

# **Nefrológia és hipertónia jegyzet**

## **orvostanhallgatók számára**

Szerkesztette: Prof. Dr. Wittmann István

Szakmai lektor: Prof. Dr. Balla József

Írta: a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar  
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum  
munkaközössége

Mottó: A vese az „Organum elegantissimum” az elegáns szerv.  
(Prof. Dr. Romhányi György)

## Ajánlás

Hálás köszönettel ajánlom ezt a jegyzetet kiváló és tisztelt mestereinknek:

Prof. Dr. Hámori Arturnak és Prof. Dr. Nagy Juditnak

Prof. Dr. Wittmann István

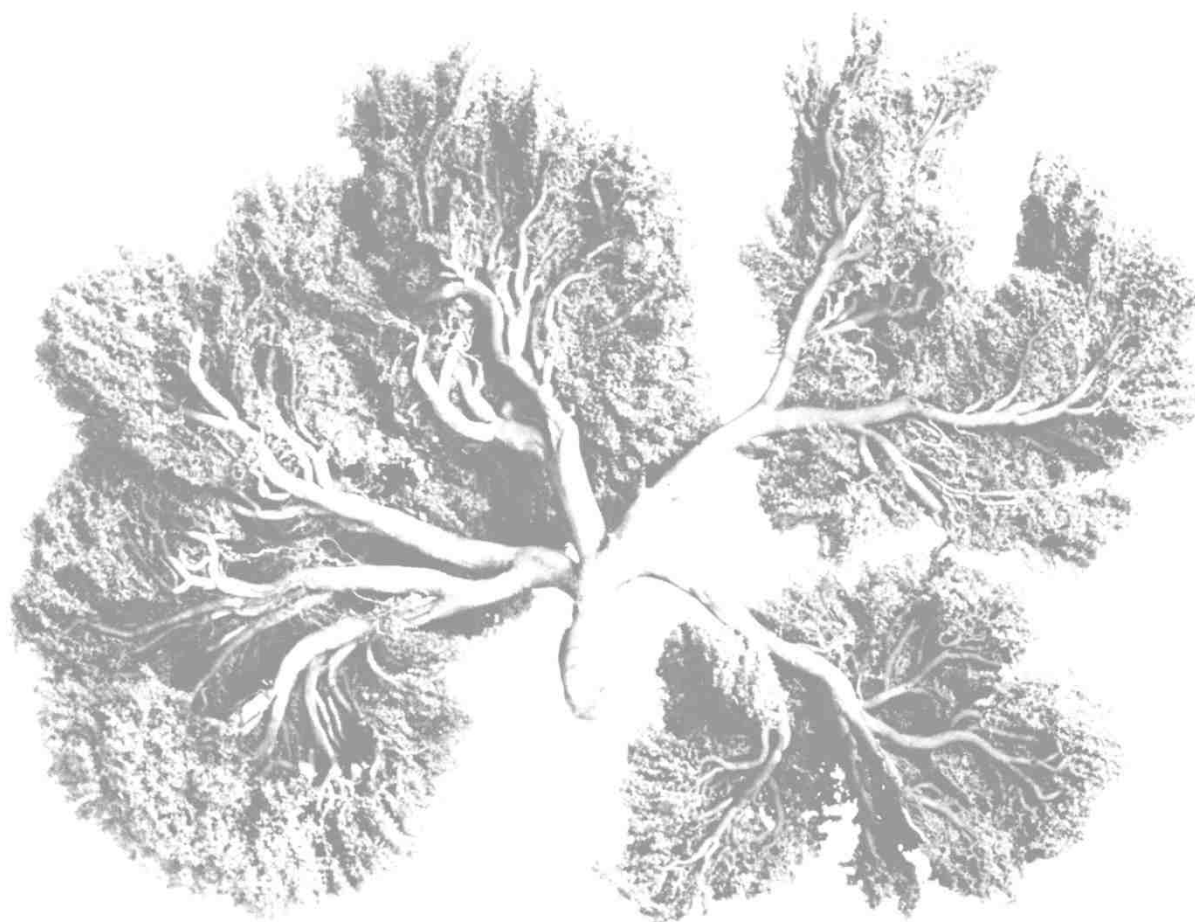
<b>Tartalomjegyzék</b>	<b>Oldal</b>
<b>1. Bevezető - Dr. Wittmann István</b>	4
<b>2. Főbb klinikai szindrómák szerinti diagnosztikus eljárások - Dr. Wittmann István</b>	7
<b>3. Glomerulonefritiszek - Dr. Wittmann István, Dr. Kovács Tibor</b>	18
<b>4. Nefrózis szindróma - Dr. Halmai Richard</b>	31
<b>5. Diabéteszes nefropátia - Dr. Wittmann István</b>	40
<b>6. Az iszkémiás nefropátia - Dr. Wittmann István</b>	47
<b>7. Papillanekrózis - Dr. Wittmann István</b>	50
<b>8. A hipertónia definíciója, klasszifikációja. A vérnyomásmérés módja - Dr. Csiky Botond</b>	52
<b>9. Szekunder hipertóniák - Dr. Kovács Tibor</b>	63
<b>10. Terhességi hipertónia, préeklampszia, vesebetegség és terhesség - Dr. Kovács Tibor</b>	67
<b>11. Lupusz nefropátia - Dr. Molnár Gergő Attila</b>	71
<b>12. Trombotikus mikroangiopátiák, vaszkulitiszek - Dr. Bekő Viktória</b>	75
<b>13. Tubulointersticiális nefritisz - Dr. Molnár Gergő Attila</b>	81
<b>14. Húgyúti fertőzések - Dr. Vas Tibor</b>	87
<b>15. Öröklődő vesebetegségek - Dr. Kovács Tibor</b>	97
<b>16. Akut vesekárosodás - Dr. Csiky Botond, Dr. Wittmann István</b>	104
<b>17. Krónikus veseelégtelenség - Dr. Csiky Botond, Dr. Wittmann István</b>	108
<b>18. Vesebiopszia - Dr. Molnár Gergő Attila</b>	113
<b>19. Vesepótló kezelések - Dr. Csiky Botond, Dr. Wittmann István</b>	116
<b>20. Vesetranszplantáció - Dr. Kovács Tibor</b>	122
<b>21. Gyógyszerek vesefunkció szerinti dózisredukciója - Dr. Halmai Richard</b>	126
<b>22. Ion és sav-bázis homeosztázis- Dr. Sebők Judit</b>	136

## 1. Bevezető – Dr. Wittmann István

### Bevezetés

Tanáraink szavai szerint: „minden nagy felfedezés esetismertetéssel kezdődött” (Radó János szóbeli közlése), illetve „a halottak tanítják az élőket” (Romhányi György legendáriuma).

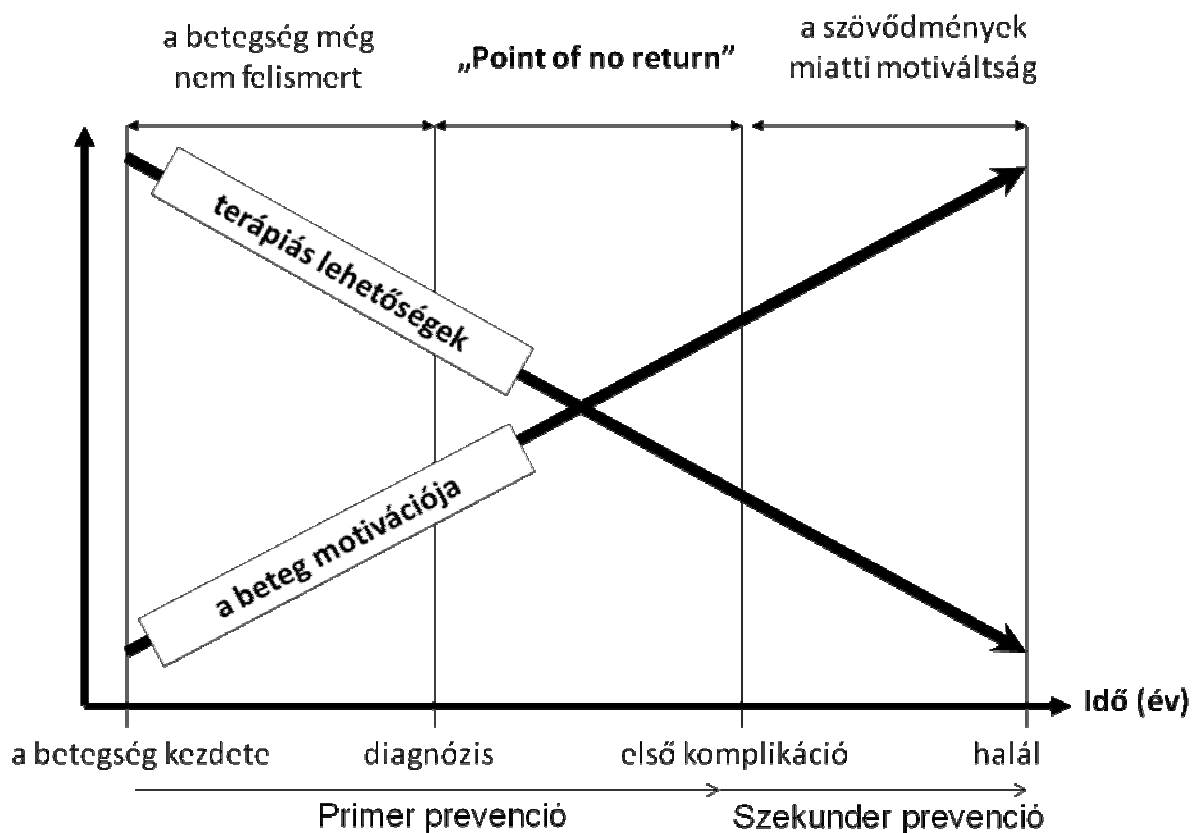
Ugyancsak nagy tanárunk, Romhányi György volt az, aki a veséről különleges elragadtatással beszélt, és azt az „organum elegantissimum”-nak, elegáns szervnek nevezte. Ennek az eleganciának a jellemzésére szolgáljon most itt egy ábra (1. ábra), amely a vese csodálatos érszerkezetét demonstrálja:



1. ábra A vese érrendszere.

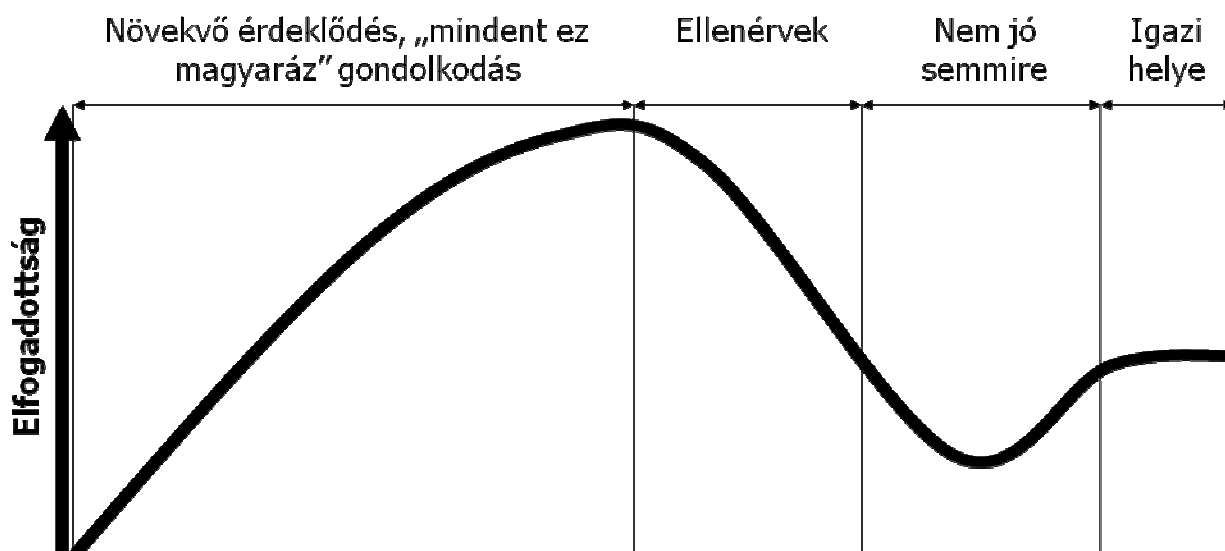
Van a nefrologiának még egy általános érvényű tanulsága. Rámutat a határterületi betegségek kérdésére, azaz arra a botrányra, hogy a belgyógyászat szubspecializációkra töredezése miatt egyre kevésbé látjuk a beteg embert. Tanáraink harmadik fontos tanítása szerint azonban soha ne a betegséget, hanem mindig a beteget gyógyítsuk!

További nehézséget jelent a nefrológiában az, hogy a beteg sokáig panasz- és tünetmentes. Az ezzel kapcsolatos gondok jellegzetességeit és következményeit a 2. ábra mutatja be.



2. ábra A vesebetegség sokáig nem okoz tünetet, panaszt, ezért a beteg motivációja alacsony. Amikor tünetek és panaszok jelentkeznek, akkor már viszont általában szerények a terápiás lehetőségek. Ráadásul a primer prevencióra általában csak a tünetmentes szakaszban lenne lehetőség.

A nefrológiával foglalkozó orvosnak meg kell birkóznia a vesebetegségek azon általános jellemző tulajdonságával, hogy a robbanásszerűen javuló kezelési lehetőségek miatt a betegségek gyorsan változtatják természetrajzukat és az ezzel kapcsolatos ismeretek elfogadottsága is módosul (3. ábra).



3. ábra A klinikai ismeretek természetrajza. Látható, hogy kezdetben az új felismerések iránti lelkesedés jellemző, nagy elfogadottság mellett. A vesebetegségek kórlefolysa a bővülő terápiás lehetőségek miatt változhat, miáltal az egyes diagnosztikus és terápiás eljárások elfogadottsága is változik.

## 2. Főbb klinikai szindrómák szerinti diagnosztikus eljárások – Dr. Wittmann István

### Anamnézis és fizikális vizsgálat vesebetegségben

#### Anamnézis

A családi anamnézis fontos az **öröklődő vesebetegségek** kiderítésében (policisztás vesebetegség, Alport szindróma, stb.). Nem elég azt megkérdezni, hogy részesült-e vesepótló kezelésben (dialízis, transzplantáció) valaki a felmenők között, de az után is érdeklődni kell, hogy volt-e fiatal korban fellépő és/vagy 200 Hgmm fölé emelkedő magasvérnyomás-beteg a családban?

Az előző betegségek megkérdezésekor ki kell térni a fiatal korban jelentkező, 200 Hgmm fölé emelkedő **magasvérnyomás-betegségekre**, vagy arra, hogy volt-e tüdő-ödémával járó vérnyomáskiugrása (artéria renális sztenózis jele lehet)?

Tapasztalt-e **vérvizelést** (a friss piros vér a vizeletben vérvészavar, infekció, tumor, alsó húgyúti sérülés, papillanekrózis jele, a sötétbarna vizelet felső húgyúti vérzés tünete lehet, általában a hólyagban hosszan álló vér megbarnul)?

Észlelt-e **vizeletmennyiség-változást** (a csökkenés a veseelégtelenség, a növekedés diabetes mellitus, diabetes insipidus, vagy kompenzációs poliuria jele lehet)?

**Vizeletmennyiség napszaki megoszlásának változása:** Volt-e nikturia? Cave: éjjeli vizelést leggyakrabban a szívelégtelenség okoz, de állhat háttérben krónikus vesebetegség, infekció, prosztatabetegség, cukorbetegség miatti ozmotikus diurézis, diabetes insipidus, kompenzációs poliuria is!

Voltak-e **visszatérő húgyúti fertőzésre** utaló tünetei? Volt-e bűzös (infekció) vagy habos (proteinura) a vizelete?

Volt-e **vizelési zavarra** utaló tünete: inkontinencia, nehezen induló vizelés (prosztata betegség).

**Fájdalmak:** Deréktájról kiinduló szeméremtájék felé kisugárzó kólikás fájdalom (kövesség, papillaleválás). Deréktáji tompa fájdalom (láz nélkül: pl. akut glomerulonefritiszben; lázzal: pielonefritiszben). Alhasi fájdalom (hólyag, alsóhúgyúti betegségek).

**Testsúlyváltozás:** Nőtt-e a testsúlya, egyidejű vizenyők kialakulásával (nefrózis szindróma, veseelégtelenség)? Csökkent-e a testsúlya (lassan: krónikus veseelégtelenségben, gyorsan: exsiccosis miatt)?

**Szisztémás betegségekhez** társuló vesebetegség gyanúja esetén: Volt-e szív-érrendszeri betegsége, magas vércukorkiugrása, láza-hőemelkedése, izomfájdalma, bőrkiütése, felsőlégúti hurut, vérköpése, alkoholos májbetegsége.

Ki kell térni a **foglalkozási anamnézisre** is. A mérgek gyakran nefrotoxikusak is, bizonyos infekciók vesekárosítók, pl. a leptospirozis, hanta vírus infekció az erdön, mezőn dolgozók közt gyakoribb.

**Dohányzás:** A dohányzás nagyon sok vesebetegség kockázatát növeli, progresszióját gyorsítja. Az adagot mindig csomag-évben kell megadni.

**Alkohol- és drog-abúzus:** Az alkoholisták érzékenyebbek bizonyos gyógyszerekre, a paracetamol kis dózisa egyszerre okozhat náluk máj és veseelégtelenséget (citokróm P450 IIE1, az alkoholos izoenzim expressziója a vesében is megnő). Heroin-használóknál nagyobb a fokális szegmentális glomeruloszklerózis esélye.

**Terhességi anamnézis:** Az ismétlődő spontán abortusz antifoszfolipid szindrómára utalhat. Ha a terhesség alatt kezdődő proteinuria megmarad, akkor vesebiopszia végzendő. A terhességi cukorbetegségként induló betegség a terhesség után megmaradó 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségbe mehet át, ami vesekárosodást okozhat.

**Gyógyszeres kezelés és diagnosztikus vizsgálatok:** Az anamnézisben szereplő gyógyszerek lehetnek nefrotoxikusak és a jód-kontrasztanyagok röntgenvizsgálatok vesekárosodást idézhetnek elő.

## **Fizikális vizsgálat**

### **Megtekintés**

**A vesebetegségek által okozott bőrtünetek:** Az urémiás bőrt kell itt első helyen megemlíteni, ami anémiás, szürkés, száraz, bevérzésekkel tarkított.

**Szisztémás vagy egyéb betegségek, amelyekben bőr- és vesemanifestáció is van:** Mindazoknak a szisztémás betegségeknek a bőrtüneteivel társulhat a vesebetegség, amelyekben vesemanifestáció is szerepel. Például a rubeosis diabetorum, a vaszkulitiszes bőrelváltozások, a hepato-renális szindrómában az ikterusz, a köröm-patella szindrómában a csontokon és ízületeken túl a körmökben (részleges vagy teljes körömhiány) okozt rendellenességeket stb.



## Ütögetés-érzékenység és tapintás

A vesék ütögetésre érzékenyek bakteriális fertőzésben, autoimmun gyulladás heveny szakában, vesekövességben. A has tapintásos vizsgálata közben elérhetjük a ptotikus, vagy megnagyobbodott vesét, ballotálásra érzékenyek találhatjuk gyulladás esetén. Nyomásérzékeny lehet a feszülő hólyag, anaszarkát tapinthatunk nefrózis szindrómában és veseelégtelenségben. Hiányozhat az alsóvégtagi pulzus iszkémiás vesebetegséghez társuló claudicatio intermittensben.

## Hallgatóság

Az artéria renális sztenózis esetén szisztolo-diasztolés zörejt hallhatunk a renálisok fölött.

## A vesenagyság szerinti diagnózis, a képalkotó eljárások

A vesebetegek diagnosztikája során az egyik megközelítés a vese nagyságából indul ki. Ebből nemcsak a betegségre, de annak fennállásának tartamára és progresszív voltára is következtethetünk. Ezért helyes, ha a vesebetegségek diagnosztikája során hasi ultrahangvizsgálatot kérünk, amely a veseátmérők számszerű adatait is megadja. Ne elégedjünk meg olyan ultrahang leírással, hogy „a vese normális”! Az 1. táblázat mutatja a vesenagyság szerinti klinikai tünetegyütteseket.

### 1. táblázat

#### Főbb klinikai tünetegyüttesek

1. Vese-megnagyobbodás tünetegyüttese
  - a. A hiperfiltráció tünetegyüttese
  - b. Vese-megnagyobbodással járó egyéb tünetegyüttesek
  - c. Kezdeti heveny vese-megnagyobbodással járó tünetegyüttesek
    - i. Kétoldali
      1. Heveny glomerulonefritisz tünetegyüttese
      2. Gyorsprogressziójú glomerulonefritisz tünetegyüttese
      3. Heveny tubulointersticiális nefropátia tünetegyüttese
      4. Heveny vesekárosodás
    - ii. Egyoldali
      1. Heveny húgyúti fertőzéssel járó tünetegyüttes
      2. Vesevéna-trombózis (gyakran nefrózissal asszociált)

2. A vese zsugorodásával járó progresszív tünetegyüttesek
  - a. Idült glomerulonefritisz tünetegyüttese
  - b. Nefrózis szindróma
  - c. Nefrózo-nefritisz (színezett nefrózis) tünetegyüttese
  - d. Idült tubuláris nefropátia tünetegyüttese
  - e. Artéria renális sztenózis (iszkémiás nefropátia)
  - f. Idült veseelégtelenség tünetegyüttese
  
3. Vesénagyságbeli eltéréseket nem okozó, nem progresszív tünetegyüttes
  - a. Tünetesegény eltérések

Az ultrahangvizsgálat során a veseátmérők nagysága mellett fontos a vese felszínének állapota is, durva, heges behúzódnások krónikus pielonefritiszre utalnak, amennyiben ezek mellett parenchima meszesedés is fennáll analgetikum nefropátia jön szóba. Vesefelszíni finom egyenetlenség ateroszklerózisra utalhat. Az ultrahangvizsgálat igazolhatja, hogy a betegnek fél veséje van, a vesék elhelyezkedésének rendellenességét, kóros mozgását (ptózis), a vesében elhelyezkedő kóros képleteket (kő, tumor, ciszta), a parenchima denzitásának eltéréseit (pl. meszesedés a medullában: hiperparatireózis, szarkoidózis, stb, meszesedés a kéregben: krónikus glomerulonefritisz). Ultrahang-vizsgálattal lehet kideríteni a vesebiopszia utáni vérzést és Doppler UH-gal a biopszia következtében kialakult arterio-venózus shunt kialakulását. A Doppler ultrahang vizsgálat segít az arteria renalis szűkületének kimutatásában (a hagyományos ultrahangvizsgálat során vesezsugorodást láthatunk) és a vesevéna trombózis diagnosztizálásában is (hagyományos ultrahangvizsgálattal akut vese-megnagyobbodást detektálunk).

A veseméretek megadására egyéb képalkotó eljárásra általában nincs szükség, de szükség lehet ezekre a képalkotó eljárásokra egyéb részletek megjelenítése miatt. A vesebetegségek diagnosztikájában használatos intravénás urográfia a computer tomographia (CT) és az MR vizsgálat mellett háttérbeszorulóban van. A hagyományos renális angiográfia a legmegbízhatóbb az artéria renális sztenózis diagnózisára. Az izotópos képalkotó vesescintigráfia ma már csak a veseembolizáció diagnózisára használt, ritkán igénybevett eljárás. Ugyanez vonatkozik a kamerarenográfias izotópos vizsgálatra is, amelyet ma is használhatunk azonban reflux kimutatására.

### **A vese-megnagyobbodásának tünetegyüttesei**

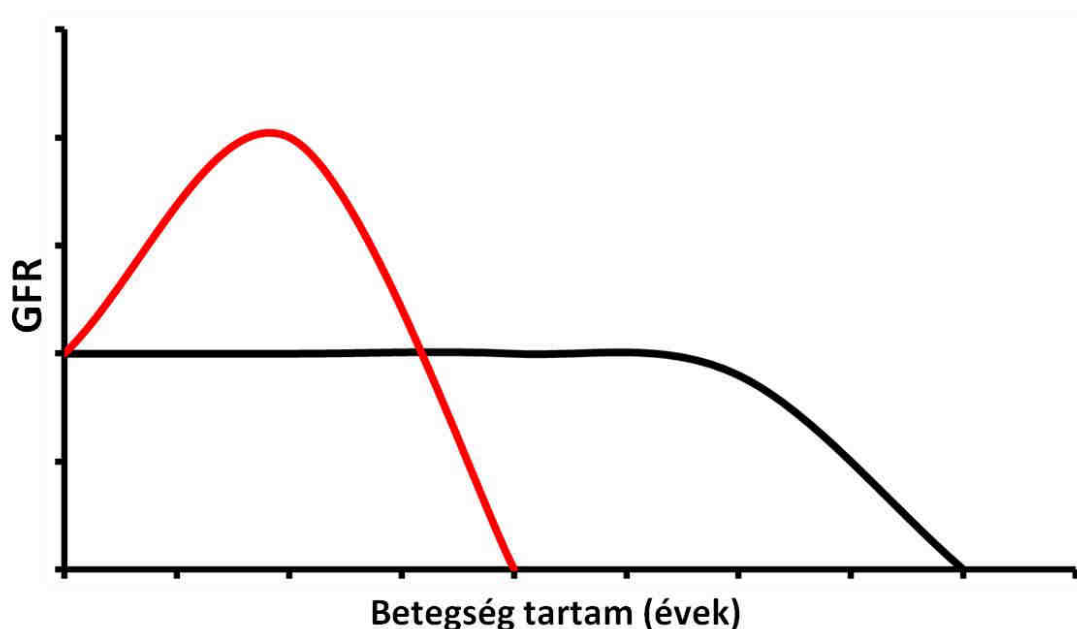
#### **A hiperfiltráció tünetegyüttese és a glomerulus-funkció becslése**

Különösen diabéteszes nefropátia korai szakára jellemző, de más vesebetegségekben

(pl. az obezitás, vagy a hipertónia okozta veseérintettség kezdeti fázisában) is előforduló, a vesék megnagyobbodásával, a szérumkreatinin értékének a normál tartomány alá csökkenésével, vagy a GFR kórosan magas értékével és a beteg panaszmentességével jár együtt.

A vese glomeruláris funkcióját ma már nem a szérumkreatinin mérésével, hanem az ebből származtatott becsült GFR-rel, vagy a GFR mérésére alkalmas egyéb meghatározásokkal (endogén kreatinin clearance, izotóp clearance) adjuk meg. A GFR becslésére (becsült GFR, bGFR, vagy az angol elnevezés alapján estimated GFR, eGFR) ma a CKD-EPI képletet használjuk, amely alkalmas a hiperfiltráció kimutatására is (lásd még diabéteszes nefropátia részt).

A hiperfiltrációt kóros vizeletalbumin-ürítés is kísérheti (ld. később) Ilyet észlelhetünk jelentősen fokozott fehérje, vagy aminosav bevitel esetén is, pl. testépítők körében. Speciális esete a tünetegyüttesnek, amikor valamilyen okból csak egy veséje van valakinek, és az a vese a fokozott terhelés miatt kompenzatórikusan megnagyobbodik, hiperfiltrál, miközben a GFR általában nem emelkedik. A hiperfiltráció megterheli a vesét és valószínűleg növeli a vesebetegség progresszójának lehetőségét. Egy sematikus megközelítést mutat a 1. ábra a hiperfiltráció és a vesefunkció-vesztés közötti összefüggésre.



4. ábra Sémás ábrázolása a hiperfiltráció (piros vonal) veseelégtelenség kialakulásában játszott szerepéről.

### Vese-megnagyobbodással járó egyéb tünetegyüttesek

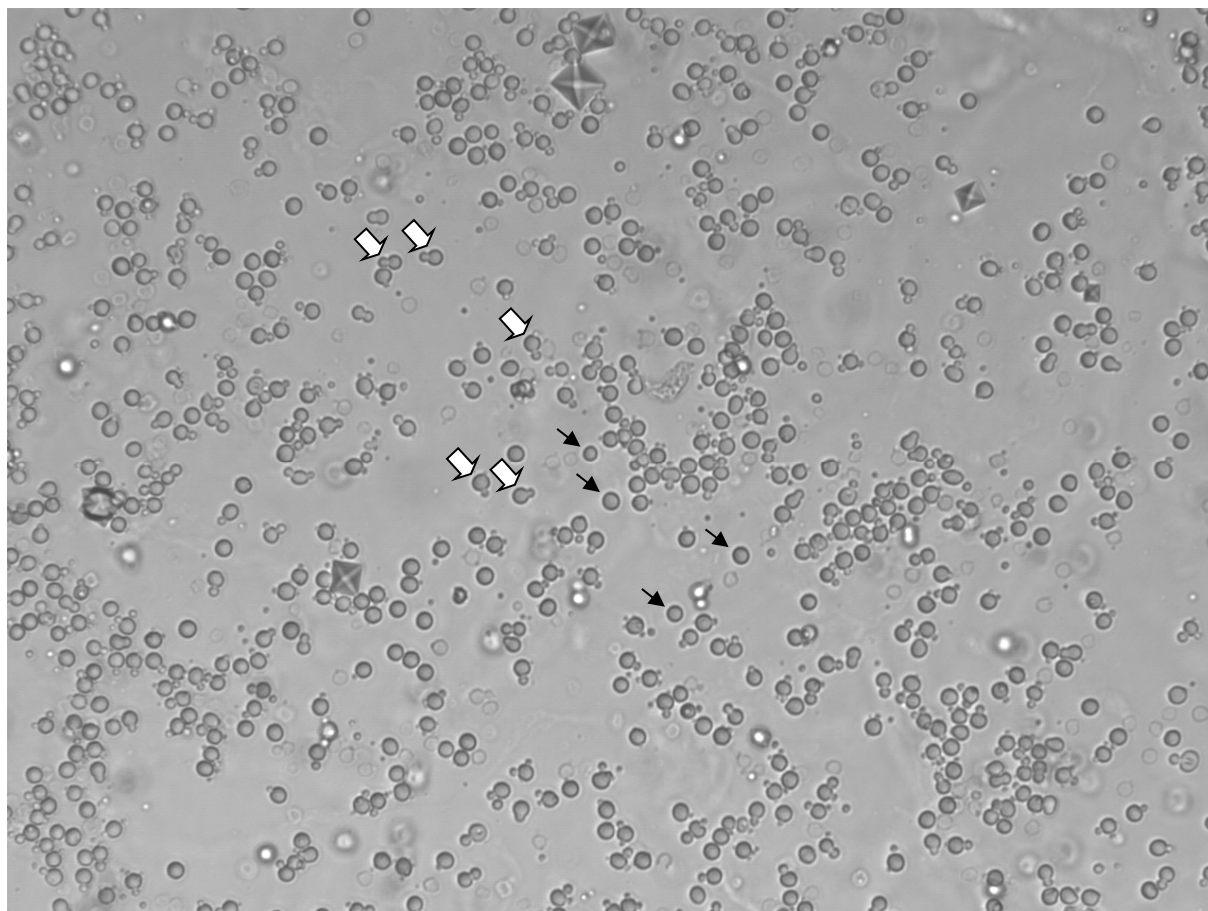
Amiloidózisban, myeloma multiplexben kétoldali, vesetumorokban, hidronefrózisban rendszerint egyoldali, cisztás vesebetegségekben egy- és kétoldali megnagyobbodott vesét is észlelhetünk. A képalkotó eljárások segítenek ezek elkülönítésében, azonban az amiloidózis és a hiperfiltrációval járó egyéb tünetegyüttesek elkülönítéséhez további vizsgálatok is szükségesek.

### Kezdeti heveny vese-megnagyobbodással járó tünetegyüttesek

Számos heveny fertőző és nem fertőző vesegyulladásban és vesevéna-trombózisban is vese-megnagyobbodást láthatunk, ami a betegség gyógyulása után normalizálódik.

### Heveny glomerulonefritisz tünetegyüttese

Glomeruláris hematuriával (glomHU, 5. ábra), mérsékelt (<1g/nap) proteinuriával (PU), veseműködés-csökkenéssel (GFR↓), vérnyomás-emelkedéssel (RR↑), vese-megnagyobbodással és periorbitális oedaemával (Oe) járó tünetegyüttes.



5. ábra Vörösvértestek vizeletüledékben. A vastag üres nyilak glomeruláris típusú vörösvértestekre, a fekete nyilak normális morfológiájú vörösvértestekre mutatnak.

### **Gyorsprogresszív glomerulonefritisz tünetegyüttese**

A tünetek ugyanazok, mint a heveny glomerulonefritisznél (glomHU, PU, Oe, GFR↓, RR↑) de itt a GFR-vesztés nagyon gyors, hetek-hónapok alatt a betegnek végstádiumú veseelégtelensége alakulhat ki, miközben a vese még mindig nagy vagy normális nagyságú lehet.

### **Heveny tubulointersticiális nefropátia tünetegyüttese**

Gyógyszer-, vagy fertőző ágens-expozíciót követő gyulladással, vagy túlérzékenységi reakcióval járó, nem oliguriás vagy oliguriával járó, szérumkreatinin-emelkedést, esetenként eozinofíliát, IgE-emelkedést, nem glomeruláris hematuriát, leukocituriát, epitéliális cilinduriát, nem diabéteszes glukozuriát, aminosav-vizelést, tubuláris proteinuriát és vese-megnagyobbodást okozó betegségcsoport.

### **Heveny vesekárosodás**

A veseműködés gyors (órák, napok alatt kialakuló) romlásával járó (pre-, posztrenális, vagy renális okú) gyakran más szervek károsodásához társuló, folyadék, elektrolit eltéréseket kiváltó állapotok, amelyek közül a posztrenális és a renális forma vese-megnagyobbodással járhat.

### **Heveny húgyúti fertőzéssel járó tünetegyüttes**

A heveny pielitisz nem, de a pyelonephritis vese-megnagyobbodással, lázzal, hidegrázással, deréktáji fájdalommal, nem glomeruláris hematuriával, piuriával, a szisztémás gyulladás laboratóriumi jeleivel és, amennyiben aszcendáló fertőzésről van szó, dizuriás panaszokkal jár.

### **Vesevéna-trombózis tünetegyüttese**

Az akut vesevéna-trombózis deréktáji fájdalommal, hányingerrel, hányással, leukocitózissal, HU-val, PU-val, vagy a már proteinuriás betegnél proteinuria-növekedéssel járó tünetegyüttes. Amennyiben “félveséjű” betegről van szó, gyorsan veseelégtelenséghez is vezet.

## **A vese zsugorodásával járó progresszív tünetegyüttesek**

### **Idült glomerulonefritisz tünetegyüttese**

A heveny glomerulonefritisznél említettek (HU, PU, Oe, GFR↓, RR↑) lassú (évek, évtizedek alatti) lefolyású, változatos progressziójú csoportja, amelynek progrediáló alcsoportja vesezsugorodást mutat.

### **Nefrózis szindróma**

Progrediáló alcsoportja szintén vesezsugorodáshoz vezet, két kivétel említhető, a má már egyre ritkább diabéteszes nefrózis és a ritkán jelentkező amiloidózis, ebben a két formában ugyanis sokáig nagy a vese és csak lassan zsugorodik. Fő tünetei a nefrotikus mértékű (>3,5 g/nap) PU, a hipoproteinémia, a hipalbuminémia, a testszerte megjelenő ödéma, a diszlipidémia, és a vér fokozott alvadékonysága (fokozott trombózishajlam).

### **Nefrózo-nefritisz (színezett nefrózis) tünetegyüttese**

Erről a tünetegyüttesről akkor beszélünk, ha a glomerulonefritisz és a nefrózis tünetei együtt jelentkeznek, azaz glomHU, PU(>3,5g/nap), Oe (testszerte), GFR↓, RR↑, hipoproteinémia, hipalbuminémia, diszlipidémia és fokozott trombózishajlam. Folyamatos romlást mutató alcsoportja vesezsugorodáshoz vezet.

### **Idült tubuláris nefropátia tünetegyüttese**

Analgetikumszedés, húgyúti reflux, vagy -obstrukció következtében fellépő, nem glomeruláris haematuriát, leukocituriát, tubuláris epitélcilinder-ürítést, enyhe tubuláris PU-t, glukózuriát, aminosav-vizelést és vesezsugorodást okozó betegségcsoport.

### **Artéria renális sztenózis (iszkémiás nefropátia)**

Több tünetegyüttest okozhat, mindegyikben az érintett oldali kisebb vesével:

1. Magasvérnyomás-betegség (szekunder hipertónia), akut veseelégtelenséggel, ami a hipertónia RAAS-gátlóval történő kezelésére precipitálódik.
2. Ismert artéria renális sztenózisban szenvedő beteg, akinél az iszkémiás nefropátia miatt lassan vesefunkció-romlás (GFR-csökkenés) alakul ki.
3. Súlyos magasvérnyomás-betegség, GFR-csökkenéssel és tüdőödéma-hajlammal.

4. Csökkent GFR-ű, általában idős, ateroszklerotikus beteg, akinek hirtelen GFR-esése alakul ki, jelezvén, hogy az addigi sztenózis komplett elzáródássá alakult.

### **Krónikus vesekárosodás (idült veseelégtelenség)**

Idült (végállapotú) veseelégtelenségben többnyire a zsugorodott vesék mellett a bőr elszíneződése (anémiás, szürkés) és viszketése, a hányinger, étvágytalanság, vérzékenység, ödéma, pleuritisz, perikarditisz, hipertónia, hipoxia, neurológiai tünetek, fertőzés iránti fogékonyság, a vizeletmennyiség megkevesbedése, az extraosseális kalcifikáció tünetei, a laboratóriumi vizsgálatokban a szérumkreatinin, -kálium, -karbamidnitrogén, -foszfát, -parathormonszint emelkedése, a kalciumszint változása és D-vitamin csökkenése, a diszlipidémia, a metabolikus acidózis, a normociter és normokróm anémia jellemző.

### **Vesenagyságbeli eltéréseket nem okozó, nem progresszív tünetegyüttes**

Az idült glomerulonefritisz, a nefrózis szindróma és a színezett nefrózis nem progresszív formáiban nem található vesenagyságbeli eltérés.

### **Tünetszegény eltérések**

Azok a betegségek, amelyek csak glomHU-t, vagy csak PU-t, vagy glomHU+PU-t okoznak a glomerulonefritiszre, vagy a nefrózisra jellemző egyéb tünetek nélkül, általában jóindulatúak, azaz nem mutatnak progressziót és ezért vesezsugorodáshoz sem vezetnek.

### **A vese részvétele többszervi megbetegedéssel járó tünetegyüttesekben**

Vesebetegségben a vesetünet gyakran társul valamely más szerv betegségére utaló tünettel, panasszal, mint például a **vese-tüdő tünetegyüttesben** a vérvezelés a vérköpéssel (vaszkulitiszekben, Goodpasture szindrómában), a **vese-máj tünetegyüttesben** a májelégtelenség jelei a veseelégtelenségével (pl. hepato-renális szindrómában). A **vese-bőr, vese-gastrointesztinum és a vese-központi idegrendszeri tünetegyüttes** hátterében leggyakrabban szisztémás autoimmun betegségek (pl. SLE, vaszkulitisz, amiloidózis, hipereozinofil szindróma, krioglobulinémia, mikroangiopátiás hemolitikus kórképek), vagy egyéb szisztémás betegségek (pl. fertőzések, örökletes anyagcsere-betegségek) állnak. A heveny vesekárosodás gyakran része a **heveny sokszervi elégtelenség tünetegyüttesének**.

A **vese-szív tünetegyüttes** ezektől eltér, mert kialakulásában és fontosságában is más,

mint a többi szindróma. Több lehetőség van kialakulására: előfordul, és ez a leggyakoribb, valamint a gyakorlat és a mortalitás szempontjából legfontosabb, hogy az egyszerre vaszkulo- és nefrotoxikus hatások parallel vezetnek szív-érrendszeri- és vesekárosodáshoz, pl. hipertóniában, cukorbetegségben, diszlipidémiában, obezításban. Tapasztalunk azonban olyat is, hogy a szívből kiinduló akut, illetve idült betegség (pl. szívelégtelenség, idült ritmuszavar kiváltotta veseperfúzió-csökkenés) vesekárosodást okoz (kardio-renális szindróma), illetve előfordul az is, hogy a vesére lokalizálódó akut és krónikus folyamat a vesefunkció beszűkülése révén a szív morfológiai és/vagy funkcionális károsodását okozza (reno-kardiális szindróma). Fontos megemlíteni, hogy a vesekárosodás másodlagosan érkárosodást eredményez.

### **Klinikai tünetegyüttesek, diagnózis és kezelés**

A vesebetegségek diagnózisának és kezelésének nehézségét az okozza, hogy a klinikai tünetegyüttes megállapítása még nem jelenti a kezeléshez szükséges végső diagnózist. A klinikai tünetegyüttes észlelése után el kell döntenünk, hogy szövettani vizsgálatra van-e szükség az oki terápiához, hiszen mindig ez a lehető legjobb kezelés. (lásd részletesebben a vesebiopszia fejezetben). Amennyiben úgy látjuk, hogy szövettani vizsgálatra nem kerül sor, egyéb módokon jutunk el a betegség okához és az oki kezelés lehetőségéhez. A vesebiopsziával szövettani diagnózishoz jutunk, bár ez sem mutatja ki mindig a betegség okát, de a hisztológia birtokában meg tudjuk indítani annak keresését. Végül a vesebetegségek egy jelentős csoportjában jelen ismereteink alapján nem tudunk okot kimutatni, ilyenkor „primer” vagy „idiopátiás” vesebetegségről beszélünk, azonban az előzetes kutatások alapján már tudjuk, hogy ezekben az esetekben milyen ún. „empirikus” kezelések a legcélszerűbbek. A vesebetegségek klinikai tünetegyüttesekre alapozott kivizsgálását a 6. ábra mutatja.





6. ábra A klinikai tünetegyüttesből kiinduló nefrológiai diagnózis felállítása és a kezelés indikálása.

A 6. ábrából látható, hogy a nefrológiában a klinikai tünetegyüttes diagnózisa, a hisztológiai diagnózis és az oki diagnózis felállítása is szükséges lehet ahhoz, hogy a beteg a legmegfelelőbb kezelést kaphassa.

### 3. Glomerulonefritiszek - Dr. Wittmann István, Dr. Kovács Tibor

A vesék glomerulusait érintő - legalább részben immunpatomechanizmusú - betegségeket összefoglalóan glomerulonefritiszeknek hívjuk annak ellenére, hogy klasszikus gyulladás (-itisz) a glomerulusokban nem minden kórképben figyelhető meg. Az öröklődő glomeruláris betegségeket (pl. Alport sy.), szisztémás betegségek okozta NEM gyulladással glomeruláris eltéréseket okozó betegségeket (pl. diabéteszes nefropátia, amiloidózis) a jegyzet egyéb fejezeteiben tárgyaljuk. Egyes szerzők szerint célszerűbb lenne a glomerulopátia/nefropátia kifejezést használni. (Pl. Membránás glomerulonefritisz vagy membranózus glomerulopátia). A glomerulonefritiszek osztályozása történhet:

1. Etiológiai,
2. Patogenetikai szempontból,
3. A szövettani kép és
4. A klinikai kép alapján.

Az osztályozásokat az alábbiakban bemutatjuk, de a betegségek részletes ismertetése - a nemzetközi irodalomban is elfogadottak alapján - a klinikai kép szerint történik.

#### Az etiológia alapján:

**Primer vagy idiopátiás glomerulonefritisz**, amikor szisztémás, vagy más alapbetegség nem deríthető ki.

**Szekunder glomerulonefritisz**, amikor szisztémás, vagy egyéb alapbetegséghez társul.

- Autoimmun betegséghez (pl. SLE, Wegener kór, vaszkulitisz),
- Fertőzésekhez (pl. baktériumok: streptococcus  $\beta$  haemolyticus, vírusok: hepatitisz B, C, HIV, Parvovírus B19, paraziták: malária, schistosomiasis),
- Malignitáshoz (carcinomák – tüdő, gasztrointesztinális; limfoproliferatív betegségek)
- Anyagcserebetegséghez (diabetes mellitus, atheroszklerózis),
- Gyógyszerekhez társuló forma (arany, penicillamine, ACE inhibitorok, NSAID-ok).

#### A patogenezis alapján:

- Keringő immunkomplex glomeruláris lerakódása, vagy az immunkomplex in situ glomeruláris képződése,

- Glomeruláris bazális membrán ellenes antitest képződése,
- Immunpatogenezisű, de immunglobulin, immunkomplex nem mutatható ki.

