

UKŁAD MOCZOWY



GŁÓWNE FUNKCJE NERKI

1800 l / dobę (perfuzja krwi) - 180 l / dobę (mocz pierwotny) - 1,5 l / dobę (mocz ostateczny)

A WET BED:

Acid / base balance

Water balance

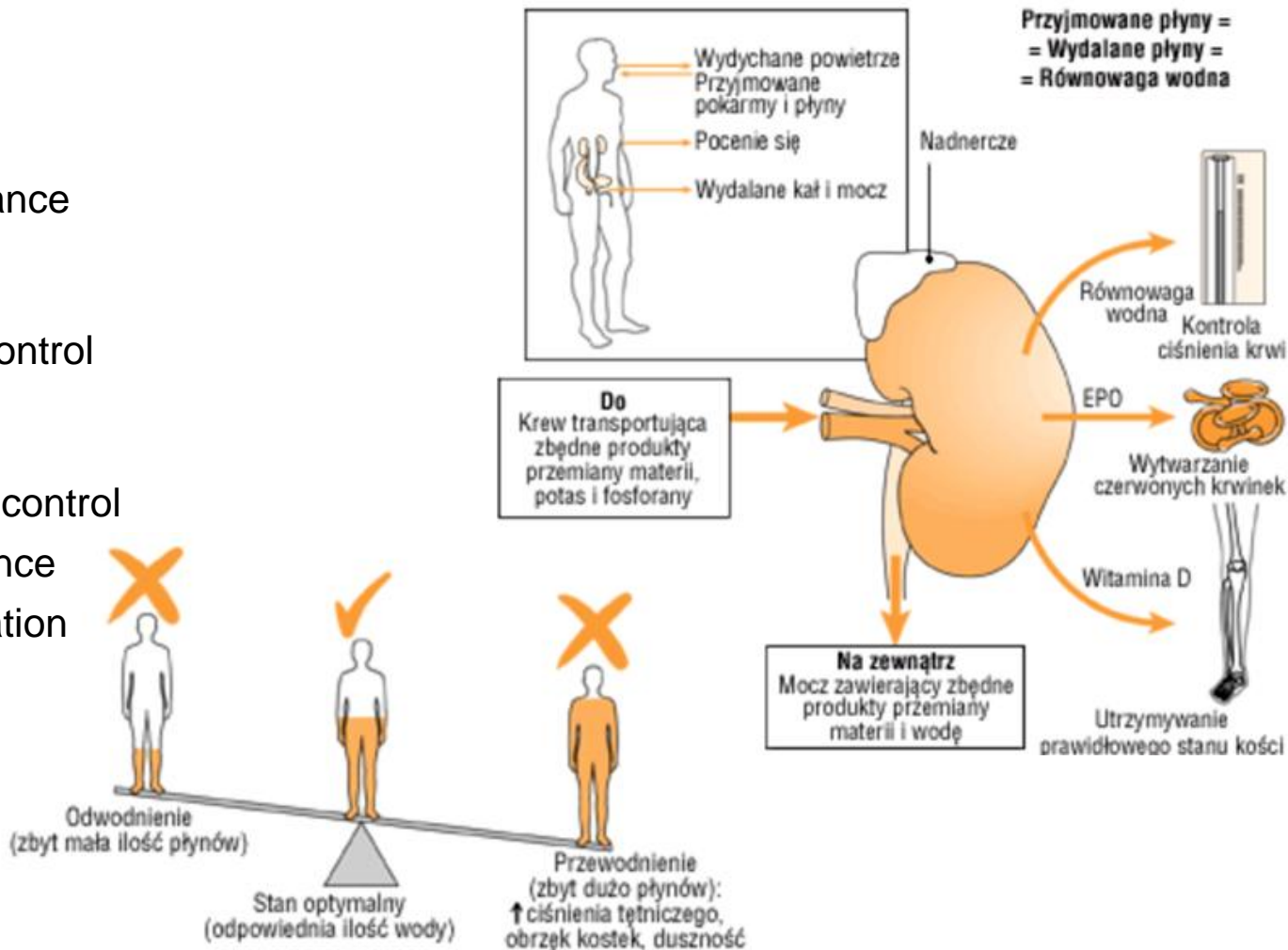
Erythropoiesis control

Toxin removal

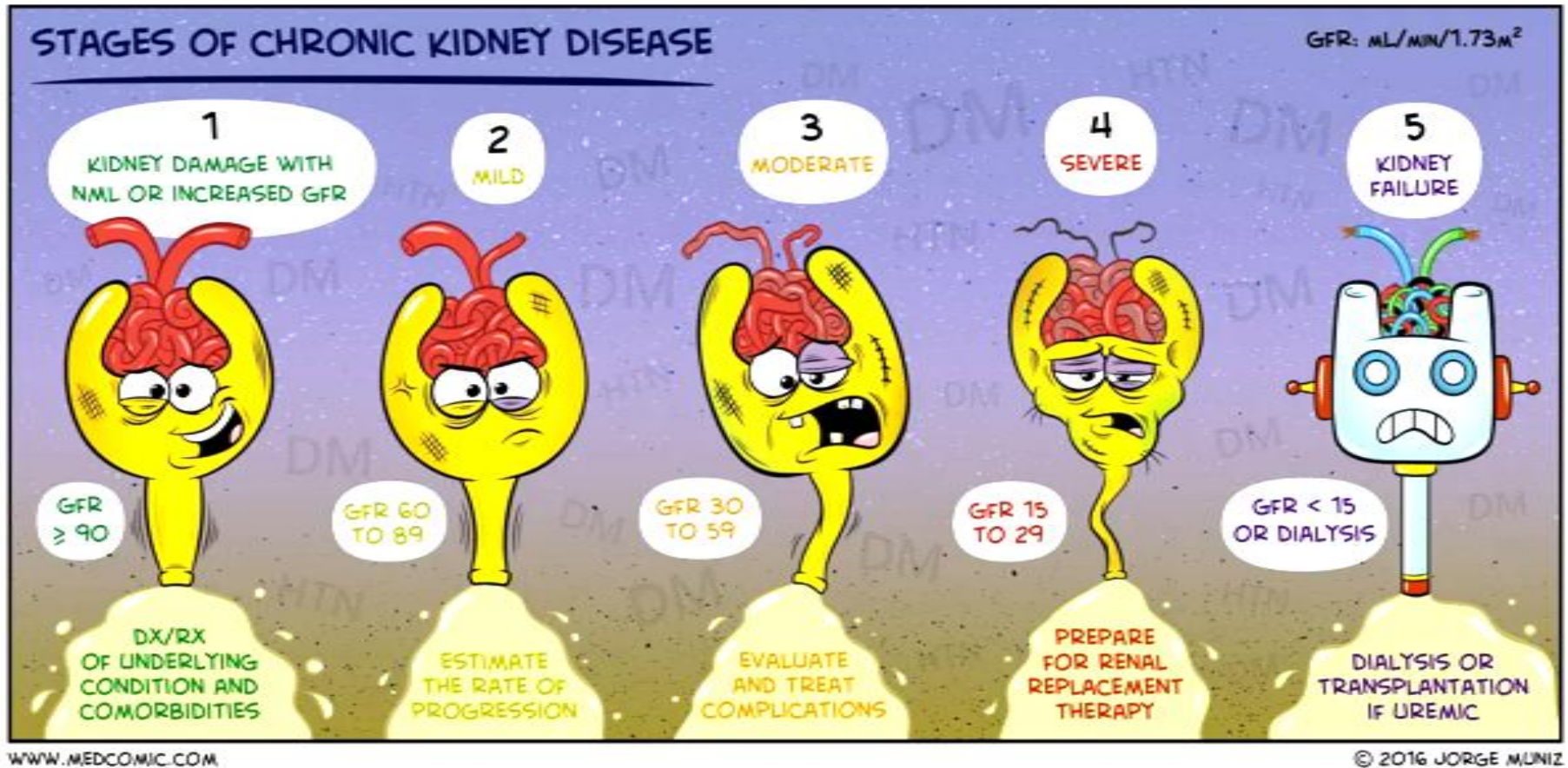
Blood pressure control

Electrolyte balance

D-vitamin activation



NIETYDOLNOŚĆ NEREK



GFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego (objętość krwi przefiltrowana w jednostce czasu)



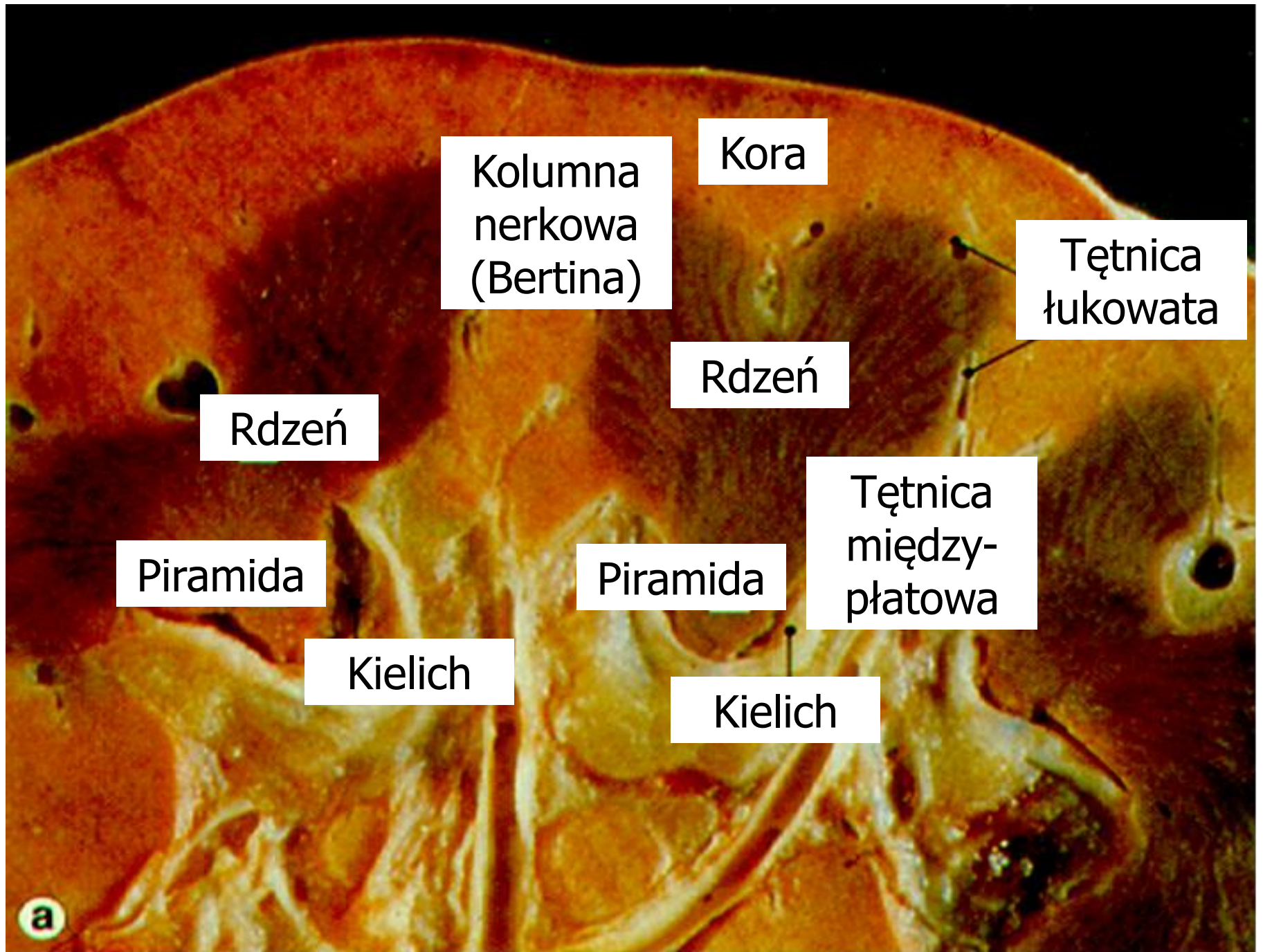
**120-150 cm, 120-200 kg
Cena od ok. 10 tys. USD**

=



**10-12 cm, 120-200 g
ok. 1.5 mln nefronów**

Cena od ok. 20-50 tys. USD



Kolumna
nerkowa
(Bertina)

