

Funkční anatomie ledvin

Clearance

Protiproudový systém

doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.

Fyziologický ústav

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity



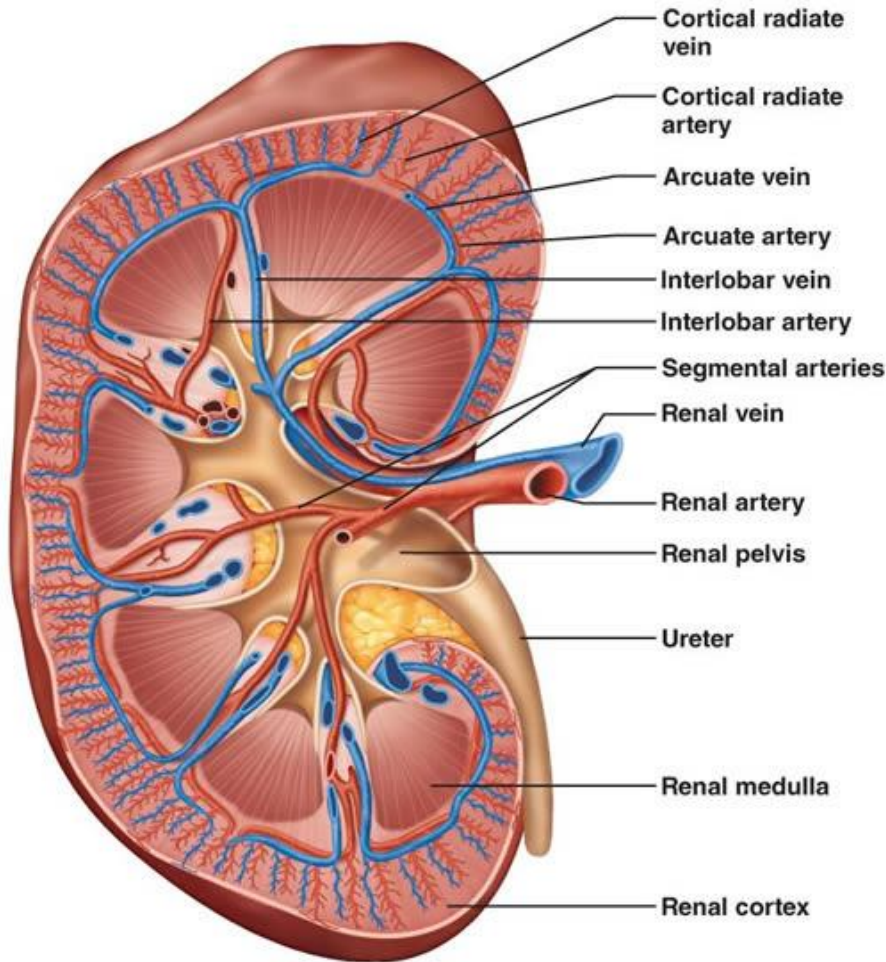
Tato prezentace obsahuje pouze stručný výtah nejdůležitějších pojmů a faktů. V žádném případě není sama o sobě dostatečným zdrojem pro studium ke zkoušce z Fyziologie.



Funkce ledvin

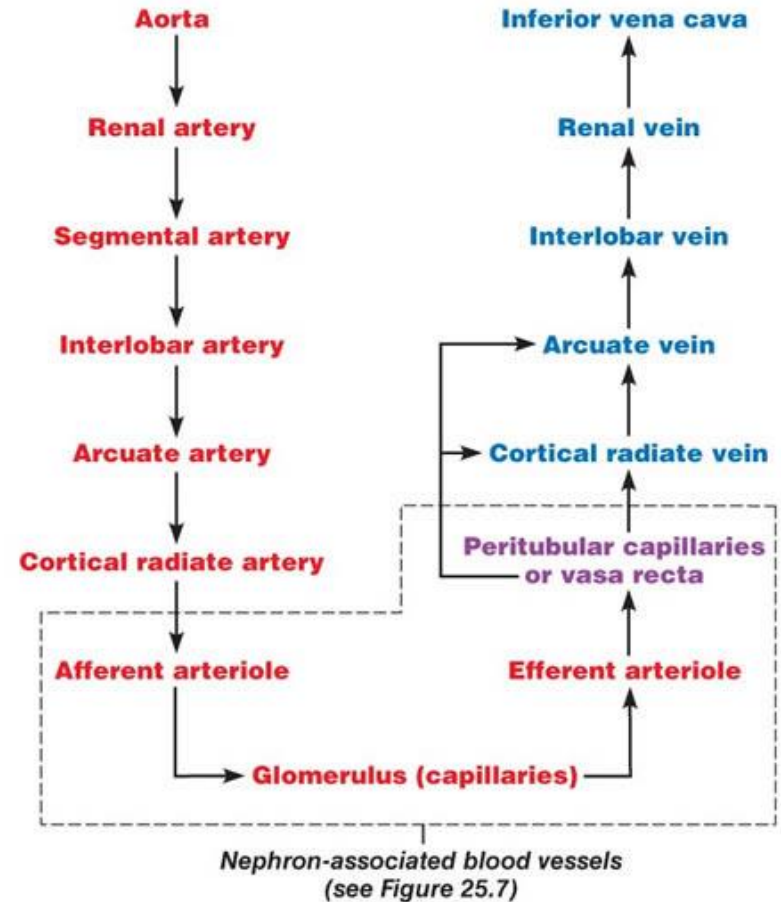
- Vylučování odpadních produktů a toxinů
(vstup zvnějšku nebo produkce v rámci metabolických dějů)
- Kontrola objemu a složení tělesných tekutin, osmolality
- Udržování acidobazické rovnováhy
- Regulace krevního tlaku
- Sekrece, metabolismus a exkrece hormonů
(renin, erythropoetin, kininy, prostaglandiny, 1,25-diOHcholekalCIFerol)
- Glukoneogenéza

Struktura ledvin



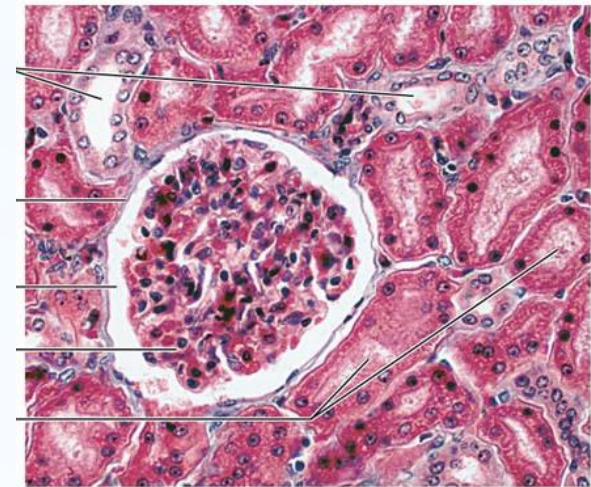
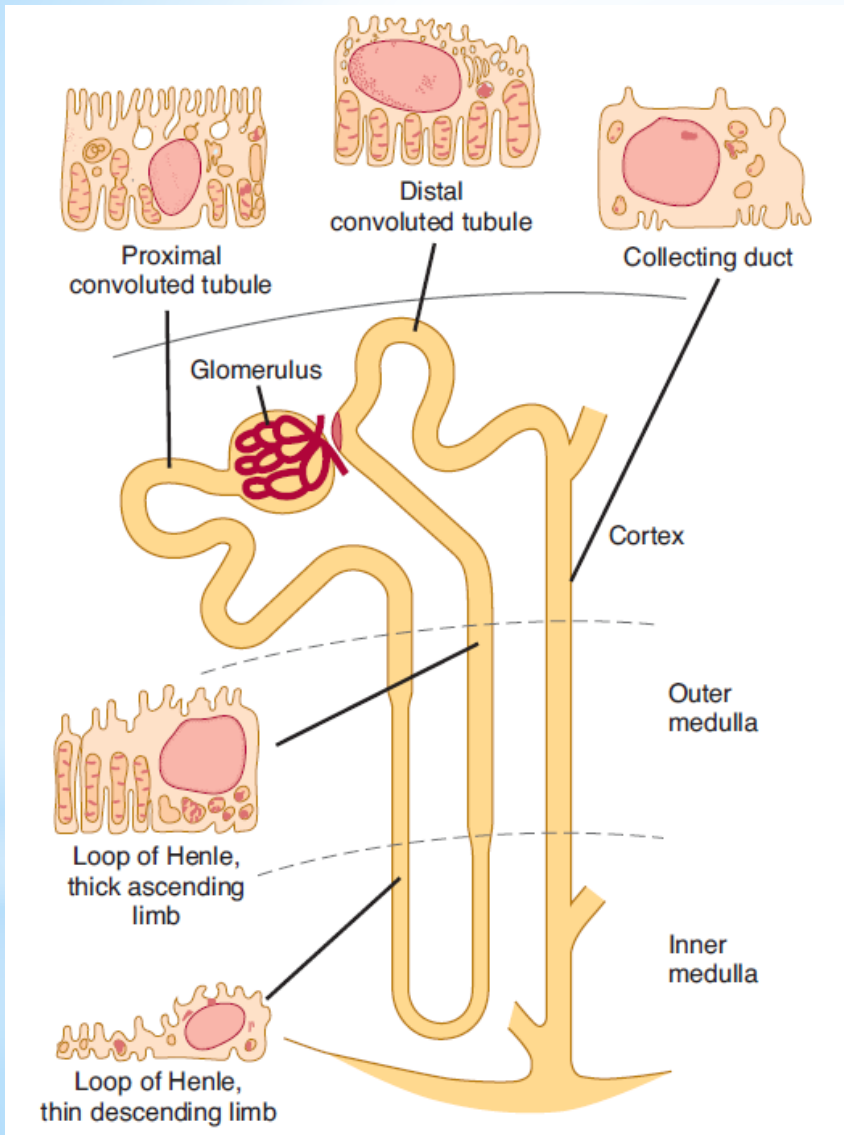
(a) Frontal section illustrating major blood vessels

© 2013 Pearson Education, Inc.



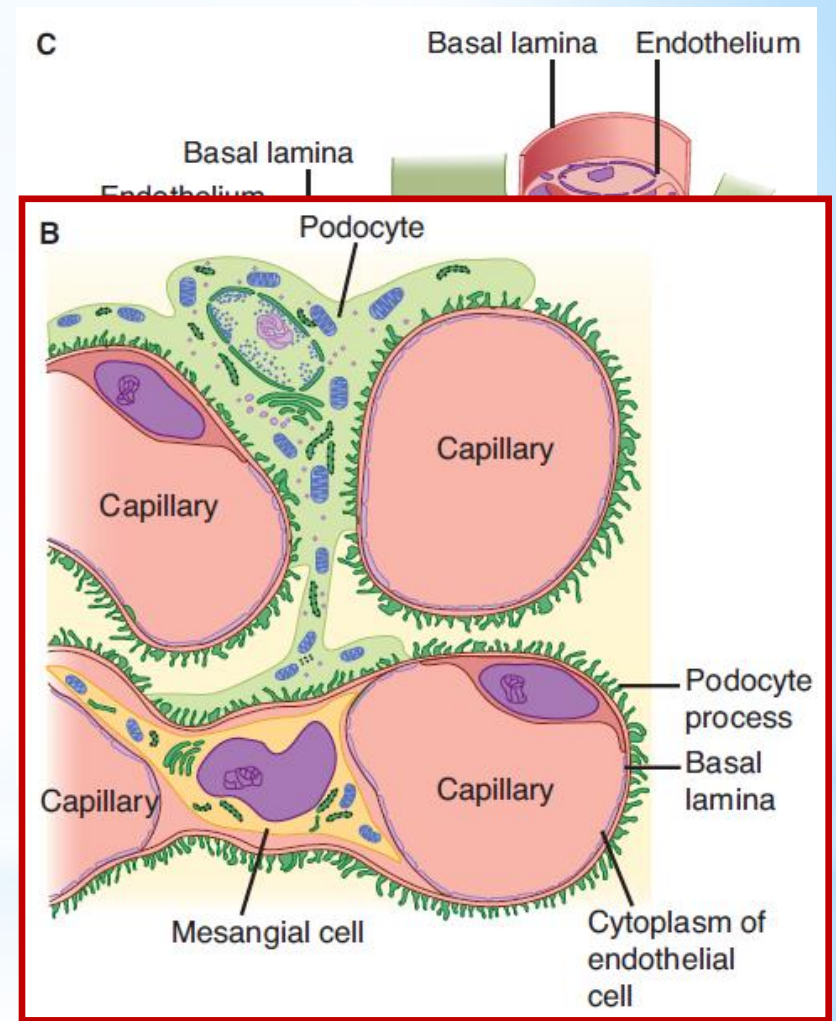
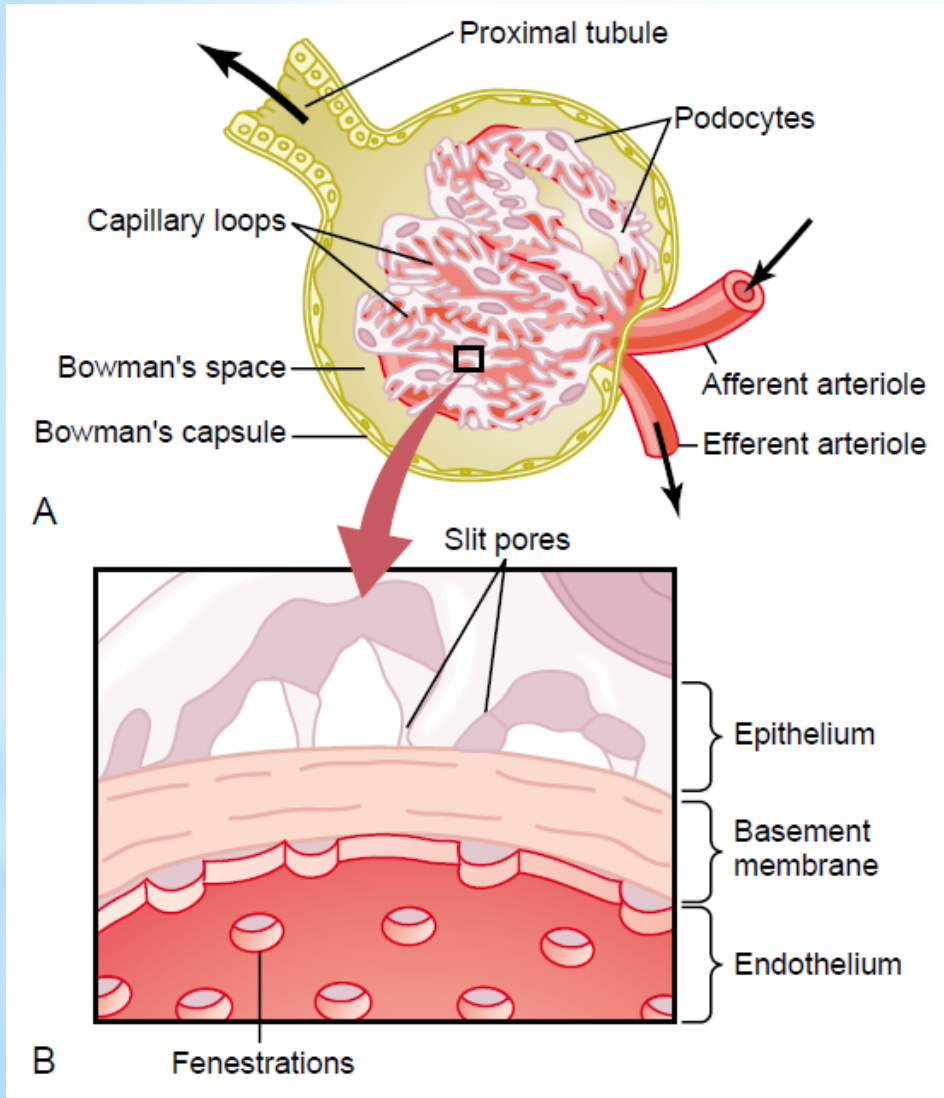
(b) Path of blood flow through renal blood vessels

