

KLINICKÁ NEFROLOGIE

2., ZCELA PŘEPRACOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ

Vladimír Tesař
Ondřej Viklický
editoři

KLINICKÁ NEFROLOGIE

2., ZCELA PŘEPRACOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ

Vladimír Tesař
Ondřej Viklický
editoři

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. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN,
prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., a kolektiv**

KLINICKÁ NEFROLOGIE

2., zcela přepracované a doplněné vydání

Hlavní autoři a editoři:

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Kolektiv spoluautorů:

MUDr. Kateřina Bartoničková, MUDr. Petr Bouček, CSc., MUDr. Marcela Bürgelová, Ph.D.,
doc. MUDr. Věra Čertíková-Chábová, Ph.D., prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., doc. MUDr. Eva Honsová, CSc.,
MUDr. Zdeňka Hrušková, Ph.D., MUDr. Eva Jančová, CSc., MUDr. Ladislava Lyerová,
prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., prof. MUDr. Václav Monhart, CSc., MUDr. Alena Paříková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc., MUDr. Jan Vachek

Recenzenti:

Prof. MUDr. Peter Pont'uch, CSc.
MUDr. Soňa Štěpánková

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

© Grada Publishing, a.s., 2015

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2015

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 5879. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom Jan Šístek

Obrázky 9.3, 14.1, 16.1 překreslila dle podkladů autorů Jana Nejtková.

Obrázky a fotografie dodali autoři.

Počet stran 560

2. vydání, Praha 2015

***Autor a nakladatelství děkují společnostem AbbVie s.r.o., B. Braun Avitum s.r.o., Fresenius Medical Care – ČR, s.r.o.,
a Merck Sharp & Dohme s.r.o. za podporu, která umožnila vydání publikace.***

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

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 978-80-247-9726-7 (pdf)

ISBN 978-80-247-4367-7 (print)

Hlavní autoři a editoři:

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Klinika nefrologie IKEM, Praha

Kolektiv spoluautorů:

MUDr. Kateřina Bartoníčková
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Petr Bouček, CSc.
Klinika diabetologie IKEM, Praha

MUDr. Marcela Bürgelová, Ph.D.
Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Doc. MUDr. Věra Čertíková-Chábová, Ph.D.
Centrum experimentální medicíny IKEM a Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Interní klinika gerontometabolická LF UK a FN, Hradec Králové

Doc. MUDr. Eva Honsová, CSc.
Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

MUDr. Zdeňka Hrušková, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Eva Jančová, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Ladislava Lyerová
Dialyzační středisko Bulovka B. Braun Avitum, Praha, Klinika nefrologie IKEM, Praha

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
Interní klinika LF UK a FN, Plzeň

Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
Klinika nefrologie IKEM, Praha

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc.
II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Jan Vachek
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Obsah

Seznam použitých zkratk	XIX
Předmluva k 1. vydání	XXXI
Předmluva ke 2. vydání	XXXIII
1 Vybrané kapitoly z historie nefrologie (<i>Vladimír Tesař, Ondřej Viklický</i>)	1
1.1 Historie konceptu onemocnění ledvin a první informace o jednotlivých významných chorobách ledvin	1
1.2 Historie náhrady funkce ledvin	4
1.3 Nefrologie na území nynější České republiky	5
2 Fyziologie ledvin (<i>Věra Čertíková-Chábová</i>)	11
Úvod	11
2.1 Funkční anatomie ledvin	11
2.1.1 Nefron	11
2.1.2 Cévní zásobení ledvin	12
2.1.3 Juxtaglomerulární aparát	12
2.2 Základní fyziologické děje v nefronu	12
2.2.1 Glomerulární filtrace	12
2.2.2 Tubulární transport	14
2.2.3 Clearance	14
2.3 Exkrece sodíku, chloridů a vody, regulace objemu extracelulární tekutiny	16
2.3.1 Vylučování sodíku	16
2.3.2 Reabsorpce chloridů	17
2.3.3 Vylučování vody	17
2.3.4 Regulace objemu extracelulární tekutiny	17
2.3.5 Koncentrační mechanismus ledvin	21
2.4 Regulace tlaku krve	24
2.4.1 Úloha ledvin v dlouhodobé regulaci krevního tlaku a rozvoji hypertenze	24
2.4.2 Tlakově-natriuretický mechanismus ledvin	24
2.5 Homeostáza draslíku	26
2.5.1 Zevní bilance K^+	26
2.5.2 Vnitřní bilance K^+	26
2.5.3 Renální vylučování K^+	30
2.5.4 Regulace renálního vylučování K^+	30
2.6 Renální regulace acidobazické rovnováhy	32
2.6.1 Reabsorpce HCO_3^-	32
2.6.2 Sekrece H^+	33
2.7 Úloha ledvin ve vylučování glukózy, kalcia, fosfátů a aminokyselin	35

2.7.1	Glukóza	35
2.7.2	Kalcium	35
2.7.3	Fosfáty	42
2.7.4	Hořčík	44
2.8	Úloha ledvin jako endokrinního orgánu	46
2.8.1	Renin-angiotenzin II--aldosteronový systém	46
2.8.2	Erythropoetin	48
2.8.3	1,25-(OH) ₂ -vitamin D ₃	50
3	Vyšetřovací metody u nemocí ledvin (Vladimír Tesař)	53
	Úvod	53
3.1	Chemické vyšetření moči a mikroskopické vyšetření močového sedimentu	53
3.1.1	Objektivní a fyzikální vyšetření moči	53
3.1.2	Chemické vyšetření diagnostickým papírkem	55
3.1.3	Mikrobiologické vyšetření moči	56
3.1.4	Mikroskopické vyšetření močového sedimentu	56
3.2	Vyšetření proteinurie	57
3.3	Vyšetření funkce ledvin	60
3.3.1	Vyšetření glomerulární filtrace	60
3.3.2	Vyšetření tubulárních funkcí	63
3.4	Imunologická vyšetření	64
3.5	Zobrazovací metody	65
3.6	Renální biopsie	68
3.7	Vyšetření urolitiázy	69
4	Poruchy metabolismu minerálů a vnitřního prostředí (Jan Vachek, Vladimír Tesař)	71
4.1	Fyziologie vnitřního prostředí	71
4.2	Poruchy metabolismu sodíku a vody	72
4.2.1	Hypovolemie – primární, akutní	72
4.2.2	Hypervolemie – primární, akutní	73
4.2.3	Hyponatremie a související změny volemie	73
4.2.4	Hypernatremie	75
4.3	Poruchy metabolismu draslíku	76
4.3.1	Hypokalemie	76
4.3.2	Hyperkalemie	78
4.4	Poruchy metabolismu vápníku	79
4.4.1	Hyperkalcemie	80
4.4.2	Hypokalcemie	81
4.5	Poruchy metabolismu fosforu	82
4.5.1	Hyperfosfatemie	82
4.5.2	Hypofosfatemie	83
4.6	Poruchy metabolismu magnezia	84
4.6.1	Hypomagnezemie	84
4.6.2	Hypermagnezemie	85
4.7	Poruchy acidobazické rovnováhy	85
4.7.1	Acidóza	86
4.7.2	Alkalóza	87
5	Glomerulopatie (Vladimír Tesař, Eva Honsová, Romana Ryšavá, Zdeňka Hrušková)	91
5.1	Klasifikace glomerulopatií	91
5.2	Etiopatogeneze glomerulonefritidy	92
5.3	Klinický obraz glomerulopatií	93

5.4	Nefrotický syndrom	95
5.4.1	Patogeneze otoků při nefrotickém syndromu	95
5.4.2	Terapie otoků při nefrotickém syndromu	97
5.4.3	Komplikace nefrotického syndromu	97
5.4.4	Proteinová malnutrice u nefrotického syndromu	99
5.5	Idiopatický nefrotický syndrom (nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů a primární fokálně segmentální glomeruloskleróza)	99
5.5.1	Nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů	101
5.5.2	Primární fokálně segmentální glomeruloskleróza	106
5.5.3	Sekundární fokálně segmentální glomeruloskleróza	110
5.6	Membranózní nefropatie	111
5.7	IgA nefropatie	117
5.8	Membranoproliferativní glomerulonefritida	121
5.9	Rychle progredující glomerulonefritidy	124
5.10	Antirenální glomerulonefritida a Goodpastureův syndrom	126
5.11	Systémové vaskulitidy s postižením ledvin	130
5.11.1	Klasifikace vaskulitid	130
5.11.2	ANCA-asociované vaskulitidy s postižením ledvin	130
5.11.3	Henochova-Schönleinova purpura	139
5.12	Postižení ledvin u dalších systémových chorob	140
5.12.1	Systémový lupus erythematoses	140
5.12.2	Sklerodermie – systémová skleróza	145
5.12.3	Sjögrenův syndrom	145
5.12.4	Esenciální smíšená kryoglobulinemie	145
5.12.5	Sarkoidóza	146
5.13	Glomerulonefritidy asociované s infekcí	147
5.13.1	Akutní poststreptokoková endokapilární glomerulonefritida	148
5.14	Postižení ledvin u AA amyloidózy (<i>Romana Ryšavá</i>)	149
5.15	Postižení ledvin u monoklonálních gamapatií (<i>Romana Ryšavá</i>)	151
5.15.1	Postižení ledvin u mnohočetného myelomu	156
5.15.2	AL amyloidóza (primární amyloidóza)	158
5.15.3	Nemoc z ukládání lehkých řetězců	158
5.15.4	Fibrilární glomerulonefritida	159
5.15.5	Imunotaktoidní glomerulonefritida	159
5.16	Trombotické mikroangiopatie	159
6	Onemocnění ledvin u nemocných s diabetem (<i>Ivan Rychlík, Petr Bouček</i>)	165
6.1	Základní rozdělení onemocnění ledvin u nemocných s diabetem	165
6.2	Epidemiologie	166
6.3	Morfologické změny	167
6.4	Patofyziologické mechanismy	168
6.4.1	Vývoj mikrovaskulárního poškození	168
6.4.2	Patofyziologie albuminurie a renální dysfunkce u diabetu	169
6.4.3	Renin-angiotenzinový systém u diabetu	169
6.4.4	Vznik hypertenze u diabetické nefropatie	169
6.4.5	Extrarenální komplikace sdružené s diabetickou nefropatií	170
6.5	Diagnostické postupy	171
6.5.1	Stanovení albuminurie/proteinurie	171
6.5.2	Měření krevního tlaku	171
6.5.3	Měření sérového kreatininu a odhadovaná glomerulární filtrace	172
6.6	Stadia diabetické nefropatie	172
6.7	Kdy odeslat diabetika do péče nefrologa a kdy zahájit dialyzační léčbu	173

6.8	Prevence diabetické nefropatie	174
6.8.1	Neovlivnitelné rizikové faktory vzniku mikroalbuminurie	174
6.8.2	Primární prevence (prevence vzniku mikroalbuminurie)	174
6.8.3	Sekundární prevence (prevence progresu)	176
6.8.4	Výhledy léčby do budoucna	178
6.9	Selhání ledvin u nemocných s diabetem	178
6.9.1	Dialyzační léčba	178
6.9.2	Transplantační léčba	180
7	Hypertenze a ledviny (Václav Monhart, Marcela Bürgelová).	183
7.1	Definice a klasifikace hypertenze (Václav Monhart)	183
7.2	Diagnostické postupy u pacientů s hypertenzí (Václav Monhart)	184
7.3	Vztah hypertenze a ledvin (Václav Monhart)	187
7.4	Úloha ledvin v regulaci krevního tlaku a rozvoji hypertenze (Václav Monhart)	187
7.5	Renoparenchymatózní hypertenze (Václav Monhart)	188
7.5.1	Patogeneze renoparenchymatózní hypertenze	188
7.5.2	Diagnostika renoparenchymatózní hypertenze	188
7.5.3	Hypertenze u akutních renálních onemocnění	189
7.5.4	Hypertenze u chronických renálních onemocnění s normální nebo sníženou funkcí ledvin (CKD stadia 1–4)	189
7.5.5	Hypertenze u ostatních oboustranných onemocnění ledvin	189
7.5.6	Hypertenze u jednostranných onemocnění ledvin	190
7.5.7	Léčba renální hypertenze	191
7.5.8	Invazivní léčba renální hypertenze	195
7.6	Renovaskulární hypertenze (Marcela Bürgelová)	195
7.7	Kardiovaskulární riziko hypertenze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) (Marcela Bürgelová)	199
7.8	Hypertenze a renální riziko u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) (Marcela Bürgelová)	199
7.9	Hypertenze u dialyzovaných pacientů (Václav Monhart)	200
7.10	Hypertenze po transplantaci ledviny (Marcela Bürgelová)	203
7.11	Hypertenzní nefroskleróza (Václav Monhart)	205
7.11.1	Benigní nefroskleróza	205
7.11.2	Maligní nefroskleróza	207
8	Cévní onemocnění ledvin (Romana Ryšavá)	209
	Úvod	209
8.1	Aterosklerotická ischemická choroba ledvin	209
9	Vrozená onemocnění ledvin (Jana Reiterová)	223
9.1	Úvod	223
9.1.1	Dědičnost – klasifikace genetických chorob	223
9.1.2	Genetické poradenství	224
9.1.3	DNA diagnostika dědičných onemocnění, databáze genů	224
9.1.4	Prenatální diagnostika	225
9.2	Vrozené vývojové vady – malformace ledvin a močového traktu	225
9.2.1	Abnormality ledvin	225
9.3	Vezikoureterální reflux	228
9.4	Cystická onemocnění ledvin	228
9.4.1	Polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu	229
9.4.2	Polycystická choroba ledvin autozomálně recesivního typu	235
9.4.3	Komplex juvenilní nefronoftiza – dřeňová cystická choroba ledvin	236

9.4.4	Tuberózní skleróza	237
9.4.5	Von Hippelova-Lindauova choroba	238
9.4.6	Houbovitá ledvina	239
9.4.7	Jednoduché cysty	239
9.4.8	Multilokulární solitární cysty	239
9.4.9	Renální lymfangiomatóza	239
9.4.10	Glomerulocystická choroba ledvin	240
9.5	Nemoci kolagenu IV	240
9.5.1	Alportův syndrom	240
9.5.2	Syndrom tenkých membrán	242
9.6	Familiární C3 glomerulopatie	242
9.7	Renální postižení při tzv. chorobách myozinu 9	242
9.8	Syndrom nehet-česka	243
9.9	Genetické formy idiopatického nefrotického syndromu	243
9.10	Vrozené poruchy renálního transportu iontů a vody	246
9.10.1	Poruchy transportu sodíku, draslíku a chloridů	246
9.10.2	Hypomagnezemie	249
9.10.3	Hypofosfatemie	250
9.10.4	Nefrogenní diabetes insipidus	250
9.11	Vrozené příčiny urolitiázy	251
9.11.1	Hyperkalciurie	251
9.11.2	Nadprodukce nebo nadměrné vylučování kyseliny močové a nerozpustných purinů (xantiny, 2,8-dihydroxyadenin)	252
9.11.3	Primární hyperoxalurie	253
9.11.4	Cystinurie	254
9.12	Dědičné příčiny Fanconiho syndromu	254
9.12.1	Renální glykosurie	254
9.12.2	Aminoacidurie	254
9.12.3	Fanconiho syndrom	254
9.13	Dědičné formy renální tubulární acidózy	257
9.13.1	Proximální RTA (pRTA, typ II)	257
9.13.2	Distální renální tubulární acidóza (typ I)	257
9.14	Fabryho (Andersonova-Fabryho) choroba	258
9.15	Genetický podklad arteriální hypertenze	259
9.15.1	Monogenní formy onemocnění s přítomností arteriální hypertenze	260
9.16	Neurofibromatóza	261
9.17	Postižení ledvin v rámci mitochondriálních cytopatií	262
9.18	Tumory ledvin a genetická predispozice	262
9.18.1	Wilmsův tumor	262
9.18.2	Epitelové tumory ledvin	263
10	Infekce močového traktu (Ladislava Lyerová)	265
	Úvod	265
10.1	Definice a terminologie	265
10.2	Epidemiologie infekcí močového traktu	266
10.3	Patogeneze	267
10.4	Etiologie	268
10.5	Diagnostika	268
10.5.1	Anamnéza	268
10.5.2	Klinické příznaky	268
10.5.3	Fyzikální vyšetření	269
10.5.4	Laboratorní vyšetření	269

10.5.5	Zobrazovací a jiné vyšetřovací metody	270
10.6	Klinické jednotky IMT a jejich léčba	270
10.6.1	Nekomplikované infekce močového traktu	271
10.6.2	Komplikované infekce močového traktu	273
10.7	Prevence infekcí močových cest	278
10.7.1	Prevence recidivujících IMC pomocí přírodních doplňků stravy	279
10.7.2	Probiotika a jejich využití	279
10.7.3	Imunoterapie v prevenci RIMT	279
10.8	Obecné principy antibiotické léčby močových infekcí	280
10.8.1	Tuberkulóza ledvin	281
10.8.2	Mykotické infekce ledvin	284
10.8.3	Parazitární onemocnění ledvin	286
11	Tubulointersticiální onemocnění (Alena Paříková)	289
	Úvod	289
11.1	Akutní tubulointersticiální nefritida (AIN)	289
11.1.1	Patofyziologie	289
11.1.2	Klinický obraz	291
11.1.3	Průběh a terapie	292
11.1.4	Různé příčiny akutní intersticiální nefritidy	293
11.1.5	S infekcí asociovaná (parainfekční) akutní intersticiální nefritida	294
11.1.6	Akutní intersticiální nefritida asociovaná se systémovým onemocněním	295
11.1.7	Idiopatická akutní intersticiální nefritida	295
11.2	Chronická tubulointersticiální nefritida (CIN)	295
11.2.1	Histopatologie	295
11.2.2	Klinický obraz	296
11.2.3	Průběh a terapie	296
11.2.4	Různé příčiny chronické tubulointersticiální nefritidy	297
11.3	Endemická (balkánská) nefropatie	298
11.4	Sarkoidóza	298
11.5	Lithium	298
11.5.1	Nefrogenní diabetes insipidus	298
11.5.2	Renální tubulární acidóza	299
11.5.3	Akutní renální selhání při intoxikaci lithiem	299
11.5.4	Nefrotický syndrom	299
11.5.5	Chronická intersticiální nefritida	299
11.6	S IgG4 asociovaná tubulointersticiální nefritida	300
11.7	Analgetická nefropatie	301
11.8	Nekróza papily	302
12	Urologická onemocnění ledvin a močových cest (Vladimír Tesař, Kateřina Bartoníčková)	305
12.1	Urolitiáza	305
12.1.1	Metabolické odchylky u urolitiázy	307
12.2	Nádory ledvin	311
12.3	Obstrukce močových cest	312
13	Těhotenství a ledviny (Eva Jančová)	315
13.1	Změny ve fyziologickém těhotenství	315
13.1.1	Anatomické změny	315
13.1.2	Hemodynamické změny	315
13.1.3	Změny renálních funkcí	315
13.1.4	Renální biopsie	317

