

pokládalo na základě dřívějších studií, hypertrofie levé komory byla přítomna již v časných stadiích chronického onemocnění ledvin. Rozhodujícím faktorem vedoucím k rozvoji hypertrofie levé komory byla u pacientů s chronickým onemocněním ledvin arteriální hypertenze, u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin (stadium 3–5 chronického onemocnění ledvin) byla pro vývoj hypertrofie levé komory srdeční rozhodující snížená poddajnost stěny elastických tepen projevující se zvýšeným pulsním tlakem.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Prevalence hypertrofie levé komory byla v komentované studii nejen výrazně častější než v běžné populaci (Levy et al., 1988), ale také významně vyšší než v předchozích studiích u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Levin et al., 1996; Tucker et al., 1997; McMahon et al., 2004), a byla srovnatelná s prevalencí hypertrofie levé komory u pacientů vstupujících do dialyzačního programu (Foley et al., 1996). Prevalence hypertrofie levé komory byla vysoká již u pacientů v časných stadiích chronického onemocnění ledvin (stadium 1–2).

Hlavním rozdílem mezi italskou populací vyšetřovanou v této studii a dalšími studiemi byl vyšší věk a častější výskyt hypertenze u italské populace. Věk i krevní tlak (včetně pulsního) jsou přitom v běžné populaci nejvýznamnějšími rizikovými faktory vývoje hypertrofie levé komory srdeční. Hlavním rizikovým faktorem pro vývoj hypertrofie levé komory byl v této studii pulsní tlak, který byl zvýšen již u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1–2, tedy s normální nebo jen mírně sníženou glomerulární filtrací. U této populace je zřejmě snížená poddajnost cévní stěny elastických arterií způsobena věkem a hypertenzí, k posouzení účinku chronického selhání ledvin by bylo optimální porovnat výskyt hypertrofie levé komory v této populaci s hypertenzními kontrolami srovnatelného věku bez onemocnění ledvin.

Na rozdíl od jiných studií (Levin et al., 1996) nebyl v této studii hemoglobin nezávislým rizikovým faktorem vývoje hypertrofie levé komory. Proti významu anémie mluví také praktická absence excentrické hypertrofie levé komory srdeční ve vyšetřovaném souboru nemocných. Komentovaná studie je studií průřezovou, nepodává tedy žádné informace o vývoji echokardiografického nálezu, ani o vztahu mezi indeksem hmotnosti levé komory srdeční a mortalitou.

Komentovaná studie dle mého názoru přináší více otázek než odpovídá. Vzhledem k tomu, že hlavním rizikovým faktorem vývoje hypertrofie levé komory srdeční byla u vyšetřených pacientů hypertenze, je jisté zřejmé, jak dobře byla hypertenze u pacientů v předchozím období kontrolována, jak velká část nemocných byla léčena inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II a zejména by bylo třeba mít k dispozici vhodné kontroly a data z longitudinálního sledování pacientů. Naléhavě potřebné je proto vytvoření dostatečně velkých (alespoň stovky pacientů), dlouhodobě prospektivně sledovaných kohort nemocných s chronickou renální insuficiencí, u kterých by bylo pravidelně opakováno echokardiografické vyšetření za současného monitorování vývoje hlavních rizikových faktorů.

Studie nicméně ukazuje, že všichni pacienti s clearance kreatininu nižší než 60 ml/min by měli být vyšetřeni echokardiograficky. Echokardiografické vyšetření by se mělo opakovat zejména v případě patologického vstupního nálezu, suboptimální kontroly hypertenze nebo progresu chronické renální insuficience.

Literatura

- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186–192.
- Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347–354.

Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988;108:7–13.

London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2759–2767.

McMahon LP, Roger SD, Levin A, for the Slimheart Investigators Group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1640–1647.

Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277–1285.

Tucker B, Fabbian F, Giles M, et al. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:724–728.

Komplement a ledviny

Berger SP, Roos A, Daha MR. Complement and the kidney: What the nephrologist needs to know in 2006? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2613–2619.

Cílem přehledového článku bylo shrnout nové poznatky o cestách aktivace komplementu, o roli komplementu u ledvinových onemocnění a o diagnostických metodách v této oblasti.

Mechanismy aktivace komplementu

Tři cesty aktivace komplementu se stýkají na úrovni složky C3 komplementu.