Kora

Tętnica
łukowata

Rdzeń

Rdzeń

Tętnica
między-
płatowa

Piramida

Piramida

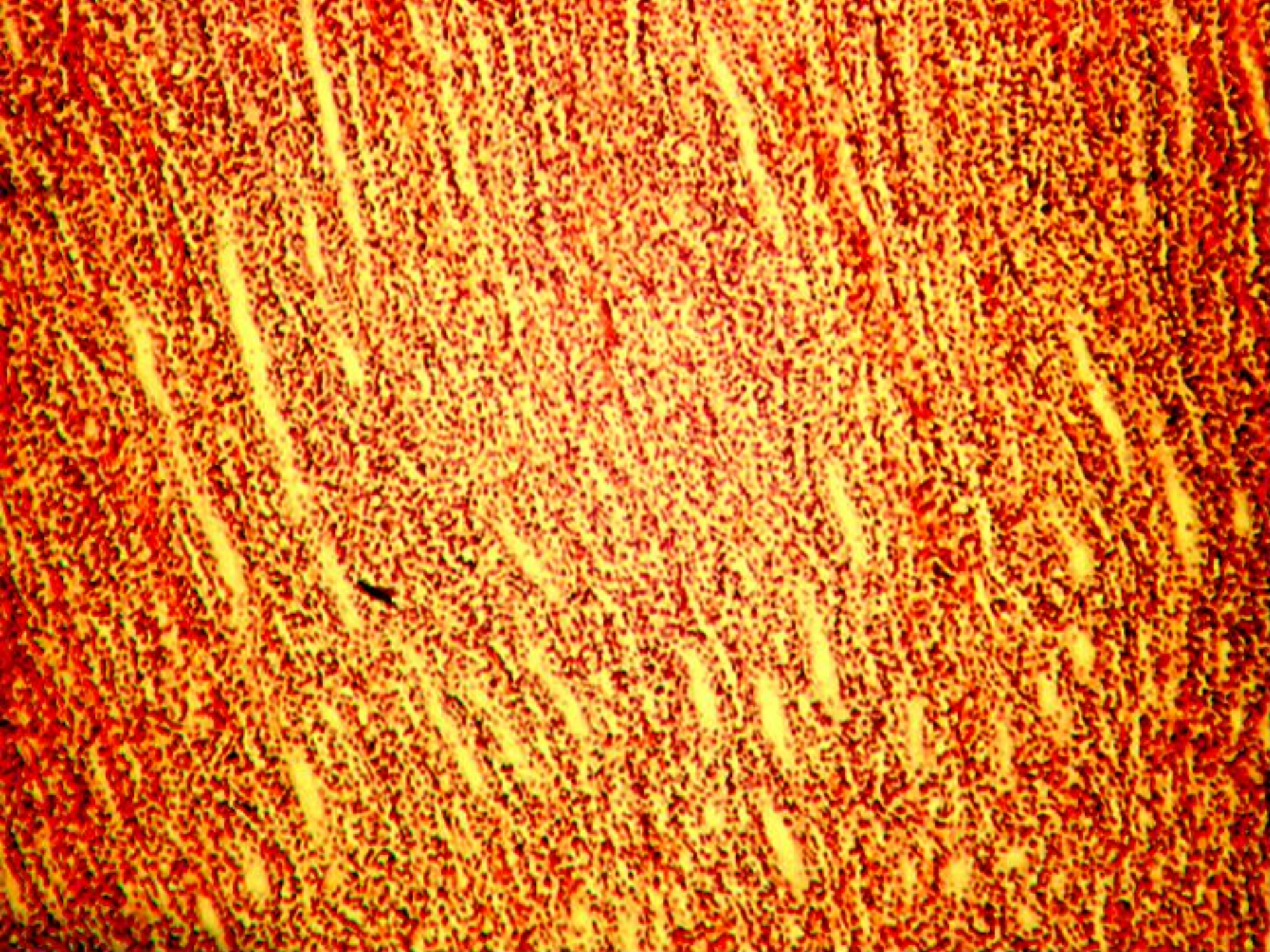
Kielich

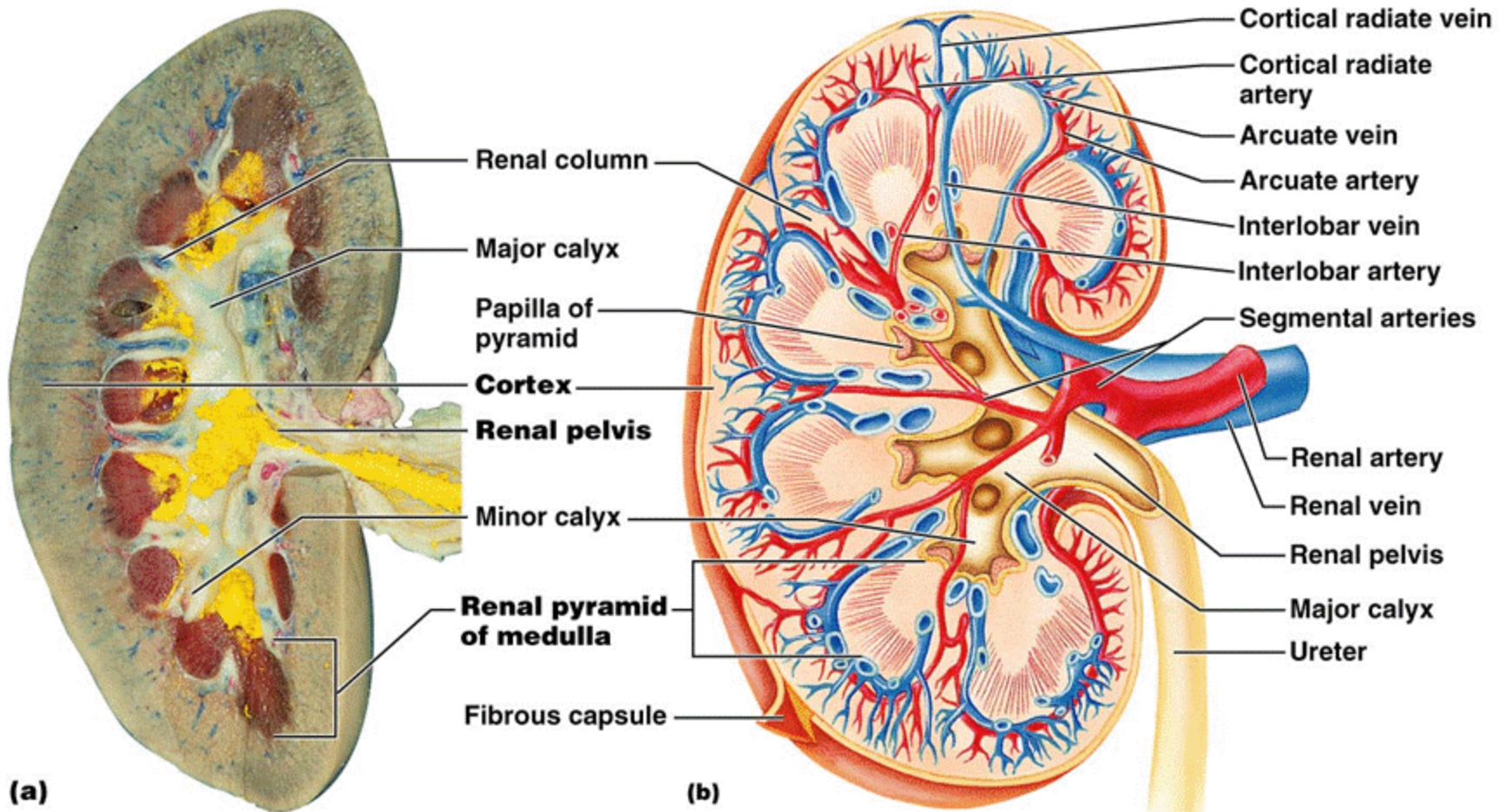
Kielich

a



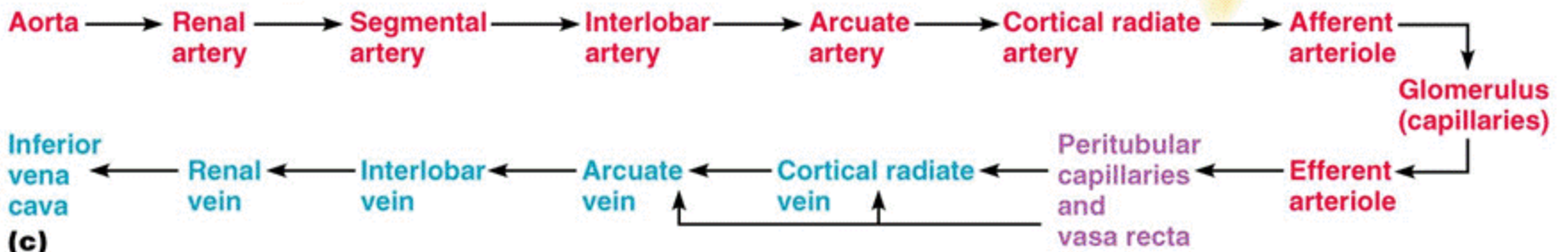


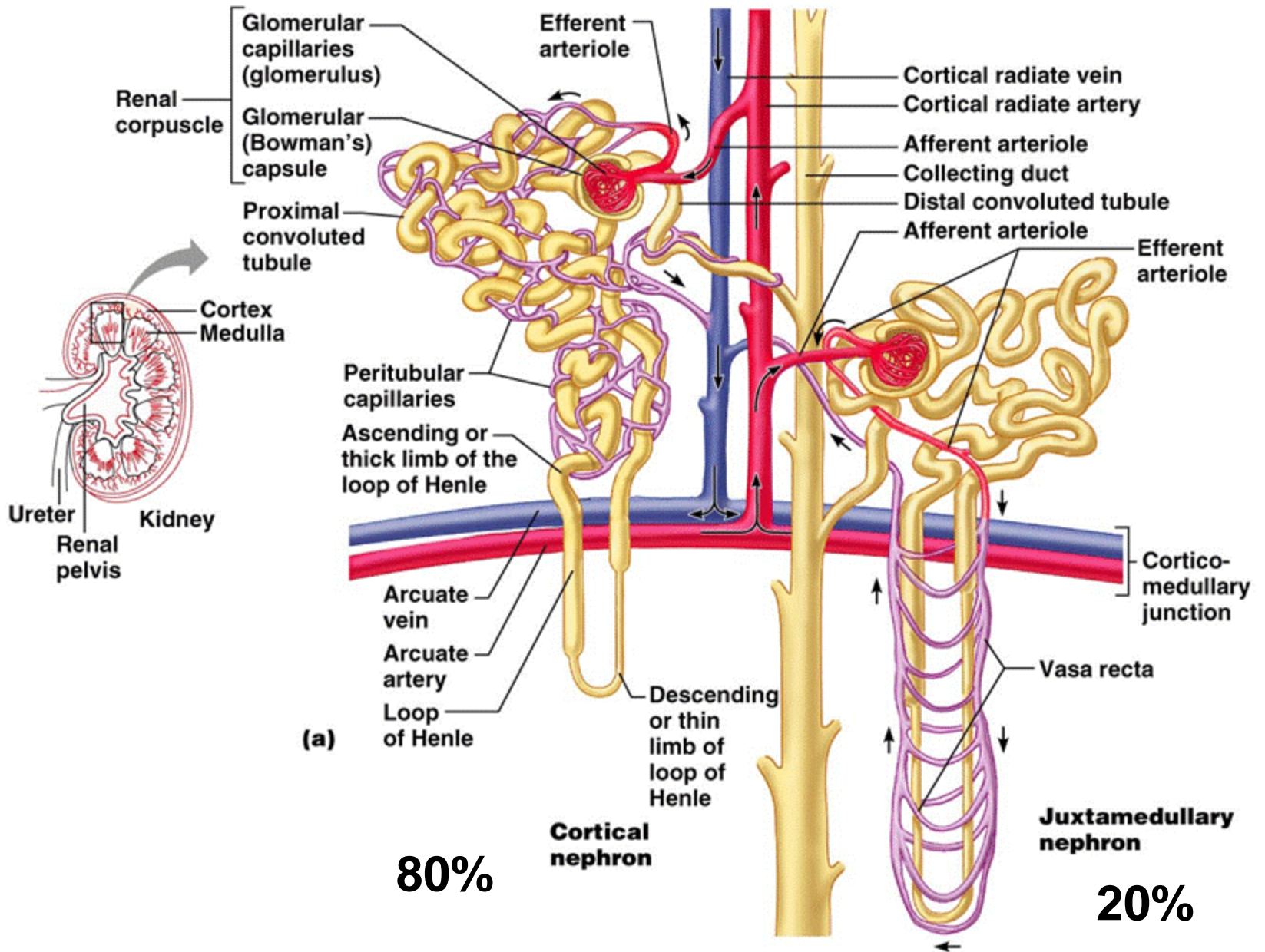




(a)

(b)

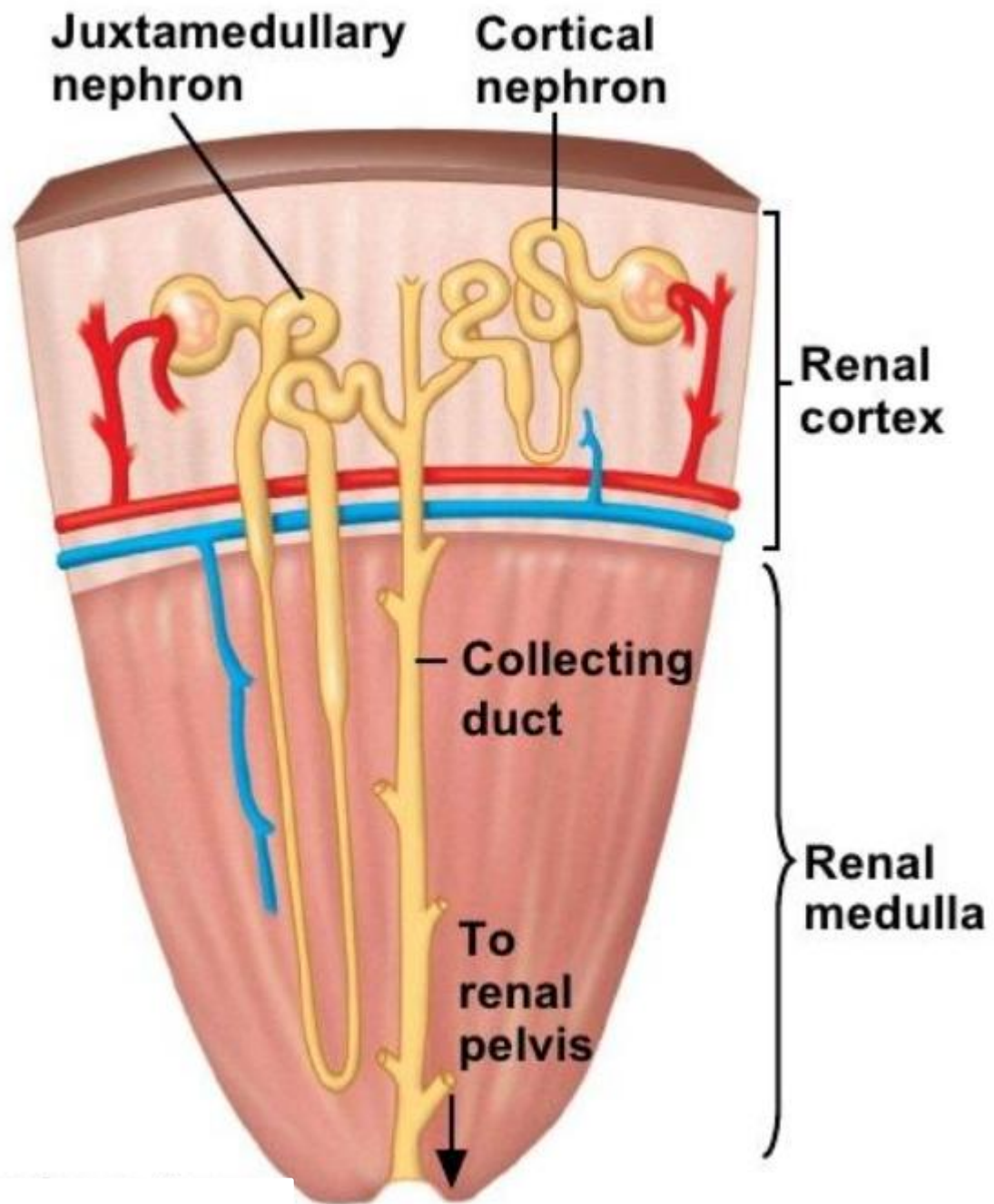


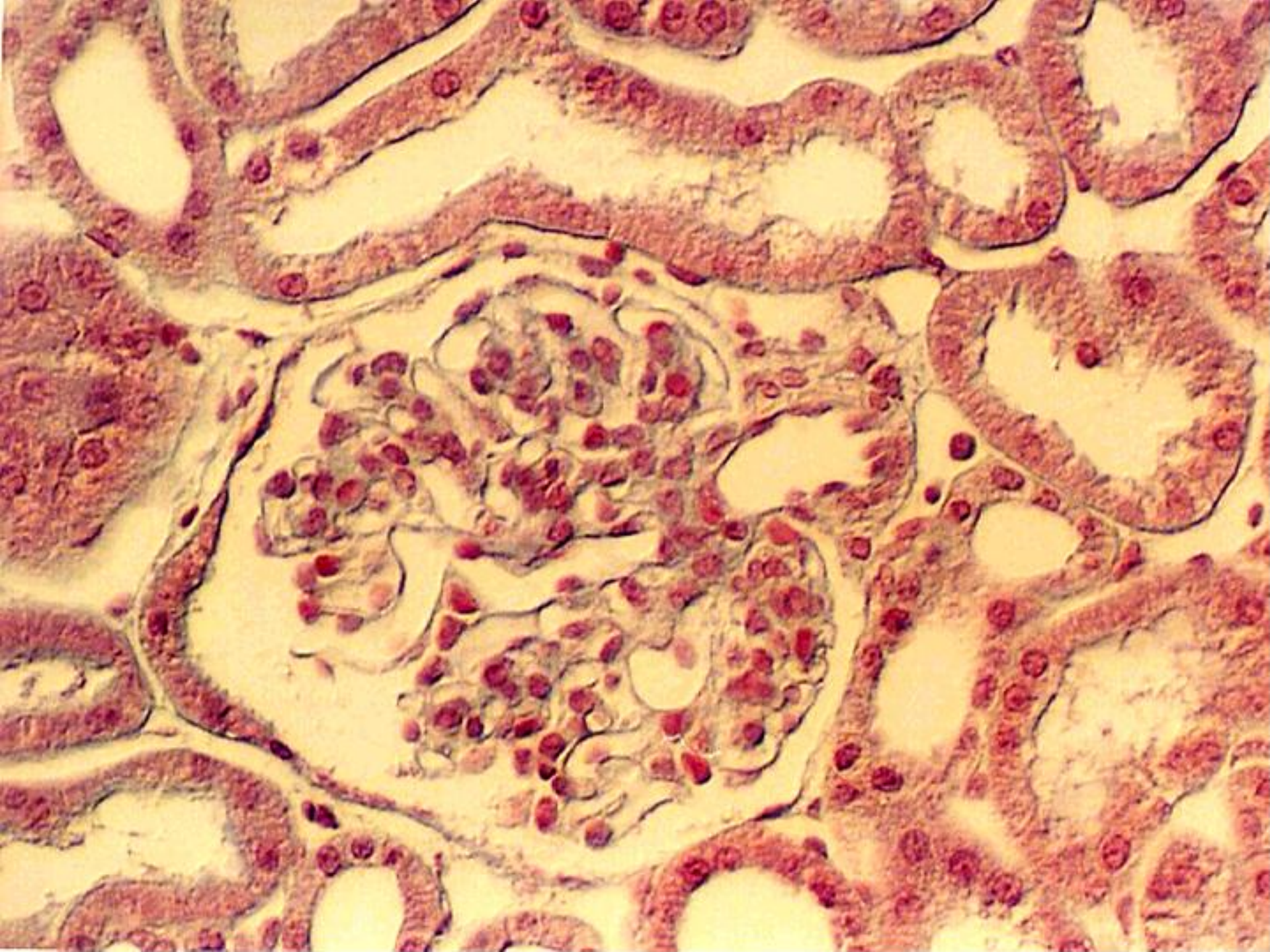


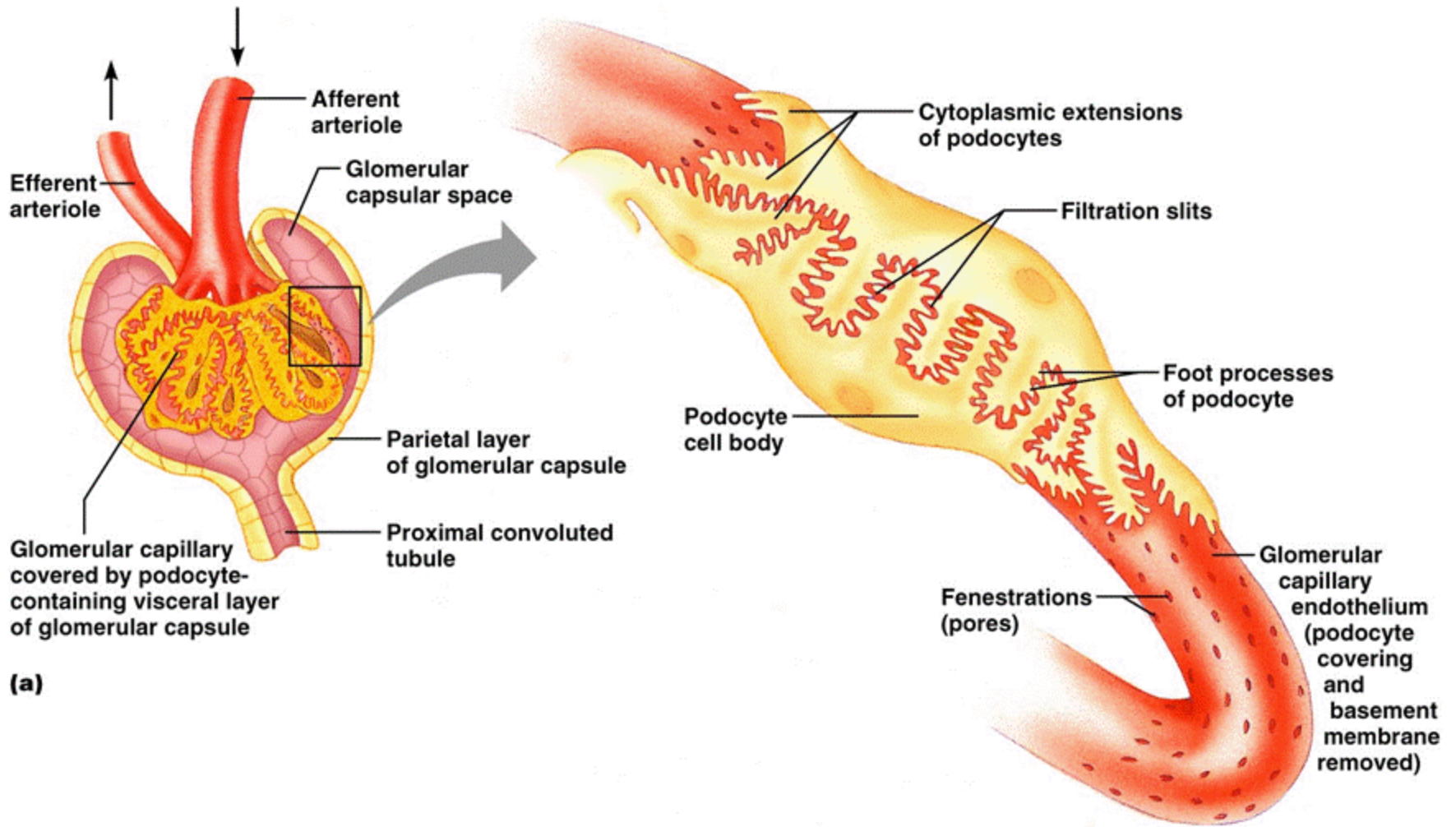
(a)

