

37. Fiziopatologia rinichiului

Conf. univ. Stela Todiraș, conf. univ. A. Vișnevschi

- 37.1. Dereglările filtrației glomerulare**
- 37.2. Dereglările reabsorbției canaliculare**
- 37.3. Dereglările secreției tubulare**
- 37.4. Dereglările evacuării urinei**
- 37.5. Dereglările funcției endocrine a rinichilor**
- 37.6. Insuficiența renală**

Funcția principală a rinichiului este menținerea homeostaziei mediului intern, și anume, a homeostaziei hidrice, volemice și homeostaziei hemocirculației, homeostaziei electrolitice (concentrația în lichide a ionilor de Na, K, Ca, Mg, Cl, fosfați), presiunii osmotice, echilibrului acidobazic (concentrația ionilor de hidrogen). Rinichii participă în metabolismul proteic, glucidic, lipidic, încrețea renina, chinine, eritropoietine, prostaglandine și 1-25-dihidroxicolecalciferol (1-25-(OH)₂D₃). Prin eliminarea urinei, rinichii mențin concentrația optimă în mediul intern al metaboliților intermediari și finali.

Multiplele funcții ale rinichilor sunt efectuate de structurile specializate ale nefronului – unități morfofuncționale de bază ale rinichiului. Principalele procese prin care nefronul efectuează funcțiile homeostatice sunt filtrația glomerulară, reabsorbția canaliculară, secreția canaliculară, evacuarea urinei prin căile urinifere, secreția endocrină de substanțe biologice active.

Nefronii constă din arteriola aferentă, care se ramifică în cca 50 capilare paralele, formând glomerulul renal. Capilarele glomerulului confluează în arteriola eferentă, care ulterior se ramifică din nou în capilare. Doar capilarele formate din arteriola eferentă confluează în venule. Capilarele glomerulare sunt acoperite de un strat de celule, care formează capsula Bowman, care, la rândul-i, trece în tubul proxim. În cavitatea capsulei Bowman are loc filtrația lichidului din capilarele glomerulare.

Tubul proxim continuă în ansa Henle, situată adânc în parenchimul rinichiului, unele anse ajung până la suprafața medularei renale. Fiecare ansă este alcătuită dintr-o porțiune descendentă și una ascendentă. Pereții porțiunii descendente și ai jumătății inițiale a celei ascendente sunt foarte subțiri și din acest motiv segmentul este numit segmentul subțire al ansei Henle. Restul porțiunii ascendente a ansei Henle, care se îndreaptă din nou spre corticală, are pereții groși ca și celelalte porțiuni ale tubului urinifer; această parte a ansei Henle este denumită segmentul îngroșat al porțiunii ascendente.

La nivelul cortexului mai mulți tubi distali confluează și formează tubul colector cortical, care se întoarce din nou de la stratul cortical la cel medular, devenind tub colector medular, numit simplu tub colector.

Întregul sistem tubular al rinichilor este înconjurat de o rețea de capilare provenite din arteriola eferentă și denumită peritubulară. Cea mai mare parte a capilarelor rețelei peritubulare înconjoară tubii proximi, distali și colectorii corticali. Din porțiunile mai profunde ale rețelei peritubulare se desprind ramuri capilare lungi, numite vasa recta, ce intră adânc în stratul medular, însoțind ansele Henle, iar ulterior se varsă în venele corticale.

37.1. Dereglările filtrației glomerulare

Filtrația glomerulară reprezintă procesul de filtrare a lichidului din capilarele glomerulare în cavitatea capsulei Bowman prin filtrul renal. Lichidul, care se flitrează prin glomerul în capsula Bowman, este numit ultrafiltrat glomerular.

Filtrul renal este constituit din trei straturi suprapuse. Primul strat al filtrului renal este format de endoteliul capilar străpuns de numeroși pori cu diametrul de 50–100 nm, prin care nu pot trece doar celulele sanguine. Al doilea strat este membrana bazală, constituită dintr-o rețea tridimensională de glicoproteine înconjurată de matricea intercelulară; membrana bazală posedă o sarcină polianionică negativă. La microscopia electronică membrana bazală apare uniformă și, probabil, prezintă o sită fină, ce reține proteinele plasmatiche cu masa moleculară mare. Al treilea strat este cel mai fin filtru constituit din epiteliul capsulei Bowman, care în

locurile de contact cu capilarele glomerulare formează numeroase “piciorușe”, de unde vine și denumirea lor de podocite. Prin împletirea acestor “piciorușe” se formează fante intercelulare cu dimensiunile de 20 – 50 nm umplute cu sialoproteină. Glicocalixul reduce și mai mult permeabilitatea filtrului renal, lăsând să treacă doar macromoleculele cu raza de 1,5 – 4,5 nm. Luând în considerare faptul că glicocalixul are încărcătură negativă, acesta prezintă un filtru selectiv mult mai drastic pentru proteinele plasmatiche polianionice (încărcate negativ), decât pentru cele neutre sau încărcate pozitiv. Aceasta explică reținerea selectivă în sânge a albuminelor. Selectivitatea permeabilității filtrului renal depinde de caracteristicile substanțelor care filtrează: de masa moleculară, încărcătura electrică și configurația sterică a moleculelor, de starea lor de hidratare, vâscozitatea plasmei, gradientele presiunilor hidrostactice și coloidosmotice transcapilare și gradientele de concentrație ale substanței pe cele două fețe ale filtrului renal. Substanțele cu masa moleculară de până la 5200 filtrează, la fel de ușor ca și apa, dar din proteinele cu masa moleculară de 69000 filtrează doar 0,5% din numărul de molecule. Putem considera că membrana glomerulară este aproape impermeabilă pentru proteinele plasmatiche, dar are o permeabilitate foarte mare pentru toate substanțele micromoleculare dizolvate în plasmă. Filtratul glomerular are aproape aceeași compoziție ca și lichidul care filtrează în interstiții prin porțiunea arterială a capilarului, dar nu conține celule sanguine, practic nu conține proteine (doar 0,03% proteine), conține substanțe micromoleculare organice și anorganice în concentrație practic egală cu concentrația acestora în plasma sanguină. Ultrafiltratul plasmei sanguine din cavitatea capsulei Bowman poartă denumirea de urină primară.

Filtrarea glomerulară este un proces fizic, determinat de interacțiunea următoarelor forțe: presiunea hidrostatică intraglomerulară, presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare și presiunea intracapsulară.

Rezultanta interacțiunii dinamice a celor trei forțe determină *presiunea efectivă de filtrare* (PEF), care se poate calcula după formula

$$PEF = Ph - (Po + Pc), \text{ în care:}$$

Ph – presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare (cca 70% din valoarea presiunii arteriale sistemice – 70–80 mmHg); Po – presiunea

coloidosmotică a proteinelor plasmaticice din capilarele glomerulare – cca 25 mmHg;

P_c – presiunea intracapsulară determinată de presiunea intrarenală creată de capsula fibroasă inextensibilă a organului și de presiunea ultrafiltratului (cca 10 mmHg).

Calculată astfel, presiunea efectivă de filtrare variază în limitele de 30–40 mmHg.

Volumul sumar al filtratului a doi rinichi constituie 125–130 mililitri pe minut, ceea ce corespunde unei cantități de 170–180 litri de filtrat glomerular în 24 ore. Acest volum este rezultatul filtrării a 1000–1500 litri de sânge, care trece zilnic prin rinichi.

Debitul filtrării glomerulare rămâne în mod normal constant, datorită mecanismelor de autoreglare. Debitul filtrării glomerulare influențează și procesele de reabsorbție canaliculare. Astfel, la un debit de filtrare foarte scăzut, lichidul tubular va traversa tubii uriniferi atât de lent, încât practic se va reabsorbi în totalitate și rinichii nu vor mai fi în stare să elimine substanțele reziduale. La un debit de filtrare mărit fluidul va trece atât de rapid prin tubi, încât nu se vor putea reabsorbi substanțele necesare organismului.

Până în prezent nu există metode de determinare directă a valorii filtratului glomerular. Acesta se determină indirect, cu ajutorul metodelor clearance. Clearance-ul este volumul de plasmă depurat în fiecare minut de ambii rinichi. Determinarea filtrării glomerulare se realizează cu ajutorul unor substanțe ce corespund următoarelor cerințe:

- trec liber prin filtrul renal;
- sunt biologic inerte;
- nu se reabsorb și nu se secretă prin tubii uriniferi;
- nu se metabolizează și nu se depozitează în rinichi sau în alte organe;
- nu sunt toxice și nu influențează funcțiile renale;
- pot fi dozate cu precizie în sânge și urină.

Substanța care satisface aceste condiții este inulina – un polizaharid vegetal cu greutatea moleculară de 5 200.

Clearance-ul inulinei se determină după următoarea formulă:

$V_p = C_u \times V_u / C_p$, unde:

V_p e volumul de plasmă în ml, epurat timp de un minut (clearance-ul);

C_u – concentrația inulinei în urină, mg/dl;

V_u – volumul de urină, ml/min; C_p - concentrația inulinei în plasmă, mg/dl.

Astfel calculat, clearance-ul normal este egal cu 125–130 ml/min. Diminuarea clearance-ului denotă micșorarea capacității de filtrare a glomerulilor renali.

Filtrația glomerulară poate suferi modificări cantitative și calitative. Modificările calitative constituie deviațiile concentrației substanțelor filtrate în urina primară sau apariția în urină a substanțelor, care în normă nu se filtrează.

Din modificările cantitative face parte intensificarea sau diminuarea vitezei de filtrație și, respectiv, a volumului filtratului.

Filtrația glomerulară poate fi influențată de factori renali și extrarenali. La rândul lor, factorii extrarenali pot fi suprarenali și subrenali.

Diminuarea filtrației glomerulare

Din *factorii suprarenali* ce diminuează filtrația glomerulară fac parte:

1) hipotensiunea arterială sistemică, chiar cu păstrarea presiunii arteriale în limitele eficienței autoreglării; scăderea presiunii arteriale sub 70 mm Hg (șoc de diferită genă, insuficiență circulatorie cardiacă, insuficiență vasculară, deshidratare, hemoragii) este însoțită de scăderea presiunii efective de filtrație și a debitului sanguin renal cu sistarea filtrației glomerulare. (De menționat că în patogenia anuriei în cadrul șocului are importanță și alterarea ischemică a rinichiului, iar în insuficiența cardiacă decompensată se tulbură refluxul venos, ceea ce favorizează edemul parenchimului renal cu creșterea presiunii intrarenale și, respectiv, descreșterea presiunii efective de filtrație);

2) obstruarea, compresia sau obliterarea arterelor renale (tromboză, embolie, ateroscleroză) cu micșorarea debitului sanguin renal, a presiunii intracapilare și micșorarea presiunii efective de filtrație;

3) hipertonusul sistemului simpatoadrenal, hipersecreția de catecolamine, medulosuprarenaliene sau excitarea aparatului simpatic renal, hipersecreția de renină, care conduc la constricția arteriolei aferente a glomerulului renal, la scăderea presiunii intracapilare și reducerea presiunii efective de filtrație;

4) reducerea lumenului arteriolei aferente (boala hipertensivă, arterioloscleroză) diminuează debitul sanguin glomerular, scade presiunea intracapilară și consecutiv reduce presiunea efectivă de filtrație;

5) mărirea presiunii coloidoosmotice a sângelui (deshidratări, administrarea preparatelor proteice) reduce filtrația glomerulară prin micșorarea presiunii efective de filtrație. (Procese patologice suprarenale ce afectează filtrația glomerulară – V. Capitolele respective în “Fiziopatologie medicală”, vol. I).

Din *factorii intrarenali* ce diminuează filtrația glomerulară fac parte:

1) micșorarea masei nefronilor funcționali concomitent cu reducerea ariei de filtrare (procese inflamatoare, necroza, nefrectomia, hidronefroza);

2) cauze intraglomerulare ce reduc debitul sanguin glomerular (proliferarea endoteliului capilarelor și celulelor mezangiale cu îngustarea lumenului vaselor);

3) sclerozarea glomerulilor și excluderea acestora din procesul de filtrație;

4) îngroșarea membranelor bazale ca rezultat al precipitării complexelor imune, ceea ce împiedică filtrația;

5) în bolile colagenice sistemice, vasculite generalizate. (Procese patologice intrarenale ce afectează filtrația glomerulară – V. mai jos).

Cauzele *subrenale* sunt factorii care creează dificultăți în calea evacuării urinei prin căile urinare:

1) nefrolitiaza;

2) obstrucția sau strictura ureterelor și a uretrei;

3) hipertrofia prostatei. (Procese patologice subrenale ce afectează filtrația glomerulară – V. mai jos).

Obstacolul de lungă durată în calea evacuării urinei conduce la creșterea presiunii în capsula Bowman, concomitent cu scăderea considerabilă a filtrației glomerulare până chiar la sistarea filtrației.

Consecințele finale ale scăderii filtrației este oliguria (oliguria critică, incompatibilă cu viața, este diminuarea cantității de urină eliminată sub 400 ml în 24 ore), dishomeostaziile generale (hiperhidratarea, hipernatriemia, hiperkaliemia, acidoza, hiperazotemia).

Sporirea filtrației glomerulare

Cauzele posibile ale sporirii filtrației glomerulare sunt:

1) dilatarea arteriolei aferente, ceea ce conduce la creșterea presiunii intracapilare, a presiunii efective de filtrație și sporește cantitatea de filtrat (de exemplu, în stadiul de ridicare a temperaturii în febră);

2) constricția arteriolei eferente, concomitent cu tonusul normal al arteriolei aferente, ceea ce conduce la creșterea presiunii intracapilare (la administrarea dozelor mici de adrenalină, în stadiul incipient al bolii hipertensive);

3) sporirea presiunii arteriale sistemice peste valoarea de 200 mmHg, ceea ce depășește limita de autoreglare a presiunii în capilarele glomerulare și conduce la sporirea proporțională a volumului filtratului glomerular și a cantității de urină eliminată;

4) hipoproteinemia absolută (inaniție, insuficiență hepatică, proteiunurie masivă) sau relativă (hiperhidratări, resorbția edemelor), concomitent cu scăderea presiunii coloidosmotice a sângelui și, respectiv, cu majorarea presiunii efective de filtrație.

