

C16.61  
B73



**Victor BOTNARU**

---

# **ELEMENTE DE NEFROLOGIE**

**Chişinău 2007**

616.6  
523

**Victor BOTNARU**

---

# **ELEMENTE DE NEFROLOGIE**

*Ediție revizuită*

**682798**

UNIVERSITATEA DE STAT  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚEANU"  
BIBLIOTECA

sl

**Chișinău 2007**

CZU 342.72/.73

A 65

*Redactor:* Ludmila BOTNARU

*Tehnoredactor:* Gleb CUZMINÎH

**Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărți**

**Botnaru, Victor**

Elemente de nefrologie : Ed. rev. / Victor Botnaru; red.: Ludmila Botnaru. – Ch.: Î.S. F.E.-P. "Tipogr. Centrală", 2007. – 216 p.

ISBN 978-9975-78-435-1

500 ex.

ISBN 978-9975-78-435-1

© V. Botnaru, 2002

© V. Botnaru, 2007  
revizuită

*Memoriei Eudochiei Celac,  
eminent dascăl și talentat medic*

**Victor BOTNARU**

doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu, Chișinău; Internist principal netitular la Ministerul sănătății; Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova

**Aurel CRACAN**

doctor în medicină, Serviciul Cardiologie, Spitalul municipal Agen, Franța

**Valeriu GHEREG**

doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră anesteziologie și reanimatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu, Chișinău

## CUPRINS

---

<b>ABREVIERI</b> .....	12
<b>GLOSAR</b> .....	14
<b>Capitolul I. RAPEL ANATOMOFIZIOLOGIC</b> <i>V.Botnaru</i> .....	19
Elemente de morfologie funcțională a rinichiului.....	19
Nefronul.....	23
Glomerulul.....	24
Tubul renal.....	28
Principii generale de fiziologie renală.....	29
Filtrarea glomerulară.....	29
Funcția tubulară.....	33
Mecanismele transportului transtubular în rinichi.....	33
Tubul proximal.....	37
Ansa Henle.....	38
Nefronul distal.....	38
Transportul urinar al ionilor, apei și al substanțelor organice.....	39
Transportul sodiului.....	39
Transportul potasiului.....	45
Mecanisme renale de reglare a echilibrului acido-bazic.....	49
Transportul renal al apei.....	56
Transportul renal al calciului, magneziului și fosfatului.....	62
Transportul renal al glucozei și al aminoacizilor.....	65
Funcția endocrină a rinichiului.....	65

<b>Capitolul II. SIMPTOMELE FUNCȚIONALE ÎN AFECȚIUNILE</b>	
<b>    APARATULUI UROEXCRETOR <i>V.Botnaru, V.Ghereg</i></b>	<b>71</b>
Durerea.....	71
Tulburările de micțiune.....	74
Polakiuria.....	74
Micțiunea rară.....	75
Disuria.....	75
Micțiunea dureroasă.....	75
Micțiunea imperioasă.....	75
Retenția de urină.....	76
Incontinența de urină.....	77
Tulburările de diureză.....	78
Poliuria.....	78
Oliguria.....	79
Anuria.....	79
Nicturia.....	80
Opsioria.....	80
Edemul renal.....	80
Urini modificate.....	81
Macrohematuria.....	81
Urini tulburi.....	83
Urini cu miros neplăcut.....	83
Pneumaturia.....	84
Chiluria.....	84
Particularitățile anamnezei în afecțiunile renale.....	84

<b>Capitolul III. METODE COMPLEMENTARE DE EXPLORARE</b>	
<b>    A APARATULUI UROEXCRETOR <i>V.Botnaru</i></b>	<b>87</b>
Examenul de urină.....	87
Densitatea urinei.....	88
Osmolaritatea.....	89
pH urinar.....	89
Proteinuria.....	90
Glucozuria.....	90
Cetonuria.....	91
Hematuria.....	91
Leucocituria.....	92
Nitrituria.....	92
Examinarea sedimentului urinar.....	92
Hematuria.....	93
Leucocituria.....	94
Celulele epiteliale.....	94
Cilindruria.....	95
Cristaluria.....	96

Examenul bacteriologic al urinei.....	97
Metode semicantitative.....	97
Urocultura cantitativă.....	97
Modificări caracteristice de sediment urinar.....	98
Explorarea funcțională renală.....	99
Măsurarea ratei de filtrare glomerulară.....	100
Măsurarea ratei de filtrare glomerulară după <i>clearance</i> -ul creatininei.....	101
Estimarea ratei de filtrare glomerulară după nivelul creatininemiei.....	102
RFG în calitate de determinantă a creatininemiei.....	102
Masa musculară în calitate de determinantă a creatininemiei.....	103
<i>Clearance</i> -ul creatininei calculat din creatininemie.....	104
Măsurarea ratei de filtrare glomerulară după <i>clearance</i> -ul ureei.....	104
Măsurarea RFG după <i>marker</i> -ii exogeni ai filtrării.....	105
Factorii, care pot influența determinarea creatininei și a RFG.....	105
Explorarea irigatului sanguin renal.....	106
Explorarea funcției tubulare.....	108
Explorarea reabsorbției tubulare.....	108
Explorarea excreției tubulare.....	109
Explorarea mecanismului de diluție și concentrare a urinei.....	110
Proba de concentrație.....	113
Proba de diluție.....	116
Explorarea mecanismului de acidifiere a urinei.....	117
Determinarea enzimuriei.....	118
Determinarea în urină a unor proteine.....	120
Examinarea imagistică.....	120
Ultrasonografia.....	120
Radiografia reno-vezicală simplă (radiografia abdominală pe gol).....	123
Urografia excretorie.....	126
Pielografia retrogradă.....	129
Arteriografia.....	130
Venografia.....	132
Tomografia computerizată.....	132
Tomografia prin rezonanță magnetică nucleară.....	135
Explorările radioizotopice renale.....	135
Biopsia renală.....	137

#### Capitolul IV. UNELE SINDROAME ALE PATOLOGIEI APARATULUI UROEXCRETOR *V.Botnaru*.....

Sindromul nefritic acut.....	139
Diagnostic pozitiv.....	140
Diagnostic diferențial.....	141
Diagnosticul etiologic.....	141
Aspecte evolutive.....	146
Indicațiile biopsiei renale.....	147
Forme clinice particulare.....	148



Tratamentul simptomatic.....	148
Sindromul de nefrită rapid progresivă.....	149
Sindromul nefrotic la adult.....	152
Definiție.....	152
Fiziopatologie.....	152
Diagnosticul pozitiv.....	153
Tabloul clinic.....	153
Biologic.....	153
Conduită.....	154
Diagnostic diferențial.....	155
Diagnostic etiologic.....	156
Nefropatii glomerulare primitive.....	156
Glomerulonefrita cu leziuni glomerulare minime.....	156
Glomeruloscleroza focală și segmentară.....	157
Glomerulonefrita membranoasă.....	158
Glomerulonefrita membranoproliferativă.....	161
Nefropatii glomerulare secundare.....	162
Diabetul zaharat.....	162
Lupusul eritematos diseminat.....	162
Amiloidoza.....	163
Disproteinemii și crioglobulinemii.....	164
Afecțiuni maligne.....	164
Infecții.....	164
Medicamente.....	164
Alte cauze de sindrom nefrotic.....	165
Evoluție.....	165
Complicații.....	166
Tratament.....	166
Sindromul de modificări urinare asimptomatice.....	167
Proteinuria.....	167
Date generale.....	167
Proteinuriile glomerulare.....	169
Proteinuriile tubulare.....	171
Proteinuriile de origine tisulară.....	171
Hematuria asimptomatică.....	172
Nefropatia IgA (boala Berger).....	173
Boala membranei bazale subțiri.....	174
Insuficiența renală acută.....	175
Definiție.....	175
Etiologie.....	175
Diagnosticul pozitiv.....	182
Diagnosticul diferențial.....	182
Diagnosticul de gravitate.....	183
Diagnosticul etiologic.....	183

Diagnosticul stadial.....	188
Tratament.....	188
Profilaxia.....	190
Insuficiența renală cronică.....	190
Definiții.....	190
Epidemiologie.....	190
Fiziopatologie.....	191
Diagnostic.....	192
Diagnostic pozitiv.....	193
Diagnostic diferențial.....	193
Diagnostic etiologic.....	193
Bilanț intermediar.....	195
Manifestările viscerale.....	197
Tratamentul.....	200
Tratamentul etiologic.....	200
Tratamentul dietetic.....	200
Tratamentul simptomatic.....	200
Tratamentul de supleere.....	203
<b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....</b>	<b>205</b>
<b>ANEXE.....</b>	<b>206</b>

## ABREVIERI

A I	- angiotensina I
A II	- angiotensina II
ADH	- hormonul antidiuretic
ADN	- acidul dezoxiribonucleic
ADP	- adenzindifosfat
AINS	- antiinflamatoarele nesteroidiene
ALT	- alaninaminotransferaza
AMP	- adenzinmonofosfat
AMPc	- adenzinmonofosfat ciclic
ANCA	- anticorpi citoplasmatici antineutrofile ( <i>antineutrophil cytoplasmic antibody</i> )
ANP	- peptidul atrial natriuretic ( <i>atrial natriuretic peptide</i> )
AQP	- aquaporinele
ARN	- acidul ribonucleic
ASLO	- antistreptolizina O
AT <sub>1</sub>	- receptori pentru angiotensină de tip 1
ATP	- adenzintrifosfat
C3	- fracția C3 a complementului
CIC	- complexe imune circulante
CPK	- creatinfosfokinaza
CS	- corticosteroizi
DC	- debit cardiac
DTPA	- acid dietilentriaminpentaacetic
ECA	- enzima de conversie a angiotensinei (A I în A II)
EDTA	- acid etilendiamintetraacetic
ELISA	- <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ENaC	- <i>epithelial sodium channel</i>
ET	- endoteline
FPR	- fluxul plasmatic renal
FSR	- fluxul sanguin renal
GN	- glomerulonefrită
GNA	- glomerulonefrita acută
GMRP	- glomerulonefrita rapid progresivă
GTP	- guanozintrifosfat
Ht	- hematocrit
IL	- interleukine
IRA	- insuficiență renală acută
IRC	- insuficiență renală cronică
LCR	- lichidul cefalorahidian
LED	- lupusul eritematos diseminat
LES	- lupusul eritematos sistemic
MB	- membrana bazală
MBG	- membrana bazală glomerulară

NO	- oxidul nitric
NTA	- necroza tubulară acută
NTIA	- nefrita tubulointerstițială acută
PAH	- acidul paraaminohipuric
PG	- prostaglandine
PTH	- hormonul paratiroidian
RAA	- sistemul renină-angiotensină-aldosteron
RFG	- rata filtrării glomerulare
RMN	- rezonanța magnetică nucleară
SDRA	- sindromul de detresă respiratorie acută la adult
SIADH	- sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic
SN	- sindromul nefrotic
TA	- tensiunea arterială
TC	- tomografie computerizată
TNF	- factorul de necroză tumorală (tumor necrosis factor)
TPT	- timpul parțial de tromboplastină
UIV	- urografie intravenoasă
VSH	- viteza de sedimentare a hematiilor

## GLOSAR

<b>Acidul paraaminohipuric</b>	- (PAH, <i>paraaminohippuric acid</i> ) substanță cu excreție exclusiv renală și completamente extrasă de către rinichi la o singură tură circulatorie; se folosește pentru determinarea irigației sanguine renale.
<b>Aldosteron</b>	- steroid produs în corticosuprarenală care stimulează reabsorbția sodiului în ducturile colectoare.
<b>Angiotensina II</b>	- polipeptid cu acțiune vasoconstrictorie puternică; prin acțiunea sa directă asupra nefronului și prin stimularea producției aldosteronului conduce la retenția sodiului.
<b>Anhidraza carbonică</b>	- enzimă ce catalizează reacția dintre bioxidul de carbon și apă.
<b>Anti-port</b>	- sinonim cu <i>anti-transport</i> .
<b>Anti-transport</b>	- transportul a două molecule sau ioni în direcții opuse.
<b>Anuria</b>	- lipsa completă a urinei (în practica clinică diureza sub 100 ml/24 ore).
<b>Bence Jones</b>	- <i>proteinele Bence Jones</i> reprezintă lanțurile ușoare ale anticorpilor produse în displaziile de limfocite B ca mielomul multiplu și care apar în urină și pot cauza leziuni renale.
<b>Bowman</b>	- <i>capsula</i> Bowman reprezintă componenta epitelială tubulară a glomerulului, care învelește capilarele glomerulare și formează <i>spațiul</i> Bowman; în <i>spațiul</i> Bowman trece ultrafiltratul.
<b>Cilindri</b>	- agregate de elemente celulare sau proteine degradate care se formează în tubii distali sau în ducturile colectoare.
<b>Citokine</b>	- molecule solubile, care pot afecta proprietățile și comportamentul celulelor, în special în timpul proceselor inflamatorii.
<b>Colagenul</b>	- proteina principală a țesutului conjunctiv.
<b>Complementul</b>	- o serie (cascadă) de proteine, declanșate prin infecție sau inflamație și care produc în țesuturi inflamație și distrucție. C4 este componentă a căii alternative a complementului. C3 este componentă a căii clasice a complementului și scade la activarea complementului atât pe calea clasică, cât și pe calea alternativă.
<b>Cortex</b>	- partea externă a parenchimului renal, conținând glomeruli și marea parte a tubilor renali proximali și distali.
<b>Creatinfosfokinaza</b>	- ferment eliberat în sânge în special din mușchii lezați.
<b>Creatinina</b>	- produs al metabolismului creatinei care este filtrat și secretat în rinichi.
<b>Co-transport</b>	- transportul a două (sau mai multe) molecule sau ioni în aceeași direcție.
<b>Dopplerografie</b>	- examen paraclinic de măsurare a vitezei fluxului (mai des în vasele sanguine) în baza efectului doppler asupra undelor ultrasonore.

<b>Eritropoietina</b>	- proteină produsă în rinichi care stimulează eritropoieza
<b>Gaura anionică</b>	- reprezintă diferența dintre concentrația măsurată a <i>cationilor</i> plasmatici (suma concentrațiilor sodiului și potasiului) și concentrația măsurată a <i>anionilor</i> plasmatici (bicarbonatul plus ionul de clor). Deoarece plasma este întotdeauna electroneutră, diferența este creată de anionii, care nu se măsoară de rutină: proteine, acizi organici, sulfatul și fosfatul. Gaura anionică normală este de 6-16 <i>mEq/l</i> .
<b>Glomerulonefrite</b>	- afecțiuni glomerulare de natură inflamatorie.
<b>Gradient transepitelial</b>	- (electric sau de concentrație) diferența de concentrație sau de potențial electric dintre ambele părți ale epitelului tubular.
<b>Hematocrit</b>	- partea de sânge care este ocupată de eritrocite.
<b>Hematuria</b>	- apariția sîngelui în urină; <i>microhematuria</i> – cantitatea de hematii este mică și detectabilă doar prin microscopie; <i>macrohematuria</i> – cantitatea de hematii este suficient de mare pentru a schimba aspectul urinei
<b>Hilul renal</b>	- partea medială a rinichiului conținând artera renală, vena renală și bazinetul renal.
<b>Homeostazie</b>	- menținerea stabilă (constantă) a condițiilor din mediul intern al organismului.
<b>Hormonul paratiroidian</b>	- (PTH) proteină produsă în glanda paratiroidă; în rinichi stimulează excreția fosfaților, reabsorbția calciului și producția formei active de vitamina D; în țesutul osos stimulează eliberarea fosfaților și calciului.
<b>Izoosmotic</b>	- procese, care decurg fără a schimba osmolaritatea mediului. Reabsorbția izoosmotică a sodiului din filtrat înseamnă că sodiul atrage apa după sine, astfel că osmolaritatea filtratului nu este modificată.
<b>Inulina</b>	- substanță liber filtrată, care apoi nu este reabsorbită, metabolizată, sau secretată, ceea ce permite să fie folosită pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară.
<b>Interstițiu</b>	- țesut conjunctiv; în rinichi este țesutul, care nu este compus din vase, nefroni, ducturi sau alte structuri specializate.
<b>Juxtaglomerular (aparatur)</b>	- aparatul juxtaglomerular este constituit din celulele tubulare ale maculei dense, celulele granulare ale arteriolei aferente producătoare de renină și din celulele mezangiale extraglomerulare adiacente.
<b>Macula densa</b>	- partea distinctă a tubului distal situată în vecinătatea polului vascular a propriului glomerul și constituită din celule capabile să perceapă modificările în concentrația lichidului tubular. Împreună cu celulele specializate din arteriola aferentă și celulele mezangiale formează aparatul juxtaglomerular.
<b>Medulara</b>	- partea internă a rinichiului, alcătuită din piramide. Conține ansele Henle, ducturile colectoare și <i>vasa recta</i> .

<b>Mezangiul</b>	- țesutul intercapilar al glomerulului renal ; conține celule mezangiale suspendate într-o matrice de material fibrilar omogen.
<b>Mioglobina</b>	- proteină musculară cu capacitate de a lega oxigenul ; este toxică pentru tubii renali.
<b>Mioglobinuria</b>	- apariția mioglobinei în urină.
<b>Nefritic (sindrom nefritic)</b>	- este cauzat de glomerulonefrita acută, care se manifestă prin insuficiență renală, hipertensiune și edeme.
<b>Nefrocalcinoză</b>	- depunerea difuză de calciu în țesutul renal.
<b>Nefrolitiază</b>	- formarea de calculi renali.
<b>Nefron</b>	- unitatea morfofuncțională de bază a rinichiului constituită din glomerul și tubii săi.
<b>Nefrotic (sindrom nefrotic)</b>	- proteinurie marcată suficientă să producă hipoalbuminemie și edeme periferice.
<b>Nefrotoxicitate</b>	- afectarea parenchimului renal, care se manifestă prin scăderea ratei filtrării glomerulare și/sau disfuncție tubulară.
<b>Osmolaritate</b>	- concentrația substanței (ca număr de particule) într-o cantitate anumită de apă (de obicei, pe 1 kg).
<b>Osmoza</b>	- mișcarea apei printr-o membrană semipermeabilă dintr-o soluție cu osmolaritatea joasă (concentrație ca număr de particule mai mică) spre soluția cu osmolaritatea înaltă (concentrație ca număr de particule mai mare).
<b>Paraproteina</b>	- proteină prezentă în concentrații mari și care reprezintă anticorpii produși în displazia de limfocite B, mai des mielom multiplu.
<b>Podocalixina</b>	- glicoproteină încărcată electric negativ, care tapetează porii din celulele endoteliale, astfel fiind o parte constitutivă a membranei glomerulare.
<b>Podocite</b>	- celulele epiteliale subțiri care intră în componența membranei glomerulare, astfel fiind o parte constitutivă a membranei glomerulare. Alcătuiesc foița viscerală a capsulei Bowman.
<b>Policitemia</b>	- cantitate excesivă de hematii în sânge.
<b>Polidipsia</b>	- consum excesiv de apă.
<b>Poliuria</b>	- volum sporit al urinei.
<b>Presiunea hidrostatică</b>	- presiunea fizică a apei, echivalent cu presiunea hidrolică.
<b>Presiunea oncotică</b>	- presiunea osmotică coloidală (a coloizilor).
<b>Rabdomioliza</b>	- afectarea sau distrugerea de mușchi cu eliberarea de mioglobină, care este nefrotoxic.
<b>Renina</b>	- enzimă eliberată de către aparatul juxtaglomerular, care catalizează formarea de angiotensină II.
<b>Tamm-Horsfall (proteina)</b>	- proteina Tamm-Horsfall este o componentă fiziologică a lichidului tubular apărută prin secreție constantă de către epiteliul tubular (în special în porțiunea ascendentă a ansei Henle). Alcătuiește scheletul cilindrilor, care se pot forma în tubii renali.
<b>Transportul activ</b>	- procesul de transportare care necesită energie sub forma de ATP.

**Transportul pasiv**

**Ureea**

- procesul de transportare care nu necesită energie.
- product residual al catabolismului proteic sintetizat hepatic. În rinichi ureea este filtrată, secretată și reabsorbită.

**Uricozuric**

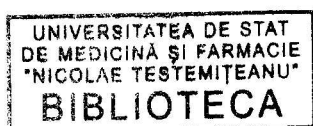
***Vasa recta***

- care produce excreția acidului uric în urină.
- ramuri capilare lungi pare (descendente și ascendente) ce pleacă din cortex adânc în medulară, însoțind ansele Henle și apoi, la fel ca și ansele Henle, se reîntorc în cortex și se varsă în venulele corticale.

**Vitamina D**

- hormon steroidian care în rinichi este transformat prin a doua hidroxilare în forma activă: 1,25-dihidroxicolecalciferol ( $1,25-(OH)_2D_3$ ). Forma activă stimulează absorbția intestinală a calciului și fosforului.

682798





# R APEL ANATOMOFIZIOLOGIC

## Elemente de morfologie funcțională a rinichiului

Rinichii sînt localizați în spațiul retroperitoneal la nivelul ultimelor vertebre toracice și primelor vertebre lombare (*figura 1.1*). La adult fiecare rinichi cîntărește aproximativ 150 g, avînd lungimea 12 cm, lățimea 6-7 cm și grosimea 3 cm.

În secțiune sagitală (*figura 1.2*) rinichiul prezintă două zone distincte:

- regiunea *corticală* (externă) cu grosimea de aproximativ 1 cm; (conține glomerulii, marea majoritate a tubilor proximali și unele structuri distale ale nefronului);

- regiunea *medulară* (internă) alcătuită din cîteva (mai frecvent 7-10) structuri conice (*piramidele Malpighi*) orientate cu baza spre joncțiunea corticomedulară și vîrful (*papilele* piramidale) spre hilul renal. Regiunea medulară conține ansele Henle, tubii colectori și *vasa recta*. Medula renală are un rol important în procesul de concentrare a urinei; lichidul interstițial de aici are o concentrație mult mai mare (de pînă la 4 ori) a solviților față de cea plasmatică, cele mai mari valori presiunea osmotică atingîndu-le la vîrful papilei renale.

Fiecare papilă se deschide într-un *calice minor*. Aceste calice minore comunică împreună formînd calicele majore, care confluind formează *pelvisul renal* (*bazinetul*). Urina de la papile este colectată în bazinet și apoi se scurge prin uretere în vezica urinară.

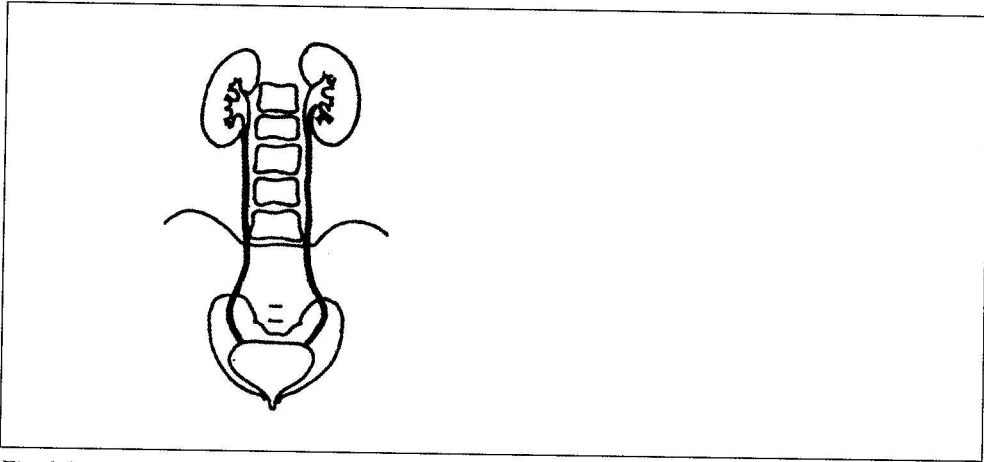


Fig. 1.1  
 Reperre anatomice ale rinichilor și aparatului urinar.

Sîngele ajunge la fiecare rinichi prin *artera renală*, care pleacă de la aorta abdominală și se divide în *ramuri segmentare* (figura 1.3), care la rîndul lor se subdivid în *artere lobare*, ce se ramifică în continuare pe măsură ce pătrund în parenchimul renal și dau naștere *arterelor interlobare*. La nivelul joncțiunii corticomedulare cele mai mici artere interlobare dau naștere unor ramuri perpendiculare - *arterele arcuate*.

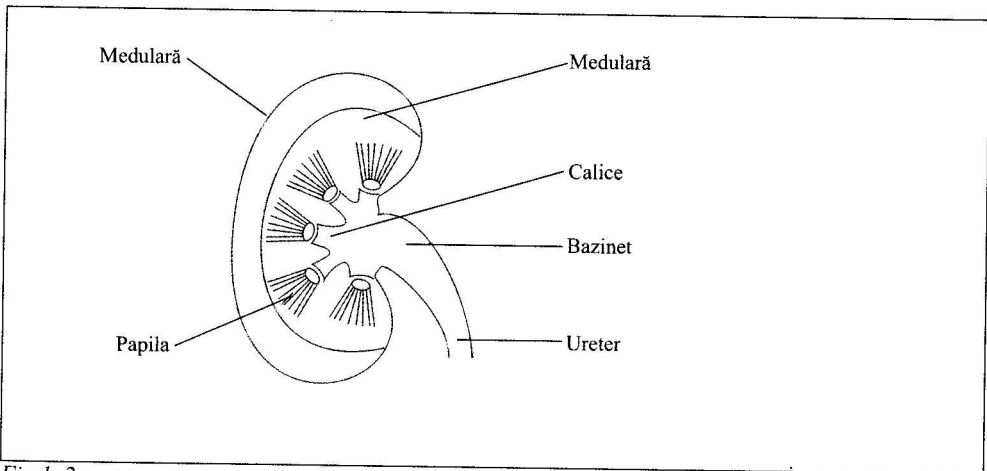


Fig. 1. 2  
 Secțiune sagitală prin rinichi și bazinet.