Struktura nefronu

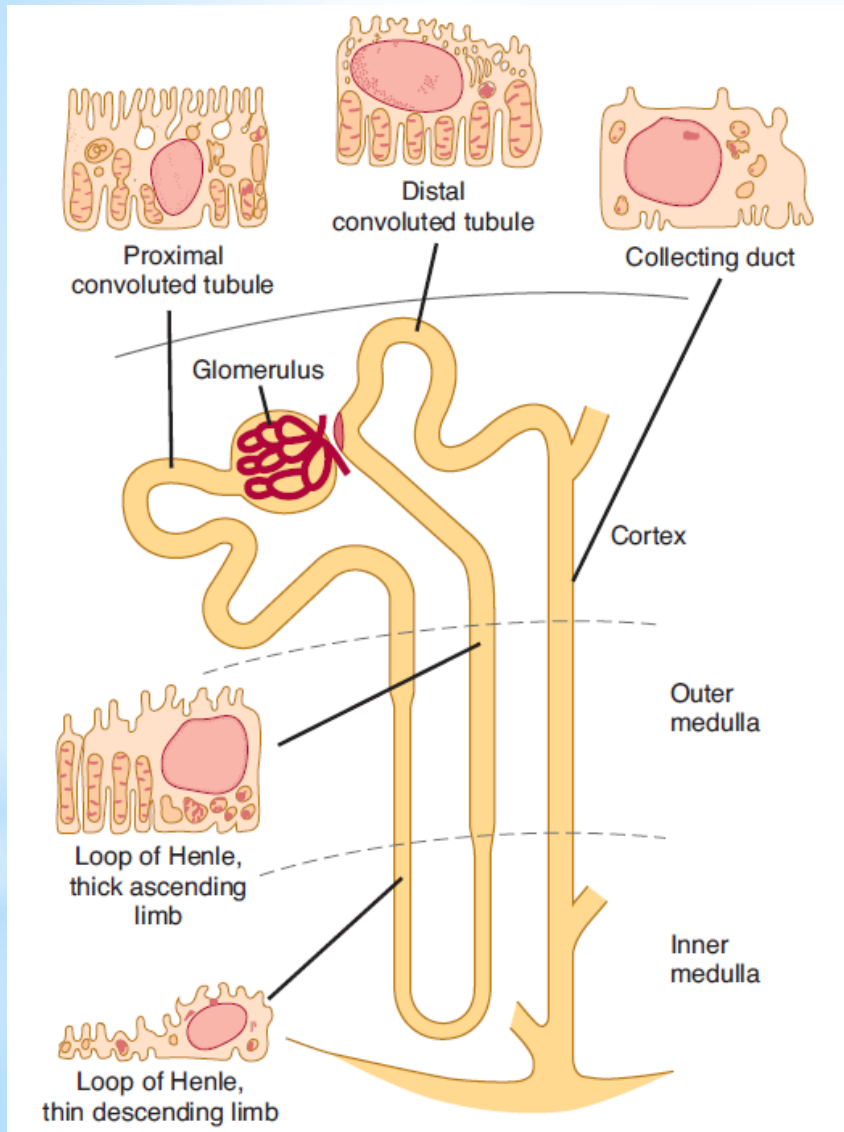


Renal cortical tissue (180×)

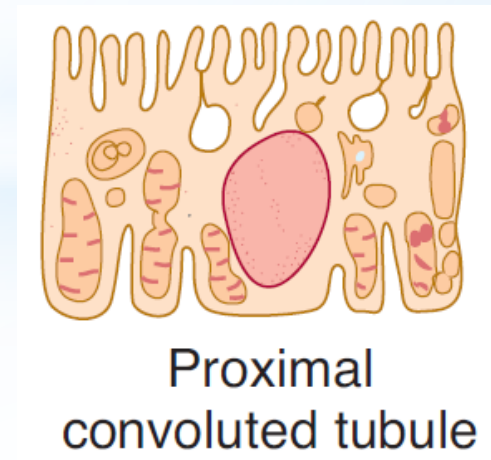
Struktura nefronu - glomerulus



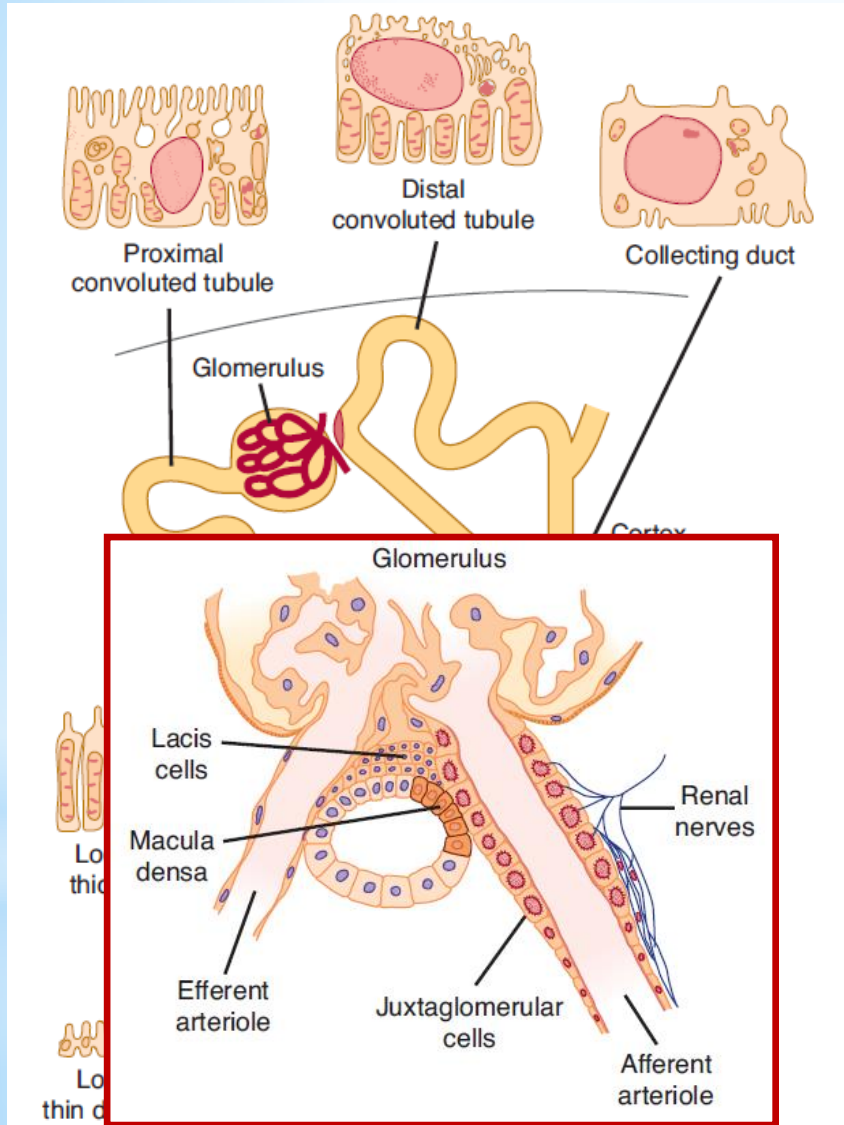
Struktura nefronu - tubulus



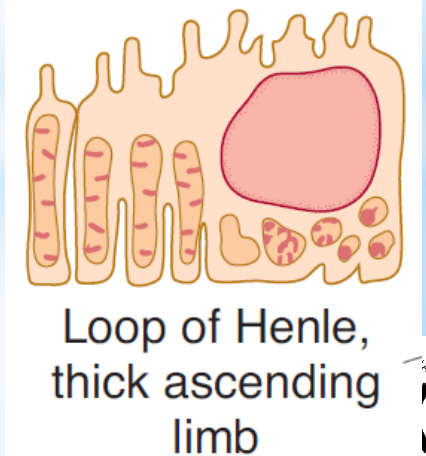
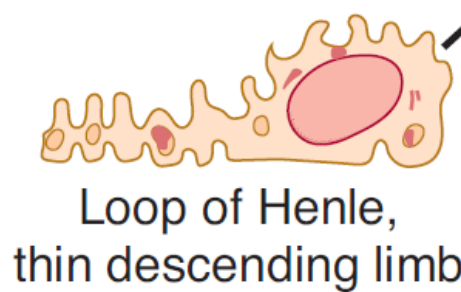
- glomerulus
- proximální stočený kanálek



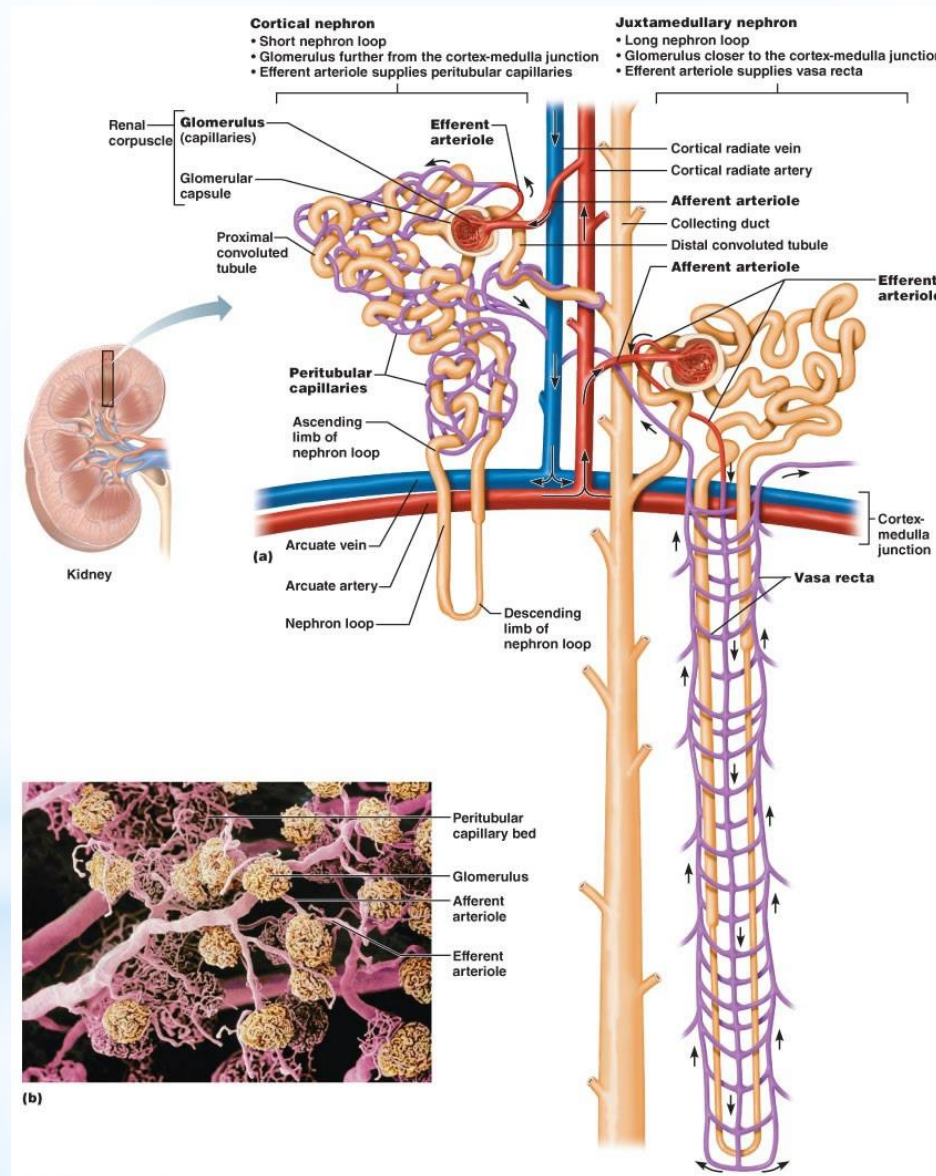
Struktura nefronu - tubulus



- glomerulus
- proximální stočený kanálek
- Henleova klička

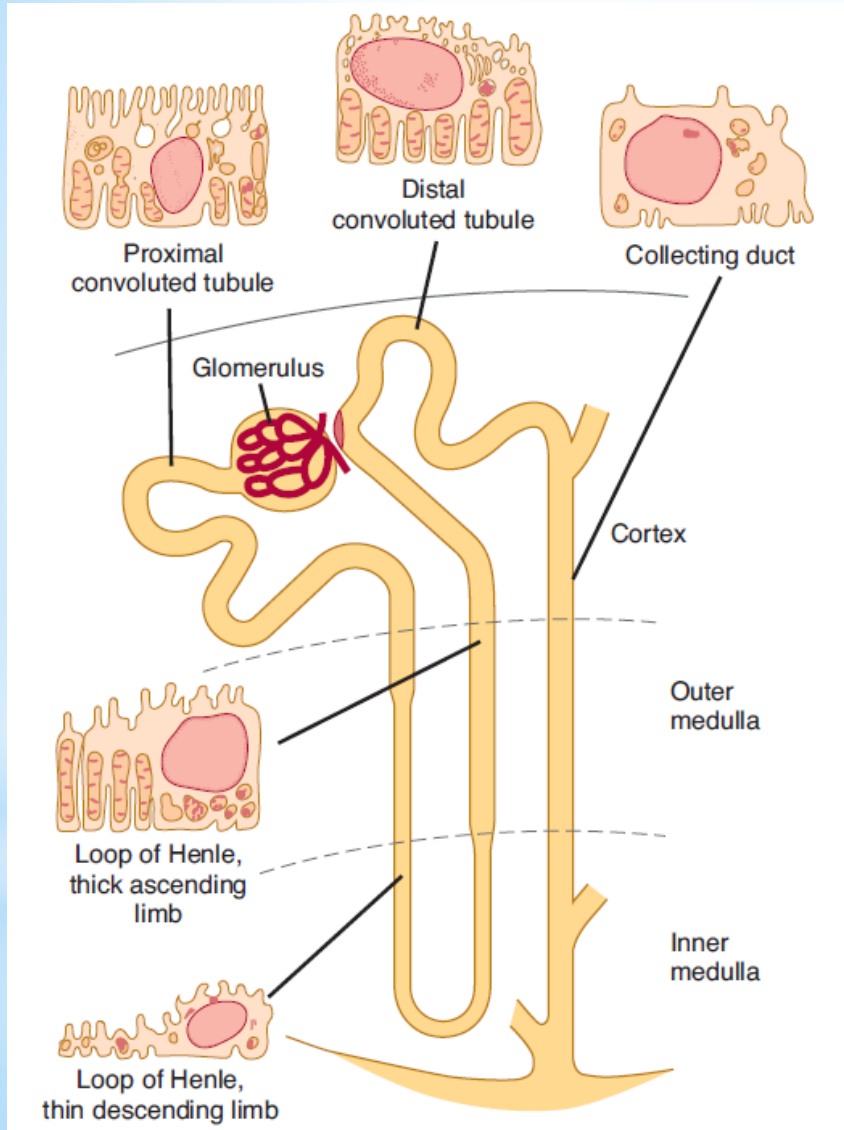


Struktura nefronu - tubulus

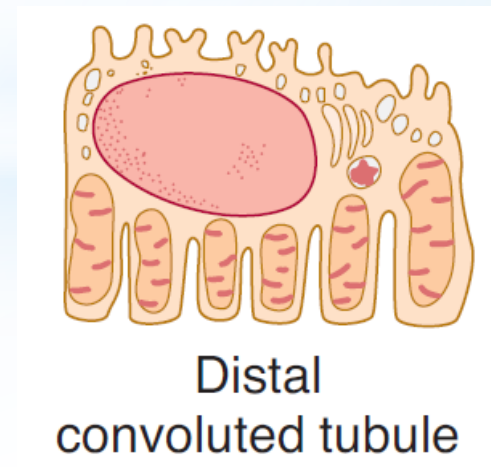


<http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio211/chap25/chap25.htm>

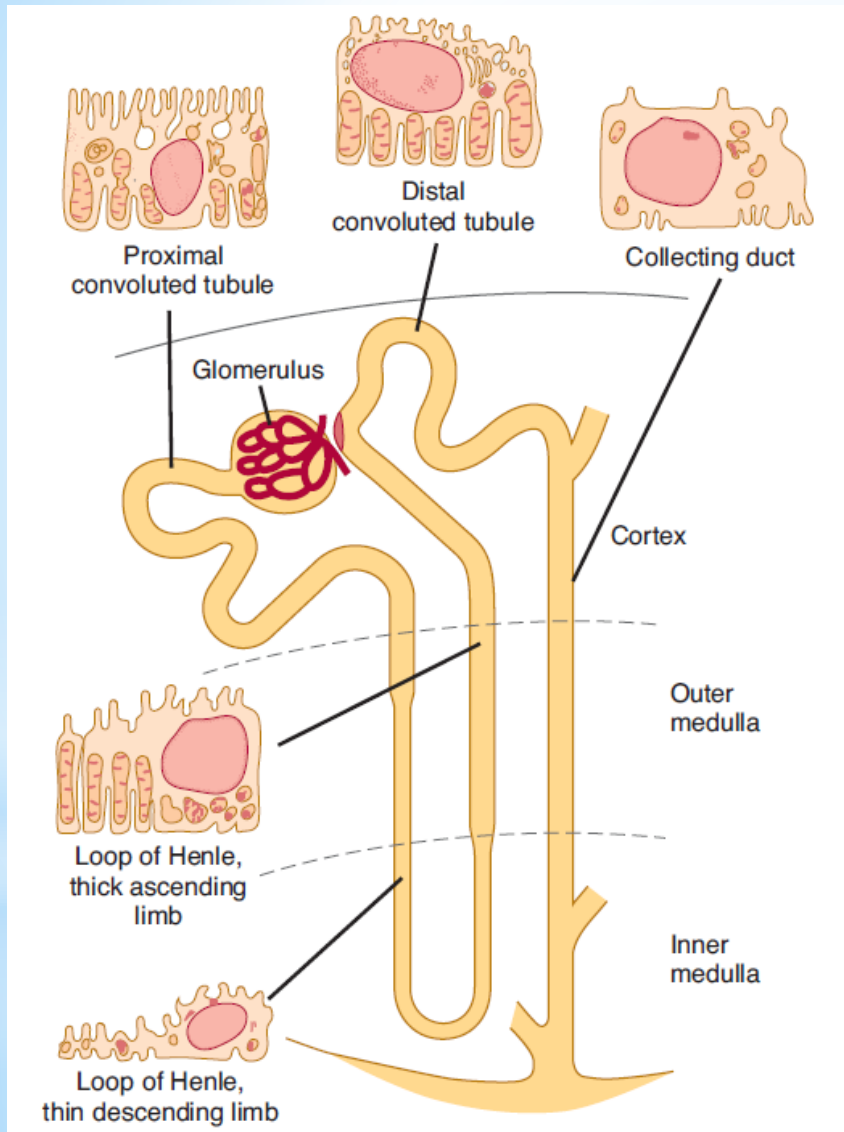
Struktura nefronu - tubulus



- glomerulus
- proximální stočený kanálek
- Henleova klička
- distální stočený kanálek