Consecința finală a sporirii filtrației glomerulare poate fi (în funcție de reabsorbția canaliculară) poliuria, care, la rândul-i, conduce la deshidratare și dishomeostazii electrolitice.

Modificările calitative ale filtratului glomerular

Modificările calitative ale filtratului glomerular țin de compoziția lui chimică.

Proteinuria glomerulară. Proteinele din urina primară sunt de origine plasmatică și sunt determinate de creșterea permeabilității filtrului renal ca o consecință a proceselor alterative, inflamatorii sau degenerative (nefropatii glomerulare), a hipoxiei nefronului (insuficiența cardio-circulatorie, compresia rinichiului sau torsiunea pediculului renal).

Gradul alterării filtrului renal corelează cu permeabilitatea și pierderea selectivității, ceea ce se traduce prin creșterea masei moleculare și cantității totale de proteine filtrate. Astfel, rinichii sănătoși filtrează în 24 ore 5–30 grame de proteine cu masa moleculară mică, ce ulterior sunt reabsorbite în tubii renali aproape totalmente, iar proteinuria fiziologică constituie nu mai mult de 100 mg/24 ore.

Leziunile glomerulare ușoare determină proteinurii selective, în care albuminele reprezintă 85% din proteinuria totală, iar restul – globuline cu masa moleculară mică (alfa 1-globuline, siderofilină). Leziunile glomerulare grave antrenează proteinurii masive neselective cu prezența în urină a IgG, IgM și β -lipoproteine. Se consideră că nu există corelație

directă între selectivitatea și valoarea cantitativă a proteiuriei. Proteinuria selectivă este frecvent depistată în sindromul nefrotic cu glomerulii aparent normali sau cu leziuni minime.

Substratul morfologic al proteinuriilor îl constituie leziunile focale sau difuze ale membranei bazale, însă gradul afecțiunii nu corelează cu selectivitatea sau valoarea proteiuriei.

După modul lor de manifestare, proteinuriile glomerulare sunt intermitente și permanente. Proteinuriile glomerulare intermitente sunt induse de modificările hemodinamicii renale: pe de o parte, scade fluxul sanguin și consecutiv filtratul glomerular, concomitent cu creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare, iar, pe de altă parte, diminuează mecanismele de reabsorbție tubulară a proteinelor, ca urmare a reducerii fluxului sanguin peritubular. După atare mecanism patogenetic se dezvoltă proteinuria ortostatică și lordotică, proteinuria la frig, proteinuria de stază.

Proteinuriile glomerulare permanente au substrat organic determinat de procesul patologic respectiv (glomerulonefrite acute și cronice, amiloidoze, diabetul zaharat, colagenoze).

Hematuria

În condiții fiziologice cu urina se elimină până la 2000 de eritrocite într-un minut, iar depășirea acestui număr constituie fenomenul patologic denumit hematurie. Hematuria poate fi provocată de numeroase afecțiuni generale (boli infecțioase acute și cronice, insuficiență hepatică, colagenoze, avitaminoze), afecțiuni renale (nefrite acute și cronice, nefrolitiază, nefrocalcinoza, oxaloza, tuberculoza, hidronefroza, infarctul renal, traumatisme lombare), afecțiuni ale căilor urinare (litiția vezicouretrală, tumori maligne și benigne, polipi vezicali, malformații vezicouretrale etc.).

Hematuriiile de origine glomerulară se caracterizează prin asociere cu cilindrii hematici. Mecanismul fiziopatologic al hematuriiilor glomerulare constă în diapedeza eritrocitelor prin filtrul renal hiperpermeabilizat.

Leucocituria glomerulară

Leucocituria este un semn general al afecțiunilor renale și al tractului urinar, fiind întâlnită mai frecvent în infecția căilor urinare și mai rar în procesele degenerative renale sau în glomerulonefrite. Leucocituria

asociată cu hematurii și cilindrii este, de regulă, de origine glomerulară. Ea se explică prin diapedeza abundentă a leucocitelor prin membrana filtrantă în cadrul glomerulonefritei cu componentă exudativă. Leucocituria mai mare de 100 în câmpul de vedere al microscopului se numește *piurie*.

Lipuria glomerulară

Lipuria nu este altceva decât prezența în urină a diferitelor fracții de lipide. Lipuria este consecința tulburărilor metabolice generale în cadrul sindromului nefrotic și al degenerescenței lipidice a epiteliului tubular.

Procese patologice intrarenale ce alterează filtrația glomerulară

Glomerulonefritele acute. Glomerulonefrita este inflamația în focar sau difuză a glomerulilor renali.

Cauzele glomerulonefritelor pot fi factorii biologici (bacterii – streptococi, stafilococi, enterococi, pneumococi, meningococi, Salmonella thyphi, Treponema pallidum, Yersinia enterocolitica; virusul hepatitei B sau C, HIV, rujeolei, varicelei, parotitei infecțioase, virusii Epstein-Barr, ECHO-, Cocksackie; rickettsii; paraziți – malarie, toxoplasmoză, trichineloză. Glomerulonefrită poate apărea în cadrul diabetului zaharat, amiloidozei, colagenozelor (LES, poliartrită reumatoidă), vasculitelor, în afecțiuni tumorale, după administrarea unor preparate medicamentoase (antibiotice, anticonvulsive, preparate cu conținut de Au, Bi, Hg), în complicații postvaccinale, în dereglări circulatorii (pericardita constrictivă), tromboza venelor renale.

Patogenie. Leziunile glomerulare pot apărea prin mecanisme imune (cele mai frecvente), metabolice, hemodinamice, toxice, infecțioase etc.

Leziunile imune fac parte din diferite grupe de reacții alergice: reacții citotoxice citolitice tip II (depunerea în glomeruli a autoanticorpilor contra unor antigene din componenta glomerulilor (de ex., anticorpi contra membranei bazale glomerulare); reacții alergice tip III (complecși imuni circulanți) sau complecși imuni formați *in situ*, intraglomerular; reacții alergice celulare tip IV cu participarea limfocitelor sensibilizate. Astfel, autoanticorpii antiglomerulari depistați în sindromul Goodpasture sunt specifici pentru un antigen din lanțul alfa 3 al colagenului de tip IV din componenta membranei bazale glomerulare și alveolare. Acești epitopi

sunt "ascunși" în interiorul moleculei de collagen, însă sunt "demascați" sub acțiunea unor factori nocivi (infecții, hidrocarburi ș. a.), care denaturează molecula de collagen.

În afară de anticorpii antimembranari, în glomerulonefrită se evidențiază și alți autoanticorpi – autoanticorpii antiendoteliali, care în glomerulonefrite și vasculite alterează celulele endoteliale, sporindu-le capacitatea de a fixa leucocite.

Antigenii din complecșii imuni circulanți pot fi *exogeni* (streptococi, parazitari, virusul hepatitei B sau C, substanțele chimice – săruri de mercur, aur) sau *endogeni* (neoantigeni tumorali, crioglobuline, nucleoproteide, tireoglobulina).

La un raport cantitativ optim dintre antigeni și anticorpi, se formează complecși imuni precipitanți, care sunt fagocitați de macrofage; la excesul antigenului se formează complecși imuni, care nu sunt fagocitați, circulă în sânge și se depun în diverse organe, unde inițiază reacții alergice alterative. Depunerea complecșilor imuni circulanți în rinichi este favorizată de suprafața endotelială mare, de fluxul sanguin abundent, de afinitatea electrostatică sau structurală cu componenții structurali ai filtrului glomerular.

Complecșii imuni circulanți se depun subendotelial sau în mezangiu, iar complecșii formați *in situ* se localizează subepitelial.

După depunerea complecșilor imuni, în glomerul urmează etapa de alterare a acestuia prin activarea sistemului complementului, a factorului Hageman, a sistemului coagulant și fibrinolic cu inițierea reacției inflamatorii. Reacția inflamatoare este asociată de hiperpermeabilitate capilară, emigrarea leucocitelor, activarea plachetelor, activarea factorului Hageman, conversia plasminogenului în plasmină, care, la rândul său, activează complementul – astfel se încheie cercul vicios, care perpetuează procesul. Un fragment al factorului Hageman activează kalikreina până la bradikinină (amină vasoactivă), ceea ce accentuează și mai mult leziunea celulară. Nu în ultimă instanță, are loc activizarea proceselor de peroxidare a lipidelor, agresiunea prin radicali liberi a oxigenului, proteaze, limfokine. Mai târziu se produce o transvazare de fibrină și o organizare a acesteia.

Polimorfonuclearele emigrate în glomerul eliberează substanțe biologice active (serotonina, histamina), care facilitează acumularea complexilor imuni, enzimelor lizozomale, care alterează structurile glomerulare. Eliberarea constituenților trombocitari (adenozintrifosfatul, serotonina, prostaglandinele, factorul antiheparinic și de agregare) sporește permeabilitatea vasculară, favorizând afluxul complexilor imuni și al leucocitelor.

O consecință generală a procesului este proliferarea celulelor epiteliale și mezangiale, din care cauză mulți glomeruli sunt blocați, iar glomerulii rămași neblocați devin hiperpermeabili.

Manifestările glomerulonefritei depind de localizarea leziunilor la nivelul nefronului:

- leziunile endoteliale și afectarea subendoteliului și membranei bazale conduc la agregarea leucocitelor, microangiopatii trombotice, vasoconstricție, blocul glomerulului; afectarea difuză bilaterală a rinichilor antrenează insuficiența renală acută;

- leziunile mezangiale generează proteinurie, hematurie;
- leziunile membranare subepiteliale conduc la proteinurie importantă;
- leziunile celulelor epiteliale conduc la apariția insuficienței renale rapid progresante.

Glomerulonefritele cronice. Din punctul de vedere al etiologiei și patogeniei, acestea se împart în două grupe mari – primare și secundare. Glomerulonefrita cronică primară are ca bază existența unui focar de infecție streptococică cu producția permanentă de anticorpi antirinichi. În patogenia glomerulonefritei cronice secundare sunt acceptate două mecanisme – reacția alergică de tip IV (celular) și reacția alergică de tip III (cu complecși imuni).

Glomerulonefrita cronică decurge prin predominarea proceselor proliferative – dezvoltarea abundentă a matricei mezangiale, care este neomogenă, conținând depuneri proteice, lipidice, fibre de collagen, depuneri granulare constituite din imunoglobuline G și complement. Uneori se observă depuneri focale subepiteliale, alterarea pedicelelor, focare de proliferare epitelială în interiorul cărora se găsesc depozite de fibrină ca expresie a coagulării intravasculare. Celulele endoteliale proliferază, îngroșând peretele capilar. Tubii suferă procese degenerative

și atrofici induse de reducerea circulației peritubulare. Aceste modificări morfologice și dereglări funcționale ale nefronului reprezintă substratul hematuriei microscopice, proteinuriei, hipertensiunii arteriale, edemelor, reducerii capacității funcționale renale.

Din *manifestările generale* ale glomerulonefritei cronice fac parte următoarele.

Hipertensiunea arterială este consecința mai multor mecanisme ce conduc la ischemia rinichiului – ca rezultat al leziunilor vasculare (arterioscleroza, proliferarea și îngroșarea endoteliului, blocul capilarelor cu leucocite, complecși imuni, microagregate și trombi). Ischemia nefronului declanșează sinteza de renină, care apoi induce formarea de angiotenzină și hipertensiunea arterială. Din alte mecanisme patogenetice ale hipertensiunii renale face parte pierderea de către rinichi a capacității de a inactiva substanțele presoare, deficitul sintezei de substanțe vasodilatatoare cu acțiune locală (prostaglandina E_2).

Proteinuria și hematuria sunt consecințe ale creșterii permeabilității membranei glomerulare. Proteinuria poate avea ca o consecință carența proteică, pierderea siderofilinei și anemia, iar din pierderea urinară a imunoglobulinelor și complementului rezultă imunodeficiențe secundare.

Leucocituria este rezultatul emigrării leucocitelor din patul vascular în cavitatea capsulei Bowman.

Cilindruria este prezența în urină a pseudostructurilor cilindrice formate în tubii renali din eritrocite, leucocite, proteine, lipide, săruri, care se filtrează în cantități excesive în cadrul procesului inflamator.

Oliguria consecutivă scăderii filtrației glomerulare se datorează reducerii numărului de glomeruli funcționali și creșterii numărului nefronilor lezați.

Anemia se explică prin micșorarea secreției de eritropoietină de către rinichiul lezat, carența de Fe și proteine, cauzată de anorexie, vomă, deprimarea eritropoiezei sub influența produșilor toxici, intensificarea hemolizei (toxică, infecțioasă).

Retenția hidrosalină (edemul, ascita, pleurezia) se explică prin acțiunea factorilor oncoosmotici – hipersecreția aldosteronului suscitată de hipoperfuzia renală cu retenția sodiului și proteinuria cu hipoproteinemie și scăderea

presiunii coloidosmotice în sânge. La toate acestea se adaugă hiperpermeabilitatea capilară, creșterea hidrofiliei tisulare, acidoza excretorie, hiperemia venoasă cardiogenă ș. a.

Hipoproteinemia (hipogamaglobulinemia, hipo- α 1-globulinemia), hiper- α 2 și hiper- α -globulinemia relative se datoresc în mare măsură proteinuriei. La factorii ce accentuează tulburările metabolice sus-numite se asociază și malabsorbția proteică, incapacitatea ficatului de a compensa prin sinteză pierderile sporite de proteine etc.

37.2. Dereglările reabsorbției canaliculare

Capacitățile de absorbție a diferitelor segmente tubulare nu sunt echivalente.

Epiteliul tubului proximal. Celulele tubului proximal (până la ansa Henle) asigură reabsorbția a 65% din filtratul glomerular total. Epiteliocitele tubului proximal manifestă un metabolism intens, conțin un număr mare de mitocondrii, care asigură procesele extrem de intense ale transportului activ de substanțe. Partea apicală a membranei citoplasmatică a celulelor epiteliale ale tubului proximal este dotată cu microvilozități și proteine transportoare ce realizează cotransportul substanțelor absorbite din lumenul tubular în interstițiu (glucoza și aminoacizii) și antiportul substanțelor secretate din sânge în tubi (ionii de hidrogen).