13.2	Onemocnění ledvin v těhotenství	317
13.2.1	Poruchy vodní a minerálové rovnováhy	317
13.2.2	Infekce močových cest	318
13.2.3	Akutní hydroureter a hydronefróza	320
13.2.4	Urolitiáza	320
13.2.5	Akutní poškození ledvin	320
13.3	Těhotenství u žen s preexistujícím renálním onemocněním	321
13.3.1	Primární gromeluronefritida (GN)	322
13.3.2	Pyelonefritida	322
13.3.3	Refluxní nefropatie a stavy po jejich chirurgických korekcích	322
13.3.4	Urolitiáza	323
13.3.5	Polycystické onemocnění ledvin	323
13.3.6	Solitární ledvina	323
13.3.7	Metabolická a systémová onemocnění s dopadem na funkce ledvin	323
13.4	Těhotenství u žen při náhradě funkce ledvin a po transplantaci ledvin	326
13.4.1	Těhotenství u dialyzovaných žen	326
13.4.2	Těhotenství po transplantaci ledviny	326
13.5	Arteriální hypertenze v těhotenství	326
13.5.1	Gestační arteriální hypertenze, tzv. tranzientní	326
13.5.2	Preeklampsie – tzv. těhotenstvím indukovaná hypertenze	328
13.5.3	Eklampsie	333
13.5.4	Chronická arteriální hypertenze – tzv. preexistující	333
13.5.5	Preeklampsie superponovaná na chronickou hypertenzi	334
14	Akutní selhání ledvin (Martin Matějovič)	335
	Úvod	335
14.1	Definice a klasifikace AKI	335
14.2	Epidemiologie a etiologie AKI	336
14.3	Patofyziologie AKI	337
14.3.1	Patofyziologie AKI z renálních příčin	338
14.3.2	Patofyziologie postrenálního selhání ledvin	339
14.4	Průběh AKI	339
14.5	Komplikace AKI	340
14.6	Přístup k nemocnému s oligurií	340
14.7	Diagnostický algoritmus AKI	342
14.7.1	Anamnéza	342
14.7.2	Fyzikální vyšetření	342
14.7.3	Laboratorní vyšetření	343
14.7.4	Vyšetření moči a močového sedimentu	343
14.8	Zobrazovací metody	344
14.9	Biopsie ledviny	344
14.10	Prevence a léčba AKI	344
14.11	Rozpoznání pacienta v riziku	345
14.12	Korekce prerenálních příčin	345
14.12.1	Optimalizace cirkulujícího krevního objemu	345
14.12.2	Udržení/obnova renálního perfuzního tlaku	347
14.13	Farmakologická léčba AKI	348
14.13.1	Diuretika v prevenci a léčbě AKI	348
14.13.2	Vazodilatační léčba: dopamin, fenoldopam a natriuretické peptidy	348
14.14	Prevence nefrotoxicity	348
14.14.1	Nefrotoxické AKI vyvolané poruchou intraglomerulární hemodynamiky	348
14.14.2	Intrarenální nefrotoxicita	348

14.15	AKI vyvolané kontrastní látkou	349
14.16	Výživa pacientů s AKI	350
14.17	Podpora a náhrada funkce ledvin u AKI	350
14.18	Specifické syndromy AKI	351
14.18.1	Septické AKI	351
14.18.2	Kardiorenální syndrom (CRS)	352
14.18.3	Hepatorenální syndrom (HRS)	352
14.18.4	Rhabdomyolýza	353
14.18.5	Perioperační AKI	354
14.19	Prognóza a dlouhodobé důsledky	354
15	Chronické onemocnění ledvin a uremický syndrom (Ondřej Viklický, Sylvie Dusilová Sulková) . .	357
15.1	Chronické onemocnění ledvin (Ondřej Viklický)	357
15.1.1	Definice a klasifikace chronických onemocnění ledvin	357
15.1.2	Stupně chronických onemocnění ledvin	359
15.1.3	Identifikace nemocných v riziku progresu CKD	360
15.1.4	Ovlivnění progresu a komplikací CKD	361
15.1.5	Ovlivnění krevního tlaku a systému RAAS	361
15.1.6	Komplikace spojené s CKD	363
15.1.7	Minerálová a kostní porucha při CKD	363
15.1.8	Acidóza	363
15.1.9	Kardiovaskulární onemocnění	363
15.1.10	Infekce u nemocných s CKD	364
15.1.11	Zvláštnosti medikamentózní léčby nemocných s CKD	364
15.1.12	Reference pacienta s CKD nefrologům a volba metody RRT	365
15.2	Uremický syndrom a jeho komplikace (Ondřej Viklický, Sylvie Dusilová Sulková)	367
15.2.1	Základní pojmy	367
15.2.2	Komplikace spojené s uremickým syndromem	371
16	Metody očišťování krve a dialyzační léčba (Sylvie Dusilová Sulková, Roman Šafránek, Jaromír Eiselt, Peter Baláž, Martin Matějovič, Aleš Kroužecký, Vladimíra Bednářová)	387
16.1	Hemodialyzační procedura a metody očišťování krve (Sylvie Dusilová Sulková, Roman Šafránek)	387
Úvod		387
16.1.1	Základní historické milníky	387
16.1.2	Jednotlivé mimotělní eliminační metody	388
16.1.3	Základní fyzikální principy: difuze a konvekce	388
16.1.4	Dialyzační membrána a dialyzátor	389
16.1.5	Hemodialyzační procedura	391
16.1.6	Antikoagulace mimotělního okruhu	392
16.1.7	Voda pro dialýzu	393
16.1.8	Dialyzační roztok	394
16.1.9	Adekvátnost hemodialyzační procedury	394
16.1.10	Suchá hmotnost a ultrafiltrace	396
16.1.11	Akutní komplikace dialýzy	397
16.1.12	Hemodynamická nestabilita	398
16.2	Hemodiafiltrace (Jaromír Eiselt)	400
16.2.1	Princip	400
16.2.2	Technické podmínky HDF, roztoky, účinnost	400
16.2.3	Varianty HDF	401
16.2.4	Indikace HDF	402
16.3	Hemodialyzační arteriovenózní chirurgické přístupy (Peter Baláž)	403

Úvod	403
16.3.1 Předoperační vyšetření pacienta	403
16.3.2 Strategie chirurgického založení arteriovenózního zkratu	403
16.3.3 Alternativní materiály k založení arteriovenózních zkratů a místa pro implantaci cévní náhrady	404
16.3.4 Pooperační komplikace arteriovenózních zkratů	405
16.3.5 Monitorování funkce cévního přístupu a řešení stenóz	407
16.4 Centrální žilní katétry pro dialýzu (<i>Roman Šafránek</i>)	407
Úvod	407
16.4.1 Indikace a místa pro zavedení	408
16.4.2 Komplikace	408
16.5 Pravidelné dialyzační léčení (<i>Sylvie Dusilová Sulková</i>)	409
Úvod	409
16.5.1 Volba dialyzační metody	410
16.5.2 Kdy zahájit PDL	410
16.5.3 Dialyzační rozvrh pro pravidelné dialyzační léčení	411
16.5.4 Sledování a monitorování hemodialyzovaných pacientů	412
16.5.5 Léčebný plán	415
16.5.6 Reziduální funkce ledvin (RRF) a její význam pro dialyzované pacienty	416
16.5.7 Osud pacienta v pravidelném dialyzačním léčení	416
16.6 Klinické komplikace u pacientů v pravidelném dialyzačním léčení (<i>Sylvie Dusilová Sulková</i>)	417
Úvod	417
16.6.1 Komorbidita a její posuzování	418
16.6.2 Kardiovaskulární komplikace	419
16.6.3 Porucha imunity a infekční komplikace	422
16.6.4 Nutrice u dialyzovaných pacientů	424
16.6.5 Zažívací systém u dialyzovaných pacientů	426
16.6.6 Neurologické komplikace	427
16.6.7 Vybrané další komplikace a poruchy orgánových funkcí	429
16.7 Specifické situace u dialyzovaných pacientů (<i>Sylvie Dusilová Sulková</i>)	430
Úvod	430
16.7.1 Diabetes mellitus a hemodialyzační léčení	430
16.7.2 Pacienti vyššího věku v dialyzačním programu	432
16.7.3 Jiné specifické situace	432
16.8 Kontinuální metody náhrady funkce ledvin (<i>Martin Matějovič, Aleš Kroužecký</i>)	433
Úvod	433
16.8.1 Základní principy klinického užívání CRRT	433
16.8.2 Indikace k CRRT	433
16.8.3 Načasování zahájení/ukončení CRRT, tj., kdy CRRT zahájit a kdy ji ukončit	435
16.8.4 Metody CRRT	435
16.8.5 Volba membrány pro CRRT a volba substitučního/dialyzačního roztoku	436
16.8.6 Dávka CRRT	436
16.8.7 Cévní přístup pro CRRT	436
16.8.8 Antikoagulace mimotělního okruhu v průběhu CRRT	438
16.8.9 Souhrn pro klinickou praxi	438
16.9 Peritoneální dialýza (<i>Vladimíra Bednářová</i>)	439
Úvod	439
16.9.1 Princip peritoneální dialýzy	439
16.9.2 Peritoneální katétr	439
16.9.3 Peritoneální dialyzační roztok	440
16.9.4 Dialyzační rozvrh	440
16.9.5 Indikace a kontraindikace peritoneální dialýzy	441

16.9.6	Peritoneální ekvilibrační test (PET)	441
16.9.7	Sestavení dialyzačního rozvrhu	442
16.9.8	Automatizovaná peritoneální dialýza	443
16.9.9	Adekvátnost peritoneálního dialyzačního léčení	444
16.9.10	Neinfekční komplikace peritoneální dialýzy	445
16.9.11	Infekční komplikace peritoneální dialýzy	448
16.9.12	Sklerozující peritonitida	450
16.9.13	Integrovaný dialyzačně-transplantační program	451
Přílohy ke kapitole 16.9		451

17	Transplantace ledviny (<i>Ondřej Viklický, Ivo Matl, Eva Pokorná, Ilja Stříž, Ladislava Lyerová, Janka Slatinská</i>)	455
	Úvod	455
17.1	Historie transplantací ve světě a u nás	455
17.1.1	Vývoj transplantací v České republice	456
17.2	Indikace k transplantaci ledviny	456
17.2.1	Načasování transplantace ledviny	456
17.2.2	Vyšetření před transplantací	457
17.2.3	Vyšetření kardiovaskulárních onemocnění u kandidátů transplantace ledviny	458
17.2.4	Cévní komplikace	459
17.2.5	Trombofilní stavy	459
17.2.6	Urologická a chirurgická problematika	460
17.2.7	Psychosociální problematika	460
17.2.8	Chronické infekce	460
17.2.9	Obezita	461
17.2.10	Maligní onemocnění v anamnéze	461
17.2.11	Plicní onemocnění	461
17.2.12	Vyšetření histokompatibility	462
17.2.13	Sledování nemocných zařazených v čekací listině	462
17.3	Dárci ledvin	462
17.3.1	Zemřelí dárce	463
17.3.2	Žijící dárce ledviny	464
17.4	Alokace ledviny k transplantaci	467
17.5	Chirurgické komplikace po transplantaci ledviny	468
17.6	Rejekce transplantované ledviny	468
17.6.1	Časná fáze imunitní odpovědi proti alotransplantátu	469
17.6.2	Imunitní rozpoznání antigenů dárce	469
17.6.3	Rejekce štěpu	469
17.6.4	Klinická manifestace a diferenciální diagnostika rejekce	470
17.6.5	Histologická klasifikace rejekčních změn	472
17.7	Imunosupresivní léčba	474
17.7.1	Imunosupresivní režimy	474
17.7.2	Klasifikace imunosupresivních preparátů	475
17.7.3	Biologická léčba	479
17.8	Sledování nemocných po transplantaci ledviny	481
17.8.1	Časně potransplantační sledování	481
17.8.2	Infekční komplikace po transplantaci ledviny	481
17.8.3	Kardiovaskulární onemocnění a jejich rizikové faktory	485
17.8.4	Anemie po transplantaci ledviny	489
17.8.5	Trombotická mikroangiopatie po transplantaci ledviny	489
17.8.6	Malignity po transplantaci ledviny	489

17.8.7	Potransplantační kostní nemoc	491
17.8.8	Rekurence základního onemocnění po transplantaci ledviny	491
18	Léky a ledviny (Jan Vachek)	495
	Úvod	495
18.1	Změny farmakokinetických vlastností léčiv při onemocnění ledvin	495
18.1.1	Absorpce	495
18.1.2	Distribuce	496
18.1.3	Eliminace	496
18.1.4	Exkrece	496
18.2	Stanovení dávky léku u nemocných s onemocněním ledvin	497
18.2.1	Vyšetření renálních funkcí	497
18.2.2	Zjištění eliminace léčiva	497
18.2.3	Výpočet iniciační a udržovací dávky	497
18.2.4	Kontrola plazmatické hladiny a úprava dávky	500
18.3	Zvláštnosti farmakoterapie u nemocných s náhradou funkce ledvin	500
18.3.1	Intermitentní hemodialýza (HD) a hemofiltrace (HF)	500
18.3.2	Kontinuální metody náhrady funkce ledvin (CRRT)	500
18.3.3	Peritoneální dialýza (CAPD, APD)	501
18.4	Některé praktické aspekty farmakoterapie u nemocných s pokročilým onemocněním ledvin a léčených náhradou funkce ledvin	501
18.4.1	Léčiva užívaná k terapii onemocnění kardiovaskulárního systému	501
18.4.2	Léčiva užívaná k terapii infekčních onemocnění	501
	Rejstřík	509
	Souhrn	519
	Summary	521

Seznam použitých zkratk

α -gal A	α -galaktozidáza A
β_2 -MG	β_2 -mikroglobulin
π_{BP}	onkotický tlak v Bowmanově pouzdře
π_{GC}	koloidně onkotický tlak v glomerulárních kapilárách
20-HETE	kyselina 20-hydroxyeikosatetraenová
AA	aferentní arteriola
AAV	ANCA-asociovaná vaskulitida
Ab	antibody (protilátka)
ABF	bezacetátová biofiltrace (varianta HDF)
ABPM	ambulantní monitorování krevního tlaku
ABR	acidobazická rovnováha
ABU	asymptomatická bakteriurie
AC	adenylátcykláza
ACE	angiotenzin konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme)
ACEi	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme inhibitors)
ACR	poměr exkrece albuminu/kreatininu
ACT	aktivovaný čas srážení (activated clotting time)
ACTH	adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotrophic hormone)
AD	autozomálně dominantní
ADA	Americká diabetologická asociace (American diabetes association)
ADH	antidiuretický hormon (antidiuretic hormone)
ADMA	asymetrický dimetylarginin (asymmetric dimethyl arginine)
ADP	adenozindifosfát (adenosine diphosphate)
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AE	ateroembolické
AEF	amyloid enhancing factor
AER	exkrece albuminu
AF	Andersenova-Fabryho choroba
AFB	bezacetátová biofiltrace (acetate free biofiltration)
AFP	alfa-fetoprotein
AG	aniontová mezera (anion gap)
AGE	pokročilý produkt glykace (advanced glycation endproduct)
AGEs	pokročilé produkty glykace proteinů
AGT	alaninglykoxalátaminotransferáza
AH	arteriální hypertenze
aHUS	atypický hemolyticko-uremický syndrom
AIDS	syndrom získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome)
AIN	akutní intersticiální nefritida
AKI	akutní poškození ledvin (acute kidney injury)

AKIN	Acute Kidney Injury Network (expertní skupina)
AL	akutní leukémie
ALERT	Assessment of Lescol in Renal Transplantation
ALEs	produkty pokročilé lipoperoxidace (advanced lipoperoxidation endproducts)
ALG	antilymfocytární globulin (anti-lymphocyte globuline)
ALT	alanin aminotransferáza
AMC	amoxicilin/klavulanová kyselina
AME	syndrom zdánlivého nadbytku mineralokortikoidů (apparent mineralocorticoid excess syndrome)
AMK	aminokyselina
AMP	aminopeptidáza
AMS	ampicilin-sulbactam
AN	analgetická nefropatie
ANA	antinukleární protilátky
ANCA	protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
ANF	atriální natriuretický faktor (atrial natriuretic factor)
ANG	angiotenzin
ANP	atriální natriuretický peptid (atrial natriuretic peptide)
anti-ds-DNA	protilátky proti dvojvláknové DNA
anti-GBM	protilátky proti bazální membráně glomerulů
AOPP	produkty pokročilé oxidace
ApC	aktivovaný protein C
APC	antigen prezentující buňku
APD	automatizovaná peritoneální dialýza (automated peritoneal dialysis)
APLA	antifosfolipidové protilátky
APRT	adeninfosforibozyltransferáza
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time)
AQP	akvaporin
AR	autozomálně recesivní
ARB	blokátor receptorů pro angiotenzin II (angiotensin receptor blockers)
ARDS	akutní syndrom dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
AS	Alportův syndrom
ASL	akutní selhání ledvin
AST	aspartát aminotransferáza
ASTRAL	The Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions
AT	angiotenzin
ATB	antibiotika
ATG	antithymocytární globulin (antithymocyte globuline)
ATN	akutní tubulární nekróza (acute tubular necrosis)
ATP	adenozintrinukleotidfosfát (adenosine triphosphate)
AV	arteriovenózní
AVF	arteriovenózní fistule
AVG	arteriovenózní grafty
Bb	složka faktoru B komplementu
BCM	body composition monitor
BDI-II	Beckova sebesposuzovací škála depresivity (Beck depression inventory)
BFH	benigní familiární hematurie
BHD	Birtův-Hoggův-Dubého syndrom
BJP	Benceho-Jonesova proteinurie (Bence-Jones proteinuria)
BKK	blokátory kalciových kanálů
BKV	BK virus
BM	bazální membrána

BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
BNP	brain natriuretic peptide
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
BOR	branchio-oto-renální syndrom
BS	Bartterův syndrom
BSA	tělesný povrch (body surface area)
C3N	nefropatie C3
C3Net	C3 nefritický faktor
CA	karboanhydráza
Ca ²⁺	plazmatická koncentrace kalcia
CAGE	chymostatin-senzitivní angiotenzin II-generující enzym (chymase-angiotensin generating enzyme)
CAKUT	kongenitální anomálie ledvin a močového traktu
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát (cyclic adenosine monophosphate)
CAN	chronická sklerozující nefropatie štěpu
CAPD	kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (continuous ambulant peritoneal dialysis)
CaR	receptor pro kalcium
CaSR	receptor senzitivní na kalcium
CAVH	kontinuální arteriovenózní hemofiltrace (continuous arteriovenous hemofiltration)
CAVHD	kontinuální arteriovenózní hemodialýza (continuous arteriovenous hemodialysis)
CAVHDF	kontinuální arteriovenózní hemodiafiltrace (continuous arteriovenous hemodiafiltration)
CAVHFD	kontinuální arteriovenózní „high-flux“ dialýza (continuous arteriovenous high-flux hemodialysis)
CC/CB	centrocyticko-centroblastický lymfom
CCPD	kontinuální cyklická peritoneální dialýza (continuous cycling peritoneal dialysis)
CD2AP	označení proteinu podocyť (CD2 associated protein)
CEF	cefalosporiny
CFB	faktor B komplementu
CFH	faktor H komplementu
CFI	faktor I komplementu
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CFU	colony forming units
CFU-E	kolonie tvořící jednotky červené krevní řady (colony-forming unit-erythroid)
CI	srdeční index (cardiac index)
CI-AKI	kontrastem indukované AKI
CIC-Kb	chloridový kanál v distálním tubulu ledvin
CIN	chronická tubulointersticiální nefritida
CJD	Creutzfeldt-Jacobova choroba
CK	kreatinkináza
CKD	chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)
CKD-EPI	chronic kidney disease – epidemiology collaboration
CKD-MBD	kostní a minerálová porucha spojená s CKD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder)
CLC-1	cardiotrophin-like cytokine-1
CLL	chronická lymfatická leukemie (chronic lymphocytic leukemia)
CM	crossmatch
CMP	cévní mozková příhoda
CMV	cytomegalovirus
CNI	kalcineurinové inhibitory
CNS	centrální nervový systém (central nervous system)
CNSF	vrozený nefrotický syndrom finského typu (finnish-type congenital nephrotic syndrome)
CORAL	Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions

C_{osm}	osmotická clearance
COT	cotrimoxazol
COX	cyklooxygenáza
CRP	C-reaktivní protein
CRRT	kontinuální mimotělní metoda nahrazující funkci ledvin (continuous renal replacement therapy)
CRS	kardiorenální syndrom
CSS	syndrom Churga a Straussově
CSWS	syndrom mozkového plýtvání soli (cerebral salt wasting syndrome)
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
CTA	výpočetní tomografie s angiografií
C_{vody}	clearance volné vody
CVP	centrální žilní tlak (central venous pressure)
CVVH	kontinuální venovenózní hemofiltrace (continuous venovenous hemofiltration)
CVVHD	kontinuální venovenózní hemodialýza (continuous venovenous hemodialysis)
CVVHDF	kontinuální venovenózní hemodiafiltrace (continuous venovenous hemodiafiltration)
CVVHFD	kontinuální venovenózní „high-flux“ dialýza (continuous venovenous high-flux hemodialysis)
CyA	cyklosporin A
CYP27B1	1-alfa-hydroxyláza, jde o podtypy cytochromu P450
Da	dalton
D-AMP	dipeptidyl-aminopeptidáza
DBD	dárci po smrti mozku (donors with brain death)
dBV	změna krevního objemu (delta blood volume)
DCCT	diabetes control and complications trial
DCD	dárci po smrti oběhu (donors with cardiac death)
DDAH	dimetylgarginin dimetylaminohydroláza
DDAVP	1-desamino-8- <i>D</i> -arginin vasopresin
DDD	nemoc denzních depozit
DGDH	D-glycerátdehydrogenáza
DGGE	elektroforéza v gradientovém denaturačním gelu (denaturing gradient gel electrophoresis)
DHPLC	denaturační vysokoúčinná kapalinová chromatografie (denaturing high performance liquid chromatography)
DI	diabetes insipidus
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation)
DKD	diabetic kidney disease
DM	diabetes mellitus
DMS	difúzní mezangialní skleróza (diffuse mesangial sclerosis)
DMSA	kyselina dimerkaptosukcinylová (dimercaptosuccinic acid)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
DPI	dietary protein intake
DRA	dialyzační amyloidóza (dialysis related amyloidosis)
DRTA	distální renální tubulární acidóza
ds	double stranded
DSA	dárcovsky specifické protilátky
DTPA	kyselina dietylenetriaminopentaoctová (diethylenetriaminepentaacetic acid)
DTT	dithiothreitol
DXA	denzitometrické vyšetření
EA	eferentní arteriola
EAH	esenciální arteriální hypertenze (essential arterial hypertension)
EBPG	European Best Practice Guidelines
EBV	virus Epstein-Barr (Epstein-Barr virus)
ECaC	epitelový kalciový kanál (epithelial calcium channel)
ECD	dárci s rozšířenými kritérii (extended criteria donor)

ECT	extracelulární tekutina
EDD	prodloužená každodenní dialýza (extended daily dialysis)
EDTA	kyselina etylendiaminotetraoctová (ethylenediaminetetraacetic acid)
EEG	elektroencefalogram (electroencephalogram)
EFNa	močová exkreční frakce sodíku
EGF	epidermální růstový faktor (epidermal growth factor)
eGF	odhadovaná glomerulární filtrace (estimated)
EGPA	eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
EGTA	kyselina etylenglykoltetraoctová (ethyleneglycoltetraacetic acid)
EHEC	antero-hemoragický kmen <i>E. coli</i>
ECHO	echokardiografie
EKG	elektrokardiogram (electrocardiogram)
EKR	equivalent renal clearance
ELISA	enzymová imunoanalýza (enzyme linked immunosorbent assay)
ENA	protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigen (extractable nuclear antigens)
ENaC	epitelový sodíkový kanál (epithelial sodium channel)
eNOS	endotelová syntetáza oxidu dusnatého (endotelcelle nitrogen oxid syntetase)
EPO	erythropoetin
EPS	sklerozující peritonitida (encapsulating peritoneal sclerosis)
ePTFE	expandovaný polytetrafluoroetylen
ESA	erytropoézu stimulující látky
ESBL	beta laktamázy širokého spektra (extended-spectrum beta-lactamase)
ESICM	Evropská společnost intenzivní medicíny
ESRD	konečné stadium onemocnění ledvin (end stage renal disease)
ETO	etylenoxid
EU	endotoxin unit
FABP	fatty acid binding protein
FAD	flavinadenindinukleotid
FAH	fumarylacetoacetátová hydroláza
FAP	familiární amyloidová polyneuropatie
FCU	familiární chladová urtika
FDA	Americký úřad pro kontrolu léčiv a potravinových výrobků (Food and Drug Administration)
FE	frakční exkrece
FENa	frakční exkrece sodíku
FF	filtrační frakce
FFI	fatální familiární insomnie
FGF	fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor)
FHH	mutace kalciového receptoru
FISH	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace (fluorescent <i>in situ</i> hybridisation)
FL _{fos}	filtrované množství fosfátů
FL _{Na}	filtrované množství sodíku
Flt-1	fms-like tyrozinkináza 1
FMD	fibromuskulární dysplazie (fibromuscular dysplasia)
FMF	familiární středomední horečka (familial Mediterranean fever)
FSGS	fokálně segmentální glomeruloskleróza (focal segmental glomerulosclerosis)
FTI	fat tissue index
FUR	furantoin
GBM	glomerulární bazální membrána (glomerular basement membrane)
GC	granulární buňka
GDNF	glial cell-derived neurotrophic factor
GDS	geriatrická škála deprese
GF	glomerulární filtrace

GH	růstový hormon (growth hormone)
GiS	Gitelmanův syndrom
GIT	gastrointestinální trakt
Glc	glukóza
GLUT	glukózový transportér (glucose transporter)
GN	glomerulonefritida (glomerulonephritis)
GOMMID	(glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits)
GP	glomerulopatie
GPA	granulomatóza s polyangiitidou
GRA	hyperaldosteronismus léčitelný glukokortikoidy (glucocorticoid-remediable aldosteronism)
GS	Goodpastureův syndrom
GSD	glykogenóza 1. typu (nemoc z ukládání glykogenu) (glykogen storage disease)
GSSD	Gerstmann-Straussler-Scheinkerova choroba
GWAS	celogenomová asociační studie
HAART	vysoce účinná antiretroviróvé terapie
Hb	hemoglobin
HBV	virus hepatitidy B (hepatitis B virus)
hCG	humánní choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)
HCl	kyselý žaludeční obsah
HCO	high cut-off
Hct	hematokrit
HCV	virus hepatitidy C (hepatitis C virus)
HD	hemodialýza (hemodialysis)
HDF	hemodiafiltrace
HDL	lipoprotein o vysoké denzitě (high density lipoprotein)
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrom
HES	hydroxyetylškrob
HF	hemofiltrace
HFR	hemofiltrace s reinfuzí
HGPRT	hypoxantinguaninfosforibozyltransferáza
HIDS	hyper-IgD syndrom
HIF	transkripční faktor indukovatelný hypoxií (hypoxia inducible transcription factor)
HIV	virus lidského imunodeficitu
HIVAN	nefropatie asociovaná s HIV (HIV-associated nephropathy)
HK	Henleova klička
HLA	lidské leukocytární antigeny (human leukocyte antigens)
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high performance liquid chromatography)
HPRT	hypoxantin-guaninfosforibozyltransferáza
HRM	high resolution melting
HRS	hepatorenální syndrom (hepatorenal syndrome)
HSG	hyperemický systolický gradient
HSP	Henochova-Schönleinova purpura (nově IgA vaskulitida)
HT	hypertenze
HUS	hemolyticko-uremický syndrom (hemolytic uremic syndrome)
HUS/TTP	hemolyticko-uremický syndrom/trombotická trombocytopenická purpura
HV	herpes viry
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CHSL	chronické selhání ledvin
ICAM	intercelulární adhezivní molekula (intercellular adhesion molecule)
ICT	intracelulární tekutina
IDH	intradialyzační hypotenze

IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
IDPN	parenterální intradialyzační nutrice (intradialysis parenteral nutrition)
Ig	imunoglobulin
IgAN	IgA nefropatie
IGF	inzulinu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor)
IgG4RD	IgG4 related disease
IHD	intermitentní hemodialýza
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHL	ischemická choroba ledvin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
IMC	infekce močových cest
IMPDH	inozinmonofosfátdehydrogenáza
IMT	infekce močového traktu – specificky pro kapitolu 10
INF	interferon
iNOS	inducibilní syntáza oxidu dusnatého (inducible nitrogen oxid syntetase)
INR	international normalized ratio (parametr Quickova času)
INS	idiopatický nefrotický syndrom (idiopathic nephrotic syndrome)
ISPD	International Society of Peritoneal Dialysis
IST	intersticiální
IVF	mimotělní oplodnění oocyty (<i>in vitro</i> fertilisation)
IVIG	intravenózní imunoglobuliny
IVU	vylučovací urografie
IVUS	intravaskulární ultrasonografie
JIP	jednotka intenzivní péče
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KIM-1	kidney injury molekule 1
KM	kyselina močová
KO	krevní obraz
Kt/V	ukazatel dialyzační dávky
K _f	ultrafiltrační koeficient
KV	kardiovaskulární
LAMP	lyzozomální membránový protein
LC	lehké řetězce
LCAT	lecitincholesterolacyltransferáza
LCDD	choroba z ukládání lehkých řetězců (light chain deposition disease)
LDH	laktátdehydrogenáza
LDL	lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
LMWH	nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
LMWP	protein o nízké molekulové hmotnosti (low molecular weight protein)
LN	lupusová nefritida
LNS	Leschův-Nyhanův syndrom
LPS	liposacharidový komplex
LTi	lean tissue index
MAP	střední arteriální tlak
MBL	lektin vázající manózu (mannose binding lectin)
MC	mitochondriální cytopatie (mitochondrial cytopathy)
MCKD	dřeňová cystická choroba ledvin (multicystic kidney dysplasia)
MCP	membránový proteinový kofaktor (membrane cofactor protein)
MCUG	rentgenova mikční cystourethrografie (micturating cystourethrogram)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease

MG	monoklonální gamapatie
MGUS	monoclonal gammopathy of unknown significance (monoklonální gamapatie nejistého významu)
MHC	hlavní histokompatibilitní komplex (major histocompatibility complex)
MIA	malnutrice, zánět, ateroskleróza (malnutrition, inflammation, atherosclerosis)
MICA	MHC class I related chain antibodies
MIDD	nemoc z depozice monoklonálních imunoglobulinů (monoclonal immunoglobulin deposition disease)
MLPA	multiple-ligation-dependent probe amplification
MM	mnohočetný myelom
MMF	mykofenolát mofetil
MN	membranózní nefropatie (membranous nephropathy)
MODY	diabetes mellitus s časným nástupem (maturity-onset diabetes of the young)
mOsm	miliosmol
MPA	mikroskopická polyangiitida
MPGN	membranoproliferativní glomerulonefritida (membranoproliferative glomerulonephritis)
MPO	myeloperoxidáza
MR	magnetická rezonance (magnetic resonance)
MRA	magnetická rezonanční angiografie (magnetic resonance angiography)
MRB	multirezistentních bakterie
mRNA	messenger RNA
MRSA	infekce methicilin rezistentními stafylokoky
MTAC	mass transfer area coefficient
MTHFR	metylentetrahydrofolátreduktáza
mTOR	mammalian target of rapamycin
MTX	metotrexát
MWS	Muckle-Wells syndrom
MZ	nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů
NAG	<i>N</i> -acetyl- β - <i>D</i> -glukosaminidáza
NDI	nefrogenní diabetes insipidus (nephrogenic diabetes insipidus)
NEP	neutrální endopeptidáza;
NF	natriuretické faktory; neurofibromatóza (neurofibromatosis) (dle souvislosti v textu)
NF-AT	nukleární faktor aktivovaných T-lymfocytů (nuclear factor of activated T-cells)
NF-Atc	nukleární faktor – cytoplazmatická komponenta pro aktivované T buňky (cytoplasmic component factor of activated T-cells)
NF-Atn	jaderná komponenta
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NGS	sekvenace (new generation sequencing)
NHANES (NCHS)	National Health and Nutrition Examination Survey
NHL	nehodgkinský lymfom
NIPD	noční intermitentní peritoneální dialýza (nocturnal intermittent peritoneal dialysis)
NKF	National Kidney Foundation
NO	oxid dusnatý
NOS	syntáza oxidu dusnatého (nitrogen oxid syntetase)
NPH	juvenilní nefronoftíza (juvenile nephronophthisis)
NPS	syndrom nehet-češka (patella-neil syndrome)
NS	nefrotický syndrom (nephrotic syndrome)
NSAID	nesteroidní antiflogistika
NSF	nefrogenní systémová fibróza
NTIS	non-thyreoidal illness syndrome
OECT	objem extracelulární tekutiny
oGTT	orální glukózový toleranční test

OK	okultní krvácení
P _{BS}	hydrostatický tlak v Bowmanově prostoru
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PD	peritoneální dialýza
PDGF	růstový faktor odvozený od destiček (platelet-derived growth factor)
PDL	pravidelná dialyzační léčba
PEK	perkutánní extrakce konkrementu
PEP	prolyl-endorpeptidáza
PET	peritoneální ekvilibrační test (peritoneal equilibration test)
PFD	párova filtrační dialýza (paired filtration dialysis)
P _G	hydrostatický tlak
P _{GC}	hydrostatický tlak v glomerulární kapiláře
PHA	pseudohypoaldosteronismus (pseudo-hypoaldosteronism)
PHPT	primární hyperparatyreóza
PCHLAD	polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu
PCHLAR	polycystická choroba ledvin autozomálně recesivního typu
PKC	proteinkináza C
<i>PKHD1</i>	polycystic and hepatic kidney disease
PLA2R	receptor pro fosfolipázu A2
PLCE1	1-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase epsilon-1
PN	pyelonefritida (pyelonephritis)
PNA	protein nitrogen appearance
P _{osm}	stabilní plazmatická osmolalita
post-HDF	postdiluční online hemodiafiltrace
PP	pulse pressure
PRA	protilátky reagující s panelem antigenů
PrCR	orientační výpočtový ukazatel o příjmu bílkovin (protein catabolic rate)
pre-HDF	prediluční uspořádání
PRPS	fosforibozylpyrofosfátsyntetáza
PSA	prostata-specifický antigen (prostate-specific antigen)
PSV	maximální systolická rychlost (peak systolic velocity)
PT	proximální tubul
PTH	parathormon
PTHrP	parathormonu podobný peptid (parathyroid hormone-related peptid)
PTLD	potransplantační lymfoproliferativní nemoc
PTRA	perkutánní transluminální renální angioplastika (percutaneous transluminal renal angioplasty)
PU	proteinurie
PUS	pyelo-ureterální spojení
pVHL	von Hippelův-Lindaův tumorový supresor
PWV	měření rychlosti šíření pulzové vlny
Qb	průtok krve mimotělním okruhem (blood flow)
Qd	standardní průtok dialyzačního roztoku
QVA	průtok krve dialyzačním cévním zkratem
RAA	renin-angiotenzin-aldosteron
RAAS	renin-angiotenzinový systém (renin-angiotensin system)
RAGE	receptor pro AGE
RANKL	ligand receptoru pro NF kappaB
RAR	renal aortic ratio
RAS	stenóza renální arterie
RCA	regionální citrátová antikoagulace
RDP	Registr dialyzovaných pacientů

RI	rezistenční index
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease
RIMT	recidivujících infekce močového traktu
RNA	ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)
ROMK	kotransportér draslíkového kanálu (renal outer medullary potassium channel)
ROS	reaktivní kyslíkové sloučeniny (reactive oxygen species)
RPGN	rychle progredující glomerulonefritida (rapidly progressive glomerulonephritis)
RPN	renální papilární nekróza
RPT	renální perfuzní tlak
RRF	reziduální funkce ledvin
RRT	metoda nahrazující funkci ledvin (renal replacement therapy)
RTA	renální tubulární acidóza (renal tubular acidosis)
RVH	renovaskulární hypertenze
SAA	protein akutní fáze
SAP	sérový amyloidový protein
S-Cr	sérový kreatinin
SCUF	pomalá kontinuální ultrafiltrace (slow continuous ultrafiltration)
sFLC	koncentrace volných lehkých řetězců
sFlt-1	solubilní fms-like tyrozinkináza 1
SGA	validizovaný dotazník k posouzení nutričního stavu (subjective global assessment)
SGLT	Na ⁺ /glukózový kotransportér
SHPT	sekundární hyperparatyreóza
SIADH	syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrome of inappropriate ADH secretion)
SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
SK	sběrací kanálek
SLE	systémový lupus erythematosus
SLED	prodloužená hemodialýza s nízkou účinností (sustained, low-efficiency dialysis)
SLEDD	pomalá nízkoučinná každodenní dialýza (slow low-efficient daily dialysis)
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SMC	buňka hladkého svalstva cévy
SNS	sympatický nervový systém (sympathetic nervous system)
SPC	souhrn údajů o přípravku
SRNA	kortikorezistentní INS
SSCP	jednořetězcový konformační polymorfismus (single strand conformation polymorphism)
SSRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors)
STEC	Shiga-like toxin-producing <i>E. coli</i>
suPAR	solubilní receptor aktivátoru plazminogenu urokinázového typu
SV	srdeční výdej (cardiac output)
TA	titrovatelná acidita (titratable acidity)
TAC	střední koncentrace močoviny (time average concentration)
TAC	takrolimus
TAD	střední odchylka od koncentrace močoviny (time average deviation)
TBC	tuberkulóza
TCR	receptor T-buněk pro antigen (T cell receptor)
TGF	tubuloglomerulární zpětná vazba (tubuloglomerular feedback)
TGF-1	transformující růstový faktor (transforming growth factor)
TGF-β	transformující růstový faktor beta
TIA	tranzitorní ischemická ataka (transient ischemic attack)
TIN	tubulointersticiální nefritida/tubulointersticiální nefropatie (tubulo-interstitial nephritis)
TK	krvní tlak
T _m	tubulární transportní maximum