A vese **szöveti elváltozások** alapján:

Nem proliferatív glomerulonefritiszek:

Minimal change nefropátia

Fokális szegmentális glomeruloszkelózis

Membránás glomerulonefritisz

Proliferatív glomerulonefritiszek

Mezangioproliferatív (IgA nefropátia)

Membranoproliferatív glomerulonefritisz

Diffúz proliferatív glomerulonefritisz

Félholdképződéssel (crescent) járó glomerulonefritisz

A **klinikai kép** alapján:

1. **Tünetszegény (oligoszimptomás) kórképek** (sem vesefunkció beszűkülés, sem ödéma sem hipertónia nincs):

Izolált, enyhe proteinuria (0,5-1 g/nap),

Izolált mikroszkópos (glomeruláris) hematuria,

Enyhe proteinuria mikroszkópos (glomeruláris) hematuriával.

2. Az **akut glomerulonefritisz** tünetegyüttesének (nefritiszos tünetek) komponensei a következők: glomeruláris hematuria, enyhe (nem nephrotikus) proteinuria, szem körüli ödéma, hipertónia és vesefunkció-beszűkülés.

3. **Gyors progressziójú glomerulonefritisz:** Napok, hetek alatti gyors vesefunkció-vesztés nefritiszos tünetek kíséretében.

4. **Krónikus glomerulonefritisz:** perzisztáló proteinuria esetleg hematuriával és lassú vesefunkció vesztéssel, hipertóniával.

5. **Nefrózis szindrómával** jelentkező kórképek (tartósan 3,5 g/nap feletti proteinuria következtében kialakuló hipalbuminémia, ödéma, melyhez diszlipidémia illetve fokozott

trombózis hajlammal) – részletesen ld. a következő fejezetben.

6. **Nefrózo-nefritisz:** Ebben az esetben az akut nefritiszes tünetek mellett nefrózis is megfigyelhető.

### **Ad. 1.**

#### **Izolált proteinuria**

##### **Definíció és diagnózis**

Enyhe (<1g/nap) proteinuria, negatív vizeletüledék, normális vérnyomás és vesefunkció jellemzi a betegséget. Izolált proteinuria kialakulhat *átmenetileg* láz, *fokozott fizikai aktivitás, szívelégtelenség esetén* (ezek az un. funkcionális proteinuriák), melynek háttérében hemodinamikai változást feltételeznek; illetve fiatal felnőttekben *un. ortosztatikus formában* (testhelyezettől függő, azaz felállás után jelentkező, melynek háttérében fiatalok fokozott lordosisa, esetleg a vesék ptózisa állhat). Ortosztatikus proteinuria esetében a reggeli első vizeletben nem figyelhető meg proteinuria, míg a nappali rendszeres fizikai aktivitás esetén a vizeletből fehérje mutatható ki (mennyisége <1g/nap). Vesebiopsziát akkor végzünk, ha komplett glomerulonefritisz szindróma alakul ki, tehát egyéb tünet is jelentkezik pl. hipertónia, vesefunkció csökkenés.

##### **Kezelés és prognózis**

Az izolált proteinuria tranziens, intermittáló vagy ortosztatikus formája általában benignus folyamatra utal és csak rendszeres ellenőrzést igényel.

#### **Glomeruláris hematuria és enyhe proteinuria**

##### **Definíció**

A tünete szegény kórképek jelentkezhetnek állandó vagy intermittálóan jelentkező glomeruláris típusú hematuriával esetleg enyhe proteinuriával együtt, de – legalábbis kezdetben - hipertónia és vesefunkció beszűkülés nélkül.

##### **Diagnózis**

Ezen vizeleteltérések a betegeknek panaszokat nem okoznak. Leggyakrabban szűrővizsgálat kapcsán végzett egyszerű vizelet rutinvizsgálattal kerül felismerésre (pl. véréradáskor, munkahelyi ellenőrző vizsgálatkor stb.) Nagy jelentősége van abból a

szempontból, hogy a vizeleteltérések esetén további vizsgálatok történjenek. A háttérben, amennyiben a *glomeruláris hematuria proteinuria nélkül* jelentkeznek, elsősorban IgA nefropátia állhat, amennyiben a *glomeruláris hematuria proteinuriával* együtt jelentkeznek, leggyakrabban IgA nefropátia, ritkábban egyéb glomerulonefritiszek lehetnek. Arról, hogy mikor kell ilyen esetekben vesebiopsziát végezni, nincs egységes álláspont. Ennek az oka, hogy az esetek jelentős részében az eltérések nem igényelnek aktív, specifikus kezelést, nem hajlamosak progresszióra. A tünetekért felelős elváltozás csak szövettani vizsgálattal határozható meg.

### **Kezelés és prognózis**

Amennyiben nem jár hipertóniával és vesefunkció-beszűküléssel, csak követése javasolt, és ilyenkor a progresszió általában nagyon lassú. Hosszabb ideje fennálló tünetszegény vizeleteltérés esetén (> 1 év), hipertónia kialakulása illetve a vesefunkció beszűkülése esetében mérlegelni kell a vesebiopszia elvégzését elsősorban prognosztikai célból. A később ismerttetendő általános vesevédő kezelés ezekben az esetekben is ajánlható.

### **Immunglobulin A nefropátia (IgANP)**

#### **Definíció**

Leggyakrabban perzisztáló, vagy remittáló glomeruláris (mikro- és/vagy makro-) hematuria és/vagy proteinuria tüneteivel jelentkező krónikus glomerulonefritisz, mely nagyon ritkán nefrózis vagy gyors progressziójú glomerulonefritisz formájában is jelentkezhet. A szövettani vizsgálat során elsősorban a mezangiumban lerakódó IgA pozitivitással jellemezhető betegség.

#### **Epidemiológia**

A leggyakoribb primer glomerulonefritisz forma (a primer glomerulonefritiszek 10-50%-a). A betegség előfordulási gyakorisága a világ különböző tájain eltérő, melyben részben genetikai/környezeti hatások, vizelet-szűrőprogramok megléte/hiánya illetve a vesebiopsziás protokollokban meglévő különbségek játszhatnak szerepet. Leggyakoribb a távol-keleti országokban (Japán). Baranya megyében saját adataink szerint a betegség incidenciája 1,9/100.000 lakos (Dr. Vas Tibor PhD értekezése 2007). A betegség gyakoribb férfiakban (2-5:1) és jellegzetesen a fiatal felnőttkorban kezdődik. Az IgANP betegek kis részében más primer betegség igazolható a háttérben, ezen esetekben szekunder IgANP-ről beszélünk. A legfontosabb szekunder okokat az alábbi táblázatban foglaltuk össze:

## 2. táblázat Szekunder IgANP leggyakoribb okai

<u>Szisztémás betegségek:</u>	Henoch-Schönlein purpura, SLE
<u>Rheumatológiai betegségek:</u>	Ankilotizáló spondilitisz, reumatoid arthritisz
<u>Májbetegségek:</u>	Cirrhosis hepatis (elsősorban alkohol okozta)
<u>Gastrointestinális betegségek:</u>	Cöliákia, Crohn betegség
<u>Bőrgyógyászati betegségek:</u>	Dermatitis herpetiformis, erythema nodosum

### Panaszok és tünetek

Hozzávetőlegesen a betegek felében (40-50%) felsőlégúti fertőzés után, annak kezdetét követően 1-3 nappal makrohématuria jelentkezik, ez különösen jellemző a fiatalabb betegekre. A betegek másik nagyobb csoportjánál (30-50%) típusosan tünete szegény formában jelentkezik a betegség (glomeruláris hematuria és proteinuria). A betegek néhány százalékában a nefrózis (~5%) vagy a gyorsan kialakuló veseelégtelenség (~5%) tünetei uralhatják a klinikai képet.

### Diagnózis

A diagnózishoz vesebiopsziára van szükség. A veseszövet immunhisztológia vizsgálata során a glomerulusok mezangiumában granulárisan lerakódott IgA immuncomplexek (és komplement 3 faktor –C3) jelenléte diagnosztikus. A típusos fénymikroszkópos kép a mezangioproliferatív glomerulonefritisz, de az enyhe mesangialis eltérésektől a súlyos extrakapilláris félholdképződéssel járó elváltozások is kialakulhatnak.

A betegség pontos patomechanizmusa még nem ismert. A szervezet IgA immunrendszerének zavara állhat a háttérben, melyet támogat az a klinikai megfigyelés, hogy – általában felsőlégúti – infekciót követően kezdődik, vagy aktiválódik a betegség az esetek jelentős részében. Egyre több adat erősíti meg azt a feltételezést, hogy az IgA molekulák egyik alcsoportjában (IgA1) az ún. kapocs (hinge) régió glikozilációja károsodik, melynek következtében csökken annak galaktóz és szialinsav tartalma. Ennek eredményeképp az IgA1 molekula fiziko-kémiai tulajdonsága megváltozik, aminek következtében a kóros IgA1 molekulák a glomerulusok mezangiumában kitapadnak. Ezek a kitapadt IgA molekulák indítják be a glomerulus immunvédekező mechanizmusait, többek között a komplement rendszert. Az IgA mezangiális depozíció mellett, hasonló lokalizációban mindig megfigyelhető C3 depozíció és nagyon gyakran IgG lerakódás is. Pontosan nem ismert, hogy mely tényezők befolyásolják kialakuló védekező/elimináló reakció hevességét, de a szövettani

elváltozások súlyossága ennek lesz a függvénye. Emiatt változatos – a betegség progresszióját/kimenetelét jelentősen befolyásoló – fénymikroszkóppal látható szövettani elváltozások alakulhatnak ki, melyek közül a fenn említett mezangioproliferatív glomerulonefritisz a leggyakoribb, a diagnosztikus kritériumnak számító, minden esetben megfigyelhető IgA mezangiális depozíció mellett.

További klinikai vizsgálatok lehetnek szükségesek a szekunder IgANP kizárására, mely betegségek szintén érintik az IgA immunrendszert (pl, Cöliákia) vagy az IgA molekulák fiziológiás eliminációját (pl. májcirrhosis).

Schönlein-Henoch purpura esetén – mely jellegzetesen kisgyermekkorban jelentkezik – a szisztémás immunkomplex vaszkulitisz extrarenális manifesztációi is megfigyelhetők (purpurák /bőr/, poliartralgia, kolikás hasi fájdalom és gasztrointesztinális vérzés). A szekunder IgA nefropátia okai mellett differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet a poststreptococcalis glomerulonefritistől való elkülönítése, de ebben a kórképben a hematuria megjelenése 1-2 héttel a streptococcus fertőzés után kezdődik, szemben az IgAN-val, amelynél az infekció kezdetekor (ld. fenn).

## **Kezelés**

Minden betegnek adjunk *vesekímélő alapterápiát*, melynek részei:

- RAAS-gátlás, elsősorban angiotenzin-konvertáló-enzimgátló (ACEI), vagy angiotenzin-receptor-blokkoló,
- Tartsuk a vérnyomást 130/80 Hgmm körül,
- Életmód-változtatás (dohányzás elhagyása, ideális testsúly elérése, diétás fehérje bevitel ne legyen több mint 0,8-1 g/testsúly kg/nap, sószegény diéta),
- A húgysavszintet állítsuk be a céltartományba,
- Diszlipidémia esetén a megfelelő diéta mellett statint alkalmazzunk.
- A *tonzillektómia* – amennyiben gócként a tonzilla felmerül – saját adataink szerint kedvező lehet a vesebetegség hosszútávú kimenetelében.
- Más munkacsoportok *halolaj* alkalmazásának kedvező szerepét észlelték.
- Nefrózis szindróma esetén szteroid,
- Gyors GFR-vesztésben szteroid + ciklofoszfamid kezelés jöhet szóba.
- Természetesen szekunder IgANP esetén a primer betegség kezelése az elsődleges!

## **Prognózis**

A betegek 20-30%-ánál 20 éves követés során végstádiumú veseelégtelenség alakul ki, ezért a progresszorok kiválasztása és szorosabb gondozása szükséges.

A betegség prognózisa – a szövettani elváltozások súlyossága mellett – általában rosszabb, akiknél már a betegség felismerésekor beszűkült a vesefunkció észlelhető; hipertóniásokban; akiknek az anamnézisében NEM szerepel makrohematuriás epizód, fehérjevizelésük jelentős (>1 g/nap), dohányoznak illetve metabolikus eltérésük is van (obezitás, diabétesz, hiperuricaemia, diszlipidémia).

A betegség természetes lefolyását a következő táblázatban foglaltuk össze:

### 3. táblázat Az IgANP természetes lefolyása

20 évvel a kezdet (vesebiopszia) után

20-30% végstádiumú veseelégtelenség

40-50% lassan csökkenő vesefunkció

30-35% a vesefunkció megtartott

A vesetranszplantált IgANP betegek 50%-ában a transzplantált vesében újra kialakul az IgA molekulák kóros lerakódása a glomerulusok mezangiumában, mely gyorsíthatja a transzplantált vese működésének elvesztését.

## **Vékony bazálmembrán nefropátia és Alport szindróma**

### **Definíció**

A felfedezéskor észlelt klinikai kép IgANP hasonló voltuk miatt kerülnek itt is említésre. Mindkettő örökletes betegség, részletesebb ismertetésüket ld. az öröklődő vesebetegségek fejezetben. A vékony bazálmembrán betegség hematuriával, az Alport szindróma általában hematuriával és proteinuriával jár.

Ad 2.

### **Akut (glomerulo)nefritisz szindróma**

A klinikai képre jellemző a hirtelen kezdet, a már említett glomeruláris hematuria, enyhe (nem nephrotikus) proteinuria, szem körüli ödéma, hipertónia és vesefunkció-beszűkülés.



## 4. táblázat Az akut glomerulonefritisz okai

<b>Infekciók</b>
Akut poststreptococcalis glomerulonefritisz
Akut posztinfekciózusos glomerulonefritisz (egyéb baktériumok, paraziták, vírusok okozta)
Endokarditisz
<b>Szisztémás autoimmunbetegségek</b>
Vaszkulitiszek
SLE
Krioglobulinémia
<b>Primér glomerulonefritiszek</b>
IgA nefropátia
Membranoproliferatív glomerulonefritisz

### **Akut poststreptococcalis glomerulonefritisz (Akut posztinfekciózusos glomerulonefritisz)**

#### **Definíció**

Sporadikusan, vagy endémiásan fellépő béta-hemolizáló Streptococcus (vagy egyéb) infekció után 1-4 héttel keletkező, rendszerint az antibiotikum kezelés eredményessége után spontán gyógyuló akut glomerulonefritisz (akut poststreptococcalis glomerulonefritisz) melyet más kórokozó is kiválthat (akut posztinfekciózusos glomerulonefritisz).

#### **Epidemiológia**

Az utóbbi évtizedekben, talán az antibiotikumok szélesebb körben történő alkalmazása óta sokkal ritkábban jelentkezik a béta hemolizáló Streptococcus által okozott klasszikus kórforma, és az *egyéb posztinfekciózus betegségek* (baktériumok: Staphylococcus, Pneumococcus, Legionella, vagy vírusok: CMV, coxsackie, EBV vagy egyéb kórokozók: pl. Toxoplasmosis) aránya nőtt.

#### **Tünetek, diagnózis és prognózis**

Az 1-4 héttel a fertőzés után jelentkező nefritisz szindróma (esetenként jellegzetes

periorbitális ödémával), az emelkedett anti-streptolizin titer (Streptococcus okozta esetekben) és csökkent komplement (C3) szint hívhatja fel a figyelmet a betegségre. Streptococcus infekció esetén specifikus nefritogén törzsek által okozott fertőzés áll a háttérben. Az akut infekció hatására a bakteriális antigén ellen antitest termelődés indul. Az antitest-antigén találkozás után (bizonyos strukturális hajlamosító tényezők hatására) az immunkomplexek eliminálódása károsodik, emiatt a keringő immunkomplexek a glomerulusban kitapadnak.

Az *immunkomplexek* (elsősorban C3) lerakódási helye típusosan a *szubendoteliálisan* vagy *mezangialisan* figyelhető meg. Az immunkomplex lerakódás a glomerulusban humorális és celluláris immunválaszt provokál, melynek következtében kialakul a típusos mezangiális és Endoteliális sejtproliferáció (diffúz endokapilláris glomerulonefritisz) és a monocyta, lymphocyta sejtek inváziója. Az immunkomplexek által kiváltott sejtproliferáció, következményes lumen szűkületet okoz. Ez vezet a GFR gyors csökkenéséhez, amely Na és víz retenciót (ödéma) eredményez, melynek következtében vérnyomásemelkedés (hipertónia) alakul ki.

Felső légúti infekció (pl. faringitisz) után 10-14 nap múlva, impetigo esetén 3-4 héttel a fertőzés után jelentkeznek a tünetek, mely az immunkomplex kialakulásának - a behatolási kaputól függő - eltérő idejével magyarázható.

A hasi UH fokozott echogenitású, megnagyobbodott veséket jelez. A típusos akut poststreptococcalis glomerulonefritisz tünettán esetén vesebiopszia elvégzésére általában nincs szükség. Gyermekeknél több mint 90%-ban teljes a gyógyulás, de felnőtt korban az esetek 60-70 %-ban vesefunkció károsodás (azotémia) marad vissza. Nem típusos tünetek, bizonytalan infekciós háttér esetén – mely általában a kevésbé típusosan zajló akut posztinfekciózusos glomerulonefritiszekre jellemző – csak a vesebiopszia elvégzésével lehet a diagnózist felállítani.

Napjainkban a posztinfekciózus glomerulonefritisszel gyakrabban találkozunk, mint a – fenn részletezett - klasszikus akut poststreptococcalis glomerulonefritisszel. Ezeknek tünettana változatosabb lehet, emiatt gyakrabban lehet szükség vesebiopsziára.

## **Kezelés**

A betegség akut szakja általában 7-10 napig tart. A megfelelő antibiotikus kezelés hatására létrejövő gyógyulás a bakteriális antigének, majd az immunkomplexek eliminálását követi, de a jellegzetes nephritises vizeleteltérések még hónapokig-évekig megmaradhatnak. Ezért még hosszan időszakos kontroll javasolt (vesefunkció, vérnyomás). Akut szakban az antibiotikum mellett tüneti kezelés (folyadékegyensúly, vérnyomás kezelése) javasolt,

azonban szükségessé válhat átmeneti szteroid alkalmazása.

### **Akut glomerulonefritisz bakteriális endokarditisz esetén**

#### **Definíció**

Billentyűbetegnél, néha pacemaker hordozónál keletkezik, más esetekben ún. shuntnefritisz képében jelentkezik a betegség. Ez utóbbi a hidrokefalusz kezelésére behelyezett shunt infekciójának a következménye lehet. Patomechanizmusa (infekció következményes antigén-antitest immunkomplex képződéssel) az előbb tárgyalt poststreptococcalis glomerulonefritiszhez hasonló.

#### **Tünetek és diagnózis**

Láz, hidegrázás mellett bekövetkező akut glomerulonefritiszes kép esetén kell gondolni a betegségre. A pacemaker hordozóknál vezeték-infekció állhat a háttérben.

#### **Kezelés és prognózis**

Az adekvát antibiotikus kezelés hatására általában gyógyul, de lényegesen rosszabb a prognózisa, mint az akut poststreptococcalis glomerulonefritiszé.

### **Gyors progressziójú glomerulonefritiszek (rapidán progresszív glomerulonefritisz = RPGN)**

#### **Definíció**

Azok a nefritisz szindróma képében megjelenő betegségek tartoznak ebbe a csoportba, amelyek nagyon gyorsan, hetek, hónapok alatt veseelégtelenséghez vezetnek és a szövettani vizsgálat során extrakapilláris félholdképződést (crescent) mutatnak. El kell különítenünk a jó gyógyulási hajlamot mutató egyéb veseelégtelenségektől (pl. akut tubuláris nekrozis, akut poststreptococcalis glomerulonefritisz, hantavírus infekció okozta akut veseelégtelenség stb.), mely esetenként csak vesebiopsziával lehetséges. A gyors progressziójú glomerulonefritiszeket etiológiai alapon az alábbiak szerint csoportosítjuk (5. táblázat):

1. Glomeruláris bazálmembrán elleni antitest (aGBM-AT) kiváltotta RPGN (ha tüdő manifesztáció is társul hozzá, akkor hívjuk Goodpasture-szindrómának)
2. Immunkomplex mediálta RPGN (pl. Krioglobulinémia, Schönlein-Henoch vaszkulitisz,

IgAN)

3. ANCA-vaszkulitisz okozta RPGN (pauci immune, azaz az immunhisztológiai vizsgálat negatív)

### 5. táblázat A gyors progressziójú glomerulonefritisz okai

<p><b>1. aGBM-at pozitív</b></p> <p>Vese-tüdő szindrómával (Goodpasture szindróma)</p> <p>Csak velemanifestációval</p>
<p><b>2. Immunkomplex eredetűek</b></p>
<p>Infekciós és posztinfekciós eredetűek</p>
<p>Autoimmun betegségek</p> <p>SLE</p> <p>Schönlein-Henoch</p> <p>Esszenciális krioglobulinémia</p>
<p>Primer glomerulonefritiszek</p> <p>IgA nefropátia</p> <p>Membranoproliferatív glomerulonefritisz</p>
<p><b>3. Immunhisztológiailag negatív (pauci immune) formák</b></p>
<p>ANCA-vaszkulitiszek</p>

### Epidemiológia

Az RPGN-ek klasszikus formája a glomerulus bazalmembrán ellen termelődött antitest (aGBM-AT) kiváltotta glomerulonefritisz, melynek előfordulása 0,5-0,9/1 millió lakos/ év. Azonban a gyors progressziójú glomerulonefritisz messze leggyakoribb formája az ANCA-vaszkulitisz. Például a mikroszkópikus poliangitisz és a granulomatózis poliangitisszel (GPA, régebbi néven Wegener granulomatózis) prevalenciája is 2,5/100.000 lakos/év Európában, és ezen kórképek 80-90%-a velemanifestációval jár. Mind az aGBM-AT, mind az ANCA-vaszkulitisz kiváltotta RPGN az europid populációban gyakoribb, mint más népcsoportokban.

## Tünetek, diagnózis és differenciáldiagnózis

A kórkép általában aspecifikus tünetekkel kezdődik. A beteg levert, gyakran (vírus) infekcióhoz hasonló tünetekkel keresi fel háziorvosát (mialgia, étvágytalanság, hőemelkedés, hátfájdalom stb.), aki infekcióra gondol. A gyorsan kialakuló veseelégtelenség tünetei (hányinger, folyadék retenció, elektrolit zavarok, hipertónia) mellett jelentkező hematuria hemoptízissal, (azaz vese-tüdő szindróma) lehet az, ami alapján ez a súlyos betegség felismerésre kerül.

A hematuria hemoptízissal jellemző lehet a klasszikus Goodpasture szindrómára vagy vaszkulitiszek vese-tüdő manifesztációja esetén (pl. GPA). A tüdő érintettség megerősítésére illetve kizárására RPGN esetén legalább mellkasröntgen vizsgálat végzése szükséges, de sokszor további érzékenyebb képalkotó vizsgálatra is sor kerül (CT, MR).

A vizeletben a típusos glomeruláris hematuria mellett leukocyturia is lehet. A vérből kreatinin, elektrolit-, ANA, ANCA, ds-DNS, aGBM-AT és krioglobulin meghatározást kell végezni.

Az RPGN háttérében 60-70%-ban ANCA-vaszkulitisz, 10%-ban Goodpasture szindróma és 10-20%-ban pedig egyéb okok, mint például krioglobulinémia, Schönlein-Henoch purpura, SLE stb. állhat. Meg kell azonban azt is említeni, hogy az aGBM-AT betegség sem mindig jár együtt tüdő-manifesztációval, és ilyenkor nem Goodpasture szindrómáról, hanem aGBM-AT vesebetegségről beszélünk. Tovább bonyolítja a képet az, hogy az aGBM-AT betegségre jellemző lineáris IgG pozitivitás nagyon gyakori diabéteszben is (de ilyenkor természetesen félholdképződés nem figyelhető meg), tehát az aGBM-AT immunszerológia tovább segíti a diagnózis felállítását, mivel ez a vizsgálat diabéteszben mindig negatív. A hasi UH megnagyobbodott méretű, fokozott parenchima reflektivitású veséket mutat.

A gyors progresszió esetén a diagnózishoz általában szükséges a vesebiopszia elvégzése, ami a differenciáldiagnózishoz is nélkülözhetetlen.

A félholdképződésben – mely végső soron összenyomja a glomerulusban lévő érgomolyagot, ezáltal csökken annak vérkeringése, méregtelenítése és vizelet kiválasztása – az első lépés a GBM vagy a Bowmann tok sérülése. Ennek hatására albumin, citokinek és növekedési faktorok jutnak az elsődleges vizelet térbe és innentől kezdve már a kiváltó noxától függetlenül beindul a parietalis epitel sejtek proliferációja, mely a glomeruláris toktól befelé növekedve/osztódva hozzák létre a jellegzetes félhold-szerű elváltozásokat (crescent). Kezdetben a félholdak még zömmel sejteket tartalmaznak (celluláris crescent), majd fokozatosan fibrotizálódnak a sejtek (fibrocelluláris crescent), majd teljesen fibrotizál és

elpusztul a glomerulus (fibroticus crescent).

A glomerulusok károsodásával párhuzamosan a glomerulushoz tartozó tubulus körül is gyulladás alakul, melyeknek következtében szintén irreverzibilisen károsodnak és hegesedés alakul ki körülöttük (intersticiális fibrózis). A glomerulusok fénymikroszkópos szövettani ismerete azért fontos, mert az aktív immunszuppresszív kezelés (lásd alább) csak friss celluláris-fibrocelluláris crescentek esetén képes megállítani illetve visszafordítani a glomerulus pusztulását.

### **Kezelés és prognózis**

A gyors diagnózis, azaz a vesebiopszia azonnali elvégzése és értékelése vesét, sőt bizonyos esetekben életet mentő lehet (tüdőszöveteket is érintő súlyos esetekben).

Az aGBM-AT okozta esetekben metilprednizolon, ciklofoszfamid adása mellett a plazmaferezis (keringő aGBM-AT eltávolítására) a választandó kezelés.

Az immunkomplex eredetűeknél, ha posztinfekciózus, akkor antibiotikum és metilprednizolon, ha SLE vagy primer glomerulonefritisz eredetű, akkor metilprednizolon és ciklofoszfamid terápia javasolt.

Amennyiben vaszkulitiszes eredetű a gyors progressziójú glomerulonefritisz, a remisszió eléréséhez akkor is metilprednizolon kombinálva ciklofoszfamiddal vagy rituximabbal (terápiarezisztencia esetén ciklofoszfamid helyett rituximab) javasolt, illetve amennyiben tüdőmanifesztáció és/vagy veseelégtelenség is fennáll, akkor plazmaferezis is szükséges. Az elsővonalbeli kezelés része a nagy dózisú szteroid alkalmazása (3-6x500-1000 mg/nap metilprednizolon i.v., 1500-3000 mg kumulatív adag), amit fokozatos dóziscsökkentéssel orális szteroid kezelés követ (1 mg/kg/nap prednison kezdő adag). A ciklofoszfamid intravénás (0,5 g/m<sup>2</sup> 2-3 hetente, 3-6 hónapig) vagy orális (1.5 -2 mg/kg/nap, 3-6 hónapig) alkalmazásával azonos hatékonyság érhető el, azonban az intravénás adásnak kevesebb a mellékhatása. A rituximab adagja 375 mg/m<sup>2</sup>/hét 4 héten keresztül. A remisszió elérése után a fenntartó terápia azathioprinnel (1-2 mg/kg/nap) biztosítható, azonban mellékhatások esetén mikofenolát mofetil választható. A rituximab fenntartó adagja 6 havonta 375 mg/m<sup>2</sup>.

Az RPGN rosszindulatú betegség. A teljes gyógyulás elenyészően ritka, de számos esetben a betegek vesefunkciója mérsékelt-közepes fokban beszűkült szinten évekre stabilizálódik. A prognózist az szabja meg, hogy a felismeréskor milyen a szérumkreatinin-szint, fennáll-e dialízis igény, illetve a szövettani kép alapján mennyire heveny/friss a glomerulusokban látható elváltozások (ld. feljebb). Magasabb szérumkreatinin-szint és

dialízis igény esetén rosszabb a vesetúlélés és magasabb a mortalitás.

#### 4. Nefrózis szindróma - Dr. Halmai Richard

##### Definíció és tünetek

**Nefrózis szindróma** esetén a napi 3,5 g feletti proteinuriához hipoproteinémia, elsősorban hipoalbuminémia, kifejezett ödéma, diszlipidémia és trombózis hajlam társul.

A típusos „ujjbenyomatot tartó és gravitációt követő” ödéma kialakulásához nemcsak a döntően hipalbuminémia (<30g/l) okozta csökkent intravaszkuláris onkotikus nyomás, hanem a vese kórosan magas nátrium- és következményes vízretenciója is hozzájárul, aminek az állapot tüneti kezelésénél van jelentősége. A hipoproteinémia a csökkent onkotikus nyomáson keresztül indukálja a máj apolipoprotein termelését, ami a feltehetőleg csökkent lipoprotein lipáz aktivitással együtt diszlipidémiához (emelkedett triglicerid-, összkoleszterin- és LDL-, míg relatív vagy abszolút értékben csökkent HDL-koleszterinszinthez) és hosszú távon felgyorsult ateroszklerózishoz vezet. A protein C, protein S és antithrombin III fokozott kiválasztása a csökkent intravaszkuláris volumennel együtt a trombózis hajlamot növeli

A **nefrózó-nefritisz szindróma** (más terminológia szerint színezett nefrózis) lényege, hogy a **nefrózis és a nefritisz tünetei egyaránt** jelen vannak: 3,5 g/nap feletti proteinuria, hipoproteinémia, hipoalbuminémia, kifejezett ödéma, diszlipidémia, trombózis hajlam, valamint glomeruláris hematuria, hipertónia és vesefunkció-beszűkülés.

**Primer és szekunder nefrózis**ról beszélünk, attól függően, hogy a glomeruláris megbetegedés ismeretlen kiváltó okból, elsősorban a vesékből ered, vagy pedig a vesék megbetegedése szekunder módon egyéb alapbetegséghez, állapothoz társul, azaz nem a vese megbetegedése az elsődleges.

##### Epidemiológia

Felnőtt primer nefrózis okainak gyakorisági sorrendje: membránás glomerulonefritisz > fokális szegmentális glomeruloszklerózis > minimal change nefropátia > membránoproliferatív glomerulonefritisz > egyéb okok. A korábban gyakorinak számító diabéteszes nefropátia eredetű nefrózis ma már, a hatékony vércukorcsökkentés és a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer gátlóinak használata miatt, ritkának tekinthető (lásd még

diabéteszes nefropátia). Nefrózis szindróma esetén a ritkábban előforduló SLE és amiloidózis is állhat a háttérben.

## Diagnózis

A panaszok, a tünetek és a laboreredmények alapján egyértelműen felállítható a nefrózis szindróma diagnózisa. A vezető panasz többnyire a fokozatosan napok-hetek alatt kialakuló vizenyő, és ennek következményei, ami általában ujjbenyomatot megtartó lábduzzanatot jelent.

A tünetek reggeli dominanciáját az éjszaka folyamán a percvolumen nagyobb hányadában részesülő vesék fehérjevesztést eredményező működése magyarázza. Anaszarka – testszerte jelentkező ödéma – kialakulása esetén nehézlégzést (pleurális folyadékgyülem, intersticiális vagy akár intraalveoláris ödéma, aszcitesz miatt kétoldali magas rekeszállás, renyhe kitéréssel) diszpnoét, ortopnoét, emésztési zavart (aszzcitesz, pangás a bélben) is okozhat.

A trombózis egyes formáknál korán kialakulhat, így a lábkörfogatok mérése, Homans jel vizsgálata, tüdőembólia irányában anamnézis felvétel és D-dimervizsgálat is kötelező. További súlyos szövődmény a vesevéna trombózisa.

Súlyos nefrózis esetén a hypoproteinémiával járó fokozott infekciójajlam miatt változatos fertőzések is előfordulhatnak.

A betegek beszámolhatnak arról, hogy vizeletük habossá vált (a vizeletben a nagy mennyiségű fehérje csökkenti a felületi feszültséget), vagy kóla-színűvé / „füstös árnyalatúvá” is változott (nefrózo-nefritisz esetén a glomeruláris hematuria miatt). Nefrozo-nefritisz esetén a magas vérnyomás miatt tartóktáji fejfájás és az azotémia mellett a vizeletmennyiség csökkenése is megjelenhet.

Az oly egyszerű, de mégis viszonylag ritkán végzett vizeletvizsgálat során szemikvantitatív tesztsíkkal (erős pozitivitás:+++ /++++) vagy néhány csepp 20%-os szulfosalicil savval sötét háttér előtt (tejszerű, vagy túros csapadék képződése) is kimutathatjuk a proteinuriát, utóbbi előnye, hogy mindenfajta fehérjét kimutat.

A korábban említett szerológiai eredmények mellett a jelentősen gyorsult vörösvértest süllyedés (akár 100 mm/h körül) a jelentősebb albuminhiány esetén nem ritka.

A gyorsabb diagnózis és a mielőbbi kezelés érdekében érdemes azt az alapszabályt betartani, hogy anaszarka esetén, azonnali szűrő jellegű vizeletvizsgálatot kell végezni és amennyiben masszív proteinuria mutatható ki, nefrológiai centrumba kell irányítani a beteget.

Primer nefrózis gyanúja esetén mindig kell, szekunder nefrózis felmerülésekor



gyakran nem kell vesebiopsziát végezni (pl. diabéteszes nefropátiában, genetikailag igazolt familiáris nefrinhiányban). A vesebiopszia a vesében észlelhető szövettani elváltozások leírásával, a potenciális kiváltó okok leszűkítésével az alapbetegség ill. állapot felfedezését, vagy pl. szisztémás autoimmun betegségek (pl: SLE) veseérintettségének megállapítását segíti, valamint a veseprognózis szempontjából is lényeges.

Ismert rosszindulatú daganatos betegség, a tünetek megjelenése előtt elkezdett potenciálisan nefrözishoz vezető új gyógyszer szedése esetén a vesebiopszia elvégzése mérlegelhető.

### **Differenciáldiagnózis**

A nefrózis szindrómához hasonló ödémát okozhatja szívelégtelenség is. Ilyenkor a típusos lábduzzanat estére kifejezettebb a napközben jobban igénybe vett, de nem megfelelően teljesítő szív miatt, amit az éjszakai nyugalom részleges kompenzáláshoz segít (nikturia). Májcirrózisban a csökkent protein- és albumintermelés és a fokozott portális nyomás miatt alakul ki ödéma. A többi ok (pl: malnutríció, malabszorpció, maldigestio, proteinvesztő enteropathia, hypothyreosis, stb..) ritkább.

A nefrózis szindrómán belül diabéteszes nefropátiára gondolhatunk, ha az 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegség legalább 5 éve fennáll (azonban 2-es típusban a pontos kezdet sokszor bizonytalan!), párhuzamosan súlyos (proliferatív) retinopátiát észlelünk, ill. a szénhidrát anyagcsere évekig nem megfelelő.

Fiatal nőbeteg és típusos anamnézis/fizikális eltérések esetén SLE jusson eszünkbe, míg elhúzódó szisztémás gyulladás vagy infekció (reumatoid artritisz, perzisztáló purulens folyamatok) és myeloma, valamint igen nagyfokú proteinuria kapcsán amiloidózisra gondoljunk.

A nefrózis szindróma képében jelentkező primér glomerulonefritiszek közül a minimal change NP esetében a leggyakoribb a tiszta nefrózis (6. táblázat). A membránás NP esetén gyakori a tromboembóliás esemény; középkorú/idos betegeknel a malignitás (elsősorban colon-, tüdő- vesekarcinóma); krónikus hepatitisz fertőzés (HBV, HCV) vagy gyógyszereszedés az anamnézisben.

6. táblázat A nefrózis és a nefritisz szindróma előfordulása.

	Nefrózis	Nefritisz
Diabéteszes NP	++++	-
Minimal change NP	++++	-
Membránás GN	++++	+
Amiloidózis	++++	+
FSGS	+++	++
Mezangioproliferatív GN	++	++
Membranoproliferatív GN	++	+++
Poststreptococcal GN	+	++++
Gyors progressziójú GN	+	++++

Az FSGS inkább ún. színezett nefrózis képében jelentkezik (nefrózis szindróma és glomeruláris típusú hematuria),

A ritka membranoproliferatív glomerulonefritisz gyakran nefrozo-nefritisz klinikai képében jelentkezik, a jelentős proteinuria és a romló vesefunkció rossz prognózist jelent, mivel ebben a formában egyelőre hatékony kezelés nem ismert.

### Terápia

Nefrózis szindrómában a tünetek és az ezzel kapcsolatos esetleges szövődmények csökkentését, valamint a vese gyógyulási esélyének és az életminőségnek a javulását célzó ún. komplex, nem specifikus vesevédő kezelést alkalmazunk: ez napi 5 grammnál kisebb mennyiségű sóbevitelt, fehérjemegszorítást (napi 0,8 gr/testtömegkilogramm + az ürített napi mennyiség), mediterrán típusú étrendet a diszlipidémia csökkentésére, megfelelő kalóriabevitelt és fizikai kíméletet jelent. A folyadékbevitel meghatározása az ödéma súlyosságának, a diétás és diuretikus kezelés hatékonyságának, valamint az intravaszkuláris hipovolémiából fakadó esetleges renális hipoperfúzióknak és következményes vesefunkció romlásnak a függvénye. A nem specifikus vesevédő gyógyszeres terápiához az alábbiak tartoznak:

- **RAAS-gátlás** (esetleg kombinációs is),
- **Sztatinkezelés** (részben a magas kardiovaszkuláris kockázat, részben a statinok (talán a rosuvastatin kivételével) proteinuriát csökkentő hatása miatt),
- **Diuretikus terápia** (szükség esetén kombinációs furoszemid, furoszemid+tiazid, furoszemid+tiazid+spironolakton, furoszemid+amilorid), ami egyrészt a vizenyő

csökkenését eredményezi, másrészt a tubuláris funkciók részleges blokkolásával energetikailag „kímélő üzemmódra” állítja a tubuláris rendszert (terápia-rezisztens súlyos anaszarka esetén *ultimum refugium* az ultrafiltráció lehet.

- **Heparinterápia (tartós fennállás mellett K-vitamin antagonistá kezelés)** javasolt jelentős szérumalbuminszint-csökkenés (<25 g/l) és az alábbi kritériumok közül legalább egy megléte esetén: igen súlyos fokú proteinuria (> 10gr/nap); extrém obezitás (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>); korábbi thromboemboliás esemény; genterikailag igazolt thrombofilia a családban; NYHA III-IV fokú szívelégtelenség; a közelmúltban történt hasi- vagy ortopédiai műtét; elhúzódó immobilizáció.

A nefrózis szindrómához vezető szisztémás betegségek (pl. diabetes mellitus, SLE, amiloidózis, hepatitisz, daganatos betegség, stb.) kezelése, a potenciálisan nefrózist okozó ágensek – legtöbbször gyógyszerek – elhagyása és primer glomerulonefritisekben sok esetben az immunszuppresszív terápia egészíti ki a tüneti kezelést. Ez utóbbi terápia jelentős mellékhatásokat ill. szövődményeket rejthet magában, így elkezdése nagy körültekintést igényel.

Hosszabb távon az immunglobulinok- és a complement vesztésével járó fokozott infékción hajlam, a tireoglobulinkötő-fehérje vesztése kapcsán kialakuló alacsony L-tiroxin szint (hypothyreosis normál TSH mellett) és a D-vitamin exkréció miatti hypovitaminózis, hypokalcémia és szekunder hyperparatireózis is befolyásolhatja a specifikus – gyakran immunszuppresszív – kezelés időzítését és megválasztását.

## **Membránás glomerulonefritisz**

### **Definíció**

A glomerulus bazális membránban in situ kialakuló, vagy ott lerakódó immunkomplexek károsító hatása miatt fellépő glomerulonefritisz, amelyben leggyakrabban nefrózis, vagy ritkán nefrozo-nefritisz szindróma alakul ki.

### **Tünetek és diagnózis**

A nefrózis, vagy nefrózó-nefritisz tüneteinek jelentkezése esetén vesebiopsziát kell végezni, és a szövettani vizsgálat révén állítható fel a diagnózis.

Primer és szekunder formája ismert. A primer membránás glomerulonefritisz diagnózisa (az esetek 70-80%-a) a szekunder formák (20-30%) kizárása révén állítható fel, amit ma már az immunhisztológiai (foszfolipáz A-2 receptor overexpressziója) ill.

immunszerológiai (foszfolipáz A-2 receptor-ellenes antitesttiter emelkedése) specifikusan megerősíthet. Utóbbinak a kezelés hatékonyságának lemerésében és a relapszusok időben történő felismerésében is nagy szerepe lehet.

Kizárandó szekunder okok a következők: infekció (elsősorban hepatitisz, malária), gyógyszer (elsősorban NSAID), tumor (elsősorban tüdő, gasztrointesztinális, hematologiai), autoimmun betegségek (pl. SLE).

### **Kezelés és prognózis**

Amennyiben a szekunder okok kizárhatók, azaz primer membránás glomerulonefritisről van szó, mivel a betegség 30%-ban spontán remisszóra hajlamos, 3-6 hónapos megfigyelés javasolt a diagnózis felállítását követően. A spontán remisszió és relapszus az autoimmun kórképre jellemzően itt is hullámzó lefolyást mutathat, a diagnózistól akár másfél-két év is eltelhet, mire az előbbi bekövetkezik, ami a betegség kialakulásának hosszabb időtartamát is sejteti. A megfigyelési stratégiában kivételt képez az extrém fokú (>8 g/nap) kiindulási proteinuria, a megfigyelés alatt észlelt gyorsan növekvő proteinuria, vagy romló veseműködés, ami a specifikus kezelés megkezdését támogatja. A szövettani diagnózistól kezdve a beteg a nem specifikus, komplex vesevédő kezelést kapja.

Hat hónap után is fennálló, 4 g/nap feletti proteinuria esetén immunszuppresszív kezelés szükséges, amely átlagosan féléves metilprednizolon és alkilálószer (elsősorban ciklofoszfamid, ritkán klórambucil) kezelésből áll. Előbbi nagy dózisú bólust követően fenntartó orális szteroid adagolását, míg a ciklofoszfamid esetén 6 alkalommal havonta adott parenterális bólus adását jelenti. A féléves immunszuppresszív kezelést akkor tekinthetjük eredményesnek, ha a kezelés megkezdésétől számított egy éven belül a proteinuria mértéke csökken (< 3,5 gr/nap és a kiindulási érték kevesebb, mint 50%-a = parciális remisszió; PR), vagy a normálshoz közeli szintű lesz (< 0,3 g/nap = komplett remisszió; KR) egyszersmind javult és stabilizálódott (PR) / normalizálódott (KR) a szérumalbumin-szint, valamint stabilizálódott (PR) / normál tartományba került (KR) a vesefunkció.

Ezen szerek eredménytelensége ill. kontraindikációja esetén elhúzódóbb (egy-másfél éves) calcineurin inhibitor (ciklosporin vagy tacrolimus) terápiával próbálkozhatunk.

Az immunszuppresszív kezelés alatt is kapnia kell a betegnek a nem specifikus kezelést.

A szteroidkezelés során ügyelni kell a káliumpótlásra, valamint a gasztrointesztinális mellékhatásainak megelőzésére (PPI kezelés), míg csont mellékhatásainak csökkentésére D-vitamin és kalcium adása javasolt. Úgy tűnik, hogy az utóbbinak kedvező hatása lehet a vesebetegség szempontjából is.

A legfontosabb befolyásolható prognosztikai faktor a proteinuria, így ennek mérséklése az elsődleges cél. Amennyiben a fehérjevizelést sikerül a nefrotikus szint alá csökkenteni és a veseműködés stabil, 10 éven belül a végstádiumú veseelégtelenség elérésének rizikója alig különbözik az átlagpopulációétól, míg ha a beteg proteinuriája 4-8 g/nap közötti marad, ez a rizikó 50% ill., ha napi 8 gramm fölötti 65-80%-os.

A férfi nem, az idős kor és kiinduláskor már beszűkült vesefunkció is kisebb mértékben, de negatívan befolyásolja a kimenetelt. A hosszú ideig fennálló nefrózis szindróma a tromboembóliás szövödményeken túl fokozott infekcióhajlamhoz és felgyorsult ateroszklerózishoz vezet.

## **Fokális szegmentális glomeruloszklerózis**

### **Definíció**

A típusos szövettani kép (fokális=nem az összes glomerulusra, szegmentális= egy-egy glomeruluson belül nem az egész glomerulus állományra kiterjedő szklerózis) mellett, leggyakrabban nefrózis vagy nefrozo-nefritisz (70-80%-ban), ritkábban nefritisz klinikai képében megjelenő betegség.

### **Tünetek és diagnózis**

Primer és szekunder formáját különítjük el, alapvetően a podociták betegségének tartják. A primer forma leggyakrabban a klasszikus nefrózis szindrómaként, hirtelen jelentkezik, szövettani altípusai a kezelésre különbözőképpen reagálhatnak.

A szekunder forma inkább nefrozo-nefritisz ill. nefritisz képében, kisebb fokú proteinuriával, gyakran ödéma nélkül és fokozatosan jelentkezik.

