
mezibuněčné hmoty. Střední část kanálku nefronu se prodlužuje a vytvoří proximální tubulus, Henleho kličku a distální tubulus (obr. 1.3C). První funkční metanefrické jednotky se objevují v 10. týdnu v distální oblasti blastému. Nefrogenese u člověka nicméně probíhá až do 35. týdne, podle některých nálezů až do narození.

Vývoj definitivních ledvin vyžaduje vzájemné indukční působení obou základů, tedy epitelového ureterového pupenu a mezenchymového metanefrogenního blastému. Mezenchymové buňky produkují faktory, které stimulují ureterový pupen k opakovanému větvení. Buňky ureterového pupenu produkují signální molekuly, jež vedou k mezenchymově-epitelové transformaci přilehlého metanefrogenního blastému. Vznik a růst ureterového pupenu jsou řízeny transkripčním faktorem WT1 (Wilms tumor protein 1) exprimovaným metanefrickým mezenchymem. Jeho vysoká hladina, která je udržována produkty ureterového pupenu FGF2 a BMP4, je zásadní pro proliferaci metanefrogenního blastému. Mezenchym zde rovněž secernuje transformační růstový faktor GDNF (glial-derived neurotrophic factor), který je hlavním stimulatorem větvení ureterového pupenu. Epitelové buňky ureterového pupenu nesou ve své membráně c-Ret, receptorovou tyrosinkinázu, jejímž ligandem je GDNF. Aktivace této signalizační dráhy vyžaduje i koreceptor GFRalfa1 (GDNF family receptor alfa1). Tak je udržována signalizace dalšího větvení. Každý nově vzniklý konec ureterového pupenu secernuje glykoproteiny Wnt6 a Wnt9b ze skupiny signalizačních molekul Wingless. Tyto molekuly spustí mezenchymově-epitelovou transformaci kanonickou signalizační dráhou Wnt za účasti dalších signalizačních molekul produkovaných mezenchymem (PAX2, Wnt4). Při mezenchymově-epitelové transformaci původně mezenchymové buňky exprimují stále více adherinů a v jejich okolí se místo původních proteinů extracelulární matrix, jako je kolagen typu I a III a fibronektin, objevují laminin a kolagen typu IV, typické proteiny epitelových bazálních membrán.

Jak již bylo uvedeno, krev do mezonefrického i metanefrického blastému přivádějí laterální splachnické arterie. Vzhledem ke vzestupu definitivních ledvin ze sakrální do lumbální oblasti (od 5. do 9. týdne) dochází k postupnému přepojování přírodních arterií v jednotlivých úrovních. Formování cév uvnitř blastému je řízeno obvyklým způsobem (exprese cévního endotelového růstového faktoru VEGF a jeho receptoru VEGFr). Prekurzorovými buňkami se jeví stromální buňky, které zároveň exprimují transkripční faktor Foxd1. Z nich pocházejí cévní hladké svalové buňky, mezangiální buňky i juxtaglomerulární buňky.

1.3 Vývoj vývodných močových cest

Z předcházejícího výkladu je zřejmé, že ureterový pupen je základem podstatné části vývodných cest močových, a to jak intrarenálních, tak extrarenálních. U člověka je vytvoření intrarenálních vývodných cest upraveno splynutím prvních čtyř generací dichotomického větvení ureterového pupenu, čímž vzniknou do 50. dne velké kalichy a pánvička. Splynutím dalších čtyř generací vzniknou malé kalichy (obr. 1.2B). Na úrovni dalších větvení ke splývání nedochází, proto se vytvoří tak enormní množství sběracích kanálků. Ureterový pupen je základem i vlastního ureteru. Ten zpočátku ústí do ventrokraniální části kloaky prostřednictvím koncového úseku Wolffova vývodu (obr. 1.4A). Do konce 6. týdne však kloaku rozdělí septum urorectale na ventrální sinus urogenitalis a na dorzální anorektální kanál (obr. 1.4B). Na dorzální ploše



Obr. 1.4 Vývoj kloaky a vývodných cest močových: A – 6. týden, B – 7. týden, C – 8. týden

urogenitálního sinu se Wolffovy vývody vtahují do jeho stěny, takže nakonec dojde k samostatnému vyústění močovodů do vezikouretrální části urogenitálního sinu kranálně od koncových úseků Wolffových vývodů, zároveň se močovody uloží ventrálně od Wolffových vývodů (obr. 1.4C). Koncové úseky Wolffových vývodů se napojují na močovou trubici. Povrch vymezený těmito vyústěními tvoří trigonum vesicae. Původní výstelku mezodermového původu přeroste epitel entodermového původu ze stěny urogenitálního sinu. Nejkraniálnější úsek vezikouretrální části urogenitálního sinu představuje výchlípka allantois, která u člověka nehraje ve vylučovacím systému žádnou roli a do konce embryonálního období obliteruje do urachu v pupečníku. Kaudálně od vezikouretrální části se urogenitální sinus zúží růstem septum urorectale do střední pánevní části. Nejkaudálnější úsek představuje spongiózní část urogenitálního sinu. Osud těchto dvou částí je u mužského a ženského pohlaví různý, neboť souvisí s vývojem zevního genitálu. V nejkaudálnějším úseku vezikouretrální části urogenitálního sinu vzniká u obou pohlaví intramurální úsek uretry. Z pelveské části vzniká u mužů prostatická a diafragmatická část uretry, u žen pak už celý zbytek uretry. Spongiózní část je u mužů základem pars spongiosa urethrae, nejdálší úsek uretry pochází z ektodermové glandární ploténky.

1.4 Vývoj funkce ledvin

U člověka dochází k tvorbě moči již v mezonefrickém stadiu vývoje ledvin od 6. týdne. Moč odtéká do kloaky, která je však ještě uzavřena kloakovou membránou, takže se látky z ultrafiltrátu opět vstřebávají a odstraňování zplodin metabolismu musí plně zabezpečit chorion. Po prolomení kloakové membrány na přelomu 7. a 8. týdne odchází moč do amniotické dutiny. V 10. týdnu postupně pohasíná funkce mezonefrického systému a nastupuje tvorba moči v metanefrických ledvinách. Ty se stávají plně funkčními vylučovacími orgány ve 12. týdnu. Moč dále odchází do amniotické tekutiny a od 16. týdne se stává její významnou složkou. Objem amniotické tekutiny je regulován

hlavně polykáním (od 9. týdne) a resorpcí ve střevě. Amniová tekutina je i vdechována (rovněž od 9. týdne), což slouží řádnému vývoji plic. Po celou dobu fetálního vývoje je však orgánem zabezpečujícím odstraňování produktů metabolismu placenta a následně mateřské ledviny.

1.5 Embryologická podstata vrozených poruch ledvin

Vrozené vývojové vady ledvin a geneticky podmíněné nefropatie a uropatie jsou podrobně popsány v dalších kapitolách. Jejich etiologie je pochopitelně podmíněna poměrně komplikovaným vývojem ledvin spojeným se vzájemným indukčním působením jednotlivých vývojových základů. Při úplném selhání interakce mezi ureterovým pupenem a metanefrogenním blastémem může dojít k jednostranné nebo oboustranné agenezi ledvin. Subtilnější porucha této interakce může vést k hypoplazii ledvin nebo k různým formám renální dysplazie včetně nejčastější multicystické dysplazie ledviny. Pro správný průběh signalizačních drah je často potřebný správný vývoj primárních řasinek na buňkách, kterým slouží jako senzory molekulárních signálů. Řada vývojových poruch, a to nejen v ledvinách, má proto základ v některé z ciliopatií, tedy poruše struktury a funkce řasinek. V případech vrozených poruch ledvin řadíme mezi ciliopatie oba typy polycystického onemocnění ledvin (autosomálně recesivní i autosomálně dominantní), nefronoftízu a několik syndromů s výrazným postižením ledvin – Meckelův-Gruberův, Bardetův-Biedlův nebo Joubertův (viz další kapitoly). Řada anomálií ledvin je spojena s poruchami v jejich rotaci, migraci a vaskularizaci. Jedná se například o dystopie a fúze ledvin včetně neznámější varianty v podobě podkovovité ledviny a o nejrůznější anomálie cévního zásobení. Atypický vývoj vývodných močových cest se může projevit jako obstrukční uropatie, ektopické vyústění močovodu nebo exstrofie močového měchýře.

Literatura

- Barker AR, Thomas R, Dawe HR. Meckel-Gruber syndrome and the role of primary cilia in kidney, skeleton and central nervous system development. *Organogenesis*. 2014;10(1). <http://dx.doi.org/10.4161/org.27375>; PMID: 24322779
- Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 6th edition. Elsevier, 2019:480 p.
- Chai OH, Song CH, Park SK, et al. Molecular regulation of kidney development. *Anatomy Cell Biology*. 2013. <http://dx.doi.org/10.5115/acb.2013.46.1.19>
- Jirásek JE. Základy vývojové urologie. Jinočany: H&H, 1992:119 s.
- Kagan KO, Dufke A, Gembruch U. Renal cystic disease and associated ciliopathies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29:85–94.
- Keefe Davis T, Hoshi M, Jain S. To bud or not to bud: the RET perspective in CAKUT. *Pediatr Nephrol*. 2013. doi: 10.1007/s00467-013-2606-5.
- König J, Kranz B, König S, et al. Phenotypic spectrum of children with nephronophthisis and related ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1974–1983.
- Lienkamp S, Ganner A, Walz G. Inversin, Wnt signaling and primary cilia. *Differentiation*. 2012;83:S49–S55.
- Little MH. Renal organogenesis. What can it tell us about renal repair and regeneration? *Organogenesis*. 2011;7(4):229–241.

- Lopez MLSS, Gomez RA. Development of the renal arterioles. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:2156–2165. doi: 10.1681/ASN.2011080818
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human. Clinically oriented embryology. 11th edition. Elsevier, 2020:503 p.
- Nishinakamura R, Sakaguchi M. BMP signaling and its modifiers in kidney development. *Pediatr Nephrol*. 2013. doi: 10.1007/s00467-013-2671-9.
- Sadler TW. Langman's medical embryology. 14th edition. Baltimore: Wolters Kluwer, 2019:432 p.
- Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, et al. Larsen's human embryology. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015:554 p.
- Song R, Yosypiv IV. Development of the kidney medulla. *Organogenesis*. 2012;8(1):10–17.
- Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1039–1056.

2 Fyziologie ledvin

Věra Čertíková-Chábová, Jan Janda, Michal Malina

Úvod

Funkce ledvin lze rozdělit do tří základních okruhů:

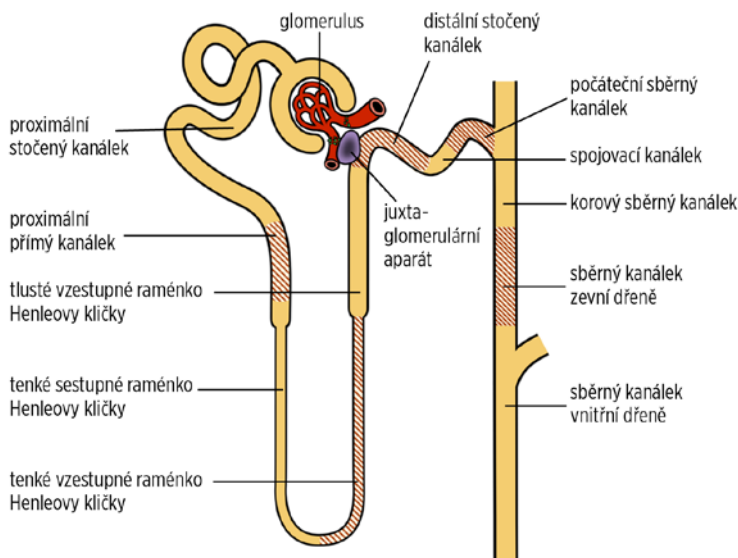
1. Regulace vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy a dlouhodobá regulace krevního tlaku.
2. Odstraňování metabolických produktů, toxinů a tělu cizích látek z cirkulace do moči.
3. Produkce hormonů spojených s erytropoezou a kalciovým metabolismem a glukoneogeneze.

Mechanismy, které jednotlivé funkce zajišťují, se často překrývají, ať již na úrovni molekulárních transportérů, nebo regulací. Vzhledem k omezenému prostoru se v této kapitole však budeme věnovat pouze vybraným tématům a zájemce o hlubší poznání odkazujeme na příslušné monografie (Boulpaep, Waner) nebo nové přehledy.

2.1 Funkční anatomie ledvin

2.1.1 Nefron

Každá lidská ledvina se skládá z 800 000 až 1 200 000 nefronů. Nefron je tvořen dvěma částmi – **glomerulem** a **tubulem, který se dělí na různé anatomické a funkční úseky** (obr. 2.1). Existují dva druhy nefronů, a to korové a juxtamedulární. **Korové**



Obr. 2.1 Části nefronu

nefrony představují zhruba 85 % nefronů v ledvině. Jejich glomeruly jsou uloženy v kůře ledvin těsně pod povrchem a mají krátké Henleovy kličky, které dosahují pouze do zevní zóny dřeně ledvin. **Juxtamedulární nefrony** mají glomeruly uložené na rozhraní kůry a dřeně ledvin a jejich Henleovy kličky zasahují hluboko do dřeně ledvin, někdy až na vrchol renální papily. Tyto nefrony mají velmi důležitou úlohu v protiproudovém systému, kterým ledviny koncentrují moč.

2.1.2 Cévní zásobení ledvin

Průtok krve ledvinami (PKL) je přibližně 1200 ml/min, což představuje asi 20 % klidového srdečního výdeje. Každá ledvina je zásobena renální arterií, která je hlavní větví odstupující z břišní aorty. Renální arterie se postupně dělí na menší větve, až vznikají aferentní arterioly. Z každé aferentní arterioly odstupují uvnitř Bowmanova pouzdra kapilární kličky, jež tvoří glomerulus. Glomeruly proteče všechna krev, která se dostane do ledvin. Z kapilárních klíček se tvoří sekundární arterioly – eferentní arterioly, jež vystupují z glomerulů. Eferentní arterioly se rozpadají na peritubulární kapiláry obklopující renální tubuly.

Organizace peritubulárních kapilár se liší podle toho, jaké nefrony obklopují:

1. **Peritubulární kapiláry**, jež obklopují korové nefrony, tvoří bohatou síť, která je předpokladem pro tubulární reabsorpci nebo sekreci jednotlivých solutů a vody. Korovými kapilárami proteče zhruba 90 % krve odcházející z glomerulů a vždy obklopují jiné nefrony, než ze kterých vznikly.
2. **Eferentní arterioly juxtamedulárních nefronů** tvoří **vasa recta**, které obklopují dlouhé Henleovy kličky těchto nefronů ve dření. Tudy protéká pouze 5–10 % krve z glomerulů. Venózní část řečiště vzniká spojením peritubulárních kapilár a opouští ledvinu v jejím hilu.

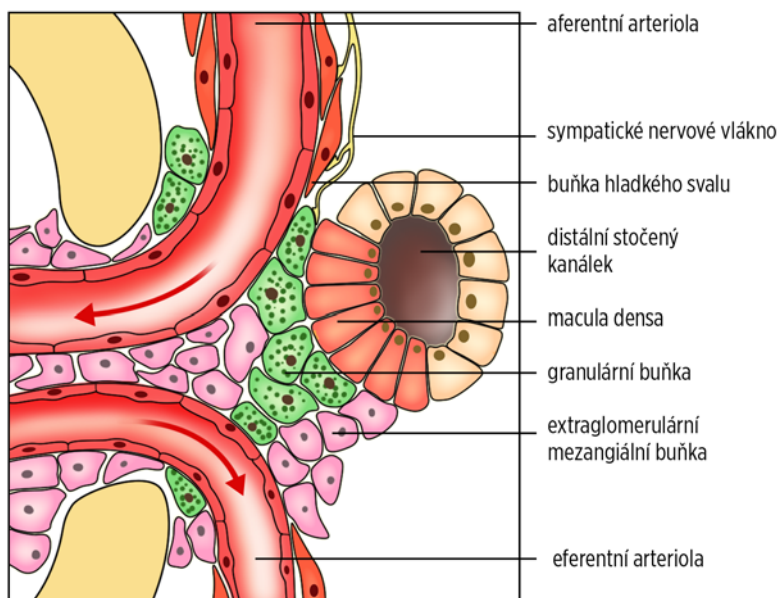
2.1.3 Juxtaglomerulární aparát

Juxtaglomerulární aparát se nachází v místě kontaktu aferentní arterioly a počátku distálního tubulu téhož nefronu (obr. 2.2). Skládá se ze tří typů buněk:

1. **Granulárních buněk**, diferencovaných z hladkých svalů cévní stěny aferentních arterií. Tyto buňky jsou schopné detekovat napětí cévní stěny a produkují renin.
2. **Extraglomerulárních mezangiálních buněk**.
3. **Buněk macula densa**, což jsou buňky tlusté části ascendentního raménka Henleovy kličky a buňky počátečního segmentu distálního tubulu. Zde dochází k detekci množství sodíku, které opouští Henleovu kličku.

