

# Protiproudový systém Řízení činnosti ledvin

doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.

*Fyziologický ústav*

*Lékařská fakulta Masarykovy univerzity*



# Transport vody v tubulech

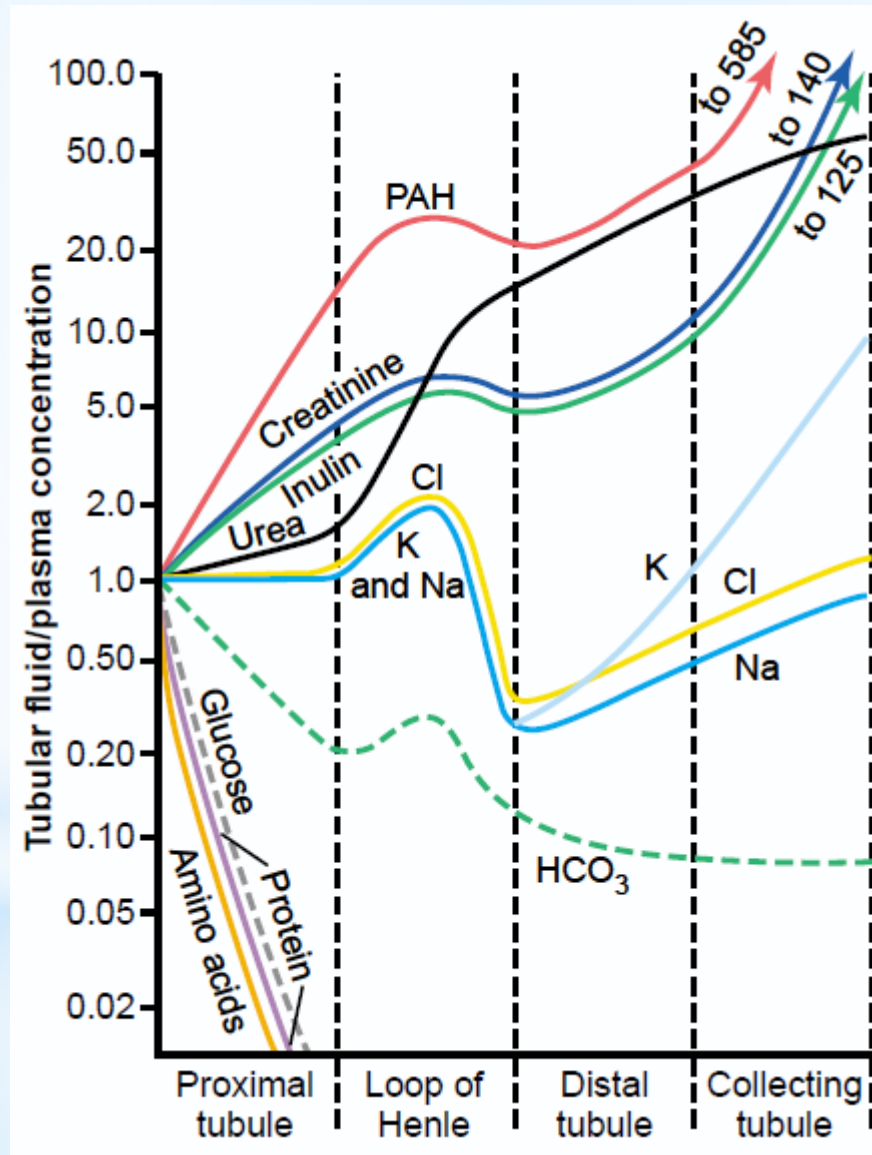
GFR 180 l/den

UFR ~1 l/den

UFR 0.5 l/den  
(1400 mosm/l)

až

UFR 23.3 l/den  
(30 mosm/l)



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

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

Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

# Transport vody v tubulech

## *Proximální tubulus*

Voda se pohybuje **po osmotickém gradientu** vytvořeném intenzivním pohybem solutů směrem z tubulu do intersticia.

Transport vody je ulehčován přítomností vodních kanálů v apikálních membránách buněk (protein **akvaporin 1**, není ovlivňován ADH!).



Z proximálního tubulu vytéká **izoosmotická tekutina** o značně sníženém objemu vůči ultrafiltrátu - **resorbováno bylo 60-70 % solutů i vody.**

# Transport vody v tubulech

## *Henleova klička*

- 1) **tenké sestupné raménko** - pasivní resorpce vody osmózou
- 2) **tlusté vzestupné raménko** - nepropustná pro vodu, ale intenzivní resorpce solutů



Z tlusté části Henleovy kličky vytéká **hypotonická tekutina** o značně sníženém objemu vůči ultrafiltrátu.

# Transport vody v tubulech

## *Distální tubulus*

- 1) první úsek – **analogie tlustého raménka Henleovy kličky** – poměrně nepropustný pro vodu, resorpce solutů (resorpce  $\text{Na}^+$  zde regulována aldosteronem, tedy proměnlivá)
- 2) další část – **analogie kortikální části sběrného kanálku** – voda resorbována v závislosti na hladině ADH (akvaporin 2)



**Tonicita** vytékající tekutiny **závisí na aktuální hladině ADH**, může být **až izotonická** (závisí na tonicitě okolí, kůra izotonická).



# Transport vody v tubulech

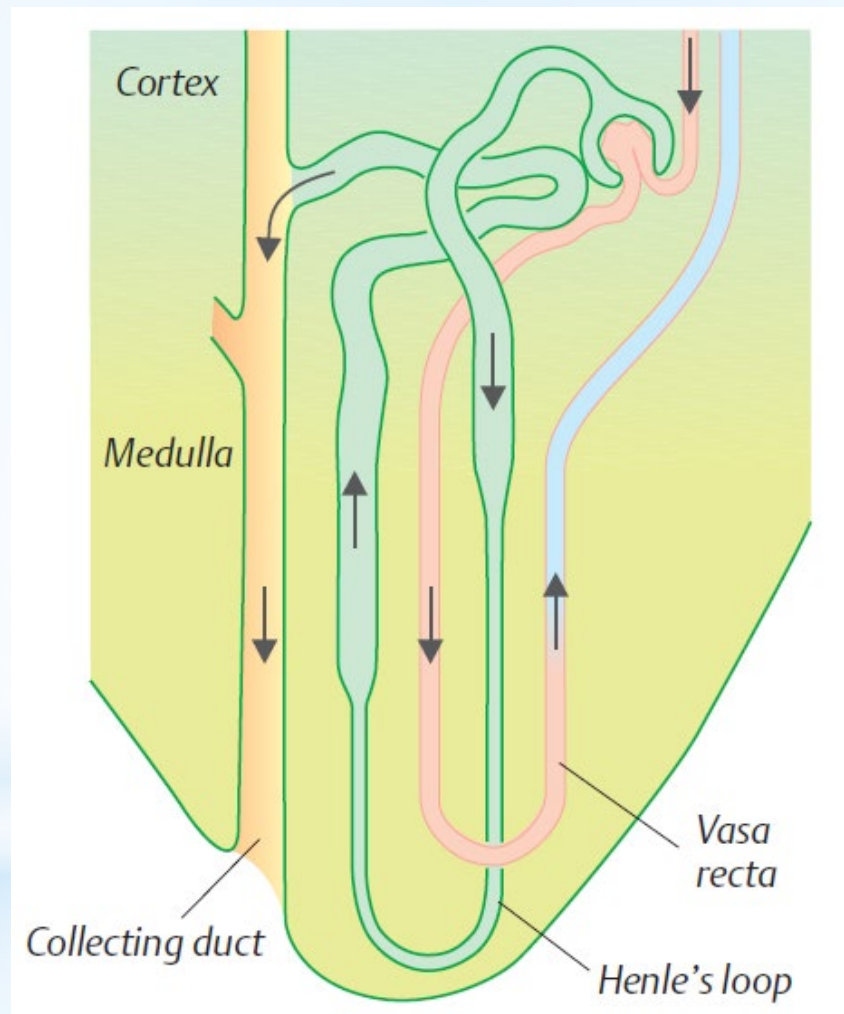
## *Sběrný kanálek*

- 1) **kortikální úsek** – voda resorbována v závislosti na hladině ADH (akvaporin 2), izotonicita okolního intersticia
- 2) **medulární úsek** – voda resorbována v závislosti na hladině ADH (akvaporin 2), hypertonicita okolního intersticia



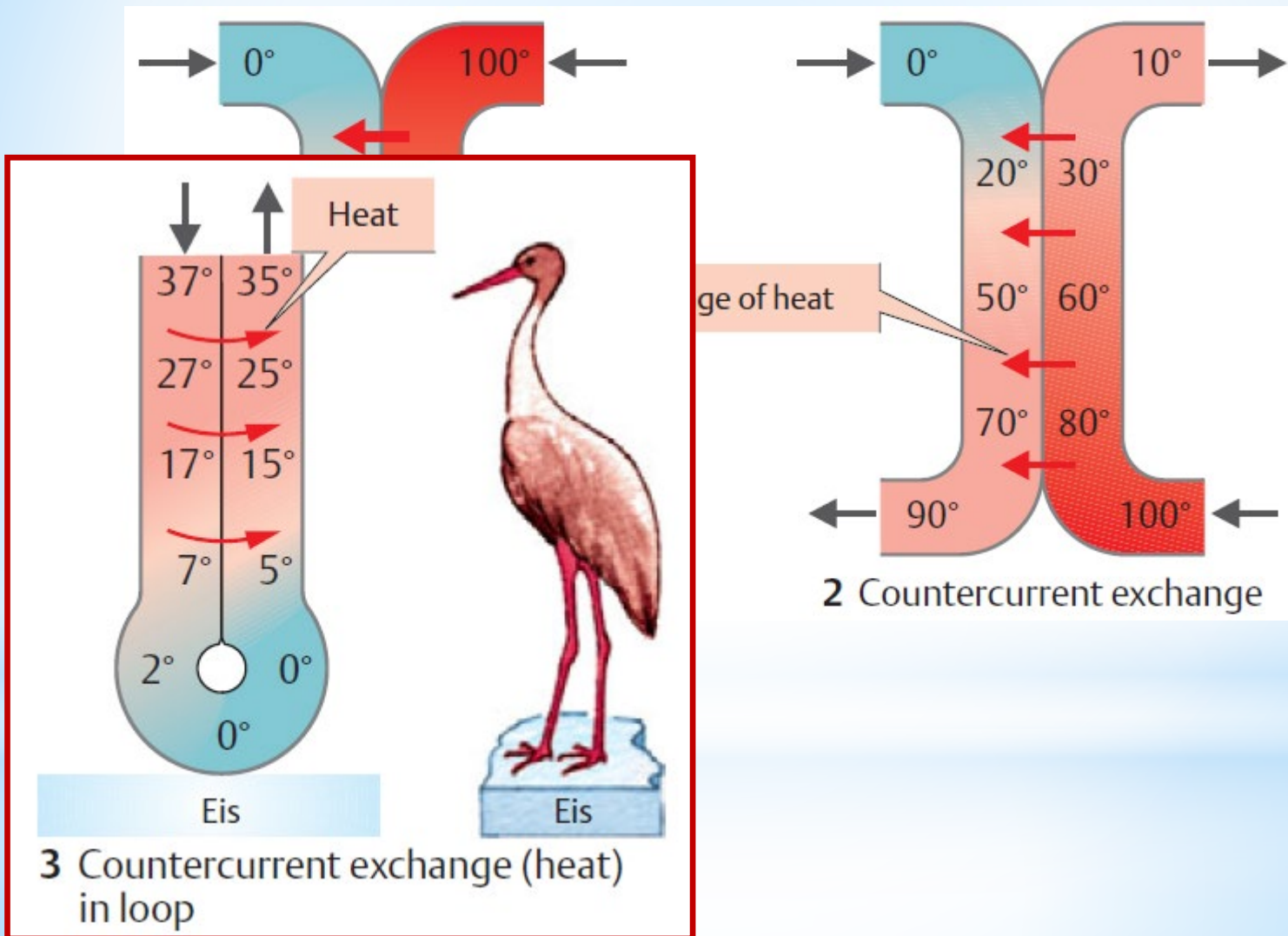
**Tonicita** vytékající tekutiny **závisí na aktuální hladině ADH**, může být **až hypertonická** (závisí na tonicitě okolí, dřeň hypertonická); v nepřítomnosti ADH ale výrazně hypotonická.