Segmentul subțire al ansei Henle. *Epiteliul segmentului subțire al ansei Henle este bogat în celule cu margine în perie, dar care conțin doar câteva mitocondrii, ceea ce indică o activitate metabolică redusă.* Porțiunea descendentă a segmentului subțire a ansei Henle este foarte permeabilă pentru apă, însă posedă o permeabilitate moderată pentru uree, sodiu și alți ioni. Porțiunea ascendentă a segmentului subțire este mai puțin permeabilă pentru apă decât porțiunea descendentă.

Segmentul îngroșat al ansei Henle. Celulele epiteliale ale segmentului îngroșat al ansei Henle sunt similare celor din tubii proximi. Ele sunt adaptate pentru transportul activ al sodiului și clorului din lumenul tubular în interstițiu, fiind practic impermeabile pentru apă și uree.

Tubul distal este împărțit în segmentul de diluție și porțiunea terminală. În segmentul de diluție se reabsoarbe foarte ușor o mare cantitate de ioni,

însă tubul este impermeabil pentru apă și uree. De aceea acest segment contribuie la diluarea lichidului tubular la fel ca și segmentul gros al ansei Henle. Epiteliul porțiunii terminale a tubului distal și a tubului colector este impermeabil pentru uree și, astfel, întreaga cantitate de uree trece în tubul colector pentru a fi eliminată cu urina definitivă. Ambele segmente absorb masiv sodiul cu concursul aldosteronului. Porțiunea terminală a tubului distal și tubul colector cortical conțin celule epiteliale speciale, numite celule intercalate, care secretă ionii de hidrogen printr-un mecanism activ contra gradientului de concentrație, controlând astfel echilibrul acido-bazic al lichidelor organismului.

Porțiunea terminală a tubului distal și a tubului colector este permeabilă pentru apă doar în prezența hormonului antidiuretic, fiind impermeabilă în absența acestui hormon, ceea ce reprezintă un mecanism de control al gradului de diluție a urinei și a menținerii homeostaziei hidrice.

Reabsorbția și secreția tubulară

Pe parcursul pasajului filtratului glomerular prin sistemul tubular renal, epiteliul tubular reabsoarbe din filtrat peste 99% de apă, precum și cantități mari de glucoză, aminoacizi, electroliți și alte substanțe. Substanțele reabsorbite trec în interstițiu și de aici în capilarele peritubulare și astfel se reîntorc în sânge, în timp ce concentrația acestora în urină scade. Alte substanțe sunt secretate din sânge în tubii renali, iar concentrația lor în urina tubulară crește. Reabsorbția și secreția prin epiteliul tubular au loc prin pinocitoză, difuziune liberă, difuziune facilitată, osmoză, prin potențial electrochimic și transport activ.

În tubii renali unele substanțe sunt în exclusivitate reabsorbite (glucoza), altele sunt supuse ambelor procese – reabsorbției și secreției (Na, K), iar unele substanțe sunt doar secretate (creatinina). Cea mai mare parte de substanțe sunt reabsorbite la nivelul tubilor proximali (cca 80%) – în întregime glucoza, mari cantități de apă (85%), ionii de Na și alți cationi, acizii aminați (98%), Cl⁻ (99%), HCO₃⁻ (80%), PO₄³⁻ (95%), K⁺ (100%), ureea (60%).

Reabsorbția fiecărei substanțe are mecanismele sale specifice.

Reabsorbția apei și a electroliților

La nivelul tubului proxim, sodiul și apa suferă un proces de reabsorbție activă. Reabsorbția sodiului la nivelul tubului proxim, numită reabsorbție

obligatorie, este activă, cu consum de energie și este cuplată cu retrosorbția pasivă obligatorie a apei. La nivelul ansei Henle se reabsorb 6% din apa filtratului, în tubul distal 9% și la nivelul tubului colector 4%. Reabsorbția apei la nivelul tubilor contorți distali se efectuează în prezența hormonului anti-diuretic (vasopresina). Vasopresina acționează asupra receptorilor specifici V_2 de pe membrana citoplasmatică a epitelocitului, activează adenilatciclaza intracelulară cu sinteza AMP-ciclic, care stimulează reorientarea agregatelor intramembranare în membrana lumenală și incorporarea în membrană a canalelor proteice, prin care apa poate să treacă liber.

Reabsorbția bicarbonatului se realizează într-un mod particular. Bicarbonatul din urina primară se leagă cu ionul de hidrogen secretat în tub cu formarea acidului carbonic. Ulterior acidul carbonic disociază în apă și dioxid de carbon, care difundează în interstițiu, unde se leagă cu ionul de hidrogen, formând acidul carbonic, care din nou disociază în ioni de hidrogen și bicarbonat.

Ionii de calciu și de magneziu se reabsorb activ, iar mai mulți anioni, în special, ionii de clor, se reabsorb prin difuzie pasivă, ca rezultat al gradientului electric care provine din reabsorbția cationilor.

Tulburarea reabsorbției apei în tubii proximali poate fi rezultatul conținutului sporit de substanțe osmotice nereabsorbite, ceea ce condiționează o diureză osmotică (diabetul zaharat, la administrarea diureticelor osmotice ca ureea, manitolul sau a furosemidului, care inhibă reabsorbția ionilor de Na). Diminuarea reabsorbției apei în tubii distali și colectori e determinată de insuficiența hormonului anti-diuretic, distrofia epitelului tubular și inreceptivitatea la acest hormon (diabetul insipid). Deoarece tubii colectori trec prin stratul medular al rinichiului, patologia interstițială (amiloidoza, scleroza renală) va conduce la tulburarea reabsorbției apei.

Reabsorbția sodiului. Pe suprafața bazală și laterală a celulei epiteliale tubulare se conține un sistem de ATP-aze, care scindează ATP-ul și folosește energia eliberată pentru a reabsorbi ionii de sodiu din celulă în interstițiu și în același timp, pentru a transporta ionii de potasiu în celulă. Deoarece din celulă prin ionii de sodiu sunt scoase trei sarcini electrice pozitive, dar cu ionii de potasiu sunt repompate numai două sarcini pozitive, interiorul celulei va avea un potențial negativ.

Transportul activ secundar se realizează prin intermediul multor tipuri de proteine transportoare de sodiu localizate în celulele epiteliale. Intrarea sodiului în celulă este cuplată cu transportul glucozei și aminoacizilor (cotransport). Ionii de clor sunt reabsorbiți prin cotransport în porțiunea îngroșată a segmentului ascendent al ansei Henle.

În porțiunea descendentă a ansei Henle ionul de Na este secretat. În porțiunea ascendentă a ansei are loc retenția de ioni de H și potasiu, datorită excesului de sarcină negativă produsă de reabsorbția activă a sodiului. La aceasta se adaugă și mecanismul activ de secreție a K, prin intermediul ATP-azei Na/ K dependente.

În cadrul acidozei în ansa ascendentă, la fel ca și în tubii proximi, este eliminat mai mult ionul de H decât ionul de K.

În tubii distali reabsorbția sodiului este reglată de aldosteron. Cel mai important stimulator al secreției aldosteronului este scăderea raportului de Na și K plasmatic. Aldosteronul acidifică urina și alcalinizează plasma. Reglarea secreției de Na este importantă atât pentru homeostazia osmotică, precum și pentru cea acido-bazică, având în vedere că acești ioni reprezintă 90% din totalul cationilor extracelulari.

Potasiul, care este reabsorbit la polul apical al celulelor epiteliale a tubilor proximi împreună cu Na și apa, este ulterior secretat în porțiunea ascendentă a ansei Henle și în tubii distali, împreună cu H⁺, în schimbul ionilor de Na. Eliminarea K⁺ în tubii distali și colectori sporește o dată cu creșterea concentrației intracelulare a acestuia, la fel și sub influența aldosteronului, care reține în același timp sodiul. Atunci când concentrația extracelulară de K⁺ sporește, acesta difundează în celulele epiteliale ale tubilor distali și colectori. O secreție pasivă a ionilor de K este determinată și de electronegativitatea tubilor uriniferi produsă de reabsorbția ionilor de Na.

Tulburarea reabsorbției Na⁺ este acuzată de insuficiența de aldosteron sau de blocarea acțiunii aldosteronului de către inhibitori (aldacton). O mare cantitate de ioni de Na se pierde în cadrul alterării sau atrofiei epiteliului tubular, ceea ce va conduce la deshidratări. Dereglarea reabsorbției ionilor de sodiu și a bicarbonaților se atestă în cadrul tulburărilor proceselor de acido- și amoniogeneză la nivelul epiteliului tubular, ceea ce va conduce la

instalarea acidozei. În aceste cazuri, incapacitatea rinichilor de a reabsorbi ionii de Na se traduce prin dishomeostazii osmotice, hidrice și acido-bazice.

Fosforul anorganic se reabsoarbe proximal în proporție de 80%-90%, iar *calciul* – 96% din cantitatea filtrată, restul fiind eliminat cu urina definitivă. Transportul transtubular activ al fosforului este inhibat de parathormon (care favorizează reabsorbția calciului) și de hormonii corticoizi (care inhibă și reabsorbția calciului). Vitamina D stimulează reabsorbția fosfaților. De menționat că reabsorbția calciului este influențată de calciemie (la concentrația calciului în sânge sub 8 mg/dL reabsorbția este stimulată, iar peste 10 mg% – inhibată).

Reabsorbția substanțelor cu valoare nutritivă:

În filtratul glomerular se conțin cinci grupe de substanțe cu valoare nutritivă deosebită pentru organism: glucide (glucoza), proteine, aminoacizi, ionii acetoacetat și vitaminele. Toate aceste substanțe sunt reabsorbite complet prin transport activ în tubii proximali.

Reabsorbția proteinelor. Prin filtrul renal, în decurs de 24 ore, trec cca 30 g de proteine. Aceasta ar reprezenta o pierdere masivă pentru organism, dacă ele nu ar fi readuse în sânge. Întrucât macromoleculele proteice au dimensiuni prea mari pentru a fi transportate prin mecanisme obișnuite, trecerea lor prin membrana celulei tubului proximal se realizează prin fenomenul de pinocitoză. Proteinele înglobate în epitelocit sunt scindate la nivelul endolizosomilor, iar produșii de hidroliză – la nivelul aminoacizilor, trec în circulația generală prin polul contralumenal al celulei tubulare. În filtrat mai sunt prezente și proteinele secretate de nefron – uromucoidul, mucoproteinele din componența membranei bazale glomerulare și produșii de degradare a fibrinei.

Proteinuriile tubulare se explică prin scăderea reabsorbției tubulare a proteinelor filtrate glomerular, o consecință a inflamației, distrofiei (amiloidoza, scleroza) sau descuamării epiteliului tubular, tulburărilor limfocirculației în rinichi.

Reabsorbția tubulară a glucozei

La concentrația normală în sânge (cca 100 mg/dL), glucoza este complet reabsorbită pe parcursul primei treimi a tubului proxim și în urina definitivă lipsește.

Mecanismul reabsorbției glucozei este următorul. Hexokinaza din membrana celulară a tubului proximal transformă glucoza în glucozo-6-fosfat, care intră în celulă, iar sub acțiunea ulterioară a glucozo-6-fosfatazei glucoza este eliberată de esterul fosfat și reîntoarsă în sânge. Până la concentrații de 170–180 mg/dL glucoza este în întregime reabsorbită; cantitatea ce depășește această glicemie pragală nu mai poate fi reabsorbită și rămâne în urina definitivă – survine glucozuria. Depășirea pragului renal de reabsorbție a glucozei este mecanismul glucozuriilor în hiperglicemiile fiziologice și, parțial, în diabetul zaharat. Glucozuria antrenează diureza osmotică, reducerea volumului de lichide extracelulare cu stimularea reabsorbției tubulare a ionilor de Na și glucoză, cu hiperglicemie secundară și scăderea temporară a glucozuriei. Hiperglicemia provenită din acest proces închide cercul vicios. Acesta este mecanismul patogenetic major în comele diabetice hiperosmolare și noncetonice.

Scăderea reabsorbției glucozei poate fi determinată de carența ereditară a enzimelor responsabile de reabsorbția glucozei (hexokinaza). În cazul în care deficitul de transport transtubular al glucozei este durabil, se vorbește de diabet renal glucozuric, mecanismul căruia constă în reducerea transportului maxim de glucoză.

Glucozuriile cu hipoglicemie se observă în adenoamele pancreatice cu hiperinsulinemie, deoarece insulina are un efect inhibitor asupra glucozo-6-fosfatazei renale.

Glucozuriile în intoxicații (uree, Pb, Hg) se explică prin efectul toxic direct asupra componentelor sistemului de transport transtubular. Astfel, diabetul renal întâlnit în intoxicațiile cu fericianură de K, este o consecință a efectului toxic asupra hexokinazelor renale.

Reabsorbția aminoacizilor

Reabsorbția tubulară a aminoacizilor se efectuează prin mecanisme active specifice fiecărui grup de aminoacizi cu afinitate specifică față de transportor. Mecanismele de reabsorbție a aminoacizilor funcționează prin difuziune în virtutea gradientului de concentrație. Fiecare aminoacid are un anumit punct tubular, în care valoarea reabsorbției este egală cu valoarea difuziunii; cu cât punctul de echilibru este situat mai proxim de tubul contort, cu atât eliminarea urinară a aminoacizilor respectivi va fi mai tardivă și mai redusă chiar în condiții de suprasolicitare a funcției tubulare.

Creșterea eliminării cu urina secundară a aminoacizilor se numește *aminoacidurie*. Aminoaciduria apare în cadrul defectelor ereditare ale enzimelor ce asigură transportul glucozei la nivelul tubilor proximi, în bolile renale cu alterări tubulare. Excreția excesivă de aminoacizi s-a depistat în cadrul catabolismului intens în combustii, în afecțiuni hepatice. Unele grupe de aminoacizi au mecanisme comune de reabsorbție. Astfel, în cadrul tulburării ereditare de reabsorbție a unui aminoacid (cistinei), se tulbură și reabsorbția altor aminoacizi (lizina, arginina, ornitina).

Defectul sistemelor enzimatică a epiteliului tubilor proximi apare în *sindromul Fanconi*, manifestat prin dereglarea reabsorbției aminoacizilor, glucozei, fosfaților cu instalarea acidozei. Pierderea fosfaților conduce la apariția rahitismului rezistent la vitamina D (diabetul fosfat).