80%

20%







Nefryna – białko strukturalne przepony

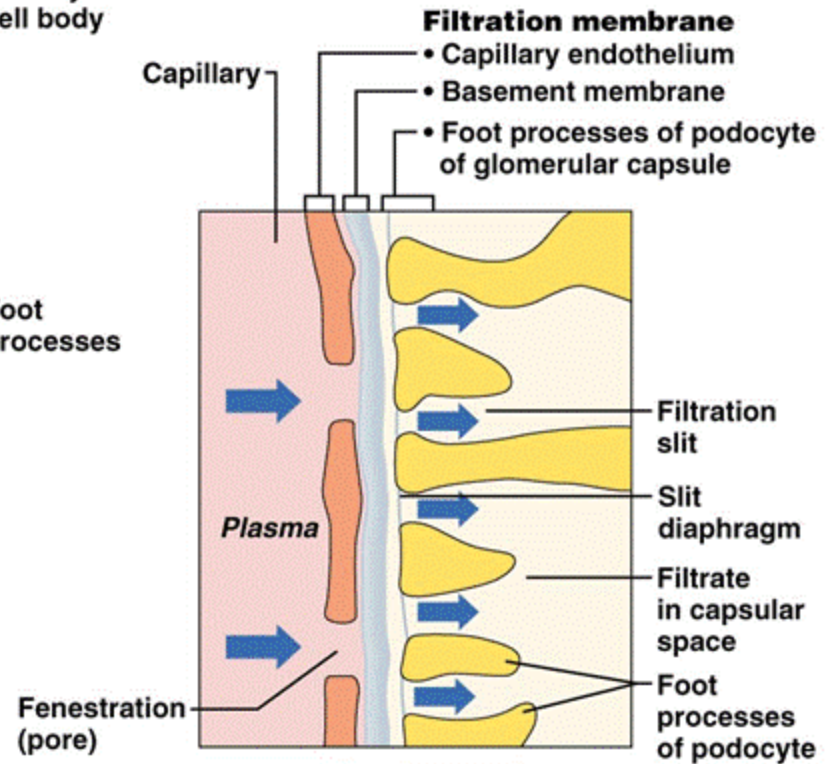
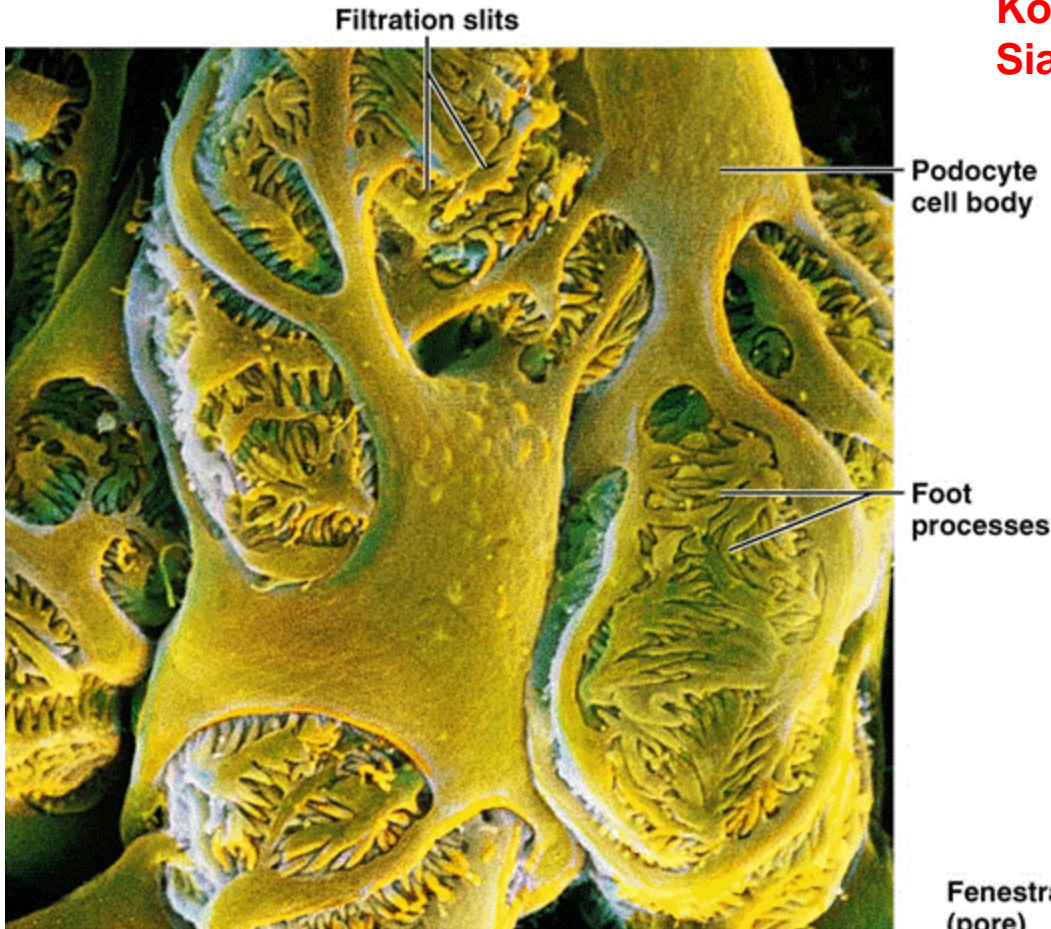
Podokaliksyna

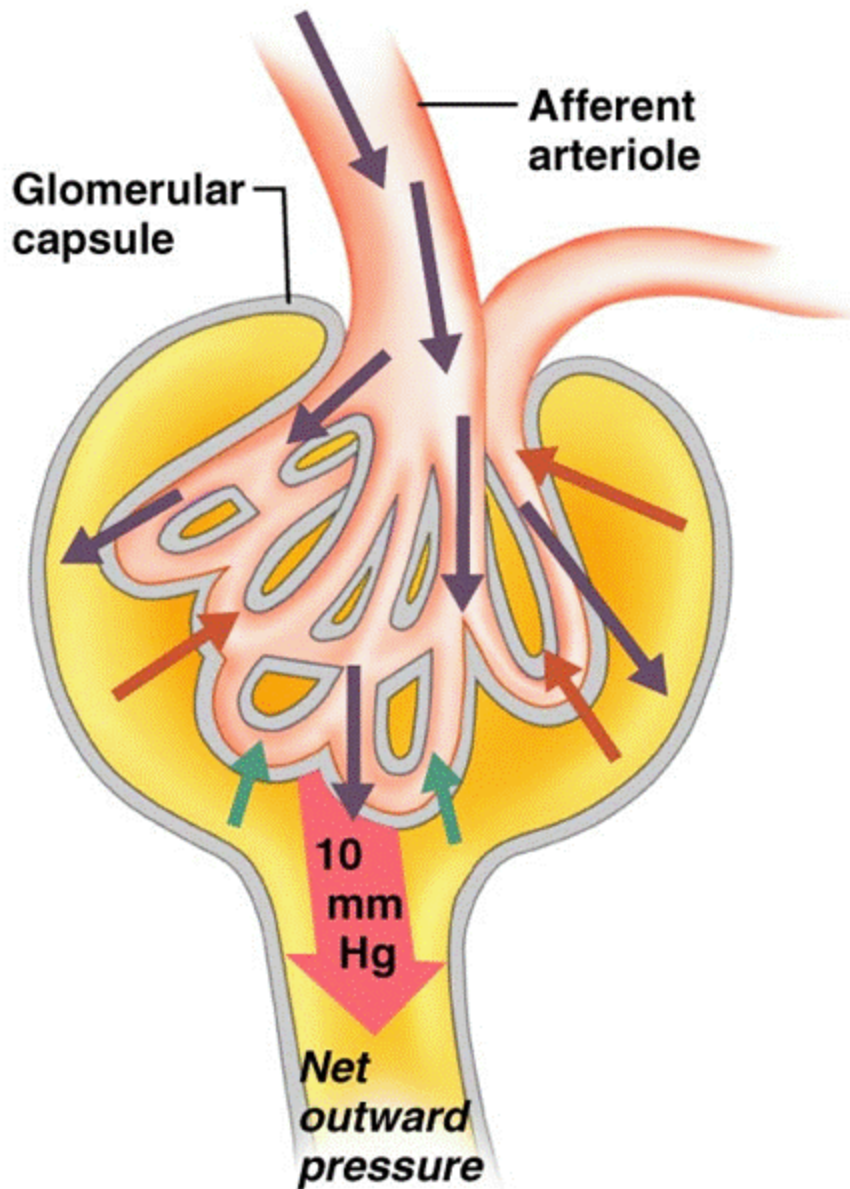
Kolagen IV

Siarczan heparanu




Polianiony

>30kDa

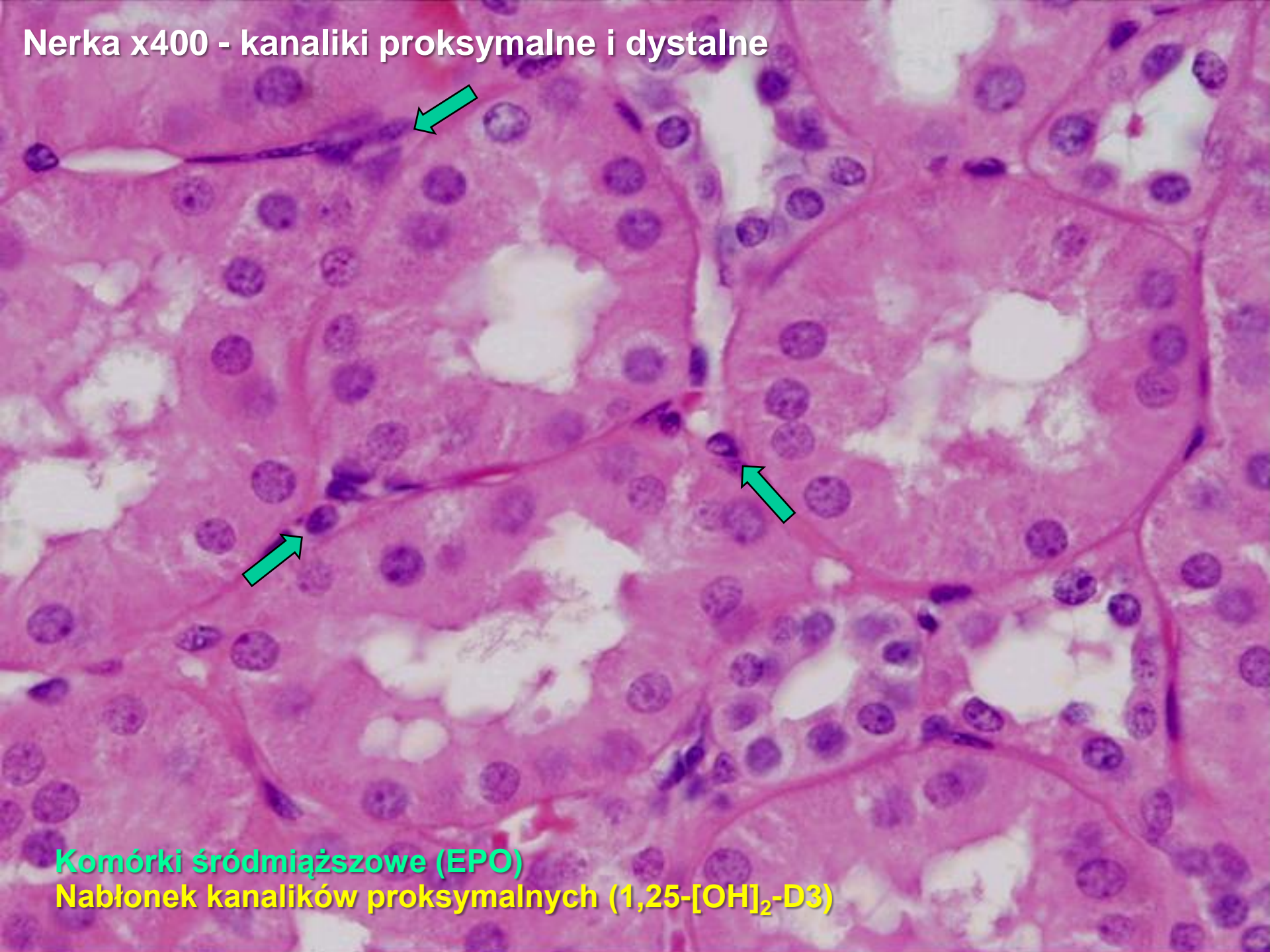




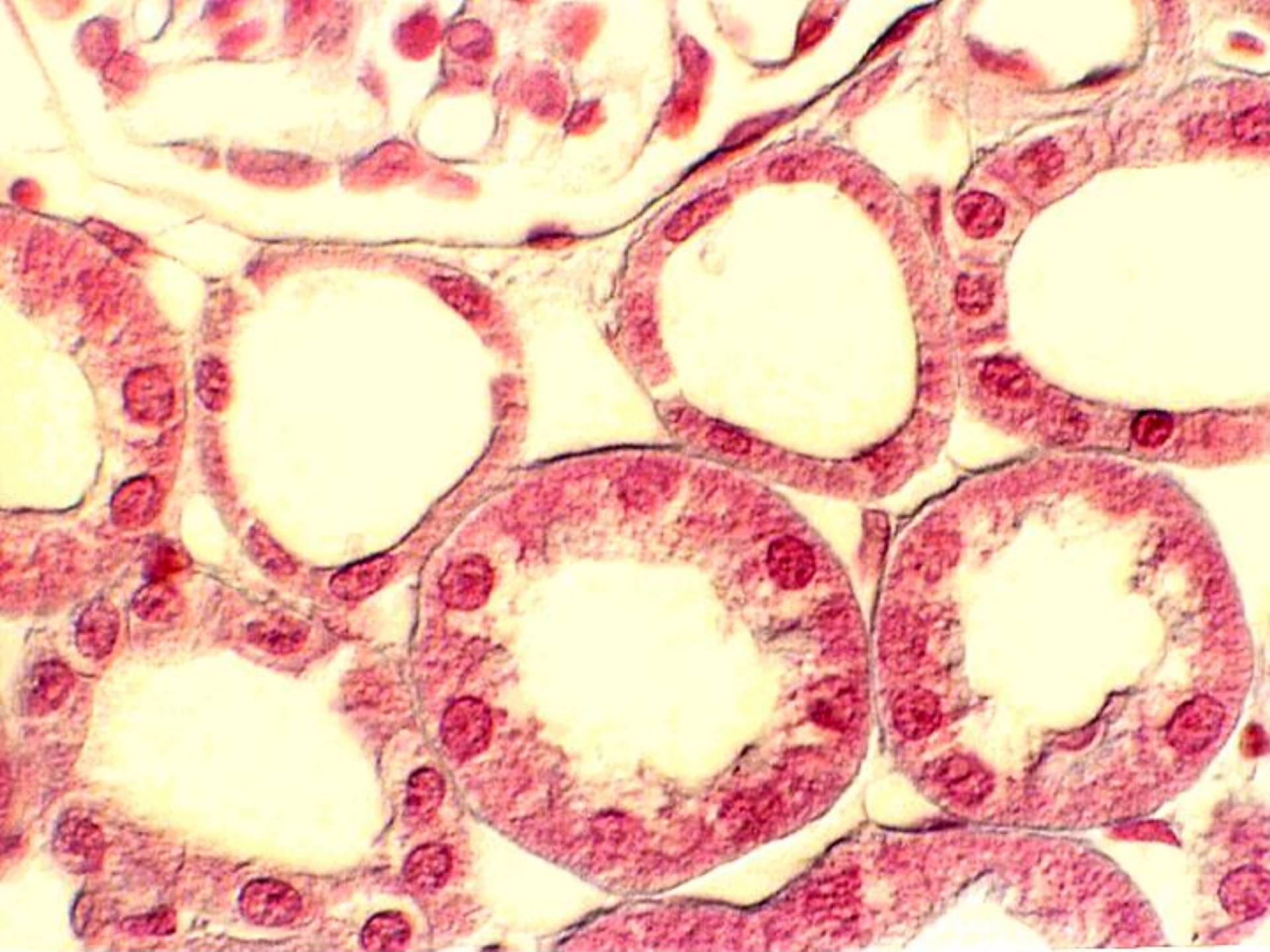
Key:

-  = Glomerular (blood) hydrostatic pressure (55 mm Hg)
-  = Blood colloid osmotic pressure (30 mm Hg)
-  = Capsular hydrostatic pressure (15 mm Hg)

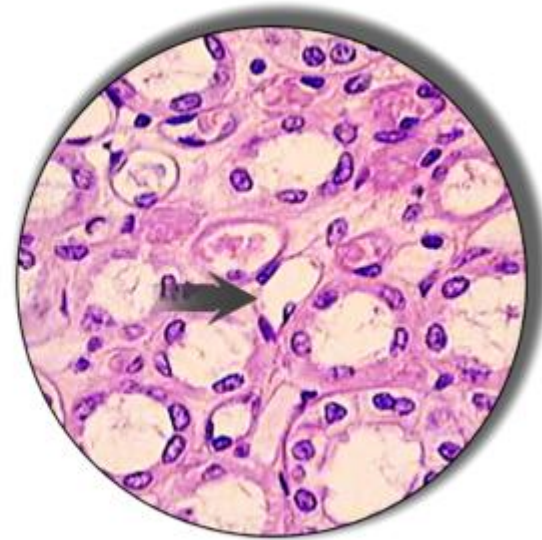
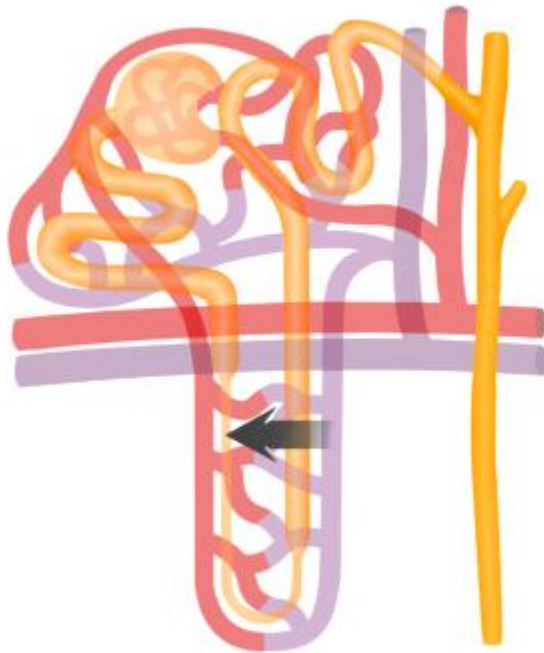
Nerka x400 - kanaliki proksymalne i dystalne



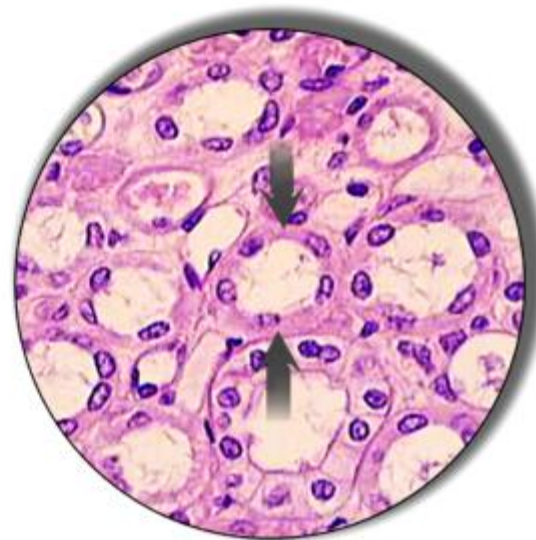
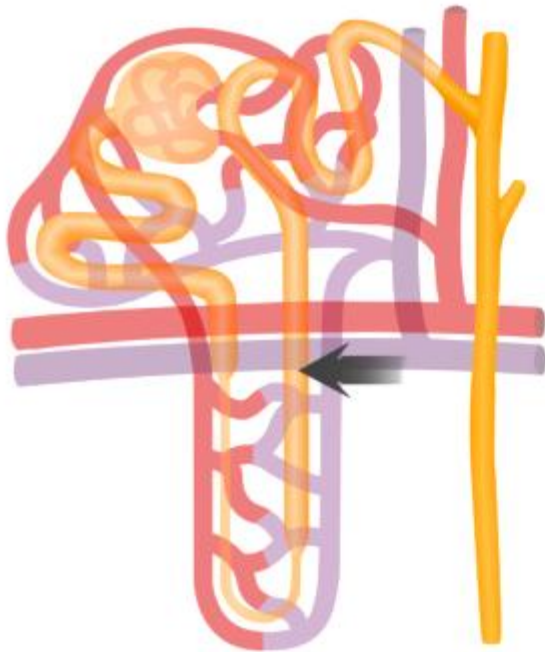
Komórki śródmiąższowe (EPO)
Nabłonek kanalików proksymalnych (1,25-[OH]₂-D3)



