

## SEZNAM KONTAKTŮ pro řešení technických a organizačních záležitostí

Před vznesením dotazu si nejdříve pozorně prostudujte všechny pokyny uvedené v tomto dokumentu.

Kontaktní osoba	email	Kompetence
MUDr. Zuzana Nováková, Ph.D.	<a href="mailto:znovak@med.muni.cz">znovak@med.muni.cz</a>	Praktická cvičení
Mgr. Monika Řezníčková	<a href="mailto:mnemec@med.muni.cz">mnemec@med.muni.cz</a>	Semináře
Prof. MUDr. Marie Nováková, Ph.D., garant	<a href="mailto:majka@med.muni.cz">majka@med.muni.cz</a>	Pravidla výuky, výjimky, přednášky
Dr. Xenie Budínská, Ph.D.	<a href="mailto:409542@mail.muni.cz">409542@mail.muni.cz</a>	Organizace a termíny zkoušení

Výše uvedené kontaktní osoby zodpoví Vaše případné dotazy podle svých časových možností, nejpozději do 5 pracovních dní. Směřujte své dotazy výhradně na zodpovědnou osobu. Na emaily k dané agendě adresované ostatním vyučujícím a zaměstnancům Fyziologického ústavu LF MU nebude brán zřetel.

# Funkční anatomie ledvin

## Clearance

doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.

*Fyziologický ústav*

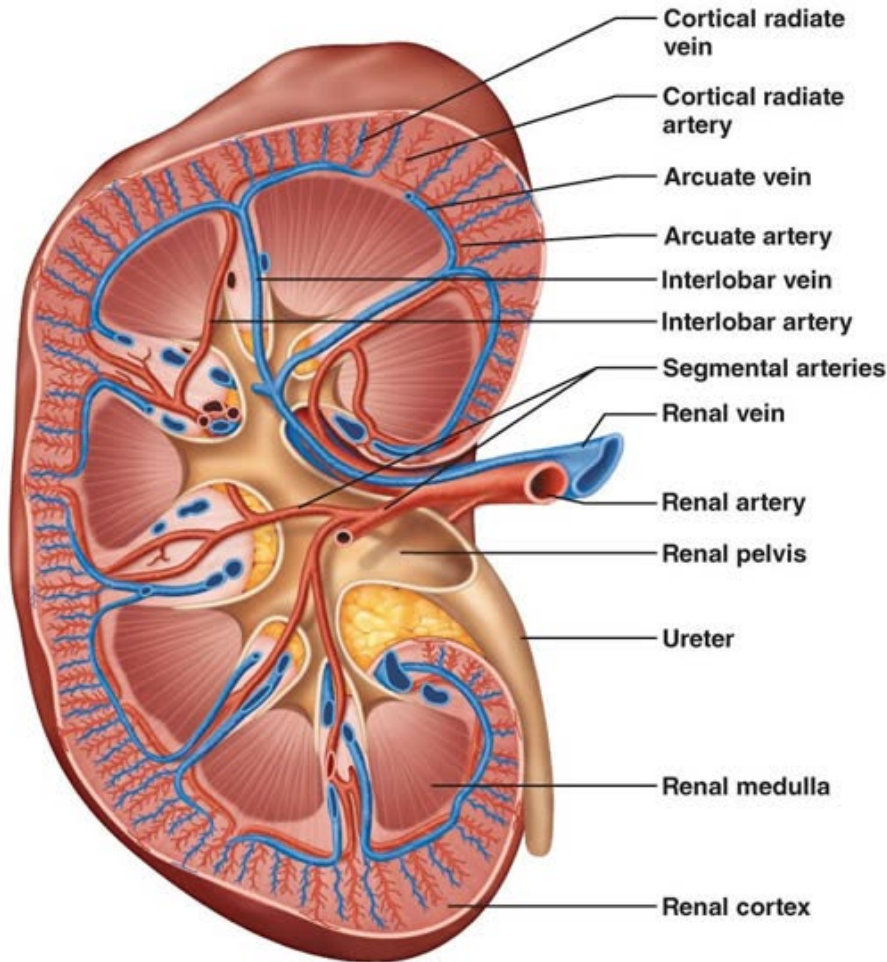
*Lékařská fakulta Masarykovy univerzity*



# Funkce ledvin

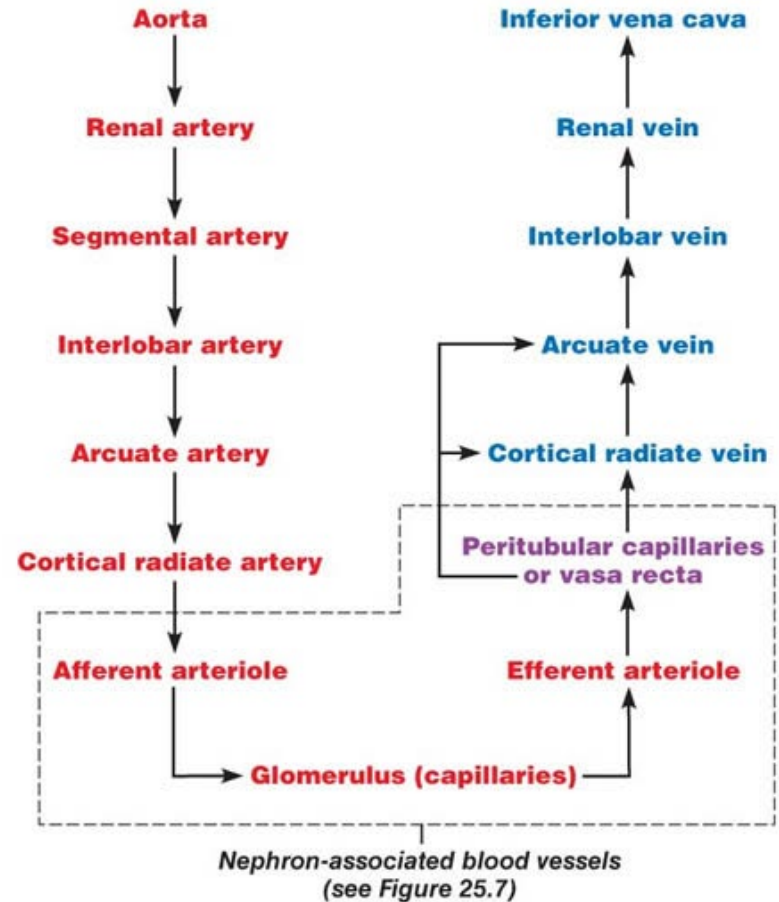
- Vylučování odpadních produktů a toxinů  
(vstup zvnějšku nebo produkce v rámci metabolických dějů)
- Kontrola objemu a složení tělesných tekutin, osmolality
- Udržování acidobazické rovnováhy
- Regulace krevního tlaku
- Sekrece, metabolismus a exkrece hormonů  
(renin, erythropoetin, kininy, prostaglandiny,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

# Struktura ledvin



**(a) Frontal section illustrating major blood vessels**

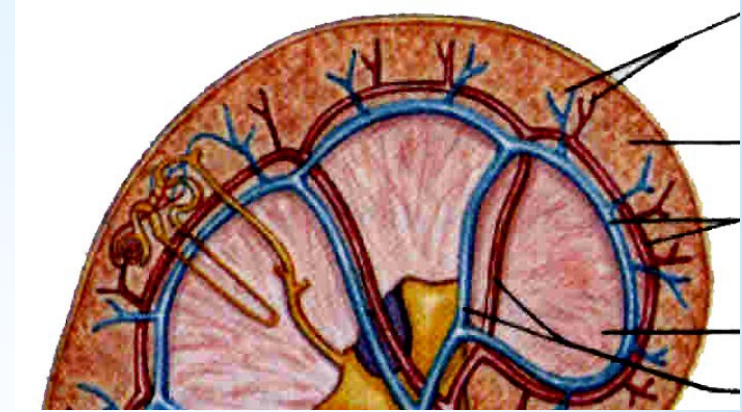
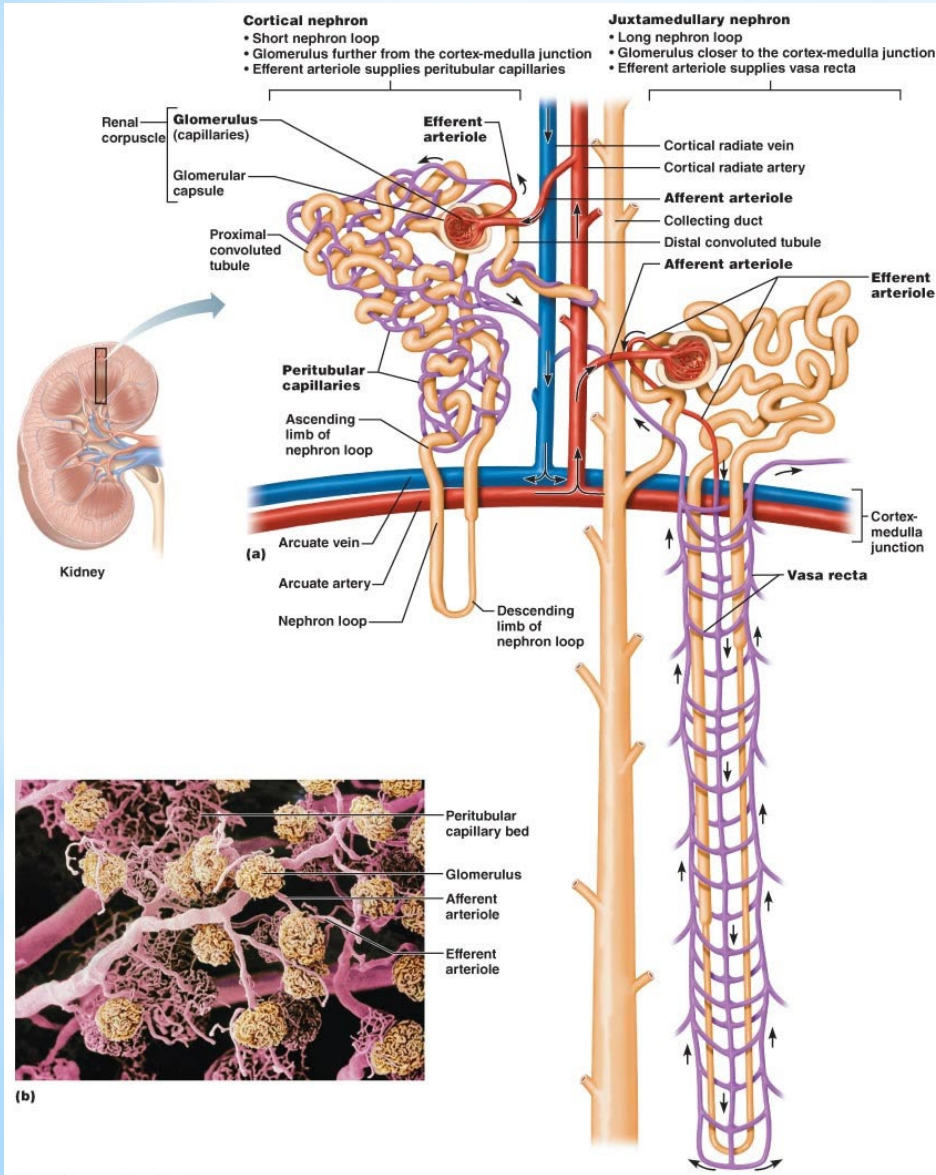
© 2013 Pearson Education, Inc.



**(b) Path of blood flow through renal blood vessels**

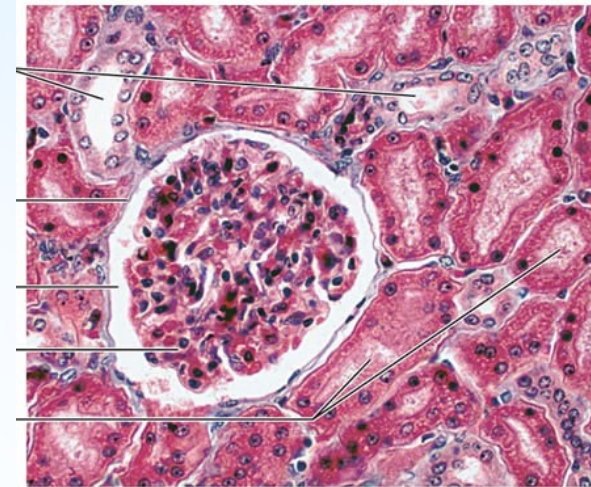
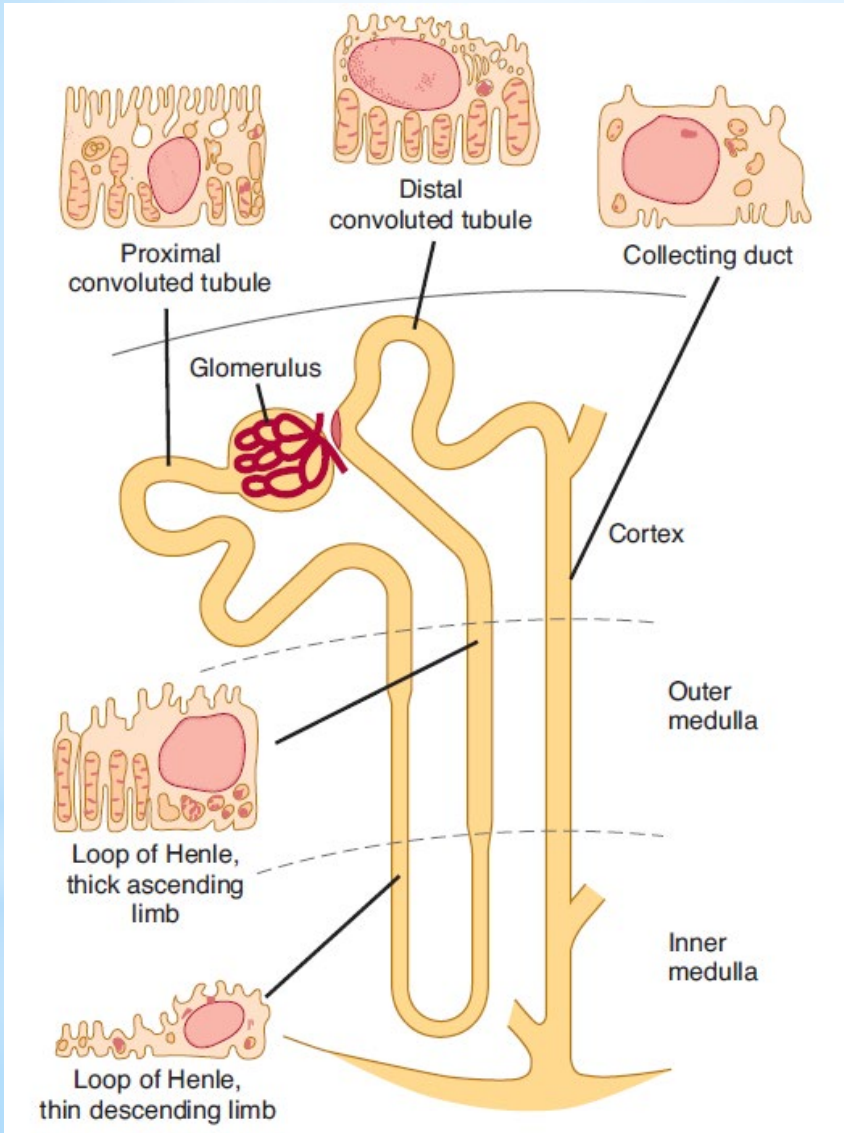