# Protiproudový systém ledvin



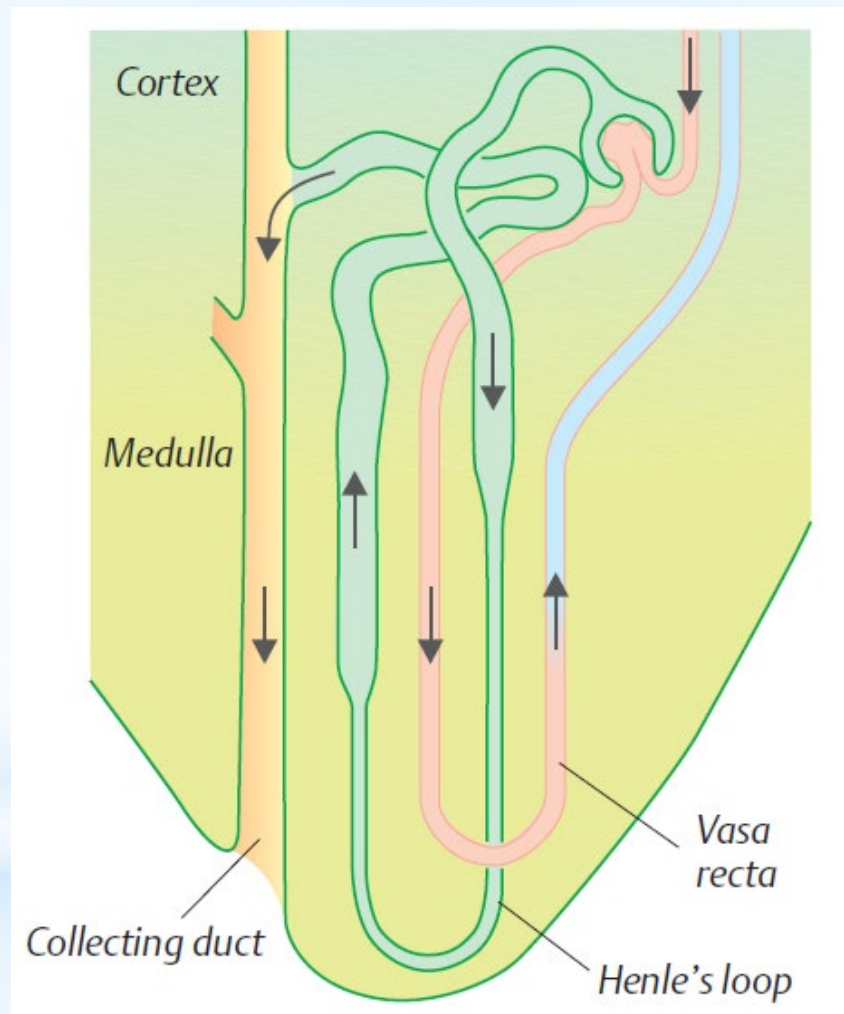
Despopoulos, Color Atlas of Physiology © 2003

