

Ledviny a vnitřní prostředí

Michal Procházka
KTL 2. LFUK a FN Motol

Ledviny – funkce

Regulace vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy a dlouhodobá regulace krevního tlaku

Odstraňování metabolických produktů, toxinů a tělu cizích látek z cirkulace do moči

Produkce hormonů spojených s erytropoézou a kalciovým metabolismem, glukoneogeneze

Ledviny – funkční anatomie

Nefron

Glomerulus + renální tubulus

G: Bowmanovo pouzdro + svazek kapilárních kliček

T: Bowmanovo pouzdro + proximální tubulus (stočená a rovná část) + Henleova klička (tenké setupné + tenké vzestupné + tlusté vzestupné raménko) + distální stočený tubulus + spojovací tubulus + sběrací kanálek

Korový (85%)

Pod povrchem, krátké HK

Juxtamedulární

Na rozhraní kůry a dřeně, HK hluboko do dřeně

Ledviny – cévy

Břišní aorta

Renální arterie

Aferentní arterioly

Kapilární kličky (fenestrováný endotel)

Eferentní arterioly

Peritubulární kapiláry (vasa recta u juxtamedulárních nefronů)

Vény

Ledviny – průtok krve

20% srdečního výdeje...1000ml/min – udržení GF

Autoregulace

Myogenní (zvýšený P v cévě ... vazokonstrikce)

Tubuloglomerulární feedback (zvýšený průtok ... zvýšení hydrost. tlaku ... zvýšení GF ... zvýšení toku tubulární tekutiny ... zvýšení množství Na v oblasti macula densa ... produkce vazokonstrikční látky)

Ledviny – GF

Glomerulární filtrace = tvorba primární moči
(fyziologicky 180l/den)

GF závisí na ultrafiltračním koef. Kf:

permeabilita membrány

celková filtrační plocha kapilár

čistém filtračním tlaku

+ hydrostatický tlak v glomerulárních kapilárách

- hydrostatický tlak v Bowmanově pouzdře, onkotický tlak
v glomerulárních kapilárách

Ledviny – clearance

Clearance

= virtuální objem plazmy, ve kterém je obsaženo množství látky vyloučené ve sledované časové jednotce moči

= U (koncentrace dané látky v moči) $\times V$ (objem moči) / P (koncentrace dané látky v plazmě)

úvaha: $GFR \times P = U \times V$... množství profiltrované látky z plazmy = množství látky v moči za jednotku času... $GFR = U \times V / P$ pokud...

Ledviny – clearance

...pokud daná látka není v tubulech
absorbována ani **secernována**

pokud splněna tato základní podmínka tak
clearance dané látky je mírou GFR a ta je mírou
funkce ledvin

referenční látkou **inulin**

nejč. **kreatinin** (část. secernován), **urea**, **cystatin**
C

Ledviny – FF

PPL = 605 ml/min

GF = 125 ml/min

... 125 ml je profiltrováno, zbytek teče do vén

FF = GF/PPL normálně 20%

Ledviny - funkce

Regulace vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy a dlouhodobá regulace krevního tlaku

Odstraňování metabolických produktů, toxinů a tělu cizích látek z cirkulace do moči

Produkce hormonů spojených s erythropoézou a kalciovým metabolismem, glukoneogeneze

Regulace vodní a elektrolytové rovnováhy

Snaha organismu udržet OECT konstantní

Klíčová regulace vylučování Na^+

Z celkového filtrovaného množství Na^+ se vyloučí asi 0,4% ... výsadní postavení má reabsorpce

Každý segment nefronu má specifický mechanismus – společné je jim využití gradientu tvořeného $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPázou}$ na bazolaterální straně buňky

Reabsorpce Na⁺

Proximální tubulus .. 67% filtrovaného množství

Henleho klička ... 25%

Distální tubulus ... 5%

Sběrací kanálek ... 3%

Reabsorpce Na⁺ ... regulace

Změna efektivního **cirkulujícího** objemu (u zdravého odpovídá objemu ECT x edémy, ascites ... celkový objem ECT zvýšen, ale efektivní může být snížen ... aktivace kompenzačních mechanismů ... sekundární retence Na⁺) ... aktivace kompenzačních mechanismů

RAAS, SNS, ADH, ANF

Reabsorpce Na⁺ ... regulace

RAAS

SNS

Aktivace baroreceptory vede k

Vazokonstrikci ... pokles GF ... snížení množství
filtrovaného Na⁺ ... snížení množství vylučování Na⁺

Stimulaci sekrece reninu ... sekundární zvýšení aktivity
RAAS

Zvýšení tubulární reabsorpce Na⁺

Reabsorpce Na^+ ... regulace

ADH

Uvolňován z neurohypofýzy v reakci na změnu osmolarity ECT...