### **Kezelés és prognózis**

A szekunder formák esetében az alapbetegség kezelésén túl csak a nem specifikus vesevédő-terápia javasolt.

Az ACE-gátlók, az angiotenzin-receptor-blokkolók és a mineralokortikoid-receptor-blokkolók segítségével a maradék glomerulusokban észlelhető emelkedett intraglomeruláris nyomás, ezzel pedig a hiperfiltráció mérsékelhető.

A primer kórformákban szteroid monoterápia jön szóba, szteroid-rezisztencia (=a megfelelő dózisu szteroid ellenére 12 héten belül nincs proteinuria-csökkenés) vagy szteroid-dependencia esetén (ha két egymást követő alkalommal, a szteroid-kezelés elhagyását követő 14 napon belül recidíva alakul ki), ciklosporin, ciklofoszfamid, vagy mikofenolát mofetil

adható.

A primer FSGS-ben szenvedő betegek egy részének vérében úgynevezett permeabilitási faktor (feltételezések szerint ez a szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor lehet) van jelen, ami miatt a betegség a transzplantált vesében is gyakran visszatérhet.

## **Minimal change nefropátia**

### **Definíció**

Immun-hisztológiailag és fénymikroszkóposan negatív képet adó, nefrózissal járó betegség (innen a minimal change=minimális elváltozás melletti nefrózis elnevezés), amelyben elektron-mikroszkópiával podocita-állábfúzió mutatható ki.

### **Tünetek és diagnózis**

A primer nefrózis szindróma klinikai képe miatt végzett vesebiopszia igazolhatja a betegséget. A primer minimal change nefropátia adja az esetek 90%-át és csak 10% bizonyul szekundernek.

### **Kezelés és prognózis**

A viszonylag ritkább szekunder (Hodgkin kórhoz, lithium kezeléshez, nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek szedéséhez csatlakozó) esetekben az alapállapot, vagy betegség kiküszöbölése mellett nem specifikus terápia javasolt.

A primer formában a nem specifikus vesevédő-kezelés mellett orális metilprednizolon kezelés javasolt: 1 mg/testsúly kg a teljes remisszió eléréséig, de maximum négy hónapig. További fél év alatt fokozatos dóziscsökkentés, ill. a szteroid kezelés elhagyása szükséges.

A spontán remisszió ritka, így a nefrózis szindróma potenciális következményeinek (felgyorsult ateroszklerózis részben a diszlipidémia miatt; infekciók; tromboembóliás események) megelőzésére törekszünk.

A szteroid kezelésre a betegek háromnegyed része komplett remisszióba kerül, azonban a betegek felénél később relapszus alakul ki.

Akut veseelégtelenség előfordulhat, de minimal change esetén reverzibilis, így elhúzódó veseelégtelenség esetén más okra is gondolni kell.

Amennyiben a nagy dózisú kortikoszteroid kezelés ellenjavallt (pl. nem megfelelően kezelt diabetes mellitus, pszichiátriai kórképek, súlyos oszteoporózis), vagy a kezdeti szteroid

kezelés hatástalan, azaz szteroidrezisztencia áll fenn, ciklofoszfamid vagy ciklosporin terápia jön szóba.

Szteroiddependens minimal change nefropátiánál – az esetek egyharmadában – javasolt a rebiopszia mérlegelése, mivel előfordulhat, hogy az első biopszia során nem került bele a mintába olyan veserészlet, ami pl. a gócos elváltozást okozó FSGS-t igazolná. Szteroiddependens esetben a hatékonyság növelése, ill. a szteroiddózis csökkentése érdekében a szteroidnak ciklofoszfamiddal vagy ciklosporinnal történő kombinálása javasolt.

## **Membranoproliferatív (mezangiokapilláris) glomerulonefritisz**

### **Definíció**

A membranoproliferatív (mezangiokapilláris) glomerulonefritisz az a krónikus nefritiszt, nefrózist, vagy nefrózo-nefritisz okozó elváltozás, amelyben sejtproliferáció és bazálmembrán eltérések figyelhetők meg. Primer és szekunder formája van és számos altípusa különíthető el a szövettan alapján.

### **Tünetek és diagnózis**

A nefritisz és/vagy a nefrózis tüneteit mutatják a betegek, amelynek alapján vesebiopszia segítségével állítható fel a diagnózis. A primer formákban a komplement csökkent voltának kimutatása fontos eleme a diagnózisnak.

### **Kezelés és prognózis**

Nincs egységes álláspont a kezelést illetően. Amennyiben enyhének minősül a betegség (szövettanilag, a GFR és a proteinuria tekintetében is) akkor a nem specifikus vesevédő kezelés (lásd membránás glomerulonefritisznél) javasolt. Rossz prognózisra utaló szövettan, GFR-csökkenés és proteinuria-növekedés esetén a kezelés aspirinrel és dipiridamollal történő kiegészítése is megpróbálható. Nefrózis szindróma és progresszív vesefunkció-csökkenés esetén cyclophosphamid vagy mikofenolát mofetil és másnaponta kis dózisú szteroid kezelés kezdhető, a szteroid és általában az immunszuppresszív kezelés használatában azonban nem bizonyított ebben a betegségben.

## 5. Diabéteszes nefropátia - Dr. Wittmann István

### Definíció

Diabéteszes nefropátiások azok a cukorbeteg, akiknél a felgyorsult vesefunkció-vesztés mellett a fehérjevizelés valamelyik stádiuma (mikroalbuminuria, makroalbuminuria, proteinuria, nefrózis szindróma) áll fenn, vagy tartós és jelentős renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer-gátlás mellett, normalbuminuria jelenlétében következik be a vesefunkció-vesztés és más vesebetegség gyanúja nem merül fel, illetve a vese hisztológiai vizsgálata során diabéteszes nefropátiára utaló eltéréseket találunk.

### Epidemiológia

A cukorbeteg 20-40%-ának van nefropátiája és a nyugati típusú életmódot folytató országokban a diabéteszes nefropátia a leggyakoribb oka a végállapotú veseelégtelenségnek.

### Patogenezis

Patogenezis: Genetikai predispozíció: Úgy tűnik, hogy a RAAS polimorfizmusai szerepet játszanak a diabéteszes nefropátia kialakulásában és progressiójában. Azok a cukorbeteg, akik egyszerre hordozzák az aldóz reduktáz és a GLUT1 bizonyos variánsait kilencszeres kockázattal bírnak a diabéteszes nefropátia tekintetében. Az eNOS variánsainak kifejeződése elősegítheti a diabéteszes nefropátia kifejlődését, ami a vérnyomástól független hatás lehet. Humán vizsgálatok szerint az eNOS egyik polimorfizmusa a metilén tetrahidro folsav-reduktáz enzim polimorfizmusával interakcióban növeli a mikroalbuminuria kockázatát. Ez utóbbi génpolimorfizmus kapcsolatban áll a homocisztein metabolizmusával, ami csatlakozik az oxidatív stressz hipotézis körébe. A közelmúltban megjelent meta-analízis szerint a SOD2 egyik polimorfizmusa a diabéteszes nefropátia kockázata 20%-kal csökkenti. Az apolipoprotein E4 hordozóinak diabéteszes nefropátia kockázata 2,25-szörös a többi E allélhoz képest.

Patogenezis: Epigenetikai megközelítés: Az epigenetikai változások hátterében a hiszton lizin aminosavának acetilációja, deacetilációja és a lizin, valamint az arginin metilációja és demetilációja állhat. Mindkét folyamat (acetiláció, metiláció) mindkét irányát (acetiláció-deacetiláció, metiláció-demetiláció) külön enzimek katalizálják. A metiláció hosszabban tartó, stabilabb módosulás, de mindkettő, az acetiláció és a metiláció is, gének aktivációjával jár. Nemcsak a hiszton, hanem a DNS is metilálódhat, és cukorbetegségben, illetve idült vesebetegségben a DNS hipometilációja figyelhető meg. A hiperglikémia epigenetikus folyamatokon keresztül vezethet a „metabolikus memória” megjelenésén át a



diabéteszes szövődmények, és így a diabéteszes nefropátia kialakulásához is.

Patogenezis: Hemodinamikai aspektus: A hemodinamikai megközelítés legfontosabb tényezőjének a hiperfiltrációnak a megítélését nehezítik metodikai problémák, elsősorban magának a GFR-nek a meghatározásában fellelhető bizonytalanságok. Bizonytalan a vese-megnagyobbodás és a hiperfiltráció egymáshoz viszonyított kinetikája, de mindkettő jellemzője a cukorbetegséghez társuló veseérintettségnek. A hiperfiltráció okai között szerepel az oxidatív stressz, a VEGF fokozott szekréciója, az inzulin hatása és az SGLT2 fokozott expressziója. Mivel jelenleg nem áll rendelkezésünkre elég hosszú, elég nagyszámú betegen végzett, a GFR-t megbízhatóan dokumentáló klinikai tanulmány sem a GFR, sem az albuminuria kimenetelét illetően, egyelőre nem indokolt a hiperfiltrációra célzott kezelés elindítása. Feltételezhető, hogy ezt is kedvezően befolyásolhatja a RAAS-gátlás, úgy, mint az albuminüritést, de ennek kimondásához további vizsgálatok szükségesek.

Patogenezis: Metabolikus aspektus: A diabéteszes anyagcserezavar egyik fontos komponense a hiperglikémia a sejtekben glukotoxicitást vált ki, amely részben direkt módon károsítja a sejteket, másrészt inzulin-rezisztenciát okoz. Az inzulin-rezisztencia a filtrációs barrierként is fontos szerepet játszó podociták működését úgy módosíthatja, hogy a cukorbetegségben jól ismert, diabéteszes nefropátiára jellemző elváltozások nagy része emiatt alakulhat ki. Felmerül azonban a lehetősége annak is, hogy nem diabéteszes nefropátiának tartott elváltozások létrejöttében (pl. elhízáshoz csatlakozó vesekárosodások, esetleg szekunder fokális szegmentális glomeruloszklerózis), vagy egyéb vesebetegségben tapasztalt elváltozások romlásában (pl. IgA nefropátia progressziójában) is szerepet játszhat az inzulin rezisztencia podocita-hatása.

Patogenezis: Oxidatív stressz vonatkozás: A szabadgyökös károsodás, a redoxreguláció sérülése a vese minden sejtjét érinti. Az adott sejt reagáló képességének megfelelően különböző patológiai folyamatokat indíthat meg. A cukorbetegség típusos példája a redox reguláció zavarának, amelynek háttérében alapvetően a glukóz redukáló tulajdonsága húzódik meg, amelynek révén párosítatlan spinű elektron kerül át különböző molekulákra, amely azok reakcióképességét extrém mértékűre növeli és ezáltal károsítja a sejteket. A szabadgyökös és egyéb hatások a vese tubulointersticiális hipoxiájához, és így korai D-vitamin- és eritropoetin-hiányhoz vezetnek diabéteszben. A RAAS aktivációja, a citokinek és az AGE-k hatása, mind-mind szubcelluláris szinten szabadgyökös folyamatokhoz vezet. Ezért a RAAS-gátlás, a jó anyagcserére törekvés szubcelluláris szinten nem jelent mást, mint a redox egyensúly normalizálását.

Patogenezis: A nem enzimikus glikáció: A nem enzimikus glikáció a vese minden

részét károsítva kóros proteinuriához és GFR-vesztéshez vezet. Ez a diabéteszes nefropátia kialakulásának egyik vezető patofiziológiai tényezője. Sajnos direkt gátlására jelenleg nincs igazán jó, a klinikai gyakorlatban is használható eszközünk.

Patogenezis: Citokinek: A szubklinikai gyulladás hátterében a citokinek fokozott termelődése figyelhető meg. A legjelentősebb hatásúak diabéteszes nefropátiában a TNF-alfa és a profibrotikus hatású TGF-béta.

Patogenezis: Renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer: Szerv-szöveti szinten a RAAS-aktiváció dominálja a diabéteszes nefropátia kialakulását. Az inzulin-rezisztencia, az oxidatív stressz, a nem enzimátikus glikáció, a hipoxia, a hiperfiltráció, a citokinhatások hátterében mindig megtalálható a RAAS aktivációja is. A hiperglikémia, illetve a nem enzimátikus glikációs végtermékek önmagukban is aktiválják a RAAS-t.

### **Szövettan**

Diabéteszes nefropátia valószínűsége esetén nem végzünk vesebiopsziát, a diagnózis általában klinikai kell, hogy legyen. A diabéteszes nefropátia glomeruláris károsodásai a GBM megvastagodás, a mezangiális expanzió, a Kimmelstiel-Wilson-féle noduláris glomeruloszklerotikus lézió és a kifejezett glomeruloszklerozis. Ez kiegészül a tubulointersticiális és a vaszkuláris léziókkal.

### **Diagnózis**

A diabéteszes nefropátia klinikai diagnózisa három fő pilléren nyugszik: a diabetes mellitus, a mikroalbuminuria/proteinuria és a GFR-vesztés kimutatásán. A definícióban meghatározott módon, szövettan hiányában, kizárásos diagnózist állíthatunk fel. Mint a klinikai lefolyás részletezése során kiderül, a mikroalbuminuria/proteinuria hiánya ma már nem zárja ki a diabéteszes nefropátia diagnózisát. Alátámaszthatja a diagnózist, de hiányában nem zárható ki, ha a cukorbetegnél hiperfiltrációt, vagy ultrahang-vizsgálattal a vese megnagyobbodását észleljük.

### **Differenciáldiagnózis**

Akkor javasolt vesebiopszia elvégzése (az általános vesebiopsziás feltételeken túl) cukorbetegségben (elsősorban 2-es típusban), ha a betegnek glomeruláris típusú hematuriája van, illetve nincs, vagy nagyon enyhe a retinopátiája a vesekárosodáshoz mérten, valamint korai (a diabetesz diagnózisához képest 5 éven belüli) a súlyos (nefrotikus) proteinuria, korai és gyors vesefunkció-romlást észlelünk. Hematuriát okozhat a cukorbetegséggel gyakran

társuló húgyúti fertőzés, tumor, artériás és vénás trombózis/embólia és a papillanekrózis. Ezekben az esetekben azonban mindig normális vörösvértest-morfológiát találunk a vizelet-üledékben, és vesebiopsziára nincs szükség.

### Klinikum, stádiumok és prognózis (7. táblázat)

**7. táblázat a DNP stádiumai (Az európai beosztás és a GFR alapú beosztás nem mindig esik egybe)**

A DNP stádiuma	Európai beosztás	GFR alapú beosztás (ml/perc/1,73m <sup>2</sup> )
1. stádium	Normoalbuminuria, hiperfiltráció	>90
2. stádium	Normoalbuminuria, csökkenő filtráció	60-89
3. stádium	Kóros (30-300 mg/nap) albuminuria, csökkenő filtráció	30-59
4. stádium	Kóros (>300 mg/nap) albuminuria, csökkenő filtráció	15-29
5. stádium	Végállapotú veseelégtelenség	<15

A diabéteszes nefropátia lefolyásában fellépő új jelenségek: A hiperfiltrációs küszöbértéket (125, 130, 135 ml/perc), a korrallal járó, 40 éves kor fölött jelentkező és hozzávetőlegesen évi 1 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> GFR-csökkenést jelentő változás miatt a következőképpen javasolják számítani: 125(130,135) - (kor - 40). Arról jelenleg nincs még adatunk, hogy a RAAS-gátlással és sztatinkezeléssel normoalbuminuriás, de beszűkült, vagy normális vesefunkciójú páciens vesebetegségének a prognózisa milyen. Pedig ez a kérdés mind nagyobb klinikai jelentőséggel bír, mert míg korábban azt mondtuk, hogy cukorbetegségben kifejlett vesekárosodás nem lehet kóros albumin-, proteinuria nélkül, addig ma látjuk, hogy a RAAS-gátlók és a statinok széleskörű alkalmazása miatt ez egyre

gyakoribb.

A kóros albuminuria szűrése: Egy albuminuria-mérés nem elegendő, mert nagy az intraindividuális variabilitás, ezért kóros albuminuriáról akkor beszélünk, ha 3 mérésből 2 pozitív. Vannak olyan okok, amelyek átmeneti pozitivitást eredményeznek, ezek kiküszöbölése után tudjuk a kóros albuminuria diagnózisát felállítani vagy elvetni. Amennyiben a cukorbetegnek nincs kóros albuminuriája, évenkénti ellenőrzés javasolt. Az 1-es típusú cukorbetegknél a diabetes mellitus diagnózisa után 5 évvel, a 2-es típusúaknál a diagnózis felállítása után azonnal albuminuria szűrésre van szükség. Normoalbuminuriáról akkor beszélünk, ha 24 órás gyűjtött vizeletben az albumin mennyisége <30 mg, illetve nem gyűjtött vizeletben <3,0 mg/mmol az albumin/kreatinin hányados értéke. Amennyiben a beteg nem gyűjti a vizeletét, az albumin/kreatinin hányados használandó.

A kóros proteinuria és albuminuria kialakulása: A vesében a fehérjék vesztését meggátló anatómiai struktúrák az endotélium, a glomerulus bazális membrán, a podocita, illetve állabai között feszülő ún. „slit membrán”. A vizeletbe csak akkor jut a fehérje, ha a proximális tubuláris sejtek reabszorpciós kapacitása is kimerült.

A kóros proteinuria és albuminuria jelentősége: A kóros albuminuriás beteg esetében, a vesebetegségen kívül keressük a dizlipidémiát, az obezitást, a hipertóniát és a mikro-, valamint a makrovaszkuláris szövődményeket.

Az albuminuria mérése: Napjainkban rutin immunológiai módszerrel mérik az albuminuriát. Elterjedt immunológiai módszer az immun-nefelometria és immun-turbidimetria.

A kóros albuminuria meghatározását befolyásoló tényezők: Előfordul a testhelyzettől függő, azaz felállást követően jelentkező, úgynevezett ortosztatikus proteinuria. Ennek jelentősége vitatott. Klinikai tünetekkel járó húgyúti fertőzések, a legtöbb gyulladós betegség, akut lázas állapot, fizikai aktivitás, szívelégtelenség, diétás proteinterhelés kiválthat átmeneti proteinuriát. Tárolt vizeletből történő albumin-meghatározás során számítani kell arra, hogy csökkenő koncentrációértéket kapunk. Igaz ez a -80°C-os tárolásra is.

A kóros albuminuria progresszióját befolyásoló tényezők: A minél magasabb albuminuria jelenléte, a HbA<sub>1c</sub> és az artériás középnyomás (MAP) értéke, a családi anamnézisben szereplő kardiovaszkuláris betegség, a hipertónia, a beteg dohányzása, testsúlya és a kezelés tűnik döntőnek az albuminuria progressziója szempontjából.

A vérnyomás és a diabéteszes nefropátia kapcsolata: Míg korábban az ajánlások egyértelműen a 130/80 Hgmm alatti vérnyomásértéket tűzték ki célul akkor, ha a proteinuria 1 g/nap alatti, illetve a 125/75 Hgmm alatti tartományt javasolták megelőzni akkor, ha a

proteinuria 1 g/nap feletti, addig ma adatok hiányában ennél megengedőbb célokat fogalmaznak meg (140/90 Hgmm alatti értéket javasolnak). Talán helyesebb elérendő vérnyomástartományról beszélni, hiszen tudjuk, hogy a szisztolés és diasztolés érték túlzott lecsökkentése növeli a mortalitást. Így tehát a szisztolés érték semmiképpen ne legyen alacsonyabb, mint 100 Hgmm és a diasztolés ne menjen 60 Hgmm alá. Valószínűleg itt is, mint a gyógyítás minden területén az egyéni kezelésre kell a hangsúlyt fektetni és a komorbiditást, a beteg korát és nemét, életmódját, életkilátásait figyelembe véve kell kitűzni az elérendő vérnyomást. A cél érdekében általában 2-4 antihipertenzívumot kell kombinálnunk.

A diabéteszes nefropátia vesetranszplantáció utáni visszatérése: Ha visszatér a diabéteszes nefropátia a transzplantált vesében, akkor az enyhe károsodás kialakulásához rövidebb idő is elég, mint a saját vese esetében.

Az albuminuria és kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata: Cukorbetegben a vesebetegség és a kardiovaszkuláris betegség együtt progrediál. Ennek magyarázatául a következők szolgálhatnak. Ugyanazok a kockázati tényezők (dohányzás, metabolikus szindróma komponensei) vezetnek kóros albuminuriához és vesekárosodáshoz, mint a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához.

A GFR és az albuminuria együttes értékelése: A kardiovaszkuláris mortalitási és a veseelégtelenség kockázatának felmérésére egyszerre kell használni az albuminuria és a GFR értékét. Ez a módszer jó prediktivitású, könnyen elérhető és olcsó.

### **A diabéteszes nefropátia kezelése**

A diabéteszes nefropátia glikémás kezelése: Az ajánlások egybehangzó megállapítása szerint a normoglikémiára való törekvés mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben késlelteti a kóros albuminuria megjelenését és progresszióját. Úgy tűnik, hogy kifejlett nefropátia esetén talán már nem annyira hatékony a glikémiás kezelés a progresszió lassítására. Az euglikémiára törekvés közben nem szabad megfeledkezni arról, hogy a mortalitás szempontjából ideális HbA<sub>1c</sub> tartomány jelölhető ki, mert a halálozás az alatt és fölött is emelkedik. Ennek a tartománynak az alsó értékeire kell törekedni a diabéteszes nefropátia kockázatának csökkentése céljából.

Az orális antidiabetikumok alkalmazhatóságát egyenként, a GFR alapján kell mérlegelni, a gliquidonról, a pioglitazonról, a gliptinekről és az inzulinról tudjuk, hogy a vesebetegség bármely stádiumában használhatók.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) gátlása: Az ajánlások szerint kóros

albuminuriás (nők esetében a terhesség idejét kivéve) cukorbeteg kezelésére ACEI, vagy ARB használata javasolt. Az 1-es típusú cukorbeteg esetében inkább ACEI jön szóba, a 2-es típusú, hipertóniás, kóros albuminuriás cukorbeteg progressziójának lassítására ACEI és ARB is megfelelő lehet. Amennyiben ezeknek a betegeknek GFR beszűkülése is kimutatható, ARB-kezelés jön szóba. ACEI vagy ARB intolerancia esetén a másik csoportba tartozó szer alkalmazható helyette. ACEI- és ARB-kezelés esetén szérumkreatinin és -kálium ellenőrzés szükséges. A proteinuria normalizálása fontos szempont a cukorbeteg kezelésénél. A RAAS-gátló-kezelést nem lehet abbahagyni a vesefunkció beszűkülése esetén, mert a cukorbeteg kardiovaszkuláris károsodásának megelőzéséhez továbbra is szükséges.

A vérnyomáscsökkentők alkalmazási sorrendje diabéteszes nefropátiában: Diabéteszes nefropátiában a következő alkalmazási sorrend állítható fel az antihipertenzívumok között (a számok választási sorrendet jelentenek):

1. RAAS-gátlás
2. Diuretikum és/vagy kalciumcsatorna-blokkoló
3. Béta-blokkoló (kardioszelektív, anyagcsere semleges, perifériás artériás betegség-semleges, de ha az előzményben miokardiális infarktus, vagy szívelégtelenség szerepel, akkor a RAAS-gátlással együtt, elsőként)
4. Központi idegrendszeri támadáspontú vagy alfa<sub>1</sub>-blokkoló
5. Direkt vazodilatátor

A zsírcsökkentő kezelés: A statinok (a rosuvastatin kivételével) csökkenthetik az albuminuriát, a proteinuriát, sőt néhány vizsgálat kedvező hatásukat írta le a GFR-vesztés szempontjából is. Az ezetimibe jótékony hatását is megerősítették és ez kifejezettebb a statinokkal való kombinálásakor. A fenofibrát mikro- és makroalbuminuriában is szignifikánsan csökkenti az albuminürítést, amely hatás a hipertrigliceridémiasak között nagyobb és a fenofibrát az albuminuria progresszióját is lassította. Sőt a GFR-vesztés tekintetében is kedvezőnek tűnt. Adásakor, a vesefunkció beszűkülése esetén, azonban ne felejtkezzünk el a rhabdmiólízisről, mint esetleges szövődményről.

A diéta szerepe: A CKD 1-4. stádiumban a nátrium bevitel legyen < 2,3 g/nap, az összes zsírbevitel < az összes napi kalóriabevitel 30%-a, a telített zsírsavbevitel az összes kalóriabevitel < 10%-a, a koleszterin-bevitel < 200 mg/nap, a szénhidrátbevitel az összes napi kalóriabevitel 50-60%-a. A proteinbevitel a-0,8 g/nap legyen.

A fogyás szerepe: Fogyással obese, diabéteszes és nem diabéteszes betegekben a proteinuria csökkenthető volt, a GFR pedig ilyenkor általában csökkent (amennyiben hiperfiltráltak a betegek) vagy stabilan maradt.

A dohányzás abbahagyása: Bár etikai okokból nem került sor randomizált, kontrollált vizsgálatokra, a rendelkezésre álló adatok azt sugallják, hogy a dohányzás elhagyása jelentős előnnyel jár a diabéteszes nefropátia kialakulása és progressziója szempontjából.

Humán vizsgálatokkal igazoltan hatékony új kezelési eljárások: A D-vitamin és analógjai közül a paricalcitolal kapcsolatban igazolták, hogy csökkenti az albuminuriát, és jelentős mellékhatást nem okoz. A glitazonok egy meta-analízisben csökkentették az albuminuriát. A pentoxifillin randomizált, kontrollált vizsgálatokban szignifikáns albuminuria-csökkenést okozott kóros albuminuriás (>300 mg/nap) betegekben (9 tanulmány), de hatástalannak bizonyult az enyhébb (30-300 mg/nap) albuminuria esetén (4 tanulmány). Az aldózreduktázgátlók 40 éve ismertek, kutattak, ezidáig azonban csak egyetlen klinikai vizsgálatban tanulmányozták hatását az albuminuriára kóros albuminuriás, 1-es típusú cukorbetegségben és szignifikáns javulást tapasztaltak. Az endotelin-gátlók, RAS-gátlókhöz adva mérséklék a proteinuriát, sajnos azonban növelik az ödéma előfordulásának gyakoriságát és az egyik még a szívelégtelenségét is. További vizsgálatok szükségesek az előnyök és hátrányok mérlegelésére.

## **6. Iszkémiás vesebetegség - Dr. Wittmann István**

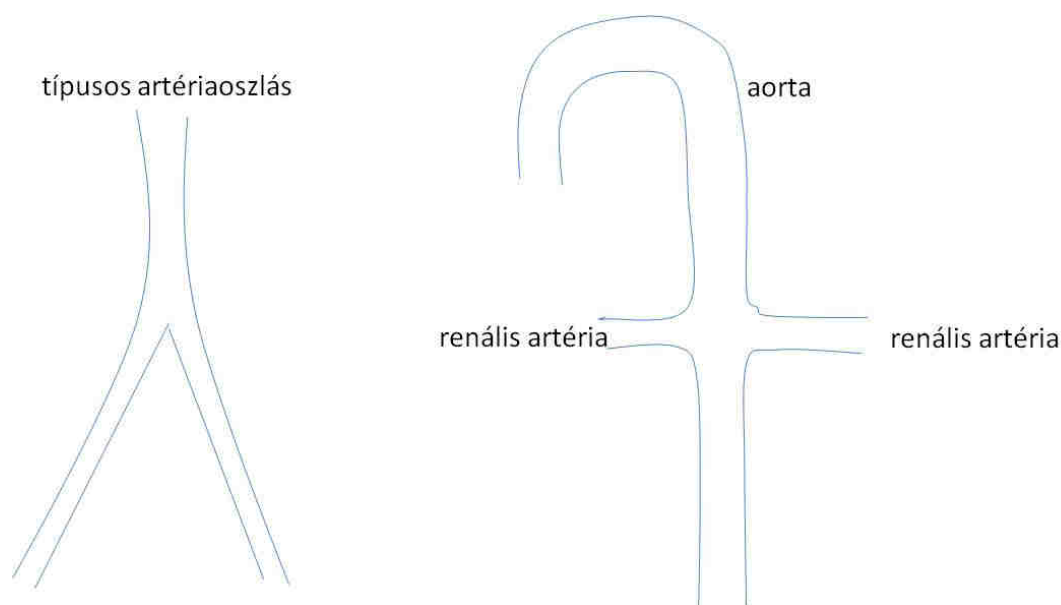
Az iszkémiás vesebetegséget illetően még nehezebb definíciót megfogalmazni, mint a diabéteszes nefropátia esetében. Láthatók a vese szövettani vizsgálata során bizonyos elváltozások, amelyek a vese iszkémiájának a következményei, de a klinikus gyakorlatilag semmit nem észlel ebből a klinikai, nem szövettani diagnosztikus vizsgálatok során. Ilyen indikáció miatt nem végzünk vesebiopsziát, ezért valószínűleg az esetek döntő többségében felfedezetlen marad az iszkémiás nefropátia.

Leegyszerűsítve, ma akkor szoktak iszkémiás nefropátiáról beszélni, ha főtörzsi arteria renalis sztenózist diagnosztizálnak. Igaz, hogy a főtörzsi sztenózist gyakrabban, a kisebb ágak szűkületét azonban már ritkábban sikerül kimutatni. Ráadásul az intrarenális középnyag artériák szűkülete miatti iszkémia a hagyományos radiológiai módszerekkel kimutathatatlan és szövettani képük is eltér a nagy artériák típusos ateroszklerózisától.

Úgy gondoljuk, hogy minden iszkémia miatti kicsiny funkcionáló parenchimarész kiesése a szerv globális funkcióját csökkenti. Amíg a szív esetében rendelkezésre állnak megfelelő eljárások ma már a kis infarktuszok későbbi kimutatására, addig ezek jórészt

hiányoznak, vagy nem alkalmazzuk vesebetegségben. Az a hipoxia, amely a szívet krónikusan, diffúzan, iszkémiásan károsítja és ejekciós frakció csökkenést, vagy diasztolés diszfunkciót okoz, a vesében is jelentkezhet és ott nyilván GFR-vesztésben nyilvánul meg. Specifikus vizsgáló eljárások hiányában nem tudjuk megítélni, hogy az iszkémiás vesebetegség milyen epidemiológiai, kezelési és prognosztikus jellegzetességekkel rendelkezik.

A veseartéria embolizációja miatti iszkémiás veseelhalás gyakran felismeretlen marad. Figyelmet kell szentelni a renális artéria különös helyzetének is, és az ebből fakadó fokozott embolizáció lehetőségének. A renális artériák eredése ugyanis eltér a szervezet legtöbb artériájának eredésétől, mert míg a leggyakoribb a hegyes szögben történő artéria leágazás, addig a vese artéria derékszögben ágazik le az aortáról (7. ábra).



7. ábra Egy típusos artériaoszlás és a renális artériák leágazása

A renális artériák derékszögű leágazása miatt a renális artériákban turbulencia áll fenn, amit a Doppler ultrahang során ún. mozaicitásként lát a radiológus. Ennek a turbulenciának a következményeként fokozott trombusképződéssel kell számolni, különösen hiperkoagulabilitás (pl. cukorbetegség) fennállásakor.

A diagnosztikus nehézségek miatt ma általában a főtrónsi renális artéria sztenózisában szenvedő betegek esetében beszélhetünk biztosan iszkémiás vesebetegségről. A klinikai tünetegyüttesek a következők lehetnek:

1. Magasvérnyomás-betegség (szekunder hipertónia), akut veseelégtelenséggel, ami a hipertónia RAAS-gátlóval történő kezelésére precipitálódik.



2. Ismert artéria renális sztenózisban szenvedő beteg, akinél az iszkémiás nefropátia miatt lassan vesefunkcióromlás (GFR-csökkenés) alakul ki.
3. Súlyos magasvérnyomás-betegség, GFR-csökkenéssel és tüdőödéma-hajlammal.
4. Csökkent GFR-ű, általában idős, ateroszklerotikus beteg, akinek hirtelen GFR-esése alakul ki, jelezvén, hogy az addigi stenosis komplett elzáródássá alakult.

**ad 1.** Ők azok, akiknél a RAAS-gátlás elkezdése után, a kötelező egyhetes kontroll során, kóros tartományba emelkedő szérumkálium-szintet és/vagy 30-40%-kal megugró szérumkreatinint észlelünk. Ilyenkor mindig keresnünk kell a renális artéria sztenózisát, Doppler ultrahang és MR-angiográfia segítségével, de lehetőleg ne röntgen-kontrasztanyag vizsgálat, mert az tovább ronthatja a vesefunkciót.

**ad 2.** Általában idősebb betegek, akiknek rezisztens hypertoniája, perifériás artériabetegsége, koronária-szívbetegsége, vagy cerebrovaszkuláris betegsége van. Az érintett oldali vese zsugorodása, diszkrét vesefelszíni egyenetlenséggel az ultrahang lelete. Az ellenoldali vese kezdetben megnagyobbodott, de idővel az is zsugorodni kezd.

**ad 3.** Váratlan, tüdőödémával járó állapot, amely néha normális vérnyomással jár együtt. Gyakran azonban igen jelentős vérnyomáskiugrást kísér a tüdőödéma, és lassan romló GFR is kimutatható.

**ad 4.** A renális artéria sztenózisának konzervatív kezelése az elfogadottabb, de az elmúlt években a vélemény többször is változott. Ez az a klinikai kép, amelynek esetén az invazív beavatkozás (értágítás, stentelés) a legtöbb hasznot hozza.

## 7. Papillanekrózis - Dr. Wittmann István

Mi a kapcsolat Ludvig van Beethoven (8. ábra) és a papillanekrózis között?



8. ábra Ludvig van Beethoven, Joseph Karl Stieler festménye (1820, Beethoven-Haus Bonn).

Ludvig van Beethoven 1827. március 26-án halálozott el. Szekcióját Johann Wagner és segédje, Karl von Rokitansky végezte március 27-én. Az eredeti latin szöveget 1970-ben Karl Portele fedezte fel a Bécsi Anatómiai és Patológiai Múzeumban. Maga a papillanekrózis diagnózis 1827-ben még ismeretlen volt, de Wagner leírása olyan kifejező, hogy biztosan nem utalhat másra (a papillanekrózis felismerése sokkal későbből, 1877-ből von Friedrichtől származik).

Beethoven sokat szenvedett gasztrointesztinális panaszai miatt. Ezek részben

gyulladásos bélbetegsége következtében alakulhattak ki, de szerepet játszhatott krónikus ólommérgezése (amit a hajából mutattak ki, akkoriban a rossz minőségű borokat gyakran próbálták javítani ólom sókkal) és alkoholizmusa következtében fellépő cirrhosisa is.

Hasi kólikáját valószínűleg papillanekrózis okozta. Élete utolsó 4 hónapjában polydipsia-poliuria, extrém mértékű fogyás és nagyon lassú sebgyógyulás jelentkezett. A szekció során egyértelműen igazolódott krónikus pankreáitisz.

Vizeletét nem kóstolták meg és a Carl August Trommer féle vizeletcukormeghatározást nem használták az akkori Bécsben, illetve a Hermann von Fehling, vagy a Benedict-féle cukormeghatározás csak 1848-ban és 1915-ben került alkalmazásra. Így Beethoven esetleges cukorbetegsége nem került diagnosztizálásra. A rendelkezésre álló adatok alapján azonban jogosan tételezzük föl, hogy a híres zeneszerző (pancreopriv) diabetes mellitusban és következményes papillanekrózisban szenvedett, bár egyesek a cirrhosist és a nagy mennyiségű fájdalomcsillapító szedését is okként tüntetik fel.

### **Definíció**

Különböző okok a vese papilla határain iszkémiát és elhalást okoznak, melynek következtében a papilla leválik.

### **Epidemiológia**

A sarlósejtes anémiásokat kivéve – akiknél fiatal korban jelentkezik – általában az időskorúak betegsége. Két-háromszor gyakoribb cukorbetegekben, mint nem diabéteszes betegekben. Kétoldali előfordulása gyakori, a betegek mintegy felében találták kétoldalinak. Nőkben gyakrabban fordul elő, mint férfiakban.

### **Patogenezis**

A papillanekrózis leggyakoribb oka a cukorbetegség, de predisponáló tényező a sarlósejtes anémia, a pielonefritis, a húgyúti obstrukció, a tuberkulózis, a májcirrózis és a krónikus alkoholizmus, az analgetikum nefropátia, transzplantált vese rejekciója és a vaszkulitisz. A betegek több mint felénél több kiváltó tényező is jelen van.

Közös ezekben az okokban, hogy a vesepiramis csúcsán, a papilla területében, ahol fiziológiásan is relatív hipoxia van, valamilyen tényező tovább rontja a keringést, ami a már említett nekrozishoz, majd a papilla lelökődéséhez vezet.

### **Klinikai kép, diagnózis, differenciáldiagnózis és prognózis**

A diagnózis felállításában segít a klinikai kép, amely gyakran vesekőlika formájában jelenik meg, de súlyosabb esetben (vagy ha pielonefritiszhez társul) szeptikus állapot is felléphet. Tipikus esetben, szemben a vesekövességgel, a fájdalmat a hematuria megelőzi. A vizeletben normális morfológiájú vörösvértestek (de akkor, ha vaszkulitisszel szövődik renális eredetű vörösvértestek is), fehérvérsejtek, esetleg baktériumok lehetnek. Mivel gyakran kétoldali a betegség a beteg panasza is ennek megfelelően kétoldali derékfájdalom lehet. Előfordul rekurráló panaszokkal jelentkező beteg, akinél legtöbbször, helytelenül, vesekövességet állapítanak meg. Nagyon ritkán akut veseelégtelenség képében jelentkezhet, általában azonban lassú, fokozatos GFR-vesztés jellemzi a betegeket. A GFR-csökkenés kialakulásában ilyenkor nemcsak a papillanekrózis, hanem az alapbetegség is (diabéteszes nefropátia, pielonefritisz, stb.) szerepet játszik. A diagnózis felállításához nélkülözhetetlenek a képalkotó eljárások. A már amúgy is jelentősen károsodott vesét azonban jódkontrasztanyaggal tovább terhelni kockázatos lehet, további vesefunkció-csökkenéshez, esetleg akut vesekárosodáshoz vezethet. Ezért az ultrahang-diagnosztika az ideális választás. A képalkotó eljárások segítségével a jó szemű radiológus követheti a vese hegesedését és zsugorodását is és differenciálni tud a vesekövesség és a papillanekrózis között. Ennek ellenére gyakran sort kell kerítenünk urológiai konzíliumra, hiszen olyan betegségek kizárása szükséges, mint pl. tumorok, vesekövesség, veleszületett rendellenességek.

### **Prevenció és kezelés**

Nem ismeretes speciális preventív eljárás, az általánosan alkalmazott nem specifikus eljárások javasoltak, mint pl. analgetikumok és nem szteroid gyulladásgátlók lehetőség szerinti kerülése, bőséges hidráció, uroinfekció megelőzése. Nem ismerünk speciális kezelést sem, a szisztémás keringés ideális beállítása, a vércukor rendezése, szükség esetén a megfelelő antibiotikus kezelés, egy esetismertetés szerint a kritikus iszkémiás veseterületekre kedvező hatást kifejtő prosztaglandin E1-terápia jöhet szóba.

## **8. A hipertónia definíciója, klasszifikációja. A vérnyomásmérés módja - Dr. Csiky Botond**

### **A hipertónia definíciója, klasszifikációja**

A vérnyomás és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázata között

lineáris és folytonos összefüggés van: a vérnyomás emelkedésével, még a normotenzív tartományon belül is, a kardiovaszkuláris kockázat nő.

Az éles határ megvonása az élettani és a kóros vérnyomásértékek között önkényes. A hipertónia definiálható azon vérnyomásértékként, melynél a kezelés előnyei meghaladják a kezelés kockázatát és költségeit.

Hipertóniabetegségről beszélünk, ha a vérnyomás rendelői körülmények között, nyugalomban, 3 különböző alkalommal (legalább egy hetes időközzel), alkalmanként legalább kétszer mért értékének átlaga  $\geq 140$  Hgmm szisztolés és/vagy  $\geq 90$  Hgmm diasztolés érték.

#### Európai ajánlás (ESH/ESC 2013) a vérnyomás klasszifikációjára:

Optimális vérnyomás:  $<120$  Hgmm szisztolés és  $<80$  Hgmm diasztolés érték

Normális vérnyomás: 120-129 Hgmm szisztolés és/vagy 80-84 Hgmm diasztolés érték

Magas normális vérnyomás: 130-139 Hgmm szisztolés és/vagy 85-89 Hgmm diasztolés érték

Hipertónia:

1. fokozat: 140-159 Hgmm szisztolés és/vagy 90-99 Hgmm diasztolés érték

2. fokozat: 160-179 Hgmm szisztolés és/vagy 100-109 Hgmm diasztolés érték

3. fokozat:  $\geq 180$  Hgmm szisztolés és/vagy  $\geq 110$  Hgmm diasztolés érték

Izolált szisztolés hipertónia:  $\geq 140$  Hgmm szisztolés és  $<90$  Hgmm diasztolés érték

A kategória megállapítása mindig a magasabb érték alapján történik.

#### Amerikai ajánlás (JNC 8) a vérnyomás klasszifikációjára:

Normális vérnyomás:  $<120$  Hgmm szisztolés és  $<80$  Hgmm diasztolés érték

Prehipertónia: 120-139 Hgmm szisztolés vagy 80-89 Hgmm diasztolés érték

Hipertónia:

1. fokozat: 140-159 Hgmm szisztolés vagy 90-99 Hgmm diasztolés érték

2. fokozat:  $\geq 160$  Hgmm szisztolés vagy  $\geq 100$  Hgmm diasztolés érték

Izolált szisztolés hipertónia:  $\geq 140$  Hgmm szisztolés és  $<90$  Hgmm diasztolés érték

Izolált diasztolés hipertónia:  $<140$  Hgmm szisztolés és  $\geq 90$  Hgmm diasztolés érték

Az optimális vérnyomás a fenti meghatározásban a kardiovaszkuláris szempontból optimális, vagyis a legkisebb rizikóval járó állapotot jelöli. A magas normális vérnyomás vagy prehipertónia meghatározása azért lényeges, mert ilyen vérnyomásértékek esetén már magasabb a kardiovaszkuláris rizikó, mint optimális vagy normális vérnyomás esetén. A

prehipertónia elnevezés kissé félrevezető, hiszen ezek az egyének nem lesznek törvényszerűen hipertóniások a későbbiekben. A hipertónia fokozatainak megállapítása azért lényeges, mert minél magasabb a vérnyomás, annál nagyobb a kardiovaszkuláris kockázat (bár az utóbbit a társbetegségek és egyéb szív-érrendszeri kockázati tényezők is számottevő mértékben befolyásolják).

A fenti értékek orvosi környezetben, rendelőben mért vérnyomásmérésre vonatkoznak. A betegek otthoni ön-vérnyomásmérése vagy 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás esetén ennél alacsonyabbak a hipertónia határértékei.

### **Vérnyomásmérés**

Alaphelyzetben a vérnyomásmérés a felkaron történik. A csukó- és ujjmérők használata nem ajánlott. A klinikai gyakorlatban hitelesített vérnyomásmérőket használunk. Lényeges a megfelelő mandzsettaméret alkalmazása, mivel azonos mandzsetta használata esetén a nagyobb körfogatú karon az artéria összenyomásához nagyobb nyomás szükséges, ezért a valóságosnál magasabb vérnyomást mérünk. Túl keskeny vagy túl rövid mandzsetta esetén a valóságosnál akár 20-30 Hgmm-rel magasabb értéket is mérhetünk. Átlagos testméretű felnőttek (kar körfogat 27-34 cm) számára alkalmas a normál felnőtt méretű mandzsetta (16 x 30 cm). Forgalomban van ennél kisebb és nagyobb mandzsetta is (pl. obez betegeknek).

A vérnyomásmérés során ajánlott standard körülmények:

- A beteg a mérés előtt 30 percig nem fogyaszthat koffein-, ill. alkoholtartalmú italt, nem dohányozhat.
- Sem a beteg, sem a vizsgáló ne beszéljen a mérés alatt.
- A mérés előtt legalább 5 percig a betegnek nyugodt körülmények között kell lennie (hőmérséklet, izgalom, zaj szempontjából semleges környezet, kiürített hólyag).
- A beteg üljön kényelmesen megtámasztott háttal, laza izomzattal. Alkarja legyen a szív magasságában, megtámasztva, a könyök enyhén behajlítva.
- A mandzsettát a lemeztelenített felkar közepére helyezzük úgy, hogy alsó széle a könyökhajlat felett legyen 2-3 cm-rel. A mandzsetta felfújásakor a radiális pulzus tapintásával meghatározzuk a szisztolés vérnyomást, s a mandzsettát ennél az értéknél 30 Hgmm-rel magasabb nyomásra fújjuk fel.
- A nyomást 2-3 Hgmm/s sebességgel csökkentjük. Felnőttek esetén a szisztolés vérnyomás a Korotkov I. fázissal, a diasztolés a Korotkov V. fázissal egyezik meg.

