

Funkční anatomie ledvin Clearance

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.

A34. Funkční morfologie nefronu

A35. Tubulární procesy, tubulární reabsorpce a sekrece a tvorba moči

A37. Glomerulární filtrace, principy a regulace, juxtaglomerulární aparát.

A38. Vylučování Na^+ , K^+ a Cl^- ledvinami a jeho řízení.

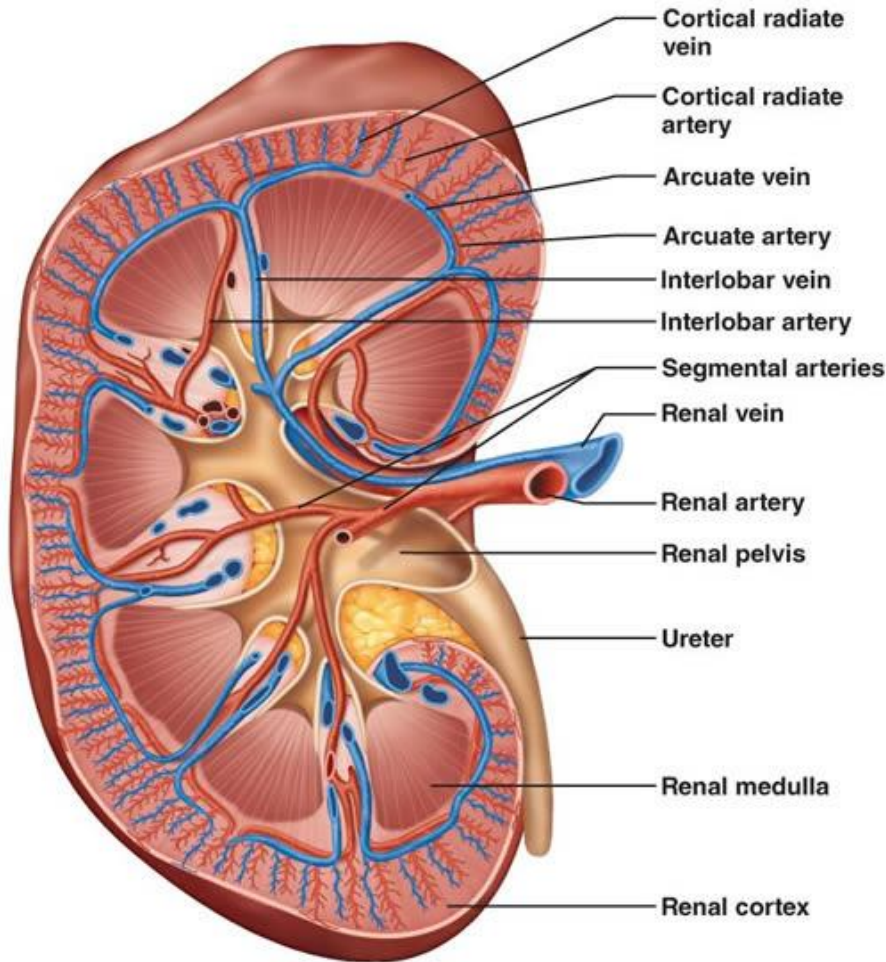
A42. Základní funkční vyšetření ledvin. Clearance.

A36. Průtok krve ledvinami a jeho autoregulace.

Funkce ledvin

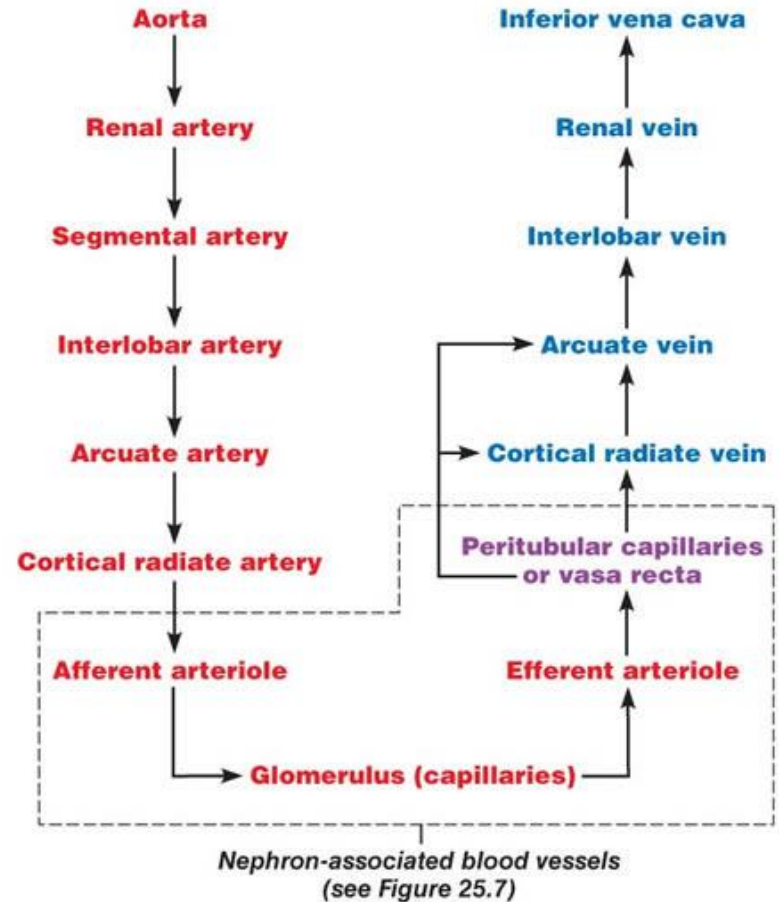
- Vylučování odpadních produktů a toxinů
(vstup zvnějšku nebo produkce v rámci metabolických dějů)
- Kontrola objemu a složení tělesných tekutin, osmolality
- Udržování acidobazické rovnováhy
- Regulace krevního tlaku
- Sekrece, metabolismus a exkrece hormonů
(renin, erythropoetin, kininy, prostaglandiny,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

Struktura ledvin



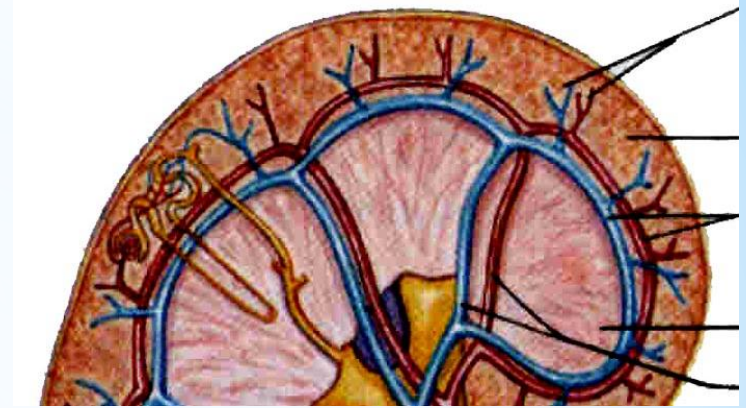
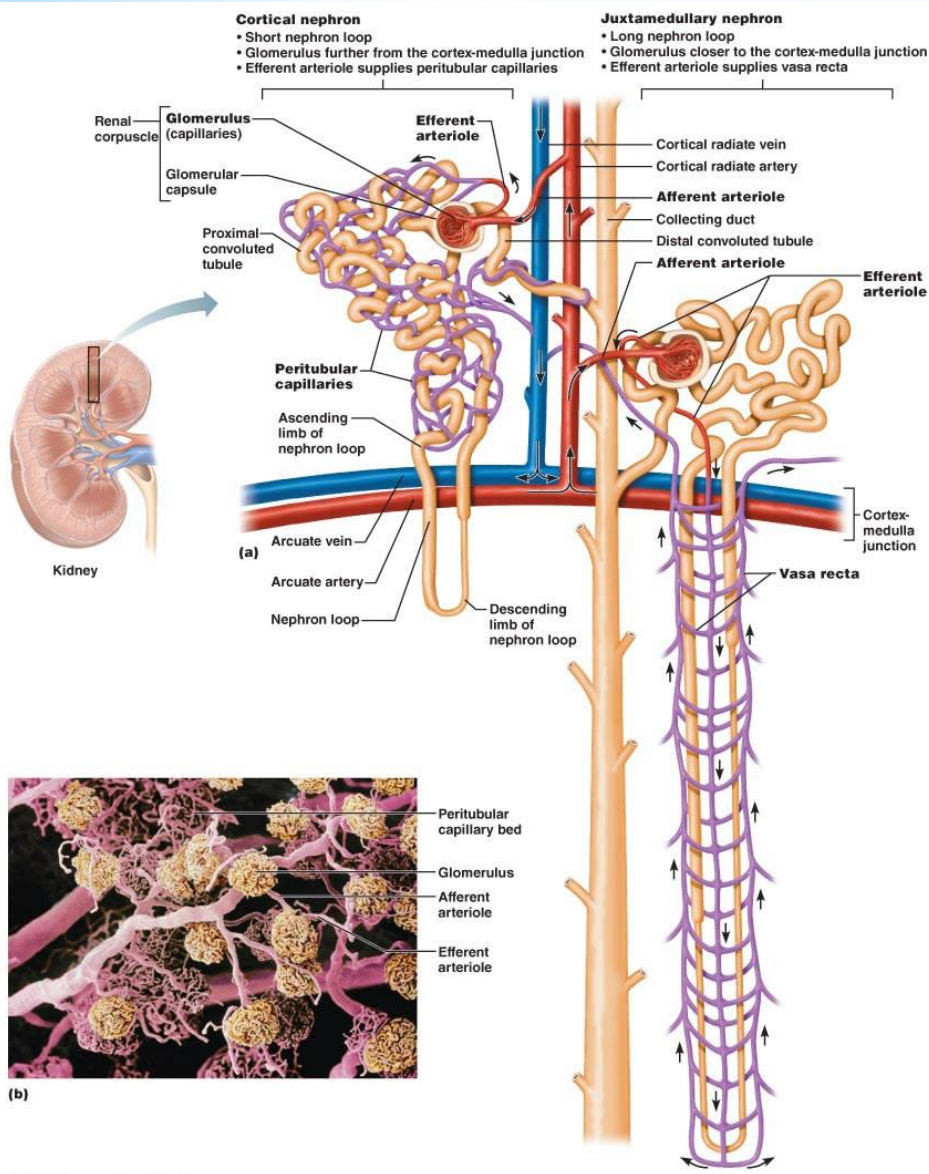
(a) Frontal section illustrating major blood vessels

© 2013 Pearson Education, Inc.



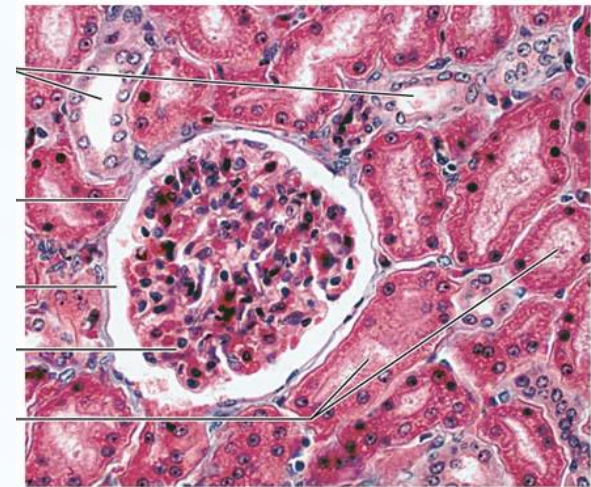
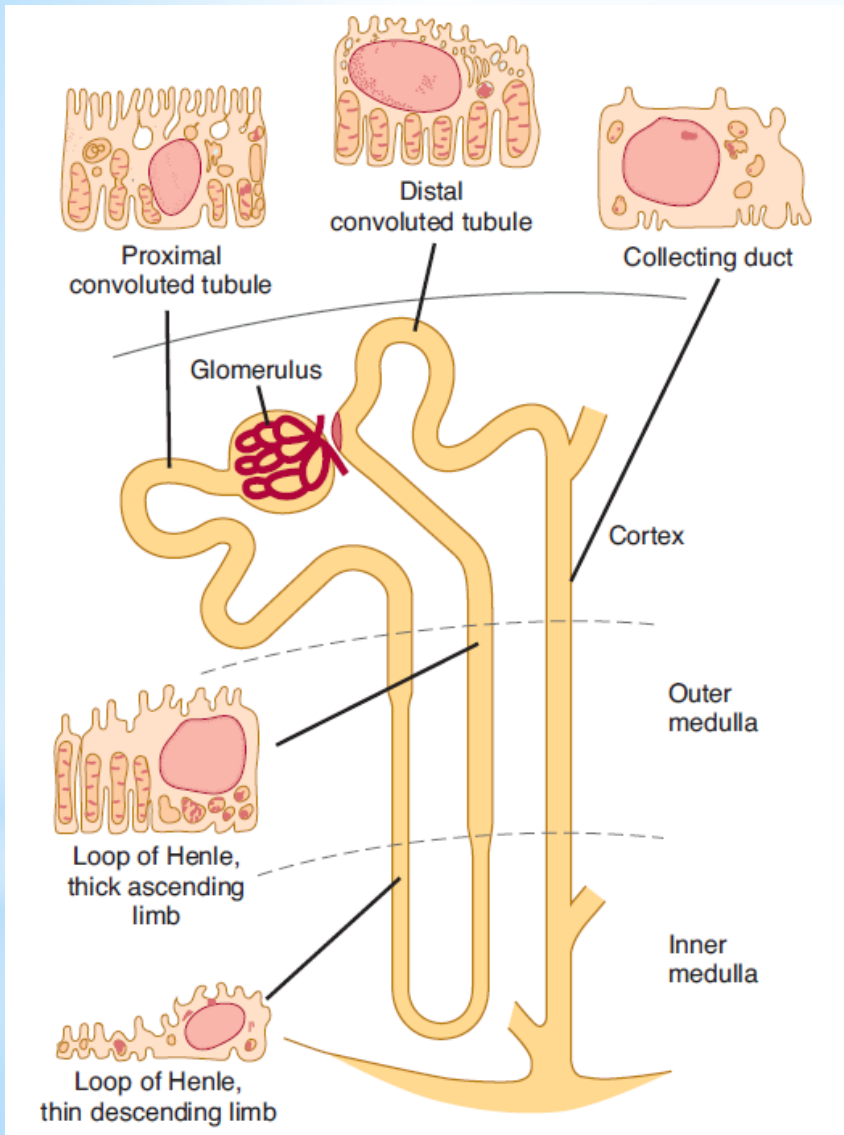
(b) Path of blood flow through renal blood vessels