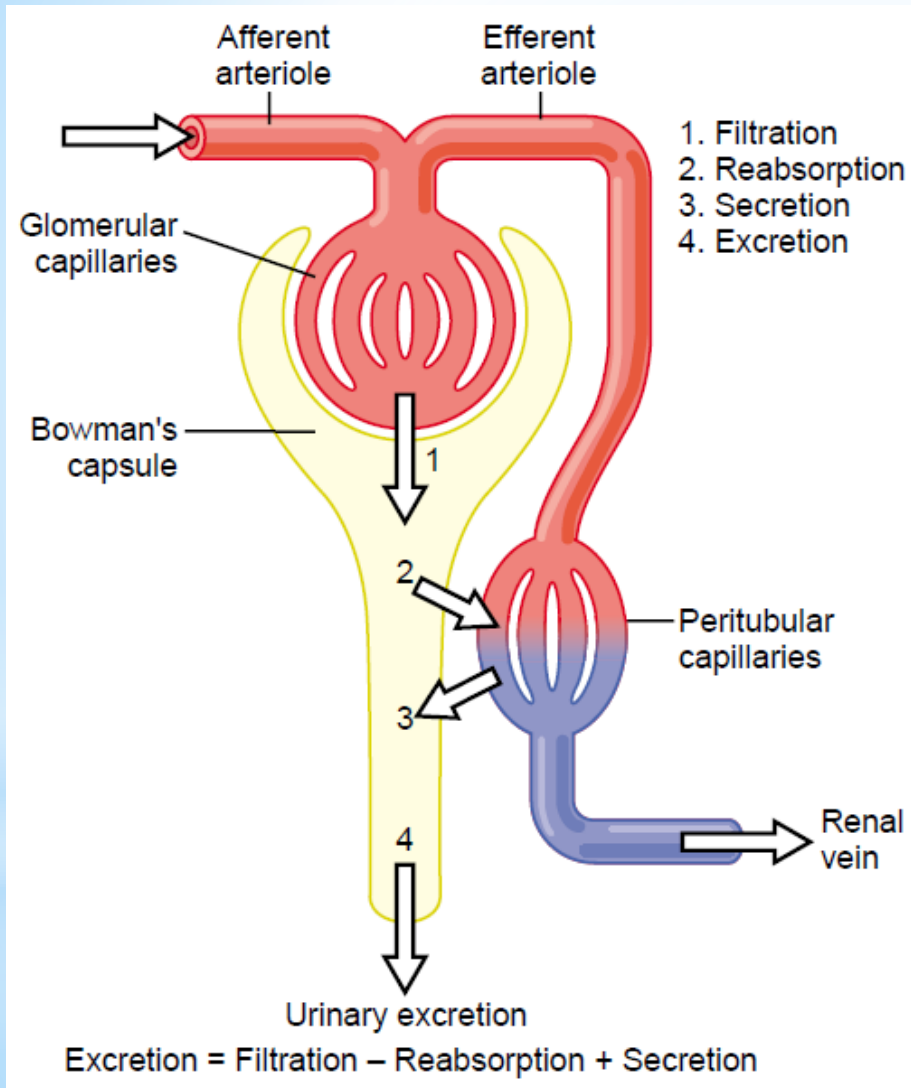
Struktura nefronu - tubulus



- glomerulus
- proximální stočený kanálek
- Henleova klička
- distální stočený kanálek
- sběrný kanálek

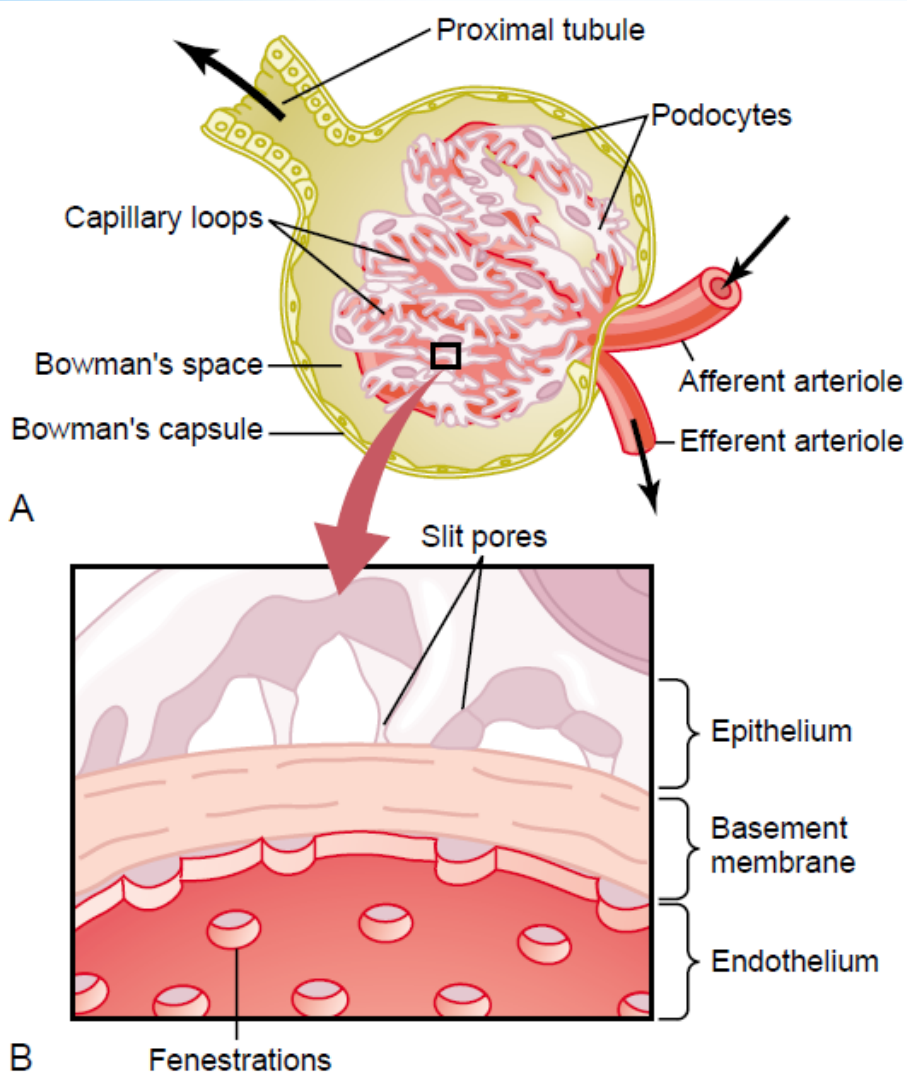


Tvorba moče



- 1) Glomerulární filtrace
- 2) Tubulární resorpce
- 3) Tubulární sekrece
- 4) Exkrece moči

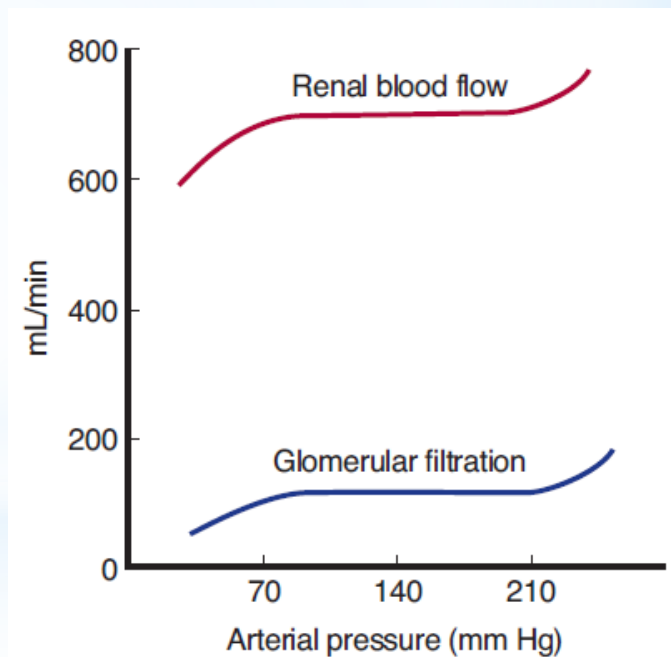
Tvorba moče - Glomerulární filtrace



$GFR = 125 \text{ ml/min} = 180 \text{ l/den}$

$FF = 0,2$

profiltrováno 20% plazmy!



Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd edition

Tvorba moče - Glomerulární filtrace

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) závisí na:

- 1) Kapilární filtračním koeficientu K_f
(permeabilita a plocha glomerulární membrány)
- 2) Rovnováze hydrostatických a koloidně-osmotických sil

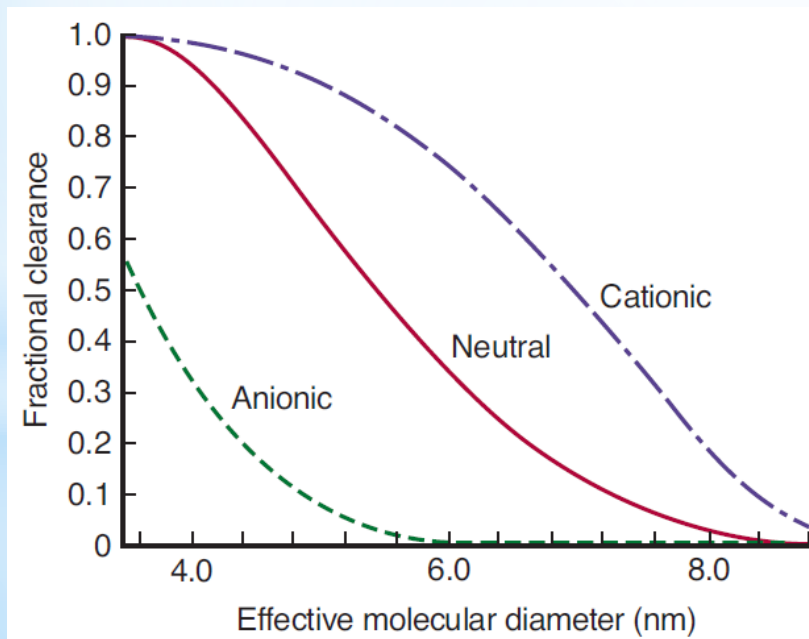
$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$

Tvorba moče - Glomerulární filtrace

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) závisí na:

- 1) Kapilární filtračním koeficientu K_f
(permeabilita a plocha glomerulární membrány)

Permeabilita



Ganong's Review of Medical Physiology

albumin: průměr cca 7 nM

ztráta náboje membrány



proteinurie (albuminurie)

Tvorba moče - Glomerulární filtrace

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) závisí na:

- 1) Kapilární filtračním koeficientu K_f
(permeabilita a plocha glomerulární membrány)

Permeabilita

Velikost kapilárního řečiště

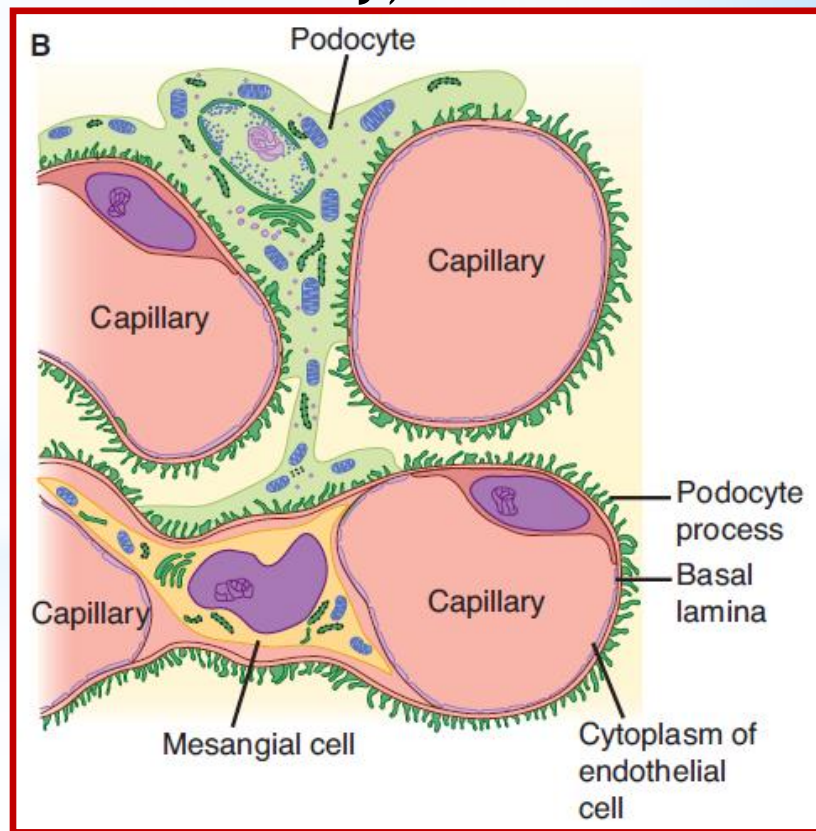
mezangiální buňky:

kontrakce →

zmenšení filtrační

plochy → pokles K_f

→ pokles GFR



Tvorba moče - Glomerulární filtrace

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) závisí na:

- 1) Kapilární filtračním koeficientu K_f
(permeabilita a plocha glomerulární membrány)

Permeabilita

Velikost kapilárního

mezangiální buňky:

kontrakce →

zmenšení filtrační

plochy → pokles K_f

→ pokles GFR

Contraction	Relaxation
Endothelins	ANP
Angiotensin II	Dopamine
Vasopressin	PGE ₂
Norepinephrine	cAMP
Platelet-activating factor	
Platelet-derived growth factor	
Thromboxane A ₂	
PGF ₂	
Leukotrienes C ₄ and D ₄	
Histamine	

Tvorba moče - Glomerulární filtrace

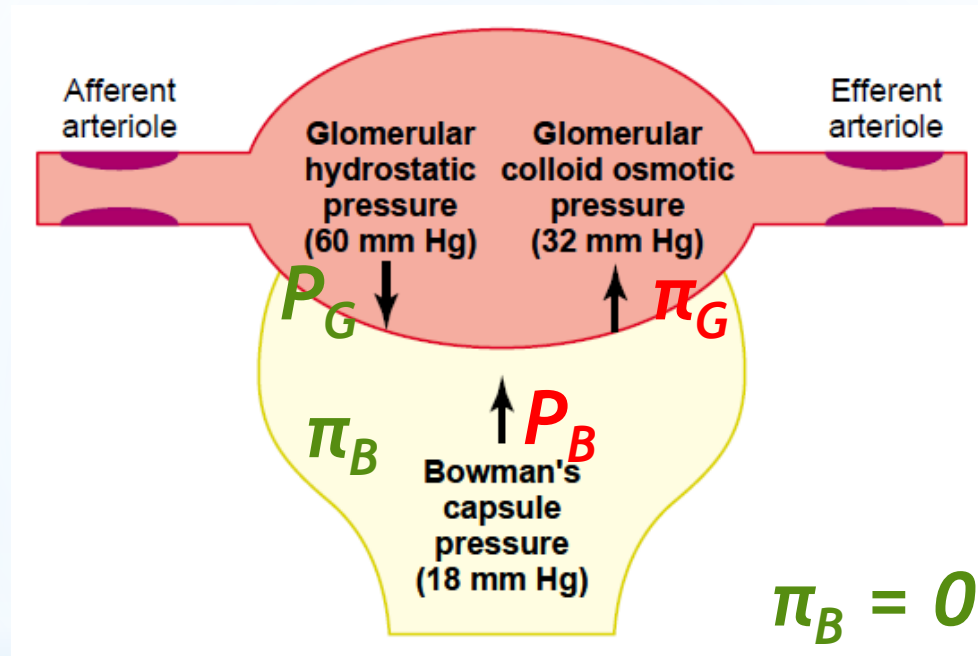
Rychlost glomerulární filtrace (GFR) závisí na:

- 1) Kapilární filtračním koeficientu K_f
(permeabilita a plocha glomerulární membrány)
- 2) Rovnováze hydrostatických a koloidně-osmotických sil

$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$

Tvorba moče - Glomerulární filtrace

$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$



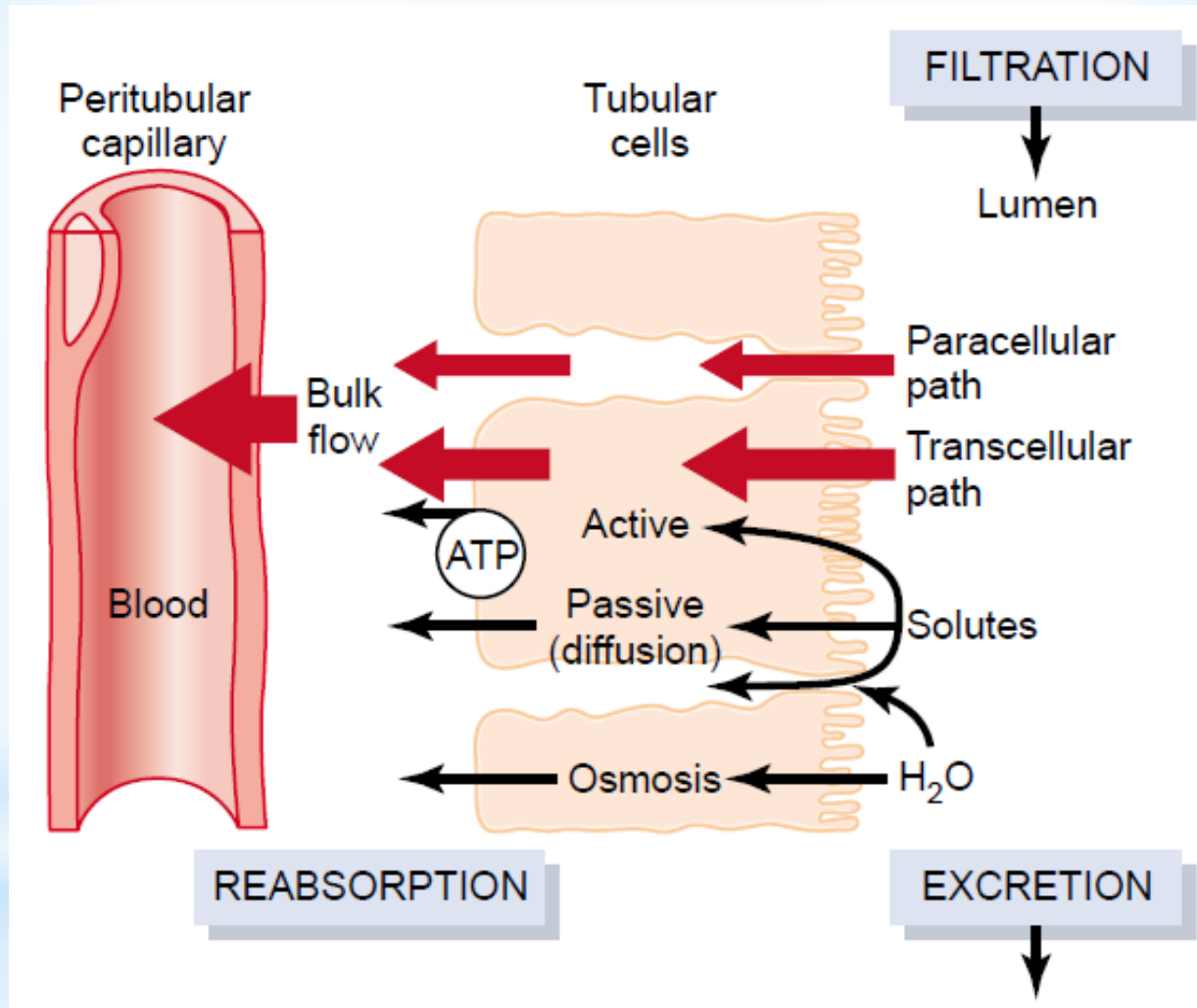
Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Za fyziologických podmínek:

$$\text{čistý filtrační tlak} = P_G + \pi_B - P_B - \pi_G = 60 + 0 - 18 - 32 = 10 \text{ mmHg}$$

$$\text{GFR} = K_f \cdot (P_G + \pi_B - P_B - \pi_G)$$

Tvorba moče – Tubulární procesy



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tvorba moče – Tubulární procesy

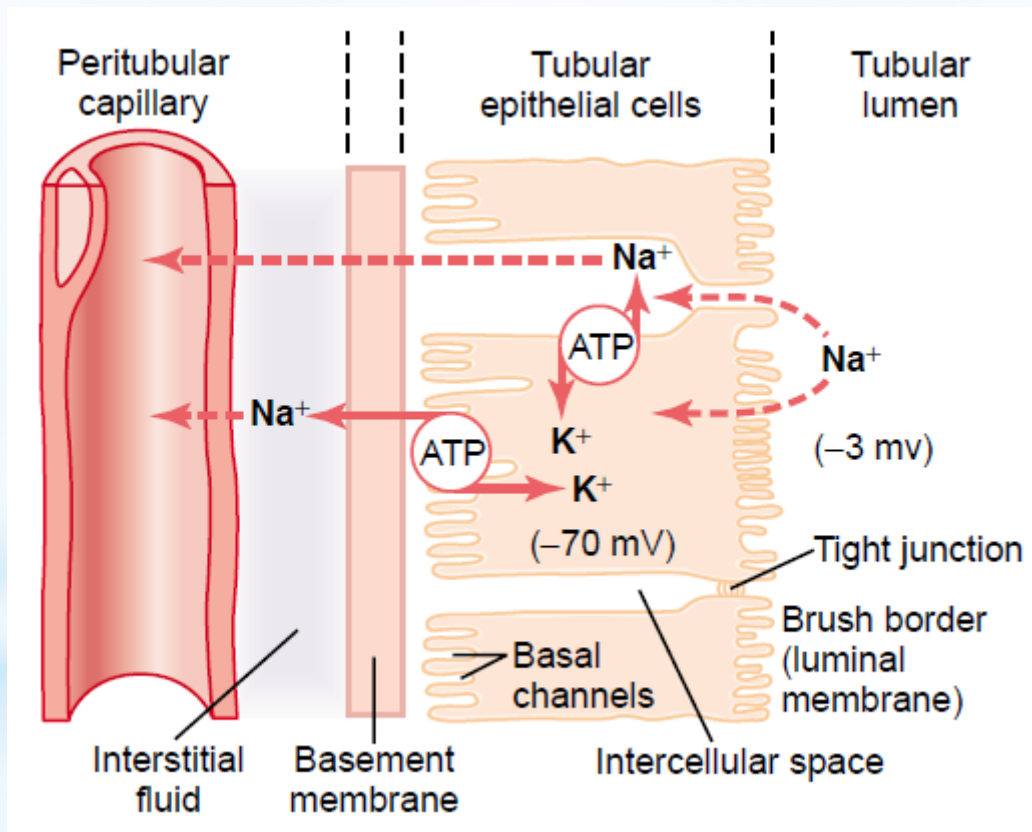
Aktivní transportní mechanismy

- 1) Primární aktivní transport
- 2) Sekundární aktivní transport
- 3) Pinocytóza
(velké molekuly, např. bílkoviny, zejména v proximálním tubulu)

Tvorba moče – Tubulární procesy

Aktivní transportní mechanismy

1) Primární aktivní transport



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tvorba moče – Tubulární procesy

Aktivní transportní mechanismy

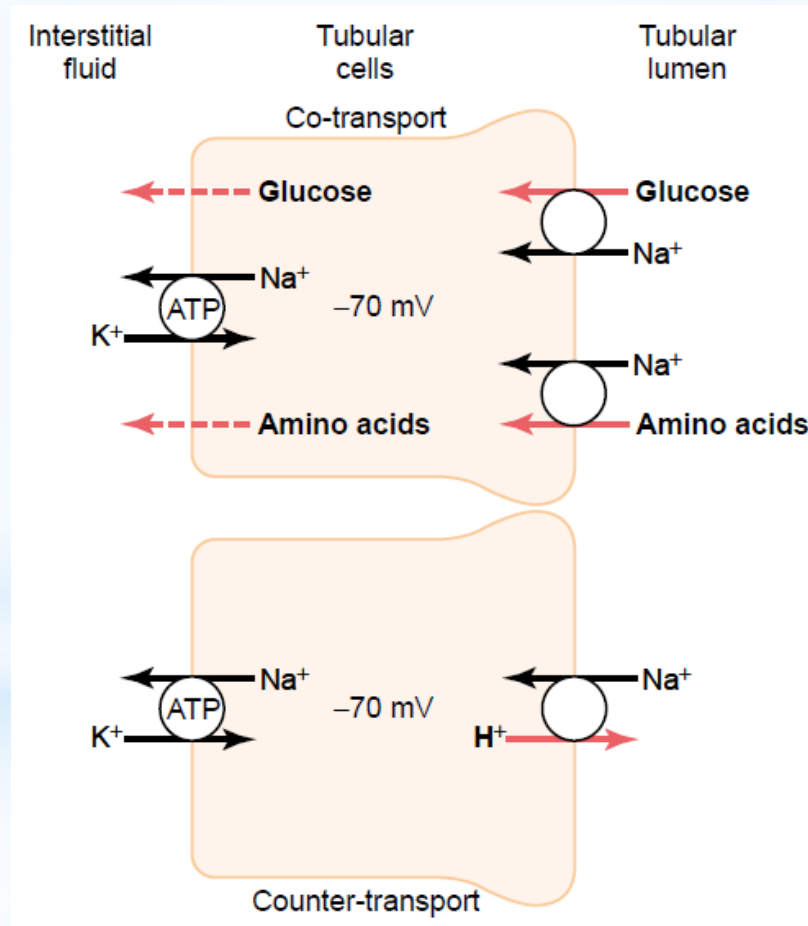
1) Primární aktivní transport

- Na^+/K^+ ATPáza
- H^+ ATPáza
- Ca^{2+} ATPáza

Tvorba moče – Tubulární procesy

Aktivní transportní mechanismy

2) Sekundární aktivní transport



symport

antiport

Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

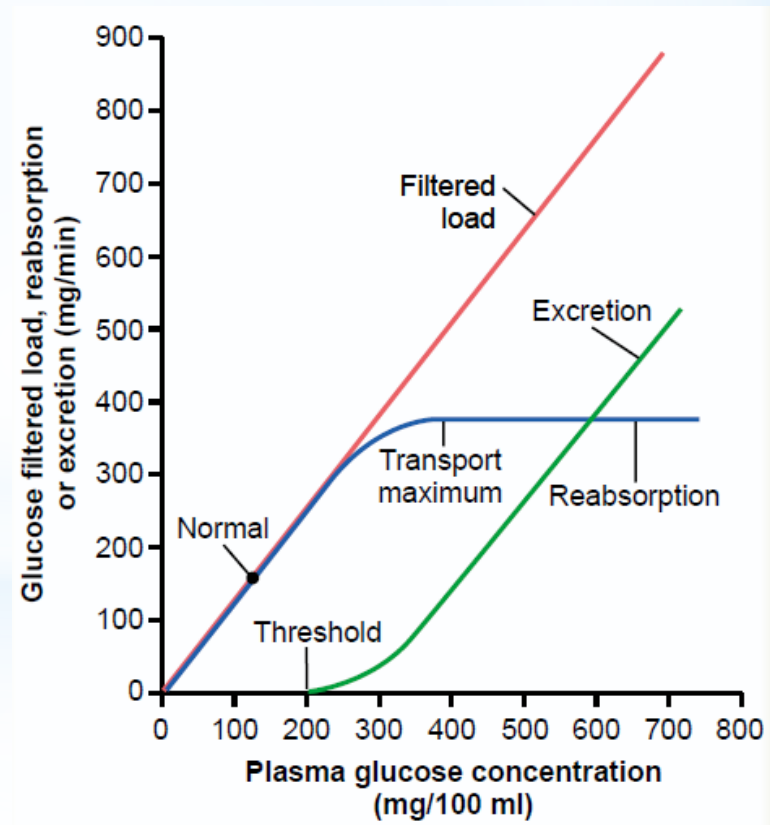
Tvorba moče – Tubulární procesy

Aktivní transportní mechanismy

Látky podléhající aktivnímu transportu mají tzv. **transportní maximum** (dáno saturací přenašeče).

Např. **glukóza**
transportní maximum:
~320 mg/min

diabetes mellitus



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tvorba moče – Tubulární procesy

Aktivní transport

- 1) Primární aktivní transport
- 2) Sekundární aktivní transport
- 3) Pinocytóza
(velké molekuly, např. bílkoviny, z