Reabsorbția tubulară a ureei

Ureea este reabsorbită în proporție de 40% prin mecanisme pasive, care acționează pe tot parcursul sistemului tubular, în funcție de gradientii de concentrație tub – spațiu peritubular și de fluxul urinar. Rata excreției urinare a ureei este direct proporțională cu concentrația sanguină și invers proporțională cu permeabilitatea tubului distal.

Tulburările procesului de reabsorbție a ureei pot fi o consecință a unui dezechilibru glomerulotubular cauzat de leziuni ale glomerulului, cu eliminări mici de uree în ultrafiltrat, dar sunt uneori și consecințe ale patologiei strict tubulare. Hiperatabolismul proteic asociat cu modificări hidroelectrolitice importante, care suprasolicitează funcția tubulară, determină retenția ureei în sânge. Hemolizele acute, bolile infecțioase grave, arsurile, deshidratările, diareele sunt stări în care este depășită capacitatea de reabsorbție tubulară a ureei și retenția acesteia în sânge.

Procese patologice ce dereglează reabsorbția tubulară

Afecțiuni tubulare ereditare

Diabetul insipid nefrogen are la bază o anomalie ereditară, transmisă dominant și legată de sex și se caracterizează prin inactivitatea epiteliului tubului contort distal la acțiunea hormonului antidiuretic, ceea ce dereglează reabsorbția apei și conduce la poliurie. Se presupune că la baza procesului patologic stă un deficit enzimatic, astfel încât ADH-ul fixat pe celulele

tubulare nu poate activa receptorii citoplasmatici și ulterior adenilatciclaza și sinteza de AMP-ciclic – mesagerul permeabilizării tubului distal față de apă. Lipsa de răspuns la ADH-ul administrat exogen limitează localizarea leziunii, fie la nivelul receptorului, fie la nivelul enzimelor implicate în sinteza AMP-ului ciclic.

Diabetul renal glucozuric reprezintă o tubulopatie ereditară în care glucozuria apare la valori normale ale glicemiei. Se deosebesc două forme clinice ale diabetului renal glucozuric – diabetul renal glucozuric obișnuit, substratul căruia sunt nefronii cu leziuni importante și cu perturbarea procesului de reabsorbție activă proximă, și diabetul renal glucozuric, substratul căruia este populația nefronală cu leziuni severe și tulburări ale mecanismului de transport al glucozei.

Rahitismul rezistent la vitamina D este un sindrom, care poate fi ereditar sau dobândit. Boala se manifestă prin rahitism (la copii) sau osteomalacie (la adulți), cu hiperfosfaturie și hipofosfatemie, hipocalciurie și creșterea activității fosfatazei alcaline în sânge. Drept mecanism patogenetic al rahitismului rezistent la vitamina D se presupune a fi existența unui deficit în sistemul enzimatic al transportului tubular al fosfaților asociat cu pierderea capacității de răspuns la vitamina D și parathormon. Se consideră că ar avea loc și un deficit al absorbției de calciu și fosfați la nivelul intestinului printr-un hiperparatiroidism secundar.

Cistinuria este o anomalie ereditară cu transmitere recesivă. În formele severe se caracterizează prin eliminarea urinară, sporită a patru aminoacizi dibazici – cistina, lizina, arginina și ornitina. Concentrația plasmatică a acestor aminoacizi rămâne normală.

Sindromul de Toni - Debre - Fanconi este o tubulopatie complexă congenitală sau dobândită (prin intoxicații cu metale grele). Mecanismul modificărilor funcționale este determinat de blocaje enzimatic în celulele tubilor proximi sau de existența unor afecțiuni cu deficit enzimatic secundar. Deficitele enzimatic localizate la nivelul sistemelor transportoare împiedică generarea și utilizarea în ciclul Krebs a energiei necesare proceselor de transport. Consecințele pierderilor fosfaților, glucozei și aminoacizilor stau la baza simptomelor clinice – poliuriei, constipației, rahitismului vitaminorezistent (la copii) sau osteomalaciei (la adulți).

Sindromul Hartnup este o afecțiune familială transmisă printr-o genă autosomală recesivă. Boala se manifestă printr-o simptomatologie asemănătoare pelagrei. În urina acestor bolnavi unii aminoacizi, ca alanina, serina, asparagina, glutamina, valina, fenilalanina, tirozina, triptofanul, histidina și citrulina, se află în cantități foarte mari, alții, ca taurina, glicina, cistina, acidul glutamic, lizina, în cantități normale sau moderate.

În sindromul Hartnup se constată tulburarea absorbției intestinale și reabsorbției tubulare a triptofanului, precum și diminuarea transformării triptofanului în nicotinamidă. Consecința acestor tulburări este, pe de o parte, aminoaciduria, pe de altă parte – producerea unor cantități sporite de indican, care se elimină cu urina.

Diabetul salin renal (pseudohipoaldosteronismul) face parte din tubulopatiile cu transmitere autosomală recesivă. Este caracterizat prin pierderi urinare de sare în condițiile unui aport normal, ca urmare a insensibilității tubilor la acțiunea aldosteronului. Lipsa răspunsului tubului în diabetul salin renal localizează procesul fie la nivelul receptorului tubular, fie la nivelul transmiterii informației de la receptorul aldosteronic la efectul tubular. În consecință, se instalează hiponatremia, hipocloremia și hipocalcemia, voma, anorexia, oprirea creșterii somatice, tegumentele palide, adinamia, ascensiunile febrile.

Sindromul Bartter (hipokaliemia cronică ereditară) este o afecțiune cu transmitere recesivă. Boala are ca substrat o hipertrofie a aparatului juxtaglomerular și se traduce prin hipokaliemie și hiperpotasiurie, hipernatriemie, alcaloză. Veriga principală patogenetică este reducerea volumului de lichid extracelular (prin diureza osmotică antrenată de ionii care nu se reabsorb), prin creșterea reninei plasmatică, tensiunea arterială normală (prin eliminarea de prostaglandine E), sporirea secreției de aldosteron și alcaloză hipokaliemică.

Tendința de excretație a Na^+ se manifestă prin scăderea volumului extracelular, ceea ce va activa sistemul renină - angiotensină - aldosteron, hiperaldosteronism secundar cu reabsorbția ionilor de sodiu în schimbul ionilor de K, hipokaliemie.

Sindromul Lowe (sindromul oculocerebral) este o afecțiune ereditară cu transmitere recesivă legată de sex. O serie de manifestări extrarenale (întârziere statuto-ponderală, osteoporoză, retardare mintală, hipotonie

musculară, areflexie tendinoasă, cataractă, glaucom și nistagmus) este asociată leziunilor tubulare proximale (proteinurie, hiperaminoacidurie, glucozurie, fosfaturie) și distale (eliminări masive de acizi organici neaminați, scăderea capacității de concentrare a urinei, acidoză hipercloremică și hipercalcemică cu scăderea capacității de reabsorbție a bicarbonaților. Histologic se determină tubi atrofici, fibroză interstițială focală, hialinizări glomerulare.

Dereglaarea mecanismelor de diluție și concentrare a urinei

Diluția și concentrarea urinei reprezintă două procese, prin intermediul cărora se realizează fie reținerea electroliților (procesul de diluție), fie economisirea de apă (procesul de concentrație). Economisirea de electroliți în procesul de diluție se realizează prin eliminarea excesului de apă cu cantități mici de electroliți. Economisirea de apă prin procesul de concentrare se realizează datorită eliminării excesului de electroliți cu cantități mici de apă.

Elementul fundamental al mecanismelor de diluție și concentrare a urinei este reprezentat de variațiile concentrației osmolare a interstițiului renal, care crește progresiv în direcția cortico-medulară: în regiunea corticală egală cu 300 mOsm-l, iar în cea medulară și papilară – 1200- 1400 mOsm-l. Menținerea acestui gradient este posibilă datorită următoarelor particularități:

- impermeabilității pentru apă și permeabilității pentru ionii de Na a segmentului ascendent al ansei Henle;
- dependenței permeabilității epiteliului tubular de hormonul antidiuretic;
- dependenței reabsorbției distale a Na^+ de aldosteron;
- difuziunii ureei din tubul colector în interstițiu.

Mecanismele care fac posibilă diluția și concentrarea urinei depind de activitatea diferențiată a segmentelor tubului urinifer, de particularitățile irigației sanguine peritubulare și ale țesutului interstițial, toate aceste structuri formând o unitate morfofuncțională. Funcțiile acestei unități pot fi tulburate de hiposecreția hormonului antidiuretic (diabetul insipid), în polidipsie cu consumul exagerat de apă, la lezarea directă a tubilor, în boli renale cronice (pielonefrite cronice, uropatii obstructive, nefrite interstițiale cronice).

Osmolaritatea urinei definitive variază mult – rinichiul normal elaborează urină cu osmolaritatea între 1005–1035 mOsm-l, ceea ce se numește *normostenurie*.

Hipostenuria (diureza apoasă) este o tulburare a mecanismului de diluție și concentrare a urinei, caracterizată prin elaborarea urinei cu o osmolaritate mai mică decât cea a plasmiei. Aceasta se întâlnește în hiperhidratări, diabet insipid, faza compensată a insuficienței renale cronice și se asociază cu poliurie. Poliuria hipostenurică poate fi consecința leziunilor tubilor contorți distali, incapabili de a concentra urina hipotonică din segmentul ascendent al ansei Henle. Urina hipotonică trece în tubii colectori, care nu mai posedă capacitatea de a concentra urina, aceasta eliminându-se neconcentrată. Hipostenuria mai apare datorită areactivității epitelului tubular la acțiunea hormonului anti-diuretic.

Izostenuria este o dereglare a mecanismului de diluție și concentrare a urinei, caracterizată prin eliminarea urinei definitive cu osmolaritatea egală cu cea a plasmiei sangvine deproteinizate. Această tulburare apare în cadrul leziunilor difuze ale epitelului tubilor renali, ale canalului colector, ale leziunilor la nivelul ansei Henle. În acest caz nu se efectuează trecerea ionilor de Na fără apă în interstițiu și diluția (hipotonizarea urinei) în ramura ascendentă a ansei Henle, de asemenea, nu este posibilă nici hipertonzarea interstițiului.

Hiperstenuria se caracterizează prin elaborarea urinei cu osmolaritatea peste 1035 mOsm-l și se întâlnește în stările de deshidratare, în diabetul zaharat etc. Această tulburare caracterizează, de obicei, oliguria.

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic reprezintă un complex de simptome caracteristice dereglării funcțiilor renale – proteinurie, hipoalbuminemie, disproteinemie, hiperlipidemie și edeme. Sindromul nefrotic se poate dezvolta primar, precum în cazul nefrozei lipoide, glomerulonefritei membranoase, glomerulonefritei membranozoproliferative. La copii s-a depistat sindromul nefrotic congenital. Sindromul nefrotic secundar se dezvoltă în cazul glomerulonefritei cronice, amiloidozei, nefropatiei gravidelor, în boala serului, artrita reumatoidă, în intoxicații cu săruri de metale grele ș. a.

La baza sindromului nefrotic de orice etiologie stă alterarea podocitelor și a membranei bazale glomerulare de complexe imune, sedimentarea amiloidului, a maselor hialino-fibrinoase și sporirea permeabilității filtrului glomerular pentru proteinele plasmatiche.

Mecanismul majorării permeabilității filtrului glomerular în nefroza lipoidă constă în pierderea sialoproteinelor din membrana filtrantă, care menține bariera

electrostatică și împiedică filtrarea moleculelor de proteine polianionice. Prin filtrul glomerular hiperpermeabil în urina primară se filtrează albuminele (până la 15–20 g în 24 ore), ceea ce determină hipoproteinemia (hipoalbuminemia). Concentrația proteinelor plasmatică se reduce până la 30–20 g/l. Hipoalbuminemia, la rândul său, determină scăderea presiunii oncotice a plasmei și extravazarea lichidului în spațiul interstițial. Hipovolemia consecutivă induce excitarea volumoreceptorilor cu eliminare de aldosteron, a osmoreceptorilor cu eliminarea hormonului antidiuretic și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu reținerea apei și a ionilor de Na în organism.

În cadrul sindromului nefrotic, în sânge, paralel cu hipoalbuminemia, crește conținutul α_2 - și β - globulinelor, se dezvoltă hiperlipidemia prin acumularea lipoproteinelor cu densitate joasă și foarte joasă, crește nivelul de colesterol și fosfolipide. Ca factori patogenetici primordiali, ce contribuie la instalarea hiperlipidemiei, sunt considerate scăderea activității lipazei lipoproteice și intensificarea funcției lipoproteinsintetice a ficatului. Lipoproteidele se filtrează parțial în urina primară, apare lipiduria, iar acumularea proteinelor și lipidelor în urina primară conduce la distrofia epitelului canalicular.

Ca rezultat al creșterii permeabilității filtrului glomerular, cu urina definitivă se elimină și alte substanțe proteice, cum ar fi transferina, imunoglobulina G, antitrombina III, factorii plasmatici ai coagulării – IX, XI, XII. În rezultatul pierderii acestor substanțe, la bolnavii cu sindromul nefrotic se dezvoltă tromboemboliile, scade rezistența imunologică, apar anemii deficitare de Fe, hipovitaminoze D și C, hipocalcemie.

Complexul de simptome descris se referă mai mult la tabloul clinic al sindromului nefrotic primar. În cazul sindromului nefrotic secundar sunt prezente și simptomele specifice bolii, pe fundalul căreia s-a dezvoltat acest sindrom.

37.3. Dereglările secreției tubulare

Secreția activă a ionilor de K, în schimbul reabsorbției active a ionilor de sodiu, începe în tubul distal și continuă și în tubul colector. (Ionii de Na se pot schimba și cu ionii de H, în conformitate cu necesitățile actuale ale organismului). Schimbul ionilor de Na și K se realizează în urma modificărilor gradientului lor

de concentrație, prin intermediul unei pompe Na - K, care reabsoarbe sodiul din tubi și elimină din celulă în urină ionii de H sau K. La aceasta se asociază și transferul de Cl⁻. Ionii de Na sunt schimbați pe ionii de H în caz de acidoze, iar pe ionii de K în caz de alcaloze. Astfel, creșterea concentrației de K în sânge în alcaloză induce creșterea secreției renale a aceluiași ion, însă inhibă secreția ionilor de H, care, reținându-se în sânge, scade valoarea pH-ului până la valori normale. Din contra, scăderea concentrației ionilor de K în sânge, în acidoze induce scăderea secreției tubulare a aceluiași ion, însă crește secreția ionilor de H, ceea ce va conduce la alcalinizare și la normalizarea pH-ului.