TMA	trombotická mikroangiopatie (thrombotic microangiopathy)
TMP	transmembranózní tlak (trans-membrane pressure)
TNF	tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)
TPD	přílivová peritoneální dialýza (tidal peritoneal dialysis)
TRAPS	TNF-receptor asociovaný periodický syndrom (TNF receptor-associated periodic syndrom)
TRH	thyreotropin releasing hormone
TRPC	neselektivní kalcium-vázající iontový kanál (transient receptor potential cation channel)
TRPV	transepiteliální transportér
TS	tuberózní skleróza (tuberous sclerosis)
TSH	thyroid stimulating hormone
TTP	trombotická trombocytopenická purpura (thrombotic thrombocytopenic purpura)
TUR	transuretrální resekce
UF	ultrafiltrace
UFR	ultrafiltrační rychlost
UKM	urea kinetic modelling
UKPDS	United Kindom Prospective Diabetes Study
U _{osm}	maximální možná osmolalita moči
UPV	umělá plicní ventilace
URR	procentuální pokles koncentrace urey (urea reduction ratio)
URS	ureterorenoskopie
US	ultrazvukové vyšetření
USG	ultrasonografie
VCAM	vazoadhezivní molekula (vascular cell adhesion molecule)
VDR	vitamin D-receptor (vitamin D nuclear receptor)
VEGF	cévní epidermální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VHL	von Hippelova-Lindauova choroba
VIP	vazoaktivní intestinální peptid
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)
VUR	vezikoureterální reflux (vesicoureteral reflux)
VVV	vrozená vývojová vada
WAGR syndrom	Wilmsův tumor, aniridie, genitoruterální abnormality a mentální retardace
WL	waiting list (čekací listina na transplantaci)
Wnt	Wingless/Int-1 – signalizační kaskáda
WT	Wilmsův tumor
XD	X-vázaná dominantní dědičnost
XDH	xantindehydrogenáza

Předmluva k 1. vydání

Od vydání poslední rozsáhlé české monografie Klinická nefrologie (Schück, Tesař, Teplan a kolektiv, Medprint, 1995) uplynulo více než 10 let, a čas aktualizovat v ni obsažené údaje se tedy již více než naplnil.

V posledních deseti letech došlo k velkému rozvoji informací zejména o genetice a patofyziologii nemoci ledvin, přibyla data epidemiologická, proběhl další rozvoj dialyzačních technologií, byla zavedena nova imunosupresiva, vedle experimentálních dat byla publikována i řada klinických studií.

Při přípravě této monografie jsme se snažili zapracovat do knihy zejména ta data, která jsou významná pro klinickou praxi. Mysleli jsme při tom na to, že kniha je určena především klinickým nefrologům, lékařům, kteří se připravují na atestaci z nefrologie, a dalším odborníkům, kteří se zabývají pacienty s nemocemi ledvin a mají k nefrologii úzký vztah (urologům, kardiologům, diabetologům, revmatologům a imunologům).

Autorsky kolektiv jsme omezili z důvodu usnadnění komunikace mezi spoluautory a snadnějšího sjednocení textu na tři hlavní pracoviště: Klinikou nefrologie 1. LF UK a VFN, Klinikou nefrologie (resp. Transplant-centrum) IKEM a I. interní kliniku v Plzni. Rádi bychom poděkovali všem spoluautorům z těchto i dalších pracovišť za jejich ochotu akceptovat rozsah a zaměření jednotlivých kapitol, za včasné dodání textu i jeho korektur, za připravenost vzít v úvahu připomínky recenzentů, hlavních autorů i technické připomínky nakladatelství.

Za kritické připomínky děkujeme oběma recenzentům, profesorovi Monhartovi a dr. Fixovi. Za vynikající spolupráci s nakladatelstvím Grada patří náš dík především prim. Fabianovi, doc. Klímovi a také panu Neužilovi a panu Judovi.

Příprava knihy byla bohužel provázána nečekanými a bolestnými tragickými událostmi. V průběhu prací na své kapitole tragicky zahynul prim. MUDr. Jiří Lacha a již po odevzdání korektury svého textu podlehl zákeřné chorobě prof. MUDr. Karel Opatrný, DrSc. Monografie Klinická nefrologie tak zůstává tím posledním, čím přispěli k rozvoji svého oboru. Rozhodli jsme se věnovat knihu jejich památce.

Rádi bychom také poděkovali svým manželkám, které trpělivě snášely naši nepřítomnost a desítky hodin strávených u počítače při přípravě knihy. Nikoli na posledním místě bychom rádi poděkovali i sponzorům, kteří umožnili vydání knihy za cenu přijatelnou pro čtenáře.

Těšíme se na to, že si kniha najde své čtenáře, a očekáváme, že se na nás budou obracet s dotazy, podněty a připomínkami, které rádi zapracujeme do případného dalšího vydání naší knihy.

V Praze dne 12. března 2006

Prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Předmluva ke 2. vydání

Od prvního vydání publikace *Klinické nefrologie* v nakladatelství Grada Publishing v roce 2006 již uplynulo více než 8 let, a nastal tedy jistě čas některá publikovaná data doplnit, eventuálně v souvislost s pokrokem lékařské vědy opravit.

Nové, druhé vydání *Klinické nefrologie* ale nepředstavuje jen aktualizaci informací obsažených v prvním vydání, ale je opravdu novou knihou. Více než polovina kapitol má v tomto vydání jiné autory, kteří na stejné téma napsali zcela odlišný nový text. Při výběru autorů jsme se snažili přizvat co největší množství významných odborníků a na druhé straně nezvyšovat příliš počet spolupracujících pracovišť, aby se celý projekt nestal nekoordinovatelným. Podobně jako v prvním vydání je tedy tato kniha (až na výjimky) dílem autorů Kliniky nefrologie 1. LF UK a VFN, Kliniky nefrologie IKEM a I. interní kliniky v Plzni. Rádi bychom poděkovali všem spoluautorům, že se dle našeho názoru mimořádně dobře zhostili jim svěřeného úkolu, akceptovali prostorový i časový rámec a připomínky recenzentů. Za velmi cenné kritické připomínky děkujeme oběma recenzentům, profesoru Peteru Pontůchovi a dr. Soně Štěpánkové. Za velmi dobrou spolupráci s nakladatelstvím Grada Publishing je třeba poděkovat Mgr. Heleně Glezgové a prim. Evženu Fabiánovi.

Psaní rozsáhlých monografií je nevďěčná, časově náročná a nepříliš uspokojující činnost, kniha obvykle zastarává už v okamžiku vydání a je na akademických pracovištích hodnocena podstatně méně než příprava originálních publikací. Za mimořádnou trpělivost bychom chtěli poděkovat našim manželkám i celým rodinám, které musely trpělivě snášet naši nepřítomnost v důsledku mnoha víkendů strávených u počítačů.

Knihy tohoto typu by nemohla vyjít bez podpory sponzorů, kterým děkujeme, že umožnili vydání knihy za cenu přijatelnou pro čtenáře.

Těšíme se, že druhé vydání znamená začátek určité dlouhodobé tradice a že se naši mladší kolegové setkají v (ne)pravidelných intervalech s dalšími vydáními této knihy připravovanými proměňujícími se kolektivy autorů.

V Praze dne 27. září 2014

*Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,
Prof. MUDr. Ondřej Veklický, CSc.*

1 Vybrané kapitoly z historie nefrologie

Vladimír Tesař, Ondřej Viklický

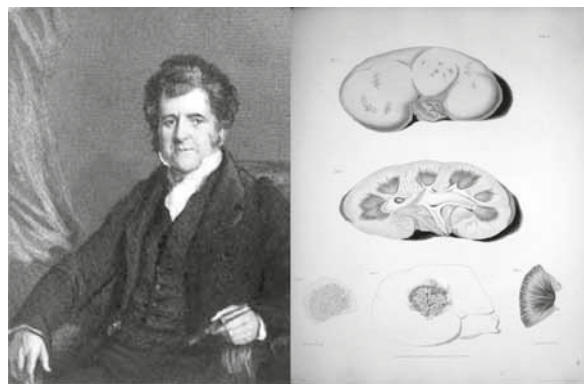
1.1 Historie konceptu onemocnění ledvin a první informace o jednotlivých významných chorobách ledvin

Počátky nefrologie jsou nepochybně spjaty s pochopením struktury a funkce ledvin. Slavný řecký lékař **Galén z Pergamu** (129–216) studoval vzhledem k tomu, že římské právo zakazovalo pitvu zemřelých lidí, anatomii na makacích a prasatech. Galén experimentálně podvázal uretery žijících opic a pozoroval zvětšení a otok ledvin a na základě tohoto pozorování dospěl k závěru, že ledviny produkují moč. Galén také jasně odlišil žilní a tepennou krev, ale věřil, že žíly a tepny představují dva na sobě nezávislé systémy distribuce krve, arteriální krev dle Galéna vznikala v srdci a žilní v játrech. Krevní oběh byl popsán teprve **Williamem Harveyem** (1578–1657). Anatomii ledvin detailně popsal zakladatel moderní anatomie **Andreas Vesalius** (1514–1564) v Padově ve svém díle *De humani corporis fabrica*. Vesalius se správně domníval, že ledviny nepředstavují filtr pro procházející moč, ale že v nich je moč vytvářena z krve a cestou močových vylučována do močového měchýře. **Marcello Malpighi** (1628–1694) popsal v roce 1666 v Padově s využitím zdokonaleného mikroskopu ve svém díle *De renibus* renální glomeruly (Malpighická tělíska). Sir **William Bowman** (1816–1892) pak popsal v roce 1842 v Londýně ve své přednášce „*On the Structure and Use of the Malpighian Bodies of the Kidney*“ Bowmanovo pouzdro a **Friedrich Gustav Jakob Henle** (1809–1885) popsal v Göttingenu ve své anatomii v roce 1873 Henleho kličku. **Carl Friedrich Wilhelm Ludwig** (1816–1895) popsal již v roce 1842 jako první tubulární sekreci.

Za zakladatele nefrologie jako oboru medicíny je pokládán **Richard Bright** (1789–1858) (obr. 1.1), který během svého působení ve dvacátých a třicátých letech 19. století v Guy's Hospital v Londýně popsal změ-

ny morfologie ledvin u jejich chronického poškození (označovaného od té doby po více než 100 let jako Brightova choroba) a všiml si vztahu mezi albuminurií a hypertrofií levé komory srdeční. Toto významné pozorování předcházelo o několik desítek let zavedení měření krevního tlaku pomocí sfygmomanometru **Frederickem Henrym Horatio Akbarem Mahomedem** (1849–1884) v roce 1871. Mahomed si pak také všiml, že ne všechna chronická onemocnění ledvin musejí být nutně provázena albuminurií (jeho dizertační práce na Univerzitě v Cambridge v roce 1881 se jmenovala „*Chronic Bright's disease without albuminuria*“) a v dalších pracích jasně odlišil nefritidu se sekundární hypertenzí od toho, čemu dnes říkáme esenciální hypertenze. Ukázal také na to, že esenciální hypertenze může vést k nefroskleróze a selhání ledvin. Klinicky využitelnou verzi sfygmomanometru zavedl teprve **Scipione Riva-Rocci** (1863–1937) a dále jej zdokonalil neurochirurg **Harvey Cushing** (1869–1939). Německý patolog **Friedrich Theodor von Frerichs** (1819–1885) popsal fibrózu a atrofii ledvin jako morfologický korelát pokročilé fáze Brightovy choroby a vydal první německou knihu o nemocech ledvin.

Nejvýznamnější osobností renální fyziologie byl v první polovině 20. století Američan **Homer William**



Obr. 1.1 Richard Bright s ukázkou z knihy

Smith (1895–1962), který svými experimenty ve třicátých letech 20. století jasně prokázal, že tvorba moči se řídí základními fyzikálními a fyziologickými principy (filtrací, resorpcí a sekrecí). Své poznatky shrnul v knize: *The Kidney: Structure and function in health and disease*, která se dočkala mnoha opakovaných vydání.

Internista **Franz Volhard** (1872–1950) vytvořil ve spolupráci s patologem **Karlem Theodorem Fahrem** (1877–1945) první ucelenou klasifikaci nemocí ledvin, která rozlišovala degenerativní nemoci ledvin (*nefrózy*), záněty (*nefritidy*) a arteriosklerotické poškození ledvin (*sklerózy*). Volhard se také věnoval vztahu hypertenze a ledvin a renovaskulární hypertenzi. Vyvinul také metodu fixace tkáňových řezů parafinem, která pak našla široké uplatnění i při přípravě renálních biotických vzorků.

Teprve v padesátých letech 20. století ale byly od sebe odlišeny jednotlivé histologické podtypy tzv. *idiopatického nefrotického syndromu*. Diagnostiku a studium vývoje chronických glomerulopatií umožnilo zavedení metody *renální biopsie*. První perkutánní biopsii ledvin provedli v roce 1951 **Poul Iversen** (1889–1966) a **Claus Brun** (1914–2014).

Již Fahr si všiml, že některé formy lipidní nefrózy mají progresivní průběh. **Arnold Rich** (1893–1968) popsal v roce 1957 *fokálně segmentální glomerulosklerózu* jako specifické postižení juxtamedulárních nefronů. Pojem *membranózní glomerulonephritis (nefropatie)* použil poprvé ve své monografii o nemocech ledvin v roce 1946 **E. T. Bell**. Původně byla pokládána za jednu z forem akutní glomerulonefritidy. Experimentální model membranózní nefropatie, Heymannovu nefritidu, popsal Heymann poprvé v roce 1959. V roce 1982 popsali **Dontscho Kerjaschki** a **Marilyn Farquhar** megalin jako cílový antigen cirkulujících protilátek u Heymannovy nefritidy a v roce 2009 popsala skupina **David Salanta** PLA2R jako cílový antigen cirkulujících protilátek u většiny pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií.

IgA nefropatii popsali poprvé v roce 1968 v Paříži **Jean Berger** (1910–2011) a **Nicole Hinglaisová**. **Jiří Městecký** jako první popsal u IgA nefropatie poruchu terminální galaktozylace (1993).

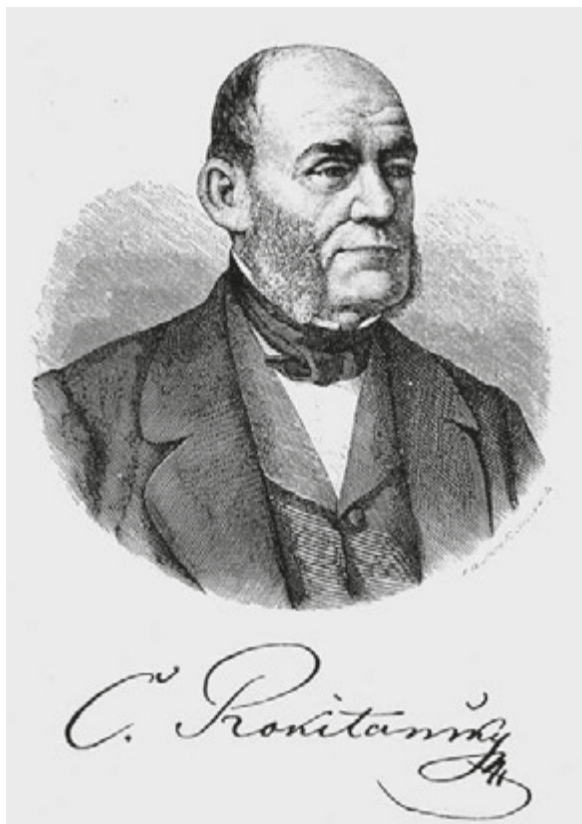
První geneticky podmíněná forma glomerulopatie *Alportův syndrom* byla popsána v roce 1927 **Arthurem Cecilem Alportem** (1880–1959). Předpoklad o primárním defektu molekuly kolagenu jako příčině Alportova syndromu byl vysloven v roce 1970, ale mutaci v genu COL4A5 popsala teprve v roce 1990 skupina **Karla Tryggvasona**. Skupina Karla Tryggvasona také popsala v roce 1998 nefrin jako základní strukturální jednotku membrány mezi výběžky podocyty a prokázala, že mutace nefrinu je příčinou **kongenitálního nefrotického**

syndromu finského typu. Jiné genetické onemocnění postihující ledviny – *Fabryho chorobu (angiokeratoma corporis diffusum)* popsal poprvé již v roce 1898 **Johannes Fabry** (1860–1930).

Ernest William Goodpasture (1886–1960) popsal při studiu pacientů zemřelých v poválečné pandemii chřipky v roce 1919 pacienta, u něhož byla infekce následována hemoptýzou a akutní glomerulonefritidou – *Goodpastureův syndrom*, poškození ledvin a plic vyvolané protilátkami proti bazální membráně alveolů a glomerulů.

Jednou z nejvýznamnějších osobností vídeňské lékařské fakulty v 19. století byl český patolog **Karl von Rokitansky** (1804–1878) (obr. 1.2). Ve spolupráci s internistou Josefem Škodou přispěl Rokitansky k popisu řady nových chorob. Ve vztahu k nefrologii je třeba připomenout popis *Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauserova syndromu*, který je vyvolán dysgenézí Mullerova vývodu a bývá doprovázen agenezí jedné ledviny, a jeho první popis *nodózní polyarteritidy* v roce 1851.