# Struktura ledvin



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

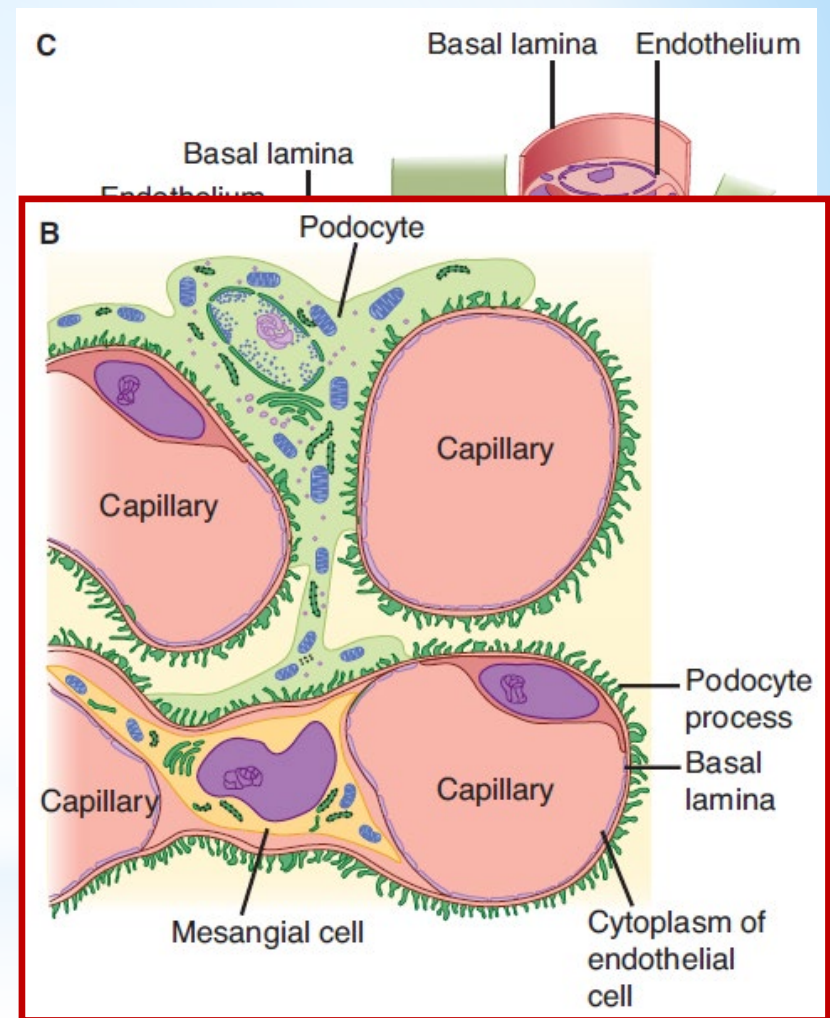
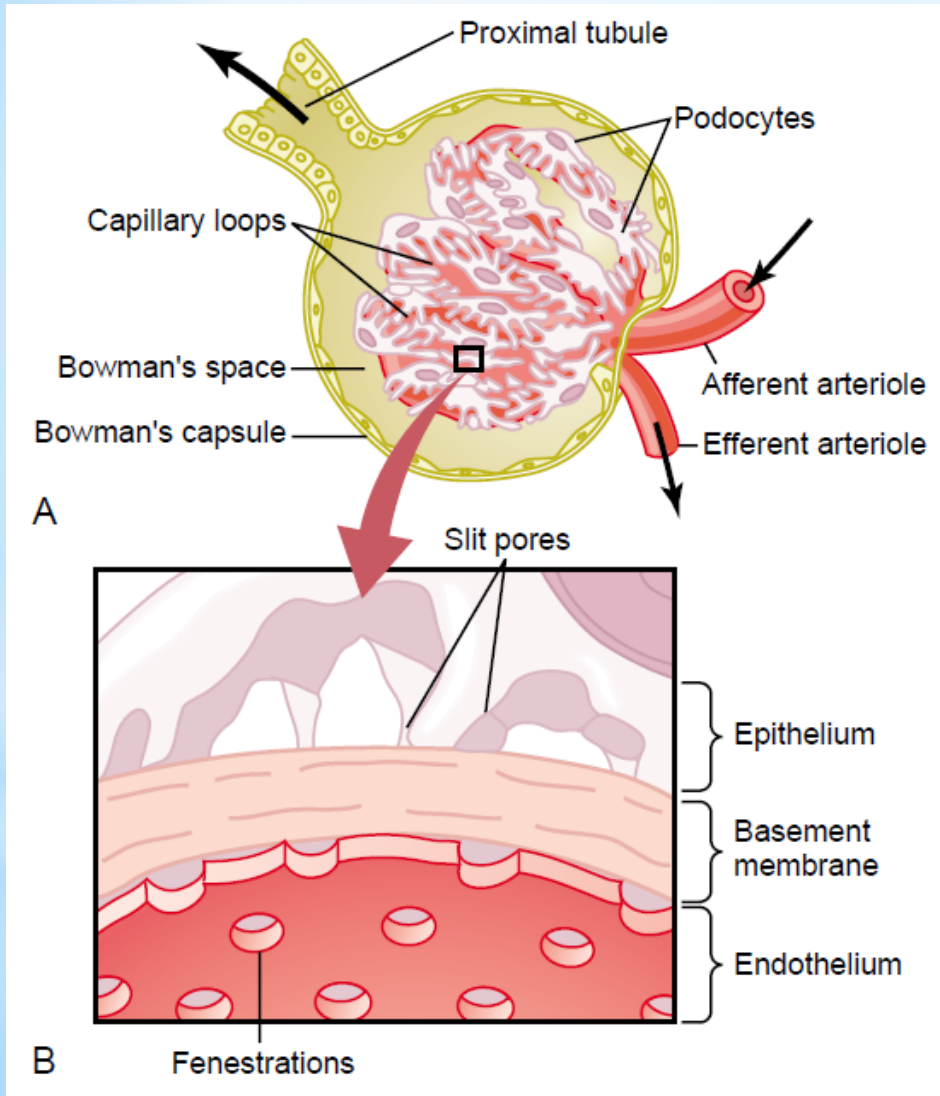
# Struktura nefronu



f renal cortical tissue (180x)

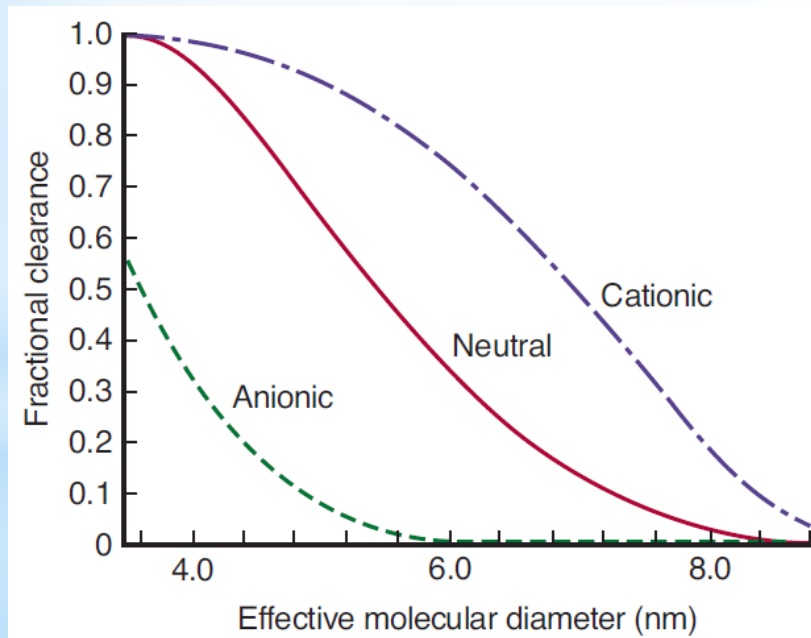


# Struktura nefronu - glomerulus



# Struktura nefronu - glomerulus

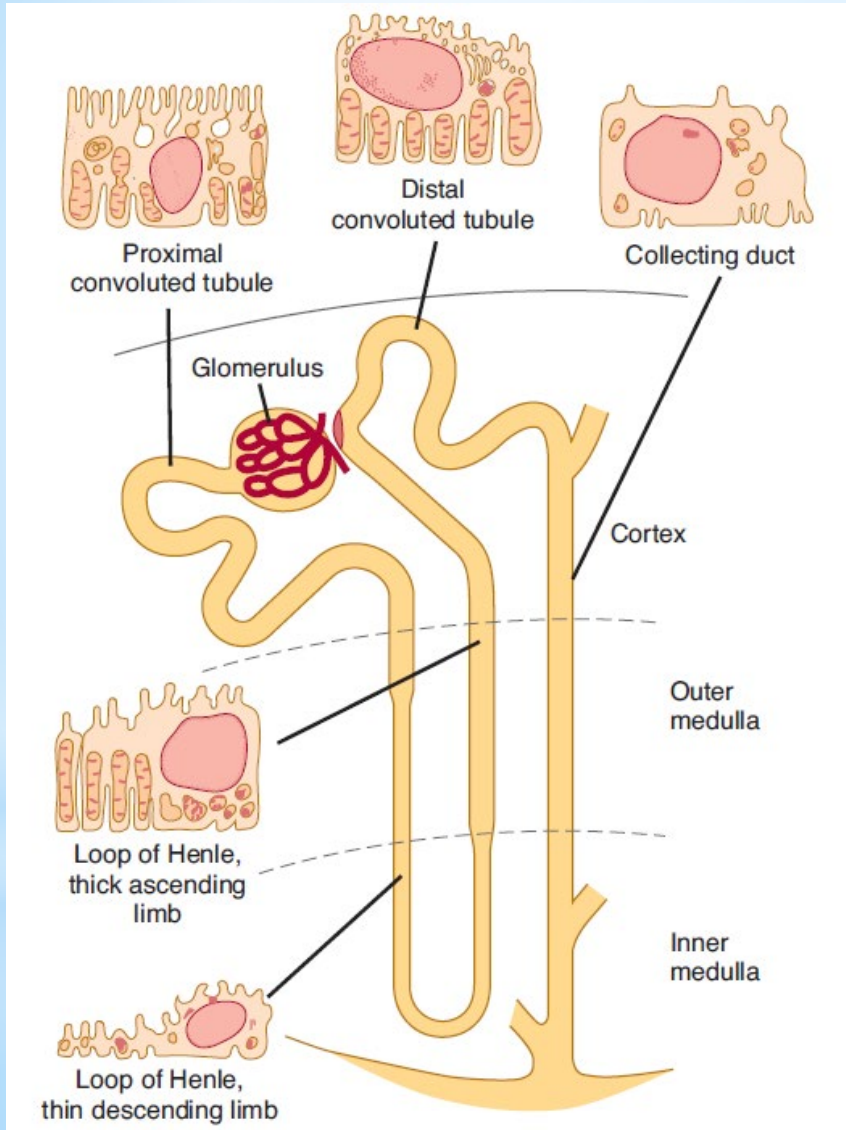
- Vysoká rychlost filtrace v glomerulech  
Zajištěna vysokou permeabilitou glomerulární membrány (struktura glomerulární membrány - fenestrace, filtrační štěrby)
- Prevence prostupu bílkovin  
Negativní náboj všech vrstev glomerulární membrány



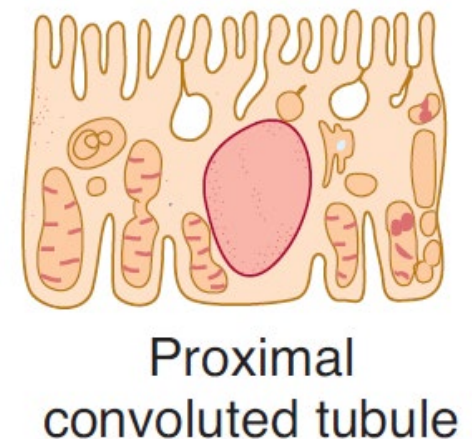
*Ganong's Review of Medical Physiology*



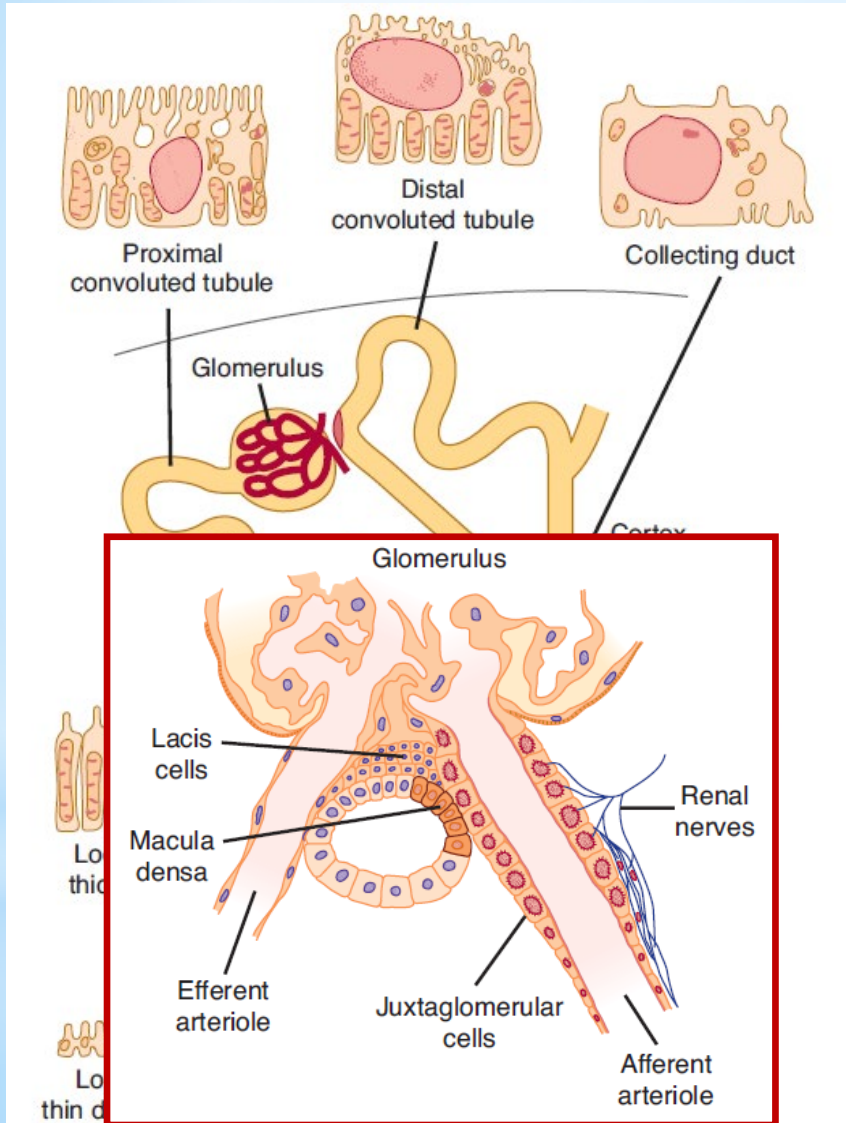
# Struktura nefronu - tubulus



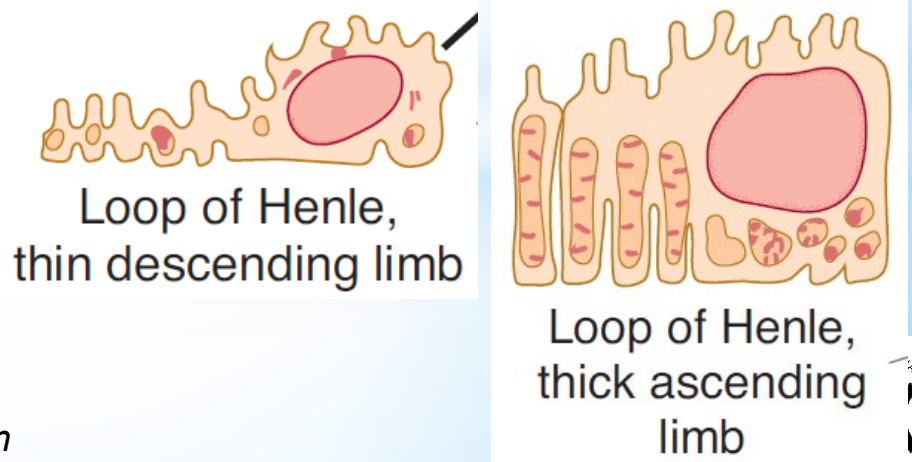
- glomerulus
- proximální stočený kanálek