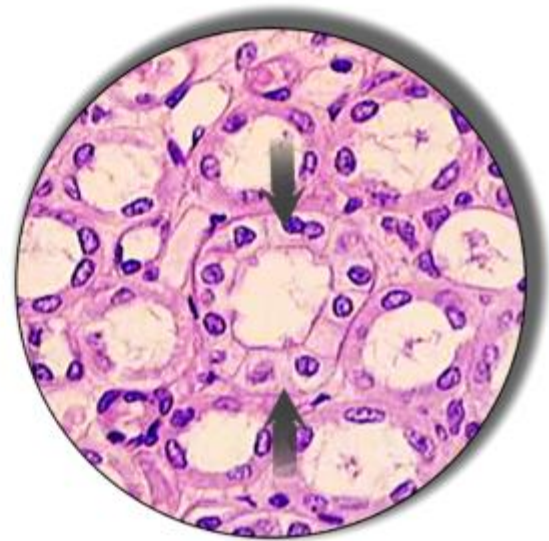
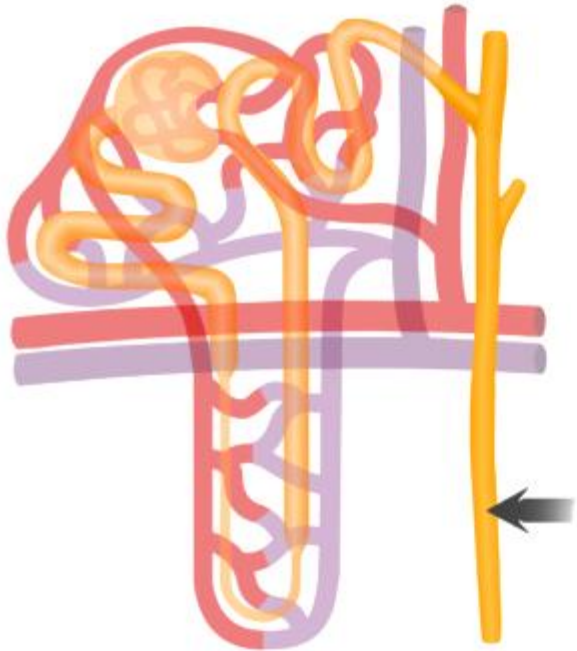
Ramię zstępujące pętli nefronu (część cienka)



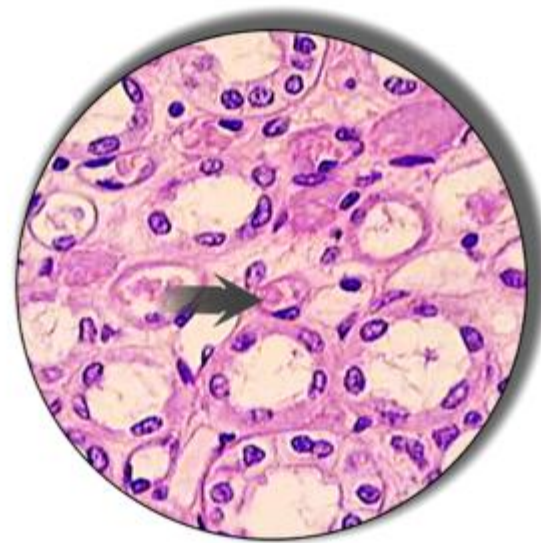
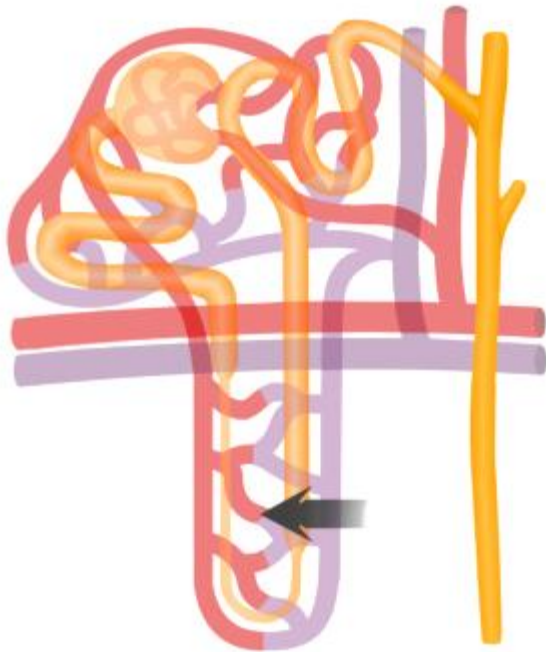
Ramię wstępujące pętli nefronu (część gruba)



Kanalik zbiorczy

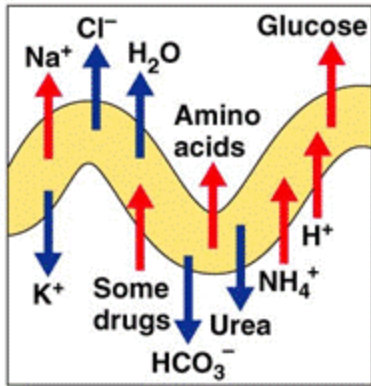


Sieć naczyń włosowatych

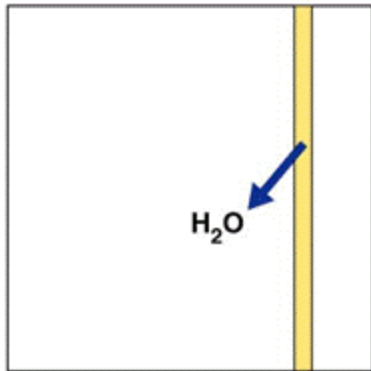


180mg% !

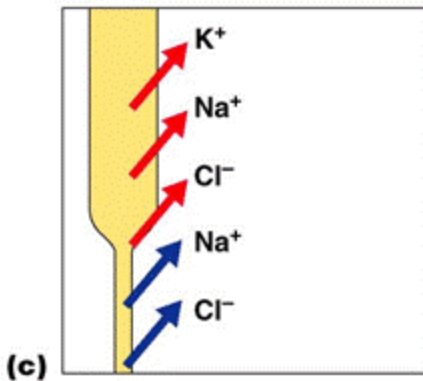
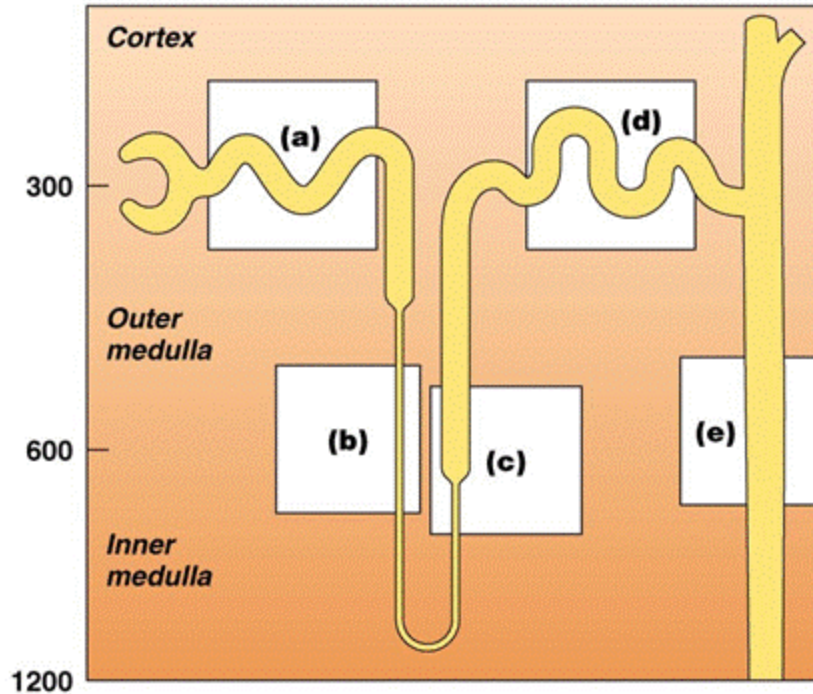
Milliosmols



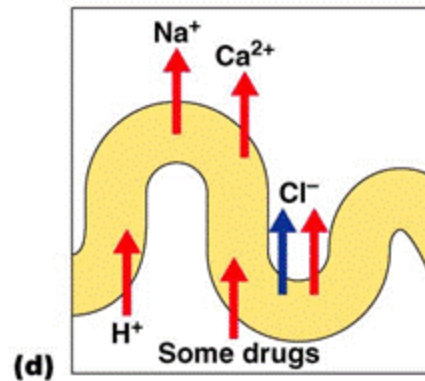
(a)



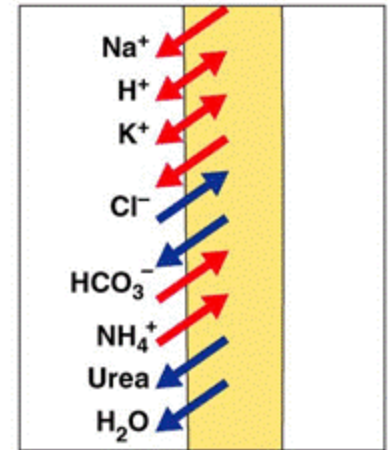
(b)



(c)



(d)



(e)

Key:

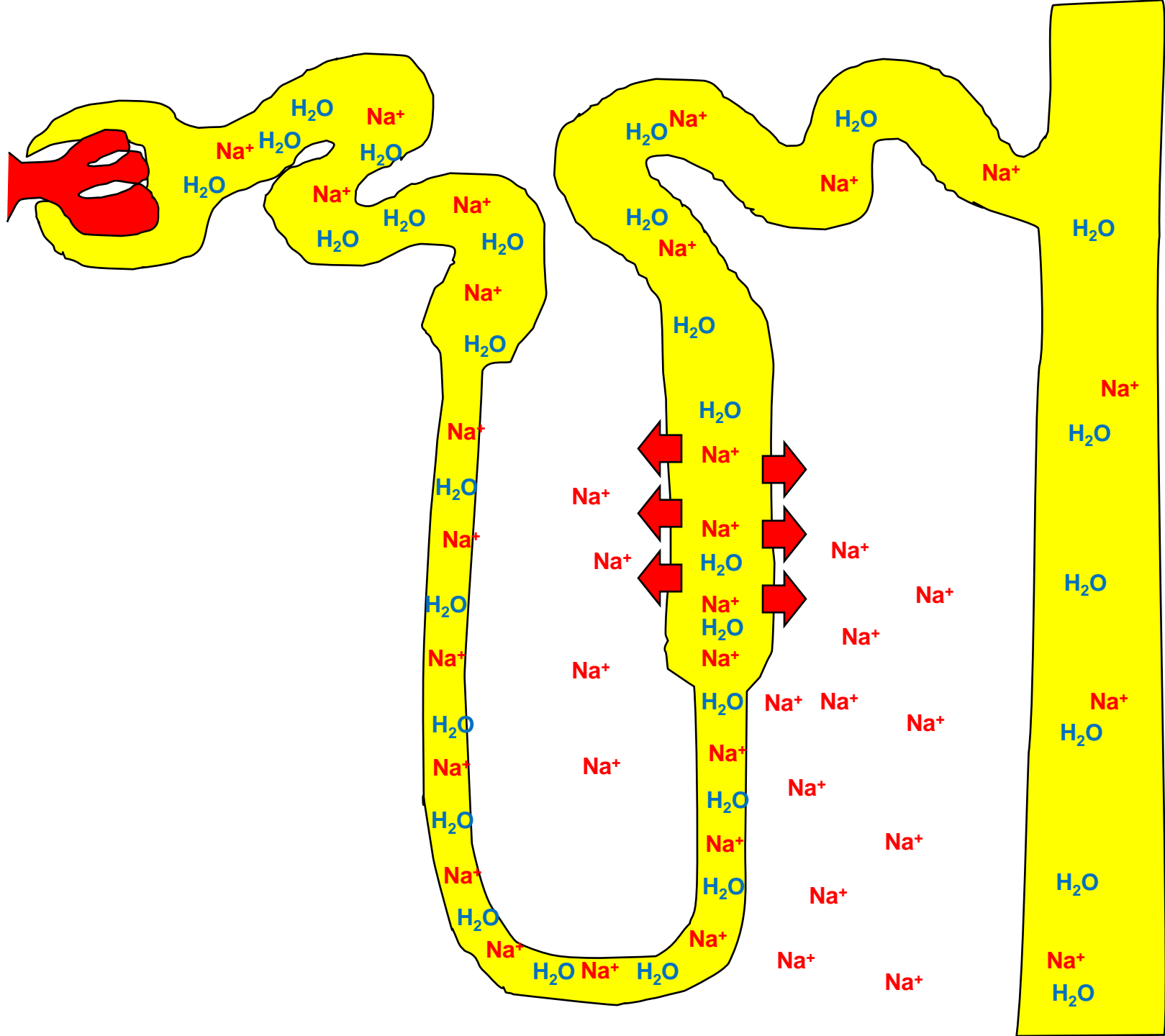
→ = Active transport (primary or secondary)