2.2 Základní fyziologické děje v nefronu

Základními ději vedoucími k tvorbě moči v ledvinách jsou glomerulární filtrace (GF), tubulární resorpce a případný metabolismus a tubulární sekrece. Výsledné působení těchto dějů pak můžeme měřit jako exkreci dané látky močí.



Obr. 2.2 Juxtaglomerulární aparát

2.2.1 Glomerulární filtrace

Za fyziologických podmínek je glomerulární filtrace (GF) obou ledvin přibližně 180 litrů/den a probíhá v oblasti glomerulárních kapilár. GF závisí na:

1. hydraulické permeabilitě glomerulárních kapilár, která se může měnit při jejich závažném poškození,
2. celkové filtrační ploše – závisí zejména na počtu perfundovaných nefronů, ale jsou možné i změny v důsledku tonu mezangiálních buněk,
3. čistém filtračním tlaku. Ten závisí na hydrostatickém tlaku, který je řízen konstrikcí nebo dilatací aferentní a eferentní arterioly a od začátku do konce kapiláry se podstatně nemění. Dále závisí na onkotickém tlaku v kapilárách, jenž se zvyšuje v průběhu kapiláry tím, jak se filtruje tekutina bez bílkovin do močového prostoru. Čím menší je průtok krve ledvinou a vyšší filtrace na začátku kapiláry, tím rychleji stoupá onkotický tlak a snižuje tím čistý filtrační tlak a výslednou GF.

Charakteristickým znakem renální cirkulace je **autoregulace**, což znamená, že PKL a GF jsou v širokém tlakovém rozmezí středního arteriálního tlaku (80–180 mmHg) stabilní. Tento mechanismus má dva cíle: udržet glomerulární filtraci a zachovat strukturální integritu glomerulů. Autoregulaci zabezpečují dva hlavní mechanismy:

1. **Myogenní:** při zvýšení tlaku v cévě dojde k vazokonstrikci, čímž ke snížení průtoku a poklesu tlaku. Naopak na pokles tlaku reagují cévy vazodilatací. Myogenní autoregulace je vlastní všem cévním řečištím.
2. **Tubuloglomerulární zpětná vazba.** Zvýšený TK v aferentní arteriole zvýší tlak v glomerulu a GF. Vzestup GF zvýší tok tubulární tekutiny a tím dodávku sodíku do oblasti macula densa. Tato zvýšená dodávka je zachycena signálním mechanismem

buněk macula densa, kterým je $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportér. Další kaskáda dějů vede k vazokonstrikci aferentní arterioly a tím ke snížení glomerulární filtrace. Citlivost TGF ovlivňují další látky, zejména angiotenzin II.

2.2.2 Tubulární transport

Glomerulární filtrát podléhá v dalších částech nefronu resorpci, metabolismu a sekreci. Tubuly jsou vystlány jednou vrstvou buněk s různou specializací. Pod luminálním povrchem jsou buňky spjaty „těsnými“ spojeními, která jsou propustná do určité míry pro ionty a vodu, ale ne pro složitější látky, například cukry nebo aminokyseliny. Buněčná membrána tubulární výstelky je těmito těsnými spojeními rozdělena na dvě oblasti, apikální a bazolaterální, které se liší přítomností specifických kanálů a transportérů. Tím vzniká polarizace buněk a je umožněn transport látek jedním směrem, buď z lumen do intersticia (reabsorpce), nebo z intersticia do lumen (sekrece). Tento transport probíhá přes těsná spojení, tedy paracelulárně, nebo transcelulární cestou. Transport solutů vyžaduje vždy energii. Tuto energii dodává buď elektrochemický gradient, nebo štěpení ATP. Pasivní transport probíhá vždy z místa s vyšší látkovou koncentrací iontu do místa s nižší koncentrací nebo s opačným nábojem. Tento transport může probíhat jednak pasivní difuzí přes membránu, jednak pomocí kanálů nebo uniportů. Kanály jsou obvykle méně specifické, ale zato schopné transportovat za jednotku času větší objem solutů. Transportéry jsou specifitější, ale vzhledem ke složitějším dějům mají menší kapacitu než kanály.

Aktivní transport naopak probíhá proti elektrochemickému gradientu a koncentruje tak příslušnou látku na jedné straně membrány. Primární aktivní transport využívá energii štěpení ATP. Sekundární aktivní transport využívá energii elektrochemického gradientu jednoho solutu (často sodíku) k transportu jiného solutu proti gradientu. Může jít o symport, kdy obě látky putují stejným směrem, nebo antiport, kde toky látek jsou navzájem opačné.

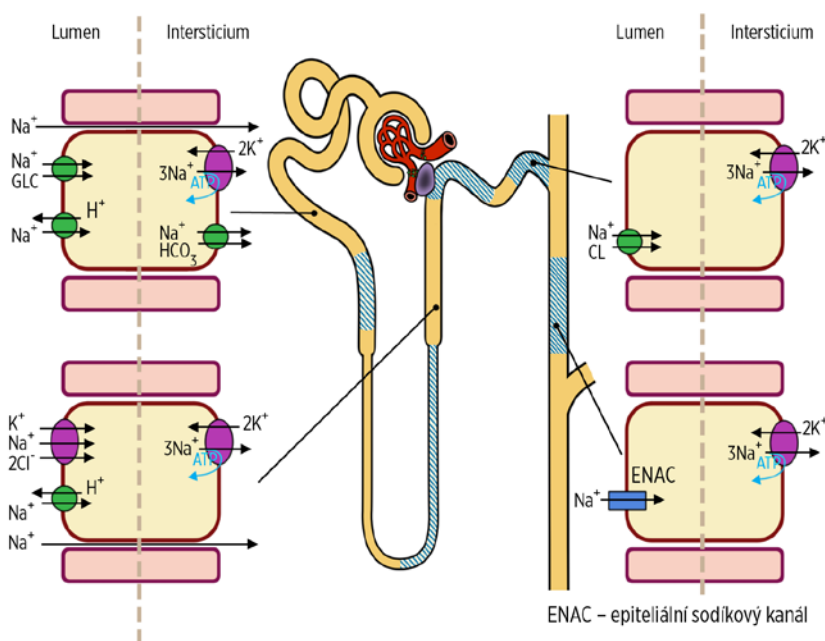
2.2.3 Clearance

Vylučování látky do moči můžeme udávat jako exkreci, což je množství vyloučené za časovou jednotku. Jinou možností je použít pojem renální clearance, což je množství plazmy, která je za jednotku času ledvinami očištěna od dané látky. Její jednotkou je objem/čas, tedy ml/s nebo ml/min. Clearance látky X můžeme spočítat podle vzorce $C_x = U_x \times V / P_x$, kde U_x je koncentrace látky v moči, V objem moči a P_x koncentrace látky v plazmě. Pokud se látka v ledvinách volně filtruje a dále nepodléhá resorpci ani sekreci, její clearance odpovídá glomerulární filtraci. Toto splňuje inulin nebo polyfruktosan a ne zcela přesně kreatinin. Pokud se krev během průtoku ledvinou od dané látky zcela očistí (filtrací a sekrecí nebo samotnou sekrecí), pak její clearance odpovídá průtoku plazmy ledvinou. Takto se chová například kyselina paraaminohippurová.

2.3 Exkrece sodíku a vody, regulace objemu extracelulární tekutiny

2.3.1 Vylučování sodíku

Sodík je v organismu přítomen převážně extracelulárně, s průměrnou koncentrací asi 140 mmol/l. V buňkách je koncentrace jen kolem 15 mmol/l. Sodík v organismu zajišťuje objem extracelulární tekutiny a osmolalitu ECT. Filtrované množství sodíku (FL_{Na^+}) je zhruba 25 500 mmol/den, ale vyloučí se pouze asi 0,4 % (100 mmol/den). Na obrázku 2.3 jsou znázorněny nejdůležitější transportní děje pro Na^+ v nefronu. Sodík není secernován, je pouze regulována jeho reabsorpce tak, aby vyhovovala potřebám organismu. energii pro tento transport v celém nefronu zajišťuje převážně Na^+K^+ -ATPáza na bazolaterální straně buněk, která udržuje koncentrační spád z lumen tubulu do buňky.



Obr. 2.3 Molekulární mechanismy reabsorpce sodíku v tubulech

ENAC – epiteliální sodíkový kanál

2.3.2 Vylučování vody

Voda přechází z lumen tubulu do intersticia dvěma cestami:

1. transcelulárně převážně cestou kanálů nazývaných akvaporiny, lokalizovaných jak v lumenální, tak bazolaterální membráně,
2. přes těsná spojení podle osmotického gradientu (do místa vyšší osmotické koncentrace).

Jednotlivé segmenty nefronu jsou pro vodu velmi různě prostupné. Proximální tubulus a sestupné raménko Henleovy kličky jsou pro vodu volně prostupné a transport probíhá izoosmoticky. Vzestupné raménko Henleovy kličky a distální tubulus jsou pro vodu na luminální straně prakticky neprostupné jak transcelulárně, tak paracelulárně. Tekutina opouštějící Henleovu kličku je vždy hypoosmotická. Systém sběracích kanálků je sám o sobě pro vodu prakticky nepropustný. Pod vlivem ADH se však transportují akvaporiny do luminální membrány, propustnost významně stoupá a umožňuje tak maximální koncentraci moče v případě potřeby.

2.3.3 Regulace objemu extracelulární tekutiny

Objem extracelulární tekutiny (OECT) je jedním z parametrů, které organismus přednostně udržuje na konstantní úrovni zejména regulací vylučování sodíku a vody ledvinami. Změny vylučování Na^+ jsou obvykle doprovázeny změnami ve vylučování vody. Protože však sodík podléhá i mechanismům, které kontrolují osmolalitu extracelulární tekutiny, mohou nastat situace, kdy se zvyšuje vylučování sodíku, ale nikoliv vody, a naopak. Rozhodujícím parametrem, který organismus považuje za změnu obsahu Na^+ v těle, je efektivní cirkulující objem. Efektivní cirkulující objem není něco, co by bylo možné definovat anatomicky, je to spíše funkční objem krve, který odráží stupeň tkáňové perfuze orgánů jako důkaz naplnění cév cirkulující krví. Za fyziologických podmínek jsou změny v efektivním cirkulujícím objemu paralelní se změnami OECT, ale například u pacientů s chronickým srdečním selháním, nefrotickým syndromem a jaterní cirhózou je celkový OECT významně zvýšen (edémy, ascites), ale efektivní cirkulující objem je snížen, což vede k aktivaci kompenzačních mechanismů a nadměrné sekundární retenci Na^+ .

Na regulaci objemu extracelulární tekutiny se podílejí:

1. **Renin-angiotenzin II-aldosteronový systém (RAAS)** je blíže popsán v kapitole o funkci ledvin jako endokrinního orgánu.
2. **Sympatický nervový systém (SNS)** způsobuje vazokonstrikci, vzestup renální rezistence a následný pokles GF a PKL, a tím snížení glomerulární filtrace a následného vylučování sodíku. Sympatická nervová zakončení také přímo stimulují sekreci reninu v JGA a rovněž zvyšují tubulární reabsorpci Na^+ v oblasti proximálního tubulu.
3. **Antidiuretický hormon (ADH)** zvyšuje množství akvaporinu 2 v luminální buněčné membráně, a tím zvyšuje reabsorpci vody. Primárním impulzem pro jeho uvolňování z neurohypofýzy je zvýšení osmolality, ale zvyšuje se rovněž v případě výrazného poklesu efektivního cirkulujícího objemu. V tomto případě také stimuluje aktivitu $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru ve vzestupném raménku Henleovy kličky a ENaC kanálů v korové části sběracího kanálku, což významným způsobem stimuluje reabsorpci sodíku v ledvinách.
4. **Natriuretické faktory** zvyšují vylučování Na^+ . Natriuretických faktorů je více a tvoří se v mozku, v srdci a příbuzný peptid urodilatin i v ledvinách. Atriální natriuretický faktor (ANF) je syntetizován a skladován v myocytech pravé síně a je uvolňován v reakci na roztažení síní. ANF způsobuje zvýšené vylučování Na^+ kombinací tubulárních a hemodynamických účinků. Zejména tlumí reabsorpci Na^+ ve všech segmentech nefronu tím, že snižuje aktivitu transportérů pro sodík. Dále způsobuje vazodilataci a zvyšuje PKL a GF, čímž se filtruje a vylučuje více

Na^+ . Zvýšený průtok krve ledvinou snižuje osmotickou koncentraci v intersticiu a tím snižuje reabsorpci Na^+ ve vzestupném raménku Henleovy kličky.

2.3.4 Koncentrační mechanismus ledvin

Organismus se musí denně zbavit standardně 600 mOsm solutů, což při maximální možné osmolalitě moči (U_{osm}) 1200 mOsm znamená minimálně 0,5 l moči. Naopak při tvorbě maximálně zředěné moči (30 mOsm) může být denní diuréza až 20 litrů. Množství moče (V), které denně organismus vyloučí, tak aby zachoval stabilní osmolalitu plazmy, se skládá ze dvou částí:

1. Z objemu, jenž je nutný k tomu, aby všechny soluty byly v tomto množství v koncentraci, která je izosmotická s plazmou. Toto množství vyjadřuje tzv. osmotickou clearance.
2. Množství vody bez solutů, která musí být přidána (nebo odebrána) od výše uvedeného objemu moči, tak aby byl vytvořen konečný objem moči za účelem zachování vyrovnané vodní bilance, nazýváme clearance volné vody (C_{vody}), ale fyziologicky nejde o clearance, ale o rozdíl mezi diurézou a osmotickou clearance.

Ledviny jsou za podmínek maximálně zředěné moči schopny zbavit organismus 18 l vody a při tvorbě maximálně koncentrované moči (1200 mOsm) „ušetřit“ 1,5 l vody denně.

2.3.5 Všeobecný mechanismus tvorby zředěné a koncentrované moči

Ledviny tvoří zředěnou moč tak, že aktivně transportují NaCl z tubulárního lumen v těch segmentech nefronu, které jsou neprostupné pro vodu, a uvnitř lumen zůstává tubulární tekutina, která je hypoosmotická ve srovnání s plazmou. Koncentrovaná moč vzniká pomocí osmózy mezi tubulárním lumen a hypertonickým intersticiem.

Ačkoliv k čisté reabsorpci vody dochází ve všech segmentech nefronu, neznamená to vždy změny osmolality tubulární tekutiny. V proximálním tubulu se bez ohledu na konečnou osmolalitu moče reabsorbují dvě třetiny tubulární tekutiny izosmoticky. V Henleově kličce dochází k výraznější reabsorpci NaCl než vody, tudíž tubulární tekutina, která vstupuje do distálního stočeného kanálku, je hypoosmotická. To, zda je konečná moč zředěná, nebo koncentrovaná, závisí na tom, zda v korové a dřeňové části sběracího kanálku probíhá reabsorpce vody. V případech omezeného příjmu vody jsou stěny sběracích kanálků vysoce prostupné pro vodu, tudíž probíhá reabsorpce vody podle osmotického gradientu do intersticia a ledviny tvoří vysoce koncentrovanou moč. Naopak v případech vysokého příjmu vody jsou stěny sběracích kanálků pro vodu neprostupné. Reabsorpce vody tak neprobíhá, ale nadále přetrvává reabsorpce NaCl, osmolalita tubulární tekutiny progresivně klesá a ledviny tvoří vysoce zředěnou moč. K vytvoření osmotického gradientu od 300 mOsmol v kůře do asi 1200 mOsmol na vrcholu papil je zapotřebí protiproudového mechanismu, na kterém se podílejí vlásenkovitá ohnutí Henleovy kličky a peritubulárních kapilár ve dřeni, na které pak navazuje paralelní proud ve sběrných kanálcích. Tento mechanismus je poměrně složitý, a přestože je znám již od první poloviny minulého století, nejsou stále popsány všechny mechanismy a vytvořeny uspokojivé matematické modely. Pro podrobnější seznámení tedy odkazujeme na učebnice fyziologie, případně nové přehledy.

Pro kliniku je důležité, že zhruba polovina osmotické koncentrace v intersticiu je tvořena NaCl a polovina molekulami močoviny. Vysoký nebo naopak velmi nízký příjem bílkovin nebo soli neodpovídající příjmu tekutin může vést k poruchám koncentračního mechanismu.

2.3.6 Úloha antidiuretického hormonu v regulaci koncentračního mechanismu ledvin

ADH je syntetizován v buňkách supraoptického a paraventriculárního jádra v hypothalamu a transportován do neurohypofýzy, kde je skladován a uvolňován v závislosti na podnětech organismu. Sekrece ADH je kontrolována dvěma mechanismy:

1. Osmoreceptorovým: na podkladě stimulů z osmoreceptorů, které jsou umístěny v hypothalamu. Již 1% změna v plazmatické osmolalitě vyvolá zvýšení plazmatické koncentrace ADH.
2. Baroreceptorovým: Pokles efektivního cirkulujícího objemu je rovněž fyziologickým stimulem pro sekreci ADH. Zhruba 7% pokles v efektivním cirkulujícím objemu je nutný k tomu, aby vyvolal stejný vzestup sekrece ADH jako 1% změna plazmatické osmolality. V takovém případě se produkuje ADH i při hypoosmolární ECT.