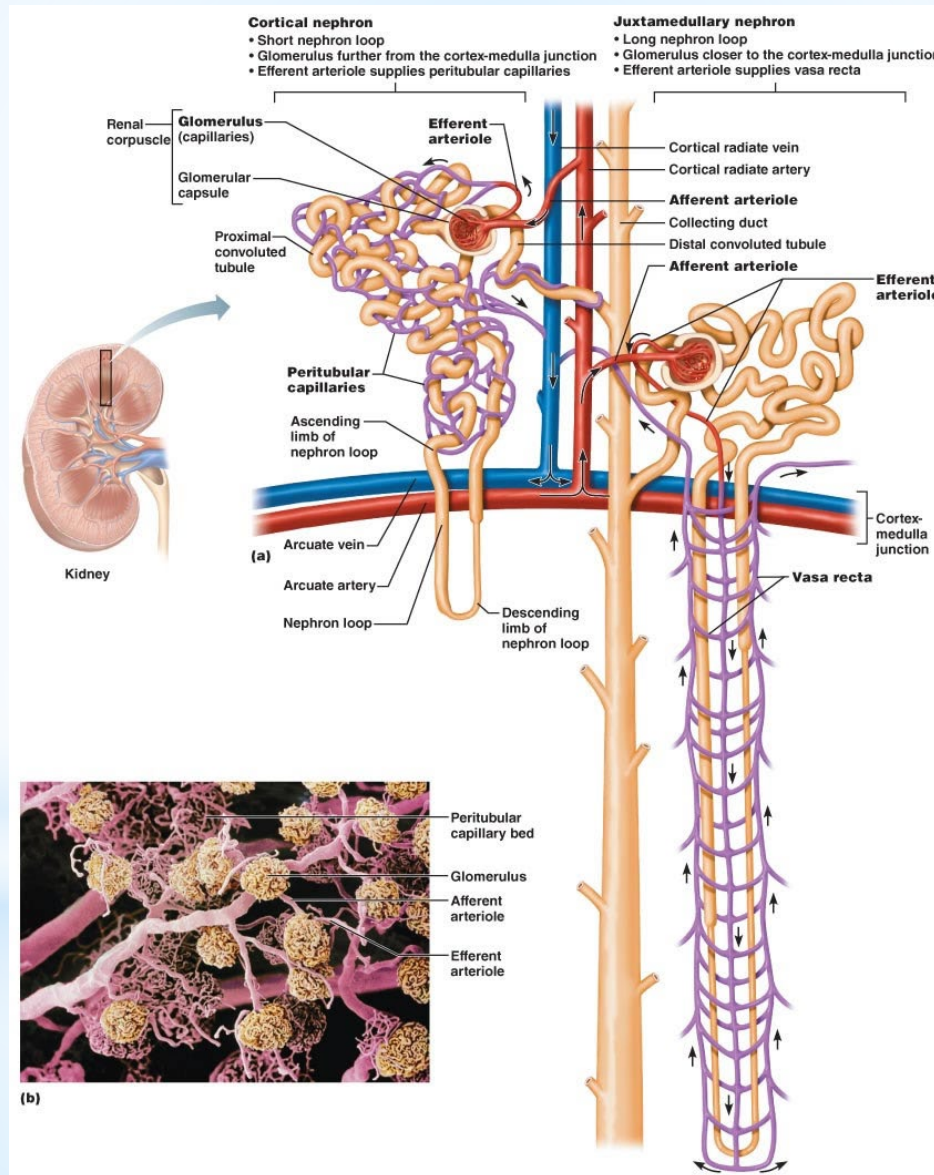
# Struktura nefronu - tubulus



- glomerulus
- proximální stočený kanálek
- Henleova klička



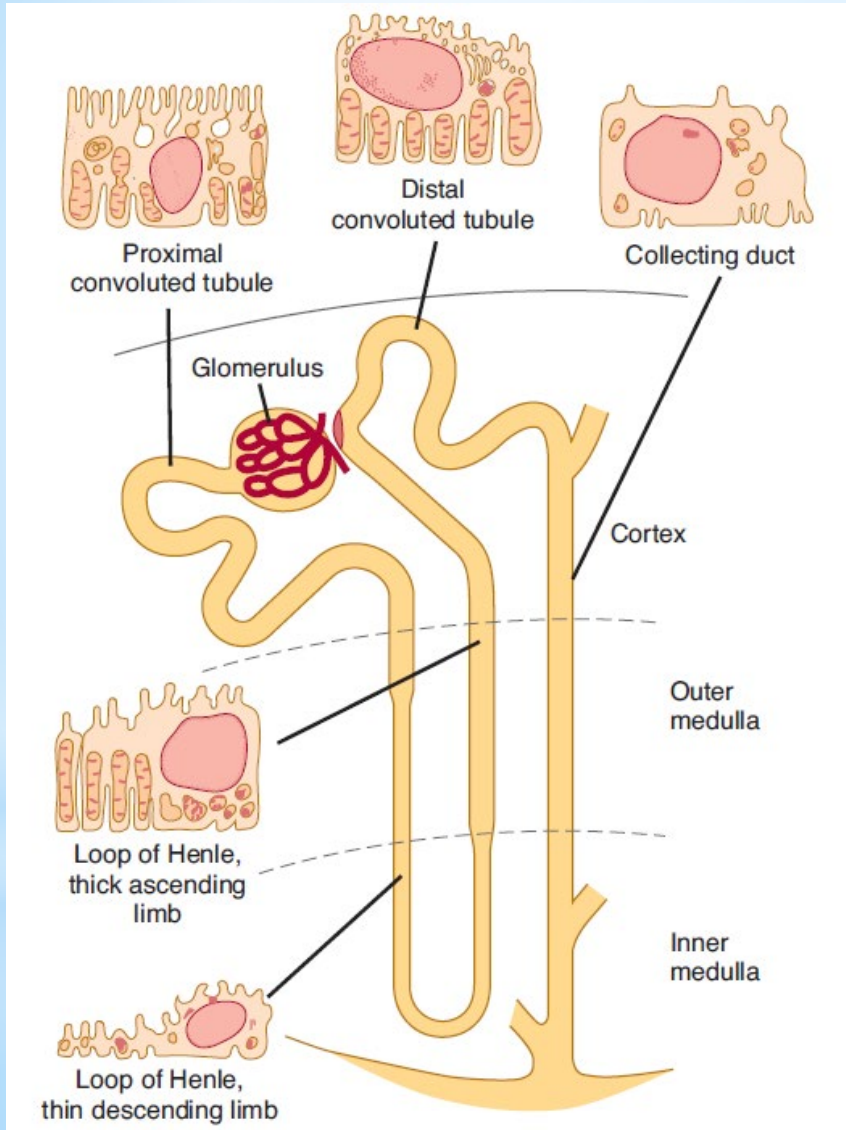
# Struktura nefronu - tubulus



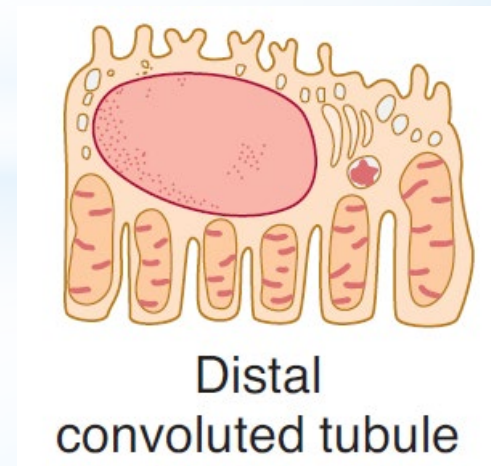
<http://classes.midlandstech.edu/carter/p/Courses/bio211/chap25/chap25.htm>



