

26. kapitola

PATOFYZIOLÓGIA RENÁLNEJ INSUFICIENCIE

Miloš Tatár

Definícia

Obličky prestávajú udržiavať normálny objem a zloženie telových tekutín (homeostázu) v podmienkach normálneho prívodu bielkovín v potrave (~ 0,5 g/kg/deň). Porucha homeostázy ide hlavne na vrub zníženého vylučovania metabolitov bielkovinového metabolizmu a iónov. Obličky významne znižujú aj svoje dôležité regulačné funkcie (účasť na regulácii erytropoézy, acido-bázickej rovnováhy, množstva cirkulujúcej tekutiny a hladiny kalcia v kostiach). Je to konečné spoločné vyústenie rôznych ochorení obličiek a vývodných močových ciest a postihuje organizmus ako celok.

Klasifikácia obličkovej dysfunkcie

Renálna insuficiencia, renálne zlyhanie, azotémia a urémia patria do terminológie spojenej so zníženou funkciou obličiek. Často sa používajú synonymicky, aj keď medzi nimi sú významné rozdiely. Všeobecne, **renálna insuficiencia** predstavuje zníženie obličkových funkcií asi na 25 % normálnej hodnoty. Glomerulárna filtrácia sa znižuje približne na hodnotu 25 až 30 ml.min⁻¹ (fyziologická hodnota je 120 ml.min⁻¹). Hodnota sérového kreatinínu a močoviny sa mierne zvyšuje. Z tohto konštatovania vyplýva, že jedna zdravá oblička je postačujúca pre normálne obličkové funkcie a pre vznik obličkovej insuficiencie je potrebné poškodenie obidvoch obličiek. **Zlyhanie obličiek** sa používa na definovanie významnejšej straty obličkových funkcií. Keď poklesnú na 10 % normálnej hodnoty, stav definujeme ako konečné štádium renálneho zlyhania. Renálne zlyhanie môže byť **akútne** s rýchlou progresiou, aj keď tento dramatický klinický stav môže byť reverzibilný. Renálne zlyhanie má aj **chronickú** formu, kedy progreduje do konečného štádia v priebehu mesiacov alebo rokov. **Urémia** je klinický syndróm rozvíjajúci sa pri renálnom zlyhaní. Biochemické parametre zvýšených hladín kreatinínu a močoviny v krvi dopĺňajú únava, anorexia, nauzea, vracanie, pruritus, neurologické, hematologické, kardiovaskulárne a kostné príznaky. Azotémia a urémia sa často nesprávne zamieňajú. Azotémia znamená zvýšenie hladiny močoviny a kreatinínu v krvi.

Akútne zlyhanie obličiek

Je to náhla a skoro úplná strata obličkových funkcií spôsobených:

- a) zlyhaním obličkovej cirkulácie
- b) významnou dysfunkciou glomerulárnej alebo tubulárnej funkcie.

Manifestuje sa buď náhlou oligúriou (znížená tvorba moču pod 500 ml/deň) alebo anúriou (menej ako 50 ml moča za deň). Vyskytuje sa aj typ, pri ktorom sa tvorí normálne množstvo moča za deň. Vo všetkých prípadoch akútneho renálneho zlyhania, čo sa týka tvorby moču za deň, je typický nárast hladín sérového kreatinínu a močoviny a retencia ďalších metabolitov, ktoré sa za fyziologických okolností vylučujú obličkami.

Patogenéza

Akútne znížené vylučovanie metabolitov obličkami môže byť dôsledok troch rozdielnych ciest vzniku obličkového zlyhania:

1. Pri **prerenálnom akútnom obličkovom zlyhaní** dochádza k redukcii glomerulárnej filtrácie z dôvodov renálnej vazokonstrikcie a zníženého prietoku krvi obličkami. Typickými príčinami sú hypotenzia pri hemoragickom šoku, operáciách na srdci a aorte, dlhodobých operáciách v brušnej dutine, zlyhaní srdca a dehydratácii. Funkcia buniek nefrónov však nie je porušená a nezistíme ani ich morfológické poškodenie. Ak upravíme prietok krvi obličkami ich funkcie sa rýchlo zlepšujú - s normalizáciou glomerulárnej filtrácie a tubulárnych funkcií sa normalizuje aj diuréza.
2. **Intrarenálne akútne obličkové zlyhanie** vzniká priamym poškodením buniek nefrónov, predovšetkým epitelových buniek tubulov. Typickými príčinami sú:
 - a) dlhodobá ischemia obličiek pri dlhotrvajúcich operáciách s nedokonale kontrolovanou hypotenziou, ťažké priebehy šokových stavov hlavne po popálení alebo sepe,
 - b) ťažké hemolytické reakcie alebo dlhodobá ischemia priečnepruhovaných svalov (uvoľnenie myoglobínu do cirkulácie) vedú v nefrónoch k vyžrážaniu hemoglobínu alebo myoglobínu,
 - c) nefrotoxické liečivá (antibiotiká, anestetiká, kontrastné látky, analgetiká, chemoterapeutiká, imunosupresívne látky, ...) primárne poškodzujú tubulárny systém,