Struktura ledvin



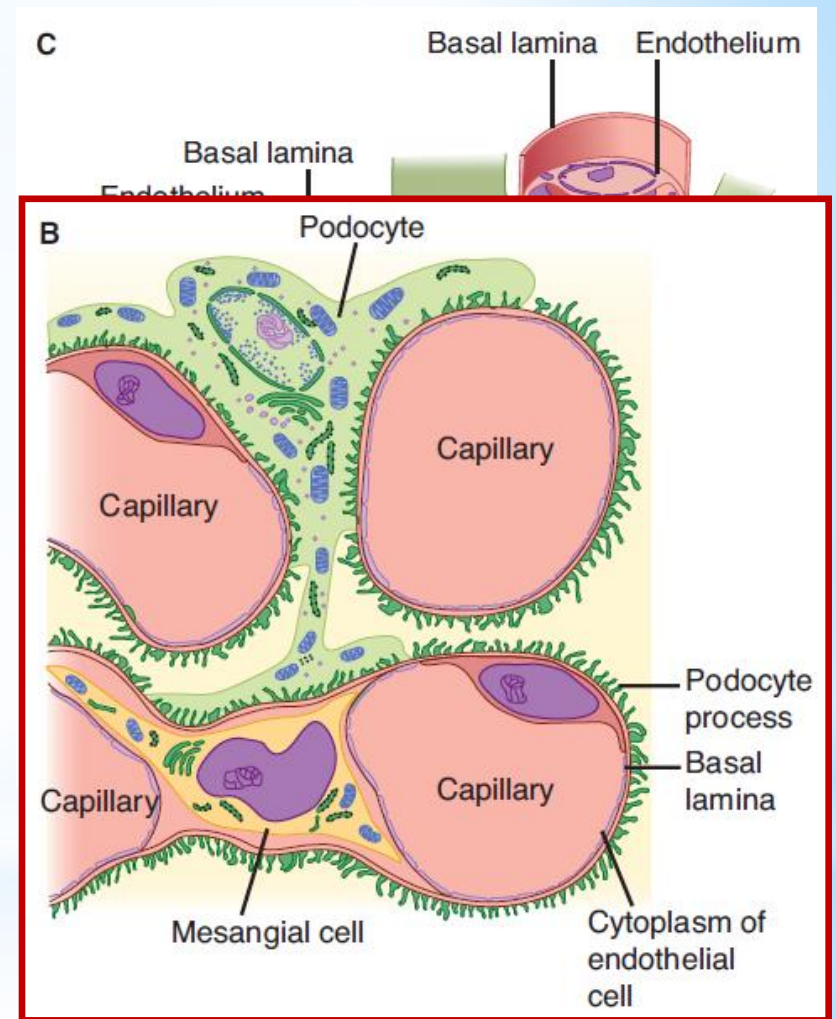
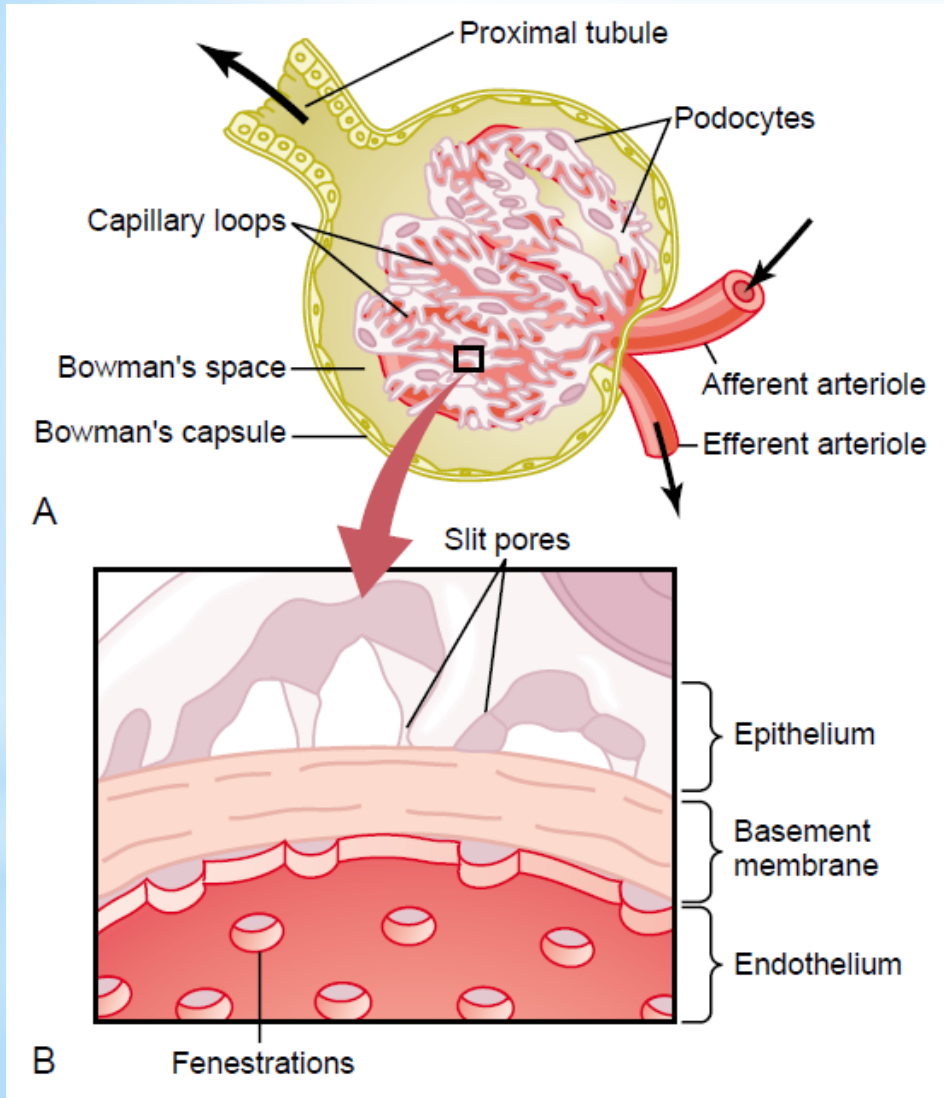
<http://classes.midlandstech.edu/carter/p/Courses/bio211/chap25/chap25.htm>

Struktura nefronu



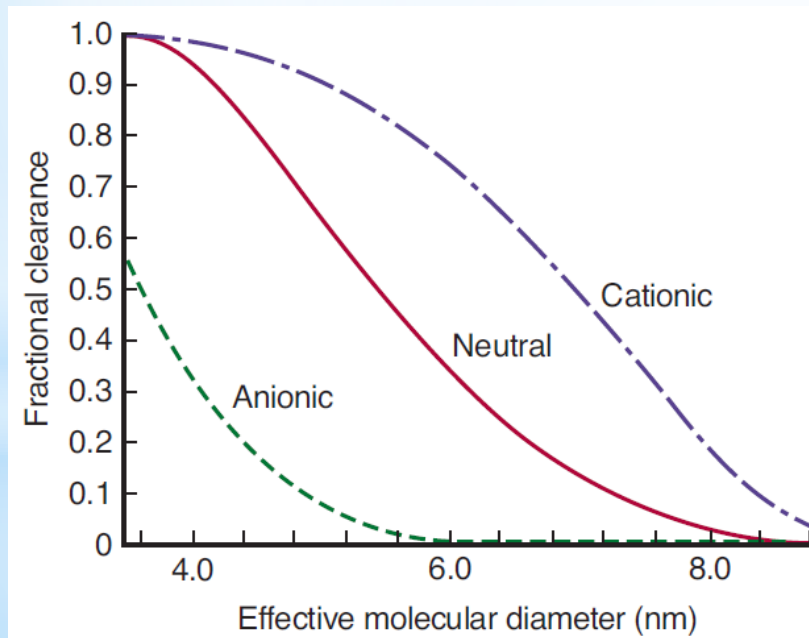
Renal cortical tissue (180×)