# Protiproudový systém ledvin



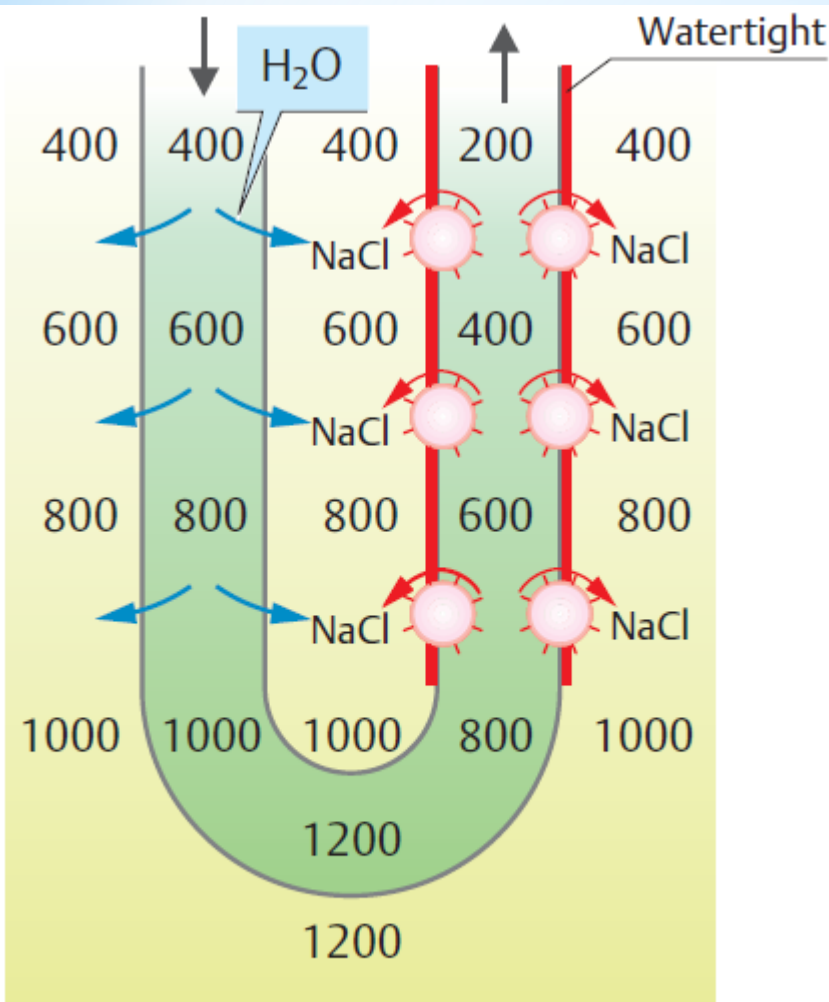


# Protiproudový systém ledvin

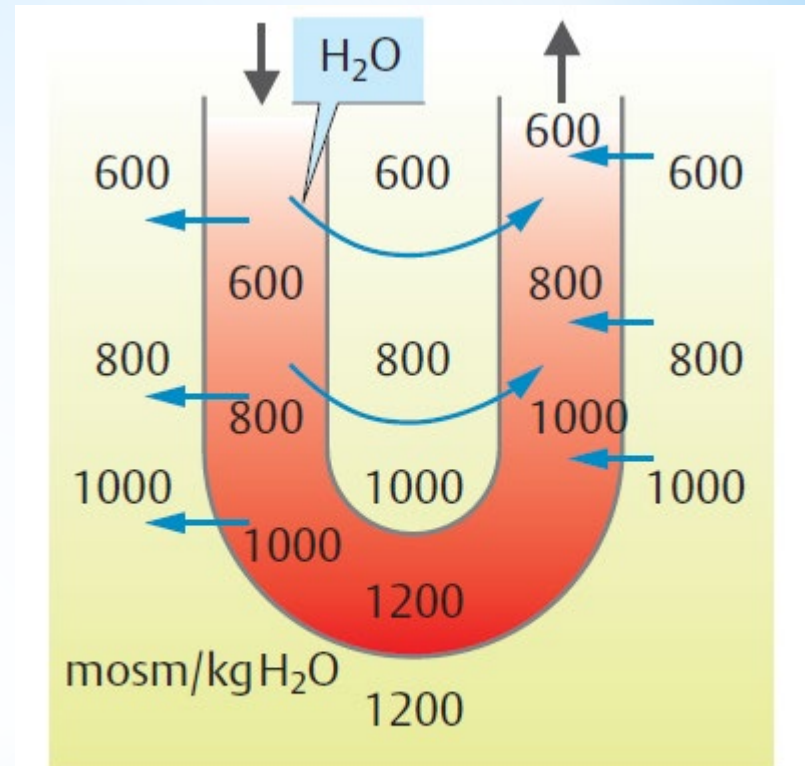


Despopoulos, Color Atlas of Physiology © 2003

# Protiproudový systém ledvin



5 Countercurrent multiplier (Henle's loop)

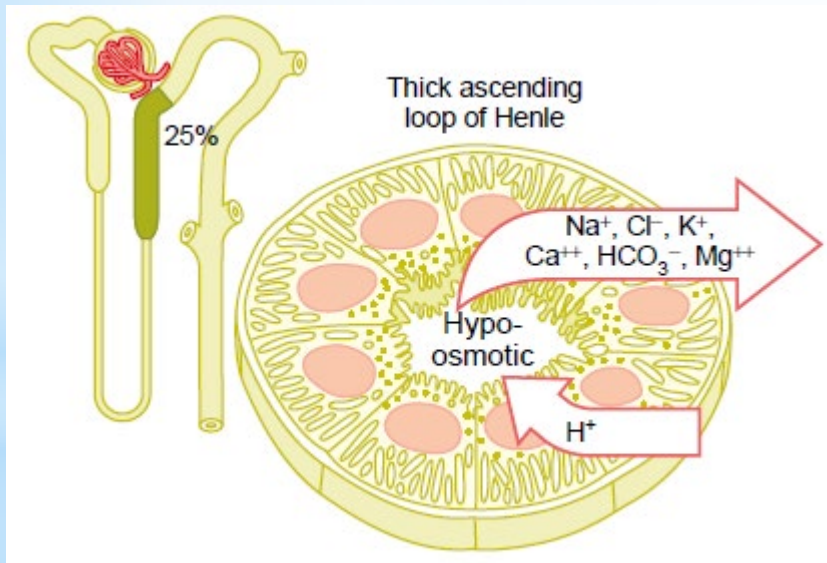


4 Countercurrent exchange (water) in loop (e.g. vasa recta)

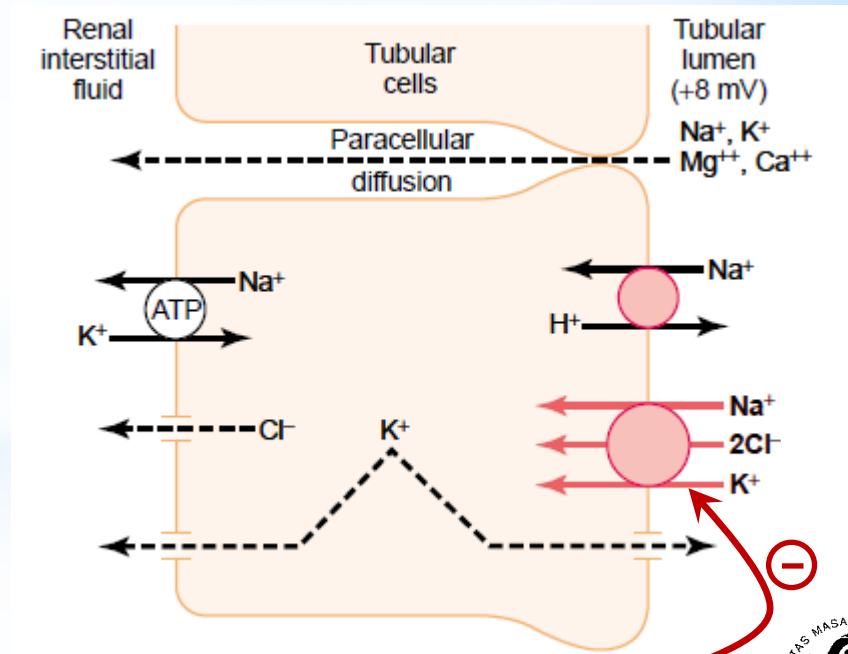
# Protiproudový systém ledvin

## Vznik hyperosmolarity dřeně - role Henleovy kličky

- 1) Aktivní transport  $\text{Na}^+$  a kotransport  $\text{Na}^+$  s  $\text{K}^+$  a  $\text{Cl}^-$  z tlusté vzestupné části Henleovy kličky - gradient až 200 mOsm/l
- 2) Neprostupnost vzestupného raménka Henleovy kličky pro  $\text{H}_2\text{O}$



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

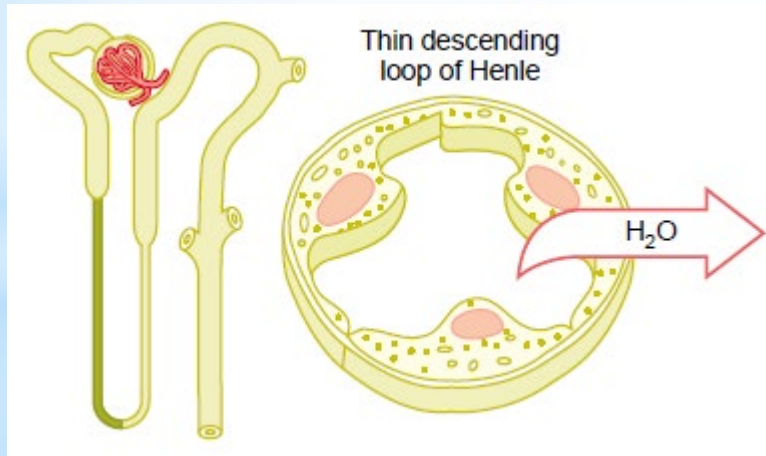


diuretika (např. furosemid)

# Protiproudový systém ledvin

## *Vznik hyperosmolarity dřeně - role Henleovy kličky*

- 1) Aktivní transport  $\text{Na}^+$  a kotransport  $\text{Na}^+$  s  $\text{K}^+$  a  $\text{Cl}^-$  z tlusté vzestupné části Henleovy kličky - **gradient až 200 mOsm/l**
- 2) Nепrostupnost vzestupného raménka Henleovy kličky pro  $\text{H}_2\text{O}$
- 3) Prostupnost sestupného raménka Henleovy kličky pro  $\text{H}_2\text{O}$



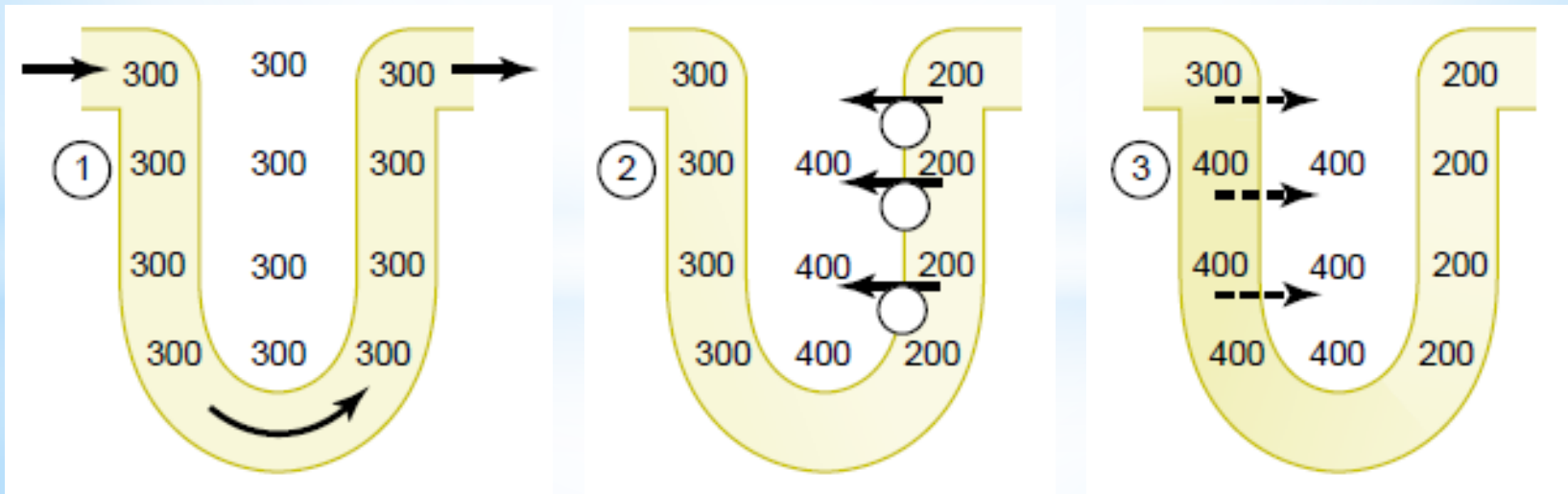
*Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology*



# Protiproudový systém ledvin

## Vznik hyperosmolarity dřeně - role Henleovy kličky

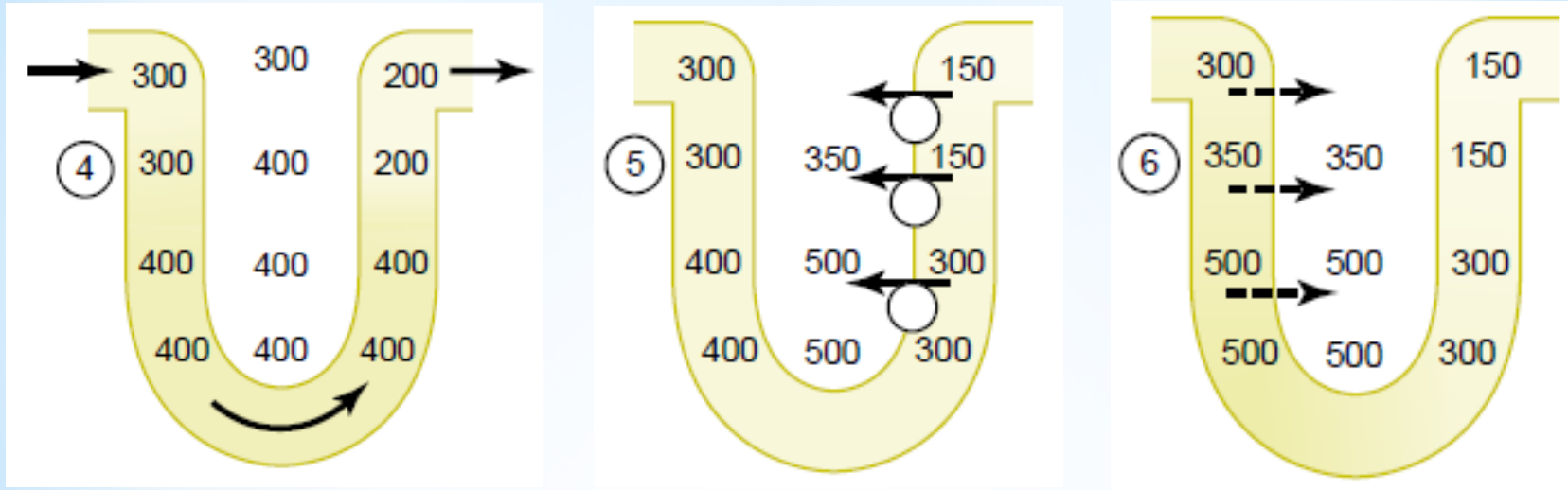
- 1) Aktivní transport  $\text{Na}^+$  a kotransport  $\text{Na}^+$  s  $\text{K}^+$  a  $\text{Cl}^-$  z tlusté vzestupné části Henleovy kličky - gradient až 200 mOsm/l
- 2) Nепrostupnost vzestupného raménka Henleovy kličky pro  $\text{H}_2\text{O}$
- 3) Prostupnost sestupného raménka Henleovy kličky pro  $\text{H}_2\text{O}$