- d) ťažký priebeh akútnej glomerulonefritídy alebo „malígna“ hypertenzia primárne poškodí cievny systém glomerulov, čo vedie k značnej redukcii glomerulárnej filtrácie.

Poškodenie renálnych funkcií pretrváva aj po odstránení cirkulačných porúch v obličkách a po prerušení pôsobenia nefrotoxických látok. K obnoveniu obličkových funkcií dochádza až za 1-2 týždne. Ak k obnoveniu tubulárnych funkcií v tomto intervale nedôjde, funkcie obličiek zostávajú znížené dlhý čas, môžu sa dokonca ďalej zhoršovať a vedú ku vzniku chronickej renálnej insuficiencie.

3. **Postrenálne akútne renálne zlyhanie** vzniká v situácii ak dôjde k zníženiu vylučovania moča pri kompletnej obštrukcii vývodných močových ciest. Takýto stav môžu spôsobiť procesy významne zužujúce uretru alebo odtok moču z močového mechúra (zväčšenie prostaty, tumory v močovom mechúre, močový kameň upchávajúci uretru. K akútnemu zlyhaniu obličiek nedochádza ak močový kameň upcháva jeden ureter a druhá strana je v poriadku. Ak sa kompletná obštrukcia močových vývodných ciest dostatočne rýchlo neodstráni, dochádza k tlakovej deštrukcii obličiek a k nezvratnému zlyhaniu obličkových funkcií.

Tkanivo, ktoré je v obličkách najcitlivejšie na ischemické poškodenie alebo poškodenie nefrotoxickými látkami predstavujú epiteliálne bunky **proximálneho tubulu a vzostupného ramienka Henleho kľučky**. Menej citlivé na tieto faktory sú bunky distálneho a zberacieho kanálíka. Preto dôsledkom poškodenia tubulov je znížená reabsorpcia a tým aj zvýšený odpad sodíka, chlóru, bikarbonátov a glukózy do moča (proximálny tubulus). Dôsledkom poškodenia Henleho kľučky je malá schopnosť obličiek koncentrovať moč a osmolalita moča je blízka osmolalite plazmy.

K redukcii obličkových funkcií často dochádza pri cirkulačných poruchách s následnou hypoperfúziou obličiek. Vo väčšine prípadov sa znížené funkcie obličiek upravujú po normalizovaní cirkulácie. Ak znížené funkcie obličiek pretrvávajú aj po normalizovaní cirkulácie, je to dôkaz ischemického poškodenia buniek tubulov počas cirkulačnej poruchy a poukazuje na to, že iniciálne „prerenálne“ obličkové zlyhanie sa zmenilo na „intrarenálne“. Napriek tomu, že akútne renálne zlyhanie je veľmi vážny stav, je vo veľa prípadoch reverzibilný. Podmienky reverzibility sú:

- a) poškodené sú len epitelové bunky tubulov; bazálna membrána nie je poškodená, a preto sú podmienky pre regeneráciu epitelu tubulov,
- b) počas obdobia regenerácie epitelu musíme intenzívnou starostlivosťou zabezpečiť dostatočné prekrvenie obličiek a tým aj podmienky pre regeneráciu,
- c) nemenej dôležité je udržiavať farmakologickými prostriedkami ale aj prípadnou dialýzou homeostázu v takom rámci, aby sa významne nehromadili toxické látky v organizme.