Zvýšení permeability distálního nefronu pro vodu ...
zvýšení reabsorpce vody

...a při výrazném poklesu efektivního cirkulujícího objemu (krvácení)

Stimulace $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru v HK a zvýšení aktivity a počtu sodíkových kanálů v korové části sběracího kanálku

Reabsorpce Na⁺ ... regulace

ANF

Uvolňován v reakci na roztažení RA

Zvyšuje vylučování sodíku

Útlum reabsorpce ve všech segmentech nefronu

Renální vazodilatace ...

zvýšení GF

Zvýšený PKL snižuje osmolaritu intersticia ... snížení pasivní reabsorpce ve vzestupném raménku HK

Regulace dalších elektrolytů

K⁺ udržován v rozmezí 3,8 – 5,2 mmol/l

98% v buňkách ... základ membránového potenciálu

Zevní bilance - příjem/výdej

Celkový obsah K⁺ v ECT 70mmol, denní příjem 80 – 120 mmol ... všechn přijatý musí být vyloučen – 95% ledviny, 5% GIT

Vnitřní bilance - ICT/ECT

Inzulin + beta agonisté + aldosteron ... zvýšení aktivity Na⁺/K⁺/ATPázy ... zvýšení vstupu K⁺ do buněk

Acidóza ... mj. útlum Na⁺/K⁺/ATPázy ... hyperkalemie

Alkalóza ... hypokalemie

Regulace dalších elektrolytů

K⁺ mechanismy

Denně filtrováno 800mmol

Při vysokém příjmu nutnost filtrace až 1200mmol

filtrace + reabsorpce + sekrece

Koncentrační mechanismus

Osmolarita moči 30 – 1200 mmol/l

Denní potřeba organismu vyloučit nejméně 600 mmol solutů ... nejméně 500ml moči denně

Hypotonická moč

“pumpování NaCl” z lumen v segmentech nefronu nepropustných pro vodu (hlavně ascendentní raménko HK)

Hypertonická moč

Osmóza mezi lumen a hypertonickým intersticiem (protiproudový násobič, recyklace urey)

Prostupnost pro vodu určována ADH

ABR

Zdroje H⁺ v těle

Oxidativní metabolismus ... tvorba 15 – 20000 mmol CO₂ ... $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$... CO₂ odstraněn plícemi

Tzv. Netěkavé kyseliny ... nelze eliminovat dýcháním ... 40 – 80 mmol kys. sírové a fosforečné

Výdej H⁺

Plíce

Ledviny

Regulace reabsorpce HCO₃⁻

Vyloučení 40 – 80 mmol H⁺ za den z netěkavých kyselin

Ledviny a HCO_3^-

Nejvýznamnější nárazníkový systém

HCO_3^- v glomerulech volně filtrován ... musí být reabsorbován

Výsadní postavení **karboanhydráza**

Ledviny a HCO_3^-

Karboanhydráza (*mj. v ledvinách, v erytrocytech*)



Ledviny a HCO_3^-

Reabsorpce HCO_3^-

H^+ aktivně secernován do lumen ... reakce s HCO_3^- za vzniku H_2CO_3 ... disociace na H_2O a CO_2 (KA kartáčového lemu) ... CO_2 difunduje do buňky a za pomoci KA (intracelulární) vzniká H_2CO_3 , která disociuje na H^+ a HCO_3^- ... HCO_3^- jde do intersticia a odtud do peritubulárních kapilár

Ledviny a H⁺

Sekrece H⁺

Vazba na volně filtrované fosfáty ... $\text{H}^+ + \text{HPO}_4^{--} = \text{H}_2\text{PO}_4^-$

Vychytávání glutaminu a jeho metabolizace na dvě molekuly HCO_3^- a dvě molekuly NH_4^+ , které jdou do moči

Ledviny a glukóza

Volně filtrována a zcela reabsorbována v proximálním tubulu mj. sekundárně aktivním Na^+ /glukózovým kotransportérem využívajícím Na^+ / K^+ /ATPázu