ADH se v bazolaterální membráně sběracích kanálků váže na V_2 receptory a následně zrychluje syntézu a transport vehikul, které obsahují akvaporiny typu 2, které se potom ve zvýšeném množství inkorporují do lumenální membrány. Zde pak fungují jako vodní kanály, jimiž se voda pohybuje podle osmotického gradientu do buněk. Proniklá voda je transportována endocytózou k bazolaterální membráně, kde jsou přítomny akvaporiny typu 3, které usnadňují průnik vody z buňky do intersticia.

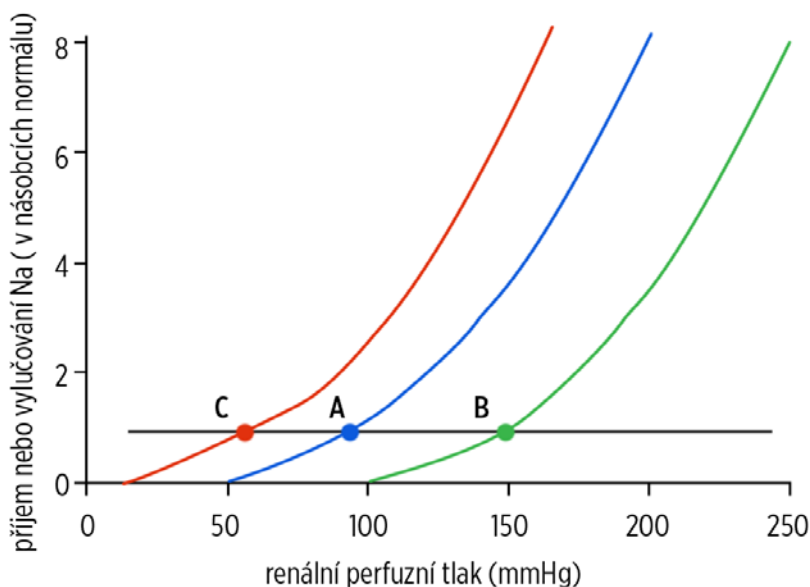
ADH také v dřevěné části sběracího kanálku zvyšuje aktivitu transportéru pro ureu typu 1, čímž stoupá permeabilita pro ureu v této části a zvyšuje se její koncentrace v intersticiu. Dále stimuluje aktivitu $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru ve vzestupné části Henleovy kličky. Tím rovněž přispívá k vytváření hypertonického intersticia v dřevěné ledvin a zvyšují účinnost koncentračního protiproudového systému.

2.4 Regulace krevního tlaku

2.4.1 Úloha ledvin v dlouhodobé regulaci krevního tlaku a rozvoji hypertenze

Výše TK je ovlivňována řadou nervových a humorálních mechanismů. Tyto mechanismy lze rozdělit na krátkodobé (sekundy až minuty), střednědobé (desítky minut až hodiny) a dlouhodobé (hodiny až dny). Ledviny se podílejí na střednědobé regulaci především svojí produkcí reninu a na dlouhodobé regulaci řízením sodíkové rovnováhy a OECT.

Mezi renálním perfuzním tlakem (RPT) a vylučováním sodíku existuje přímý vztah. Akutní zvýšení RPT způsobí natriurézu. Zvýšené vylučování sodíku vede ke kompenzačnímu poklesu OECT s následným návratem systémového TK na původní hodnotu. Tento jev je nazýván tlakově-natriuretickým mechanismem (obr. 2.4) a jeho charakteristickým rysem, kterým se odlišuje od všech ostatních systémů regulujících TK, je jeho tzv. „nekonečná zpětná vazba“. Co je fyziologickým podkladem (mediátorem)



Obr. 2.4 Závislost vylučování sodíku na renálním perfuzním tlaku

tlakově-natriuretického mechanismu ledvin, není přesně známo. Existuje řada látek, které ovlivňují sklon a polohu tlakově-natriuretické křivky. Stav spojený s poklesem GF, snížením OECT, zvýšenou aktivitou RAS a zvýšenou aktivitou SNS jsou spojeny s tzv. „posunem křivky doprava“, což znamená, že ledviny vyžadují vyšší RPT k vyloučení přiměřeného množství Na^+ a vody. Naopak tzv. „posun křivky doleva“ znamená, že k vyloučení stejného množství Na^+ a vody stačí nižší RPT. Tento stav je charakteristický pro organismus s expanzí OECT. Rozvoj hypertenze je vždy v přímé souvislosti se zhoršenou schopností ledvin vylučovat Na^+ za podmínek normálního TK. Jsou však rozdílné názory na to, zda tato porucha je primární, nebo je způsobena patologickými signály z jiných úrovní organismu. Vznik hypertenze vyžaduje buď stálou expanzi OECT (objemově závislá hypertenze), nebo sníženou kapacitu kardiiovaskulárního systému (vazokonstrikční hypertenze).

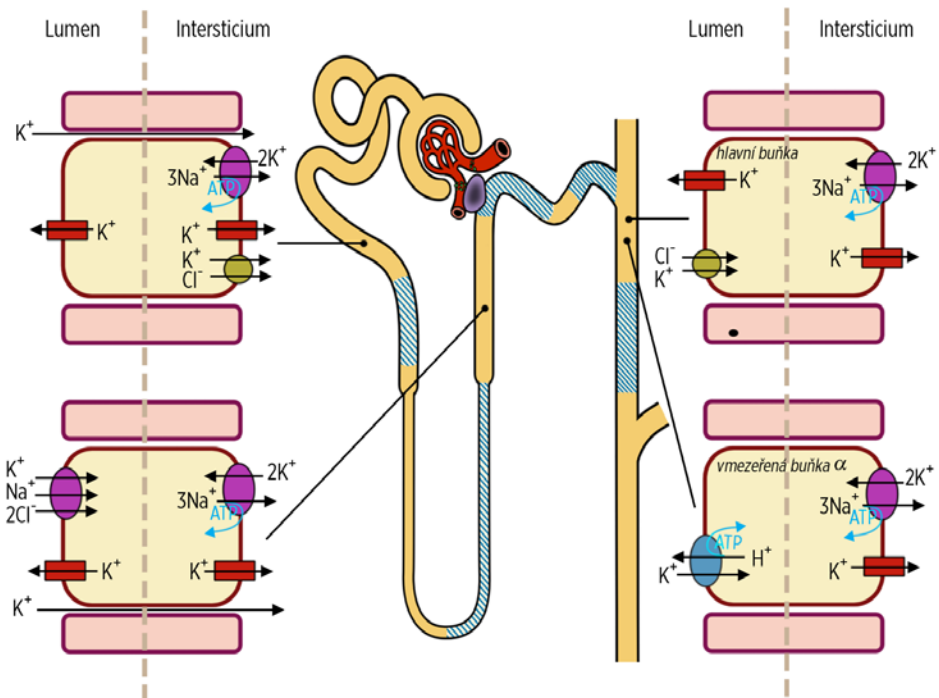
2.5 Homeostáza draslíku

Celkem 98 % celkového tělesného obsahu K^+ je umístěno v buňkách a pouze 2 % jsou v extracelulární tekutině. Plazmatické koncentrace K^+ jsou udržovány ve fyziologickém rozmezí 3,8 až 5,2, draslíku v buňkách je až 150 mmol/l. Vytvoření K^+ gradientu přes buněčnou membránu je základem buněčného membránového potenciálu, který je rozhodující pro činnost neuronů, srdečních a svalových buněk. Změny v extracelulární koncentraci K^+ mohou způsobit závažné poruchy v buněčné dráždivosti a svalové kontrakci. Chronická hypokalemie způsobuje navíc metabolické poruchy, které zahrnují: a) poruchy koncentrační schopnosti ledvin, b) metabolickou alkalózu a c) zvýšení renálního vylučování amoniaku.

Denní příjem K^+ v potravě je přibližně 80 až 120 mmol, což je více, než je celkový obsah K^+ v extracelulární tekutině, přijatý draslík musí tedy ve stacionárním stavu být vyloučen. Ledvinami se vylučuje 95 % K^+ , gastrointestinální trakt se podílí zbývajících 5 %. Pokud je organismus vystaven náhlému vysokému dietnímu příjmu K^+ , absorbovaný K^+ se zhruba z 90 % K^+ přemístí intracelulárně, takže plazmatická koncentrace K^+ stoupne pouze mírně. Vnitřní distribuci K^+ ovlivňuje inzulin, β -adrenergní agonisté (např. adrenalin) a aldosteron. Všechny tyto mechanismy zvyšují aktivitu Na^+-K^+ pumpy v buněčné membráně, a tím zvyšují vstup K^+ do buněk. Rovněž poruchy v acidobazické rovnováze ovlivňují vnitřní distribuci K^+ . Extracelulární acidóza má za následek intracelulární acidózu, která přímo tlumí aktivitu Na^+-K^+ pumpy a $Na^+/K^+/2Cl^-$ kotransportéru, tj. dvou hlavních mechanismů, které zprostředkovávají vstup K^+ do buňky. Zvýšená intracelulární koncentrace vodíkových iontů (H^+) vytěsňuje K^+ z vazby na proteiny, čímž zvyšuje koncentraci volných iontů K^+ a ty následně unikají po koncentračním spádu extracelulárně a zvyšují plazmatickou koncentraci K^+ . Naopak alkalóza stimuluje přesun K^+ do intracelulárního prostoru a způsobuje hypokalemii. Přesný fyziologický mechanismus odpovědný za tento jev není znám.

Při normální GF a fyziologických hodnotách K^+ je denně filtrováno asi 800 mmol K^+ . Hlavní transportní mechanismy pro K jsou znázorněny na obrázku 2.5.

Při nízkém příjmu draslíku je draslík ve všech částech nefronu reabsorbován a močí je vyloučeno asi 1 až 3 % z FL_K , což tvoří tzv. obligatorní ztrátu (5–15 mmol/den u dospělých). Při vysokém příjmu draslíku probíhá reabsorpce K^+ v proximálním tubulu a Henleově klíče, stejně jako za podmínek nízkého příjmu K^+ . Naopak v distálním



Obr. 2.5 Molekulární mechanismy transportu draslíku v tubulech

tubulu dochází k aktivní sekreci K^+ v rozmezí 20 až 180 % FL_K a ve sběracím kanálku je reabsorpce K^+ zvýšena na 20 až 40 % FL_K . V moči se tak může vyloučit až 150 % původně profiltrovaného množství draslíku.

Vylučování K je regulováno následujícími mechanismy:

1. **Rychlost toku tubulární tekutiny.** Luminální membrána ve všech částech nefronu je vysoce propustná pro K^+ a rychlý odtok udržuje vysoký koncentrační gradient.
2. **Elektrický potenciálový rozdíl a koncentrace Na^+ v lumen.** Zablokuje-li se přestup Na^+ do buněk na apikální membráně, snižuje se negativita potenciálu v lumen nebo může dokonce dojít k potenciálu kladnému. Tento potenciál pak brání exkreci K^+ z buněk.
3. **Obsah K^+ v dietě.** Zvýšená plazmatická koncentrace z důvodu vstřebaného K^+ zvyšuje syntézu a uvolňování aldosteronu v kůře nadledvin a tak zvyšuje renální vylučování K^+ .
4. **Acidobazická rovnováha.** Acidóza snižuje a alkalóza zvyšuje renální vylučování K^+ .
5. **Aldosteron:** a) v průběhu hodin zvyšuje aktivitu Na^+-K^+ pumpy, b) v rozmezí dnů (2 až 3) zvyšuje expresi Na^+-K^+ pumpy v bazolaterální membráně, c) zvyšuje aktivitu a expresi ENaC v luminální membráně sběracích kanálků, což potencuje reabsorpci Na^+ a sekundárně zvyšuje difuzi K^+ z buněk do lumen, a konečně d) přímo zvyšuje vodivost K^+ kanálů v luminální membráně, což usnadňuje sekreci K^+ do lumen.
6. **Glukokortikoidy.** Fyziologické hladiny zvyšují vylučování K^+ , neboť zvyšují rychlost toku tubulární tekutiny v distálních úsecích nefronu. Vysoké (nefyziologické) dávky glukokortikoidů vedou k tomu, že se glukokortikoidy i přes přítomnost 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy váží na mineralokortikoidní receptory a působí zde jako aldosteron.

2.6 Renální regulace acidobazické rovnováhy

Při fyziologickém plazmatickém pH 7,4 je plazmatická koncentrace volných H^+ pouhých 40 nmol/l. Protože většina enzymatických pochodů v organismu je na pH závislá, je potřeba přesná regulace. Hlavními fyziologickými zdroji H^+ jsou:

1. **Oxidační metabolismus.** V těle vzniká denně zhruba 15 000 až 20 000 mmol kyslíčnicku uhličitého (CO_2), který po reakci s vodou vytvoří slabou kyselinu uhličitou (H_2CO_3). Tento děj je velmi pomalý. Vzniklá kyselina uhličitá pak rychle disociuje na HCO_3^- a H^+ :



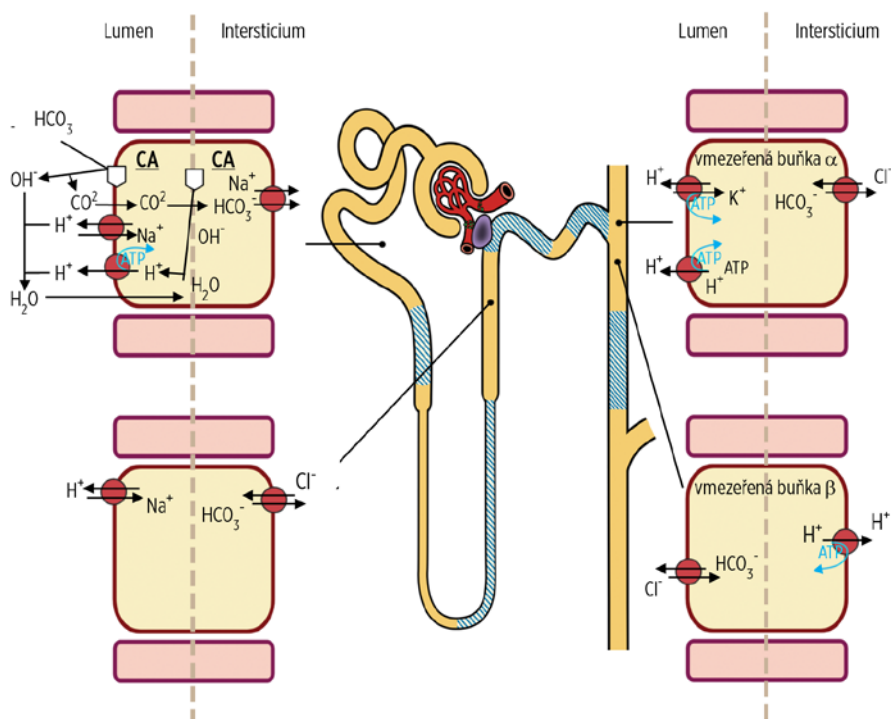
K urychlení této reakce slouží enzym karboanhydráza, pomocí kterého vzniká z CO_2 přímo bikarbonát a vodík. CO_2 je tak z hlediska acidobazické rovnováhy považován za kyselinu. Zvýšení jeho obsahu v krvi vede k acidóze a snížení k alkalóze.

2. **Netěkavé kyseliny.** Jsou to kyseliny sírová a fosforečná, které vznikají v rámci metabolismu proteinů a jiných organických molekul obsahujících síru a fosfor. Jejich produkce činí 40 až 80 mmol denně.

Většina CO_2 se vyloučí plicemi, ale netěkavé kyseliny se musí vyloučit ledvinami. Ledviny také musí regenerovat bikarbonát, který je hlavním extracelulárním nárazníkem.

Mechanismy zajišťující vyloučení přebytečného H^+ :

1. **„Reabsorpce bikarbonátu“.** V ledvinách je filtrováno kolem 4300 mmol HCO_3^- , které musí být reabsorbovány. V případě metabolické alkalózy však ledviny bikarbonát vylučují. H^+ , který je aktivně sekretován do tubulárního lumen, reaguje s HCO_3^- za vzniku H_2CO_3 , jež disociuje na H_2O a CO_2 . CO_2 přechází do buňky pravděpodobně pomocí akvaporinu 1 a Rh proteinů. V buňce vzniká za pomoci intracelulární karboanhydrázy H^+ a HCO_3^- . HCO_3^- opouští buňku na bazolaterální straně do intersticiálního prostoru, difunduje po koncentračním gradientu do peritubulárních kapilár, a tím se vrací do organismu. „Resorbovaný“ HCO_3^- tedy není totožný s profiltrovaným bikarbonátem v lumen tubulu. Mechanismy zajišťující tyto děje jsou znázorněny na obrázku 2.6.
2. **Vazba H^+ na fosfátové pufr:** H^+ se v lumen váže na volně filtrované fosfáty (zejména HPO_4^{2-}) a ve formě H_2PO_4^- se vylučuje do moče. „Nový“ HCO_3^- je z buňky vypuzován mechanismy popsanými výše a je reabsorbován do peritubulárních kapilár. Acidóza stimuluje produkci parathormonu, který v proximálním tubulu snižuje reabsorpci fosfátů a tím je k dispozici více fosfátu jako pufru H^+ . Přesto je množství fosfátů v tubulární tekutině limitováno.