Z klinického hľadiska rozlišujeme **tri štádiá akútneho obličkového zlyhania**.

a) Oligurické štádium

Z dôvodu znížených obličkových funkcií sa postupne zvyšujú sérové koncentrácie močoviny, kreatinínu, kyseliny močovej, organických kyselín a intracelulárnych katiónov, hlavne draslíka. Potenciálnymi život ohrozujúcimi komplikáciami tohto štádia sú hyperkaliémia a metabolická acidóza. Štádium trvá 10-15 dní pokiaľ nedôjde k regenerácii epitelu tubulov a znovu sa nezačne tvoriť moč v dostatočnom množstve a neobnoví sa vylučovacia funkcia obličiek pre metabolity, ktoré sa môžu vylučovať len obličkami. Niektorí pacienti s typickými prejavmi znížených obličkových funkcií a retenciou dusíkatých látok nemajú oligúriu, ale vylučujú denne 2 a viac litrov moča. Je to tzv. neoligurická forma akútneho renálneho zlyhania a vyskytuje sa hlavne po poškodení tubulov nefrotoxickými antibiotikami, pri popáleninách a po anestézii halogenovanými preparátmi.

b) Diuretické (polyurické) štádium

Objem vylučovaného moča sa postupne zvyšuje, čo poukazuje na zlepšovanie glomerulárnej filtrácie. Napriek tomu, že množstvo moča sa normalizuje alebo je väčšie ako normálne, funkcia obličiek ešte nie je normálna. Regenerovaný epitel nemá ešte dostatočnú resorbčnú kapacitu a pacient môže významne strácať elektrolyty a vodu. V tomto štádiu bývajú pacienti náchylní na dehydratáciu a hypokaliémiu.

c) Štádium úpravy obličkových funkcií

Môže trvať od 3 do 12 mesiacov. Niekedy môžu glomerulárna filtrácia a koncentračná schopnosť obličiek ostať permanentne čiastočne redukované.

Klinická manifestácia

Činnosť skoro všetkých systémov organizmu je ovplyvnená zlyhaním renálnych regulačných mechanizmov. Stav pacienta je kritický, je letargický s pretrvávajúcou nauzeou, vracaním a hnačkou. Koža a sliznice sú suché z dehydratácie, dych zapácha po moči. Poruchy CNS sa prejavujú ospalosťou, bolesťou hlavy a svalovými kŕčmi. Pacient s oligúriou má zníženú schopnosť vylučovať draslík. Na hyperkaliémii sa ďalej podieľajú katabolizmus bielkovín, pri ktorom sa draslík vo zvýšenej miere vylučuje z buniek a metabolická acidóza, kedy sa vodíkový ión v bunke zamieňa za draslíkový. Hyperkaliémia je nebezpečná, pretože vedie k poruchám rytmu a zastaveniu srdca. Vyvíja sa metabolická acidóza, pretože poškodené obličky nemôžu eliminovať dennú metabolickú produkciu kyslých látok, vrátane fosfátov a síranov. Anémia je častým príznakom. Vzniká ako následok strát krvi do gastrointestinálneho traktu, zníženého času prežívania erytrocytov a zníženej produkcie erytropoetínu, ktorý stimuluje kostnú dreň k normálnej erytropoéze.

Chronická renálna insuficiencia

Klinická manifestácia chronickej renálnej insuficiencie závisí viac od stupňa poškodenia renálnych funkcií ako od typu ochorenia, ktoré k insuficiencii viedlo. Pokles glomerulárnej filtrácie je dobrým ukazovateľom klinickej manifestácie chronickej renálnej insuficiencie.

Chronická renálna insuficiencia a jej konečné štádium chronické renálne zlyhanie je progredujúce a nezvratné poškodenie renálnych funkcií, pri ktorom postupne klesá schopnosť udržiavať rovnováhu metabolických procesov, objemu a zloženia telových tekutín a vedie k urémii. Môže vznikáť pri chronickej glomerulonefritíde, chronickej pyelonefritíde, neliečenej hypertenzii, vrodených ochoreniach ako sú polycystické obličky, kompletnej obštrukcii vývodných močových ciest, ako komplikácia niektorých systémových ochorení (lupus erythematodes) a pri chronickom nadmernom používaní niektorých liekov (fenacetínová oblička).

Patogenéza

Zatiaľ čo pri akútnom „intrarenálnom“ obličkovom zlyhaní dochádza k deštrukcii epitelových buniek tubulov a proces je reverzibilný, pri ochoreniach obličiek vedúcich k chronickej renálnej insuficiencii dochádza k deštrukcii celých nefrónov a tým k znížovaniu počtu fungujúcich nefrónov. Ak ich počet klesne približne na 30 % pôvodného množstva,

nazývame ich reziduálne nefróny. Pretože nefróny nemôžu regenerovať, dôsledok je irreverzibilné poškodenie obličiek.