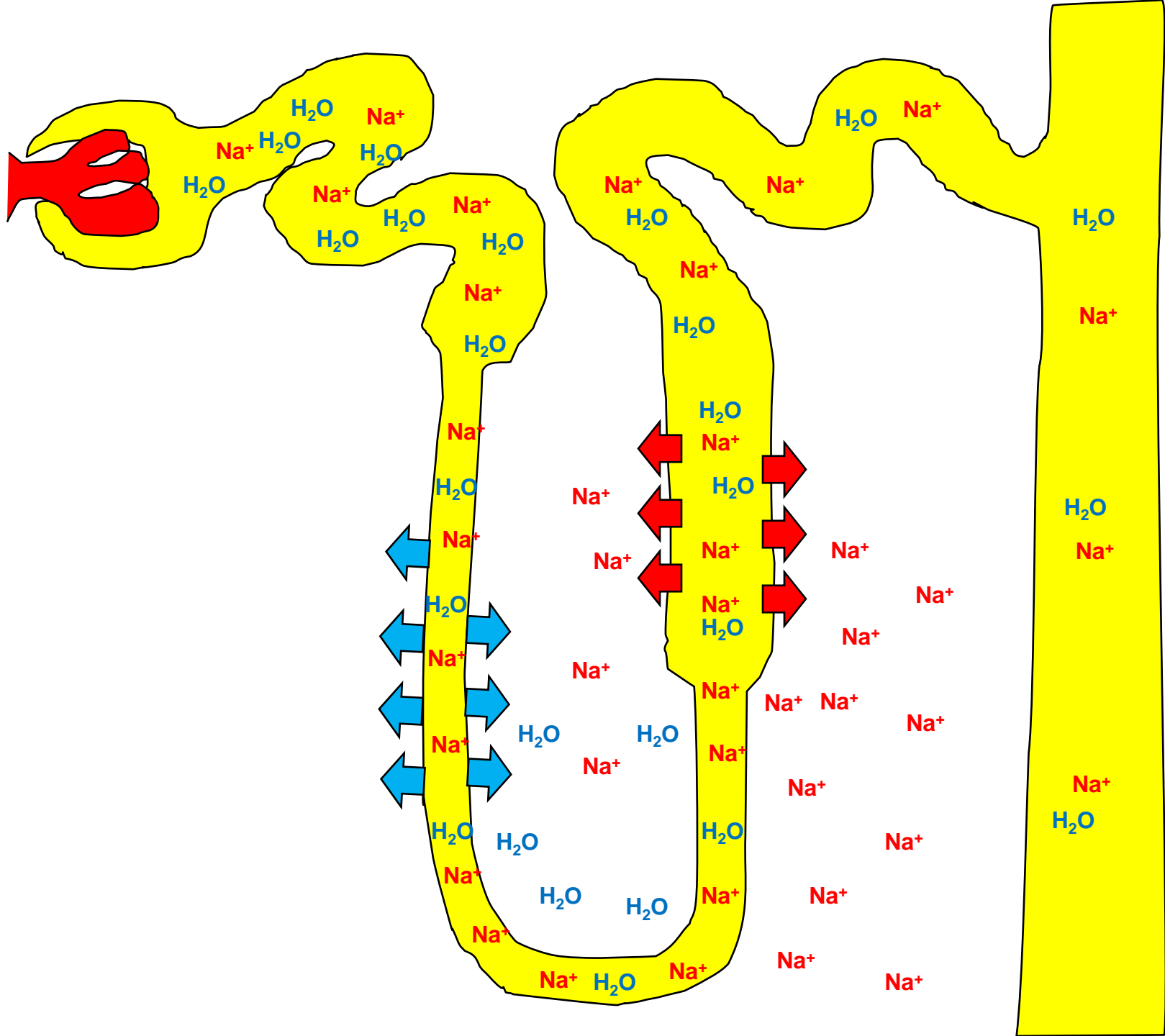
→ = Passive transport

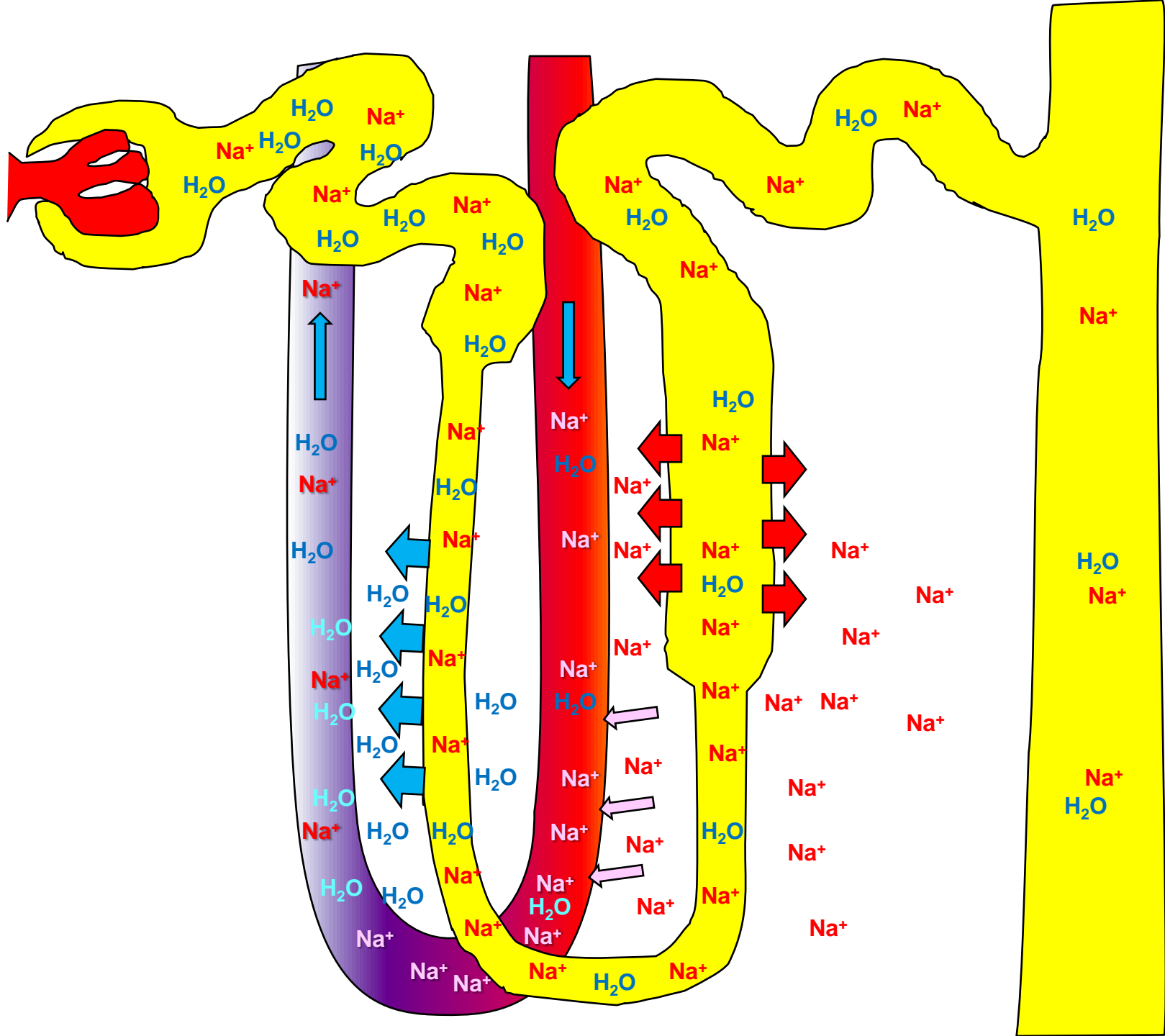


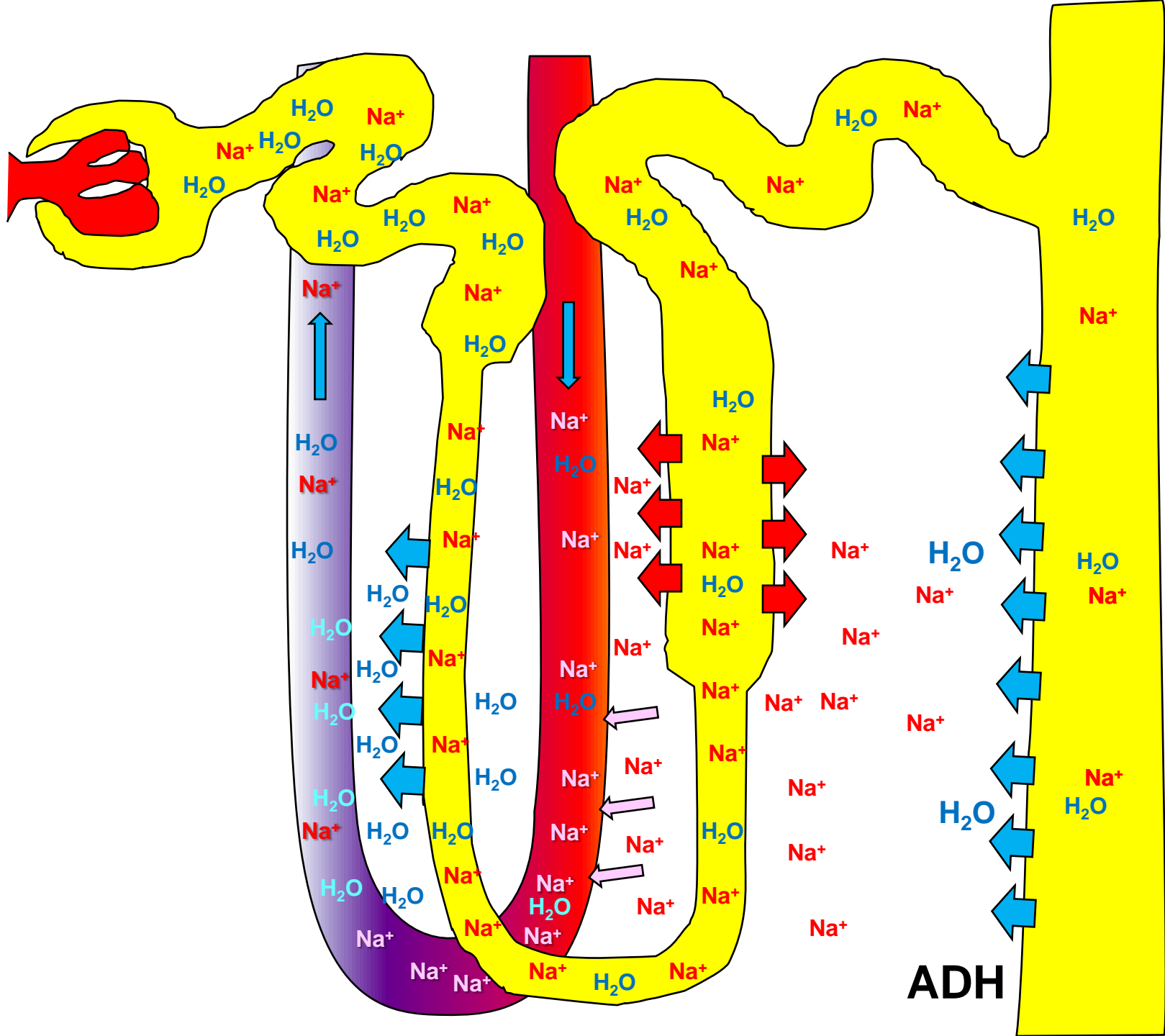
HANDEL WYMIENNY

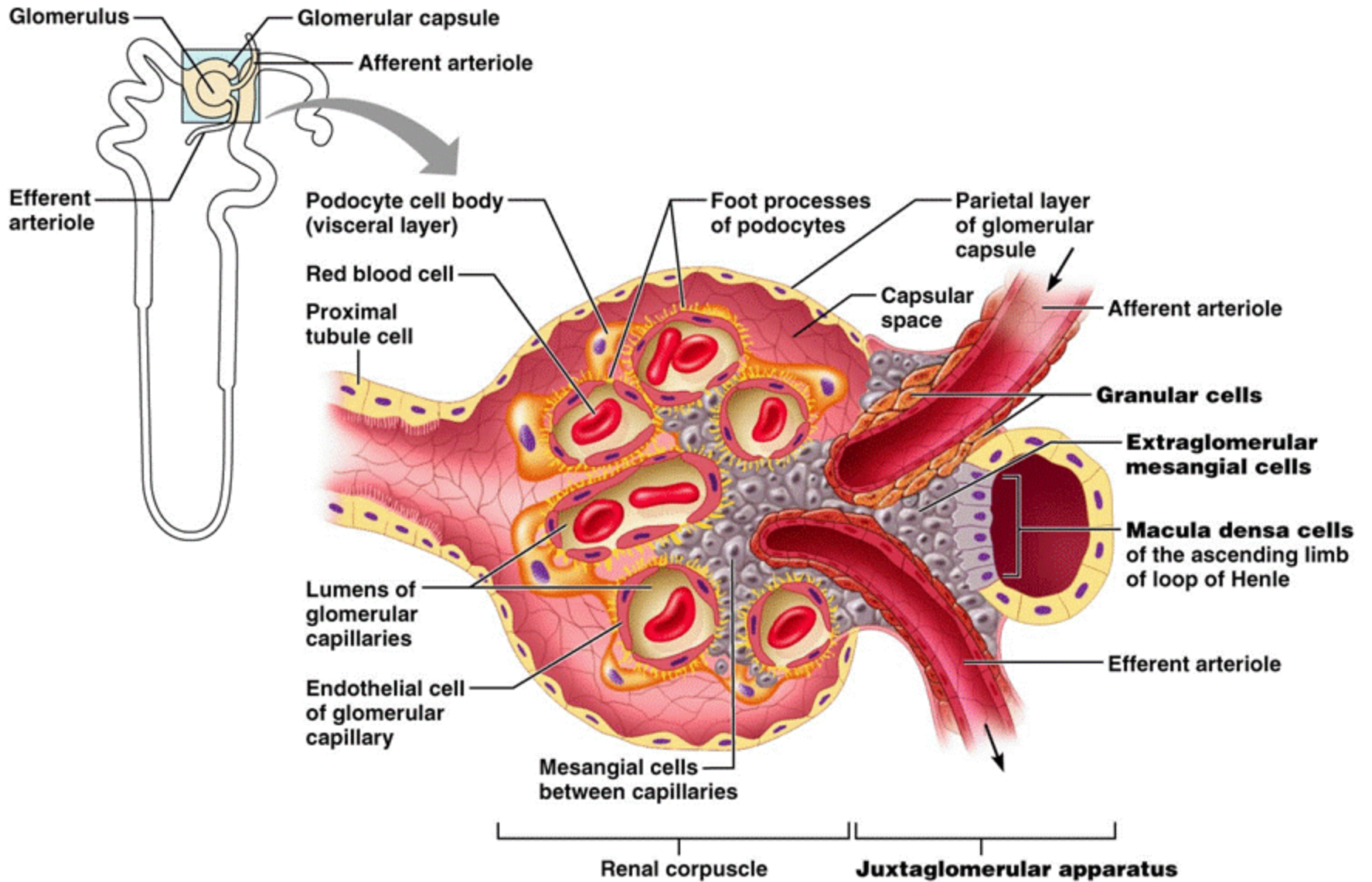
Zawsze skutkuje w trudnych warunkach.