Obr. 2.6 Molekulární mechanismy transportu bikarbonátu v tubulech. Pro zjednodušení jsou děje spojené s činností karboanhydrázy znázorněny jen v první části a v dalších obrázcích jsou vynechány, přestože probíhají stejně.

CA – karboanhydráza

3. **Pomocí amoniaku vzniklého z glutaminu.** Glutamin tubulární buňky (zejména buňky proximálního tubulu) vychytávají jak z tubulární tekutiny, tak i peritubulárních kapilár a metabolizují jej za vzniku dvou molekul HCO_3^- a dvou molekul NH_4^+ . NH_4^+ je poté vylučován do tubulárního lumen a dále do moče. HCO_3^- je vypuzen do intersticia, reabsorbován do peritubulárních kapilár a jako „nový“ dodáván do cirkulace.

Pokud ledviny musí naopak korigovat alkalózu, dochází k sekreci bikarbonátu.

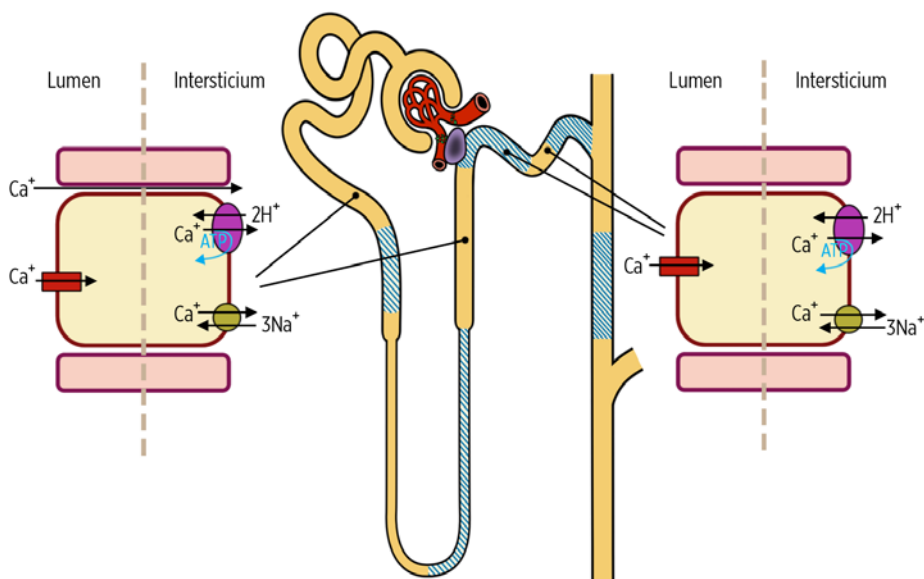
2.7 Kalcium

Homeostáza Ca^{2+} má určité zvláštnosti proti ostatním iontům. Je regulována již na vstupu, tj. hormonální vlivy ovlivňují významně vstřebávání v GIT. Krátkodobá regulace probíhá především mezi extracelulární tekutinou a kostí. V plazmě je koncentrace celkového kalcia 2,0–2,6 mmol/l, v buňkách je koncentrace 10 000× nižší.

Vylučování se děje v ledvinách. Ledviny reabsorbují 99,5 % filtrovaného množství Ca^{2+} ($\text{FL}_{\text{Ca}^{2+}}$). Molekulární mechanismy spojené s vylučováním Ca jsou uvedeny na obrázku 2.7.

Faktory ovlivňující renální vylučování Ca^{2+} jsou:

1. **PTH.** Stimuluje tubulární reabsorpci Ca^{2+} v distálním a spojovacím tubulu. PTH zvyšuje aktivitu a dlouhodobě i expresi kalciových kanálů v lumenální membráně.
2. **Vitamin D.** V proximálním tubulu a ve vzestupném raménku Henleovy kličky zvyšuje v lumenální membráně expresi transportního proteinu, čímž zvyšuje vstup Ca^{2+} do buněk.
3. **EGF-23.** Působí zejména stimulací produkce vitaminu D.



Obr. 2.7 Molekulární mechanismy reabsorpce vápníku v tubulech

4. **Efektivní cirkulující objem.** V proximálním tubulu a Henleově kličce probíhá tubulární reabsorpce Ca^{2+} především paracelulárně a je sekundárně závislá na reabsorpci Na^+ a vody. Snížení efektivního cirkulujícího objemu, které vyvolá kompenzační vzestup tubulární reabsorpce Na^+ a vody, sekundárně zvyšuje reabsorpci Ca^{2+} .
5. **Diuretika. Furosemid** inhibicí $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru snižuje pozitivitu lumen ve srovnání s intersticiem, čímž snižuje hlavní hnací sílu pro paracelulární reabsorpci Ca^{2+} . Proto furosemid paralelně se zvyšováním renálního vylučování Na^+ rovněž zvyšuje vylučování Ca^{2+} . Naopak **thiazidová diuretika** stimulují reabsorpci Ca^{2+} , mechanismů je patrně více. Rovněž **amilorid** snižuje renální vylučování Ca^{2+} .

2.8 Fosfáty

Extracelulární koncentrace fosforu je 0,8–15 mmol/l. V organismu je většina fosfátů v kosti a v buňkách. Tubulární transport fosfátů má podobné charakteristiky jako transport glukózy, tedy podobné titrační křivky a sekundární závislost na transportu Na^+ . T_m pro fosfáty je však velmi nízké (přibližně 1,4 až 1,5 mmol/l). Fosfáty jsou reabsorbovány převážně v proximálním tubulu několika druhy transportérů spřažených se sodíkem, které jsou umístěny na lumenální membráně. Z bazolaterální strany se dostávají zpět do organismu, ale zatím není s jistotou určena molekula nebo molekuly, které jsou za to zodpovědné.

2.8.1 Faktory ovlivňující renální vylučování fosfátů

1. **PTH.** Po navázání na své receptory způsobí snížení Na^+/P kotransportérů v lumenální membráně, a zvyšuje se tudíž exkrece fosfátů. Naopak při poklesu hladiny PTH počet Na^+/P kotransportérů stoupá.
2. **Vitamin D.** Stimuluje expresi Na^+/P kotransportérů v lumenální membráně.
3. **EGF-23.** EGF-23 je epiteliální růstový faktor, který zvyšuje vylučování fosfátů.
4. **Efektivní cirkulující objem.** Reabsorpce fosfátů je sekundárně závislá na reabsorpci Na^+ , a proto expanze objemu extracelulární tekutiny tlumí reabsorpci fosfátů a pokles objemu extracelulární tekutiny zvyšuje reabsorpci fosfátů.
5. **Dietní příjem.** Vysoký dietní příjem fosfátů snižuje jejich reabsorpci i beze změn v koncentracích PTH.
6. **Glukokortikoidy.** Snižují expresi Na^+/P kotransportérů, čímž zvyšují renální vylučování fosfátů.
7. **Acidóza.** Snižuje expresi Na^+/P kotransportérů. Dále fosfáty působí jako pufr, který v případě acidózy neutralizuje H^+ v tubulárním lumen, čímž sekundárně stoupá jejich vylučování.

2.9 Glukóza

Glukóza je volně filtrována v glomerulu a za fyziologických podmínek je 100 % reabsorbováno v proximálním tubulu. Ve stočené části proximálního tubulu je glukóza reabsorbována transcelulární cestou pomocí $\text{Na}^+/\text{glukózového}$ kotransportéru (SGLT2). Tento transport je sekundárně aktivní a je energetizován pomocí Na^+/K^+ pumpy v bazo-

laterální membráně. Glukóza opouští buňku na bazolaterální straně do intersticiálního prostoru usnadněnou difuzí za pomoci glukózového transportéru (GLUT2). SGLT2 má nízkou afinitu a vysokou transportní kapacitu. V rovné části proximálního tubulu reabsorpce probíhá pomocí SGLT1. SGLT1 má vysokou afinitu ke glukóze a nízkou transportní kapacitu.

Plazmatická koncentrace, při které začíná glukóza přecházet do moči, se nazývá **renální práh** pro glukózu. V této chvíli jsou všechny Na^+ /glukózové kotransportéry plně saturovány, což se nazývá **tubulární transportní maximum (T_m)**. T_m pro glukózu není ve všech nefronech stejné, a glukóza se tak v moči objevuje postupně. Dlouhodobá glykosurie zvyšuje expresi SGLT2 v ledvinách, zatímco exprese SGLT1 se nemění.

2.10 Úloha ledvin jako endokrinního orgánu

Ledviny jsou základním orgánem vzniku: 1. renin-angiotenzin II-aldosteronového systému, 2. erytropoetinu, 3. aktivního vitaminu D.

2.10.1 Renin-angiotenzin II-aldosteronový systém

Renin-angiotenzin II-aldosteronový systém je jedním z nejučinnějších regulátorů krevního tlaku ve střednědobém až dlouhodobém horizontu (desítky minut až dny). Základem celé kaskády je kyselá proteáza **renin**. Ten je tvořen granulárními buňkami juxtaglomerulárního aparátu ledviny. Přímé podněty k jeho tvorbě jsou:

1. **Signály z macula densa.** Pokud Henleovu kličku opouští snížené množství sodíku, dojde ke snížení aktivity $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru v macula densa, což následně zvyšuje sekreci reninu a expresi mRNA pro renin.
2. **Aktivace intrarenálního baroreceptorového mechanismu.** Granulární buňky jsou schopné přímo detekovat tlak v aferentní arteriole a při jeho poklesu dojde k sekreci reninu.
3. **Signály ze sympatického nervového systému.** Aktivace β_1 -adrenergických receptorů přímo stimuluje uvolňování reninu z granulárních buněk bez ovlivnění renální hemodynamiky.

Renin štěpí **angiotenzinogen** na **angiotenzin I**, z kterého se pak pomocí angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) tvoří hlavní účinná molekula celé kaskády, **angiotenzin II (ANGII)**. Dostupnost reninu je určujícím faktorem, který limituje rychlost tvorby ANGI.

ACE se vyskytuje jako ektoenzym vázaný na buněčných membránách endoteliálních buněk, neuroepiteliálních buněk a buněk proximálního tubulu i sběrného kanálku nebo v solubilní formě cirkulující v plazmě. V ledvinách jsou koncentrace angiotenzinu II obecně vyšší, než by odpovídalo ekvivalentu koncentrací v plazmě. To je dáno tím, že ledviny ANGI produkují a také ho pomocí AT_1 receptorů vychytávají z plazmy.

V současné době je známo, že existují i alternativní cesty vzniku angiotenzinu II, které mají velký význam v lokální tvorbě ANGI. U člověka jsou to zejména chymáza a chymostatin senzitivní angiotenzin II generující enzym. Rovněž existuje alternativní cesta tvorby ANGI přímo z angiotenzinogenu tzv. non-reninovými proteázami (např. katepsin, tonin, tkáňový aktivátor plasminogenu).

Účinky ANGII v organismu jsou zprostředkovány dvěma typy receptorů, AT_1R a AT_2R . AT_1 receptory byly prokázány v srdci, cévách, ledvinách, nadledvinách, mozku a adipocytech. AT_2 receptory mají hlavní význam v embryonálním vývoji. AT_1 receptory jsou přítomny i na lumenální membráně tubulárních buněk a stimulují aktivitu a zvyšují expresi Na^+/H^+ výměníku a také sodíkového kanálu ve sběrném kanálku, čímž zprostředkují zvýšení reabsorpce sodíku. AT_2 působí většinou opačně.

Hlavním stimulatorem produkce aldosteronu v nadledvinách je ANGII. Jeho produkci zvyšuje i adrenotropin z hypofýzy a hyperkalemie. Hlavním účinkem aldosteronu je stimulace reabsorpce sodíku v distálním tubulu. V hlavních buňkách se váže na cytoplazmatický mineralokortikoidní receptor a tento komplex po translokaci do jádra stimuluje transkripci genů. Výsledkem je zmnožení molekul epiteliálního natriuretického kanálu (ENaC), K^+ kanálů a Na^+K^+ -ATPázy a jejich zvýšená činnost.

2.10.2 Erytropoetin

Erytropoetin (EPO) je silně glykosylovaný protein se 165 aminokyselinami o molekulové hmotnosti přibližně 30 KDa. EPO vzniká zejména v intersticiálních a peritubulárních fibroblastům podobných buňkách vnitřní kůry a zevní dřeně. Na hypoxický podnět se jeho tvorba může zvýšit až v řádu několika stovek. Nejde ovšem o zvýšení produkce v dané buňce, ale o nabírání dalších buněk, které zahajují transkripci. Dalším místem produkce jsou játra, kde dochází k syntéze v hepatocytech a v Itóových buňkách. Stimulem ke zvýšení cirkulující hladiny erytropoetinu je snížení tenze kyslíku v tkáních. Záleží tedy nejen na dostupnosti O_2 v krvi, ale i na jeho místní spotřebě. Hypofyzektomie nebo hladovění proto produkci erytropoetinu snižuje, zatímco hormony zvyšující energetický obrát (růstový hormon, tyreoidální hormony, androgeny) způsobují jeho větší vzestup při hypoxii. Podobným mechanismem lze vysvětlit, proč stenóza renální tepny nevede k polycytemii – při snížené glomerulární filtraci dochází i ke snížení metabolismu v tubulech a tím i k menší spotřebě kyslíku.

Účinek hypoxie na produkci EPO je zprostředkován faktorem HIF (hypoxia inducible factor). Při normální hladině kyslíku, železa, 2-oxoglutarátu a kyseliny askorbové dochází k rychlé degradaci HIF, což zabrání aktivaci genu pro EPO. Pokud HIF není rychle degradován, váže se v jádře na specifická místa v genu pro EPO a zvyšuje jeho transkripci. Syntéza EPO reaguje také na další signály, například hypoxii mozku nebo kůže.

Hlavní systémovou úlohou erytropoetinu je účinek na červenou krevní řadu, zejména kolonie tvořící jednotky – erytroidní a erytroblasty před zahájením syntézy hemoglobinu. EPO se váže na specifický receptor EPO-R, který je také indukovatelný hypoxií. Aktivace EPO-R pozitivní zpětnou vazbou zvyšuje množství molekul EPO-R na membráně erytropoetických buněk.

EPO zvyšuje erythropoezu třemi hlavními mechanismy:

1. Zvyšuje přežití erytrocytových prekurzorů tím, že omezuje apoptózu.
2. Aktivně indukuje mitózu v prekurzorových buňkách.
3. Zahajuje diferenační procesy, např. syntézu hemoglobinu, transferinového receptoru a erytrocytárních membránových proteinů.

Erytropoetin působí i na jiné tkáně. Stimuluje angiogenezi a moduluje některé imunitní reakce. Dále snižuje tvorbu pěnitých buněk v cévách a tím snižuje riziko aterosklerózy.

V experimentu byl prokázán ochranný vliv na mozkové a srdeční buňky. Antiapoptotiky a proliferačně bohužel EPO působí i na některé nádorové linie. V nefyziologických koncentracích stimuluje produkci destiček, způsobuje vazokonstrikci, zvyšuje produkci endotelinu a proliferaci endoteliálních buněk.

2.10.3 1,25(OH)₂-vitamin D₃

Vitamin D₃ (cholecalciferol) je steroidní látka vznikající v kůži ze 7-dehydrocholesterolu pomocí ultrafialového záření. V cirkulaci se naváže na vitamin D vázající protein a je přenesen do jater, kde se tvoří 25-OH-D₃, který je mnohem účinnější než vitamin D₃. Tento krok katalyzuje jaterní 25-hydroxyláza. Stejný protein pak transportuje 25-OHD₃ do ledvin. Zde se v buňkách proximálního tubulu pomocí 1-alfa hydroxylázy tvoří aktivní metabolit 1,25(OH)₂-D₃, který je ještě účinnější než 25-OH-D₃. Jak 25-OHD₃, tak 1,25(OH)₂-D₃ mohou být metabolizovány 24-hydroxylázou, která vede k tvorbě neúčinných metabolitů, jež jsou dále degradovány.

Vitamin D podléhá mnohočetným regulacím. Krátkou zpětnou vazbou inhibuje 1α-hydroxylázu a stimuluje 24-hydroxylázu. Parathormon stimuluje tvorbu 1,25(OH)₂-D₃ a naopak je jím inhibován. Podobný zpětnovazební okruh existuje i pro FGF-23. Zvýšená hladina FGF-23 potlačuje tvorbu 1,25(OH)₂-D₃ a aktivní vitamin D tlumí tvorbu FGF-23 v kostech. 1α-hydroxylázu stimuluje i snížená hladina kalcia nebo fosforu a dále prolaktin, kalcitonin a estrogeny. Obecně většina stimulů podporujících aktivitu 1α-hydroxylázy tlumí 24-hydroxylázu a naopak.