Plazmatická koncentrace glukózy, při které začíná glukóza přecházet do moči = renální práh pro glukózu ... saturace kotransportérů

Ledviny a kalcium

2,5 mmol/l v plazmě, 99,5% filtrovaného množství reabsorbováno

Regulace reabsorpce

Parathormon +

Vitamin D +

Snížení efektivního cirkulujícího objemu +

(přímo úměrná závislost na reabsorpci Na⁺)

Vliv diuretik +-

Ledviny a fosfáty

V plazmě asi 1 mmol/l

Obecně: $[Ca^{++}] \times [fosfáty] \dots$ konstanta

Ledviny a krevní tlak

Renoparenchymatózní hypertenze

Renovaskulární hypertenze

Ledviny jako žláza s vnitřní sekrecí

RAAS

Ochrana organismu proti ztrátám Na^+ a poklesu objemu ECT

Tvorba reninu v juxtaglomerulárním aparátu

Pokles koncentrace Na^+ v tubulární tekutině

Pokles perfúzního tlaku v ledvině

Stimulace SNS

Renin štěpí angiotenzinogen na angiotenzin I

Ledviny jako žláza s vnitřní sekrecí

RAAS

Angiotenzin I je štěpen ACE v plicích na angiotenzin II

Zvýšení síly srdeční kontrakce

Stimulace uvolňování katecholaminů

Zvýšení pocitu žízně

Stimulace uvolňování ADH

Růstový faktor

Stimulace tvorby a uvolňování aldosteronu

Ledviny jako žláza s vnitřní sekrecí

RAAS

Angiotenzin I je štěpen ACE v plicích na angiotenzin II

Zvýšení reabsorpce Na^+

Vzestup filtrační frakce kontrakcí af. I ef. arterioly

Ledviny jako žláza s vnitřní sekrecí

Vitamin D

Regulace Ca a fosfátů

V ledvině hydroxylace kalcidiolu (z jater) na kalcitriol

Zvýšení absorpce Ca ve střevě

Nezbytný pro normální vývoj kostry a její mineralizaci (x osteomalacie, rachitida)

Nízká koncentrace stimuluje sekreci PTH

V ledvině zvyšuje reabsorpci Ca z primární moče a reguluje svou vlastní syntézu

V ostní dřeni stimuluje diferenciaci monocytů na osteoklasty

Stimuluje imunitní buňky

Ledviny jako žláza s vnitřní sekrecí

Erythropoetin

Při poklesu tenze kyslíku ve tkáních

Hlavně účinky na červenou krevní řadu

Zvýšení přežívání erytrocytových prekurzorů omezením apoptózy

Indukce mitózy v prekurzorech

zahájení diferenciačních procesů (např. syntéza hb)

Akutní selhání ledvin

=náhlý, často reverzibilní pokles exkrece – metabolické funkce ledvin ve své těžší formě spojen s výrazným poklesem diurézy (oligoanurická forma)

Oligurie = tvorba moči méně než 300ml/24h

Anurie = méně než 100ml/24h

Akutní selhání ledvin

Mechanismy nezbytné ke správnému fungování

Dostatečná perfuze ledvinné tkáně oxygenovanou krví

Anatomická a funkční integrita renálního parenchymu

Volná pasáž vývodnými cestami močovými

Akutní selhání ledvin

Patofyziologicky kombinace

Poklesu průtoku krve kortikální vrstvou

Změna permeability glomerulární membrány

Tubulární reflux (“leakage”) filtrátu

Tubulární obstrukce

Akutní selhání ledvin

Etiologicky

Prerenální

Důsledek hypoperfuze

Renální

Přímé poškození parenchymu

Glomerulů (RPGN)

Tubulů (ATN- ischemické nebo nefrotoxické poškození)

Intersticia (intersticiální nefritida)

Postrenální

Obstrukce vývodných cest (urolitiáza)

Akutní selhání ledvin

Klinicky až tzv. uremický sy.