Amoniacul se formează din glutamină sub influența glutaminazei în epiteliocitele tubilor pe întreg parcursul cu excepția segmentului subțire a ansei Henle. Acceptând ionul de hidrogen secretat în lumenul canalicular, NH₃ se transformă în ion NH₄⁺. Ionul de amoniu se combină cu clorul urinar și se elimină prin urină sub formă de clorură de amoniu conform reacției: NH₄⁺ + Na⁺ Cl⁻ = NH₄⁺ Cl⁻ + Na⁺. În schimbul ionului de amoniu se reabsoarbe ionul de sodiu.

Procesul de amoniogeneză contribuie la eliminarea din organism a valențelor acide în schimbul valențelor alcaline și la menținerea echilibrului acidobazic.

În caz de reducere a masei nefronilor funcționali, de exemplu, în insuficiența renală cronică, secreția ionilor de hidrogen scade, deoarece viteza filtrației glomerulare este sub nivelul de 40 ml/ min, ceea ce se soldează cu acumularea ionilor de hidrogen în sânge și cu dezvoltarea acidozei excretorii. Acidoza cronică, la rândul său, conduce la progresarea patologiei renale.

În bolile caracterizate prin alterări tubulare se dereglează procesul de secreție a ionilor de hidrogen și formarea ionilor de amoniu, ceea ce reduce rezervele bazice din organism. Incapacitatea canaliculelor renale de a secreta H⁺ și de a reabsorbi bicarbonații conduce la apariția acidozei canaliculare distale și proximale.

În cadrul acidozei canaliculare distale se dereglează funcția de acidulare a urinei, determinată de incapacitatea porțiunii terminale a nefronului de a regla gradientul H⁺, ceea ce conduce la micșorarea excreției amoniului. Se presupune că aceste dereglări depind de deficitul sistemelor enzimaticice de transport determinate ereditare. Ca sindrom, acidoza distală poate fi întâlnită

în hipergamaglobulinemie, hepatită cronică activă, hiperparatireoză primară, uropatii obstructive.

În acidoza proximală este tulburată capacitatea canaliculelor de a reabsorbi bicarbonații. Patologia poate avea caracter ereditar (boala Wilson, cistinoza) sau se depistează ca sindrom în bolile sistemice și la administrarea preparatelor diuretice inhibitori ai carboanhidrazei (diacarb). În cadrul acidozei tubulare proximale se tulbură nu numai transportul ionilor de hidrogen, ci și al substanțelor reabsorbite proximal – glucoza, fosfații, acidul uric și aminoacizii. Complexul tulburărilor enumerate se atestă ca sindromul Fanconi.

Secreția ionilor de H în tubul contort distal și în cel colector se efectuează activ, împotriva gradientului de concentrație. Această secreție contribuie, pe de o parte, la recuperarea ionilor de sodiu, pe de altă parte – la eliminarea acizilor din organism, care asigură menținerea în limitele normale a pH-ului sanguin. Secreția ionilor de H stă la baza procesului de acidifiere a urinei. Ionii de H devin “liberi” în celula tubulară sub influența anhidrazei carbonice, care catalizează sinteza acidului carbonic din CO_2 și H_2O . Acesta din urmă disociază în H^+ și HCO_3^- . Schimbul ionic se efectuează prin două mecanisme principale:

1) schimbul ionic dintre H^+ și Na^+ în procesul de reabsorbție a bicarbonaților (descriș mai sus);

2) schimbul ionic dintre H^+ și Na^+ prin transformarea fosfatului disodic (Na_2HPO_4) din lumenul tubular în fosfat monosodic (NaH_2PO_4). Astfel, un ion de Na este reabsorbit în schimbul unui ion de H, care se elimină prin urină sub formă de fosfat monosodic (acid) conform reacției: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{H}^+ = \text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}^+$. Ionul de Na se combină cu ionul HCO_3^- și trece în sânge sub formă de bicarbonat de sodiu, iar fosfatul acid se elimină prin urină. Atunci când pH-ul urinar atinge valoarea de 4,5 – 4,8, transportul ionilor de H se stopează și acesta se acumulează în organism.

37.4. Dereglările evacuării urinei

Vehicularea urinei pe traseul urinar poate fi blocată de diverse procese la orice nivel: la nivelul tubilor renali, al bazinetului, ureterelor, vezicii urinare, uretrei. Consecința finală a blocării evacuării urinei este nefropatia obstructivă și uropatia obstructivă.

Nefropatia obstructivă este genericul, care întrunește totalitatea de leziuni renale apărute consecutiv (secundar) obstrucției tractului urinar. Severitatea lezării parenchimului renal depinde de natura, localizarea și durata obstrucției, de presiunea urinei proximal de obstrucție.

Uropatia obstructivă este genericul, care întrunește modificările structurale apărute în tractul urinar (nu în rinichi) proximal de locul obstrucției. Poate exista izolat, fără leziuni parenchimotoase sau în asociere cu nefropatii.

Nefropatiile obstructive

Cauzele nefropatiilor obstructive sunt toți factorii care împiedică scurgerea normală a urinei: urolitiaza, adenomul prostatic, tumoarea pelvină, tumoarea extrinsecă sau intrinsecă a căilor urinare, bridele vasculare sau fibroase etc.

Veriga principală patogenetică a nefropatiilor obstructive este creșterea presiunii urinei în căile urinare și, consecutiv, în tubii renali până la capsula Bowman. Aceasta diminuează gradientul de presiune intracapilară și intracapsulară, ceea ce diminuează, sau chiar sistează filtrația. La fel, există un gradient de presiune proximo-distal pe traseul căilor urinare, care asigură vehicularea urinei prin sistemul tubular, calice, bazineț, ureter și vezică. Când fluxul urinar este interceptat la orice nivel al tractului urinar, vehicularea urinei distal de obstacol se oprește. Datorită distensibilității și structurilor valvulare, tractul urinar extrarenal acumulează o cantitate de urină, protejând sistemul tubular intrarenal de presiunea anormal crescută. Pe măsura acumulării urinei în volum, ce depășește distensibilitatea căilor urinare, efectul protectiv diminuează și crește presiunea intratubulară până la valori egale cu presiunea intracapilară cu sistarea procesului de filtrare. Presiunea intrabazinețală persistent crescută comprimă și lezează parenchimul renal, mai întâi în regiunea papilei renale, iar ulterior și în întreg parenchimul – survine etapa alterării organice a parenchimului renal.

În nefropatia obstructivă apare frecvent pielonefrita, care reprezintă factorul patogen secundar. Necroza papilară, expresia maximă a suferinței țesutului renal din cadrul nefropatiei obstructive, este efectul comun al obstrucției și infecției urinare.

Una din cauzele frecvente ale patilor obstructive este *urolitiiza*.

Urolitiiza

Etiologia. Cauzele nefro- și urolitiizei convențional pot fi clasificate în două grupuri:

1. cauze exogene:

a) consumul apei ce conține o cantitate exagerată de ioni de Ca;

b) consumul alimentelor hipovitaminizate (în special, deficitul vitaminei A);

c) factori infecțioși: infecțiile căilor urinare, tractului digestiv, ale aparatului genital.

2. Cauze endogene:

a) tulburările metabolismului (podagra, boala mielomică);

b) endocrinopatii (disfuncții tiroidiene și paratiroide).

Condițiile de bază pentru dezvoltarea uro- și nefrolitiizei pot fi:

1) reducerea conținutului urinar de solubilizanți ce mențin sărurile urinare în stare dizolvată (ureea, creatinina, xantina, citrații) și de inhibitori ai cristalizării sărurilor (pirofosfat anorganic);

2) sporirea în urină a conținutului de agenți ce declanșează procesul de cristalizare a sărurilor (mucoproteine, săruri ale acidului piruvic, colagen, elastina);

3) modificarea pH-ului urinei: la un pH egal cu 5,0 se sedimentează preponderent sărurile acidului uric, la pH 7,0 – sărurile de amoniu și fosfatul de Ca;

4) majorarea concentrației sărurilor în urină;

5) tulburarea evacuării urinei – urostaza.

Patogenia. Patogenia urolitiizei în prezent nu are o interpretare univocă. Ținând cont de faptul că “pietrele” urinare constau dintr-un component organic și unul mineral, pentru explicația dezvoltării nefrolitiizei au fost propuse două teorii.

Conform teoriei de cristalizare, procesul de formare a calculilor este inițiat de cristalizarea sărurilor și includerea ulterioară a componentilor organici (fibrina, colagenul).

Conform teoriei coloidale, se consideră că la început se formează matricea organică și pe această matrice are loc cristalizarea sărurilor.

Urina este o soluție cu conținut bogat de substanțe dizolvate în concentrații ce depășesc cu mult limita lor de solubilitate. Echilibrul fiziologic al concentrației substanțelor litogene și al inhibitorilor cristalizării sărurilor și formării de calculi reprezintă factorul ce menține sărurile în stare dizolvată și previne sedimentarea lor. Dereglarea acestui echilibru este mecanismul patogenetic principal al calculogenezei. Există legități generale ale litogenezei comune pentru toate cazurile. În plus, există o serie de particularități litogenice, etiologice și clinice, caracteristice urolitiazii infantile. La copii, urolitiazia apare frecvent pe fundalul diferitelor malformații congenitale în aparatul urinar și în diferite perturbări metabolice, condiții prin care afecțiunea progresează rapid.

Litiaza renală debutează în contextul infecțiilor aparatului urinar sau se asociază la infecțiile apărute primar, uneori fiind dificil a preciza relațiile de cauză-efect. Noțiunea de *calculi infecțioși* presupune concremente constituite din fosfat de magneziu, fosfat de amoniu și apatite carbonice la formarea cărora se implică decisiv, infecțiile aparatului urinar.

Un factor absolut indispensabil pentru constituirea calculilor infecțioși este scindarea rapidă a ureei sub acțiunea ureazei bacteriene, până la amoniac și dioxid de carbon. Doar în prezența acestei enzime rezervele alcaline ale urinei, concentrația de amoniu, bicarbonatul și carbonatul devin suficiente pentru cristalizarea triplu fosfaților și apatitei carbonice. Ureaza este secretată doar de unele bacterii, de aceea multiplicarea lor în urină constituie veriga patogenetică principală a calculogenezei. Se cunosc peste 45 de specii microbiene producătoare de urează, cel mai frecvent (72%) fiind izolat *Proteus*. Mult mai rar se identifică *Klebsiella*, *Pseudomonas* și alte specii. (De notat că cel mai frecvent agent patogen al infecțiilor aparatului urinar este *Escherichia coli* care nu produce urează.)

Este evident faptul că toți factorii ce predispun la apariția infecțiilor urinare, inclusiv anomaliile de dezvoltare a organelor aparatului urinar, refluxul vezico-ureteral, disfuncțiile neurogene ale vezicii urinare, sunt concomitent și factori de risc pentru dezvoltarea urolitiilor infecțioși. Pe de altă parte, înlăturarea acestora diminuează mult incidența recidivelor infecțiilor reno-urinare, deci și recidivele urolitiazii.

Calculii metabolici sunt o consecință a dismetabolismelor general asociate prin eliminarea în exces cu urina a diferiților metaboliți: ionii de calciu, oxalați, citrați, acidul uric, cistina ș. a.

Hipercalciuria poate fi o consecință a imobilizării îndelungate, a hiperdozării vitaminei D, acidozei tubulo-renală, hiperparatireoidismului primar etc. Hipercalciuria primară este în relație cu absorbția exagerată a calciului la nivel de intestin, care determină sporirea moderată a calciului în lichidele extracelulare, suprimarea producției de parathormon și, ca urmare, inhibiția reabsorbției calciului în tubii renali. Hipercalciuria renală reprezintă un deficit de reabsorbție tubulară a calciului – primară sau dobândită, care determină incapacitatea rinichilor de a reține calciul, acesta eliminându-se în exces cu urina.

Hipocitraturia reprezintă o verigă substanțială a lanțului patogenetic de evoluție a Ca-urolitiazăi. Calciul ionizat formează complecși cu citrații, care se prezintă ca inhibitori de mare forță ai cristalizării oxalaților calcici din urină. Hipocitraturia manifestată este un semn premontoriu de acidoză tubulară, care adesea asociază nefrolitiază. În pofida celor stabilite, examinarea stării acido-bazice la pacienții cu urolitiază calcică recidivantă și hipocitraturie nu atestă o stare de acidoză metabolică pregnantă. Ulterior s-a depistat că în procesul de reglare a excreției citraților este esențială nu atât acidoza sistemică, cât acidoza intracelulară din epiteliul tubilor proximali, care suprimă transportul natriului citrat prin marginea “în perie”. Deperdițiile urinare de bicarbonați cu descindere în acidoză intracelulară și hipocitraturie se pot induce și prin administrarea excesivă de calciu.

Monitorizarea proceselor de precipitare a sărurilor de Ca este o prerogativă a inhibitorilor proteici de cristalizare a substanțelor dizolvate în urină. Printre aceștia se consemnează glicozaminoglicanii, nefrocalcina, uropontina, glicoproteina Tamm- Horsfall, litostatina renală. Mecanismele principale, care se opun proceselor de litogeneză, sunt cele de inhibiție a sărurilor de Ca, de încastrare a cristalelor, regenerarea uroteliului și prevenirea aderării la acesta a sărurilor.

Hiperoxaluria constituie un factor litogen cu pondere mai mare în raport cu hipercalciuria. Până la 90% de oxalați urinari sunt de origine endogenă, constituind produșii metabolici finali ai unor substanțe, în primul rând, ai

carbonaților și acizilor aminați. Se evidențiază hiperoxaluria primară și secundară.

Hiperoxaluria primară este o maladie ereditară cu transmitere autosomal-recesivă. În funcție de caracterul defectului enzimatic, această patologie include două variante. Prima presupune deficitul de enzimă hepatică alanin-glicoxilat-aminotransferaza cu excreția urinară a acizilor oxalic, glicolic și glicooxalic. A doua variantă este cauzată de carența D-glicerat-dehidrogenazei. Pentru această variantă nu este caracteristică hiperexcreția de acid glicolic și glicooxalic.

