

Tomáš Seeman, Jan Janda a kolektiv

Dětská nefrologie

2., přepracované a doplněné vydání



AIDIAN

Váš spolehlivý partner
v oblasti diagnostiky již 30 let.



Uricult® – diagnostika infekcí močových cest

Uricult® Trio

Identifikace *E. coli*

Uricult® Plus

Identifikace enterokoků

Snadné použití!

1. Ponořit 2. Inkubovat 3. Vyhodnotit

50 let používán po celém světě

Snadná kultivace přímo v místě péče

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

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

Vhodné i pro transport

Cenově výhodné



www.uricult.cz

Váš pomocník při rozhodování o léčbě.

QuikRead go®

Rychlý multifunkční plně automatizovaný POCT analyzátor

Výsledky jako z laboratoře
(metoda imunoturbidimetrie)

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



nově easy CRP
a HbA1c!

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

www.quikread.cz



Děkujeme za finanční podporu vydání knihy
České nefrologické společnosti.



Tomáš Seeman, Jan Janda a kolektiv

Dětská nefrologie

2., přepracované a doplněné vydání

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

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

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

Dětská nefrologie

2., přepracované a doplněné vydání

Editoři

prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA

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

prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

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

Kompletní seznam autorů je uveden na straně V–VIII.

Recenzent

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

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

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

© Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Photo © depositphotos.com 2021

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

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8218. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Jindřiška Bláhová

Sazba a zlom Radek Hrdlička

Počet stran 608

Praha 2021



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

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

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

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

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

Editoři

prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA

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

prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

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

Seznam autorů

MUDr. Eliška Běbrová

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

Mgr. Martin Bezdíčka

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

doc. MUDr. Martina Bielaszewska, CSc.

Státní zdravotní ústav, Praha

doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc.

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

MUDr. Jan Burkert, Ph.D.

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

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

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

MUDr. Zdeněk Dítě, FEAPU

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

MUDr. Šárka Doležalová

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

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

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

doc. MUDr. Jiří Dušek, CSc.

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

MUDr. Petra Dvořáková

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

prof. MUDr. Janusz Feber

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

MUDr. Hana Flögelová, Ph.D.

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

doc. MUDr. Pavel Geier, Ph.D.

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

MUDr. Josef Gut

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

Ing. Monika Havlíčková-Marejková, Ph.D.

Státní zdravotní ústav, Praha

MUDr. Daniela Chroustová

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

prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

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

Mgr. Zuzana Kocábová

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

doc. MUDr. Radim Kočvara, CSc.

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

MUDr. Alexander Kolský, CSc.

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

MUDr. Martin Kynčl

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

MUDr. Jan Langer

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

MUDr. Michal Malina, Ph.D.

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

MUDr. Josef Mališ

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

MUDr. Lenka Mrázková

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

prof. MUDr. Jan Peregrin, CSc.

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

MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

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

MUDr. Eliška Popelová

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

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D.

Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika nefrologie

prof. MUDr. Miroslav Roček, CSc.

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

prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA

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

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc. †

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

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

MUDr. Veronika Sýkorová

Immunia s.r.o, Praha

MUDr. Naděžda Šimánková

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

MUDr. Oldřich Šmakal, Ph.D.

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

MUDr. Jaroslav Špatenka, CSc.

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

MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.

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

MUDr. Terezie Šuláková, Ph.D.

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

MUDr. Karel Švojr, Ph.D.

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

MUDr. Hundie Tesfaye, Ph.D.

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

MUDr. Jiří Uhlík, Ph.D.

