Predavanja Iz Kliničke Hemije

Bolesti Bubrega

Prof dr Violeta Dopsaj

Farmaceutski fakultet
Univerziteta u Beogradu
2009/2010

1

Simptomi bolesti bubrega

Prevalenca bolesti bubrega je mala u odnosu na druge bolesti
Bolesti bubrega su hronične i progresivne
Većina bolesti bubrega postepeno i nepovratno oštećuje funkciju bubrega vodeći stanju bubrežne slabosti
Terminalni stadijum insuficijencije bubrega neminovno vodi dijalizi ili transplantaciji bubrega
Samo otkrivanje bolesti bubrega u ranoj fazi može usporiti napredovanje hroničnih bolesti bubrega
Bolesti bubrega su najčešće hronične i veoma često protiču bez ikakvih tegoba
Najčešće se hronične bolesti bubrega otkrivaju kasno

2

Znaci i simptomi poremećene funkcije bubrega

1. **Simptomi uremije**
   (mučnina, povraćanje, letargija)
2. **Poremećaji mokrenja**
   (učestalo mokrenje, noćno mokrenje, retencija urina, disurija)
3. **Poremećaji zapremini izlućene mokraće**
   (poliurija, oligurija, anurija)
4. **Promene u sastavu urina**
   (hematurija, proteinurija, bakteriurija, leukociturija, kalkuloza)
5. **Bol**
   (nestalni/nekonzistentan simptom)
6. **Edemi**
   (hipoalbuminemija, retencija vode i soli)

3

Bolesti bubrega se mogu ispoljiti pojavom karakterističnih simptoma ali su često asimptomatske

Nisu sve bolesti bubrega asimptomatske
Simptomi karakteristični za bolesti bubrega i urinarnog trakta:

- **Poremećaj mokrenja**
- **Bolovi u predelu bubrega i**
- **Pojava edema**

Dizurija (tegobe pri mokrenju)
Učestalo mokrenje, pečenje ili bolovi pri mokrenju, promena mlaza mokraće ili otežano pražnjenje mokraćne bešike
Zapaljenje mokraćne bešike, izvodne mokraćne cevi (uretre), ii prostate, uvećanje prostate, suženje moraćne cevi, ili spazam materice

4

Poremećaji u zapremini izlučenog urina: poliurija, oligurija, anurija

Zdrave osobe pri uobičajenoj ishrani i unosu tečnosti izlučuju oko 1.2 -1.5L urina (normalna diureza)
Poliurija: diureza veća od 2L urina dnevno
Povećan unos tečnosti, oboljenja bubreaga, smanjena sekrecija ADH, glukozurija kod dijabetičara
Oligurija: diureza do 400 mL urina dnevno
Nedovoljan unos tečnosti, jako znojenje, prolivi, povraćanje, oboljenja bubrega
Anurija: diureza manja od 100 mL urina dnevno
Znak je teškog oboljenja bubrega ili opstrukcije urinarnih puteva

5

Simptomi Bolesti Bubrega: Promena Izgleda Urina I Bol

Svež urin zdrave osobe je bistar i žute boje
Nijansa žute boje urina varira zavisno od zapremine izlučenog urina
Stajanjem urina (posebno na hladnom) može se pojaviti zamućenje koje je posledica prisustva soli, krvnih ćelija ili bakterija
Boja urina se menja uzimanjem nekih lekova ili namirnica
Većinu bolesti bubrega **NE** prate bolovi (nestalni/nekonzistentni znak)
Potmuli, obostrani bolovi u slabinskom predelu sa obe strane kičme mogu se javiti kod zapaljenja bubrega različitog uzroka
Bubrežna kolika je napad žestokih bolova koji polaze od jednog bubrega, pa duž mokraćnog kanala ka unutrašnjoj strani butine
Nastaje najčešće zbog pomeranja mokraćnog kamenca u bešiku

6

Simptomi Bolesti Bubrega: Edemi

Pojava edema nije uvek znak bolesti bubrega, već može biti posledica oboljenja srca, jetre, nekih endokrinih bolesti (štitna žlezda, nadbubreg), ili
u trudnoći, premenstrualno, zbog zastoja limfe, pothranjenosti, primene nekih lekova

Otoci bubrežnog porekla su bledi, topli i testasti

Najčešće se javljaju na očnim kapcima i licu, oko skočnih zglobova i na potkolenicama, a mogu se proširiti na celo telo

Edemi su posledica hipoalbuminemije i retencije vode i soli

7

10 kliničkih sindroma za otkrivanje etiologije bolesti bubrega na osnovu anamneze, kliničke slike, laboratorijskih analiza i različitih dijagnostičkih postupaka (rtg, ultrazvuk, biopsija bubrega)

Sindrom označava skup simptoma i znakova koji se ispoljavaju istovremeno ili jedan za drugim i tako udruženi čine određeni sindrom prepoznatljivim Međutim, istim sindromom se mogu ispoljiti različite bolesti, zato treba otkriti oboljenje koje je sindrom izazvalo
Prepoznat klinički sindrom je osnova za dalje dijagnostičke postupke u otkrivanju etiologije bolesti i postavljanja konačne dijagnoze

Osnovne laboratorijske analize za prepoznavanje kliničkih sindroma
1. Rutinski pregled urina (hemijski pregled i sediment urina)
2. Određivanje koncentracije kreatinina u serumu, određivanje klirensa kreatinina
3. Određivanje koncentracije ukupnih proteina u urinu
4. Bakteriološki pregled urina (urinokultura)

8

Klinički Sindromi U Nefrologiji Sa Glavnim Karakteristikama

1. **Asimtomatski poremećaji u nalazu urina** (proteinurija, eritrociturija, cilindurija, leukociturija)
2. **Akutni nefrotski sindrom**: hematurija i još neki znak poremećene funkcije – smanjena GF, edemi, oligurija
3. **Nefrotski sindrom**: proteinurija >3.5 g/24 h (1.73 m2)
4. **Akutna insuficijencija bubrega**: oligurija/anurija smanjena GF, povećan kreatinin u serumu
5. **Hronična insuficijencija bubrega**: smanjena GF >3 - 6 meeci, povećan kreatinin u serumu (mali bubrezi, bubrežna osteodistrofija)
6. **Urinarna infekcija**: broj bakterija >10^5 ili drugi mikroorganizmi
7. **Opstrukciona uropatija**: retencija urina, vidljiva opstrukcija
8. **Tubulopatije**: dokumentovan poremećaj u funkciji bubrega
9. **Nefrolitijaza**: izmokren kamen/vidljiv na rendgenu, hirurški uklonjen kamen
10. **Hipertenzija**: povećan krvni pritisak

9

Broj bolesti bubrega i urinarnog trakta je veliki a klinička slika i laboratorijski nalazi se često prepliću, teška je klasifikacija

Internistička klasifikacija
Imunološke bubrežne bolesti
Primarne i sekundarne bolesti glomerula
Infekcije urinarnog trakta
Tubulointersticijske bolesti bubrega
Toksične nefropatije
Vaskularne bolesti bubrega
Nasledne bolesti bubrega
Nefrolitijaza
Opstrukcija mokraćnih puteva
Poremećaji inervacije mokraćne bešike i urodinamike
Tumori bubrežnog parenhima
Adenom i karcinom prostate

10

Akutna i hronična insuficijencija bubrega

Slabljenje funkcije bubrega može se desiti brzo, dovodeći do sindroma **akutne insuficijencije bubrega**
Ako pacijent preživi akutno stanje, funkcija bubrega se može normalizovati

Hronična insuficijencija bubrega razvija se podmuklo, u toku više godina, ireverzibilna je i često dovodi do tzv end-stage bubrežne insuficijencije
Završna faza bubrežne insuficijencije (end-stage) neminovno vodi ka dijalizi ili transplantaciji, to je jedini način da pacijent preživi