Chronická renálna insuficiencia sa prejaví klinicky, až keď počet reziduálnych nefrónov klesne na hodnotu, pri ktorej sa obličkové funkcie znížia asi na 25 % normálnej hodnoty. Klinicky sa prejaví nielen nerovnováhou biochemických pochodov, ale aj poškodením kardiovaskulárneho, krvného, gastrointestinálneho, nervového a kostného systému. Možno zistiť aj poruchy pľúc a kože.

Udržiavanie vodnej a iónovej rovnováhy

So znižovaním počtu reziduálnych nefrónov sa znižuje schopnosť obličiek koncentrovať moč. Osmoticky aktívne látky sa v tubuloch znížene resorbujú a množstvo vylúčeného moču sa zvyšuje. V tomto štádiu sú pacienti náchylní na stratu telových tekutín, pokiaľ neprijímajú zvýšený objem tekutín. Na zvýšených stratách vody a sodíka sa môžu podieľať vracanie a hnačky. Obličky prestanú byť schopné vylučovať sodík a vodu až keď glomerulárna filtrácia klesne na 10 % normálnej hodnoty. V tomto štádiu je tendencia k vzniku celkových edémov a k hyperkaliémii, ktorá má podobnú patogenézu ako pri akútnom zlyhaní.

Abnormality acidobázickej rovnováhy

Metabolická acidóza vzniká keď glomerulárna filtrácia klesá na 20-30 % normálnych hodnôt. Znižuje sa schopnosť obličiek vylučovať v reziduálnych nefrónoch vodíkový ión a zadržiavať pre organizmus hydrogénuhličitanový ión, ktorý je hlavným pufrovacím systémom. S ďalšou progresiou procesu sa v krvi významne zadržiavajú aj kyslé metabolity a acidóza sa prehľbuje.

Uremická encefalopatia

Neurologické komplikácie obličkového zlyhania sú spôsobené rozvojom samotnej urémie (elektrolytová nerovnováha, porucha acidobázickej rovnováhy), neschopnosťou obličiek dostatočne rýchlo vylučovať aplikované lieky (možné prekročenie terapeutickej hladiny) ale aj ťažkou hypertenziou. Medzi časté príznaky patrí značná únavnosť, denná spavosť, poruchy reči, zmätenosť a halucinácie. Najťažší stupeň encefalopatie sa prejavuje kómou (strata vedomia).

Anémia

Je častou manifestáciou obličkovej insuficiencie. Vzniká na podklade nedostatočnej produkcie erytropoetínu v poškodených obličkách a tým sa znižuje produkcia erytrocytov v kostnej dreni. Okrem toho erytrocyty majú kratšiu dobu prežívania a pacienti majú tendenciu ku zvýšenému krvácaniu. Tieto mechanizmy zvyšujú rýchlosť deštrukcie erytrocytov.

Renálna osteodystrofia

Porušený metabolizmus kalcia s následnými zmenami v kostiach patria medzi najvýraznejšie manifestácie chronickej renálnej insuficiencie. Viacerými mechanizmami dochádza k znižovaniu hladiny kalcia v krvi. Dôležitú úlohu hrá zhoršené vylučovanie fosfátov, kedy hladina kalcia klesá. Súčasne je znížená resorpcia kalcia v črevách v dôsledku nedokonalnej tvorby aktívneho vitamínu D v poškodených obličkách. Znížená hladina kalcia stimuluje vylučovanie parathormónu v prištítnych telieskach, ktorý demineralizuje kosti. Následkom týchto procesov sú kosti viac lámavé kedy aj nepatrné mechanické násilie vedie k zlomeninám.

Kardiovaskulárne manifestácie

Hypertenzia, ktorá je často prítomná pri chronickej renálnej insuficiencii, môže byť dôsledkom obličkových porúch (zväčšenie objemu cirkulujúcej tekutiny, zvýšená produkcia renínu). Naopak značná hypertenzia sa významne podieľa na ďalšej deštrukcii nefrónov. Zvýšená záťaž na srdce z dôvodu práce s väčším objemom krvi a proti vysokému arteriálnemu tlaku môže byť podkladom rozvoja zlyhania srdca. Tento proces zhoršuje aj zrýchlená ateroskleróza koronárnych artérií.