- A vérnyomást legalább 2 Hgmm-es pontossággal kell leolvasni.
- Egy alkalommal legalább 2-3-szor ismételjük a mérést, és számítsuk ki a mérések átlagát. A két mérés között legalább 1 perc teljen el. Akkor fejezzük be a mérést, ha a két mérés értéke között nincs 4-6 Hgmm-nél nagyobb különbség. A hipertónia megerősítésére első alkalommal mindkét karon, állva és fekve, valamint az alsó végtagon is meg kell mérni a vérnyomást (ez különösen fontos idős és diabéteszes betegek esetében). Ha két karon mért érték között 20 Hgmm-nél nagyobb a különbség, ennek okát tisztázni kell. A vérnyomást ilyen esetben a magasabb értéket mutató karon kell a későbbiekben mérni.

Az ön-vérnyomásmérés kiemelt jelentőségűvé vált a hipertónia diagnosztikájában és a kezelés hatékonyságának ellenőrzésében. Javítja a beteg compliance-ét is. Az ilyen mérésnek is standard körülmények között kell történnie, általában félautomata vagy automata vérnyomásmérők segítségével.

Az ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) noninvazív, teljesen automatikus technika, melyben a vérnyomás hosszabb időn keresztül, rendszerint 24 órán át mérhető a beteg hétköznapi életkörülményei között egy hordozható készülék segítségével.

Segítségével diagnosztizálható a következő két entitás:

Fehérköpeny hipertónia: konzekvensen emelkedett rendelői vérnyomás mellett normális a nappali vérnyomásátlag. Jelentősége: az esszenciális hipertónia alacsonyabb kockázatú kezdeti stádiuma.

Álcázott hipertónia: normális, rendelőben mért és emelkedett, rendelőn kívüli vérnyomás. Jelentősége: számottevő kardiovaszkuláris és renális kockázattal jár.

## **Hipertónia prevalencia - Dr. Csiky Botond**

A hipertónia népbetegség. Évente 7,1 millió ember hal meg hipertónia következtében. Ez a leggyakoribb orvosi diagnózis a fejlett országokban.

A hipertónia prevalenciája emelkedik, jelenleg az átlag felnőtt populációban 30-45%; a hazai felnőtt lakosságban is 35%.

A hipertónia gyakoriságát befolyásoló tényezők: életkor, nem, elhízás, diabetes mellitus, genetikai tényezők, földrajzi régió, szociodemográfiai tényezők.

A vérnyomás az életkorral nő, így a hipertónia prevalenciája is korcsoportonként változik: idősebb korcsoportokban magasabb. A populáció idősödésével a hipertóniás betegek száma és aránya is nő.

A hipertónia és a nem kapcsolata életkortól függően változik: menopauza előtt a hipertónia prevalenciája alacsonyabb nőkben, mint férfiakban, majd ez az arány a menopauza idején megfordul.

Az elhízás világszerte komoly problémát jelent. Az obezitás prevalenciája nő, már gyermekeknél és a pubertás korában is. A hipertónia szoros összefüggést mutat a testsúllyal és a haskörfogattal. A súlyfelesleg mellett annak eloszlása is jelentőséggel bír. Az androgén (hasi) típusú elhízás szorosabb összefüggést mutat a hipertóniával, mint a feminin (comb-kar) típusú elhízás.

A diabetes mellitus is népbetegség, a hipertóniával gyakran együtt fordul elő. A két betegség kapcsolata sokrétű; együttes előfordulásuk a szív-érrendszeri kockázatot hatványozottan fokozza. Cukorbetegségben gyakoribb a hipertónia, ill. hipertóniásoknál gyakoribb a diabetes előfordulása. Hipertóniában az újonnan kialakuló diabetes kockázatát a vérnyomáscsökkentő kezelés is befolyásolja.

A hipertónia genetikájának vizsgálata előtérbe került. Régen ismert a betegség családi halmozódása. Néhány monogénes öröklődésű humán hipertóniában sikerült a molekuláris mechanizmus tisztázása. Feketékből a hipertónia gyakorisága nagyobb, mint fehérekben.

Az urbanizáció és a szociodemográfiai tényezők is befolyásolják a hipertónia prevalenciáját. Urbanizált populációkban általában magasabb a hipertónia prevalencia, mint nem urbanizált körülmények között.

A fizikai inaktivitás a hipertónia rizikóját 30%-kal növeli.

Napi 2 standard italnál nagyobb mennyiségű alkohol fogyasztása is emeli a vérnyomást.

## **A hipertónia kezelése - Dr. Csiky Botond**

A hipertóniás betegek kezelésének célja a hipertóniás célszerv károsodások és szövődmények kialakulásának gátlása és a betegek élettartamának meghosszabbítása, életminőségük javítása.

Kit kell kezelnünk?



Általában igazolt hipertónia (standard módon, rendelői körülmények között ismételt mérve 140/90 Hgmm-nél magasabb vérnyomás) esetén szükséges a hipertónia gyógyszeres és nem-gyógyszeres kezelése. A hipertónia kezelésével a beteg kardiovaszkuláris rizikóját szeretnék csökkenteni. Az utóbbit azonban a vérnyomáson túl a többi rizikótényező és társbetegség is meghatározza.

Mennyire csökkentjük a vérnyomást a kezeléssel?

Célvérnyomás értékek:

A legtöbb hipertóniás betegben: <140/90 Hgmm.

Diabetes mellitusban: <140/85 Hgmm.

Nagyon idős (80 év feletti) betegben, ha a kiindulási szisztolés érték >160 Hgmm, akkor a szisztolés célérték: 140-150 Hgmm.

A magas vérnyomás kezelése nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelésből áll. Az előbbit minden hipertóniás beteg esetében alkalmazni kell. Ha az életmód változtatás nem elég a vérnyomás célérték eléréséhez, akkor a gyógyszeres kezelés elkezdése is javasolt. Gyógyszeres kezelés javasolt mindig, ha a betegnek hipertóniás célszerv károsodása van, nagy a kardiovaszkuláris rizikója vagy 160/100 Hgmm felett marad a vérnyomása.

### **A hipertónia nem gyógyszeres kezelése**

A hipertónia nem gyógyszeres kezelésének, vagyis a célirányos életmód-változtatásnak lényeges a szerepe, azonban önmagában csak I. fokozatú hipertóniában lehet elégséges a hatása, amennyiben a betegnek nincs más kardiovaszkuláris rizikófaktora vagy társbetegsége. Amennyiben az utóbbiak közül valamelyik fennáll, minden esetben szükség van gyógyszeres kezelésre is.

A nem gyógyszeres kezelést már magas-normális vérnyomás értékek esetén is el kell kezdeni, így szerepe lehet a hipertónia prevenciójában is.

Nem gyógyszeres kezelés a hipertónia megelőzése, kezelése és a magas vérnyomással összefüggő kardiovaszkuláris rizikó csökkentése céljából:

Egészséges étrend: gazdag zöldségben gyümölcsben, alacsony zsírtartalmú tejtermékekben, rostokban, teljes kiőrlésű gabonában és növényi eredetű fehérjékben; kevés benne a többszörösen telítetlen zsírsav, koleszterin és só (DASH diéta).

Rendszeres fizikai aktivitás: 30-60 perces közepes intenzitású dinamikus mozgás heti 4-7 alkalommal.

Kis mennyiségű alkohol fogyasztása: férfiak esetében  $\leq 20-30$  g etanol/nap és  $<140$  g etanol/hét, nők esetében  $< 80$  g etanol/hét).

Az ideális testsúly elérése és megtartása: BMI 18-24,9 kg/m<sup>2</sup> (legalacsonyabb mortalitás 22-25 kg/m<sup>2</sup> BMI esetén).

Derék körfogat:  $<102$  cm (férfiak), ill.  $< 88$  cm (nők).

A diétás sóbevitel csökkentése:  $< 100$  mmol/nap.

Dohányzásmentes környezet.

A nem gyógyszeres kezelés vérnyomáscsökkentő hatását a 8. táblázat mutatja.

### 8. táblázat A nem gyógyszeres kezelés vérnyomáscsökkentő hatása

<i>Beavatkozás</i>	<i>Javaslat</i>	<i>Szisztolés vérnyomáscsökkenés</i>
Fogyás	BMI 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	5-20 Hgmm/10 kg fogyás
DASH diéta	l. fent a szövegben	8-14 Hgmm
Sóbevitel csökkentése	$<2,4$ g Na vagy 6g NaCl/nap	2-8 Hgmm
Fizikai aktivitás	dinamikus, min. 30perc/nap	4-9 Hgmm
Alkoholfogyasztás mérséklése	férfi $< 2$ „standard” ital/nap nő $< 1$ „standard” ital/nap	2-4 Hgmm

### A hipertónia gyógyszeres kezelése

Elsőként választandó vérnyomáscsökkentő gyógyszerek:

- Angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACEI)
- Angiotenzin II receptor blokkolók (ARB)
- Kalcium-antagonisták
- Tiazid típusú diuretikumok
- Béta-blokkolók (csak ha az adott beteg esetében speciális indikációjuk áll fenn).

A különböző típusú antihipertenzív gyógyszerek ekvivalens dózisban hasonló mértékben csökkentik a vérnyomást.

A kardiovaszkuláris rizikó mérséklése szempontjából a legfontosabb tényező a

vérnyomáscsökkentés mértéke, másodlagos a használt antihipertenzív gyógyszer típusa, de bizonyos társbetegségek, célszerv-károsodások fennállása esetén adott típusú gyógyszerek előnyösebbek.

### ACEI-k

Az ACEI-k az angiotenzin-konvertáló enzim kompetitív inhibitorai. Így csökkentik az angiotenzin I átalakulását angiotenzin II-vé, valamint a bradikinin lebontását is. Ezáltal csökken a vérben és a szövetekben az angiotenzin II koncentráció, emelkedik viszont a vazodilatátor hatású bradikinin szint. Az ACEI hatására csökken a teljes perifériás ellenállás, így a vérnyomás is. Csökkentik a bal kamra hipertrófiát, javítják a szív diasztolés relaxációját, ezért kedvezően hatnak a koronária keringésre is. Kedvező hatásuk van a perifériás artériákban hipertóniában kialakuló „remodelling” visszafordításában is.

Igazolt kardiovaszkuláris preventív hatásuk is: csökkentik a kardiovaszkuláris- és ösztörtalitást, miokardiális infarktus, stroke, szívmeállás előfordulását, instabil angina vagy szívelégtelenség miatt szükségessé váló kórházi felvételek számát, miokardiális revaszkularizációt és az új diabetes kialakulásának valószínűségét is.

A vesében csökkentik az intraglomeruláris nyomást, így a proteinuria mértékét.

Metabolikusan semlegesek.

Mellékhatások: kétoldali (vagy egy vese esetén azon oldali) artéria renalis sztenózis fennállásakor a vesefunkció (általában reverzibilis) romlása, a szérumkreatinin-szint emelkedése következhet be. Ilyenkor a szérumkálium-szint is megemelkedik. Veseelégtelenségben, súlyos pangásos szívelégtelenségben a vese perfúzió romlása, az intraglomeruláris nyomás gyors és jelentős csökkenése miatt a vesefunkció a fentiekhez hasonló módon romolhat.

A leggyakoribb mellékhatás a száraz ingerköhögés, amely a betegek akár 10%-ában is jelentkezhet. Mechanizmusában szerepet játszhat az ACEI következtében felszabaduló bradikinin szint. Ritkán szűnik meg más ACEI-re való áttérés esetén, ilyenkor az ARB-re való váltás vezet a köhögés megszűnéséhez.

Az angioneurotikus ödéma ritkán jelentkező súlyos mellékhatás.

Káliumot megtartó diuretikummal együtt adva hiperkalémia alakulhat ki.

### ARB-k

Az angiotenzin II 1-es típusú receptorának specifikus antagonistái. Az arteriolákon vazodilatáció következik be, ezért a teljes perifériás rezisztencia csökken, ami vérnyomáscsökkentéshez vezet. Csökkentik az intraglomeruláris nyomást a vesében.

Csökkentik a bal kamra hipertrófiát, gátolják az ateroszklerózis folyamatának több lépcsőjét, kedvező hatásuk van szívelégtelenségben és miokardiális infarktuson átesett betegekben is.

Kardiovaszkuláris preventív hatásuk is van.

Metabolikusan semlegesek.

Ez az első olyan antihipertenzív gyógyszercsoport, amelynek tolerabilitása megegyezik a placcébóval.

### Direkt renin inhibitorok

Új gyógyszercsoport, nem elsőként választandó vérnyomáscsökkentő, pusztán logikai megfontolás miatt kerül itt említésre. Az aliskiren a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert, pontosabban a keringő renin és prorenin aktivitását gátló gyógyszer; így hatására csökken az angiotenzin I és II szint és a plazma renin aktivitás is. Mono- és kombinációs terápia részeként is alkalmazható a hipertónia kezelésére.

Keményvégpontú vizsgálatok nem történtek ezzel a gyógyszerrel. Más RAS gátlóval együtt adni nem javasolt sem hipertóniában, sem diabetesben, sem szívelégtelenségben. Helye a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében még nem határozható meg pontosan.

### Aldoszteron receptor antagonisták

Újabb vizsgálatok szerint az aldoszteronnak fontos szerepe van a primer hipertónia patogenezisében, ezért az aldoszteron receptor antagonistákat egyre gyakrabban alkalmazzák a hipertónia kezelésében. Nem elsőként választandó vérnyomáscsökkentő, pusztán logikai megfontolás miatt kerül itt említésre a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert gátló gyógyszerként.

Az aldoszteron só- és vízretenciót okoz, így emeli a vérnyomást, elősegíti a vaszkuláris inflammációt, a perivaszkuláris és miokardiális fibrózist, emeli a centrális szimpatikus aktivitást. Az aldoszteron receptor antagonisták ezen hatásokat kivédve csökkentik a vérnyomást és fejtenek ki kedvező hatást a hipertóniás célszervekre. Hatékonyak lehetnek rezisztens hipertónia kezelésében. A spironolakton a gyógyszercsoport régen ismert tagja, használatát azonban dózisfüggő mellékhatásai (ginekomasztia, erektilis diszfunkció vagy menstruációs zavar) jelentősen korlátozzák. Az eplerenon specifikus aldoszteron receptor antagonistája, mellékhatás profilja a hiperkalémiától eltekintve placcébó kezeléshez hasonló.

### Kalcium-antagonisták

A plazma membrán L-típusú kalcium csatornájára hatva gátolják a Ca beáramlást a sejtekbe. Ennek eredményeképpen vazodilatáció és vérnyomáscsökkenés alakul ki. Antiiszkémiás, antianginás és antiaterogén hatásuk is van.

A nem-dihidropiridin típusú kalcium-antagonisták (diltiazem és verapamil) a szívfrekvenciát lassítják, a szív kontraktilitását rontják, az AV átvezetést lassítják.

A dihidropiridin típusú kalcium-antagonisták (amlodipin, felodipin, stb) elsősorban vazodilatátor hatásúak és javítják az endotél funkciót is. Az első generációs készítmények, mint a nifedipin, a kardiális kontraktilitást kismértékben befolyásolták. Igen rövid hatásúak, így ma már a hipertónia kezelésére nem ajánlottak. A második generációs készítményeknek, mint az amlodipin, kifejezett vaszkuláris dilatációt okozó hatásuk van, és gyakorlatilag nem hatnak a szívizom kontraktilitására és a szívben az ingerületvezetésre. Hatásuk hosszú.

A gyógyszercsoport tagjai metabolikusan semlegesek.

A non-dihidropiridinek leggyakoribb mellékhatása a bradikardia (különösen béta-blokkolóval való kombináció esetén, ami ezért ellenjavallt is), míg a dihidropiridinek leggyakoribb mellékhatása a lábdagadás, kipirulás, fejfájás, ami a betegek akár 10%-ában is jelentkezhet (az oka ennek is a „túlzott” vazodilatáció). Ritka mellékhatás a gingiva hiperplázia.

### Diuretikumok

A legrégebben használt vérnyomáscsökkentő gyógyszerek közé tartoznak. Csoportosításuk aszerint történik, hogy a nefron mely részén hatnak.

Vérnyomáscsökkentőként a legfontosabbak a tiazid típusú diuretikumok, melyek a disztális tubulus korai szakaszán fejtik ki hatásukat (hidroklorotiazid, klórtalidon). Nátriuretikus és diuretikus hatásuk gyenge, vérnyomáscsökkentő hatásuk azonban nem különbözik a többi elsővonalbeli antihipertenzívum hatásától.

Dózisfüggő metabolikus mellékhatásaik korlátozzák használatukat: hiperurikémia, hiperglikémia, lipidanyagcsere zavarok. Erektilis diszfunkciót is okozhatnak.

A tiazid típusú diuretikumok csoportjába tartozik az indapamid, mely egy szulfonamid származék, hatékony vérnyomáscsökkentő, de kis dózisban alkalmazva nincsenek kedvezőtlen metabolikus mellékhatásai.

### Béta-blokkolók

A béta-1 receptorokon keresztül a szívben pozitív inotrop, kronotrop, dromotrop hatás érvényesül, fokozódik a reninkiráramlás és a lipolízis, emelkedik a vérnyomás. Valamennyi

béta-blokkoló kompetitív módon gátolja a béta-1 receptorokat, azonban különböző mértékben gátolják az extrakardiális béta-2 receptorokat. A béta-1 (kardio-) szelektív béta-blokkolók kis dózisban alkalmazva alig hatnak a béta-2 receptorokra, így mellékhatásuk is kevesebb. Vannak olyan béta-blokkolók, amelyek a perifériás alfa-receptorokat is blokkolják.

Az első generációs béta-blokkolók nem szelektívek. A második generációt a szelektív béta-1-receptor-gátlók jelentik. A harmadik generációs béta-blokkolók kevert csoportot képeznek (van köztük alfa-blokkoló hatással is rendelkező szer: karvedilol); közös tulajdonságuk, hogy vazodilatatív hatással is rendelkeznek.

Vérnyomáscsökkentő hatáson kívül antianginás hatásuk is van, ill. negatív inotrop, kronotrop, dromotrop hatással is bírnak.

Mellékhatások: kedvezőtlen metabolikus hatások a vércukor- lipid- és húgysav-anyagcserére. Bronhospazmus, erektilis diszfunkció, hideg végtag szindróma (vazokonstriktió a perifériás béta-2-blokád miatt) előfordulhat. A fenti mellékhatások a 3. generációs, ill. a szelektív béta-1-receptor blokkolók kis dózisú alkalmazása esetén alig fordulnak elő.

Vérnyomáscsökkentés céljára béta-blokkoló első választandó gyógyszerként csak speciális társbetegség esetén jön szóba, ilyenkor is elsősorban a 3. generációs szerek.

### Alfa-blokkolók

A posztzinaptikus alfa-1-receptorokat kompetitív módon gátolva dilatálják az arteriolákat (és a vénákat), így csökkentik a teljes perifériás rezisztenciát. A húgyhólyag nyak símaizomzatában levő alfa-1-receptorok blokádja csökkenti a vizeletkiáramlás obstrukcióját benignus prosztata hipertrófia esetén.

Kedvező metabolikus hatásaik vannak. Mellékhatás: ortosztatis hipotónia. Nem tartoznak az elsőként választandó vérnyomáscsökkentők közé.

### Centrális hatású vérnyomáscsökkentők

Nem elsőként választandók.

A centrális alfa-2-adrenoreceptor-agonisták közül az alfa-metildopát alkalmazzák, szinte kizárólag terheségi hipertónia kezelésében. Rövid hatású, számos mellékhatással bír: májkárosító lehet és a betegek egy részében Coombs pozitívitás alakulhat ki.

Az imidazolin I-1 receptor-agonisták csökkentik a szimpatikus idegi aktivitást és a perifériás rezisztenciát, így a vérnyomást. Jótékony metabolikus hatásaik vannak.

Mellékhatás: szájszárazság, fáradtság.

### Direkt vazodilatátorok

Használatuk napjainkban jelentősen visszaszorult, elsősorban a mellékhatásaik miatt. Használatuk során az arteriolák dilatációja és a következményes vérnyomásesés miatt szimpatikus tónusfokozódás, reflexes tahikardia lép fel, ez pedig fokozza a szívizom oxigén igényét. Ez isémiás szívbetegségben szívizom hipoxiához vezethet. Szekunder hiperaldoszteronizmust is okozhatnak, ami nátrium- és vízretencióval jár. Ez a reflex tahikardiához hasonlóan mérsékli a vérnyomáscsökkentő hatást. A fenti okok miatt hosszú távon béta-blokkolóval és diuretikummal együtt alkalmazandók (amennyiben feltétlenül szükség van rájuk).

Kombinációs vérnyomáscsökkentő kezelésre kényszerülünk a hipertóniás betegek többségében. Ilyenkor törekednünk kell a hatástani szempontból logikus kombinációk választására. Fix kombinációk is rendelkezésünkre állnak.

A kezelést eleve fix kombinációval kezdetjük el, ha a beteg aktuális vérnyomása 20/10 Hgmm-rel magasabb, mint a célvérnyomás.

### Terápiarezisztens hipertónia

Definíció: olyan kezelt magasvérnyomás-betegség, amely három különböző hatástani csoportba tartozó vérnyomáscsökkentő (köztük egy diuretikum) adása ellenére is a célérték feletti rendelői vérnyomásértékekkel jár.

Prognózisa rossz, a háttérben gyakran szekunder hipertónia igazolható.

## **9. Szekunder hipertóniák – Dr. Kovács Tibor**

A magasvérnyomásban szenvedő betegek nagy többségénél (korábbi adatok alapján kb. 90%-ban) a betegség kialakulása nem vezethető vissza (döntően) egy patomechanizmusra, ezért ezeket a betegeket korábban esszenciális, napjainkban primér hipertóniásoknak nevezzük. Az elmúlt évtizedek bővülő diagnosztikus lehetőségei, illetve a növekvő ismeretanyag már sokkal árnyaltabb arányokat feltételez, de nagyszámú, teljes populációra történő vizsgálat ez irányban azóta sem történt. A leggyakoribb szekunder hipertóniákat az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

## 9. táblázat A leggyakoribb szekunder hipertóniák

1. Renoparenhimás
2. Renovaszkuláris
3. Primer hiperaldoszteronizmus (Conn szindróma)
4. Alvási apnoe szindróma
5. Pheochromocytoma
6. Cushing kór és a mineralokortikoid szintézis zavarához társuló kórképek
7. Coarctatio aortae
8. Pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy betegségek
9. Gyógyszerek illetve élvezeti szerek indukálta,
10. Monogénes hipertóniák (pl. Liddle sy., Gordon sy.)

A szekunder hipertóniák jellegzetes bifázisos megjelenést mutatnak. Bár minden életkorban felismerésre kerülhetnek, de gyermek és fiatal felnőtt korban (35 éves korig) illetve 60 év felett kezdődő/vagy hirtelen súlyosbodó magas vérnyomás esetén kell különösen gondolni rá. Az anamnézis és fizikális vizsgálat alapján kell a további vizsgálatokról dönteni (ld. A hipertóniás beteg vizsgálata alfejezetet). *A szakmai ajánlások illetve a saját tapasztalatunk szerint sem kell minden szekunder hipertóniára gyanús (fiatal) betegnél az összes hormon illetve képképző vizsgálatot elvégezni, melyre a tapasztalatlanabb kollégák hajlamosabbak.*

Hasznos megközelítés lehet, ha a fiatal hipertóniás betegnél obezitás esetén Cushing kór, mineralokortikoid szintézis zavarainak, míg normális testsúly esetén renovaszkuláris illetve hiperaldoszteronizmus irányában vizsgáljuk. A szekunder hipertóniák veséhez nem szorosan kötődő típusai más belgyógyászati tantárgyak körében kerülnek bemutatásra (endokrinológia, kardiológiai), így ezek tárgyalásától eltekintünk.

### **Parenchimás vesebetegségek és hipertónia**

A vérnyomás szabályozásában a vese működése kiemelt jelentőségű – elegendő itt csak a nátrium és víz kiválasztásra, vagy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre gondolnunk, melynek részleteit illetően utalunk a korábbi élettani és kórélettani tanulmányokra.

Klinikai szempontból régóta ismert, hogy a vesebetegségek progresszióját a kialakuló/fennálló/nem jól kezelt magasvérnyomás gyorsítja illetve, hogy a végstádiumú



vesebetegek között nagy arányban vannak olyanok (kb. 25%), akik kórelőzményéből a magasvérnyomáson kívül egyéb tényező nem tehető felelőssé a kialakult urémiáért.

A magasvérnyomás a krónikus vesebetegség független kockázati tényezője. A hipertóniás betegekben gyakran jelentkezik kóros albuminuria (korábbi elnevezés alapján mikroalbuminuria) vagy proteinuria, mely már a glomerulusok károsodására utal. A proteinuria mértéke a vesefunkció beszűkülésével hipertóniásokban nő. A veseműködés és hipertónia szoros kapcsolatát jelzi, hogy a független kardiovaszkuláris rizikófaktorok közül jelentős súlyú a kóros albuminuria/proteinuria illetve a csökkent vesefunkció.

Az emelkedett vérnyomás és vesefunkció ördögi kör közepén az intraglomeruláris hipertónia (a) és következményes glomeruláris szklerózis (b) (hegesedés) áll.

a. I. *Szisztémás hipertóniában* az emelkedett szisztémás nyomástól az afferens artériák vazokonstriktója védi a glomerulust. A vazokonstriktió a véráramlás csökkenésével jár (veseperfúzió csökken), mely következményes vérnyomás emelő mechanizmusokat indít be, vagy amennyiben ez a védelmi mechanizmus (vazokonstriktió) károsodik intraglomeruláris hipertenzió alakul ki.

II. *Parenhimás vesebetegségben* a vesebetegség következtében elpusztuló glomerulusok funkcióját a még ép (vagy épebb) glomerulusok veszik át, melyekben hiperfiltráció, a glomeruláris nyomás emelkedése következik be.

b. A (fent részletezett bármely okból bekövetkező) megemelkedett intraglomeruláris nyomás *glomeruloszklerózis folyamatát* indítja el több mechanizmuson keresztül:

I. Endoteliális károsodás (vazoaktív anyagok felszabadulása, lipid depozíció stb.)

II. Mezangium károsodása (sejtproliferáció, mezangiális mátrix felszaporodás)

III. Epiteliális sejtek károsodása (proteinuria)

A fent leírt folyamatok következtében glomerulus elhegesedik/elpusztul, mely további vérnyomásemelkedést indukál.

Részben a fent részletezett folyamatban, részben más mechanizmusokon keresztül számos egyéb tényező is hozzájárul a krónikus vesebetegségekben kialakuló vérnyomásemelkedéshez, melyet az alábbi felsorolás tartalmaz (10. táblázat).

## 10. táblázat Vérnyomásemelkedésben szerepet játszó tényezők krónikus vesebetegségekben

1. Extracelluláris volumen növekedése
2. Artériás érfalmerevség fokozódása
3. Renin-angiotenzin rendszer aktiválódása
4. Szimpatikus aktivitás fokozódása
5. A kis születési testsúlyhoz társuló csökkent nefronszám
6. Endothelin $\uparrow$ , nitrogén-monoxid $\downarrow$
7. Vazodilatátor prosztaglandin termelés csökkenése
8. Oxidatív stressz
9. Elhízás és inzulin-rezisztencia
10. Alvási apnoe szindróma
11. Dohányzás
12. Hiperurikémia
13. Aldoszteron indukálta fibrózis és nátrium retenció stb.

Különböző vesebetegségekben a magasvérnyomás előfordulási gyakorisága eltérő, de a magasvérnyomás kialakulása és a betegség progressziója közötti kapcsolat egyértelmű. Míg minimal change nefropátiában a betegek mindössze 25 %-nál alakul ki magasvérnyomás, addig FSGS-ben ez az arány több mint 80 % (minimal change nefropátia < IgAN < membránás glomerulopáthia < policisztás vesebetegség < diabéteszes nefropátia < FSGS).

### Magasvérnyomás kezelésének speciális szempontjai krónikus vesebetegségekben

Nem lehet hangsúlyozni eléggé, hogy vérnyomáscsökkentés a legfontosabb a hipertóniás beteg számára. A rendelkezésre álló legújabb vizsgálatok alapján krónikus vesebetegekben is a 140/90 Hgmm alatti szisztolés értéket kell elérni, csak kifejezett proteinuria esetén javasolt a 130/85 Hgmm alatti szisztolés értékig való vérnyomáscsökkentés, de ez esetben a GFR szorosan ellenőrizendő.

A renin-angiotenzin-aldoszteron tengelyen ható vérnyomáscsökkentők használata kiemelt jelentőségű a krónikus vesebetegek gyógyszeres kezelésében. Mind az ACE gátlók, mind az angiotenzin-receptor blokkolók (ARB) nefroprotektív hatását több nemzetközi tanulmány bizonyította, de mivel az ARB-k kardioprotektív szerepe mérsékeltebbnek tűnik az ACE gátlókkal szemben, ezért az ajánlások az ACE gátlóval történő terápiaindítást javasolják elsőként és csak intolerancia esetén kezdjük ARB-t.

A vérnyomáscsökkentéssel krónikus vesebetegekben csökken a proteinuria mértéke is (intraglomeruláris nyomás csökken). Jól ismert, hogy 1 g/nap feletti proteinuria esetén vesefunkció romlás gyorsabb, mint 1 g/nap alatti fehérjeürítésnél. Ezért nem meglepő a klinikai tapasztalat, hogy a vérnyomáscsökkenéssel a vesebetegség progressziója lassítható. A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek ebből a szempontból nem egyformák. Kiemelt szerepük van a RAAS gátlóknak, mert ezek a gyógyszerek a szisztémás vérnyomáscsökkentésen túl kedvezően gátolják az intrarenálisan aktiválódott – lokális – RAAS-t is és ez által a proteinuriát kifejezettebben csökkentik, mint ugyanolyan mértékű vérnyomáscsökkenést elérő más típusú vérnyomáscsökkentők.

Diabéteszes és nem diabéteszes krónikus vesebetegségben az intrarenális RAAS kombinációban történő gátlása (ACEI±ARB±aldoszteron antagonistá) további előnyökkel jár a még meglévő vesefunkció megőrzésében, a nagymértékű proteinuria csökkentésében. Az utóbbi évek nagy hipertónia vizsgálatai a kombinált RAAS-gátlás mellett a mellékhatások emelkedését figyelték meg hipertóniás, kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknél, ezért vérnyomás- és kardiovaszkuláris kockázatcsökkentésre az ACEI±ARB kombináció nem javasolt. Speciális – proteinuria csökkentés – indikációra továbbra is alkalmazható ez a kombináció, esetenként még aldoszteron-antagonistával is kiegészítve.

Mivel a vérnyomásemelkedés kialakulása vesebetegekben illetve beszűkült vesefunkciójú betegeknél a nátrium- és vízkiválasztás szerepe jelentős, ezért vérnyomáscsökkentő kezelést – amennyiben a célvérnyomás RAAS-gátlókkal nem érhető el – diuretikummal javasolt kiegészíteni. Kacsdiuretikumok használatára lehet szükség, ha az eGFR 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> alá csökken.

A dihidropiridin típusú kalcium-csatorna-blokkolók közül a nifedipin és az amlodipin nem olyan mértékben csökkentik a proteinuriát hatékony vérnyomáscsökkentés mellett, mint más vérnyomáscsökkentők. Ennek háttérében a glomerulus hemodinamika kedvezőtlen változása állhat (vas afferens relaxáció jelentősen nagyobb mértékű, mint a vas efferens, mely relatív glomeruláris nyomásemelkedéshez vezet).

## **10. Terhességi hipertónia, préeklampszia - Dr. Kovács Tibor**

A fejezetben röviden összefoglaljuk a terhesség kapcsán a vesében bekövetkező változásokat; a vesebetegségek hatásait a terhességre illetve a terhességi préeklampszia, hipertónia-vese vonatkozásait. Természetesen a kérdést speciális belgyógyászati/nefrológiai

oldalról közelítjük meg, ezért utalunk a nőgyógyászati tankönyvek, előadások anyagaira is.

### **Fiziológiás változások a vesékben a terhesség folyamán**

A terhesség alatt a vesék méretei növekednek 1-1,5 cm-rel a megemelkedett RBF (renal blood flow) és intersticiális folyadék következtében. A vesék üregrendszerének az uretereknek a dilatációja a 3. trimeszterben akár hidronefrózisig is fokozódhat. Az első trimeszterben a vérnyomás átlagosan 10 Hgmm-rel csökken. A vesékben már a 4. terhességi hétre hiperfiltráció alakul ki, a GFR növekszik, amelynek a rutin laboreredményekben a csökkent - esetenként a normál határnál alacsonyabb - szérumkreatinin-szint a jele.

### **Hipertónia és terhesség**

Terhességben is – hasonlóan a nem terhesekben mért vérnyomásértékekhez - magasvérnyomásról beszélünk, ha ismételt mérések során a vérnyomás nyugalomban, többszöri mérés során  $>140/90$  Hgmm. Napjainkban a terhességek közel 10 %-ában figyelhető meg magas vérnyomás. Mivel a terhesek a fiatalabb korosztály tagjai, illetve a terhesség egy 9 hónapig tartó fiziológiás állapot, a rendelkezésre álló adatok alapján csak a  $160/110$  Hgmm feletti vérnyomás gyógyszeres kezelése egyértelmű, az enyhe és középsúlyos hipertónia kezelésének kedvező hatása a magzatra illetve az édesanyára nem ismert, mégis a legtöbb ajánlás javasolja a  $140/90$  Hgmm feletti értéknél a gyógyszeres kezelés megkezdését.

A vérnyomás emelkedése a terhesség folyamán:

1. korábban fennálló, krónikus hipertónia (primer vagy szekunder): már terhesség előtt ismert, vagy a 20. gesztációs hét előtt kerül felismerésre és a szülést követően 12 héttel is még fennáll
2. gesztációs hipertónia: a 20. hét után jelentkezik, proteinuria nélkül, átmeneti, a szülést követően a vérnyomás visszatér a normál tartományba
3. preeclampszia: a 20. hét után jelentkező hipertónia és proteinuria ( $> 300$  mg/nap) esetén

ad1. (ld. a hipertónia fejezetet is) A korábban fennálló enyhe magasvérnyomás betegséget elfedheti a kora terhességben észlelhető vérnyomáscsökkenés. Krónikus hipertónia fennállása esetén a leggyakoribb anyai szövődmény a ráakódásos préeklampszia.

ad2. Az anyai és magzati szövődmények gyakoriságát nem növeli. Az esetek 1/3-ban a kezdetben gesztációs hipertóniának diagnosztizált esetek – a proteinuria megjelenésével –

preeclampsziába mennek át.

ad3. A terhességi préeklampszia pontos patofiziológiai mechanizmusa még ma sem ismert. Számos rizikótényezője ismert. A klinikai képre jellemző a hipertónia (súlyos, ha 160/110 Hgmm ismételten), proteinuria (súlyos, ha > 5 g/nap) és ödéma mellett súlyosabb esetekben a trombocitopénia (< 100 000/ul), microangiopathias hemolitikus anémia (magas LDH értékkel), emelkedett májenzimek (GOT, GPT), oliguria, központi idegrendszeri tünetek jelentkezése. A préeklampszia anyai szövődménye lehet az agyvérzés, az eklampszia, a veseelégtelenség, a HELLP-szindróma (amely Hemolízis, emelkedett májenzimek/Elevated Liver enzymes/ és trombocitopénia/Low Platelet count tünetegyüttese), a tüdőödéma, a koagulopátia és a placenta leválása. A magzati szövődmények közül gyakori az inrauterin növekedés retardációja illetve a koraszülés.

### **Vérnyomáscsökkentés a terhesség illetve a szoptatás alatt (11. táblázat)**

Mint közismert, az ACE-gátlók, az ARB-k és a direkt reninhibitorok használata kontraindikált terhességben. A béta-blokkolók közül csak az atenolol tartós alkalmazásánál figyeltek meg a születési súlycsökkenést, más béta-blokkolóknál nem (pl. metoprolol, oxprenolol). Ennek ellenére egyes ajánlások nem javasolják a béta-blokkoló család alkalmazását, míg más ajánlások az egyes hatóanyagok között különbségeket téve, csak az atenolol adását ellenjavallják. Krónikus hipertóniás betegekben a diuretikus kezelés (tiazid terápia) az első trimeszterben nem növelte a fejlődési rendellenességek számát, és kedvezőtlen perinatális hatását sem igazolták a vizsgálatok.

### **11. táblázat Terhességben alkalmazható vérnyomáscsökkentők**

P.o. tartós kezelésre

- methyldopa 500-3000 mg/nap
- nifedipin retard 30-120 mg/nap
- metoprolol 25-50 mg
- labetalol 200-400 mg (hazánkban nem érhető el)

Akut vérnyomáscsökkentésre

- nifedipin (spray) 10 mg sublingualisan
- hidralazin 5 mg i.v. vagy i.m.
- urapidil 10-50 mg iv.
- nitroglicerín iv.
- labetalol 20 mg iv.

A post partum antihipertenzív kezelésnél a szoptatásra is tekintettel kell lenni. A klinikai tapasztalat alapján megfogalmazott ajánlások a nifedipine, a metildopa, a Kaptopril, az enalapril, a metoprolol és a labetalol használatát javasolják. Ezek a gyógyszerek érdemben az anyatejben nem választódnak ki, illetve (mellék)hatásukat a szoptatással táplált csecsemőkben nem észlelték.

### Vesebetegség és terhesség

A nefrológus leggyakrabban két formában találkozhat terhes betegekkel:

1. A terhesség kapcsán a 20. terhességi hét után jelentkező jelentős proteinuria háttérben az esetek döntő részében préeklampszia áll. Az esetek egy részében, viszont a proteinuria jelentkezésének időpontja (már 20. hét előtt) illetve a proteinuria növekedésének szokatlan dinamikája alapján primer vesebetegség indukálta préeklampszia lehetősége merül fel. Ennek eldöntésében leggyakrabban a gondos anamnézis felvétel, a korábbi orvosi dokumentáció áttekintése segíthet. Koraterhességben jelentkező proteinuria esetén ritkán még vesebiopszia elvégzésére is szükség lehet. Lupusz nefropátia, minimal change, vaszkulitisz állhat ilyenkor a háttérben, amelyek kezelése nem okoz extrém kockázatot a terhesség kihordása szempontjából.
2. A terhesség előtt már fennálló (ismert) vesebetegség kapcsán a fő kérdések, hogy
  - a. a terhesség okozta, fent már röviden részletezett fiziológiás veseváltozások miként befolyásolják a beteg vese működését?

Az enyhe vesefunkció-károsodás (CKD 1-2) esetén a terhesség általában nem, vagy csak minimális vesefunkcióromlást okoz. CKD 3-ban (eGFR 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) az esetek kb. 40%-ában csökken a vesefunkció a terhesség alatt, de ez az esetek kb. felében a szülés után helyreáll. CKD 4-ben a vesefunkció progresszív csökkenésével kell számolni, mely gyakran végstádiumú veseelégtelenségbe torkollik. Napjainkban a terhesség alatt/következtében kialakult vesepótló kezelést indokló veseelégtelenség esetén is 80%-os élveszülést sikerül elérni. A progresszív vesefunkció-csökkenés háttérben a vesebetegség következtében csökkent számú ép glomerulus kompenzatorikus hiperfiltrációjára ráakadó terhesség kiváltotta hiperfiltráció állhat, mely fokozza/fokozhatja a proteinuriát illetve felgyorsítja a glomerulusok további pusztulását, elhegesedését (glomeruloszklerózis).

- b. a vesebetegség (a vese csökkent vagy elégtelen kiválasztó működése) hogyan befolyásolja a terhesség kimenetelét?

A vesefunkció beszűkülésével párhuzamosan csökken a teherbeesés esélye, bár napjainkban a dialízissel kezelt hölgyek terhessége sem ritka, mivel a kezelés hatékonyságának fejlődésével egyre több nő ovulációs ciklusa megmarad a veseelégtelenség ellenére. Minél rosszabb a fogamzás előtt a beteg vesefunkciója, annál nagyobb a koraszülés, intrauterin elmaradt növekedés és a ráakódásos préeklampszia kialakulásának veszélye. A magzat növekedése számára nem ideális az urémiás toxinok, metabolikus acidózis jelenléte. Természetesen ezt más tényezők is befolyásolják. A heti ötszöri hemodilaizis kezelés jelentősen javítja a terhesség kihordásának esélyét.

Összefoglalva a gyermek vállalása a krónikus vesebeteg számára napjainkban nem lehetetlen, de még ma is a gondos előkészítés, terhesség időzítése, folyamatos gondozás ellenére mind az anya (felgyorsult vesefunkció-romlás), mind a születendő gyermek (koraszülés, kissúlyú újszülött) számára az átlagosnál nagyobb kockázatokkal jár.

- c. a vesetranszplantáció hogyan befolyásolja a terhességet?

A fiatal nőbetegeknél a fogamzó képesség kb. 6 hónappal a transzplantáció után normalizálódik. A terhesség vállalását általában 1,5-2 év stabil veseműködés után javasolják. A korai spontán abortuszok gyakoriak (kb. 20%), de az első trimeszteren túl, már 90% feletti a sikeres terhességek aránya. Természetesen ezekben a terhességekben is gyakoribb a koraszülés, intrauterin elmaradt növekedés és a ráakódásos préeklampszia kialakulásának veszélye.

## **11. Lupusz nefropátia - Dr. Molnár Gergő Attila**

### **Definíció**

A lupusz nefropátia a szisztémás lupusz eritematodesz (SLE) mint szisztémás betegség vesemanifesztációja. Patogenezisét tekintve lényegileg immunkomplex okozta nefropátiáról van szó, melynek különböző típusú, más-más prognózisú szövettani variánsai léteznek.

### **Epidemiológia**

Az SLE-nefropátia pontos gyakoriságának megítélését megnehezíti a vesebiopsziás protokollok területenkénti különbözősége, a más – veseérintettséggel is járó – autoimmun

betegségekkel (pl. Sjögren-szindróma) társulás lehetősége és az alapbetegség jellegzetes hullámzó aktivitása. Már az SLE diagnózisa idején 15-50%-ban jelen lehet a betegség, időnként a nem típusos tünetekkel járó szisztémás autoimmun betegségben kialakult veseérintettség miatt végzett biopszia segít az SLE diagnózisának felállításában. Másrészt a veseérintettség része az SLE diagnosztikus kritériumainak is (12. táblázat).

## **12. táblázat: az SLE diagnosztikus kritériumai**

1. Arc/pillangó-eritéma
2. Diszkoid bőrelváltozás
3. Fényérzékenység
4. Szájüregi vagy garatfekélyek
5. Nem-erozív arthritisz
6. Szerozitiszek
7. Vesebetegség: perzisztáló proteinuria, amely a napi 0,5 g-ot meghaladja, vagy legalább 3+ a szemikvantitatív módszerrel és/vagy vörösvérsejt, hemoglobin, szemcsés, tubuláris vagy vegyes cylinder jelenléte
8. Neurológiai tünetek (egyéb okkal nem magyarázható rohamok vagy pszichózis)
9. Hematológiai eltérések (hemolitikus anémia, leukopénia/limfopénia, trombocitopénia)
10. Anti-DNS, anti-Sm pozitivitás, pozitív anti-foszfolipid teszt
11. Pozitív antinukleáris antitest teszt

(Az American College of Rheumatology ajánlása és a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium protokollja nyomán. Négy vagy több tünet fennállása esetén mondható ki a lupusz diagnózisa)

A betegség lefolyása során még nagyobb arányban, akár 35-70%-ban jelentkezik klinikailag is egyértelmű vesemanifestáció. Ahogy fent említettük, a biopsziás indikációk eltérőek lehetnek területenként, ezen kívül a haszon/kockázat mérlegelése alapján is valószínűleg több, csupán enyhe tünettől rendelkező beteg nem kerül vesebiopsziára. Ennek tudható be, hogy rutinszerűen végzett vesebiopsziás felmérések alapján a veseérintettek valós aránya elérheti akár a 90%-ot is.



## Tünetek és diagnózis

A lupusz nefropátia többféle klinikai szindróma (pl. nefrózis, akut nefritisz, akut vesekárosodás, oligoszimptomás kórkép: proteinuria és/vagy hematuria, krónikus vesebetegség) formájában is megjelenhet (13. táblázat).