Najnovije dijagnostički protokoli bolesti bubrega obuhvataju postupno:

Otkrivanje i razlikovanje **proteinurije, leukociturije i eritrociturije** u diferencijaciji prerenalnog, renalnog i postrenalnog poremećaja

11

Test-traka	Ukupni proteini (g/L)	Tip proteina	Komentar
Proteini (+) Hb, Leu (-)	<0.3	Albumin	Rani stadijum dijabetične i hipertenzivne nefropatije
Proteini (-) Hb, Leu (-)	Do 1.5	Mala MM	Tubulopatija
Proteini + Hb, Leu (-)		Velika MM	Minimalna glomerulopatija
Proteini ++ Hb (+), Leu (-)	1.5 – 3.5	Mala i velika MM	Hronične glomerulopatije, Transplantacija bubrega, nefroskleroza
Proteini 3+, Hb, Leu (-)	3.5 - 20	Velika MM	Nefrotski sindrom, bubrežna amiloidoza
Proteini ++ Hb, Leu (+)	1.5 – 3.0	Velika MM, eritrociti	Akutni glomerulonefritis, postrenalno krvarenje
Proteini (+), Hb + Leu +	Do 0.5	Bakterijski proteini, velika MM, eritrociti	Infekcije urinarnog trakta
Proteini (-), Hb, Leu (-)	0.1 – 0.3	Tamm-Horsfallov protein	Postrenalna proteinurija
Proteini (-), Hb (-)	0.3 - 20	Bence-Jonesov protein	Mijelom bubrega

12

Sasatav krvi i urina odražava ne samo razne funkcionalne bolesti bubrega nego i razne sistemske bolesti

Laboratorijska procena bolesti bubrega:
1. Određivanje koncentracije neproteinskih azotnih jedinjenja
2. Određivanje stepena glomerularne filtracije
3. Procena kapaciteta sekrecije endogenih i egzogenih jedinjenja
4. Procena kapaciteta reapsopcije vode i elektrolita

Opšti laboratorijski "profil bubrega“
Određivanje biohemijskih analiza u serumu
Ureja, kreatinin, natrijum, kalijum, hloridi, fosfor, ukupan kalcijum, glukoza, mokraćna kiselina, ukupni proteini
Kompletna krvna slika sa sedimentacijom
Kvalitativni pregled urina
Urin je uzorak izbora za isključivanje i rano otkrivanje bolesti bubrega

13

Akutna Insuficijencija Bubrega

Iznenadno, naglo i teško oštećenje funkcije bubrega, često kao komplikacija različitih teških oboljenja ili stanja, što pogoršava osnovnu bolest
Potencijalno je reverzibilna, ako se brzo otklone uzroci akutne insuficijencije funkcija bubrega se oporavlja
Dovodi do pojave sindroma akutnog zatajivanja bubrega (eng acute renal failure)
Učestalost: 5% bolnički lečenih pacijenata, 15-30% u intenzivnoj nezi visoki mortalitet
Odlikuje je različito kliničko ispoljavanje kako po simptomima i znacima, tako po težini i trajanju što zavisi od uzroka, ali i komplikacija

14

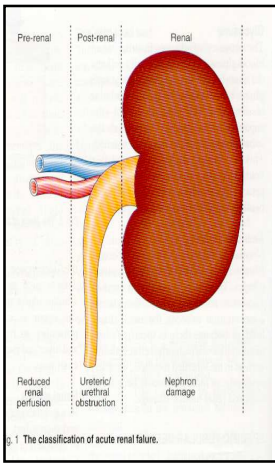
Uzroci Akutne Bubrežne Insuficijencije

Prerenalna (cirkulatorna insuficijencija, smanjena perfuzija bubrega)
- Hipovolemija (trauma, hiruški zahvat)
- Smanjen efektivni volumen plazme (nefrotski sindrom, sepsa, šok)
- Smanjen minutni volumen srca (kongestivni srčani poremećaji, plućna embolija)
- Renovaskularna opstrukcija (ateroskleroza, stenoza)
- Uticaj lekova na bubrežnu autoregulaciju (ACE inhibitori,ciklosporin)

Renalna (oštećenje bubrežnog parenhima)
- Bolesti glomerula i malih krvnih sudova (agresivni glomerulonefritis)
- Intersticijski nefritis (infekcija, inflamacija, lekovi/toksini)
- Lezije tubula (postishemija, nefrotoksini, hiperkalcemija)

Postrenalna (opstruktivna)
- Opstrukcija mokraćne bešike (neurogena mokraćna bešika, prostatizam)
- Opstrukcija mokraćnih puteva (kamen, krvni koagulumi, tumori)

15



g. 1 The classification of acute renal failure.

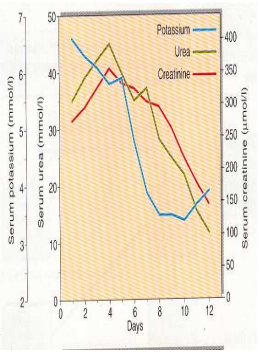
Akutna insuficijencija bubrega:
Faza oligurije
Faza pojačane diureze
Faza oporavka

Faza smanjenog mokrenja tj oligurije (stari naziv)

- Redukcija GFR<10 mL/min, ne uvek
- Oligurija (< 400 mL/24 h), ne uvek
- Retencija ureje, kreatinina, H+, i drugih metaboličkih produkata
- Periferni edemi, hipertenzija, kongestivna srčana insuficijencija (oko 2 nedelje)

Ako ovakvo stanje potraje, velika smrtnost

16



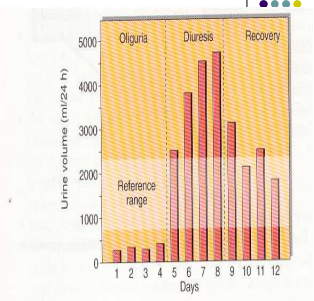


Fig. 2 The biochemical course of a typical patient with acute renal failure.

17

Prerenalna insuficijencija bubrega

Cirkulatorna insuficijencija kao posledica smanjenog protoka krvi kroz bubrege zbog gubitka tečnosti i nastale hipovolemije, ili teške bolesti srca
Usled renalne hipoperfuzije dolazi do jake renalne vazokonstrikcije, što smanjuje GFR
Ukoliko se ne uspostavi reperfuzija prerenalna uremija progresira u akutnu tubularnu nekrozu tj nastaje oštećenje parenhima bubrega
Prerenalna uremija je rezultat normalnog fiziološkog odgovora na hipovoemju ili pad krvnog pritiska
Stimulacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron kao posledica sekrecije vazopresina nastaje mala količina visoko koncentrovanog urina sa niskim sadržajem natrijuma
Funkcija tubula je normalna, ali smanjen GFR dovodi do retencije supstanci koje se koje se izlučuju filtracijom – ureja i kreatinin
Smanjena sekrecija H^+ dovodi do razvoja metaboličke acidoze i hiperkalemije

18

Akutna renalna insuficijencija bubrega

Izazivaju je različita akutna oboljenja bubrega (glomerulonefritis, intersticijski nefritis, a najčešće je posledica akutne nekroze tubula
Nefrotoksični lekovi: aminoglikozidi, nesteroidni antiinflamotorni lekovi

Akutna nekroza tubula
Akutno oštećenje tubula uzrokovano ishemijom ili toksinima

Akutna ishemijska nekroza tubula razvija se iz akutne prerenalne insuficijencije bubrega ako se uzroci hipoperfuzije ne otklone
Dugotrajna smanjena cirkulacija kroz bubrege dovodi do ishemije i teško oštećenje – nekrozu ćelija tubula