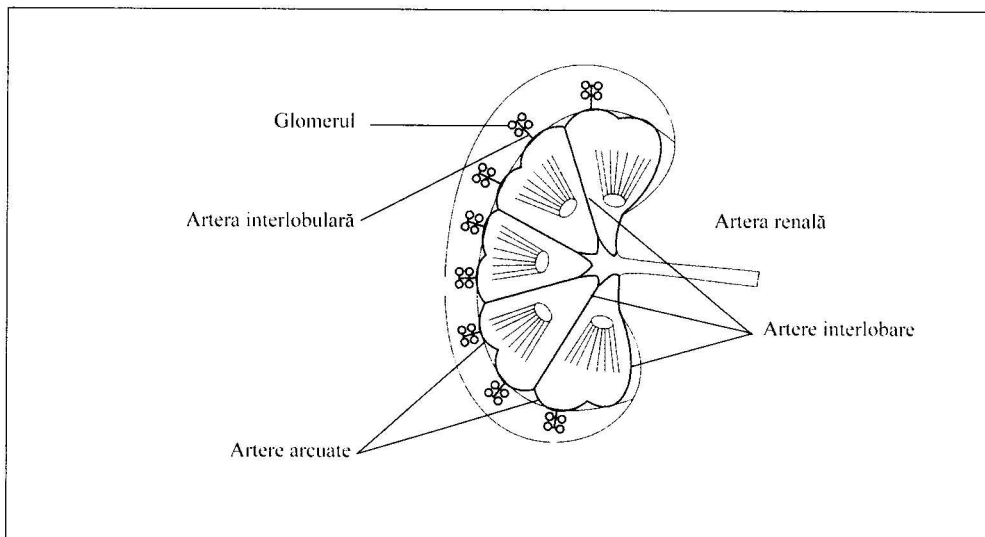


Fig. 1.3  
Schema vascularizării rinichiului.

Din arterele arcuate iau naștere *arterele interlobulare*, care pătrund în cortex unde se ramifică pînă ce ramul terminal intră în glomerul (arteriola *aferentă*). Patul capilar glomerular este drenat de un al doilea vas muscular - arteriola *eferentă*.

Arteriiolele eferente dau naștere unei rețele bogate de capilare, care înconjură structurile tubulare renale - *rețeaua capilară peritubulară*, cea mai mare parte a căreia se găsește în cortexul renal de-a lungul tubilor proximali, tubilor distali și tubilor colectori corticali.

În plus, de la arteriiolele eferente ale nefronilor juxtamedulari se desprind ramuri capilare lungi, care formează anse, numite *vasa recta*, ce intră adînc în medulară însoțind ansele Henle pînă la papilele renale. Apoi, la fel ca și ansele Henle, se reîntorc în cortex și se varsă în venulele corticale.

Drenajul venos al rinichiului este realizat de venele interlobulare, arcuate, lobare și, în final, de venele renale, fiecare din ele revărsîndu-se în vena cavă inferioară.

Particularități ale fluxului sanguin renal:

- prin rinichi trece o mare parte din debitul cardiac total (aproximativ 20%, cu variații de la 12% la 30% la adultul normal în repaus);
- există două paturi capilare asociate nefronului: (1) glomerulul și (2) capilarele peritubulare;

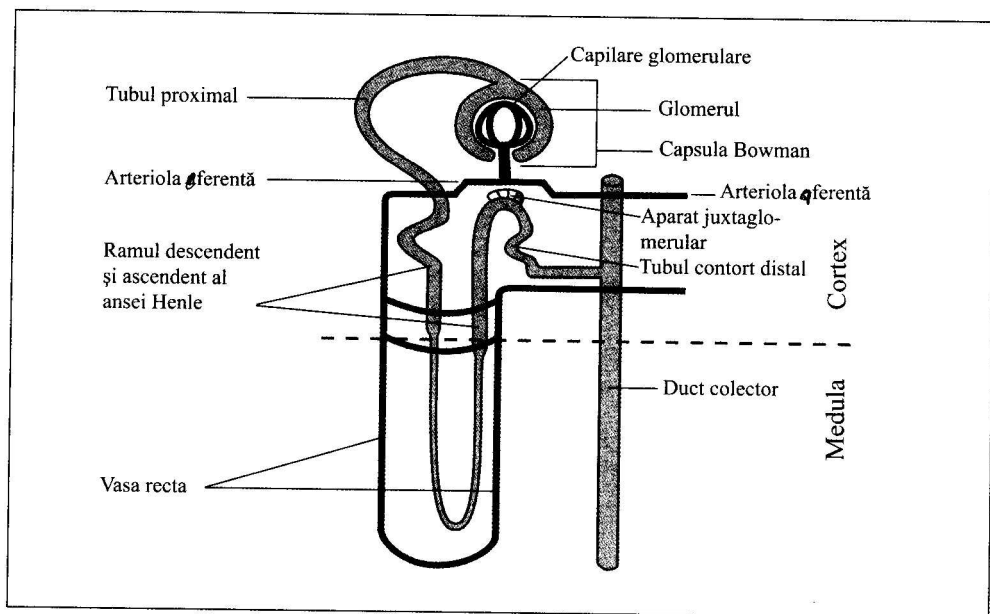


Fig. 1.4  
Nefronul și structurile vasculare elementare.

- arteriola eferentă opune o rezistență considerabilă fluxului sanguin (prin urmare, patul capilar glomerular este un *pat capilar de înaltă presiune* - aproximativ 40-50 mm Hg), în timp ce capilarele peritubulare sînt un *pat capilar de joasă presiune* (aproximativ 5-10 mm Hg);
- datorită presiunii ridicate în glomerul lichidul se filtrează în permanență din capilar în capsula Bowman; în timp ce presiunea hidrostatică scăzută din capilarele peritubulare face ca lichidul să fie absorbit continuu în capilare;
- în capilarele peritubulare intră sîngele postglomerular cu o concentrație relativ crescută a proteinelor (volumul plasmei se micșorează datorită filtrării cu aproximativ 20%, cantitatea de proteine rămînînd aceeași), presiunea oncotică creată contribuind la reabsorbția lichidului în capilarele peritubulare;
- *vasa recta* joacă un rol deosebit în procesul de concentrare a urinei;
- doar un procent mic din fluxul renal total curge prin *vasa recta*, altfel spus, fluxul sanguin prin medulara renală este derizoriu, comparativ cu fluxul sanguin rapid din corticală.

*Terminații nervoase simplice* se găsesc la nivelul vaselor renale, tubilor și aparatului juxtaglomerular. Stimularea simpatică determină eliberarea de renină din celulele juxtaglomerulare. Deși sistemul nervos simpatic nu pare să joace un rol major în reglarea zilnică a ratei de filtrare glomerulară, el devine important în stările patologice.

## Nefronul

Rinichiul este format din unități morfofuncționale, denumite *nefroni*. Fiecare rinichi uman conține aproximativ 1 mln nefroni (numărul diminuând cu vârsta).

Nefronul este alcătuit, în principal, din două componente:

- *glomerulul*, prin care se realizează filtrarea plasmei;
- o structură tubulară (ce conține câteva segmente distincte anatomic și funcțional) în care lichidul filtrat se transformă în urină.

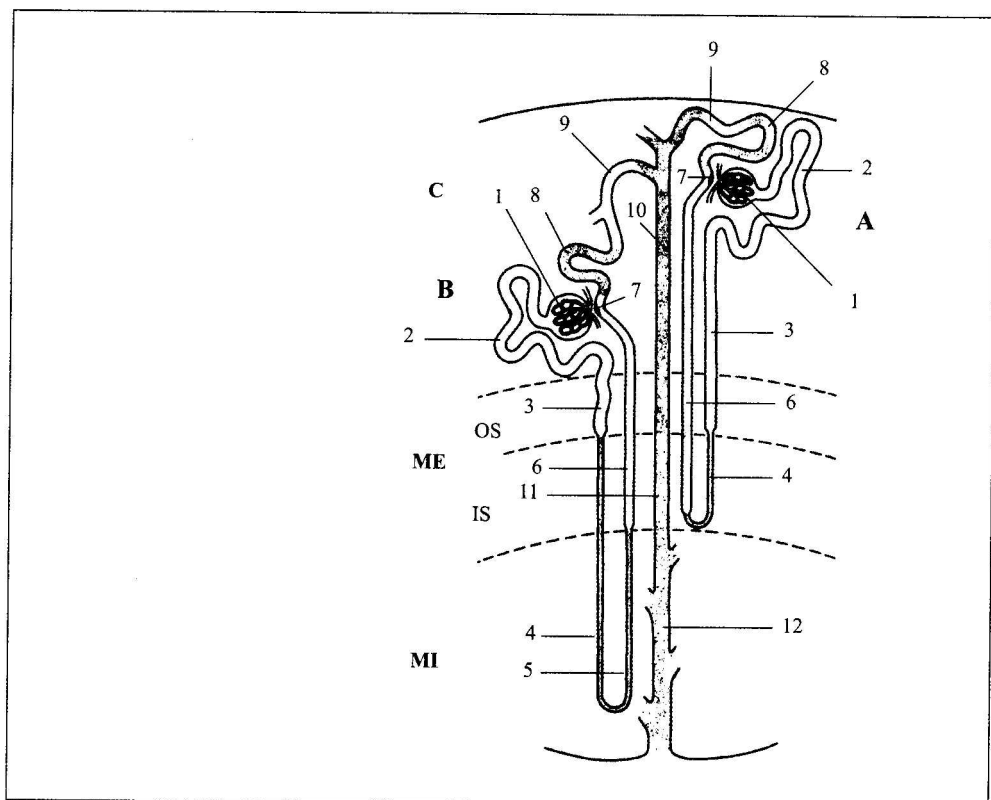


Fig. 1.5

Schema nefronului cortical (A) și juxtamedular (B).

- 1 - glomerulul; 2 - tubul proximal contort; 3 - porțiunea dreaptă a tubului proximal;
- 4 - porțiunea descendentă subțire a ansei Henle; 5 - porțiunea ascendentă subțire a ansei Henle;
- 6 - porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle; 7 - *macula densa*; 8 - tubul contort distal;
- 9 - tub conector; 10 - duct colector cortical; 11, 12 - ductul colector medular.
- C - cortex; ME - medulara externă; MI - medulara internă; OS - porțiunea externă a medularei externe;
- IS - porțiunea internă a medularei externe.

Nefronii situați în stratul cortical (*nefronii corticali*) au ansa Henle scurtă (*figura 1.5*); *nefronii juxtamedulari* (situați în vecinătatea stratului medular) sînt mai puțin numeroși (coraport față de nefronii corticali 1 : 7) și au ansa Henle lungă, care coboară adînc în medulă pînă în apropierea papilei renale, ceea ce le permite să concentreze efectiv urina.

## Glomerulul

Glomerulul reprezintă o rețea de capilare (pînă la 50 de ramuri capilare) paralele și anastomozate între ele, suspendate între arteriolele aferentă și eferentă și incluse într-o structură epitelială (*capsula Bowman, spațiul Bowman*).

Ansele capilare sînt fixate la hilul vascular printr-o tijă laxă numită țesut intercapilar sau *mezangiu*. Pe secțiune transversală o ansă capilară are forma unei rozete cu țesutul intercapilar înăuntru și capilarele la periferie (*figura 1.7*). Membrana bazală înconjură aproape în întregime lumenul unui capilar și trece în punte peste țesutul mezangial spre a înconjura apoi alt capilar.

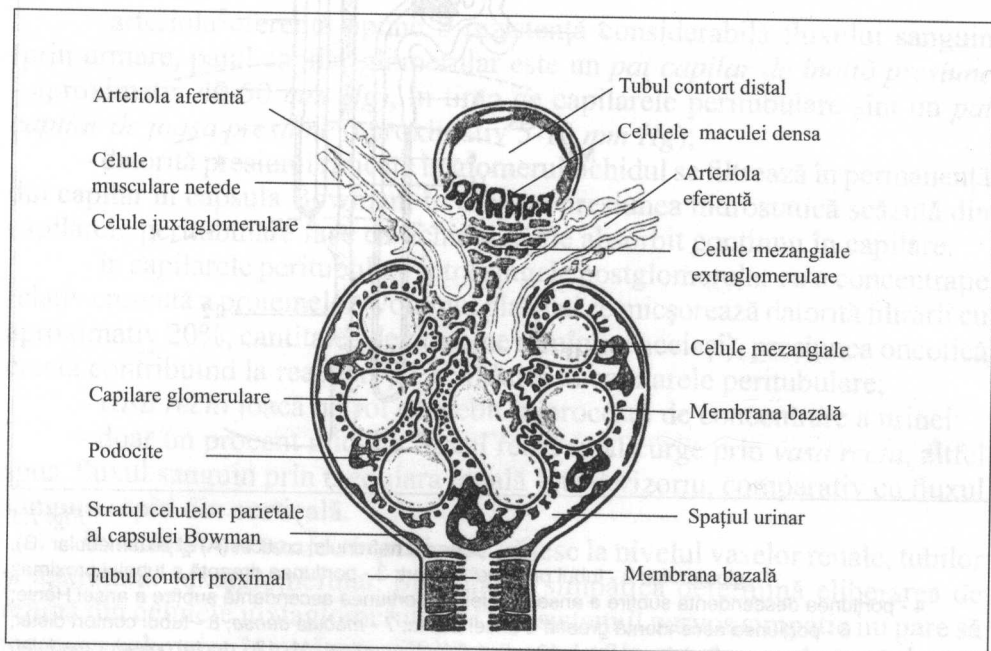


Fig. 1.6

Schema corpusculului renal (glomerulul și structurile asociate).

Filtrarea lichidului din capilarele glomerulare în capsula Bowman se petrece prin membrana capilarelor glomerulare, numită membrană *glomerulară* (figura 1.8, figura 1.10), care este constituită din trei straturi:

- celulele endoteliale;
- membrana bazală;
- celulele epiteliale (celulele epiteliului visceral al capsulei Bowman).

1. *Celulele endoteliale* bordează lumenul capilarelor glomerulare. Nucleul celulei endoteliale este situat în lungul țesutului mezangial sau în unghiul de unire a membranei bazale cu mezangiul (figura 1.7). Celulele endoteliale sînt străbătute de mii de pori mici, numiți *fenestre* cu diametrul de 70 nm și tapetați cu glicoproteine încărcate negativ (în special, podocalixină).

2. *Membrana bazală* glomerulară (figura 1.8, figura 1.10) cuprinde trei straturi (*lamina rara interna*, *lamina densa* și *lamina rara externa*) de gel hidratat alcătuit din glicoproteine și fibrile de colagen (predomină colagenul de tip IV). Datorită dimensiunilor porilor și încărcăturii electrice negative membrana bazală glomerulară este principala barieră în filtrarea proteinelor plasmaticе.

3. *Celulele epiteliale* au o formă neregulată (fig. 1.7, 1.8, 1.9) cu o citoplasmă care emerge în trabecule (procese majore ale podocitului, procese primare), ce se fixează pe suprafața externă a membranei bazale prin mii de zimțături perpendiculare - *procese pediculate* (*pedicele*). Datorită prezenței

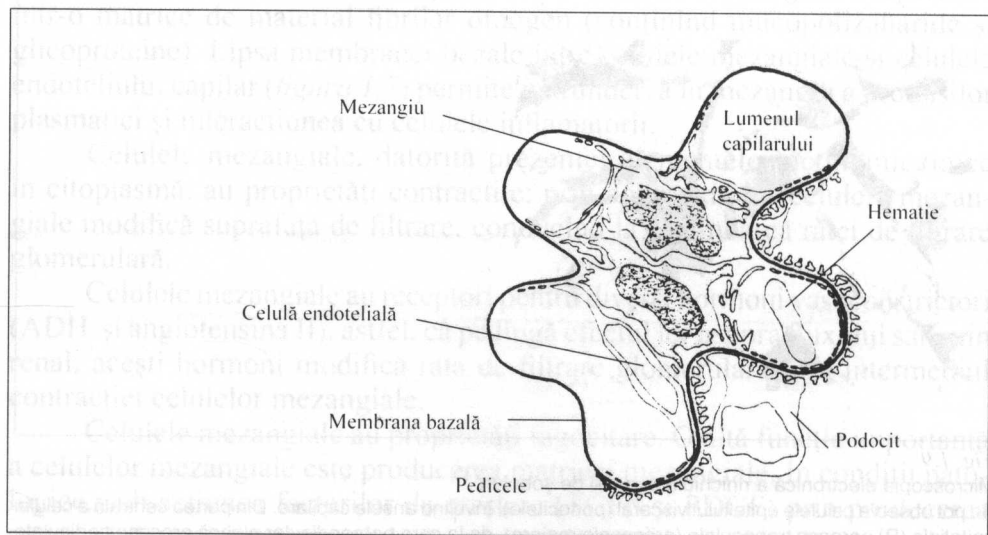


Fig. 1.7  
O ansă capilară glomerulară.

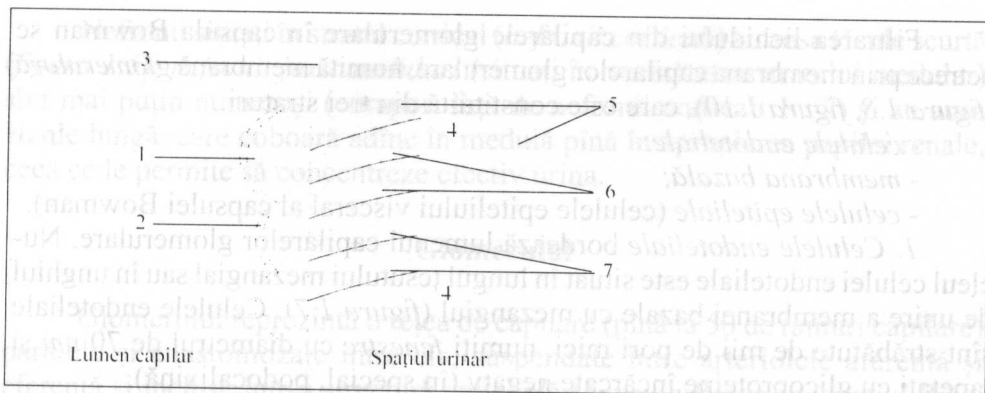


Fig. 1.8

Membrana glomerulară în secțiune transversală.

1 - celulă endotelială; 2 - fenestrații (pori endoteliali); 3 - membrana bazală glomerulară cu trei straturi; 4 - podocit (celulă epitelială); 5 - trabecule (procese pediculate majore); 6 - procese pediculate (pedicele); 7 - fante de filtrare.

proceselor pediculate celulele epiteliale se mai numesc *podocite* sau *celule podocitare*. Procesele pediculate ale celulelor învecinate interpătrund (fig. 1.8) și delimitează niște *fante* înguste (pori) cu diametrul de 25-65 nm, prin care trece filtratul glomerular. La formarea barierei de filtrare mai contribuie și încărcătura electrică negativă a acestor celule (datorită prezenței de glicoproteine).

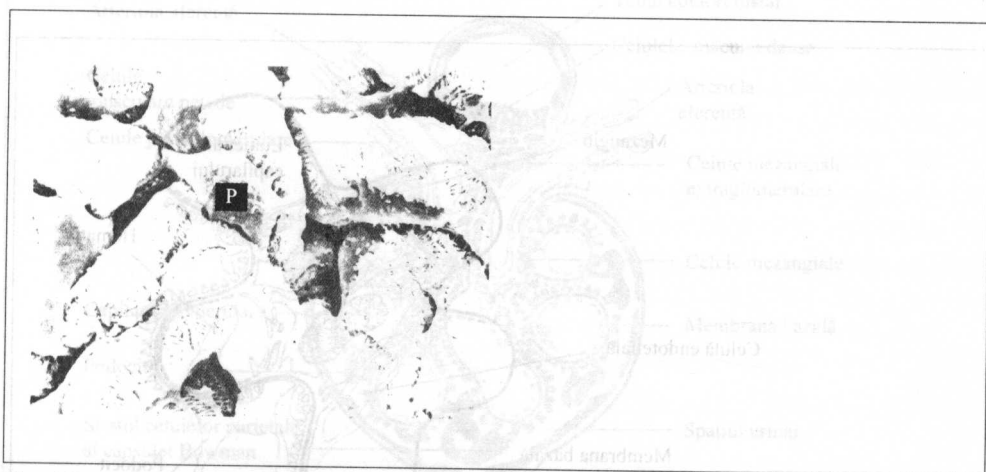


Fig. 1.9

Microscopia electronică a rinichiului normal de șobolan.

Se pot observa celulele epitelului visceral (podocitele), învelind ansele capilare. Din partea centrală a celulei epiteliale (P) pornesc trabeculele (procese majore), de la care perpendicular pleacă procese pediculate (pedicele). Prin interdigitarea proceselor pediculate ale celulelor vecine se formează fantele de filtrare.



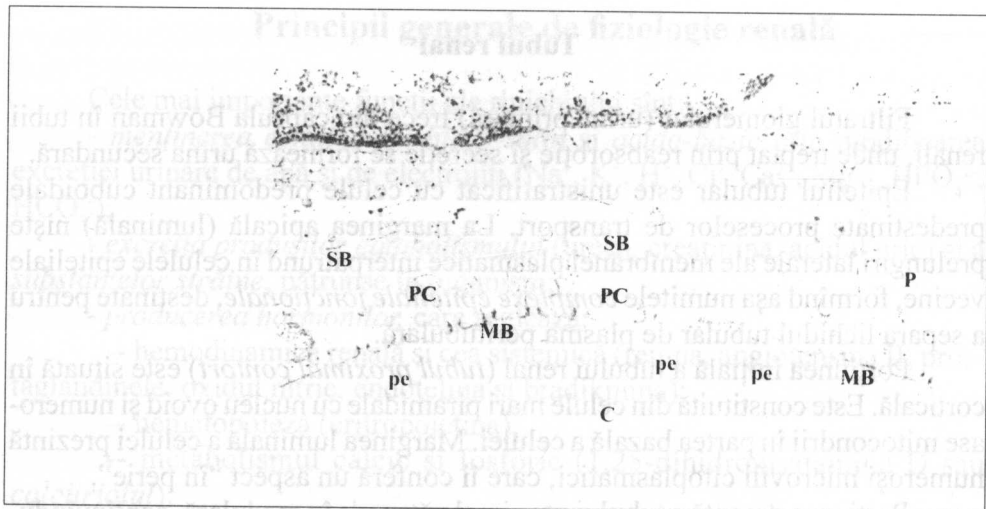


Fig. 1.10

Ultrastructura (microscopia electronică) membranei glomerulare.

P - podocit; PC - procesele podocitare; pe - porii în endoteliul capilar; MB - membrana bazală;  
C - lumenul capilarului; SB - spațiul Bowman.

**Mezangiul** (țesutul intercapilar) conține celule mezangiale suspendate într-o matrice de material fibrilar omogen (conținând mucopolizaharide și glicoproteine). Lipsa membranei bazale între celulele mezangiale și celulele endoteliului capilar (*figura 1.7*) permite pătrunderea în mezangiul a produșilor plasmatici și interacțiunea cu celulele inflamatorii.

Celulele mezangiale, datorită prezenței elementelor actinomiozinice în citoplasmă, au proprietăți contractile; prin contracția lor celulele mezangiale modifică suprafața de filtrare, conducând la schimbarea ratei de filtrare glomerulară.

Celulele mezangiale au receptori pentru diverși hormoni vasoconstrictori (ADH și angiotensina II), astfel, că pe lângă efectul lor asupra fluxului sanguin renal, acești hormoni modifică rata de filtrare glomerulară prin intermediul contracției celulelor mezangiale.

Celulele mezangiale au proprietăți fagocitare. O altă funcție importantă a celulelor mezangiale este producerea matricei mezangiale. În condiții patologice, sub acțiunea factorilor de creștere (TGF $\beta$  și PDGF) prin producerea excesivă de matrice extracelulară se îngroașă membrana bazală glomerulară cu perturbarea funcției.

## Tubul renal

Filtratul glomerular (urina primară) trece din capsula Bowman în tubii renali, unde treptat prin reabsorbție și secreție se formează urina secundară.

Epiteliul tubular este unistratificat cu celule predominant cuboidale predestinate proceselor de transport. La marginea apicală (luminală) niște prelungiri laterale ale membranei plasmactice interpătrund în celulele epiteliale vecine, formînd așa numitele *complexe epiteliale joncționale*, destinate pentru a separa lichidul tubular de plasma peritubulară.

Porțiunea inițială a tubului renal (*tubul proximal contort*) este situată în corticală. Este constituită din celule mari piramidale cu nucleu ovoid și numeroase mitocondrii în partea bazală a celulei. Marginea luminală a celulei prezintă numeroși microvili citoplasmatici, care îi conferă un aspect “în perie”.