1. *Klasická cesta aktivace komplementu* je zahájena vazbou rozpoznávací molekuly C1q na imunitní komplexy (IK) či molekuly s nábojem. Tím dochází k aktivaci serinových proteáz C1r a C1s. C1s štěpí C4 a C2, které se následně spojují v C4b2 enzymový komplex – C3 konvertázu. Kromě vazby na imunitní komplexy (tvořené IgG či IgM) může dojít k aktivaci C1q také působením apoptotických buněk a proteinů akutní fáze.
2. *Lectinová cesta aktivace komplementu*. Rozpoznávací roli hrají lectiny (tzv. MBL – mannose-binding lectin) či ficoliny (sekretorické proteiny), které rozpoznávají vzorky sacharidových ligandů, vyskytujících se na povrchu řady mikroorganismů a navazují se na ně (Turner, 2003). Po vazbě MBL na ligandy dochází k aktivaci serinových proteáz MASP-2, štěpení C4 a C2, a podobně jako u klasické cesty k tvorbě C4b2a.
3. *Alternativní cesta aktivace komplementu*. Tato cesta je iniciována spontánní hydrolyzou C3 v plazmě, vedoucí k tvorbě C3(H₂O). Tato molekula se váže na faktor B. Následná aktivace faktorem D ústí v tvorbu C3(H₂O) Bb. Tento komplex štěpí další množství složky C3 trvalou a nízkou rychlostí na C3a a C3b. Za přítomnosti aktivních povrchů (např. bakteriální stěny) je C3b chráněn před inaktivací a vytváří se konvertáza C3Bb.

Terminální fáze aktivace komplementu se již neliší. Inkorporace C3b do C3 konvertázy má za následek tvorbu C3bBbC3b u alternativní cesty a C4b2a3b u klasické a lectinové cesty aktivace. Tyto C5 konvertázy zahajují tvorbu membránového útočného komplexu (tzv. MAC – membrane attack complex) tím, že dochází ke štěpení C5 na C5a a C5b. C5b vytváří trimolekulární komplex s C6 a C7. Složky C8 a C9 se včlení do buněčné membrány a poté se navazují na komplex, a vytvářejí tak MAC. Při vyšší koncentraci MAC dochází ke smrti buňky, nižší koncentrace MAC mohou naopak vést k aktivaci buňky. Kromě aktivace MAC se komplement uplatňuje při tvorbě chemoatrakčních anafylatoxinů, C3a a C5a. Důležitá je také úloha štěpných produktů komplementu (C3b, C4b) při odstranění imunitních komplexů a také role MBL a C1q při odstraňování apoptotických buněk.

Role komplementu u renálních onemocnění

Glomerulonefritida (GN). Složky komplementu jsou nalézány v renálních biopsiích (RB). S výjimkou membranoproliferativní GN II. typu je depozice komplementu provázena depozicí imunoglobulinů. Typickými příklady jsou lupusová nefritida (LN) a IgA nefropatie (IGAN).

Lupusová nefritida. Charakteristickým známkou pro LN (označovaným jako „full-house“) je depozice IgG, IgM, IgA, C3 a C4, spolu s C1q je. Pro účast komplementu na vývoji LN svědčí i řada experimentálních studií na zvířatech. Souhrn údajů z klinických a experimentálních studií se přitom zdá nasvědčovat tomu, že časné fáze aktivace komplementu klasickou cestou sehrávají pozitivní úlohu při očistě organismu od apoptotických buněk a IK.

IgA nefropatie. Charakteristickým znakem pro IGAN ve vzorcích tkání z renálních biopsií je ukládání převážně polymerického IgA (podtřídy IgA1). Ko-depozice C3 je běžná, a proto se předpokládala alternativní cesta aktivace komplementu (klasická cesta není aktivována). Poměrně častá (až 30%) depozice složky C4 komplementu nasvědčuje pro účast lectinové cesty aktivace komplementu.



Transplantace ledviny. Průkaz přítomnosti C4d ve tkáni získané při renální biopsii transplantátu naznačuje rozvoj humorální rejekce po transplantaci. Její průběh má závažnou prognózu a pro její léčbu byla použita řada standardních i nových léčebných postupů.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Na podkladě recentních poznatků lze usuzovat na významnou účast komplementu v patogenezi atypického HUS. Byly popsány mutace v regulačním bílkovinném faktoru komplementu H u nemocných se sporadickým či familiálním HUS.