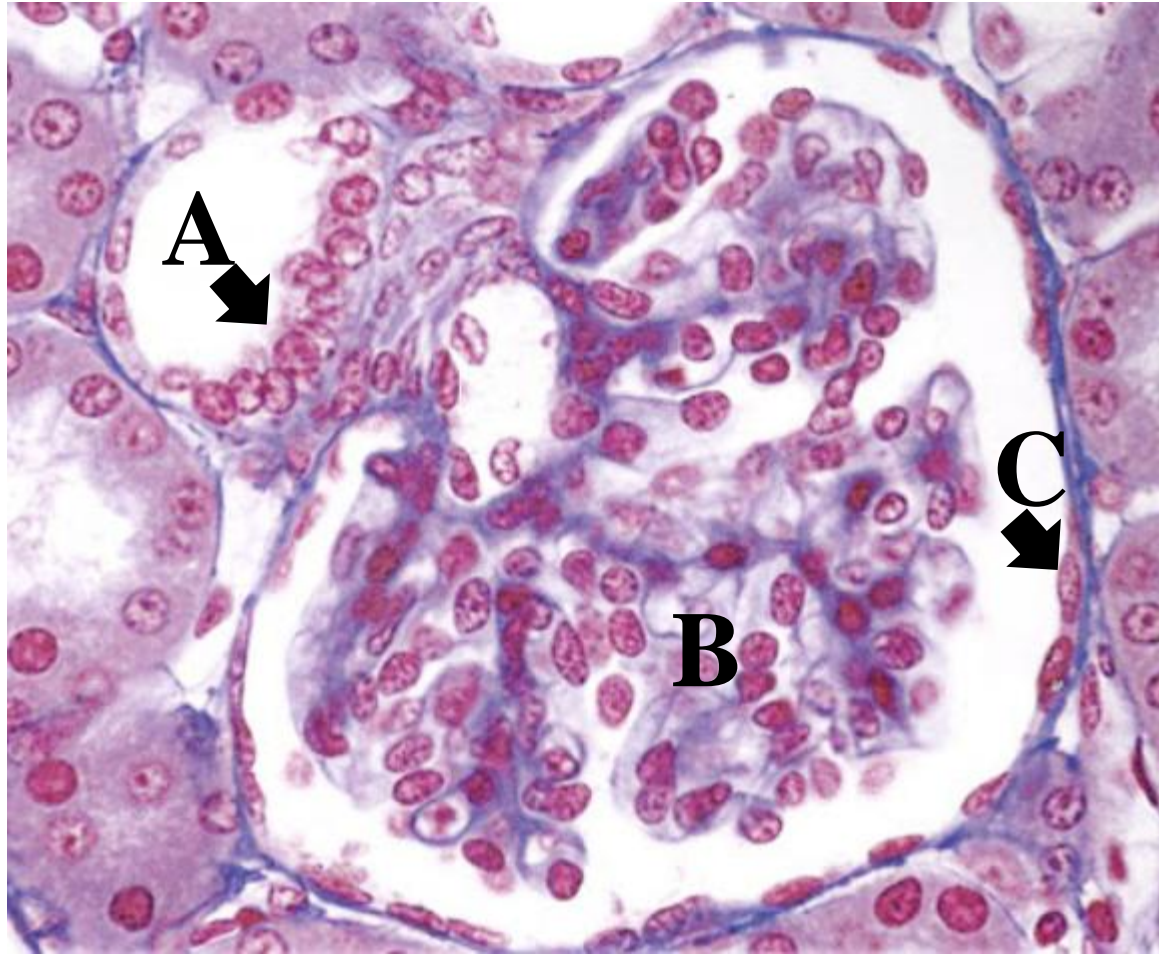


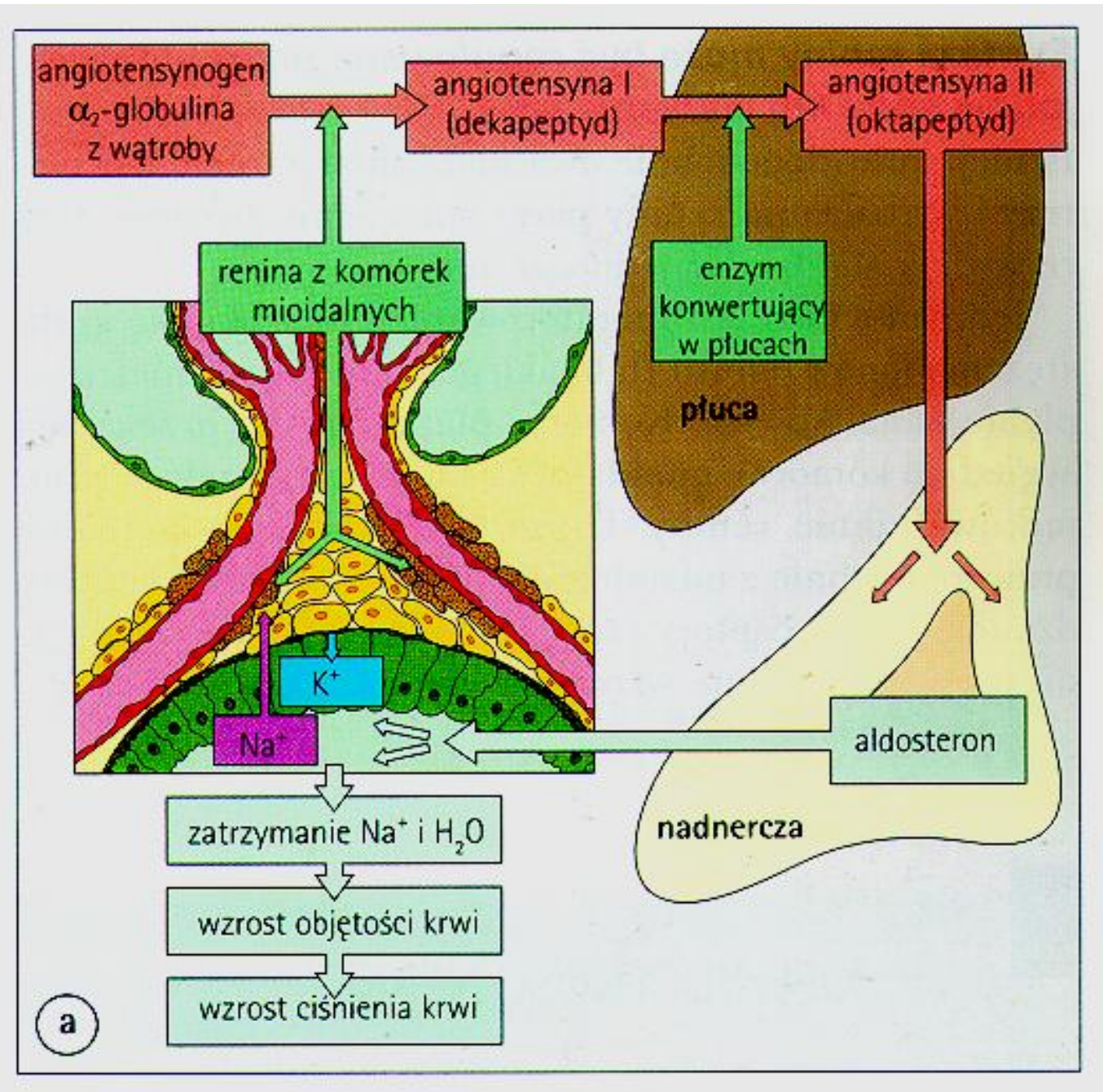


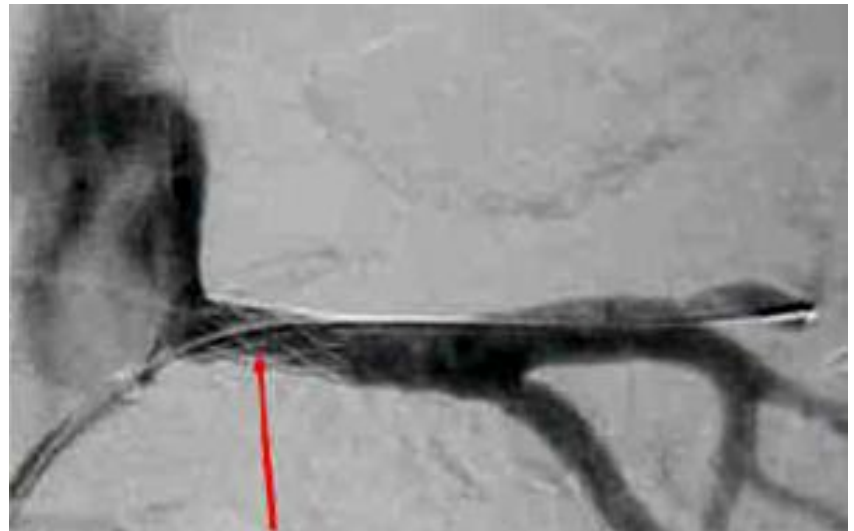
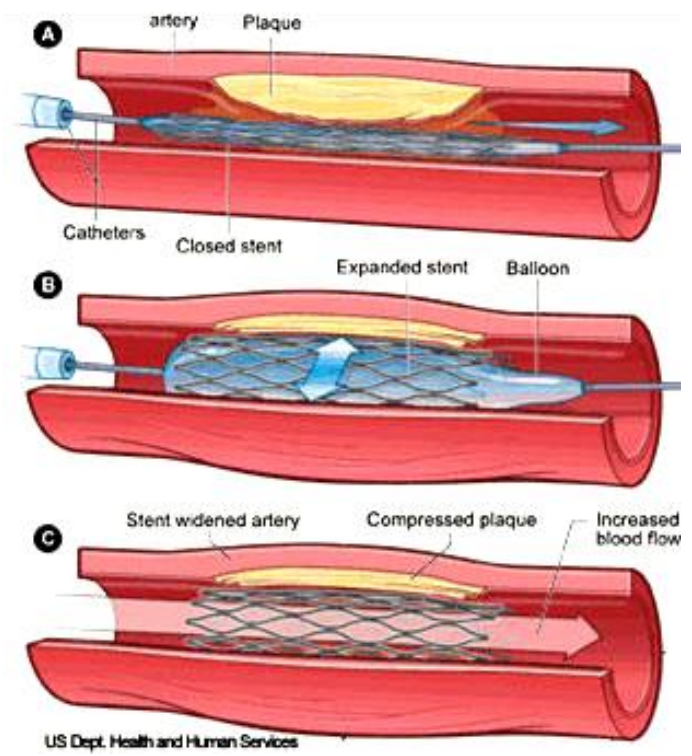
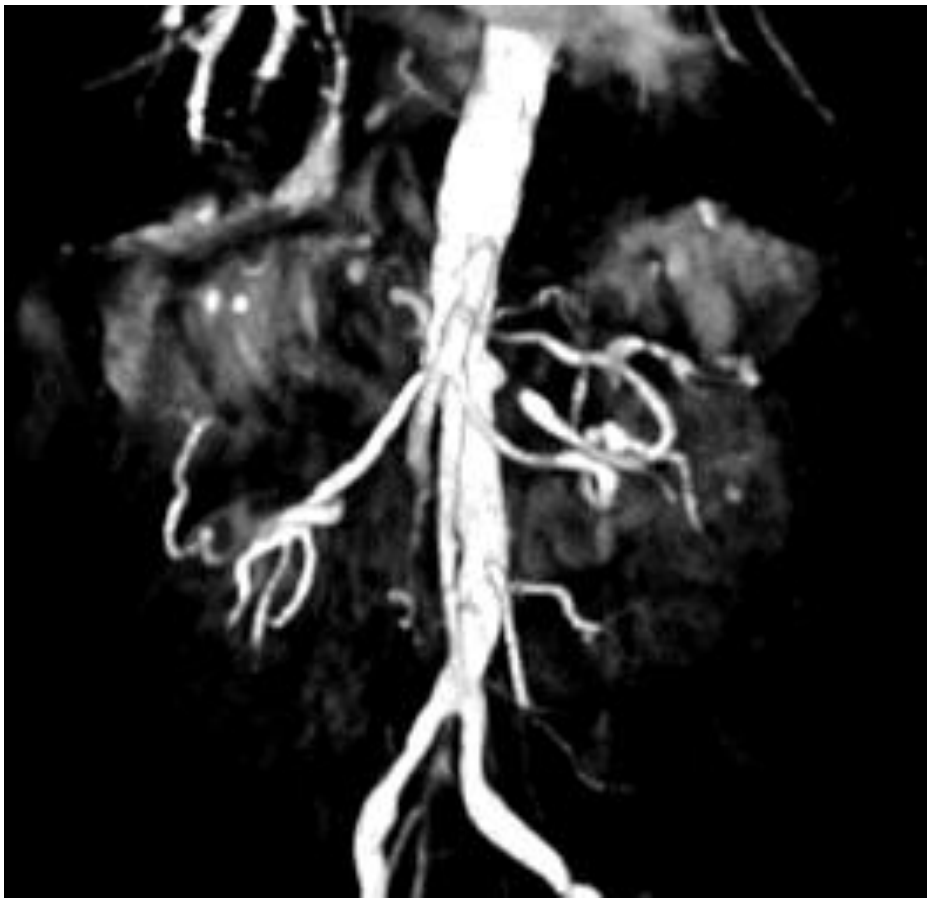


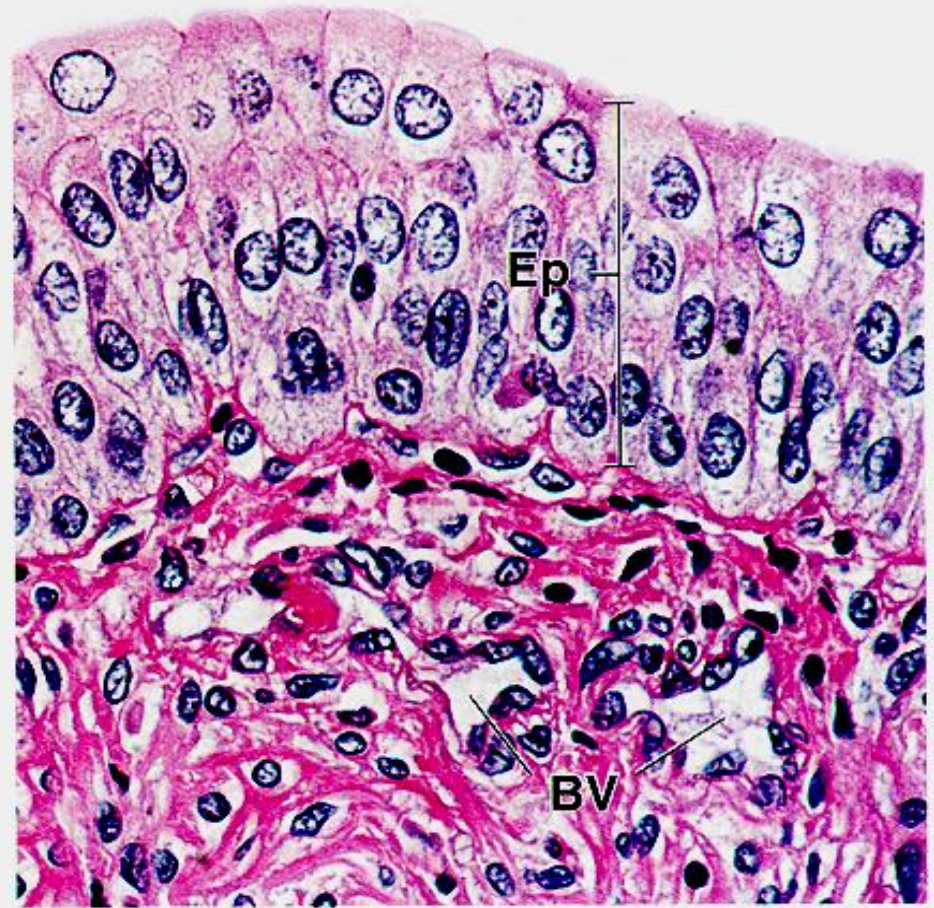
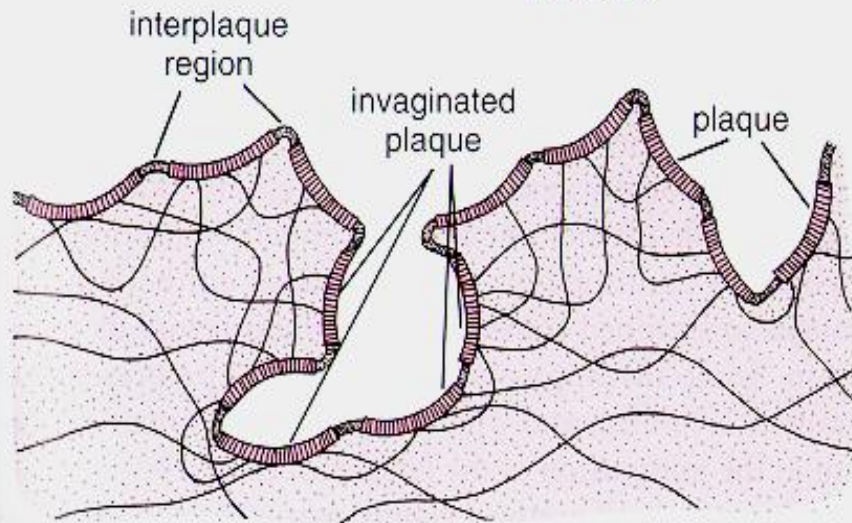
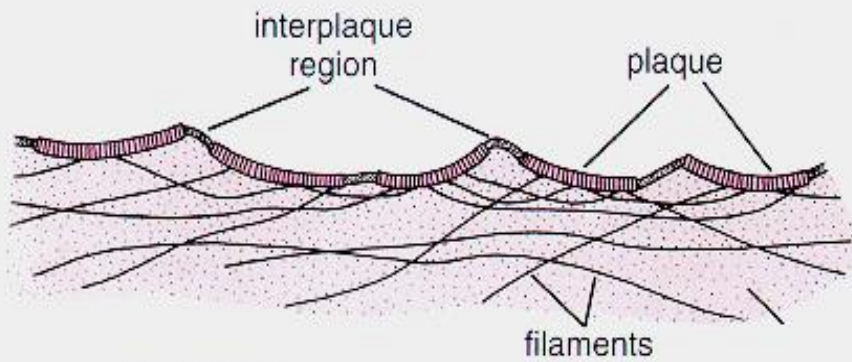