Porțiunea dreaptă a tubului proximal pătrunde în medulară, continuîndu-se cu ansa Henle. Pe măsură ce înaintează spre ansă, epiteliul tubular devine tot mai plat, pierde “marginea în perie” (microviliile sînt rari și mici), mitocondriile sînt mai puține și echipamentul enzimatic tot mai sărac.

*Ansa Henle* (în care se deosebesc porțiunea *descendentă subțire*, porțiunea *ascendentă subțire* și porțiunea *ascendentă groasă*) formează o buclă în medulară (cu aspect de ac de păr) și se reîntoarce spre corticală, unde continuă cu *tubul distal drept*.

De notat că lungimea ansei Henle este diferită (*figura 1.5*): nefronii corticali au ansa scurtă (penetrează doar pînă la medulara externă sau nici nu ajung la medulară; nu au porțiunea *ascendentă subțire*), iar nefronii juxtamedulari au ansa Henle lungă ce se poate extinde pînă spre papila renală.

Aranjamentul structural al tubilor permite tubului distal să ajungă în vecinătatea polului vascular al glomerulului propriu. Celulele tubului distal în această regiune sînt mai înalte și mai numeroase, iar membrana bazală este aproape absentă. Această regiune distinctă a tubului distal este denumită *macula densa* și împreună cu celulele specializate din arteriola aferentă adiacentă și cu celulele mezangiale formează o structură specializată, cunoscută ca *aparatură juxtaglomerulară*. Această structură este locul formării reninei și are un rol important în coordonarea funcțională dintre glomerul și tub.

Distal de *macula densa* se află tubii distali *contorți*, care continuă în ductele colectoare; ductele colectoare se reîntorc în medulară și se revarsă în calicele minore la nivelul papilelor renale.

## Principii generale de fiziologie renală

Cele mai importante funcții ale rinichiului sînt:

- *menținerea echilibrului hidro-salin și acido-bazic* prin modificarea excreției urinare de apă și de electroliți ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ );

- *excreția produșilor catabolismului* (ureea, creatinina, acidul uric) și a *substanțelor străine*, pătrunse în organism;

- *producerea hormonilor*, care reglează:

-- hemodinamica renală și cea sistemică (renina, angiotensina II, prostaglandinele, oxidul nitric, endotelina și bradikina);

-- hematopoieza (eritropoietina);

-- metabolismul calcic și fosforic (1,25-dihidroxitamina D sau *calcitriolul*).

***Urina se formează prin trei procese:***

- filtrare glomerulară;

- reabsorbție tubulară;

- secreție tubulară.

### Filtrarea glomerulară

Formarea urinei începe în glomerul - prin membrana glomerulară este filtrată urina primară, care posedă caracterele unui ultrafiltrat: nu are elemente figurate, nu are proteine, decît în cantitate mică, are solviți cristaloi și solviți neelectrolitici cu moleculă mică (uree și glucoză).

Limitarea trecerii prin membrana bazală se face în funcție de:

- *dimensiunea moleculelor* - inulina, substanță cu masa moleculară 5200, este filtrată completamente, mioglobina (masa moleculară 17000), este filtrată parțial, iar albumina (masa moleculară 69000) este filtrată în cantități nesemnificative; este imposibilă și filtrarea ionilor sau a substanțelor micro-moleculare aflate în legătură cu albuminele (ca, spre exemplu, peste 40% din calciul seric);

- *încărcătura electrică* a moleculelor (selectivitatea prin sarcină electrică): proteinele electronegative (ca albumina) sînt filtrate într-o măsură mai mică decît s-ar estima, reieșind numai din dimensiunile moleculelor; în unele afecțiuni glomerulare pierderea selectivității prin sarcină electrică apare drept principalul mecanism al proteinuriei.

Formarea filtratului în glomerul este proporțională cu permeabilitatea membranei, cu suprafața ei și cu *presiunea efectivă de filtrare* ( $P_{EF}$ ), care reprezintă forța netă ce rezultă din gradientele transmembranare ale presiunii hidraulice și presiunii oncotice. Altfel zis, rata de filtrare glomerulară (RFG) va fi:

$$RFG = L_p \times S \times P_{net} \quad (1)$$

$$RFG = L_p \times S \times (\text{delta presiunii hidrostatice} - \text{delta presiunii oncotice}) \quad (2)$$

$$RFG = L_p \times S \times [(P_{cg} - P_b) - s(pi_p - pi_b)] \quad (3)$$

unde:

$L_p$  este permeabilitatea (sau porozitatea) peretelui capilar

$S$  este aria suprafeței de filtrare

$P_{EF}$  este presiunea efectivă de filtrare

$P_{cg}$  este presiunea hidrostatică în capilarul glomerular

$P_b$  este presiunea hidrostatică în capsula Bowman

$pi_p$  este presiunea oncotică a plasmii la intrarea în glomerul

$pi_b$  este presiunea oncotică în capsula Bowman

$s$  reprezintă coeficientul de cernere (*sieving coefficient*) a

proteinelor de către peretele membranelor (cu valori de la 0 pentru permeabilitatea completă pînă la 1 pentru impermeabilitatea totală).

Deoarece filtratul conține cantități minime de proteine,  $pi_b = 0$ , iar  $S = 1$ . Atunci ecuația va fi:

$$RFG = L_p \times S \times (P_{cg} - P_b - pi_p) \quad (4)$$

Se poate ușor observa, că rata filtrării glomerulare se va modifica la schimbarea permeabilității ( $L_p$ ) sau ariei ( $S$ ) membranei de filtrare.

Rezistența în arteriolele aferente și eferente de asemenea influențează rata filtrării glomerulare. Creșterea rezistenței în arteriolele *aferente* va micșora presiunea în capilarul glomerular ( $P_{cg}$ ) și va micșora RFG. Pe cînd creșterea rezistenței în arteriolele *eferente* va mări presiunea în capilarul glomerular ( $P_{cg}$ ) și, prin urmare, va spori RFG.

Majorarea presiunii în aortă (artera renală) va tinde să sporească  $P_{cg}$  și RFG.

Obstruarea tubilor va crește  $P_b$  și va micșora RFG, iar hipoalbuminemia (scăderea  $pi_p$ ) va tinde să sporească RFG.

RFG constituie aproximativ  $95 \pm 20 \text{ ml/min}$  la femei și  $120 \pm 25 \text{ ml/min}$  la bărbați. Raportat la o unitate de greutate a țesutului acest grad de filtrare depășește de 1000 ori filtrarea în capilarele mușchilor. Diferența se explică prin:

- aria suprafeței de filtrare mult mai mare (de 50-100 ori față de capilarele mușchilor);

- presiunea hidrostatică intracapilară ( $P_{cg}$ ) mult mai mare față de cea din capilarul mușchilor, astfel și presiunea netă de filtrare ( $P_{cg} - P_b - p_i$ ) mult mai mare.

***Echilibrul de filtrare.*** Studiile experimentale pe animale au arătat că presiunea hidrostatică în capsula Bowman și pe parcursul capilarului glomerular rămâne relativ constantă, pe când presiunea oncotică intracapilară, datorită ultrafiltrării apei în capsula Bowman, crește treptat spre capătul distal al capilarului glomerular. Astfel că, în imediata apropiere de arteriola eferentă gradientul presional (diferența presiunii hidrostatice minus diferența presiunii oncotice) egalează cu zero și *filtrația se oprește*.

Echilibrul de filtrare, de obicei, este atins atunci când sînt filtrate 20% din fluxul plasmatic renal (FPR) - altfel zis, când *fracția filtrată* a fluxului plasmatic renal ( $FF = RFG/FPR$ ) egalează 20% (valori medii normale la om  $125 \text{ ml/min}$  pentru RFG și  $600 \text{ ml/min}$  pentru FPR, prin urmare  $FF=RFG/FPR=125/600 \approx 20\%$ ). Cu alte cuvinte, filtrarea ulterioară a aceluiași FPR este imposibilă fără a majora presiunea intracapilară ( $P_{cg}$ ) sau a reduce ( $p_i$ ).

Echilibrul de filtrare face ca fluxul plasmatic renal (FPR) să devină o determinantă importantă a RFG. Spre exemplu, dacă FPR scade considerabil fără o modificare semnificativă a  $P_{cg}$ , atunci echilibrul de filtrare se va atinge de asemenea la 20% din FPR – prin urmare, RFG scade proporțional diminuării fluxului plasmatic renal. Și din contra, creșterea FPR va mări proporțional rata filtrării glomerulare.

### ***Autoreglarea fluxului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară***

Deoarece RFG este proporțională cu presiunea de perfuzie renală, majorarea tensiunii arteriale ar conduce (prin creșterea  $P_{cg}$ ) la mărirea semnificativă a filtrării glomerulare și, în final, la creșterea diurezei cu pierderi importante de apă și electroliți. Pentru a preveni oscilațiile majore ale balanței lichidelor și sării în rinichi există mecanisme reglatorii (atît la nivelul filtrării, cît și al reabsorbției tubulare). Aceste mecanisme rămîn operaționale și în rinichiul izolat, sugerînd caracterul intrinsec renal al adaptărilor.

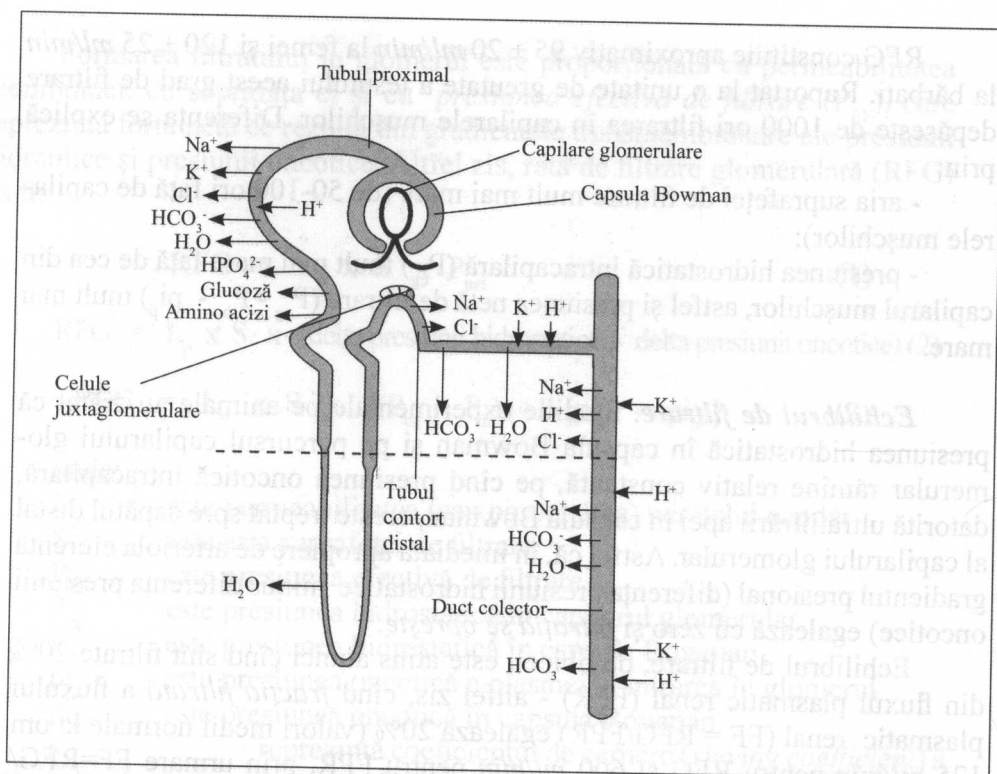


Fig. 1.11

Formarea urinei secundare în tubii renali.

Fluxul sanguin renal (FSR) și rata de filtrare glomerulară (RFG) se mențin constante în condițiile unei variații largi a valorilor presiunii arteriale (între 70 și 180 mm Hg) datorită:

- *feedback*-ului tubulo-glomerular. Ca răspuns la creșterea TA, inițial crește RFG, conducând la mărirea concentrației de clorură de sodiu în lichidul, care ajunge la nivelul maculei dense din tubul distal. *Macula densa* detectează și transmite semnale către arteriola aferentă, rezultând vasoconstricția ei. În plus scade eliberarea reninei din aparatul juxtaglomerular. Răspunsul opus apare în condițiile de scădere a RFG și, implicit, a concentrației de clorură de sodiu la nivelul maculei dense.

- eliberării de factori vasoactivi din endoteliul arteriolar (prostaglandine, oxid nitric, leucotriene, endotelină *etc.*), având ca scop menținerea constantă a presiunii de perfuzie renală.

## Funcția tubulară

Ultrafiltratul glomerular (urina primară) suferă o serie de modificări în tubii renali (*figura 1.11*) înainte de a deveni urină finală (urina secundară): unii constituenți sînt **reabsorbiți** din lumenul tubular în sînge ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ , ureea, acidul uric), alții fiind **secretați** în tubi ( $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ , diverși compuși organici).

În tubul proximal sînt reabsorbite aproximativ 2/3 din cantitatea filtrată de apă, toți aminoacizii, toată glucoza și fosfații, peste 90% din cantitatea de bicarbonat. În segmentul îngroșat ascendent al ansei Henle se reabsorb sodiul, potasiul, calciul, magneziul și ionul de clor (*figura 1.11*). În tubul distal sub influența aldosteronului are loc reabsorbția sodiului și secreția potasiului și hidrogen ionului. Din nefronul distal apa se reabsoarbe în medula hipertonică în prezența hormonului antidiuretic.

Apa și solviții (*figura 1.13*) fie că se deplasează pe calea paracelulară (prin spațiul dintre celulele tubulare învecinate), fie că sînt transportate transcelular (traversează întîi membrana apicală și apoi membrana bazo-laterală).

### Mecanismele transportului transtubular în rinichi

Reabsorbția și secreția tubulară sînt realizate prin diverse *mecanisme* cu participarea unor proteine membranare specializate, unele dintre ele fiind trecute în *tabelul 1.1*.

*Tabelul 1.1*

#### MECANISMELE TRANSPORTULUI TRANSMEMBRANAR ÎN RINICHI

Mecanismul	Exemplu de substanțe transportate	Proteina implicată
Difuziune facilitată	Glucoza, ureea	GLUT1 <i>carrier</i> , urea <i>carrier</i>
Transport activ primar („pompe”, ATPaze)	$\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{Ca}^{2+}$ $\text{H}^+$	$\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATP-aza, $\text{H}^+$ -ATP-aza, $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza
Transport activ secundar - co-transport	$\text{Cl}^-$ , glucoza, aminoacizii, fosfat, acidul formic	$\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ co-transporterul
-contra-transport	Bicarbonatul, $\text{H}^+$	$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ <i>antiporter-ul</i> , $\text{Na}^+/\text{H}^+$ <i>antiporter-ul</i>
Osmoza	$\text{H}_2\text{O}$	Canalele de apă (aquaporinele)

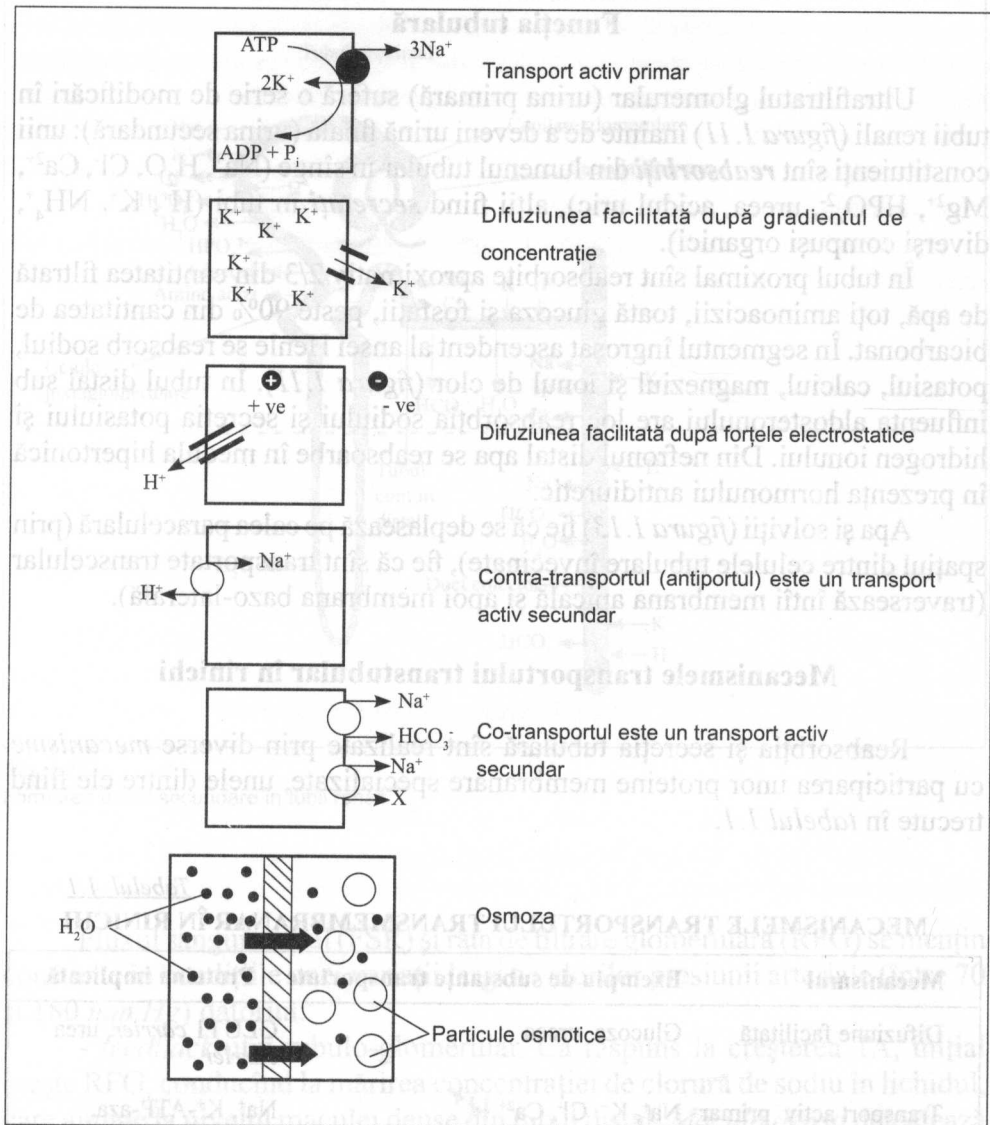


Fig. 1.12  
Mecanismele transportului transtubular.

**Difuziunea facilitată** (transportul pasiv) implică prezența unei molecule specializate „cărăuș” (*carrier*), care ajută substanța la traversarea pasivă a membranei după un gradient de concentrație. Transportul pasiv se poate face și după forțele electrostatice.



Printre cele mai importante substanțe care difuzează facilitat sînt glucoza, ureea, majoritatea aminoacizilor. Pe măsură ce aceste substanțe au trecut prin co-transport din lumenul tubular în celula epitelială, ele sînt trecute prin membrana bazo-laterală în spațiul interstițial cu ajutorul altor proteine transportatoare specializate (*carrier*).

**Transportul activ** este împărțit în *transport activ primar* și *secundar* în funcție de sursa de energie utilizată pentru deplasarea moleculelor: în cazul transportului primar energia provine *direct* din descompunerea ATP sau a altor fosfați macroergici (*figura 1.12*), iar în cazul transportului secundar este utilizată energia unui gradient ionic de concentrație, generat anterior prin transport activ primar.

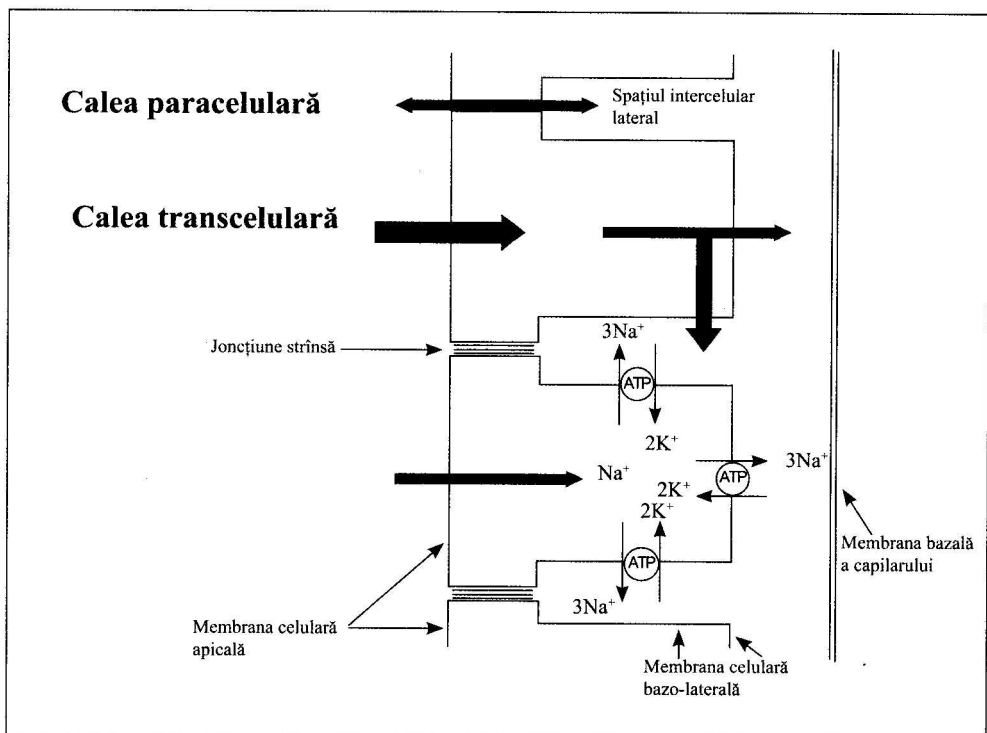


Fig. 1.13

Schema generală a transportului transepitelial tubular.

Forțele, care determină deplasarea apei și solviților din lumenul tubular în spațiul interstițial, sînt generate în special prin activitatea ATP-azei sodiu/potasice din membrana bazo-laterală a celulelor tubulare.

Apa și solviții fie că se deplasează paracelular (prin spațiul dintre celulele tubulare învecinate), fie că sînt transportate transcelular (traversează întîi membrana apicală și apoi membrana bazo-laterală).

*Transportul activ primar este principalul mecanism de deplasare a ionilor de sodiu din lumenul tubular înspre interstițiul celular. El este asigurat prin funcționarea ATP-azei  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  prezentă în membrana bazală și laterală a celulelor tubilor renali (figura 1.13).*

În momentul cînd la capătul intern (din interiorul celulei) al ATP-azei se leagă trei ioni de sodiu, iar la capătul extern doi ioni de potasiu, are loc activarea funcției ATP-azice a proteinei. Aceasta va descompune ATP în ADP și fosfat inorganic plus o mare cantitate de energie, care induce modificări conformaționale ale moleculei. În urma acestor schimbări, ionii de sodiu sînt expulzați din celulă, iar ionii de potasiu sînt pompați în celulă. Totuși, fețele latero-bazale ale celulelor epiteliale tubulare sînt atît de permeabile pentru potasiu, încît tot potasiul teoretic difuzează imediat înapoi din celulă în interstițiu. Astfel, efectul net este de a scoate atît de mult sodiu din celulă, încît concentrația sa intracelulară scade dramatic. (De asemenea, deoarece din celulă sînt scoase trei sarcini electrice pozitive prin ionii de sodiu, și sînt pompate numai două sarcini pozitive ca ioni de potasiu, interiorul celulei va avea un potențial negativ, de  $-70 \text{ mV}$ ).

*Transportul activ secundar.* Gradientul de concentrație a sodiului apărut în acest mod are semnificația unei adevărate bănci de energie, deoarece sodiul extracelular în exces are tendința să difuzeze în celulă. În anumite condiții energia de difuziune a sodiului poate trage efectiv cu sine o altă substanță spre interiorul celulei - mecanismul de *co-transport* cu sodiul (figura 1.12). Pentru aceasta este necesară în membrana celulară o proteină specializată (*carrier*), de care se fixează sodiul și substanța ce urmează a fi co-transportată. După această fixare molecula proteinei *carrier* suferă o modificare conformațională, iar energia gradientului de sodiu asigură transportul prin membrană a ambelor substanțe.

Prin co-transport în tubii renali proximali are loc reabsorbția glucozei, aminoacizilor, ionului fosfat. La fel prin co-transport sînt reabsorbiți ionii de clor, în special, în porțiunea groasă a segmentului ascendent al ansei Henle. Alte substanțe care sînt reabsorbite prin co-transport la diferite niveluri ale sistemului tubular sînt ionii de calciu, magneziu, hidrogen.

Gradientul de concentrație a sodiului este folosit și în cazul *contra-transportului* (*antiport*). Sodiul la fel tinde să difuzeze în celulă, numai că acum, substanța ce urmează a fi transportată se află în interiorul celulei, și trebuie scoasă afară (figura 1.12). De aceea, sodiul se fixează la capătul exterior, iar substanța cealaltă la capătul interior al proteinei *carrier*. De îndată ce s-au fixat ambii pasageri, proteina suferă modificarea conformațională respectivă, și cu ajutorul energiei gradientului de concentrație are loc pătrunderea sodiului în celulă și expulzarea celeilalte substanțe.

Prin contra-transport în tubii renali are loc secreția ionului  $H^+$ ,  $K^+$  și a uraților.