19

Prognoza akutne nekroze tubula

Uprkos napretku u lečenju smrtnost se ne menja i iznosi oko 50%

Tri grupe poremećaja u akutnoj nekrozi tubula:
1. Poremećaji uzrokovani akutnim smanjenjem funkcije bubrega (oštećenja svih organa i sistema neizlučenim materijama)
2. Poremećaji koji prate oboljenje ili stanje koje je uzrokovalo akutnu tubulsku nekrozu
3. Komplikacije (infekcije, sepsa, komplikacije uzročnog oboljenja)

Akutna toksična nekroza tubula nastaje usled delovanja toksičnih supstanci: teški metali, organski rastvarači, otrovi gljiva, lekovi, kontrasti

20

Najčešće nefrotoksični lekovi i rendgenski kontrasti

Hemoglobin (hemoglobin) i mioglobin (rabdomioliza) se izlučuju preko bubrega i oštećuju ih nakupljajući se u tubulima gde mogu izazvati akutnu nekrozu tubula

Biohemijske promene u serumu u akutnoj insuficijenciji bubrega

Povećano	Sniženo
Kalijum Ureja Kreatinin Fosfat Magnezijum Vodonikov jon Mokraćna kiselina	Natrijum Bikarbonati Kalcijum

21

Laboratorijske analize u razlikovanju prerenalne i renalne insuficijencije bubrega

	Prerenalno oštećenje	Renalno oštećenje
Natrijum (urin)	< 20 mmol/L	> 40 mmol/L
Osmolalnost Urin/plazma	Plazma < Urin > 1.5 : 1	Plazma = Urin < 1.1 : 1
Ureja/Kreatinin Ureja urin/plazma	Ureja > Kreatinin > 20 : 1	Ureja = Kreatinin < 10 : 1
Sediment urina	Normalan/ Hijalini cilindar	Granulirani cilindar, Tubularne ćelije
Albuminurija	0.3 g/L	> 0.3 g/L

22

Glomerulonefritisi

Glomerulonefritisi obuhavataju grupu bolesti bubrega koje karakterišu patološke promene u glomerulima sa imunološkom osnovom, na pr taloženje imunih kompleksa
Glomerulonefritisi se mogu ispoljiti kao:
- Akutni nefrotski sindrom sa hematurijom, hipertenzijom i edemom
- Akutna ili hronična insuficijencija bubrega
- Proteinurija koja dovodi do nefrotskog sindroma (proteinurija, hipoproteinemija i edem)

Pojava proteinurije, eritrociturije, hipertenzije i smanjena funkcija bubrega

2 grupe promena u glomerulima:
- Neproliferativne promene (promene bazalne membrane ili skleroza glomerula)
- Proliferativne promene (proliferacija razliitih ćelija glomerula, najčešće mezangijskih ćelija

23

Klasifikacija glomerulonefritisa

Biopsijom i histološkim pregledom tkiva bubrega, WHO je podelila glomerulonefritise prema poreklu na:
Primarni glomerulonefritisi
promene se dešavaju jedino ili pretežno u glomerulima (najčešće nepoznatog uzroka), 11 histoloških tipova
Sekundarni glomerulonefritisi
javljaju se u toku različitih sistemskih bolesti (nasledne, metaboličke, i imunološke)
Glomerulonefritisi se mogu se ispoljiti kroz **5 kliničkih sindroma:**
akutni glomerulonefritis, hronični glomerulonefritis, nefrotski sindrom, brzi progresivni gromeluronefritis, asimptomatske abnormalnosti urina
Istim sindromom (iste tegobe i znaci bolesti) mogu se ispoljiti različiti primarni i sekundarni glomerulonefritisi

24

Akutni glomerulonefritis

Posle infekcija izazvanih bakterijama, virusima ili parazitima
Infektivni agensi nisu uzročnici već podstrekači imunskih procesa koji uzrokuju akutno imunsko zapaljenje bubrega
U našoj sredini, najčešće se javlja posle streptokoknih infekcija

Akutni poststreptokokni glomerulonefritis
Akutno, imunsko zapaljenje bubrega posle streptokoknih infekcija gornjih disajnih puteva ili kože (angina, šarlah)
Izazivači su β-hemolitičke streptokoke grupe A – bolest imuno kompleksa
Bolest se ispoljava posle latentnog perioda (angina 1-2 nedelje, infekcija kože – duži latentni period)

Izazivači mogu biti i:
Lekovi, drugi izazivači inflamacije
SLE i druga sistemska oboljenja, endokarditis
Virusna infekcija u vezi sa imunološkim oboljenjem

25

4 karakteristike akutnog glomerulonefritisa:
otoci, hipertenzija, oligurija, hematurija
Ovi poremećaji se ne javljaju uvek istim intenzitetom i ne kod svih pacijenata

U početoj fazi liči na prerenalnu azotemiju, a zatim smanjen klirens kreatinina, povećana koncentracija ureje i kreatinina u serumu
Ubrzana sedimentacija, povišen fibrinogen i CRP

Hematurija (makroskopska i mikroskopska)
Sediment: eritrociti, **dismofni eritrociti**, hijalini, granulirani, **eritrocitni** cilindri
Proteinurija (< 3g/24 h)

Znaci bolesti iščezavaju najčešće tokom druge nedelje, a eritrociti u urinu se mogu zadržati do godinu dana

26

Brzi progresivni glomerulonefritis

Klinički sindrom koji se ispoljava znacima glomerulonefritisa (proteinurija, hematurija, otoci, hipertenzija) i brzim propadanjem funkcije bubrega
Ako se ne leči u ranoj fazi, za nekoliko meseci dovodi do potpunog gubitka funkcije bubrega

Nefrotski sindrom

karakteriše ga masivna proteinurija >3.5 g/24h i hipalbuminemija (<30 g/L)
Prema uzročnom oboljenju deli se na:
Primarni nefrotski sindrom, kao posledica primarnih glomerulskih bolesti
Sekundarni nefrotski sindrom, nastaje u toku različitih bolesti a bubreg je samo jedan od organa zahvaćenih bolešću (hemijska jedinjenja i lekovi, alergeni, imunizacije, otrovi, bakterijske, virusne infekcije, malarija, protozoe, neoplazme, sistemske bolesti, nasledne i metaboličke bolesti, tromboza renalne vene, preeklampsija, odbacivanje transplantata, i td)

27

4 osnovne karakteristike nefrotskog sindroma:
masivna proteinurija>3.5 g/24h, hipoproteinemija, hiperlipidemija, otoci
Lipidurija i pojava masnih tela u urinu (degenerisane tubulske ćelije reapsorbuju lipoproteine)

Uzrok	Kliničke i biohemijske promene	Mehanizam nastanka
Glomerulonefritis sa minimalnim histološkim promenama	proteinurija	oštećenje glomerula
Membranozni glomerulonefritis	proteinurija	Oštećenje glomerula
Idiopatski	edem	hipalbuminemija
Karcinom, lekovi, infekcije (malarija, hepatitis B, C, CMV, HIV)	Imunodeficijencija	sniženi imunoglobulini i komplement
Lupus, reumatoidni artritis, saarkoidoza, ulcerozni kolitis	tromboembolije	hiperfibrinogenemija i snižen antitrombin
Dijabetična nefropatija i drugi oblici glomerulonefritisa	hiperlipidemija	Povećana sinteza lipoproteina

28

Hronični glomerulonefritis

Bolest dugog toka koja postepeno ali progresivno oštećuje glomerule

Jedan od 3 najčešća uzroka gubitka funkcije bubrega

U većini slučajeva nepoznatog uzroka, ređe posle akutnog glomerulonefritisa

Hronični glomerulonefritis je podmukla bolest, jer protiče bez ikakvih simptoma i znakova, može da traje decenijama
Obično se otkrije slučajno, laboratorijskim pregledima zbog druge bolesti