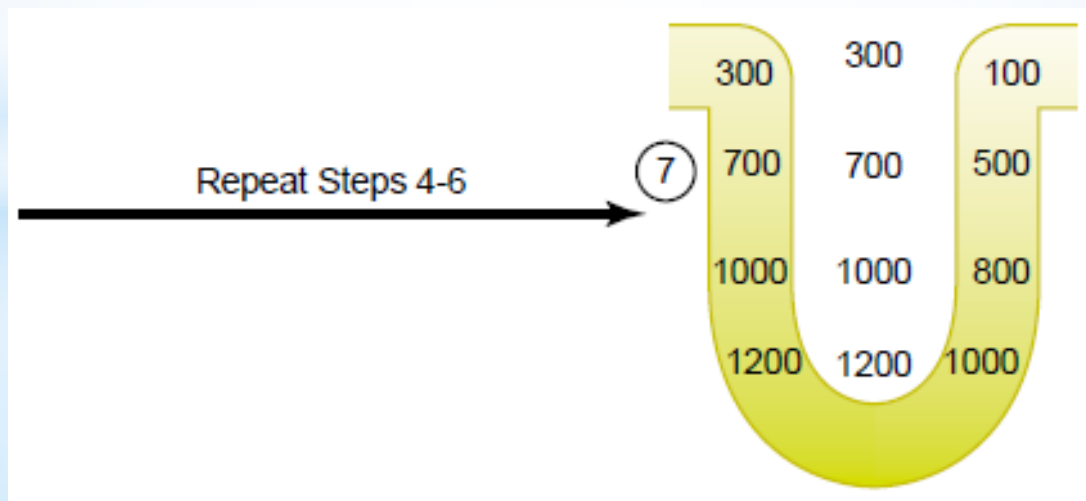


# Protiproudový systém ledvin

## Vznik hyperosmolarity dřeně - role Henleovy kličky

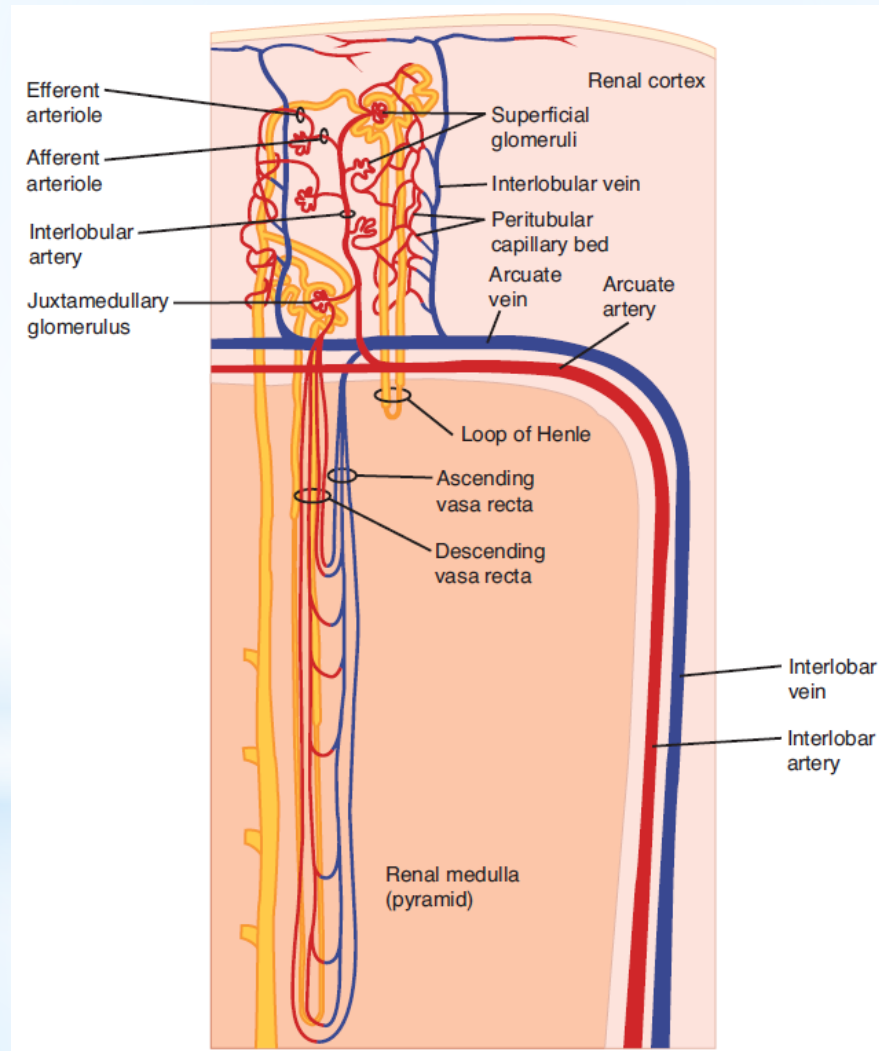


Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology



# Protiproudový systém ledvin

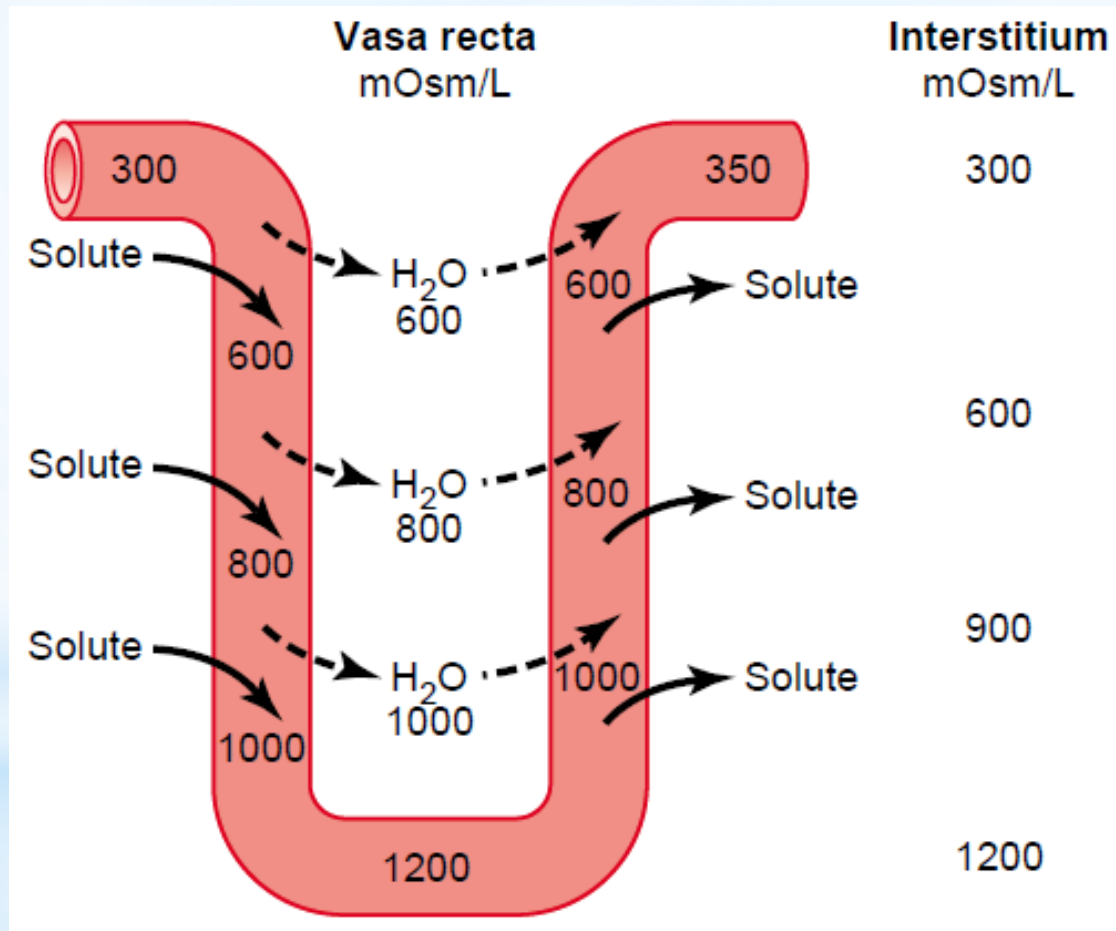
## *Vznik hyperosmolarity dřeně - role vasa recta*



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

# Protiproudový systém ledvin

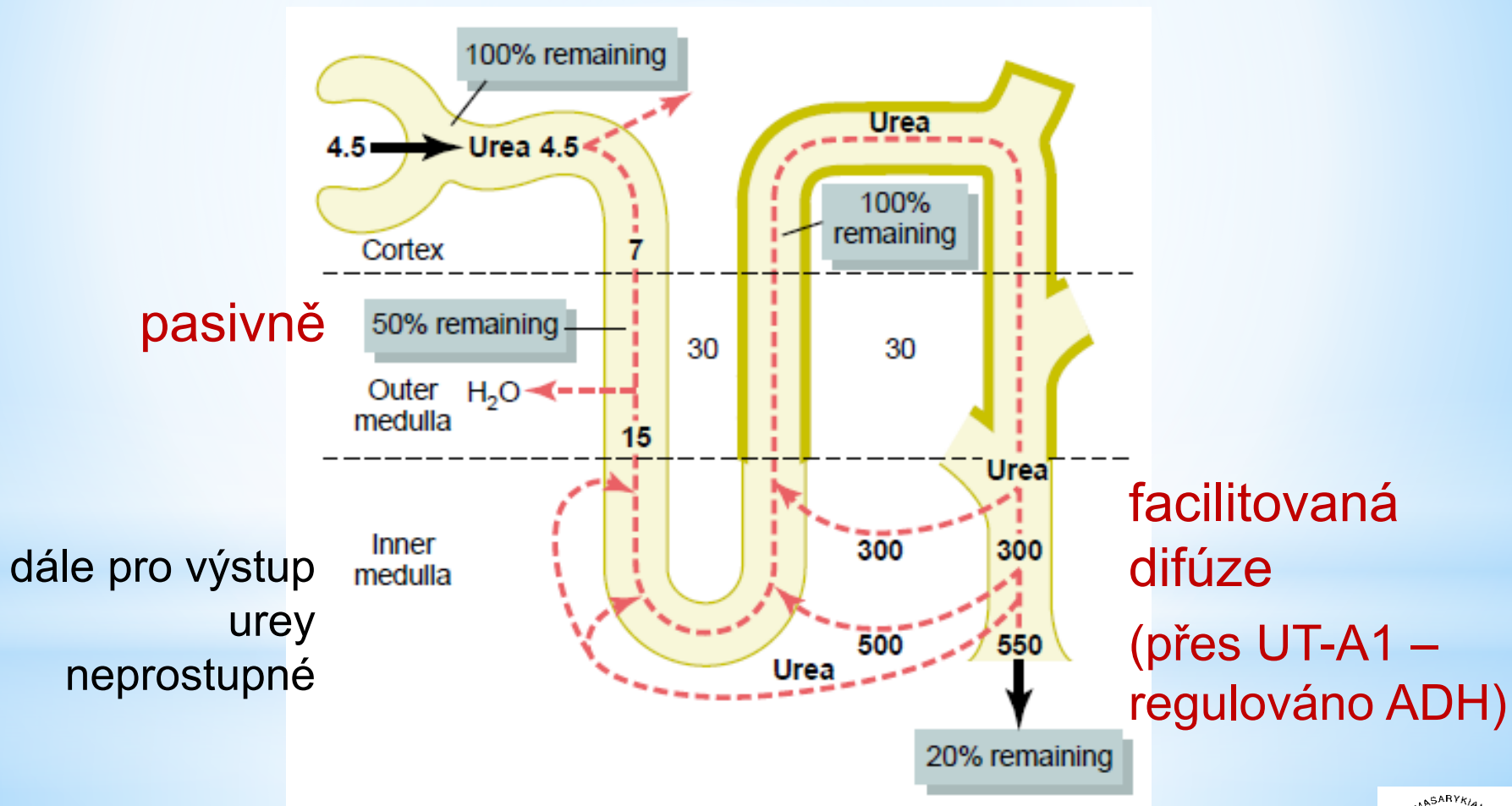
*Vznik hyperosmolarity dřeně - role vasa recta*



*Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology*

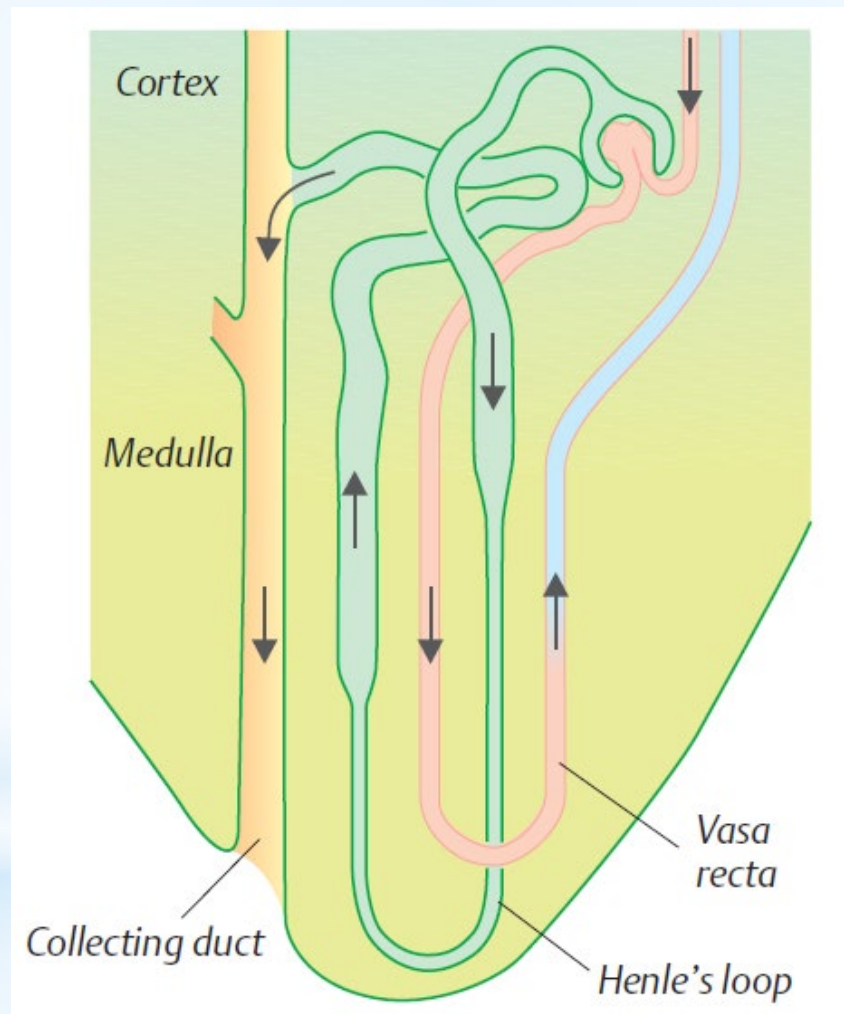
# Protiproudový systém ledvin

## Vznik hyperosmolarity dřeně - role močoviny



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

# Protiproudový systém ledvin



Despopoulos, Color Atlas of Physiology © 2003



# 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 iatrogenně** - 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



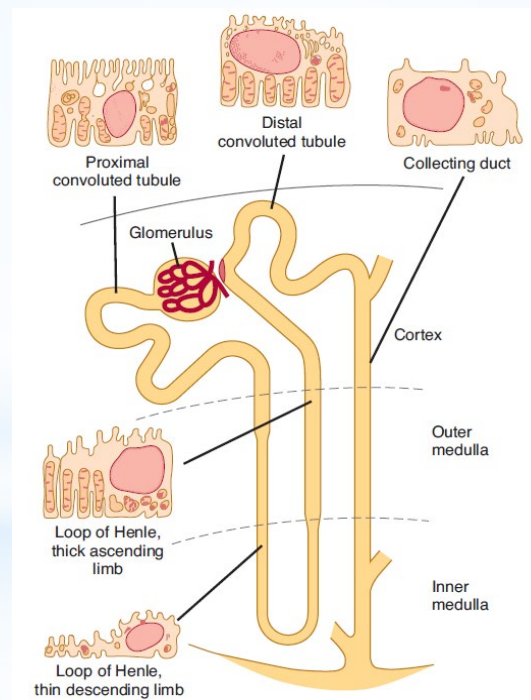
- transepiteliální gradient pro  $\text{Na}^+$  klesá ( $\text{Na}^+$  v tubulu ve větším množství vody) → zástava jeho resorpce v  $\text{Na}^+$  proximálním tubulu →  $\text{Na}^+$  zadržováno v tubulu ~ další osmotická nálož → další zadržování vody v tubulu

# *Osmotická diuréza*

- vzniká při přítomnosti většího množství neresorbovaných solutů v renálních tubulech
- více izotonické tekutiny s větším celkovým obsahem  $\text{Na}^+$  do Henleovy kličky → pokles resorpce solutů v ascendentním raménku po dosažení hraničního koncentračního gradientu pro resorpci  $\text{Na}^+$  → 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

# Řízení činnosti ledvin

## Řízení průtoku krve ledvinami

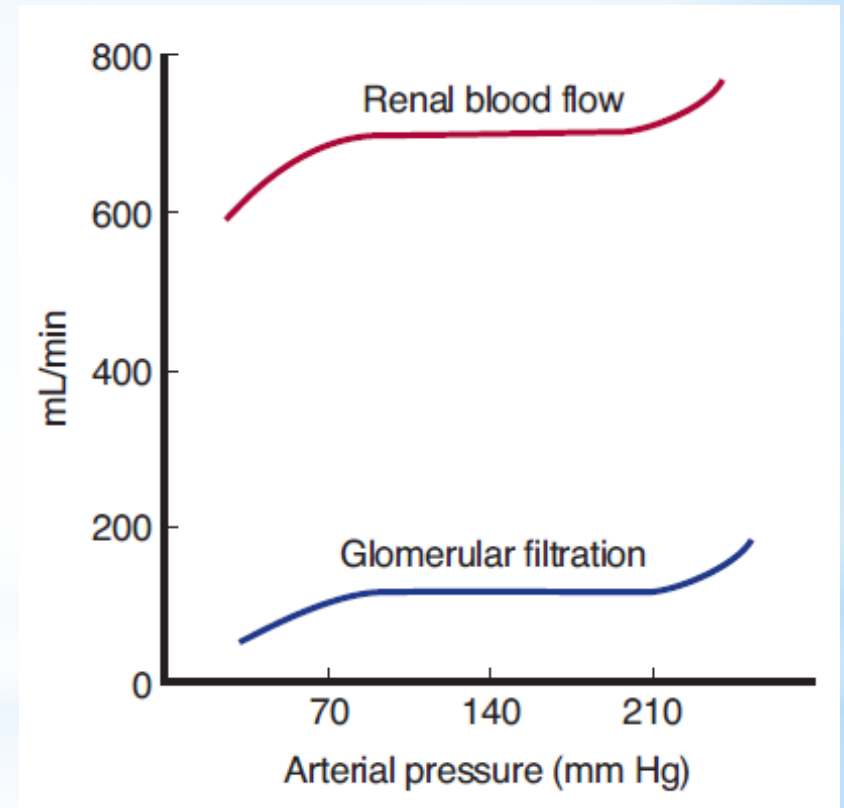


*Ganong's Review of Medical Physiology, 23<sup>rd</sup> edition*



# Řízení průtoku krve ledvinami

- 1) Myogenní autoregulace
- 2) Nervová regulace
- 3) Humorální regulace

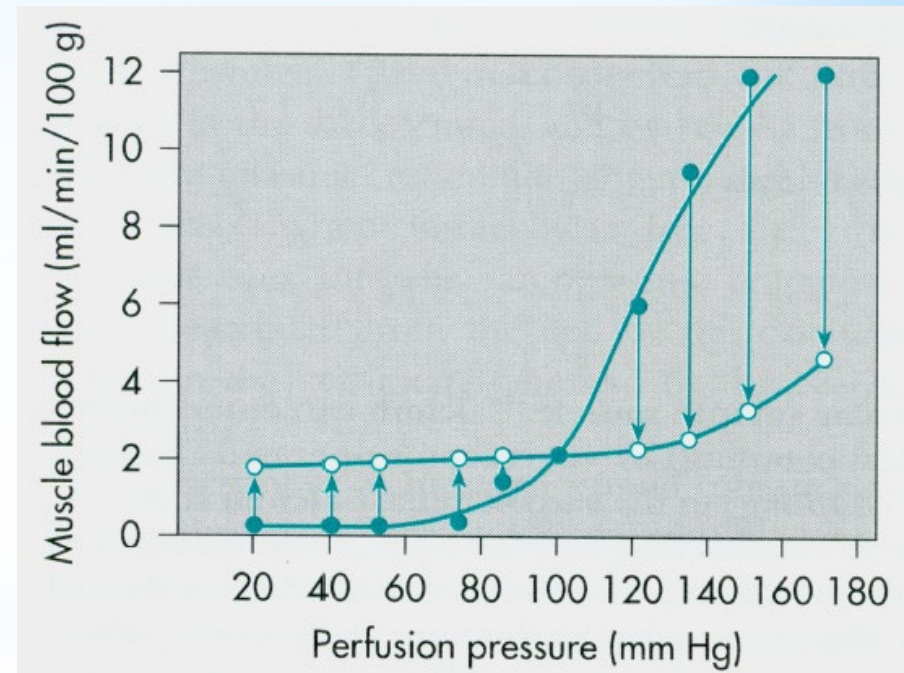


*Ganong's Review of Medical  
Physiology, 23<sup>rd</sup> edition*

# Řízení průtoku krve ledvinami

## 1) Myogenní autoregulace

- dominuje
- udržováním stabilního průtoku při různých systémových tlacích **zajišťuje stabilní činnost ledvin** (stabilní tlak v glomerulech a tedy i glomerulární filtrace)