**Osmoza.** Pe măsură ce solviții se reabsorb (prin transport activ primar sau secundar) prin celulele epiteliului tubular, crește osmolaritatea interstițiului, ceea ce determină aproape instantaneu deplasarea unei cantități de apă în același sens, în care au fost transportați solviții - reabsorbția pasivă a apei. Această deplasare se face prin joncțiunile intercelulare (calea paracelulară), care sînt deosebit de permeabile pentru apă la nivelul tubilor proximali (porțiunile mai distale ale sistemului tubular, începînd cu ansa Henle, sînt mult mai puțin permeabile pentru apă).

**Difuziunea pasivă.** Are loc de asemenea paracelular - prin joncțiunile intercelulare și se datorează permeabilității acestora pentru anumite substanțe.

Prin acest mecanism sînt transportați ionii de clor în tubii proximali (pentru a menține neutralitatea electrică cîte un ion de clor se deplasează în același sens cu ionul de sodiu transportat activ transcelular) și, într-o măsură mai mică decît clorul, ureea (care se deplasează împreună cu apa).

### Tubul proximal

Celulele tubului proximal au numeroase mitocondrii alungite în partea bazală (care asigură energia necesară funcționării ATP-azei sodiu/potasice) și abundente microvilozități ale membranei apicale („marginea în perie”), care măresc substanțial (de peste 60 ori) suprafața de absorbție și în care se află moleculele proteinelor transportatoare ce realizează co-transportul substanțelor absorbite din lumenul interstițial și antiportul substanțelor secretate în tubi.

În tubul proximal la normal sînt reabsorbite peste 60% din cantitatea filtrată de  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ , peste 90% din  $HCO_3^-$ , toți aminoacizii și toată glucoza. În tubul proximal are loc și reabsorbția fosfaților (reglată de către parathormon). Volumul filtratului se micșorează de 3 ori: apa este reabsorbită prin osmoză datorită mișcării solviților, astfel încît concentrația urinei nu se modifică (*reabsorbție izoosmotică*).

În tubul proximal au loc de asemenea și procese de secreție: eliminarea ionului  $H^+$  este foarte importantă pentru reglarea metabolismului acido-bazic, iar secreția a numeroși cationi și anioni organici constituie un important mecanism de eliminare a unor toxine și medicamente.

## Ansa Henle

În *segmentul subțire* al ansei Henle celulele epiteliale sînt aplatizate, nu au margine în perie și au doar cîteva mitocondrii, ceea ce indică o activitate metabolică redusă.

*Porțiunea descendentă* a segmentului subțire al ansei Henle este foarte permeabilă pentru apă și are o permeabilitate moderată pentru uree, sodiu și mulți alți ioni, prin aceasta fiind adaptată în primul rînd pentru difuziunea substanțelor prin pereții ei.

*Porțiunea ascendentă* a segmentului subțire al ansei este mult mai puțin permeabilă pentru apă decît porțiunea descendentă, fapt important pentru mecanismul de concentrare a urinei.

Celulele epiteliale ale *segmentului îngroșat* ascendent al ansei Henle sînt similare celor din tubii proximali (cu excepția marginii în perie, mult mai slab dezvoltate) și sînt adaptate în mod deosebit pentru transportul activ intens al sodiului și clorului din lumenul tubular în interstițiu (aici mai are loc reabsorbția potasiului, calciului și a celei mai importante cantități a ionilor de magneziu).

O particularitate a segmentului gros ascendent este impermeabilitatea pentru apă și uree. Astfel că, deși peste 75% din ionii existenți în lichidul tubular sînt transportați în interstițiu, aproape toată apa și ureea rămîn în tubi, formînd un lichid tubular *foarte diluat* (segmentul gros ascendent mai este denumit segmentul de diluție al nefronului).

Printre proteinele transportatoare ale membranei luminale în segmentul gros ascendent predomină  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$  *co-transporter*-ul (care este ținta diureticilor de ansă).

## Nefronul distal

Porțiunea distală a nefronului cuprinde tubul contort distal, tubii conectori (segmentul cu morfologie celulară intermediară între tubul contort și ductul colector), porțiunea corticală și medulară a ducturilor colectoare. Este predestinată pentru modificările finale în compoziția, tonicitatea și volumul urinei excretate. Segmentele distale reprezintă locul acțiunii hormonilor (aldosteronul, vasopresina) ce reglează excreția potasiului și hidrogen ionului, determinînd concentrația finală a sodiului, potasiului și clorului în urină.

Epiteliul tubilor contorți distali și tubilor conectori este bogat în mitocondrii, dar nu are margine în perie.

Epiteliul tubilor colectori este cuboidal și conține mult mai puține mitocondrii; pe măsură ce înaintează spre papila renală celulele își modifică forma. În porțiunea corticală tubii colectori conțin două tipuri de celule: *celulele principale* (*clare, luminoase*) și *celulele intercalare* (*celule brune, celule întunecate*).

Celulele principale transportă sodiul și apa, iar celulele intercalare, datorită secreției ionului de hidrogen prin mecanism activ primar, joacă un rol deosebit de important în stabilirea acidității finale a urinei (prin urmare, în reglarea metabolismului acido-bazic).

Sub aspect funcțional nefronul distal este impermeabil pentru uree, reabsoarbe sodiul și secretă potasiul (sub controlul aldosteronului), secretă ionii de hidrogen, este permeabil pentru apă în prezența hormonului antidiuretic și impermeabil în absența acestui hormon.

## **Transportul urinar al ionilor, apei și al substanțelor organice**

### **Transportul sodiului**

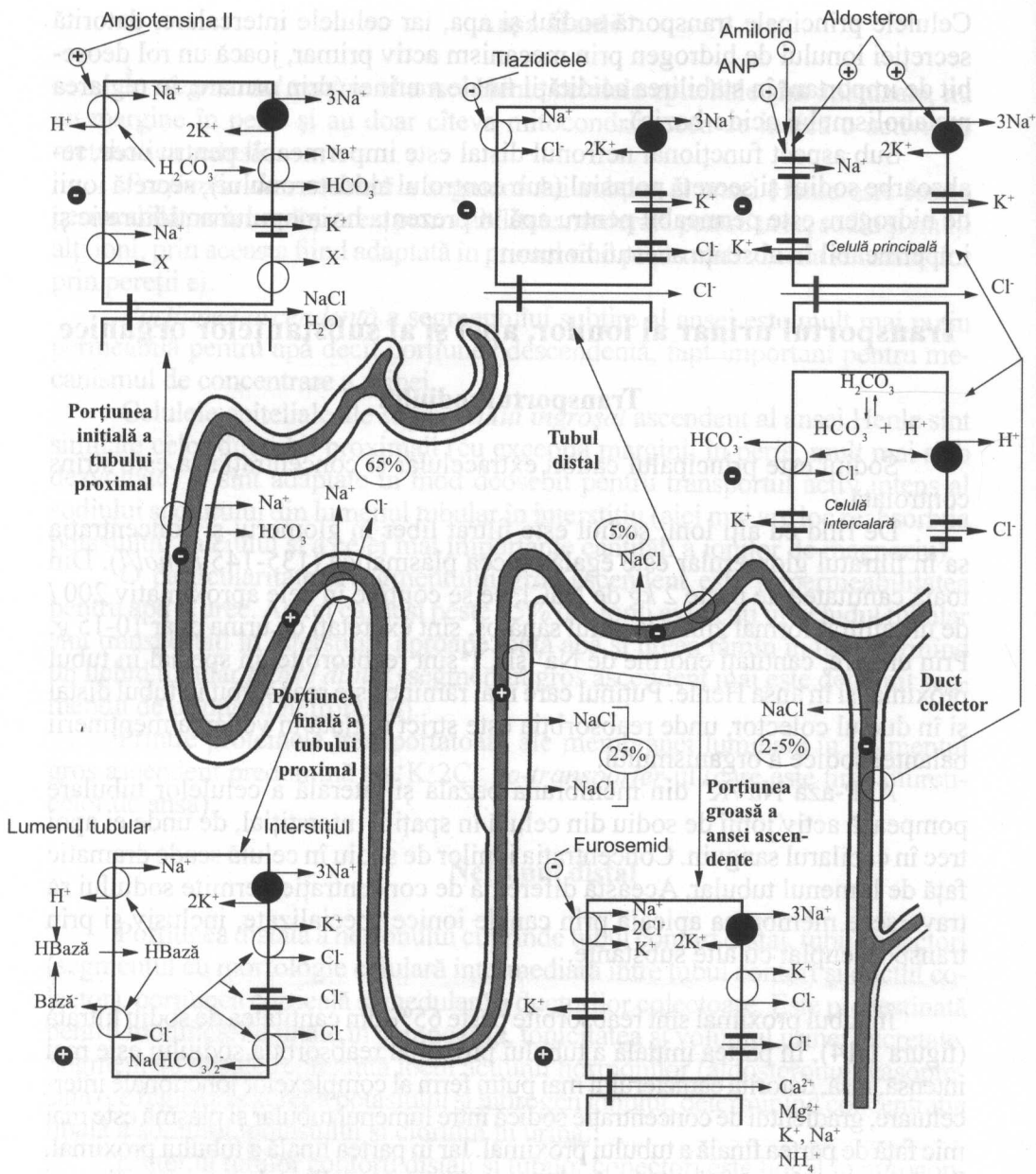
Sodiul este principalul cation extracelular și concentrația sa este strâns controlată.

De rînd cu alți ioni, sodiul este filtrat liber în glomerul și concentrația sa în filtratul glomerular este egală cu cea plasmatică (135-145 *mmol/l*). Din toată cantitatea de peste 2 *kg* de NaCl, ce se conține în cele aproximativ 200 *l* de ultrafiltrat format zilnic la omul sănătos, sînt excretați cu urina doar 10-15 *g*. Prin urmare, cantități enorme de Na<sup>+</sup> și Cl<sup>-</sup> sînt reabsorbite, în special în tubul proximal și în ansa Henle. Puținul care mai rămîne este reabsorbit în tubul distal și în ductul colector, unde reabsorbția este strict reglată în vederea menținerii balanței sodice a organismului.

ATP-aza Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> din membrana bazală și laterală a celulelor tubulare pompează activ ionii de sodiu din celulă în spațiul interstițial, de unde ei apoi trec în capilarul sanguin. Concentrația ionilor de sodiu în celulă scade dramatic față de lumenul tubular. Această diferență de concentrație permite sodiului să traverseze membrana apicală prin canale ionice specializate, inclusiv și prin transport cuplat cu alte substanțe.

În tubul proximal sînt reabsorbite peste 65% din cantitatea de sodiu filtrată (figura 1.14). În partea inițială a tubului proximal reabsorbția sodiului este mai intensă, însă, datorită caracterului mai puțin ferm al complexelor joncționale intercelulare, gradientul de concentrație sodică între lumenul tubular și plasmă este mai mic față de partea finală a tubului proximal. Iar în partea finală a tubului proximal, deși viteza reabsorbției este mai mică, se atinge un gradient de concentrație mai mare, datorită permeabilității mai slabe a joncțiunilor intercelulare.

În partea inițială a tubului proximal diferența de concentrație promovează co-transportul cu sodiul al bicarbonatului, glucozei, aminoacizilor și al altor substanțe



X = Glucoză, aminoacid, alte molecule organice

Fig. 1.14  
Transportul tubular al sodiului.

organice. O proteină specială a membranei tubulare apicale (*Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger* sau *NHE 3*) folosește energia diferenței de concentrație sodică pentru absorbția sodiului din tub și secreția ionului H<sup>+</sup> în lumenul tubular. Datorită prezenței anhidrazei carbonice în citoplasmă și în lumenul tubular, secreția unui H<sup>+</sup> este echivalentă cu reabsorbția unui ion bicarbonat HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

În urma deplasării sodiului din lumen prin co-transport cu moleculele organice electronegative, lumenul tubular capătă o încărcătură electrică negativă, datorită căreia ionii de Cl<sup>-</sup> se deplasează spre interstițiu pe cale paracelulară.

Către timpul când filtratul atinge partea finală a tubului proximal din el deja sînt reabsorbite majoritatea moleculelor organice și a ionilor de bicarbonat. Pe lângă *exchanger*-ul Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> mai acționează și *exchanger*-ul Cl<sup>-</sup>/bază (în calitate de bază pot apărea fumaratul, oxalatul sau bicarbonatul). Deoarece baza și H<sup>+</sup> sînt utilizate pe ambele părți ale membranei apicale (se deplasează alternativ fără a modifica numărul de molecule), efectul net al activității acestor doi transportatori este reabsorbția sodiului și clorului. (Ultimul pleacă din celulă în interstițiu fie de unul singur, sau în contra-transport cu un alt anion, sau prin co-transport cu ionul de potasiu).

În **ansa Henle** sînt reabsorbite 25% din cantitatea filtrată de sodiu.

Celulele **porțiunii subțiri** sînt aplatizate și sărace în mitocondrii; aici nu au loc procese de transport activ.

Porțiunea subțire descendentă a ansei Henle este permeabilă pentru apă, dar impermeabilă pentru sodiu, astfel că apa trece din lumenul tubular spre interstițiul hipertonic.

Din contra, porțiunea **subțire ascendentă** a ansei Henle este permeabilă pentru sodiu, dar impermeabilă pentru apă. Deoarece în segmentul anterior prin pierderea apei s-a creat o concentrație înaltă a ionilor, sodiul și clorul difundează din lumenul tubular.

Celulele **porțiunii ascendente groase** a ansei Henle au multe mitocondrii și sînt adaptate proceselor de transport activ.

Proteina principală este co-transportorul Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>2Cl<sup>-</sup>, care folosește energia diferenței de concentrație sodică pentru a introduce în celulă din lumen doi ioni de clor și un ion de potasiu împreună cu un ion de sodiu. Ionii de K<sup>+</sup> se întorc înapoi în lumenul tubular prin canalele ionice ROMK astfel că efectul net va fi transportarea în celulă a 2 ioni Cl<sup>-</sup> și a unui ion Na<sup>+</sup>, ca rezultat, lumenul tubular capătă o încărcătură electrică pozitivă. Această sarcină pozitivă este importantă pentru deplasarea din lumen pe cale paracelulară a cationilor: Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Transportorul Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>2Cl<sup>-</sup> este ținta acțiunii diureticelor de ansă.

**Tubul distal** este responsabil de absorbția a 5% din cantitatea filtrată de sodiu.  $\text{Na}^+$  este deplasat după gradientul de concentrație (creat de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza din membrana bazolaterală) prin co-transport cu  $\text{Cl}^-$  de către o proteină, care este inhibată de către diureticele tiazidice.

Potențialul electric negativ al lumenului tubular în această porțiune a nefronului determină o reabsorbție paracelulară (nu prea semnificativă) a anionilor de  $\text{Cl}^-$ .

**Ducturile colectoare** sînt responsabile de reabsorbția a 2-5% din cantitatea filtrată de sodiu.

Din lumen în **celulele principale** sodiul este transportat (datorită gradientului de concentrație creat prin activitatea ATP-azei sodiu/potasice) prin canale de natriu speciale (*ENaC – epithelial sodium channel*), sporind prin aceasta electronegativitatea lumenului, iar sarcina electronegativă deplasează  $\text{Cl}^-$  paracelular în interstițiu. Permeabilitatea canalelor sodice din membrana apicală este mărită sub acțiunea aldosteronului, rezultînd creșterea reabsorbției de  $\text{Na}^+$ . Aldosteronul sporește reabsorbția  $\text{Na}^+$  în celulele principale și prin stimularea activității  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azei din membrana bazo-laterală (gradientul de concentrație mai mare promovează o absorbție crescută de  $\text{Na}^+$ ).

Canalele sodice *ENaC* sînt inhibate de către diureticul amilorid.

**Celulele intercalare** sînt lipsite de ATP-ază sodiu/potasică, în schimb posedă o ATP-ază hidrogenică, care elimină ionul de hidrogen prin membrana bazo-laterală; gradientul de concentrație  $\text{H}^+$  furnizează energia necesară realizării funcțiilor de transport în aceste celule.

Eliminarea ionului  $\text{H}^+$  din celulă conduce la eliminarea ionului bicarbonat în lumenul tubular prin contra-transport cu ionul de clor, astfel că rezultatul final este reabsorbția clorului.

### ***Reglarea excreției renale a sodiului***

Scăderea capitalului sodic total al organismului provoacă eliberarea *reninei* (care, la rîndul său, mărește producția de A I, transformată ulterior în angiotensină II). În calitate de stimulent pentru eliberarea reninei servesc:

- scăderea volumului de sînge circulant, care produce scăderea tensiunii în arteriola aferentă;
- micșorarea concentrației de  $\text{Na}^+$  intratubular, semnalată de către *macula densa*;
- creșterea impulsăției simpatice în nervii renali (stimularea  $\beta$ -adrenergică mărește cantitatea eliberată de renină).



*Angiotensina II* (AII) se leagă de receptorii  $AT_1$  din celulele tubului proximal, stimulează sistemul mesager secundar de inozitol și, în final, activează  $Na^+/H^+$  *exchanger*-ul, astfel sporind reabsorbția sodiului. În plus, AII provoacă senzația de sete și stimulează eliberarea de ADH, promovează vasoconstricția și eliberarea aldosteronului.

*Aldosteronul* este eliberat de către suprarenale sub acțiunea angiotensinei II. Nimerind din sânge în celulele principale ale ducturilor colectoare, aldosteronul se leagă cu receptorii steroidieni de tip 1 în citosol; complexul format migrează în nucleu și promovează sinteza de noi canale sodice apicale și de ATP-ază sodiu/potasică pentru membrana bazo-laterală. Rezultă majorarea reabsorbției sodice.

*Peptidul atrial natriuretic (atrial natriuretic peptide - ANP)* se află depozitat în forma de propeptid în granulele miocardiocitelor atriale; la extensia atriilor se transformă în peptid și trece în sânge. Sinteza de substanțe similare ANP a mai fost demonstrată și în celulele ducturilor colectoare.

În celulele ducturilor colectoare peptidul atrial natriuretic se leagă de niște receptori speciali (receptorii ANP de tip A), cauzând inactivarea canalelor sodice apicale și, implicit, diminuarea reabsorbției sodiului. În plus ANP inhibă sinteza reninei, diminuează eliberarea aldosteronului și crește rata filtrării glomerulare prin dilatarea arteriolelor aferente.

*Hormonul antidiuretic (ADH, vasopresina)* mărește reabsorbția apei în ducturile colectoare. În plus, contribuie la reabsorbția  $Na^+$  în ducturile colectoare prin acțiune sinergică cu cea a aldosteronului.

*Prostaglandinele* sînt produse în medulară și (în special  $PGE_2$ ) au acțiune vasodilatatoare, promovează excreția  $Na^+$  și a apei.

*Dopamina* este eliminată prin secreție în celulele tubilor proximali. Produce o scădere a reabsorbției sodice prin inhibarea  $Na^+/H^+$  *exchanger*-ului din aceste celulele. Efectul este mediat de receptorii  $DA_1$  (care la rîndul său activează adenilatciclaza) și este invers celui produs prin acțiunea angiotensinei II și a alfa-adrenomimeticeilor. În plus, dopamina are acțiune vasodilatatoare.

*Alfa-adrenomimeticele* sporesc reabsorbția sodiului în tubii proximali prin activizarea  $Na^+/H^+$  *exchanger*-ului.

Excreția sodică este direct influențată de *volumul lichidului extracelular*. Reabsorbția  $Na^+$  și  $Cl^-$  în tubii proximali necesită, pînă la urmă, evacuarea acestor ioni din spațiul intercelular spre interiorul capilarelor sanguine. În caz de majorare a volumului lichidului extracelular presiunea hidrostatică în aceste capilare este crescută, iar presiunea oncotică este scăzută (prin diluarea proteinelor). Acești doi factori diminuează reabsorbția sodiului și apei din spațiul intercelular, contribuind la majorarea excreției lor cu urina (și în final, la scăderea volumului de lichid extracelular).

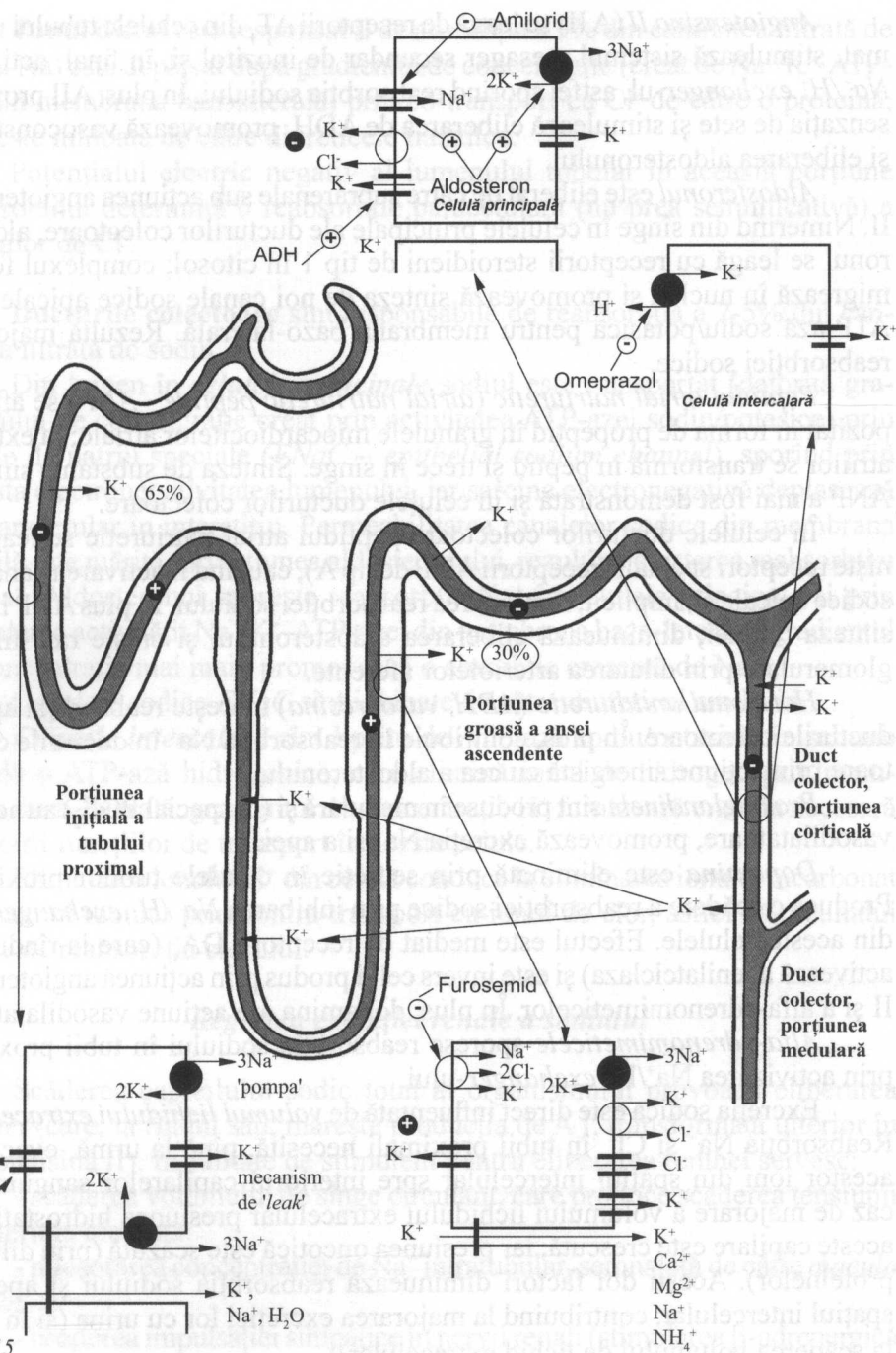


Fig. 1.15  
Transportul tubular al potasiului.

## Transportul potasiului

Potasiul reprezintă ionul intracelular principal (concentrația lui intracelulară este de aproximativ 150 mmol/l, în timp ce în spațiul extracelular ea atinge doar 4 mmol/l, astfel că doar 2% din capitalul potasic total al organismului se află extracelular), gradientul de concentrație potasic transmembranar fiind principalul factor în apariția potențialului electric transmembranar. Prin urmare, concentrația potasiului este vitală pentru buna funcționare a tuturor celulelor (în special, a celulelor miocardului și a celulelor nervoase), în organism fiind prezente mecanisme de reglare precisă a concentrației acestui ion în fluide și țesuturi.

Atunci când concentrația extracelulară a potasiului scade, gradientul de concentrație  $K^+$  transmembranar crește. Prin aceasta se pot activa canalele sodice, ceea ce declanșează potențiale de acțiune spontane. Clinic, hipokaliemia se poate traduce prin excitabilitate neuronală sporită și tulburări de ritm cardiac.

Și din contra, în hiperkaliemie concentrația extracelulară a potasiului crește iar gradientul de concentrație  $K^+$  transmembranar scade, inactivând canalele sodice, astfel diminuând excitabilitatea celulei.

Pentru ambele cazuri (hipokaliemie, hiperkaliemie) manifestările dezechilibrului ionic depind și de durata anomaliei și de viteza de instalare a ei: concentrația intracelulară de  $K^+$  tinde să compenseze fluctuațiile concentrației extracelulare. Astfel că în hipokaliemia cronică se observă o tendință de scădere a concentrației și în interiorul celulei, iar în hiperkaliemia cronică concentrația  $K^+$  în interiorul celulei va fi mai ridicată.

Mai mulți factori influențează transportul transmembranar al potasiului.