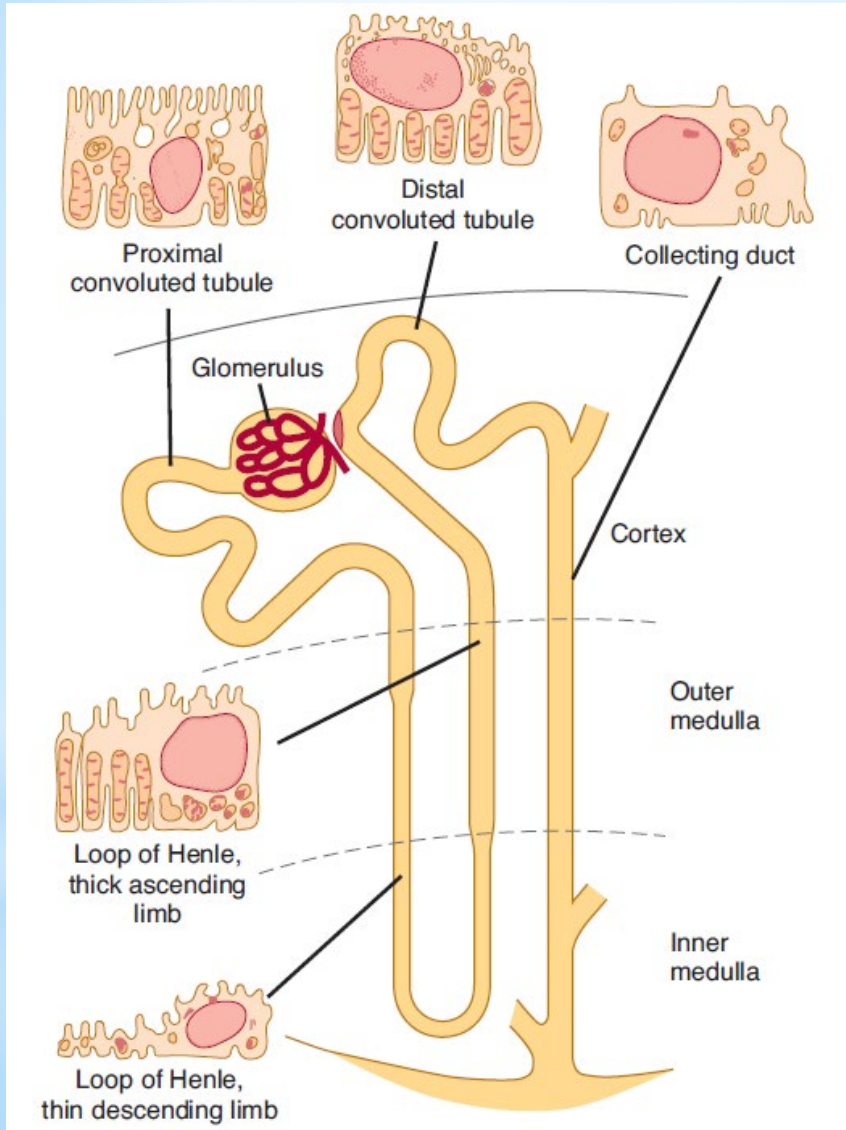
# Struktura nefronu - tubulus



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



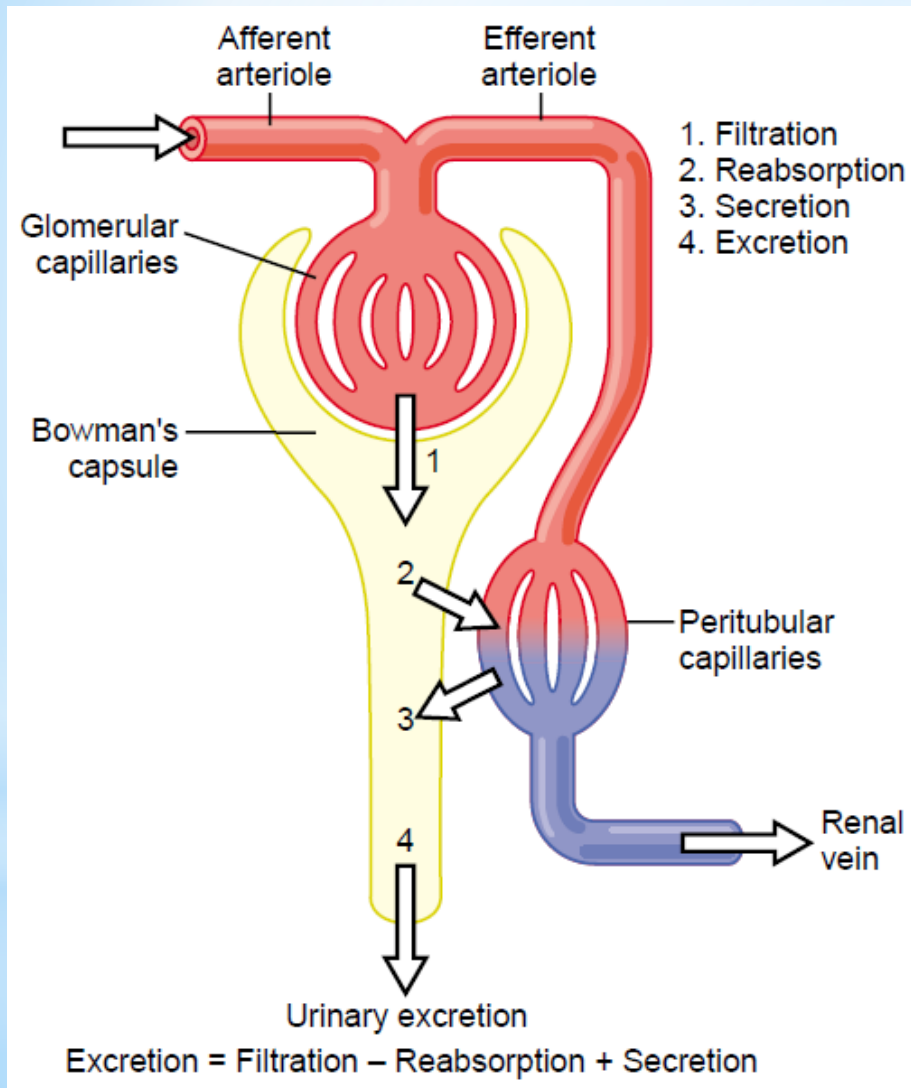
# Struktura nefronu - tubulus



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



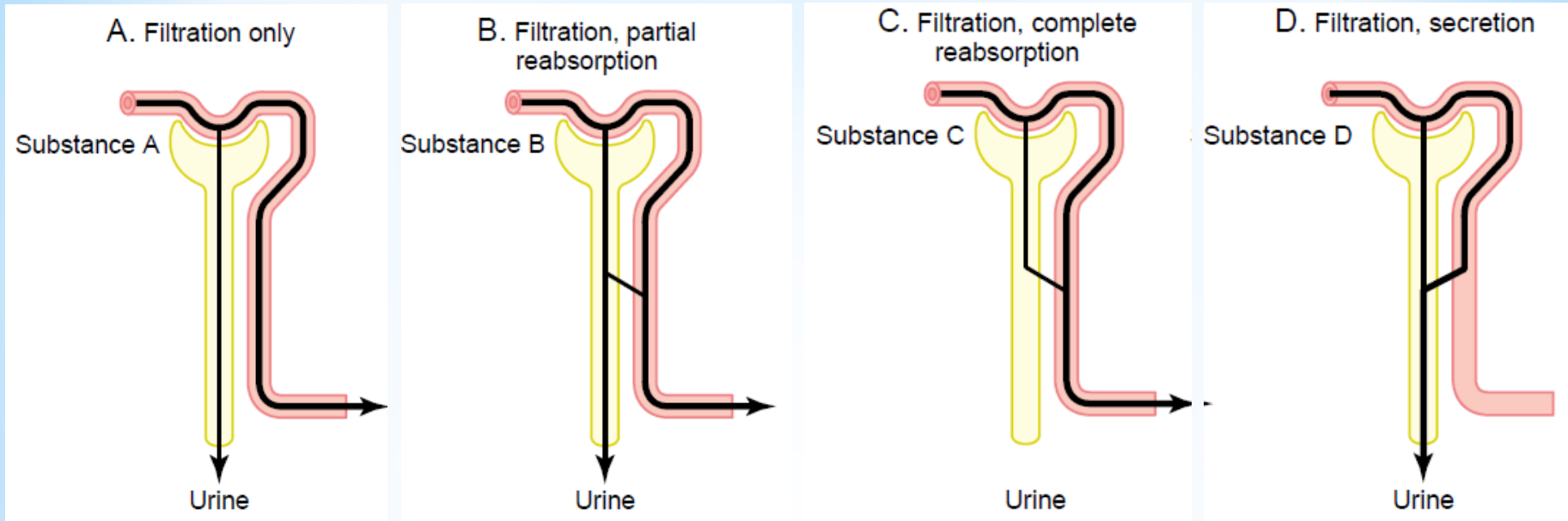
# Tvorba moče



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



# Tvorba moče



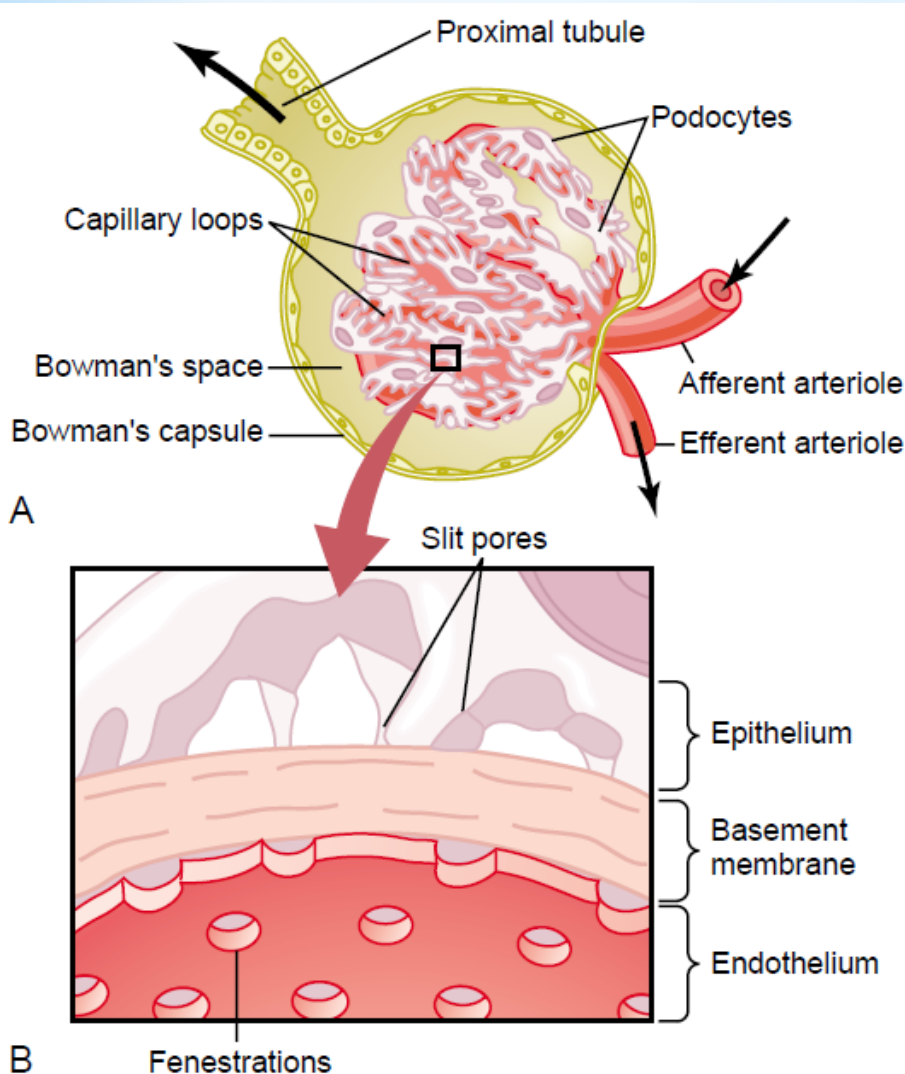
Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

- Kreatinin
- Některé další odpadní produkty

Substance	Concentration in		
	Urine (U)	Plasma (P)	U/P Ratio
Glucose (mg/dL)	0	100	0
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	90	140	0.6
Urea (mg/dL)	900	15	60
Creatinine (mg/dL)	150	1	150

- PAH
- Toxické látky
- Organické kyseliny a báze

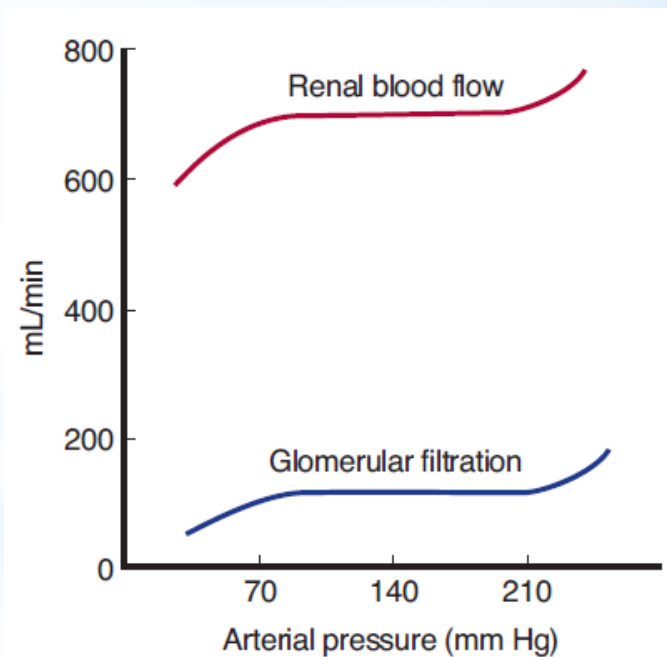
# Tvorba moče - Glomerulární filtrace



GFR = 125 ml/min = 180 l/den

FF = 0,2

*profiltrováno 20% plazmy!*



*Ganong's Review of Medical Physiology, 23<sup>rd</sup> 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

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

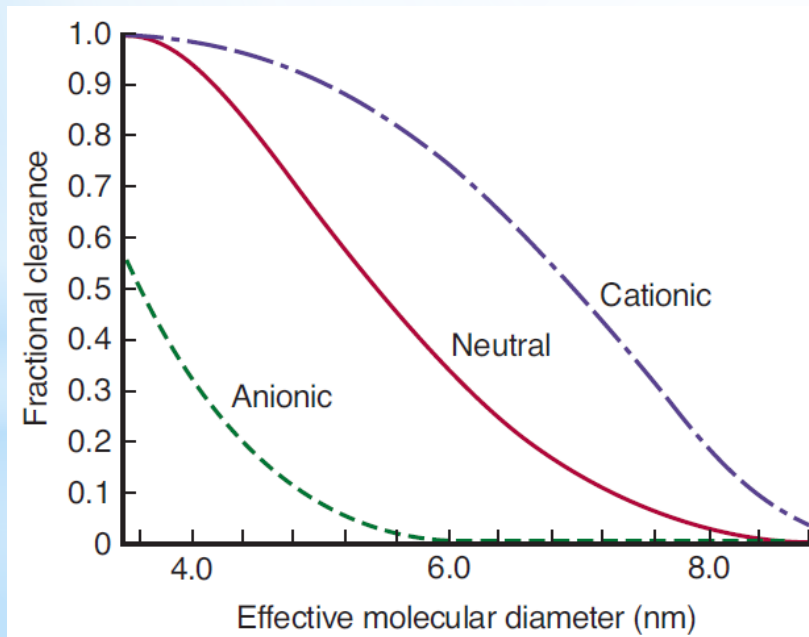


# Tvorba moče - Glomerulární filtrace

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) závisí na:

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

## Permeabilita



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**

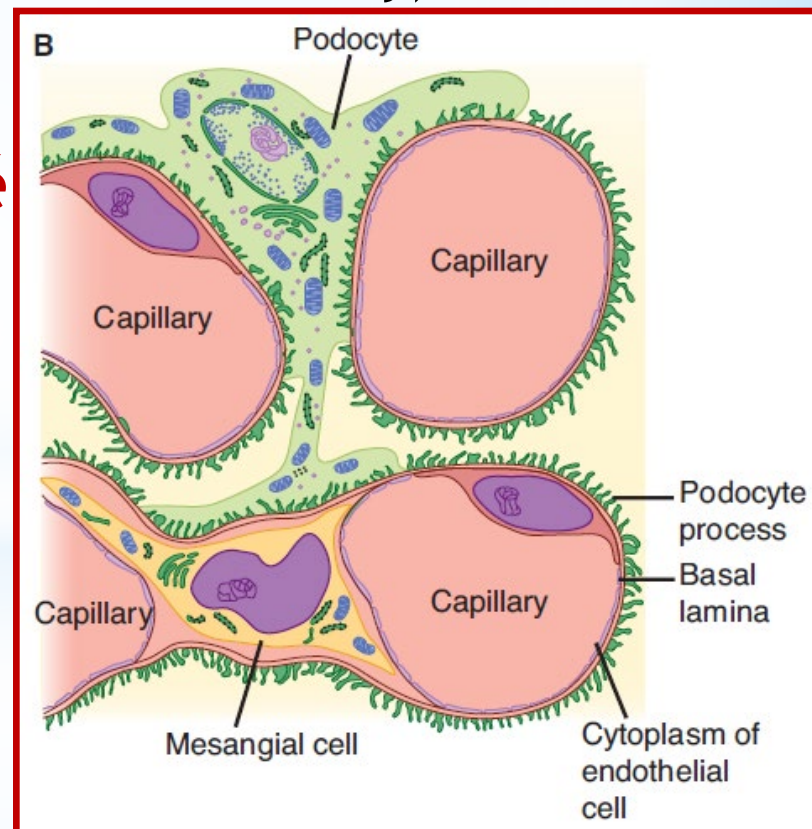
mezangiální buňky:

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 <sub>2</sub>
Norepinephrine	cAMP
Platelet-activating factor	
Platelet-derived growth factor	
Thromboxane A <sub>2</sub>	
PGF <sub>2</sub>	
Leukotrienes C <sub>4</sub> and D <sub>4</sub>	
Histamine	



# Tvorba moče - Glomerulární filtrace

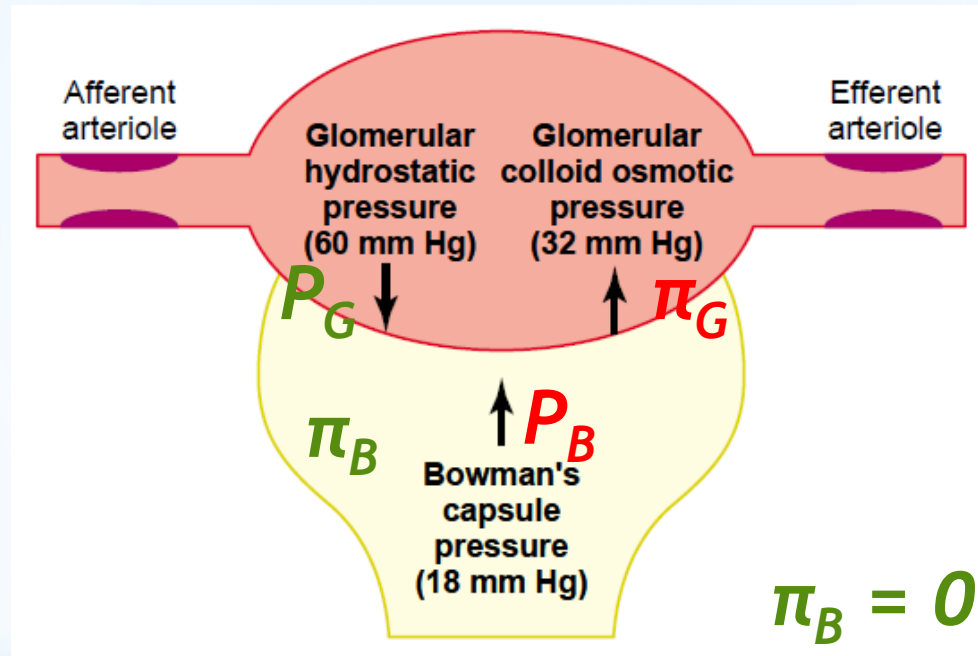
Rychlost glomerulární filtrace (GFR) závisí na:

- 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

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

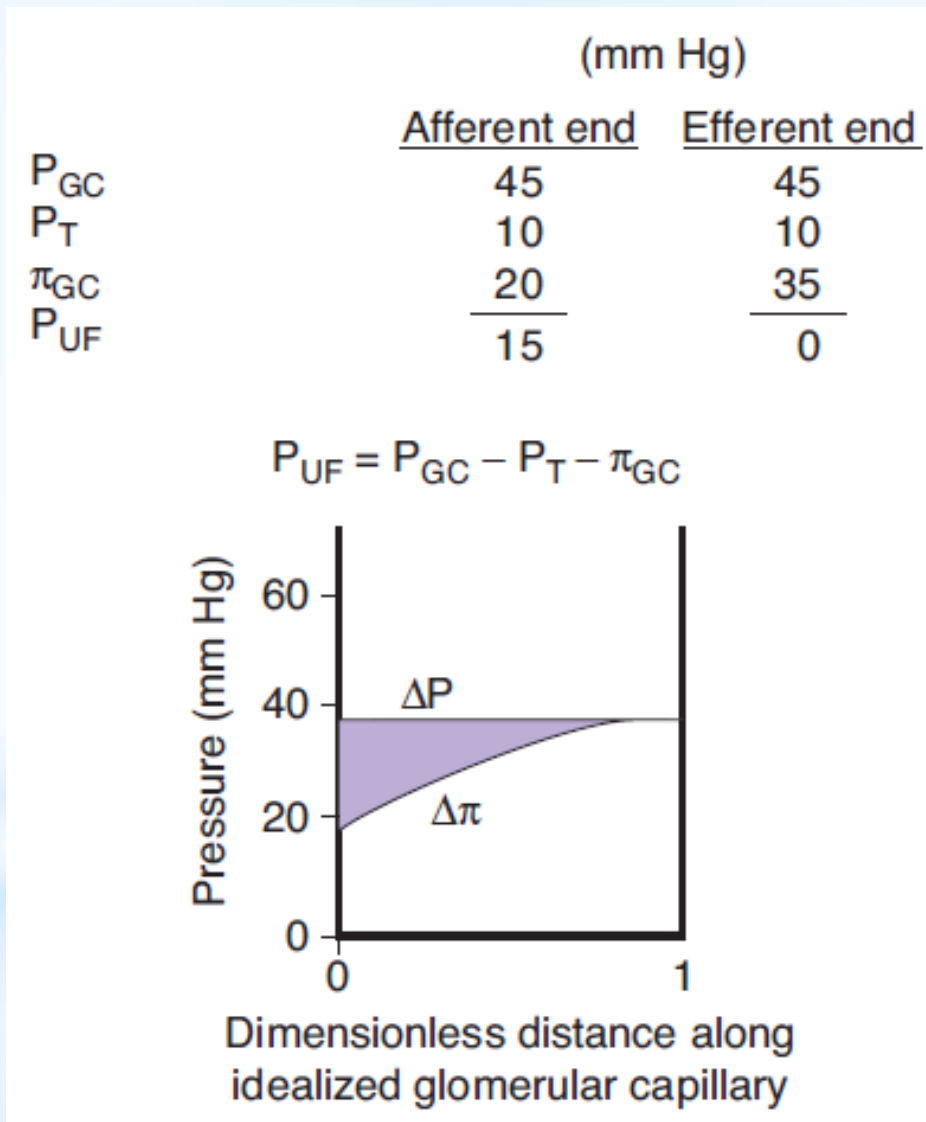


*Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology*

Za fyziologických podmínek:

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

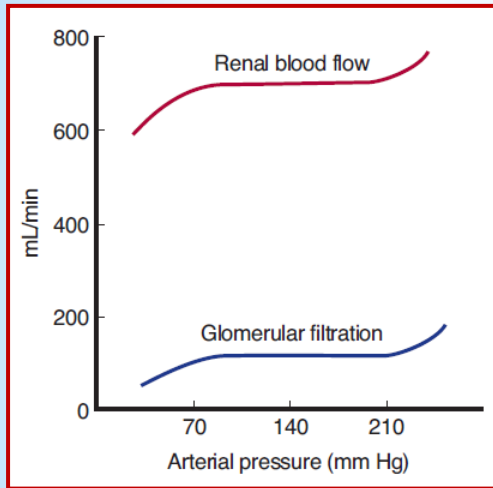
# Tvorba moče - Glomerulární filtrace



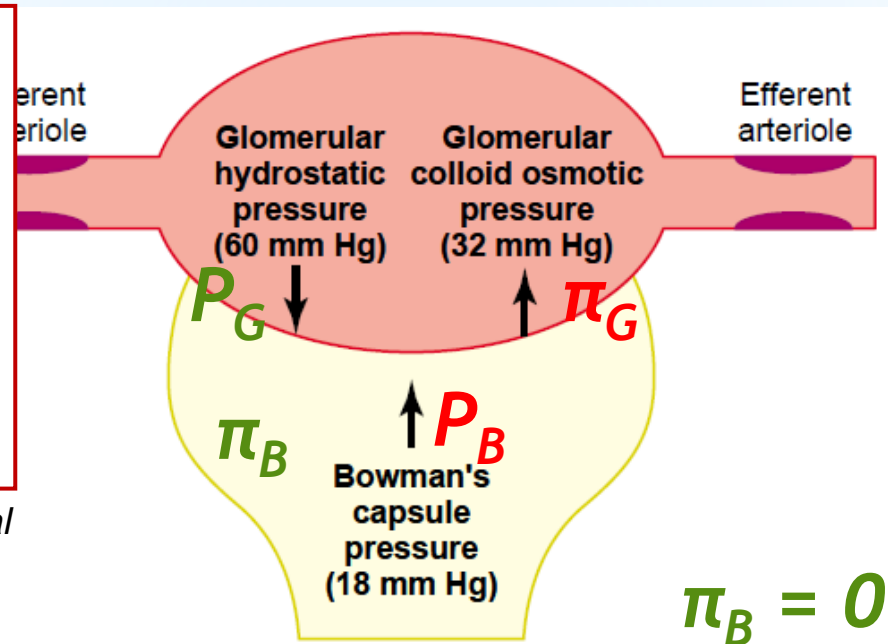


# Tvorba moče - Glomerulární filtrace

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



*Ganong's Review of Medical Physiology, 23<sup>rd</sup> edition*



*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 - Glomerulární filtrace

## *Vas afferens, vas efferens*

- vstup a výstup vysokotlaké glomerulární kapilární sítě

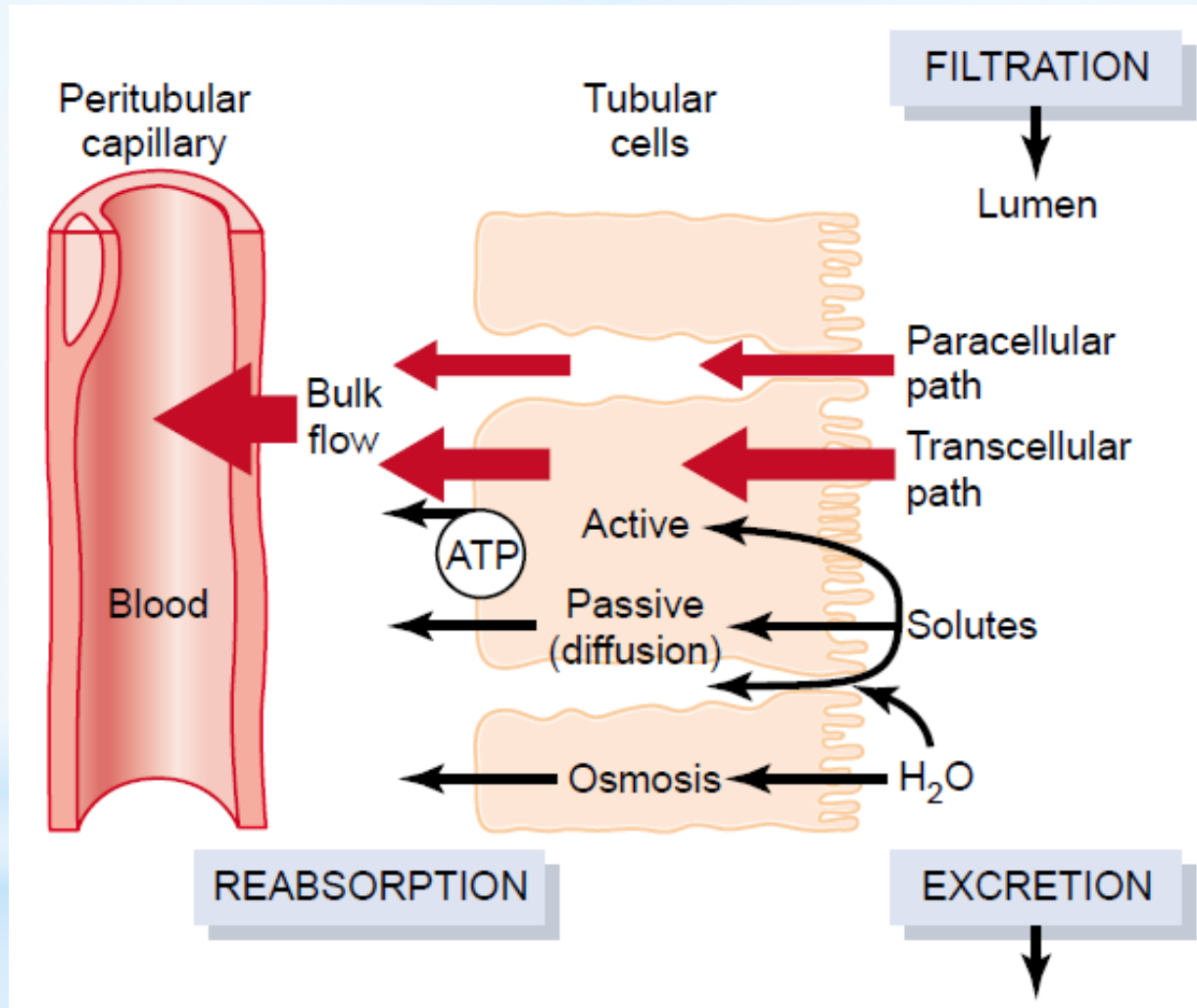
- průtok krve glomerulem = 
$$\frac{P_{v.a.} - P_{v.e.}}{R_{v.a.} + R_{v.e.} + \cancel{R_{g.k.}}}$$

- ↑ odporu ve *vas aff.* či *vas eff.* → ↓ průtoku ledvinou (pokud je stabilní arteriální tlak)
- řídí glomerulární filtrační tlak:

konstrikce *vas aff.* → ↓ tlaku v glomerulu → ↓ filtrace

konstrikce *vas eff.* → ↑ tlaku v glomerulu → ↑ filtrace

# Tvorba moče – Tubulární procesy



*Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology*



# Tvorba moče – Tubulární procesy

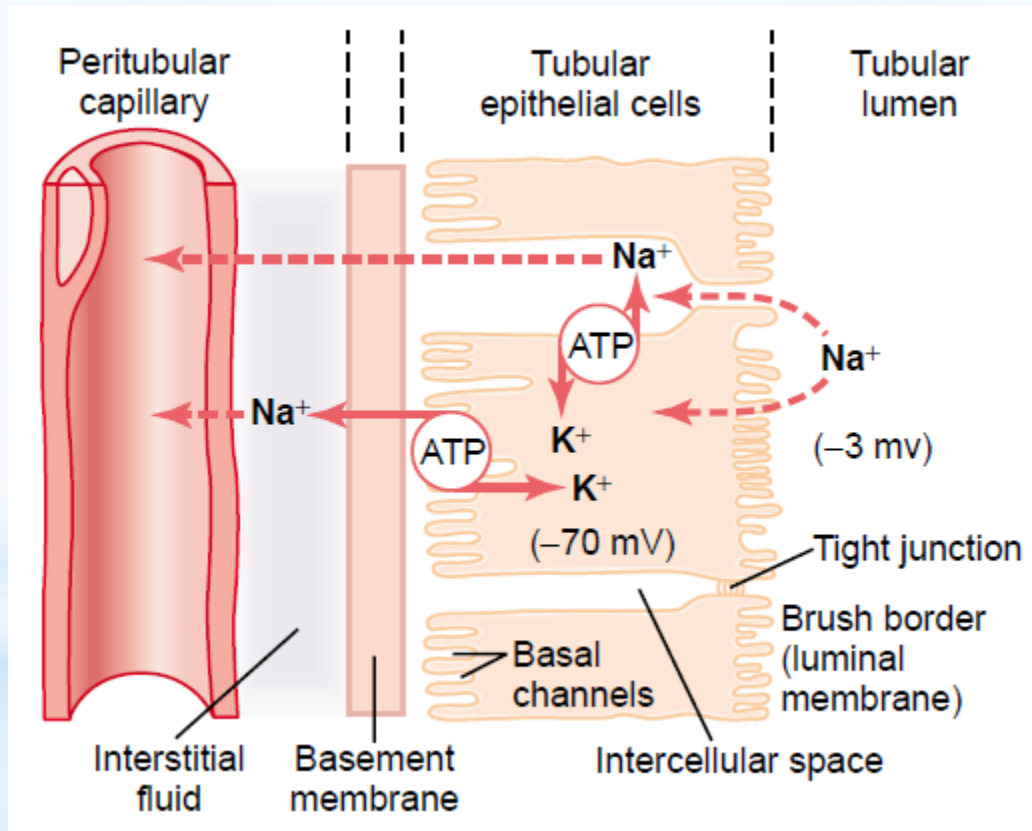
## *Aktivní transportní mechanismy*

- 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

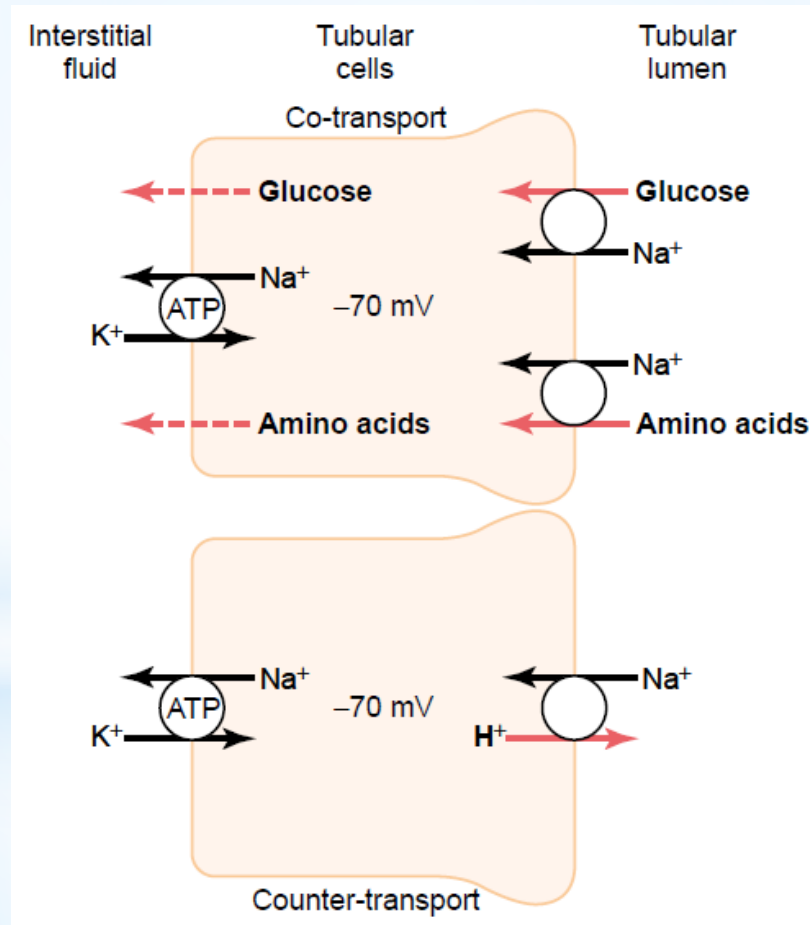
- $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPáza
- $\text{H}^+$  ATPáza
- $\text{Ca}^{2+}$  ATPáza



# Tvorba moče – Tubulární procesy

## *Aktivní transportní mechanismy*

### 2) Sekundární aktivní transport



symport

antiport

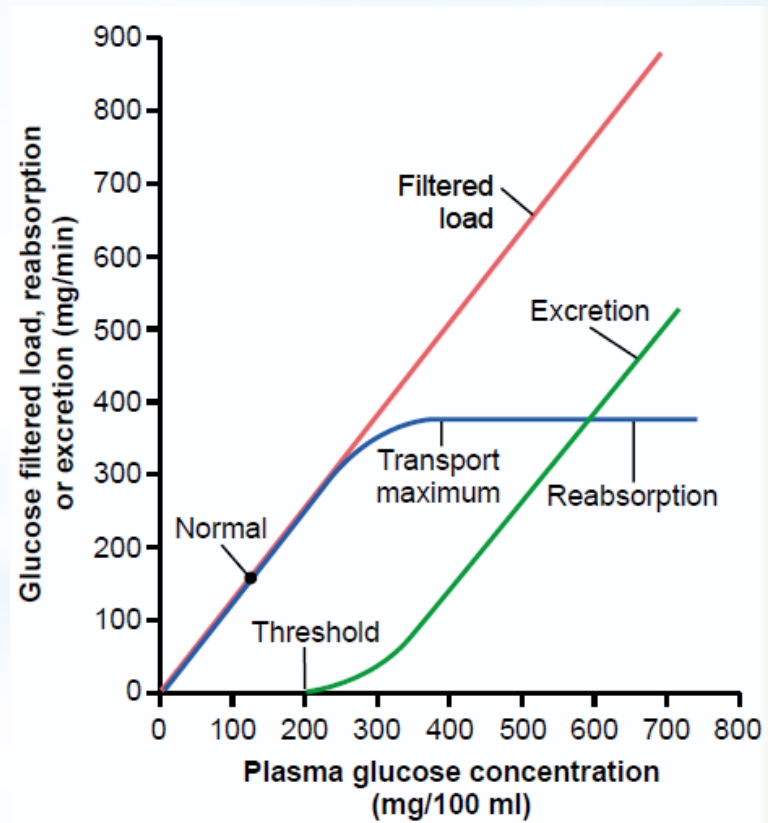
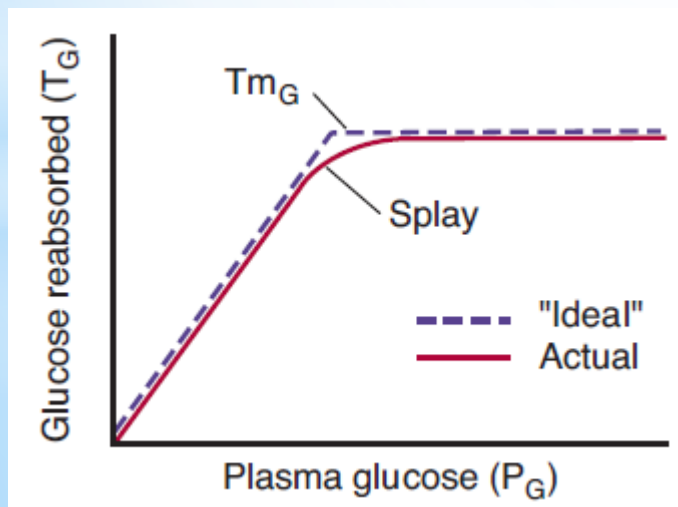
*Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology*

# 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*



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

# Tvorba moče – Tubulární procesy

## *Aktivní transportní mechanismy*

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

### resorpce

Substance	Transport Maximum
Glucose	375 mg/min
Phosphate	0.10 mM/min
Sulfate	0.06 mM/min
Amino acids	1.5 mM/min
Urate	15 mg/min
Lactate	75 mg/min
Plasma protein	30 mg/min

### sekrece

Substance	Transport Maximum
Creatinine	16 mg/min
Para-aminohippuric acid	80 mg/min

# Tvorba moče – Tubulární procesy

## *Aktivní transportní mechanismy*

Látky podléhající aktivnímu transportu **bez transportního maxima** („*gradient-time transport*“).

- resorpce  $\text{Na}^+$  v proximálním tubulu



Čím větší koncentrace  $\text{Na}^+$  v proximálním tubulu, tím větší rychlost resorpce.

Čím pomalejší tok tekutiny v proximálním tubulu, tím více  $\text{Na}^+$  resorbováno.