Hiperoxaluria secundară sau exogenă se poate iniția prin consumul excesiv de acid oxalic, absorbție intensă de oxalați în tubul digestiv, în urma diferitelor afecțiuni intestinale sau după intervenții chirurgicale pe tubul digestiv.

Absorbția de oxalați la nivel de intestin este un proces pasiv, în mod normal absorbindu-se până la 10% din cantitățile ingerate. Calciul ionic formează cu acidul oxalic un complex dificil solubil, ceea ce limitează absorbția oxalaților, în timp ce deficiența calciului favorizează absorbția oxalaților. Concentrația calciului intestinal poate fi redusă în carența alimentară, consumul alimentar excesiv de acizi grași liberi care leagă calciul, în afecțiuni ale tubului digestiv, intervenții pe intestin. Toate cele enumerate constituie fundalul favorabil absorbției de acid oxalic liber și deschiderii spre hiperoxalurie.

Hiperuricozuria este considerată un factor esențial de risc pentru inițierea nefrolitiazii urice. Hiperuricozuria se depistează atât pe fundal de hiperurichemie, cât și la valorile normale ale acidului uric în sânge.

Una din premisele studiate recent ale producției excesive de acid uric este deficitul enzimei hipoxantinguanidin-fosforiboziltransferază. În funcție de gradul acestui deficit, se constată un diapazon foarte larg de semne clinice, sistematizate ca sindromul Lesch-Nyhan. Boala se manifestă prin coreartroză, diferite tulburări neurologice și poate determina insuficiența renală deja în perioada infantilă.

Excreția exagerată a acidului uric poate fi și de origine renală – în acest caz hiperuricozuria evoluează în lipsa hiperuricemiei. Hiperuricozuria poate fi adesea un element al afectării globale a transportului tubulo-renal,

caracteristic unor stări morbide (sindromul Fanconi, boala Willson, cistinoza etc.), dar poate fi și secundar ca o stare de hiperhidratare și hiponatriemie.

Hiperuricozuria este un factor de risc pentru formarea concremențelor de oxalați calcici. Este o deducție sugerată de excreția sporită de acid uric ce caracterizează funcția renală a bolnavilor cu forme grave de urolitiază prin calciu oxalic. Urații pot constitui nucleeele de precipitare a calciului oxalic, epuzând inhibitorii naturali ai cristalizării sărurilor dizolvate în urină.

Acidul uric este sintetizat din xantină sub acțiunea enzimei specifice – xantinoxidazei. Așadar, un deficit ereditar al denumitei enzime poate determina concentrația supranormativă a xantinei în sânge și urină. Potențialul nefrototoxic al xantinei rezidă din înaltul său clearance filtrațional și reabsorbția practic imposibilă. De cele mai dese ori, xantiniuria este de natură iatrogenă, fiind provocată de blocarea xantinoxidazei prin alopurinol indicat în hiperproducția de acid uric. Un semn caracteristic al xantiuriei este colorația în oranj a urinei.

Cistinuria este o afecțiune familială cauzată de defectul genetic al absorbției tubulare a cistinei și altor aminoacizi dibazici: lizinei, ornitinei și argininei.

Cistinuria clasică se transmite recesiv-autosomal, trebuie diferențiată de cistinuria izolată, de imaturitatea tubilor renali ai nou-născuților, de aminoaciduria generalizată (sindromul Fanconi) și de acidemiile organice. Asocierea frecventă a cistinuriei la o serie de alte dismetabolisme nu exclude prezența uroliților din calciuoxalat și acid uric, cistina însăși constituind nucleul de cristalizare a acestor săruri.

Consecințele nefrolitiaziei sunt hidronefroza, nefroscleroza, pielita, pielonefrita, abscesele renale.

37.5. Dereglările funcției endocrine a rinichilor

Funcția endocrină este exercitată de aparatul juxtaglomerular al rinichiului, care incretă renina, factorul vasodilatator medulina, eritropoietina și kininogeninele.

Renina este o enzimă proteolitică sintetizată de către celulele granulare juxtaglomerulare. Eliberarea reninei în circulația sangvină este declanșată de stimuli proveniți la nivelul diverselor formațiuni ale aparatului

juxtaglomerular. Renina eliberată în sângele circulant inițiază o cascadă de reacții metabolice, conform schemei din *fig. 37.1*. Rezultatul final este conversia angiotensinogenei inactive în angiotensină activă.

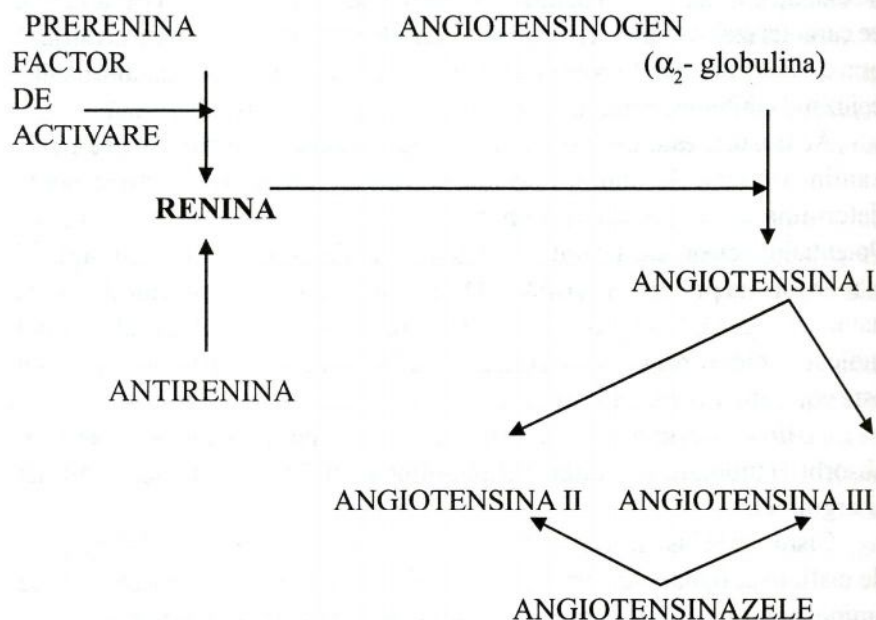


Fig. 37.1. Componentele sistemului renin-angiotensină.

Actualmente la sistemul renal renină-angiotensină s-au mai adăugat adevărate sisteme renin-elaboratoare depistate și în alte organe. Astfel de substanțe renin-like, denumite izorenine, au fost semnalate în glanda submaxilară, uter și placentă, lichidul amniotic, limfă, peretele arterelor și miocardului, țesutul nervos și, mai ales, în hipofiză și epifiză.

Reglarea secreției reninei la nivelul aparatului juxtaglomerular se realizează prin intermediul mai multor factori:

- fluxul sangvin renal;
- variațiile sodiului plasmatic și urinar;
- volumul sangvin total;
- modulații ale activității nervoase vegetative.

Rolul sistemului renină-angiotensină. S-a constatat că angiotensina activă are două acțiuni necontestate: efect vasoconstrictor și aldosteron-eliberator. În afara acțiunii proprii, angiotensina exercită o serie de acțiuni mediate de către catecolamine și aldosteron. Sistemul renină- izorenină-angiotensină se comportă ca un sistem hormonal unitar. Diverșii excitanți fiziologici (ischemie, hiponatriemie, hipovolemie, hipotensiune etc.) determină eliberarea de renină și izorenină tisulară, urmată de sporirea conținutului de angiotensină cu efectele vasculare, metabolice și comportamentale generale ce se întregesc și se completează reciproc. Prin acțiuni vasoconstrictoare, aldosteroneliberatoare și stimulative asupra sistemului simpatoadrenal, sistemul renină-angiotensină determină creșterea rezistenței periferice și volemiei, generând astfel hipertensiunea arterială. Creșterea presiunii arteriale poate să apară fie ca reacție compensatoare tranzitorie în caz de hipotensiune, hipovolemie, ischemie renală, fie ca fenomen persistent întreținut de alterarea morfofuncțională a parenchimului renal.

În afară de implicațiile prin efecte vasoconstrictoare, în diferite sindroame hipertensive, sistemul renină- angiotensină se manifestă și prin perturbarea secreției normale de aldosteron. Activitatea reninei plasmatică prezintă valori majorate în diverse forme de hiperaldosteronism secundar, însoțite de hipertensiune și edeme.

Eritropoietina. În urma hipoxiei, în circulația sistemică apare un factor cu acțiune stimulative asupra eritropoiezei. Acest factor a fost denumit factor stimulator al eritropoiezei (FSE) sau eritropoietină. S-a precizat că eritropoietina este produsă în cea mai mare parte la nivelul rinichiului.

Referitor la mecanismul de formare și la efectele eritropoietinei s-a stabilit o analogie cu sistemul renină-angiotensină și plasmakinine. Eritropoietina s-ar produce, ca și angiotensina și plasmakininele biologic active, în urma acțiunii enzimatică asupra unei globuline plasmatică.

De asemenea, se poate afirma că eritropoietina face parte din grupul polipeptidelor plasmatică, biologic active. Stimularea eritropoiezei prin eritropoietină determină majorarea volumului globular sanguin, în timp ce angiotensina și plasmakininele intervin în reglarea volumului plasmatic.

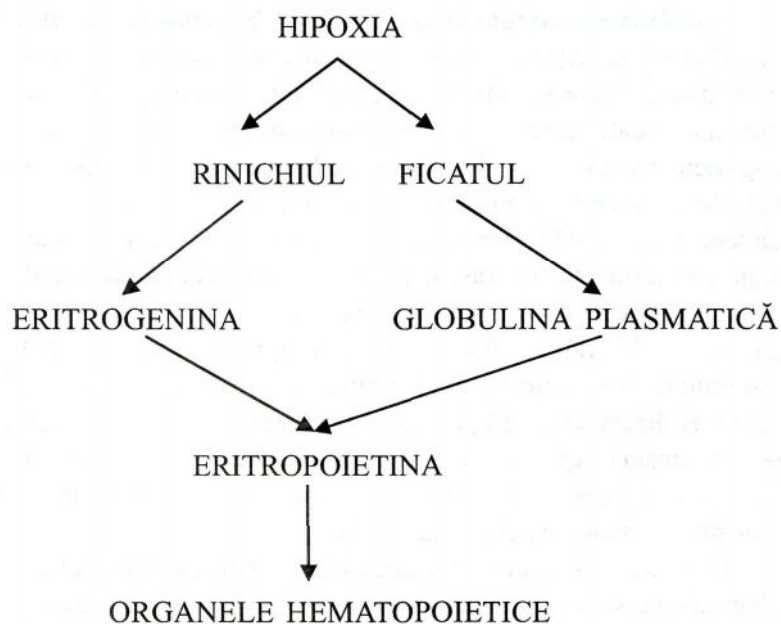


Fig. 37.2. Formarea și efectele eritropoietinei.

Factorul vasodilatator renal

În zona medulară a rinichiului s-au pus în evidență celule interstițiale încărcate cu lipide. Acestea au toate caracteristicile unor celule secretoare și sunt în strânsă legătură cu *vasa rectae* și cu tubii uriniferi. Faptul că celulele respective au proprietăți secretoare și că încărcarea lor cu lipide variază a atras atenția asupra posibilității ca acestea să dețină un rol în producerea și eliberarea de “lipid renomedular antihipertensiv”.

Prostaglandine

La nivelul rinichiului au fost evidențiate mai multe tipuri de prostaglandine. Scheletul tuturor acestor substanțe au la bază structura chimică a unui acid gras nesaturat cu 20 atomi de carbon – acidul prostanoic. În cercetările efectuate s-a demonstrat că medulina este alcătuită din mai mulți componenți de natură lipidică, printre care PGE_2 și PGF_1 -alfa și PGA_2 . Dintre acestea acțiunea vasomotoare cea mai marcată o posedă PGE_2 . Studiile ulterioare au

precizat că în zona medulară a rinichiului se găsesc și alte prostaglandine, cum ar fi PGF_2 -alfa, de exemplu.

Odată sintetizate la nivelul rinichiului, prostaglandinele sunt imediat catabolizate enzimatic de către 15- hidroxiprostaglandindehidrogenază.

Prostaglandinele acționează în doze foarte mici, de ordinul nanogramelor. Acțiunea lor diferă de la un organ la altul. Activitatea rinichiului este intens influențată atât la nivelul polului vascular, cât și tubular de către prostaglandine. La nivelul arterei renale, prostaglandinele pot induce o puternică vasodilatare, reducând rezistența patului vascular renal. Modificările hemodinamice renale determină astfel o intensificare a fluxului plasmatic renal, debitului urinar și excreției sodiului. Efecte similare produc PGA_1 și PGA_2 . Mai mult, efectele hemodinamice ale prostaglandinelor la nivel renal sunt selective, producând o redistribuție a fluxului sanguin renal: activizarea fluxului sanguin în zona corticală și scăderea debitului sanguin la nivelul medularei.

La nivelul tubului urinifer, prostaglandinele determină o scădere a reabsorbției sodiului și eliminarea sporită cu urina a acestuia.

Enzime kininformatoare

Kininogenele (de ex., kalikreinogenul), eliberate în sânge, acționează asupra unei globuline plasmatice (kininogen) prin formarea unor substanțe biologice active de tipul bradikininei. Imediat după formare, plasmakininele sunt rapid inactivate de către carboxipeptidaze (kininaze) prin desprinderea argininei din lanțul polipeptidic.

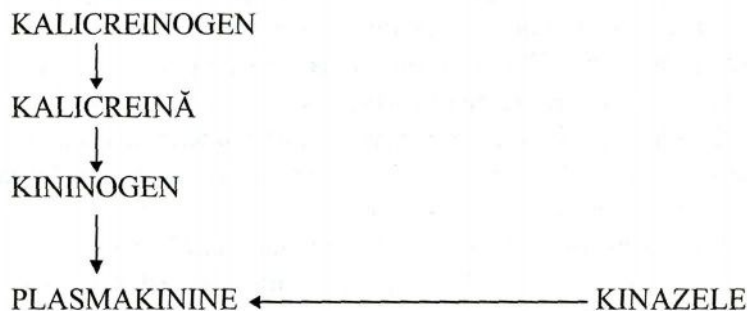


Fig. 37.3. Schema kalikreinogen- kininei.