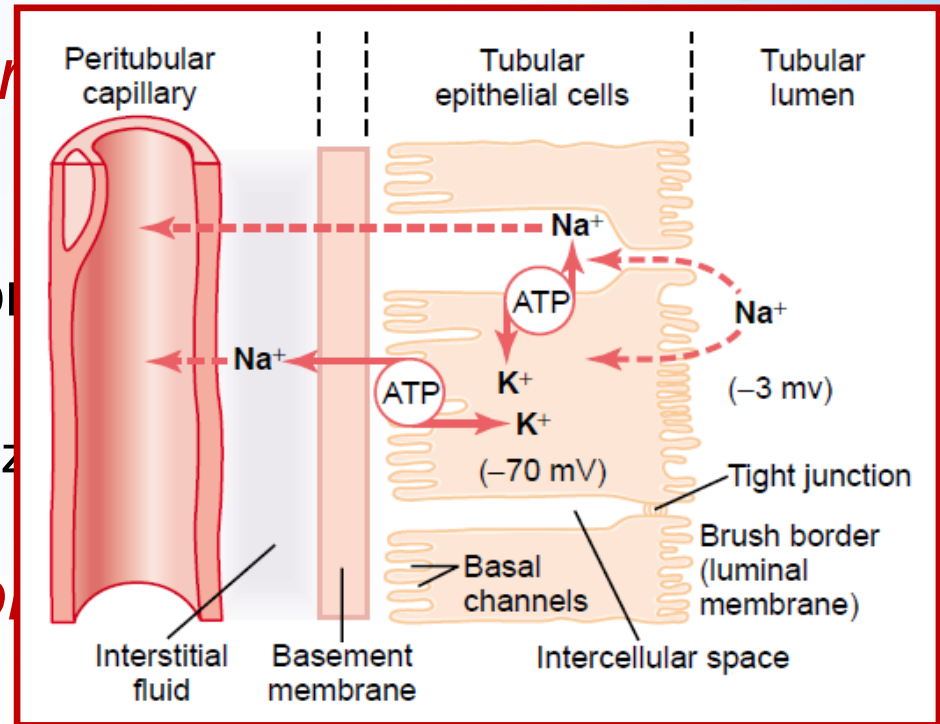
Pasivní transport

- 1) Resorpce H₂O osmózou

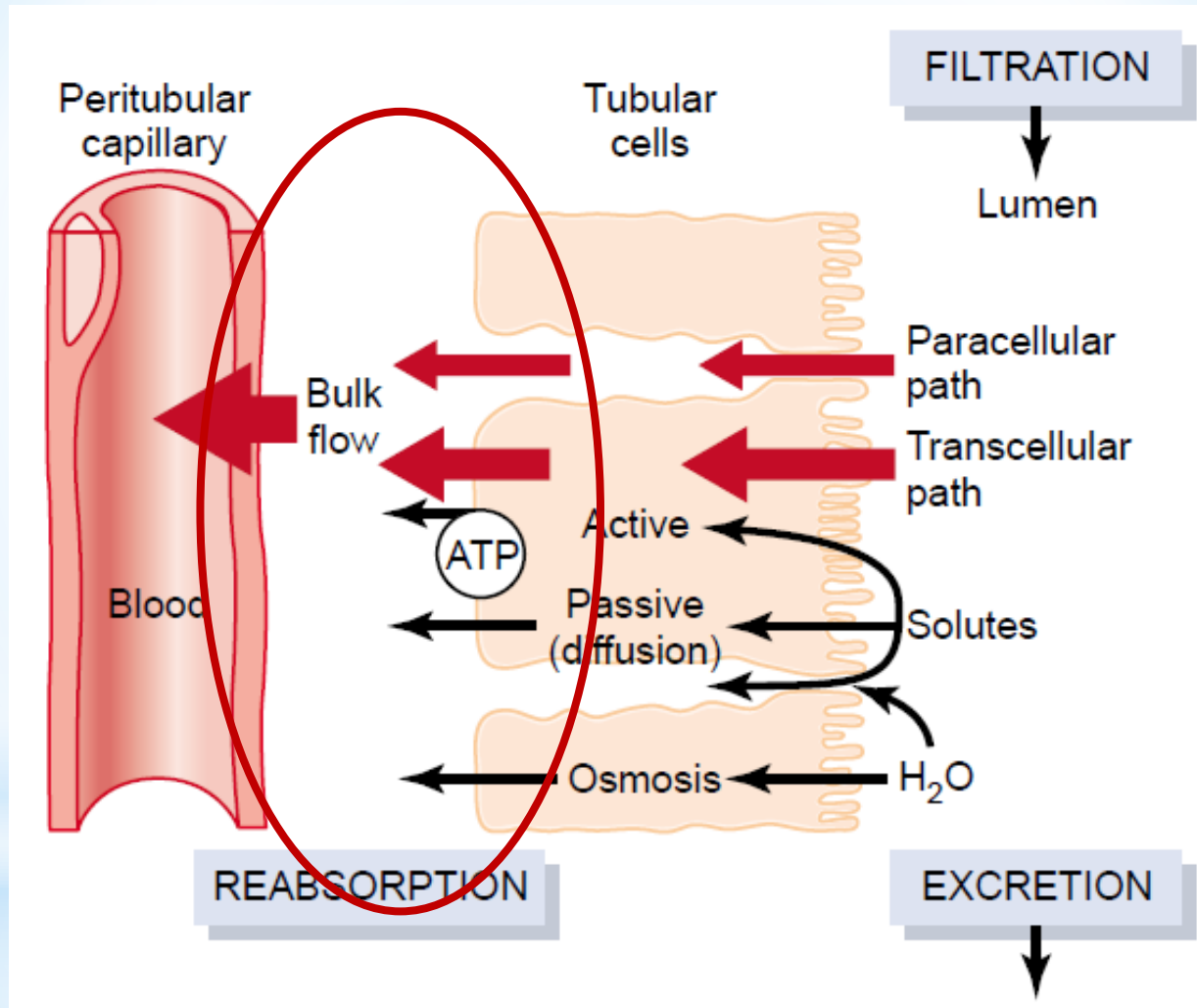
- v proximálním tubulu (vysoce propustný pro H₂O)
- aktivní resorpce solutů → koncentrační gradient mezi lumen a intersticiem → H₂O osmózou do intersticia (gradient zrušen)

- 2) Resorpce solutů difúzí

- Cl⁻ (Na⁺ do intersticia, resorpce vody osmózou)
- urea (resorpce vody osmózou)



Tvorba moče – Tubulární procesy



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tvorba moče – Tubulární procesy

Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu

- tubulární resorpce řízena hydrostatickými a koloidně-osmotickými silami (obdobně jako GFR)

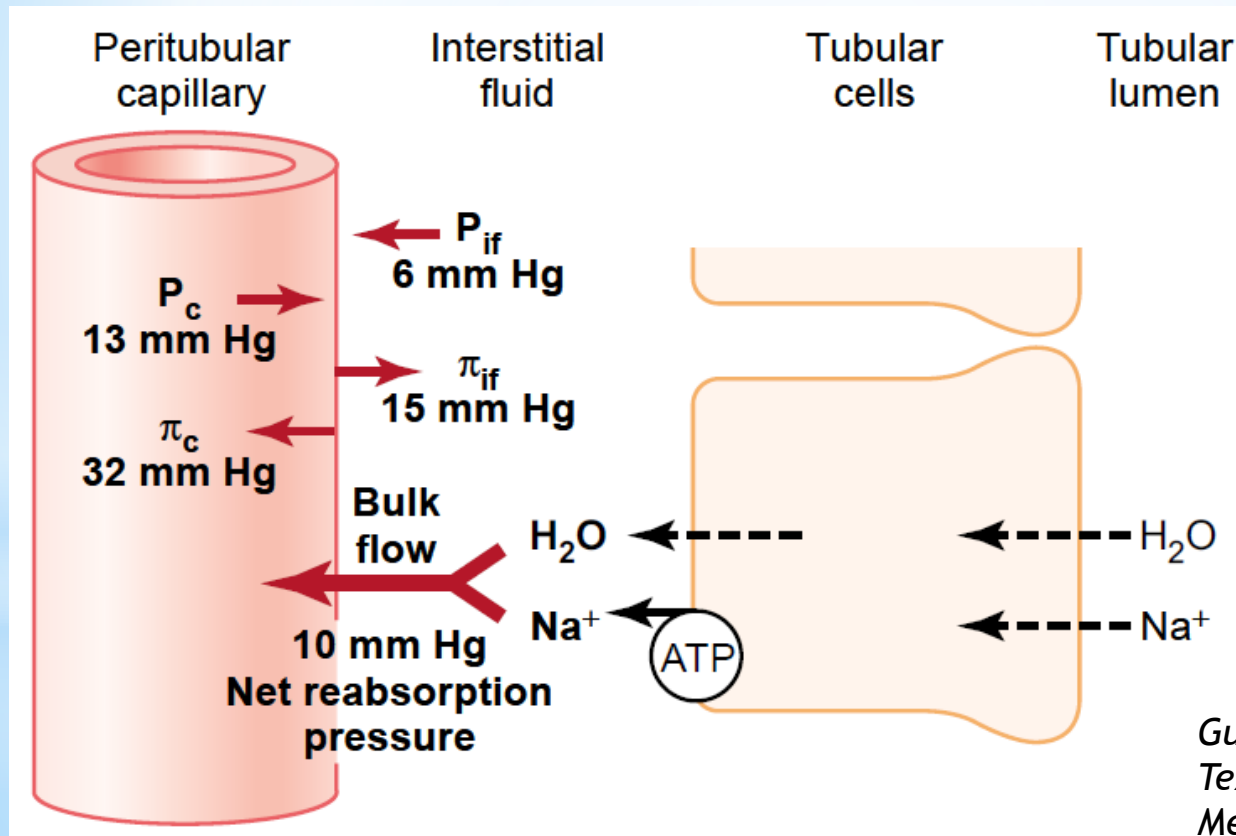
$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$



$$\text{TRR} = K_f \cdot \text{čistá resorpční síla}$$

Tvorba moče – Tubulární procesy

Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu



Guyton & Hall.
Textbook of
Medical Physiology

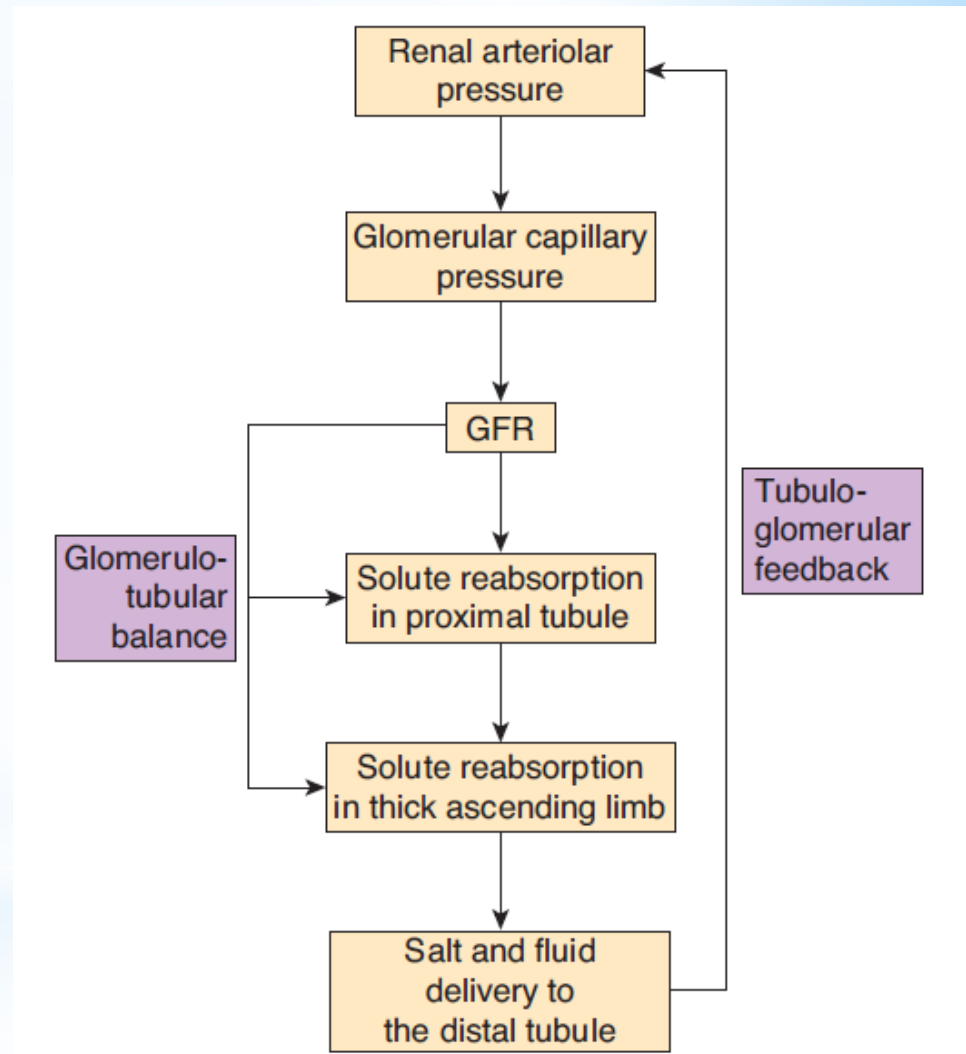
Tvorba moče – Tubulární procesy

Tubuloglomerulární zpětná vazba

↑ GFR → ↑ přítok vody a solutů k macula densa → konstrikce aff. arterioly (tromboxan A₂ ?) → ↓ GFR

Glomerulotubulární rovnováha

↑ GFR → ↑ onkotického tlaku v peritubulárních kapilárách → ↑ resorpce v tubulech



Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd edition

Tvorba moče – Tubulární procesy

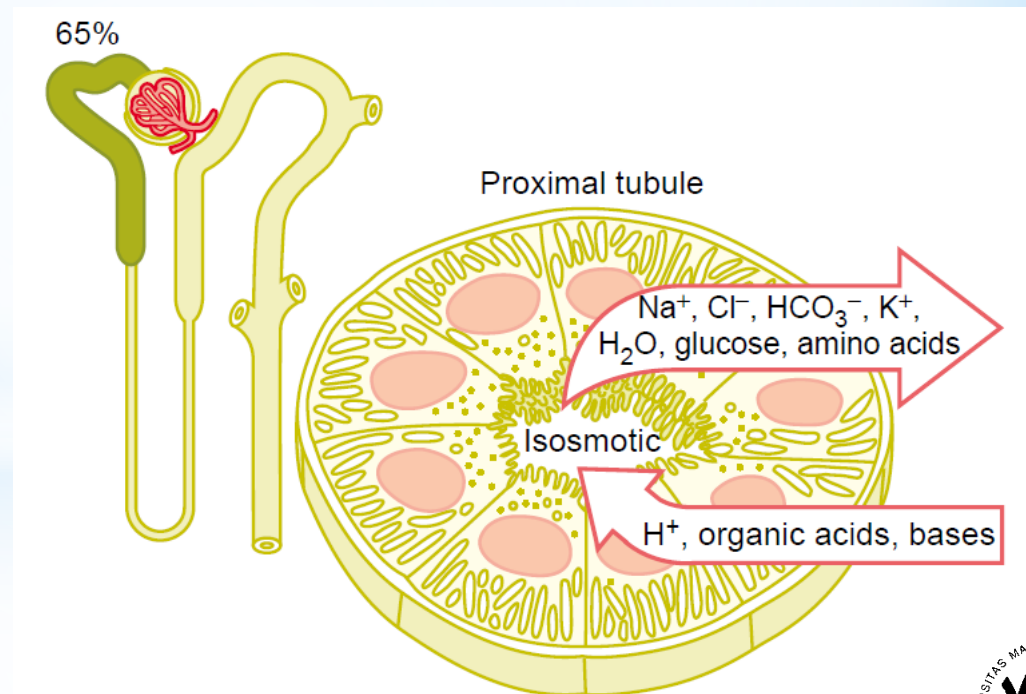
Proximální tubulus

- 1) úplná resorpce látek klíčových pro organismus (glukóza, aminokyseliny)
- 2) částečná resorpce látek důležitých pro organismus (ionty – Na^+ , K^+ , Cl^- , aj.)
- 3) resorpce vody
- 4) sekrece H^+
- 5) resorpce HCO_3^-

Výsledek:

izoosmotická
tekutina,

objem významně
snížen

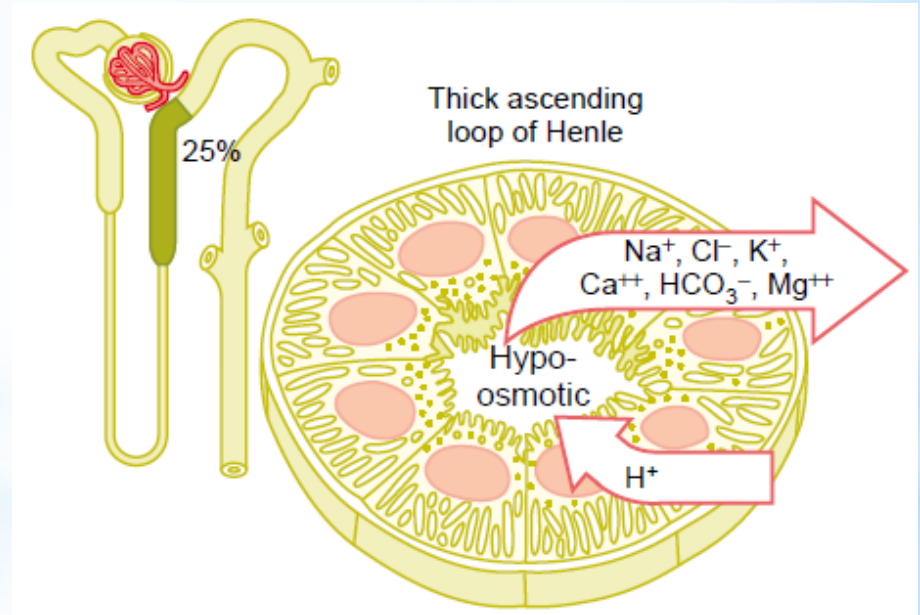
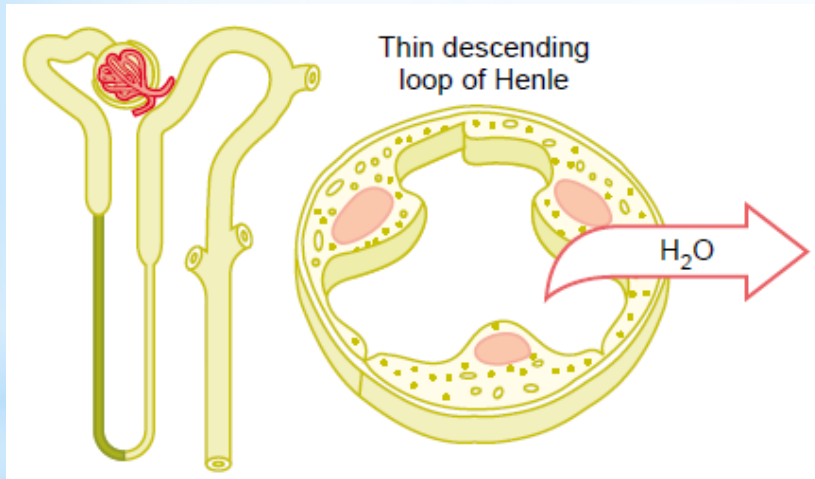


Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tvorba moče – Tubulární procesy

Henleova klička

- 1) **tenké sestupné raménko** - pasivní resorpce vody osmózou
- 2) **tlusté vzestupné raménko** - aktivní resorpce iontů ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ symport), sekrece H^+ , resorpce HCO_3^-