Moritz Kaposi (1837–1902) pracoval ve vídeňské všeobecné nemocnici spolu se zakladatelem moderní dermatologie **Ferdinandem von Hebrou** (1816–1880)



Obr. 1.2 Karl von Rokitansky

a jako první studoval *systémový lupus erythematodes*. Studium systémového lupus erythematodes se také věnovala v Baltimoru zakladatelská osobnost amerického vnitřního lékařství **Sir William Osler** (1849–1919). *Lupusová nefritida* se objevila jako klinický problém teprve v padesátých letech 20. století, kdy pacienti se systémovým lupus erythematodes přestali umírat na infekce. První zprávy o lupusové nefritidě (Muehrcke et al., 1955) popisovali pravidelný vývoj tohoto onemocnění do terminálního selhání ledvin. Výrazné zlepšení prognózy nemocných znamenalo teprve zavedení cyklofosfamidu do kombinované imunosupresivní léčby (Steinberg et al., 1971).

Friedrich Wegener (1907–1990) popsal v roce 1937 případ *Wegenerovy granulomatózy* s glomerulonefritidou a anurií. Protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů popsal poprvé v roce 1982 **D. J. Davies** u segmentální nekrotizující glomerulonefritidy a v roce 1985 **Fokko van der Woude** (1953–2006) u Wegenerovy granulomatózy. Prognóza pacientů byla velmi špatná a dramaticky se zlepšila až po zavedení cyklofosfamidu do léčby (Fauci et al., 1971).

Historie *amyloidózy* je dlouhá, pojem amyloid zavedl v roce 1838 německý botanik **Matthias Schleiden** (1804–1881), jeden z prvních popisů amyloidózy jater u pacientů s tuberkulózou a syfilis pochází z roku 1842 od **Karla Rokitsanského**. *Primární amyloidózu s postižením ledvin* popsal poprvé v roce 1856 **Samuel Wilks** (1824–1911).

První popis *mnohočetného myelomu* pochází od **Henry Bence Jones** (1813–1873) z roku 1847. Podrobný popis onemocnění, včetně postižení ledvin, pochází od profesora pražské německé lékařské fakulty **Otto Kahlera** (1849–1893) (obr. 1.3) z roku 1889, po kterém se onemocnění někdy také nazývá Kahlerova nemoc. Další významnou osobností, která přispěla k pochopení patogeneze mnohočetného myelomu, byl **Jan Gösta Waldenström** (1906–1996).

Polycystóza ledvin byla pravděpodobně známa už ve starověku, první popisy polycystických ledvin ale pocházejí až z 16. až 17. století v souvislosti s růstem počtu pítve. Několik případů polycystických ledvin bylo např. popsáno a nakresleno **Théophilem Bonetem** (1620–1689) v jeho knize *Sepulchretum sive Anatomia Practica*, která byla vydána v roce 1679. Cystickou degeneraci ledvin jako příčinu selhání ledvin popsal ve své knize *Traité des maladies des reins* v roce 1841 **Pierre François Olive Rayer** (1793–1867). Lokus pro PKD1 na 16. chromozomu popsal ale teprve v roce 1990 **Peter C. Harris**. Z našeho pohledu je zajímavé, že v roce 1922 popsal v Praze **Arthur Biedl** (1869–1933) dvě sestry s retinitis pigmentosa, polydaktylií, hypogonadismem



Obr. 1.3 Otto Kahler

a obezitou. Dnes je známo, že *Bardetův-Biedlův syndrom* patří mezi cystická onemocnění ledvin a geny kódující BBS proteiny hrají roli v normální funkci cilií. *Bartterův syndrom*, tubulopatii charakterizovanou renálními ztrátami kalie, popsal poprvé v roce 1963 **Frederic Bartter** (1914–1983).

Nejčastější příčinou selhání ledvin je dnes *diabetické onemocnění ledvin*. Diabetes byl až do konce 18. století pokládán za primární onemocnění ledvin charakterizované polyurií a kachektizací. Teprve zjištění, že pacienti s diabetem mají nejen ztráty glukózy do moči, ale také vysoké koncentrace glukózy v krvi, vedlo k zařazení diabetu mezi metabolické choroby. Albuminurie byla popsána u diabetiků ještě předtím, než ji popsal Richard Bright jako známku chronického onemocnění ledvin). **Wilhelm Griesinger** (1817–1868) poprvé formuloval v roce 1859 představu, že diabetes může být příčinou Brightovy choroby (chronického onemocnění ledvin a že onemocnění ledvin je komplikací diabetu. Význam diabetické nefropatie pochopitelně výrazně stoupl ve dvacátých letech 20. století, kdy delší dožití diabetiků léčených inzulínem umožnilo častější vývoj této komplikace. Detailní popis diabetické nodulární glomerulosklerózy prezentovali v roce 1936 **Paul Kimmelstiel** (1900–1970) a **Clifford Wilson** (1906–1997), nebyli si

však plně vědomi role diabetu v popsané patologii. Vztah mezi diabetem a glomerulosklerózou pak definitivně objasnila práce **Arthur Allena** z roku 1941.

1.2 Historie náhrady funkce ledvin

Již v roce 1839 formuloval sir **Robert Christison** (1797 až 1882) teorii, že uremie je způsobena retencí katabolitů. **René Henri Joachim Du Trochet** (1776–1847) v letech 1830–1840 objevil a pojmenoval osmózu. V roce 1845 vyvinul v Bazileji **Carl Friedrich Schönbein** (1799 až 1868) střílnou bavlnu a vytvořil collodium, a tím umožnil první pokusy o dialýzu. Za otce dialýzy je považován **Thomas Graham** (1805–1869), který v roce 1854 vyvinul „obručový“ dialyzátor. První pokusy s dialýzou u lidí ale vyžadovaly přístup do cévního řečiště. První krok v tomto směru učinil **Hermann Strauss**, který zavedl v roce 1902 odběr žilní krve dutou jehlou. Medik **Jay Maclean** (1890–1957) popsal v roce 1916 antikoagulační fosfolipid z extraktu jater a jeho učitel **William Henry Howell** (1860–1945) nazval tuto substanci „heparin“.

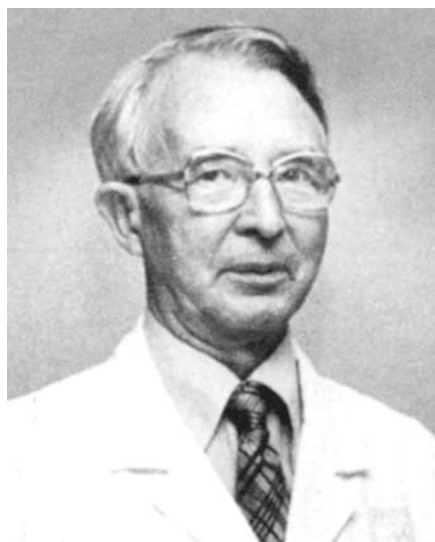
John Jacob Abel (1857–1938) zkonstruoval v roce 1913 společně s Rowntreem a Turnerem v Baltimore první dialyzační přístroj, který mohl být použit u zvířat (u psů). Dne 11. srpna 1913 vyšel o tomto objevu článek v londýnských *Timesech* s názvem „An Artificial Kidney“. Pionýrem peritoneální dialýzy byl **Georg Ganter** (1885–1940), který provedl první pokusné výměny u lidí ve Wuerzburgu v roce 1923. První hemodialýzu u lidí provedl **Georg Haas** (1886–1971) v roce 1925 v Giesse- nu. Haasův přístroj byl podobný přístroji Abelovu, Haas provedl několik krátkých (15–60 minut) hemodialýz se zanedbatelným klinickým efektem.

K rozvoji klinické dialýzy došlo teprve po druhé světové válce. **Willem Kolff** (1911–2009) (obr. 1.4) začal s dialýzou u lidí v roce 1942 a zachránil prvního pacienta dialýzou v září 1945; šlo o starou ženu s cholecystitidou a anurií po léčbě sulfonamidy. **Nils Alwall** (1906–1986) (obr. 1.5) dialyzoval svého prvního pacienta v září 1946. Alwall využíval deskový dialyzátor, ale byl i autorem myšlenky cívkového dialyzátoru. První úspěšnou hemodialýzu v Severní Americe provedl 6. prosince 1946 **Gordon Murray** (1894–1976) v Torontu. **John Merrill** (1917–1986) studoval metabolické problémy akutní uremie a sehrál hlavní roli v zavedení dialýzy v USA.

V šedesátých až osmdesátých letech 20. století byl nejčastěji používán deskový dialyzátor, který vyvinul **Leonard Skeggs** (1918–2002) s Jackem Leonardsem v roce 1948. Základní problémem dialýzy bylo zajištění cévního přístupu. Dvojcestný katétr ve vena subcla-



Obr. 1.4 Willem Kolff



Obr. 1.5 Nils Alwall

via použil jako přístup pro hemodialýzu poprvé v roce 1969 **Josef Erben**. Chronická hemodialýza ale nebyla možná bez zajištění trvalého cévního přístupu. Zevní skleněný nebo gumový AV shunt navrhl již v roce 1948 Nils Alwall, tehdy jej však nebylo možné realizovat pro chybění netrombogenního materiálu. První klinicky použitelný polytetrafluoretylenový zevní shunt tak vyvinul až začátkem šedesátých let 20. století **Belding Scribner** (1921–2003) s Waynem Quintonem. Pionýrem akutní i chronické dialýzy ve Velké Británii se stal **Stanley Shaldon** (1931–2013), jeden z prvních, který použil pro akutní dialýzu punkci velkých žil. V roce 1966 pak

zavedli **James Cimino**, **Keith Appel** a **Michael Brescia** jako přístup pro chronickou hemodialýzu arteriovenózní fistulí. **Jack Moncrieff** (*1936), **Robert Popovich** (1939–2012) a **Karl Nolph** (1937–2014) se pak začátkem sedmdesátých let stali průkopníky kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy.

Prognóza chronicky dialyzovaných pacientů nebyla dobrá, problémem byla těžká hypertenze, kterou bylo někdy nutné řešit bilaterální nefrektomií, kostní choroba, těžká anemie a kardiovaskulární komplikace. V roce 1970 objevili **D. R. Fraser** a absolvent pražské lékařské fakulty **Egon Kodicek** (1908–1982), že se aktivní metabolit vitaminu D syntetizuje v ledvině, jeho nedostatek byl pak prokázán jako jedna z příčin kostní choroby dialyzovaných pacientů. Přítomnost hemopoetického principu v krvi popsali již v roce 1906 **Paul Carnot** (1869 – 1957) a jeho asistentka **Clotilde Camille Deflandre**. **Alan Erslev** (1919–2003) v roce 1953 ukázal, že injekce plazmy anemických králíků vyvolává retikulocytózu a vzestup hemoglobinu, a **Eugene Goldwasser** (1922–2010) v roce 1957 zjistil, že ledviny jsou zdrojem hormonu, který stimuluje erytropoézu, a v roce 1976 první připravil a purifikoval erythropoetin. **Joseph Eschbach** (1933–2007) jako první použil rekombinovaný erythropoetin v léčbě dialyzovaných pacientů v Seattlu 3. prosince 1985.

Sedmdesátá až devadesátá léta 20. století znamenala v rozvinutých zemích dramatický růst počtu dialyzovaných pacientů. Charakter hemodializační léčby se ale v průběhu prvních 30 let rozvoje klinické dialýzy dramaticky změnil. Zatímco v šedesátých letech byl typický dialyzovaný pacient mladý, obvyklým přístupem byl zevní arteriovenózní shunt, dialyzační monitor byl primitivní, jako dialyzátor byl obvykle používán velký a málo efektivní deskový dialyzátor a dialýza byla obvykle dlouhá, v devadesátých letech byl typický hemodialyzovaný pacient starý dialyzovaný na katétr v jugulární žíle, dialyzační monitor byl malý s mnoha funkcemi a typickým dialyzátorem byl malý a velmi efektivní kapilární dialyzátor.

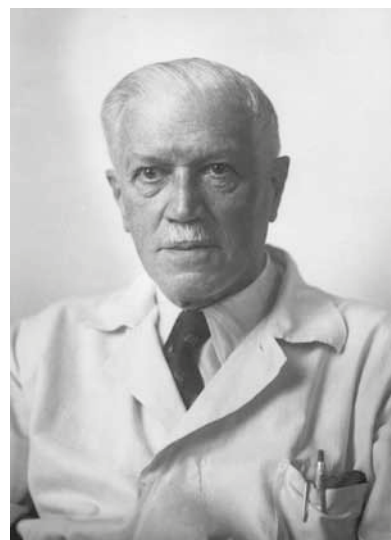
Předpoklady k úspěšnému provedení transplantace ledviny u člověka byly založeny na pokusech chirurgů **Emericha Ullmana** (1861–1937), **Alexise Carrela** (1873–1944) a **Jurije Voronoje** v letech 1902–1936. Nedílnou podmínkou zahájení programu transplantací byly také poznatky o alogenní reaktivitě (Sir **Peter Brian Medawar**: 1915–1987). V padesátých letech několik francouzských chirurgů (**Jean Hamburger**: 1909–1982, dále Kuss, Dubost a Servelle) začalo experimentovat s alotransplantacemi ledvin odebraných od zemřelých dárců. Změnila se i chirurgická taktika umístěním transplantované ledviny extraperitoneálně do kyčelní

jámy s napojením na pánevní cévy a s vyústěním ureteru do močového měchýře, což je technika přetrvávající až do dnešních dnů. První transplantace ledviny mezi jednovaječnými, geneticky identickými dvojčaty byla provedena v roce 1954 v Bostonu **Josephem Murrayem** (1919 až 2012), který je považován za průkopníka transplantací ledvin, i když se na pionýrské práce Kusse et al. v současnosti trochu zapomíná.

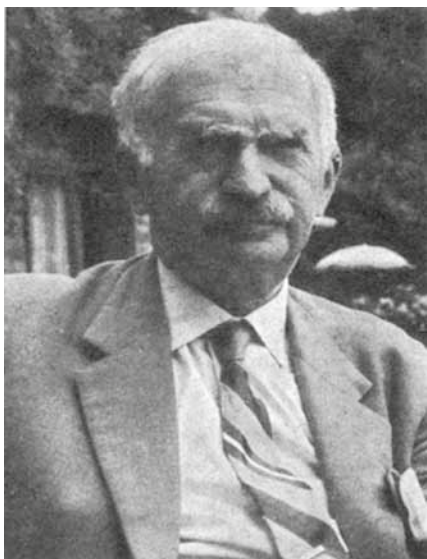
1.3 Nefrologie na území nynější České republiky

První česká monografie věnovaná nefrologii vyšla v roce 1932 pod názvem *Nemoc Brightova* a jejími autory byli lékaři Všeobecné nemocnice v Praze pod vedením **Bohumila Prusíka** (1886–1964) (obr. 1.6).

I když první katetrizaci srdce (pravé síně) provedl sám sobě ureterálním katétrem z levé kubity v Eberswalde u Berlína v roce 1929 **Werner Forsmann** (1904–1979), první měření srdečního výdeje na podkladě Fickova principu u jedenácti pacientů provedl v témže roce ve Všeobecné nemocnici v Praze **Otto Klein** (1891–1968) (obr. 1.7). Zakladatelem české nefrologie (a kardionefrologie) byl nepochybně **Jan Brod** (1912–1985) (obr. 1.8), jehož hlavním zájmem vždy byla systémová a renální hemodynamika u esenciální hypertenze a chronického srdečního selhání. Na Brodově pracovišti v Ústavu pro choroby oběhu krevního vyvinul v polovině šedesátých let **Vilém Ganz** (1919–2009) (obr. 1.9) termodiluční katétr k měření minutového srdečního objemu, který



Obr. 1.6 Bohumil Prusík



Obr. 1.7 Otto Klein



Obr. 1.9 Vilém Ganz a Harold James Swan



Obr. 1.8 Jan Brod

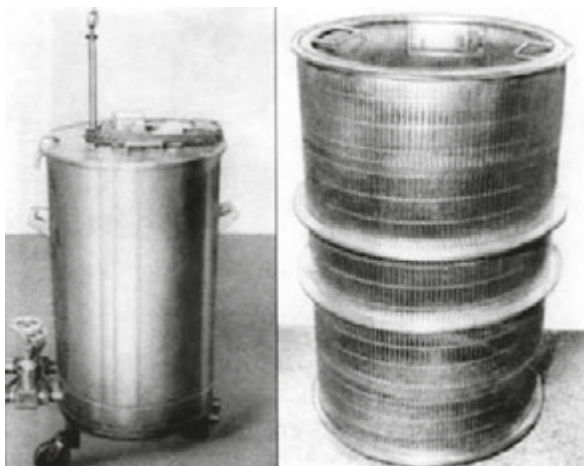


Obr. 1.10 Severin Daum

byl po jeho odchodu do Los Angeles zaveden do výroby jako Swanův-Ganzův katétr.

Časně byly v českých zemích také *počátky náhrady funkce ledvin*. **Severin Daum** (1923–2005) (obr. 1.10) a **Mirko Chytil** provedli první hemodialýzu v tehdejší Československu v prosinci 1955 ve Všeobecné nemocnici v Praze u pacientky s akutní intoxikací sublimátem (obr. 1.11 a 1.12). Další průkopnickou osobností byl **Josef Erben** (*1926) (obr. 1.13), který v roce 1969 použil jako první pro dialýzu kanylaci vena subclavia. Rozvoj dialýzy v tehdejší Československu je spjat se

jménem **Alberta Válka** (1925–1995) (obr. 1.14), který v roce 1980 organizoval v Praze 17. kongres Evropské dialyzační a transplantační asociace (EDTA). Vedoucí osobností české nefrologie v sedmdesátých až devadesátých letech 20. století byl **Otto Schück** (*1926) (obr. 1.15), který se zabýval zejména fyziologií ledvin a vyšetřovacími metodami funkce ledvin. Další průkopnickou osobností české nefrologie byl **Karel Opatrný** (*1924). **Jiří Jirka** (*1927) stál u první úspěšné transplantaci ledviny a rovněž v Krči jako první zavedl peritoneální dialýzu.



Obr. 1.11 První Alwallova umělá ledvina v Praze v roce 1955



Obr. 1.12 První dialyzační tým v Praze v roce 1955: S. Daum, M. Chytil, K. Cholinský, A. Hornych a sestry Mrowcziková a Fialová

Od začátku šedesátých let se i v tehdejší Československu postupně rozvíjela *chronická dialyzační léčba*. V důsledku nedostatečných finančních prostředků a prohlubujícího se technického zaostávání (snaha o vývoj funkčního československého dialyzačního monitoru byla neúspěšná) bylo na konci osmdesátých let chronickou hemodialýzou (a peritoneální dialýzou) léčeno méně než 20 % potřebných pacientů. Z dialyzační léčby byli vyloučeni nemocní starší 50 let, diabetici a nemocní se systémovými chorobami postihujícími ledviny. Po roce 1990 nastal rychlý rozvoj dialyzační léčby s dosažením



Obr. 1.13 Josef Erben na oddělení dr. Kolffa v Clevelandu



Obr. 1.14 Albert Válek

plné dostupnosti pro všechny pacienty a srovnatelné kvality léčby jako v zemích západní Evropy.