Sediment: eritrociturija, dismorfni eritrociti, eritrocitni cilindri,
Umerena proteinurija
Povećana ureja, kreatinin, mokraćna kiselina u serumu, hipertenzija, često prvi znaci bolesti

29

Asimptomatske abnormalnosti urina

Pojava proteina i/ili eritrocita u urinu, sa normalnim nalazom sedimenta,bez tegoba i poremećaja funkcije bubrega
Obično se otkriva slučajno
Ako se proteinurija održava (>1.5 g/24h) preporučuje se biopsija bubrega
Asimptomatska mikrohematurija sa malobrojnim ili bez simptoma definiše se pojavom više od 3eritrocita/vp (hpf) i može biti posledica:
• Oboljenja bubrega (glomerulonefritisi, tumori bubrega, vaskularne bolesti bubrega, kristalurije, nasledne bolesti, lekovima uzrokovana, povrede)
• Oboljenja mokraćnih puteva (kamenci, tumori, infekcije, lekovima uzrokovana, povrede
• Nebubrežnih bolesti (koagulopatije, visoka telesna temperatura, vakcinacija, marš hematurija)
Asimptomatska hematurija bez proteinurije najčešće je bezopasna i ne ugrožava funkciju bubrega.

30

Primarni i sekundarni glomerulonefritisi (GNF)

Nefrotski sindrom sa minimalnim histološkim promenama
Najčešći tip GNF koji dovodi do nefrotskog sindroma kod dece, kod odraslih 10-15%.Prognoza je dobra, bolest protiče kroz remisije i relapse čija učestalost i trajanje pokazuje velike razlike

Fokalno-segmentna glomeruloskleroza
Javlja se kod 20-25% odraslih sa nefrotskim sindromom
Ima progresivan tok i nelečeni bolesnici razviju terminalnu fazu bubrežne insuficijencije od 5 do 20 godina, retko dolazi do remisije

Membranozna nefropatija
Najčešći tip GNF sa primarnim nefrotskim sindromom ali i u sekundarnom nefrotskom sindromu uzrokovan hepatitisom B i C, SLE, tumorima
Tipično se ispoljava proteinurija i otoci, retko sa hipertenzijom i mikrohematurijom, prognoza je dobra, bolest je sporoprogresivna

31

Membranoznoproliferativni glomerulonefritis

Može biti primarni, nepoznatog uzroka, ili sekundarni udruženi sa infekcijama (hepatitis C), autoimunim bolestima (SEL), i dr
Ispoljava se asimptomatskom proteinurijom i mikrohematurijom, ili nefrotskim sindromom, niska koncentracija komplementa intermitentno u tipu I, niska koncentracija C3 komplementa uvek u tipu II
Bolest ima hronični, nepredvidiv tok, bolja prognoza kod dece

IgA nefritis
Najčešći primarni GNF u svetu, ranije smatran bezopasnim, danas se zna da kod 20-30% bolesnika dovodi do potpunog gubutka funkcije bubrega
Ispoljava se asimptomatskom mikrohematurijom sa ili bez proteinurije, ali i makroskopske hematurije koje prate infekciju gornjih respirativnih puteva

32

Henoch-Schönleinova purpura
Klinički sindrom sa kožnim promenama, bolovima u stomaku i zglobovima, GNF
Danas se svrstava u sistemske vaskulitise zbog nalaza zapaljenja malih krvnih sudova kože, pretežno kod dece iako se javlja kod odraslih
Lupusni nefritis
SEL je sistemsko autoimuno oboljenje koje se odlikuje brojnim imunskim abnormalnostima, promene na koži, zglobovima, seroznim membranama, CNS, bubrezima, i drugim organima (5 klasa bolest SLE)
Zahvaćenost bubrega u toku SLE varira 35-90%
Odlikuje ga raznolikost kliničkog ispoljavanja bolesti, i različit tok
U početku se mogu pojaviti samo asimptotske abnormalnosti u urinu koje mogu dugo ostati neotkrivene, kasnije 40% bolesnika ispoljava lupusni nefritis kao nefrotski sindrom
Tok bolesti zavisi od histoloških promena, ali i od napredovanja promena na drugim organima i sistemima
Prognoza bolesti zavisi od ranog otkrivanja bolesti i efikasnog lečenja

33

Amiloidoza
Grupa različitih bolesti sa vanćelijskim nagomilavanjem proteina koje imaju izgled finih vlakana koja se nagomilavaju u različitim tkivima, pa i glomerulima bubrega
Iako 80% bolesnika ima bolest bubrega, to je multisistemska bolest koja uzrokuje oštećenje srca, jetre, GITa, zglobova, kože
Bolest se ispoljava proteinurijom, često nefrotskim sindromom i razvojem insuficijencije bubrega, lečenje nedovoljno efikasno

Renalni vaskulitisi
vaskulitisi su raznorodna grupa bolesti koje odlikuje zapaljenje krvnih sudova razliitih veličina i u različitim organima pa i u bubrezima
Progrosivnog toka, kada bolest bubrega postane dominantna

HIV nefropatija
Infekcija HIVa udružena je sa razliitim bolestima bubrega, najčešće akutna bubrežna insuficijencija i različiti oblici GNF

34

Dijabetesna nefropatija

Hronična komplikacija Diabetes mellitusa tipa I (kod 30% bolesnika) i tip II (10-40%), uz retinopatiju i hipertenziju
Na pojavu nefropatije utiče trajanje dijabetesa, genetska predispozicija, rasa, kontrola glikemije, hipertenzija, i dr

U razvijenim zemljama najčešći je uzrok insuficijencije bubrega koja ih dovodi do dijalize (40% bolesnika su sa dijabetesnom nefropatijom)

Samo mali broj bolesnika razvija bolest u prvih 10 godina dijabetesa, najčešće se otkriva posle 20 god, a retko kod bolesnika sa preko 35 god

Hiperglikemija utiče na funkciju bubrega tako što povećava GFR i filtracioni pritisak u glomerulima, pa se povećava propustljivost glomerulske membrane, što je uzrok proteinurije
Za rano otkrivanje promena na glomerulskoj membrani radi redovna kontrola mikroalbuminurije kod bolesnika sa diabetes mellitusom

35

Klinička slika i tok dijabetesne nefropatije
Promene u bubrezima razvijaju se razvijaju neprimetno, do pojave znakova bolesti prođe više godina
Faze bolesti: faza glomerulske hiperfiltracije, faza početne dijabetesne nefropatije, faza dijabetesne nefropatije, faza insuficijencije bubrega
Promene strukture i funkcije bubrega u ranoj fazi dijabetesne nefropatije su reverzibilne i mogu se zaustaviti dobrom regulacijom dijabeta i hipertenzije

Povećana glomerulska filtracija – znak upozorenja
Mikroalbuminurija – znak početka bolesti
Proteinurija – znak bolesti
Klinički ispoljena dijabetesna nefropatija praćena je perzistentnom proteinurijom od 0.5 g/24h, i u svakom uzorku urina
Hipertenzija ubrzava napredovanje nefropatije, ali i dijabetesnu nefropatiju kod 75% bolesnika prati hipertenzija
Drugi pratilac dijabetesne nefropatije je dijabetesna retinopatija