Měření aktivity komplementu: metody a indikace

Hodnoty cirkulujícího komplementu lze měřit jak funkčními esejemi, tak imunologickými metodami, stanovujícími jednotlivé proteiny komplementu. Funkční esej zahrnují stanovení CH50 (posouzení klasické cesty aktivace) a AP50 (posouzení alternativní cesty aktivace). Nově byl vyvinut ELISA kit umožňující vyšetřit všechny tři aktivací cesty (Seelen, 2005). Stanovení hodnot C3 a C4, které bývají u některých renálních onemocnění sníženy, může být přínosem pro jejich diferenciální diagnostiku. Renální onemocnění spojená s tvorbou imunitních komplexů a hypokomplementémií zahrnují: SLE, membranoproliferativní GN (3 typy), kryoglobulinémii, poststreptokokovou GN a GN spojenou s infekcí. U některých z nich je pokles C3 a C4 proporcionální (SLE, kryoglobulinémie), u jiných (membranoproliferativní GN typ II a poststreptokoková GN) dominuje pokles C3. U nemocných s podezřením na poruchu (deficit) komplementu lze pro screeninové účely doporučit vyšetření klasické a alternativní cesty aktivace a hodnoty C3 a C4. Lze tak posoudit typ spotřeby komplementu, a případně vyloučit některé vzácné deficity (C1q či C4 deficit u SLE). Vyšetření lectinové cesty může být indikováno v případě zřetelné tendence k infekcím, jejichž příčina zůstává jinak neobjasněna. U nemocných s atypickým průběhem HUS může být přínosem vyšetření hodnot a funkce faktoru H (a I). K monitoraci nemocných se SLE dostačuje obvykle stanovení hodnot C3 a C4 a nověji též anti-C1q protilátek (predikce LN).

Inhibitory komplementové aktivace v léčbě renálního onemocnění

Pokusy o ovlivnění komplementového systému v různých fázích jeho aktivace dosud nepřekročily rámec preklinického testování.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Zvýšený zájem o roli komplementu jako mediátoru a markeru poškození ledvin se projevil zvýšenou výzkumnou činností v této oblasti. Komplementový systém nepředstavuje pouze významnou složku vrozeného imunitního systému, ale současně hraje důležitou roli při zahájení a kontrole adaptační imunitní odpovědi. Je přitom nepochybné, že komplement se ve vztahu k ledvinám může uplatňovat jak příznivě, tak nepříznivě. Hlubší analýzu účasti komplementu na vývoji onemocnění si zasluhují především klinicky významná onemocnění.

Lupusová nefritida. Pokles plazmatických hodnot komplementu spolu s depozicí složek komplementu ve tkáni ledvin bývá patrný u valné části nemocných s LN. Úloha komplementu u LN byla osvětlena některými experimentálními studiemi, v jejichž rámci bylo manipulováno se složkami komplementu. Odstranění C1q genu či genu pro C4 u myši 129xC57BL/6 mělo za následek spontánní vznik LN, tvorbu autoprotilátek a akumulaci apoptotických buněk (Paul, 2002). Experimentální (animální) studie přispěly také k osvětlení významu protilátek anti-C1q. Ty se u nemocných se SLE vyskytují asi v 30 až 40 % a mají přitom zhruba 90% senzitivitu a specifitu ve vztahu k aktivitě onemocnění. Podání homologních myších protilátek anti-C1q myším jedincům vedlo sice k ukládání C1q v ledvinách, avšak bez zřetelnějšího poškození ledvin. Pokud však byly protilátky podány myším geneticky deficitním z hlediska C3, C4 či všech tří receptorů Fc-γ, došlo k depozici imunoglobulinů a komplementu a vývoji zřetelného renálního poškození (Trouw, 2004). Lze tak uzavřít, že protilátky anti-C1q se uplatňují na pozadí aktivace komplementu. Přes tyto všechny poznatky, zdůrazňující a osvětluující význam úlohy komplementu při vývoji SLE, zůstává v patofyziologii nemoci řada nejasností a rozporuplných pozorování, které sice význam komplementu nezpochybňují, avšak ukazují, že k poškození ledvin v rámci LN může patrně docházet různými mechanismy, a to nikoli výhradně aktivací komplementu. Hill a spol. se v nedávno publikované klinicko-histologické studii zaměřili na porovnání klinického průběhu, histologických nálezů a imunologických parametrů mezi dvěma podskupinami nemocných s lupusovou nefritidou třídy IV. Tato skupina – difúzní proliferativní poškození – byla v nedávné minulosti překlasičkována do dvou podskupin – LN třída IV s globálně proliferativními změnami (IV-G) a třída IV se segmentálně proliferativními změnami (IV-S). Při srovnání obou podskupin souboru (n = 65 nemocných) bylo uzavřeno, že odlišný morfologický charakter histologického poškození (IV-G – převážně kapilární imunofluorescence, přítomnost subendoteliálních depozit versus IV-S – převážně mesangióvní imunofluorescence a přítomnost fokální fibrinoidní nekrózy) se projevil i odlišným vztahem k aktivaci komplementu (IV-G – negativní korelace versus IV-S bez korelace). Lze tedy spekulovat, že nemocní s LN třídy IV-S představují specifickou skupinu nemocných, u nichž dochází k vývoji LN mechanismem odlišným (dosud neobjasněným) od běžného imunitního komplexu glomerulární nefritidy (Hill, 2005).