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

MUDr. Karel Vondrák

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

MUDr. Tomáš Zaoral

Fakultní nemocnice Ostrava, Klinika dětského lékařství

MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

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

Obsah

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

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

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

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

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

Předmluva

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

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

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

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

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

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

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

Tomáš Seeman a Jan Janda
září 2021

1 Vývoj ledvin

Jiří Uhlík, Petra Dvořáková

1.1 Vývoj základů vylučovacího systému

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

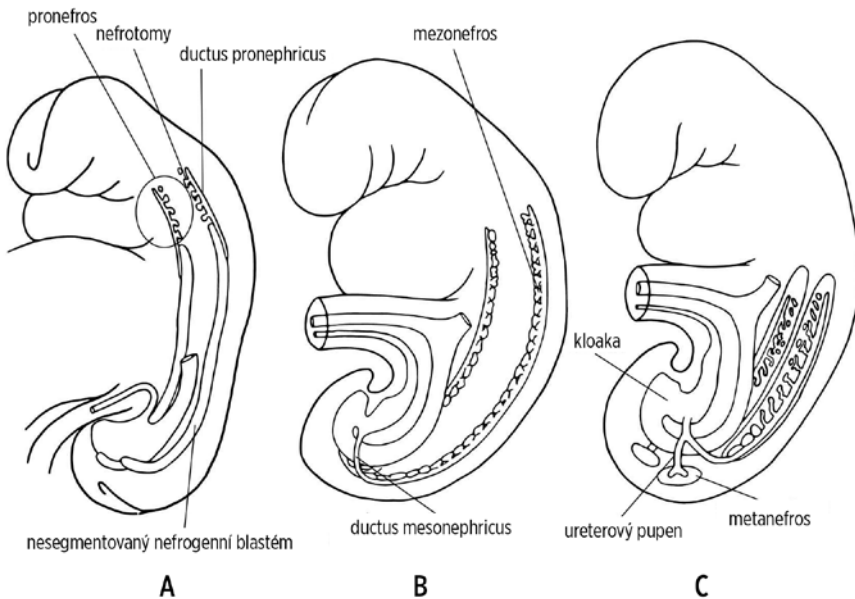
Oblast primitivního proužku určuje i budoucí polohu intraembryonálního mezodermu vůči mediální ose zárodka. Pro vývoj vylučovacího systému je důležitá prostřední třetina primitivního proužku, ze které vzniká symetricky vpravo i vlevo intermediární mezoderm. Mediálně od něho se diferencuje mezoderm paraxiální,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

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

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

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

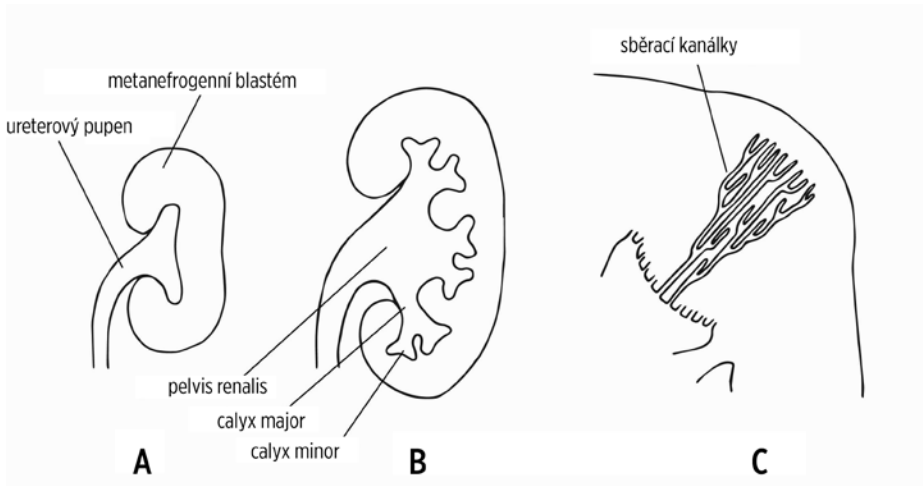
Dvacátý šestý den dosahují Wolffovy vývody ventrolaterální stěny kloaky, čímž určí budoucí zadní stěnu močového měchýře. Před vyústěním do kloaky se z Wolffových vývodů vychlípí ureterové pupeny. Kaudální úsek intermediárního mezodermu v rozsahu somitů L4 až L5, metanefrogenní blastém, nyní úzce spolupracuje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



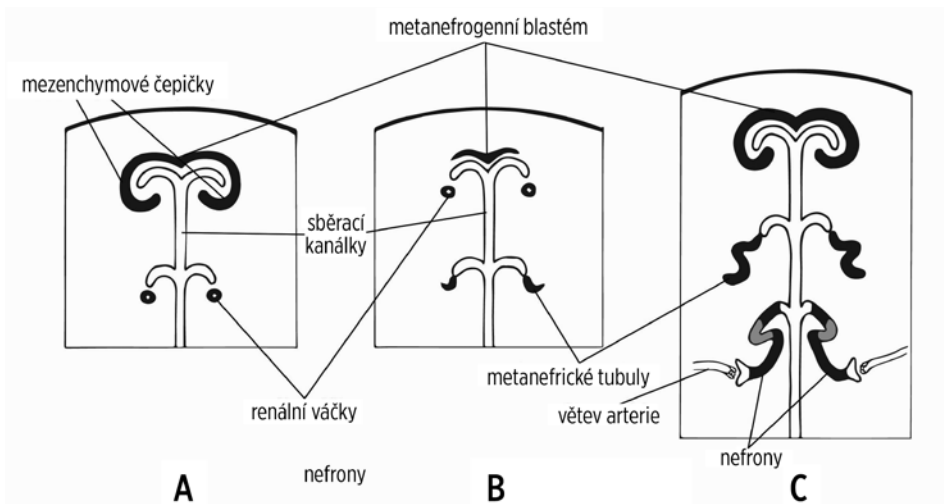
Obr. 1.1 Raná stadia vývoje ledvin: A – 24. den, vývoj pronefros, B – 26. den, vývoj mezonefros, C – 32. den, vývoj metanefros