### 13. táblázat: Az SLE-nefropátia megjelenési formáinak gyakorisága

• Proteinuria	100%
○ Nefrózis	45–65%
• Hematuria	
○ Mikrohematuria	80%
○ Vörösvértest cilinderek	10%
○ Makrohematuria	1–2%
• Sejtes cilinderek	30%
• Beszűkült veseműködés	40–80%
○ RPGN	10–20%
○ AKI	1–2%
○ CKD 2-5.	30-60%
• Hipertónia	15–50%
• Hiperkalémia	15%
• Tubuláris zavarok (ált. tünetmentes)	60–80%

(RPGN = gyorsprogressziójú glomerulonefritisz, AKI = akut vesekárosodás, CKD = krónikus vesebetegség, Feehally: Comprehensive Clinical Nephrology nyomán)

A veseérintettségre az aktuális aktivitás hullámozása mellett összességében a progresszivitás jellemző, emiatt hosszabb távon krónikus vesebetegséghez vezethet. Klinikailag az ismert SLE-s betegnél kialakuló glomeruláris típusú hematuria, proteinuria, steril piuria, vesefunkció-beszűkülés veheti fel az SLE-nefropátia gyanúját. Emiatt az SLE diagnózisától kezdve a vizeletüledék, a mikroalbuminuria/proteinuria, vérnyomás és a GFR rendszeres (legalább félévenkénti) vizsgálata elengedhetetlen. Lehetőség szerint több vizeletminta vizsgálandó az eredmények időbeli változatossága miatt.

Emellett a klinikai tünetek és a gyulladás aktivitásának (We, komplementszintek) követése is szükséges.

Az eredmények pozitívítása esetén (pl. proteinuria, glomeruláris típusú hematuria, steril piuria, GFR-csökkenés) vesebiopszia indikált. A vesebiopszia eredménye alapján határozható meg a betegre jellemző szövettani variáns (pl. diffúz proliferatív forma, minimális elváltozások, RPGN), melyek alapján eldönthető a prognózis és az, hogy mennyire kell és szükséges a betegséget „agresszívan” kezelni.

#### **14. táblázat: Vesebiopszia indikációi SLE-ben**

- Lupus nephritis gyanúja esetén (diagnosztikai céllal)
  - Perzisztáló proteinuria
  - Perzisztáló hematuria (különösen glomeruláris típusú vvt-k jelenléte esetén)
  - Perzisztáló és más okkal nem magyarázható (steril) piuria
  - Perzisztáló cilinderürítés
  - Beszűkült vesefunkció (csökkent GFR)
  - Tartós hipertónia
- Romló vesefunkciós paraméterek (terápia megválasztása céljából)
- Hagyományos terápiára nem reagáló esetek (terápia megválasztása céljából)
- Gyors relapszus (terápia megválasztása céljából)

(A Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium protokollja nyomán)

#### **Kezelés**

Az SLE kezelését jelentős mértékben a veseérintettség súlyossága határozza meg, azonban az extrarenális manifesztációk (pl. központi idegrendszer, szerozitiszek) jelenlétét is figyelembe kell venni. A gyors progressziójú (félholdas, RPGN) szövettani formában döntő a fibrotikus, fibrocelluláris és celluláris crescentek aránya. A többi hisztológiai formában is fontos figyelembe venni a már kialakult irreverzibilis károsodások (pl. glomeruloszklerózis) mértékét, hiszen súlyos fibrotikus eltérések esetén – legalábbis a vesefunkció megmentése érdekében – agresszív kezelést már nem érdemes alkalmaznunk.

Aktív extrarenális manifesztációk vagy aktív, progresszív vesemanifesztáció esetén a betegeknél immunszuppresszív terápiára van szükség.

A remisszió elérésére kortikoszteroidot, ciklofoszfamidot (terápiarezisztencia esetén mikofenolát mofetil, esetleg rituximabot) használhatunk.

Fenntartó kezelésben kortikoszteroidok, szteroid-szóroló kezelési algoritmus esetén

azatioprin, ciklosporin vagy mikofenolát mofetil adása lehet fontos.

A szteroid dózis lehetőség szerinti minimalizálására kell törekedni a fenntartó kezelésben, valamint a szteroid mellékhatások kivédése érdekében kálium, D-vitamin, kalcium, gyomorsavcsökkentő egyidejű adására is rendszerint szükség van.

Emellett a megfelelő diéta, a magas vérnyomás, a metabolikus paraméterek rendezése is elengedhetetlen az SLE-nefropátia (mint általában a krónikus vesebetegségek) progressziójának lassításához. A kezelés ezen aspektusai azért is fontosak, mert az SLE fokozott kardiovaszkuláris rizikót jelent, amit antifoszfolipid antitestek jelenléte még súlyosbíthat.

Az utóbbi esetben illetve súlyos hipoproteinémiával járó esetekben a fokozott tromboembóliás rizikó miatt antikoagulálásra lehet szükség.

Akut vagy krónikus vesekárosodás esetén természetesen művesekezelésre is szüksége lehet.

A vesepótló kezelések közül a transzplantáció SLE-nefropátiában is alkalmazható, az alapbetegség azonban a beültetett vesében kiújulhat. Az átültetések kb. 1-30%-ában alakul ki újra klinikailag manifeszt SLE-nefropátia. Ilyen reaktiválódás csak ritkán vezet önmagában a graft elvesztéséhez. Amennyiben rutinszerű biopsziát végeznek transzplantált SLE-s betegeken, megállapítható, hogy az SLE a beültetett graftok több mint 50%-ban visszatér, azonban ezen esetek jelentős része az alacsony klinikai aktivitás miatt nem kerül felismerésre.

## **12. Trombotikus mikroangiopátiák, vaszkulitiszek - Dr. Bekő Viktória**

### **Trombotikus mikroangiopátiák**

A trombotikus mikroangiopátiák közös fő jellemzője a kiserekben kialakuló trombózis, melynek következményeként hemolitikus anémia, trombocitopénia és különböző szervek iszkémiás károsodása jön létre.

A szervek közül különböző eloszlásban főként a vese és a központi idegrendszer érintettsége a jellemző. A dominálónan veseelégtelenséggel járó formát hemolitikus urémiás szindrómának (HUS) nevezzük, míg a kifejezett központi idegrendszeri érintettség a trombotikus trombocitopéniás purpurára (TTP) jellemző. A ritka betegségek közé tartoznak. A HUS előfordulása gyermekkorban, míg a TTP inkább felnőttkorban jellemző.

A kiserek trombózisának hátterében az endotél sérülése áll. Ezt az endotélre toxikus anyagok (exotoxin, endotoxin, immunkomplex, gyógyszerek) válthatják ki különösen

hajlamosító tényezőkkel (komplementrendszer veleszületett vagy szerzett hibáival) rendelkező betegeknél.

### **Tünetek és diagnózis**

A klinikai triád együttes fennállása esetén mondható ki a diagnózis.

1. **Trombocitopénia:** különböző mértékű lehet, TTP-ben kifejezettebb. Kialakulása hátterében a kiserek trombusaiban bekövetkező fokozott vérlemezke felhasználódás áll. Következésképpen a fizikális vizsgálata során gyakran purpurák láthatók.
2. **Mikroangiopátiás hemolitikus anémia:** a vörösvérsejtek beszűkült kisereken történő áthaladása következtében jön létre. Hemolízisre utaló általános leletek (A laboratóriumi vizsgálatok érzékenységének sorrendjét figyelembe véve: csökkent haptoglobin szint, emelkedett LDH, emelkedett indirekt bilirubin szint, retikulocitózis) mellett, ebben az esetben a perifériás kenetben mindig megtalálhatók a fragmentociták (1. kép), melyek a vörösvérsejtek mechanikus károsodása, fragmentációja miatt keletkeznek. A hemolízis egyéb okainak kizárásában a normális alvadási paraméterek és a Coombs teszt negativitása is segíthet.
3. **Iszkémiás szervkárosodás:**
  - a. Acut vesekárosodás főként hemolitikus urémiás szindrómában (gyakran anuriával járó akut veseelégtelenség klinikai képében).
  - b. Központi idegrendszeri tünetek trombotikus trombocitopéniás purpurában (zavartság, convulsio, góctünetek).
  - c. Egyéb szervi manifesztációk is felléphetnek májban, gyomor-béltraktusban, csontban, bőrben.

A fenti tünetek mellett gyakori a láz megjelenése is.

A típusos klinika kép és laboreltérések esetén a vesebiopsziát megerősítő vizsgálatként nem szükséges elvégezni, továbbá a trombocitopénia gyakran ellenjavallatként jelenik meg.

## **Etiológia**

A diagnózist követően az etiológia keresése a következő lépés, mert ez alapján a trombotikus mikroangiopátiák több alcsoportja különíthető el, melyek prognózisa, kezelése is eltérő.

### **Két infekciós eredetű megbetegedés ismert:**

Shiga- és verotoxin termelő *E. coli* illetve *Shigella* törzsek okozta hasmenéses megbetegedést követően fordulhat elő (diarrhoea pozitív, D+HUS). Leggyakoribb az *E. coli* O157:H7 szerotípus, melynek verotoxinja kötődik a vérlemezkék GPIIb-IIIa receptorához és aktiválja azokat. A közelmúlt németországi eseteit, 2011-ben az O104:H4 szerotípus okozta.

Neuroaminidázt termelő pneumococcus infekció (P-HUS) után fellépő betegség is ismert.

### **Komplementregulációs folyamatok veleszületett vagy szerzett eltérései: (atípusos HUS, aHUS)**

H faktor hiány (genetikai vagy immunmediált-autoantitestek) esetén fokozott, hibás komplement aktiváció az endotélsejtek károsodását okozza.

A von Willebrand-faktort hasító proteáz (ADAMTS 13) károsodása (genetikai vagy immunmediált) is létrehozhatja. Az endotélsejtekből szekretálódó ultranagy vWf multimereket normál esetben a proteázok lebontják, de kóros felhalmozódásuk esetén trombocitához kötődve, azok aggregációját okozhatják (TTP).

Egyéb szekunder formák: malignus betegséghez, autoimmun betegséghez, HIV-infekcióhoz, terhességhez, gyógyszerekhez (pl: ciklosporin A, hormonális fogamzásgátlók, klopidoгрél stb.) társulóan.

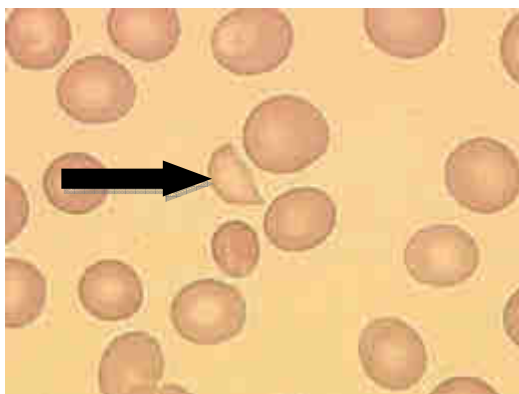
### **Kezelés és prognózis:**

Etiológiától függetlenül, kezelés nélkül gyorsan progrediáló, életet veszélyeztető betegség, így a diagnózis felállítása rövid időn (24 óra) belül szükséges. Tüneti kezelés mellett (ion- és folyadékháztartása illetve anémia rendezése, szükség esetén dialízis-kezelés) a nem infekciós formákban napi gyakoriságú plazmaferezis szükséges, melyet a komplett hematológiaremisszióig kell folytatni (két egymást követő napon a trombocitaszám 150 G/l és hemolízis nem mutatható ki).

Ha aHUS keletkezése hátterében autoantitestek mutathatók ki, immunszuppresszív kezelés jön szóba (szteroid, ciklofoszfamid, rituximab). Újabb terápiás lehetőségek lehetnek a

jövőben: rekombináns ADAMTS13 adása, vagy a terminalis komplementkaszád gátlása eculizumabbal.

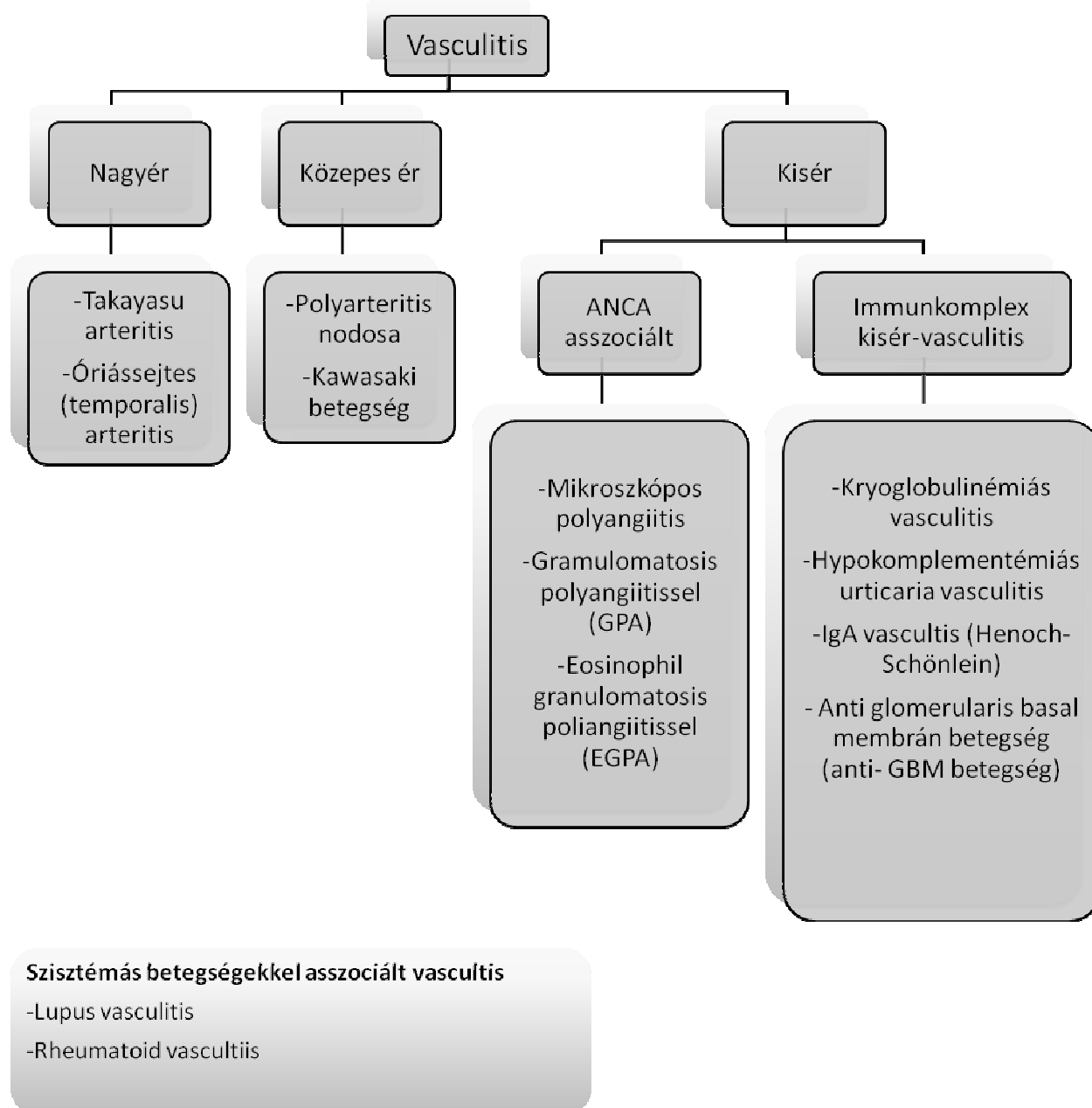
Atípusos HUS, TTP esetén recidívák előfordulhatnak. A felnőtt korban kialakuló esetek prognózisa rosszabb. Az akut szakasz lezajlását követően is a dialízis igény megmaradhat, vagy krónikus veseelégtelenség alakulhat ki.



9. ábra Fragmentocita a perifériás kenetben. (A nyíl a fragmentocitát jelöli.)

### **Szisztémás vaszkulitisz**

Az erek nekrotizáló, több szervre kiterjedő gyulladásának, a vaszkulitisznek, a vese gyakori célpontja. A vaszkulitiszek osztályozására a Chapel Hill-i konszenzus konferencia ajánlását használjuk (1994-es ajánlást 2012-ben újították meg), mely az adott betegségben dominálónan érintett erek nagyságát veszi alapul (10. ábra).



10. ábra A vaszkulitisek osztályozása. (Korábbi nomenklátúra szerint: granulomatózis poliangitisszel=Wegener granulomatózis, eozinofil z poliangitisszel= Churg-Strauss szindróma)

A vesében lévő erek sokfélesége miatt mindhárom vaszkulitisz csoport manifesztálódhat különböző nefrológiai betegségek képében.

Nagyér érintettsége (aorta és a. renalis kezdeti szakaszán) renovaszkuláris hipertónia, közepes méretű erek érintettsége (a. renalis, a. interlobaris, a. arcuata) veseinfarktusz illetve

bevérzés, kiserek érintettsége (arteriolák, kapillárisok, venulák) glomerulonefritisz képében jelentkezik.

A továbbiakban a főként kisereket érintő anti-neutrofil citoplazmatikus antitest-(ANCA-) asszociált nekrotizáló vaszkulitiszeket tárgyaljuk. Ezen betegségek prevalenciája kb. 1-2,5/100.000.

### **Klinikai kép, diagnózis**

Veseérintettséggel járó szisztémás vaszkulitiszek esetén az általános tünetek (láz, fogyás, gyengeség, ízületi fájdalom) mellett rapidan romló vesefunkciót, vizeletben mérsékelt (1-3 g/nap) proteinuriát, glomeruláris hematuriát és vörösvérsejt cilindereket találunk.

Az extrarenális manifesztációk főként a légutakat (hemoptoe, fulladás), bőrt (purpurák főként alsó végtagon), szemet, gasztrointesztinális rendszert és a központi idegrendszert érintik. A betegek kb. 10%-ban találunk súlyos tüdővérzést, mely a betegek mortalitását is jelentősen súlyosbítja. GPA eseteiben/Wegener granulomatózisban jellemző a felsőlégúti érintettség (orrfolyás, orrsövény perforáció, szinusztisz), EGPA/Churg Strauss szindrómában szénanáthát, asthma bronchiale-t találunk az anamnézisben.

Laborokban a gyorsult süllyedés, emelkedett CRP, anémia az általános eltérés, EGPA/Churg Strauss szindrómában eozinofília is jellemző lehet. Immunszerológiai vizsgálatok során az esetek 90%-ában ANCA pozitivitást találunk. A c-ANCA a myeloid sejtek citoplazmájában található proteináz-3 ellen, a p-ANCA, a perinuklearisan elhelyezkedő mieloperoxidáz ellen termelődő antitest. c-ANCA pozitívítás a GPA/Wegener granulomatózisban szenvedők 90%-ban pozitív, p-ANCA pozitívítás EGPA/Churg-Strauss szindrómában jellemző, mikroszkópos poliangiitiszben kb. fele arányban pozitív a c- illetve p-ANCA.

A pontos diagnózishoz és a terápia tervezéséhez szükség van a vesebiopszia elvégzéséhez. Szövetteni vizsgálat során fokális, szegmentális nekrotizáló, crescentes glomerulonefritiszt találunk, immundepozíció nincs vagy jelentéktelen (innen a pauci immun glomerulonefritisz elnevezés). Granulomák jelenléte segíthet még a differenciáldiagnózisban, mely a mikroszkópos poliangiitiszben nem figyelhető meg.

### **Kezelés**

Kezelés nélkül magas mortalitással járó betegségek (pl: GPA/Wegener granulomatózisban egy éves mortalitás kezelés nélkül 80%). A terápia alapját szuppresszió mellett az immunszuppresszív kezelés és a plazmaferezis jelenti.



Elsővonalbeli kezelésként a remisszió eléréséhez nagy dózisú szteroidot (3-6x500-1000 mg/nap i.v metilprednisolon, 1500-3000 mg kumulatív dózis, majd 1 mg/testsúly kg/nap prednison per os 4 hétig, majd fokozatosan csökkentve) és ciklofoszfamidot (0.5 g/m<sup>2</sup> i.v. négyhetente bólusban, 60 év felett, beszűkült vesefunkció esetén dózisredukció szükséges) adunk.

Ciklofoszfamid mellett a vérkép szoros kontrollja szükséges, általában kezelés után két héttel várható a legsúlyosabb leukopénia (3000 feletti fvs. számra kell törekedni).

Plazmaferezissel egészítjük ki a terápiát azokban az esetekben, ahol a vesefunkció gyorsan romlik, illetve már haemodialízisre szoruló betegeknél és súlyos extrarenális (főként pulmonális) manifesztáció esetén.

Olyan esetekben, ahol a dialízis-dependens veseelégtelenség három hónap immunuszuppresszív kezelés után sem javul, és extrarenális manifesztáció nem észlelhető, a kezelést fel kell függeszteni. A többi esetben a ciklofoszfamid kezelést általában fél évig folytatjuk. Az utóbbi években rituximab is megjelent a kezelésben, melyet jelenleg a ciklofoszfamid kontraindikációja illetve relapszus esetén ajánlanak.

Remisszió elérése után fenntartó terápiaként azathioprin adása javasolt (1-2 mg/testsúly kg/nap), amennyiben ez nem adható, mikofenolát mofetil jöhet még szóba.

Felső légúti érintettség esetén (GPA/Wegener granulomatózis) trimetoprim-sulfametoxazol hosszantartó adása is szükséges.

Végstádiumú veseelégtelenségben a beteg transzplantációs listára komplett remissziót követően egy évvel helyezhető.

### **13. Tubulointersticiális nefritisz - Dr. Molnár Gergő Attila**

#### **Definíció**

A tubulo-intersticiális nefritisz (TIN) a vese tubulo-interstíciumát érintő akut vagy krónikus gyulladás, általában sejtek infiltrációval, funkcionális károsodással és – krónikus esetben – fibrózissal. Fontos az akut és krónikus TIN megkülönböztetése, mert háttérükben gyakran más etiológiai faktorok állnak, valamint más a prognosztikai értékük. Az akut TIN az esetek egy részében – oki kezelés mellett – még reverzibilis lehet.

## ***Akut TIN***

### **Epidemiológia**

Az akut vesekárosodás egyik ritkább oka, de az akut vesekárosodás miatt végzett vesebiopsziák alapján akár 5-25%-ban lehet az akut vesekárosodás hátterében. Leggyakrabban (70% körül) iatrogén, gyógyszer kiváltotta betegségről van szó, ritkábban (15%) valamilyen fertőzéshez társul, lehet idiopátiás (8-9%) vagy egyéb ritka okú (6%). A gyakori kiváltó tényezőket a 15. táblázatban tüntettük fel.

### **15. táblázat Az akut intersticiális nefritiszek kialakulásában gyakrabban szerepet játszó okok**

- Gyógyszerek:
  - Antibiotikumok
    - penicillin-származékok pl. penicillin-G, ampicillin, meticillin
    - fluorokinolonok pl. ciprofloxacín
    - kefalosporinok (ritkábban)
    - szulfonamidok
    - rifampin
    - interferon
  - NSAID-ok pl. indometacin, ibuprofen, naproxen, piroxicam
  - Diuretikumok pl. tiazid, furoszemid, triamteren
  - Antikonvulzívumok pl. fenitoin, valproát, karbamazepin, diazepam
  - Savcsökkentők
    - H<sub>2</sub>-receptorblokkolók pl. cimetidin, famotidin
    - Protonpumpa-gátlók pl. omeprazol
  - Allopurinol
  - Kaptopril
- Fertőző kórokozók
  - Baktériumok pl. Legionella, E. coli, Rickettsia, Brucella, Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheriae, Mycobacterium tuberculosis, Salmonella, Yersinia, Staphylococcus, Streptococcus, Leptospira
  - Vírusok: pl. hantavírus, CMV, EBV, HBV, HIV, HAV, adenovírusok, kanyaróvírus
  - Egyéb: pl. Chlamydia, Mycoplasma, Leishmania, Toxoplasma
- Jódos kontrasztanyagok
- Autoimmun folyamatok pl. TINU szindróma, anti-tubuláris BM szindróma

### **Tünetek és diagnózis**

Akut vesekárosodás tünetei lépnek fel, jelen lehet hematuria (normális morfológiával, azaz nem glomeruláris típusú), piuria (eozinofiluria), tubulusfunkció-kiesés tünetei megjelenhetnek (nem diabéteszes glukózuria, aminosav-vizelés, acidózis, nátriumvesztés, koncentrációképesség beszűkülése). Az esetek egy részében típusos allergiás reakciók léphetnek fel (bőrkiütés, viszketés, eozinofília). Az infekcióhoz társuló formában a

fertőzésnek megfelelő általános (láz, gyengeség) és specifikus (pl. légúti tünetek, májfunkciós eltérések, trombocitopénia) tünetek is jelen lehetnek.

A diagnosztika ki kell, hogy terjedjen a vesefunkciós vizsgálatokra, az üledék vizsgálatára, gyulladássos paraméterek vizsgálatára és a vérkép vizsgálatára.

Infekcióra utaló tünetek esetén tenyésztéssel vagy szerológiai vizsgálatokkal próbálhatjuk azonosítani a kórokozót. A szignifikáns ( $> 1\%$ ) eozinofiluria pozitív prediktív értéke csak 30-40% körüli, míg negatív prediktív értéke 70-75% körüli, vagyis az eozinofiluriás betegek csak 30-40%-ának van valóban akut TIN-e, míg a nem eozinofiluriás betegek kb. 75%-ának valójában nincs akut TIN-e. Az egyértelmű hisztológiai (de sokszor nem etiológiai) diagnózist a vesebiopszia adja meg, de ennek elvégzése típusos esetben nem indokolt.

### **Kezelés**

A kezelés lehetőleg oki kezelést kell, hogy jelentsen. Gyógyszer esetén a készítmény mielőbbi elhagyása szükséges, infekciók esetén lehetőleg célzott antimikrobás kezelést kell folytatni. A nem infekt eredetű akut TIN-ben kortikoszteroid adása is szóba jöhet.

### **Krónikus tubulo-intersticiális nefritisz**

#### **Epidemiológia**

A krónikus TIN-ek gyakorisága nem pontosan ismert, az esetek egy jelentős részében valószínűleg nem is kerülnek felismerésre, ezeket a betegeket az ismeretlen etiológia miatt vesepótló kezelésre került populációban találjuk meg. Becslések szerint a dializált betegek 4-40%-át adhatják, ez az adat jelentős földrajzi variabilitást mutat. A krónikus TIN-ek háttérében álló gyakoribb okokat az *16. táblázatban* tüntettük fel.

**16. táblázat: A krónikus TIN-ek gyakoribb okai**

- Gyógyszerek és toxinok:
  - Analgetikumok
  - NSAID
  - Kalcineurin inhibitorok
  - Gyógynövények
  - (Nehéz)fémek: lítium, ólom, kadmium
  - Balkán nefropátia toxinja (aristocholsav)
- Metabolikus zavarok:
  - Húgysav
  - Hipokalémia
  - Hipercalcémia
  - Hiperoxaluria
- Immun-mediált:
  - Szarkoidózis
  - Sjögren szindróma
  - SLE
  - Rejekció
- Infekció okozta:
  - Krónikus pielonefritisz
  - Hantavirus
  - Leptospirosis
- Egyéb:
  - Myeloma
  - Könnyűlác-nefropátia
  - Kő, obstrukció
  - Ionizáló sugárzás
  - Iszkémia

## **Tünetek és diagnózis**

A krónikus tubulointersticiális károsodás speciális formái a krónikus pielonefritisz (lásd később) és az analgetikum-nefropátia. Gyakori tünet a steril (a krónikus pielonefritisz kivételével) piuria, az enyhe proteinuria, a GFR-csökkenés, a korai (relatív megtartott GFR mellett jelentkező) anémia (melynek kialakulásában szerepe van az eritropoetin-termelés korai csökkenésének, az analgetikum nefropátiában a gasztrointesztinális vérzéshajlamnak és a hemolízisnek is) és a papillanekrózis (lásd fentebb).

Az analgetikum-nefropátia a krónikus TIN-ek speciális formája, mely klasszikusan fenacetin, paracetamol és kombinált analgetikumok évekig tartó rendszeres szedése (kumulatív dózis kb. 3000 tbl.) mellett alakul ki.

A vazodilatátor prosztaglandinok gátlása és toxikus fenacetin-metabolitok akkumulációja együtt vezet a medulláris terület károsodásához.

Előrehaladott formájában a képalkotó eljárásokkal kisebb méretű, kiterjedt felszíni behúzódot mutató, de ép üregrendszerű vesék, valamint, a veseparenchima (specifikusan a papilla) meszesedése mutathatók ki.

Klinikailag a krónikus TIN-nek megfelelő eltérések mellett a papillanekrózis okozta obstrukció és vesekő-kólika szerű panasz lehet jellemző az egyébként tünet- és gyakran panaszmentes betegeknél. További szövődés lehet a húgyúti daganatok gyakoribb jelentkezése és talán a fokozott ateroszklerotikus hajlam.

## **Kezelés**

A kezelés lehetőleg etiológiai, cél a kiváltó tényező (nehézfém, gyógyszerek) eliminálása, a metabolikus eltérések korrekciója, krónikus pielonefritisz esetén a fertőzések adekvát kezelése.

Autoimmun eredet esetén jön szóba immunszuppresszív kezelés.

A betegek gyakran és korán igényelhetnek eritropoetin kezelést, korán alakulhat ki végstádiumú veseelégtelenség is.

Analgetikum-nefropátia esetén a gondozás célja a lehetséges szövődésként előforduló húgyúti daganatok és az ateroszklerózis keresése is.

## **Kontrasztanyag-nefropátia**

Az akut tubuláris károsodások speciális formája, amelyet parenteralisan (intravénásan vagy intraartériásan) adott jódtartalmú röntgen-kontrasztanyagok okoznak. Elsősorban már

eleve beszűkült vesefunkciójú, idős, szívelégtelen, diabéteszes vagy dehidrált betegeken alakul ki, és a kórházban kialakult akut vesekárosodás harmadik leggyakoribb oka.

### **Tünetek és diagnózis**

A kialakult elváltozás igen gyakran teljesen tünetmentes, emiatt kontrasztanyag vizsgálatok előtt és azt követően a betegek vesefunkciójának (vizeletmennyiség, szérumkreatinin, GFR) ellenőrzése szükséges a kontrasztanyag nefropátia fokozott kockázata esetén. Amennyiben 72 órán belül a szérumkreatinin 25%-kal emelkedik, vagy a GFR 20%-kal csökken, a kontrasztanyag-nefropátia gyanúja felmerül.

### **Metformin és kontrasztanyag vizsgálatok**

A metformin potens antidiabetikum, azonban biztonságos alkalmazásához figyelembe kell venni az ellenjavallatokat, így a veseelégtelenséget is. Kontrasztanyag vizsgálat kapcsán diabéteszes betegeknél könnyebben alakulhat ki kontrasztanyag-nefropátia, mely a vesefunkció jelentős mértékű beszűküléséhez, ezáltal a metformin akkumulációjához vezethet, ami potenciálisan halálos laktát-acidózist is okozhat.

Ennek tudatában tervezett kontrasztanyag vizsgálatok előtt 48 órával a metformin elhagyandó, magas vércukrok kialakulása esetén szükséges lehet átmeneti inzulinkezelést alkalmazni.

A vizsgálat után két nappal a vesefunkció újra értékelendő, és csak abban az esetben adható vissza a metformin, amennyiben nem alakult ki veseelégtelenség.

Akut vizsgálatoknál (pl. akut szívkatéterezés) természetesen nincs lehetőség a gyógyszer tervezett kihagyására, ebben az esetben a beavatkozás után a vesefunkció még szorosabban monitorozandó.

### **A kontrasztanyag-nefropátia megelőzése**

Lehetőség szerint alacsony ozmolaritású kontrasztanyagok minimálisan szükséges dózisban történő alkalmazása, bő hidráció (vesekárosodás esetén intravénásan alkalmazva) mellett megpróbálható 2 napig 2x600 mg N-acetilcisztein per os, vagy intravénás adása a vizsgálat előtti naptól kezdve. Bikarbonát-infúzió hatékonysága a rendelkezésre álló adatok alapján nem egyértelmű.

## 14. Húgyúti fertőzések - Dr. Vas Tibor

### Definíció és osztályozás

A vizeletelvezető rendszer bakteriális, gomba, parazita fertőzését értjük alatta. A **húgyúti infekciók felosztása** többféle szempont alapján történhet:

- 1) **Lokalizáció szerint:** felső- (akut és krónikus pielonefritiszek), és alsó húgyúti infekciók (cisztitisz, uretritisz, prosztatitisz).
- 2) **Tünetek alapján:** tüneteket okozó vagy tünetmentes fertőzések.
- 3) **Hajlamosító tényezők alapján:** komplikált (hajlamosító tényezők jelen vannak) és nem komplikált húgyúti infekciók.
- 4) **Létrejöttének mechanizmusa szerint:** aszcendáló infekciók, vagy hematogén szórás során kialakult infekciók. Az esetek 95%-át az aszcendáló infekciók teszik ki. Ennek során a bélflórából származó baktériumok (elsősorban az *E.coli*) egy átmeneti fázis során, a húgycsőnyílás környékén és a disztális uretra szakaszon telepeket képeznek, majd ezt követően az uretrán keresztül a hólyagba, vagy felsőbb húgyutakba jutnak. Az esetek jelentősen kisebb részében (~5%) virulens kórokozó, főként *Staphylococcus aureus* által okozott bakteriémia a fertőzés forrása. Hosszantartó bakteriémia, vagy húgyúti obstrukció különösen hajlamosít ennek kialakulására.

**Klinikai szempontból** beszélünk:

- Tünetmentes bakteriuriáról,
- Fiatal nők nem komplikált akut cisztitiszéről,
- Fiatal nők nem komplikált recidiváló cisztitiszéről,
- Fiatal nők nem komplikált akut pielonefritiszéről,
- Felnőttek magas kockázatú nem komplikált cisztitiszéről és
- Komplikált húgyúti fertőzésről

### Alapfogalmak

Visszatérő húgyúti infekciók tüneteinek, diagnózisának és kezelésének tárgyalása előtt elengedhetetlen néhány **alapfogalom** tisztázása:

### **A) Piuria, steril piuria, álsteril piuria**

A vizeletben megjelenő fehérvérsejtek háttérben álló okok alapján a klinikai gyakorlatban megkülönböztetünk piuriát, steril piuriát és álsteril piuriát. A felosztás jelentőségét az adja, hogy ennek diagnosztikai, terápiás következménye is van:

1. **Piuria** esetén a vizelet bakteriológiai vizsgálata pozitív (bakteriális fertőzés).
2. **Steril piuriában** a vizeletleoltás eredménye negatív és olyan okok is kizárhatók, mint az álsteril piuriában. A steril piuria háttérben leggyakrabban a következő okok állhatnak:
  - a. Immunpatogenezisű vesebetegségek,
  - b. Egyidejű antibiotikum alkalmazása,
  - c. Fertőtlenítőszerrel történt kontamináció a mintavételkor,
  - d. Nőgyógyászati okok (pl. kolpitisz),
  - e. Intersticiális nefritisz (akut vagy krónikus),
  - f. A húgyutak egyes urológiai rendellenességei (nefrolitiázis, uroepiteliális tumor).
3. Az **álsteril piuria** akkor fordul elő, ha olyan baktérium okozza a gyulladást, amely a szokványos módszerekkel és táptalajon nem tenyésztethető ki (Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia, Mycobacterium, gomba). A sikeres mikrobiológiai diagnózis érdekében ilyen esetekben különösen fontos a kezelőorvos és a mikrobiológus közötti megbeszélés.

### **B) Relapszus, reinfekció, rekurráló cisztitisz**

Amennyiben a beteg tünetei a kezelést követően két héten belül ismét visszatérnek, és a fertőzést az eredeti kórokozó okozza, **relapszusról** beszélünk. Ilyen esetekben gyakori, hogy az infekciót egy antibiotikumokra rezisztens kórokozó váltja ki, vagy valamilyen eddig nem ismert komplikáló tényező van jelen, ezért ez esetekben elengedhetetlen a vizelet mikrobiológiai vizsgálata az infekciót kiváltó kórokozó és az antibiotikum érzékenységének (antibiogram) meghatározására, ami a sikeres, célzott antibiotikus kezelés alapfeltétele.

Amennyiben a gyógyulást követően a panaszok két hét után ismét visszatérnek, **reinfekcióról** beszélünk. Az újabb fertőzést többnyire a bélflórában megtelepedő és onnét újabb aszcedáló fertőzést okozó – régi, vagy újabb – baktérium hozza létre. Egyébként egészséges nők visszatérő cisztitisze az esetek túlnyomó többségében ilyen reinfekció következménye.

Gyakori, hogy évente két, vagy több alkalommal is jelentkeznek ugyanazon betegnél a panaszok. Ez esetben **rekurráló cisztitiszről** beszélünk. A kellően részletes anamnézis ilyen esetekben is nélkülözhetetlen, mert háttérben korábbi húgyúti fertőzés, szexuális érintkezés



(spermicid szerek), antibiotikumok túlzásba vitt, esetleg indokolatlan alkalmazása derülhet ki, idősebb korban, posztmenopauzában vizelet-inkontinencia, cisztocela szerepel hajlamosító tényezőként.

### **C) Komplikált húgyúti fertőzés**

Komplikáltnak tekintjük a húgyúti fertőzést, ha kő, tumor, striktúra, hólyagdivertikulum, fisztula, neurogén hólyag, vezikoureterális-reflux, katéter, sztóma, stent található a húgyutakban, vagy amennyiben immunszupprimált állapot, veseelégtelenség, korábbi transzplantáció, multirezisztens kórokozó esete forog fenn. Hajlamosító tényezők jelenléte mellett kialakult húgyúti infekciók esetén vizeletleoltás minden esetben végzendő. Komplikáló tényezők jelenlétére visszatérő uroinfekciók esetén különösen gondolni kell. Férfiak húgyúti infekciója mindig komplikáltnak tekintendő.

### **Epidemiológia**

Emberben a leggyakoribb infekció a húgyúti fertőzés. Nők között évente 4-5%-os az előfordulása, mely az életkorral folyamatosan emelkedik, és 10-20%-ot is elérhet az idősebbek körében.

Férfiaknál 50 éves kor alatt ritka, részben anatómiai okokra visszavezethetően (férfi:nő arány = 1:8), de a prostatabetegségek megjelenésével náluk is egyre gyakoribb lesz a kor előrehaladtával.

Terhes nők esetében 6-8% a tünetmentes bakteriuria előfordulása, mely kezelés nélkül 30-40%-ban pielonefritiszhez vezethet, továbbá a magzat károsodását is okozhatja.

A húgyúti fertőzések gyakoribb előfordulása figyelhető meg egyes életkorokban is: csecsemő- és gyermekkorban, valószínűleg a viszonylag gyakrabban előforduló vezikoureterális-reflux következtében.

Húgyúti infekciókra hajlamosíthat még a koncentrált vizelet (>800 mOsm/kg), a kevésbé savas vizelet (pH>5), a vizeletpangás és elégtelen hólyagürítés, vesekövek, proteinuria, hematuria és a cukorbetegség is.

Fontos hangsúlyozni, hogy amennyiben 2-3 napos antibiotikus kezelés mellett a beteg állapota nem javul, láza, leukocitózisa van, mindig kutassunk rezisztens kórokozó, vagy egyéb hajlamosító tényezők után.

A húgyúti infekciókat kiváltó **kórokozók előfordulási gyakorisága:**

Akut, **hajlamosító tényező nélküli**, szövődménymentes húgyúti infekciók esetén a

Gram negatív kórokozók közül a leggyakoribb az *E. coli* (felső húgyutak esetén a fertőzések 70%-áért, az alsóbb húgyutak esetén az esetek ~70-95%-áért felelős). A *Proteus mirabilis* és a Klebsiella specierek lényegesen ritkábban, az esetek 1-2%-ában tehetők felelőssé, ennél is kisebb számban (< 1%) az Enterobacter, Citrobacter specierek és a *Pseudomonas aeruginosa* szerepel kórokozóként. A Gram pozitív baktériumok közül a koaguláz-negatív staphylococcusok aránya az 5-20%-ot is eléri (egyes adatok alapján még többet). Az Enterococcusok, a *Staphylococcus aureus* és egyéb kórokozók aránya 1-1% alatt van.

**A komplikált húgyúti infekciók** esetén (hajlamosító tényezők vannak jelen) a Gram negatív kórokozók közül valamelyest csökken az *E. coli* aránya (~21-54%), emelkedik a *Proteus mirabilis* (~1-10%), a Klebsiella (2-20%), Enterobacter (2-10%), Citrobacter (1-5%) specierek előfordulása. A *Pseudomonas aeruginosa* az esetek 2-20%-ban, egyéb fajok 5-20%-ban mutathatók ki. A Gram pozitív baktériumok esetén ez az alábbiak szerint alakul: Koaguláz-negatív staphylococcusok aránya 1-4%, az Enterococcusok 1-25%, a *Staphylococcus aureus* 1-2%, egyéb kórokozók aránya 2% alatt van.

**Egyéb speciális esetek:** A *Staphylococcus aureus*, az Enterococcusok és Pseudomonasok előfordulása valamivel gyakoribb a fentiekhez viszonyítva urológiai eszközös beavatkozások, húgyúti szűkületek, veseköves betegek esetén. Mycoplasmák, Ureaplasmák a prosztatitisz, urethritis gyakori kórokozói. Candida fajok katéteres és diabeteses betegek esetén, a Chlamydiák, Trichomonasok és a *Neisseria gonorrhoeae* szexualitással összefüggő visszatérő cisztitiszek esetén jelenthetnek komoly problémát.

A normálisan is kolonizáló baktériumok (pl. difteroidok, laktobacillusok, *Staphylococcus epidermidis*) jelenléte kis csíraszámokban ugyanakkor nem tekinthető kórosnak.

### **Panaszok és tünetek**

A gyakori vizeleti inger, a vizelet csípése, a vizelet fájdalmas volta és a szuprapubikus fájdalom **akut cisztitiszre** utalhat, melyet hematuria (nem glomeruláris típusú) is kísérhet. Szisztémás tünetek (pl. láz) ugyanakkor általában nem észlelhetők. Amennyiben a jellegzetes panaszok jelen vannak, és a vizeletben piuriát észlelünk, akut, nem komplikált cisztitisz esetén vizeletleoltás végzése rutinszerűen nem szükséges. Amennyiben erre mégis sor kerül, a panaszok ellenére sokszor nem szignifikáns csíraszámokban ( $10^2$ - $10^4$  csíra/ml) mutatható ki a kórokozó. Visszatérően jelentkező akut cisztitiszek nem okoznak tartós vesefunkció romlást. Leggyakoribb kórokozó az *E. coli* (~ 75-90%) és a *Staphylococcus saprophyticus* (~5-15%). Amennyiben más kórokozó okozza a fertőzést, mindig gondoljunk komplikáló tényezők jelenlétére.

Ha kifejezett derékfájdalom (főleg fizikális vizsgálat során ütögetésre), magas láz, hidegrázás, hányinger-hányás, leukocyturia, fehérvérsejt cylinderek és makrohématuria jelentkezik, **akut pielonefritiszre** kell gondolni. Egyes betegeknél csupán enyhe tünetek észlelhetők, de nemritkán súlyos szeptikus forma is kialakulhat. A laboratóriumi vizsgálatok leukocytosist, balra tolt vérképet, gyorsult vérsüllyedést és magas CRP-értéket mutatnak. A cisztitiszes panaszok ugyanakkor gyakran hiányozhatnak is. Amennyiben akut pielonefritiszre van gyanú, a vizelet mikrobiológiai vizsgálata feltétlenül indokolt. A fertőzés mechanizmusa az esetek túlnyomó többségében aszcendáló (~95%), míg hematogén szórásra főleg *Staphylococcus aureus* szepszis esetén kell gondolni. A leggyakoribb kórokozó itt is az *E.coli*, egyéb bélbaktériumok lényegesen ritkábban okoznak pielonefritist (Proteus, Klebsiella, Enterococcus fajok).

A **krónikus pielonefritisz** sokszor jellegtelen klinikai képpel jár, visszatérő akut infekciók hívhatják fel rá a figyelmet, háttérben hajlamosító tényezőket kell keresni.

Dizuriás panaszok, de a piuria, hematuria hiánya, a vizeletüledékben látott sok laphámsejt esetén inkább **kolpitiszre** kell gondolni, ilyen esetekben a cisztitisz valószínűsége csak 20%.

**Hólyagkatéterrel összefüggő infekciók.** A kórházban kezelt betegek 15-25%-a katéterviselő, és naponta 3-10%-kal nő a bakteriuria valószínűsége. Hospitalizált betegek esetén a Gram negatív bakteriémia leggyakoribb oka a hólyagkatéter viselése. A hosszantartó (>30 nap) katéterviselés szövődményei a bakteriémia, akut cisztitisz és pielonefritisz mellett a multirezisztens baktériumok kiszelektálódása, a katéter elzáródása, kőképződés és helyi genitourinális fertőzések. A leggyakoribb kórokozók: Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, *E.coli*, Enterococcusok, *Staphylococcus aureus*, Candida fajok. Ezek alapján érthető, hogy a katéterbehelyezés elkerülése, vagy idejének minimálisra csökkentése és a behelyezés során a sterilitás szabályainak betartása különösen fontos.

## Diagnózis

A pontosan, részletesen felvett anamnézis mellett a diagnózis felállításához a laboratóriumi vizsgálatok, vizeletanalízis, mikrobiológiai vizsgálatok is szükségesek (esetenként kötelezőek) lehetnek.