# Řízení průtoku krve ledvinami

## 2) Nervová regulace

- podřízena potřebám systémového oběhu
- **průtok ledvinami** tvoří 25 % srdečního výdeje – ovlivňuje TK
- **sympatikus - noradrenalin**

**lehká zátěž (emoční i fyzická) + vzpřímená polohy těla**

→ ↑ sympatického tonu → ↑ tonu v. aff. i eff. → ↓ průtoku ledvinami, ale bez snížení GFR (↑ FF)

sympatický tonus významně ↑ **během anestezie, vlivem bolesti, vážného krvácení, ischemie mozku apod.** (GFR už pak může ↓)

u zdravých osob – minoritní význam

# Řízení průtoku krve ledvinami

## 3) Humorální regulace

- podílí se na řízení systémového tlaku a řízení tělesných tekutin
- **noradrenalin, adrenalin** (z dřeně nadledvin)  
→ konstrikce aff. a eff. arterioly → ↓ průtok krve ledvinami a GFR  
v souladu se ↑ aktivitou sympatiku (význam tedy malý s výjimkou vážných stavů, např. závažného krvácení)

# Řízení průtoku krve ledvinami

## 3) Humorální regulace

- podílí se na řízení systémového tlaku a řízení tělesných tekutin
- **noradrenalin, adrenalin** (z dřeně nadledvin)  
→ konstrikce aff. a eff. arterioly → ↓ průtok krve ledvinami a GFR
- **endotelin**  
→ konstrikce aff. a eff. arterioly → ↓ průtok krve ledvinami a GFR

uvolňován lokálně z poškozeného endotelu  
(fyziologicky význam při hemostáze; patologicky je jeho hladina zvýšena např. při preeklampsii, akutním selhání ledvin, chronické urémii)



# Řízení průtoku krve ledvinami

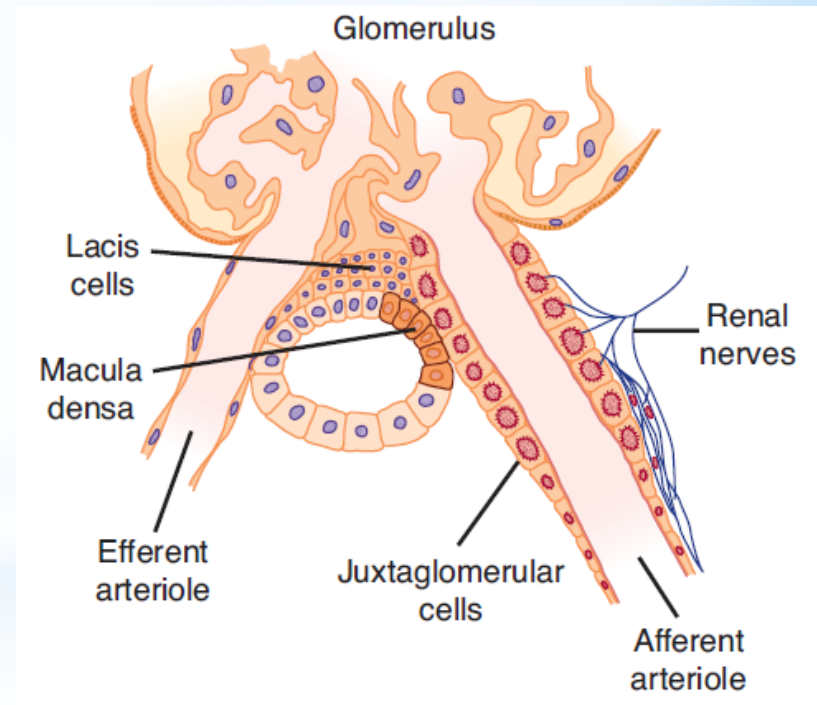
## 3) Humorální regulace

- podílí se na řízení systémového tlaku a řízení tělesných tekutin
- **NO** (z endotelu)  
kontinuální bazální produkce → vazodilatace v ledvině  
→ stabilní úroveň průtoku krve ledvinami a GFR
- **prostanglandiny (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), bradykinin**  
→ vazodilatace  
fyziologicky minoritní význam  
omezují vliv vazokonstrikčních působků, což zabraňuje velkému ↓ průtoku krve ledvinou a GFR  
nesteroidní antiflogistika během stresu (chirurgický výkon, ↓ objemu tekutin) může → významný ↓ GFR

# Řízení průtoku krve ledvinami

## 3) Humorální regulace

- podílí se na řízení systémového tlaku a řízení tělesných tekutin
- **Renin-angiotensinový systém**

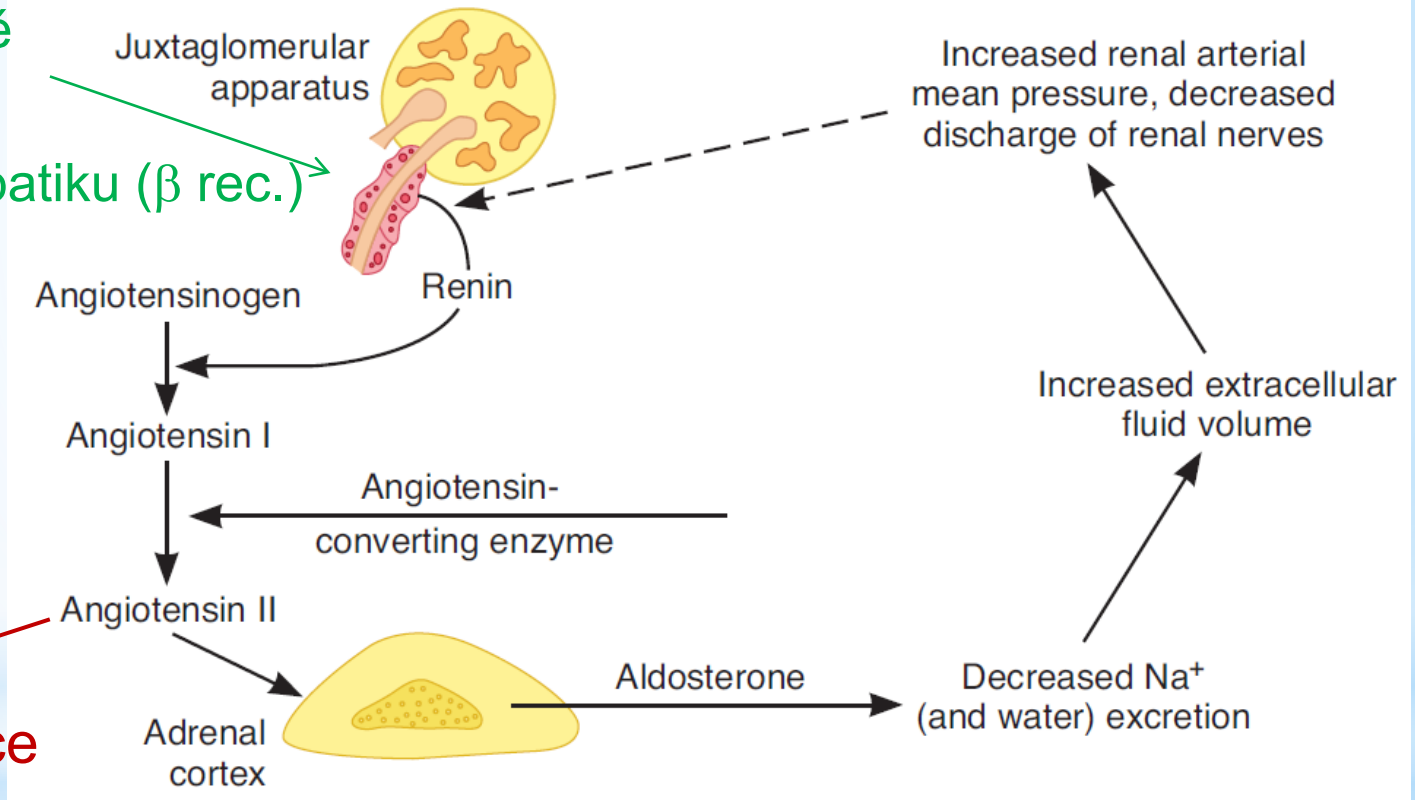


Ganong's Review of Medical Physiology, 23<sup>rd</sup> edition

# Řízení průtoku krve ledvinami

## Renin-angiotensinový systém

- ↓ Na<sup>+</sup> v plazmě
- ↓ TK
- ↑ aktivita sympatiku (β rec.)



vazokonstrikce

(více eff. a.)

žízeň, ADH

**pokles průtoku ledvinou, ale ↑ GFR**

(obvykle ale během ↓ TK či depleci tekutin, takže spíše prevence ↓ GFR + ↑ tubulární reabsorpce Na<sup>+</sup> a vody díky ↓ P<sub>c</sub> v peritubulárních kapilárách)

# Řízení průtoku krve ledvinami

## 3) Humorální regulace

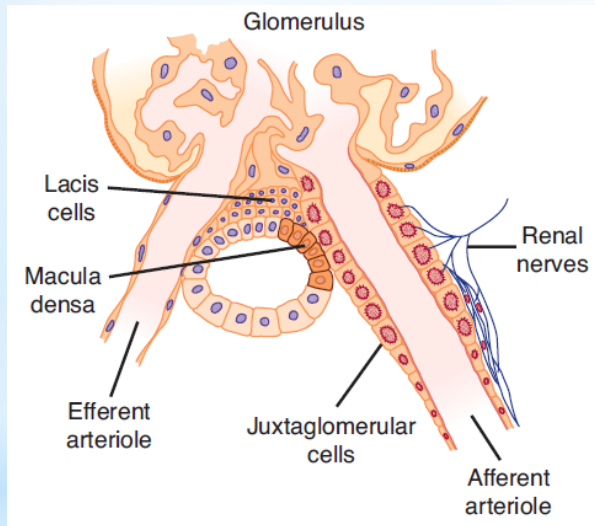
### *Tubuloglomerulární zpětná vazba*

- zajišťuje konstantní přísun NaCl do distálního tubulu a brání nadměrným změnám renální exkrece