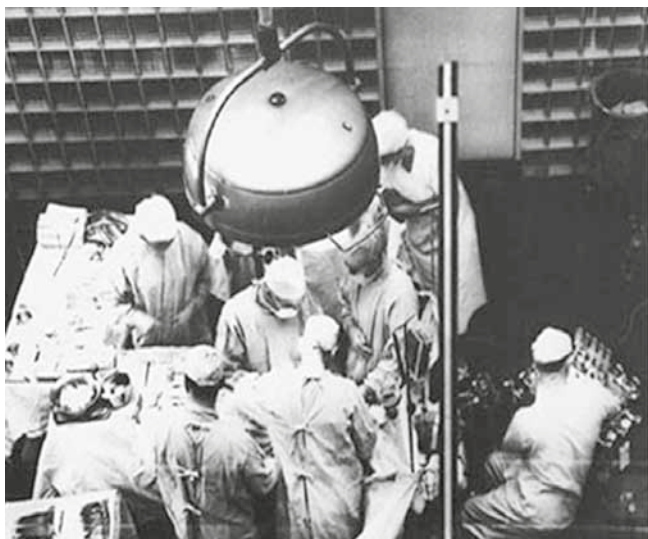
První pokus o *transplantaci ledviny* ze živého dárce v tehdejší Československu provedl **Pavel Navrátil** v roce 1961. Příjemkyní byla šestnáctiletá studentka, u které musela být odstraněna solitární ledvina pro pyonefrózu a sepsi, ale nemocná po týdně zemřela. První úspěšná transplantace ledviny od živého dárce byla již programově uskutečněna v roce 1966 v tehdejší Ústavu klinické a experimentální chirurgie, předchůdci dnešního IKEM, a u zrodu tohoto programu stáli **Vladimír Hejnal**, **Vladimír Kočandrle** a **Jiří Jirka**. Štěp byl funkční od počátku, funkce se rozvinula k normálním hodnotám



Obr. 1.15 Otto Schück

a trvala 11 měsíců (obr. 1.16). V sedmdesátých letech 20. století se postupně zvyšoval počet provedených transplantací od zemřelých dárců, zejména díky nově přijaté organizaci integrovaného dialyzačně-transplantačního systému a zřízením transplantačního centra v IKEM. Transplantační program výrazně akceleroval v polovině devadesátých let zlepšením organizace odběrů ledvin, zavedením funkce transplantačních koordinátorů a zvýšenou aktivitou všech transplantačních center. V roce 2011 byla provedena první ABO inkompatibilní transplantace ledviny a v současné době je opět velká pozornost věnována transplantacím ledvin od žijících dárců, v roce 2013 bylo provedeno nejvíce těchto transplantací v historii transplantačních programů v České republice.

Klinická nefrologie je dnes dynamicky se rozvíjející podobor vnitřního lékařství. Je dobře, že se kromě všeobecné dostupnosti náhrady funkce ledvin a zvyšující se kvality péče o pacienty s chronickým selháním ledvin také stále více daří ovlivnit průběh primárních nemocí ledvin a vývoji chronického onemocnění ledvin směrem do selhání ledvin zabránit.



Obr. 1.16 První transplantace v tehdejší Československu a první transplantovaný pacient Karel Pavlík, s maminkou, která mu darovala ledvinu

Literatura

- BECK, L. H. Jr., BONEGIO, R. G., LAMBEAU, G., et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *NEJM* 2009; 361: 11–21.
- BELL, E. T. *Renal Diseases*. Philadelphia: Lea & Febiger 1946.
- BIEDL, A. Ein Geschwisterpaar mit adiposo-genitaler Dystrophie. *Dtsch Med Wochenschr*, 1922, 48: 1630.
- BJORNEBOE, M., BRUN, C., IVERSEN, P., et al. Two cases of calcinosis renalis, studied by means of renal biopsy and renal function tests. *J Clin Invest*, 1952; 31: 727–732.
- CAMERON, J. S. The discovery of diabetic nephropathy: from small print to centre stage. *J Nephrol*, 2006; 19(Suppl 10): S75–S87.
- DAVIES, D. J., MORAN, J. E., NIALL, J. F., et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Brit Med J*, 1982; 285: 606.
- FAUCI, A. S., WOLFF, S. M., JOHNSON, J. S. Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's granulomatosis. *NEJM*, 1971; 285: 1493–1496.
- HEYMANN, W., HACKEL, D. G., HARWOOD, S., et al. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol*, 1959; 100: 660–664.
- KERJASCHKI, D., FARQUHAR, M. G. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982; 79: 5557–5561.
- KIMMELSTIEL, P., WILSON, C. Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical pathological study. *Am J Pathol*, 1936; 12: 45–48.
- MESTECKY, J., TOMANA, M., CROWLEY-NOWICK, P. A. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenetic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol*, 1994; 104: 172–182.
- MUEHRCKE, R. C., KARK, R. M., PIRANI, C. L., et al. Histological and clinical evolution of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 1955; 14: 371–377.
- RICH, A. R. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtaglomerular glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1957; 100: 173–186.
- STEINBERG, A. D., KALTREIDER, H. B., STAPLES, P. J., et al. Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial. *Ann Intern Med*, 1971, 75: 165–171.
- TORRES, V. E., WATSON, M. L. Polycystic kidney disease: antiquity to the 20th century. *Nephrol Dial Transplant*, 1998; 13: 2690–2696.
- VAN DER WOUDE, F. J., RASMUSSEN, N., LOBATTO, S., et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*, 1985; 1(8426): 425–429.
- WEGENER, F. On generalised septic vessel diseases. *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft*, 1937; 29: 202–210. Translated and reprinted: *Thorax* 1987; 42: 918–919.

2 Fyziologie ledvin

Věra Čertíková-Chábová

Úvod

Funkci ledvin lze rozdělit do tří základních okruhů:

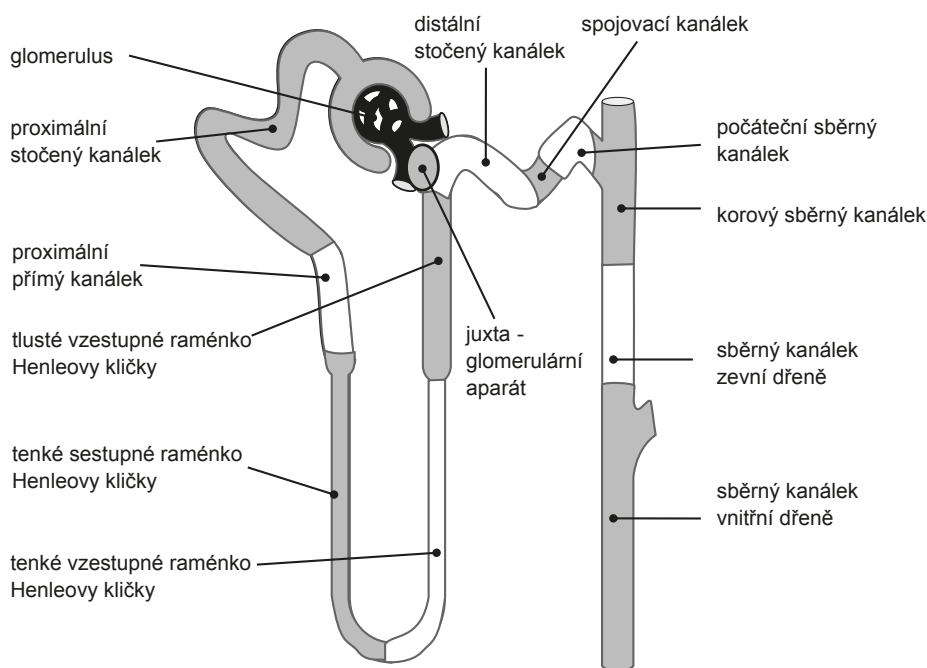
1. regulace vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy a dlouhodobá regulace krevního tlaku;
2. odstraňování metabolických produktů, toxinů a tělu cizích látek z cirkulace do moči;
3. produkce hormonů spojených s erytropoézou a kalciovým metabolismem. Ledviny mají rovněž významné postavení v glukoneogenezi.

Vzhledem k omezenému prostoru se v této kapitole budeme věnovat pouze vybraným tématům a zájemce o hlubší poznání odkazujeme na příslušné monografie nebo nové přehledy.

2.1 Funkční anatomie ledvin

2.1.1 Nefron

Každá lidská ledvina se skládá z 800 000–1 200 000 základních funkčních jednotek – nefronů. Nefron se skládá z glomerulu a tubulárního aparátu (obr. 2.1). Existují dva druhy nefronů, a to korové (85 %) a juxtamedulární (15 %). **Korové nefrony** mají glomeruly uložené v kůře ledvin těsně pod povrchem a krátké Henleovy kličky, které dosahují pouze do zevní zóny dřeně. **Juxtamedulární nefrony** mají glomeruly uložené na rozhraní kůry a dřeně ledvin a jejich Henleovy kličky zasahují hluboko do dřeně, někdy až na vrchol renální papily. Tyto nefrony mají velmi důležitou úlohu v protiproudovém systému, kterým ledviny koncentrují moč.



Obr. 2.1 Schéma nefronu (viz text)

2.1.2 Cévní zásobení ledvin

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

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

1. **Peritubulární kapiláry** tvoří krátkou, ale bohatou síť v okolí korových nefronů, která vytváří předpoklad pro tubulární reabsorpci nebo sekreci jednotlivých solutů a vody. Jejich charakteristickým rysem je, že obklopují jiné nefrony, než ze kterých vznikly. Korovými kapilárami poteče zhruba 90 % krve odcházející z glomerulů.
2. Eferentní arterioly juxtamedulárních nefronů tvoří **vasa recta**, které obklopují dlouhé Henleovy kličky těchto nefronů ve dřeni. 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

Zvláštní strukturu tvoří juxtaglomerulární aparát, který se nachází v místě kontaktu AA a počátku distálního tubulu téhož nefronu (obr. 2.2). Skládá se ze tří typů buněk:

1. *granulárních buněk*, což jsou diferenciované buňky hladkých svalů cévní stěny AA. Tyto buňky jsou schopné detekovat napětí cévní stěny a z granul uvolňují renin.
2. *extraglomerulárních mezangiálních buněk*;
3. *buněk macula densa*, což jsou buňky tlusté části ascendentního raménka Henleovy kličky a počátečního segmentu distálního tubulu. Svůj název dostaly podle charakteristického „tmavého“ vzhledu. Zde dochází k detekci množství sodíku, které opouští Henleovu kličku.



Obr. 2.2 Juxtaglomerulární aparát

AA – aferentní arteriola, EA – eferentní arteriola, GC – granulární buňka, MC – extraglomerulární mezangiální buňka, MD – macula densa, SMC – buňka hladkého svalstva cévy, SN – nervové vlákno sympatiku

2.2 Základní fyziologické děje v nefronu

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

2.2.1 Glomerulární filtrace

Za fyziologických podmínek je GF obou ledvin přibližně 180 litrů/den a probíhá v oblasti glomerulárních kapilár. GF je funkcí hydraulické permeability glomerulárních kapilár, celkové filtrační plochy a čistého filtračního tlaku. Protože hydraulická permeabilita a celková filtrační plocha nejsou dobře přístupné měření, jejich součin se nahrazuje **ultrafiltračním koeficientem** (K_f). **Čistý filtrační tlak** je výsledkem několika veličin. Hlavní hnací silou GF je hydrostatický tlak v glomerulárních kapilárách (P_{GC}). Podobný efekt má hypoteticky i onkotický tlak v Bowmanově prostoru (π_{BP}). Za fyziologických podmínek dochází však ke zcela minimální filtraci proteinů, a proto je koloidně onkotický tlak v Bowmanově pouzdře prakticky roven nule. Proti filtraci působí hydrostatický tlak v Bowmanově prostoru (P_{BP}) a koloidně on-

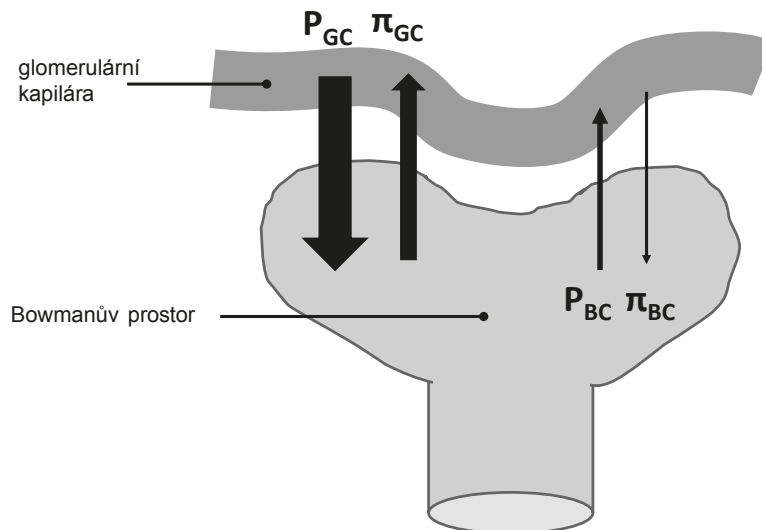
koloidní tlak v glomerulárních kapilárách (π_{GC}) (obr. 2.3).
Výše GF může být tedy vyjádřena následující rovnicí:

$$GF = K_f \times (P_{GC} - P_{BP} - \pi_{GC}).$$

Za fyziologických podmínek je π_{GC} na začátku aferentní arterioly stabilní (s probíhající ultrafiltrací v glomerulu dochází v průběhu glomerulárních kapilár k vzestupu π_{GC} v důsledku zvýšené koncentrace proteinů) a rovněž K_f je velmi stabilní (i když její změny v důsledku změny vazoaktivního tonu mezangiálních buněk jsou možné). Z toho vyplývá, že výše GF je dominantně regulována změnami v P_{GC} , jehož hodnota je ovlivňována tonem aferentní a eferentní arterioly (obr. 2.4).

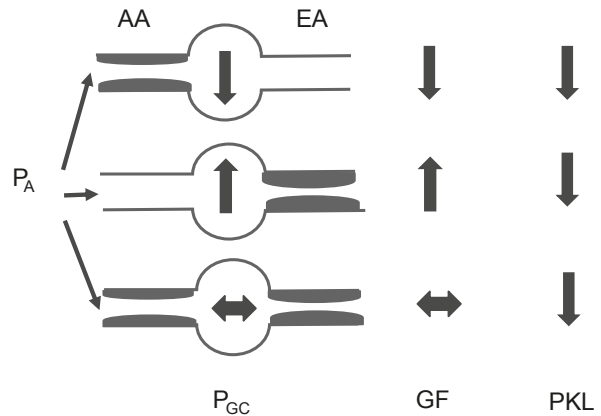
Charakteristickým znakem renální cirkulace je **autoregulace**: Průtok krve ledvinou a GF jsou v širokém tlakovém rozmezí středního arteriálního tlaku (80–180 mm Hg) stabilní (obr. 2.5). Tento mechanismus má dva cíle: udržet stabilní glomerulární filtraci a zachovat strukturální integritu glomerulů. Autoregulaci zabezpečují v ledvinách dva hlavní mechanismy:

1. **myogenní**: při zvýšení tlaku v cévě vzroste napětí cévní stěny, které přes několik fyziologických mezistupňů aktivuje napětově-řízené kalciové kanály. Následně dojde k depolarizaci membrány a vazokonstrikci příslušné cévy. Při poklesu tlaku reaguje cévní řečiště vazodilatací. Myogenní autoregulace je vlastní všem cévním řečištím.
2. **tubuloglomerulární zpětná vazba** („tubuloglomerular feedback“ – TGF). Zvýšený TK v aferentní arteriole způsobí vzestup P_{GC} a následné zvýšení 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. Intracelulárně se tím zvýší produkce ATP, ze



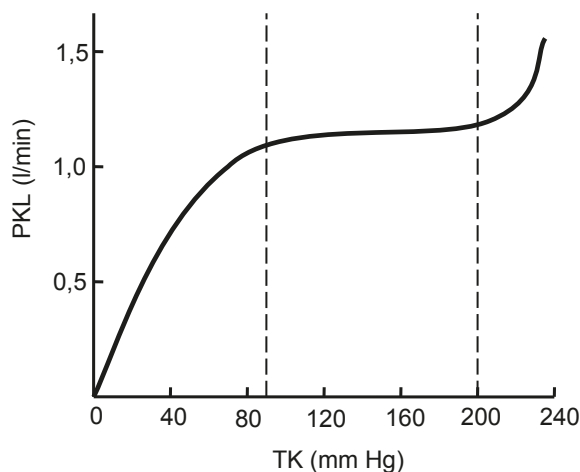
Obr. 2.3 Tlaky ovlivňující glomerulární filtraci

P_{BC} – hydrostatický tlak v Bowmanově pouzdře, P_{GC} – hydrostatický tlak v glomerulární kapiláře, π_{BC} – koloidní tlak v Bowmanově prostoru, π_{GC} – koloidní tlak v glomerulární kapiláře



Obr. 2.4 Vliv změn tonu aferentní a eferentní arterioly na glomerulární hydrostatický tlak, glomerulární filtraci a průtok krve ledvinou

AA – aferentní arteriola, EA – eferentní arteriola, GF – glomerulární filtrace, P_A – tlak v renální arterii, P_{GC} – hydrostatický tlak v glomerulární kapiláře, PKL – průtok krve ledvinou



Obr. 2.5 Renální autoregulace (viz text)
PKL – průtok krve ledvinou, TK – krevní tlak

kterého pak extracelulárně vznikne adenosin, který působením na adenosinové A_1 receptory na buňkách hladkého svalu aferentní arterioly způsobí vazokonstrikci, a tím snížení glomerulární filtrace.

V souvislosti s GF a průtokem krve ledvinou je třeba ještě definovat poměr **filtrační frakce**. GF u zdravého dospělého člověka je cca 125 ml/min a průtok plazmy ledvinou (PPL) je cca 605 ml/min; 605 ml plazmy tedy vstupuje do glomerulu aferentní arterioulou a zhruba 20 % (125/605) se filtruje do Bowmanova pouzdra, zbývajících 480 ml opouští glomerulus eferentní arterioulou. Filtrační frakce (FF) je tedy definována rovnicí:

$$FF = GF/PPL.$$

Na základě změn FF lze nepřímo usuzovat, ve které části glomerulárního řečiště dochází ke změnám vaskulárního tonu. Vzestup FF ukazuje na preferenční vazokonstrikci v oblasti EA, její pokles pak na konstrikci AA nebo dilataci EA. Přes určité limitace jsou změny v hodnotách FF významným pomocníkem při studování změn tonu aferentní a eferentní arterioly.