### A vizeletüledék vizsgálata

**Mikroszkópos vizsgálattal** a vizeletüledékben baktériumokat, fehérvérsejteket, esetenként vörösvérsejteket (nem glomeruláris típusúak) láthatunk. Amennyiben csak

baktérium található, de fehérvérsejt (más terminológia szerint gennysejt) nem, akkor valószínűleg nem infekcióról, hanem csak állott vizeletről van szó.

A szövődménymentes cisztitisz igazolására a klinikai gyakorlatban a meglévő tünetek mellett elegendő a vizeletben lévő fehérvérsejtek kimutatása, ez esetekben nincs szükség mikrobiológiai vizsgálatokra. A piuria kimutatása többféle módon történhet. Legegyszerűbb módja a kereskedelmi forgalomban kapható tesztcsíkok használata, mely egyszerű, gyors, ambuláns ellátás során elvégezhető vizsgálatot tesz lehetővé. A másik módszer a vizelet mikroszkópos vizsgálata. Ennek során kórosnak tekintjük, ha centrifugált vizeletet vizsgálva nagyagyítású látóterenként (400x nagyítás) több mint 5 fehérvérsejt látható (a vizsgálat szenzitivitása 95%, a specificitása 70%). Amennyiben piuria, hematuria nem észlelhető, de a meglévő panaszok mellett a vizeletüledékben nagyszámú laphámsejt látható, akkor inkább kolpitiszre kell gondolnunk, ezért ilyen esetekben elengedhetetlen a betegek nőgyógyászati vizsgálata is.

A jelenlegi irányelvek alapján, amennyiben a kezelőorvos jól ismeri a beteget, a beteg panaszai, tünetei az anamnézis felvétele alapján egyértelműek, egyéb komplikáló tényező, vagy szövődményre utaló jel nem merül fel és laborvizsgálat nem kivitelezhető, abban az esetben az akut szövődménymentes cisztitisz diagnózisa a vizeletüledék mikroszkópos vizsgálata nélkül is kimondható.

### **Mikrobiológiai vizsgálat**

A vizelet **bakteriológiai vizsgálata** javasolt a húgyúti infekció pontos meghatározására (baktérium, csíraszám, antibiotikum rezisztencia), melyhez középsugarú vizelet nyérése szükséges, a húgycsőnyílás előzetes megtisztítása után. Akkor beszélünk szignifikáns csíraszámról, ha a vizeletben  $> 10^5$  csíra/ml található, korábban csak ezt tekintették az infekció jelének. Ugyanakkor uropatogén baktérium és klinikai tünetek jelenléte esetén már  $10^5$ -nél kisebb csíraszám is valódi infekciót jelezhet.

### **Képalkotó vizsgálatok**

**Képalkotó eljárások** szükségesek a komplikált húgyúti infekciók hátterében álló okok, anatómiai eltérések igazolására:

- **Hasi UH, hasi CT** vizsgálat vesemedence tágulat, vizeletelfolyási akadály (pl. kő, tumor) kimutatására, veseméret, felszín meghatározására (pl. kisebb vesék, felszínen durva behúzóadások krónikus pielonefritiszre utalnak, CAVE: jódkontrasztanyag nefrotoxicitása).

- Izotóp vizsgálatok pl. vizeletelfolyási zavar, vezikoureterális-reflux kimutatására.
- Iv. urográfia, mikciós urográfia: alkalmazása csak ritkán indokolt (kontrasztanyag adása miatt veseelégtelen betegeknél lehetőleg kerülendő). Az akut gyulladás lezajlása után javasolt elvégezni. Főleg vesemedence kövek, az ureter anatómiai vizsgálatára használható.

### **Megelőzés és kezelés**

Az alább részletezendő antibiotikus kezelés mellett a **betegek megfelelő felvilágosítása** is nélkülözhetetlen a húgyúti infekciók megelőzése és eredményes kezelése szempontjából. A betegek számára javasolható:

- Bő folyadékfogyasztás, naponta legalább 2 liter
- Lefekvés előtt, szexuális események utáni ürítse ki a hólyagját
- Zuhanyozással való tisztálkodás
- Székrekedés kerülése (akadályozza a hólyagürülést)

**Tünetmentes bakteriuria** esetén akkor kell kezelést kezdeni, ha a beteg terhes, immunszuprimált (pl. transzplantáción esett át, immunszupresszív terápiában részesül), vezikoureterális-reflux, nephrolithiasis esetén, vagy ha vesebiopsziát tervezünk.

Fiatal nők **nem komplikált akut cisztitisze** esetén rövid, 3-4 napos orális antibiotikus kúra is elegendő lehet. Az elsősorban választandó szerek a következők: foszfomicin (egy alkalommal 3 g), nitrofurantoin (4x50 mg 7 napig), pivmecillin (2x200 mg 7 napig, vagy 2x400 mg 3 napig, Magyarországon még nem elérhető) és a trimetoprim-sulfamethoxazol (2x160/800 mg, 3 napig), de csak olyan területeken, ahol az E.coli rezisztenciája bizonyítottan 20% alatt marad. Alternatív szerek lehetnek: ciprofloxacinnal 2x250 mg, levofloxacin 4x250 mg, norfloxacinnal 2x400 mg, ofloxacin 2x200 mg, a cefalosporinok közül a cefalexin (4x500 mg), cefpodoxim proxetil 2x100 mg (mindegyik 3 napos kúra) és adható még amoxicillin/klavulánsav (3x375 mg 7 napig).

Ennél hosszabb antibiotikus kúra a gyógyulási arányt nem javítja, ugyanakkor jelentősen növelheti az antibiotikum szedéssel kapcsolatos szövődmények számát, előfordulását. Természetesen az elhúzódó kezelés költsége is magasabb. Ha a megkezdett kezelés mellett 3 napon belül nem észlelhető javulás, akkor további mikrobiológiai, képalkotó, urológiai vizsgálatok szükségesek esetleges hajlamosító tényező, rezisztens kórokozó vagy szövődmény kizárására.

Fiatal nők **nem komplikált rekurráló cisztitiszét** (a tünetek két hét után visszatérnek a betegek megfelelő felvilágosítása ellenére, > 2 cisztitisz/félév), háromféleképpen próbálják kezelni:

- a) **folyamatos kisdózisú profilaxis:** naponta, lefekvés előtt adott antibiotikumokkal:  
 trimethoprim/sulfamethoxazol (1x40/200 mg), nitrofurantoin (1x50-100 mg), cefaclor (1x250 mg), cefalexin (1x125-250 mg), norfloxacin (1x200 mg), ciprofloxacin (1x125 mg), vagy fosfomicin (1x3g 10 naponta).  
 A trimethoprim/sulfamethoxazol másnaponta történő alkalmazása is elégséges lehet. Megfelelő hatás esetén 1-2 évig folyamatosan alkalmazandó. Ez a kezelés az esetek nagy részében betegenként az évi 2-3 infekció gyakoriságát 0,1-0,2 epizód/évre csökkenti.
- b) ha egyértelműen szexuális aktussal függ össze az infekciók előfordulása, akkor az utána adott **egyszeri profilaxissal:** trimethoprim/sulfamethoxazol (1-2x40/200 mg), nitrofurantoin (1x50-100 mg), cefalexin (1x250 mg), norfloxacin (1x200 mg), ciprofloxacin (1x125 mg), vagy ofloxacin (1x100 mg naponta).
- c) a beteg **saját maga indikálja** az egyszeri kezelést, vagy a 3 napos terápiát. Azoknál a betegeknél alkalmazható, akik jól együttműködnek és antibiotikum tartós szedését nem vállalják. Ez a fajta kezelési mód ugyan nem csökkenti a fertőzések előfordulási gyakoriságát, de a cisztitiszes panaszok időtartamát csökkenti.

Fiatal nők **szövődménymentes, nem komplikált akut pielonefritisz**kor enyhe klinikai kép esetén elegendő lehet a per os kezelés. Elsődlegesen szóba jövő lehetőségek: ciprofloxacin (2x500-750 mg), levofloxacin (4x250-500 mg 7-10 nap, vagy 4x750 mg 5 napig). Alternatív szerek: cefpodoxim proxetil 2x200 mg, ceftibuten 4x400 mg (mindegyik 10 napig). Amennyiben a vizelettenyésztés során a baktérium érzékenysége igazolódik, cefuroxim (2x500 mg), trimethoprim-sulfamethoxazol (2x160/800 mg, 14 napig) is adható.

Fiatal nők **szövődménymentes, komplikált akut pielonefritisz**kor, súlyosabb klinikai tünetek (magas láz, hányinger, elesett általános állapot) esetén kórházi felvétel és parenterális antibiotikum adás szükséges. Általánosságban elmondható, hogy a fluorokinolonok az E.coli fokozódó rezisztenciája miatt elsővonalbeli szerként csak akkor javasolhatók, ha a rezisztencia gyakorisága még 10% alatti. Ellenkező esetben a 3. generációs cephalosporinok adása jön szóba. Hasonló megfontolásokból a trimethoprim-sulfamethoxazol

adása is csak vizelettenyésztés során bizonyított érzékenység esetén javasolható. Súlyos esetben a vizelettenyésztés eredményének megérkezéséig aminoglikozid + imipenem, vagy aminoglikozid + carbapenem adható.

Elsősorban választható parenterális antibiotikumok: ciprofloxacin (2x400 mg), levofloxacin (4x250-750 mg). Alternatív antibiotikumok lehetnek a cefalosporinok (pl. cefuroxim 2-3x0,75-1,5 g; cefoxitin 2x1-2 g; cefotaxim 3x2 g; ceftriaxon 1x1-2 g, ceftazidim 3x1-2 g, cefepim 2x1-2 g). A ceftazidim és a cefotaxim monoterápiában nem javasolt. Ugyancsak kombinációban, súlyosabb esetben adható gentamicin (5 mg/kg naponta 4-szer), amikacin (15 mg/kg naponta 4-szer), valamint igen súlyos, vagy klinikailag nem javuló esetekben szükség esetén ertapenem (4x1 g), imipenem/cilastatin (3x0,5/0,5 g), meropenem (3x1 g), doripenem (3x0,5 g) adása jön szóba. A leggyakoribb kombinációk: fluorokinolon + aminoglikozid, cefalosporin+ aminoglikozid, béta-laktamáz stabil penicillinek + aminoglikozid. Az aminoglikozidok napi egyszeri adás esetén, rövidtávú kezelés mellett kevésbé toxikusak.

A nitrofurantion, a norfloxacin, és az 1. generációs cefalosporinok a szövetekben nem érnek el megfelelő koncentrációt, ezért adásuk itt nem javasolt. A 2-3 napos parenterális kezelést követően, amennyiben a beteg már láztalan, tünetek is csökkentek, áttérhetünk az orális antibiotikus kezelésre.

Felnőttek **magas kockázatú nem komplikált cisztitiszében** és **komplikált húgyúti fertőzésében** az akut pielonefritisznél leírtaknak megfelelően járjunk el, az **álsteril piuria** esetén doxycyclin vagy makrolidek alkalmazása javasolt.

Fontos, hogy a fenti dózisok jó vesefunkciójú, átlagos súlyú felnőttekre vonatkoznak. Az antibiotikus kezelés megválasztásakor különös figyelmet kell fordítani a beteg **vesefunkciójára** (beszűkült vesefunkció esetén az antibiotikum dózisének csökkentése lehet szükséges az aktuális eGFR függvényében), az adott készítmény nefro-/ototoxicitására.

Terhesség esetén fennálló cisztitisz mellett az aszimptomatikus bakteriuria is kezelendő. Az elsősorban javasolt antibiotikumok: nitrofurantoin (2x100 mg, 3-5 napig), amoxicillin (3x500 mg, 3-5 napig), amoxicillin/klavulánsav (2-3x625 mg, 3-5 napig), cephalexin (3x500 mg, 3-5 napig), fosfomicin (1x3 g egyszeri adag). Pielonefritis esetén választható: ceftriaxon (1x1-2 g), aztreonam (2-3x1g), piperacillin-tazobactam (4x3,375-4,5 g), cefepim (2x1g), imipenem-cilastatin (4x500 mg), ampicillin (4x2 g), gentamicin (3-5

mg/kg/nap 3 egyenlő adagra osztva).

Alkalmazásuk előtt feltétlenül javasolt az adott készítmény hivatalos **alkalmazási előiratának** áttekintése!

Az antibiotikus kezelést követően a kezelés hatásosságának ellenőrzésére kontroll vizeletleoltás elvégzése szövődmenymentes, nem komplikált fertőzéseknél rutinszerűen nem szükséges. Egyéb esetekben az antibiotikus kúra befejezése után 2-3 nappal javasolt.

### **A húgyutak egyéb fertőző betegségei**

A **Chlamydia és Mycoplasma** fertőzések speciális területei nem tartoznak szorosan a belgyógyászathoz, gyakoriságuk miatt azonban gondolni kell rájuk, különösen, ha a vizeletben baktériumot és fehérvérsejtet is látunk, de a szokványos vizeletbakteriológiai vizsgálat negatív eredményt ad (lásd még álsteril piuria) és a betegnek visszatérő dizuriás panaszai vannak. Ugyanez vonatkozik a Mycobaktérium fertőzésekre is.

A húgyutak **gombabetegsége** általában tumorhoz, immunszuprimált állapothoz, tartós hólyagkatéterezéshez, cukorbetegséghez és hosszas antibiotikus terápiához társul.

### **A prosztatata betegségei**

A **prosztatata betegségei** elsősorban az urológia tárgykörét képezik. Belgyógyászok a rektális digitális vizsgálat során észlelhetik a prosztatata tapintási leletének normálistól való eltérését, amikor urológiai konzílium szükséges. A prosztatata gyulladásaikor is urológus véleménye szükséges, kezelésükben tartós fluorokinolon jön általában szóba. Vizeletleoltás végzése ilyenkor kötelező.

A prosztatata gyulladása klinikailag többféle formában jelentkezhet:

- Akut prostatitisz
- Krónikus bakteriális prostatitisz
- Abakteriális prostatitisz (gyakoribb, mint az előzőek együtt, a klinikai tünetek hasonlóak, de a vizeletleoltás eredménye a piuria ellenére általában negatív. Chlamydia, Mycoplasma infekció gyanúja miatt makrolid antibiotikumok adása javasolt két hétig).



## 15. Öröklődő vesebetegségek - Dr. Kovács Tibor

A végstádiumú veseelégtelen betegek kb. 10%-a különböző öröklődő vesebetegségek miatt szorul krónikus vesepótló kezelésre. A genetikai mutációk következtében leggyakrabban (vese)cisztás betegségek alakulnak ki, de számos glomerulusokat és tubulusokat érintő – azonban ritka - genetikai betegség ismert, melyek közül a napi gyakorlatban legfontosabbak tárgyalására illetve megemlítésére térünk ki ebben a fejezetben.

### 17. táblázat Örökletes vesebetegségek

1. Cisztaképződéssel járó
  - a. Felnőttkori policisztás vesebetegség (Autosomal dominant polycystic kidney disease –ADPKD)
  - b. Autoszomális recesszív policisztás vesebetegség (ARPKD)
  - c. Medulláris szivacsvese (autoszomális domináns)
  - d. Juvenilis nefronoftizis
  
2. Glomeruláris eredetű
  - a. Kongenitális nefrózis szindróma
  - b. Alport szindróma
  - c. Vékony bazálmembrán betegség
  - d. Fábry kór (Anderson-Fabry kór)
  
3. Tubuláris eredetű
  - a. Gitelman szindróma
  - b. Bartter szindróma
  - c. Renális tubuláris acidózis
  - d. PHA1, Gordon, Liddle szindróma
  - e. Nefrogén diabétesz inszpidusz
  
4. Örökletes vesetumorok
  - a. Wilms tumor
  - b. Von-Hippel-Lindau kór, Tuberosus sclerosis 1, 2

## **Felnőttkori policisztás vesebetegség**

Az autoszomális domináns módon öröklődő policisztás vesebetegséget (ADPKD) mindkét vesében többszörös cisztaképződés jellemez, melyhez más szervekben kialakuló ciszták is társulhatnak (pl. máj, pankreász).

### **Patogenezis**

Több gén mutációja is felelőssé tehető a betegség kialakulásáért. Az esetek 85-90%-a PKD1 gén (16-os kromoszómán) mutációja mutatható ki, kisebb részben a PKD2 (4-es kromoszómán). De olyan családok is ismertek, ahol sem a PKD1, sem a PKD2 mutációja nem volt megfigyelhető (PKD3?). Az esetek 95%-ában valamelyik szülőben is már kimutatható a betegség, de 5%-ban “de novo” mutáció során alakul ki a betegség.

Az a tény, hogy a veseciszták csak egy bizonyos tubulusszakaszon és a nefronok kis számában (kevesebb, mint 10%-ban) alakul ki, azt feltételezi, hogy a PKD mutáció – mely az összes sejtben megvan - nem elégséges a cisztaképződéshez, hanem a mutációt hordozó sejtekben kialakuló újabb mutáció, az ép PKD allél elvesztése (second hit – kettős találat) vezet végül cisztaképződéshez.

A folyamatot úgy lehet elképzelni, hogy az érintett sejteknél a tubulus dilatál, majd fokozatosan lefűződik, epitéllel borított cisztává válik. Ezt követően a lumenbe szekretálódó folyadék hatására a ciszta növekedni kezd és az ép szöveteket mechanikusan összenyomja. Ennek következtében alakul ki fokozatosan a veseelégtelenség.

### **Előfordulás**

A 3. leggyakoribb öröklődő betegség a familiáris hiperkoleszterinémia és az atherosclerosis után. Előfordulási gyakorisága 1:400-1:1000. A nemek között nincs különbség az előfordulásban. Egyes népcsoportokban gyakrabban fordulhat elő. A betegség megjelenése bimodális, az esetek egy részében gyermekkorban, de többségében 30-50 éves kor között alakul ki. Az esetek döntő többségében a családi halmozódás egyértelműen felismerhető, de az esetek kb. 5%-ban sporadikusan jelenik meg (“de novo” mutáció).

### **Diagnózis**

A pozitív családi anamnézis és hasi ultrahang (UH) lelet (legalább 3-5 ciszta mindkét vesében) birtokában a diagnózis felállítása egyszerű, melyet gyakran a fizikális vizsgálat – hasban tapintható vesék – is megerősít. (Még) tünetmentes fiatalokban illetve negatív családi anamnézis esetén már nehezebb a diagnózis. Rendszeres hasi UH követés, esetleg genetikai

vizsgálat segíthet. Amennyiben 40 éves korig nem alakul ki ciszta, a betegség kialakulása kizárható. Fiatalabb korban a ciszták hiánya nem kizáró értékű, ezért szükséges a képalkotó vizsgálattal való követés.

### **Klinikai kép**

Az ADPKD-ben a vesemanifestáció (mko. megnagyobbodott, cisztás vesék) mellett legtöbbször más szerv is érintett (pl. máj, szív, agyalapi éraneurizma). A megnagyobbodott vesék – amelyek minden esetben megfigyelhetők – gyakran tompa hasi panaszokat, fájdalmat okozhatnak. A hasüreget kitöltő vesék emésztési zavarokat illetve a vena cava inferior kompresszióját is okozhatják. Gyakran (~40%) jelentkezik a betegeknél cisztabevérzés, melyet gyakran makrohématuria (nem glomeruláris típusú) kísér. A makrohématuria jelentkezése gyakran differenciáldiagnosztikai problémát jelent, mivel nehéz eldönteni, hogy cisztabevérzés, vesekő, fertőzés vagy tumor áll annak hátterében.

Az átlag populációnál gyakrabban alakul ki húgyúti infekció (UTI) illetve vesekő, melyeknek hátterében a ciszták által okozott neheztett vizeletelfolyás állhat. Az UTI nőknél gyakrabban figyelhető meg. A visszatérő húgyúti fertőzés gyakori probléma, melyben szerepet játszik az is, hogy a cisztákba az antibiotikumok penetrációja nem megfelelő, így a fertőző góccok teljes eradikációja sokszor nem lehetséges. A vesekövek több mint fele húgysavkő.

A magasvérnyomás a betegek háromnegyedében már a veseelégtelenség kialakulása előtt megfigyelhető, sokszor ez vezetheti először a beteget orvoshoz. A vesék növekedésével párhuzamosan emelkedik a vérnyomás. Ennek hátterében a vesén átáramló vér csökkenése következtében kialakuló fokozott angiotenzin szekréció illetve nátrium-visszatartás állhat. Emiatt a sófogyasztás megszorítása és RAAS-gátlók alkalmazása az első választandó kezelés. Az urémia jelentkezésekor már a betegek több mint 90%-a hipertóniás. Policisztás vesebetegségben – a többi krónikus vesebetegséghez hasonlóan – a magas vérnyomás felgyorsítja a vesefunkció csökkenését.

A hasi UH a betegek 80%-ánál leír a májban is cisztákat. Ezek különösebb tünetekkel nem járnak, májtáji feszülést okozhat. Májciszta punkcióra – csak tüneti kezelésként – panaszok esetén lehet szükség.

ADPKD-ban két kardiovaszkuláris elváltozás is gyakrabban alakul ki, melyeknek patofiziológiai háttere nem ismert.

Az egyik a betegek kb. 25%-ában kialakuló mitralis szívbíllentyű prolapszus.

A másik, sokkal veszélyesebb komplikáció a betegek 8%-ánál a betegség bármely

szakában kialakuló agyalapi éraneurizma, melynek hirtelen vérnyomásemelkedés közben kialakuló rupturája okozta szubarachnoidális vérzés gyakran letális. Emiatt policisztás betegek neurológiai panaszai, tünetei esetén feltétlenül gondolni kell az aneurizma illetve ennek rupturájának lehetőségére. Az aneurizma kialakulása pozitív családi anamnézis esetén háromszor gyakrabban fordul elő, ezért a különböző ajánlások időszakosan (3-5 évenként) a koponyaerek angio CT vagy MR vizsgálatát javasolják ilyen családoknál.

A pankréász és arachnoid ciszta megjelenése is megfigyelhető az esetek 8-9%-ában, de ezekkel általában teendő nincs, a betegnek sem okoz panaszt.

A megnagyobbodott vesék következtében az intraabdominális nyomás növekszik, mely hajlamosít hasi sérvek (ingvinális, umbilikális) kialakulására, mely a betegek több mint 10%-ánál megfigyelhető.

## **Terápia**

A kezelés célja a vesebetegség progressziójának lassítása. Ebben kulcsszerepe van a vérnyomás optimalizálásának. A vérnyomáscsökkentők közül a RAAS-gátlók az elsőként választandó szerek.

A húgyúti fertőzés esetén célzott, hosszantartó antibiotikum kezelés javasolt. A lipofil jellegű antibiotikumok jobban képesek a cisztákba diffundálni. A klinikai tapasztalat alapján elsősorban trimetoprim/sulfametoxazol és fluorokinolon terápia javasolt.

Fájdalom, cisztavérzés esetén tüneti kezelés javasolt. Tartós nyomási tünetek esetén merül fel a cisztapunkció vagy a nefrektómia lehetősége.

A ciszták kialakulásának és növekedésének jobb megértése alapján számos kísérletes terápiát vizsgálnak, de ezek a napi rutin terápiáig még nem jutottak el. A sejtproliferációt gátló (mTOR gátlók és epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitorok), transzpiteliális folyadék szekréciót gátló (vasopressin 2 receptor antagonistá, szomatostatín) gyógyszerekkel ígéretes vizsgálatok vannak.

A végstádiumú veseelégtelenség kialakulása esetén a vesetranszplantáció adhatja a leghatékonyabb kezelést, de ilyenkor a nagy vesék okozta térránytalanság miatt az egyik vagy mindkettő policisztás vese eltávolítására szükség lehet. A peritoneális dialízist is megíúsíthatják a megnagyobbodott vesék.

## **Prognózis**

A policisztás vesebetegek 50%-a szorul rendszeres vesepótló kezelésre 60 éves korukra. A 30 éves kor előtt kezdődő betegség, 35 év alatt jelentkező hipertónia, fekete rassz,

nagy makrohematuriás esemény esetén rosszabb a betegség prognózisa.

A prognózist genetikai tényezők is befolyásolják. A PKD1 prognózisa rosszabb, mint PKD2, mely utóbbiban a cisztaképződés később kezdődik, és azok lassabban növekednek. Ennek következtében PKD1 esetén átlagosan 15 évvel korábban alakul ki veseelégtelenség, mint PKD2-ben.

A nem genetikai tényezők közül a nem kontrollált hipertónia egyértelműen rontja a prognózist. A diéta (fehérjedús) és dohányzás szerepe nem egyértelmű. Egyes adatok alapján a visszatérő gyakori húgyúti fertőzések (ciszta infekciók) esetén is rosszabb prognózisra lehet számítani.

Férfiakban a progresszió gyorsabb.

A ciszták punkciójával a progresszió nem lassítható, sőt parenchima sérülhet a beavatkozás kapcsán.

A ciszták növekedése a vese volumennövekedésével jár, mely szoros összefüggést mutat a vesefunkció csökkenésével.

Összehasonlítva más etiológiájú krónikus veseelégtelenséggel policisztás vesebetegekben a renális anémia általában nem olyan súlyos, esetenként ki sem alakul, mivel a tubulusok, peritubuláris sejtek pusztulása nem progresszív. A vesepótló kezelés mellett a betegek maradék vizelete (rest diuresis) sokáig jelentős maradhat, szemben más vesebetegséggel.

### **Autoszomális recesszív policisztás vesebetegség (ARPKD)**

Sokkal ritkább, mint az előbb tárgyalt ADPKD – 1:10.000-1:40.000. Intrauterin kezdődik. A vesékben számtalan mikrociszta (< 3 mm) alakul ki a PKHD1 gén mutációja következtében. Májfibrózis is kíséri, melynek következtében portális hipertenzió is kialakul. A betegség újszülött korban végzett ultrahangvizsgálattal igazolható. A perinatalis mortalitás magas – 30-50%.

### **Glomeruláris eredetű örökletes vesebetegségek**

Kongenitális nefrózis szindróma /CNS/ (vagy kongenitális fokális szegmentális glomeruloszklerózis)

Autoszomális recesszív módon öröklődő betegség, melyben a glomeruláris szűrőfunkcióért felelős fehérjék érintettek.

Gyakorisága: kisebb, mint 1:10.000 élveszülés.

Számos típusa ismert (pl. finn típusú CNS), melyben leggyakrabban a glomerulus slit

membránt alkotó fehérjéket kódoló gén mutációja figyelhető meg (pl. nefrin, podocin, laminin).

Leggyakrabban újszülöttkorban vagy csecsemőkorban kialakuló nefrózis szindróma jellemzi a kórképet, melynek következtében malnutrició illetve infekciókra való fokozott hajlam alakul ki. Megemlítése azért szükséges, mivel itt egy genetikai zavar áll fenn, ezért mind a szteroid, mind az egyéb immunszuppresszív kezelés hatástalan ezekben a betegségekben.

### **Alport szindróma**

A betegség nevét első leírójáról kapta – Dr. A. Cecil Alport /1927/. Az Alport szindróma a IV-es típusú kollagén alfa egységét kódoló gén különböző mutációja következtében kialakuló hereditár nefritisz, melyhez szenzoneurális halláscsökkenés és szemrendellenesség társulhat.

A betegség előfordulása 1:10.000-1:50.000.

Öröklődésének 3 módja ismert az érintett géntől függően:

- X kromoszómához kötött (az esetek 80%-a)
- Autoszomális recesszív (15%)
- Autoszomális domináns (5%) mutáció.

Ezek következtében a (glomerulusok) bazálmembrán struktúrája kóros lesz.

A klinikai kép változatos lehet. A kórkép elsősorban fiúkat/férfiakat érinti. Fiúknak óvodás, kisiskolás korban kezdődhet típusos tünetszegény vizeleteltéréssel (glomeruláris hematuria), melyet későbbiekben egyre fokozódó proteinuria kísér.

Számos eset fiatal felnőttkorban súlyos, terápiarezisztens nefrózis szindrómával (esetek 40%-ában, rossz prognosztikai jel) és gyorsan progresszív vesefunkcióromlás kapcsán kerül csak felismerésre.

A vizeleteltéréseket szenzoneurális, magas frekvenciartományt érintő halláskárosodás kíséri. Ennek felismerése nehéz, mivel ez nem a beszédartomány frekvenciája. A hallásromlás a veseelégtelenség fokozódásával párhuzamosan megfigyelhető, progresszív sükettség az esetek 50%-ában alakul ki.

A vesetünetekre a kezdetben észlelt izolált hematuria (néha makrohematurias eseményekkel), majd fokozatosan kialakuló progresszív nefritisz szindróma jellemző, mely súlyos nefrózisba mehet át. A szemtünetek 30-40%-ban alakulnak ki, leggyakrabban anterior lenticonus.

A változatos renális megjelenés miatt (familiális anamnézis hiányában) a

vesebiopsziás minta EM vizsgálata alapján merül fel a diagnózis, melyet genetikai vizsgálat is megerősíthet. Sokszor a vesebiopsziás minta sem egyértelmű, főleg a korai eseteknél. Sokszor differenciáldiagnosztikai nehézséget okoz a vékony bazálmembrán szindrómától, IgA nefropátiától, illetve FSGS-től való elkülönítése.

Specifikus gyógykezelése nincs. Súlyos nefrózis kialakulása esetén a szupportív terápia nehéz. Mind a szteroid, mind az egyéb immunszuppresszív kezelés hatástalan ezekben az esetekben is.

Progresszív betegség, a férfi betegekben 15-35 éves korra végstádiumú veseelégtelenség alakul ki, nőkben csak később.

### **Vékony bazálmembrán betegség**

A vékony bazálmembrán betegség, melynek korábbi elnevezése benignus familiáris hematuria volt, mivel családok több generációjában észlelték a mikroszkópos hematuriót, mely nem progrediált veseelégtelenségbe.

Autoszomális dominánsan öröklődő – az Alport szindrómához hasonlóan – a IV-es típusú kollagén génjét érintő elváltozás, melynek következtében a glomeruláris bazálmembrán elvékonyodik (a normál 300-400 nm helyett csak 150-225 nm).

A klinikai képre a családi halmozódást mutató glomeruláris hematuria jellemző, esetenként makroszkópos hematurias eseményekkel. A családtagok 30-50%-ában szintén észlelhető mikroszkópos hematuria. Nemek között az előfordulásban nincs különbség. Más szervi manifesztáció (szem, fül) nincs ebben a kórban.

Az IgA nefropátiától szövettani vizsgálat alapján különíthető el. A diagnózis csak a vesebiopsziás minta elektronmikroszkópos feldolgozásával lehetséges, mely során a glomeruláris bazálmembrán vastagságának mérésével a membrán átlagvastagsága < 250 nm. A prognózisa jó, ezért nagyon fontos elkülönítenünk az IgA nefropátiától illetve Alport szindrómától. A korai Alport szindrómától az elkülönítése szintén nehéz lehet, de az extrarenális tünetek, proteinuria, hipertónia, progresszió hiánya segíthet.

### **Fabry kór (Anderson-Fábry betegség)**

Fabry kór az alfa-galaktozidáz enzim genetikai defektusa miatt a glikoszfinbolipidek intracelluláris felhalmozódásával járó betegség, mely érinti a veséket, szívet és az idegrendszert.

A veseszövettani vizsgálat veheti fel a nefritisztes tünetekkel jelentkező betegeknek az elváltozást. Gyakran veseelégtelenségbe progrediál.

Élethosszig tartó rekombináns alfa-galaktozidáz enzim pótlásával kezelhető.

Az örökletes tubuláris vesebetegségek és vesetumorok nagyon ritkán előforduló betegségek. Ismertetésük a nefrológia graduális képzés kereteit meghaladja.

## **16. Akut vesekárosodás - Dr. Csiky Botond, Dr. Wittmann István**

### **Definíció**

Az akut vesekárosodás a gyors, órák, vagy hetek alatt bekövetkező GFR-vesztést jelent. Ez visszatükröződhet a salakanyag szintek emelkedésében, valamint a diurézis csökkenésében. Számszerűsítve ez azt jelenti, hogy a szérumban a kreatinin szint 7 napon belül legalább 50%-al emelkedik, vagy az emelkedés 48 óra alatt meghaladja a 27  $\mu\text{mol/l}$ -t. Mindez azt feltételezi, hogy a salakanyagszinteket szükség esetén pontosan kell követni. Amennyiben a diurézis legalább 6 órán keresztül 0,5 ml/kg/óra alatti, az akut vesekárosodás diagnózisa szintén felállítható. Régi elnevezése az akut veseelégtelenség félrevezető lehet, mert már enyhe akut GFR-csökkenés is rossz kimenetelt jelezhet. A még régebben szinonimaként alkalmazott akut tubuláris nekrozis teljesen félrevezető, hiszen csak egy speciális szövettani elváltozást jelöl.

Az akut vesekárosodás az esetek egy részében enyhe lefolyású, a vesefunkció átmeneti romlásával és/vagy a vizeletmennyiség átmeneti csökkenésével jár, más esetekben viszont életveszélyes lefolyású lehet.

### **Epidemiológia**

A hospitalizált betegek 3-7%-ának van akut vesekárosodása, akik 55-60%-ának prerenális, 35-40%-ának renális (alternatív elnevezésekkel intrarenális, vagy intrinszik renális) és <5%-uknak posztrenális az eredete a vesekárosodásnak.

### **Tünetek és diagnózis**

A kiváltó okoknak megfelelőek a tünetek, amelyek irányítják a diagnózist. Az akut vesekárosodás járhat anuriával vagy oliguriával, de lehet non-oliguriás is. Akut vesekárosodás esetén, különösképpen a szérumban a kreatinin-szint emelkedésének időszakában, a számított GFR nem alkalmazható a vesefunkció becslésére.

Prerenális esetben a háttérben állhat **intravaszkuláris volumendepléció** (fokozott



verítékezés, vérzés, hányás, hasmenés, osmotikus diurézis (például cukorbetegségben), bőr égése, hipertermia, pankreatitisz, crush szindróma, hipoalbuminémia), **csökkent szívműködés** (a szív intrinszik betegségei, tüdőembólia, antihipertenzív szer túladagolás, szepszis, májelégtelenség), **veseér konstriktója** (hiperkalcémia, szepszis), **gyógyszerek, amelyek akután károsítják a glomeruláris filtráció autoregulációját** (arteria renalis sztenózisban angiotenzin-konvertáló-enzim-gátló, angiotenzin-receptor-blokkoló, prostaglandin-szintézis gátló nem szteroid gyulladáscsökkentők).

Renális (intrarenális, intrinszik renális) ok lehet a **nagy veseér betegség** (trombózis, embólia, nagyér vaszkulitisz), **mikrovaszkuláris, glomeruláris gyulladással** (gyors progressziójú glomerulonefritisz, vaszkulitisz, akut rejeckció) **mikrovaszkuláris, glomeruláris vazospasztikus** (malignus hipertónia, toxémia), **mikrovaszkuláris, glomeruláris hematológiai** (hemolitikus urémiás szindróma, trombotikus trombocitopénias purpura, disszeminált intravaszkuláris koaguláció), **iszkémiás tubuláris károsodás** (renális hipoperfúzió miatt), **toxinok miatti tubuláris károsodás** (exogén: antibiotikumok, tumorelles szerek, röntgen jódkontrasztanyag, endogén: miogloblin, hemogloblin, mielomás könnyűlánc, húgysav), **allergiás intersticiális nefritisz, infekció, akut rejeckió, tumoros infiltráció.**

Posztrenális eredet esetén **uréterben, hólyagban, vagy uretrában** elhelyezkedő obstrukcióra kell gondolnunk és képalkotó eljárással igazolnunk. Esetenként extrauretrális obstrukcióval is számolnunk kell: cervix vagy prosztatadaganat vagy (ritkán) retroperitonealis fibrózis okozhat ilyet. Idősebb férfiakban gyakori ok a prostata hipertrófia.

Az akut vesekárosodás klasszifikációját a 18. táblázat mutatja. A terület teljes kiforratlanságára utal, hogy a GFR is szerepel a táblázatban, pedig általában elfogadott, hogy a GFR nem használható akut vesekárosodásban.

**18. táblázat. Az akut vesekárosodás osztályozása szérumkreatinin-szint, a GFR-csökkenés és a vizeletmennyiség alapján**

	<b>Szérumkreatinin-növekedés</b>	<b>GFR-csökkenés</b>	<b>Vizeletmennyiség</b>
Kockázat vagy Stádium I	>50%	>25%	<0,5 ml/testsúly kg/óra 6 órán át
Károsodás vagy Stádium II	>100%	>50%	<0,5 ml/testsúly kg/óra 12 órán át
Elégtelenség, vagy Stádium III	>200%, vagy >44 umol/L (354 umol/L fölötti értékről), vagy Vesepótló kezelés szükséglete	>75%	<0,3 ml/testsúly kg/óra 24 órán át, vagy anuria 12 órán át
Tartós veszteség	>4 héten át tartó teljes veseműködés-csökkenés		
Végállapotú vesebetegség	Végállapotú veseelégtelenség		

A diagnózishoz szükséges a korrekt anamnézis és fizikális vizsgálat, a vér- és vizeletanalízis (különösen a vizeletüledék, fajsúly, vizeletnátrium-koncentráció vizsgálata), a képalkotók közül elsősorban az ultrahangdiagnosztika (vaszkuláris és posztrenális okok kizárására) és a vesebiopszia is (elsősorban akkor, ha glomeruláris típusú hematuria áll fenn).

A klinikai kép támpontot adhat az akut vesekárosodás okára vonatkozóan:

1. Amennyiben hányás, hasmenés, vérzés, szepszis vagy csökkent folyadékbevitel szerepel az anamnézisben, prérenális ok valószínűsíthető.
2. Ha fizikális vizsgálat során tahikardiát, beesett szemeket, száraz nyálkahártyákat, csökkent bőr turgort, ortosztatikus hipotóniát észlelünk, prérenális ok vagy akut tubuláris nekrosis lehet a háttérben (az utóbbi az átmeneti vese hipoperfúzió következtében alakulhat ki).
3. Ha a betegnek véres hasmenése volt, és oliguriás vagy anuriás, hemolitikus urémiás szindrómája lehet.
4. Amennyiben az akut vesekárosodás makrohematúriával jár, és néhány héttel a makrohematúria megjelenése előtt faringitise vagy impetigója volt a betegnek, akkor posztinfekciózus glomerulonefritisz lehetőségére gondoljunk.
5. Ha a betegnek vérköpeése és akut vesekárosodása van, Goodpasture szindróma vagy

ANCA-asszociált vaszkulitis lehet az ok.

6. A purpura, petechia és ízületi fájdalom akut vesekárosodással együttesen történő megjelenése vaszkulitisz gyanúját veti fel (SLE, Henoch-Schönlein purpura).
7. Kórházban kialakuló akut vesekárosodás esetén az ok leggyakrabban akut tubuláris nekrozis hipotónia, iszkémia következtében (szepszis vagy intraoperatív hipotónia) vagy nefrotoxikus gyógyszerek (aminoglikozid, amfotericin-B, stb.) mellékhatásaként.

### **Kezelés és prognózis**

A prevenció fontos eszköze a megfelelő vérvolumen és hidráltási állapot biztosítása. Ez lényeges daganatos betegek kemoterápiájának megkezdése előtt és alatt is. A megelőzés része a nefrotoxikus gyógyszerek lehetőség szerinti kerülése, esetenként ezek szérumszintjének ellenőrzése.

Amennyiben lehetséges, etiológiai kezelést kell folytatni. A volumen-, ion- és savbázis háztartás normalizálására kell törekednünk, amelyek korrekciójának üteme és módja azonban a kiváltó októl függő.

Volumen depléciónál esetén iv. folyadékpótlásra van szükség, általában krisztalloid oldattal. Fiziológias sóoldat a választandó a legtöbb esetben. Veseelégtelenségben a káliumot nem tudják kiválasztani a vesék, ezért a kálium tartalmú oldatok, mint a Ringer laktát, kerülendők.

Gyakori a hiperkalémia és a metabolikus acidózis; ilyenkor ezek konzervatív kezelése szükséges.

Hipervolémia jelen lehet már az akut vesekárosodás észlelésekor, de kialakulhat annak kezelése során is a túlzott mértékű folyadékbevitel következtében, hiszen a vesék korlátozott mértékben tudnak ilyenkor sót és folyadékot kiválasztani. Ez leginkább intenzív osztályon kezelt betegek esetében fordulhat elő, ahol jelentős az obligát folyadékbevitel a parenterális gyógyszeradagolás és táplálás következtében. Ilyen esetekben kacsdiuretikum adandó, parenterálisan, mivel a szájon át adott gyógyszerek felszívódása ezen betegekben bizonytalan. A furoszemid kezelés azonban csak akkor indikált, ha a betegnek volumentöbblete van.

A renális akut vesekárosodás kezelésében különösen fontos az oki kezelés, de például jódkontrasztanyag károsodás esetén kellő hidráltás biztosítása, N-acetilcisztein napi 1200 mg-os adagja kedvező lehet (bár vannak eredménytelenségről beszámoló vizsgálatok is). Ezekben a betegségekben kerüljük a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlóit, a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását, mert azok rontják a renális perfúziót. Mivel az akut vesekárosodás általában katabolikus állapottal jár együtt, ennek megfelelő diéta

alkalmazása szükséges.

A vesepótló kezelés ugyan nem javítja az akut vesekárosodás gyógyulásának ütemét, mégis gyakran szükségessé válik a méregtelenítő és volumenreguláció pótlása miatt. Nincs általánosan elfogadott szabály a megkezdését vagy a modalitását (az intermittáló vagy a folyamatos eljárást) illetően. Mindenképpen szükséges az elkezdése konzervatív kezeléssel nem korrigálható hiperkalémia, hipervolémia (tüdőödéma), metabolikus acidózis, valamint súlyos urémiás tünetek (enkefalitisz, perikarditisz, koagulopátia) esetén (19. táblázat).

### 19. táblázat A sürgősségi vesepótló kezelés renális indikációja

**Nonobstruktív oliguria:** (vizeletkiválasztás < 200 mL/12 h) vagy **anuria**

**Progresszív azotemia:** még klinikai jelek nélkül (szérum urea > 36 mmol/L)

**Hiperkalémia:** gyógyszeres kezelésre refrakter (szérum  $K^+$  > 6,0 mmol/L, vagy gyorsan emelkedik)

**Metabolikus acidosis:** gyógyszeres kezelésre refrakter (szérum pH  $\leq$  7,15)

**Urémiás szervi tünetek megjelenése:** encefalopáti, miopátia, perikarditisz, urémiás vérzés

**Progresszív súlyos hiper/hiponatrémia:** ( $Na^+$  > 160 mol/L vagy < 115 mmol/L)

**Folyadékretenció:** diuretikum rezisztens ödéma (pl. tüdőödéma)

A fentiekén kívül dopamin, mannitol, bikarbonát, atriális nátriuretikus peptid, növekedési faktorok és inzulin alkalmazását próbálták még ki, de az eredmények ezidáig nem meggyőzőek.

Bár az akut vesekárosodást sokan túlélnek és látszólag a veseműködésük is normális, mégis hozzávetőlegesen a betegek felének marad vissza szubklinikus vesekárosodása. Mintegy 10%-uknak alakul ki irreverzibilis vagy progresszív vesebetegsége. Ezek a betegek a későbbiekben nefrológiai gondozásra szorulnak.

## 17. Krónikus vesebetegség - Dr. Csiky Botond, Dr. Wittmann István

### Definíció

A vese glomeruláris, tubuláris és endokrin funkciójának tartós csökkenéséből fakadó, magas halálozással és rossz életminőséggel járó, minden szervrendszert érintő állapotot hívjuk

krónikus vesebetegség (korábban krónikus veseelégtelenség). A vesekárosodásnak van klinikai jele (általában albuminuria,  $\geq 30$  mg/nap), beszűkült a vesefunkció (GFR  $< 90$  ml/perc/1,73m<sup>2</sup>), vagy szövettani-, vizelet-, vérvizsgálattal, vagy képalkotó eljárással igazolt eltérés, legalább három hónapon át a kiváltó októl függetlenül.

### Epidemiológia és stádiumok

Okai gyakorisági sorrendben: cukorbetegséghez társuló > hipertóniához társuló > glomerulonefritiszek > tubulointersticiális betegségek > policisztás vesebetegség > egyéb betegségek.

A krónikus vesebetegség stádiumok szerinti beosztását a 20. táblázat mutatja be.