*Insulina* stimulează contra-transportul  $Na^+/H^+$  prin membrana celulară, ceea ce conduce la majorarea cantității de  $Na^+$  intracelular, aceasta la rândul său promovând intrarea  $K^+$  în celulă prin  $Na^+/K^+$ -ATP-ază.

Stimularea  $\beta_2$ -adrenoreceptorilor activează  $Na^+/K^+$ -ATP-ază, astfel că administrarea  $\beta$ -blocantelor poate majora concentrația plasmatică de potasiu, iar administrarea  $\beta$ -mimeticilor poate produce hipokaliemie.

În *acidoză* ionii de  $H^+$  intrați în celule pot dislocui ionii de  $K^+$ , ceea ce majorează concentrația lor plasmatică.

*Hormonii tiroidieni* stimulează sinteza  $Na^+/K^+$ -ATP-azei, de aceea excesul acestor hormoni poate provoca hipokaliemie.

Deoarece metabolismul potasic este reglat de rinichi și de corticosuprarenală, modificarea concentrației de  $K^+$  cel mai des atestă o disfuncție renală sau de suprarenale.

Din toată cantitatea de potasiu ce trece în filtratul glomerular (aproximativ 800 mmol/24 ore) sînt excretate cu urina doar 5-15%, în funcție de aportul alimentar.

La fel ca și sodiul, potasiul este completamente filtrat în glomerul, pe cînd reglarea excreției finale are loc într-o manieră diferită. Ionii de sodiu sînt reabsorbiți de-a lungul tubului renal și cantitatea de  $\text{Na}^+$  excretată cu urina reprezintă ionii ce nu au fost supuși reabsorbției. Din contra, ionii de  $\text{K}^+$  sînt aproape totalmente reabsorbiți de-a lungul tubului pînă cînd filtratul ajunge în tubii colectori, iar cantitatea de potasiu excretată cu urina reprezintă ionii ce sînt ulterior *secretați în ducturile colectoare*.

Pentru a menține concentrația intracelulară de potasiu înaltă, celulele organismului sînt dotate cu mecanism de pompare a acestuia în celulă ( *$\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-aza*) și diferite canale de potasiu ce reglează ieșirea lui din celulă (*leak mecanism*). Concentrația intracelulară de potasiu este reglată prin modificarea activității acestor două mecanisme.

În celulele epiteliului tubular transportarea potasiului este asigurată de funcționarea diverselor pompe și canale ionice prezente în membrana bazolaterală și apicală. La fel ca și în reabsorbția sodiului, rolul principal în transportarea potasiului îi revine ATP-azei sodiu/potasice.

În **tubul proximal** sînt reabsorbite peste 65% din cantitatea de potasiu filtrată (*figura 1.15*), proporție similară cu cea pentru apă și sodiu, reabsorbția potasică fiind strîns legată de cea a sodiului și a apei.

Nu au fost stabilite canale specifice pentru reabsorbția potasiului în tubul proximal. Se consideră, că prin gradientul de concentrație sodică este reabsorbită paracelular apa, care transportă cu ea o anumită cantitate de ioni de potasiu. Sarcina electrică pozitivă, existentă în porțiunea finală a tubului proximal, contribuie la reabsorbția potasiului.

**Ansa Henle.** În *porțiunea descendentă subțire* a ansei are loc trecerea în lumen a unei anumite cantități de potasiu, care este contrabalansată prin ieșirea  $\text{K}^+$  din lumen în ductele colectoare și prin procesul paralel de intrare a  $\text{K}^+$  în lumenul ansei. Astfel că, rezultă un proces de *reciclaj potasic* la nivelul interstițiului medular.

În *porțiunea ascendentă groasă* a ansei Henle are loc reabsorbția a 30% din cantitatea filtrată de potasiu. Similar tubului proximal, reabsorbția potasică este legată de reabsorbția sodiului, proteina implicată fiind  *$\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ -co-transporter*-ul (vezi reabsorbția sodiului la *pagina 41*). Însă și pe calea paracelulară se reabsoarbe o cantitate semnificativă de  $\text{K}^+$ , la care contribuie sarcina pozitivă a lumenului tubular de la acest nivel.

În **tubul distal** reabsorbția potasiului dependentă de sodiu poate să continue, astfel că 95% din cantitatea ionilor de  $K^+$  sînt reabsorbiți pînă cînd filtratul ajunge în ducturile colectoare.

**Tuburile și ducturile colectoare.** Celulele principale secretă potasiul, iar celulele intercalare reabsorb acest ion, *secreția predominînd net* în această porțiune a nefronului. Anume la nivelul ducturilor colectoare are loc reglarea cantității de  $K^+$  excretate din organism și ea se face prin modificarea secreției potasiului de către celulele principale.

**Celulele principale.**  $Na^+/K^+$  ATP-aza din membrana bazo-laterală pompează  $K^+$  în celule. Deoarece membrana bazo-laterală a acestor celule nu este foarte permeabilă pentru  $K^+$ , potasiul părăsește celula sau prin canalele potasice din membrana apicală sau prin co-transport cu ionul de  $Cl^-$ .

La secreția  $K^+$  contribuie și electronegativitatea lumenului tubular. Acest potențial negativ este generat prin reabsorbția sodiului prin canalele *ENaC*, care este reglată de aldosteron. De aceea, inhibarea reabsorbției sodice (cu amilorid) la acest nivel diminuează secreția potasiului. Și din contra, majorarea cantității de sodiu intraluminal la acest nivel va spori secreția potasiului.

Deoarece secreția  $K^+$  se face după un gradient de concentrație, pentru menținerea ei o condiție necesară este concentrația redusă a  $K^+$  în tub în imediata apropiere de membrana apicală. Fluxul tubular rapid îndepărtează ionii, astfel că, la creșterea debitului urinar sporește cantitatea de potasiu ce poate fi secretată și eliminată cu urina.

**Celulele intercalare.** Reabsorbția  $K^+$  în aceste celule este realizată prin transport activ primar de către  $H^+/K^+$  ATP-aza din membrana apicală. Ulterior  $K^+$  trece în interstițiu prin canalele potasice ale membranei bazo-laterale.

În **ducturile colectoare medulare** se reabsoarbe o parte din potasiu, care din interstițiu trece în lumenul porțiunii descendente subțiri a ansei Henle (realizînd *reciclajul potasic*).

### ***Reglarea metabolismului potasic***

Deja a fost menționat, că reglarea cantității de  $K^+$  excretate se face prin *modificarea secreției* ionului la nivelul tubilor colectori.

**Hiperkaliemia** sporește cantitatea de ioni excretați renal: majorarea concentrației ionilor  $K^+$  în lichidul interstițial mărește activitatea  $Na^+/K^+$ -ATP-azei din membrana bazo-laterală a celulelor principale din ducturile colectoare corticale, care deplasează  $K^+$  intracelular (cu secreția lui ulterioară), prin urmare, cantitatea de ioni  $K^+$  secretați crește. În **hipokaliemie** are loc fenomenul invers.

*Aldosteronul.* Majorarea concentrației de  $K^+$  în lichidul interstițial al corticosuprarenalei sporește eliberarea de aldosteron, iar acesta acționează asupra celulelor principale din ducturile colectoare corticale, cauzând:

- stimularea sintezei de ATP-ază sodiu/potasică și inserția proteinelor nou-formate în membrana bazo-laterală;
- stimularea reabsorbției  $Na^+$  prin membrana apicală (produce potențial electronegativ intraluminal cu promovarea secreției  $K^+$ );
- activarea canalelor de  $K^+$  în membrana apicală (de ieșire a potasiului).

*Modificările de pH.* Secreția de potasiu scade în acidoza acută și crește în alcaloza acută. Ionii de  $H^+$  inhibă activitatea canalelor apicale de potasiu și activitatea  $Na^+/K^+$ -ATP-azei din membrana bazo-laterală, conducând la diminuarea excreției  $K^+$ .

Deja a fost menționat, că *creșterea debitului urinar* sporește cantitatea excretată de potasiu prin reducerea concentrației ionilor de  $K^+$  în lumenul ducturilor colectoare.

*Cantitatea ionilor de sodiu* din lumenul tubilor colectori la fel influențează secreția potasiului: micșorarea concentrației de  $Na^+$  în lichidul tubular diminuează reabsorbția lui în celulele principale, ceea ce scade activitatea  $Na^+/K^+$  ATP-azei și concentrația intracelulară de potasiu, deci, gradientul de concentrație care promovează secreția potasiului scade. De asemenea, se știe că reabsorbția sodiului creează potențialul intratubular negativ la acest nivel, care contribuie la secreția potasiului.

Deoarece ADH reduce debitul urinar, pentru a contracara impactul negativ al acestuia asupra secreției de  $K^+$ , *hormonul antidiuretic* posedă acțiuni stimulative asupra activității canalelor potasice apicale, menținând secreția potasică la un nivel corect.

Toate **diureticele** perturbază excreția potasică, în principal, *datorită majorării fluxului urinar la nivelul ducturilor colectoare*, în plus că fiecare clasă a acestor medicamente mai are și mecanisme suplimentare de modificare a excreției potasiului.

*Diureticele tiazidice* acționează la nivelul tubilor distali, modificând reabsorbția sodiului. Deoarece reabsorbția potasiului la acest nivel este dependentă de reabsorbția sodiului - în consecință apare o diminuare a reabsorbției potasiului.

*Diureticele de ansă* acționează, blocând  $Na^+K^+2Cl^-$  co-transportorul, prin urmare ele scad reabsorbția potasiului la acest nivel al nefronului.

*Spironolactona* blochează efectele aldosteronului, ceea ce duce la scăderea secreției potasice.

*Amiloridul* blochează intrarea sodiului în celulele principale prin membrana apicală, prin urmare scade activitatea  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-azei (care creează gradientul intracelular de  $\text{K}^+$  ce promovează secreția).

### **Mecanisme renale de reglare a echilibrului acido-bazic**

În organism cantitatea ionilor  $\text{H}^+$  de producție endogenă sau exogenă este echilibrată prin excreția acizilor. Cea mai mare parte de acizi se obține prin metabolismul oxidativ al glucozei și al acizilor grași (acid carbonic sau bioxid de carbon și apă) și este excretată pulmonar. În timp ce ceilalți acizi (în special, sulfuric și fosforic, dar și alți acizi nevolatili formați în rezultatul metabolismului aminoacizilor ce conțin sulf, fosfolipidelor și al nucleoproteinelor) trebuie să fie eliminați cu urina.

Concentrația normală a  $\text{H}^+$  în sângele arterial este de  $40 \text{ mmol/l}$  (sau pH de 7,40) și se menține constantă în ciuda variațiilor încărcăturii acide endogene sau exogene. Sarcina acidă este rapid neutralizată de tamponanele circulante și intracelulare. Însă, tamponanele nu micșorează cantitatea generală de  $\text{H}^+$  în organism, astfel că acizii trebuie pînă la urmă să fie eliminați din organism ( $\text{CO}_2$  prin plămîni, iar acizii nevolatili prin rinichi).

*Tamponanele* sînt acizi sau baze slabe care disociază incomplet. Acidul poate dona ionul  $\text{H}^+$ , iar baza poate să-l accepte. La nivel extracelular sistemul tampon principal este bicarbonatul; în interiorul celulelor funcția tampon este realizată, în principal, de fosfatul sodic ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) și de proteine.

**Excreția renală a hidrogen ionilor.** Rinichiul contribuie la homeostazia acido-bazică prin reabsorbția a  $4500 \text{ mmol}$  din bicarbonatul filtrat glomerular zilnic și prin generarea de bicarbonat nou, care reface depozitele tampon ale organismului. Aceste funcții sînt îndeplinite prin secreția de  $\text{H}^+$  ion în diverse segmente ale nefronului.

Atunci cînd  $\text{H}^+$  secretat în tub interacționează cu bicarbonatul din filtrat ( $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- = \text{H}_2\text{CO}_3$ ) rezultă acidul carbonic; sub acțiunea anhidrazei carbonice *luminale* acidul carbonic se transformă în apă și bioxid de carbon, care trec liber în interstițiu. Aici, sub acțiunea anhidrazei carbonice *citoplasmatică* din nou se formează  $\text{HCO}_3^-$  și  $\text{H}^+$ , ultimul secretîndu-se iarăși în tub (reciclaaj). Astfel că rezultatul final va fi reabsorbția bicarbonatului.

Și doar atunci cînd ionul  $\text{H}^+$  secretat în tub interacționează cu sistemul tampon fosfat sau cu  $\text{NH}_3$  (formînd  $\text{NH}_4^+$ ) rezultă eliminarea lui din organism cu urina. Aceasta se întîmplă în porțiunile mai distale ale nefronului, unde bicarbonatul este deja reabsorbit completamente, astfel că ionul  $\text{H}^+$  interacționează cu tamponul fosfat și cu amoniacul.

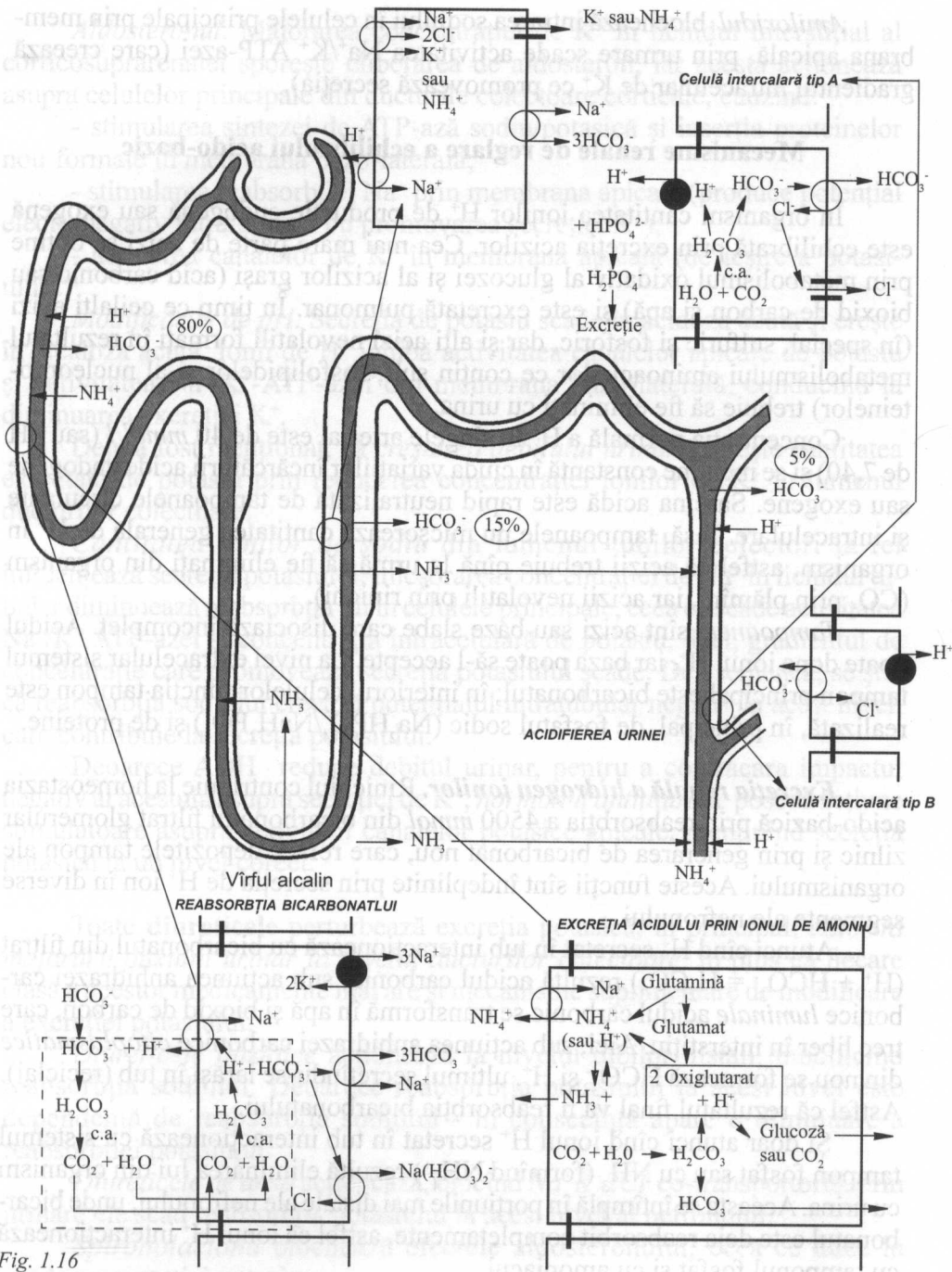


Fig. 1.16  
Mecanisme renale de reglare a echilibrului acido-bazic.



**Transportul amoniului și echilibrul acido-bazic.** Celulele epitelului tubular (în special, ale tubului proximal) metabolizează glutamina, formînd amoniacul și glucoza (în final bicarbonatul). Bicarbonatul trece în sînge, iar ionul  $\text{NH}_4^+$  (care efectiv transportă ionul  $\text{H}^+$ ) este eliminat în lumenul tubular prin  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -*antiporter*-ul, care este capabil să transporte de asemenea și ionul  $\text{NH}_4^+$ . Amoniacul ( $\text{NH}_3$ ) poate difunda liber din celulele tubulare în lumen, unde se leagă de proton ( $\text{H}^+$ ), formînd ionul de amoniu ( $\text{NH}_4^+$ ), care nu poate părăsi lumenul tubular prin difuziune liberă.

În porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle,  $\text{NH}_4^+$  poate fi transportat în celula epitelială de către  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ -transportorul, în care poate substitui ionul de  $\text{K}^+$ . Iar la vîrful ansei Henle, datorită mediului alcalin,  $\text{NH}_4^+$  disociază, formînd  $\text{NH}_3$  ( $\text{NH}_4^+ + \text{OH}^- = \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O}$ ), care liber difundează în interstițiu. Odată ajuns în interstițiu (pe oricare din aceste două căi) amoniacul poate difunda în porțiunea descendentă subțire a ansei Henle (realizînd reciclajul medular în contracurent) sau trece prin difuziune în tubii distali, unde datorită mediului acid este transformat în  $\text{NH}_4^+$ , care se elimină cu urina.

De menționat, că secreția hidrogen ionului în urină este inhibată la un pH sub 4,4, astfel că această valoare reprezintă cea mai mare aciditate a urinei ce se poate obține. Prezența sistemelor tampon în urină permite excreția unei cantități mult mai mari de  $\text{H}^+$  ioni, decît s-ar putea face în lipsa tamponelor (excreția doar ionilor  $\text{H}^+$  liberi).

Principalul sistem tampon urinar este fosfatul de sodiu (tot fosfatul nelegat de proteinele plasmatică este filtrat cu reabsorbția ulterioară în proporție de 75%, restul de 25% fiind disponibil pentru tamponarea urinei). Însă, circa 90% din capacitatea sa de tampon este consumată înainte ca pH-ul să scadă sub 5,7. De aceea, în mare parte eliminarea acidului se realizează prin excreția ionului  $\text{NH}_4^+$ .

### ***Transportul hidrogen ionului și al bicarbonatului în diferite segmente nefronale***

În **tubul proximal** are loc reabsorbția a circa 80% din bicarbonatul filtrat. Aproape toată cantitatea  $\text{H}^+$  ionilor secretați în tubul proximal servește acestor scopuri (nu are loc micșorarea cantității nete de acid, deoarece  $\text{H}^+$  ionii sînt reciclați pentru absorbția  $\text{HCO}_3^-$  cu participarea carboanhidrazei luminale și citoplasmatică).

Secreția  $\text{H}^+$  în lumen se face prin  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -*exchanger* (NHE3) în antiport cu sodiul, energia fiind furnizată de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza din membrana bazolaterală.

Ieșirea ulterioară a bicarbonatului prin membrana bazo-laterală în interstițiu se face, în principal, prin co-transport cu sodiul (cărăușul implicat este  $\text{Na}^+/\text{3HCO}_3^-$ -*co-transporter*-ul) și, într-o măsură mai mică, prin contra-transport cu ionul de clor -  $\text{Na}(\text{HCO}_3)_2/\text{Cl}^-$ .

**Ansa Henle.** În porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle are loc reabsorbția din filtrat a încă 15% din bicarbonat prin mecanisme similare celor din tubul proximal.

În **nefronul distal** hidrogen ionii secretați fie că contribuie la reabsorbția cantității rămase a ionilor bicarbonat, ori se leagă cu sistemele tampon, realizând excreția efectivă de acid.

În porțiunea inițială a **tubului distal** secreția hidrogen ionului continuă să se facă prin schimbul cu sodiul (prin  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -*exchanger*), în timp ce în porțiunile sale distale secreția se face prin transport activ primar ( $\text{H}^+$ -ATP-aza) în celulele intercalare.

Celulele intercalare din tubii conectori și din **ducturile colectoare** sînt de două tipuri.

**Celulele intercalare de tip A** realizează secreția ionului  $\text{H}^+$ , în special datorită  $\text{H}^+/\text{ATP}$ -azei din membrana apicală, dar și prin acțiunea unei  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATP-aze similare celei din mucoasa stomacală. Bicarbonatul format concomitent părăsește celula prin membrana bazo-laterală prin contra-transport cu clorul (cărăușul implicat este  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  *exchanger*-ul sau altfel zis *AE-1*).

**Celulele intercalare de tip B** sînt prezente numai în tubii conectori și în partea corticală a ducturilor colectoare. Funcțional sînt inversate celulelor de tip A (au  $\text{H}^+/\text{ATP}$ -ază în membrana bazo-laterală și  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  *exchanger* în membrana apicală) și de aceea secretă în tub bicarbonatul, însă semnificația fiziologică a lor încă nu este elucidată completamente.

**Celulele principale** nu au funcții directe în reglarea mecanismului acido-bazic, însă prin reabsorbția sodiului ele generează un potențial intraluminal negativ, care promovează secreția hidrogen ionului de către celulele intercalare de tip A.

### ***Rolul rinichiului în menținerea echilibrului acido-bazic***

Nivelul pH în organism poate fi reglat prin modificarea raportului  $\text{CO}_2$  (acid) la  $\text{HCO}_3^-$  (bază).

Ventilația reglează nivelul  $\text{CO}_2$  iar rinichiul reglează nivelul de  $\text{HCO}_3^-$ . Tulburările metabolismului acido-bazic semnifică sau majorarea nivelului de acid, sau majorarea nivelului de bază, altfel zis, corespunzător a nivelului de  $\text{CO}_2$  sau a nivelului de  $\text{HCO}_3^-$ .

Tulburările *respiratorii* ale metabolismului acido-bazic apar prin alterarea primară a nivelului de  $\text{CO}_2$ , pe cînd tulburările *metabolice* ale metabolismului acido-bazic apar prin modificarea inițială a nivelului de  $\text{HCO}_3^-$  (fie direct, fie prin creșterea capitalului de acid sau bază în organism). În formele *mixte* tulburările metabolismului acido-bazic pot avea proveniență atît respiratorie, cît și metabolică.

În **acidoza metabolică** conținutul de bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) este scăzut în plasmă și în filtratul glomerular.

Acidoza stimulează direct metabolismul glutaminei în celulele tubulare, sporind cantitatea de  $\text{NH}_4^+$  excretată urinar și producînd bicarbonat nou.

În plus, crește secreția ionului de hidrogen (prin urmare și reabsorbția bicarbonatului) în tubii proximali și în tubii distali. În tubul proximal aceasta se atinge prin sinteza crescută de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -*exchanger* pentru membrana apicală și prin sporirea activității  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -*co-transporter*-ului în membrana bazolaterală. Iar în tubul distal crește producția de  $\text{H}^+$ -ATP-ază în membrana apicală a celulelor intercalare de tip A.

Acidoza stimulează direct eliberarea reninei cu creșterea consecutivă a producției de A II și a eliberării de aldosteron; ultimul de asemenea stimulează activitatea  $\text{H}^+$ -ATP-azei în celulele intercalare de tip A.

În **alcaloza metabolică** conținutul crescut de bicarbonat inhibă metabolismul glutaminei în celulele tubulare.

Răspunsul renal la alcaloză este dependent de nivelul *cloremiei*. Concentrația scăzută de  $\text{Cl}^-$  *agravează* alcaloza metabolică. În ducturile colectoare secreția activă a hidrogen ionului de către  $\text{H}^+$ -ATP-ază este însoțită de mișcarea pasivă a  $\text{Cl}^-$  în aceeași direcție pentru a menține electroneutralitatea. În hipocloremie nivelul plasmatic de  $\text{Cl}^-$  (implicit și cel al filtratului) este redus, astfel gradientul de concentrație (care mișcă ionul de clor spre tub) este crescut. În consecință crește secreția ionului  $\text{H}^+$ , implicit și reabsorbția bicarbonatului. În plus, celulele intercalare de tip B din ducturile colectoare secretă bicarbonat în schimbul ionului  $\text{Cl}^-$ . Evident, că în condiții de hipocloremie excreția bicarbonatului va diminua.

### ***Acidoza respiratorie și alcaloza respiratorie***

În **acidoza respiratorie acută** excesul de  $\text{CO}_2$ , modificînd activitatea anhidrazei carbonice, este însoțit de o ușoară majorare a producției de  $\text{HCO}_3^-$ . Pe cînd în **acidoza respiratorie cronică** are loc compensarea prin majorarea reabsorbției bicarbonatului în tubul proximal și în ducturile colectoare.

În tubul proximal aceasta se atinge prin majorarea activității  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -*exchanger*-ului din membrana apicală și prin sporirea transportului de bicarbonat în interstițiu ( $\text{Na}^+/\text{3HCO}_3^-$ -*co-transporter*).