Vitamin D jako všechny steroidní hormony proniká do buňky a v ní se váže na cytosolový receptor. Tento komplex se translokuje do jádra, kde aktivuje nebo potlačuje transkripci genů.

Základní funkcí vitaminu D je udržovat hladinu vápníku a fosforu. V enterocytech stimuluje produkci kalcium vázícího proteinu a tím zvyšuje transport kalcia ve střevě. Dále snižuje produkci parathormonu, stimuluje osteoklastickou resorpci kosti, stimuluje osteoblasty, zvyšuje produkci osteokalcinu, osteopontinu a 24-hydroxylázy a snižuje tvorbu kolagenu I. Všechny tyto reakce trvají hodiny až dny. V poslední době byla popsána i vazba na membránové receptory, které pravděpodobně po aktivaci ovlivňují činnost kalciových kanálů. Receptory byly popsány na beta-buňkách pankreatu, buňkách kosterního svalu, enterocytech a monocytech. 1,25(OH)₂-D₃ tak ovlivňuje sekreci inzulinu, svalovou činnost a imunitní pochody. Na rozdíl od předchozí skupiny jde o reakce okamžité.

2.11 Fyziologie a funkce ledvin u dětí a dorostu, zvláštnosti u kojenců, dětí a dorostu

Jan Janda, Michal Malina

Vývoj uropoetického traktu v ontogenezi je podrobněji uveden v kapitole 1, která se zabývá problematikou lidské embryologie – počátky morfologie a dynamiky utváření uropoetického systému. Následující text stručně shrnuje některé důležité základní funkční principy u nefropatií/uropatií se zdůrazněním zvláštností v dětském věku. Jinak odkazujeme na základní monografie fyziologie nebo i nefrologie.

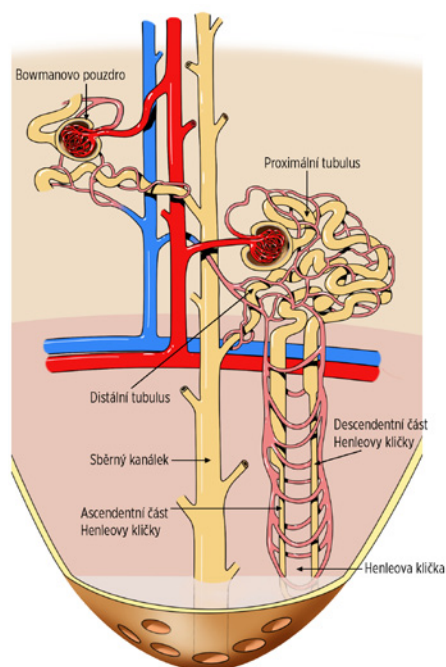
2.11.1 Základní anatomie a histologie ledvin

Ledvina je párový orgán, u dospělého zdravého jedince má délku 10–12 cm, šířku 5–6 cm a tloušťku 3,5–4 cm. Základní funkční jednotkou je nefron (obr. 2.8), skládající se z:

- glomerulu,
- Bowmanova pouzdra,
- systému tubulů (proximální, distální, Henleova klička), konečná část tubulů jsou sběrné kanálky ústící na lamina cribriformis do pánvičky ledvinové.

Krev přivádí do kapilární sítě glomerulu vas afferens, ta pak odchází jedinou cévou – vas efferens, která se větví v sekundární peritubulární kapilární síť okolo tubulů. Z funkčního hlediska je důležité, že neexistují žádné zkraty mezi vas afferens a peritubulární kapilární sítí, veškerá přitékající krev tedy musí projít glomerulem.

V každé ledvině je přibližně 1 milion nefronů. Glomeruly jsou uloženy v kůře ledvin, na hranici kůra–dřeň jsou tzv. juxtamedulární glomeruly, jejichž Henleovy kličky zasahují hluboko do dřeně a podílejí se na koncentrační a diluční schopnosti ledvin. Jedna ledvina je schopná při defektu druhostranné ledviny zastat její funkci.



Obr. 2.8 Nefron

Tab. 2.1 Velikost ledvin plodu (upraveno podle Cohen et al., 1991)

Gestační věk	Průměrná délka dlouhé osy	Počet vyšetřených ledvin
20. týden	2,6 cm	22
25. týden	3,3 cm	9
30. týden	3,8 cm	24
35. týden	4,2 cm	17
40. týden	4,3 cm	10

Velikost ledvin u plodu lze posoudit při vyšetření gravidní matky ultrazvukem, k dispozici je jen omezený počet studií, rozsáhlý je např. přehled 498 ledvin měřených mezi 18.–41. týdnem gravidity. Tabulka 2.1 uvádí část údajů z této práce.

Autoři analogické studie z roku 2012 (Vuuren et al.) provedli měření jen u 96 fetálních ledvin a jejich průměrné hodnoty byly nižší než uvedené v tabulce 2.1.

Důležité jsou i údaje získané při měření velikosti ledvin u pacientů se solitární funkční ledvinou (SFK) nebo s jednostrannou agenezí ledviny (URA). Ukazuje se, že hypertrofie funkčně solitární ledviny se projevuje funkční kompenzací v 87 % případů (multicystická dysplazie) a ve 100 % při URA a lze ji zaznamenat již od 10. týdne gravidity.

2.11.2 Funkce ledvin v ontogenezi

Produkce moči u plodu začíná poměrně brzy – od 8. týdne gestace, kdy je již průchodná uretra, vylučovanou tekutinu plod polyká, oproti původním představám však produkce moči nepřispívá až do poloviny gravidity významně k objemu amniální tekutiny. Později, tj. ve druhé polovině gravidity, ale porucha funkce ledvin s oligurií vede již ke sníženému objemu amniální tekutiny – oligohydramnion, s následným syndromem Potterové, který je spojen s hypoplazií plic. Naopak při kongenitálním nefrotickém syndromu může být přítomen polyhydramnion provázený postnatálně spíše polyurií.

Posouzení funkcí ledvin prenatalně

Ledviny sice vylučují moč a odpadní produkty plodu, ale hlavní cestou eliminace je placenta a tím i ledviny matky. Teoreticky lze funkce plodu přece jen orientačně posoudit, některé látky produkované plodem neprochází fetoplacentární bariérou. Sem patří např. cystatin C používaný postnatálně ke stanovování glomerulární filtrace. I při oboustranné agenezí ledvin odpovídá hladina kreatininu v krvi plodu hladině matky, kreatinin totiž prochází volně placentární bariérou. Tak tomu ale není u cystatinu C, tedy zvýšená hladina cystatinu C v krvi plodu (získaná kordocentézou, ale i vyšetřením amniální tekutiny) může indikovat poruchu renálních funkcí prenatalně, jak se ukazuje např. při vyšetření plodů chlapeckého pohlaví s diagnózou chlopně zadní uretry. Významně zvýšená hladina cystatinu C v amniální tekutině představuje tedy rizikový faktor pro tuto diagnózu, ale i pro další případy s významnou infravezikální obstrukcí. Podobnou dynamiku jeví u plodu i beta₂ mikroglobulin, s cystatinem C mají podobnou molekulovou hmotnost okolo 13 000 daltonů.

Funkce ledvin po narození

Oligurie, anurie

Někteří novorozenci nemočí v prvních hodinách po porodu vůbec, u fyziologického novorozence není nutné se zneklidňovat, pokud nemočí první den po porodu. Asi 90 % zralých novorozenců močí do 24 hodin, tedy pouze 10 % je první den anurických. Tento podíl stoupá u dětí předčasně narozených. Teprve anurie trvající déle než 48 hodin po porodu je známkou patologie, takových novorozenců je ale v průměru pouze 1 %. Obecně lze konstatovat, že novorozenci, a zvláště předčasně narozené děti mají i v přepočtu na tělesný povrch snížené (ještě se vyvíjející) renální funkce, a proto i vyšší sklon k hydrolabilitě a metabolickému rozvratu. Je to dáno i jinou distribucí tělních

tekutin a tekutiny. Plod v 5.–7. týdnu gestace obsahuje přes 95 % vody, novorozenec asi 75 %, s přibývajícím věkem podíl vody klesá na 55–65 %. Během prvních měsíců převládá u novorozenců a kojenců tekutina v extracelulárním prostoru (ECT), ale už od 2. roku je podíl intracelulární tekutiny (ICT) a ECT podobný jako u dospělých, zřetelně převládá ICT (asi 60 : 40 %).

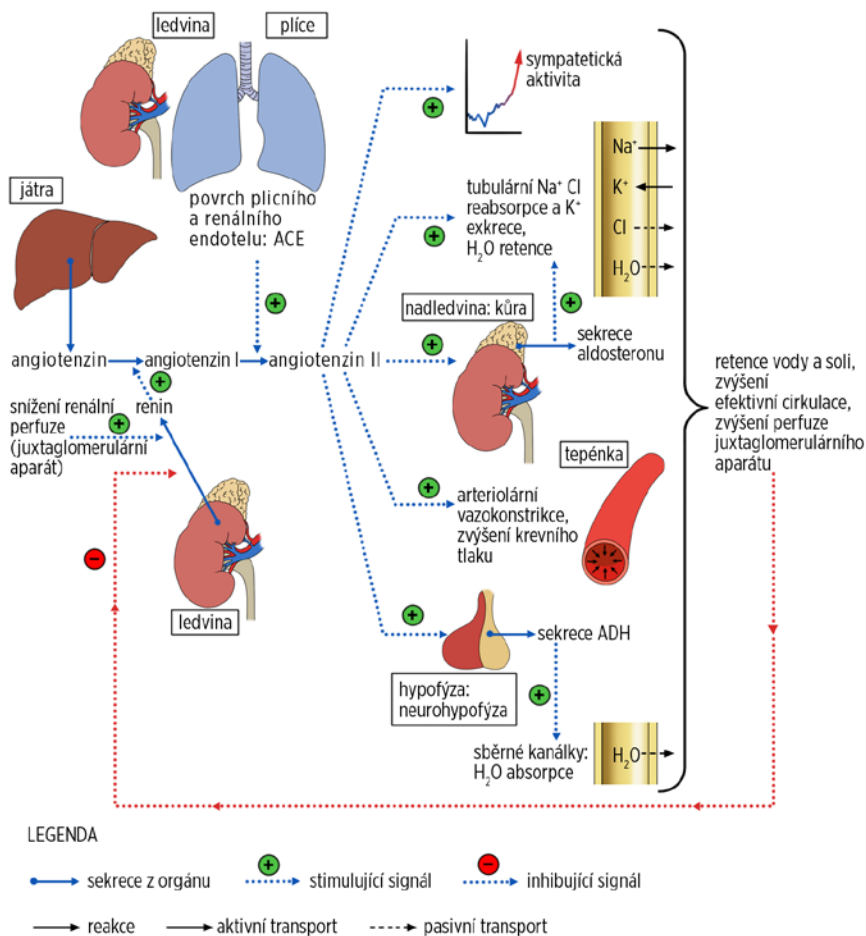
Po porodu musí ledviny novorozence převzít vylučovací funkce placenty, udržují pak homeostázu tekutin a minerálů a vylučování odpadních produktů metabolismu, acidifikují moč, udržují acidobazickou rovnováhu. Úroveň všech těchto funkcí významně záleží na gestačním stáří jedince, i když většinou i u významně nezralých dětí jsou ledviny schopné plnit základní funkce. Problémy nastávají v situaci, kdy se organismus novorozence, nedonošence, eventuálně kojence musí vyrovnat s náhlými změnami vnitřního prostředí a ledviny pak hůře zvládají náhlé změny vodního a elektrolytového hospodářství než u starších jedinců.

I u zdravého novorozence je kapacita renálních funkcí významně nižší než u starších kojenců, respektive batolat a starších dětí, ale dynamika nárůstu funkce je relativně rychlá. U dětí s nízkou porodní hmotností je nárůst funkcí významně pomalejší. Například nezralé děti mají běžně v prvních týdnech života zvýšené hladiny kreatininu, špatně udržují acidobazickou regulaci – koncentrace bikarbonátu může být hluboko pod 20 mmol/l a frakční exkrece natria i 5 %!

• Průtok krve ledvinami, jeho autoregulace

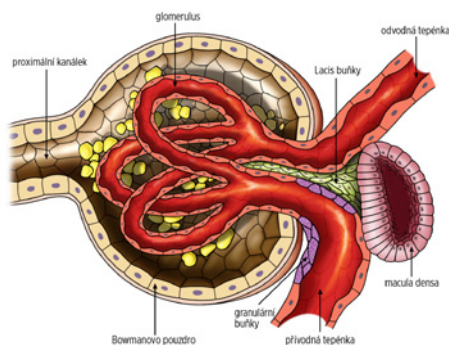
U starších dětí a dospělých představuje průtok krve ledvinami asi 20 % minutového srdečního volumu, u novorozenců je ale tento podíl významně nižší (i u fyziologického novorozence např. jen 5–10 %), je to dáno vyšší vaskulární rezistencí, která s věkem postupně klesá a průtok krve ledvinami tím stoupá. U dětí s nízkou porodní hmotností přetrvává vaskulární rezistence déle, a to se odráží i v pomalejší adaptaci GFR při nízkém průtoku krve ledvinami. Průtok krve glomerulem je regulován myogenní autoregulací – céva reaguje na změnu tlaku – při poklesu tlaku nastává dilatace vas afferens a při zvýšení tlaku vazokonstrikce, **myogenní regulace je zprostředkována pomocí endotelinů (ET)**. Humorální regulace průtoku krve ledvinami a krevního volumu je zprostředkována také natriuretickým faktorem (ANF) – zvyšující se intravaskulární volem stimuluje v pravé síni receptory a vyvolá uvolnění ANF – zvýšené vylučování sodíku vede ke zvýšení diurézy.

Hypervolemie rovněž tlumí sekreci antidiuretického hormonu i reninu. Při zvýšeném krevním tlaku se také snižuje sekrece antidiuretického hormonu (ADH) a reninu. Další formou regulace funkcí nefronu je renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS) (obr. 2.9). Renin je syntetizován a skladován v intracelulárních granulech v tzv. granulárních buňkách vas afferens v oblasti juxtaglomerulárního aparátu (JGA). Juxtaglomerulární aparát sestává ze tří částí: z macula densa (oblast proximální části distálního tubulu u juxtamedulárních nefronů mezi vas afferens, respektive efferens) (obr. 2.10), granulárních buněk v cévní stěně vas afferens a buněk extraglomerulárního mezangia v oblasti mezi vas afferens a efferens (tvoří tam tzv. polštářek, nazývaný Lacis buňky). Tyto buňky navazují na intraglomerulární mezangia a zprostředkují propojení buněk macula densa s efektorovými buňkami JGA. Macula densa signalizuje změny koncentrace elektrolytů přicházejících v tekutině do distálního tubulu a změny koncentrace natria v distálním tubulu vedou k uvolnění reninu z granulovaných buněk ve stěně vas afferens a spuštění kaskády renin-angiotenzin I-angiotenzin



Obr. 2.9 Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

II-aldosteron. Angiotenzin II působí na úrovni vas afferens, respektive vas efferens různě, vzniká vazokonstrikce obou cév, ale výraznější je na vas efferens. To vede ke zvýšení intraglomerulárního tlaku a udržení úrovně GFR, naopak inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) působí dilataci vas afferens i efferens, vydatnější je opět dilatace vas efferens, následkem je pokles intraglomerulárního tlaku a snížení GFR. Angiotenzin II stimuluje také tvorbu aldosteronu, jeho efektem je zvýšená zpětná resorpce natria, především v proximál-



Obr. 2.10 Macula densa
(upraveno podle www.skyblue.com/Nephron)

ním tubulu. Rozdílné působení angiotenzinu II na vas afferens, respektive efferens se využívá při léčebném užití inhibitorů ACE (působí nejen jako antihypertenzivum, ale i antiproteinuricky).

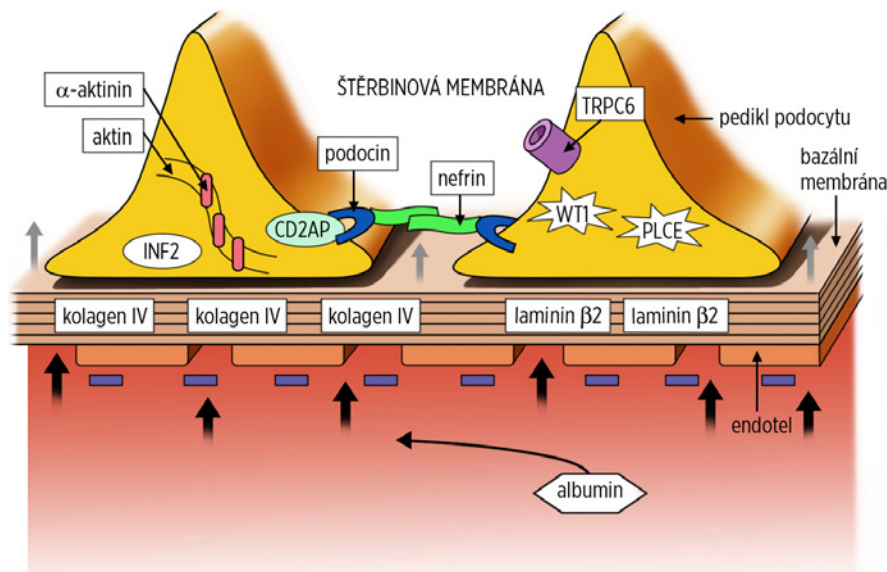
• Fyziologie/patologie glomerulární filtrace

Základem glomerulárního filtru jsou tři vrstvy:

- endotel kapilárních kliček glomerulu,
- glomerulární bazální membrána (GBM),
- vrstva podocytů.