Důsledek retence dusíkatých a kyselých metabolitů

Anorexie, nauzea, zvracení, průjmy, známky hemoragické diatézy, polyneuritida, psychické změny až uremické koma)

Komplikace

Uremická perikarditida

Neurologické poruchy

V rámci šoku postižení dalších orgánů

Chronické selhání ledvin

Snížení GF na 75% ještě nevede ke změnám vnitřního prostředí

GF 75-25% ... renální insuficience

GF méně než 25% ... selhání ledvin

CHSL = stav, kdy ledviny nejsou schopny udržet normální složení vnitřního prostředí ...
nutná náhrada jejich funkce, jinak uremický syndrom

Posouzení funkce ... plazmatický kreatinin

Chronické selhání ledvin

Příčiny

Primární onemocnění ledvin

Sekundární poškození ledvin v rámci systémového onemocnění

RF

Věk, rasa (afroameričani), pohlaví (ženy), genetické pozadí, hypertenze, hyperlipidemie, hyperhomocysteinemie, kouření

Chronické selhání ledvin

Klinicky a laboratorně

Retence dusíkatých a kyselých metabolitů (zvýšený kreatinin, urea)

Kardiovaskulární komplikace

Hypertenze, LVH, dyslipidemie, mikroalbuminurie (spojena s vzestupem LDL), anémie, hyperfosfatemie a hyperkalcemie

Renální osteodystrofie

Poruchy kostního obratu a kostní denzity

Bolesti kostí, riziko fraktur, extraskeletální projevy poruchy metabolismu minerálů

Chronické selhání ledvin

Klinicky a laboratorně

Anémie

Koagulopatie a trombocytopenie

Krvácivé a trombotické komplikace

Poruchy ABR, metabolismu vody a minerálů

Metabolická acidóza, otoky, hyperkalémie

Neurologické poruchy

Uremická encefalopatie až koma, senzomotorická neuropatie

Endokrinní abnormality

mj. poruchy růstu

Chronické selhání ledvin

Klinicky a laboratorně

Imunitní defekt

Malnutrice

Poruchy metabolismu vody a elektrolytů

Celková tělesná voda u zdravého dospělého ...
60% hmotnosti

Extracelulární 20%

Intersticiální 15%

Krevní plazma 5%

Intracelulární 40%

Poruchy metabolismu vody a elektrolytů

Dehydratace ... snížený kožní turgor, suchost sliznic

Izotonická ... osmolalita séra normální

Ztráty krve/plazmy, zvracení průjmy

Pokles TK, CŽT, tachykardie, aktivace RAAS

Hypotonická

Pocení, průjmy zvracení, ztráty Na (insuf. nadledvin)

Tekutina z EC prostoru do IC prostoru ... edém mozku

Hypertonická

Nedostatek vody, pocení, hyperventilace, DM (osmotická diuréza), diabetes insipidus (snížená produkce/citlivost na ADH)

Zvýšení viskozity krve

Poruchy metabolismu vody a elektrolytů

Hyperhydratace ... otoky

Izotonická ... osmolalita séra normální

Generalizované edémy

Přívod izotonické tekutiny při oligo/anurii

Hypotonická

SIADH

Tekutina z EC prostoru do IC prostoru ... edém mozku

Hypertonická

Pití mořské vody

Poruchy metabolismu vody a elektrolytů

Hyponatrémie

Snížený přívod

Diluční (otrava vodou)

Zvýšené ztráty (pocení)

Hypernatrémie

Zvýšený příjem

Renální retence (selhání ledvin)

Poruchy koncentračního mechanismu moči (DI, osmotická diuréza)

Extrarenální ztráty vody (horečka)

Poruchy metabolismu vody a elektrolytů

Hypokalémie/hyperkalémie

Srdeční arytmie !!!

Poruchy ABR

Disociační rovnice kyseliny uhličitě ... HH rovnice:

$$\text{pH} = 6,1 + \log [\text{HCO}_3^-] / 0,03 \times \text{pCO}_2$$

pH ... HCO₃⁻/CO₂

HCO₃⁻ ... metabolická složka ... ledviny

CO₂ ... respirační složka ... plíce

**Organismus se snaží udržet zlomek konstantní ... stoupne
HCO₃⁻ ... stoupne pCO₂ / stoupne pCO₂ ... stoupne HCO₃⁻ /**

...

**Zároveň zachování elektroneutrality ... zvracení (HCl) ...
hypochloremie ... zvýšení koncentrace HCO₃⁻ ...
hypochloremická alkalóza**

Poruchy ABR

Kompenzace opačným mechanismem

Metabolická

Acidóza

Ketoacidóza, laktacidóza, renální tubulární acidóza (ztráty HCO_3^-)

Alkalóza

zvracení

Poruchy ABR

Respirační acidóza/alkalóza
hypo/hyperventilace

Díky za pozornost!