# Řízení průtoku krve ledvinami

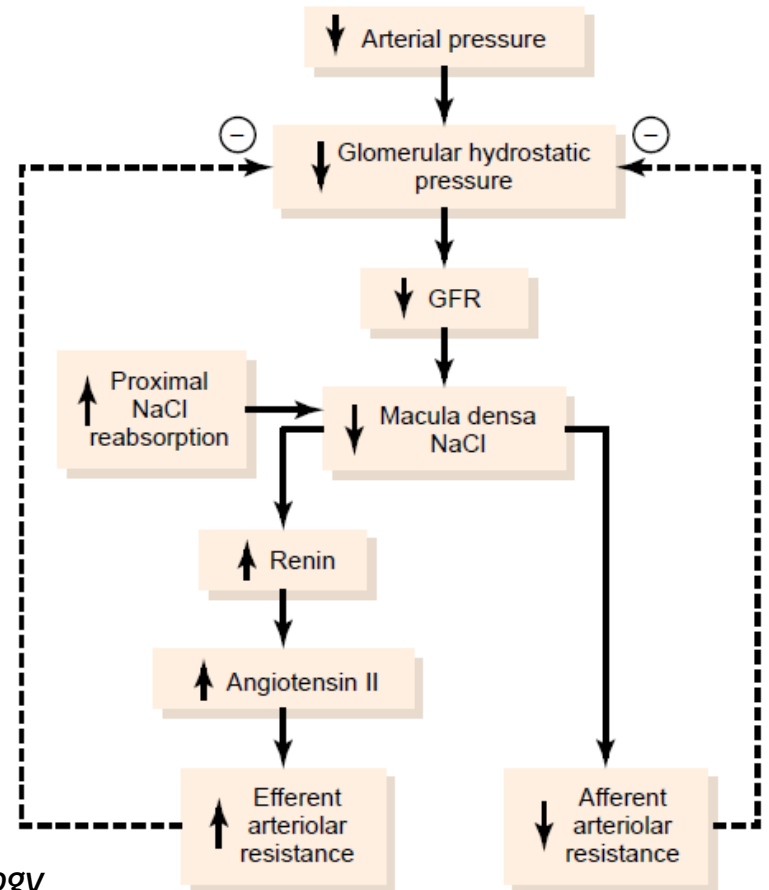
## 3) Humorální regulace

### *Tubuloglomerulární zpětná vazba*



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

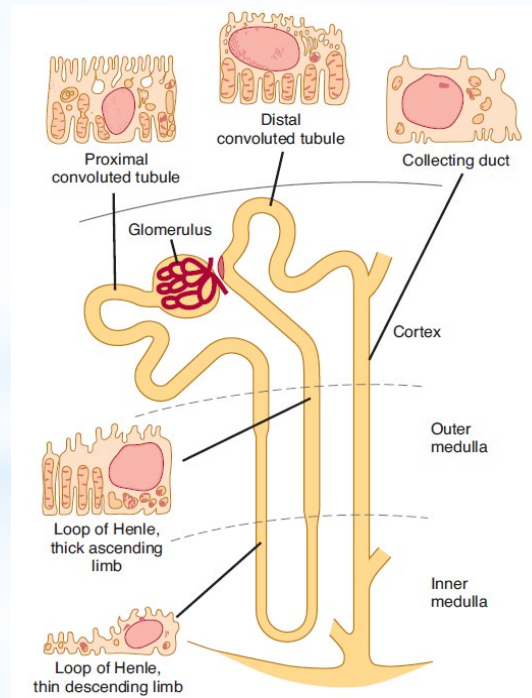
*Guyton & Hall.  
Textbook of  
Medical Physiology*





# Řízení činnosti ledvin

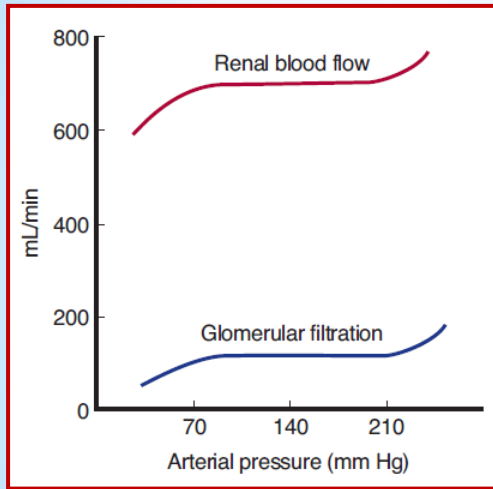
## Řízení glomerulární filtrace Řízení tubulární resorpce



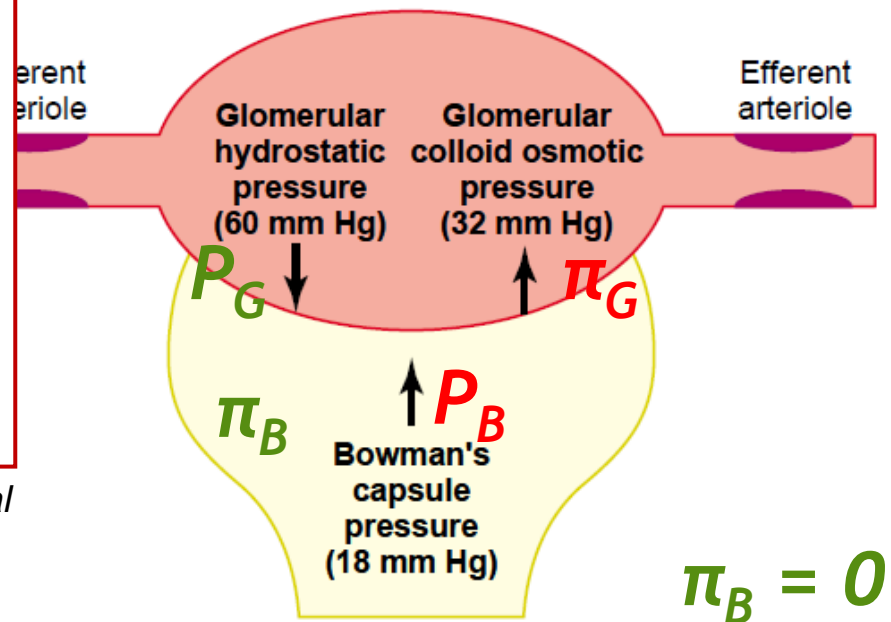
*Ganong's Review of Medical Physiology, 23<sup>rd</sup> edition*

# Řízení 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:

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

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

# Řízení tubulární resorpce

- zajišťuje rovnováhu mezi glomerulární filtrací a tubulární resorpcí

## 1) Lokální regulace

## 2) Nervová regulace

## 3) Humorální regulace

### *Glomerulotubulární rovnováha*

- zvýšení rychlosti tubulární resorpce při zvýšené náloži tekutiny tekoucí tubuly (prevence přetížení distálních částí t.)
- zejména v proximálním tubulu
- mechanismy **lokální** (patrné i v izolovaném proximálním tubulu)
- mechanismy ne zcela známé (změny fyzikálních sil?)

# Řízení tubulární resorpce

## 1) Lokální regulace

*Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu*

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

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



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

# Řízení tubulární resorpce

## 1) Lokální regulace

*Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu*

- $K_f$  -  $\uparrow K_f \rightarrow \uparrow TRR$  a naopak
- **fyziologicky poměrně stabilní**