În tubul distal concomitent sporește cantitatea de  $\text{H}^+$ -ATP-ază în membrana apicală a celulelor intercalare și cantitatea de  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  *exchanger* în membrana bazo-laterală.

În **alcaloza respiratorie** are loc o modificare de sens opus a activității enzimelor menționate, prin care se atinge scăderea reabsorbției renale de bicarbonat, îndreptată spre diminuarea nivelului plasmatic de  $\text{HCO}_3^-$ .

### ***Rolul ficatului în metabolismul acido-bazic***

Metabolismul hepatic al aminoacizilor ce conțin sulf și fosfor generează acid. Metabolismul celorlalți aminoacizi este neutru, producând atât  $\text{NH}_4^+$ , cât și  $\text{HCO}_3^-$ . Cea mai mare cantitate de  $\text{NH}_4^+$  reacționează cu  $\text{HCO}_3^-$  sau este folosită pentru sinteza ureei și nu influențează metabolismul acido-bazic. O parte din  $\text{NH}_4^+$  este folosită pentru sinteza hepatică de glutamină. Cu sângele glutamina este transportată în tubii renali proximali pentru a fi folosită în amoniogeneza renală. Fiecare  $\text{NH}_4^+$  excretat de rinichi este însoțit de formarea unei noi particule de bicarbonat, care trece în sânge.

Atât sinteza hepatică de glutamină, cât și amoniogeneza renală sporesc în acidoză și diminuează în alcaloză.

### ***Rolul plămânilor în metabolismul acido-bazic***

Deoarece  $\text{CO}_2$  difuzează bine și are o solubilitate remarcabilă, relația dintre ventilație și nivelul plasmatic de  $\text{CO}_2$  este lineară. Scăderea pH-ului (acidoză) acționează chemoreceptorii arteriali, în special, în glomus caroticus și conduce la sporirea ventilației.

### ***Efectele potasiului asupra tulburărilor metabolismului acido-bazic***

Acidoza stimulează intrarea ionilor  $\text{H}^+$  în celulă, contrabalansată (pentru menținerea bilanțului electric) de ieșirea ionilor de  $\text{K}^+$ . Pe această cale acidoza poate produce hiperkaliemie, iar în alcaloză poate apărea hipokaliemia.

În plus, că:

- hiperkaliemia promovează acidoza. Potasiul inhibă producția de  $\text{NH}_4^+$  în tubul proximal, iar în ansa Henle,  $\text{K}^+$  concurează cu  $\text{NH}_4^+$  la co-transportorul  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ , prin aceasta împiedicând excreția ionului de amoniu;

- hipokaliemia promovează alcaloza. Depleția potasică majorează producția de  $\text{NH}_4^+$  în tubul proximal, sporește activitatea  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -*exchanger*-ului și activitatea  $\text{Na}^+/\text{3HCO}_3^-$  co-transportorului. Nivelul scăzut de potasiu

intracelular stimulează  $H^+/K^+$  ATP-aza, promovând secreția  $H^+$ , reabsorbția  $K^+$  și reabsorbția  $HCO_3^-$ .

### ***Efectele hormonilor***

Aldosteronul majorează secreția acidului prin  $H^+$  ATP-aza celulelor intercalare de tip A în ducturile colectoare. A II activează  $Na^+/H^+$ -*exchanger*-ul și  $Na^+/3HCO_3^-$  co-transportorul, și astfel promovează secreția de  $H^+$  și reabsorbția de bicarbonat. PTH stimulează amoniogeneza în tubii proximali și diminuează reabsorbția bicarbonatului în tubii proximali datorită inhibării schimbului  $Na^+/H^+$ . Nervii renali și catecolaminele stimulează  $Na^+/H^+$ -*exchanger*-ul, prin aceasta promovând alcaloza.

### ***În concluzie***

La un subiect normal cu ventilația pulmonară păstrată pH sanguin rămîne stabil în jur de 7,4 în pofida unui aport zilnic de 70-80 *mmol* de ioni  $H^+$  cu alimentele. Rinichiul are rolul de menținere a pH sanguin (bilanț nul al ionilor  $H^+$ ) prin adaptarea excreției de ioni  $H^+$  la aportul lor și prin restabilirea rezervelor de bicarbonat consumate.

Sarcina acidă asupra organismului conduce la eliminarea surplusului de ioni  $H^+$  prin secreție renală. În lumenul tubilor renali ionii  $H^+$  interacționează cu sistemele tampon:

- inițial cu bicarbonatul filtrat, formînd  $H_2CO_3$  și apoi  $H_2O$  și  $CO_2$ , care ulterior trece liber în celula tubulară pentru a reface rezerva plasmatică de bicarbonat;

- cu fosfatul sodic (în cantități cu atît mai mari, cu cît debitul tubular de fosfat este mai mare);

- cu amoniacul ( $NH_3$ ) din tubii distali (care trece prin difuziune venind prin interstițiu din vîrful ansei Henle) și se transformă în  $NH_4^+$ , acesta fiind eliminat cu urina.

Ionii  $H^+$ , care nu au interacționat cu sistemele tampon pe tot parcursul tubilor, rămîn liberi și condiționează micșorarea pH-ului urinar. Însă cantitatea lor este mică chiar și la un pH urinar acid (spre exemplu, la pH 5,0 concentrația  $H^+$  este egală cu 0,01 *mmol/l*).

Astfel, condiții necesare pentru excreția unei încărcături acide sînt:

- număr suficient de nefroni funcționali;

- reabsorbția completă a bicarbonaților filtrați în tubii proximali și distali pentru ca surplusul de ioni  $H^+$  secretați să poată interacționa cu alți acceptori de proton, nevolatili din urină și să fie excretat, în special, sub formă de aciditate titrabilă (datorată fosfaților) și  $NH_4^+$ ;

- capacitate normală de secreție a  $H^+$  de către tubi, sau altfel zis, concentrație suficientă de aldosteron în plasmă și aport suficient de  $Na^+$  (sub altă formă decât  $NaHCO_3^-$ ) spre tubul distal;
- crearea de către celulele tubulare a unui gradient pH între sânge și urina tubulară, menținut grație unei permeabilități reduse a epiteliului pentru  $H^+$ ;
- producție suficientă de  $NH_3$  (acceptor de ioni  $H^+$  care urmează a fi eliminați),
- excreție suficientă de fosfați (acceptor de ioni  $H^+$  care urmează a fi eliminați).

### Transportul renal al apei

În glomerul apa și ionii se filtrează liber.

La avansarea filtratului prin tubii renali are loc reabsorbția ionilor, iar apa trece în interstițiu prin osmoză (în funcție de permeabilitatea epiteliului tubular pentru apă și de gradientul osmotic transepitelial).

Epiteliul **tubului proximal** are o permeabilitate remarcabilă pentru apă, astfel că reabsorbția ionilor (determinată de transportul activ primar al sodiului) este urmată de deplasarea paracelulară a apei prin osmoză. Această reabsorbție a apei reduce volumul filtratului cu **65%** fără a-i modifica osmolaritatea (*reabsorbție izoosmotică*).

**Ansa Henle.** Porțiunea descendentă a ansei Henle este permeabilă pentru apă și impermeabilă pentru ioni, în timp ce porțiunea ascendentă (afât segmentul subțire cât și cel gros), din contra, este permeabilă pentru ioni și impermeabilă pentru apă.

Ionul de sodiu și ionul de clor sînt transportați din lumenul porțiunii ascendente groase în interstițiul medular. Prin aceasta crește osmolaritatea interstițiului, ceea ce determină reabsorbția apei în porțiunea descendentă a ansei Henle.

În ansă transportarea apei și transportarea ionilor sînt separate. Datorită faptului că se reabsorb 25% din natriu și clor și doar **10%** din cantitatea de apă, conținutul tubular este diluat, iar interstițiul este hipertonic. Prin deplasarea ionilor și apei între porțiunea descendentă și ascendentă ale ansei apare un gradient de osmolaritate, care crește cu adîncirea în medulă. (Osmolaritatea normală a ultrafiltratului glomerular este de  $290\text{ mOsm/l}$  și aceasta se echilibrează cu presiunea osmotică a lichidului interstițial de la acest nivel. Cu cît se avansează către părțile cele mai profunde ale medularei, presiunea osmotică crește, ajungînd la nivelul papilei la valori de  $1200\text{-}1400\text{ mOsm/l}$ ).

Gradientul osmotic dintre interstițiul stratului cortical și interstițiul medularei renale apare datorită „**mecanismului de concentrare prin contracurent**” („*mecanism de contracurent multiplicator*”), care funcționează datorită aranjamentului



în „ac de păr” și a fluxului în contracurent în cele două ramuri ale ansei Henle (porțiunea descendentă și porțiunea ascendentă) cu permeabilitate selectivă pentru apă și NaCl.

*Figura 1.18* ilustrează funcționarea mecanismului de concentrare prin contracurent într-o singură ansă Henle. Formarea gradientului osmotic corticomедular apare ca un proces în două trepte: prima treaptă constituie **efectul izolat** al sistemului de contracurent, iar cea de-a doua este determinată de **fluxul lichidului tubular**.

**Efectul izolat** apare prin funcția porțiunii ascendente a ansei Henle. În porțiunea groasă a ansei ascendente prin activitatea  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ -co-transportorului are loc reabsorbția sodiului și clorului. Deoarece ansa ascendentă este impermeabilă pentru apă, aceasta nu poate urma clorura de sodiu, conținutul tubular la acest nivel devenind hipoosmotic. Clorura de sodiu reabsorbită din porțiunea groasă ascendentă pătrunde în interstițiu, sporindu-i osmolaritatea. Deoarece ansa descendentă este permeabilă pentru apă,  $\text{H}_2\text{O}$  va ieși din lumenul tubular la acest nivel majorând osmolaritatea intratubulară pînă ce se va egala cu osmolaritatea lichidului interstițial adiacent. Astfel că, efectul izolat al mecanismului prin contracurent constă în micșorarea osmolarității conținutului porțiunii ascendente și majorarea osmolarității conținutului porțiunii descendente și a interstițiului.

ADH majorează activitatea  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ -co-transporter-ului prin aceasta sporind efectul izolat. Spre exemplu, în condițiile de creștere a nivelului circulant de ADH (deshidratare) gradientul osmotic corticomедular sporește.

**Efectul fluxului lichidian tubular.** Deoarece filtrarea glomerulară este un proces continuu, are loc deplasarea continuă a lichidului de-a lungul tubilor renali. Odată cu intrarea unui volum de lichid în porțiunea descendentă a ansei Henle (care are osmolaritatea de  $300\text{ mOsm/l}$  deoarece vine din tubul proximal) lichidul cu osmolaritatea înaltă, creată prin efectul izolat, este deplasat spre vârful ansei, iar din porțiunea ascendentă un volum egal de lichid hipoosmotic va trece în tubul distal.

*Figura 18.A* reprezintă în scop didactic o situație inexistentă - ansa Henle în lipsa gradientului corticomедular: osmolaritatea este egală cu  $300\text{ mOsm/l}$  de-a lungul ansei și în interstițiul adiacent.

*Figura 1.18.1* reprezintă **efectul izolat** al mecanismului în contracurent. Datorită reabsorbției NaCl în porțiunea ascendentă și a imposibilității reabsorbției apei, osmolaritatea tubulară la acest nivel scade la  $200\text{ mOsm/l}$  iar osmolaritatea interstițiului crește la  $400\text{ mOsm/l}$ . Osmolaritatea lichidului din ansa descendentă o egalează pe cea a interstițiului ( $400\text{ mOsm/l}$ ).



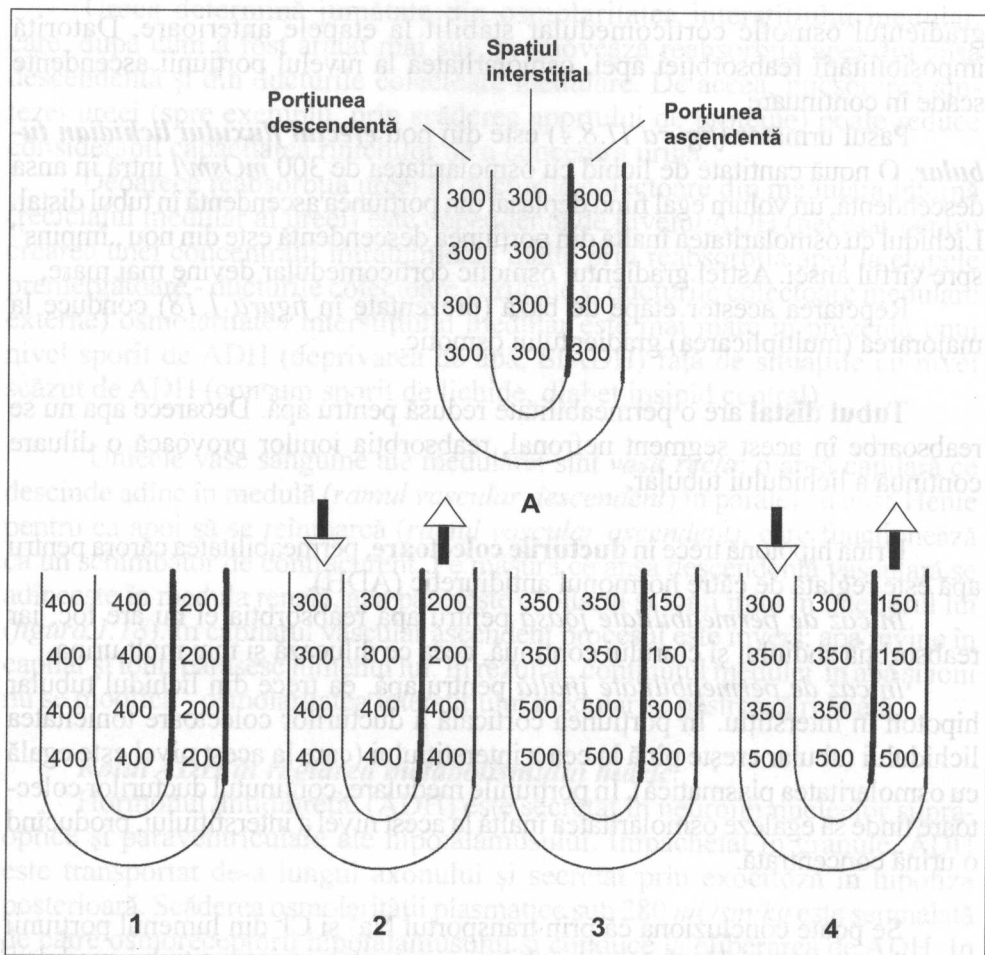


Fig. 1.18  
Mecanismul de concentrare prin contracurent în ansa Henle.

Următorul pas (figura 1.18.2) vine să ilustreze **efectul fluxului lichidian tubular**. O cantitate de lichid cu osmolaritatea de 300  $mOsm/l$  intră în ansa descendentă, un volum egal fiind deplasat din porțiunea ascendentă în tubul distal. Prin această „deplasare” în porțiunea descendentă lichidul cu osmolaritatea înaltă (400  $mOsm/l$ ) este „împins” spre vârful ansei. Astfel începe formarea gradientului osmotic corticomedular.

În următorul pas (figura 1.18.3) se repetă **efectul izolat**. În porțiunea ascendentă se reabsorbe  $NaCl$  (nu însă și apa), sporind osmolaritatea interstițiului, ulterior și osmolaritatea în lumenul porțiunii descendente. Prin aceasta crește

gradientul osmotic corticomedular stabilit la etapele anterioare. Datorită imposibilității reabsorbției apei, osmolaritatea la nivelul porțiunii ascendente scade în continuare.

Pasul următor (*figura 11.8.4*) este din nou **efectul fluxului lichidian tubular**. O nouă cantitate de lichid cu osmolaritatea de  $300\text{ mOsm/l}$  intră în ansa descendentă, un volum egal fiind deplasat din porțiunea ascendentă în tubul distal. Lichidul cu osmolaritatea înaltă din porțiunea descendentă este din nou „împins” spre vârful ansei. Astfel gradientul osmotic corticomedular devine mai mare.

Repetarea acestor etape de bază (prezentate în *figura 1.18*) conduce la majorarea (multiplicarea) gradientului osmotic.

**Tubul distal** are o permeabilitate redusă pentru apă. Deoarece apa nu se reabsoarbe în acest segment nefronal, reabsorbția ionilor provoacă o diluare continuă a lichidului tubular.

Urina hipotonă trece în **ducturile colectoare**, permeabilitatea cărora pentru apă este reglată de către hormonul antidiuretic (ADH).

În caz de permeabilitate joasă pentru apă reabsorbția ei nu are loc, iar reabsorbția sodiului și clorului continuă, ceea ce diluează și mai mult urina.

În caz de permeabilitate înaltă pentru apă, ea trece din lichidul tubular hipoton în interstițiu. În porțiunea corticală a ducturilor colectoare tonicitatea lichidului tubular crește pînă la cea a interstițiului (care la acest nivel este egală cu osmolaritatea plasmatică). În porțiunile medulare, conținutul ducturilor colectoare tinde să egaleze osmolaritatea înaltă la acest nivel a interstițiului, producînd o urină concentrată.

Se poate concluziona că prin transportul  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$  din lumenul porțiunii ascendente a ansei Henle apare o hiperosmolaritate a interstițiului medular; aceasta promovează reabsorbția apei din porțiunea descendentă a ansei și din porțiunea medulară a ducturilor colectoare. Deoarece toate ducturile colectoare trec prin medulă în drumul lor spre papila renală, chiar și nefronii cu ansa Henle scurtă pot beneficia de hiperosmolaritatea medulei.

### **Rolul ureei**

După ce **ureea** este pasiv reabsorbită în tubul proximal segmentele nefronale mai distale devin impermeabile pentru uree pînă la nivelul cel mai distal al ducturilor colectoare.

Deoarece apa părăsește ducturile colectoare sub influența ADH, concentrația ureei în lichidul tubular sporește progresiv. În stratul intern medular ducturile colectoare (datorită concentrației înalte a ureei) reabsorb pasiv ureea prin cărașul *ureea transporter 2* - (activitatea căruia este pozitiv influențată de către ADH).

Ureea determină jumătate din osmolaritatea interstițiului medular, care, după cum a fost arătat mai sus, promovează reabsorbția apei din ansa descendentă și din ducturile colectoare medulare. De aceea, micșorarea sintezei ureei (spre exemplu, prin scăderea aportului de proteine) poate reduce considerabil capacitatea rinichilor de a concentra urina.

Deoarece reabsorbția ureei în ducturile colectoare din medulara internă (reciclajul medular al ureei) este dependentă de nivelul ADH (necesar pentru crearea unei concentrații intraluminale înalte prin reabsorbția apei la etapele premergătoare - ducturile colectoare corticale și ducturile colectoare medulare externe) osmolaritatea interstițiului medular este mai mare în prezența unui nivel sporit de ADH (deprivarea de apă, SIADH) față de situațiile cu nivel scăzut de ADH (consum sporit de lichide, diabet insipid central).

Unicele vase sanguine ale medularii sînt *vasa recta*: o ansă capilară ce descinde adînc în medulă (*ramul vascular descendent*) în paralel cu ansa Henle pentru ca apoi să se reîntoarcă (*ramul vascular ascendent*), care funcționează ca un schimbător de contracurent. Pe măsură ce ansa descendentă vasculară se adîncește în medula renală, apa părăsește capilarul și ionii intră în interiorul lui (*figura 1.18*). În capilarul vascular ascendent procesul este invers: apa revine în capilar și ionii părăsesc lumenul lui. În rezultat, conținutul medulei în apă și ioni nu se modifică - osmolaritatea interstițiului medular se păstrează ridicată.

### **Rolul ADH în reglarea metabolismului hidric**

Hormonul antidiuretic (ADH) este secretat în neuronii nucleelor supraoptice și paraventriculare ale hipotalamusului. Împachetat în granule, ADH este transportat de-a lungul axonului și secretat prin exocitoză în hipofiza posterioară. Scăderea osmolarității plasmatică sub  $280 \text{ mOsm/kg}$  este semnalată de către osmoreceptorii hipotalamusului și conduce la eliberarea de ADH. În plus, secreția ADH mai este stimulată de hipovolemie, angiotensina II, hipercapnie, hipoxie, aepinefrină, cortizol, steroizii sexuali, traumă, modificarea temperaturii corpului, stimuli psihogeni.

Nimerit în sînge ADH se leagă de receptorii specifici ( $V_2$ -receptorii) din celulele principale ale ducturilor colectoare (*figura 1.18*). Stimularea adenilatciclazei sporește concentrația de AMPc și produce fuzionarea veziculelor intracelulare cu membrana apicală. Veziculele conțin în membrana sa proteine capabile să transporte apa ("canale de apă", aquaporine), în special aquaporina 2 ( $AQP_2$ ).

Pe lîngă acțiunea asupra celulelor principale din ducturile colectoare, ADH stimulează activitatea  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -co-transportorului din porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle, sporind activitatea mecanismului de multiplicare în contracurent, ceea ce majorează gradientul osmotic corticomedular.

La creșterea gradientului osmotic corticomedular contribuie și majorarea sub acțiunea ADH a permeabilității pentru uree a ducturilor colectoare din medula internă (nu însă și a celor corticale sau din medulara externă), ceea ce conduce la sporirea reciclajului medular al ureei.

De asemenea ADH se fixează de receptorii  $V_1$  din celulele netede musculare ale vaselor (producând vasoconstricție) și amplifică efectul aldosteronului asupra reabsorbției sodice în tubul distal.

### Transportul renal al calciului, magneziului și fosfatului

Din toată cantitatea de **calciu** conținută în alimente doar 25-30% sînt absorbite intestinal (în special în duoden și în partea proximală a jejunului) prin transport transcelular cu participarea unor proteine specializate (*calbindine*). Absorbția intestinală este controlată de către vitamina D și este amplificată în timpul gravidității.

Concentrația plasmatică a calciului este de 2,5 mmol/l, dintre care 45% sînt legate de proteine, 5% formează complexe cu alți ioni și celelalte 50% (1,25 mmol/l) se află în forma ionizată liberă ( $Ca^{2+}$ ).

Reglarea calcemiei se face prin modificarea reabsorbției tubulare și a absorbției intestinale.

În toate celulele organismului calciul reglează multe procese. Concentrația citoplasmatică este menținută la un nivel foarte scăzut, majoritatea ionilor aflîndu-se fixați de proteine sau în interiorul mitocondriilor și a reticulului endoplasmatic.

În glomerul, calciul nelegat de proteine se filtrează liber, fiind supus ulterior reabsorbției tubulare (în proporție de 70% în tubul proximal, 20% în porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle, 5-10% în tubii distali și în cantități minore la nivelul ducturilor colectoare).

În tubul proximal (*figura 1.19*) și în porțiunea groasă ascendentă a ansei Henle reabsorbția calciului este predominant pasivă și pe cale paracelulară: reabsorbția sodiului conduce la reabsorbția apei, crescînd concentrația intratubulară de calciu, care părăsește tubul după gradientul de concentrație prin spațiile intercelulare. La ieșirea  $Ca^{2+}$  contribuie și încărcătura electrică pozitivă a lumenului tubular de la acest nivel.

Porțiunea subțire a ansei Henle este impermeabilă pentru ionii de calciu.

Reabsorbția calciului în tubul distal se face activ pe cale transcelulară și este ținta principală a reglării hormonale. Pentru a menține concentrația citoplasmatică joasă deplasarea calciului prin celulele epitelului tubular se face cu participarea proteinelor specializate (similar transportului în intestin).