36

Vodič za ispitivanje mikroalbuminurije

Mikroalbuminurija se definiše kao izlučivanje albumina između 30 – 300 mg/24 h
Preporučuje se prvi jutarnji urin, srednji mlaz
Ako je indeks albumin/kreatinin≥2.5 mg/mmol (muškarci) i ≥3.5 mg/mmol (žene) ponoviti određivanje u još 2 uzorka u toku jednog meseca (isključiti druge uzroke povećanog indeksa)
Ako je indeks u jednom ili u oba uzorka urina veći od ≥2.5 mg/mmol (muškarci) i ≥3.5 mg/mmol (žene, potvrđuje se mikroalbuminurija)
Proveriti koncentraciju proteina u 12h ili 24h urinu
Ako je mikroalbuminurija potvrđena, na svakoj kontroli pratiti krvni pritisak, lečenje sa ACE inhibitorima, GFR (kreatinin)

Ako nema mikroalbuminurije u 2 od 3 uzorka, ponoviti određivanje na sledećoj kontroli

37

Endemska nefropatija
Bolest bubrega iz grupe tubulointesticijskih bolesti, koja je do sada registrovana samo na Balkanu – balakanska nefropatija
Bolest nepoznatog uzroka
U Srbiji je prvi opisao prof Vojislav Danilović 1957.g koji je radeći u Lazarevcu zapazio pojavu ove bolesti
Endemska nefropatija se javlja u ograničenim područjima Srbije (oblast Kolubare), Bosne, Hrvatske, Rumunije i Bugarske
Žarista bolesti su mozaički raspoređena u području, a u samim žarištima su mozaički raspoređena zahvaćena sela i porodice
Bolest se javlja kod 1.10% stanovnika endemskih naselja, ne pre 20.g života, najčešće u 50.-60.g života
Endemska nefropatija – bolest zemljoradnika u endemskim područjima
Osnovna odlika je sporo napredovanje bolesti, pa mnogi bolesnici ne razviju terminalni stadijum bubrežne insuficijencije
Učestala pojava tumora mokraćnih puteva (uretera i bubrežne karlice ćešće, ređe mokraćne bešike)
Porodična bolest, zahtevaju se redovni pregledi članova porodice

38

Infekcije urinarnog trakta (UTI)
Prisustvo mikroorganizama u urinarnom traktu: 80% akutnih infekcija uzrokuje Escherichia coli, koja je uobičajeni stanovnik debelog creva
Svaka peta žena ima bar jednom tokom svog života infekciju, a kod mnogih se infekcije ponavljaju više puta
Najćešći put infekcije je ascendentno, kroz izvodni kana, uretru
Ćešća kod žena jer je uretra kraća
Ako se infekcija ne leči dospevaju do bubrežne karlice izazivajući zapaljenje bubrega

Klasifikacija infekcija urogenitalnog trakta
Nekomplikovana infekcija donjeg urotrakta (cystitis)
Nekomplikovana infekcija gornjeg urotrakta - pyelonephritis (PNF)
Komplikovana infekcija urotrakta sa ili bez PNF
Urosepsa
Urethritis
Prostatitis,epididymitis,orchitis

39

Dijagnostički kriterijumi za UTI

Klinički simptomi
Laboratorijske analize (urin,sekreti iz uretre,eksprimat prostate)
Izolovanje uropatogena(UK, bris uretre,spermokultura, + antibiogram)
Signifikantan mikrobiološki nalaz je broj bakterija u urinu veći od 10^5 kolonija bakterija na mL urina

Nekomplikovana infekcija urotrakta
Epizoda akutnog cystitisa ili PNF u inače zdravih osoba
Komplikovana infekcija urotrakta
Akutna ili hronična infekcija koja zahvata bubrežni parenhim i udružena je sa funkcionalnim ili strukturnim anomalijama (opstrukcija i staza urina)
Asimptomatska bakteriurija, nema kliničke slike
$\geq 10^5$ bakterija/mL u 2 uzastopna uzorka urina u razmaku od ≥24 h
Piurija, >10 Le/vp (hpf), pozitivna Le esteraza na test traci

40

Faktori rizika za komplikovanu infekciju urinarnog trakta

- Pol, Starost
- Funkcionalne ili anatomske anomalije urinarnog trakta
- Hospitalizacija
- Trudnoća
- Prisustvo urinarnog katetera
- Skorašnja urinarna infekcija
- Diabetes mellitus, imunosupresivna terapija, imunodeficijencija

Faktori rizika utiču na izbor dijagnostičkih procedura,dužinu terapije i prevenciju recidiva infekcije

41

Nekomplikovana infekcija donjeg urinarnog trakta - cystitis
Incidenca 0,5% po osobi godišnje u opštoj populaciji
Faktori rizika kod mlađih – promiskuitet,korišćenje spermicidnih kremova i dijafragme
Uzročnik: u 70-95% E.colli
Klinička slika: učestalo i urgentno mokrenje, suprapubični bol, hematurija (40%)
Pregled urina
Zamućen urin, neprijatnog mirisa
Test trake: Hg: pozitivan u 30%
Le esteraza: najčešće pozitivna
nitriti: najčešće pozitivni
Mikroskopski nalaz sedimenta urina
eritrociti: prisutni kod 30-50%
leukociti: skoro uvek prisutni >10/vp(hpf)
bakterije najčešće prisutne

42

Terapija cystitisa

Izlečenje u 50-70%
Guidelines UTI Working Group EAU, 2007:

- Trimetoprim/sulfametoksazol (Bactrim)
- Fluorohinoloni(Ciprofloksacin,Orfloksacin
- ß laktami(amoxicillin,ampicillin)
- Cefalosporini
- nitrofurantoin

Trajanje terapije
Single dose (!?), 3, 7, ili 10 dana
Za kontrolu efekta terapije dovoljno je uraditi analizu urina

U slučaju perzistiranja simptoma kao i pojave simptoma posle 2 nedelje od terapije obavezna je urinokultura sa antibiogramom

43

Nekomplikovana infekcija gornjeg urinarnog trakta - PNF
Akutni pijelonefritis je akutni tubulointersticijski nefritis izazvan bakterijama(u 92% E.colli)
Klinička slika
Simptomi nastaju naglo, često nakon cystitisa
Povišena telesna temperatura (>38 ºC), groznica
Muka, gađenje, povraćanje
Jednostrani ili obostrani slabinski bol
Pregled urina
Zamućen urin
Test trake: proteini pozitivni u >50%
Le esteraza pozitivna
nitriti pozitivni
Mikroskopski nalaz sedimenta urina
Leukociti >10 /vp (hpf), prisutne Gliter ćelije
Le cilindri često prisutni
Bakterije prisutne

44

Komplikovana infekcija urinarnog trakta
Hronični pijelonefritis nastaje usled dugotrajnih i ponavljanih infekcija gornjih mokraćnih puteva
Laboratorijski nalazi – nisu uvek specifični
Zamućen urin

Test trake: proteini pozitivni(<1g/L)
Leuocitna esteraza pozitivna
nitriti pozitivni

Mikroskopski nalaz sedimenta urina
Leukociti prisutni u velikom broju
Le cilindri često prisutni
Bubrežne epitelne ćelije prisutne u značajnom broju
Granulirani cilindri prisutni
Bakterije prisutne
Dijagnoza se postavlja isključivo intravenskom urografijom

45

Bolesti bubrega izazvane lekovima

Spadaju u grupu tubulointersticijskih bolesti
U toku terapije ili nekoliko nedelja kasnije

Lekovi koji uzrokuju akutni tubulointesticijski nefritis:
Antibiotici: penicilin i derivati, cefalosporini, rifampici, gentamicin, vankomicin
Analgetici i antiinflamatorni lekovi: indometacin, fenoprofen, naproksen
Sulfonamidi
Antikonvulzivi
Diuretici: tiazidi, furosemid, i dr
Drugi lekovi: alopurinol, kaptopil, cimetidin, idr
Klinička slika: groznica, temperatura, ospa po koži
Hematurija, proteinurija, eozinofilija, znaci akutne bubrežne slabosti