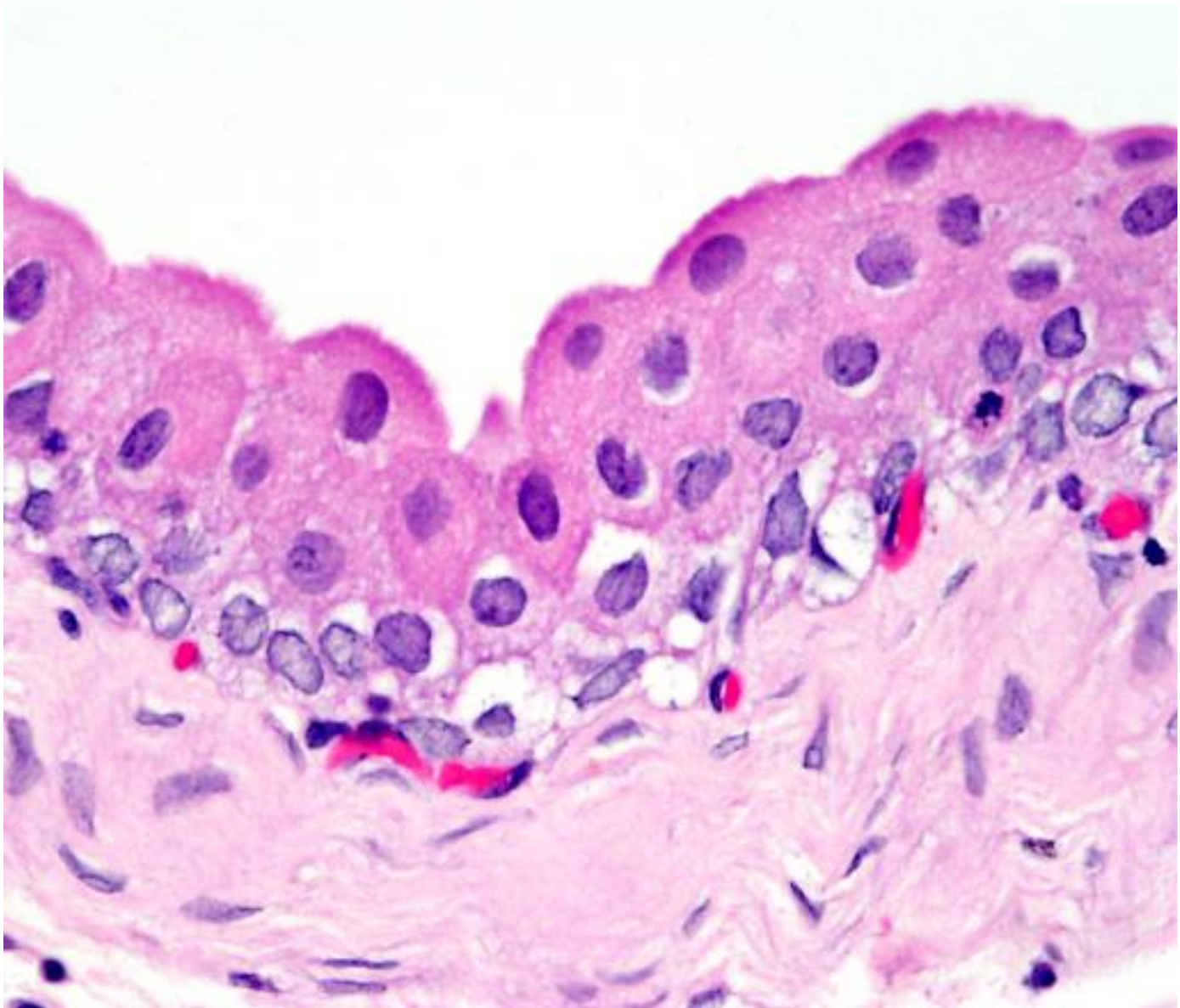


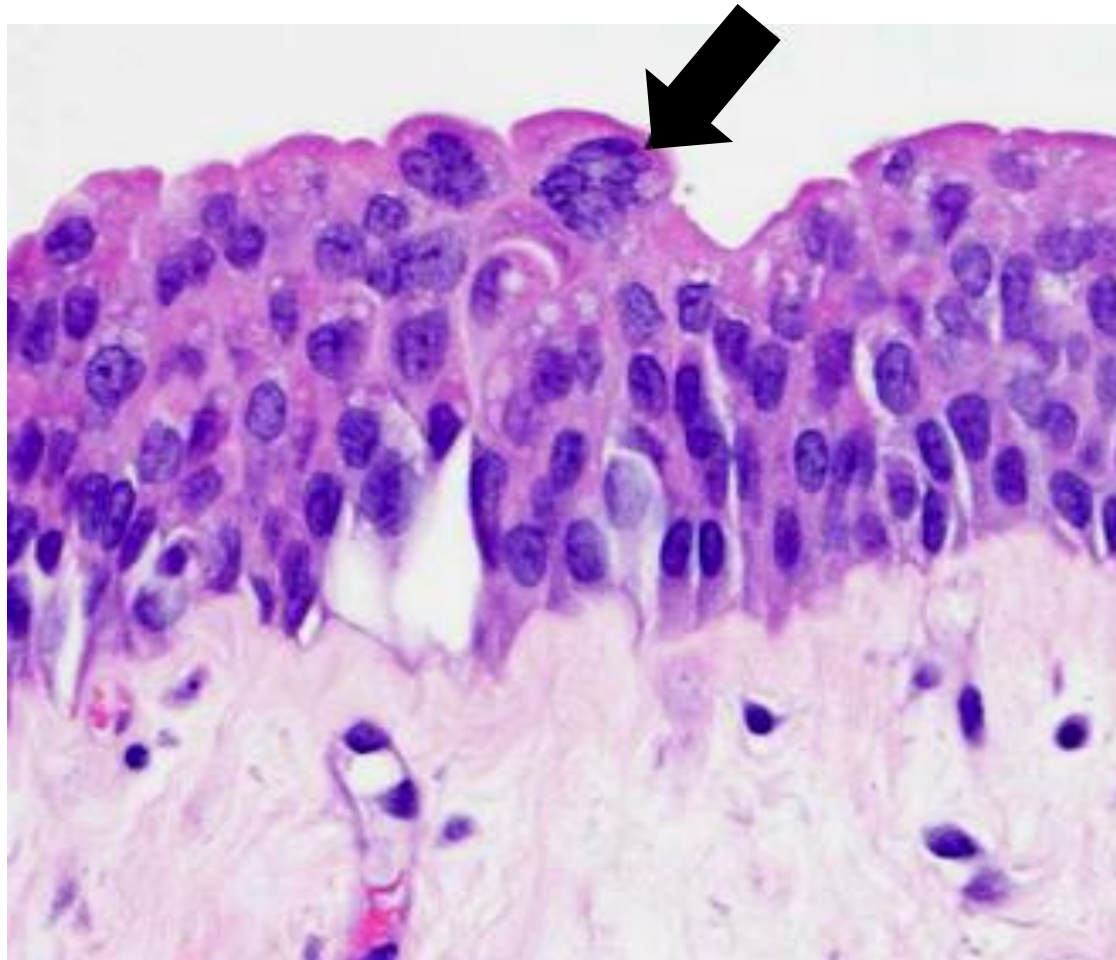


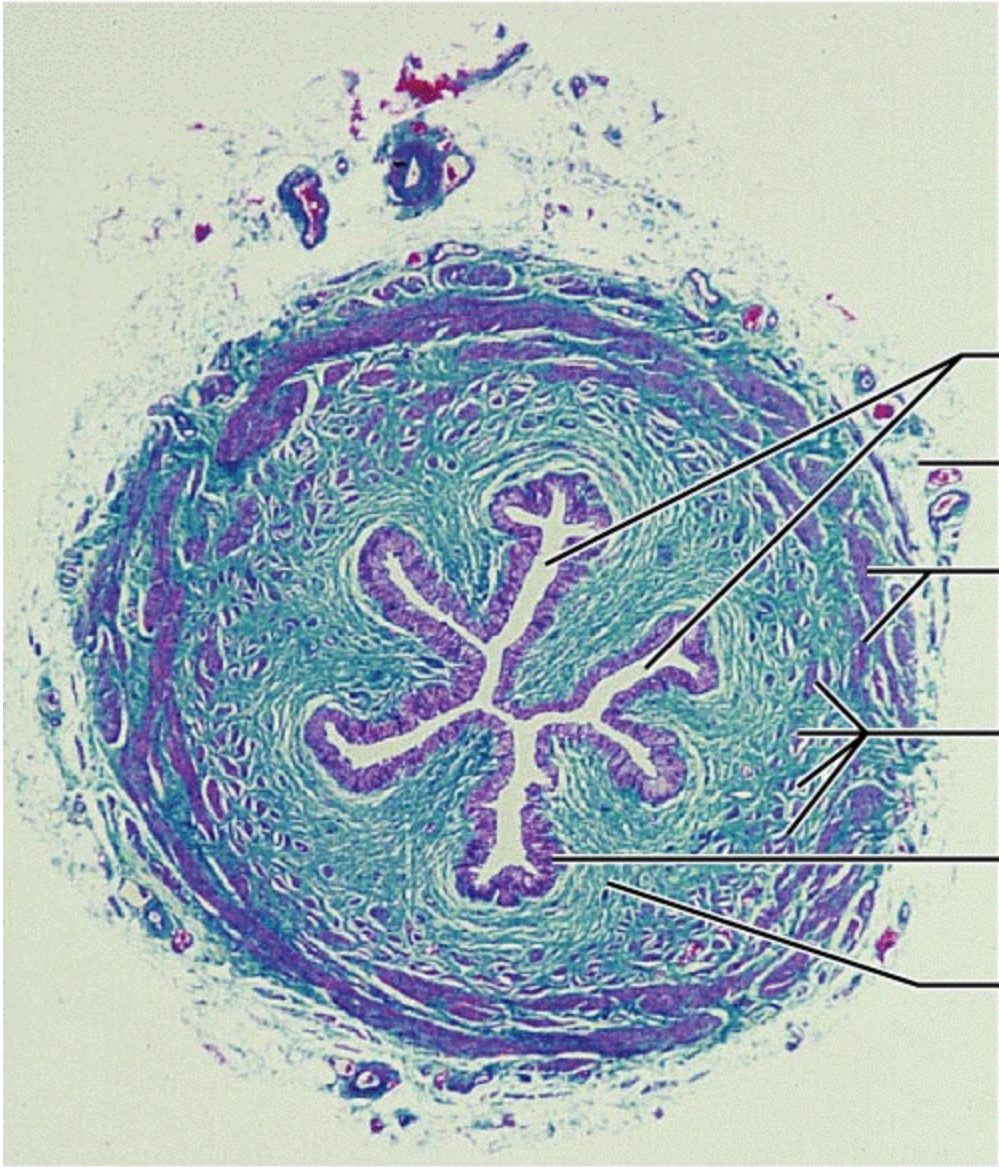












Lumen

Adventitia

Circular layer

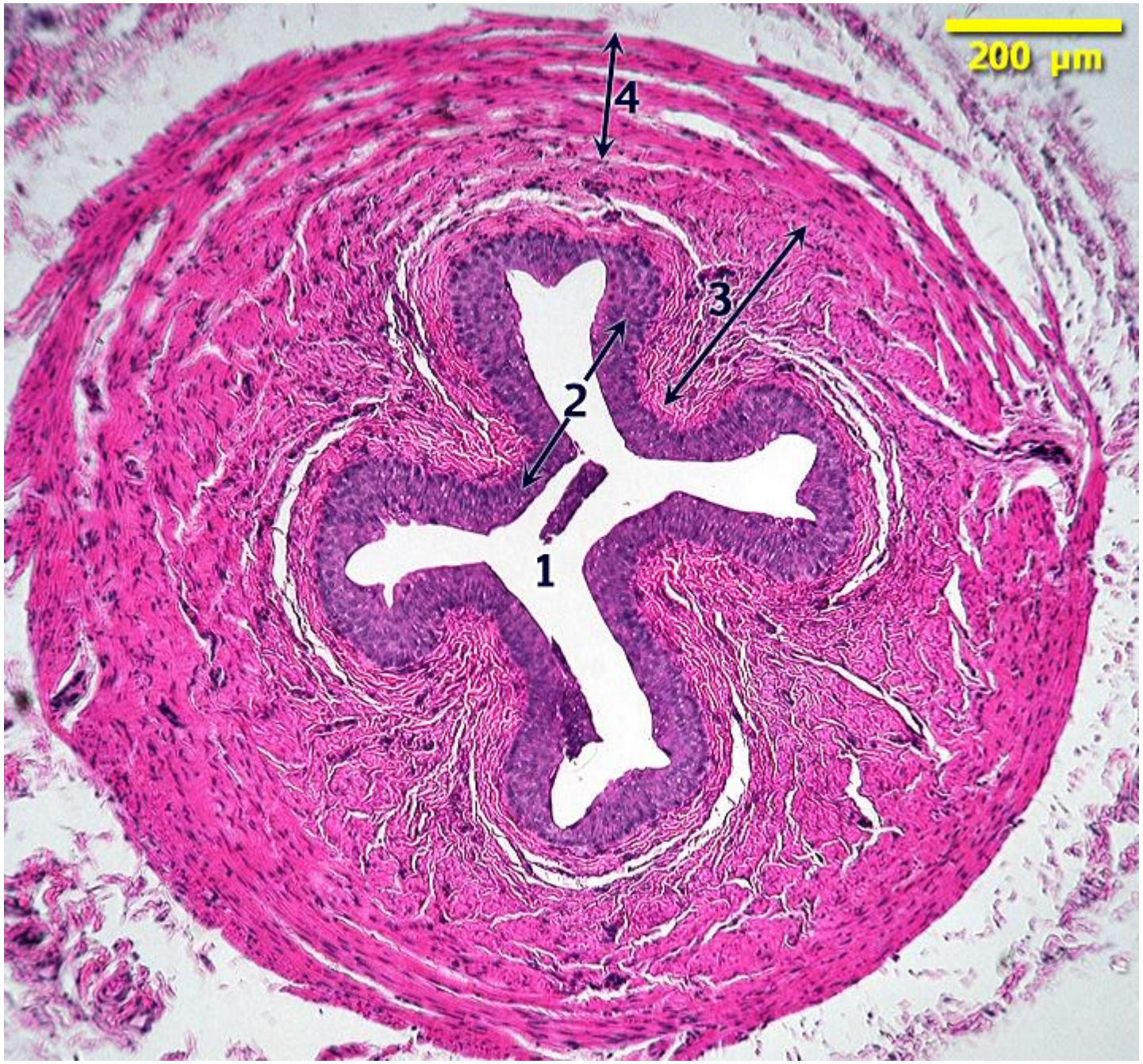
Longitudinal layer

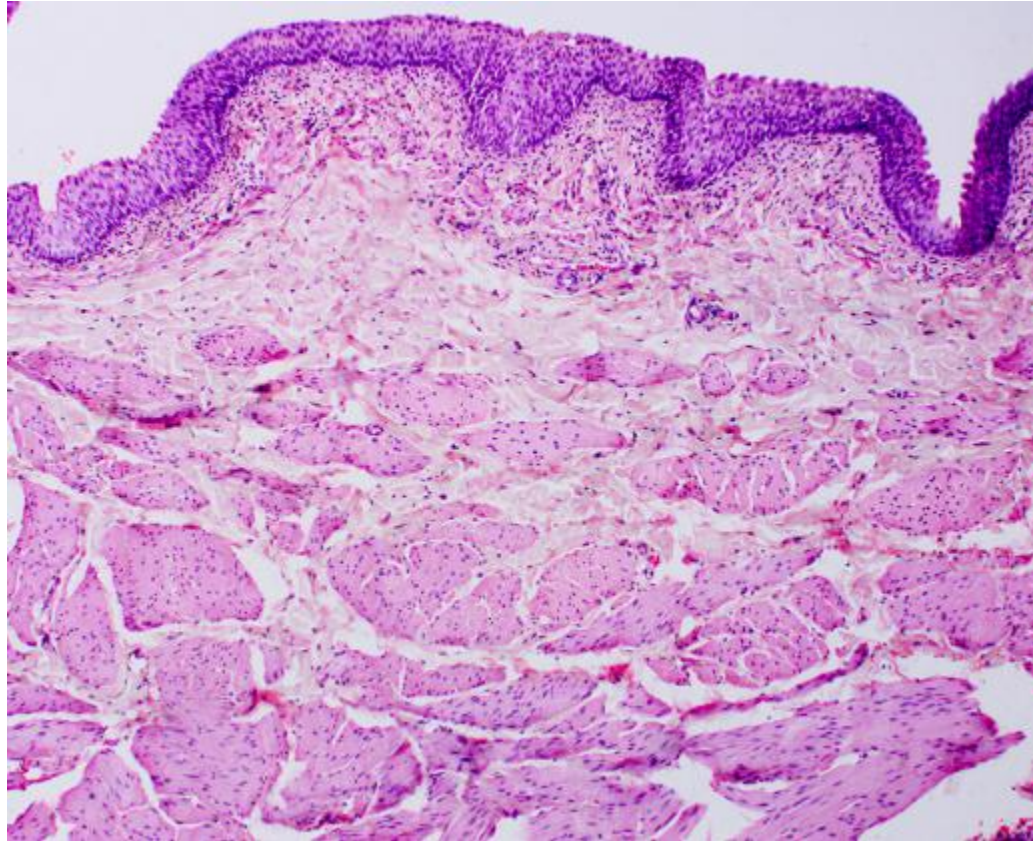
Transitional epithelium

Lamina propria

Muscularis

Mucosa



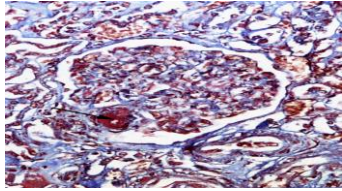




**To dla każdego,
kto dotrwał do końca**

SEMINARIUM - FUNKCJE NEREK.

ĆWICZENIE - BUDOWA HISTOLOGICZNA UKŁADU MOCZOWEGO.



kłębuszek nerkowy

1. Nerka – preparat przeglądowy (preparat 63, torebka, część korowa z kłębuszkami i kanalikami krętymi I i II rzędu, część rdzenna z kanalikami zbiorczymi, pętlami Henlego, i naczyniami prostymi - p. m.; budowa poszczególnych elementów nefronu: kłębuszek, kanalik kręty I rzędu, odcinek cienki i gruby pętli Henlego, kanalik kręty II rzędu. Plamka gęsta, kanalik zbiorczy – p. d.);

2. Pęcherz moczowy (preparat 67, fałdy błony śluzowej, nabłonek przejściowy, wiązki mięśni gładkich – p. m.);

3. Moczowód (preparat 66, błona śluzowa z podłużnymi fałdami pokryta nabłonkiem przejściowym, błona mięśniowa - należy zaznaczyć trzy warstwy: wewnętrzną podłużną, środkową okrężną i zewnętrzną podłużną, przydanka - proszę zaznaczyć naczynia krwionośne i komórki tłuszczowe);

4. Elementy szczeliny filtracyjnej nerek (tekst i zdjęcia 36/1);

5. Wrodzony zespół nerczycowy (tekst 36/2);

6. Budowa kłębuszka nerkowego (schemat 36/3);

7. Filtr kłębuszka nerkowego (schemat 36/4);

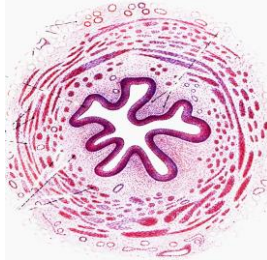
8. Przekrój poprzeczny przez pętlę Henlego i naczynia proste (EM 36/5);

9. Urodylatyna (tekst 36/6);

10. Uroguanylina i guanylina (tekst i schemat 36/7);

11. Zasada działania wzmacniacza przeciwpłądowego i układu wymiennika przeciwpłądowego (tekst i schemat 36/8)

12. Preparat x (preparat 96);



moczowód

Tekst i zdjęcia 36/1 ELEMENTY SZCELINY FILTRACYJNEJ NEREK

Filtracja osocza w kłębku nerkowym odbywa się poprzez filtr składający się z komórek śródbłonka naczyń włosowatych kłębka nerkowego, błony podstawnej oraz ze szczelin filtracyjnych i ich przepon znajdujących się między wypustkami podocytów.

Do nowo poznanych elementów szczelin filtracyjnych należą dwa białka: **nefryna** i **CD2AP** (CD2AssociatedProtein). Przepona w szczelinie filtracyjnej ma budowę zbliżoną do zamka błyskawicznego, a nefryna może być jednym z jej białek strukturalnych. Budowa taka zapobiega filtracji białek osocza do moczu pierwotnego, a umożliwia małym cząsteczkom jak glukoza czy woda przechodzenie przez jej pory.

W przypadku mutacji genu dla nefryny dochodzi u pacjentów do wrodzonego zespołu nerczycowego objawiającego się proteinurią (ucieczką białek osocza do moczu)

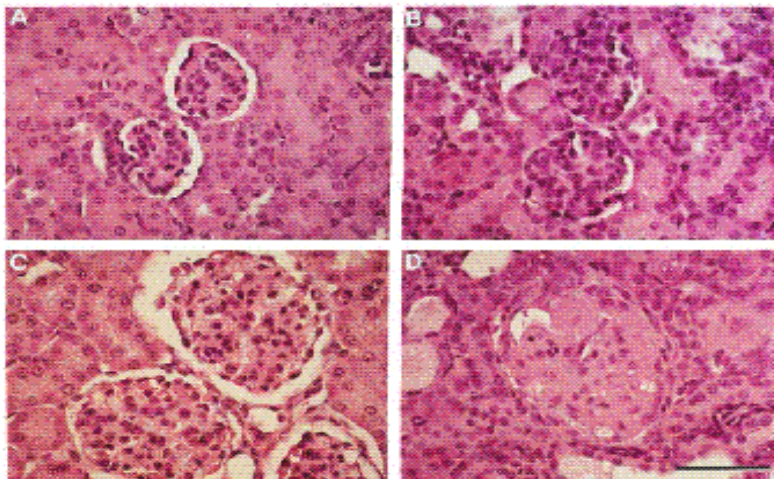
i niewydolnością nerek. Dotychczas jedyną skuteczną metodą leczenia tego schorzenia jest przeszczep nerki.

CD2AP - jest białkiem oddziałującym z domeną cytoplazmatyczną CD2 ulegającym ekspresji na błonach komórkowych limfocytów T i NK i umożliwiającym ich oddziaływanie z komórkami prezentującymi antygeny.

Myszy pozbawionych genu CD2AP ginęły w wieku 6 - 7 tygodni wśród objawów niewydolności nerek, a nie z powodu zaburzeń immunologicznych.

W nerkach takich myszy stwierdzano zaburzenia w budowie wypustek podocytów, przerost komórek mezangium i nadmierne odkładanie się macierzy zewnątrzkomórkowej w mezangium prowadzące do włóknienia kłębków nerkowych (fig. 1. i 2.).

Funkcja CD2AP w kłębku nerkowym może być podobna do funkcji w limfocytach T. CD2 i nefryna należą do rodziny białek immunoglobulinopodobnych uczestniczących w adhezji komórek. Wydaje się, że CD2AP może być odpowiedzialna za

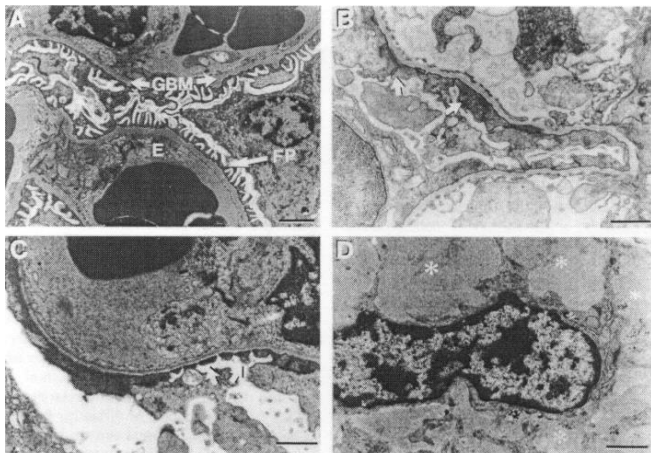


połączenie nefryny z cytoszkieletem podocytów.

A - zdjęcie preparatu histologicznego (HE) nerki 7-mio dniowej myszy kontrolnej

B - zdjęcie preparatu histologicznego (HE) nerki 7-mio dniowej myszy pozbawionej genu dla CD2AP. Widoczna zwiększona liczba komórek w kłębku nerkowym.

- C** - zdjęcie preparatu histologicznego (HE) nerki 14-to dniowej myszy pozbawionej genu dla CD2AP. Widoczna zwiększona liczba komórek w kłębku nerkowym i zwiększone odkładanie macierzy zewnątrzkomórkowej w mezangium.
- D** - zdjęcie preparatu histologicznego (HE) nerki 28-mio dniowej myszy pozbawionej genu dla CD2AP. Widoczne zwłóknienie kłębków nerkowych i poszerzenie światła kanalików nerkowych.



- A** - zdjęcie EM bariery filtracyjnej nerki 7-mio dniowej myszy kontrolnej (E- komórki śródbłonka; GBM - błona podstawna kłębka; FP - wypustki podocyta).
- B** - zdjęcie EM bariery filtracyjnej nerki 7-mio dniowej myszy pozbawionej genu dla CD2AP. Zatarcie struktury wypustek podocytów, prawidłowo zachowana budowa błony podstawnej i komórek śródbłonka.
- C** - zdjęcie EM bariery filtracyjnej nerki 7-mio dniowej myszy pozbawionej genu dla CD2AP. Prawidłowe wypustki podocytów (strzałki) sąsiadujące z uszkodzonym.
- D** - zdjęcie EM bariery filtracyjnej nerki 28-mio dniowej myszy pozbawionej genu dla CD2AP. Widoczna zwiększona ilość macierzy zewnątrzkomórkowej w mezangium (*)

Tekst nr 36/2

Wrodzony Zespół Nerczykowy Opis przypadku

7-mio dniowy noworodek został przyjęty do kliniki nefrologii z powodu obrzęków ciała oraz utrzymującego się od pierwszej doby życia białkomoczu, niskiego stężenia albumin w surowicy krwi (hypoalbuminemii) i niedokrwistości.

Dziecko urodzone z pierwszej ciąży, porodu pierwszego, o czasie drogą cięcia cesarskiego. W badaniu przedmiotowym z odchyłen od normy - mierne obrzęki ciała i powiek.

W wywiadzie rodzinnym:

- matka - w 38 tygodniu ciąży nieleczona infekcja górnych dróg oddechowych.
- babcia ze strony matki – kamica układu moczowego, marska nerka
- ojciec dziecka – nadciśnienie tętnicze, w badaniu urograficznym posiada jedną nerkę wydzielającą mocz.

W badaniach dodatkowych w trakcie hospitalizacji:

Morfologia:

		norma
Ht (hematokryt)	- 24 - 40%	43 - 56%
Hb (hemoglobina)	- 8,0-13,7 mg%	14,0 - 18,5mg%
E (erytrocyty)	- 3,24 – 4,07 x 10 ¹² /l	3,4 – 5,0 x 10 ¹² /l
L (leukocytoza)	- 8,0 – 11,0 x 10 ⁹ /l	11,0 – 13,0 x 10 ⁹ /l

Proteinogram:

białko całkowite	- 28 – 41 g/l	52 – 70 g/l
albuminy	- 11,6 – 19,1 g/l	32 – 42 g/l
alfa-1 globuliny	- 0,05 – 2,3	
alfa-2 globuliny	- 8,0 – 13,4	
beta globuliny	- 2,9 – 8,5	
gamma globuliny	- 1,6 – 2,5	
Mocznik	- 17,3 mmol/l	10,0 – 22,0 mmol/l
Kreatynina	- 29 – 74 μmol/l	40 – 97μmol/l
Cukier	- 86 mg%	60 - 100 mg%

Badanie ogólne moczu:

ph	- 6,5	5,4 – 6,9
c. właściwy	- 1015	1006 - 1020
białko	- 4200 – 12500 mg%	15 mg%
Diureza dobową	- 600 - 900 ml	

W trakcie hospitalizacji wykonano biopsję nerki.

Opis badania – w analizowanym materiale obecnych 35 kłębków. W większości z nich stwierdza się poszerzenie przestrzeni podtorebkowej. W pojedynczych kłębkach – gromelurogeneza. W barwieniu azan – nierównomierne pogrubienie błon podstawnych. W części kłębków erytrocyty w pętłach naczyniowych i poza pętłami, płyn białkowy pod torebką. Jeden kłębek z nasilonym włóknieniem w stanie zaniku.

Nierównomiernie poszerzone światło cewek. W pojedynczych cewkach złogi zasadochłonne. Liczne naczynia pozakłębkowe o pogrubiałej ścianie.