Formate în torentul circulator, plasmakininele își manifestă efectele multiple, inclusiv vasodilatația și sporirea permeabilității capilare. La nivel renal, aceste efecte sunt prezente în plenitudinea lor.

Au fost descrise fenomene de adevărată competiție între polipeptidele vasoactive la nivelul capilarelor renale și din circulația generală. Un exemplu elocvent este echilibrul dinamic ce se instalează între sistemele renină-angiotensină și cel plasmakininic.

În funcție de predominarea activității proteolitice a kalicreinei sau a reninei asupra alfa-2-globulinei plasmatică, rezultatul va fi sinteza plasmakininelor (bradikinina) sau angiotensinei, cu acțiuni vasculare antagoniste, ceea ce asigură menținerea irigației glomerulare în limitele homeostatice.

37.6. Insuficiența renală

Evoluția proceselor patologice din rinichi, ca și a unor procese suprarenale și subrenale, poate conduce la insuficiența renală.

Insuficiența renală reprezintă sistarea temporară sau persistentă a funcțiilor rinichilor și se caracterizează prin dishomeostazii generale metabolice, hidro-electrolitice, acido-bazice și circulatorii. În funcție de evoluția clinică, insuficiența renală se diferențiază în acută și cronică.

Insuficiența renală acută (IRA)

Etiologia și patogenia IRA. Insuficiența renală acută poate fi consecința atât a proceselor patologice renale (cu afecțiunea parenchimului renal), cât și a proceselor patologice extrarenale (prerenale și postrenale).

Dintre factorii etiologici *prerenali* fac parte factorii ce alterează perfuzia renală și consecutiv filtrarea glomerulară, fără a produce (cel puțin inițial) modificări structurale în rinichi. La baza perturbării funcției renale stă, deci, mecanismul ischemic. În cazurile în care hipoperfuzia renală este severă și de lungă durată, pot apărea și leziuni de diferite grade ale parenchimului renal – în acest context la factorii prerenali se asociază și procese patologice intrarenale.

Un prim grup de factori etiologici prerenali ai IRA include:

- hipovolemia marcată în hemoragii masive, deshidratarea (diaree, vomă incoercibilă, fistule digestive, abuz de diuretice, diabetul insipid și zaharat, transpirații abundente, arsuri, hidropizii);

- scăderea debitului cardiac în infarct miocardic acut, embolie pulmonară, miocardite etc.;
- afecțiuni vasculare (obstrucție reno-vasculară arterială sau venoasă);
- vasodilatația severă sistemică în șoc de diferită etiologie, septicemii, tratament cu hipotensive;
- vasoconstricția renală îndelungată în tratamentul cu adrenalină, ergotamină etc.

Scăderea fluxului sanguin renal, care însoțește toate procesele patologice enumerate, conduce la redistribuirea fluxului sanguin intrarenal spre medulară, cu ischemia corticalei, ceea ce reduce filtrația glomerulară. Restabilirea fluxului sanguin renal poate normaliza filtrația, însă hipoperfuzia renală severă și îndelungată generează leziuni glomerulare și necroză tubulară acută. În această fază, refacerea fluxului sanguin renal nu mai ameliorează funcțiile renale. Cu cât ischemia este mai severă și prelungită, cu atât leziunile tubulare ischemice sunt mai grave. Leziunile renale ischemice sunt datorate penuriei energetice, influxului ionilor de Ca în celule, acidozei intracelulare, alterării activității pompelor ionice, disfuncțiilor mitocondriale. Celulele tubulare necrozate pot produce obstrucția tubulară și astfel mecanismul de bază ischemic se poate complica cu un mecanism obstructiv secundar.

Factorii etiologici *renali* ai insuficienței renale acute sunt cei cu acțiune nefrotică – toxine exogene și endogene. Efectul toxic este funcția directă a concentrației, durata expoziției și este influențat de factori predispozanți.

Cele mai importante toxice nefrotrope sunt cele exogene: solvenți organici, metale grele, toxine din ciuperci, substanțe de radiocontrast, chimioterapeutice, antibiotice, analgezice.

Substanțele nefrotice produc leziuni ale epiteliului tubular mai exprimate la nivelul tubilor contorți, care permit o retrodifuziune masivă a filtratului glomerular cu apariția oliguriei. Celulele descumate sau detritusul celular, ca rezultat al acțiunii toxinelor, poate obstrua tubii și astfel contribuie la asocierea mecanismului obstructiv secundar. Mecanismul obstructiv explică oligoanuria ca manifestare a insuficienței renale prin obstacolele mecanice la nivelul tubilor uriniferi. Ulterior scăderea filtrației glomerulare este consecința creșterii presiunii hidrostatice din tubii uriniferi și capsula Bowman, ce poate egala presiunea de filtrare glomerulară.

Dintre substanțele endogene, care pot produce IRA, menționăm: hemoglobina în liberă circulație, provenită din hemoliză și mioglobina din sânge, provenită din distrucția mușchilor scheletici, care se filtrează în glomerul și ulterior se precipită în tubii renali, obstruându-i cristale cu depunere intrarenală (calciu, oxalați, acid uric) cu același efect.

Acțiunea factorilor *postrenali* ai insuficienței renale acute constă în obstrucția căilor urinare de un obstacol ce împiedică eliminarea normală a urinei. Din acestea fac parte: tumori, calculi, stenoze, cheaguri de sânge. Mecanismul de bază al producerii IRA în această situație este obstrucția căilor urinare concomitent cu creșterea presiunii intracapsulare și reducerea consecutivă a filtrației glomerulare. Obstrucția căilor urinare determină și reflexe vasomotorii prin redistribuirea sângelui intrarenal și ischemia corticală asociată; mecanismul secundar este cel ischemic.

Manifestările insuficienței renale acute

Principalele sindroame întâlnite în cadrul IRA de orice etiologie sunt: sindromul urinar, umoral și clinic.

Principalele manifestări, care alcătuiesc *sindromul urinar*, sunt tulburările diurezei și ale capacității de diluție și concentrare a urinei.

Dereglările diurezei se manifestă prin reducerea diurezei în perioada de stare a IRA sub 350–400 ml/zi (oligurie), ajungând în formele severe sub 50 ml/zi (anurie). Oliguria poate dura până la 2–3 săptămâni, dar uneori poate depăși o lună de zile, situație în care intră în joc necroza tubulară, glomerulonefrita, vasculita. După faza de oligoanurie, diureza începe să sporească treptat, procesul trecând apoi într-o fază de poliurie (datorită receptivității scăzute la ADH a celulelor tubulare regenerate recent). Poliuria severă conduce la tulburări hidroelectrolitice grave, uneori cu consecințe letale.

Dereglările funcțiilor renale de diluție și concentrare a urinei se manifestă prin izostenurie, concentrația scăzută a electroliților în urina definitivă datorită alterării mecanismului multiplicator în contracurent ce stă la baza concentrării urinei. Treptat, paralel cu convalescența, se reia capacitatea de diluție, astfel că poliuria este hipostenurică, iar ulterior se reia și capacitatea de concentrare.

Sindromul umoral include tulburări hidroelectrolitice și acido-bazice. Sistarea funcțiilor renale de menținere a constantelor biologice în limite

normale conduce la o serie de dishomeostazii hidroelectrolitice și acido-bazice pe fundalul retenției metaboliților azotați de diferit grad.

Retenția metaboliților azotați se datorează atât scăderii filtrației glomerulare, cât și hiperatabolismului proteic. Se înregistrează sporirea concentrației de uree (rata de creștere este de 10–20 mg%/ zi în formele necomplicate și de 20–100 mg%/ zi în formele hiperatabolice), creatinină (cu o rată de creștere mai lentă), acid uric, aminoacizi.

Tulburările hidroelectrolitice sunt generate de oligo-anurie și se manifestă prin hiperhidratare globală (dacă aportul de apă este superior pierderilor) sau prin hidratarea extracelulară (dacă aportul sodic este crescut). Mai rar apare deshidratarea în fazele de poliurie postanurică.

Tulburările electrolitice sunt variate:

- sodiul este frecvent scăzut (hiponatriemie cu hipoosmolaritate); consecință, în special, a unui aport hidric excesiv;

- variațiile clorului urmează pe cele ale sodiului, cu excepția pierderilor digestive, în care se pierde mult clor;

- potasiul este, de obicei, majorat (hiperkaliemie), chiar și în absența unor surse exogene de potasiu; în formele complicate (septicemie, hemoliză, distrucții tisulare) rata creșterii kaliemiei este mai mare și poate determina tulburări de ritm și de conductibilitate la nivel de miocard cu modificări caracteristice pe ECG;

- calciemia este, de regulă, redusă și se datorează hiperfosfatemiei, hipoalbuminemiei și tulburărilor de hidroxilare renală ale vitaminei D, cu scăderea concomitentă a absorbției intestinale a calciului;

- magneziul este sporit moderat;

- fosfații și sulfatii sunt majorați.

Tulburările acidobazice se caracterizează prin acidoză metabolică, datorită suprimării mecanismelor renale cu rol în menținerea concentrațiilor ionilor de hidrogen în limite constante. Fluxul de ioni de H în tubii renali este mult redus sau abolit, iar paralel apare un consum al bicarbonatului de sodiu de către substanțele acide reținute.

Sindromului clinic variat include dereglări ale funcțiilor vitale.

Disfuncțiile respiratorii sunt reprezentate, în special, de dereglări ale ritmului respirator (respirația Cheyne-Stokes), ale frecvenței și amplitudinii

(respirația Kussmaul); pot fi depistate în hiperazotemie și în acidoza metabolică.

Semnele cardiovasculare sunt manifestate prin modificări ale tensiunii arteriale – hipertensiunea arterială în caz de retenție hidrosalină, tulburări de ritm consecutive diselectrolitemiei sau miocarditei asociate, uneori chiar insuficiența cardiacă.

Semnele digestive se întâlnesc la 50% din pacienți și sunt reprezentate de grețuri, vărsături, diaree, anorexie și, în formele grave, de hematemeză sau melenă, ca o consecință a ulcerelor stresogene.

Semnele neuropsihice, care sunt rezultatul acțiunii substanțelor toxice retenționate, acidozei metabolice sau edemului cerebral, se manifestă prin astenie, cefalee, convulsii tonico-clonice.

Tulburările hematologice sunt reprezentate de anemie, rezultată din scăderea eritropoezei, pe de o parte, și de un anumit grad de hemoliză, pe de altă parte, leucocitoză (chiar și în absența infecțiilor) și trombocitopenie.

Tulburările de hemostază, prezente în mod constant, se datorează unor defecte calitative în funcția plachetelor, deficitului de formare a trombocitelor și perturbărilor în sinteza unor factori de coagulare. Aceste tulburări agravează evoluția IRA prin hemoragii asociate.

Insuficiența renală cronică (IRC). Insuficiența renală cronică (IRC) este rezultatul distrugerii lent-progresive a nefronilor.

Etiologia IRC. Majoritatea nefropatiilor cronice ereditare sau dobândite pot evolua spre IRC, aceste cauze având o variabilitate în incidența dependentă de unele zone geografice.

Cele mai frecvente cauze de IRC sunt:

- afecțiunile glomerulare primare și secundare: inflamație, necrozare, sclerozare, leziuni autoimune, colagenoze (lupus eritematos sistemic etc.), afecțiuni tumorale sau metabolice (glomerulosleroza diabetică);

- afecțiuni tubulo-interstițiale reprezentate de pielonefrită cronică, nefropatii metabolice (hiperuricemii sau hipercalcemii), nefropatii în intoxicațiile cronice cu medicamente sau metale grele, nefropatita cronică obstructivă;

- afecțiuni vasculare renale: tromboza venelor renale, stenoza arterelor renale, nefroangioscleroza, periarterita nodoasă;

- procese distructive extinse în parenchimul renal (tumori renale, malformații congenitale – rinichi polichistic), inflamații cronice specifice.

Patogenia IRC. Patogenia disfuncțiilor renale din cadrul IRC sunt explicate de diferite concepții patogenetice: teoria “anarhiei nefronilor” și teoria “nefronului intact”.

Conform teoriei “anarhiei nefronilor”, funcția renală este asigurată de către toți nefronii, indiferent de gradul leziunii, de unde rezultă o heterogenitate funcțională marcată.

Teoria “nefronului intact”, acceptată de majoritatea specialiștilor, pune accentul pe rolul nefronilor rămași intacti, din punct de vedere morfofuncțional. Datorită nefronilor intacti, echilibrul glomerulo-tubular al rinichiului se menține o anumită perioadă în limite normale – faza compensată. Pe măsură ce numărul nefronilor restanți diminuează, efortul realizat de către fiecare nefron în parte crește. Atunci când nefronii restanți nu mai reușesc să realizeze pe deplin funcțiile renale, survine faza decompensată, cu evoluție progresivă spre stadiul de uremie terminală.

Evoluția clinică a IRC reflectă procesele de compensare și decompensare.

Stadiul I inițial, stadiul de compensare deplină, este adesea latent din punct de vedere clinic, probele funcționale glomerulo-tubulare sunt ușor perturbate, dar nu apar tulburări homeostatice. În această perioadă, nefronii funcționali restanți constituie peste 50% din populația totală de nefroni. Stadiul II se caracterizează prin retenție azotată compensată. Menținerea homeostaziei se realizează inițial prin “poliurie compensatorie”. Reducerea numărului de nefroni funcționali sub 25% antrenează tulburări hidroelectrolitice și acidobazice. Stadiul III, decompensat, presupune o reducere sub 25% a populației nefronilor funcționali și se manifestă prin accentuarea retenției azotate și prin modificări biologice cu un tablou clinic polimorf. Stadiul IV, uremie terminală, cu nefronii restanți sunt sub 10%, e caracterizat prin oligoanurie, retenție azotată exprimată și alterări profunde ale homeostaziei cu manifestări clinice polimorfe. În acest stadiu, supraviețuirea este posibilă doar cu dializa permanentă sau transplantul renal.

Sindroamele din IRC au diferită patogenie.

Sindromul urinar. O dată cu trecerea procesului în stadiul al doilea, apare o poliurie prin diureză osmotică electrolitică, la care poate contribui și ureea.