Struktura nefronu - glomerulus



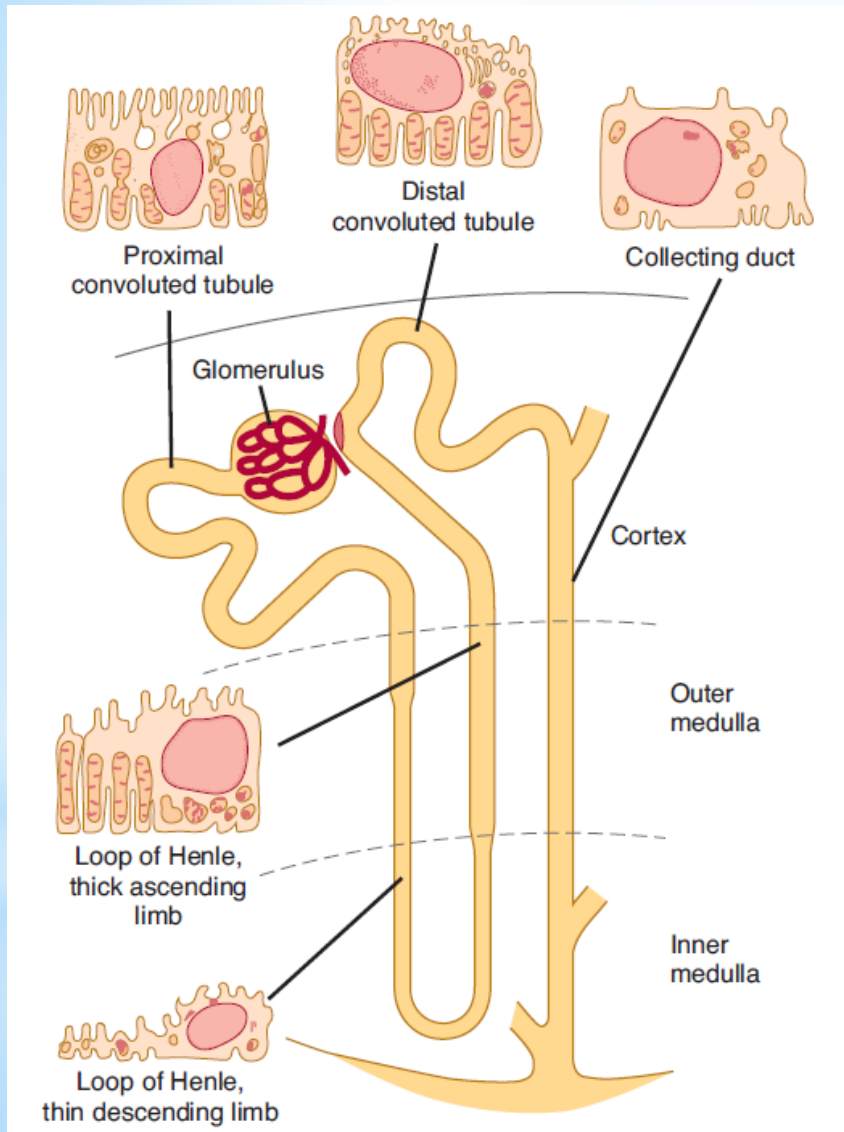
Struktura nefronu - glomerulus

- 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



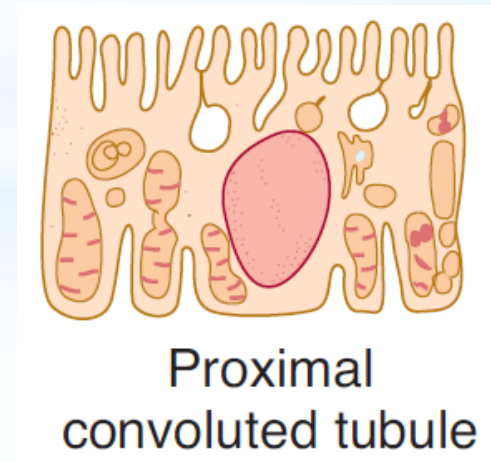
Ganong's Review of Medical Physiology

Struktura nefronu - tubulus

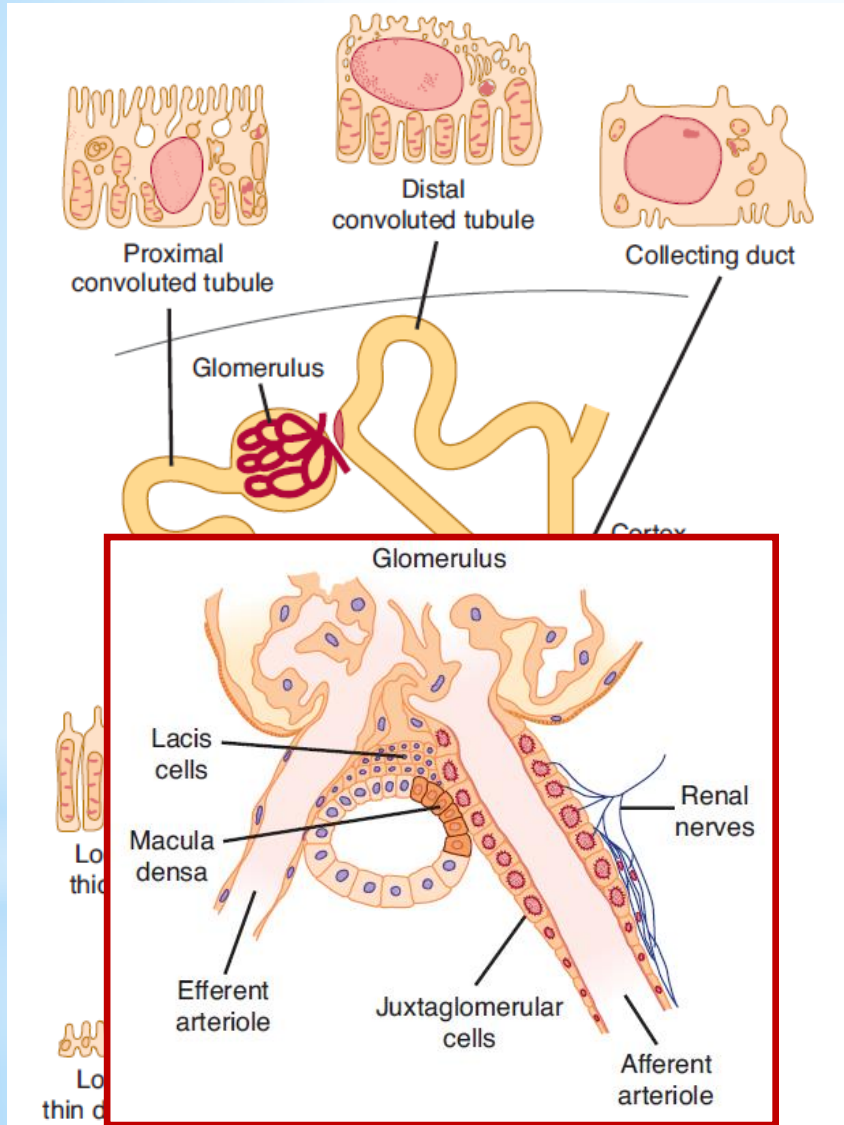


➤ glomerulus

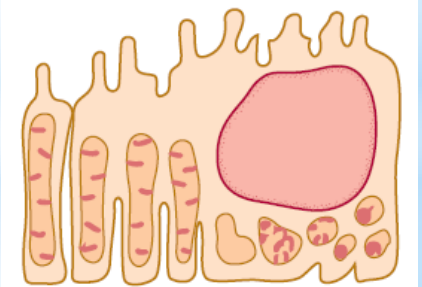
➤ proximální stočený kanálek



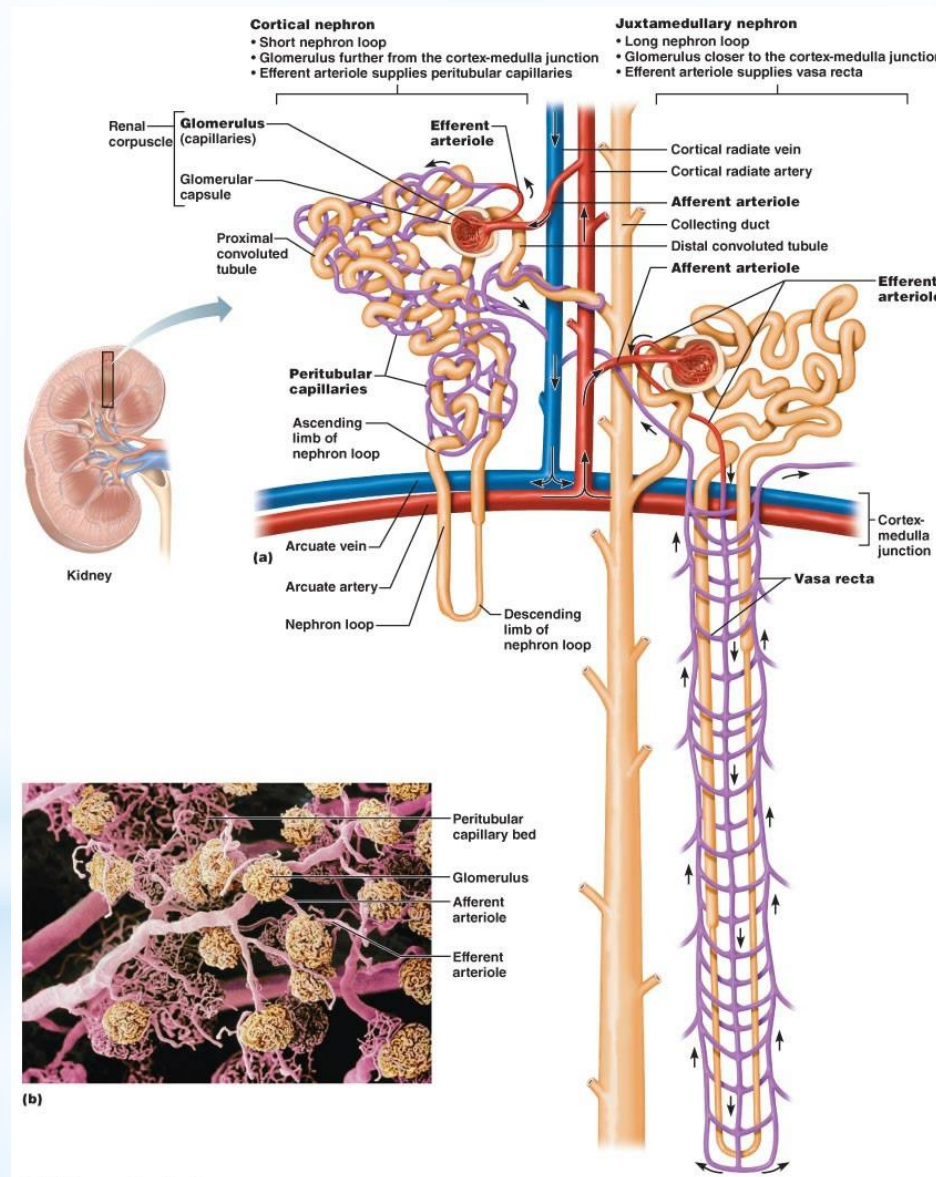
Struktura nefronu - tubulus



- glomerulus
- proximální stočený kanálek
- Henleova klička

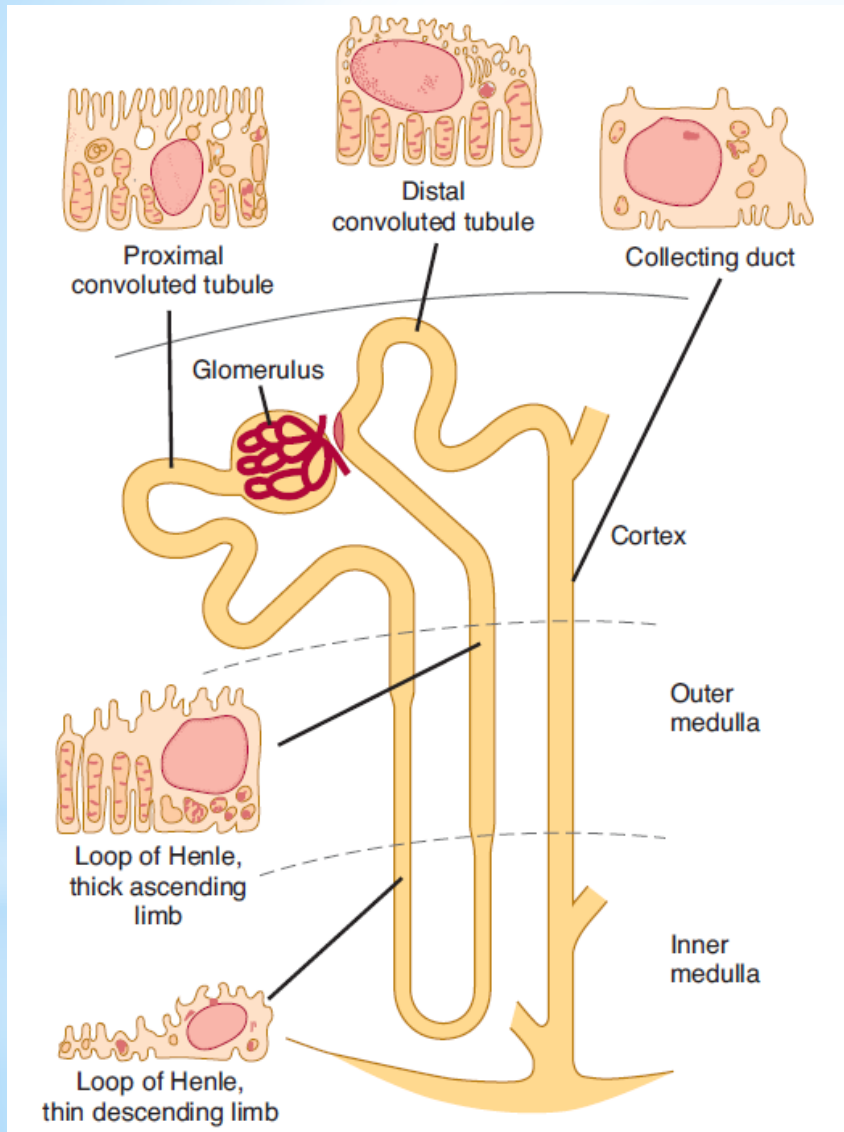


Struktura nefronu - tubulus

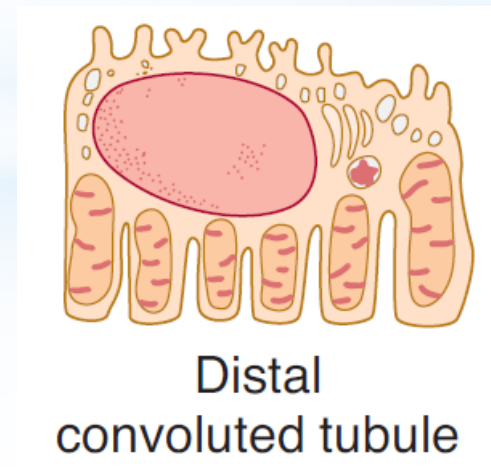


<http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio211/chap25/chap25.htm>