Klinická manifestácia

Postupná deštrukcia nefrónov sa dlho klinicky neprejavuje. Príznaky sa objavujú až vtedy, keď množstvo funkčných nefrónov sa zníži približne na štvrtinu normálneho množstva. Pacienti sú najprv unavení a letargickí. Ďalej nastupujú gastrointestinálne príznaky (nechutenstvo, nauzea, vracanie a hnačky), zvýšená krvácanosť a zmätenosť. Ak sa tento stav nelieči zväčšujú sa poruchy vyššie uvedených systémov. Prehlbuje sa spavosť, nastupuje prehlbené dýchanie ako prejav metabolickej acidózy a klinické prejavy sa završia hlbokým bezvedomím a kŕčmi

KAZUISTIKY

Jana Plevková

Kazuistika 1

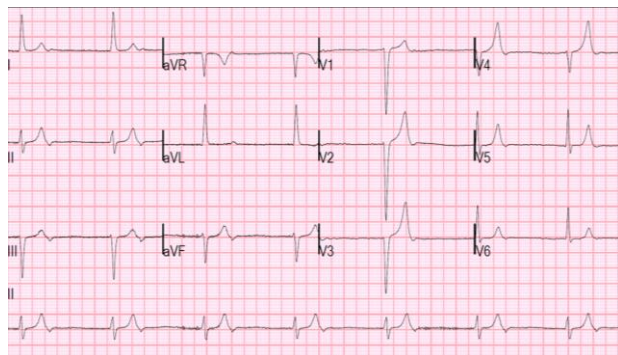
70 ročná pacientka s DM typ 2 už na inzulinoterapii s hypertenziou, hyperlipidémiou a generalizovanou aterosklerózou bola prijatá cestou pohotovostného príjmu pre progredujúcu slabosť, únavu, bolesť hlavy a nechutenstvo, ktoré sa skomplikovalo dnes akútne nauzeou a opakovaným zvracaním. Pacientka ráno odpadla. Užíva diuretiká, hypolipidemiká a antihypertenzíva a k svojej diabetologickej chodí pravidelne na kontroly. Glykémiu si monitoruje.

Objektívne vyšetrenie

Pacientka pri vedomí, orientovaná, eupnoická, koža anemický kolorit, spojivky bledé, výška 167 cm, hmotnosť 65 kg, cor – akcia pravidelná 40/min, ozvy ohraničené, TK 110/60 mmHg, dýchanie vezikulárne, bez patologických fenoménov, brucho priehmatné, bez hepatosplenomegálie, dolné končatiny – periférne pulzy slabšie hmatateľné, symetrický edém na oboch predkoleniach.

Laboratórne vyšetrenie

Na 139 mmol/l; K 7,9 mmol/l; Glu 6,7 mmol/l, Kreatinin 398 μ mol/l; urea 22 mmol/l; TnI pod 0,2 ng/ml (norma) pH 7,26; BE -8 ; HCO₃ 16 mmol/l; pO₂ 12,6 kPa, pCO₂ 5,1 kPa, CRP 6 mg/l (norma), albumin 40 g/l



Obr. 1 Ekg – výrazná bradykardia



Obr. 2 USG - normálna štruktúra obličiek

Otázky a úlohy

1. V anamnéze, objektívnom náleze a laboratórnych výsledkoch vyhl'adajte symptómy a znaky, ktoré súvisia s poruchou funkcie obličiek
2. Aká je podľa vás príčina, ktorá viedla k zhoršeniu renálnych funkcií a retencii dusíkatých látok v organizme pacientky?
3. Na základe analýzy acidobázických pomerov danej pacientky uvažujte o hodnotách aniónovej medzery, aké typy acidózy môžu byť prítomné u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou v závislosti od štádia ochorenia?
4. Aké sú účinky vysokej hladiny kália na organizmus ako celok? Môžu sa na vzniku hyperkaliémie u danej pacientky podieľať viaceré mechanizmy?
5. Aké sú zásadné rozdiely medzi akútnou a chronickou renálnou insuficienciou?