După ce și capacitatea de diluție a urinei este perturbată, poliuria devine izostenurică, densitatea urinei devine egală cu cea a plasmei deproteinizate. Treptat, pe măsură ce numărul de nefroni scade, poliuria va trece în oligurie, iar în stadiul final – în anurie.

Sindromul metabolico-umoral este constituit din creșterea azotemiei, care reprezintă, până la un punct, un mecanism compensator, creșterea concentrației creatininei, a acidului uric, care poate determina apariția unei nefropatii interstițiale ce agravează funcția renală. Toxinele uremice, substanțe rezultate din metabolismul normal sau modificat, se acumulează și produc efecte toxice. Cele mai importante toxine uremice sunt reprezentate de acidul guanidinsuccinic, poliamide (putrescina), fenoli și derivați fenolici, peptide cu masa moleculară medie și chiar concentrațiile crescute de parathormon.

Tulburările echilibrului hidroelectrolitic. În evoluția IRC pot apărea deshidratări (în faza poliuriei compensatorii) sau hiperhidratări (în fazele oligo-anurice). Concentrațiile plasmatiche ale electroliților se pot modifica în funcție de etapa evolutivă: – natriemia se menține în limite normale până la stadiile avansate de IRC; în fazele avansate apare retenția de Na, pot apărea și hiponatriemii prin pierderi extrarenale de Na.

- kaliemia poate crește în fazele finale ale IRC, mai ales prin asocierea cu un catabolism mai accentuat (febră, infecții) sau prin hemoliză și alte distrucții celulare. Tulburările echilibrului fosfo-calcic conduc la apariția osteodistrofiei renale. Dintre mecanismele principale de apariție ale acesteia menționăm perturbarea metabolismului vitaminei D₃, hiperfosfatemia prin sporirea reactivă a secreției de parathormon, acidoza metabolică și retenția de metaboliți toxici.

Tulburările echilibrului acidobazic se manifestă prin acidoză excretorie, ca urmare a reducerii excreției ionilor de H la nivelul tubilor renali și uneori prin pierderi de bicarbonați.

Tulburările metabolice și de transport transmembranar. În stadiile avansate de IRC, se constată o scădere a activității ATP-azei Na-K, datorită toxinelor uremice acumulate în organism. Ca urmare, apar tulburări de transport electrolitic prin membrane, care conduc la acumularea Na intracelular, deprimarea reabsorbției tubulare renale de Na și creșterea excitabilității neuromusculare.

Metabolismele intermediare sunt, de asemenea, dereglate. S-a constatat o creștere a insulinemiei (datorită excreției renale scăzute) și posibilitatea apariției hipoglicemiei. În aceste situații se observă o sporire a concentrației plasmatică de STH și glucagon, tulburări ale transportului transmembranar al glucozei cu tendință spre hiperglicemie.

Metabolismul lipidic este și el perturbat. Datorită scăderii activității unor enzime (lipoproteinlipaza, lipaza hepatocitară), are loc diminuarea catabolismului lipoproteinelor, concomitent cu creșterea consecutivă a nivelului seric al acestora și apariția hiperlipoproteinemiei secundare (mai ales de tipurile III și IV). S-a mai observat o aterogeneză precoce și accelerată ce nu depinde de vârstă sau sex.

Modificările metabolismului proteic constau în accentuarea catabolismului cu hiperaminoacidemie consecutivă.

Sindromul clinic

Modificările în aparatul respirator în evoluția IRC sunt reprezentate de edemul pulmonar uremic, determinat de sporirea permeabilității capilarelor pulmonare și de insuficiența ventriculară stângă. Având o evoluție cronică, acest edem pulmonar poate conduce, pe lângă transudația pulmonară, și la apariția unor depozite de fibrină în interstițiu, cu evoluție spre fibroză. În cursul IRC este afectată frecvent pleura (pleurite, colecții pleuroase seroase sau hemoragice).

Modificările cardiovasculare, concomitent cu complicațiile infecțioase, reprezintă una dintre cauzele principale de mortalitate în IRC. Cardiopatia ischemică este frecvent depistată, datorită procesului de aterogeneză accelerată.

Cardiomiopatia uremică, produsă, în special, de toxinele uremice, favorizează, concomitent cu cardiopatia ischemică, apariția unor tulburări de ritm sau de conducere (blocuri artioventriculare de diferit grad) și, cu timpul, se soldează cu insuficiență cardiacă.

Depozitele pericardice de uree sau acid uric determină inflamația acestei seroase (pericardită).

Hipertensiunea arterială apare la peste 70% de bolnavi cu IRC severă. În patogenia acesteia se pune accent pe retenția de apă și sodiu, pe creșterea volemiei și a rezistenței vasculare periferice.

Modificările digestive vizează toate segmentele tubului digestiv și, în mare măsură, sunt provocate de ureea care se elimină prin intestin și, sub acțiunea florei microbiene locale, se transformă în substanțe toxice (carbonatul și carbamatul de amoniu).

Apar ulcerații de diferite grade ale mucoasei bucale și ale limbii, modificări ale gustului și o halenă amoniacală. Leziunile esofagiene și gastroduodenale completează simptomatologia și sunt de multe ori cauza unor hemoragii digestive.

Au fost descrise, de asemenea, tulburări de absorbție intestinală.

Modificările osteoarticulare sunt expresia tulburărilor metabolismului fosfo-calcic și se manifestă sub forma osteodistrofiei renale, caracterizată prin tulburări de creștere și dezvoltare a oaselor, osteomalacie, osteoporoză, osteoscleroză sau osteită fibroasă. Hiperuricemia poate genera leziuni articulare de tip gutos.

Modificările hematologice vizează, în special, apariția unei anemii hiporegenerative, al cărei grad depinde de boala care a condus la IRC. Anemia se datorează deficitului de sinteză al eritropoietinei, inhibiției toxice a sistemului hematopoietic, malnutriției, deficitului de fier și foliați, precum și asocierii unor episoade hemolitice sau hemoragice.

Modificările hemostazei se manifestă prin fenomene hemoragipare (echimoze, purpură, epistaxis, hemoragii digestive, intracraniene etc.), produse ca urmare a tulburărilor trombocitare și de sinteză a unor factori de coagulare. La baza lor stă acumularea de toxine uremice în organism.

Modificările imunologice se caracterizează prin alterarea funcției de apărare imună specifică și nespecifică, generează o incidență sporită a complicațiilor infecțioase.

Tulburările neuropsihice apar ca consecință a toxinelor uremice, a tulburărilor acidobazice asociate sau a edemului cerebral și sunt reprezentate de astenie, apatie, tulburări de vorbire sau vedere, iritabilitate, semne de neuropatie periferică etc.

Coma uremică reprezintă faza clinică terminală cu manifestări variate.

Se consideră că responsabile de manifestările clinice ale uremiei ar fi acțiunea toxică a substanțelor aromatice reținute în organism, tulburările hidroelectrolitice și acido-bazice (deshidratarea, hiperhidratarea, acidoza).

Bibliografie selectivă

1. Abram E. S. The pain clinic manual. J. B. Lippincott Co. 1990, 180 p.
2. Arseni C., Chimion D. Lichidul cefalo-rahidian. Editura didactică și pedagogică, București, 1979, 271 p.
3. Arseni C., Popoviciu L. Metode de neurofiziologie clinică. Editura Medicală, București, 178 p.
4. Bădescu M., Ciocoiu M. Compendiu de fiziopatologie specială. Editura Vasiliană, Iași, 2001, 371 p.
5. Barbu R., Nedelcu I. Rinichiul. Fiziopatologie clinică. București, 1988, 315 p.
6. Berceanu S. Hematologie clinică. Editura Medicală, București, 1977, 943 p.
7. Botnaru V. Hipertensiunea arterială: aspecte clinice. Chișinău, 1996, 192 p.
8. Botnaru V. Bolile cardiovasculare: aspecte de diagnostic. Chișinău, 1997, 349 p.
9. Botnaru V. Bolile aparatului respirator. Chișinău, 2001, 637 p.
10. Cazacu P. Fiziopatologie – 1000 de teste la computer. C.E.P. „Medicina” al USMF, Chișinău, 1998, 315 p.
11. Cobâleanchi L., Cazacu P., Lutan V., Țușco V. Dicționar explicativ fiziopatologic român-rus-francez. Chișinău, „Știința”, 1993, 270 p.
12. Corcimaru I.T. Hematologie clinică. Chisinau, 2001, 298 p.
13. Corcimaru I.T. Anemiile. Chișinău, 2003, p.159.
14. Colița D. Anemiile. Clasificare. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 556 p.
15. Cristea I. Terapia durerii. Editura Medicală, București, 1996, 246 p.
16. Cucuianu M, Trif. I., Cucuianu A. Hemostaza. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1994, 380 p.
17. Dinu M., Colev V., Bădescu M. Fiziopatologie (curs). Tipografia U.MF., Iași, 1988, 210 p.
18. Dorofteiu Mircea. Fiziologie: coordonarea organismului uman. Editura Argonaut, Cluj-Napoca, 1992, 279 p.
19. Gherasim L. Medicina internă. Vol. III. Bolile digestive, hepatice și pancreatice. București, Editura medicală, 2002. 1209 p.
20. Gherasim L. Medicina internă. Vol. II. Bolile cardiovasculare, metabolice. București, 1996, 1356 p.
21. Grigoriu G., Pușcariu T. Hematopoieza. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 943 p.
22. Grosu A. Aritmiile cardiace. Chișinău, 1999, 263 p.
23. Guyton A. Fiziologie. Ediția a 5-a. București, 1997, 587 p.
24. Hăulică I. Fiziologie umană. Editura medicală, București, 1989, 1214 p.

25. Hossu T., Marcu J., Munteanu N. Anemiile . Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 943 p.
26. Iarovoi A., Cazacu P., Cobâleanschi L., Pitel E. Introducere în imunopatologie. Chișinău, 1995, 90 p.
27. Păun R. Tratat de medicină internă. Bolili cardiovasculare. Partea a II-a. București, 1989, 840 p.
28. Răileanu-Moțoiu I. Limfopoieza. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 241 p.
29. Rusnac T. Maladiile nefro-urinare la copil. Tipografia centrală, Chișinau, 2001, 280 p.
30. Saragea M. Fiziopatologie. Vol. II. Editura Academiei Republicii Socialiste România, 1982, 1188 p.
31. Teodorescu Exarcu I. Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos. Editura Medicală, București, 1978, 1071 p.
32. Teodorescu Exarcu I. Fiziologia și fiziopatologia digestiei. Editura Medicală, București, 1982, 706 p.
33. Vâlcu A. Eritropoieza. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 943 p.
34. Адо А.Д. Патологическая физиология. Москва, "Триада-Х", 2001, 457с.
35. Баркаган З.С. Геморагические заболевания и синдромы. Москва, «Медицина» 1988, 500 с.
36. Бурчинский Г. И. Клиническая гастроэнтерология. Киев, Здоровья, 1979, 635 с.
37. Вандер А. Физиология почек (перевод с англ.). Санкт-Петербург. 2000, 190 с.
38. Вейн А. М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. Москва, «Медицина», 1989, 266 с.
39. Воробьев А.И. Руководство по гематологии, том.1. Москва, «Медицина» 1985, 442 с.
40. Воробьев А.И. Руководство по гематологии, том.2. Москва, «Медицина» 1985, 366 с.
41. Галперин Э.И. и соавт. Недостаточность печени. М., «Медицина», 1978, 327 с.
42. Гаврилов О.К., Козинец Г.И., Черняк Н.Б. Клетки костного мозга и периферической крови. Москва, «Медицина», 1985, 277 с.
43. Гаврилов О.К. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. Москва, «Медицина», 1981, 328 с.
44. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Функциональная биохимия синапсов. Москва, 1978, 324 с.
45. Годухин О.В. Модуляция синаптической передачи в мозге. Москва, 1987, 157 с.

46. Денхема М. Дж., Чанарина И. (M.J.Denhan, I. Chanarin). Болезни крови у пожилых. Москва, «Медицина», 1987, 350 с.
47. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. “Элби - СПб”. Специальная литература, Санкт-Петербург, 1999, 618 с.
48. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. “Элби - СПб”. Специальная литература, Санкт-Петербург, 2001, 687 с.
49. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. : Механизмы развития болезней и синдромов, “Элби - СПб”. Специальная литература, Санкт-Петербург, 2002, 618 с.
50. Зайко Н.Н. Патологическая физиология. Киев, “Вища школа”, 1996, 647 с.
51. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. Москва, «Медицина», 1990, 269 с.
52. Калиничева В.И. Анемии у детей. Ленинград, «Медицина», 1983, 358 с.
53. Леонович А. Л. Актуальные вопросы невропатологии. Минск, 1990, 206 с.
54. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Курс лекций. Москва, 1995, 750 с.
55. Литвицкий П.Ф. Патофизиология, том 2. Москва, ГЭОТАР-МЕД, 2002, 808 с.
56. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. Москва, «Медицина», 1987, 272 с.
57. Петелин Л.С. Ретикулярная формация ствола мозга и синдромы ее поражения. Москва, 1982, 265 с.
58. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Регуляция эритропоэза. Москва, «Медицина», 1987, 233 с.
59. Полак Дж.М. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. (перевод с английского). Москва, «Медицина», 1989, 495 с.
60. Подымова С.Д. Болезни печени. М., «Медицина», 1984, 480 с.
61. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И и др. Болезни системы крови. Ташкент, «Медицина», 1987, 650 с.
62. Фербенкс В.Ф. (Virgil F. Fairbanks). Железо. Метаболизм и клинические нарушения. В кн.: Современная гематология и онкология. Москва, «Медицина», 1987, 448 с.
63. Филлипп Дж. Файалкоу (Philip J. Fialkov). Миелопролиферативные заболевания. В кн: Современная гематология и онкология. Москва, «Медицина», 1985, 305 с.
64. Ханбабян М.В. Норадренергические механизмы мозга. Санкт-Петербург, 1981, 122 с.
65. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. Санкт-Петербург, Специальная литература, 1998, 659 с.
66. Шиффман Ф. Дж.Патофизиология крови. М., СПб. Бином – Невский диалект, 2000, 448 с.
67. Шмидт Р. Ф. Физиология человека. Том 3, Москва, 1986.
68. Шмидт Р. Основы сенсорной физиологии. Москва, 1984, 286 с.