2.2.2 Tubulární transport

Tubuly jsou vystlány jednou vrstvou buněk s různou specializací. Pod lumenálním povrchem jsou buňky spojeny „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. V každé části membrány tak probíhají odlišné děje, čímž 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:

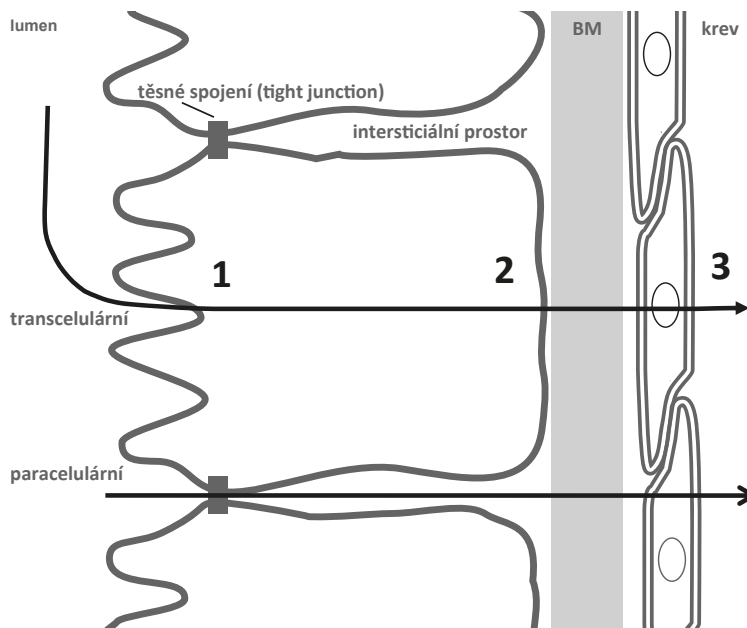
1. **paracelulárně** přes těsná spojení, a to difuzí po koncentračním gradientu nebo tahem rozpouštědla (vody),
2. **transcelulárně** ve dvou krocích. První krok je přesun přes apikální membránu do buňky a druhý přes bazolaterální membránu do intersticia. Poté následuje většinou ještě další přesun z intersticia do cév (obr. 2.6).

Transport solutů vyžaduje vždy energii. Tuto energii dodává buď elektrochemický gradient, nebo štěpení ATP.

1. **Pasivní transport** probíhá vždy z místa s vyšší látkovou koncentrací iontu do místa s nižší koncentrací nebo z místa se stejným nábojem, jako má daný iont, do místa s opačným nábojem. Tento transport může probíhat: a) **pasivní difuzí** přes membránu. Takto prostupují pouze látky rozpustné v lipidech a transport je většinou pomalý, b) **pomocí kanálů nebo uniportů**. Kanály jsou obvykle méně specifické, ale zato schopné transportovat za jednotku času větší objem solutů. Transportéry jsou specifitější, často přenášejí pouze jediný druh látky, ale vzhledem ke složitějším dějům mají menší kapacitu než kanály.
2. **Aktivní transport** naopak probíhá proti elektrochemickému gradientu, a koncentruje tak příslušnou látku na jedné straně membrány. **Primární aktivní transport** využívá energii štěpení ATP. Příslušný přenašeč má ve svém názvu slovo ATPáza nebo pumpa. **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 (obr. 2.7).

2.2.3 Clearance

Vylučování látky do moči lze udávat jako exkreci, což je množství vyloučené za časovou jednotku. Jinou možností je použít pojem renální clearance, což je objem plazmy, která je za jednotku času ledvinami očištěna od dané látky. Její jednotkou je objem/čas, většinou ml/s nebo ml/min. Clearanci látky X můžeme spočítat podle vzorce:

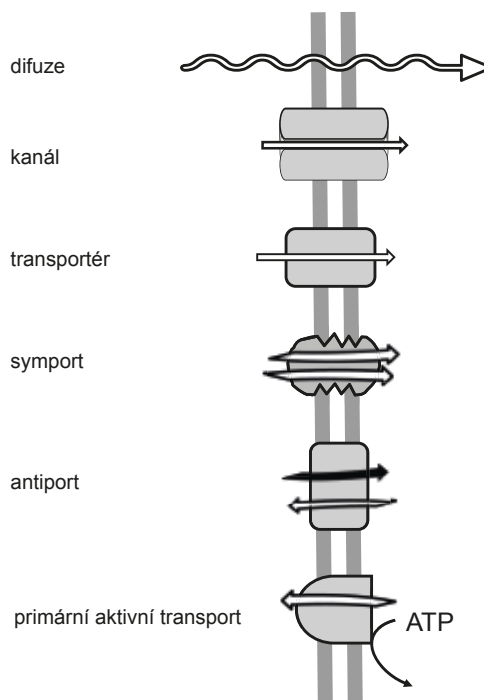


Obr. 2.6 Obecné mechanismy transportu látek v renálních tubulech
BM – bazální membrána

$$Cl_x = U_x \times V / P_x,$$

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. Běžně určovaná clearance kreatininu není v tomto směru zcela přesná, protože kreatinin se v tubulech i secernuje, ale pro praktickou potřebu postačí.

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. Látky, jejichž clearance je vyšší než glomerulární filtrace, musí být nepochybně v tubulech secernovány, i když to nevyklučuje současně reabsorpci v některé části nefronu a nedává žádnou informaci o intenzitě jejich filtrace. U solutů s clearancí nižší, než je glomerulární filtrace, nelze renální procesy bez dalších znalostí hodnotit vůbec, protože podíl filtrace, resorpce a sekrece na jejich vylučování může být velmi variabilní.



Obr. 2.7 Transport přes buněčnou membránu
ATP – adenosintrifosfát

2.3 Exkrece sodíku, chloridů a vody, regulace objemu extracelulární tekutiny

2.3.1 Vylučování sodíku

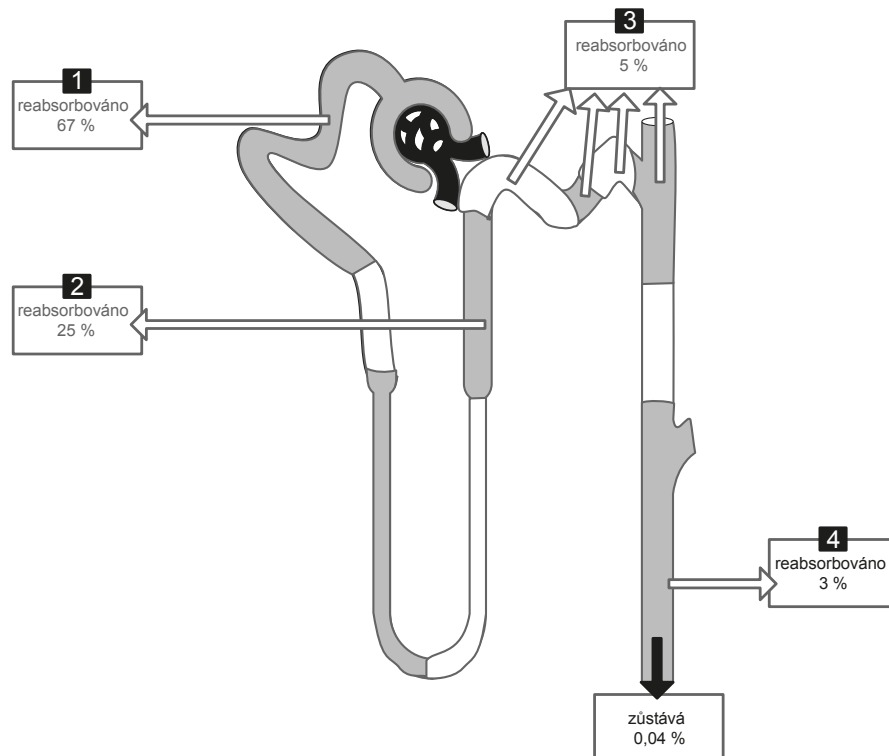
Filtrované množství sodíku (FL_{Na}) je zhruba 25 500 mmol/den. Z tohoto množství však ledviny za běžných podmínek vyloučí pouze cca 0,4 % (100 mmol/den) (obr. 2.8).

V **proximálním tubulu (PT)** je reabsorbováno 67 % FL_{Na} (obr. 2.9A). Tento poměr je relativně konstantní i při velkých změnách filtrace sodíku a vyjadřuje takzvanou glomerulotubulární rovnováhu. Reabsorpce Na^+ v PT je aktivní a probíhá převážně transcelulární cestou. Větší část Na^+ vstupuje do buněk lumenální membránou cestou kotransportérů s organickými látkami. Menší část Na^+ je do buňky reabsorbována výměnou za vodíkový anion (H^+) pomocí elektroneutrálního Na^+-H^+ výměníku. Tyto pochody využívají koncentrační gradient, který byl vytvořen sodíkovou pumpou (Na^+-K^+ ATPáza)

v bazolaterální membráně. Proximální tubulus opouští tekutina izotonická s plazmou, protože všechny absorpční procesy zde probíhají izoosmoticky. V PT působí diuretický inhibitory karboanhydrázy, které blokují tvorbu H^+ a HCO_3^- , a tím i absorpci Na^+ .

V **Henleově kličce (HK)** je reabsorbováno 25 % FL_{Na} . V tenké části sestupného a vzestupného raménka Henleovy kličky probíhá reabsorpce pasivně (difuzí) a paracelulárně. V části tlustého vzestupného raménka probíhá aktivní reabsorpce Na^+ , a to jak transcelulární, tak i paracelulární cestou (obr. 2.9B). Hlavní část Na^+ vstupuje do buněk na lumenální straně pomocí $Na^+/K^+/2Cl^-$ kotransportéru. Pro jeho normální fungování je klíčová funkce K^+ kanálu v lumenální membráně, který zajišťuje přítomnost dostatečného množství K^+ v lumen. Na bazolaterální membráně je za výstup Na^+ opět odpovědná Na^+-K^+ pumpa. Podstatná část Na^+ je rovněž reabsorbována paracelulárně, k čemuž přispívá pozitivita lumen ve srovnání s bazolaterální membránou. $Na^+/K^+/2Cl^-$ kotransportér je inhibován furosemidem.

V **distálním stočeném a spojovacím tubulu** je reabsorbováno 5 % FL_{Na} . Reabsorpce zde probíhá výhradně transcelulární cestou a za vstup Na^+ na lumenální straně do buněk je odpovědný Na^+-Cl^- kotransportér. Výstup



Obr. 2.8 Procentuální příspěvek jednotlivých částí nefronu k reabsorpci sodíku – procenta jsou z celkového množství profiltrovaného v glomerulu

Na^+ z buňky zajišťuje na bazolaterální straně opět $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pumpa (obr. 2.9C). $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ kotransportér je senzitivní k thiazidům.

V korové a dřevné části **sběracího kanálku (SK)** jsou reabsorbována 3 % FL_{Na^+} . Vstup Na^+ z lumen do buněk v těchto úsecích probíhá pomocí epiteliálního sodíkového kanálu (ENaC). Vypuzení Na^+ do intersticia zajišťuje na bazolaterální straně buňky $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pumpa (obr. 2.9D). ENaC je inhibován amiloridem a jeho aktivitu a translokaci do membrány snižují antagonisté aldosteronu.

2.3.2 Reabsorpce chloridů

Transport chloridů do značné míry odpovídá transportu sodíku. Souhrn všech reabsorbovaných solutů musí být elektroneutrální. Množství chloridů a bikarbonátů se tak zhruba rovná množství sodíku, když odhlédneme od malých množství jiných aniontů a kationtů. Luminální chloridové transportéry jsou proto vždy určitým způsobem spřaženy se sodíkem nebo bázemi a transportují chloridy z lumina do buněk. Tento krok je v transportu chloridů aktivní a primární. Na bazolaterální straně pak Cl^- většinou vystupuje z buňky chloridovými kanály po koncentračním gradientu a vstřebává se zpět do krve. Podrobný rozbor transportu v jednotlivých částech nefronu lze nalézt v citované literatuře.

2.3.3 Vylučování vody

Voda přechází z lumen tubulu do intersticia dvěma cestami:

1. transcelulárně převážně cestou kanálů nazývaných akvaporiny a lokalizovaných jak v luminální, tak bazolaterální membráně,
2. přes těsná spojení po osmotickém gradientu.

Prostupnost jednotlivých segmentů pro vodu je velmi rozdílná. PT a sestupné raménko HK jsou pro vodu volně propustné a transport probíhá izoosmoticky. Vzestupné raménko Henleovy kličky a distální tubulus jsou pro vodu na luminální straně prakticky nepropustné jak transcelulárně, tak paracelulárně. 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 moči v případě potřeby. Podrobnosti jsou v kapitole o koncentračním mechanismu.

2.3.4 Regulace objemu extracelulární tekutiny

Objem extracelulární tekutiny (OECT) je jedním z parametrů, které organismus přednostně udržuje na konstantní úrovni. Sodík a jeho extracelulární anionty představují hlavní osmotické síly v extracelulární tekutině, a proto změny v obsahu Na^+ jsou obvykle doprovázeny změnami obsahu vody. Z těchto důvodů je regulace vylučování Na^+ zcela klíčová pro regulaci OECT.

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 tento vztah může být narušen během některých patofyziologických stavů. Například u pacientů s chronickým srdečním selháním, nefrotickým syndromem a jaterní cirhózou je celkový OECT významně zvýšen (edémy, ascites), ale efektivní cirkulující objem bývá snížen, což vede k aktivaci kompenzačních mechanismů a nadměrné sekundární retenci Na^+ . Ve schématu 2.1 je znázorněno, jak organismus reaguje na snížení efektivního cirkulujícího objemu. Do této činnosti se zapojují čtyři fyziologické systémy: renin-angiotenzinový systém (RAAS), sympatický nervový systém (SNS), antidiuretický hormon (ADH) a natriuretické faktory (NF).

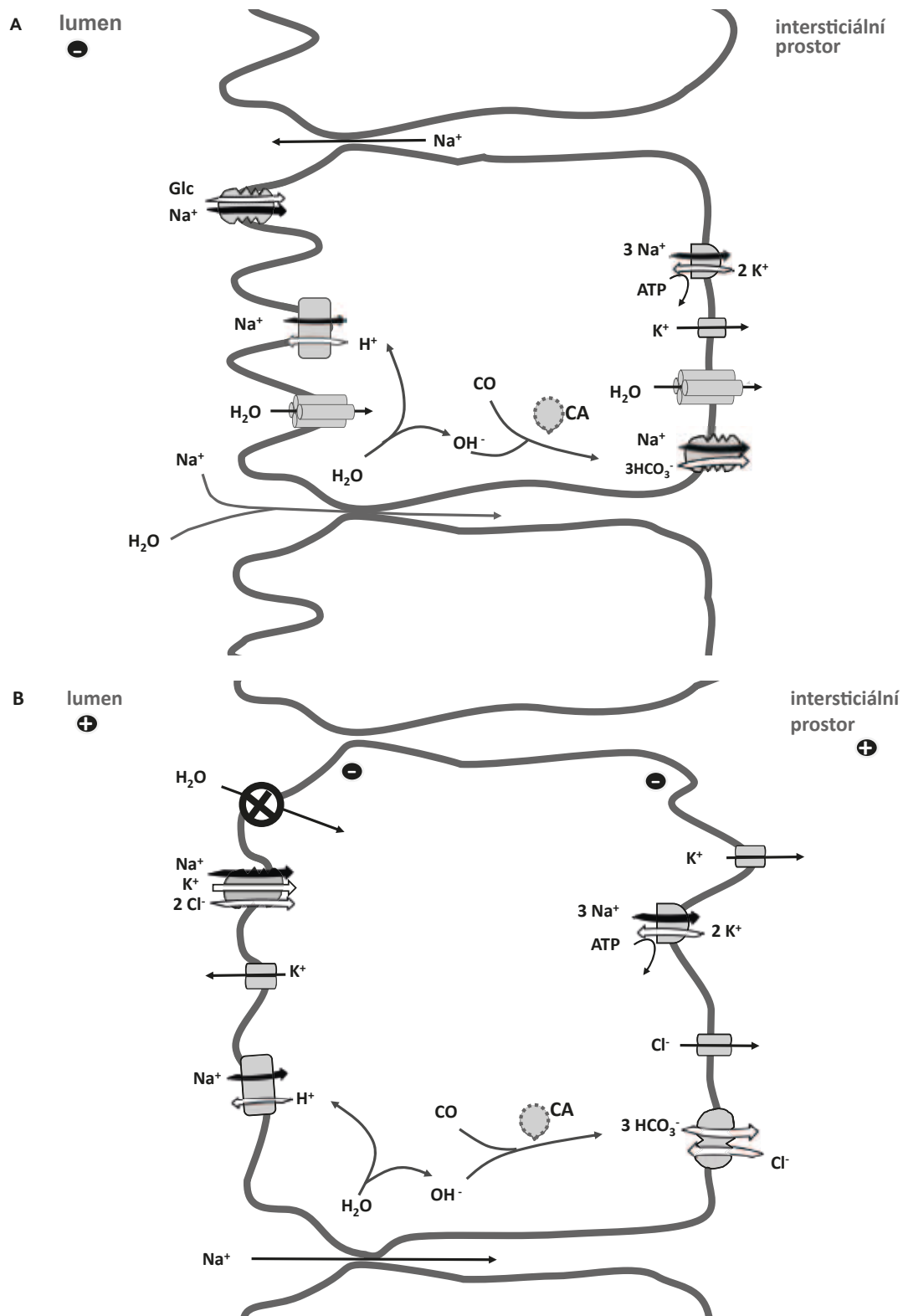
Renin-angiotenzinový systém

RAAS má v regulaci stálosti OECT dominantní postavení a jeho fungování je detailně popsáno v oddíle úloha ledvin jako endokrinního orgánu.