*V distálnějších částech tubulu už podléhá transport  $\text{Na}^+$  transportnímu maximu (těsnější tight junctions, transport menší) – může být zvýšeno např. aldosteronem.*



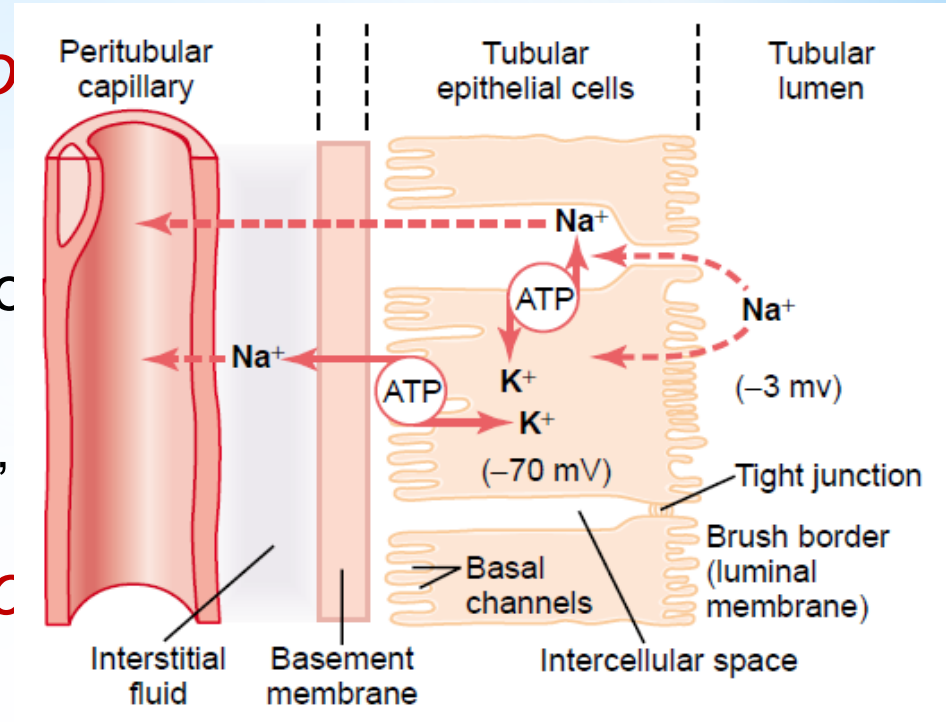
# Tvorba moče – Tubulární procesy

## *Aktivní transp*

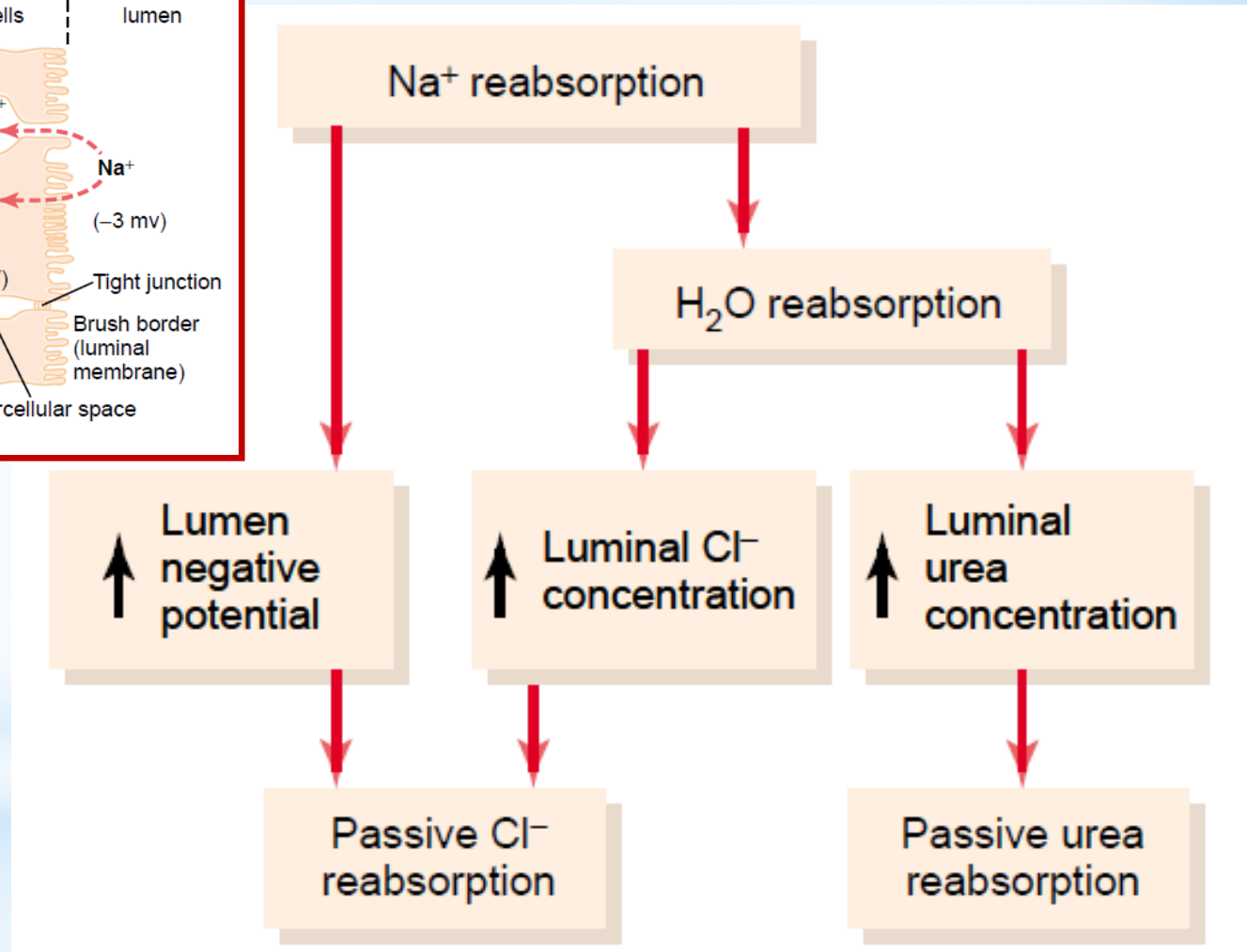
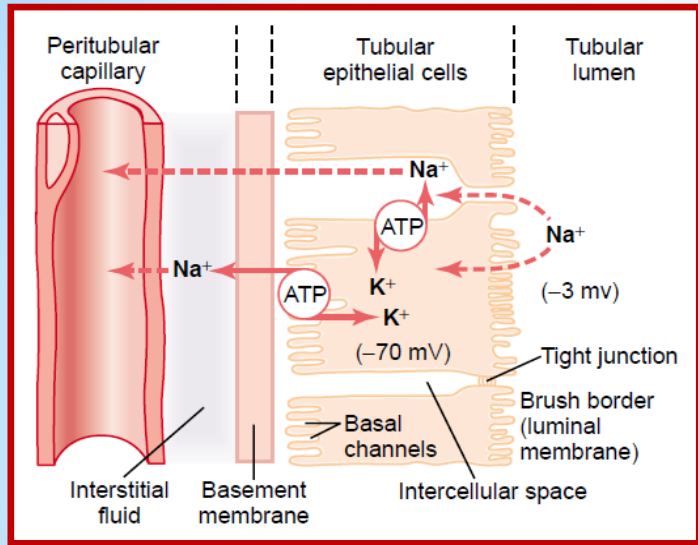
- 1) Primární aktivní transport
- 2) Sekundární aktivní transpoc
- 3) Pinocytóza  
(velké molekuly, např. bílkoviny,

## *Pasivní transpoc*

- 1) Resorpce  $H_2O$  osmózou
  - v proximálním tubulu (vysoce propustný pro  $H_2O$ )
  - aktivní resorpce solutů → koncentrační gradient mezi lumen a intersticiem →  $H_2O$  osmózou do intersticia (gradient zrušen)
- 2) Resorpce solutů difúzí
  - $Cl^-$  ( $Na^+$  do intersticia, resorpce vody osmózou)
  - urea (resorpce vody osmózou)

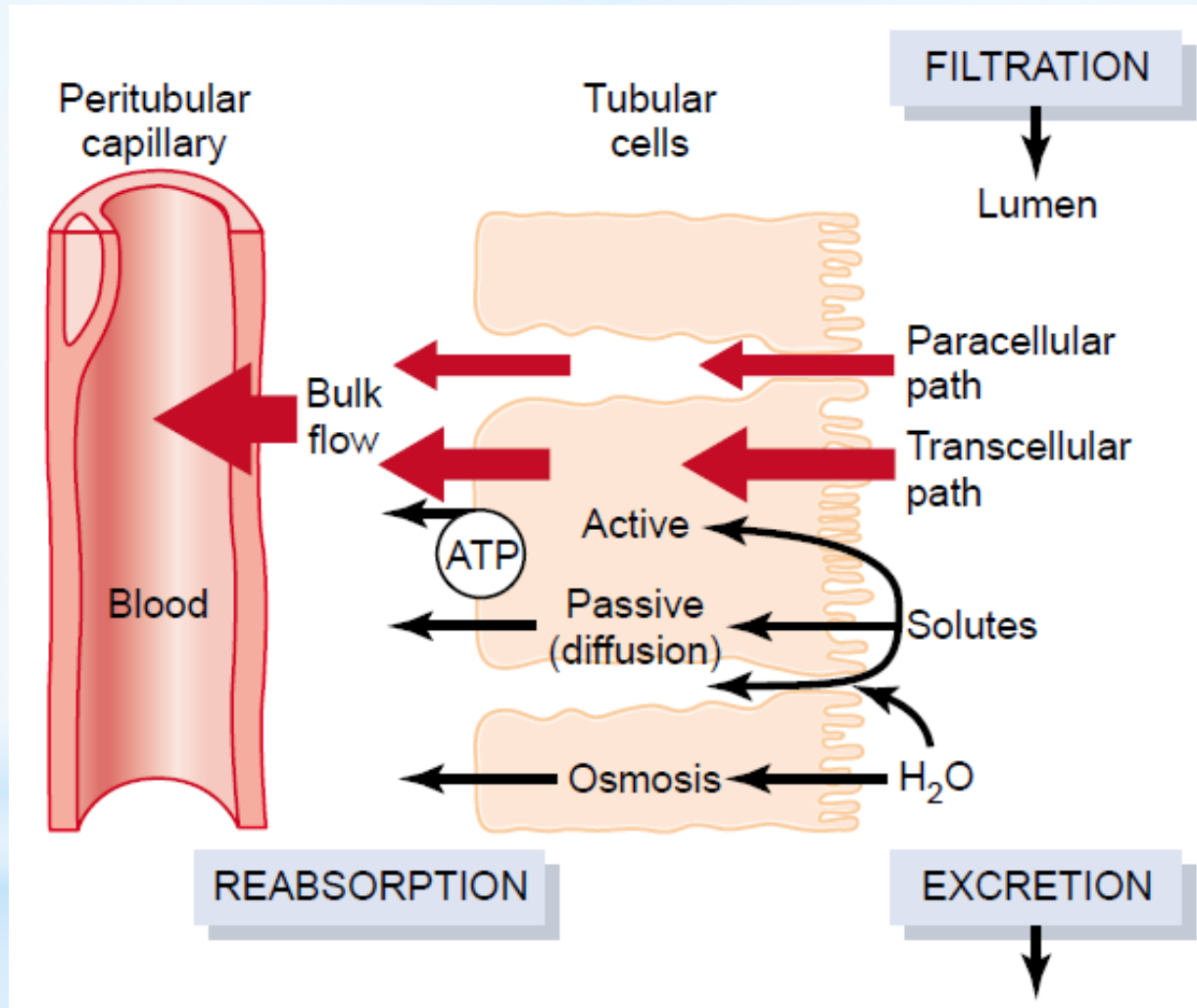


# Tvorba moče – Tubulární procesy



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

# Tvorba moče – Tubulární procesy



*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*

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

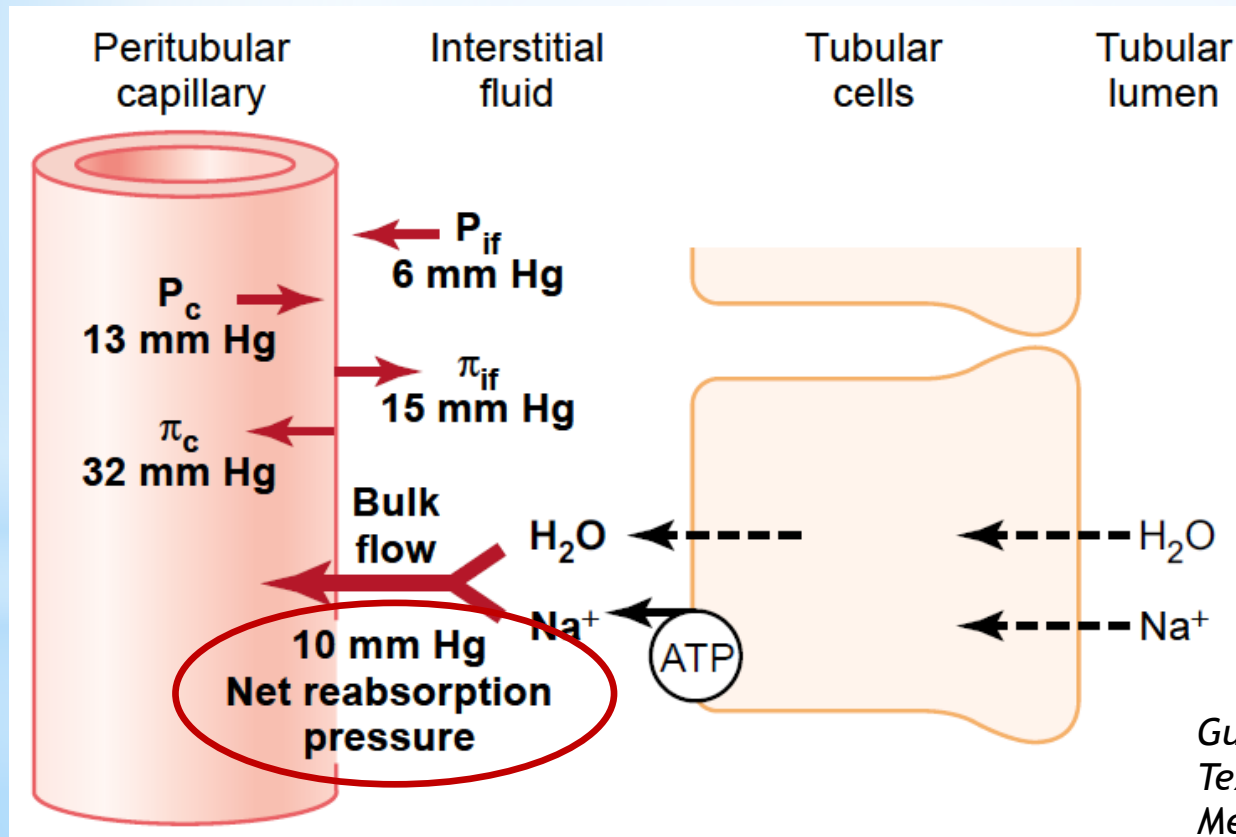
$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$



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

# Tvorba moče – Tubulární procesy

*Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu*



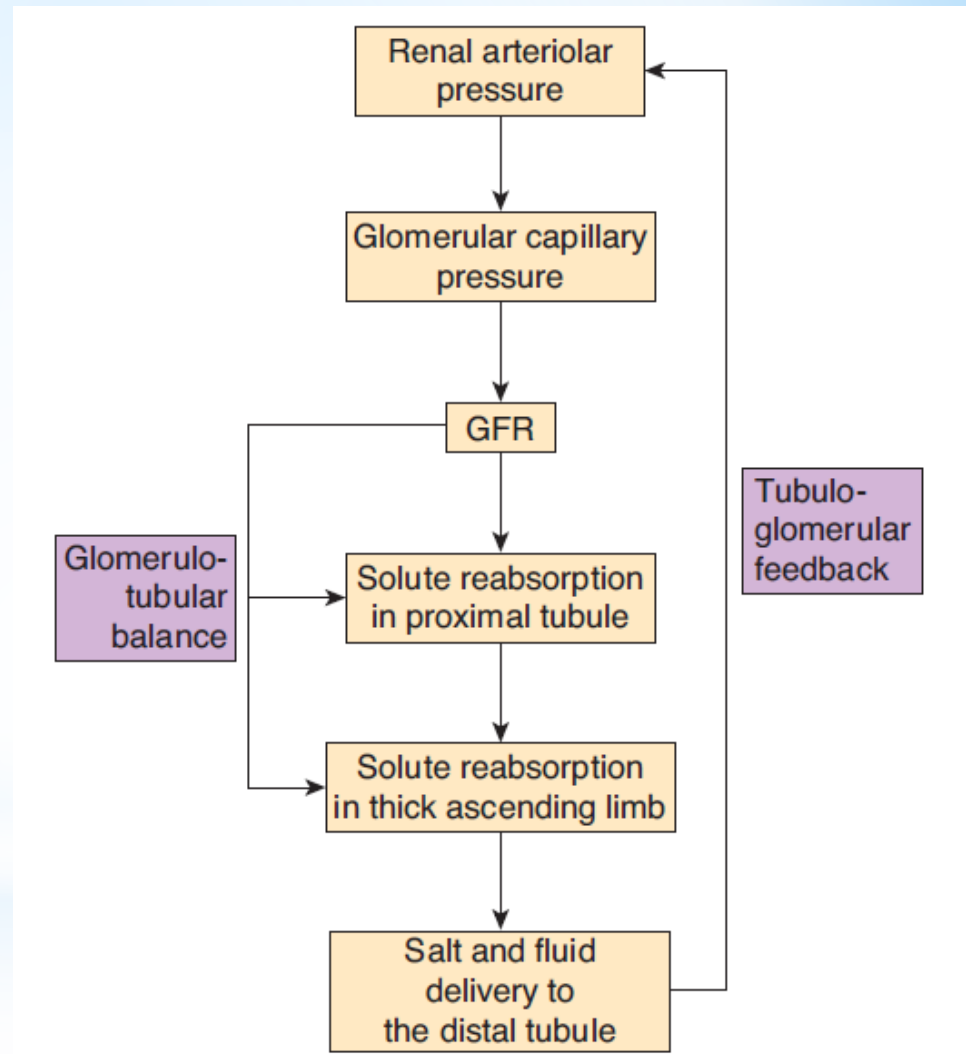
# Tvorba moče – Tubulární procesy

## Tubuloglomerulární zpětná vazba

↑ GFR → ↑ přítok vody a solutů k macula densa → konstrikce aff. arterioly (tromboxan A<sub>2</sub> ?) → ↓ GFR