Prstovité výběžky podocytů tvoří zipovitou strukturu, která je propojena poslední vrstvou filtračního komplexu – štěrbinovou membránou (slit diaphragm) (obr. 2.11). Endotel pravděpodobně nevytváří zásadní bariéru vzhledem ke své fenestrované struktuře. Zásadní vliv endotelu má jeho glykokalyx (ochranný plášť povrchu buňky tvořený oligosacharidy), který vytváří konstantní negativní náboj.

Bazální membrána díky velkému obsahu kolagenu zajišťuje strukturální pevnost endotelu kapilárních kliček. Složky bazální membrány jako kolagen IV, lamininy a další přispívají k selektivní permeabilitě filtru podle náboje a velikosti. Většina dřívějších teorií o funkci glomerulárního filtru do bazální membrány glomerulů situovala hlavní separační schopnost glomerulárního filtru. Patrně i kvůli tomu, že některé nemoci vznikají z porušení bílkovin glomerulární bazální membrány (např. Alportův syndrom při poruchách kolagenu IV a Piersonův syndrom kombinující těžký nefrotický syndrom a oční postižení vzniklý na podkladě mutací v genu pro laminin beta). Poslední výzkumy ale hlavní antiproteinurický efekt glomerulárního filtru přiřazují



Obr. 2.11 Štěrbínová membrána (model štěrbinové membrány a výběžků podocytů a interakce zásadních proteinů k zajištění antiproteinurického efektu)

Tab. 2.2 Glomerulární filtrace v závislosti na věku v ml/min (absolutní hodnoty) (upraveno podle Oh W et al., 1966)

Věk	GFR (absolutní hodnoty v ml/min)	GFR/kg hmotnosti (v ml/min)
po porodu	2,5 ml/min	0,7 ml/min
po 7 dnech	4,6 ml/min	1,3 ml/min
1 měsíc	6,4 ml/min	1,6 ml/min
6 měsíců	15 ml/min	2,0 ml/min
1 rok	28 ml/min	2,9 ml/min
2 roky	38 ml/min	3,1 ml/min
8 let	70 ml/min	2,7 ml/min
dospělý	131 ml/min	2,1 ml/min

k nejnověji objevené struktuře, napjaté mezi výběžky podocytů nazývané štěrbinová membrána (slit diaphragm). Štěrbínová membrána je tvořena mnoha proteiny, mutace jejichž kódujících genů jsou spojeny s příznaky těžkého kortikorezistentního nefrotického syndromu (kap. 15.3). Nejvýznamnější z těchto proteinů je nefrin, který je kotven podocinem a CD2AP proteinem k cytoskeletu podocyty a tento komplex tvoří základ této antiproteinurické membrány. U zdravých jedinců prostorová struktura tvoří síto vláken s póry, které propouští molekuly velikosti menší než albumin. V případě že dojde k porušení této prostorové struktury a výběžky podocytů se k sobě přiblíží, dojde paradoxně k narušení molekulárních filtračních pórů a na elektronovém mikroskopu se to projeví jako tzv. effacement (vyhlazení) prstovitých výběžků (pedicely) podocytů, což je charakteristickým histologickým nálezem u dětí s proteinurií při nefrotickém syndromu.

Změny glomerulární filtrace v průběhu dětského věku

Ani u zralého novorozence a zdravého kojence nedosahuje GFR v přepočtu na $1,73 \text{ m}^2$ hodnot starších dětí, respektive dospělých (alespoň $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Hodnoty GFR u novorozenců vykazují v přepočtu překvapivě nízkých hodnot ($10\text{--}40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), nárůst funkce je ale poměrně rychlý (ve dvou měsících již až $65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Hladina plazmatického kreatininu (Pkr) bezprostředně po porodu odpovídá hodnotám matky, později lze ale už Pkr využít k orientačnímu posouzení GFR novorozence. Orientační posouzení je možné při použití Schwartzovy formule, ale koeficient je významně nižší, při vyjadřování GFR v ml/min a Pkr v $\mu\text{mol/l}$ je to okolo 0,45 místo 0,8 u starších dětí. Tabulka 2.2 uvádí výsledky GFR při jedné studii u dětí různého věku.

Glomerulární filtrace u dětí dosahuje v přepočtu na $1,73 \text{ m}^2$ hodnot dospělých již v batolecím, respektive předškolním věku, důsledně je třeba ji přepočítávat na uvedený ideální tělesný povrch, pediatrii dnes ošetřují jedince i starší než 18 let, jejichž tělesný povrch může přesahovat i 2 m^2 .

Ledvinné funkce v dospělosti a vztah k porodní hmotnosti

Studie starších jedinců narozených s nízkou porodní hmotností ukázaly, že se u nich vyskytuje častěji hypertenze a diabetes. To je spojeno s postupnou progresí nefropatie a poklesem GFR (Barkerova teorie). Jednou z hlavních příčin nižších renálních funkcí

u původně významně nezralých novorozenců je nižší počet glomerulů v ledvinách při narození, další už bohužel postnatálně nevznikají. Nízký počet glomerulů má pak za následek hyperfiltraci, tendenci k proteinurii a postupné mezangiální skleróze. Pediatři musí vědět, že u dětí s nízkou porodní hmotností není vůbec žádoucí, aby rychle „doháněly“ v hmotnosti zdravé novorozence, rychlý nárůst hmotnosti se jeví do budoucna rovněž jako významný rizikový faktor poruchy renálních funkcí v dospělosti (Barkerova a Brennerova teorie).

• Koncentrační a zředovací schopnost ledvin

Schopnost ledvin zahustit nebo zředit moč umožňuje udržovat stabilní osmolaritu plazmy okolo 290 mOsm/kg. Vylučování solutů a vody ledvina dokáže oddělit, např. při aktivaci antidiuretického hormonu (ADH) klesá významně diuréza, ale vylučování elektrolytů se prakticky nemění, aktivace ADH vede k významnému vzestupu osmolarity moči, avšak osmolarita plazmy zůstává stejná. Při vysokých hladinách ADH je zdravá ledvina schopna snížit objem finální moči až 100× ve srovnání s objemem moči při extrémní vodní diuréze. Experimentální studie zjistily rozdílné funkce jednotlivých úseků Henleovy kličky proximálního/distálního tubulu a sběrného kanálku, funkce (přesuny vody a hlavně natria) vždy záleží na tom, v jaké části renální pyramidy je segment umístěn ve vztahu koncentračního gradientu kůra–dřeň.

Mechanismus vzniku koncentrované finální moči je dán osmolárním koncentračním gradientem v dření ledvin – osmolarita stoupá směrem k renální papile. Gradient vzniká protiproudovým systémem na základě rozdílné morfologie sestupné a vzestupné části Henleovy kličky. Zdraví dospělí i starší děti jsou schopni zahustit moč oproti plazmě po delším žíznění až 5×, tedy osmolarita moči se může blížit k 1500 mOsm/kg. Maximální koncentrační schopnosti je většinou dosaženo až při úplném omezení tekutin delším než 24 hodin.

Hlavní roli zde hraje endogenní antidiuretický hormon a přítomnost akvaporinů (AQP) umožňující transport vody z lumen tubulů do intersticia. Experimentální studie ukázaly, že AQP2 a AQP3 se exprimují již ve fetálním období a jsou přítomny i bezprostředně postnatálně. Přeneseno do humánní fyziologie, nedostatek akvaporinů není zřejmě příčinou snížené koncentrační schopnosti v prvních letech života, hlavní roli zde hraje omezená schopnost novorozenců a kojenců a batolat zvýšit osmolaritu intersticia. Uvažuje se o poruše transportérů, tzv. UTA1 a UTA 2, 3, 4. Ty jsou umístěny na epiteliích sběrných kanálků v distálních partiích Henleovy kličky a transportují ureu do intersticia, a tak zvyšují jeho osmotický gradient. Stejně jako u GFR se schopnost koncentrovat moč u dětí po porodu teprve rozvíjí. Novorozenci, kojenci a batolata vykazují při normálním příjmu potravy (kojení, formule) spontánní osmolaritu moči okolo 200 mOsm/kg, moč je tedy v prvních dnech po porodu hypostenurická. Ani při významné deprivaci tekutin kojenci nedosáhnou osmolarity moči jako starší děti a dospělí. Dospělí dosahují maximální osmolarity moči při žíznění delším než 24 hodin, což samozřejmě není možné u kojenců, ale ani u starších dětí, u kterých nelze omezit přívod ani na podstatně kratší dobu než 24–36 hodin.

Příčiny poruchy koncentrační schopnosti ledvin: Koncentrační gradient se tvoří v Henleho kličkách juxtamedulárních glomerulů hluboce zasahujících směrem k renální papile. Postižení intersticia ledvin je tedy nejčastější příčinou snížené koncentrační schopnosti. Nejčastější příčinou je akutní pyelonefritida ve všech věkových skupinách. Patologickoanatomicky jde o akutní bakteriální intersticiální nefritidu, zánět posti-

huje intersticiu a snižuje koncentrační gradient ve dřeni ledvin. Hraniční hodnoty osmolality moči při DDAVP testu je třeba hodnotit opatrně. Pokud je pyelonefritida jednostranná, může vysoká osmolalita „zdravé“ ledviny vyrovnat snížení osmolality ve finální moči. Obecně je porucha koncentrační schopnosti přítomna u řady tubulopatií, ať již vrozených, nebo získaných. Patří sem i diabetes insipidus centralis/renalis, medulární cystická choroba ledvin, porucha koncentrační schopnosti se projevuje již u dětí s autosomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin, významná hypokalemie a hyperkalcemie bez ohledu na příčiny. Při postižení intersticia zůstává dlouho GFR intaktní, ale při pokročilých glomerulonefritidách se objevuje mimo poruchy GFR i snížená koncentrační schopnost. Snížená koncentrační schopnost provází akutní selhání ledvin a může se zcela upravit, trvalá porucha je přítomna vždy při progresi chronické renální insuficience.

Zředovací schopnost ledvin

Dospělý jedinec je schopen vyloučit za 24 hodin i více než 20 litrů moči (diabetes insipidus centralis). U novorozenců a kojenců je schopnost zvýšení diurézy při nadměrné dodávce tekutin omezená, poruchy vodního a elektrolytového metabolismu u pacientů nízkých věkových skupin jsou nezhledná iatrogenní – ledviny novorozence/kojence nejsou schopny v přiměřené době vyloučit velké množství i. v. podané tekutiny/elektrolytů.

Extrémní diuréza – návykové pití (compulsive water drinking)

Vyskytuje se nejčastěji u kojenců a batolat, nápadná je postupně se vyvíjející polydipsie a polyurie. Primární příčinou je polydipsie, návyk až závislost na tekutinách, polyurie je pak následek. Osmolarita moči klesá běžně pod 100 mOsm/kg, často i pod 50 mOsm/kg, může se objevit i pokles osmolality plazmy. Polydipsie se pohybuje v rozsahu 10–15 ml/kg/h, sami jsme ale ošetřovali batole, u kterého příjem tekutin překročil polovinu tělesné hmotnosti a diuréza se blížila 20 ml/kg/h (důvodem byl návyk na sladkou tekutinu – příliš granulí k přípravě čaje, nerespektování návodu, příliš přeslazená koncentrovaná tekutina). Rozsah polyurie/polydipsie budí podezření na diabetes insipidus. Z patofyziologického hlediska by bylo chybou podání DDAVP. Dítě není schopno příjem tekutin náhle omezit, DDAVP snižuje diurézu a hrozí retence tekutin, riziko edému plic a mozku. Jediné řešení je pokus o postupnou restrikcii tekutin (weaning). Osmolarita moči pomalu stoupá. Koncentrační gradient v dřeni se ale upravuje i více než týden.

Při transplantaci ledviny je štěp po odběru od dárce uložen ve speciálním roztoku při teplotě tajícího ledu. Po obnovení cirkulace krve není tubulární systém ihned schopný koncentrovat moč a diuréza z transplantované ledviny může u školního dítěte přesáhnout i 5–10 l/24 h.

• Frakční exkrece elektrolytů a jiných substancí

Frakční exkrece udává procentuální podíl clearance daného elektrolytu/clearance kreatininu ($C_x : C_{kr}$). Glomerulární filtrace se standardně vyjadřuje jako clearance kreatininu (C_{kr}). Obecný vzorec pro exkreční frakci elektrolytu x je:

$$FE_x [\%] = [(U_x \times P_{kr}) : (P_x \times U_{kr})] \times 100$$

$$\text{Frakční exkrece natria: } FENa [\%] = [(U_{Na} \times P_{kr}) : (P_{Na} \times U_{kr})] \times 100$$

K výpočtu FE_{Na} se vyšetřuje tedy jen hladina natria a kreatininu v moči i v plazmě, není třeba sbírat moč. Tento fakt je důležitý z praktického hlediska, protože sběr moči za určitou časovou jednotku je u dětí nízkých věkových skupin vždy problematický.

FE_{Na} je ve zdraví maximálně 1,5 %, u chronické renální insuficience ale může významně stoupat až na hodnoty přes 20 %. U akutní prerenální poruchy, např. při oligemii na podkladě významné dehydratace, je stimulován systém RAS a natrium se při vzestupu plazmatické hladiny aldosteronu zvýšeně vstřebává, aby „natrium udrželo volum“, natriurie klesá a výsledkem je pokles FE_{Na} až pod 1 %.

To je typické při prerenální poruše – oligemii (poklesu objemu intravaskulární tekutiny) při zachovaných funkcích tubulů, situace častá u nízkých věkových skupin při akutních průjmech s velkou ztrátou tekutin, nezřídka i pod 10 % tělesné hmotnosti. Z praktického hlediska lze FE_{Na} využít u pacientů s nefrotickým syndromem s velkými ztrátami bílkovin. Při úvaze, zda upravit významnou hyponatremii infuzí albuminu, se můžeme orientovat podle FE_{Na} – její nízká hodnota signalizuje závažnější oligemii („volum underfilled“), při posuzování hypovolemie lze použít i poměr $U_K/U_{(K+Na)}$, hodnoty vyšší než 60 % svědčí pro hypovolemii, a pak podání 20 % albuminu má smysl, při normální FE_{Na} a hodnotě $U_K/U_{(K+Na)}$ je aplikace albuminu zbytečná.

U akutní tubulární nekrózy (ATN) provázené akutní funkční poruchou až selháním ledvin nejsou už tubuly schopné vstřebat filtrované natrium, jeho koncentrace v definitivní moči stoupá, většinou nad 40 mmol/l, a FE_{Na} stoupá nad 2 %, důvodem je nižší kapacita renálních tubulů absorbovat profiltrované natrium.

Například u zralých novorozenců již $FE_{Na} < 3 \%$ signalizuje depleci intravaskulárního volumu, typické situace jsou průjmová onemocnění s velkou ztrátou vody i elektrolytů. U dítěte s nízkou porodní hmotností i $FE_{Na} 4 \%$ může při závažné patologii nedonošence ukazovat na jeho maximální, i když omezenou schopnost absorbovat za této situace sodík.

Frakční exkrece kalia: $FE_K [\%] = [(U_K \times P_{kr}) : (P_K \times U_{kr})] \times 100$

Ve zdraví se frakční exkrece kalia (FE_K) pohybuje okolo 5–15 %, ale při závažném snížení GFR se FE_K zvyšuje, při různých glomerulopatiích může FE_K významně stoupnout, i vysoko přes 100 %! Do finální moči se pak dostává všechno profiltrované kalium, a navíc se kalium vylučuje do moči aktivní sekrecí z peritubulární kapilární sítě do nitra tubulů v jejich distální části. Při různých tubulopatiích může přesáhnout FE_K i 20 %. Naopak nižší hodnoty FE_K se objevují při nedostatku kalia, při léčbě diuretiky šetřícími kalium a při léčbě kortikoidy. FE_K lze využít i při diferenciální diagnóze hypokalemie: při nefropatii/tubulopatii mají pacienti $FE_K > 9 \%$, zatímco $FE_K < 6,4 \%$ ukazuje dobrou schopnost tubulů reabsorbovat kalium a vylučuje prakticky renální původ hypokalemie.

Frakční exkrece fosfátu: $F_{EP+} = F_{EP} [\%] = [(U_p \times P_{kr}) : (P_p \times U_{kr})] \times 100$

Ve zdraví se frakční exkrece fosfátu (F_{EP}) pohybuje okolo 10 %, u chronického selhání ledvin je F_{EP+} zvýšená, při hodnotě nad 15–20 % je nepřímou známkou sekundárního hyperparatyroidismu!