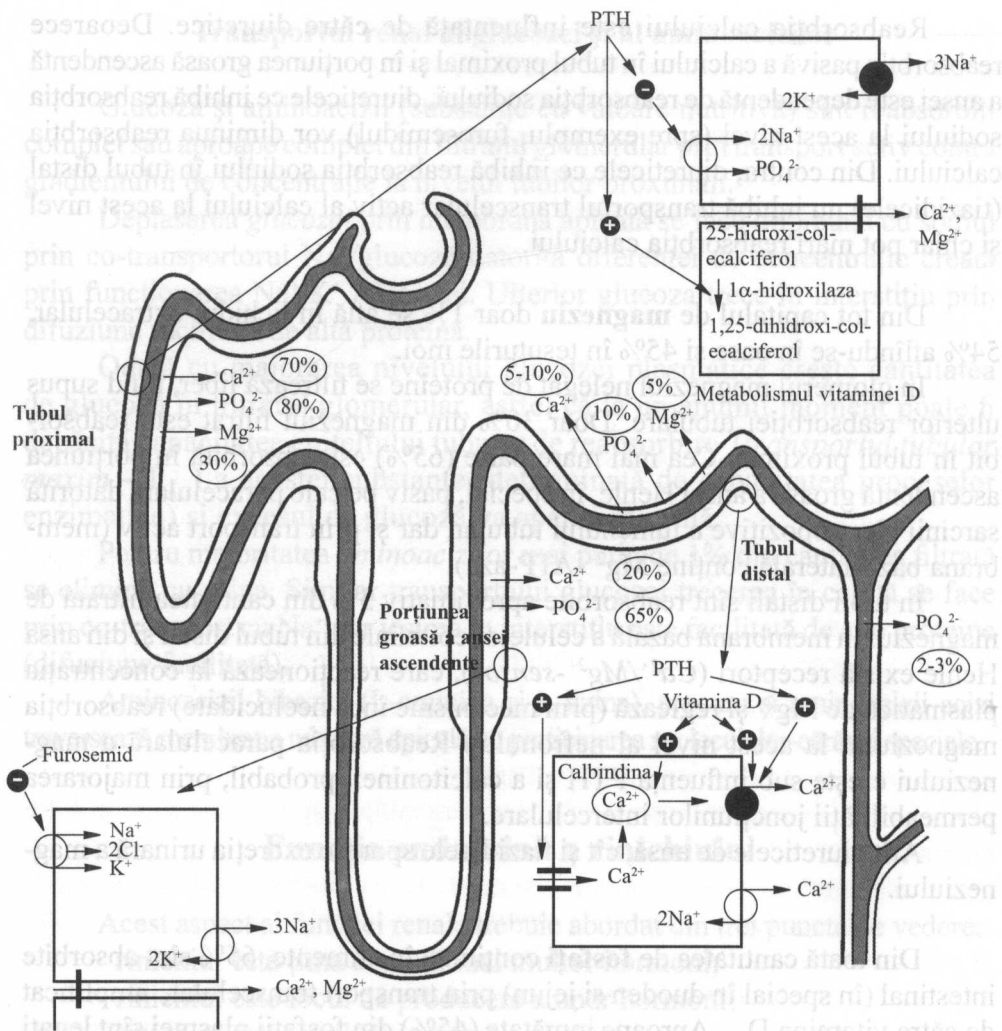


Fig.1.19  
Schema mecanismelor renale de reglare a metabolismului calciului și fosforului

Calciul pătrunde în celula tubulară prin canalele specializate de calciu (numărul cărora este stimulată de către PTH), este transportat prin citoplasmă de către proteinele specializate (expresia cărora este reglată de către vitamina D) și trece prin membrana bazo-laterală în interstițiu prin transport activ ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza) sau prin contra-transport cu sodiul (Na/Ca-exchanger). Activitatea  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-azei este reglată de către vitamina D și hormonul paratiroidian (PTH).

Reabsorbția calciului este influențată de către diuretice. Deoarece reabsorbția pasivă a calciului în tubul proximal și în porțiunea groasă ascendentă a ansei este dependentă de reabsorbția sodiului, diureticele ce inhibă reabsorbția sodiului la acest nivel (spre exemplu, furosemidul) vor diminua reabsorbția calciului. Din contra, diureticele ce inhibă reabsorbția sodiului în tubul distal (tiazidicele) nu inhibă transportul transcelular activ al calciului la acest nivel și chiar pot mări reabsorbția calciului.

Din tot capitalul de **magneziu** doar 1% se află în lichidul extracelular, 54% aflându-se în oase și 45% în țesuturile moi.

În glomerul magneziul nelegat de proteine se filtrează liber, fiind supus ulterior reabsorbției tubulare. Doar 30% din magneziul filtrat este reabsorbit în tubul proximal. Cea mai mare parte (65%) este absorbită în porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle, în special, pasiv pe cale paracelulară datorită sarcinii electropozitive a lumenului tubular, dar și prin transport activ (membrana bazo-laterală conține  $Mg^{2+}$ -ATP-aza).

În tubii distali sînt reabsorbite aproximativ 5% din cantitatea filtrată de magneziu. În membrana bazală a celulelor epiteliale din tubul distal și din ansa Henle există receptori ( $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -sensor), care reacționează la concentrația plasmatică de  $Mg^{2+}$  și reglează (prin mecanisme încă neelucidate) reabsorbția magneziului la acest nivel al nefronului. Reabsorbția paracelulară a magneziului crește sub influența PTH și a calcitoninei, probabil, prin majorarea permeabilității joncțiunilor intercelulare.

Atît diureticele de ansă, cît și tiazidicele sporesc excreția urinară a magneziului.

Din toată cantitatea de **fosfați** conținută în alimente, 65% sînt absorbite intestinal (în special în duoden și jejun) prin transport transcelular, amplificat de către vitamina D. Aproape jumătate (45%) din fosfații plasmei sînt legați de proteine, ceilalți fiind prezenți sub formă de  $HPO_3^{2-}$  și  $H_2PO_3^-$  (această pereche de ioni formînd tamponul fosfat).

Fosfații liberi sînt filtrați în glomerul și supuși ulterior reabsorbției tubulare. Rata maximă a reabsorbției este limitată, astfel cantitatea filtrată de fosfat ce depășește pragul reabsorbției este excretată. În proporție de 80% reabsorbția are loc în tubul proximal, 10% în tubii distali și de 2-3% în ducturilor colectoare (reabsorbția în ansa Henle este nesemnificativă).

Fosfatul traversează membrana apicală prin co-transport cu sodiul, activitatea  $Na/PO_3^{2-}$ -co-transporter-ului fiind inhibată de PTH. Mecanismele exacte, prin care fosfații trec din celulă în interstițiu urmează a fi elucidate.

## Transportul renal al glucozei și al aminoacizilor

Glucoza și aminoacizii (substanțe cu valoare nutritivă) sînt reabsorbiți complet sau aproape complet din filtratul glomerular prin transport activ contra gradientului de concentrație la nivelul tubilor proximali.

Deplasarea *glucozei* prin membrana apicală se face împreună cu sodiul prin co-transportorul  $\text{Na}^+/\text{glucoză}$  datorită diferenței de concentrație creată prin funcționarea  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-azei. Ulterior glucoza trece în interstițiu prin difuziune facilitată de altă proteină.

Odată cu majorarea nivelului glucozei plasmatice crește cantitatea de glucoză în filtratul glomerular, astfel că la un anumit moment poate fi depășită capacitatea epiteliului tubular de reabsorbire (*transportul tubular maxim* -  $T_{mG}$ ) a acestei substanțe (determinată de capacitatea proceselor enzimatice) și excesul de glucoză va apărea în urină.

Pentru majoritatea *aminoacizilor* mai puțin de 1% din cantitatea filtrată se elimină cu urina. Similar transportului glucozei trecerea în celulă se face prin co-transport cu  $\text{Na}^+$ , iar ieșirea în interstițiu este facilitată de alte proteine (difuziune facilitată).

Aminoacizii bibazici (L-arginina și L-lizina), precum și aminoacizii acizi traversează membrana tubulară apicală cu participarea moleculelor-cărăuși speciale.

## Funcția endocrină a rinichiului

Acest aspect al funcției renale trebuie abordat din trei puncte de vedere:

- rinichiul este ținta acțiunii mai multor hormoni;
- rinichiul este locul de producere a unor hormoni;
- rinichiul este locul de inactivare și eliminare a numeroși hormoni.

1) Rinichiul este **țintă a acțiunii** pentru numeroși hormoni (inclusiv insulina, glucagonul, somatostatina, glucocorticoizii, catecolaminele și hormonii tiroidieni) însă 4 dintre ei au semnificația cea mai mare: hormonul paratiroidian (PTH), aldosteronul, hormonul antidiuretic (ADH) și factorii natriuretici.

a) **Hormonul antidiuretic** (polipeptid cu masa moleculară 1200 daltoni) este secretat în nucleeele supraoptice și paraventriculare ale hipotalamusului și transportat pe cale axonală în hipofiza posterioară. Scăderea osmolarității

plasmatică sub  $280 \text{ mOsm/kg}$  este semnalată de către osmoreceptorii hipotalamusului și conduce la eliberarea de ADH. (Secreția ADH mai este stimulată de hipovolemie, angiotensina II, hipercapnie, hipoxie, adrenalină, cortizol, steroizii sexuali, traumă, modificarea temperaturii corpului, stimuli psihogeni).

La nivelul rinichiului ADH acționează asupra tubilor și glomerulilor.

- În tubi. Se leagă de receptorii specifici ( $V_2$ -receptorii) din *celulele principale* ale ducturilor colectoare (*figura 1.18*). Stimularea adenilatciclazei sporește concentrația de AMPc și produce fuzionarea veziculelor intracelulare cu membrana apicală. Veziculele conțin în membrana sa proteine capabile să transporte apa („canale de apă”, aquaporine), în special aquaporina 2 (AQP<sub>2</sub>).

Pe lângă acțiunea asupra celulelor principale din ducturile colectoare, ADH stimulează activitatea  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ -co-transportorului din *porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle*, sporind activitatea mecanismului de multiplicare în contracurent, ceea ce majorează gradientul osmotic corticomedular.

La creșterea gradientului osmotic corticomedular contribuie și majorarea sub acțiunea ADH a permeabilității pentru uree a ducturilor colectoare din medula internă (nu însă și a celor corticale sau din medula externă), ceea ce conduce la sporirea reciclajului medular al ureei (a se vedea *pagina 54*).

ADH amplifică efectul aldosteronului asupra reabsorbției sodice în tubul distal.

- Glomerular. ADH se fixează de receptorii  $V_1$  din celulele netede musculare ale vaselor, cauzând vasoconstricție.

Legându-se de receptorii celulelor mezangiale produce contracția acestora, care rezultă în reducerea suprafeței de filtrare.

b) **Aldosteronul**, eliberat de către suprarenale sub acțiunea angiotensinei II, stimulează reabsorbția distală a  $\text{Na}^+$  și sporește secreția de  $\text{K}^+$  și  $\text{H}^+$ . Legându-se în celulele principale ale ducturilor colectoare cu receptorii steroidieni de tip 1 în citosol, formează un complex, care migrează în nucleu și promovează sinteza de noi canale sodice apicale și de ATP-ază sodiu/potasică pentru membrana bazo-laterală. Rezultă majorarea reabsorbției sodice.

c) **Parathormonul** (PTH) are trei efecte majore asupra rinichiului:

- crește reabsorbția tubulară a calciului (scade calciuria);
- inhibă reabsorbția tubulară a fosfatului (crește fosfaturia);
- stimulează activitatea  $1\alpha$ -hidroxilazei și, prin aceasta, producția de 1,25-dihidroxicolecalciferolului (forma biologic activă a vitaminei D<sub>3</sub>).



d) **Peptidul atrial natriuretic** (ANP) este eliberat în sânge de către miocardocitele atriale la extensia atriolelor. Sinteza de ANP a mai fost demonstrată în multe alte țesuturi, inclusiv în creier și rinichi. ANP este inactivat de către endopeptidaza neutră.

În celulele ducturilor colectoare ANP se leagă de niște receptori speciali (receptorii ANP de tip A), cauzând inactivarea canalelor sodice apicale și, implicit, diminuarea reabsorbției sodiului. În plus, ANP inhibă sinteza reninei, diminuează eliberarea aldosteronului și crește rata filtrării glomerulare prin dilatarea arteriolelor aferente.

Actualmente se consideră că semnificația ANP constă în contracararea efectelor sistemului renină-angiotensină-aldosteron prin antagonizarea efectelor angiotensinei II la toate nivelele de acțiune: asupra tonusului vascular, asupra secreției aldosteronului, asupra reabsorbției tubulare a sodiului și asupra creșterii celulelor vasculare.

Aplicarea I.V. de ANP produce natriureză marcată cu sporirea RFG și micșorarea tensiunii arteriale. Există speranțe în semnificația clinică a acestor fapte, interesul fiind axat pe elaborarea inhibitorilor de endopeptidază în calitate de medicamente cu efect diuretic și natriuretic.

2) Rinichiul este **sursă importantă de secreție** a unor substanțe cu acțiune hormonală.

a) Celulele aparatului juxtaglomerular secretă **renina**, sub acțiunea căreia angiotensinogenul din sânge (o proteină secretată de ficat) este transformat în decapeptidul angiotensina I (A I). Secreția reninei este dependentă de:

- presiunea în arteriola glomerulară aferentă;
- tonusul simpatic;
- concentrația ionilor de clor și osmolaritatea lichidului din tubul distal (prin *macula densa*);
- eliberarea locală de prostaglandine.

Sub acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) A I este transformat în octapeptidul angiotensina II (A II), care realizează vasoconstricție, stimulează eliberarea aldosteronului în corticosuprarenală și reglează hemodinamica glomerulară.

b) **Eritropoietina** este o glicoproteină secretată de rinichi ca răspuns la hipoxie și are funcția de stimulare a eritropoiezei.

Pierderile importante de parenchim renal cauzează scăderea cantității produse de eritropoietină, ceea ce rezultă în anemie normocitară normocromă.

Și din contra, în unele afecțiuni renale secreția de eritropoietină poate fi sporită (polichistoza renală, chist renal solitar, carcinom renal), cauzând policitemie.

Eritropoietina sintetică obținută prin tehnica ADN recombinant este utilizată în tratamentul anemiilor de cauză renală.

c) La homeostazia calciului, rinichiul contribuie nu numai prin reglarea directă a excreției, ci și prin influențarea producției hormonale.

**Vitamina D** necesită două hidroxilări *in vivo* pentru a deveni hormonul potent ce reglează absorbția intestinală a calciului. Prima hidroxilare în poziția 25 a moleculei are loc în ficat. În celulele tubului renal proximal sub influența enzimei  $1\alpha$ -hidroxilaza are loc cea de-a doua hidroxilare în poziția 1 a moleculei, formându-se produsul metabolic activ  $1,25-(OH)_2-D_3$ . Etapa renală de hidroxilare este reglată (stimulare) de către PTH și de nivelurile scăzute de fosfat.

Scăderea activității enzimei  $1\alpha$ -hidroxilaza în afecțiunile renale conduce la un deficit de  $1,25-(OH)_2-D_3$ . În rezultat scade absorbția intestinală a calciului și suferă mineralizarea osului.

Receptori pentru  $1,25-(OH)_2-D_3$  există în glandele paratiroide. Reducerea ocupării acestor receptori de către vitamină modifică pragul de eliberare a PTH la același grad de reducere a calcemiei. Astfel că, datorită scăderii absorbției intestinale a calciului (care induce o tendință spre hipocalcemie), precum și insuficienței relative de  $1,25-(OH)_2-D_3$ , apare hiperparatiroidismul, care deseori se observă la pacienții cu afecțiuni renale (chiar și modest exprimate).

d) Dintre **prostaglandinele** (metaboliți ai acidului arahidonic formați pe calea ciclooxygenazei și care acționează preponderent în apropiere de locul formării) sintetizate renal cele mai importante sînt  $PGE_2$  (formată predominant în medulară; altfel denumită *medulină*),  $PGF_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGI_2$  (prostaglandina principală din stratul cortical; altfel denumită *prostaciclina*) și tromboxanul  $A_2$ .

Prostaglandinele joacă un rol important în menținerea circulației arteriale renale și a filtrării glomerulare în condițiile vasoconstricției induse prin acțiunea A II, catecolaminelor și stimulării  $\alpha$ -adrenergice. În condițiile de hipoperfuzie renală, inhibarea producției de prostaglandine cu medicamente AINS, conduce la o scădere ulterioară a RFG, uneori suficientă pentru a cauza IRA. Prostaglandinele renale mai au un efect natriuretic tubular și antagonizează acțiunea ADH.

Prostaglandinele renale nu reglează secreția sodiului și apei în condiții normale, însă în unele circumstanțe (spre exemplu, insuficiența renală cronică) vasodilatația indusă de prostaglandine este foarte importantă pentru menținerea circulației renale. Iată de ce pacienții cu IRC sînt vulnerabili la scăderea

ulterioară a debitului circulator renal sub tratament cu AINS. La fel și vîrstnicii, mulți dintre care au funcția renală compromisă prin afecțiunile vasculare sau datorită modificărilor de vîrstă ale parenchimului renal.

e) Eliberarea de enzime kininoformatoare. Sistemul *kininogen-kalicrein-kinine* pare a juca un rol important în reglarea circulației renale, precum și în modularea excreției urinare de natriu și apă.

f) *Endotelinele* (ET-1, ET-2, ET-3) sînt formate în endoteliu și reprezintă un grup de polipeptide vasoactive, care mai au și acțiune asupra proliferării celulare și a transportului prin epiteliul tubilor renali. Acțiunea este realizată doar la locul formării. Nivelul intrarenal de ET-1 este sporit în afecțiunile renale acute și cronice, însă semnificația patogenetică a acestui fapt rămîne de clarificat.

3) Rinichiul este **locul de inactivare și eliminare** a numeroși hormoni, inclusiv, insulina, PTH și calcitonina. În condițiile de insuficiență renală epurarea metabolică de aceste substanțe este perturbată, ceea ce poate avea conotație clinică. Spre exemplu, la bolnavii cu diabet necesitatea în insulină poate să scadă cu progresarea insuficienței renale.

*Capitolul II*

**S** IMPTOMELE FUNCȚIONALE ÎN  
AFECTIUNILE APARATULUI  
UROEXCRETOR\*

Pacienții cu boli renourinare pot prezenta simptome specifice afecțiunii aparatului uroexcretor (colică renală, macrohematurie), simptome nespecifice (fatigabilitate, inapetență, edeme generalizate) sau pot fi asimptomatici, boala fiind depistată ocazional (nu rareori în stadiile avansate) prin modificarea analizei de urină sau elevarea creatininei plasmatică, ultimele fiind efectuate în cadrul unui examen medical profilactic sau pentru o altă boală.

### **Durerea**

Durerea apare mai frecvent în afecțiunile căilor urinare (excitarea receptorilor prin distensia bruscă a bazinețului, calicelor sau ureterului; afectarea vezicii urinare sau uretrei), majoritatea bolilor renale (glomerulonefrita cronică, pielonefrita cronică fără fenomene de obstrucție) evoluând fără dureri. Localizarea (lombară, pe traiectul ureterului, pelviperineală, vezicală), caracterul și evoluția durerii contribuie la determinarea nivelului și caracterului afectării.

---

\* A colaborat doctor Aurel Cracan

**Durerea lombară colicativă** (*colica renală, nefretică, ureterală*) este unilaterală, instalată brusc, de intensitate mare, insuportabilă (bolnavul caută o poziție antalgică și nu o găsește, este agitat), mai frecvent ondulantă (pe un fondal dureros continuu apar exacerbările rău tolerate).

Sediul durerii orientează la stabilirea nivelului obstrucției căilor urinare. Obstacolul la nivelul joncțiunii pieloureterale produce dureri lombare, la nivelul strîmtorii inferioare a ureterului - dureri abdominale și în organele genitale externe, iar obstacolul la nivelul joncțiunii ureterovezicale va produce mai des durere pelviperineală.

Din lombă durerea iradiază de aceeași parte spre hipocondru, flancul și fosa iliacă, organele genitale (testicul, labia mare), la rădăcina coapsei și pe fața anterioară-internă a acesteia.

Durata unei colici poate varia de la câteva minute pînă la zeci de ore, recidivînd în funcție de cauză. Colica renală cedează la aplicarea de căldură, antispastice și analgice (uneori sînt necesare opiaceele).

Unii bolnavi invocă drept cauză declanșatoare a colicii aportul lichidian sporit (spre exemplu, cura hidrominerală), efortul fizic, trepidațiile.

Uneori colica renală evoluează cu polakiurie (micțiuni frecvente) sau tenesme vezicale (micțiuni imperative fără eliminarea de urină), mai ales dacă există o hematurie macroscopică.

Poate evolua cu oligurie reflexă pînă la anurie (oliguria adevărată apare numai în colica pe rinichi unic), pentru ca la final (postcolicativ) să apară o poliurie tranzitorie.

Colica renală poate asocia și o serie de manifestări reflexe cardiovasculare (bradicardie, modificări ale TA), digestive (greață, vărsături, ileus, meteorism), musculare (o discretă contractură musculară antalgică lombară sau abdominală).

Colica renală de regulă evoluează cu afebrilitate. Poate fi însoțită de febră în pielonefrită, pielocistită, tuberculoză, tumoră renală.

Examenul obiectiv al unui bolnav în colică atestă hiperestezie cutanată lombară, manevra Giordano pozitivă, punctele ureterale dureroase, rinichi eventual puțin mărit și foarte dureros la palpare.

Aspectul macroscopic al urinei poate orienta spre etiologia colicii. Hematuria se observă în litiaza nefroureterală, tumori renale, tuberculoză, traumatism renal. Urina tulbure și urît mirositoare orientează spre pielonefrita sau pielocistita acută.

Principala cauză de colică renală este litiaza renourinară. Deplasarea unui calcul mic din bazinet în ureter obstruează ureterul la nivelul strîmtorilor

ureterale naturale, gradul obstrucției fiind agravat de asocierea spasmului ureteral și a edemului mucoasei. Migrarea calculului prin ureter este tradusă prin modificarea localizării durerilor, iar eliminarea lui (în vezică sau în exterior) este semnalată de dispariția durerii. Calculul angajat în peretele ureteral este cauza colicii trenante, care frecvent se complică cu infecție.

Obstacolul ureteral manifestat prin colică mai poate fi produs prin *cheaguri de sânge* (traumatism renal, tumoră renală), *dop de puroi* (pielonefrită acută, tbc), fragment de *țesut renal* (necroză papilară, tbc, infarct renal) sau *țesut tumoral*.

**Durerea lombară necolicativă** este situată profund în lombe, este surdă, mai frecvent bilaterală, doar foarte rareori iradiază descendent; poate fi acută sau cronică. Micțiunea o poate accentua (în refluxul vezicoureteral) sau atenua (reducerea distensiei bazinetale).

Apare în urma distensiei capsulei renale prin:

- procese inflamatorii (nefropatii interstițiale acute, glomerulonefrita acută);
- obstrucții vasculare (tromboză de venă renală, ocluzie de arteră renală);
- colecții subcapsulare renale.

**Durerea vezicală (cistalgia)** este o durere hipogastrică sau retropubiană, surdă, intensificată de micțiune (pre-, intra- sau postmicțional) cu iradiere în uretră, spre meat sau perineul anterior. De regulă, este însoțită de arsuri sau usturimi micționale, tenesme vezicale (necesitate imperioasă de a urina), di-surie sau polakiurie.

Este permanentă în procesele inflamatorii (nespecifice sau tuberculoase) sau tumorale ale vezicii urinare.

Cistalgia din retenția de urină este intensă, cu accentuări la intervale din ce în ce mai scurte, se însoțește de senzația imperioasă de micțiune, care de regulă este imposibilă.

**Durerea pelviparineală** este localizată la nivelul bazinului cu iradiere în perineu, uretră, funiculosrotal. Se accentuează din mers, în poziție șezândă, la tușeul rectal sau vaginal. Apare în uretrite (în uretritele acute este însoțită de scurgeri uretrale purulente), prostatite, inflamații și tumori ale vezicii urinare.

## Tulburările de micțiune

Un adult normal are 3-6 micțiuni în 24 ore, dintre care maxim una noaptea, eliminând la fiecare din ele, fără dificultate, cu get abundent și constant, care începe și se termină brusc, un volum de 250-300 ml de urină, cu un volum vezical postmicțional mic (10-15 ml).

### Polakiuria

Polakiuria **reprezintă creșterea numărului de micțiuni în 24 ore.**

Polakiuria de obicei se însoțește de disurie, cantitatea de urină la fiecare micțiune fiind redusă.

Polakiuria apare prin *reducerea capacității funcționale a vezicii urinare* (inflamații nespecifice sau din tbc, tumori intraluminal, compresie extravezicală – uter gravid, tumori metrotanexiale, ascită voluminoasă), *distensie vezicală* (disectazia de col vezical, retenția cronică de urină în adenomul de prostată) sau *reflector* - creșterea excitabilității căilor urinare din procese patologice extravezicale: inflamația prostatei, a veziculelor seminale sau uretrei (uretrita acută), urolitiază extravezicală (bazinet, calice, ureter), tuberculoză renală, hemoroizi.

Când polakiuria se însoțește de creșterea volumelor urinare vorbim de *polakiurie prin poliurie*. Aceasta poate fi fiziologică (după ingestie crescută de lichide), indusă medicamentos (diuretice) sau provine din diferite boli renale și extrarenale (diabet zaharat, insuficiența renală compensată, diabet insipid).

Polakiuria poate fi diurnă sau nocturnă. Polakiuria nocturnă este sugestivă pentru adenomul de prostată, tuberculoza urogenitală. Polakiuria diurnă apare în litiaza vezicală, în prolapsul genital. Polakiuria continuă este caracteristică cistitelor acute și cronice, tumorilor vezicale, obstacolelor subvezicale.

O semnificație diagnostică mare îl are contextul clinic. Polakiuria însoțită de micțiuni dureroase este caracteristică cistitelor, iar cea însoțită de disurie sugerează un obstacol vezical sau *tabes dorsalis*. Asocierea cu colici renale sugerează litiaza renoureterală, iar în prezența febrei și urinelor tulburi polakiuria sugerează infecția urinară înaltă (pielonefrită, pielocistită). Polakiuria însoțită de hematurie se întâlnește în tumorile vezicale (benigne sau maligne) și în litiaza vezicală.

## Micțiunea rară

Micțiunea rară (numărul de micțiuni redus la 1-2 în 24 ore) cu diureză normală apare în boli care cresc capacitatea vezicală (megavezică congenitală sau dobândită, diverticuloză vezicală). Micțiunea rară cu oligurie apare în insuficiența renală acută.

## Disuria

Disuria este definită ca **dificultate a actului micțional** (însoțită sau nu de dureri). Pentru ca să urineze bolnavul face un efort anormal (încordează presa musculară abdominală, apasă pe hipogastru, pe perineu, se apleacă în față), iar jetul este subțire și întrerupt. La sfârșit pacientul are senzația că vezica urinară nu s-a golit complet.

Poate fi inițială, terminală sau totală.