### 20. táblázat. A krónikus vesebetegség klasszifikációja glomeruláris filtrációs ráta (GFR) és albuminuria alapján

GFR stádiumok	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Megnevezés
1	>90	Normál
2	60 - 89	Enyhén beszűkült
3a	45 -59	Enyhén – mérsékelten beszűkült
3b	30 - 44	Mérsékelten – súlyosan beszűkült
4	15 - 29	Súlyosan beszűkült
5	<15	Veseelégtelenség
Albuminuria stádiumok	Albuminuria (mg/nap)	Megnevezés
A1	<30	Normál – enyhén emelkedett
A2	30 – 300	Mérsékelten emelkedett
A3	>300	Jelentős mértékű

### Tünetek és diagnózis

A vesefunkció romlásának következtében szerteágazó tünetek alakulnak ki. A legszembeötlőbb a folyadék- és elektrolit-háztartás zavara. Az intravaszkuláris volumen- és nátriumegyensúlyt a homeosztázis mechanizmusai viszonylagos egyensúlyban tudják tartani addig, míg a GFR nem csökken 10-15 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> érték alá. Ilyenkor már klinikai

tünetekkel járó só- és folyadékretenció alakul ki, ami később progrediál: hipertónia, szívelégtelenség és perifériás-, valamint tüdőödéma lehet ennek a klinikai képe. A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek 80-85%-a hipertóniás. A csökkent kálium-kiválasztás következtében hiperkalémia jön létre.

Az ionzavarok (elsősorban a hiperkalémia) miatt akár életveszélyes szívritmuszavarok alakulhatnak ki.

A hidrogén ion kiválasztás zavara is a veseelégtelenség része, így metabolikus acidózis alakul ki.

A csökkent foszfát-exkréció és az aktív D-vitamin képződés hiánya miatt hiperfoszfatémia, hipokalcémia, szekunder hiperparatireozis és renális oszteopátia, valamint extraosseális (metasztatizáló) kalcifikáció alakul ki a lágyrészekben. Gyakoriak az ízületi panaszok is. A csont- és ásványianyagcsere-zavar még ennél is súlyosabb következménye az, hogy progresszív kalcifikáció alakul ki az artériákban és a szívben, jelentős mértékben hozzájárulva ezen betegcsoport magas kardiovaszkuláris morbiditásához és mortalitásához.

Az eritropoetin csökkent termelése és kisebb mértékben a vérzékenység miatt anémia alakul ki, ami normociter és normokróm, ha az eritropoetinhány az oka. A renális anémia diagnózisát azonban csak akkor mondhatjuk ki, ha a vérszegénység egyéb okait kizártuk ezeknél a betegeknél. A trombocitafunkció zavarát is gyakran látjuk, ami hozzájárul az urémiás betegek vérzékenységének kialakulásához.

Gasztrointesztinális panaszok (étvágytalanság, hányinger, hányás, sztomatitisz, gasztritisz, gasztrointesztinális eróziók, vérzés), szeróзитisz (perikarditisz, pleuritisz), erektilis diszfunkció, hipogonádizmus, infertilitás és amenorrea is jelentkezhethet.

A központi- és perifériás idegrendszer diszfunkciójaként urémiás encefalopátia (romló tudatállapot, szédülés, kóma), poli- és mononeuropátia miatt szenvedhetnek, miopátiájuk, izomgörcsök, izomgyengeségük lehet. Szenzoros diszfunkció manifesztációjaként úgynevezett égő láb (burning feet) vagy nyugtalan láb (restless legs) tünetegyüttes is kialakulhat. Az utóbbi azt jelenti, hogy a lábak akaratlan mozgást végeznek, ami kizárólag nyugalomban lép fel. Ezen tünetek ritkábbá váltak az utóbbi évtizedekben, amióta korábban kerül sor a veseótló kezelés elkezdésére.

A krónikus vesebetegség iszkémiás szívbetegséggel, cerebrovaszkuláris és perifériás artériás betegséggel társul. A szív-érrendszeri betegségek a morbiditás és a mortalitás leggyakoribb okai krónikus veseelégtelenségben. Lábszárfekély alakulhat ki, ami többszörös etiológiájú: iszkémiás, neuropátiás, ödéma miatti.

Az urémia immunszuprimált állapothoz vezet. Így a fertőzések is gyakoriak, és az

urémiás halálozási okok közül a második helyen állnak. A daganatos betegségek is gyakoribbak, mint az átlag populációban.

A betegeknek jellegzetes sárgás-szürkés a bőrszíne, viszket a bőrük és urémiás főtör érződik a leheletükön.

A laboratóriumi vizsgálatok során magas szérumkreatinin-, -karbamid nitrogén-, -kálium-, -foszfát-, -parathormon-, alacsony szérumkálcium (élettani és magas is lehet), -albuminszintet, normociter vagy vashiány esetén mikrociter, fólsvhiány esetén makrociter anémiát, metabolikus acidózist, emelkedett alkalikus foszfatáz értéket, és ultrahangvizsgálattal megkisebbedett, gyakran degeneratív cisztákat tartalmazó veséket észlelünk. A vércukorterhelés során inzulinrezisztencia mutatható ki (70-80%-ban) és gyakori a diszlipidémia (jellemzően magas triglicerid és normális koleszterin szinttel).

### **Kezelés és prognózis**

A kezelés célja a krónikus vesebetegség progressziójának megállítása vagy lassítása az életkilátások és az életminőség javítása céljából.

A következő főbb terápiás célokat kell kitűznünk:

1. Vesefunkciót rontó reverzibilis okok megszüntetése
2. Folyadék-ionháztartás kontrollálása
3. Anémia terápiája
4. Csont-ásványianyagcsere zavarának kezelése
5. Tápláltsági állapot javítása
6. Szív-érrendszeri betegségek progressziójának csökkentése
7. Méregtelenítés
8. Fertőzések leküzdése
9. Daganatos betegségek korai diagnosztizálása és kezelése.

A vese alapbetegségétől független, reverzibilis tényezők ronthatják időlegesen a vesefunkciót: csökkent vese perfúzió hipovolémia (hányás, hasmenés, vérzés, túlzott diuretikum használat következtében), hipotónia (miokardium diszfunkció vagy perikardium betegség miatt), infekció (szepszis), a GFR-t csökkentő gyógyszerek (non-szteroid gyulladáscsökkentők vagy RAAS gátlók) alkalmazása következtében. Lehetőség szerint ezen okok mielőbbi megszüntetése javasolt.

A diétás kezelés részeként, a folyadékegyensúly fenntartása érdekében, a folyadékbevitel megszorítása, azaz a napi maradékvíz plusz a perspiráció mértékének

figyelembevétele szükséges. A sószegény diéta tartása lényeges, mivel a betegek korlátozott mértékben képesek a só- és folyadékeltávolításra, vérnyomásuk magas és hipervolémiásak. A káliumkiválasztás zavara miatt a diéta káliumszegény kell, legyen. A fehérjebevitel megszorítása szükséges enyhe és közepes veseelégtelenségben 0,8-1,0 g/testsúly kg/nap, ennél súlyosabb veseelégtelenségben még kevesebb fehérjebevitel javasolt, de ebben az esetben az aminosavak ketoanalógjainak szupplementálása jön szóba. Lényeges, hogy az alacsony fehérjetartalmú diéta alkalmazása mellett (melynek célja a vesefunkcióromlás lassítása) ne kerüljön a beteg alultáplált állapotba, mert ez rontja későbbi életkilátásait. A vesepótló kezelés elkezdése után ismét emelni kell a fehérjebevitt  $> 1,2$  g/testsúly kg/napra hemo-, és  $> 1,3$  g/testsúly kg/napra peritoneális dialízisben a dialízis során bekövetkező fehérjevesztés, ill. a katabolikus állapot miatt..

A renális anémia kezelése céljából eritropoetint vagy úgynevezett „eritropoézist stimuláló anyagot” (eritropoetin szerű hatással rendelkező molekulát) adunk parenterálisan, amennyiben szükséges vaspótlással, fólsavpótlással.

Szekunder hiperparatireózisban, a foszfátkiválasztás romlása, a csökkent D-vitamintermelés és a mineralizációs zavar miatt a szérumfoszfátszint csökkentésére (diétás foszfát csökkentésével, foszfátkötőkkel, később dialízis kezeléssel), D-vitaminkezelésre (natív vagy aktív D-vitaminra, esetleg D-vitaminanalógra, vagy úgynevezett kálcimimetikumra, amely a mellékpajzsmirigy kálciumérzékelését befolyásolja) lehet szükség. Ritkán paratireoidektómiára is sor kerülhet, amikor progresszív extraosseális kalcifikáció, miopátia, terápia-refrakter súlyos urémiás pruritus és az úgynevezett terciér hiperparatireózis áll fenn.

A méregtelenítéssel és a folyadék-ionháztartás kezelésével a vesepótló kezelések fejezetben foglalkozunk. Itt csak érintjük a maradék diurézis fenntartására irányuló szándékunk részeként a veseelégtelenségben is szükséges diuretikus kezelés fenntartását, azaz a furoszemid kezelés folytatását, illetve a hiperkalémia terápiájának részeként szükség esetén a káliumkötő műgyanta adását.

A kardiovaszkuláris prevenció részeként a dohányzás elhagyása, a fizikai aktivitás, a diszlipidémia, a magasvérnyomás kezelése, a csont- és ásványianyagcsere-zavar kezelése, a szénhidrátanyagcsere optimalizálása (hypoglikémia kerülése) és a lehető leghatékonyabb méregtelenítő eljárás alkalmazása a fő feladat.

Amikor a krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg számított GFR értéke 30 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> érték alá csökken, a beteget nefrológus szakorvoshoz kell utalni (amennyiben korábban nem részesült nefrológiai gondozásban). A betegségnek ebben a stádiumában el kell kezdeni tervezni a vesepótló kezelést, meg kell beszélni a beteggel ennek lehetséges



módozatait, és a kiválasztott kezelési módtól függően meg kell kezdeni a beteg pszichés felkészítését erre, illetve a kezelés elkezdéséhez szükséges előkészületeket (vesetranszplantáció, arterio-venózus fisztula vagy hasúri katéter műtéti behelyezésének tervezése, stb.). Amennyiben a beteg vesetranszplantációra alkalmas, és szeretne is élni a vesetranszplantáció lehetőségével, úgy el kell kezdeni a transzplantációs várólistára helyezéshez szükséges vizsgálatok elvégzését.

### **18. Vesebiopszia - Dr. Molnár Gergő Attila**

A nefrológiai diagnosztika az anamnézis-felvétellel, fizikális vizsgálattal kezdődik, ezt követik az általános laborvizsgálatok (elektrolitok, karbamid nitrogén, kreatininszint, vérképvizsgálat, vörösvérsejt süllyedés, vizeletvizsgálat), a rutin képalkotó vizsgálatok (veseultrahang, Doppler), majd a speciálisabb vizsgálatok (szerológia, speciális képalkotók) és a vesebiopszia. Ez tehát általában (a sürgősségi eseteket kivéve) az utolsó, invazív diagnosztikai módszer a nephrologiában.

Meg kell jegyeznünk, hogy a felsorolt módszerek sorrendje nem önkényes, ugyanis a krónikus belgyógyászati betegségek diagnosztikájában általánosságban is a legátfogóbb, legkevésbé specifikus, egyben legkevésbé invazív vizsgálatokkal (anamnézis-felvétel, fizikális vizsgálat) kezdünk, az ezek alapján gyűjtött információnak megfelelően haladunk a speciálisabb, egyre szűkebb területről információt nyújtó és egyre invazívabb vizsgálatok (pl. CT, MRI, endoszkópiák) irányába. Ennek megfelelően a belgyógyászati vesebetegségek diagnosztikájában is a leginvazívabb vizsgálatot, a tervezett vesebiopsziát a kevésbé invazív vizsgálatok eredményei alapján indikáljuk.

Ahogy a belgyógyászatban a sürgősségi helyzet a fenti sorrendet felülírhatja (gondoljunk pl. egy akut gasztrointesztinális vérzésre), úgy akut nefrológiai esetekben is a vesebiopszia is előrébb sorolódhat a vizsgálati sorban, adott helyzetben sürgősen elvégzendő.

Mint általában a diagnosztikus módszereknél, itt is feltétel az indikációk megléte és a kontraindikációk hiánya. Az indikáció általánosságban azt jelenti, hogy vesebiopszia nélkül nem állítható fel a kezeléshez szükséges diagnózis.

## 21. táblázat: A vesebiopszia indikációi részletesebben

- Akut vesekárosodás:
  - o Ha nem tisztán pre- vagy posztrenális
  - o Ha klinikailag nem akut tubuláris nekrozis merül fel a háttérben <sup>a</sup>
- Nefrózis szindróma vagy 2 gr feletti proteinuria:
  - o Felnőttekben mindig
  - o Gyermekekben: ha a klinikum alapján nem minimal change szindróma áll a háttérben <sup>b</sup>
- Oligoszimptomás kórképek:
  - o Proteinuria: ha tartósan (több mint fél évig) > 1gr/nap a fehérjevizelés <sup>c</sup>
  - o Hematuria: perzisztáló vagy rekuráló glomeruláris eredetű hematuria esetén, főleg kíséző proteinuria jelenléte esetén
- Ismeretlen etiológiájú (krónikus) vesebetegségben <sup>d</sup>
- Szisztémás betegség vese-manifestációjának gyanújakor <sup>c,e</sup>
- Örökletes vesebetegség gyanúja esetén
- Vesetranszplantáció után, a graft nem megfelelő működése esetén

<sup>a</sup>: Amennyiben a klinikum alapján akut tubuláris nekrozis gyanúja merült fel, de a vesefunkció 2-3 hét után sem kezd el javulni, a diagnózis felülbírálandó és vesebiopsziát kell végezni

<sup>b</sup>: Gyermekekben a nefrózis háttérében az esetek legnagyobb részében minimal change szindróma áll, ha a klinikum ennek megfelelő, akkor a kezelés megkezdése indokolt vesebiopszia nélkül is, annak lehetséges szövődményeire való tekintettel. Amennyiben a klinikum nem felel meg minimal change-nek vagy a megfelelő kezelésre nem reagál, a biopsziát el kell végezni.

<sup>c</sup>: Kivéve: pl. klinikailag egyértelműen diabéteszes nefropátia lehet a háttérben (tartósan magas HbA<sub>1c</sub>, diabéteszes retinopátia jelenléte stb.)

<sup>d</sup>: Aktivitási jelek jelenléte esetén (klinikai aktivitási jelek, aktív üledék, pozitív immunszerológia stb.). Főleg immunpatogenezisű betegség gyanúja esetén, pl. segíthet megmondani a transzplantált vesében való kiújulás esélyét

<sup>e</sup>: Például szisztémás lupusz, myeloma multiplex, vaszkulitisz okozta veseérintettség gyanúja esetén

A kontraindikációk elbírálása és a beteg előkészítése érdekében a következő vizsgálatokat kell elvégezni: hasi ultrahangvizsgálat (veseméret, posztrenális ok kizárása, veseciszták); véralvadási vizsgálatok: vérkép (anaemia és alacsony vérlemezkeszám kizárása), protrombinidő, vézési idő és/vagy aktivált parciális tromboplastinidő; vizeletvizsgálat; vizeletleoltás; vérnyomásmérés; hivatalos vércsoport meghatározás. A beteg orális K-vitamin antagonistáról kismólsúlyú heparinra átállítandó, a trombocita-aggregációgátló szert (NSAID is) 5 nappal a biopszia előtt ki kell hagyni, amennyiben kardiális státusza megengedi.

A vesebiopszia előtt a beteg részletes felvilágosítása elvégzendő, a lehetséges szövődmények ismeretében dönt a beteg a mintavételről, írásos beleegyező nyilatkozatot tölt ki.

## 22. táblázat: A belgyógyászati vesebiopszia kontraindikációi

- Abszolút kontraindikáció:
  - o Vérzékenységre való hajlam:
    - Trombocitaszám < 100 G/L
    - PRT megnyúlás (> 1,2 x norm.)
    - aPTi megnyúlás (> 1,2 x norm.)
    - Vézési idő > 10 perc <sup>a</sup>
  - o A beteg kooperációjának várható hiánya
  - o Aktuálisan magas vérnyomás (> 160/95-110 Hgmm)
  - o Kiterjedt veseciszták
  - o Malignus vesefolyamat
- Relatív kontraindikáció:
  - o Kicsi, végállapotú vesék a képalkotó vizsgálat során
  - o Anatómiai vagy funkcionális solovese
  - o Zajló pielonefritisz vagy abszcesszus, uroinfekció, lázas állapot (ha infekció jele)
  - o Anatómiai eltérések
  - o Obezitás

<sup>a</sup>: Dezmopresszinnel korigálható

A vesebiopszia az antiszepezsiz szabályainak betartása mellett történik, lehetőleg a mintavétel alatti folyamatos ultrahangos ellenőrzés mellett, rendszeresen biopsziát végző orvos által.

A biopsziát követően szigorú, 24 órás ágynyugalom, szoros obszerváció (vérnyomás, pulzus, vizelet), oliguriás vesebetegségek kivételével bő folyadékbevitel szükséges. Újabb adatok alapján a biopsziás szövödmények gyakorisága a vesebetegség típusától is függ, ennek alapján nagyobb valószínűséggel alakulhat ki szövödmény vaszkulitiszes, RPGN-es, akut intersticiális nefritiszes vagy vékony bazálmembrán szindróma-gyanús betegeknél. A leggyakoribb szövödmények a vérzés: intra-, peri-, pararenalis hematóma és az arteriovenózus sőtök. A szövödmények általában az első 24 órában lépnek fel, kimutatásukra panaszmentes betegnél is rutinszerűen másnap vérkép és ultrahangvizsgálat (Doppler is) végzendő.

A vesebiopsziás minta szövettani feldolgozása a mintavételt követően mielőbb el kell, hogy kezdődjön: a bioptátumot a patológus sztereomikroszkóp alatt 3 részre osztja: 1) direkt immunfluoreszcenciás, 2) fénymikroszkópos és 3) elektronmikroszkópos vizsgálatokra. Ideális esetben az immunfluoreszcenciás vizsgálat eredménye már a biopszia napján is rendelkezésre állhat.

## **19. Vesepótló kezelések - Dr. Csiky Botond, Dr. Wittmann István**

A hemo- és a peritoneális dialízis számos módszere és a vesetranszplantáció tartozik ide. A legszélesebb körben alkalmazott eljárás a hemodialízis, a leghatékonyabb, legfiziológiásabb és legjobb életminőséget biztosító módszer a vesetranszplantáció. A világszerte dializált betegek kb. 89%-át hemodialízissel, míg kb. 11%-át peritoneális dialízissel kezelik.

### **A hemodialízis**

A hemodialízis során egy nagy felszínű szemipermeábilis membránon keresztül történik az anyagtranszport, a szelektív diffúzió, vagyis a dialízis a vér és a másik oldalon lévő dializáló oldat között. A membrán pórusnagysága alapján átengedi a kis és a közepes (hozzávetőlegesen maximum 15.000 Dalton) molekulásúlyú anyagokat.

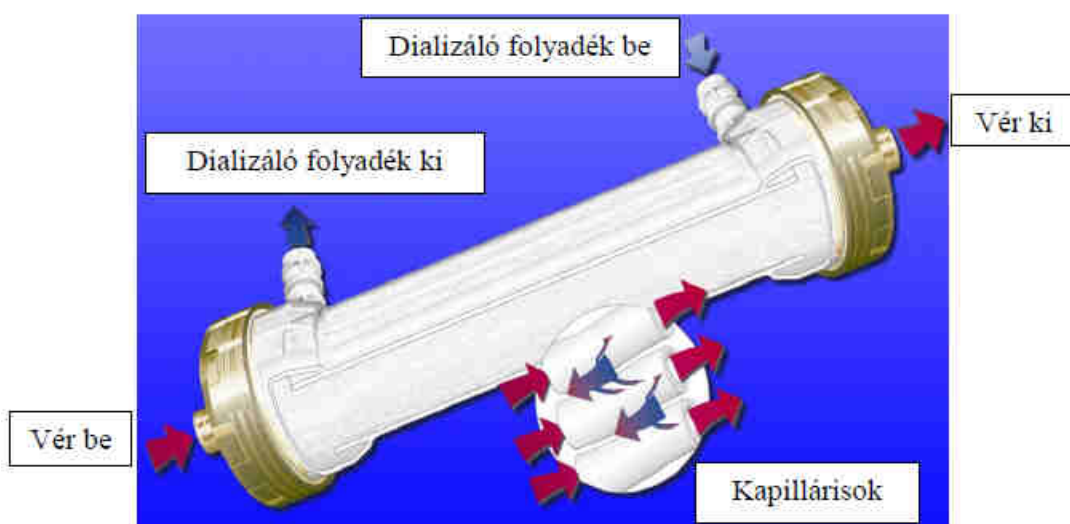
A klasszikus hemodialízis során diffúzió révén kerül sor az anyagtranszportra, a

koncentráció gradiensnek megfelelően a membrán egyik oldalán levő dializáló folyadék és a membrán másik oldalán levő vér között.

A napjainkban használt dializátorokban a féligáteresztő membrán kapillárisok formájában van jelen („kapillár-dializátor”). A kapillárisok belsejében áramlik a vér, míg a kapillárisokon kívül, a dializátor házban áramlik a dializáló folyadék a vérrel szemben. Az ellenkező irányú áramlás fokozza az anyagtranszport hatásfokát. Azzal, hogy a féligáteresztő membránt kapillárisokba helyezik el, a dialízishez használt membrán felülete növelhető, ami szintén a hatékonyságot fokozza.

Az újabb eljárás, a hemodiafiltráció során a modern szintetikus anyagból készült, nagyobb pórusnagyságú féligáteresztő membránon a diffúzió mellett konvekció segítségével is történik toxin- és jelentős mennyiségű folyadékeltávolítás. Transzmembrán nyomás révén folyadékáramlás jön létre a kapillárisok lumene felől a dializátorházba, ami a membrán pórusnagyságától függően a káros molekulákat eltávolítja. Konvekció segítségével a nagyobb ún. (középnagy) molekulású toxinok távolíthatók el jobb hatásfokkal.

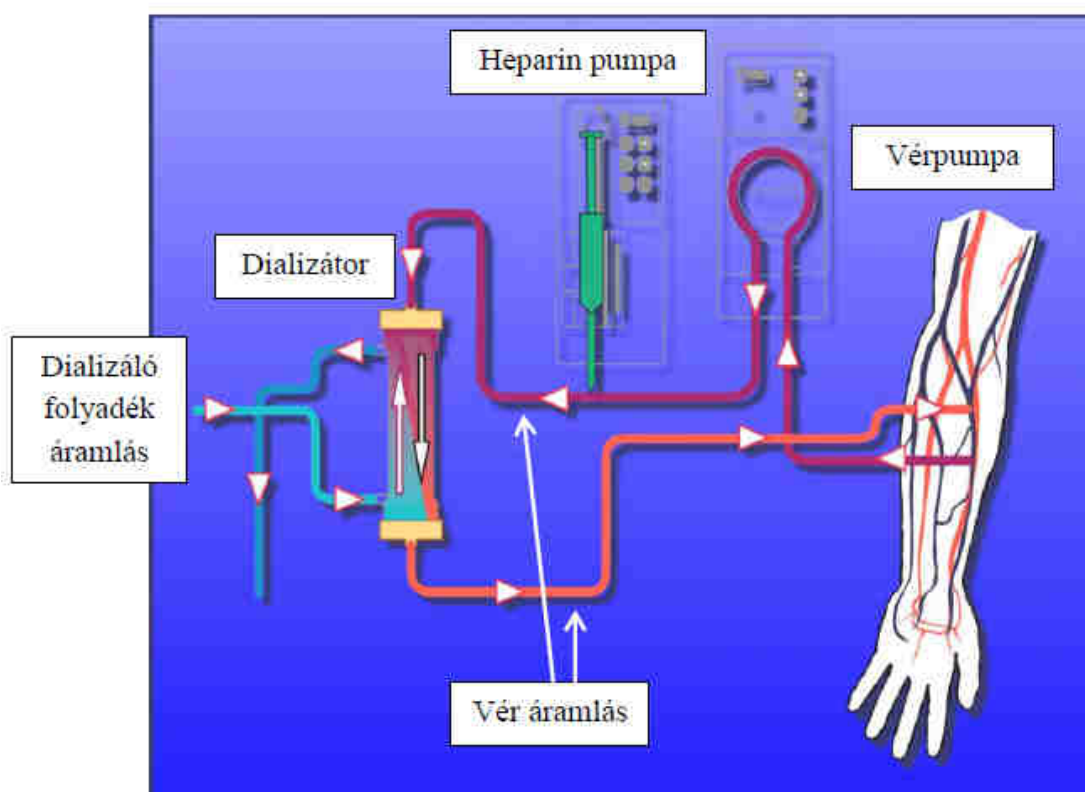
Az ultrafiltráció segítségével kerül sor a folyadékfelesleg eltávolítására. A hemodiafiltráció során eltávolított jelentős mennyiségű ultrafiltrátum egy részének pótlására van szükség ún. szubsztitúciós folyadékkal. Ezekkel a mechanizmusokkal biztosítható a veseelégtelen beteg életben tartása, így a **dialízis életmentő eljárás**. A 11. ábra a dializátor felépítését mutatja.



11. ábra A dializátor felépítése

A módszer azonban távolról sem képes elérni a vese határfokát, mert a nagy molekulású vagy a fehérjékhez kötött toxinokat (például a fehérjékhez kötött nem enzimátikus glikációs végtermékeket) nem képes eliminálni. Ráadásul, szemben a vesék folyamatos működésével, a hemodialízis egy intermittáló méregtelenítő eljárás: általában heti 3x4 órában zajlik. Tökéletlenül is csak a vese kiválasztó működését pótolhatja a módszer. A kezelés során aktiválódhat a komplement-, a kallikrein-kininrendszer, sőt a fehérvérsejtek is.

Kikerülve az érrendszerből és mesterséges felszínnel érintkezésbe lépve (tű, vezeték, dializátor) a vér koagulációs rendszere is aktiválódik, ezért megfelelő véralvadásgátlást kell alkalmazni hemodialízis során. Erre a célra általában heparint használunk. A 12. ábra a hemodialízis sémát mutatja.



12. ábra A hemodialízis sémája

A hemodialízishez megfelelő vérnyerési lehetőségre van szükség, hiszen a kezelés során 200-400 ml/perc sebességgel áramlik a vér a dializátoron át. Krónikus dialízis kezeléshez a legmegfelelőbb az arteriovenózus anasztomózis képezése, melynek helye típusosan az alkaron, általában a fossa tabatier-ben van (Cimino fisztula).

Az anasztomózis helyi érzéstelenítésben elkészíthető; a műtét után kb. 6 héttel alakul ki olyan fokú értágulat, ami lehetővé teszi a kitágult érszakasz két tűvel való rendszeres

punkcióját hemodialízis kezelés céljából.

Amennyiben nincs megfelelő érösszeköttetésre lehetőség (érbetegségekben vagy sok év dialízist és több fisztulakészítést követően), akkor műanyag érprotézis sebészi beépítésére kerülhet sor.

További lehetőség kanül behelyezése valamelyik nagyvénába (v. jugularis interna, v. subclavia vagy v. femoralis). Krónikus hemodialízis kezelés céljára tartós, bőr alatt tunelizált, kétlumenű katétereket használunk, lehetőség szerint a v. jugularis internába helyezve.

Krónikus hemodialízis kezelés céljára a legkevesebb szövődménnyel, a leghosszabb ideig, a kezelés legjobb hatékonyságát biztosítva a natív arteriovenózus fisztula alkalmazható, tehát ez az ideális vérnyerési hely.

A dialízis kezelés elkezdésének abszolút indikációi: konzervatív úton nem kezelhető hiperkalémia, tüdőödéma, urémiás perikarditisz vagy encefalopátia, hipertónia (megfelelő vérnyomáscsökkentő kezelés ellenére), urémiának tulajdonítható vérzés, anorexia, hányinger, hányás.

Gondozott vesebetegnél, amennyiben nincsenek számottevő urémiás tünetei, 8-10 ml/perc alatti GFR értékig várhatunk a dialízis kezelés elkezdésével. Az esetek zömében azonban 10 ml/perc alatti GFR érték esetén már jelen vannak az urémiának tulajdonítható tünetek, és el kell kezdeni a dialízis kezelést.

Nincs olyan abszolút laboratóriumi érték, ami a dialízis elkezdését szükségessé teszi. Ezt a döntést a nefrológus a vese alapbetegség, a társbetegségek, ill. a vesefunkcióromlás dinamikájának figyelembe vételével hozza meg. A vesepótló kezelésre való felkészülést korábban kell elkezdeni (a beteg pszichés felkészítése, Cimino fisztula készítése, annak „érése”, stb.). Kifejezett urémiás tünetek esetén korábban kell elkezdeni a vesepótló kezelést.

Krónikus hemodialízis kezelés céljából a betegek dialízis centrumokba kell, hogy utazzanak, jellemzően hetente 3 alkalommal. Itt megtörténik a hemodialízis, ami általában 4 órát vesz igénybe (ehhez járul még a kezelés előkészítésének és befejezésének rövidebb ideje és a centrumba való utazás hosszabb-rövidebb ideje). A centrumban végzett hemodialízis teljesen átalakítja a beteg életrendjét. Az otthoni hemodialízis kezelésre Magyarországon jelenleg már van példa.

### **Peritoneális dialízis**

A peritoneális dialízis esetében a peritoneum jelentős felszínét használjuk dialízis membránként. Katéter (például az úgynevezett Tenckhoff katéter) kerül beültetésre a peritoneális ürbe, úgy, hogy a katéter egyik vége a kismedencében van, a másik vége pedig

egy hasfali tunelben végigfutva a hasfalon kívül helyezkedik el. A katéteren keresztül – a leggyakrabban alkalmazott folyamatos ambuláns peritoneális dialízis során (CAPD) – a beteg mintegy 2 liter speciális dializáló oldatot juttat a hasűrbe, és ezt naponta 3-5-ször, leggyakrabban 4-szer cseréli.

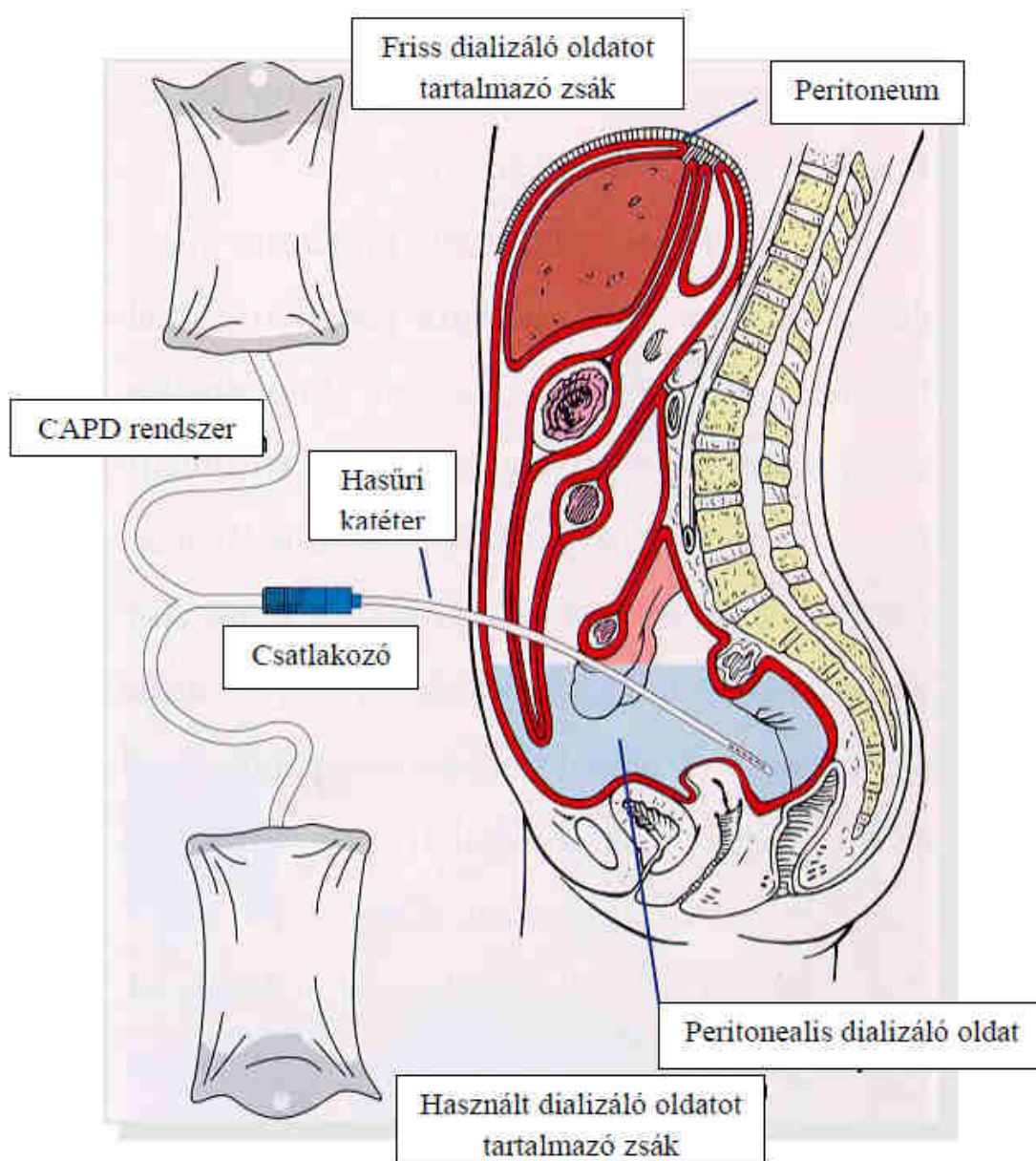
Az oldat be- és kiáramoltatása egy speciális, egyszer használatos zárt rendszeren keresztül történik. A rendszer kialakítása olyan, hogy a kórokozók hasűrbe való jutásának lehetőségét, így a peritonitisz kialakulásának esélyét minimálisra csökkentse.

A peritoneális dialízis kezelés egy másik típusában a hasúri folyadékcserét egy automata, megfelelő módon előre beprogramozott készülék (cycler) végzi, ideális esetben éjszaka, a beteg otthonában, alvás ideje alatt.

A dializáló oldat ozmotikus aktivitásának változtatása révén módosítható az ultrafiltráció mértéke és ezzel a folyadékeltávolítás volumene. Az ozmotikusan aktív anyag leggyakrabban glukóz, de lehet aminosav és cukorpolimer is (az utóbbiak kevésbé elterjedtek, és drágák is).

A dializáló oldat glukóztartalma hosszútávon károsítja a peritoneumot, hosszabb idő után részben felszívódik, így a szervezet számára glukózterhelést jelent, másrészt pedig ezáltal a hasúri oldat ozmotikus aktivitása (ezáltal a folyadékeltávolítás hatékonysága) csökken, ezért intenzíven kutatják, hogy milyen hasonlóan jó és olcsó összetevőt alkalmazhatnak helyette. Az anyagtranszport diffúzióval és konvekcióval történik ebben az esetben is. A 13. ábra a peritoneális dialízis elvét mutatja.





**13. ábra A peritoneális dialízis elve**

Nagy előnye a peritoneális dialízisnek, hogy a beteg a dialíziscentrumtól függetlenebb, mint a hemodiaízis estén (normál esetben havonta egy alkalommal kell járnia ellenőrző vizsgálatra), folyamatos a méreg- és folyadékeltávolítás (szemben a hemodialízis kezeléssel), és nem kell hozzá érszekötetés, ami a veseelégtelenségben gyakori ateroszklerózis miatt sokszor problémás. A kezelést gyakorlatilag a beteg, speciális esetben vele együtt lakó hozzátartozója végzi (megfelelő betanítást követően), így a beteg elhivatottságára és aktív közreműködésére van szükség. A betegek lényegesen könnyebben rehabilitálhatók, mint hemodialízis kezelés mellett.

A peritoneális dialízis legjelentősebb szövődménye a peritonitisz, mely a klasszikus

„sebészi” peritonitiszhez hasonló, de általában lényegesen enyhébb tünetekkel jár. A kórokozó legtöbbször baktérium. A peritonitisz általában intraperitonealisan adott antibiotikumra meggyógyul, de amennyiben a peritonitisz nem gyógyul, recidivál, vagy a lezajlott peritonitist követően elégtelenné válik a peritoneum-membrán méregeltávolító képessége, esetleg a gyulladást követően a peritoneumban jelentős összenövések alakulnak ki, hemodialízisre kell áttérni és a hasúri katétert el kell távolítani.

Gombás peritonitisz esetén a hasi katétert azonnal el kell távolítani, és antimikotikumot kell alkalmazni. A peritoneális dialízist lehetetlenné teszi, ha a beteg nem együttműködő, szellemileg, vagy fizikailag alkalmatlan a kezelés önálló végzésére, többszörös hasi műtétek miatt a belek adhéziója feltételezhető, gyulladáisos bélbetegsége vagy súlyos herniája van.

A betegek hosszútávú túlélése a dialízis két módozata esetén érdemlegesen nem különbözik, azonban a kezelés első két évében valamivel jobb lehet a túlélés peritoneális dialízis mellett.

A krónikus dialízis 1960-as évekbeli bevezetése óta, elsősorban a technikai feltételek javulása következtében, a beteg túlélése számottevően javult azonban így is a nem diabeteses dializált betegek 5 éves túlélési rátája 30-50%, diabeteses dializált betegek túlélési rátája 25%.

A vesepótló kezelés módozatai (hemodialízis, peritoneális dialízis és vesetranszplantáció) között minden irányban lehetséges az átjárás a beteg aktuális állapotának és társbetegségeinek függvényében.

## **20. Vesetranszplantáció - Dr. Kovács Tibor**

A végstádiumú veseelégtelenség kezelésének a leghatékonyabb módja a vesetranszplantáció, amely hosszabb túlélést és jobb életminőséget biztosít a krónikus urémiás beteg számára, mint bármely dialízis kezelési forma. A transzplantációs aktivitást a rendelkezésre álló donorszervek száma határozza meg, mely a világ minden részén kevesebb, mint amennyire szükség lenne. Emiatt minden országban különböző hosszúságú várólisták vannak.

Amerikai adatok szerint az összes dializált beteg éves halálozása 16,1%, a transzplantációs várólistán lévők között csak 6,3%, míg a működő transzplantált vesével mindössze 2,8%. A 18-39 év közötti krónikus vesepótló kezelésre szoruló betegeknél a dialízis mellett várható további élettartam mindössze 15 év, míg vesetranszplantáció esetén

30-40 év! A szolid szervek transzplantációja közül a vesetranszplantáció messze a leggyakoribb, a szív, tüdő, máj stb. transzplantációk számával összehasonlítva.

## **Epidemiológia**

Magyarországon a 4 egyetemi központban évente 200-300 vesetranszplantációt végeznek. (2013-ban 251 cadaver; 40 élődonor transzplantáció történt). A vese+pankreász transzplantációt Magyarországon először Pécsen végezték, ma csak a pécsi és a budapesti transzplantációs központokban történik ilyen beavatkozás. Ezek száma kb. 10-15/év (2013-ban 14 eset).

Hazánkban a dializált betegek kb. 11%-a van várólistán, melyhez az is hozzájárul, hogy a dializált betegek között a 65 év felettek aránya folyamatosan növekszik. (2009-ben 57,4%). A transzplantációs aktivitást jelentősen befolyásolják az egészségügyi szolgálat fejlettsége mellett a társadalmi konvenciók, vallások, szokások.

Hazánk 2013-tól teljes jogú tagja az Eurotransplantnak, amely több országra összehangolva végzi a legoptimálisabb recipiens kiválasztását. A ritka genetikai allélekkel és hosszabb ideje várólistán lévők számára nagyobb poolból nagyobb valószínűséggel tud donorszervet biztosítani.

## **Transzplantációra való alkalmasság**

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek (recipiens várományosok) 20 ml/min GFR alatt transzplantációs várólistára kerülhetnek. Ennek feltételei:

1. A beteg életkilátásai jelentősen jobbak legyenek transzplantáció esetén, mint egyéb kezelés mellett.
2. A beteg számára a műtéti megterhelés (közepes súlyosságú műtéti beavatkozás) nem járhat nagy veszéllyel.
3. A beteg együttműködése alkalmas legyen a tartós immunszuppresszív kezelésre, illetve az infekciókontrollra.

**Ad 1.** A listára helyezendő betegek életkora nem lehet 70 év felett. Egyéb életkilátást csökkentő tényezők nem állhatnak fenn (tumor, generalizált érbetegség stb.).

**Ad 2.** A műtéti megterhelést a beteg kardio-pulmonális állapotának lehetővé kell tennie. BMI nem lehet  $> 35 \text{ kg/m}^2$ .

**Ad 3.** A beteg nem szenvedhet aktív pszichiátriai betegségben illetve a tartós immunszuppresszív gyógyszerek szedésére alkalmasnak kell lennie.

A transzplantációra alkalmasnak látszó betegeknél protokoll alapján elvégzett, pontosan körülírt vizsgálatok elvégzése szükséges, amely folyamat során vércsoport-meghatározás, HLA-tipizálás és komplett belgyógyászati, urológiai, nőgyógyászati, bőrgyógyászati szakvizsgálatok történnek.

Korábban kialakult rosszindulatú tumoros betegség esetén átlag 2-5 éves várakozási idő múlva kerülhet sor a transzplantációra. A HIV fertőzés transzplantációs kontraindikációt jelent.

Az 1-es típusú diabetes mellitus miatt veseelégtelenné váló betegek kezelésére lehetőség a pankreász-vese egyidejű transzplantációja, mellyel nemcsak a dialízis kezelés válik elhagyhatóvá, hanem a beteg inzulin kezelése is. Több országban lehetőség van a már működő vesegrafttal élő betegnél későbbi pankreász transzplantációra (pancreas after kidney), de hazánkban sajnos még nem.

A transzplantációs listáról a cadaver donorhoz immunológiai legközelebb állók közül egy algoritmus alapján választják ki a recipienst. A számítógépes rendszer a HLA-egyezőség, antitesttiter és egyéb szempontok (pl. gyermek) alapján választja ki a legalkalmasabbnak tűnő betegeket. Az algoritmus a HLA-antigéneken túl egyéb szempontokat is figyelembe vesz.

### **Az élődonoros transzplantáció**

A transzplantált vese nemcsak cadaver donorból származhat, hanem élődonorból is. A hazai szabályok szerint élődonor lehet vérszerinti közeli hozzátartozó, de házastárs is. Az élődonoros transzplantáció kapcsán kapott vese túlélése jobb, mint a cadaveré. Ez több okra vezethető vissza, melyek közül a legfontosabbak:

1. Tervezett műtétre a recipiens jobban felkészíthető;
2. Immunszuppresszió a műtét előtt 1-2 nappal elkezdhető;
3. Az ún. hideg iszkémiás idő (a vese kiemelésétől a beültetéséig tartó idő) jelentősen rövidül (a 20-24 óra helyett mindössze 1/2-1 óra)

### **Vesekivétel a donorból**

Az agyhalott és az élődonor veséjének kivételét szigorú törvények szabályozzák. Érdekes megfigyelés, hogy a nagymotorok elterjedésével nőtt, míg a közlekedési biztonság növekedésével (légzsákok elterjedése, sebesség korlátozás stb.) csökkent az agyhalott donorok száma. Hazánkban az élődonor aktivitás nagyon alacsony, összehasonlítva más hasonló országgal. Fontos megjegyezni, hogy az egyik vese donációja nem okoz lényeges (szignifikáns) életkilátásbeli, illetve életminőségbeli romlást a vesét adónak, míg jelentősen

javítja a recipiens életkilátásait.

### **Poszttranszplantációs kezelés**

Mivel teljes hisztokompatibilitás nem biztosítható, a transzplantáció után immunszuppresszív kezelésben kell a recipienst részesíteni. Az immunszuppresszív kezelésre szteroidot, ciklosporin A-t, takrolimuszt, azatioprint, mikofenolát mofetilt, szirolimuszt, everolimust, rituximabot, és IL-2 antitesteket használnak.

A napjainkban alkalmazott immunszuppressziós kezeléssel nem ritka a 15-20 évig is jól működő graft. Míg az 1989 előtt transzplantált betegeknél a 10 éves működő graft túlélés 50% volt, napjainkban ez már 80%.

### **Poszttranszplantációs szövődmények**

A transzplantált vese kilökődését, fokozatos funkcióvesztést akut és a krónikus rejekció okozhatja. Akut rejekcióra a láz, a vizelet mennyiségének megkevesbedése és a transzplantátum duzzadása, nyomásérzékenysége a jellemző. Az immunszuppresszió megváltoztatása segíthet ebben az esetben.

A krónikus rejekció elnevezés félrevezető lehet, mert nemcsak immunológiai folyamatok, hanem az ateroszklerózishoz hasonló jelenségek is szerepet játszhatnak benne. Jellegzetessége a lassan beszűkülő vesefunkció és a vérnyomás fokozatos emelkedése. Ebben szerepet játszanak az immunszuppresszív szerek diabetogén, lipid szintet és vérnyomást emelő mellékhatásai is.