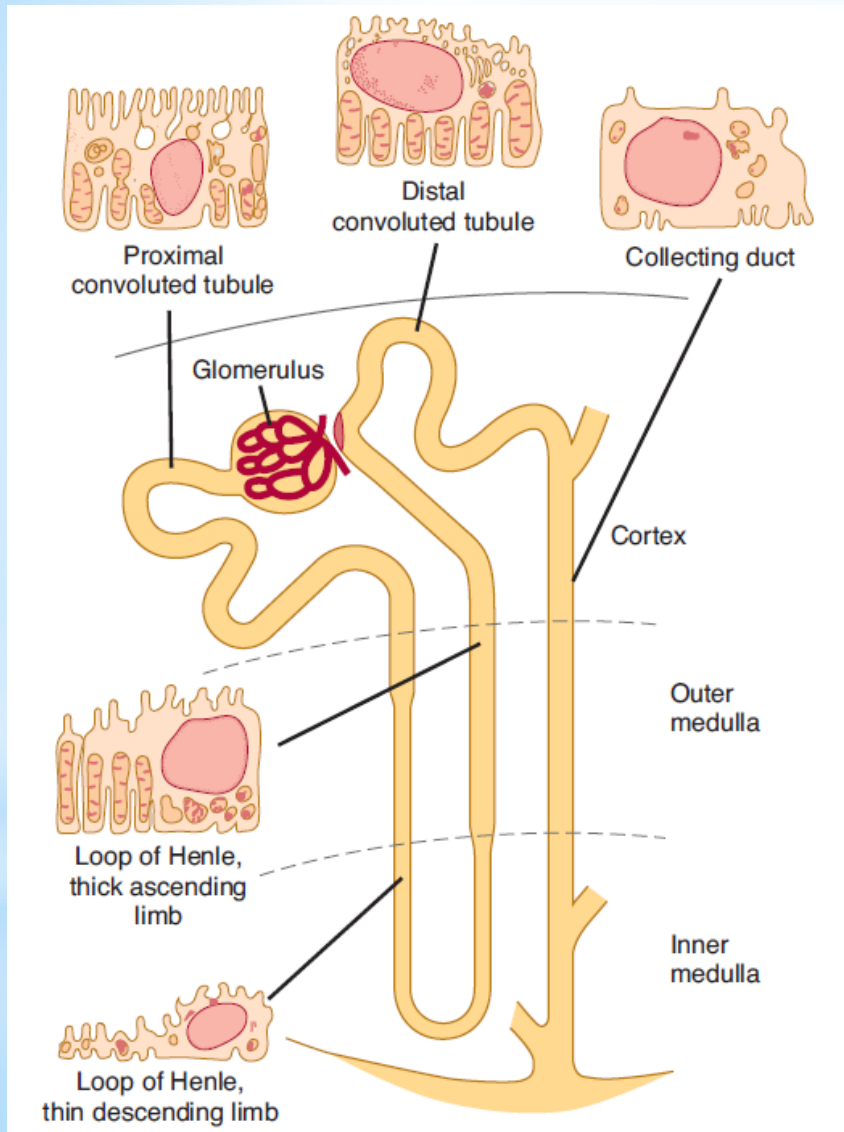
Struktura nefronu - tubulus



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



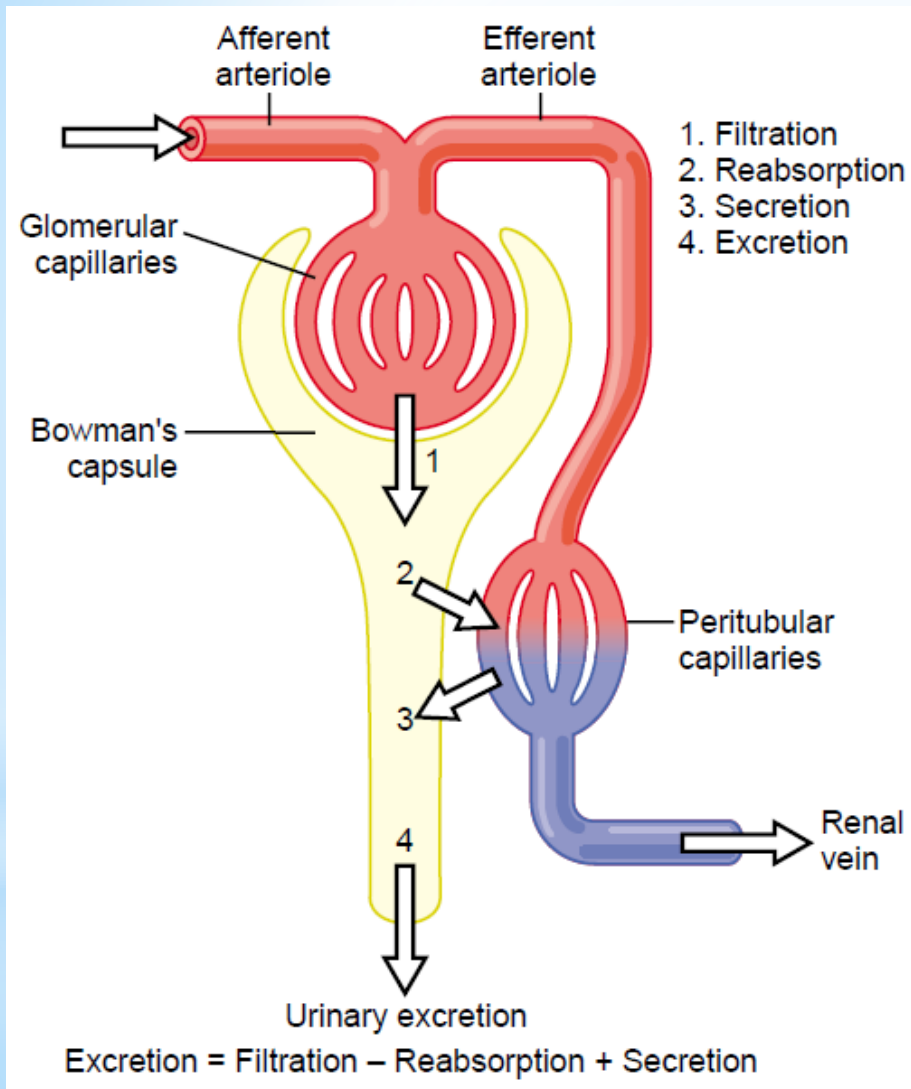
Struktura nefronu - tubulus



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

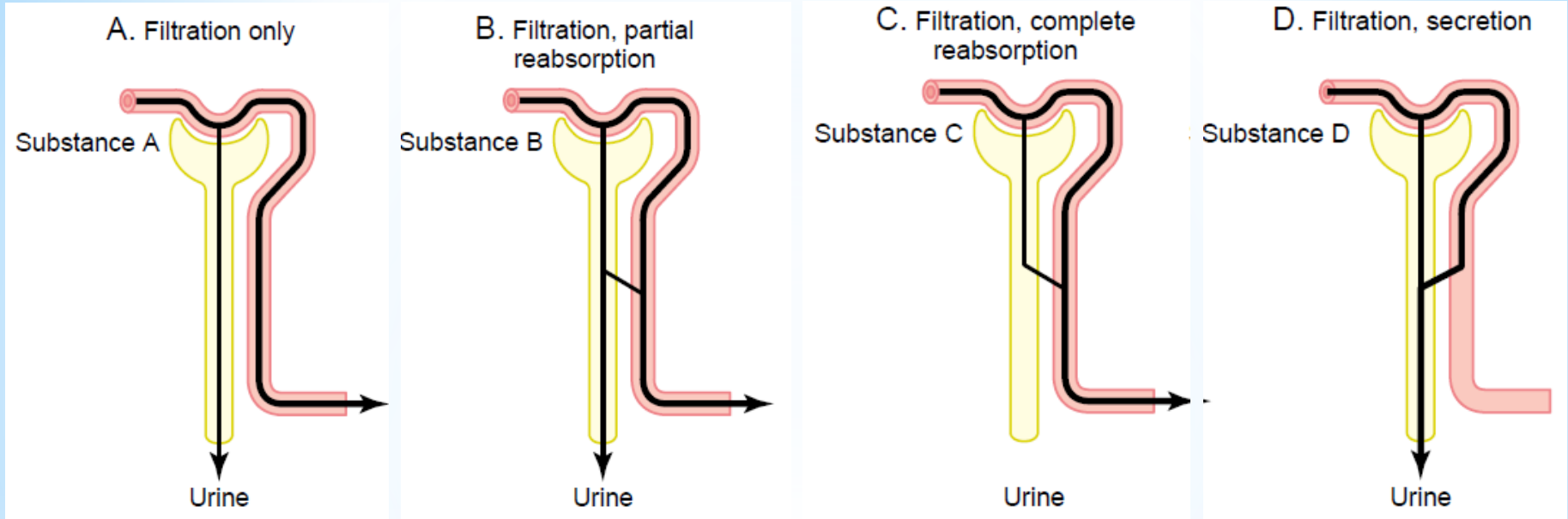


Tvorba moče



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

Tvorba moče



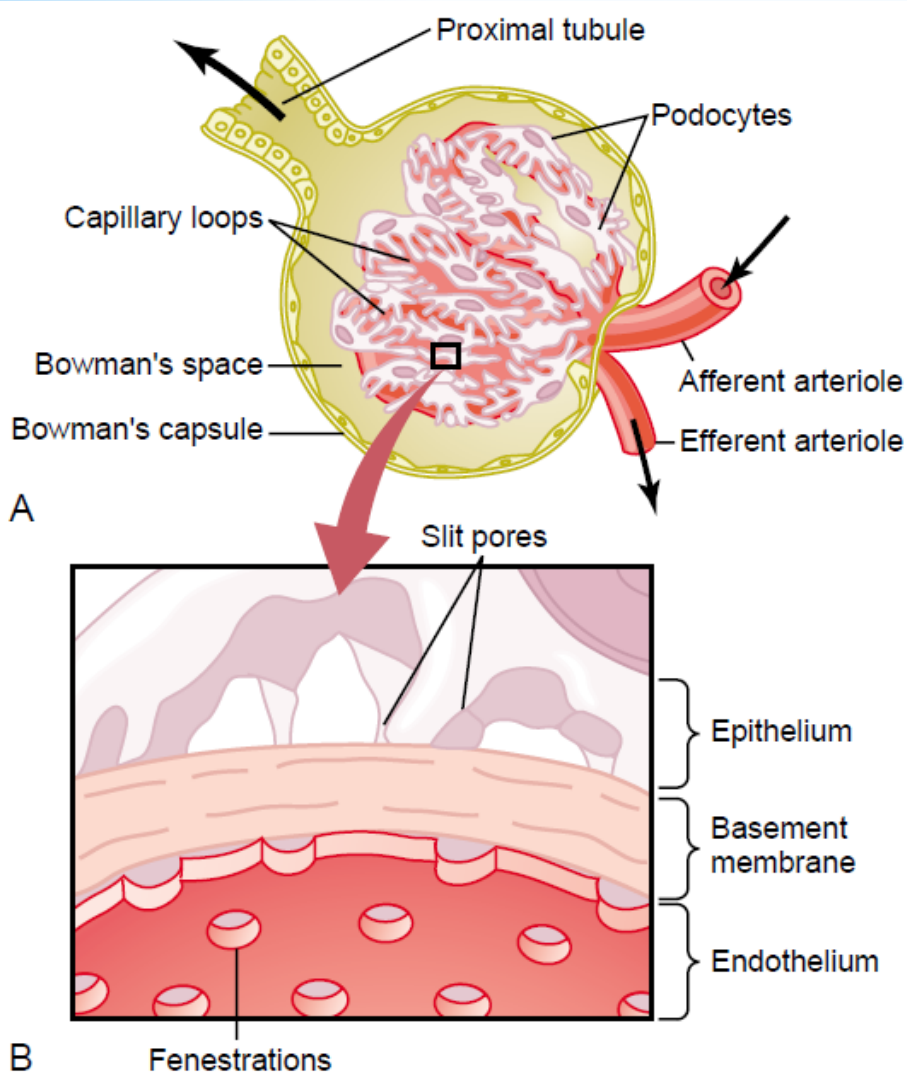
Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

- Kreatinin
- Některé další odpadní produkty

Substance	Concentration in		
	Urine (U)	Plasma (P)	U/P Ratio
Glucose (mg/dL)	0	100	0
Na ⁺ (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

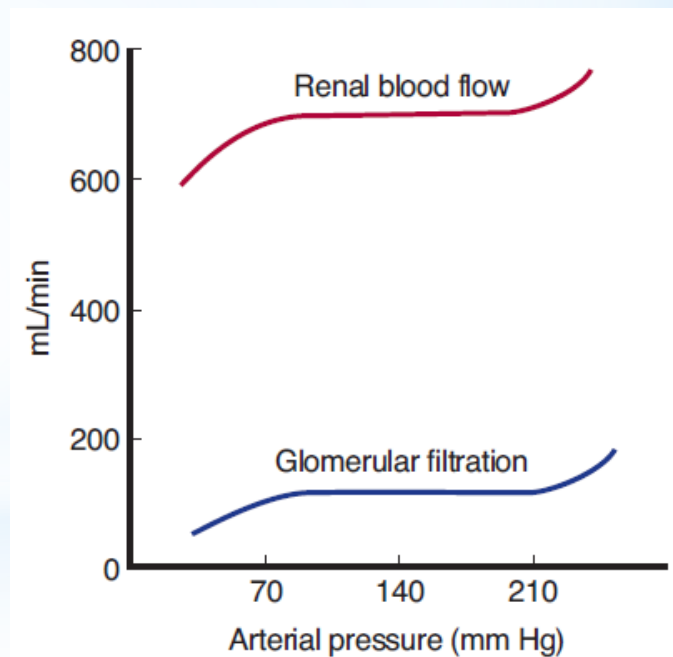
Tvorba moče - Glomerulární filtrace



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

$FF = 0,2$

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

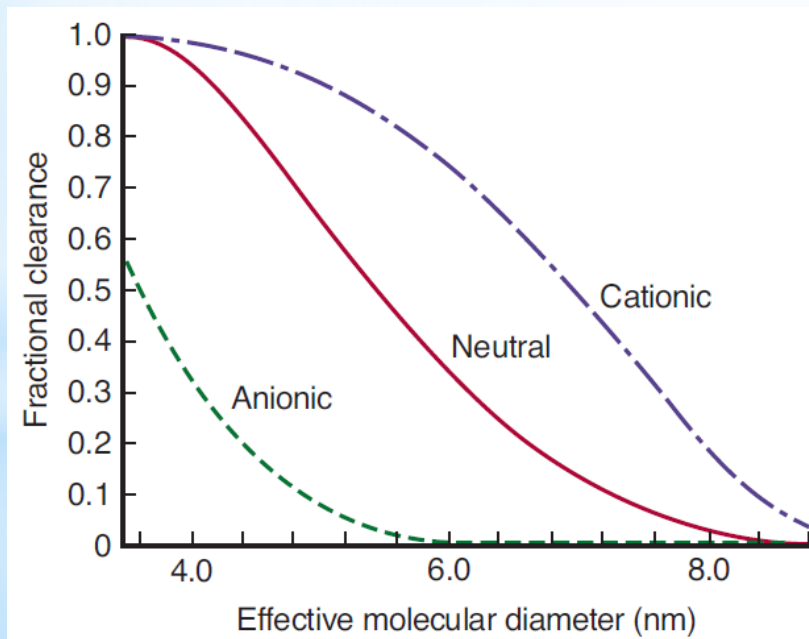
$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$

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

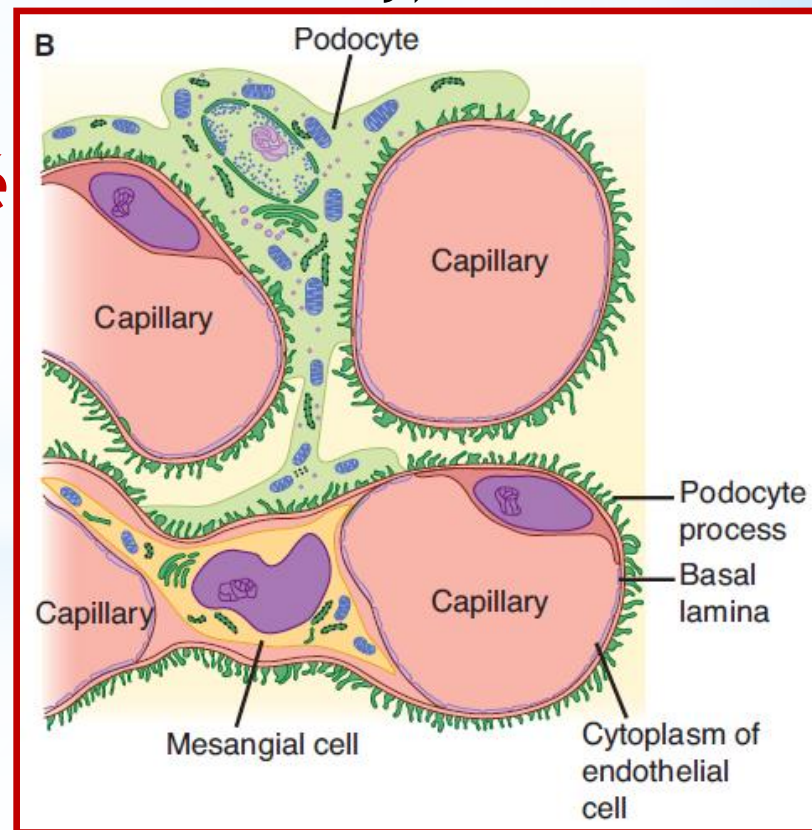
mezangiální buňky:

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

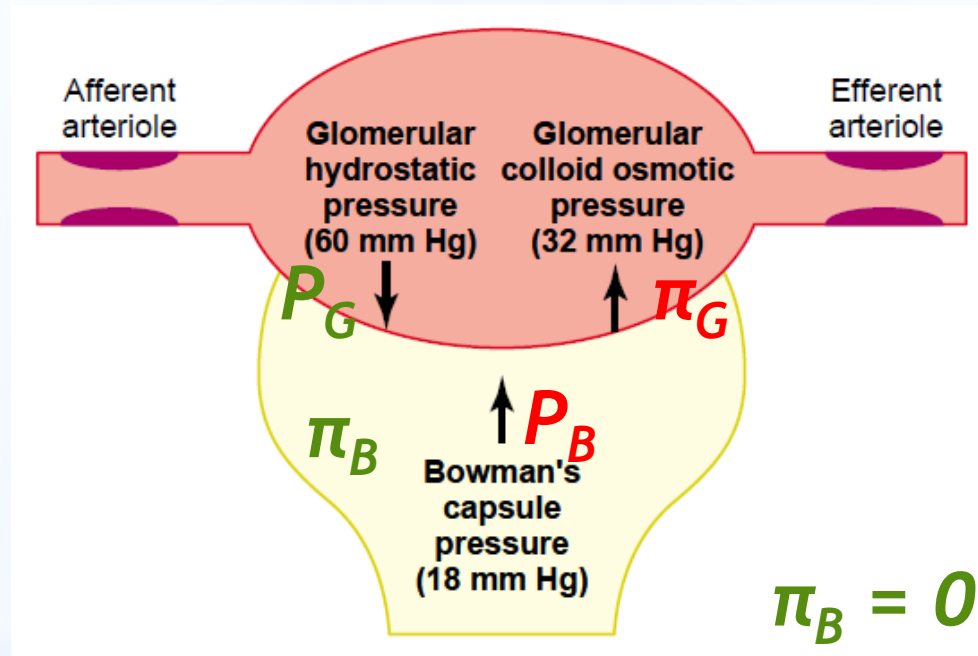
Rychlost glomerulární filtrace (GFR) závisí na:

- 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

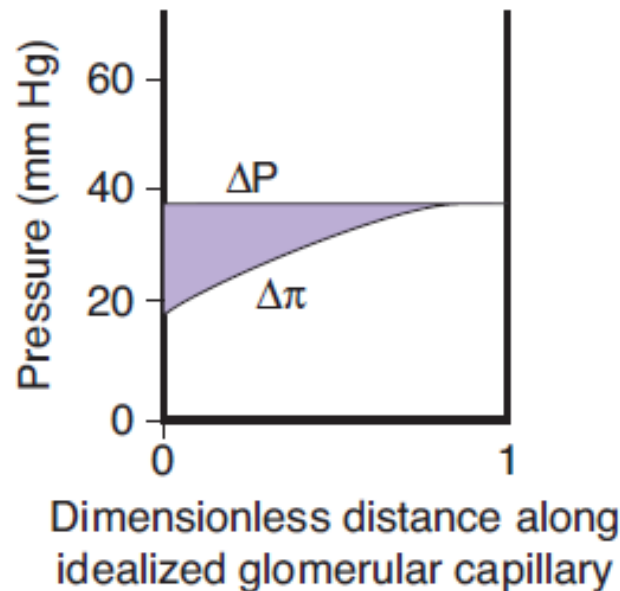
Za fyziologických podmínek:

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

Tvorba moče - Glomerulární filtrace

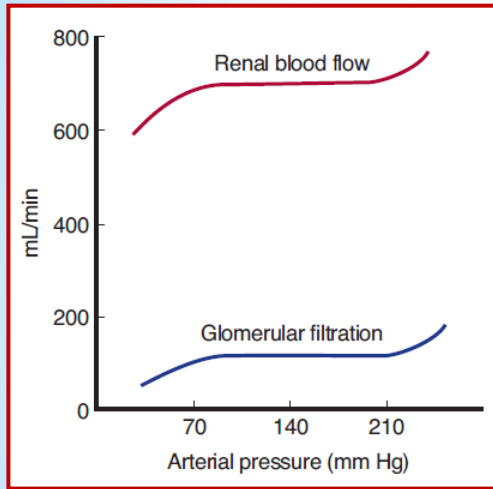
	(mm Hg)	
	<u>Afferent end</u>	<u>Efferent end</u>
P_{GC}	45	45
P_T	10	10
π_{GC}	20	35
P_{UF}	<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> 15	<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> 0

$$P_{UF} = P_{GC} - P_T - \pi_{GC}$$

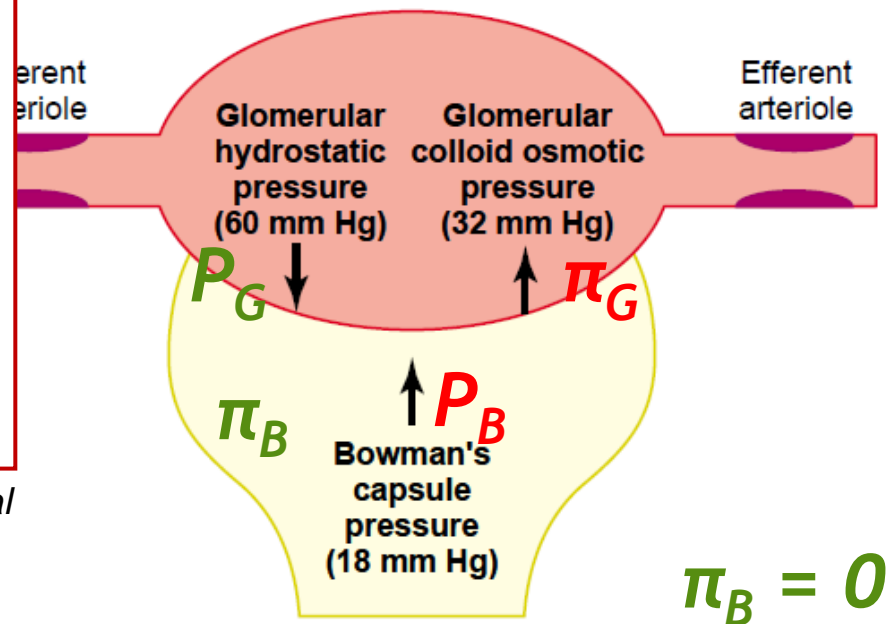


Tvorba moče - Glomerulární filtrace

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



Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd 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