Kazuistika 2

67 ročná pacientka bola prijatá na interné oddelenie pre dýchavicu, ktorá sa zhoršuje v ľahu, a pacientka je dýchavičná aj v pokoji, a preto, že prestala močiť. Pred dvoma týždňami prekonala zápal pľúc a priedušiek, ktorý bol proťahovaný a obvodný lekár jej dva krát menil antibiotiká, raz pre výskyt nevoľnosti (Ciprofloxacin) a keďže ťažkosti pretrvávali následne predpísal ďalšie antibiotiká (Gentamycin). Pacientka ich poctivo vybrala, kašeľ ustúpil, ale stále sa cíti unavená, nevládze a nechutilo jej jesť ani piť. Dnes si všimla že prestala močiť.

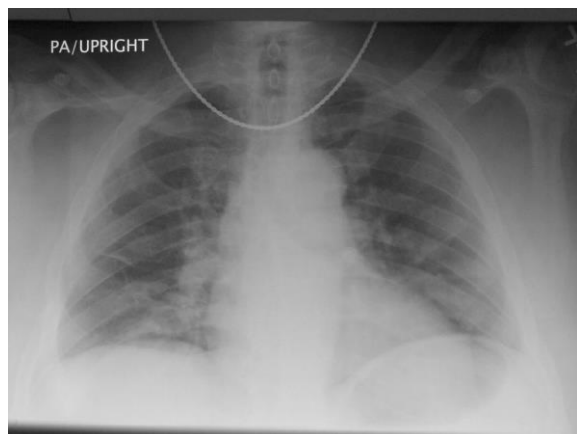
Objektívny nález

Pacientka pri vedomí, orientovaná, afebrilná, ťažko a rýchlo dýcha, anxiózna, netoleruje horizontálnu polohu pre dýchavicu. Skléry biele, spojivky bledšie, orofarynx kľudný, náplň krčných žíl zvýšená. Pulmo - dýchanie vezikulárne, bez patologických fenoménov, nad bázami bilaterálne krepitácie do úrovne cca stredných pľúcnych polí. Cor – akcia pravidelná, 110/min, TK 160/100, ozvy ohraničené. Brucho priehmatné, tapotment bilaterálne negatívny, dolné končatiny bilaterálne opuchy do tretiny lýtok, Homans negatívny. Po zacievkovaní močového mechúra získavame cca 250 ml skaleného moču – odoslané na vyšetrenie.

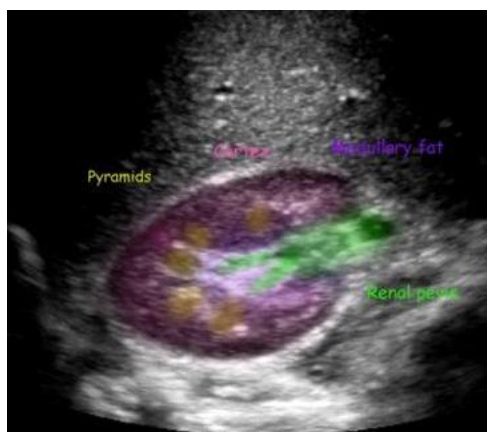
Laboratórne výsledky

Leukocyty $8,0 \times 10^9/l$; hemoglobín 110 g/l; trombocyty $250 \times 10^9/l$; Na 120 mmol/l; K 6,7 mmol/l; urea 25,0 mmol/l, kreatinín 462 $\mu\text{mol/l}$, Ca 1,9 mmol/l; P 2,4 mmol/l; CRP 8,0; albumín 30,0 g/l, moč – krv +; bielkovina +; Na 50 mmol/l; proteinúria 0,8 g/24h; moč – erytrocyty 20/ul; moč – hnedé granulárne valce, pH 7,20; pCO₂ 4,1 kPa; pO₂ 12,0 kPa; HCO₃ 8,3 mmol/l; BE -15

RTG hrudníka



USG – normálna štruktúra obličky



Otázky a úlohy

1. Aké procesy viedli k vzniku renálneho poškodenia a oligoanúrie?
2. O aký typ akútneho renálneho zlyhania ide (z hľadiska mechanizmu vzniku) pre, intra, alebo post renálne?
3. Aká porucha acidobázickej rovnováhy je prítomná u pacientky ?
4. Ako vysvetlíte nižšiu hladinu sodíka a vyššiu hladinu kália v krvi?
5. Existuje priamy dôkaz, že došlo k akútnej tubulárnej nekróze vplyvom nefrotoxického pôsobenia antibiotík?