Transplantace ledviny. Průkaz existence humorální rejekce znamená důležitý poznatek v chápání patogeneze odhojovacích procesů u renálních allograftů. Nové poznatky o existenci humorální rejekce byly podnětem k recentním úpravám Banffské klasifikace rejekcí ledvinových allograftů (Racusen, 2003). Tento objev však znamenal také významný předěl pro diagnostiku a léčbu rejekční nefropatie. Pro léčbu humorální rejekce byla dosud použita řada léčebných postupů včetně podání intravenózních imunoglobulinů, plazmaferéz, či protilátek anti-CD20.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Mutace u atypického HUS narušují schopnost faktoru H kontrolovat aktivaci alternativní cesty na buněčných površích. Možnost odhalit přítomnost atypického (vrozeného) HUS je mimořádně důležitá z hlediska klinického, protože po transplantaci ledviny dochází ve vysokém počtu k rekurenci HUS. Z dalších složek komplementu navozujících atypický HUS byly recentně označeny faktor I a MCP (membrane-cofactor protein). Z hlediska screeningu vrozených (dědičných) forem HUS se zdá být nezbytné počítat se dvěma okolnostmi, které mohou ztěžovat detekci: a) sérové koncentrace některých působků (např. H faktoru) nemusejí odrážet funkční poruchu podmíněnou mutací jeho genu (tuto okolnost lze vyřešit užitím funkčních testů); b) řada možných mutovaných faktorů komplementu, které by se mohla rovněž podílet na vývoji HUS nebyla dosud s velkou pravděpodobností identifikována. Přínosem může být genotypizace (pátráním po mutovaných genech).

Závěrem lze shrnout, že lepší chápání lených cest aktivace (lectinová cesta), přispívá k poznání patofyziologie řady renálních onemocnění, a tím zvyšuje i naše možnosti diagnostiky, cílené léčby a monitorace jejich průběhu.

Literatura

Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariety J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: Clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 2005;68:2288–2297.

Paul E, Pozdnyakova OO, Mitchell E, Carroll MC. Anti-DNA autoreactivity in C4-deficient mice. *Eur J Immunol* 2002;32:2672–2679.

Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708–714.

Seelen MA, Roos A, Wieslander J, et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. *J Immunol Methods* 2005;296:187–198.

Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest* 2004;114:679–688.

Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003;40:423–429.

Wang Y, Hu Q, Madri JA, et al. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8563–8568.

Léčba polycystické choroby ledvin antagonisty vasopresinu

Vicente E Torres. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2405–2418.

Tématem „Nephrology forum“ letošního listopadového čísla *Kidney international* byla zvolena problematika léčby polycystické choroby ledvin antagonisty vasopresinu. V úvodu diskusního fóra byly uvedeny dvě krátké kasuistiky nemocných s polycystickou chorobou autosomálně dominantního typu (PCHLAD). U obou nemocných se počet cyst v ledvinách a jejich velikost postupně zvětšovaly, docházelo k postupnému zhoršování schopnosti ledvin koncentrovat moč, vyvinula se arteriální hypertenze a proteinurie nízkého stupně. Na tento poměrně typický sled klinických projevů onemocnění, které jsou vzájemně propojeny, upozornil hlavní diskutující E. Torres, s tím, že tato „němá“ fáze předchází vývoji chronické insuficience ledvin o řadu let později. V další části diskuse Torres zaměřil svou pozornost na možné působení vasopresinu a dalších hormonálních systémů na ovlivnění abnormálního buněčného fenotypu a vývoj cyst u nemocných s mutací genu PKD.

