

Hodnocení renální funkce u jaterní cirhózy a biomarkery AKI

Výpočet odhadu glomerulární filtrace s použitím hladiny SCr je u jaterní cirhózy značně limitován. Vlastní syntéza SCr je značně snížena v důsledku poruchy proteosyntézy s následnou redukcí svalové hmoty. Hladina SCr je dále ovlivněna tubulární sekrecí kreatininu, její stanovení může navíc interferovat se zvýšenou hladinou bilirubinu. Hladina SCr může být také významně modifikována retencí tekutin a soli, s následným zvýšeným distribučním objemem vedoucím k dilučnímu efektu. A tak už i malá změna hladiny SCr nepochybně reflektuje větší změnu renální funkce. Často používaná frakční exkrece sodíku v moči není rovněž pro diagnostiku HRS-AKI relevantní, neboť je zkreslena již zmíněnou retencí tekutin a soli a současným užíváním diuretik (7).

Citlivějším markerem v hodnocení glomerulární filtrace se zdá využití stanovení cystatinu C – neglykosylovaného, nízkomolekulárního proteinu z rodiny inhibitorů cysteinových proteáz, jenž je filtrovaný glomeruly a plně reabsorbovaný tubuly ledvin. Hladina cystatinu C není zkreslena věkem, množstvím svalové hmoty a přítomností hyperbilirubinémie. Je však ovlivněna sníženou hladinou albuminu, zvýšeným počtem bílých krvinek a C-reaktivního proteinu (CRP). Mnohé studie poukazují na výhody současného stanovování sérového kreatininu a cystatinu C v hodnocení odhadu glomerulární filtrace (8).

Studie z posledních let se soustřeďují na výzkum ostatních močových biomarkerů v diferenciální diagnostice forem AKI u jaterní cirhózy. Zatím nejslibnějším markerem se jeví NGAL (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin) – protein lipokalinové rodiny vázaný na želatinázu ve specifických granulech leukocytů. NGAL se zdá přínosný v diagnostice zejména ATN, u které byly zaznamenány výrazně zvýšené hodnoty (9). Mezi další biomarkery AKI patří IL-18 (interleukin-18), KIM-1 (Kidney Injury Molecule -1) a L-FABP (liver-type-fatty-acid binding protein), jejich rozsáhlejší použití je však stále kontroverzní. Podobně jako NGAL, je IL-18 také mediátorem zánětu, exprimovaným v ledvinných tubulech a makrofázích, uvolňovaný do moče při tubulárním poškození (10). Zavedení stanovování močových biomarkerů do rutinní klinické praxe zabraňují především vysoké náklady se zavedením jednotlivých laboratorních metod.

Patogeneze HRS-AKI

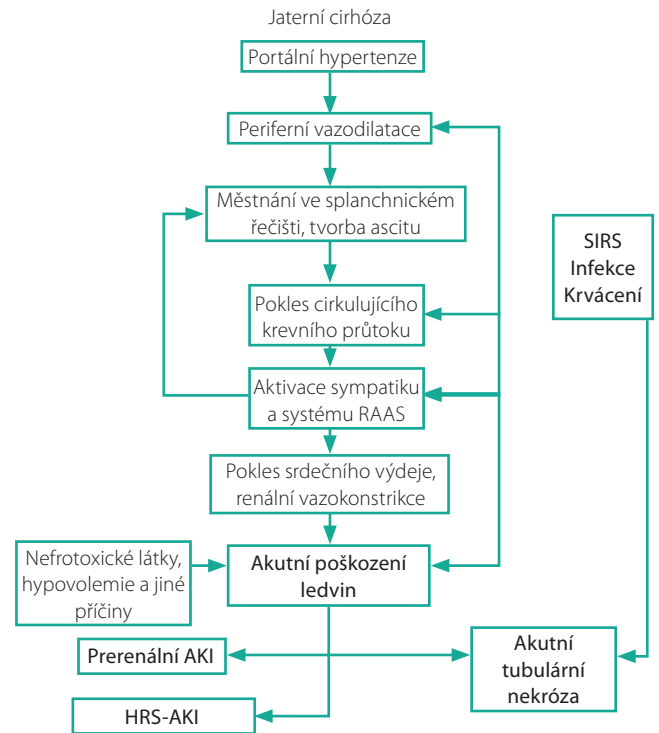
V poslední době došlo k výrazné změně v pohledu na patogenezi HRS-AKI, které ještě do nedávné doby bylo považováno za čistou formu funkčního selhání ledvin, vznikající v důsledku komplexu cirkulačních změn při portální hypertenzi (schéma 1). Velká úloha je nyní přisuzována vlivu zánětlivých změn, které významně ovlivňují terapeutické výsledky s běžně používanými vazokonstriktory ve splachnickém řečišti.

Při rozvoji HRS-AKI se uplatňuje několik patofyziologických mechanismů:

Vazodilatace ve splachnickém řečišti

V důsledku změn při portální hypertenzi dochází k celému komplexu cirkulačních změn s následnými změnami v systémové hemodynamice, vedoucí v konečné fázi k renální vazokonstrikci. Nadprodukce oxidu dusnatého a dalších vazoaktivních působků

Schéma 1. Patogeneze HRS-AKI (upraveno dle (1))



vede k vazodilataci ve splachnickém řečišti a ve většině periferního řečiště. Důsledkem je hyperkinetická cirkulace, která představuje kompenzační mechanismus pro udržení krevního tlaku. Progredující vazodilatace a hyperkinetická cirkulace při jaterní cirhóze však později nedokážou kompenzovat arteriální hypovolemii. V důsledku arteriální hypotenze dochází k aktivaci sympatického nervového systému, systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) a později také adiuřetinu (vazopresinu), s následnou retencí sodíku a vody a následně ke vzniku diluční hyponatremie. Krevní tlak se udržuje zejména v důsledku vazokonstrikce v některých orgánech, např. v ledvinách. Při extrémně vystupňované renální vazokonstrikci dochází k poklesu glomerulární filtrace a rozvoji HRS-AKI. O aktivaci vazopresinu vypovídají zvýšené hladiny kopeptinu – fragmenty prekurzoru vasopresinu, které jsou typicky zvýšené u dekompenzované cirhózy. Zvýšené hladiny kopeptinu korelují s tíží hemodynamických změn u cirhózy a jsou prediktorem rozvoje AKI s horší prognózou (11, 12). Současná terapie HRS-AKI je založena na ovlivnění cirkulujícího objemu aplikací albuminu a splachnických vazokonstriktorů. Roli jiných patofyziologických mechanismů nebo podíl tubulárního poškození potvrzuje skutečnost, že pouze 40 % případů HRS-AKI je reverzibilní (13).

Kardiální dysfunkce

U více než 50 % cirhotiků je popsána abnormální nebo otupělá kardiální odpověď na fyziologický nebo patologický stres, označovaná jako cirhotická kardiomyopatie. Ta společně se sníženým srdečním výdejem přispívá k rozvoji HRS-AKI. Preskripce neselektivních betablokátorů u pacientů s ascitem může predisponovat k rozvoji HRS-AKI a tím horší prognóze. Dávka těchto léků by měla být titrována k udržení středního arteriálního tlaku (MAP) a současně k zabránění rozvoje HRS-AKI (14).