A transzplantált betegek vesefunkcióromlása kapcsán legtöbbször csak vesebiopsziás mintából lehet megállapítani az okot/okokat. Lehet az immunszuppresszió elégtelensége miatt rejekció, az immunszuppresszív szerek okozta nephrotoxicitás illetve az immunszuppresszió következtében gyakrabban előforduló opportunista vírusinfekció is. A tartós immunszuppresszió miatt természetesen ezek a betegek fogékonyabbak különböző vírus (pl. CMV, BK vírus) és bakteriális fertőzések mellett a rosszindulatú malignus betegségek kialakulására (pl. poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség – PTLD, Kaposi szarkóma).

### **Vesebetegség visszatérése a transzplantáció után**

Az alap vesebetegség a transzplantátumban különböző frekvenciával térhet vissza. Az IgA nefropátia visszatérése 2-5 év alatt 50%-os, a fokális szegmentális glomeruloszklerózis 10-30%-os, a membránás glomerulonefritiszé 3-30%-os. A cukorbetegség okozta

veseelváltozások már néhány év után kialakulhatnak a transzplantátumban, ami sokkal rövidebb idő, mint a saját vesében létrejövő diabéteszes nefropátia, ami évtizedekig tart.

## **21. Gyógyszerek vesefunkció szerinti dózisredukciója - Dr. Halmai Richard**

### **Általános farmakológiai szempontok a gyógyszeradagoláshoz krónikus veseelégtelenségben és vesepótló kezelés során**

A vesefunkció beszűkülése a gyógyszerek farmakokinetikáját és farmakodinámiáját is megváltoztatja, így a gyógyszeradagolást ennek figyelembe vételével kell megválasztani.

A krónikus vesebetegek legtöbbször számos gyógyszert szednek, így a gyógyszer-interakciók szintén lényeges szempontot jelentenek.

Azon gyógyszerek esetében, amelyeknél a vérszint ill. szöveti szint meghatározható, a terápiás dózis kialakításához ennek vizsgálata is szükséges.

#### 1) Farmakokinetikai szempontok

##### a. Felszívódás (abszorpció)

##### i. Biológiai hasznosulás - a nem intravénásan adagolt gyógyszer hatékonysága az intravénás (iv.) adáshoz viszonyítva

1. Veseelégtelenségben a gasztrointesztinális mukóza ödémája csökkentheti a gyógyszerek felszívódását (pl. furoszemid), ill. a mukóza a gyógyszereket metabolizálhatja is.
2. Urémiában a reggeli hányinger és a hányás szintén csökkenti a felszívódást, ill. a gyógyszer és a gasztrointesztinális mukóza közötti kontaktidőt.
3. Súlyos urémiában a nyál urea tartalma a nyál alkalizálásával a savas környezetben jobban felszívódó gyógyszerek hatását csökkentheti (pl. vas ferro-ferri átalakulás nem elég hatékony, így az orális vaskészítmények hasznosulása kisebb).
4. A veseelégtelenségben gyakori hiperfoszfatémia miatt felírt fémtartalmú foszfátkötők (lantán) bizonyos gyógyszereket

megkötnek, így ezek felszívódása csökken (pl. tiroxin, fluorokinolonok, tetraciklinek, biszfoszfónátok)

5. A veseelégtelenséggel gyakran együtt jelentkező szívelégtelenség a májban jelentős first-pass metabolizmusú gyógyszerek abszorpcióját megváltoztathatja (pl. a máj pangás miatt csökkent first-pass effektusnak köszönhetően a bétablokkolók abszorpciója nő)

#### b. Eloszlás (disztribúció)

- i. Eloszlási térfogat (a gyógyszerek plazmában és a test más kompartmentjeiben történő eloszlása), mely meghatározza a gyógyszerek kezdő (telítő) adagját

1. Vízoldékony gyógyszerek többnyire a plazmán kívül csak az extracelluláris térbe kerülnek, így eloszlási térfogatuk kicsi

- a. ödéma, aszcitesz, fertőzés többnyire megnöveli a vízoldékony gyógyszerek eloszlási térfogatát, így ilyenkor a telítő dózist növelni kell

- b. dehidráció (pl. hányás, hasmenés, csökkent folyadékbevitel, túlzott verejtékezés, stb.), csökkent izomtömeg (pl. gyakori hányinger, hányás kapcsán kialakuló malnutríció esetén urémiában) esetén az eloszlási térfogat csökken, így a gyógyszeradag mérséklése kívánatos

2. Zsíroidékony gyógyszerek eloszlása szinte a teljes testben történik, így eloszlási térfogatuk nagy, a fenti tényezők kevésbé befolyásolják a telítő dózist.

#### ii. kötődés plazmafehérjékhez

1. A legtöbb gyógyszer nagy része plazmafehérjékhez kötődik. Az ún. szabadon maradt vagy szabad frakció felelős a

gyógyszerhatásért, így a plazmafehérje változás a gyógyszer hatékonyságát is megváltoztathatja (szerves savak az albuminon egy kötőhellyel, míg a szerves bázisok a glikoproteineken több kötőhellyel rendelkeznek).

2. Nefrózis szindrómában a hipoalbuminémia miatt a plazmafehérjéhez kötött gyógyszerfrakció csökkenhet, a szabad gyógyszer szint megnő (pl. furoszemid, szulfonamid, warfarin, valproát), a csökkent globulinszint is hasonló eredményhez vezethet a szerves bázisokra nézve (pl. digoxin). A végső terápiás hatékonyságra azonban a fentiekből még nem lehet következtetni, mivel azt számos más tényező befolyásolhatja: az urémiás toxinok a gyógyszereket leszoríthatják a kötőhelyekről, azonban így a gyógyszer metabolizmus és elimináció számára is nagyobb mennyiségben áll rendelkezésre szabad gyógyszerfrakció, ill. a jelentős albuminuria miatt pl. az albuminhoz kötött gyógyszerek nagyobb mértékben ürülhetnek ki (ld. diuretikumok hatástalansága). Krónikus vesebetegségben az akut és krónikus szubklinikus gyulladás kapcsán az alfa-1-glikoproteinszint megnő, ami egyes gyógyszerek fehérjekötődését növelheti.

### c. Metabolizmus

- i. A gyógyszerek metabolizmusa során a gyógyszereket a máj vízdékonyabb formába alakítja át, hogy azok az epével vagy a vesén keresztül kiürüljenek. Veseelégtelenségben a gyógyszerek metabolizmusa (hepatikus transzformációja) is csökkenhet. Fontos szempont, hogy a gyógyszereknek van-e aktív (pl. allopurinol - oxipurinol, cefotaxim - dezacetilcefotaxim, tramadol - dezmetiltramadol) vagy toxikus (pl. nitroprusszid – tiocianát) metabolitja, ill. ezek a vesén keresztül ürülnek-e, ugyanis ennek figyelmen kívül hagyása túladagoláshoz vagy toxikus mellékhatásokhoz vezethet.



#### d. Elimináció

i. A gyógyszerek és metabolitjaik eliminációja elsősorban a veséken keresztül történik, amit számos tényező befolyásol:

1. a vesék vérátáramlása
2. glomeruláris filtráció (ami a gyógyszerek fehérjekötődésének, a molekulaméretének, ill. a filter töltésének függvénye)
3. tubuláris szekréció ill. reabszorpció (a GFR csökkenésével általában a gyógyszerek tubuláris szekréciója is csökken, pl. furoszemid)

#### 2) Farmakodinámiai szempontok

- a. A gyógyszeres anamnézisben a korábbi gyógyszer toxicitás ill. hatékony gyógyszerelés feljegyzése, az aktuális gyógyszerlistában a nefrotoxikus gyógyszerek (pl. aminoglikozidok, NSAID-ok, calcineurin inhibitorok, stb.) elhagyása/elkerülése, valamint a klinikai és laborparaméterek figyelembe vétele (testsúly, testmagasság, testfelszín, hidráltási állapot, társbetegségek pl. májbetegség!) szükséges.
- b. A gyógyszerinterakciók számosak lehetnek, transzplantált betegek esetében pl. a calcineurin inhibitorok abszorpciójának növelésével, ill. metabolizmusuk csökkentésével az antifungális szerek, kalciumcsatorna-blokkolók, makrolid antibiotikumok, grépfrútlé toxikus gyógyszer szintet eredményezhetnek. A gyógyszermetabolizmusért felelős enzimrendszer (CYP3A4) indukciója révén a carbamazepin, barbiturát vagy pl. a rifampicin a fentiekkel ellentétes hatású, így a graft rejekciójának esélyét növelik.
- c. Krónikus vesebetegekben a kezdő (telítő) dózis a normál vesefunkcióval és folyadékháztartással rendelkező egyénre szabottal egyező kell, hogy legyen, a fenntartó adagolást viszont a mért vagy becsült GFR-hez kell adaptálni. A GFR mérhető, vagy becsülhető, ennek pontos kalkulációját másik fejezetben tárgyaljuk. Krónikus vesebetegekben a káliumvisszatartó

gyógyszerek (pl. ACE-gátlók, angiotenzin receptor-blokkolók, mineralokortikoid receptor-antagonisták, kálium-spóroló diuretikumok) a hiperkalémia veszélye, a nátriumbevitel (a fokozott sóérzékenység kapcsán létrejövő vízvisszatartás) a következményes hipertónia miatt érdemel figyelmet. A *D-vitaminokból csak az aktív forma lesz hatékony*, míg a krónikus vesebetegeknél a trombocitafunkció zavara a trombocita aggregáció gátló és antikoaguláns kezelésnél a vérzésveszélyt növeli.

- d. A megfelelő gyógyszer szint eléréséhez az adagolási intervallum meghosszabbítása, az adag csökkentése, vagy mindkettő választható, attól függően, hogy a gyógyszer csúcshatása (pl. aminoglikozidok) vagy a tartósan megfelelő vérszintje (pl. penicillinek) elsődleges. Amennyiben elérhető, a gyógyszer szint monitorozása a kezelés biztonságát nagymértékben növeli (pl. LMWH-k esetében anti-Xa aktivitás meghatározása, digitális, calcineurin-inhibitorok, carbamazepin, lítium, stb.).
  - e. Művesekezelést követően (hemodialízis, peritoneális dialízis) az eljárás során eltávolított hatóanyag pótlására extra gyógyszeradag beadása szükséges.
  - f. Néhány esetben a gyógyszereket kifejezetten a vesepótló-kezeléssel kapcsolatos céllal alkalmazzuk, ilyen az extrakorporális véráramlás miatt a trombozisz megelőzésére intravénásan adott heparin vagy kis molekulású heparin hemodialízis során, vagy peritonitisz esetén az intraperitoneális térbe a Tenckhoff katéteren keresztül bejuttatott antibiotikum.
- 3) A belgyógyászati kezelés során gyakran alkalmazott gyógyszer-csoportok esetében a gyógyszerdozírozás speciális szempontokat igényel. Néhány csoportot részletesen tárgyalunk, a gyakori hatóanyagok alkalmazásával kapcsolatos információkat táblázatban foglaltuk össze (22. táblázat).
- a. Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID)
 

Az NSAID-ok a renális prosztaglandin szintézis gátlásával a krónikus vesebetegeknél a GFR további csökkenéséhez vezetnek. Az NSAID-ok só- és vízretenciót is eredményeznek, és már enyhén beszűkült veseműködésű

betegeknél hyperkalémiát okozhatnak, így alkalmazásuk nagy körültekintést igényel. Veseelégtelenség melletti pangásos szívelégtelenség, kiszáradás, májbetegség esetén az NSAID-ok szedése ellenjavallt. A szelektív COX-2 gátlók sajnos nem jelentenek előnyt a nem szelektív COX-gátlókkal szemben, sőt mindegyik szövődményként kialakulhat akut intersticiális nefritisz vagy minimal change nefropátia egyaránt.

b. Analgetikumok

Az analgetikum szindrómát és nefropátiát az előzőekben már érintettük. A legtöbb fájdalomcsillapító a májon keresztül metabolizálódik és ürül ki, ugyanakkor aktív metabolitok halmozódhatnak fel, ami központi idegrendszeri károsodáshoz, ill. görcsrohamokhoz vezethet. A gyenge opioidok közül a tramadolt alkalmazzák gyakran, bár a metabolitok akkumulációja miatt a betegek sok esetben rosszul tolerálják. A morfin alkalmazását vesebetegekben kerülni kell, a legerősebb fájdalmat hydromorphonnal lehet ilyenkor csillapítani.

c. Antihipertenzív és kardiovaszkuláris gyógyszerek

Vesebetegekben az ACE-gátlók és angiotenzin receptor-blokkolók fokozatos dózistitrálása, valamint a vesefunkció és a szérumkálium-szint monitorozása feltétlenül szükséges. Az antiaritmiás gyógyszereknél a rendszeres EKG monitorozás főképp a QT intervallum és a QRS ellenőrzése céljából szükséges. A diuretikumokat a krónikus vesebetegeknél mind a hipervolémia mind a hipertenzió kezelésére gyakran alkalmazzuk. A túlzott diuretikus kezelés szövődménye hipovolémia és prérenális veseelégtelenség is lehet. A spironolakton, amilorid, és triamteren 30 ml/perces kreatinin clearance alatti értéknél a hiperkalémia veszélye miatt ellenjavallt. A vesefunkció fokozatos beszűkülése során a diuretikumok tubuláris szekréciója is lecsökken, ezáltal kevésbé jutnak el támadáspontjukhoz, így – a legtöbb gyógyszerrel ellentétben – ilyenkor a megfelelő hatékonyság elérése érdekében a vízajtók adagjának emelése szükséges! A tiazid diuretikumok ugyan önmagukban adva 30 ml/perces kreatinin clearance alatt csak antihipertenzívumként hatékonyak, vízajtóként nem, ugyanakkor kacsdiuretikumokkal kombinációban

alkalmazva a szekvenciális nefronblokádnak miatt a kacsdiuretikumok hatékonyságát számottevően megnövelhetik. A szekvenciális nefronblokádnak átmeneti alkalmazása során a sószegény diéta betartásának ellenőrzése (max. 4 gr/nap) mellett, kacsdiuretikum bolus intravénás (vagy súlyos esetben folyamatos adagolása 20 mg iv. bolust követően 4-60 mg/h) adása előtt 1h-val hipotiazidot (25-50 mg/nap) adunk, ami a disztális kanyarulat csatornában a kompenzatórikusan megemelkedett nátrium reabszorpciót blokkolja így a kacsdiuretikum hatékonyságát növeli. Nem megfelelő hatékonyság esetén szoros monitorozással, intézeti körülmények között spironolakton (100-200 mg/nap) vagy amilorid (5-10 mg/nap) kombinálása is szóba jöhet szoros elektrolit- és vesefunkció monitorozással és az ototoxicitás elkerülésével.

Urémiában a lehetőségeket tovább szűkíti a tubuláris szekrécióban a kompetíció az urémiás anionok, esetlegesen adagolt NSAID-ok, egyes antibiotikumok (pl. penicillin) és a kacsdiuretikumok között. Nem elhanyagolható szempont, hogy a kacsdiuretikumok nagy adagban hosszú ideig tartó alkalmazása tubulotoxicitáshoz vezethet.

Az életet veszélyeztető terápia rezisztens ödéma esetén *ultimum refugium* az ultrafiltráció lehet.

#### d. Antimikróbás szerek

Az antimikróbás szerek adagolásakor kiemelkedően fontos szempont, hogy a kezdő, azaz telítő dózis a szokásos, normál vesefunkcióval rendelkező betegeknél alkalmazott adaggal megegyező kell, legyen az esetek döntő többségében. A beszűkült veseműködés miatti dózisredukcióra a fenntartó adag kiszámításánál kell tekintettel lenni. A kívántnál alacsonyabb telítő dózis ineffektivitáshoz, a nem megfelelően redukált fenntartó dózis pedig akár a gyógyszer, akár az aktív metabolitok akkumulációja útján túladagoláshoz vezethet.

Az adag csökkentése mind a szokásos időközökben alkalmazott csökkentett adagokat, mind a normál adagok ritkább, azaz nagyobb időintervallumokban történő adagolását jelentheti. Az aminoglikozidok ismert nefrotoxicitásának elkerülésére a napi egyszeri alkalmazás preferált, sajnos ebben az esetben még a gyógyszer vérszintek monitorozása sem elegendő, ugyanis normál szérumszinteknél is kialakulhat a vesetoxikus

hatás, így a klinikai paraméterek kontrollja elengedhetetlen.

Az antivirális szerek közül az aciklovirnak és ganciklovirnak mind a hatóanyaga, mind az aktív metabolitjai akkumulálódhatnak veseelégtelenségben, ami neuropszichiátriai tünetekhez vezethet. Lényeges aspektus, hogy az urémia részben elfedheti mind a fertőzés, mind a gyógyszer-túladagolás tüneteit!

e. Antidiabetikus (potenciálisan hipoglikemizáló) szerek

A végstádiumú vesebetegség leggyakoribb oka a diabéteszes nefropátia, így az antidiabetikus gyógyszerek veseelégtelenségben történő adagolása kiemelkedően fontos. Az inzulin eliminációjának 30%-áért a vese a felelős, így a vesefunkció beszűkülésével az inzulin klírensze is csökken, ami a dózisredukció elmaradásával hipoglikémiához vezethet.

Metformin alkalmazása jelenleg 60 ml/perces kreatinin clearance alatt kontraindikált, a szulfanilureák közül a gliquidon dializált betegeknek is adható, az inkretin tengelyre ható készítményeknél a megfelelő dóziscsökkentés szükséges.

f. Citosztatikumok, biológiai terápia

- a. Mind vesebetegségben, mind más betegségben számos citosztatikus és biológiai terápiát alkalmazunk. Vesebetegeknél a potenciálisan nefrotoxikus szerek alkalmazása során a vérszintek és a klinikai jelek szoros monitorozása elengedhetetlen, hogy a *nil nocere* elvet szem előtt tartva a gyógyuláshoz segítsük a beteget és ne ártsunk a gyógyszer-túladagolással vagy a potenciálisan reverzibilis mellékhatások nem időben történő felismerésével.

**23. táblázat A belgyógyászatban gyakran alkalmazott gyógyszer-csoportok adagolása vesebetegségben, vesetoxicitás**

Gyógyszer-csoport	Dózismódosítás nem Szükséges	Dózismódosítás szükséges	Vesetoxicitás
H <sub>2</sub> -receptor- antagonisták	X		
Protonpumpa- inhibitorok	X		intersticiális nefritisz
HMG-CoA-		x	Rabdomiolízis

reduktáz- inhibitorok			
Fibrátok		x	Rabdomiolízis
Ezetimib	X		
Hashajtók	X		prerenális akut veseelégtelenség
Bélmozgatást csökkentő szerek	X		
Spasmolytikumok		x	
Propulsív szerek		x	
Serotonin antagonisták	X		
Folsav analóg		x	Tubulotoxicitás
NSAID-ok		x	akut veseelégtelenség; intersticiális nefritisz; nefrózis szindróma
Izomrelaxánsok		x	
Köszvényellenes készítmények		x	prerenális akut veseelégtelenség
Biszfoszfonátok		x	akut veseelégtelenség
Opioidok		x	
Altatók és nyugtatók		x	
Tetraciklinek	X		
β-laktám –penicillin származékok		x	intersticiális nefritisz
β-laktám- cephalosporinok		x	intersticiális nefritisz
β-laktám- carbapenemek		x	intersticiális nefritisz
Sulfonamidok és Trimetoprim		x	intersticiális nefritisz; vesekőképződés
Makrolidok		x	intersticiális nefritisz
Lincosamidok		x	
Aminoglikozidok		x	direkt tubulotoxicitás
Quinolonok		x	intersticiális nefritisz
Glycopeptid		x	intersticiális nefritisz
Imidazole származékok	X		
Nitrofurán származékok		x	
Gombaellenes szerek		x	prerenális akut veseelégtelenség, tubulotoxicitás, nefropén diabétesz insipidusz
Vírusellenes szerek		x	

Gyógyszercsoport	Dózismódosítás nem Szükséges	Dózismódosítás szükséges	Vesetoxicitás
Szívglükózidok		x	
Antiarrhythmiaszerek		x	
Adrenerg és dopaminerg szerek		x	
Nitrátok	X		
Ivabradine		x	
Imidazoline receptor agonisták		x	
Alfa-adrenerg receptorblokkolók	X		
β-receptorblokkolók	X		
Calcium-csatorna blokkolók	X		
ACE-inhibitorok		x	prerenális akut veseelégtelenség
Angiotensin II antagonisták		x	prerenális akut veseelégtelenség
Biguanidok		x	
Szulfanilureák		x	
Alfa glükózidáz-gátlók		x	
Tiazolidindionok		x	
Inkretin tengelyre ható szerek		x	

### Irodalom

Seyffart's Directory of Drug Dosage in Kidney Disease 2011. by Dusti-Verlag

## 22. Ion és sav-bázis homeosztázis – Dr. Sebők Judit

### A sav-bázis anyagcsere zavarai

A hidrogénion-koncentráció, illetve annak negatív logaritmus, a pH (potentia Hydrogenii) szabályozása, élettani határértéken (7,35-7,45) tartása a homeosztázis fontos feladata.

A táplálékok lebontása során volatilis sav (szénsav, majd CO<sub>2</sub>), valamint fix savak (pl. foszfát, szulfát stb.) keletkeznek. Ezeket első lépésben a pufferrendszerek semlegesítik, majd a volatilis savat a tüdő, a fix savakat pedig a vese eliminálja. Sav-, vagy bázisterhelés, illetve a légzőrendszer, vagy a vese működésének zavara a H<sup>+</sup>-ion koncentrációjának növekedéséhez (acidózis), vagy csökkenéséhez (alkalózis) vezet.

A CO<sub>2</sub> eliminációjának primer csökkenése, vagy növekedése respiratorikus, a fix savak felszaporodása, a bikarbonát renális reabszorpciójának vagy képzésének rendellenessége metabolikus sav-bázis zavart okoz. A hidrogénion koncentráció változása kompenzációs mechanizmusok aktiválódását vonja maga után, melyek célja a pH normálistól való eltérésének mérséklése.

### A sav-bázis anyagcserezavarok diagnosztikája

A diagnosztika alapja a vérgázelemzés. A vizsgálat artériás, vagy arterializált kapilláris vérből történhet. A 23. táblázat mutatja a legfontosabb mért és számított paraméterek normálértékét.

### 24. táblázat Vérgáz paraméterek és normálértékük

Paraméter	Normálérték
pH	7,4 (7,35-7,45)
pO <sub>2</sub>	80-100 Hgmm
pCO <sub>2</sub>	40 Hgmm (35-45 Hgmm)
Bikarbonát koncentráció	24 mmol/l (22-26 mmol/l)
BE (Bázis többlet)	± 2,5 mmol/l

A vérgázelemzés során először a pH-t értékeljük, majd megállapítjuk, hogy metabolikus vagy respiratorikus zavarral állunk-e szemben.

Metabolikus jellegű zavaroknál elsődlegesen és nagyobb arányban a HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

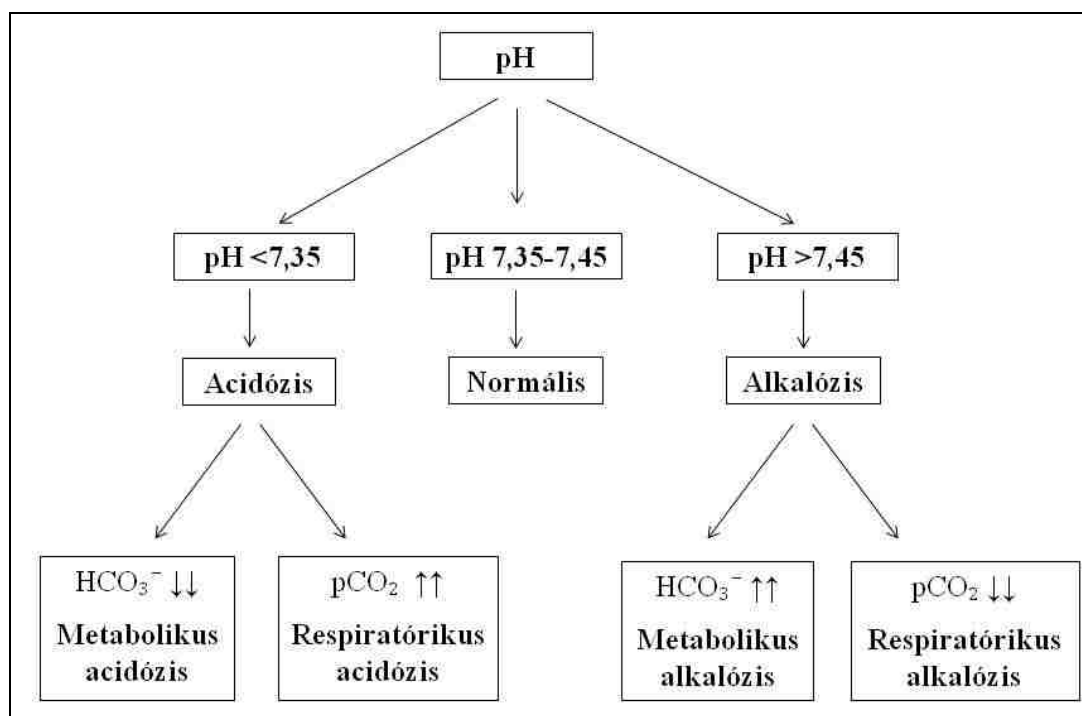


koncentrációja változik. A pH változása és a kompenzáció miatti  $p\text{CO}_2$  változás a  $\text{HCO}_3^-$  változás irányával azonos irányú.

Respiratórikus jellegű zavaroknál a  $p\text{CO}_2$  változik priméren, a kompenzatórikus  $\text{HCO}_3^-$  változás azonos irányú, de kisebb mértékű, a pH változása mindezzel ellentétes irányú. (14. ábra. és 24. táblázat). Ha a kompenzáció a várható értéknek (24. táblázat, utolsó oszlop) megfelel, egyszerű sav-bázis zavarról, ellenkező esetben kombinált (pl. egyidejű metabolikus és respiratórikus) sav-bázis rendellenességről lehet szó.

**25. táblázat Sav-bázis zavarok és kompenzációjuk**

Eltérés típusa	pH	Primer elváltozás	Kompenzáció	Kompenzációs Mechanizmus	Kompenzáció várható mértéke
<b>RESPIRATORIKUS ACIDÓZIS</b>	↓	↑↑ $p\text{CO}_2$	↑ $\text{HCO}_3^-$	vesében új $\text{HCO}_3^-$ képzés	10 Hgmm $p\text{CO}_2$ ↑ → 1-4 mmol/l $\text{HCO}_3^-$ ↑
<b>RESPIRATORIKUS ALKALÓZIS</b>	↑	↓↓ $p\text{CO}_2$	↓ $\text{HCO}_3^-$	vesében $\text{HCO}_3^-$ reabszorpció ↓	10 Hgmm $p\text{CO}_2$ ↓ → 2-4 mmol/l $\text{HCO}_3^-$ ↓
<b>METABOLIKUS ACIDÓZIS</b>	↓	↓↓ $\text{HCO}_3^-$	↓ $p\text{CO}_2$	Hyperventilláció	1 mmol/l $\text{HCO}_3^-$ ↓ → 1,1 Hgmm $p\text{CO}_2$ ↓
<b>METABOLIKUS ALKALÓZIS</b>	↑	↑↑ $\text{HCO}_3^-$	$p\text{CO}_2$ ↑	Hypoventilláció	1 mmol/l $\text{HCO}_3^-$ ↑ → 0,7 Hgmm $p\text{CO}_2$ ↑



14. ábra. A sav-bázis rendellenességek értékelése.

A sav-bázis anyagcserezavarok diagnosztikájában, ezen belül a metabolikus acidózisok differenciáldiagnózisában értékes segítséget jelenthet az anionrés meghatározása. (az anionrés kiszámítása lehet a szérum klorid meghatározásának egyik ritka oka, ha az anionrészt a vérgázautomata nem adná meg automatikusan). Az anionrés a plazmában mért pozitív és negatív ionok koncentrációja közti különbség:

$$\text{Anionrés} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 12 \pm 2 \text{ mmol/l.}$$

Az anionrés kiszélesedését leggyakrabban a nem mért anionok (savak) felszaporodása okozza. Bikarbonátvesztés esetén az alacsony  $\text{HCO}_3^-$ -szintet a klorid koncentrációjának emelkedése ellensúlyozza, így az anionrés normális marad.

### Metabolikus jellegű sav-bázis rendellenességek

#### Metabolikus acidózis

A metabolikus acidózis oka savfelszaporodás, vagy bikarbonátvesztés lehet. A

savfelszaporodás hátterében sav túlprodukció, intoxikáció, illetve savkiválasztás-zavar állhat. A savfelszaporodással járó metabolikus acidózisok értelemszerűen kiszélesedett anionréssel járnak. A bázis vesztese extrarenális vagy renális úton történhet. Bikarbonátvesztés esetén az anionrés normális marad. A metabolikus acidózis leggyakoribb okait a 25. táblázat szemlélteti.

## 26. táblázat A metabolikus acidózis leggyakoribb okai

### 1) Kiszélesedett anionréssel járó normoklorémiás metabolikus acidózisok

(savfelszaporodás)

#### a) Ketoacidózis

- a. diabetes mellitus
- b. alkohol
- c. éhezés

#### b) Laktátacidózis (L laktát)

- a. A típusú (hipoxiás) laktátacidózis
- b. B típusú (nem hipoxiás) laktátacidózis

#### c) Veseelégtelenség

#### d) Exogén sav, savvá metabolizálódó anyag

- a. etilén-glikol
- b. metanol
- c. szalicilát

### 2) Normális anionréssel járó hiperklorémiás acidózisok (bázisvesztés)

#### a) Extrarenális bikarbonátvesztés

- a. Hasmenés, laxatív abúzus, ureterosigmoidosztóma, ileosztóma

#### b) Renális bikarbonátvesztés

- a. Renális tubuláris acidózisok

## Kiszélesedett anionréssel járó (normoklorémiás) metabolikus acidózisok (25. táblázat 1)

Ketoacidózisban az anionrést kiszélesítő anionok a ketosavak, vagyis az acetoacetát és

a beta-hydroxibutirát.

A laktátacidózis hátterében fokozott laktátképződés és/vagy csökkent laktátfelhasználás állhat. Akut hipoxia, szöveti hipoperfúzió esetén, shockban, szepszisben, súlyos anaemiában, szénmonoxid-mérgezésben alakul ki. A glükóz és a laktát metabolizmusának örökletes zavarai, valamint tumorok, májelégtelenség, illetve gyógyszerek (pl. metformin) okozta laktátanyagcsere-zavar következtében létrejöhet.

Súlyos akut, vagy krónikus veseelégtelenségben, ha a GFR 15-20 ml/min alá csökken, szulfátok, foszfátok és egyéb szerves savak felszaporodása vezet széles anionréssel járó acidózishoz.

Etilén-glikol- (fagyálló) és metanolmérgezésben az alkohol- és aldehyd-dehidrogenáz hatására létrejövő toxikus metabolitok (etilén-glikol mérgezésben glikolsav, oxálsav, metanolmérgezésben hangyasav) felelősek a metabolikus acidózisért. Szalicilátmérgezésben az acetilszalicilsav felhalmozódása felelős a széles anion réssel járó acidózisért.

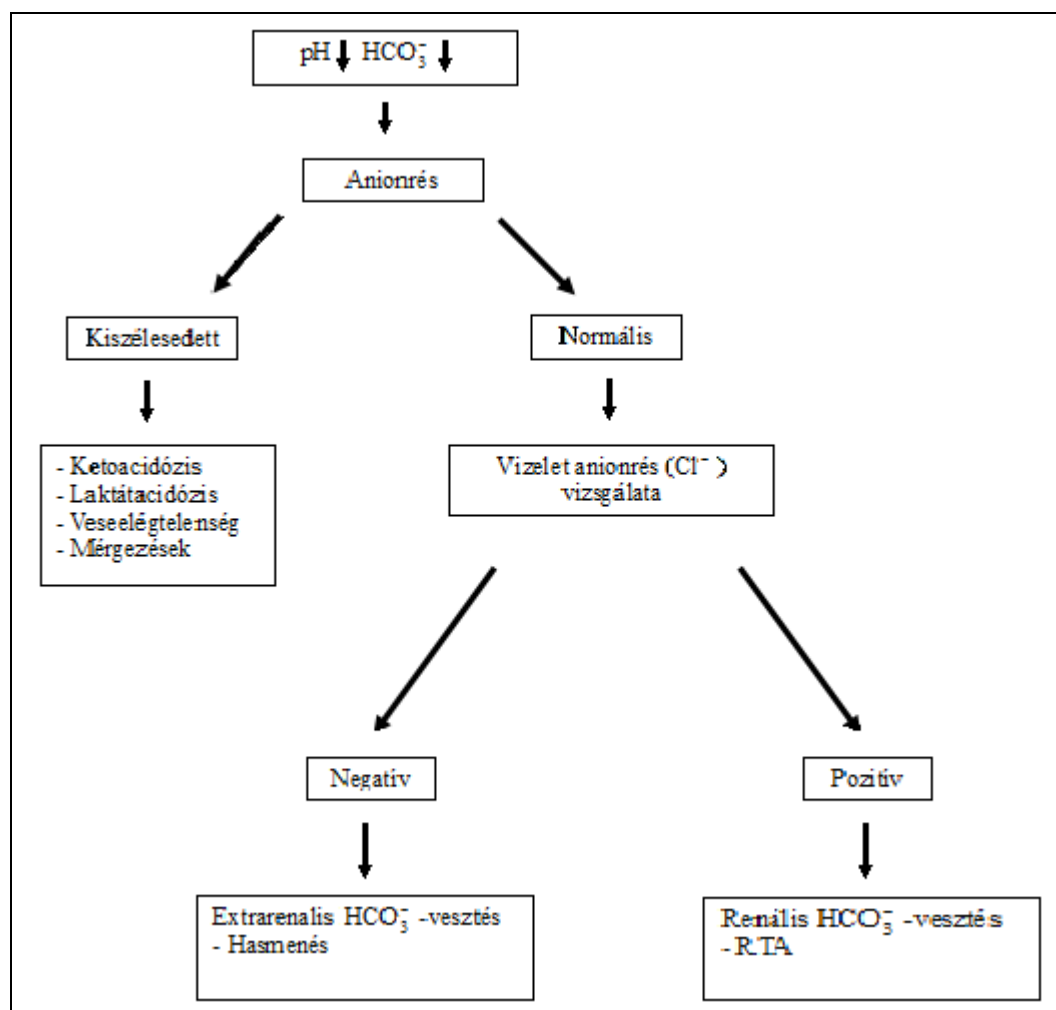
### **Normális anionréssel járó hiperklorémiás metabolikus acidózisok (25. táblázat 2)**

Bikarbonátvesztés történhet székllettel súlyos hasmenés esetén. A húgyúti rendszer anasztomózisainak (ureterosigmoidosztóma) kialakítása után a vizelet  $\text{Cl}^-$  a bélben bikarbonátra cserélődik, illetve az ammónium felszívódik, melyek metabolikus acidózishoz vezetnek.

Renális tubuláris acidózisokban (RTA) a hiperklorémiás metabolikus acidózis oka a vesetubulusok rendellenessége miatt történő bikarbonátvesztés.

### **Diagnosztika**

A metabolikus acidózisok differenciáldiagnózisát a 15. ábra mutatja.



**15. ábra A metabolikus acidózis differenciáldiagnózisa**

Metabolikus acidózis esetén, tehát az anionrés meghatározásával elkülönítjük a savfelszaporodással, vagy bázisvesztéssel járó állapotokat. Kiszélesedett anionrés esetén anamnézis, majd további laborvizsgálatok (vércukor, véralkohol, laktátszint, vesefunkció, toxikológiai vizsgálatok stb.) segítenek.

### **A metabolikus acidózis tünetei**

Enyhe acidózis esetén a beteg tünetmentes, esetleg fejfájás, fáradtságérzés, gyakrabban hányinger, hányás, hasi fájdalom jelentkezhet.

Súlyos metabolikus acidózisban típusos tünet a Kussmaul légzés, mely a kompenzációs hyperventilláció jele. Tachycardia és szívrítmuszavarok észlelhetők, csökken a myocardium kontraktilitása és az erek és a szív catecholamin érzékenysége, melyek tüdőödémához, illetve hypotóniához vezetnek. Különböző mélységű tudatzavarok is kialakulhatnak.

### **A metabolikus acidózis szerepe vesebetegségben**

Az acidózis fokozza csont-reszorpciót, így felgyorsítja a krónikus vesebetegséggel, vagy tubuláris funkciózavarral járó csontbetegség progresszióját. A krónikus metabolikus acidózis önmagában is gyorsítja a vesebetegség progresszióját.

### **Kezelés**

Elsődleges az alapbetegség, az etiológiai tényezők felismerése és kezelése.

A diabeteses ketoacidózisban elsősorban a parenterális folyadékbevitel és az inzulin (illetve sz.e. glukóz) adagolása, alkoholos ketoacidózisban a folyadékbevitel mellett a glukóz pótlás nagy jelentőségű. A laktátacidózis kezelésében a kiváltó kórállapotot kell mielőbb megszüntetni.

Az etilén-glikol- és metanolmérgezés kezelésekor az alkohol-dehidrogenáz működését gátoljuk (i.v. etanollal vagy fomepizollal), hogy a toxikus metabolitok keletkezését elkerüljük. A keletkezett toxikus metabolitok HD-kezeléssel távolítandók el. Szalicilát-mérgezésben a vizelet alkalinizálásával (nátrium-bikarbonátot adunk) a szalicilát renális kiválasztását növelhetjük, súlyos esetben mielőbb HD-kezelés végzendő.

A metabolikus acidózis báziskezelése pH 7,0 alatt javasolt. Nátrium-bikarbonát akut esetben intravénásan 8,4%-os (1 mólos) vagy 4,2%-os (0,5 mólos) oldat formájában adható, a teljes korrekciót kerülni kell és figyelembe kell venni a nátriumterhelést is és a hipokalémizáló hatást.

### **Metabolikus alkalózis**

Oka sav- (hidrogénion) vesztes, vagy fokozott alkáli bevitel lehet. A hidrogénion vesztese a gastrointestinalumon (pl. hányás), vagy a vesén keresztül történhet. A többlet  $\text{HCO}_3^-$  általában gyorsan kiürül; ahhoz, hogy a metabolikus alkalózis fennmaradjon a  $\text{HCO}_3^-$  filtrációját csökkentő, vagy reabsorptióját és képződését serkentő egyéb tényezők szükségesek. Ezek leggyakrabban a hypovolémia, a hypokalémia, a hypochlorémia, a hyperaldosteronismus (primer, vagy szekunder), illetve a csökkent GFR. A metabolikus alkalózis okait a 26. táblázat foglalja össze.

## 27. táblázat A metabolikus alkalózis okai

<p>1) Metabolikus alkalózis hidrogénion veszteség miatt</p> <p>a) Gyomorsavvesztés</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hányás</li> <li>2. Nazogasztrikus szonda</li> </ol> <p>b) Kacs- és tiazid-diuretikumok túlzott alkalmazása</p> <p>c) Primer vesetubulus rendellenességek:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bartter-szindróma,</li> <li>2. Gitelman-szindróma</li> </ol> <p>d) A renin-angiotenzin-aldoszteron szekréció zavarai: Hypermineralocorticizmus</p> <p>2) Metabolikus alkalózis túlzott alkáli bevitel miatt</p> <p>a) Túlzott alkáli bevitel csökkent GFR mellett</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nagy mennyiségű szódabikarbóna szedés</li> <li>2. Bikarbonáttá metabolizálódó anyagok (pl. citrát, acetát, laktát) szedése</li> </ol>
--

### Metabolikus alkalózis H<sup>+</sup> veszteség miatt

Hányás során a hidrogénion veszteség emelkedett bikarbonát koncentrációt, majd bikarbonáturiát okoz. A volumenvesztés aktiválja a RAAS rendszert (szekunder hiperaldoszteronizmus), mely HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> reabszorpciót, valamint H<sup>+</sup> - és K<sup>+</sup> -szekréciót idéz elő.

A kacs- és tiazid diuretikumok túlzott bevitele esetén a diuretikumok okozta Na<sup>+</sup> és Cl<sup>-</sup> excretió vezet a volumendeplációhoz, a szekunder hiperaldoszteronizmushoz, a hypokalémiához és a metabolikus alkalózishoz.

Fokozott mineralocorticoid hatás esetén maga az aldoszteron (pl. primer hiperaldoszteronizmus), vagy aldoszteronszerű hatás, valamint a hypokalaemia tartja fenn a metabolikus alkalózist.

### Metabolikus alkalózis túlzott alkáli bevitel miatt

Súlyos akut vagy krónikus veseelégtelenségben a csökkent GFR miatt csökken a HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exkréciója, így nagymennyiségű szódabikarbóna, nátrium-bikarbonát infúzió, vagy citrát (transzfúziók) bevitele metabolikus alkalózishoz vezethet.

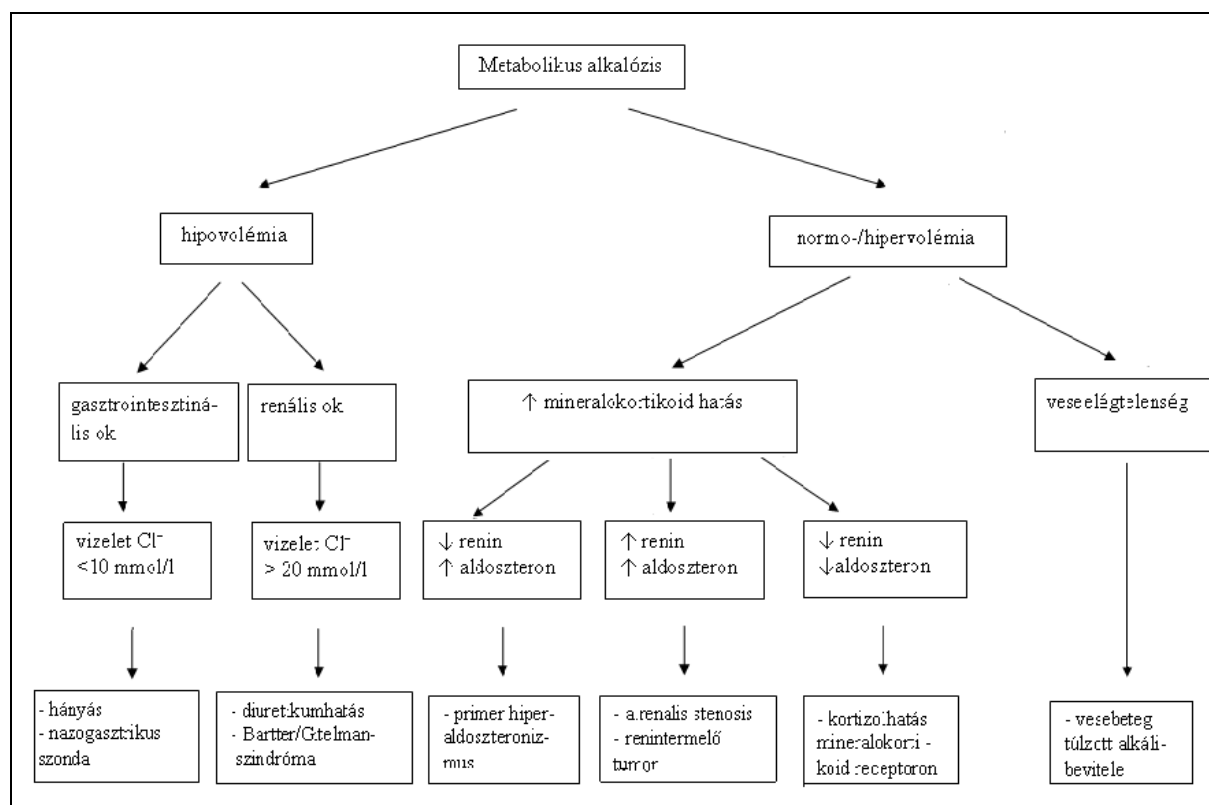
## A metabolikus alkalózis tünetei

Bár általában az alapbetegség és a kísérő hypokalémia tünetei dominálnak, az alkalózis önmagában is okozhat zavartságot, arritmiákat, neuromuscularis, zavarokat. A pH emelkedése csökkent szérumban ionizált  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációhoz, tetániához vezethet.

## Diagnosztika

Az anamnézis és a fizikális vizsgálat gyakran elég lehet a metabolikus alkalózis okának megtalálásában. Első lépésben a hidráltsági állapotot, illetve azt kell felmérni, hogy a beteg hypo-, normo- vagy hipertóniás-e.

A metabolikus alkalózis differenciáldiagnózisát a 16. ábra mutatja



16. ábra A metabolikus alkalózis differenciáldiagnózisa

## Kezelés

Alapvető az alapbetegség kezelése: hányáscsillapítás, mellékvese adenóma, Cushing-kór esetén sebészi, vagy artéria renális stenosisban intervenciós radiológiai kezelés. Az alkalózist kiváltó szereket (diuretikum, szódadikarbóna, citrát stb.) el kell hagyni.

**A respiratórikus pH-változások taglalása a pulmonológia feladata.**