46

Nefropatija zbog upotrebe analgetika
Izaziva je dugotrajna upotreba kombinovanih analgetika: aspirin, fenacetin, aceaminofen, u kombinaciji sa kofeinom, kodeinom, pirazolonom
Nastaje najčešće kod osoba sa čestim glavoboljama, bolovima u zglobovima i mišićima, hiperemotivnim i neurotičnim

Bolesti bubrega i trudnoća
Infekcije urinarnog trakta su česte kod trudnica
Preeklampsija je sindrom trećem trimestru ili pred kraj trudnoće, a odlikuje se pojavom hipertenzije, edema i proteinurijom (EPH gestoza)
Ukoliko se ne leči nastaje **eklampsija** (grčevi i koma) ili **HELLP** sindrom (hemolizna anemija, povišeni enzimi jetre, i nizak broj trombocita)
Mehanizmi nisu u potpunosti poznati, osnovni poremećaj je nedovoljan protok krvi kroz placentu, oslobađanje različitih hormona i biološki aktivnih jedinjenja iz posteljice koja oštećuju endotel krvnih sudova

47

Opstrukcija mokraćnih puteva

Poremećaj proticanja urina duž urinarnog trakta: ureter, mokraćna bešika i uretra
Uzroci opstrukcije
Urođene abnormalnosti mokraćnih puteva: na ureteru, mokraćnoj bešici i uretri, dolazi do vraćanja urina što je uslov za nastanak infekcije
Stečeni uzroci se dele na unutrašnje i spoljašnje
Unutrašnji uzroci: ureter (kamenci, tumori, zapaljenje, koagulumi krvi); mokraćna bešika (uvećana prostata, tumori, kamenci, funkcionalni poremećaji); uretra (tumori, kamenci, fimoza)
Spoljašnji uzroci: ureter (trudnoća, tumori materice i debelog creva, retroperitonealna fibroza); mokraćna bešika (tumori debelog creva, trauma); uretra: trauma

48

MOKRAĆNI KAMEN

Pripada grupi biominerala

Proizvod je multifaktorijalnog procesa koji se sastoji od:
- Socio-ekonomskih
- Genetskih
- Konstitucionalnih faktora

Simptomi različitih poremećaja javljaju se danas sa prevalencom 4-10%

Recidivi mokraćnog kamena u vezi su sa sastavom kamena:

50-100% kod netretiranih

10-15% kod tretiranih pacijenata

49

Nefrokalkuloza

Označava prisustvo kamenaca u bubrežnoj čašici ili karlici
Jedno od najčešćih oboljenja bubrega od koga boluje 1-5% stanovnika
Rekurentnost 70-80% (50% u toku 5 g. od izbacivanja prvog kamena)
Kamenci nastaju usled narušene ravnoteže između čuvanja vode i izlučivanja slabo rastvorljivih sastojaka

Teorija inhibitora kristalizacije

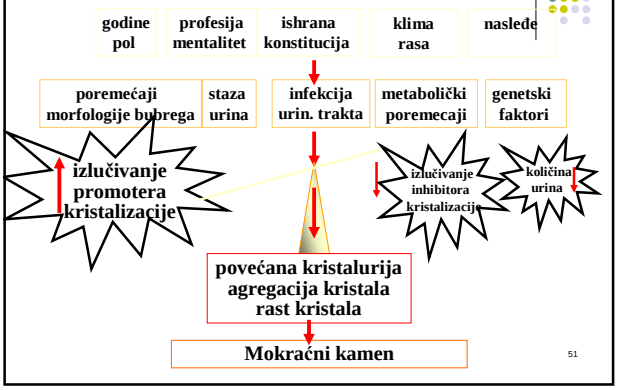
Inhibitor je supstanca koja sprečava ili usporava nukleaciju kristala soli koje stvaraju kamen

Organski fiziološki inhibitori su:
- citrat
- makromolekularni glikozaminoglikani (GAG)
- kiseli glikoproteini

Neorganski fiziološki inhibitori su supstance male molekulske mase:
- pirofosfat
- magnezijum
- cink, berilijum, bakar, stroncijum, molibden (elementi u tragu)

50

Uticaj razlicitih faktora na formiranje mokracnog kamena



51

Različita patogeneza bubrežnih kamenaca uslovljava i njihov heterogen sastav
Kamenci se obično dele prema osnovnom poremećaju koji uzrokuje njihovo stvaranje
Najčešće su to metabolički poremećaji, dok se nemetabolički uzroci mogu otkriti samo kod 10-15% slučajeva nefrolitijaze

Učestalost metaboličkih i nemetaboličkih poremećaja u stvaranju kamenaca

Apsorptivna hiperkalciurija: 20 %
Idiopatska hiperkalciurija: 15 %
Renalna hiperkalciurija: 5 %
Primarni hiperparatireoidizam: 3 %
Hiperurikozurijska kalcijumska nefrolitijaza: 10 %
Hiperoksalurija: 2%
Cistinurija: <1 %
Hipocitraturija: 10 %
Hipomagnezurija: 5 %
Infekcija (struvitni kamenci): 1%
Mala zapremina urina: 10 %

52

Hiperkalciurija
Kod 25% pacijenata sa kalcijum oksalat/fosfat kamenom

Uzroci
Primarni hiperparatireoidizam (hipekalcemija)
Idiopatska (normalna koncentracija kalcijuma u serumu ali je povećana intestinalna apsorpcija kalcijuma)

Hiperoksalurija
Primarna je veoma retka kao metabolički poremećaj

2 tipa hiperoksalurije:
Tip 1je povezan je sa povecanom sintezom oksalata u jetri, i povećanu ekskreciju oksalata (depozit kristala u tkivima-bubreg)
Tip 2 je benigniji, postoji povećana ekskrecija oksalne kiseline ali nema depozita
Sekundarna hiperoksalurija zbog intestinalne apsorpcije (inflamacija,malapsorpcija)

53

Hipocitraturija je poremećaj u kome je izlučivanje citrata manje od 1,7 mmol
Javlja se u približno 50% bolesnika sa kalcijumskim kamencima

Kao inhibitor kristalizacije citrat sa kalcijumom stvara rastvorljivo jedinjenje i sprečava vezivanje kalcijuma sa fosfatima i oksalatima

Citrat je organski anjon i predstavlja intermedijalni produkt metabolizma svih ćelija
Citrat dospeva glomerularnom filtracijom u proksimalni tubul i 75% citrata se reapsorbuje na nivou proksimalnih tubula
Citrat se sekretuje kao normalan sastojak urina u količini do 3 mmol/dan

Mehanizam inhibitornog dejstva citrata sastoji se u vezivanju Ca jona tako da se 70% Ca u urinu isključuje iz kristalizacije ili inhibira nukleacija CaOx i CaP kristala.

54

Osnovni uzrok hipocitraturije je acidoza ili retencija kiselina
Ovi mehanizmi su odgovorni za hitocitraturiju u:
- distalnoj renalnoj acidozi
- hroničnim dijarejama
- hipokalemiji uzrokovanoj tiazidima
- stanjima posle dugotrajne fizčke aktivnosti (laktatna acidoza) i
- urinarnih infekcija

Kod većine bolesnika uzrok hipocitraturije je nepoznat.
Hipocitraturija može biti i posledica velikog unosa natrijuma, što dovodi do metaboličke acidoze i redukcije ekskrecije citrata.

Obilan unos proteina životinjskog porekla može doprineti opterećenju kiselinama čime se snižava ekskrecija citrata.