Sympatický nervový systém

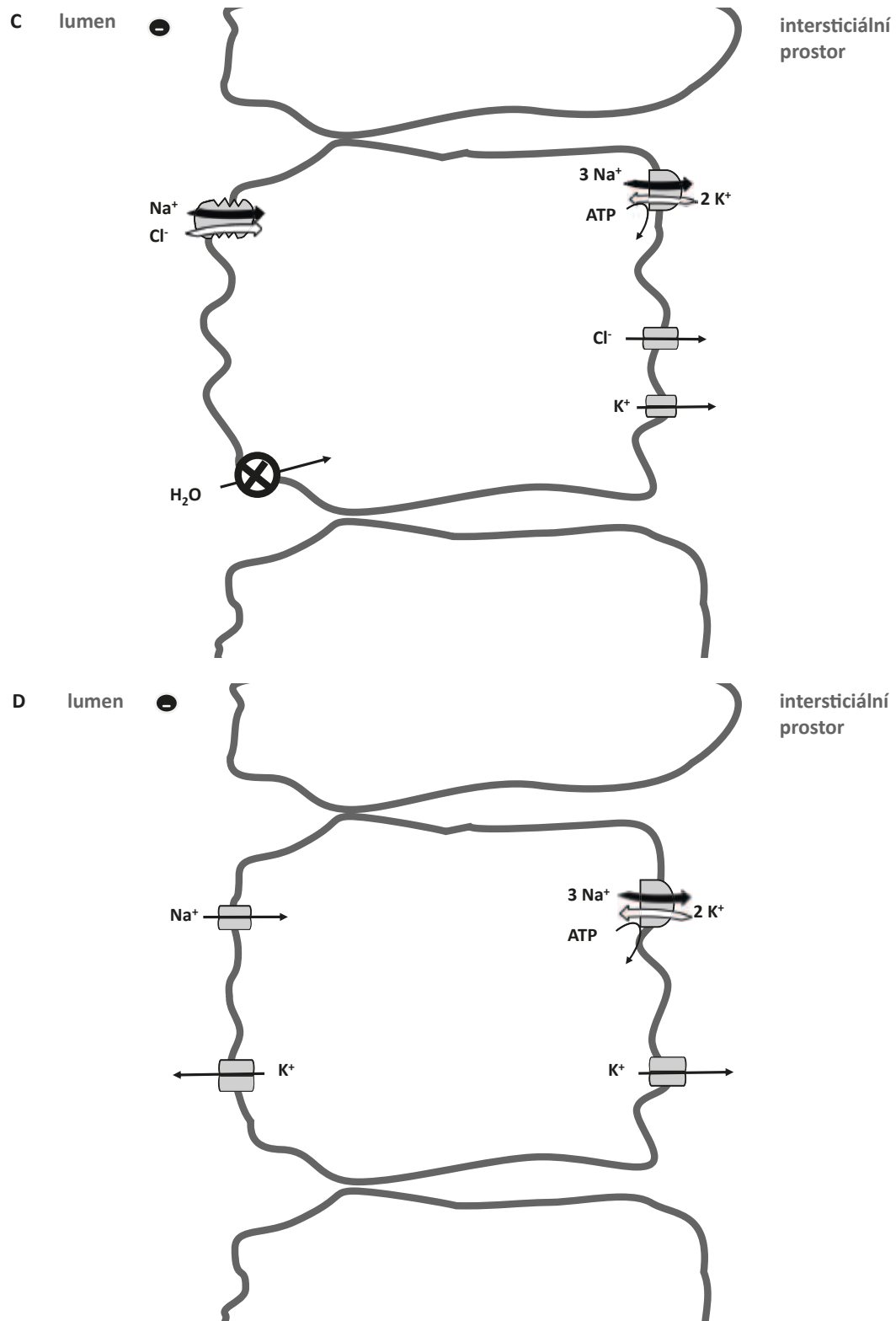
SNS je aktivován baroreceptory v oblasti vysokotlaké i nízkotlaké cirkulace. Zvýšená aktivita renálního SNS má tři hlavní účinky:

1. Způsobuje vazokonstrikci, vzestup renální rezistence a následný pokles GF a průtoku krve ledvinou. Sekundárně se snižuje množství filtrovaného a posléze vyloučeného sodíku.
2. Sympatická nervová zakončení stimulují přímo sekreci reninu v granulárních buňkách juxtaglomerulárního aparátu pomocí B_1 receptorů.



Obr. 2.9 Reabsorpce sodíku v jednotlivých částech nefronu: **A** – proximální tubulus, **B** – tlusté vzestupné raménko Henleovy kličky

CA – karboanhydráza, Glc – glukóza



Obr. 2.9 Reabsorpce sodíku v jednotlivých částech nefronu: **C** – distální tubulus, **D** – sběrací kanálek
CA – karboanhydráza, Glc – glukóza

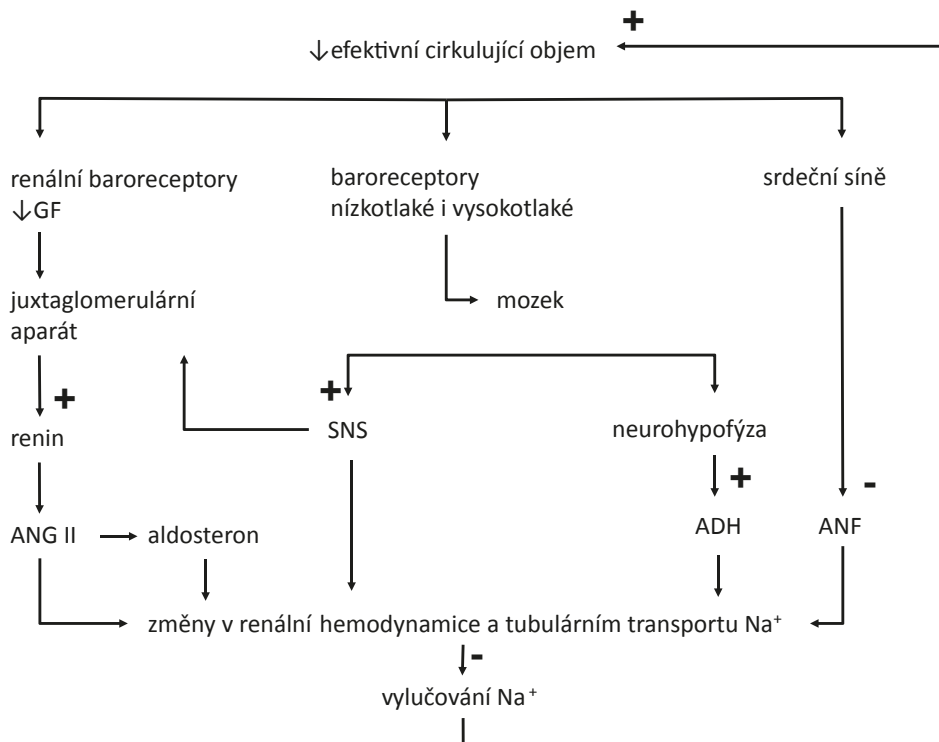


Schéma 2.1 Reakce organismu na snížení efektivního cirkulujícího objemu

ADH – antidiuretický hormon, ANF – atriální natriuretický faktor, ANG II – angiotenzin II, GF – glomerulární filtrace, SNS – sympatický nervový systém

3. Zvýšená aktivita renálního SNS zvyšuje tubulární reabsorpci Na^+ v oblasti proximálního tubulu. Přesný mechanismus není přesně znám, kromě zvýšení aktivity Na^+ - K^+ pumpy v bazolaterální membráně zde má významnou úlohu interakce s účinky angiotenzinu II (ANG II).

Antidiuretický hormon

ADH je uvolňován z neurohypofýzy zejména v reakci na zvýšení osmolality extracelulární tekutiny. ADH zvyšuje permeabilitu distálního nefronu pro vodu, a tím zvyšuje reabsorpci vody. Uvolňování ADH se rovněž zvyšuje v případě výrazného poklesu efektivního cirkulujícího objemu (např. při krevních ztrátách) a v tomto případě rovněž stimuluje aktivitu $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru ve vzestupném raménku Henleovy kličky a aktivitu ENaC kanálů v korové části sběracího kanálku, a zvyšuje tak reabsorpci Na^+ v ledvinách.

Natriuretické faktory

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. Pokles efektivního cirkulujícího objemu tedy naopak snižuje jeho uvolňování. ANF způsobuje zvýšené vylučování Na^+ kombinací tubulárních a hemodynamických účinků:

1. ANF snižuje reabsorpci Na^+ ve všech segmentech nefronu a pro zjednodušení lze říci, že ten kanál, kotransportér atd., který ANG II stimuluje, je ANF tlumen.
2. ANF způsobuje významnou renální vazodilataci a zvyšuje GF a průtok krve ledvinou, což zvyšuje FL_{Na^+} . Navíc zvýšený průtok krve ledvinou vymývá ledvinné intersticiu, tím snižuje jeho osmolalitu, což sekundárně snižuje pasivní tubulární reabsorpci Na^+ ve vzestupném raménku HK a opět zvyšuje vylučování Na^+ .

2.3.5 Koncentrační mechanismus ledvin

U suchozemských živočichů je příjem vody a solutů oddělen a navíc významně kolísá v čase. Je tedy třeba, aby i vylučování bylo řízeno odděleně. Organismus se musí denně zbavit minimálně 600 miliosmolů (mOsm) solutů, což při maximální možné osmolalitě moči (U_{osm}) cca 1200 mOsm znamená, že musí denně vyloučit minimálně 0,5 l moči. Naopak při tvorbě maximálně zředěné moči (30 mOsm) může být denní diuréza až 20 litrů. Množství moči (V), které denně organismus vyloučí, aby zachoval stabilní plazmatickou osmolalitu (P_{osm}), se skládá ze dvou částí:

1. Z objemu, který je nutný k tomu, aby všechny soluty byly v koncentraci, která je izoosmotická s plazmou. Toto množství vyjadřuje tzv. osmotickou clearance (C_{osm}), pro kterou platí stejná rovnice, jako pro každou jinou clearance, tj.:

$$C_{\text{osm}} = U_{\text{osm}} \times V / P_{\text{osm}}$$

Při vyloučeném množství solutů 600 mOsm je to 2 l/den.

2. Množství vody bez solutů, která musí být přidána (nebo odebrána) od výše uvedeného objemu moči, aby byl vytvořen konečný objem moči za účelem zachování vyrovnané vodní bilance, nazýváme „clearance volné vody“ (C_{vody}). Nejde však o clearance, ale o rozdíl mezi diurézou a osmotickou clearance.

Množství moči za jednotku času je určeno následující rovnicí:

$$V/t = C_{\text{osm}} + C_{\text{vody}}$$

Po úpravě:

$$C_{\text{vody}} = V/t - C_{\text{osm}}$$

Pokud si do této rovnice dosadíme, tak při tvorbě maximálně zředěné moči (30 mOsm), je:

$$C_{\text{vody}} = 20 \text{ l/den} - 2 \text{ l/den} = 18 \text{ l/den}$$

Ledviny jsou tedy za podmínek maximálně zředěné moči schopny zbavit organismus 18 l vody. Naopak pokud si do této rovnice dosadíme stav při tvorbě maximálně koncentrované moči (1200 mOsm), platí:

$$C_{\text{vody}} = 0,5 \text{ l/den} - 2 \text{ l/den} = -1,5 \text{ l/den}$$

Z toho vyplývá, že ledviny jsou schopny za podmínek tvorby maximálně koncentrované moči „ušetřit“ organismu 1,5 l vody denně.

Obecný 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 hypoosmotická tubulární tekutina. Nemohou však tvořit koncentrovanou moč tím, že by aktivně „pumpovaly“ vodu z tubulárního lumen, protože „vodní pumpy“ v nefronu neexistují. Ledviny koncentrují tubulární tekutinu pomocí osmózy mezi tubulárním lumen a hypertonickým intersticiem. Ačkoliv k čisté reabsorpci vody dochází ve všech segmentech nefronu, neznamená to vždy změny osmolality. V PT se bez ohledu na konečnou osmolalitu moči reabsorbují 2/3 tubulární tekutiny izoosmoticky. V HK dochází k výraznější reabsorpci NaCl než vody, tudíž tubulární tekutina, která vstupuje do distálního stočeného kanálku, je hypoosmotická. Osmotická koncentrace definitivní moči závisí na tom, zda v korové a dřeňové části sběracího kanálku probíhá reabsorpce vody, což je regulováno antidiuretickým hormonem (ADH). V případech omezeného příjmu vody jsou hladiny ADH vysoké, stěny sběracích kanálků jsou vysoce propustné pro vodu, tudíž probíhá reabsorpce vody po osmotickém gradientu do intersticia a ledviny tvoří vysoce koncentrovanou moč. Naopak v případech vysokého příjmu vody jsou plazmatické hladiny ADH nízké a stěny sběracích kanálků jsou pro vodu nepropustné. Reabsorpce vody tak neprobíhá, ale nadále trvá reabsorpce NaCl, takže tubulární tekutina se stává progresivně hypotonická a moč je vysoce zředěná.

Tvorba koncentrované a zředěné moči je založena na principu protiproudového násobení. Základem tohoto principu je vlásenkově tvarovaná HK. Celý proces lze rozdělit do pěti hypotetických fází.

1. Ve fázi 1 je izoosmotická tekutina (300 mOsm) jak uvnitř tubulů, tak i v intersticiu (obr. 2.10A). Tlusté stěny vzestupného raménka Henleovy kličky naznačují, že tato část je nepropustná pro vodu, dokonce i za podmínek vysokých koncentrací ADH. Naopak přerušovaná čára na stěnách sestupného raménka Henleovy kličky naznačuje, že tato část je vysoce propustná pro vodu, ale není propustná pro soluty.
2. V prvním kroku dochází k aktivní reabsorpci NaCl ve vzestupném raménku Henleovy kličky z lumen do intersticia, čímž dojde k poklesu osmolality tubulární tekutiny a k vzestupu osmolality v intersticiu. Ve druhém kroku dochází k posunu nové izoosmotické tubulární tekutiny z proximálního tubulu do Henleovy kličky, čímž se dále posouvá tubulární tekutina

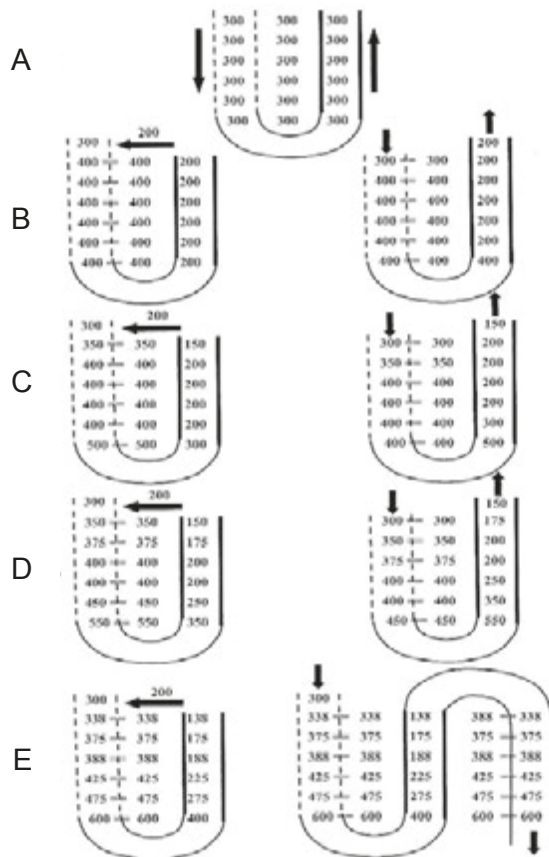
v celém nefronu. V části sestupného raménka Henleovy kličky probíhá díky osmotickým silám intersticia únik vody do intersticia a zvyšování osmolality tubulární tekutiny, která dosahuje vždy maxima na vrcholu ohybu Henleovy kličky (obr. 2.10B).

3. a 4. První krok v těchto fázích je obdobný jako ve fázi číslo 2, ale výchozí osmolalita tubulární tekutiny ve vzestupném raménku Henleovy kličky je v tomto případě nižší než ve fázi 2. Opět je díky aktivnímu transportu NaCl ve vzestupném raménku Henleovy kličky vytvořen mezi lumen a intersticiem osmotický gradient (obr. 2.10C, 2.10D). V každém místě je tak osmotický gradient pouze o 200 mmol vyšší než v intersticiu. Přesto od začátku do ohybu kličky tento mechanismus vytvoří dvojnásobnou osmotickou koncentraci, než je v plazmě.
5. V této fázi k Henleově kličce připojíme sběrací kanálek a finální koncentrovaná moč vzniká na základě osmotické rovnováhy mezi sběracím kanálkem a hyperosmotickým intersticiem. Tento druhý krok závisí na tom, zda stěny sběracích kanálků jsou prostupné pro vodu, což závisí na koncentraci ADH (viz dále).

Klíčovou úlohu v koncentračním mechanismu ledvin má tedy hyperosmolalita dřevňového intersticia. Díky aktivní reabsorpci NaCl ve vzestupném raménku Henleovy kličky jsou ledviny schopné vytvořit osmolalitu v intersticiu dosahující na vrcholu papily 600 mOsm. Maximální možná koncentrace moči je však 1200 mOsm. Zbývajících 600 mOsm je nutné získat pomocí jiného mechanismu, kterým je recyklace ury.

Transport močoviny v ledvinách

Močovina se resorbuje v proximálním tubulu paracelulárně po koncentračním gradientu. Je však pravděpodobný i transcelulární transport. Regulace resorpce probíhá zejména ve sběrném kanálku vnitřní dřevně, kde koncentrovaná urea přechází do intersticia. Z něho se pak zpětně resorbuje do lumina v tenkém sestupném i vzestupném raménku Henleovy kličky a peritubulárních kapilárách. Transport zajišťují transportéry UTA1-3 v renálních tubulech a UT-B v cévách. Tento mechanismus udržuje vysokou koncentraci ury v intersticiu s postupným gradientem od hranice mezi kůrou a dřevně k vrcholům papil. Účelem je umožnit vznik vysoce koncentrované moči za podmínek maximální antidiurézy a vyloučit potřebné množství dusíku bez nutnosti velkých ztrát tekutin. Pro podrobnější informace odkazujeme na literaturu.



Obr. 2.10 Schéma protiproudového koncentračního systému (viz text)

Úloha ury v koncentračním mechanismu ledvin

Urea je v glomerulu volně filtrovaná a v proximálním tubulu je 50 % FL_{urey} reabsorbováno. V tenké části vzestupného raménka Henleovy kličky je urea do lumenu sekretována v množství odpovídajícím cca 50 % FL_{urey} . Konečně v dřevňové části sběracího kanálku je zhruba 50 % FL_{urey} reabsorbováno do intersticia a právě toto množství je z intersticia sekretováno v Henleově kličce. Tento jev se nazývá „recyklace ury“ a způsobuje, že koncentrace ury v dřevňovém intersticiu je výrazně vyšší než v plazmě a progresivně stoupá od vnější dřevně k papile, kde dosahuje maximálních hodnot. Právě vysoké koncentrace ury v intersticiu dřevně ledvin jsou odpovědné za dalších až 600 mOsm intersticiálního osmotického gradientu v závislosti na celkové vodní bilanci organismu. Jak je vidět na obrázcích 2.11A a 2.11B, situace v intersticiu a v renálních tubulech se výrazně liší za podmínek maximální koncentrace moči a vodní