Frakční exkrece ury: FE_{Na} při diferenciální diagnóze náhlé závažné funkční poruchy ledvin na podkladě prerenálním je v počátku snížena, toto kritérium ale nelze použít,

Tab. 2.3 Frakční exkrece (FE) elektrolytů – referenční rozmezí

FE sodíku	0,5–1,2 %
FE draslíku	4–19 %
FE chloridů	0,6–1,8 %
FE urey	35–66 %
FE kyseliny močové	4–10 %
FE osmolytů	1–3,0 %
FE vápníku	1–5 %
FE anorganického fosfátu	5–20 %
FE bikarbonátu	< 5 %

Pozn.: Údaje o rozmezí normálních hodnot se v literatuře často poněkud liší, tabulka uvádí nejčastěji uváděná data.

pokud je pacient léčen diuretiky, FE_{Na} je při diuretické léčbě snížena jen asi u 50 % pacientů. Spolehlivější je pak stanovení frakční exkrece močoviny.

Hodnoty FE_{urea} nižší než 35 % signalizují volumovou depleci, výsledek není vůbec ovlivněn podáváním diuretik!

Frakční exkrece bikarbonátu: $FE_{Bic} [\%] = [(U_{Bic} \times P_{kr}) : (P_{Bic} \times U_{kr})] \times 100$

Frakční exkrece bikarbonátu (FE_{Bic}) hodnotí schopnost tubulů reabsorbovat bikarbonát již v proximálním tubulu, kde se normálně vstřebává většina profiltrovaného bikarbonátu, a FE_{Bic} by neměla být vyšší než zhruba 5 %. Zvýšené hodnoty FE_{Bic} nad 15 % svědčí pro závažnou funkční poruchu proximálního tubulu, např. při proximální renální tubulární acidóze.

Problematika fyziologie a patofyziologie tubulárních poruch je podrobněji rozvedena v kapitole 6.

• Endokrinní funkce ledvin

Ledviny se podílejí na endokrinní funkci tvorbou reninu, erytropoetinu a metabolizmem vitamínu D.

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém viz výše.

Erythropoetin

Erythropoetin (EPO) je považován za hormon, jehož produkce je kódována na 8. chromosomu. Ve fetálním období je produkován játry, postnatálně pak specializovanými intersticiálními fibroblasty I. typu přimykajícími se k tubulům nefronu především v kůře ledvin, částečně i v zevní části dřeně ledvin mezi bazolaterální membránou proximálních tubulů a peritubulárními kapilárami. EPO stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk červené řady, povzbuzuje i syntézu globinu a hemu. Syntéza EPO je narušena při nefropatiích/uropatiích, ale i při poruše kostní dřeně, nepříznivě ji mohou ovlivnit i některá farmaka (např. cytostatika). Produkce EPO za normální situace prudce stoupá na mnohonásobek bazálních hodnot při poklesu erytrocytů a/nebo hypoxii. Typická porucha tvorby EPO vzniká při chronické renální insuficienci, nízké hodnoty resultují v poruchu krevetvorby červené řady s anemií – hodnoty hemoglobinu mohou klesat hluboko pod 70 g/l (kap. 18).

Vitamin D

Vitamin D₂ (ergokalciferol) je rostlinného původu, vitamin D₃ (**cholecalciferol**) je živočišného původu. UV záření stimuluje v kůži vznik vitaminu D₃ z dehydrocholesterolu. Vitamin D₂ a D₃ se musí ale na biologicky aktivní formu napřed aktivovat – **v játrech** se enzymem 25-hydroxylázou transformuje na **25-hydroxycholecalciferol (kalcidiol)** a ten je v dalším kroku v ledvinách enzymem 1-hydroxylázou přeměněn na **1,25-dihydrocholecalciferol (kalcitriol)**. Tato druhá hydroxylace je stimulována parathormonem a probíhá na vnitřní membráně mitochondrií buněk proximálních tubulů ledvin a je k ní třeba i dostatek vitaminu C. Kalcitriol mimo zvýšené vstřebávání kalcia ze střeva také inhibuje tvorbu parathormonu, v ledvinách v určité míře stimuluje zpětnou reabsorpci vápníku v tubulech, a tím omezuje kalciiuri ve finální moči. Kalcidiol cirkuluje v plazmě, kde je vázán na D-binding protein (DBP), ten se podílí i na transportu kalcitriolu.

Kalcidiol je hlavní formou vitaminu D v plazmě a používá se jako parametr reflektující stav vitaminu D v organismu.

Při poruše renálních funkcí u chronických nefropatií hrají vitamin D a poruchy jeho syntézy důležitou roli v homeostáze kalciofosfátového metabolismu. Výsledkem poruch může být renální osteodystrofie (dříve renální rachitida, v nefrologii někdy i termín „bone disease“). Komplikace vedou nejen k patologickým změnám skeletu, ale zvyšují rovněž riziko kardiovaskulární morbidity/mortality (kalcifikace koronárních arterií, arterioskleróza).

Osteodystrofie na podkladě nedostatku kalcitriolu významně ovlivňuje především jedince, kteří ještě rostou, a může vyústit v závažnou patologii vývoje skeletu. Podávání analogů biologicky aktivních forem vitaminu D snižuje riziko kalcifikací kardiovaskulárního systému a stimuluje tvorbu dvou účinných inhibitorů ukládání kalcia do tkání: enzymu Klotho (antiaging factor Klotho – řecky Clotho, postava z řecké mytologie zodpovědná za spřádání nitě lidského života) a osteopontinu.

Osteopontin, protein exprimovaný mimo buňky, je součástí skeletu a ovlivňuje významně jeho remodelaci. Dětsí pacienti s chorobami ledvin jsou rizikovou populací pro deficit vitaminu D, prevalence snížené hladiny vitaminu 25(OH) – kalcidiolu – je vysoká, a proto se doporučuje vyšetřovat plazmatické hladiny kalcidiolu především u dětí, kde je již zvýšená hladina plazmatického parathormonu (sekundární hyperparatyreóza). Uměle syntetizovaný kalcitriol se dnes rutinně používá jako substituce v léčbě renální osteodystrofie. Některé studie ukazují, že má příznivý vliv i na omezení proteinurie. Při aplikaci kalcitriolu je třeba sledovat kalciumfosfátový produkt, vysoká aktivita kalcitriolu **může při zvýšeném kalciumfosfátovém produktu stimulovat ukládání kalcia ve tkáních** (viz také kap. 18).

Literatura

- Acar O, Uluocak N, et al. Is cystatin C a promising parameter to determine postnatal outcome of prenatally diagnosed infravesical obstruction? J Urol. 2009;182:1542–1547.
- Ali FN, Arguelles LM, et al. Vitamin D deficiency in children with chronic kidney disease: uncovering an epidemic. Pediatrics. 2009;123:791–796.
- Bökenkamp A, Dieterich C, et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2microglobulin as predictors of postnatal kidney function. Am J Obstet Gynecol. 2001;185:468–475.

- Cohen HL, Cooper J, et al. Normal length of fetal kidneys: sonographic study in 397 obstetric patients. *Am J Roentgenol*. 1991;157:545–548.
- Elisaf M, Rizos E, et al. Potassium excretion indices in the diagnostic approach to hypokalaemia. *QJM*. 2000;93(5):318–319.
- Feber J, Cochat P, et al. Renal concentrating capacity test by desmopressin in children: intranasal or intravenous route? *Am J Nephrol*. 1993;13:129–131.
- Horev Z, Cohen AH. Compulsive water drinking in infants and young children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994;33:209–213.
- Cho HY, Hyun HS, et al. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in pediatric patients on chronic dialysis. *Perit Dial Int*. 2013;33:398–404.
- Janda J, Marek V, Reitspiesová K, et al. Standardizovaný koncentrační test u školních dětí s Adiuretinem Spofa. *Čes Pediatr*. 1982;37:285–288.
- Kemper MJ, van Husen M. Renal osteodystrophy in children: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:180–186.
- Komaba H, Fukagawa M. Vitamin D and secreted Klotho: a long-awaited panacea for vascular calcification? *Kidney Int*. 2012;82:1248–1250.
- Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013;382:273–283.
- Oh W, et al. Renal function and blood volume in newborns infants related to placental transfusion. *Acta Paed Scand*. 1966;55:197–210.
- Silverwood RJ, Pierce M. Low birth weight, later renal function, and the roles of adulthood blood pressure, diabetes, and obesity in a British birth cohort. *Kidney Int*. 2013;84:1262–1270.
- Spitzer A, Schwartz GJ. The kidney during development. *Handbook of physiology, renal physiology* [online]. Published 1 Jan 2011. Dostupné na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.cp080112/abstract>.
- Sulemanji M, Vakili K. Neonatal renal physiology. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22:195–198.
- Vuuren HA, DamenElias M, et al. Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40:659–664.

3 Anamnéza, příznaky onemocnění uropoetického traktu, fyzikální somatické vyšetření

Jan Janda, Jiří Dušek

Onemocnění uropoetického traktu u dětí a dorostu patří mezi nejčastější. Často se uvádí, že praktický lékař pro děti a dorost se když ne denně, pak alespoň několikrát týdně setkává s pacienty, u nichž při akutním onemocnění musí myslet i na možnost onemocnění uropoetického traktu. Někdy se z anamnézy již ví, že pacient byl pro podezření onemocnění ledvin či vývodných cest dříve vyšetřován, ev. hospitalizován, byla stanovena pracovní nebo definitivní diagnóza a dítě je nefrologicky dispenzováno. Lékaři lůžkových oddělení pro děti a dorost se rovněž prakticky každý týden setkávají s kojenci, batolaty nebo staršími dětmi a dorostenci, kteří jsou přijímáni na lůžko s diagnózou akutní infekce močových cest, většinou jde o pyelonefritidu. V rámci hospitalizovaných tvoří pacienti s onemocněním uropoetického traktu na běžných dětských lůžkových odděleních až 10 % všech přijatých.

V následujícím textu shrnujeme hlavní anamnestické příznaky a nejčastější patologické nálezy při fyzikálním vyšetření dětského pacienta, které mohou být přítomny u různých onemocnění uropoetického traktu.

3.1 Anamnéza

I v pediatrii začíná vše anamnézou, ve srovnání s medicínou pro dospělé je zde ale významný rozdíl – údaje o předchorobí je třeba získat od rodičů (ti jsou dva), ale i od dalších členů rodiny – řadu cenných informací často poskytnou prarodiče. A pak jsou zde pacienti samotní. I od nejmenších dětí musí být vždy učiněn pokus získat údaje, u školních dětí a dorostu problémy většinou nejsou, i když se může stát, že své obtíže zlehčují nebo negují.

Při akutním onemocnění, hlavně s alterací celkového stavu, nelze sepisovat anamnézu příliš dlouho, po získání základních údajů je třeba co nejdříve zahájit vyšetřování a léčbu. V těchto situacích rodiče i děti jsou schopni zapomenout na zcela základní symptomy v anamnéze, nevzpomenou si ani na předchozí hospitalizace. Anamnézu je tedy třeba doplnit po vyřešení a základní akutní intervenci. Získávání informací má probíhat v klidném prostředí, v místnosti, kde nezvoní opakovaně telefon, lékař sedící u počítače by měl mít opakovaně oční kontakt s rodičem nebo starším dítětem. Rodiče musí získat dojem, že lékař či další personál je plně soustředěn. I při podezření na nefropatie/uropatie se ptáme na obvyklé věci: perinatální anamnéza, porodní hmotnost (velmi nízká, respektive extrémně nízká porodní hmotnost je rizikovým faktorem pro poruchy renálních funkcí – Barkerova a Brennerova teorie tzv. programmingu). Zajímá nás dosavadní růst (např. neprospívání, malý vzrůst) a psychomotorický vývoj pacienta (pátráme po jeho odchylkách), žádáme předložení zdravotního a očkovacího průkazu (ZOP) dítěte, kde jsou údaje o hmotnosti a délce a výšce při preventivních prohlídkách a percentilové grafy růstu a krevního tlaku. Základní jsou i údaje o stravě/výživě, eventuálně o poruchách spánku. Pokud je pacient ve věku, kdy je schopný verbalizovat subjektivní obtíže, ptáme se na to, kdy se problémy objevily, do jaké míry pacienta omezují, čím jsou akcentovány.

3.1.1 Bolesti

Popis bolesti jako vedoucího subjektivního příznaku záleží na věku a schopnosti navázat kontakt dítěte se zdravotníky. Batolata a předškolní děti například při bolestech spojených s infekcí močových cest projikují bolest většinou do oblasti pupku, teprve starší děti a dorostenci jsou schopni popsat bolest přesněji a také ji lépe lokalizovat (typické bolesti v bederní krajině při akutní pyelonefritidě – lumbalgie). Bolest u kojenců a batolat se naopak projevuje různě a velmi nespecificky – bolestivým křikem, který může trvat dlouho či se často opakuje ve formě atak, nebo si matka všimne, že dítě zaujímá neobvyklou polohu. Kolikovitě bolesti se objevují často ve vlnách a starší pacienti je lokalizují většinou do oblasti celého břicha s vyzařováním do genitálu, ale i horní části stehen, často jsou provázeny nauzeou nebo zvracením. Důvodem jsou mnohdy spasmy hladkého svalstva horního segmentu močových cest, někdy se objevuje i urgentní nucení k mikci nebo polakisurie či naopak zadržování mikce. Bolest na konci mikce je typická pro pacienty s uretritidou. Při významné dilataci pánviček a ureterů při obstrukcích s poruchou odtoku moči jsou bolesti spíše tupé, postupně se akcentují. Rychle nastupující bolesti v bedrech mohou být následkem zvýšeného napětí pouzdra ledvin při zvětšení jejich objemu (akutní pyelonefritida, ale i glomerulonefritida). Bolesti v bedrech jsou typické pro situace s městnáním moči v dutém systému.

3.1.2 Obtíže při močení

I u kojenců by měly dotazy směřovat k tomu, jak dítě při rozbalení moči (silným proudem, nepřerušovaně, bez zjevného úsilí a známek diskomfortu, nebo je proud moči slabý, přerušovaný a starší děti si např. pomáhají tlakem na podbřišek). Důležité jsou i dotazy o počtu mikcí během dne, eventuálně i v noci (nykturie).

Ptáme se také na výskyt enurézy, ještě závažnějším projevem poruchy močení je inkontinence moči (kap. 22).

Dysurické obtíže, strangurie, bývají hlavními příznaky infekce dolních močových cest. Současně může být přítomna polakisurie (časté močení).

Polyurie daná poruchou koncentrační schopnosti ledvin může být prvním příznakem závažného chronického onemocnění ledvin (např. nefronoftíza, diabetes insipidus).

3.1.3 Ostatní příznaky

U dorostenek nesmí chybět dotazy na pravidelnost cyklu a eventuálně používání antikoncepce i dotazy ohledně sexuálních kontaktů (pozor na otázky před matkou, která o tom často neví). Důležité jsou i dotazy na minulou a současnou medikaci (farmakologická anamnéza), k otázkám se vyplatí i vracet, rodiče často dodatečně hlásí, co vše už bylo v rámci farmakoterapie použito. Významný doplněk anamnézy můžeme získat i od ošetřujícího personálu – sester, ty tráví s hospitalizovaným dítětem podstatně více času než lékaři a rodiče k nim mají blíže a poskytnou tak informace, které lékaři zatím nemají. V rámci anamnézy u opakovaných obtíží či dokonce po předchozích hospitalizacích se vždy snažíme získat starší dokumentaci včetně výsledků zobrazovacích metod. Zvláště u dětí se sníženou funkcí ledvin se vyplatí dohledat nálezy např. kreatininu v séru a osmolarity moči (které naznačují dynamiku poruchy glomerulární filtrace nebo koncentrační schopnosti ledvin). Pokud máme podezření na nefropatii při

systémovém onemocnění, pak se ptáme na nejasné exantémy, kloubní obtíže, bolesti v kostech, trombózy, poruchy vizu a sluchu i dalších smyslových orgánů.