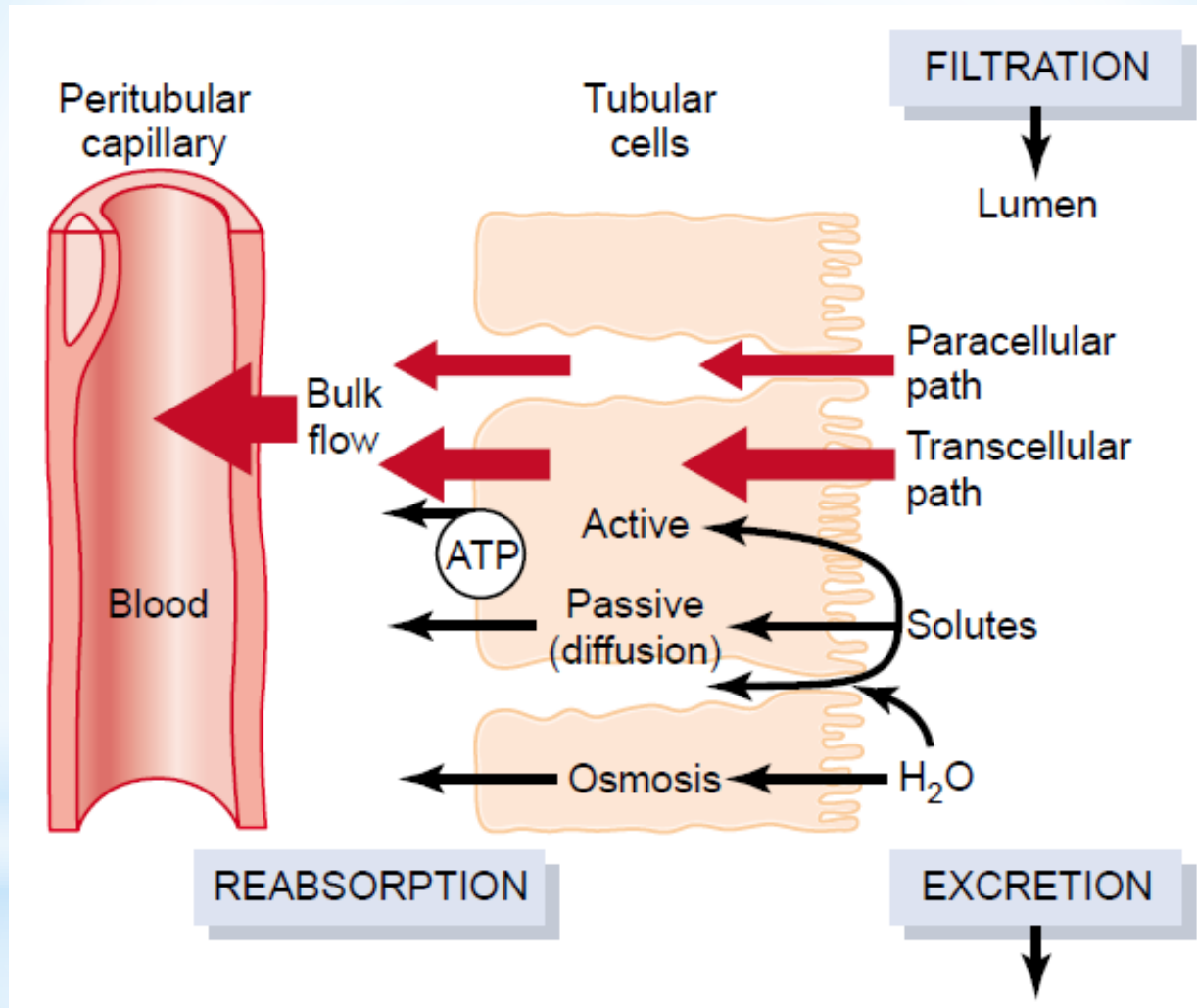
Vas afferens, vas efferens

- 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

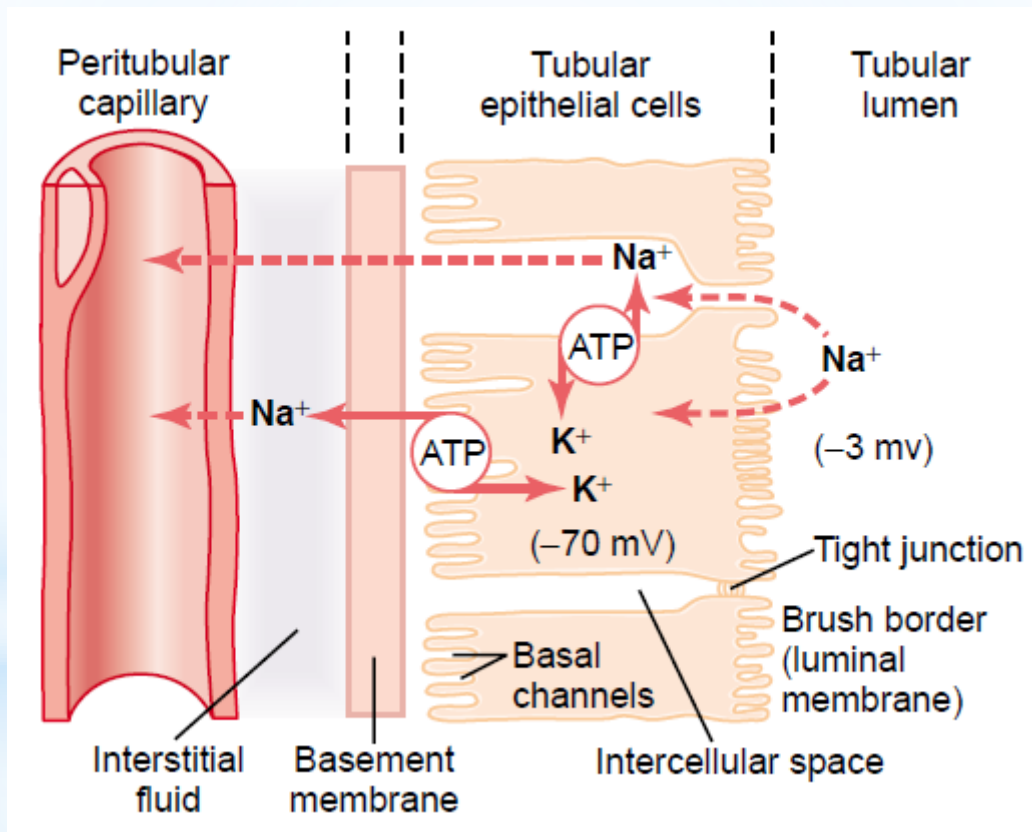
Aktivní transportní mechanismy

- 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

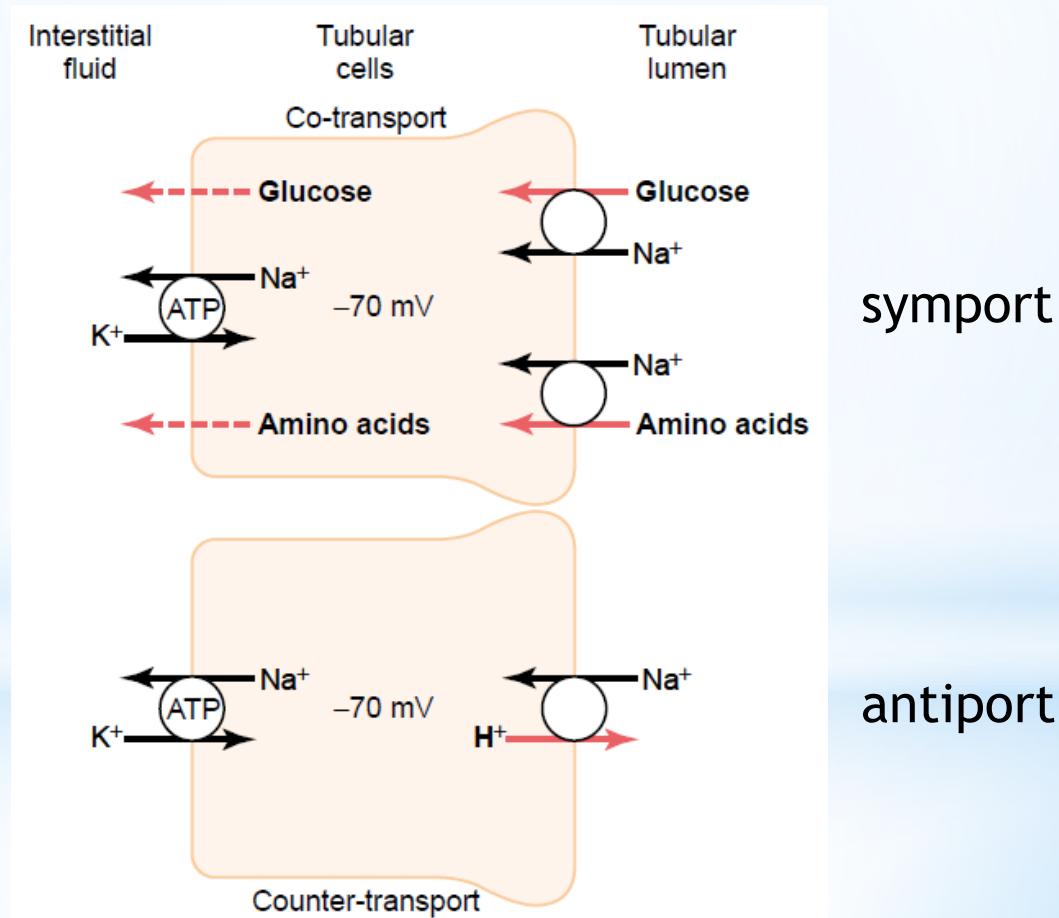
1) Primární aktivní transport

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

Tvorba moče – Tubulární procesy

Aktivní transportní mechanismy

2) Sekundární aktivní transport



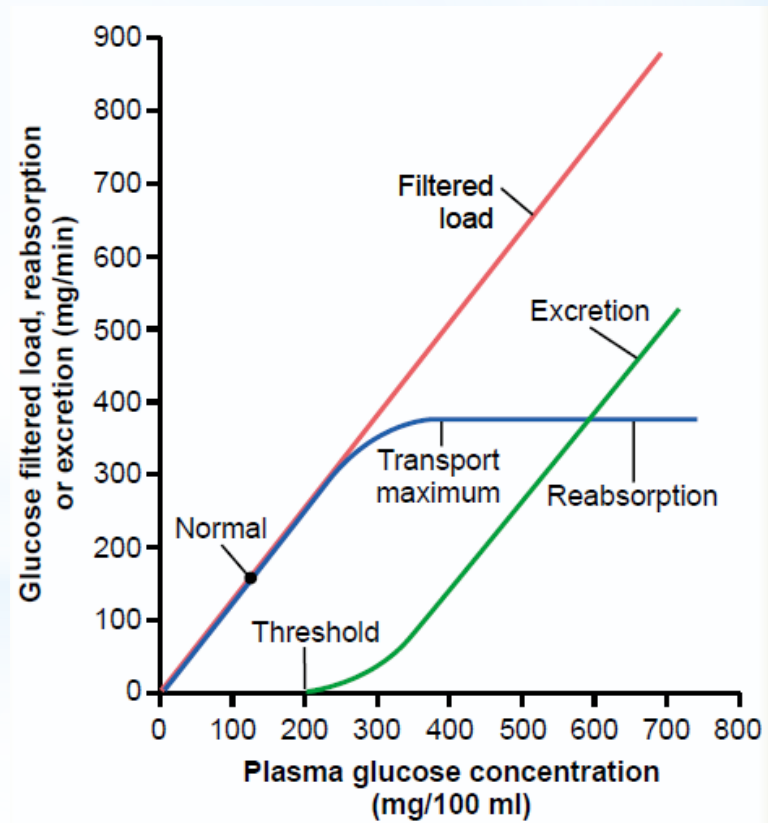
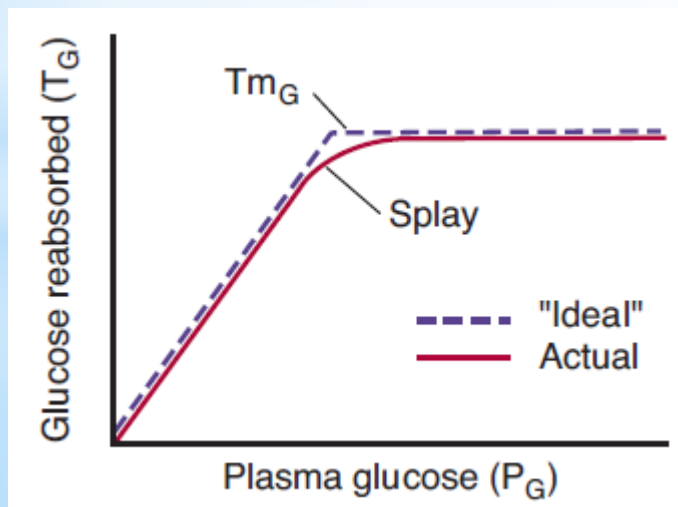
Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

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 Na^+ v proximálním tubulu



Čím větší koncentrace Na^+ v proximálním tubulu, tím větší rychlost resorpce.

Čím pomalejší tok tekutiny v proximálním tubulu, tím více Na^+ resorbováno.