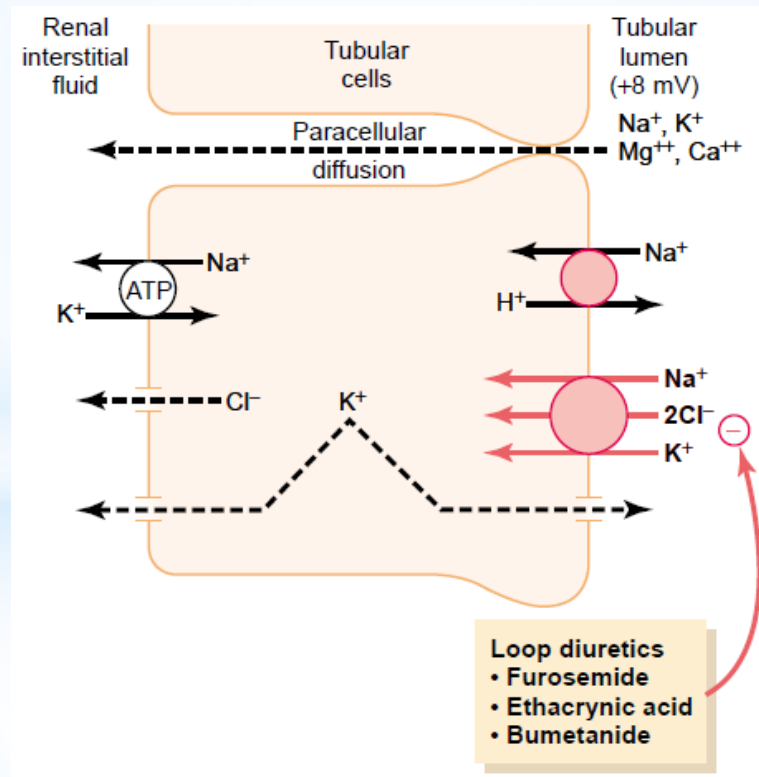
tzv. protiproudový násobič

Výsledek: hypotonická tekutina, objem dále snížen

Tvorba moče – Tubulární procesy

Henleova klička

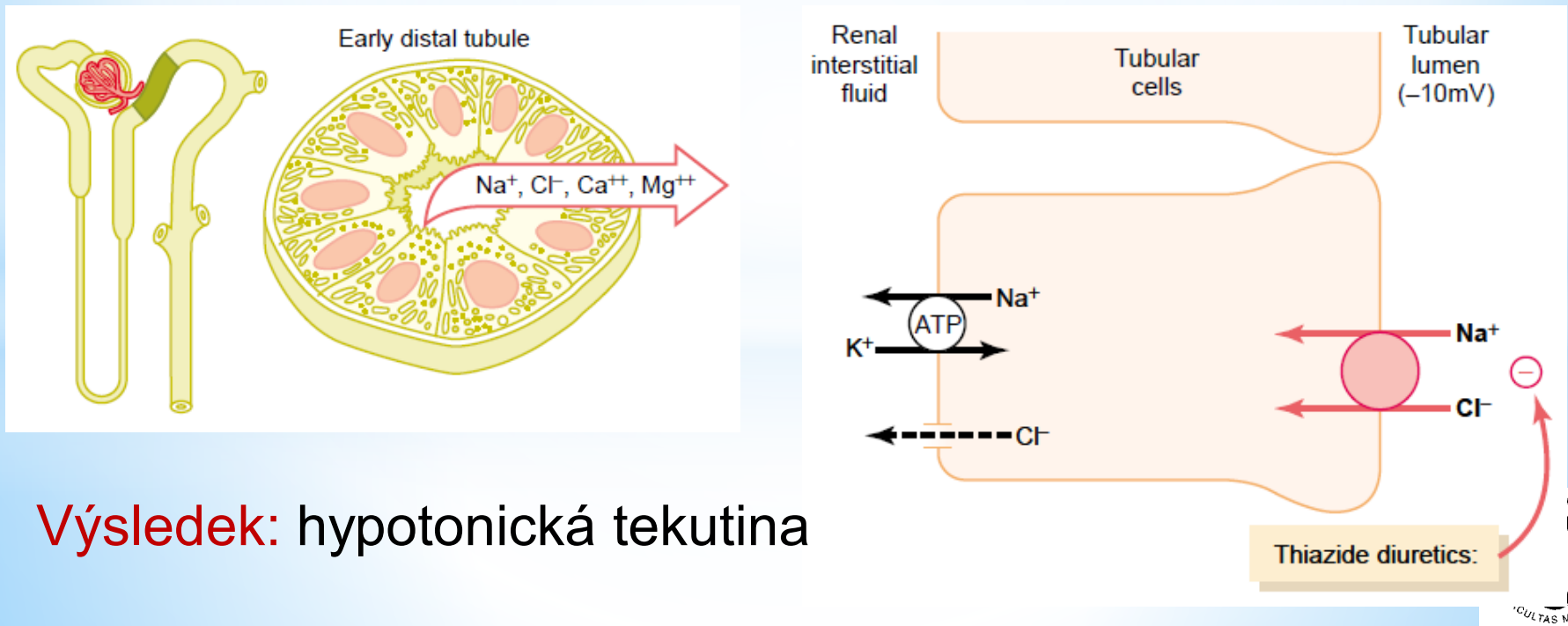
- 1) **tenké sestupné raménko** - pasivní resorpce vody osmózou
- 2) **tlusté vzestupné raménko** - aktivní resorpce iontů ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ symport), sekrece H^+ , resorpce HCO_3^-



Tvorba moče – Tubulární procesy

Distální tubulus

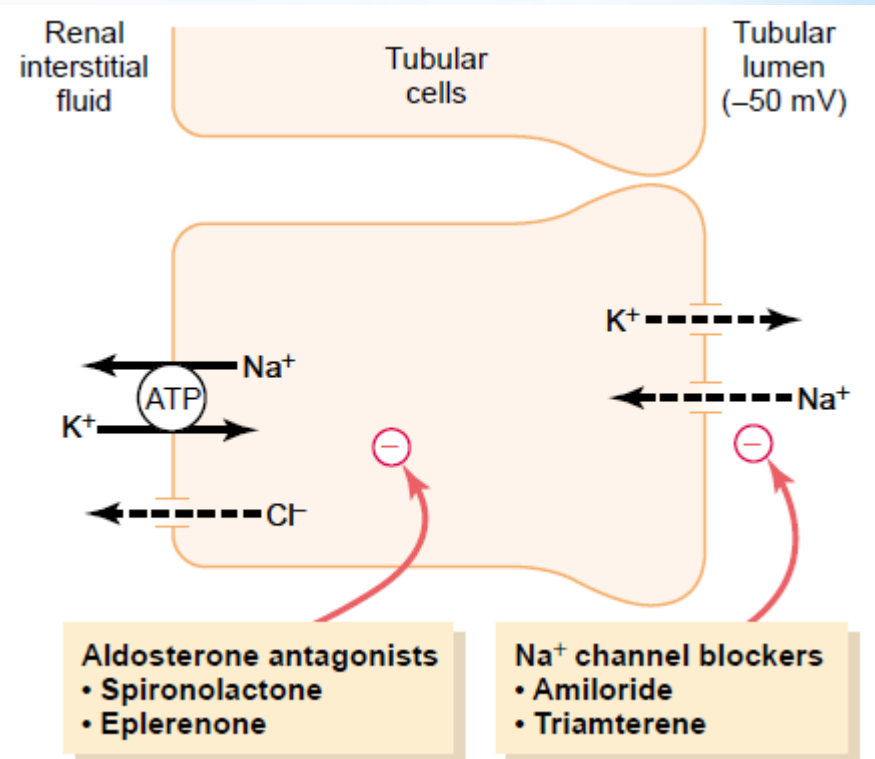
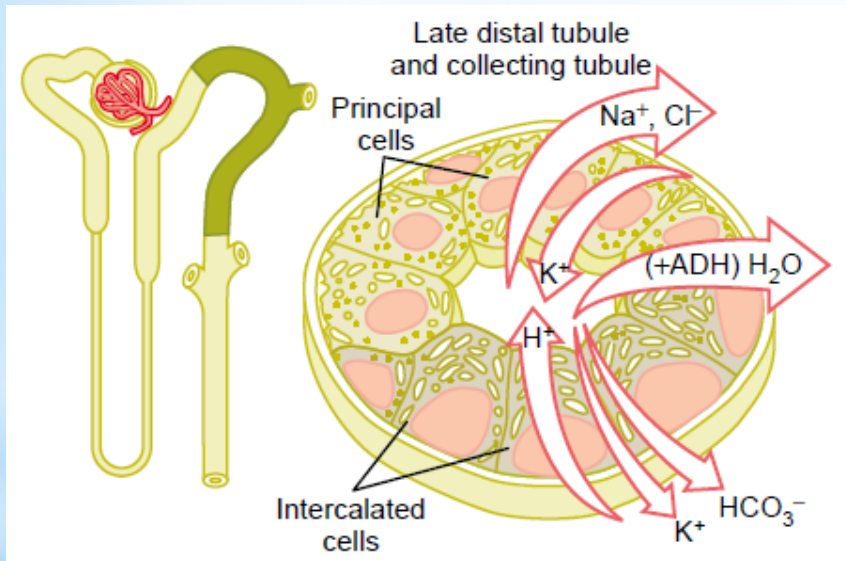
- 1) juxtaglomerulární aparát
- 2) aktivní resorpce solutů obdobná jako v tlustém raménku Henleovy kličky, rovněž neprostupný pro močovinu a vodu – tzv. diluční segment („ředí“ tubulární tekutinu)



Tvorba moče – Tubulární procesy

Sběrací kanálek (+ konec distálního tubulu)

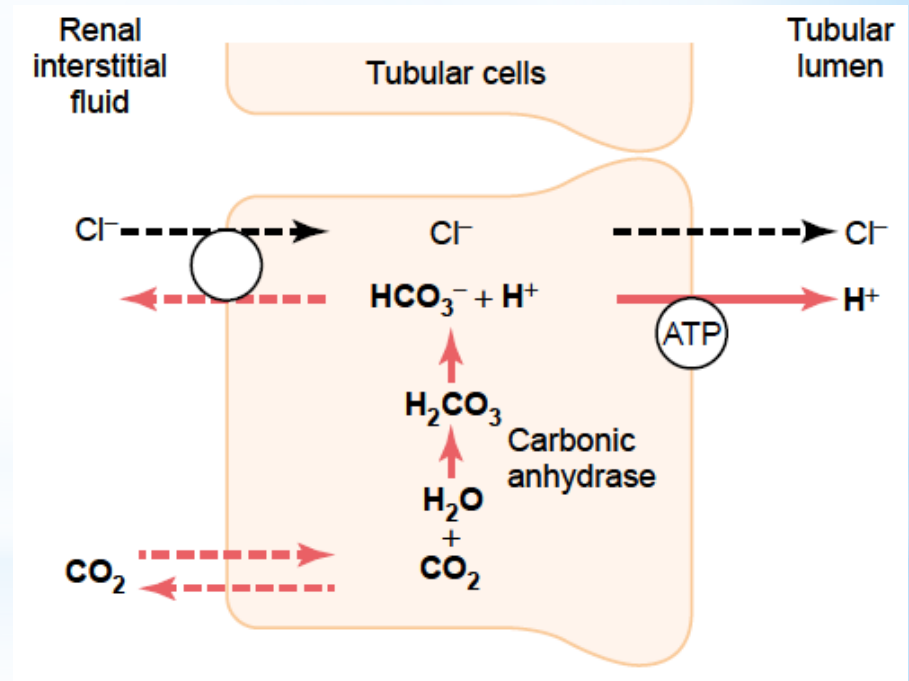
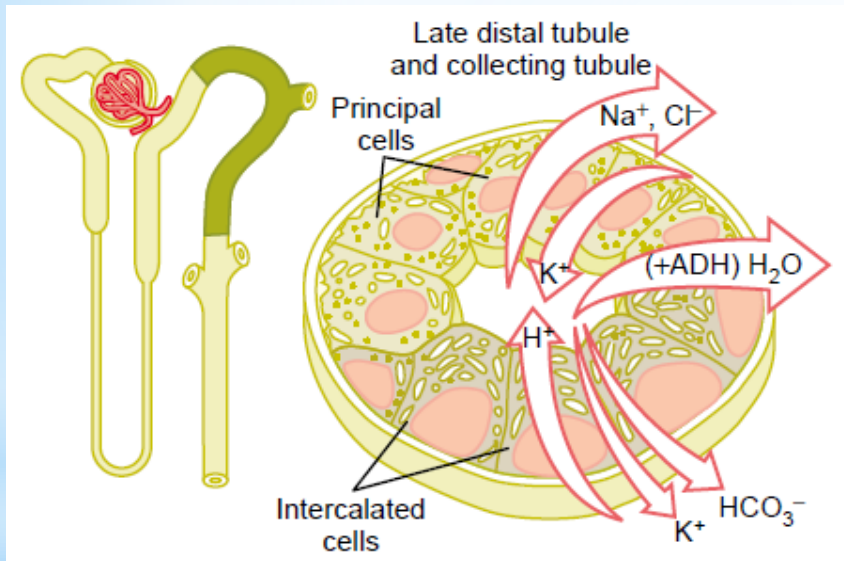
1) **principiální buňky** – resorpce Na^+ a vody (ADH), sekrece K^+



Tvorba moče – Tubulární procesy

Sběrací kanálek (+ konec distálního tubulu)

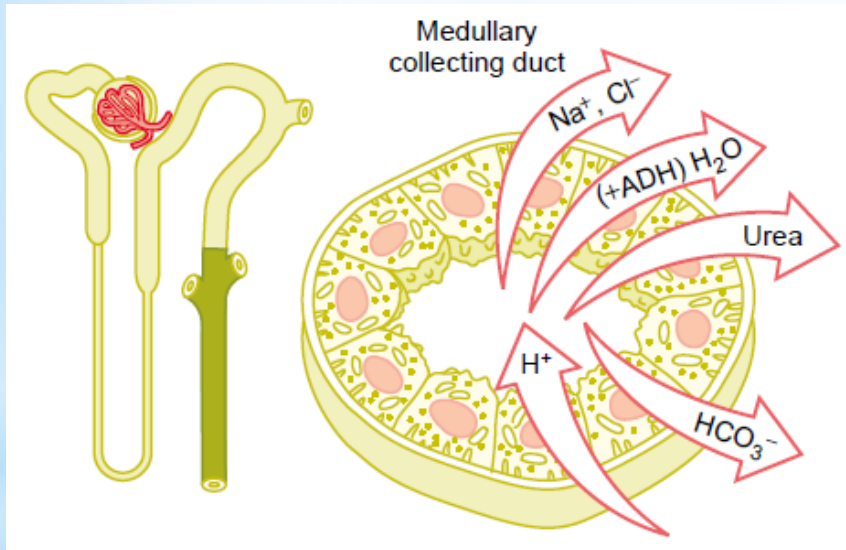
- 1) **principiální buňky** – resorpce Na^+ a vody (ADH), sekrece K^+
- 2) **vmezeřené buňky** – sekrece H^+ , resorpce HCO_3^- a K^+



Tvorba moče – Tubulární procesy

Sběrací kanálek – medulární část

- 1) resorpce Na^+ a Cl^- , vody (ADH) i urey
- 2) sekrece H^+ , resorpce HCO_3^-



Funkční vyšetření ledvin

- **Clearance**
- **Vyšetření funkce ledvinných tubulů**
 - a) **Vyšetření koncentrační schopnosti ledvin**
 - Koncentrační pokus žízněním
(velmi nepříjemné; po 12 hod žíznění odběr moči ve 4-hod intervalech – hustota, osmolalita; i odběr krve)
 - Adiuretinový test
(šetrnější k pacientovi; po večeři bez tekutin už vyšetřovaný nepije, ráno aplikace ADH přes nosní sliznici – hustota a osmolalita moči)
 - a) **Vyšetření zředovacích funkcí**
(test reakce na zvýšený příjem vody – u zdravého snížení produkce ADH + zvýšení diurézy, moč sníženou osmolalitu)

Clearance

= objem plazmy, která je ledvinami od dané látky zcela očištěna za čas

Pomocí *clearance* lze kvantifikovat exkreční schopnost ledvin, rychlost průtoku ledvinami i základní funkce ledvin (GFR, tubulární resorpce a sekrece).

$$C_S \cdot P_S = V \cdot U_S \longrightarrow C_S = \frac{V \cdot U_S}{P_S}$$

[ml/min]

C_S – *clearance* látky S

P_S – koncentrace látky S v plazmě

V – rychlost tvorby moče

U_S – koncentrace látky S v moči

($V \cdot U_S$ – rychlost exkrece látky S močí)

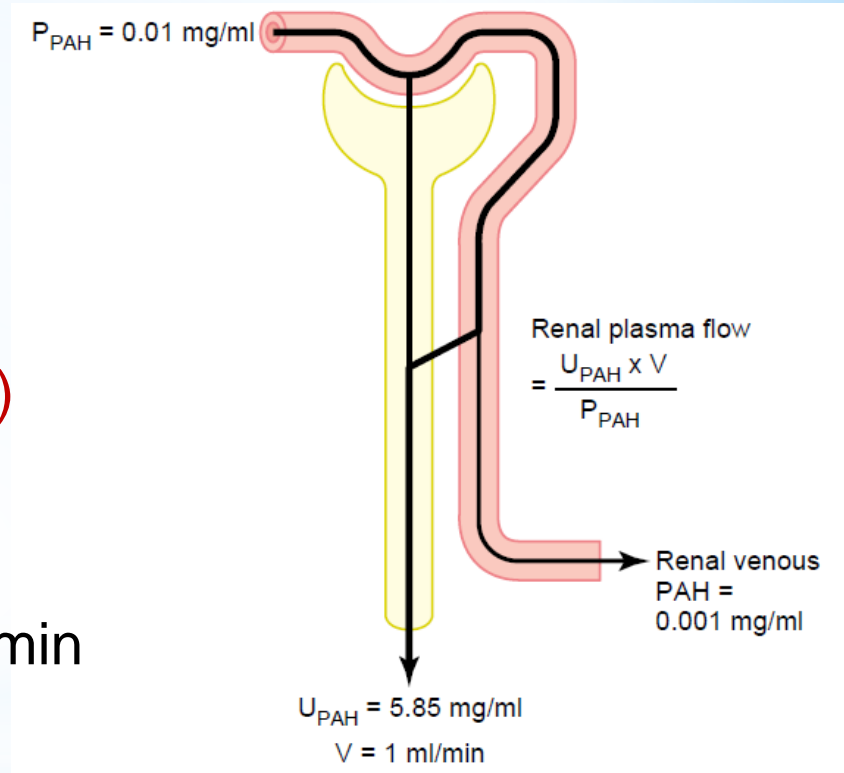
Clearance

Stanovení rychlosti průtoku plazmy ledvinami (RPF)

Clearance látky, která je v glomerulotubulárním aparátu nefronu plně očištěna z plazmy.