## Glomerulotubulární rovnováha

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



*Ganong's Review of Medical Physiology, 23<sup>rd</sup> edition*

# Tvorba moče – Tubulární procesy

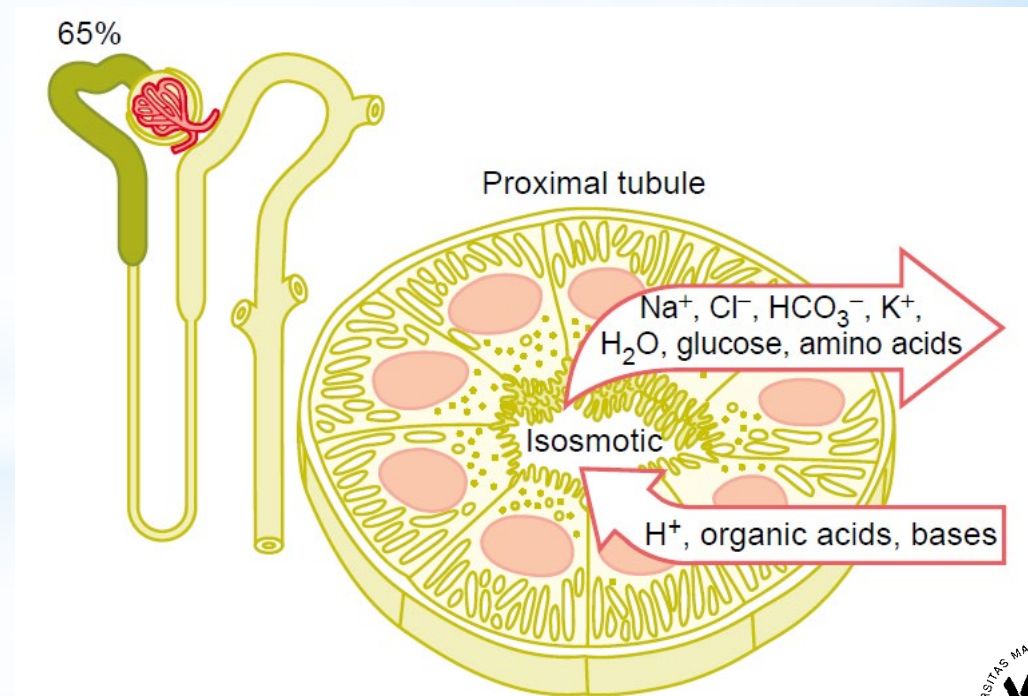
## *Proximální tubulus*

- 1) úplná resorpce látek klíčových pro organismus (glukóza, aminokyseliny)
- 2) částečná resorpce látek důležitých pro organismus (ionty –  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , aj.)
- 3) resorpce vody
- 4) sekrece  $\text{H}^+$
- 5) resorpce  $\text{HCO}_3^-$

**Výsledek:**

izoosmotická  
tekutina,

objem významně  
snížen



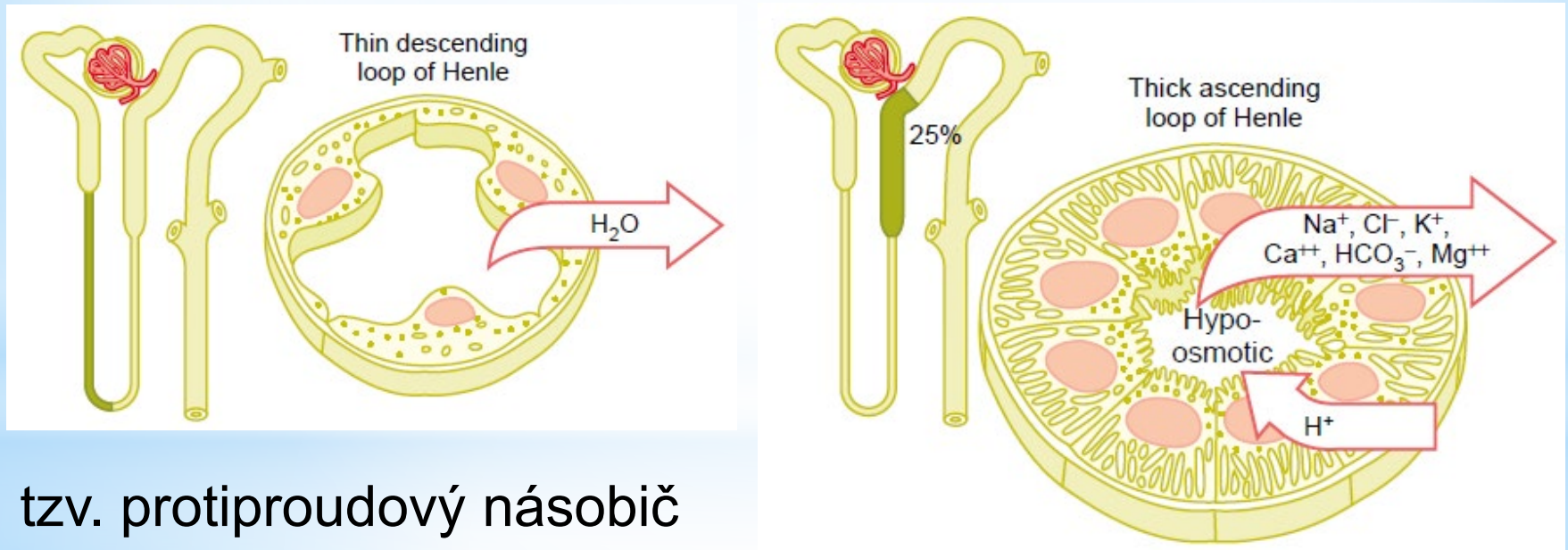
Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology



# 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  $\text{H}^+$ , resorpce  $\text{HCO}_3^-$



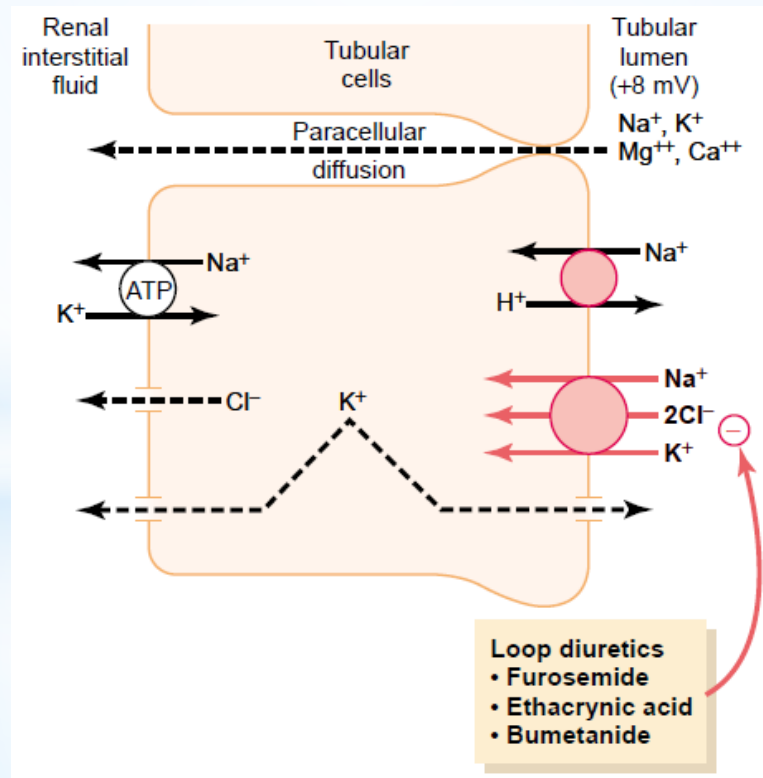
tzv. protiproudový násobič

**Výsledek:** hypotonická tekutina, objem dále snížen

# Tvorba moče – Tubulární procesy

## *Henleova klička*

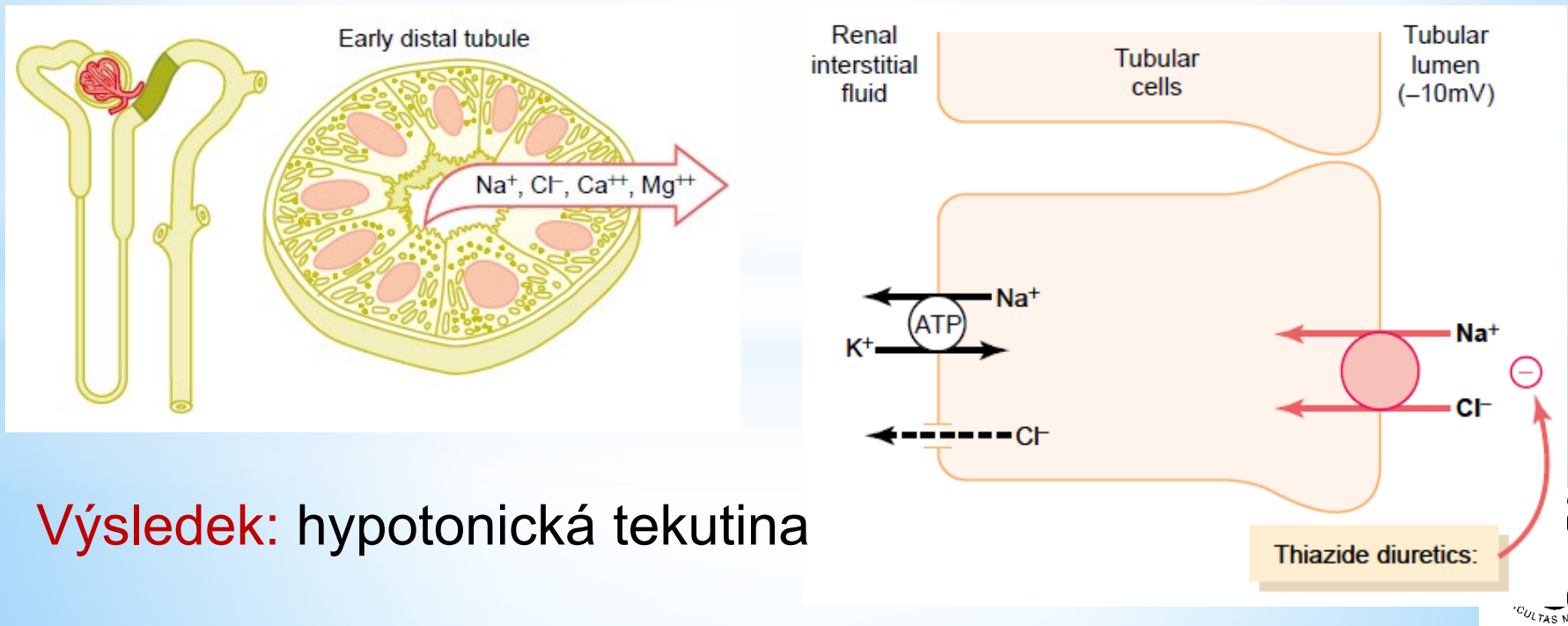
- 1) **tenké sestupné raménko** - pasivní resorpce vody osmózou
- 2) **tlusté vzestupné raménko** - aktivní resorpce iontů ( $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  symport), sekrece  $\text{H}^+$ , resorpce  $\text{HCO}_3^-$



# 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)

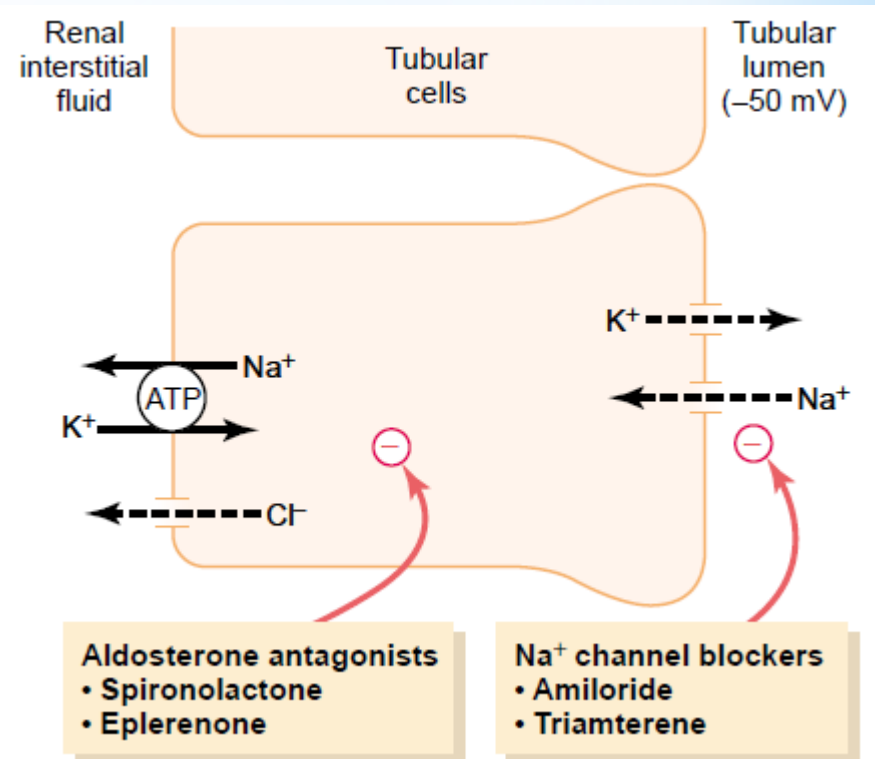
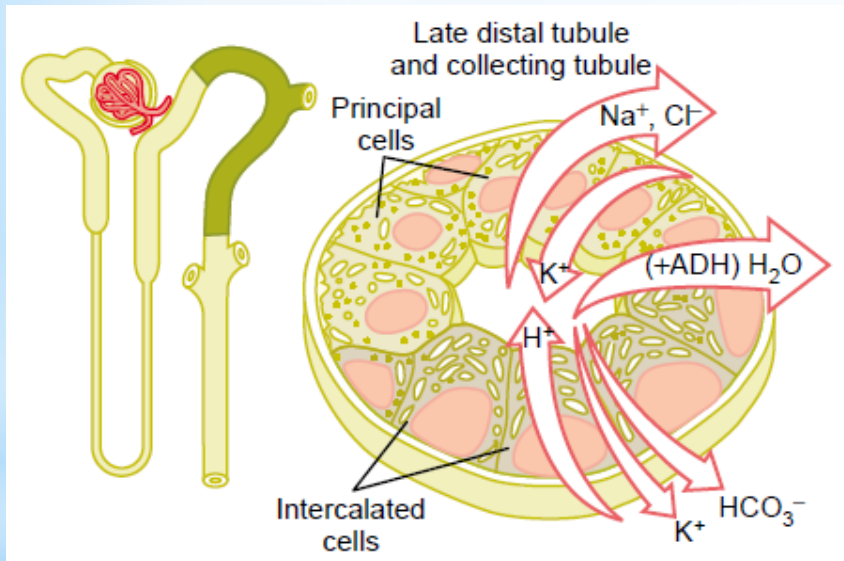