55

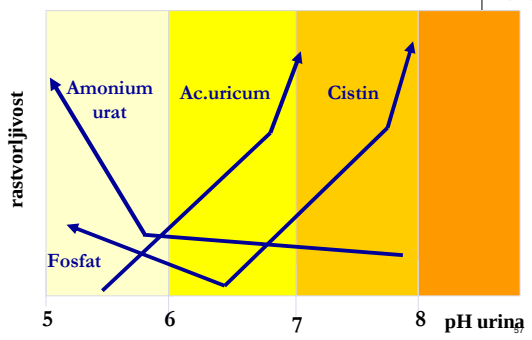
pH urina
Fosfati i amonijum-urat se bolje rastvaraju u kiselom urinu a mokraćna kiselina i cistin u alkalnoj sredini
U lečenju cistinske i uratne kalkuloze alkalizacijom urina postiže se hemijsko rastvaranje kamenaca, medutim, alkalizacija urina uvek nosi opasnost od taloženja fosfata.

U slučaju da je pH urina manji od 5,5 postoje povoljni uslovi za kristalizaciju mokraćne kiseline i stvaranje uratne kalkluloze
Kristali mokraćne kiseline mogu da postanu jezgro za kristalizaciju i Ca-oksalata, pa dugotrajna povećana kiselost urina može dovesti do stvaranja uratnih i kalcijumskih kamenaca.

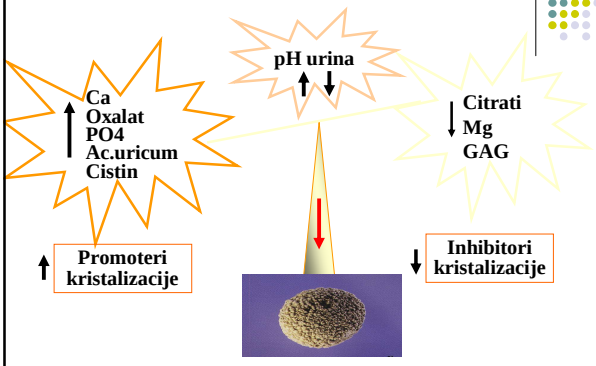
pH urina utiče na delovanje pojedinih inhibitora kristalizacije.
Inhibitorni potencijal pirofosfata i citrata za CaOx kristale najveći je pri pH 6-7, dok u inhibiciji CaP kristala, isti inhibitori su najaktivniji pri nižim pH

56

Različita rastvorljivost supstanci u zavisnosti od pH urina



57



58

Vrste mokraćnih kamenaca

U zemljama zapadne hemisfere kamenci se uglavnom sastoje od soli kalcijuma, mokraćne kiseline i cistina.

Najčešći su kalcijumski kamenci koji čine oko 75% svih kamenaca a sastavljeni su od kristala kalcijum-oksalata i/ili klacijum-fosfata

Među nekalcijusmkim kamencima najčešći su uratni, struvitni (Mg-NH4-PO4) i cistinski, a retko kamenci od 2,8-dihidroksiadenina ili silikata.

59

Dijagnoza bubrežne kolike
Bubrežna kolika je napad žestokih bolova koji nastaju kada kamenac iz bubrežne karlice krene duž uretra
Dijagnoza se postavlja pregledom urina i ultrazvukom
Nalaz mikro-, makro-, hematurije dokaz su bubrežne kolike

Nakon smirenja bolova, savetuje se unošenje dovoljno tečnosti da bi se omogućilo izbacivanje kamenca

Kada se kamen ne izbaci spontano i izazove opstrukciju mokraćnih puteva, nesnosne bolove, hematuriju, mora biti uklonjen

Tretman
Ekstrakorporalna litotripsija se koristi za razbijanje kamena udarnim talasima koji se prenose do bolesnika kroz vodenu sredinu (stavljanjem bolesnika u kadu sa vodom)
Perkutana ultazvučna litotripsija
Endoskopska ili hidraulična litotripsija

60

Dijagnostički protokoli u kalkulozi urinarnog trakta

- Efikasnija i efektivnija kategorizacija pacijenata sa kamenom
- Prevencija recidiva

Laboratorijska ispitivanja

Hitna dijagnostika | **Standardni protokoli** | **Specijalna ispitivanja**

Preporuke
Albrecht Hesse, Hans-Goran Tiselius, Andrea Jahnen
Urinary stones: diagnosis, treatment, and prevention of recurrence.S. Karger AG, 2002.

61

STANDARDNI PROTOKOLI

✓ Ispitivanje faktora rizika i mehanizama odgovornih za nastanak kamena

✓ Nakon prve epizode i/ili otkrivanjem mokraćnog kamena

Biohemijska ispitivanja

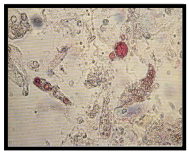
✓ Prvi jutarnji urin

✓ Pojedinačni uzorci urina (dnevni profil pH)

✓ Krv

✓ 24 h urin (uzorak 1)

✓ 24 h urin (uzorak 2)



24h Urin (Uzorak 1)

Obavezno	**Granice odlučivanja**
Relativna gustina	> 1.010 g/cm^3
Zapremina urina	< 2.0 L
Mokraćna kiselina	> 4.0 mmol/L
Citrati	< 2.5 mmol/L
Kreatinin	7-13 mmol/L žene 13-18 mmol/L muškarci
Dopunske analize	
Magnezijum	< 3.0 mmol/L
Neorganski fosfat	> 35 mmol/L
Amonijum	> 50 mmol/L
Cistin	> 0.8 mmol/L

Ureja, natrijum, kalijum, hloridi i fosfat (u praćenju dijetetskog protokola)

Albrecht Hesse, Hans-Goran Tiselius, Andrea Jahnen.
Urinary stones: diagnosis, treatment, and prevention of recurrence.S. Karger AG, 2002.

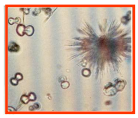
63

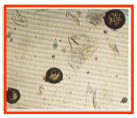
24h Urin (Uzorak 2)

Obavezno	Granice odlučivanja
Kalcijum	> 5.0 mmol/L > 8.0 mmol/L (hiperkalciurija)
Oksalati	> 0.5 mmol/L

Ispitivanje sastava kamena

✓ Hemijsko ispitivanje
✓ IR-spektroskopija





Evaluacija rezultata

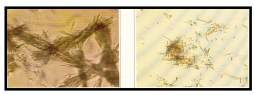
✓ Rezultati biohemijskog ispitivanja upoređuju se sa sastavom kamena

✓ dalje dijagnostičke procedure

64

Krv (serum, puna krv)

Obavezno	**Referentni opseg**
Kalcijum (jonizovani kalcijum)	2.0-2.5 mmol/L (1.12-1.32 mmol/L)
Mokraćna kiselina	119-380 µmol/L
Neorganski fosfat	0.81-1.29 mmol/L
Kreatinin	25-100 µmol/L
Dopunske analize	
PTH	zavisno od metode



pH: 7.35-7.45
pCO_2: 35-45 mmHg/pO_2: 80-90mmHg
HCO_3: 22-26 mmol/L/BE: ±2 mmol/L

65

Konzervativno lečenje nefrokalkuloze
Sprovodi se sa ciljem da se spreči stvaranje novih kamenaca

Opšte mere sprovode svi bolesnici:
- uzimanjem dovoljne količine tečnosti da se obezbedi diureza od 2.5 L urina dnevno
- sprovođenjem dijete, izbegavanjem namirnica zavisno od sastava kamenca (**Ca kamenci** – mleko i mlečni proizvodi, jaja; **uratni kamenci** – crvena mesa, iznutrice, alkoholna pića; **oksaltni kamenci** – čokolada, čaj, pića na bazi kole, lisnato povrće, voćni sokovi)

Kod svih bolesnika proveravati prisustvo infekcije mokraćnih puteva i uporno je lečiti