# Řízení tubulární resorpce

## 1) Lokální regulace

*Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu*

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

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

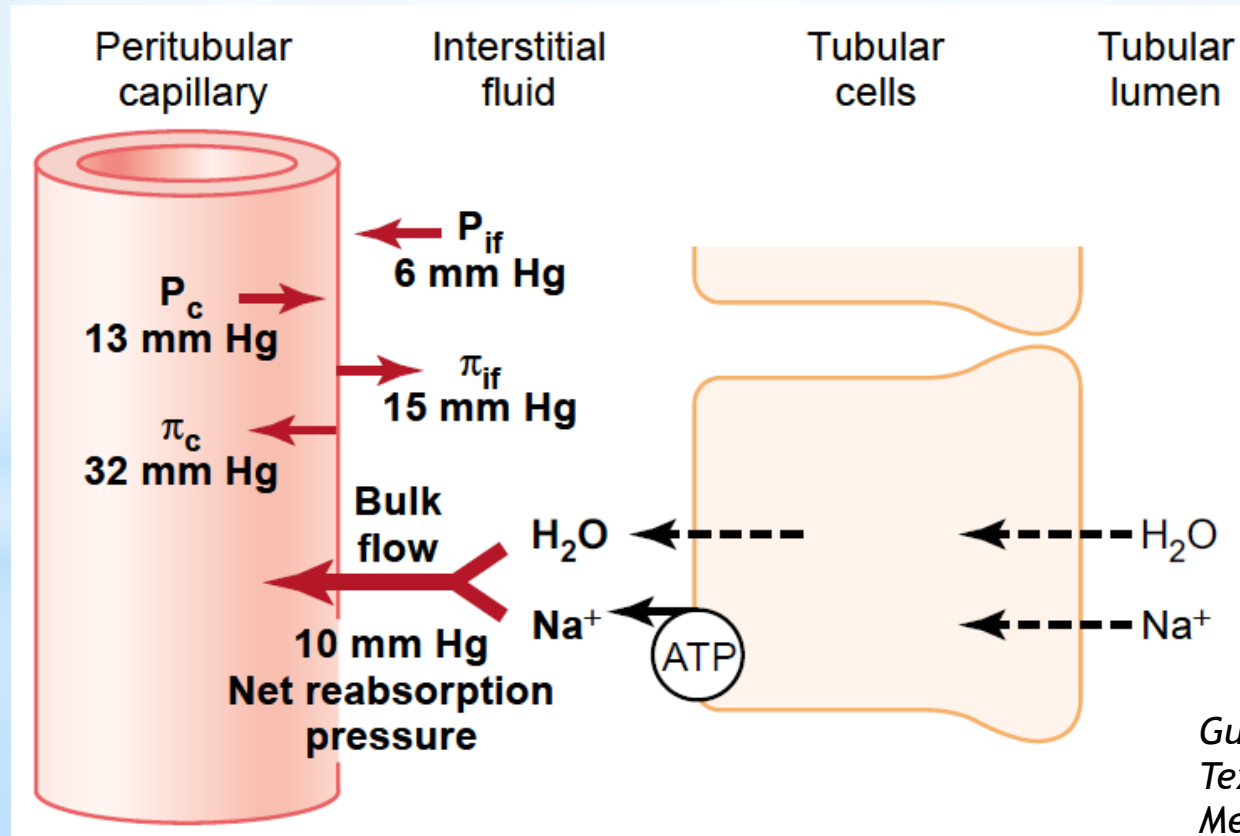


$$\text{TRR} = K_f \cdot \text{čistá resorpční síla}$$

# Řízení tubulární resorpce

## 1) Lokální regulace

*Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu*



Guyton & Hall.  
Textbook of  
Medical Physiology



# Řízení tubulární resorpce

## 1) Lokální regulace

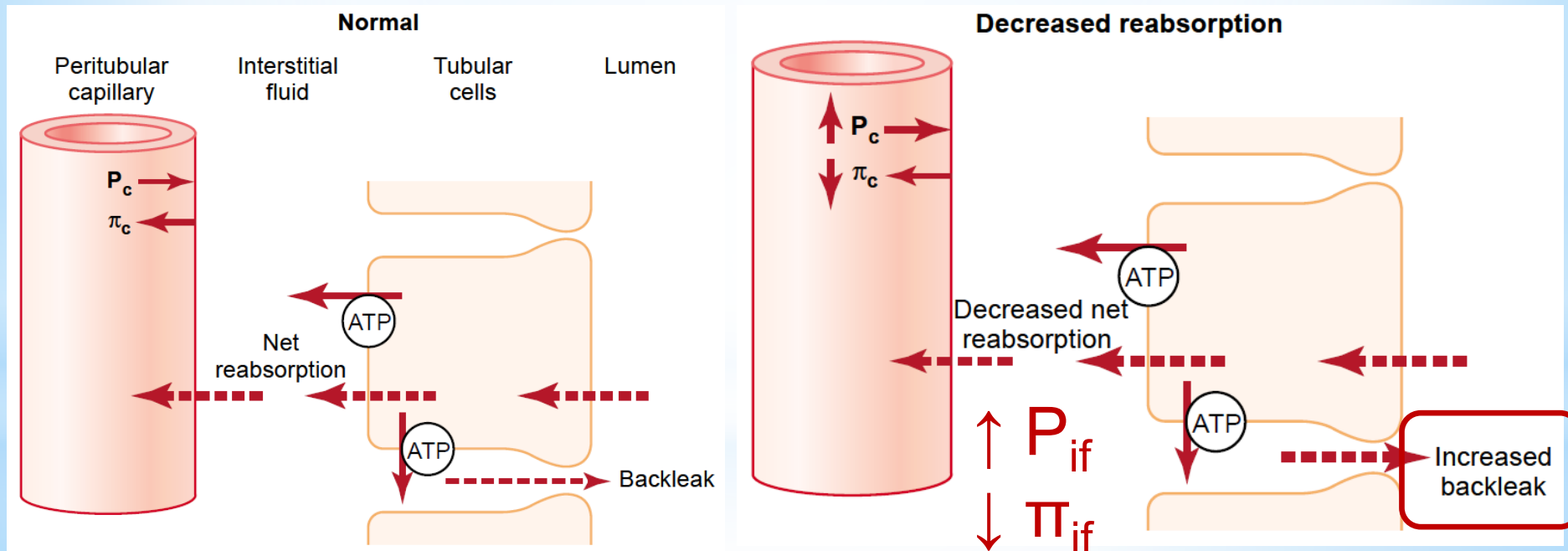
*Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu – ovlivnění renální hemodynamikou*

- $P_c$  - **TK** ( $\uparrow$  TK  $\rightarrow$   $\uparrow$   $P_c$   $\rightarrow$   $\downarrow$  TRR) *autoregulace!*
- **odpor aff. a eff. arterioly**  
( $\uparrow$  odporu  $\rightarrow$   $\downarrow$   $P_c$   $\rightarrow$   $\uparrow$  TRR)  
( $\uparrow$  odporu eff. a.  $\rightarrow$   $\downarrow$   $P_c$  + současně  $\uparrow$   $P_g$   $\rightarrow$   $\uparrow$  TRR +  $\uparrow$  GFR )
- $\pi_c$  -  **$\pi$  v plazmě** ( $\uparrow$   $\pi$   $\rightarrow$   $\uparrow$   $\pi_c$   $\rightarrow$   $\uparrow$  TRR)
- **filtrační frakce** ( $\uparrow$  FF  $\rightarrow$   $\uparrow$   $\pi_c$   $\rightarrow$   $\uparrow$  TRR)  
(FF = GFR /průtok plazmy ledvinou)

# Řízení tubulární resorpce

## 1) Lokální regulace

*Fyzikální síly působící v peritubulárních kapilárách a intersticiu – změny v intersticiu ( $P_{if}$  a  $\pi_{if}$ )*



Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology

$\uparrow$  resorpce  $\rightarrow$   $\downarrow P_{if}$  a  $\uparrow \pi_{if} \rightarrow$   $\downarrow$  backleak

# Řízení tubulární resorpce

## 1) Lokální regulace

### *Tlaková natriuréza a tlaková diuréza*

- vzestup vylučování soli a vody při zvýšení TK
- mechanismy:

↑ GFR

fyziologicky v běžném rozsahu změn TK (75-160 mmHg) je vliv na diurézu **minimalizován autoregulací** průtoku ledvinami/GFR

vs. narušení autoregulace (onemocnění ledvin)



# Řízení tubulární resorpce

## 1) Lokální regulace

### *Tlaková natriuréza a tlaková diuréza*

- vzestup vylučování soli a vody při zvýšení TK
- mechanismy:

↑ GFR

↓ TRR

↑ TK → mírné ↑  $P_c$  → ↑  $P_{if}$  → ↑ *backleak* → ↓ TRR

↓ tvorba angiotenzinu II

↑ TK → ↓ sekrece reninu → ↓ tvorba angiotenzinu II → ↓ resorpce  $Na^+$  (jak přímo, tak přes ↓ aldosteronu)

# Řízení tubulární resorpce

## 2) Hormonální regulace

- význam – umožňuje regulovat resorpci jednotlivých solutů **samostatně** (jiné mechanismy nespecificky ovlivňují celkovou resorpci!)

*Aldosteron*

*Angiotenzin II*

*Natriuretické peptidy (zejména ANP)*

*Antidiuretický hormon*

*Parathormon*

*Urodilatin (renální NP)*

# Řízení tubulární resorpce

## 2) Hormonální regulace

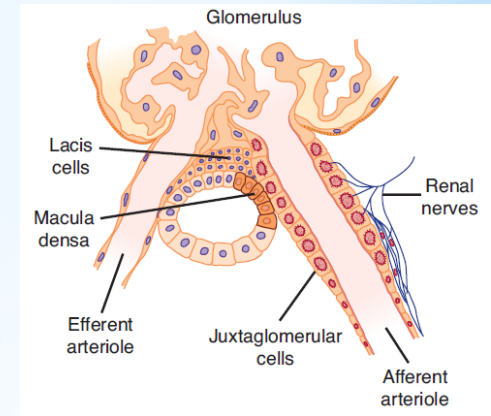
**Aldosteron**

**Angiotenzin II**

- RAS

**Aldosteron**

- hlavní buňky distálního tubulu a korové části sběracího kanálku
- stimulace aktivity i počtu  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPáz + zvýšení permeability luminální membrány pro  $\text{Na}^+$  (epiteliální  $\text{Na}^+$  kanály)
  - ↑ resorpce  $\text{Na}^+$  (a vody)
  - ↑ sekrece  $\text{K}^+$



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

# Řízení tubulární resorpce

## 2) Hormonální regulace

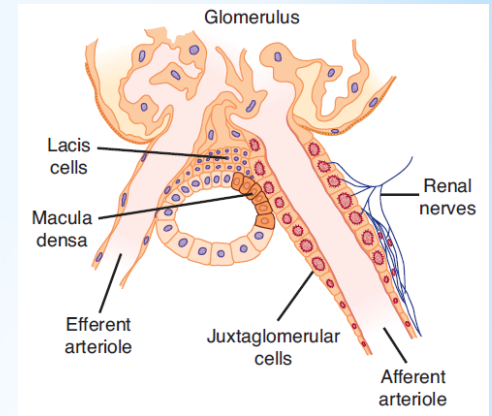
***Aldosteron***

***Angiotenzin II***

- RAS

***Angiotenzin II***

- návrat TK a extracelulárního objemu k normě



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

# Řízení tubulární resorpce

## 2) Hormonální regulace

**Aldosteron**

**Angiotenzin II**

- RAS

**Angiotenzin II**

→ ↑ resorpce  $\text{Na}^+$  (a vody):

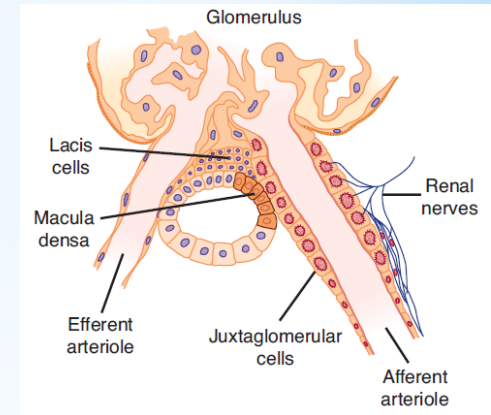
a) stimulace sekrece aldosteronu

b) konstrikce eff.a.

→ ↓  $P_c$  → ↑ TRR (zejména v proximálním tubulu)

→ ↓ průtoku → ↑ FF → ↑  $\pi_c$  → ↑ TRR

c) přímá stimulace resorpce  $\text{Na}^+$  v tubulu  
( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ )



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



# Řízení tubulární resorpce

## 2) Hormonální regulace

### *Natriuretické peptidy (zejména ANP)*

protažení buněk srdečních síní

→ ↑ sekrece ANP:

→ ↓ resorpce soli a vody přímo  
(hlavně ve sběracích kanálcích)

→ ↓ sekrece reninu → ↓ angiotenzinu II → ↓ TRR

Hladiny ANP chronicky zvýšena u městnavého srdečního selhání, což pomáhá omezit retenci soli a vody.

# Řízení tubulární resorpce

## 2) Hormonální regulace

### *Antidiuretický hormon (ADH)*

- řízení vylučování vody

↑ **osmolality plazmy** (osmoreceptory)

→ ↑ sekrece ADH –  $V_2$  receptory koncové části distálního tubulu a ve sběracích kanálcích → splynutí váčků s vodními kanály (akvaporiny 2) s luminální membránou epitelů

→ ↑ **resorpce vody po osmotickém gradientu**

# Řízení tubulární resorpce

## 2) Hormonální regulace

### *Parathormon*

- řízení vylučování  $\text{Ca}^{2+}$

↓ kalcémie

→ ↑ sekrece parathormonu:

→ ↑ tubulární resorpce  $\text{Ca}^{2+}$

(hlavně v distálním tubulu, asi i v Henleově kličce)

→ ↓ tubulární resorpce fosfátu v proximálním t.

→ ↑ tubulární resorpce  $\text{Mg}^{2+}$  v Henleově kličce

# Řízení tubulární resorpce

## 3) Nervová regulace

### *Sympatikus*

→ ↑ resorpce soli a vody

- i při malém zvýšení aktivity (přes  $\alpha$ -rec. v epiteliích):  
**přímo** přes ↑ resorpce  $\text{Na}^+$  v proximálním tubulu, vzestupném raménku Henleovy kličky a snad i v distálnějších částech tubulu
- při výrazném zvýšení aktivity **nepřímo**:  
→ konstrikce aff. i eff. arterioly → ↓ průtoku ledvinami → ↓  $P_c$  → ↑ TRR

# Plnění a vyprazdňování močového měchýře

## cystometrogram