**Výsledek:** hypotonická tekutina

# Tvorba moče – Tubulární procesy

## *Sběrací kanálek (+ konec distálního tubulu)*

1) **principiální buňky** – resorpce  $\text{Na}^+$  a vody (ADH), sekrece  $\text{K}^+$

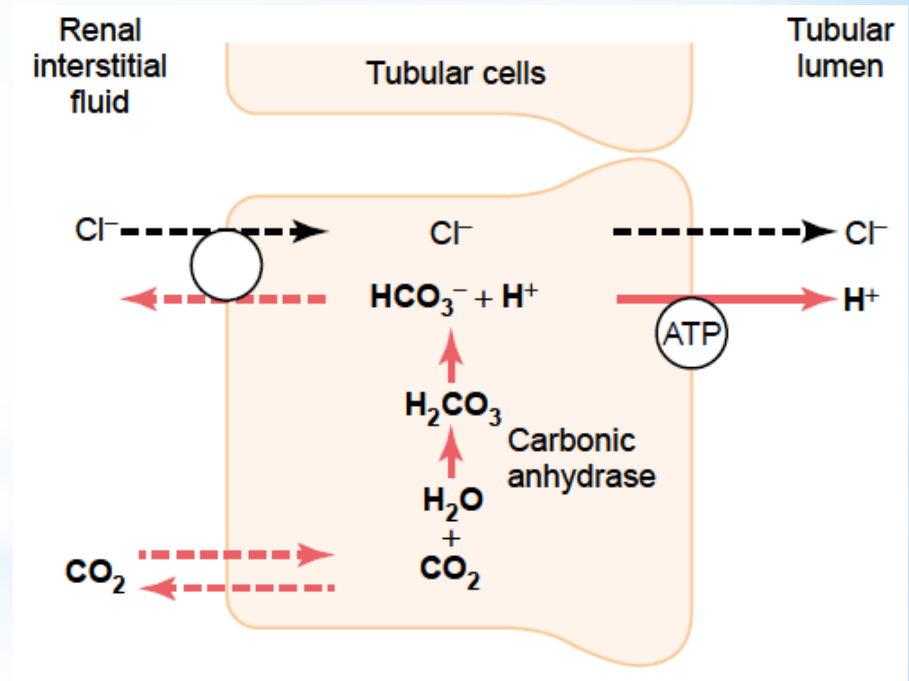
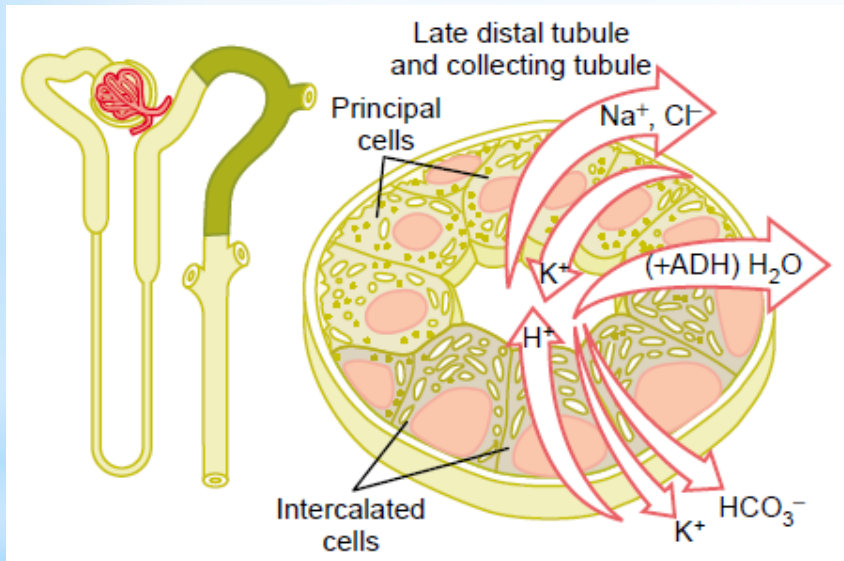




# Tvorba moče – Tubulární procesy

## *Sběrací kanálek (+ konec distálního tubulu)*

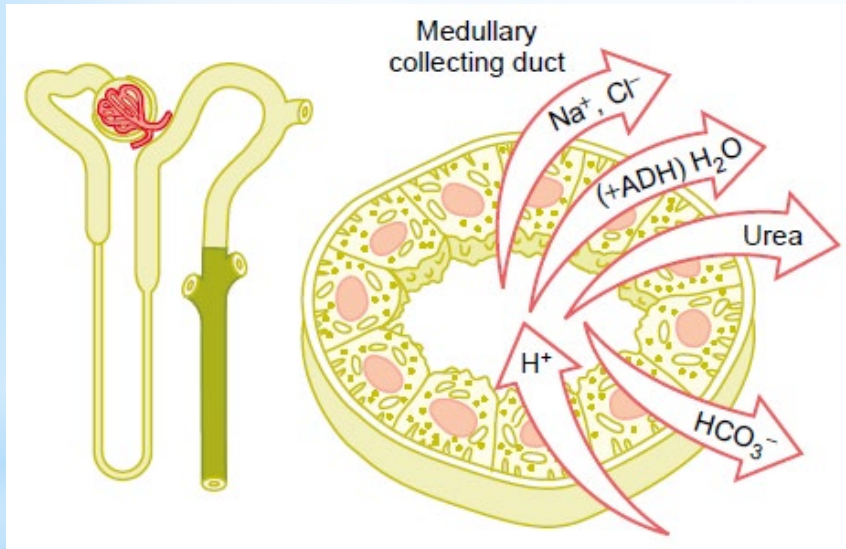
- 1) **principiální buňky** – resorpce  $\text{Na}^+$  a vody (ADH), sekrece  $\text{K}^+$
- 2) **vmezeřené buňky** – sekrece  $\text{H}^+$ , resorpce  $\text{HCO}_3^-$  a  $\text{K}^+$



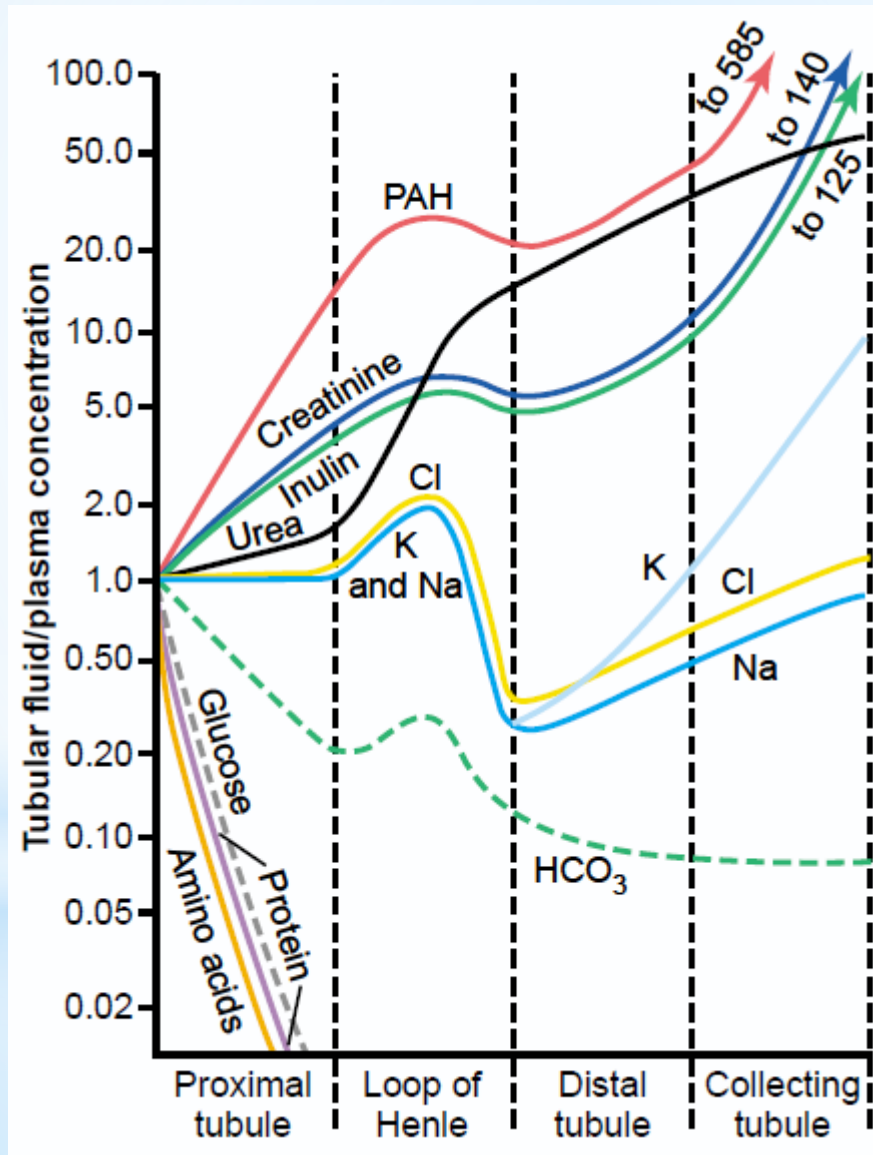
# Tvorba moče – Tubulární procesy

## *Sběrací kanálek – medulární část*

- 1) resorpce  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$ , vody (ADH) i urey
- 2) sekrece  $\text{H}^+$ , resorpce  $\text{HCO}_3^-$



# Tvorba moče – Tubulární procesy



výrazná sekrece  
v porovnání s H<sub>2</sub>O

výrazná resorpce  
v porovnání s H<sub>2</sub>O

Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

# ***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 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)

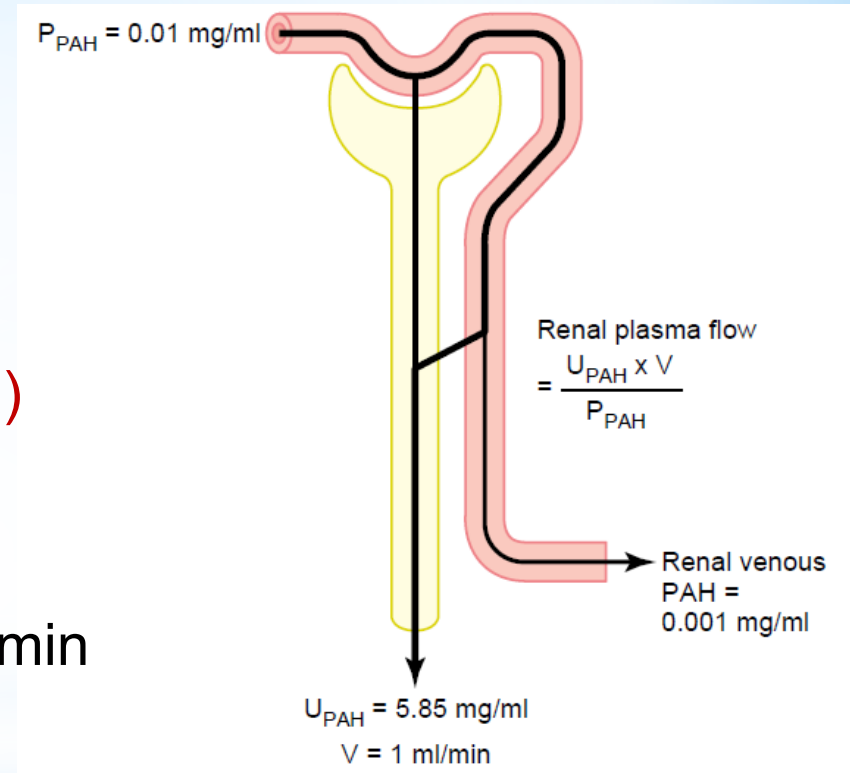
# Clearance

## Stanovení rychlosti průtoku plazmy ledvinami (RPF)

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

PAH (paraaminohippurová kyselina) očištěna z 90%

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



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

juxtamedulární nefrony - *vasa recta* rovněž odstupují z v. *efferens* – nejsou v kontaktu s proximálními a distálními tubuly → absence exkrece včetně PAH

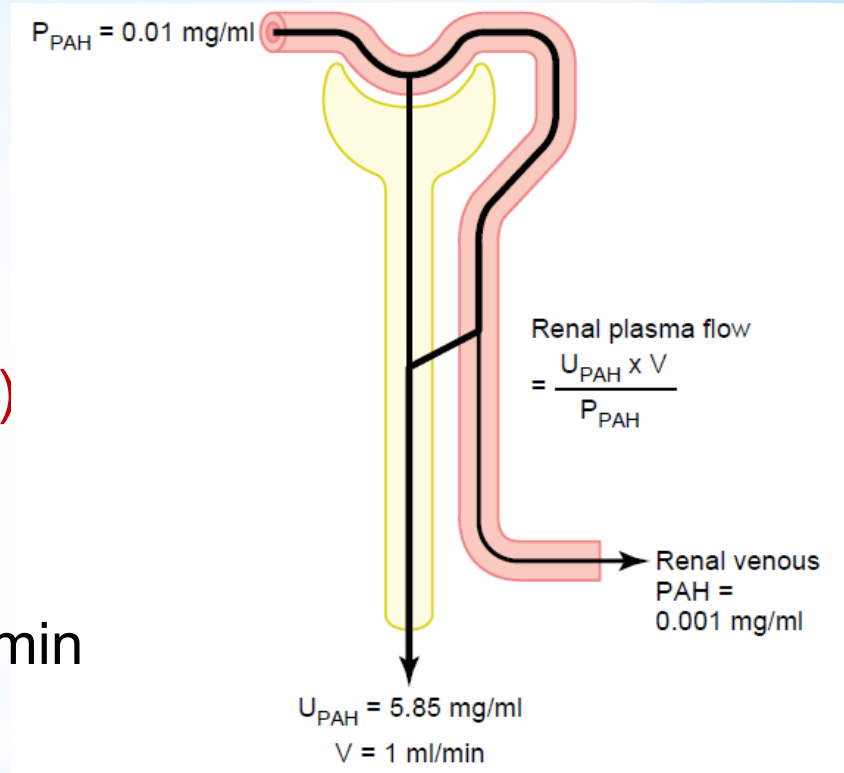
# Clearance

## 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

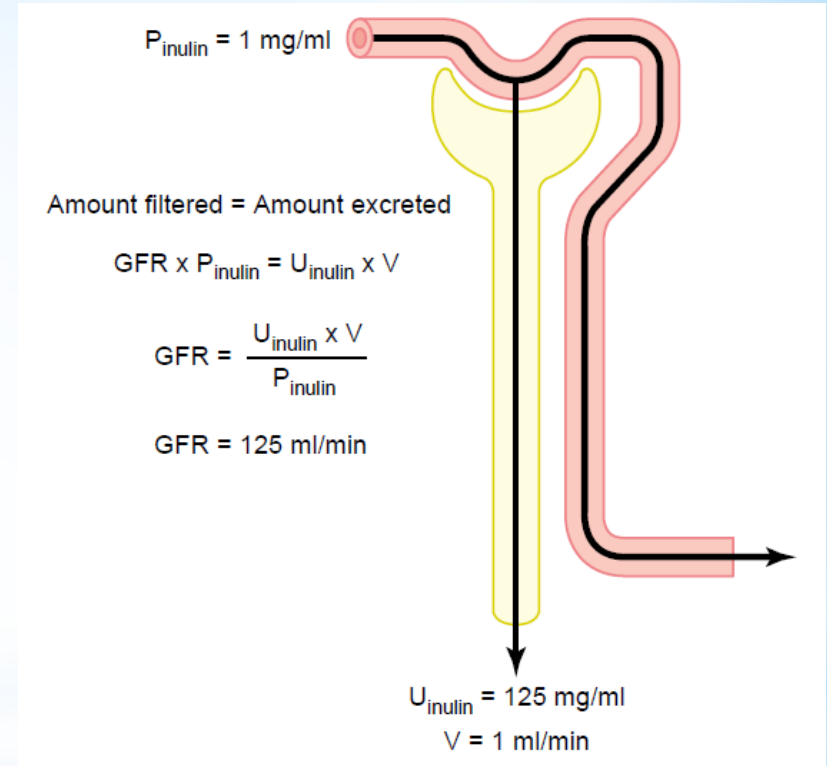
## Stanovení rychlosti glomerulární filtrace (GFR)

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.