U chronicky a závažně nemocných dětí se občas setkáváme s tím, že dítě bylo již vyšetřováno jinde, ale rodiče to ze společenských důvodů neuvedou. A tak například není známo, že dítě bylo již vyšetřeno na jiných pracovištích s použitím invazivních technik (rtg, radionuklidy) a rodiče to záměrně neuvedou. Samostatnou kapitolou jsou rodiče vyznávající tzv. alternativní léčbu, kteří dávají přednost homeopatii či navštěvují různé léčitele. Zde je možno doporučit zdrženlivé komentáře, zvláště k homeopatii, když rodiče referují o pozitivním efektu. Složitější je to s léčiteli, vyplatí se sdělit rodičům, že pokud trvají na dalších kontaktech s nimi, vyžadujeme přesnou informaci, jaká doporučení si od nich přináší (např. rady vysadit kortikoidy, cytostatika ordinovaná lékaři). Pokud jde o chroniky, vždy se vyplatí zeptat se rodičů (ale i dorostenců!), zda si hledali již sami informace o onemocnění a léčbě na internetu. Pokud se tak už stalo, rodiče se o tom většinou aktivně sami nezmiňují, ale po přímé otázce jsou často potěšeni, že se lékař na to zeptal. Pak vyjde třeba najevo, že jejich informace jsou z různých, zcela obskurních zdrojů, které jsou naprosto zavádějící. Pediatři dnes běžně informují rodiče, jaké webové stránky jsou pro laiky srozumitelné a relevantní. Dorostenci jsou v tomto smyslu často aktivnější než sami rodiče. Pediatr by měl také vědět u rodičů, čím jsou („who is who“), tedy i zaměstnání rodičů (včetně epidemiologické anamnézy), pokud se tak nestane, nesmíme být překvapeni, že např. matka hospitalizovaná s dítětem je třeba lékařka, která to sama neuvedla! Velmi aktivní při získávání informací jsou rodiče s přírodovědeckým zaměřením, jejichž znalosti pak jsou při vzácných chorobách větší než u přijímajícího lékaře. Pokud nevíte „who si who“, může se stát, že za krátkou dobu rodiče mají dojem, že nejsou na správném místě, když lékař nereaguje podle jejich názoru. Dnes se běžně ptáme i na jazykovou vybavenost, kdy lze „navést“ rodiče na cizojazyčné internetové stránky – skvělé jsou většinou weby zájmových skupin rodičů, jejichž děti trpí méně častou, ale závažnou chorobou (např. cystické choroby ledvin, geneticky podmíněné syndromy s postižením ledvin). Tyto stránky vedou většinou sami rodiče s pomocí pediatrů a texty přináší i možnost výměny zkušeností v rámci diagnostiky a léčby mezi rodinami pacientů. Z této internetové diskuse mezi rodinami se mohou často poučit i zdravotníci.

3.1.4 Symptomy obvyklé u dětí s chronickou poruchou funkce ledvin

I významné poruchy funkce ledvin se nemusí manifestovat žádnými nápadnými příznaky, pacienti mohou dokonce s dosud nenápadnou anamnézou přicházet k hospitalizaci v situaci, kdy vyžadují okamžitě eliminační léčbu (tzv. dialýza z ulice, u dětí naštěstí vzácné případy, ale sami jsme je opakovaně zažili!).

Pokud dítě s chronickou poruchou funkce ledvin udává subjektivní příznaky, pak k všeobecným symptomům patří zejména nechutenství, bolesti břicha, bolesti hlavy, únava, pokles běžných pohybových aktivit, snížení zájmu o různé mimoškolní aktivity, pozvolný pokles výkonu ve škole se zhoršením prospěchu, dítě ve škole usíná při vyučování, objevují se i změny nálady. U chronických nefropatií s progredujícím poklesem glomerulární filtrace může být prvním a jediným příznakem fenomén lag-down v růstovém percentilovém grafu při významném poklesu růstové rychlosti! Porucha koncentrační schopnosti se může projevit významnou polyurií se sekundární enurézou. Opakovaně jsme zažili pacienty s nefronoftíзой, kteří byli vedeni a léčeni jako enuretici, a to i když byli již ve stadiu pokročilé chronické renální insuficience. Často

si těchto pomalu se objevujících změn všimnou spíše prarodiče, kteří dítě neviděli delší dobu, a změna fenotypu chování je náhle překvapí. Rodiče jsou také často upozorněni ze strany školy na změnu chování dítěte a nápadné zhoršení výkonů při výuce.

3.2 Fyzikální vyšetření

V dnešní době pomocných vyšetřovacích metod (UZ, CT, NMR), rozsáhlých laboratorních metod a molekulární genetiky se bohužel stává, že pacient není pečlivě fyzikálně vyšetřen, přitom samotné toto vyšetření může přiblížit či upřesnit diagnózu. Pečlivé fyzikální vyšetření se má provést před indikací dalších pomocných vyšetření, a ne až za 24 hodin po přijetí nebo dokonce ještě později! Při prvním kontaktu, ale i později se vyplatí prohlížet pacienty vždy vysvětlečné a respektovat obecná pediatrická doporučení (u nespolupracujícího pacienta v kojeneckém či batolecím, ale i předškolním věku vyšetřovat dítě třeba i v náručí matky, inspekci dutiny ústní ponechávat až na konec vyšetření, využít zklidnění dítěte na palpaci břicha atd.). Vyšetřujeme pečlivě všechny tělesné regiony, u podezření na nefropatie podrobně vyšetřujeme kůži (barva kůže – bledost při anemii, obvyklé při omezení glomerulární filtrace), prosáknutí kůže, edémy plastické (obvyklé u nefrotického syndromu) nebo napjaté (např. při akutní glomerulonefritidě), při vysokých dávkách steroidů sledujeme eventuální vznik strií (někdy se vyvíjejí tak rychle a masivně, že je indikováno vysazení prednisonu z kosmetických důvodů, zvláště u děvčat). Nápadné exantémy v obličejí jsou u nefropatií při lupusu nebo tuberózní skleróze, klasické kožní změny při Henochově-Schönleinově purpuru, petechie při hemolyticko-uremickém syndromu, svědění kůže (uremický pruritus) je často provázeno známkami rozškrábání. Je třeba vždy pečlivě vyšetřit genitál – u chlapců stav předkožky, zda lze volně přetáhnout (pozor na fimózu, nikdy nepřetahujte násilím!), eventuální známky balanitidy, varlata – jejich přítomnost ve skrotu (kryptorchismus?) a jejich velikost (při podezření na patologii použít i orchidometr), varikokéla se projevuje většinou až vestoje, častěji na levé straně. U děvčat pátráme po eventuálním fluoru včetně kontroly spodního prádla. Vždy se posuzuje stadium puberty podle Tannera. Podrobnější fyzikální vyšetření je vždy nutné při subjektivních stížnostech odkazujících na určité oblasti (břicho, bederní krajina, podbřišek, genitál).

Při palpaci podbřišku vyšetřujeme oblast močového měchýře. Normálně není ovšem hmatný, pouze při retenci moči, vzácně při nádorech v této oblasti.

Břicho vyšetřujeme vleže, ale i vestoje palpaci i perkusi (přítomnost ascitu). Ledviny samotné nejsou při normální velikosti hmatné (hmatné ledviny jsou tedy vždy zvětšené – zvětšení ledviny při palpaci lze zjistit u větší hydronefrózy, cystických chorob ledvin, ale i při Wilmsově tumoru). Používáme Israeliho bimanuální palpaci – u pacienta ležícího na zádech jedna ruka bederní krajinu lehce nadzvedá a druhá zepředu palpuje.

V sedu standardně zkusíme tapotement – poklep na bederní oblast (citlivost, respektive bolestivost, např. při akutní pyelonefritidě). V sakrální oblasti pátráme po stigmatu přítomných u meningomyelokély. Obecně posuzujeme i fenotyp pacienta, např. nápadnosti vzhledu – facies (cushingoidní, Potteri), v řadě případů se vyplatí se souhlasem rodičů pořídit fotodokumentaci. Při tranzitorních symptomech mohou rodiče sami pořídit fotodokumentaci v domácím prostředí a poslat snímky lékařům e-mailem, ev. přinést snímky s sebou.

Změny ve stavu hydratace (otoky nebo dehydratace) mohou být také prvním příznakem onemocnění uropoetického traktu (nefrotický syndrom, polyurie).

Mezi základní údaje při fyzikálním vyšetření samozřejmě patří tělesná délka/výška, hmotnost a BMI dítěte (vše je nutné porovnávat s percentily), změření teploty a krevního tlaku standardním způsobem (hypertenze?). U dětí s chronickou poruchou funkce ledvin nebo izolovanou hypertenzí se dnes běžně používá 24hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM) a u dialyzovaných dětí bioimpedance hodnotící kvantitativně obsah tekutin v organismu. U pacientů v hemodialyzačním programu je třeba kontrolovat pravidelně stav arteriovenózní fistule, u pacientů na peritoneální dialýze výstup katétru (exit site) a jeho okolí.

Některé příznaky onemocnění uropoetického traktu jsou shrnuty v tabulce 3.1.

Tab. 3.1 Symptomy u nefropatií/uropatií (upraveno podle K. Schärera)

Příznaky	Lokalizace, typ symptomů	Příčiny
subjektivní údaje bolesti	bolesti břicha, nadbříšku v krajině močového měchýře, v bederní oblasti, v oblasti genitálu, dysurie, strangurie	IMC, uronefrolitiáza, významné dilatace dutého systému
zvýšená teplota	febrilie až hyperpyrexie	akutní pyelonefritida a urosepse
polyurie	polydipsie, polakisurie, nykturie, enuréza,	tubulopatie – poruchy koncentrační schopnosti ledvin, chronická renální insuficience
oligurie	otoky, dehydratace	akutní selhání ledvin
fyzikální vyšetření moči před laboratorním vyšetřením	změna barvy: tmavá moč, příliš světlá moč, nápadná pěna při močení do WC nebo nočníku, kalná moč s viditelnými drobnými částicemi (pyurie – hnis), nápadný amoniakální zápach, který dříve nebyl přítomen	hematurie, hemoglobinurie, barevné změny i při užití medikamentů nebo některých potravin polyurie, proteinurie, infekce močových cest
poruchy vyprazdňování moči (nápadná mikce)	enuréza (v intervalech zcela suché prádlo), inkontinence (trvale zvlhlé prádlo), manévry zadržování moči (dřepání, zkrřížení dolních končetin, neklid dítěte), slabý proud moči, přerušovaný proud, nápadné úsilí při mikci se zapnutím břišních svalů, opožděný start mikce, bolestivost během mikce	enuréza primární nebo sekundární, noční nebo denní dysfunkce močového měchýře
retence tekutin/dehydratace	edémy (při hypoproteinemii), ascites, hydrothorax, dehydratace, snížený turgor při velké ztrátě tekutin při polyurii nekompenzované zvýšeným příjmem tekutin	nefrotický syndrom, akutní selhání (poškození) ledvin, tubulopatie – poruchy koncentrační schopnosti ledvin, chronická renální insuficience
hypertenze	bolesti hlavy, poruchy vizu, křeče a poruchy vědomí při hypertenzní krizi, hypertrofie levé komory při echokardiografii	onemocnění renálního parenchymu nebo renálních arterií (renoparenchymatózní nebo renovaskulární hypertenze)
změny na kůži a kloubech	exantémy, artritida, purpura, artralgie, petechie	systémová onemocnění (např. SLE), Henochova-Schönleinova purpura, hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura
poruchy vizu a sluchu	při hypertenzi, katarakta, glaukom, porucha sluchu, přední lentikonus	hypertenze renoparenchymatózní nebo renovaskulární, některé vzácné metabolické poruchy, steroidní léčba, Alportův syndrom, branchio-oto-renální syndrom

Literatura

Dutz JE. The pediatric physical examination: General principles and standard measurements. <https://www.uptodate.com/contents/the-pediatric-physical-examination-general-principles-and-standard-measurements> (updated Feb 21, 2019).

Guide to the Comprehensive Pediatric H&P Write Up – Instructions for use of the section on pediatric history and physical exam: <https://med.ucf.edu/media/2018/08/Guide-to-the-Comprehensive-Pediatric-H-and-P-Write-up.pdf>.

Lebl J, Janda J, Pohunek P, et al. Klinická pediatrie. Praha: Galén, 2012.

4 Vyšetření moči

Jan Janda, Jiří Dušek, Tomáš Seeman, Eliška Bébrová

Vyšetření moči patří ve všech základních lékařských oborech, interních i chirurgických, k rutinní praxi, platí to samozřejmě i pro všechny specializace a subspecializace. Moč se nejčastěji vyšetřuje v rámci primární péče v ordinaci praktických lékařů, je ale rutinním vyšetřením v ambulancích nemocnic i specializovaných ambulancích poliklinik. Při přijetí pacienta na lůžko je vyšetření moči považováno za rutinní.

4.1 Technika získávání vzorku moči

4.1.1 Moč získaná prostou mikcí

Získání moči prostou mikcí je nejčastějším způsobem odběru na běžné vyšetření chemické a vyšetření přítomných elementů. Pokud ovšem lze odebrat vzorek moči ze středního proudu, je tomuto způsobu třeba dávat jednoznačně přednost.

Střední proud moči je metodou volby u pacientů, kteří jsou schopni močit na vyzvání. Odběr se provádí po očištění zevního ústí uretry vodou, eventuálně mýdlem. V žádném případě dezinfekčními prostředky! U chlapců se pokoušíme vždy o nenásilné přetažení předkožky, pokud to není možné, uvedeme to na žádanku o laboratorní vyšetření (zvláště při odesílání na mikrobiologii!). I u kojenců je možno pokusit se o odběr ze středního proudu (např. Perézův reflex). Při vysoké horečce a alteraci celkového stavu a ve snaze o časně nasazení antibiotické léčby se doporučuje raději pacienty vycévkovat.

Poznámka: Uvádíme odkaz na důležitou informaci o nové metodě odběru středního proudu moči u novorozenců a kojenců. Pokud by se efekt metody potvrdil, bylo by jistě možno omezit invazivní cévkování.

4.1.2 Cévkovaná moč

Doporučuje se používat sterilní měkké výživové cévky, u děvčat většinou katetrizace není problém, cévkování chlapců vyžaduje zkušenost a asistenci nejméně dvou osob.

4.1.3 Suprapubická aspirace

Suprapubická aspirace se u nás, ale ani v Evropě příliš neprosadila. Je to invazivní výkon a i v USA se v poslední době od této metody spíše ustupuje. Dnes je suprapubická aspirace (SPA) považována za invazivnější metodu, než je katetrizace. Rodiče častěji žádají přítomnost při výkonu, mohou vidět i neúspěšný odběr a negativní reakci dítěte. Recentní studie zaznamenávají nižší úspěšnost při odběru moči SPA (okolo 60–65 %) ve srovnání s katetrizací (78–87 %). U SPA je tedy třeba počítat se selháním odběru i více než ve 25–35 % punkcí, při sonografické kontrole je úspěšnost odběru vyšší. SPA je prováděna vyšším skóre bolesti než při katetrizaci.

Při srovnání SPA a katetrizace byla senzitivita při cévkování 95 % a specificita 99 %. Pokud by se tedy u nás vůbec SPA prováděla, pak se doporučuje cílená punkce močového měchýře pod kontrolou ultrazvukem.

4.1.4 Odběr moči do sterilního adhezivního plastového sáčku

U této metody je důležité pečlivé očištění zevního ústí uretry, riziko kontaminace je značné, vyšší u děvčat, významně stoupá s dobou do mikce pacienta (delší než 30 minut), riziko je zvýšené i u pacientů s průjmem. Pokud se nepodaří odebrat moč ani katetrizací, je možno jako nouzové řešení použít tento způsob. Interpretace při tomto způsobu odběru: Dlouhá léta platilo, že jediným validním nálezem při tomto typu odběru byla nevýznamná bakteriurie. Dnes je ale doporučována změna: počet mikrobů vyšší než $10^{6-7}/\text{ml}$ indikuje vysoce pravděpodobně významnou bakteriurii, zvláště jde-li o jediný kmen, navíc jiný než *E. coli* (pokud ovšem nejde o průjem a sáček není nalepen řadu hodin). Tato informace určitě není doporučením k této metodě odběru, je to pouze nouzové řešení, když nelze vzorek získat jinak.

4.1.5 Sběr moči za delší časovou jednotku

Ideální je sběr po dobu 24 hodin. Začíná mikcí mimo sběrnou nádobu a končí po 24 hodinách poslední mikcí do nádoby. Během této doby je třeba počítat u většiny dětí alespoň s jedním vyprázdněním stolice. U starších dětí není problém oddělit mikci od defekace, u mladších je to ale problém. Stačí, aby jen jedna mikce spojená s defekací unikla mimo sběrnou nádobu, a 24hodinová diuréza je pak nepřesná. Přesný sběr moči za 24 hodin u kojenců a batolat je nereálný. Ale i kratší doba sběru než 24 hodin, pokud je interval přesný, je přínosná informace vyšší validity než vyšetření jednorázového vzorku moči.

4.2 Indikace vyšetření moči

Mimo rutinní odběry v rámci každé preventivní prohlídky u PLDD od 3 let věku by moč měl mít vyšetřenu každý pacient se symptomy podezřelými z onemocnění urologického traktu, zejména anomálií v objemu moči (diuréza) – oligurie, polyurie, dysurie, polakisurie, zvýšenou teplotou, zvláště horečkou přes 38,5 °C.

4.3 Diuréza

Objem vyloučené moči je označován jako diuréza, např. 24hodinová diuréza, 2hodinová diuréza atd. Standardně se posuzují objemy moči vyloučené za časovou jednotku, přesně jsou udávány v ml/kg tělesné hmotnosti za 1 hodinu a pak přepočítávány podle potřeby za 24 hodin či kratší intervaly.

Oligurie: Dolní hranice objemu moči vyloučené u dětí je 0,5 ml/kg/h, u kojenců se obvykle udává hodnota vyšší, 1 ml/kg/h, u větších dětí a adolescentů naopak nižší, a to 500 ml/den, stejně jako u dospělých. To ovšem není objem běžné hodinové diurézy, ale minimální objemy moči, ve kterých je organismus ještě schopen vyloučit odpadní