Specifične mere sprovode se kod bolesnika kod kojih se pored sprovođenja opštih mera ponovo stvaraju kamenci
Pored dijetetskih mera primenjuju se lekovi koji deluju na poremećaj (davanje citrata)

66

Hronična insuficijencija bubrega

Stanje ireverzibilnog, progresivnog oštecenja tkiva bubrega, uzrokovano različitim bolestima (najčešće: glomerulonefritis, diabetes mellitus, hipertenzija, pijelonefritis, i policistični bubrezi)

Razvija se asimptomatski dok GFR<15 mL/min ili niže, a zatim progresivno ide ka terminalnoj fazi (End Stage Renal Disease - ESRD) bolesti kada se konzervativni tretman mora zameniti dijalizom ili transplantacijom

Od otkrivanja bolesti do terminalne faze prode od nekoliko meseci do nekoliko godina

Hronična bolest bubrega definise se kao ostecenje funkcije i/ili strukture bubrega koje traje najmanje 3 meseca, a hronična insuficijencija bubrega kao smanjenje GFR ispod 60 mL/min

67

Klasifikacija uzroka hroničnog renalnog oštećenja (Kaplan)

1. **Primarna glomerulska oboljenja**
   Hronični glomerulonefritis (različiti tipovi)
   Sistemski eritemski lupus
   Poliartritis nodosa
2. **Renalne vaskularne bolesti**
   Maligna hipertenzija
   Renalna venska tromboza
3. **Inflamatorne bolesti**
   Hronični pijelonifritis
   Tuberkuloza
4. **Metaboličke bolesti**
   Diabetes mellitus
   Giht
   Amiloidoza

68

5. **Nefrotoksini**
   Aminoglikozidi
   Analgezija
   Hronično trovanje teškim metalima

6. **Opstrukcije u urinarnom traktu**
   Kamenci
   Hipertrofija prostate
   Kongenitalne anomalije donjih urinarnih puteva

7. **Kongenitalne anomalije bubrega**
   Hipoplastični bubrezi
   Policistični bubrezi

8. **Druga oboljenja**
   Hronični radijacioni nefritis
   Balkanska nefropatija

69

Sa trajanjem bolesti povećava se broj nefrona koji su izgubili funkciju

Preostali nefroni pokušavaju da nadomeste rad nefunkcionalnih nefrona:
- povećanim izlučivanjem preko tubula
- vazokonstrikcijom eferentne arteriole (odvodi krv iz glomerula) što dovodi do porasta pritiska u glomerulima i hiperfiltracije

Povećani pritisak u glomerulima vremenom dovodi do skleroze glomerula i progresivnog propadanja svih nefrona

Metaboličke karakteristike hronične bubrežne insuficijencije
ekskretorne, endokrine i metaboličke funkcije su ugrožene

- Gubitak sposobnosti koncentrisanja i dilucije urina
- Poremećaj homeostaze elektrolita i vodonikovog jona
- Retencija otpadnih produkata metabolizma
- Smanjena sinteza kalcitriola
- Smanjena sinteza eritropoetina

70

Metabolizam kalcijuma i fosfora

U razvoju hronične bubrežne insuficijencije najpre se javlja poremećaj kalcijuma i fosfora ali različitim mehanizmima

Hiperfosfatemija se javlja kada se funkcija bubrega smanji za 70% zbog nedovoljnog izlučivanja i retencije fosfora, što inhibira sintezu kalcitriola i dovodi do hipokalcemije

Hipofosfatemija se primećuje kada se funkcija bubrega smanji za 50% usled nedovoljne sinteze kalcitriola u bubrezima

Posledično se smanjuje apsorpcija kalcijuma u crevima, dolazi do hipokalcemije, i povećane sekrecije parathormona - sekundarni paratiroidizam

71

Homeostaza natrijuma održava se dok GFR ne padne ispod 20 mL/min

Hiperkaliemija nastaje u kasnoj fazi bubrežne insuficijencije

Razvoj metaboličke acidoze zbog smanjenog puferskog kapaciteta kao rezultat smanjene ekskrecije fosfata i sinteze amonijum jona

Umanjena sposobnost reapsorpcije bikarbonata zbog dejstva PTH

Koncentracija H jona u krvi raste a bikarbonata opada pa organizam koristi pufere kostiju, fosfate i karbonate, što dovodi do demineralizacije kostiju

Duboko, ubrzano disanje u metaboličkoj acidozi

72

U hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji nagomilavaju se tzv uremijski toksini koji deluju toksično na ceo organizam
Određuju se u serumu ureja, kreatinin i mokraćna kiselina (NPN)

Klinička slika bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Neurološke promene: letargija, periferna neuropatija
Skeletno-mišićne promene: bolovi, miopatija, zastoj u rastu
Gastrointestinalne promene: anoreksija, muka, gaženje, povraćanje, GIT krvarenja
Kardiovaskularne promene: anemija (normocitna, normohromna), hipertenzija, perikarditis, kardiovaskularne promene
Kožne promene: pruritis, purpura
Genitourinarne promene: nokturija, impotencija
Endokrini poremećaji doprinose razvoju hipertenzije, anemije, i bolesti kostiju

73

Činioci koji učestvuju u nastanku anemije kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Nedovoljna sinteza eritropoetina
Inhibicija eritropoeze uremijskim toksinima
Skračen vek eritrocita
Hroničan gubitak krvi
Nedostatak gvožđa
Nedostatak vitamina B12 i foln kiseline
Česte infekcije
Sekundarni hiperparatireoidizam
Lekovi

Hipertenzija se javlja kod većine bolesnika kao posledica povećane sinteze renina u bubrezima, i nedovoljnog izlučivanja natrijuma i vode
razvoj ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti

74

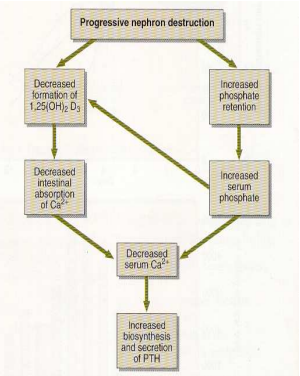


Fig. 2 How hypocalcaemia and secondary hyperparathyroidism develop in renal disease.

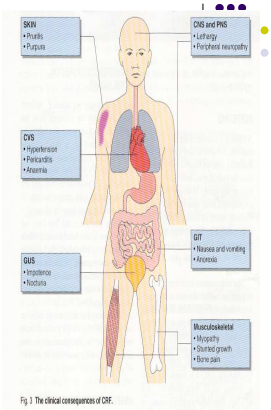


Fig. 3 The clinical consequences of CRF.

75

Stadijumi hronične bolesti bubrega prema vodiču Američke nacionalne fondacije za bubreg

Stadijum	**Opis** **Povećani rizik**	**GFR mL/min** **≥ 90**
1	**Oštećenje bubrega sa normalnom ili povećanom GFR**	**> 90**
2	**Oštećenje bubrega sa blagim sniženjem GFR**	**60 - 89**
3	**Umereno smanjenje GFR**	**30 - 59**
4	**Teško smanjenje GFR**	**15 - 29**
5	**Insuficijencija bubrega**	**< 15 (dijaliza)**

76

Progresivno smanjenje funkcije bubrega i neproteinskih azotnih jedinjenja u krvi

FAZA	PREOSTALA RENALNA FUNKCIJA %	KREATININ U SERUMU µmol/L	UREJA U SERUMU mmol/L
SMANJENJE REZERVE BUBREGA	50 -75	76 - 190	2.5 - 5.0
RENALNA INSUFICIJENCIJA	25 -50	190 - 457	4.1 - 10.0
OSTECENJE BUBREGA	10 - 25	420 - 838	9.1 - 18.2
UREMIJSKI SINDROM	0 -10	> 610	> 13.2

77