1.2 Vývoj definitivních ledvin

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



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



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

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

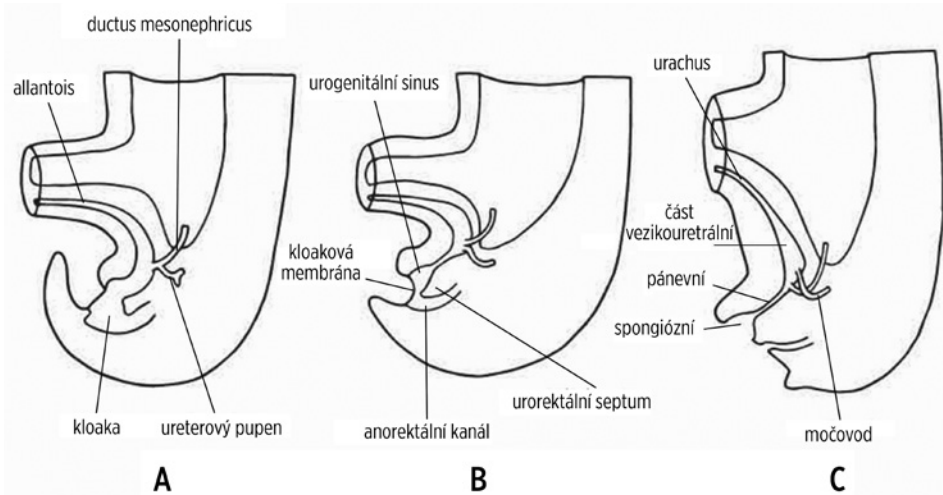
mezibuněčné hmoty. Střední část kanálku nefronu se prodlužuje a vytvoří proximální tubulus, Henleho kličku a distální tubulus (obr. 1.3C). První funkční metanefrické jednotky se objevují v 10. týdnu v distální oblasti blastému. Nefrogenese u člověka nicméně probíhá až do 35. týdne, podle některých nálezů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

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

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

1.3 Vývoj vývodných močových cest

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



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

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

1.4 Vývoj funkce ledvin

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

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

1.5 Embryologická podstata vrozených poruch ledvin

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

Literatura

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

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

2 Fyziologie ledvin

Věra Čertíková-Chábová, Jan Janda, Michal Malina

Úvod

Funkce ledvin lze rozdělit do tří základních okruhů:

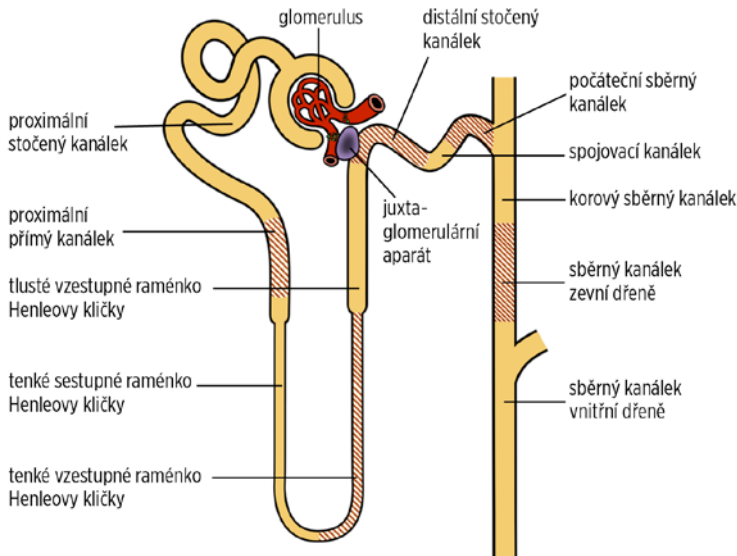
1. Regulace vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy a dlouhodobá regulace krevního tlaku.
2. Odstraňování metabolických produktů, toxinů a tělu cizích látek z cirkulace do moči.
3. Produkce hormonů spojených s erytropoézou a kalciovým metabolismem a glukoneogeneze.