PAH (paraaminohippurová kyselina) očištěna z 90%

$$RPF = \frac{5,85 \times 1 \text{ mg/min}}{0,01 \text{ mg/ml}} = 585 \text{ ml/min}$$



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Korekce na extrakční poměr PAH (E_{PAH}):

$$E_{PAH} = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}} = 0,9 \longrightarrow RPF = \frac{585 \text{ ml/min}}{0,9} = 650 \text{ ml/min}$$

Clearance

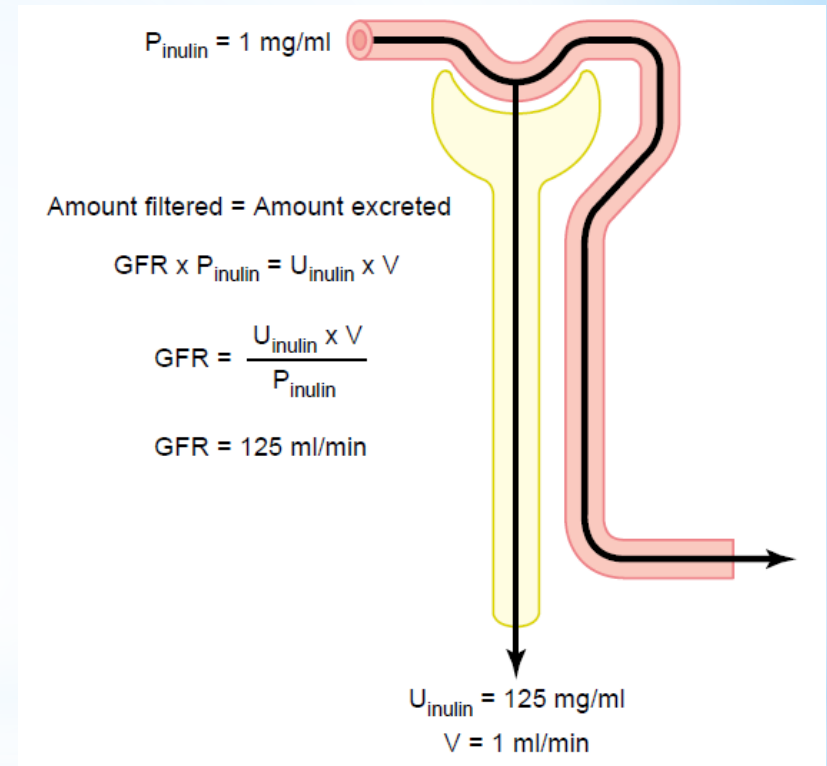
Stanovení rychlosti glomerulární filtrace (GFR)

Clearance látky, která je v glomerulu plně filtrována a není v tubulech resorbována ani secernována.

Inulin – polysacharid, který není v těle vytvářen, nutno aplikovat i.v. (nachází se v kořenech některých rostlin)

Kreatinin – produkt svalového metabolismu, v plazmě přibližně v konstantním množství (není nutno aplikovat i.v.)

Nejrozšířenější odhad GFR v klinické praxi!



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Clearance

Stanovení filtrační frakce (FF)

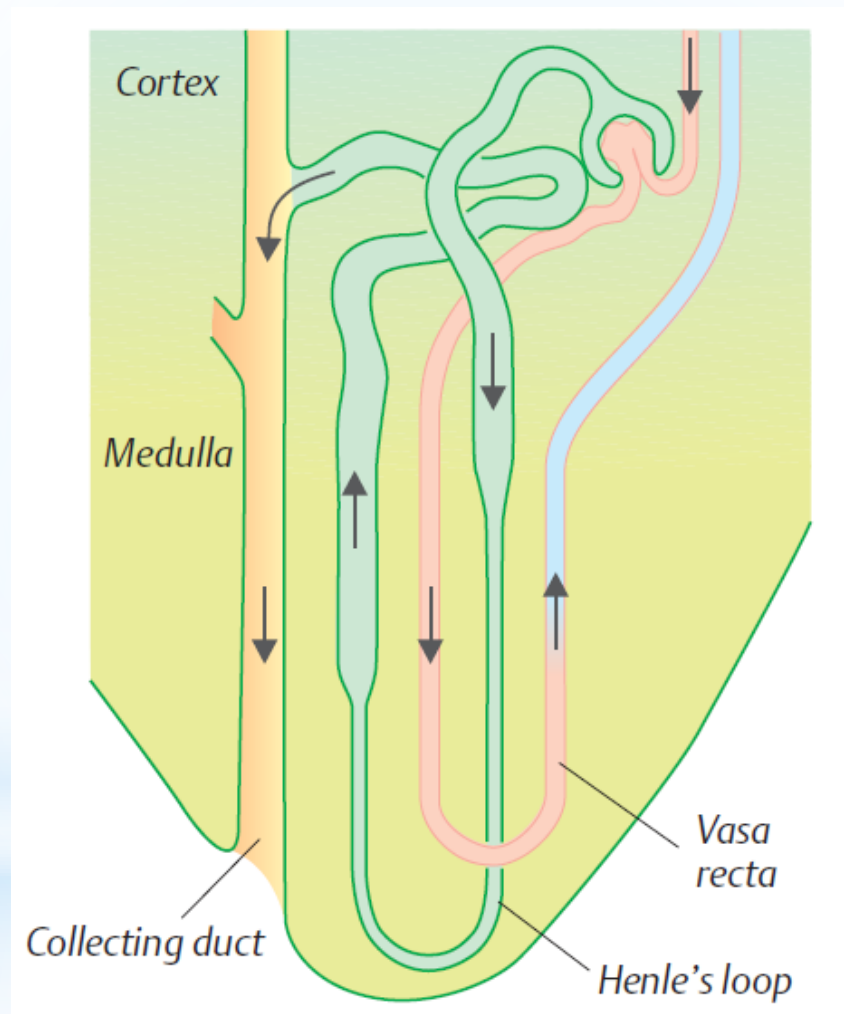
FF je frakce plazmy, která se profiltruje glomerulární membránou.

$$FF = \frac{GFR}{RPF} = \frac{125 \text{ ml/min}}{650 \text{ ml/min}} = 0,19 \rightarrow \sim 20\% \text{ plazmy je v glomerulu profiltrováno.}$$

Výpočet tubulární resorpce/sekrece

- A. $GFR \cdot P_s > V \cdot U_s$ Rychlost filtrace látky je větší než její exkrece močí \Rightarrow látka je resorbována.
- B. $GFR \cdot P_s < V \cdot U_s$ Rychlost filtrace látky je menší než její exkrece močí \Rightarrow látka je secernována.

Protiproudový systém ledvin

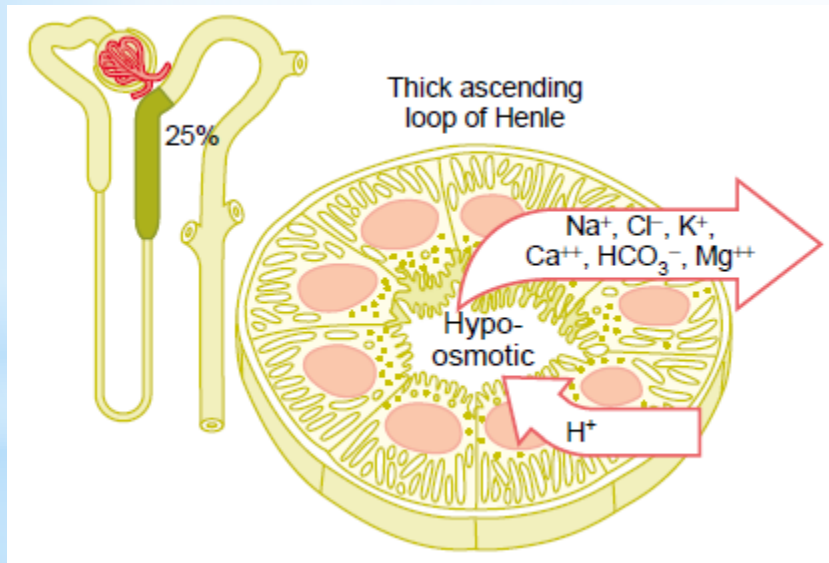


Despopoulos, Color Atlas of Physiology © 2003

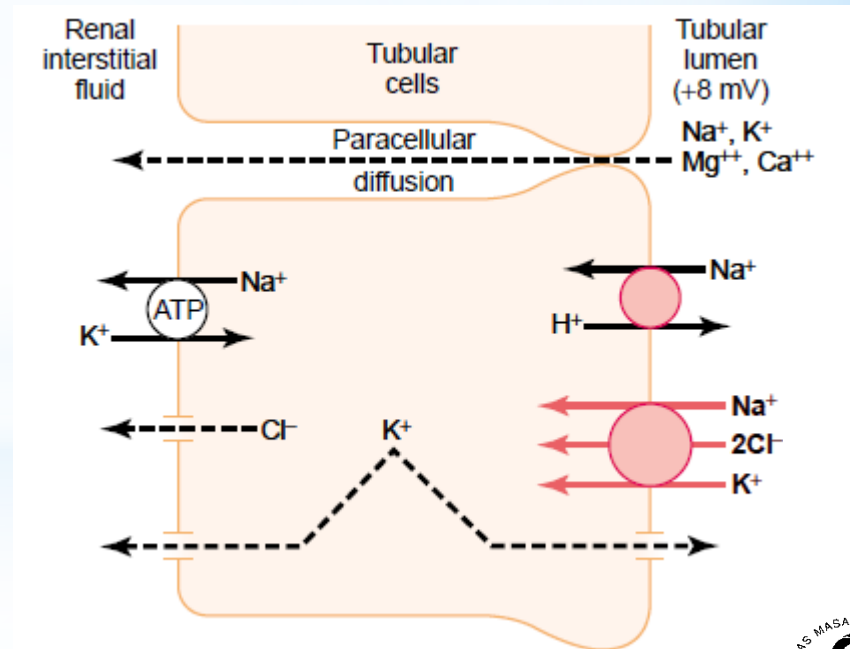
Protiproudový systém ledvin

Vznik hyperosmolarity dřeně - role Henleovy kličky

- 1) Aktivní transport Na^+ a kotransport Na^+ s K^+ a Cl^- z tlusté vzestupné části Henleovy kličky - gradient až 200 mOsm/l
- 2) Neprostupnost vzestupného raménka Henleovy kličky pro H_2O



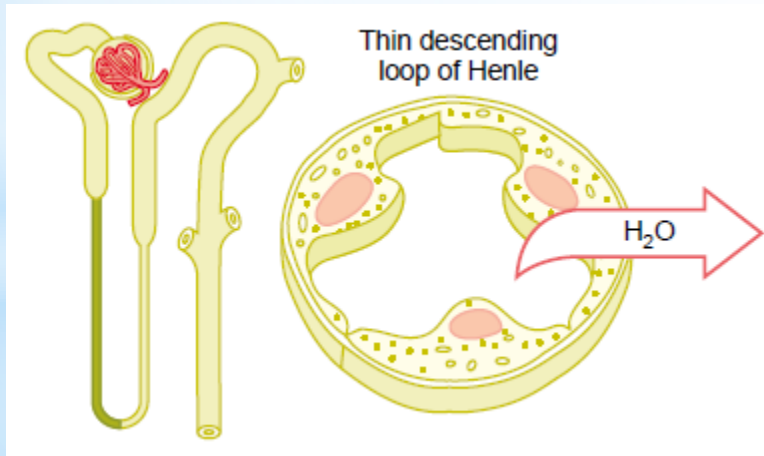
Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology



Protiproudový systém ledvin

Vznik hyperosmolarity dřeně - role Henleovy kličky

- 1) Aktivní transport Na^+ a kotransport Na^+ s K^+ a Cl^- z tlusté vzestupné části Henleovy kličky - **gradient až 200 mOsm/l**
- 2) Nепrostupnost vzestupného raménka Henleovy kličky pro H_2O
- 3) Prostupnost sestupného raménka Henleovy kličky pro H_2O

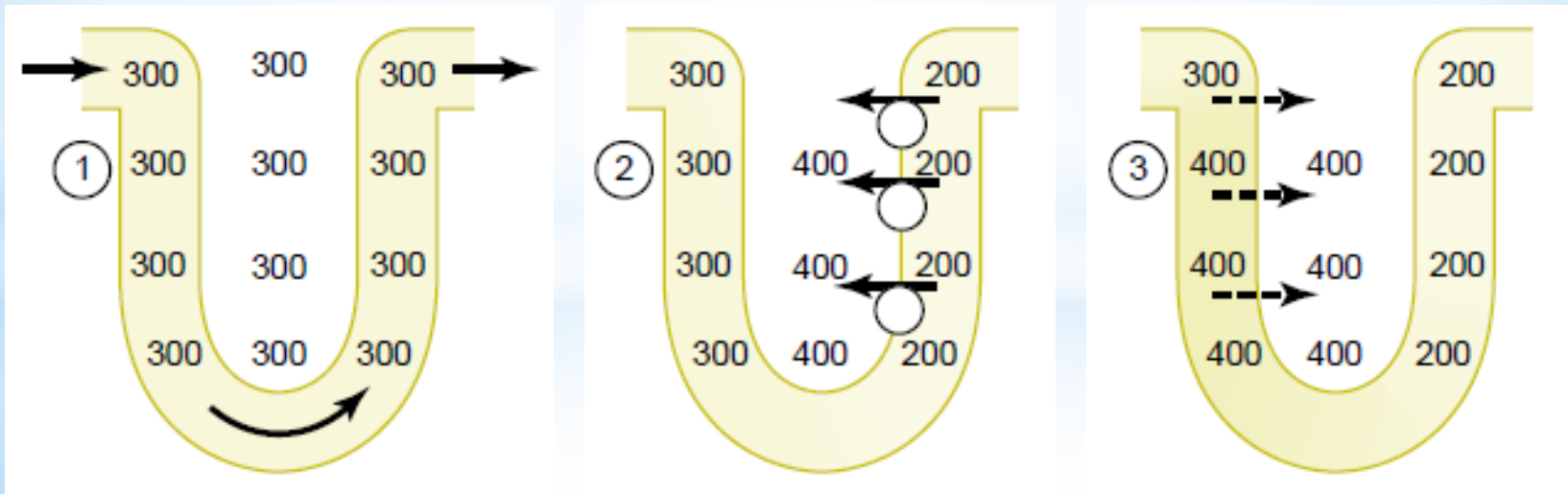


Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Protiproudový systém ledvin

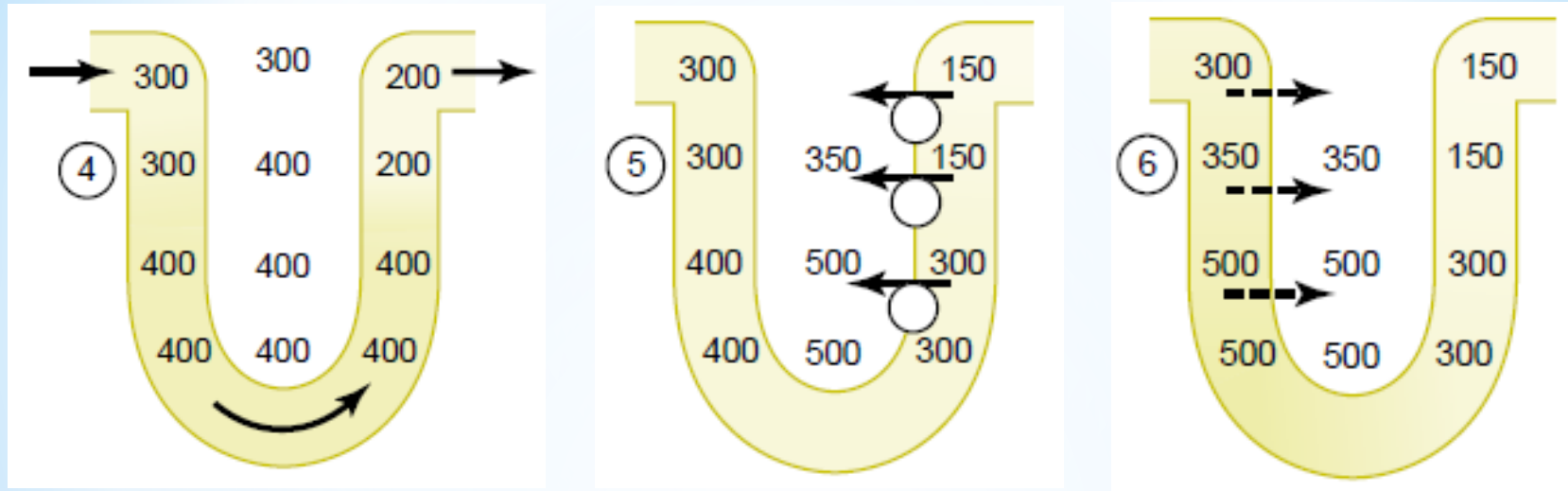
Vznik hyperosmolarity dřeně - role Henleovy kličky