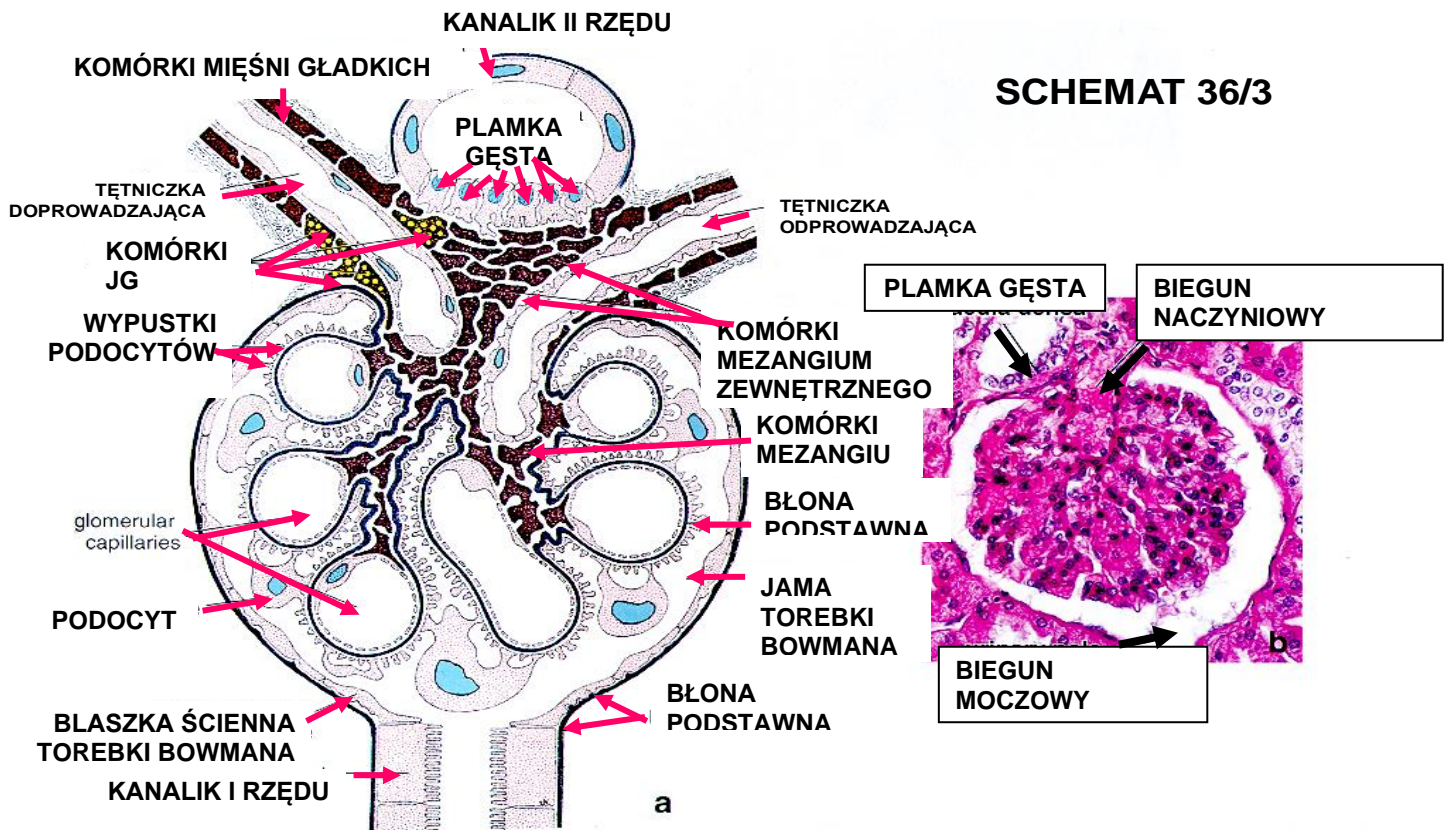
Badanie w mikroskopie elektronowym – oceniono 2 kłębki. Słabo wykształcone komórki i macierz mezangium, pętle naczyniowe otoczone cienką błoną. W kłębkach liczne podocyty o elektronowo przejaśnionej cytoplazmie – obrzęknięte, zawierające krople białkowo-lipidowe. Wypustki stopowate całkowicie stopione.

Leczenie:

- wlewy dożylnie 20% albumin
- furosemid (lek moczopędny)
- encorton (steryd) przez 8 tygodni
- leczenie krwią (ME - masa erycycytarna)

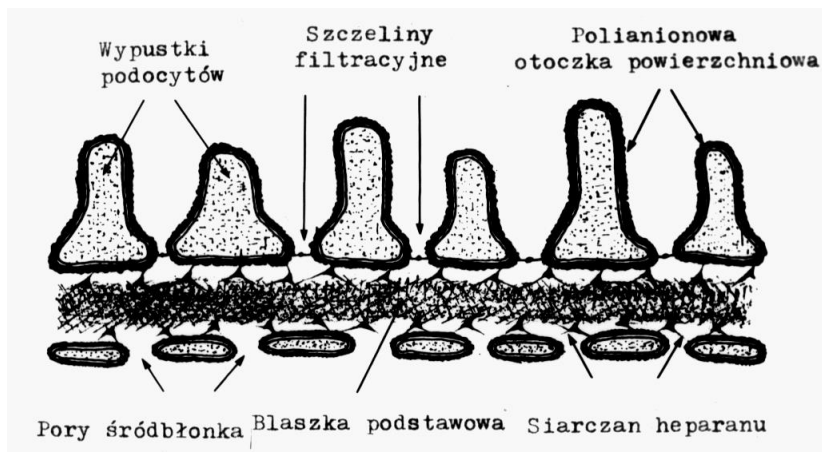
Powyższe leczenie nie spowodowało zmniejszenia białkomoczu. Wobec utrzymującego się białkomoczu i codziennych wlewów albumin podjęto decyzję o nefrektomii farmakologicznej przy użyciu Captoprilu i Indometacyny. W planie dializy otrzewnowe i ewentualny przeszczep nerki.

opracował: DR hab. Artur Kamiński

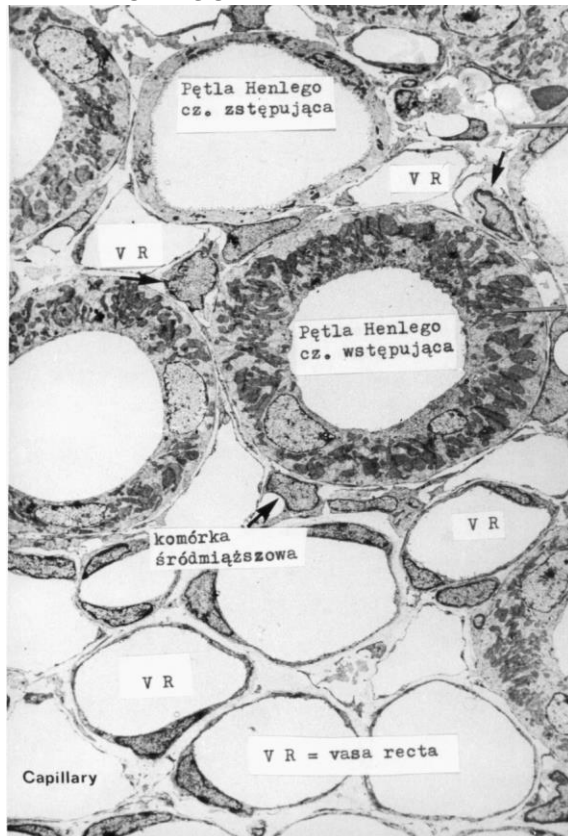


BUDOWA KŁĘBUSZKA NERKOWEGO I APARATU PRZYKŁĘBUSZKOWEGO NERKI

Według: HISTOLOGY, ROSS. H.M., PAWLINA W. LIPPINCOT WILLIAMS&WILKINS 2006



SHEMAT 36/4 FILTR KŁĘBUSZKA NERKOWEGO



EM 36/5 PRZEKRÓJ POPRZECZNY PRZEZ PĘTLĘ HENLEGO I NACZYNIA PROSTE

Tekst 36/6. URODYLATYNA

Synteza peptydów pokrewnych przedsionkowemu czynnikowi natriuretycznemu (ANF, atriopeptyna) zachodzi poza przedsionkami serca również w innych tkankach w tym w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w nerkach. Peptydy te powstają z prekursorowego pre-pro-ANP o długości 151 aminokwasów. W siateczce śródplazmatycznej szorstkiej komórek ziarnistych przedsionka serca od końca aminowego pre-pro-ANP jest odszczepiany 24 aminokwasowy peptyd sygnałowy i powstaje pro-ANP, następnie gromadzony w elektronowogęstych ziarnach. W wyniku dalszej obróbki potranslacyjnej do krążenia jest uwalniany aktywny 28 aminokwasowy ANF. Urodylatyna ma zasadniczo tę samą sekwencję aminokwasów, co ANF, jednak na końcu aminowym ma jeszcze dodatkowe cztery aminokwasy. Charakterystyczną cechą budowy urodylatyny, atriopeptyny i innych pokrewnych peptydów o podobnym działaniu jest obecność 17 aminokwasowego pierścienia powstałego wskutek wytworzenia mostka dwusiarczkowego pomiędzy dwiema resztami cysteiny występującymi w obrębie tych peptydów.

Urodylatynę wyizolowano z moczu ludzkiego, a techniki immunocytochemiczne pozwoliły na jej lokalizację w obrębie kanalików dalszych i zbiorczych nerek. Produkowana jest tam przez komórki ciemne (wstawkowe), które nie gromadzą prohormonu, lecz go wydzielają nieustannie do światła kanalików, bądź to w postaci prohormonu, bądź to już jako aktywną urodylatynę. Z kolei komórki jasne (główne) produkują kalikreinę, która prawdopodobnie uczestniczy w odszczepianiu urodylatyny od prekursorowego prohormonu. Produkcja urodylatyny ulega zahamowaniu pod wpływem cAMP. Cyklaza adenylanowa może być aktywowana w komórkach ciemnych pod wpływem wazopresyny lub parathormonu. W odróżnieniu od atriopeptyny przesączanej do moczu, urodylatyna nie ulega degradacji zależnej od endopeptydaz produkowanych przez nabłonek kanalików bliższych, nie ulega jednak resorpcji i jest w całości wydalana.

Urodylatyna jest hormonem o działaniu parakrynowym, odpowiedzialnym za regulację wydalania sodu i wody. Wzrost wydalania wody i sodu z moczem po dożylnym podaniu roztworu chlorku sodu koreluje ze wzrostem wydalania urodylatyny z

moczem, nie wykazuje natomiast korelacji z poziomem ANF w osoczu, który nie ulega zmianie. Działanie natriuretyczne urodylatyny zależy od pobudzenia receptorów zlokalizowanych na luminalnej powierzchni nabłonka dalszych odcinków kanalików zbiorczych. Receptory te uważano dotychczas za receptory dla ANF-u, dopóki nie wykazano, iż ulega on degradacji pod wpływem endopeptydaz kanalików bliższych. Pobudzenie receptora dla urodylatyny wiąże się z aktywacją cykazy guanylanowej, wzrostem wewnątrzkomórkowego poziomu cGMP oraz aktywacją kinazy G. Wydzielanie urodylatyny zależy prawdopodobnie od stężenia sodu w osoczu krwi kontrolowanego przez osmoreceptory mózgowe oraz od objętości krwi krążącej kontrolowanej przez wolmoreceptory przedsionków serca, choć nie są znane mechanizmy działające bezpośrednio na komórki ciemne.

Podana dożylnie urodylatyna wykazuje znacznie silniejsze od atriopeptyny działanie diuretyczne, natriuretyczne, powoduje duży spadek oporu obwodowego i wzrost częstości skurczów oraz pojemności minutowej serca. Czynione są próby klinicznego zastosowania urodylatyny u chorych z niewydolnością krążenia i nerek.

Opracował dr Cezary Wójcik

TEKST I SCHEMAT 36/7 UROGUANYLINA I GUANYLINA

Uroguanylina (UGN) i guanylina (GN) to małe hormony peptydowe aktywujące błonowe receptory o aktywności cykazy guanylanowej znajdujące się w nabłonku wyścielającym jelito, nabłonku kanalików nerkowych i w nabłonkach innych narządów.

UGN i GN są syntetyzowane jako preprohormony i wydzielane do światła jelita i do krwi przez komórki nabłonka jelita (Rys. 1). Aktywne formy hormonów mogą na drodze autokrynowej pobudzać receptory w rąbku szczoteczkowym komórek, które je wydzieliły, lub na drodze parakrynowej aktywować receptory komórek sąsiednich. Pobudzenie receptorów prowadzi do uaktywnienia cykazy guanylanowej (GC-C) i syntezy cGMP (3',5'-cykliczny monofosforan guanozyny). Powstały cGMP krzyżowo aktywuje izoformę II kinazy białkowej zależnej od cAMP. Uaktywniona kinaza fosforyluje błonowe białko CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein), co prowadzi do otwarcia kanału chlorowego w CFTR. W rezultacie Cl^- , HCO_3^- i woda wypływają do światła jelita.

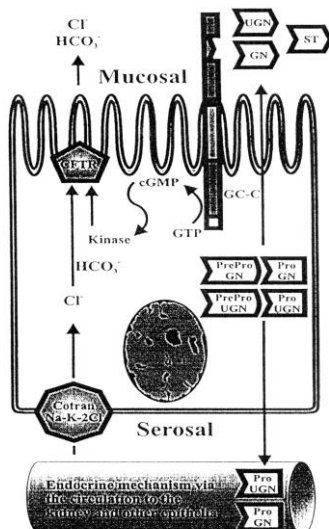
UGN jest wydzielana w większej ilości przez nabłonek wyścielający dwunastnicę pod wpływem zakwaszenia światła jelita przez treść żołądkową. Uważa się, że pobudzając wydzielanie wodorowęglanów, UGN wywiera działanie ochronne na błonę śluzową jelit.

Wydzielanie UGN i GN zwiększa się też pod wpływem diety wysokosolnej. Wydzielone do krwi UGN, GN i ich prohormony dostają się do nerek. Tutaj, po przesączeniu przez błonę filtracyjną kłębuszków, dostają się do światła kanalików proksymalnych, gdzie aktywują receptory GC-C w komórkach nabłonkowych (ProUGN i ProGN ulegają tu hydrolizie do aktywnych hormonów). Aktywacja receptorów zwiększa diurezę, natriurezę (wydalanie Na z moczem) i kaliurezę (wydalanie K z moczem).

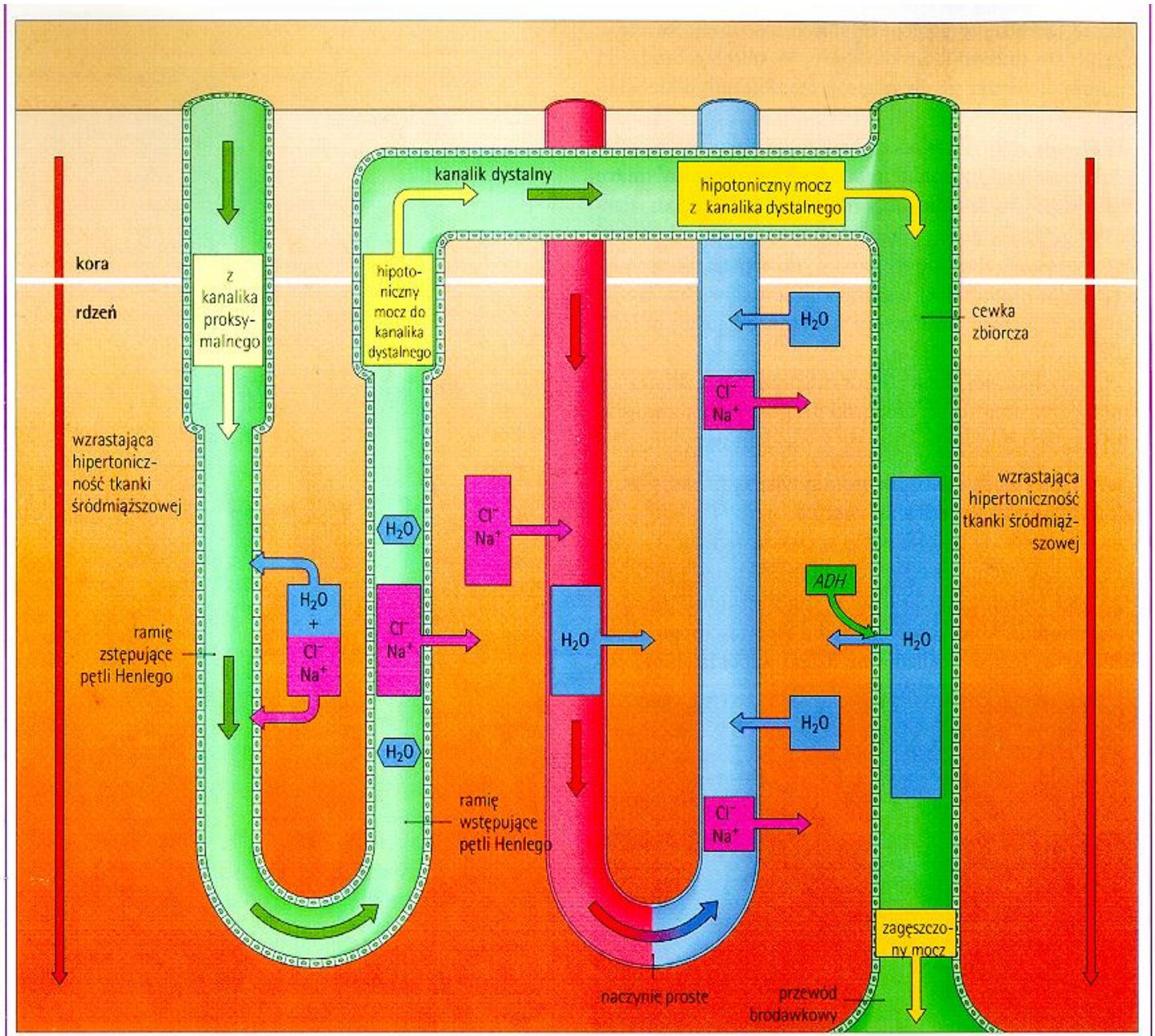
UGN i ProUGN są wydalane z moczem przez nerki, natomiast ProGN i GN są metabolizowane przez nerki (i nie stwierdza się ich w moczu).

UGN działa na nerki silniej niż GN i jest uważana za jelitowy hormon natriuretyczny, który łączy jelito i nerki w funkcjonalną oś regulującą objętość płynów wewnątrzustrojowych.

Niektóre szczepy bakterii z gatunku *E. coli* wytwarzają termostabilne enterotoksyny (ST), które obok GN i UGN są agonistami receptorów GC-C w błonie komórkowej enterocytów. ST wykazują takie samo działanie wewnątrzkomórkowe, jak GN i UGN. Ponieważ jednak pobudzają GC-C wielokrotnie silniej od GN i UGN, prowadzi to do bardzo intensywnego wydzielania Cl^- , HCO_3^- i H_2O do światła jelita, co przejawia się w postaci biegunki sekrecyjnej.



Rys. 1 Uproszczony schemat wydzielania Cl^- i HCO_3^- przez enterocyty na drodze pobudzenia receptora GC-C. ST – termostabilne enterotoksyny *E. coli* (są one agonistami tego samego receptora co UGN i GN; wywołują one biegunkę sekrecyjną, gdyż aktywują GC-C wielokrotnie silniej niż UGN i GN, co prowadzi do masywnego wypływu wody i jonów do światła jelita).



Opracowano na podstawie Histologia Człowieka, Stevens A., Lowe J., wyd II PZWL, 2000