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

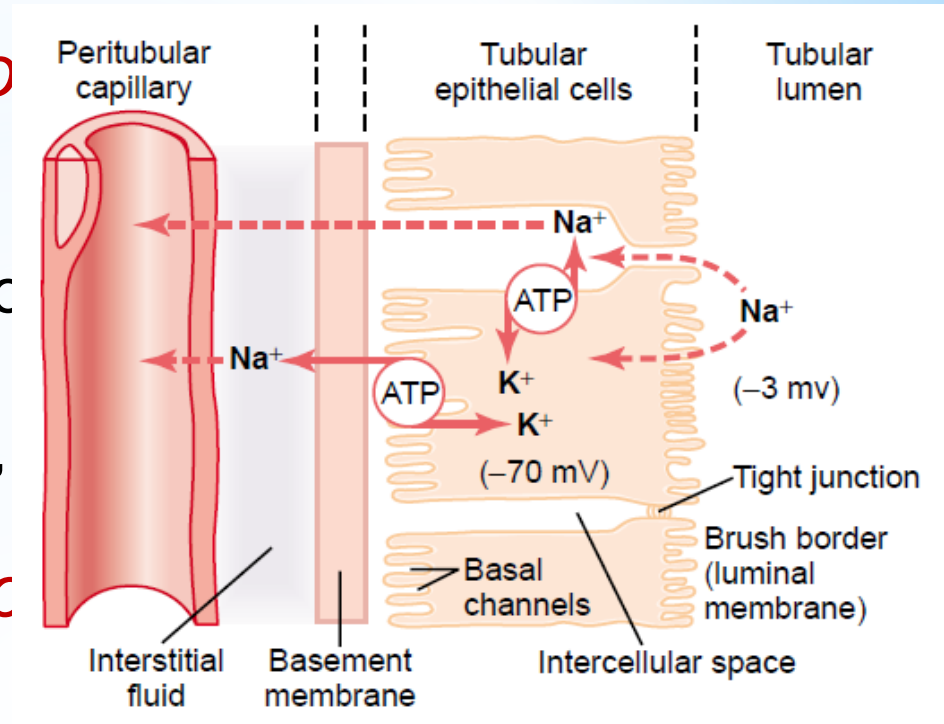
Tvorba moče – Tubulární procesy

Aktivní transp

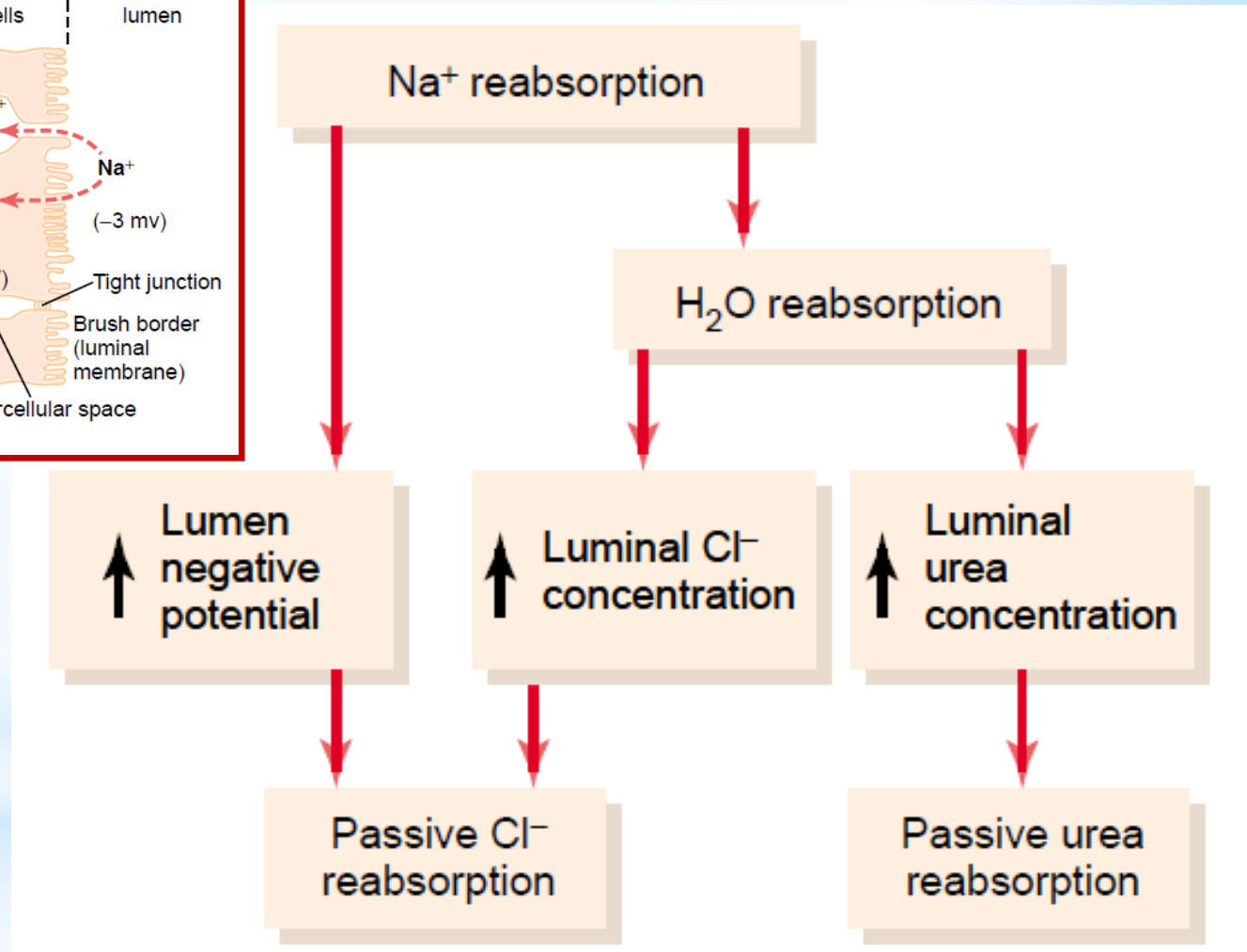
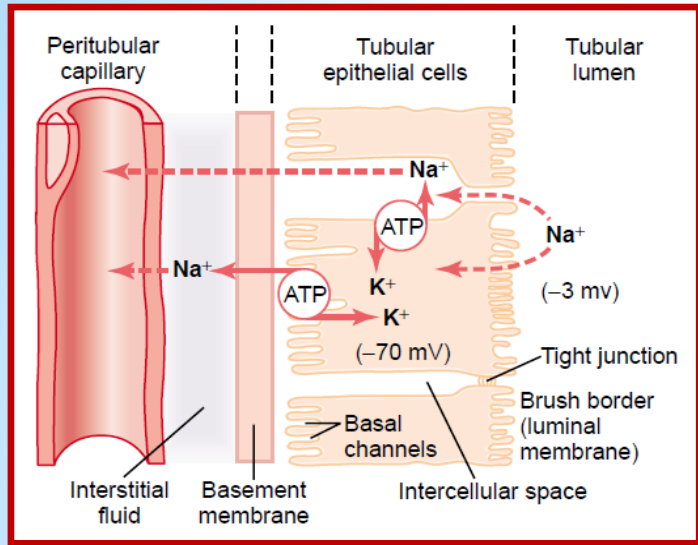
- 1) Primární aktivní transport
- 2) Sekundární aktivní transpoc
- 3) Pinocytóza
(velké molekuly, např. bílkoviny,

Pasivní transpoc

- 1) Resorpce 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)

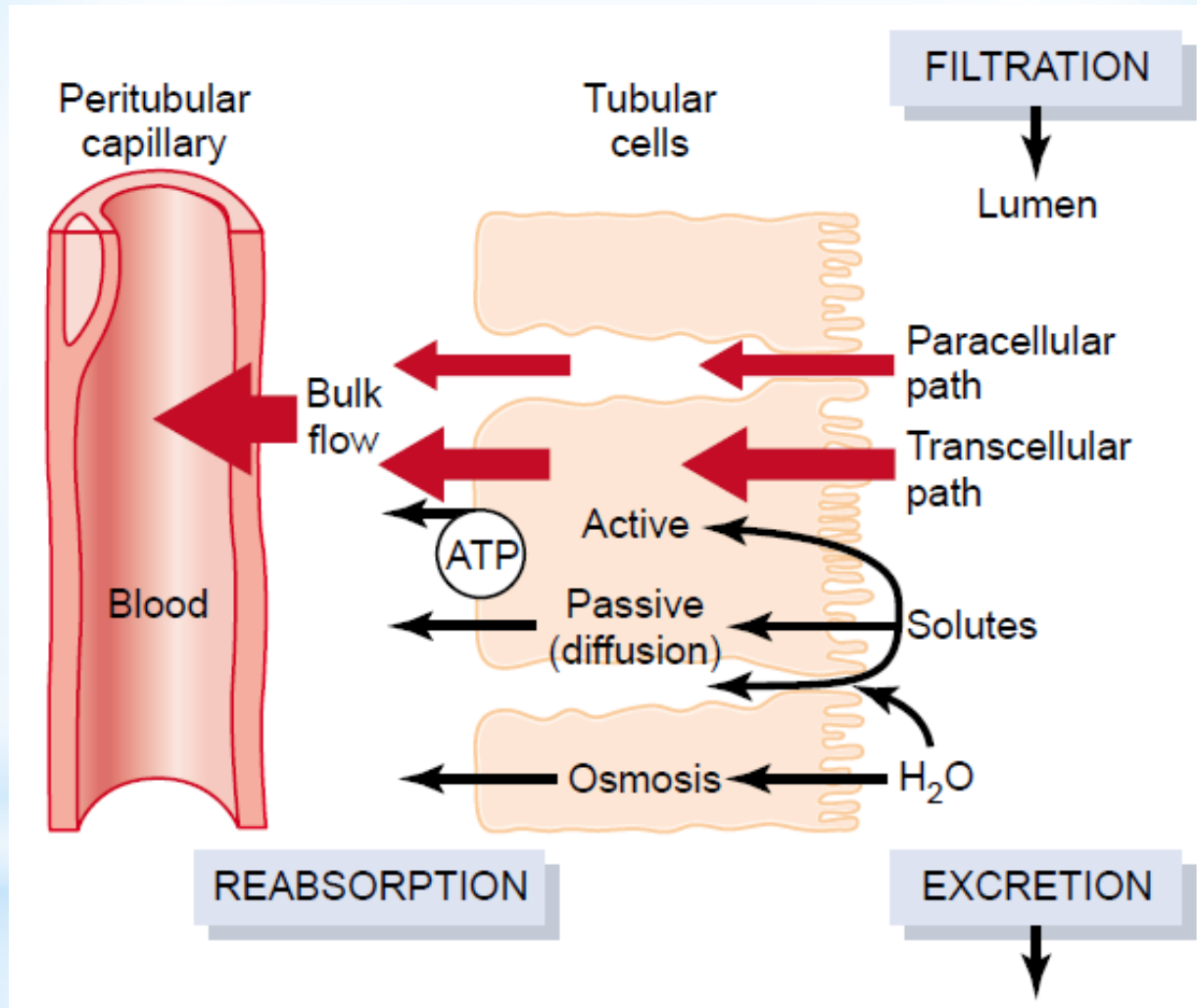


Tvorba moče – Tubulární procesy



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

Tvorba moče – Tubulární procesy



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)

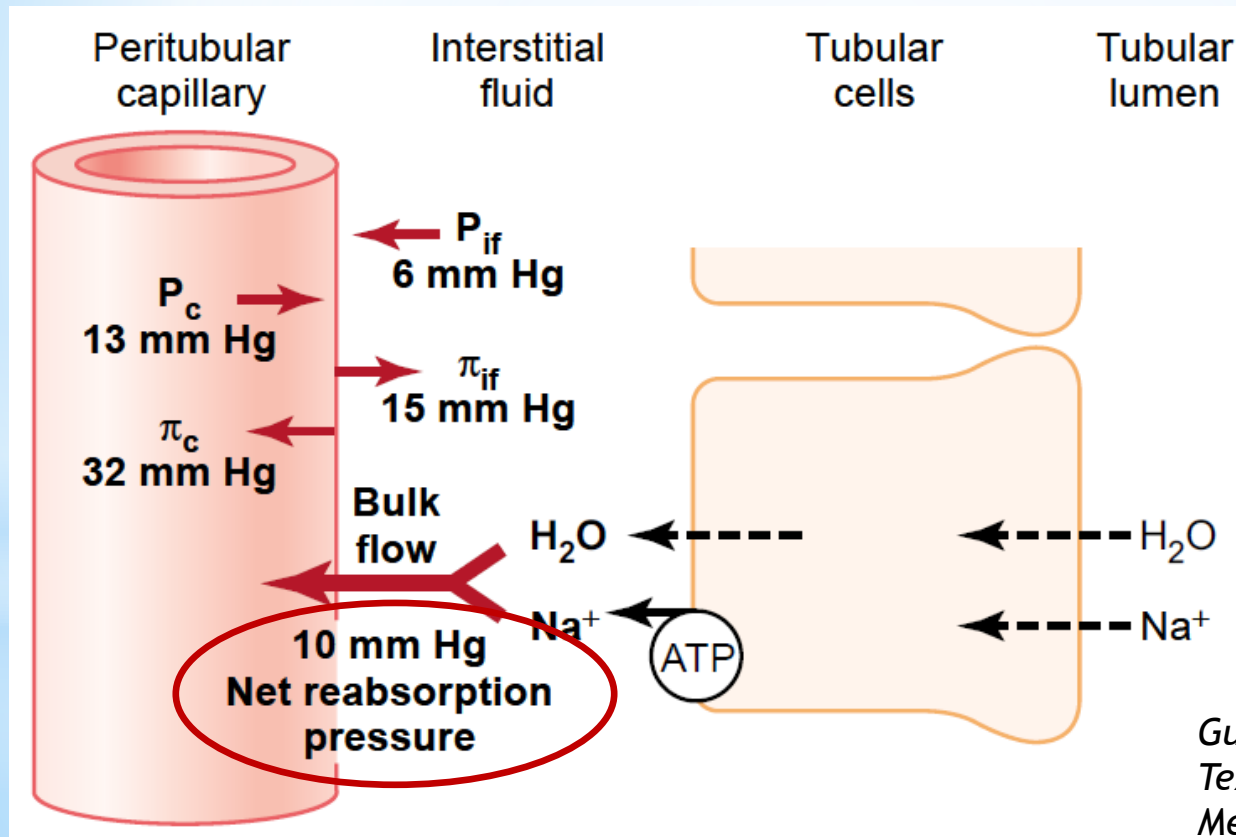
$$\text{GFR} = K_f \cdot \text{čistý filtrační tlak}$$