Porucha koncentrační schopnosti ledvin a plazmatické hladiny vasopresinu. Porucha koncentrační schopnosti ledvin

u nemocných s PCHLAD byla popsána již v roce 1972 (Martinez-Maldonado, 1972). Nověji Seeman a spol. (Seeman, 2004) prokázali snížení koncentrační schopnosti ledvin po podání 1-desamino-[D-Arg⁸]-vasopresinu (dDAVP) přibližně u 60 % dětských pacientů. S tím patrně souvisí častější výskyt polyurie mírného stupně a tendence ke zvýšenému příjmu tekutin. Příčina koncentrační poruchy není známa. Centrální příčina je nepravděpodobná – plazmatické koncentrace dDAVP bývají u nemocných s PCHLAD zvýšeny. Z renálních příčin lze patrně vyloučit zhroucení kortikomedulární architektiky (v důsledku přítomnosti cyst) a/nebo přítomnost tubulointericiální nemoci, neboť koncentrační defekt vzniká velmi záhy, ještě před vznikem morfologických změn na ledvinách. V ostrém kontrastu se situací u nefrogenního diabetes insipidus je u PCHLAD zvýšená aktivita (up-regulation) aquaporinu 2 (receptoru V2 pro vasopresin); to naznačuje poruchu nalézající se distálně od produkce aquaporinu 2. Zvýšená tvorba vasopresinu tak může představovat snahu organismu o kompenzaci snížené koncentrační schopnosti ledvin, čímž patrně může přispívat k vývoji arteriální hypertenze a progresi chronické renální insuficience.

Vasopresin a arteriální hypertenze. Pro účast vasopresinu na vývoji arteriální hypertenze u PCHLAD svědčí především nepřímá korelace mezi koncentrační schopností ledvin a hodnotami krevního tlaku (Seeman, 2004), a přímá korelace mezi naměřenými objemy moči a hodnotami středního arteriálního tlaku (Hebert, 2003). Účinek vasopresinu na arteriální krevní tlak může být zprostředkovaný přímými i nepřímými mechanismy přes receptory V1a a V2. Koncentrace vasopresinu jsou u některých experimentálních modelů hypertenze (SHR krysy) zvýšeny.

Vasopresin a progres chronické renální insuficience. Plazmatické koncentrace vasopresinu jsou zvýšeny jak u pacientů s chronickou renální insuficíencí, tak u zvířecích modelů. Dlouhodobým podáváním dDAVP normálním krysám lze navodit renální hypertrofi, dilataci tubulů a tubulointericiální onemocnění – tyto účinky vasopresinu mohou být významné při vývoji kompenzační hypertrofie a intersticiální fibrózy, ke kterým dochází v rámci chronického onemocnění ledvin.

Hormonální modulace cystogeneze. Objev dvou genů (PKD1 a PKD2) a dvou genových produktů (polycystinu 1-PC1 a polycystinu 2-PC2) znamenal průlom ve snahách o pochopení mechanismu vzniku cyst u PCHLAD. Dnes je známo, že PC-1 je schopen navázat kontakt s PC-2 a ovlivňovat jeho funkci (která má především charakter Ca⁺ permeabilního kationtového kanálu) a dále může aktivovat řadu intracelulárních signálních sekvencí. Na podkladě experimentálních studií se zdá být pravděpodobné, že k cystogenezi dochází v důsledku poklesu koncentrací PC-1.

Úloha cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) v cystogenezi. Řada experimentálních důkazů svědčí ve prospěch představy, že cAMP hraje významnou roli v cystogenezi, a to mechanismem působení na sekreci tekutin a buněčnou proliferaci. Zvýšená renální akumulace cAMP je pozorována u PCHLAD i dalších cystických chorob. Zdá se pravděpodobné, že PC-1 (přes aktivaci G proteinové signální sekvence) reguluje nitrobuněčné koncentrace cAMP. Při poruše této funkce dochází k akumulaci cAMP.

Původ cyst u PCHLAD. Pro další úvahy o cystogenezi a možnostech ovlivnění tohoto procesu je důležitý poznatek, že většina cyst (alespoň v počátečních fázích nemoci) pochází ze sběrných kanálků. **Regulace cAMP v buňkách sběrných kanálků.** Vasopresin a katecholaminy jsou hlavními hormonálními modulatory adenylyl cyklázové aktivity v buňkách sběrných kanálků. Působení vasopresinu se uplatňuje přes receptory V2 a V1a.

Antagonisté receptorů pro vasopresin u polycystické choroby ledvin. Působení vasopresinu na adenylylcyklázu, původ cyst ve sběrných kanálkách u nemocných s PCHLAD a cystogenní potenciál cAMP