- 1) Aktivní transport Na^+ a kotransport Na^+ s K^+ a Cl^- z tlusté vzestupné části Henleovy kličky - **gradient až 200 mOsm/l**
- 2) Nепrostupnost vzestupného raménka Henleovy kličky pro H_2O
- 3) Prostupnost sestupného raménka Henleovy kličky pro H_2O

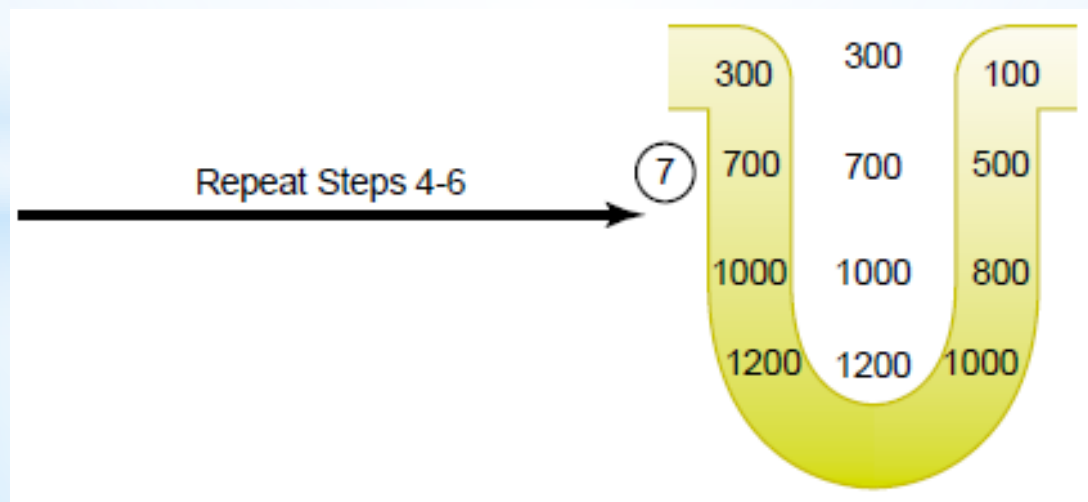


Protiproudový systém ledvin

Vznik hyperosmolarity dřeně - role Henleovy kličky

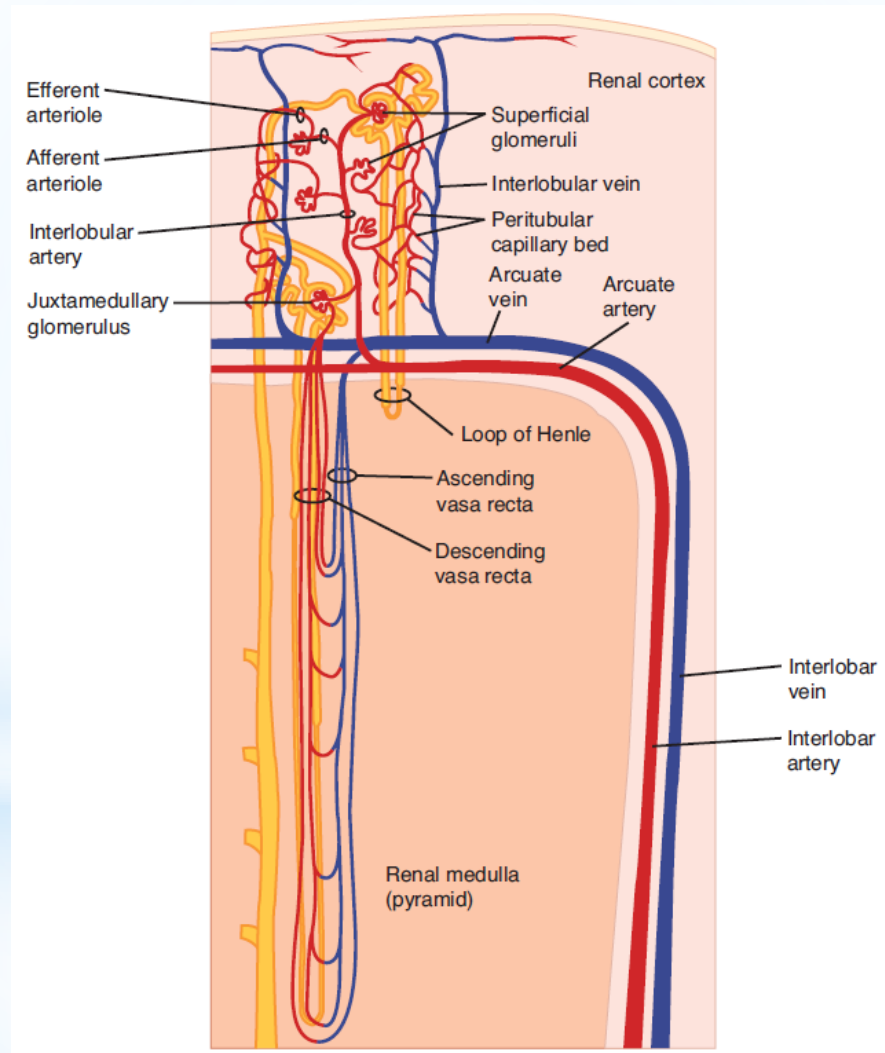


Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology



Protiproudový systém ledvin

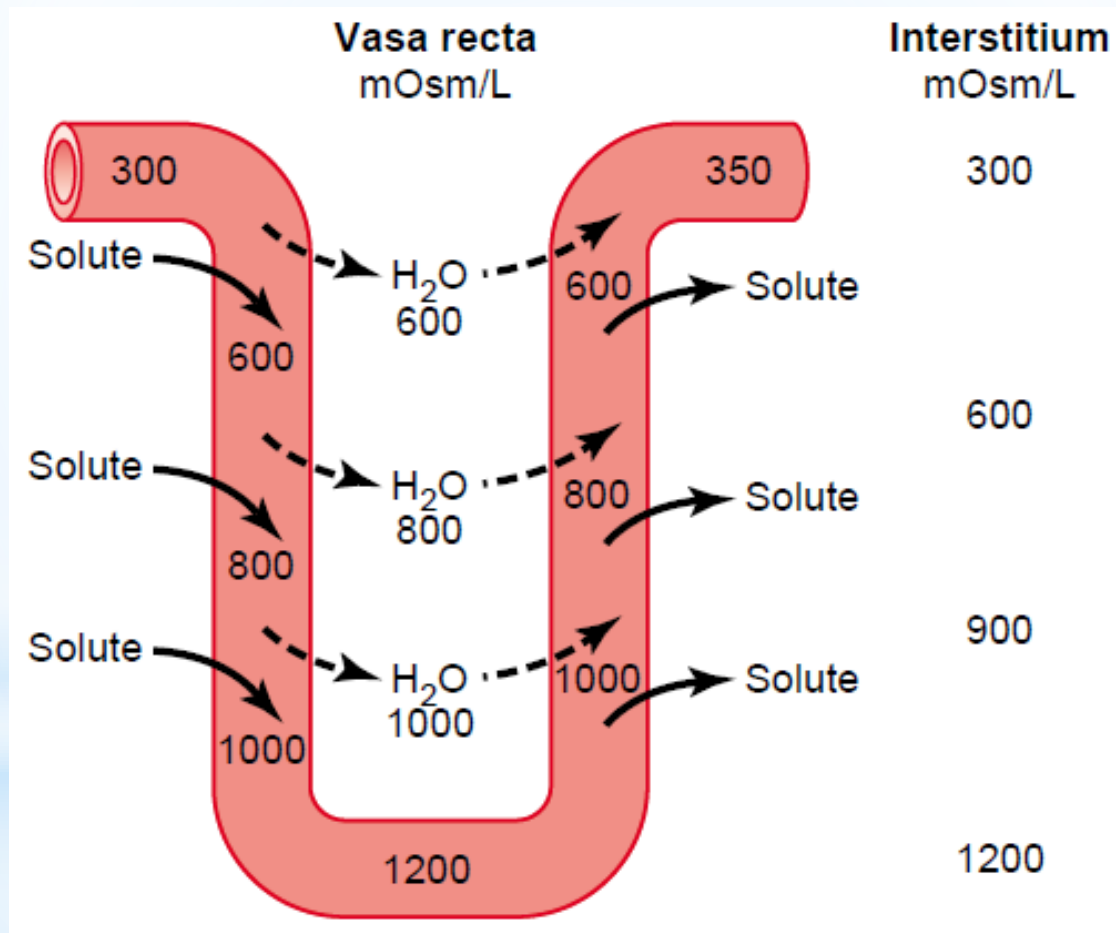
Vznik hyperosmolarity dřeně - role vasa recta



Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd edition

Protiproudový systém ledvin

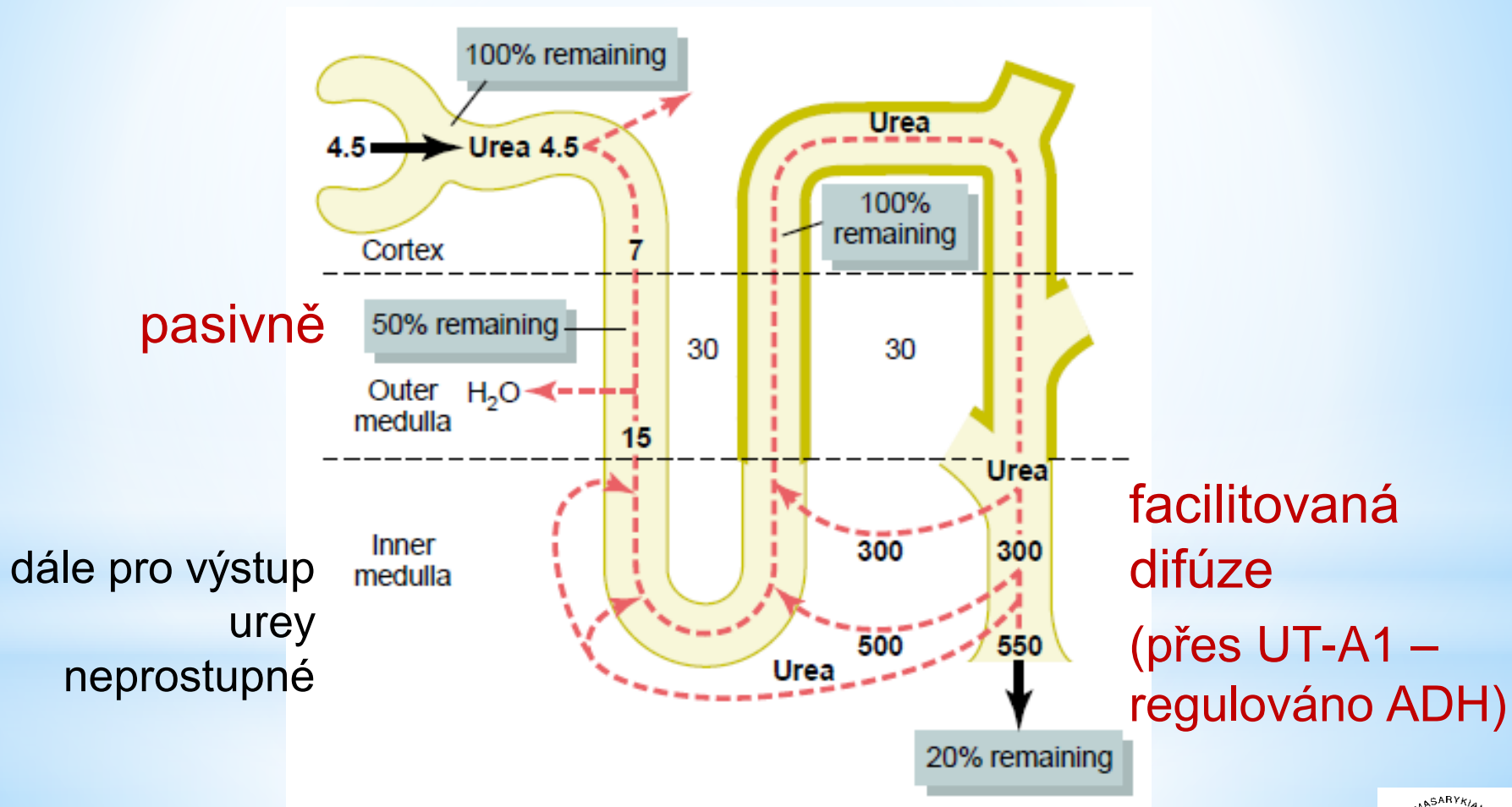
Vznik hyperosmolarity dřeně - role vasa recta



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Protiproudový systém ledvin

Vznik hyperosmolarity dřeně - role močoviny



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Vodní diuréza

- vzniká po vypití většího množství hypotonické tekutiny
- začíná cca 15 min po požití, maxima dosahuje asi za 40 min
- samo požití → malý ↓ sekrece ADH
- resorpce vody → ↓ osmolarity plazmy – osmoreceptory hypotalamu → významný ↓ sekrece ADH → ↓ resorpce vody v tubulu → ↑ diurézy

Vodní diuréza

- vzniká po **vypití většího množství hypotonické tekutiny**

Otrava vodou

- stav, kdy je **v čase přijato větší množství vody než lze vyloučit** (maximální diuréza cca 16 ml/min)
- hypotonická tekutina z plazmy vstupuje do buněk → **otok buněk až příznaky otravy vodou** (křeče, kóma až smrt v důsledku otoku mozkových buněk)
- může vzniknout **i iatrogeně** - při neomezení příjmu vody po aplikaci exogenního ADH či jeho zvýšené sekreci v odpovědi na neosmotické podněty (např. chirurgické trauma)

Osmotická diuréza

- vzniká při přítomnosti většího množství neresorbovaných solutů v renálních tubulech
- neresorbované soluty (např. glukóza u *diabetes mellitus*) v proximálním tubulu → osmotický efekt
– voda zadržována v tubulu



- transepiteliální gradient pro Na^+ klesá (Na^+ v tubulu ve větším množství vody) → zástava jeho resorpce v Na^+ proximálním tubulu → Na^+ zadržováno v tubulu ~ další osmotická nálož → další zadržování vody v tubulu

Osmotická diuréza

- vzniká při přítomnosti většího množství neresorbovaných solutů v renálních tubulech
- více izotonické tekutiny s větším celkovým obsahem Na^+ do Henleovy kličky → pokles resorpce solutů v ascendentním raménku po dosažení hraničního koncentračního gradientu pro resorpci Na^+ → snížení hypertonicity dřeně
- více tekutiny teče i dalšími částmi tubulu + pokles hypertonicity dřeně → snížení resorpce vody i ve sběrném kanálku → zvýšená diuréza, moč se zvýšeným obsahem solutů