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

Tvorba moče – Tubulární procesy

Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu



Guyton & Hall.
Textbook of
Medical Physiology

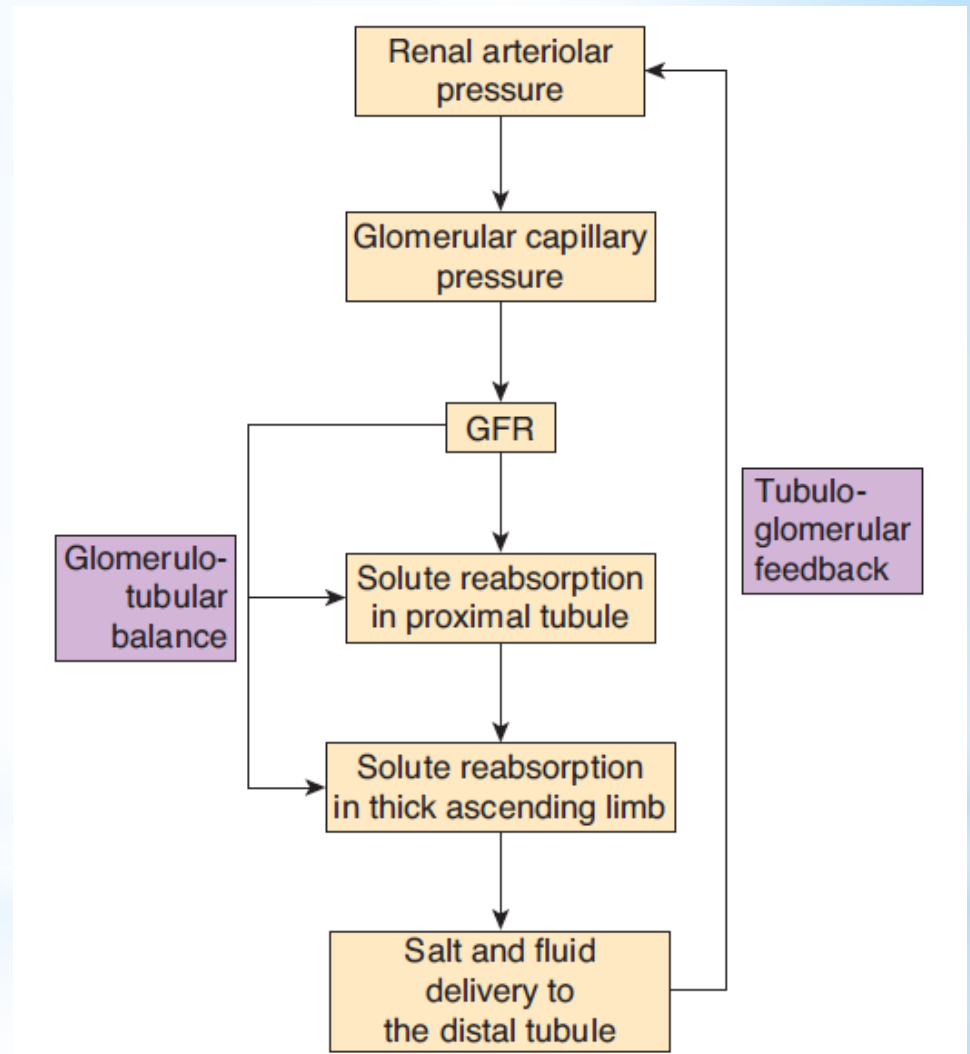
Tvorba moče – Tubulární procesy

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

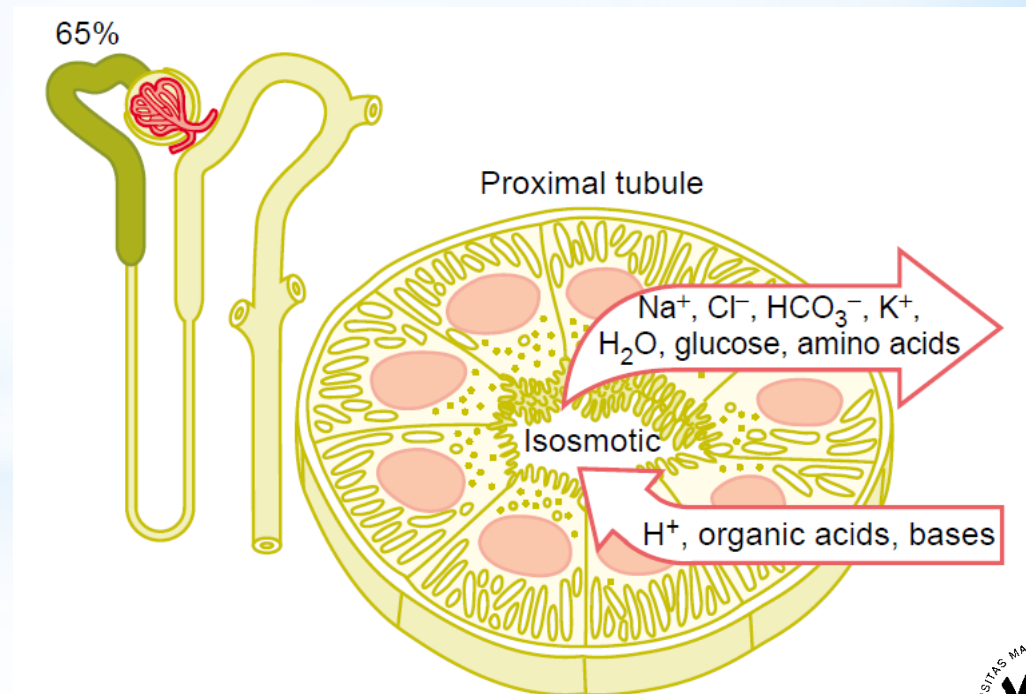
Proximální tubulus

- 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

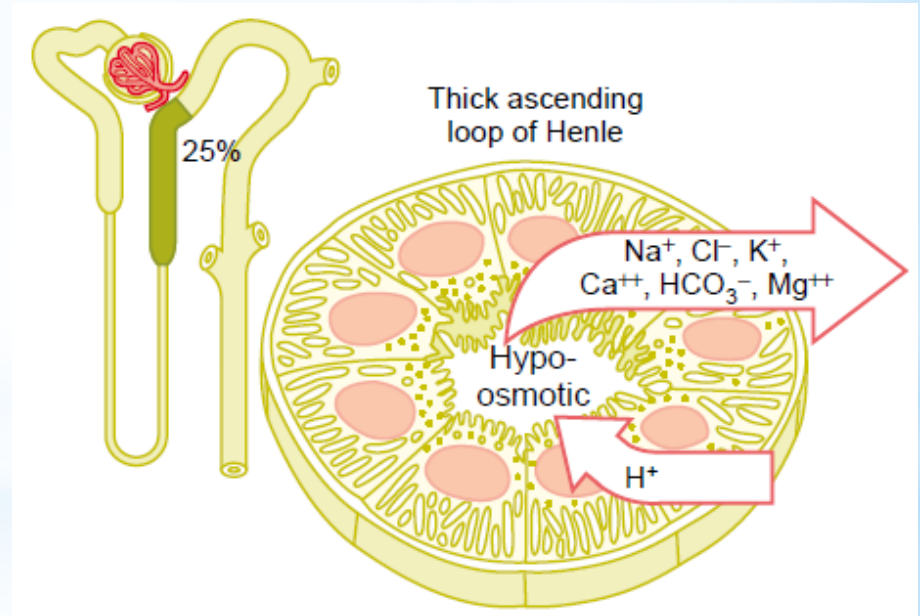
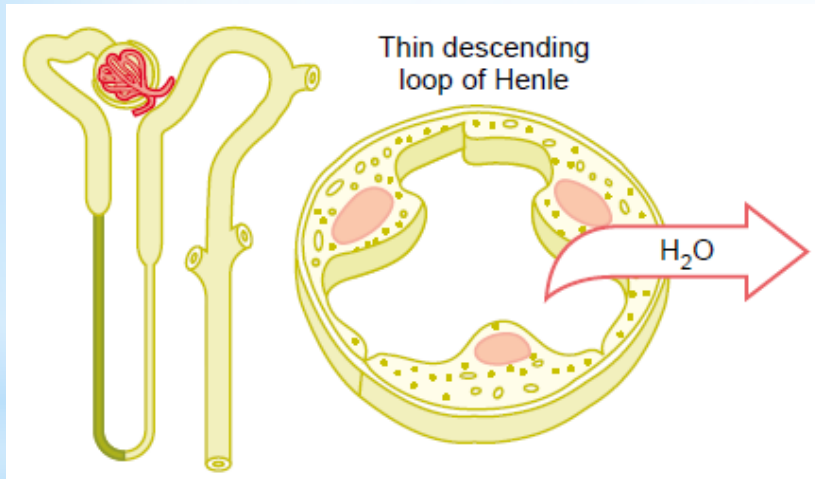


Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

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^-



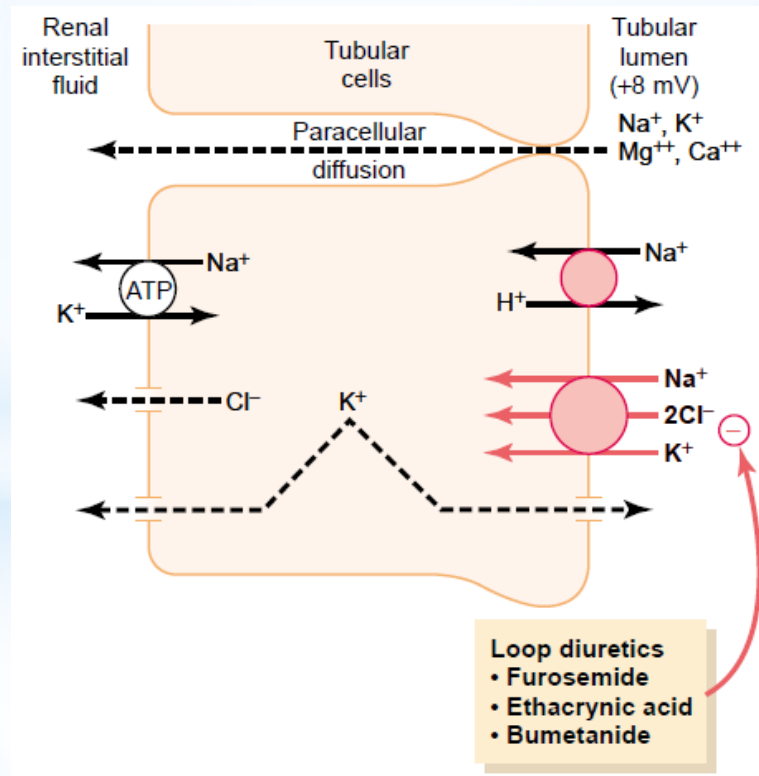
tzv. protiproudový násobič

Výsledek: hypotonická tekutina, objem dále snížen

Tvorba moče – Tubulární procesy

Henleova klička

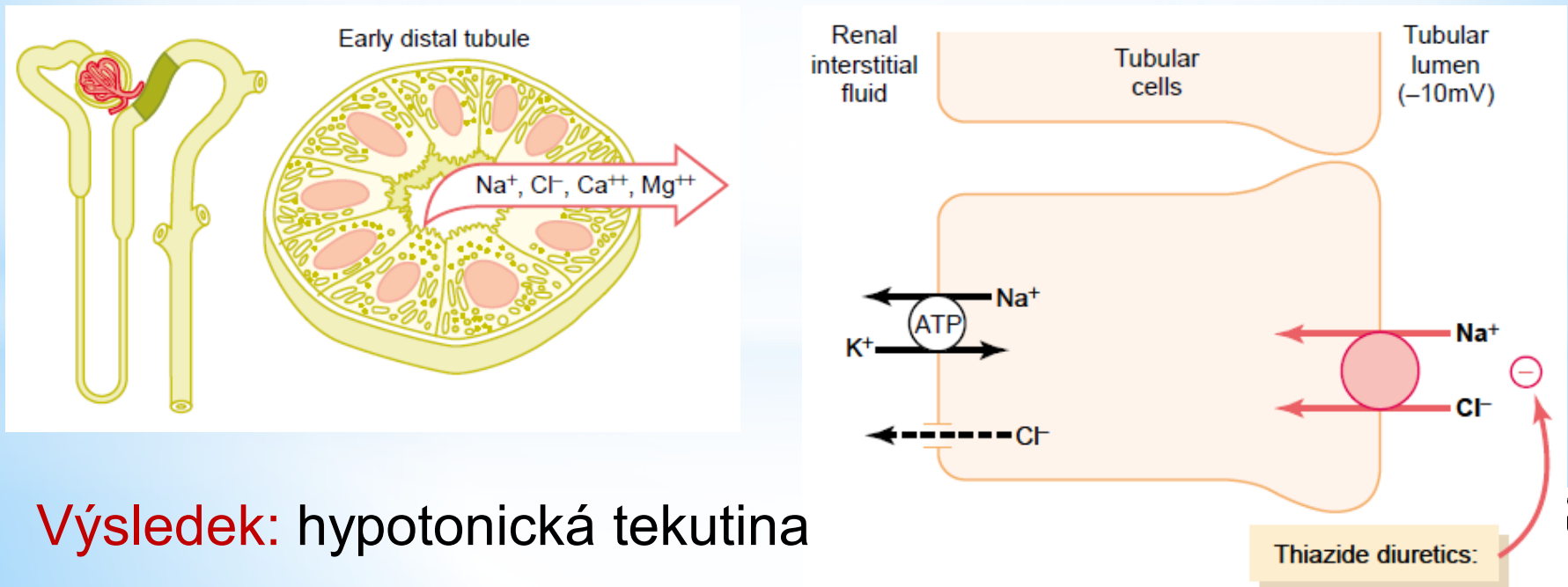
- 1) **tenké sestupné raménko** - pasivní resorpce vody osmózou
- 2) **tlusté vzestupné raménko** - aktivní resorpce iontů ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ symport), sekrece H^+ , resorpce HCO_3^-



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)

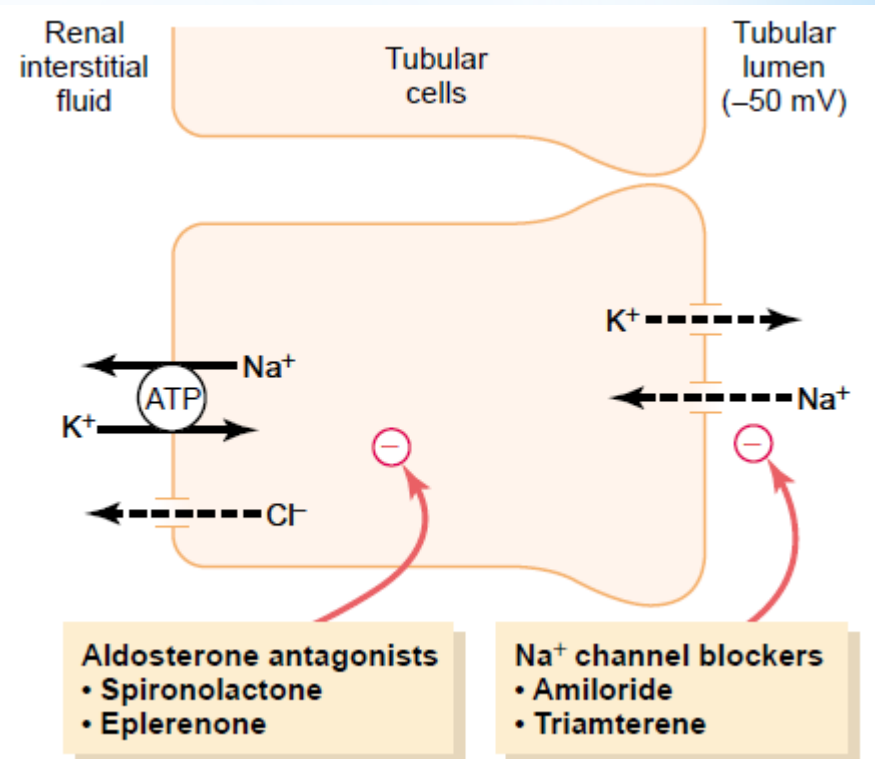
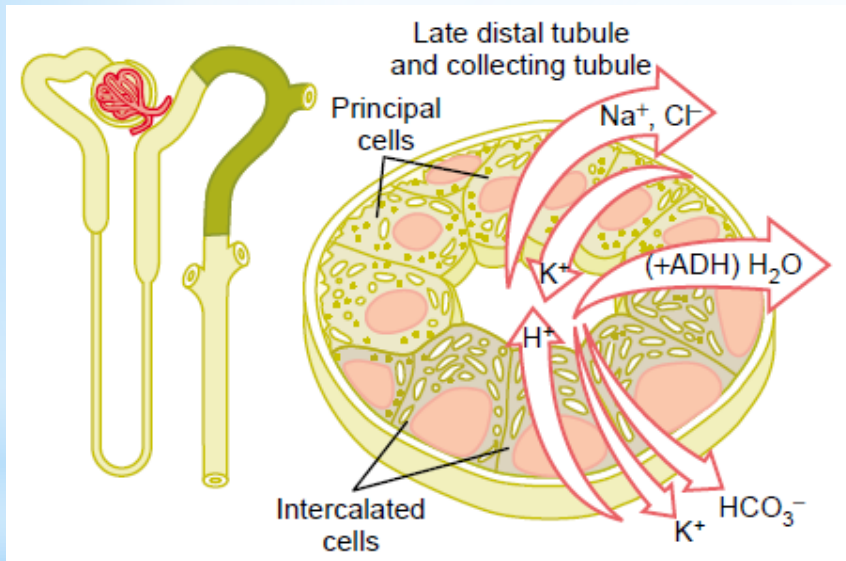


Výsledek: hypotonická tekutina

Tvorba moče – Tubulární procesy

Sběrací kanálek (+ konec distálního tubulu)