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

2.1 Funkční anatomie ledvin

2.1.1 Nefron

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



Obr. 2.1 Části nefronu

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

2.1.2 Cévní zásobení ledvin

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

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

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

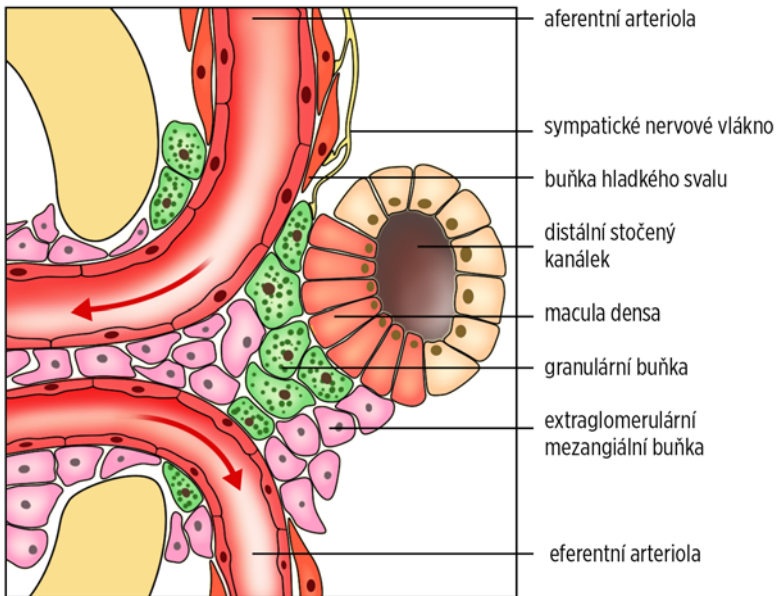
2.1.3 Juxtaglomerulární aparát

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

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

2.2 Základní fyziologické děje v nefronu

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



Obr. 2.2 Juxtaglomerulární aparát

2.2.1 Glomerulární filtrace

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

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

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

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

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

2.2.2 Tubulární transport

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

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

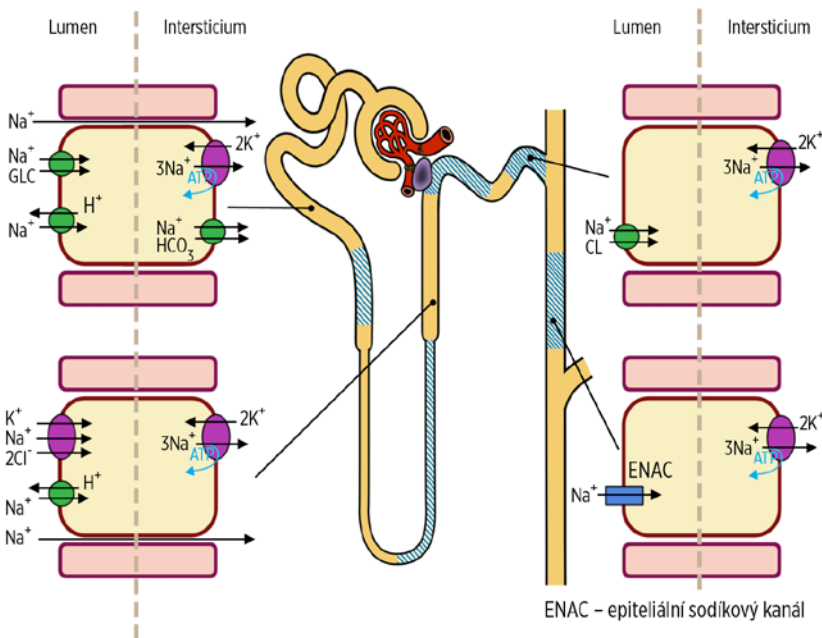
2.2.3 Clearance

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

2.3 Exkrece sodíku a vody, regulace objemu extracelulární tekutiny

2.3.1 Vylučování sodíku

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



Obr. 2.3 Molekulární mechanismy reabsorpce sodíku v tubulech
ENAC – epiteliální sodíkový kanál

2.3.2 Vylučování vody

Voda přechází z lumen tubulu do intersticia dvěma cestami:

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

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

2.3.3 Regulace objemu extracelulární tekutiny

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

Na regulaci objemu extracelulární tekutiny se podílejí:

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

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

2.3.4 Koncentrační mechanismus ledvin

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

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

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

2.3.5 Všeobecný mechanismus tvorby zředěné a koncentrované moči

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

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