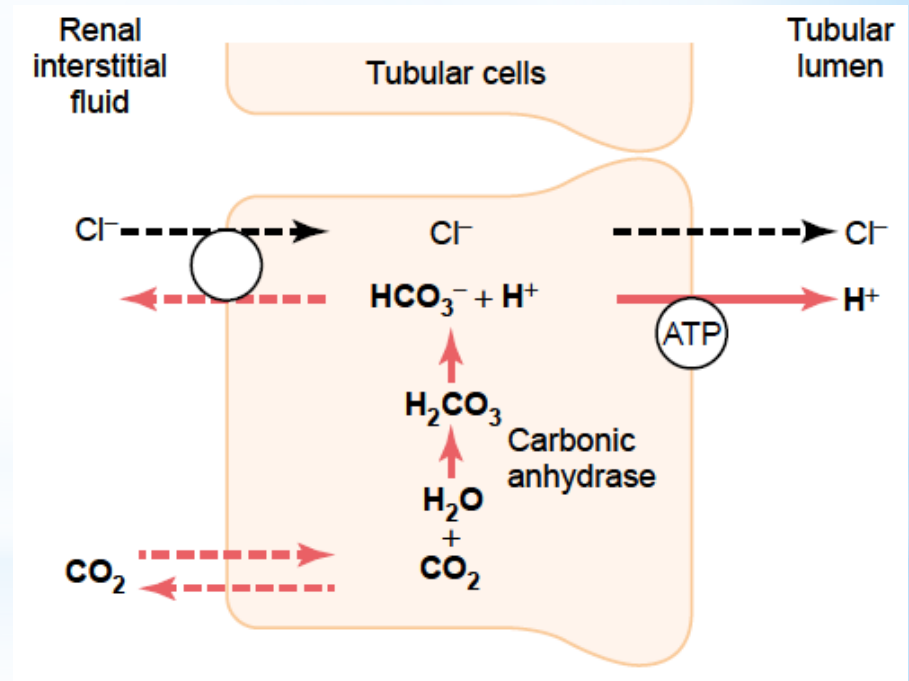
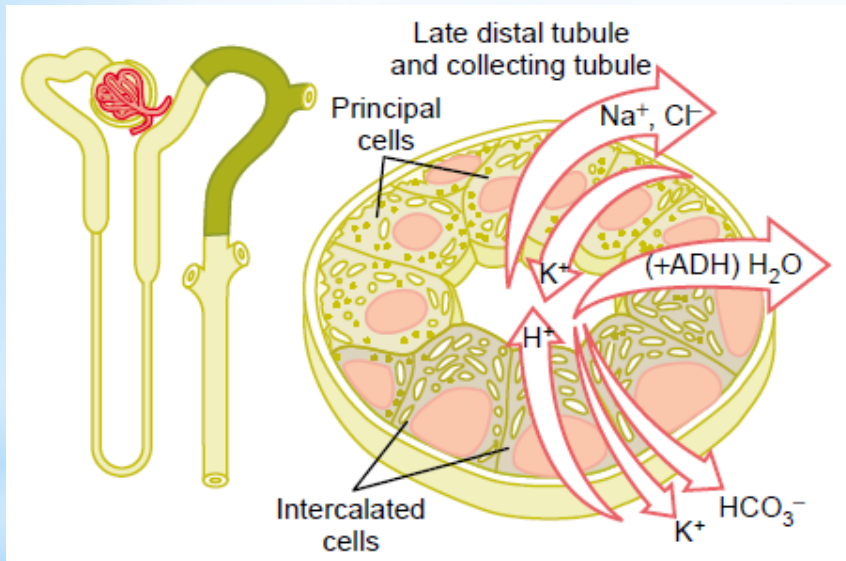
1) **principiální buňky** – resorpce Na^+ a vody (ADH), sekrece K^+



Tvorba moče – Tubulární procesy

Sběrací kanálek (+ konec distálního tubulu)

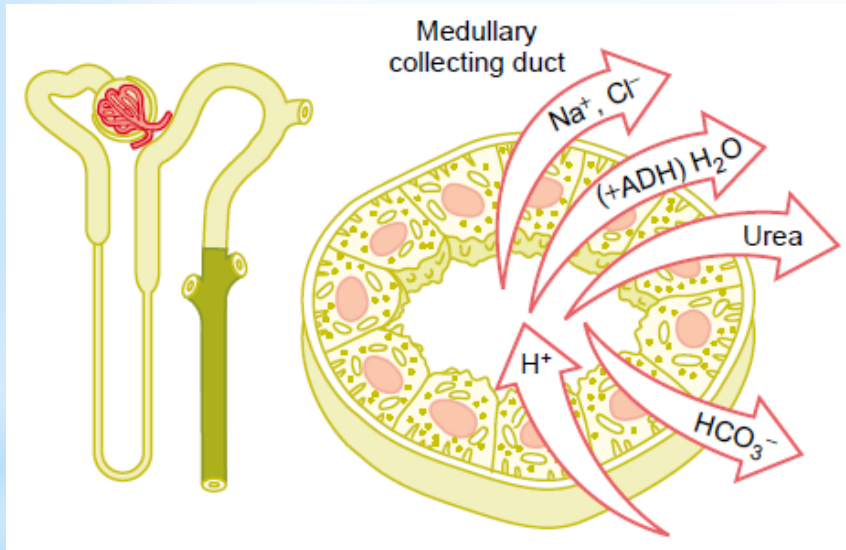
- 1) **principiální buňky** – resorpce Na^+ a vody (ADH), sekrece K^+
- 2) **vmezeřené buňky** – sekrece H^+ , resorpce HCO_3^- a K^+



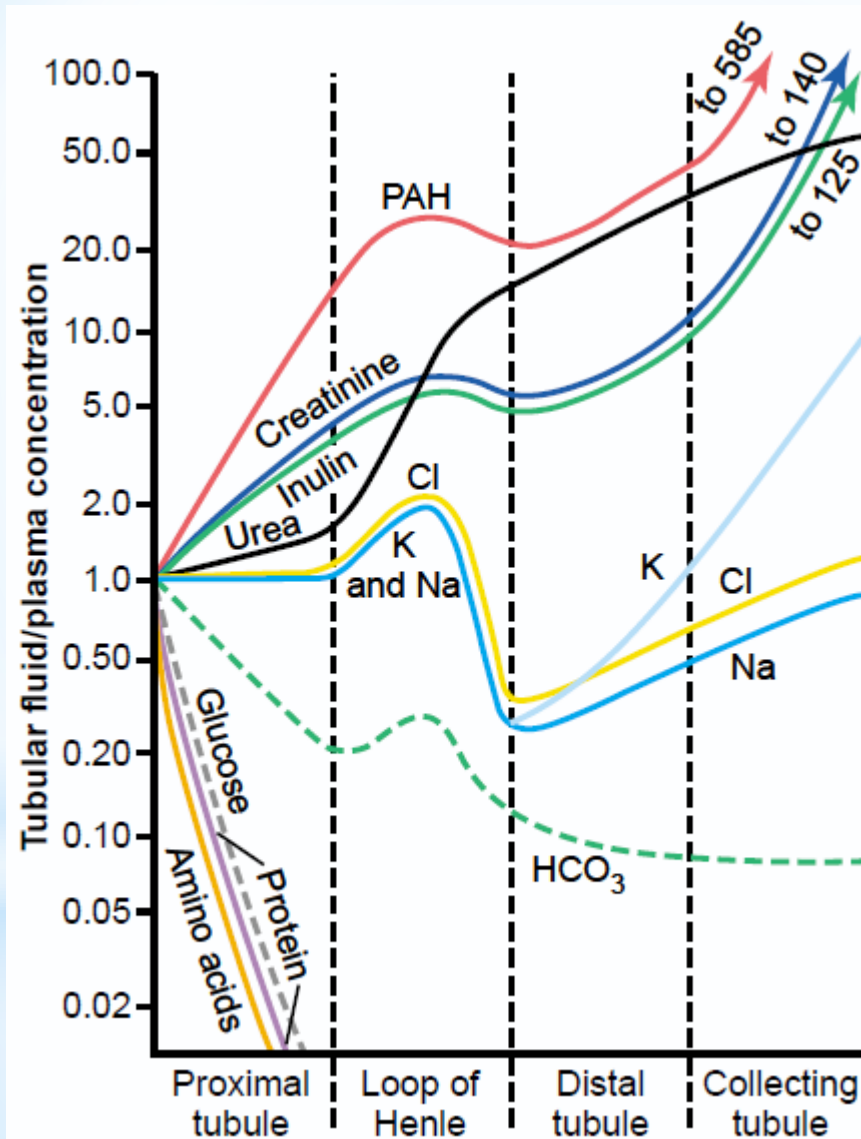
Tvorba moče – Tubulární procesy

Sběrací kanálek – medulární část

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



Tvorba moče – Tubulární procesy



výrazná sekrece
v porovnání s H₂O

výrazná resorpce
v porovnání s H₂O

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)

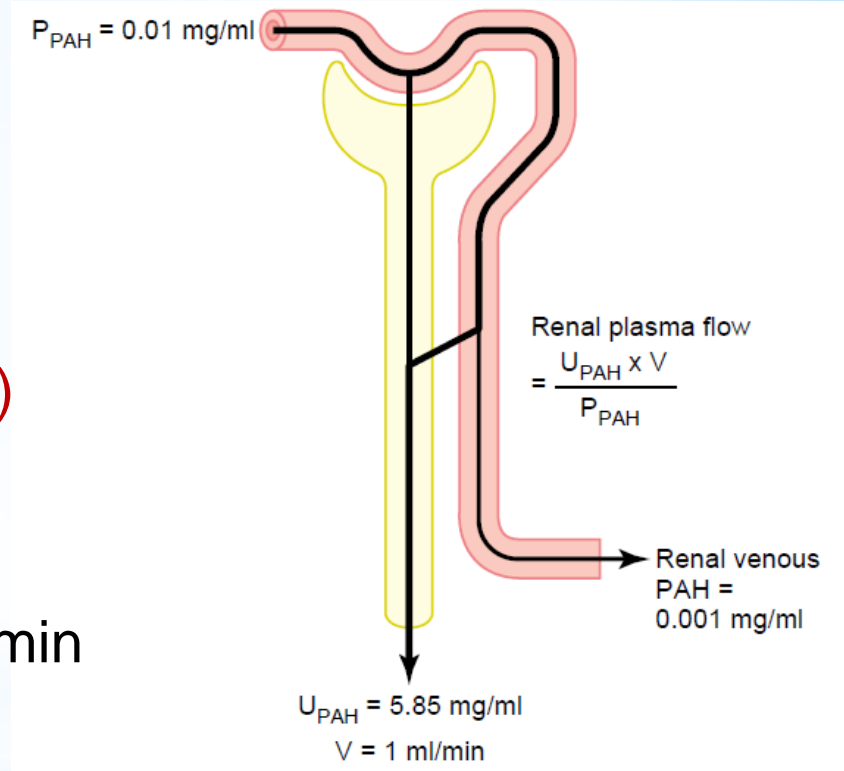
Clearance

Stanovení rychlosti průtoku plazmy ledvinami (RPF)

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

PAH (paraaminohippurová kyselina) očištěna z 90%

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



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

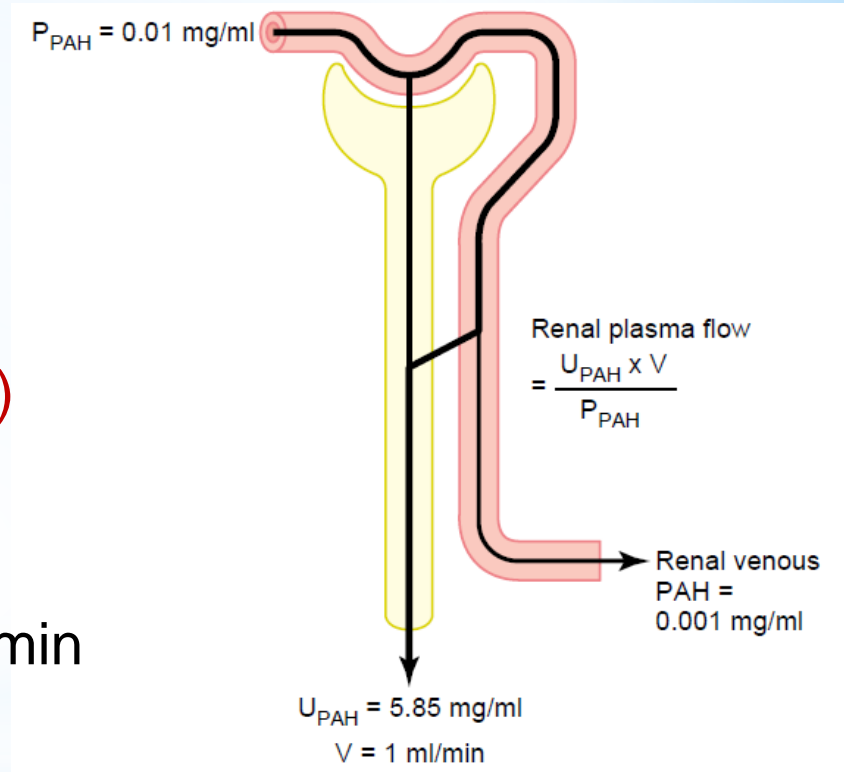
Clearance

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

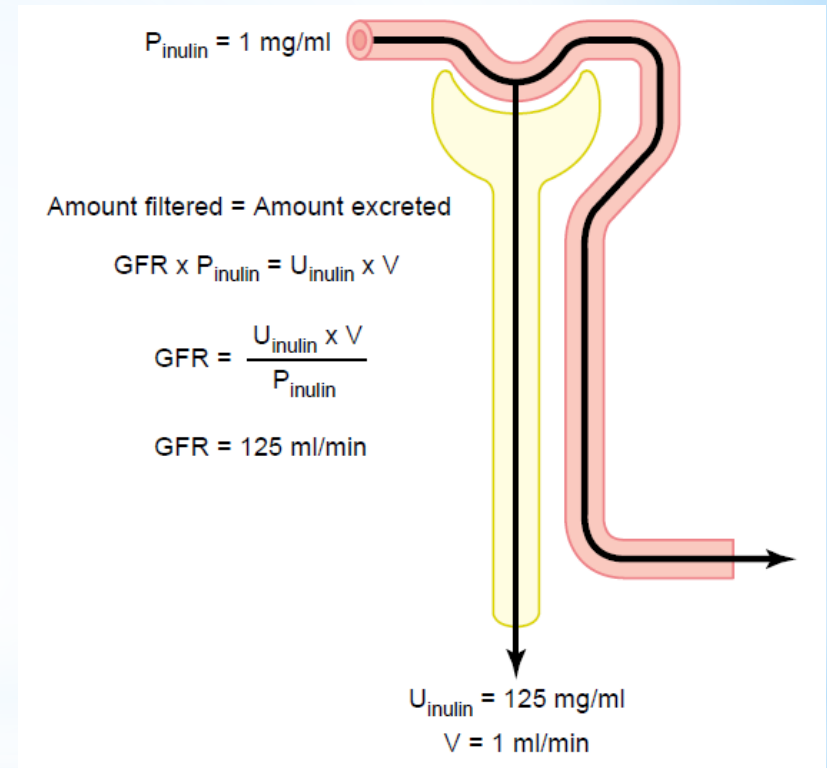
Stanovení rychlosti glomerulární filtrace (GFR)

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.