Disuria apare în:

- boli vezicale (cistite, tuberculoză, tumori, calculi);
- boli prostatice (inflamații, adenom, cancer);
- boli uretrale (uretrite, stricturi);
- compresiuni vezicale (tumori, procese inflamatorii pelvipitoneale, prolaps genital la femei);
- afecțiuni neurologice medulare sau ale sistemului nervos central.

## Micțiunea dureroasă

Senzația de durere și usturime la micțiune poate apărea în aceleași afecțiuni urologice ce provoacă și disuria. Apariția premicțională a durerilor este caracteristică afecțiunilor de col vezical, la începutul micțiunii - afecțiunilor de col vezical și de uretră posterioară, la sfârșitul micțiunii - cistitelor, continuă - în uretrite iar durerile postmicționale sînt tipice pentru procesele perivezicale (pericistite). Iradierea durerii în gland este mai frecventă în afectarea vezicală iar iradierea în perineu sugerează afectarea uretrei posterioare.

## Micțiunea imperioasă

Micțiunea imperioasă reprezintă nevoia de a urina imediat ce a apărut senzația de micțiune. Adeseori micțiunea imperioasă poate fi însoțită de *tenesme vezicale* (micțiuni dureroase, imperioase, *ineficiente*).



## Retenția de urină

Retenția de urină reprezintă imposibilitatea de a elimina urina acumulată în vezică.

Poate fi completă sau incompletă, acută sau cronică. La examenul fizic se decelează prezența „globului vezical”, ultrasonografic se vizualizează vezica supraplină, iar sondajul vezical sau puncția vezicală suprapubiană duce la evacuarea unor cantități mari de urină.

Cauzele retenției de urină pot fi:

*a) locale:*

- obstacole uretrale (calculi, stricturi, tumori, corpi străini);
- afecțiuni prostatice stenozante (adenom, cancer, prostatită);
- afecțiuni ale colului vezical;

*b) reflexe:*

- postoperator;
- peritonite acute;
- traumatisme ale bazinului;

*c) neurologice:*

- leziuni medulare;
- afecțiuni ale sistemului nervos central.

**Retenția acută de urină** reprezintă imposibilitatea golirii vezicii urinare. De obicei, se instalează brusc la persoanele fără antecedente personale de afecțiuni urinare, dar poate apărea și la un bolnav cunoscut cu tulburări de micțiune (spre exemplu, din adenom de prostată).

Apar durerile acute în hipogastru (cistalgie) cu caracter de contracție, care se repetă la intervale din ce în ce mai mici, însoțite de senzația imperioasă de micțiune, agitație, anxietate.

Obiectiv se atestă imposibilitatea de a micționa și deformarea ovoidă, bombată a regiunii hipogastrice. Chiar la o palpăre blândă aceasta apare foarte dureroasă (însoțită de micțiune imperioasă), elastică, bine delimitată, cu fundul la o distanță oarecare de la ombilic. La percuție matitatea nu se schimbă odată cu poziția bolnavului (constant centrală), cu flancuri libere sonore.

La sondajul vezical sau puncție suprapubiană se elimină 600-2000 ml urină. Urina trebuie obligatoriu evacuată, altfel se produce efracția peretelui în peritoneu (peritonită) sau în spațiul Retzius (infiltrare pînă la spațiul retroperitoneal).

*Retenția cronică de urină* este mult timp incompletă, constituindu-se un volum rezidual postmicțional din ce în ce mai mare. Când retenția ajunge la un volum considerabil, presiunea intravezicală poate forța sfincterul vezical, apărând *micțiunile involuntare prin supraplin*.

Subiectiv retenția cronică de urină se manifestă prin disurie, polakiurie, lipsa senzației de ușurare la sfârșitul micțiunii, eventual febră sau subfebrilitate (asocierea infecției urinare). De menționat că în retenția cronică de urină globul vezical poate ajunge la dimensiuni importante, dar cu dureri atenuate sau chiar fără dureri. Vezica urinară de volum crescut se evidențiază prin percuție, palpate (palpate + tușeu rectal/vaginal), examen ecografic, sondaj vezical.

În cazurile de retenție cronică de urină cu vezica urinară de volum normal nici la palparea abdomenului, nici combinat cu tușeul rectal/vaginal nu se reușește a demonstra volumul rezidual vezical mărit; se recurge la examenul ecografic sau sondajul vezical.

### **Incontinența de urină**

Incontinența de urină reprezintă emisia involuntară de urină.

În *incontinența de urină adevărată* nu există deloc reținere de urină în vezică prin pierderea funcției de rezervor a acesteia (incontinența cu vezica goală). Apare în afecțiunile vezicale (disectazie de col, inclavarea de calcul la nivelul colului vezical), dar mai des în afecțiunile medulare prin pierderea controlului sfincterian.

În *incontinența de urină falsă* din cauza retenției cronice de urină se realizează micțiuni involuntare prin prea plin.

*Incontinența de urină la efort* (tuse, strănut, ortostatism) apare la femeile multipare, în rupturile de perineu, după intervențiile chirurgicale pe prostată.

Pierderea de urină din timpul somnului se numește *enurezis*. Este normal la copilul mic și patologic după vârsta de 3 ani. Are în primul rând cauze psihice și mai rar neurologice sau locale.

## Tulburările de diureză

Volumul urinar normal constituie 750-2000 ml pe 24 ore.

Tulburările de diureză sînt poliuria, oliguria, anuria, nicturia și opsiuria.

### Poliuria

Poliuria definește creșterea diurezei peste 2000 ml pe 24 ore.

Poate fi fiziologică sau patologică, tranzitorie sau permanentă, de cauze renale sau extrarenale.

*Poliuria fiziologică* se atestă la ingestia crescută de lichide (spre exemplu, cura hidrominerală), la expunerea la frig sau stres.

*Poliuria patologică tranzitorie* apare în unele afecțiuni renale (în faza de reluare a diurezei în insuficiența renală acută, în faza de convalescență a glomerulonefritei acute) sau extrarenale (convalescența unor boli infecțioase grave ca febra tifoidă, hepatita virală, malaria; liza pneumoniei; după crize dureroase - colici renale sau biliare; după accese de epilepsie; după paroxismele de tahicardie, în special, supraventriculară) sau după administrarea de diuretice.

*Poliuria patologică permanentă.*

În diabetul zaharat poliuria este provocată de creșterea osmolalității urinare prin glucozurie. Este hiperstenurică.

În insuficiența renală cronică poliuria este secundară leziunilor tubulare ce împiedică reabsorbția apei, creșterii filtratului glomerular pe nefron, încărcăturii osmotice per nefron, lipsei de răspuns la ADH. Poliuria nu este corelată cu osmolalitatea crescută a plasmei și se însoțește de o densitate urinară scăzută (este hipostenurică).

Poliuria din boala Addison apare prin hipocortizolemie și este hiperstenurică (se pierde clorura de sodiu cu urina).

În diabetul insipid poliuria apare din lipsa ADH (nu are loc reabsorbția apei în celulele principale ale ducturilor colectoare). Este masivă (10-30 l/24 ore), hipostenurică (densitatea frecvent sub 1008) și se corectează prin administrarea de ADH.

Poliuria din diabetul insipid nefrogen apare datorită insensibilității celulelor principale ale ducturilor colectoare la acțiunea ADH. La fel este masivă și hipostenurică, însă nu se corectează prin administrarea de ADH.

Poliuria psihogenă (dipsomania, potomania) definește cazurile de consum masiv de apă din stimulenți psihici. În unele afecțiuni psihice ingestia masivă de

apă poate duce la hipoosmolalitatea plasmei cu consecințe grave („intoxicație cu apă”). Cura de sete normalizează diureza și echilibrul hidrosalin.

## Oliguria

Oliguria (diureza 500-750 ml/24ore) poate fi fiziologică (reducerea ingestiei lichidelor, transpirații abundente) sau patologică de cauze renale sau extrarenale.

Deoarece poate apărea prin mai multe mecanisme patofiziologice (scăderea filtrării glomerulare prin reducerea suprafeței de filtrare, scăderea presiunii eficace de filtrare, creșterea reabsorbției tubulare de apă, prezența unor obstacole incomplete în evacuarea urinei), se întâlnește în variate stări patologice:

- insuficiența renală cronică;
- glomerulonefrita acută;
- sindromul nefrotic în perioada de stare;
- obstrucția căilor urinare;
- insuficiența cardiacă congestivă;
- ciroza hepatică cu ascită;
- denutriția avansată;
- deshidratări (stenoza pilorică, enterite);
- excesul de hormon antidiuretic (sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic - SIHAD).

## Anuria

Anuria se definește ca o scădere a diurezei sub 100 ml/24 ore sau sub 4 ml/oră. Când diureza este între 100 și 500 ml/24 ore, vorbim de *oligo-anurie*.

Poate apărea prin mecanisme:

- 1) prerenale (hipovolemie, scăderea TA sistolice sub 70 mm Hg, ocluzie de arteră renală pe rinichi unic etc.);
- 2) renale (nefropatii glomerulare, interstițiale, tubulare sau vasculare difuze);
- 3) postrenale (obstacole în scurgerea urinei spre vezică - nefropatia obstructivă).

Anuria caracterizează insuficiența renală acută și stadiul final, uremic al insuficienței renale cronice.

Anuria trebuie diferențiată de retenția de urină (în aceasta din urmă există urină în vezică).

## Nicturia

Nicturia reprezintă situația, când volumul diurezei nocturne este egal sau îl depășește pe cel diurn (în mod normal diureza nocturnă reprezintă doar 1/3 din cea totală).

Nicturia apare în insuficiența renală cronică compensată, insuficiența cardiacă dreaptă sau globală, ciroza hepatică decompensată vascular.

Mecanismele fiziopatologice implicate în apariția nicturiei sînt:

- creșterea fluxului plasmatic și al filtrării glomerulare în clinostatism;
- acidoza nocturnă;
- dominanța tonusului vagal.

## Opsiuria

Opsiuria definește eliminarea întârziată de urină față de momentul ingestiei lichidelor (la subiectul sănătos aproape toată apa ingerată se elimină în următoarele 4 ore).

Mecanismele implicate sînt tulburările de absorbție și reabsorbție a apei din cauza dereglărilor în sinteza și metabolizarea principalilor hormoni ce reglează circuitul apei (aldosteronul și ADH).

Se întâlnește în ciroza hepatică, în insuficiența hepatică, în sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic.

## Edemul renal

Edemul renal este de două tipuri:

- *nefritic* - produs din cauza incapacității rinichilor de a excreta sodiul ingerat (de exemplu, în glomerulonefrita acută);
- *nefrotic* - produs prin scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei (spre exemplu, în sindromul nefrotic).

Este un edem alb, moale, pufos, lasă ușor godeu, iar temperatura cutanată este normală. Inițial apare la pleoape, față, la nivelul organelor genitale externe (zonele cu presiune hidrostatică tisulară minimă) și premaleolar (zonele cu presiune hidrostatică vasculară maximă), fiind mai accentuat dimineața.

Are tendință de generalizare (anasarca).

# Urini modificate

## Macrohematuria

*Hematuria* reprezintă eliminarea prin micțiune a unei urini cu sînge provenit din tractul urinar situat deasupra uretrei anterioare (parenchim renal, calice, bazinet, uretere, vezică, uretra posterioară). Sîngerarea din uretra anterioară se numește *uretroragie*.

Aspectul urinei variază în funcție de cantitatea de sînge eliminat. Pierderea cu urina a peste 100 000 hematii/cm<sup>3</sup>/min, de obicei, modifică culoarea urinei - *hematurie macroscopică (macrohematurie)*, în timp ce pierderile între 1 000 și 100 000 hematii/cm<sup>3</sup>/min pot fi depistate doar prin analiza de urină (*hematurie microscopică, microhematurie, eritrociturie*).

În macrohematurie urina poate avea aspectul „spălăturilor de carne” sau prezenta un sediment roșu aprins ori vișiniu; prin degradarea hemoglobinei urina poate apărea brun-roșietică - „*cola-colored*” (mai frecvent în hematuria renală); uneori pot apărea cheaguri de sînge (mai frecvent în afecțiunile extrarenale).

Macrohematuria trebuie diferențiată de modificarea culorii urinei din cauza eliminării unor substanțe cum ar fi:

- hemoglobina (*hemoglobinurie*) - reacție pozitivă la hemoglobină însă absența hematiilor la examenul microscopic; apare în sindroamele hemolitice, hemoglobinuria paroxistică, accidentele transfuzionale *etc*;

- mioglobina (*mioglobinurie*) - absența hematiilor la examenul microscopic însă reacție pozitivă la hemoglobină; prezența mioglobinei se confirmă spectroscopic, electroforetic sau prin radioimunoanaliză; apare în sindromul de strivire, în rabdmioliză;

- porfirinele (spre exemplu, în porfiriea cutanată tardivă a adultului): urinile proaspete au aspectul normal, însă la păstrarea de cîteva ore capătă culoarea roșu închis;

- urobilina (în afecțiunile hepatice);

- bilirubina directă (în icterele mecanice); urina ca berea;

- urocrom (urina hiperconcentrată);

- urați (în hiperuricemii); culoarea brun roșietică;

- medicamente (rifampicină, sulfametoxazol, aminofenazonă, ibuprofen, fenitoină, levodopa, nitrofurantoin, quinidină);

- alimente (sfecă roșie, mure, coloranți alimentari).

La femeii urina „hematurică” poate apărea în rezultatul contaminării cu sânge uterin (flux menstrual, avort, cervicită).

În raport cu jetul urinar hematuria poate fi:

- inițială (din uretră sau prostată);
- terminală (din vezică, apare la contracția vezicală);
- totală (din rinichi, căile urinare superioare sau hematurie vezicală masivă).

Sediul hematuriei poate fi stabilit orientativ prin proba celor trei pahare (pacientul își fracționează aceeași micțiune în trei vase).

Cauzele hematuriei sînt foarte numeroase, făcînd dificil și laborios procesul de stabilire exactă a entității nosologice.

Anamneza amănunțită în direcția cauzelor posibile de hematurie, circumstanțele de apariție a ei, semnele și simptomele clinice generale sau locale asociate, localizarea hematuriei în raport cu jetul urinar pot contribui substanțial la decelarea afecțiunii provocatoare, însă, de regulă, pentru aceasta sînt necesare investigații instrumentale multiple și complexe, efectuate după un anumit algoritm.

O mare parte (20%) din hematurii macroscopice evoluează ca hematurie solitară, fără nici un simptom de însoțire. Asociată cu alte simptome sau semne hematuria orientează asupra etiologiei:

- precedată de o colică renală hematuria sugerează o litiază renourinară (același lucru îl sugerează apariția colicii după un aport lichidian sporit sau trepidații - mersul cu bicicleta, căruța *etc.*); pe de altă parte, colica renală poate fi un efect al hematuriei masive (trecerea cheagurilor provoacă accelerarea și intensificarea peristalticeii ureterale);

- însoțită de retenție urinară la un bărbat vîrstnic sugerează un adenom de prostată;

- la un pacient cu rinichii mari, boselați semnifică rinichi polichistici;

- asociată cu manifestări hemoragipare diverse orientează către o tulburare de coagulare, trombopatie sau leucemie;

- însoțită de frison și polakidisurie evidențiază o infecție urinară joasă (cistită);

- însoțită de pierdere ponderală și alterarea stării generale sugerează neoplazia (de rinichi, ureter, vezică);

- apărută la 10-21 zile după o infecție streptococică și însoțită de edeme, hipertensiune arterială, proteinurie exprimă o glomerulonefrită acută;

- la un diabetic hematuria însoțită de colică renală și febră orientează către o necroză papilară (complicație frecventă la acești pacienți);

- însoțită de febră, frison, polakiurie și manevra Giordano pozitivă orientează spre o pielocistită sau pielonefrită acută;

- însoțită de surditate (în special, în prezența antecedentelor familiale de hematurie, insuficiență renală și surditate) exprimă boala Alport (nefrita ereditară);

- hematuria macroscopică repetitivă provocată de infecțiile căilor respiratorii superioare este frecventă în glomerulonefrite, în special, în nefropatia prin IgA.

## Urini tulburi

Urina proaspăt emisă este limpede și transparentă.

Aspectul turbure al urinei poate fi dat de prezența în cantitate mare de leucocite (piurie), eritrocite, mucus și celule descumate sau, după mai multe ore, de precipitarea în urină alcalină a fosfatului amorf sau de multiplicarea microbilor.

Urina turbure încă de la emisie poate apărea în:

- glomerulonefrita acută; urina opalescentă este colorată ca un bulion de carne; este însoțită de proteinurie, iar în sediment se determină hematii, cilindri hematici;

- pielonefrita acută; urina are aspect de zeamă de varză; sedimentul este bogat în leucocite, cilindri leucocitari, mucus, floră microbiană abundentă;

- sindromul nefrotic; urina capătă aspect lăptos datorită grăsimilor (lipidurie).

Cauzele tulburării urinei se pot determina prin *încălzire* (urinile ce se clarifică la cald își datorează tulburarea uraților de sodiu) sau adausul de acizi (HCl dizolvă oxalații de calciu; acidul acetic dizolvă carbonații de calciu; toți acizii tari dizolvă fosfații amoniaco-magnezieni și fosfații de calciu, sulfatul de calciu rămânând insolubil).

## Urini cu miros neplăcut

Mirosul normal al urinei proaspete este aromatic datorat acizilor volatili.

Mirosul intens amoniacal este observat în unele infecții urinare severe (bacteriile scindează ureea în amoniac), cel de acetonă (dulceag de fructe) în diabetul zaharat cu cetoacidoză, iar cel de hidrogen sulfurat apare după un consum exagerat de hrean, usturoi sau cafea (fermentarea mercaptanului).



## **Pneumaturia**

Definește prezența de gaze în urină provenite fie din fermentația glucozei prezente în urina diabeticilor, fie din intestin în caz de prezență a unor fistule vezico-intestinale.

## **Chiluria**

Definește prezența de limfă în urină.

Se însoțește de proteinurie asemănătoare cu cea din sindromul nefrotic. Apare prin efracția limfaticelor renale din neoplasme sau limfangioame; în unele zone geografice cauza chiluriei este filarioza.

## **Particularitățile anamnezei în afecțiunile sistemului renourinar**

Vârsta, sexul, condițiile de viață și de muncă sînt importante pentru orientarea diagnosticului în afecțiunile renourinare. La un copil mai frecvente sînt anomaliile tractului urinar, tubulopatiile congenitale, infecțiile urinare. La maturi sînt frecvente urolitiază, infecțiile urinare, iar la vîrstnici este mare probabilitatea leziunilor tumorale. Pielonefrita acută este mai des întîlnită la femei (în urma particularităților anatomice ale aparatului urogenital feminin). Expunerile profesionale sau habituale la frig pot contribui la apariția infecțiilor urinare sau a glomerulonefritei.

La examenul anamnestic al pacientului suspectat de afecțiune renourinară neapărat se va insista asupra prezenței unor *simptome nespecifice*.

Cefaleea, iritabilitatea, acufenele, fosfenele, somnolența, tulburările văzului pot fi cauzate de hipertensiunea arterială nefrogenă.

Prezența hemoptiziei la un bolnav renal sugerează edemul pulmonar (din insuficiența renală acută sau cronică), sindromul Goodpasture, infarctul pulmonar (la un pacient cu glomerulonefrită complicat cu tromboză venoasă renală), endocardita septică.

La prezentarea pacientului în stadiul avansat al diverselor suferințe renale pot fi decelate simptomele intoxicației uremice: astenie, fatigabilitate, scădere ponderală, dureri abdominale (uneori falsul abdomen acut), tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături, diaree).

Infecțiile urinare sînt însoțite de febră/subfebrilitate, eventual frisoane, artralгии.

Simptomele și semnele de artrită sînt frecvente în atingerile renale din afecțiunile sistemice: lupus (nefrita lupică), amiloidoză, purpura Henoch-Schonlein, crioglobulinemie, sarcoidoză.

În *antecedentele personale* importante sînt infecțiile suportate recent (infecțiile streptococice recente, în special angina streptococică, pot conduce la glomerulonefrita acută poststreptococică; infecția stafilococică de oricare localizare poate produce abces renal sau perinefric; septicemiile, difteria, febra tifoidă, leptospiroza, gripa și alte infecții respiratorii pot evolua cu glomerulonefrită), bolile infecțioase cronice (tuberculoza, luesul) sau focarele cronice de infecție (bucofaringiene, ORL, dentare, ginecologice).

Pot fi importante pentru stabilirea diagnosticului antecedentele urologice (malformații renourinare, reflux vezicoureteral, adenom de prostată, litiază urinară, manevre urologice instrumentale, infecții urinare), cardiovasculare (hipertensiunea arterială produce nefroangioscleroza; valvulopatiile pot cauza embolia și infarctul renal; endocardita septică produce glomerulonefrită; insuficiență cardiacă cu rinichi de stază), endocrine și metabolice (nefropatia diabetică; pielonefrita acută și necroza papilară în diabetul zaharat; nefropatia interstițială gutoasă și litiaza urică în gută), gastroenterologice (insuficiența renală acută în gastroenterite; oliguria în ciroza hepatică decompensată), hematologice și oncologice (sindrom nefrotic paraneoplazic; metastaze renale sau obstrucții de căi urinare prin tumori; afectare renală din hiperuricemie; leziuni prin iradiere), reumatologice (atingere renală în scleroza sistemică, dermatomiozită, lupus eritematos diseminat, periarterita nodoasă).

Importante sînt datele despre un eventual consum de medicamente cu potențial nefrototoxic (în special AINS) sau de droguri.

*Anamneza heredo-colaterală* este deosebit de semnificativă pentru depistarea polichistozei renale, sindromului Alport, nefropatiei diabetice, bolii Fabri, nefrosclerozei hipertensive și nefritei lupice. Semnificația antecedentelor heredocolaterale a fost dovedită (într-o măsură mai mică) și pentru glomeruloscleroza focală segmentară.

# **M** ETODE COMPLEMENTARE DE EXPLORARE A APARATULUI UROEXCRETOR

## **Examenul de urină**

Examenul de urină este extrem de util în depistarea și managementul afecțiunilor renourinare și cuprinde evaluarea compoziției calitative (proteine, glucoză, corpi cetonici, hemoglobină, nitriți *etc.*) și pH-ului urinar, aprecierea concentrației (fie după densitatea specifică, fie măsurând osmolaritatea) și microscopia sedimentului urinar (obținut prin centrifugare). La necesitate urina se examinează prin metode bacteriologice.

Urina este examinată imediat după emitere (din eșantion proaspăt).

Urina normală este limpede (*transparentă*), mai des, de o culoare galben strălucitor (cu variații în funcție de diureză de la galben portocaliu închis la aspect apos, transparent în urma dizolvării coloranților organici aflați normal în urină - urocrom, uroroseină, uroeritrină - în caz de poliurie: diabet zaharat, exces de lichide, insuficiență renală).

Prezența în cantitate mare de leucocite, eritrocite, mucus și celule descuamate sau corpi microbieni imprimă urinei un aspect turbure (a se vedea *pagina 83* - "urini turburi").

**Culoarea urinei** se modifică în macrohematurie (a se vedea *pagina 81* - „Hematuria”) sau datorită prezenței pigmentilor endogeni (hemoglobina, mioglobina, bilirubina, urobilina, porfirine) ori exogeni - medicamente (rifampicină, sulfametoxazol, aminofenazonă, ibuprofen, fenitoină, levodopa, nitrofurantoin, quinidină, albastru de metilen) sau alimente (sfeclă roșie, mure, coloranți alimentari).

## Densitatea urinei

**Densitatea urinei** la normal variază de la 1003 la 1030 în funcție de concentrația substanțelor dizolvate în ea (cu vârsta limitele acestei variații scad, fapt ce reflectă diminuarea capacității funcționale renale de a concentra și a dilua urina).

Densitatea urinară egală cu cea a plasmei (1010) definește *izostenuria*.

Densitatea urinei, de obicei, se măsoară cu urodensimetrul (metoda refractometrică și cu bandele speciale fiind mult mai puțin utilizate în practică). Este necesară o cantitate suficientă de urină pentru a scufunda urodensimetrul și ajustarea la temperatura măsurării (urodensimetrul este etalonat la 15°C; pentru fiecare trei grade în plus sau în minus se adaugă sau, respectiv, se scade o unitate de densitate).

Prezența în urină a glucozei, proteinelor, a substanțelor de contrast iodinate sporește densitatea: 2,5 grame/litru de glucoză ridică densitatea urinară cu o unitate, iar 3,3 grame de proteine la fel cu o unitate.

Densitatea urinară este folosită ca o măsură a capacității renale de a concentra urina.

Diureza excesivă întâlnită în hiperglicemie, la tratamentul cu diuretice sau după deobstrucția căilor urinare, este caracterizată prin izostenurie; în timp ce poliuria din excesul de lichide sau în cadrul diabetului insipid este însoțită de urini mult diluate (densitatea 1004 și mai joasă).

În absența proteinuriei, glucozuriei sau a substanțelor de contrast iodinate densitatea urinară peste 1018 denotă prezervarea capacității de concentrație.

Cînd densitatea nu depășește 1017 la proba de concentrație a urinei, poate fi vorba de reducerea numărului de nefroni în cadrul glomerulopatiilor cronice sau de leziuni tubulare.

Măsurarea densității este utilă pentru diferențierea azotemiei prerenale de necroza tubulară acută.

Determinarea periodică a densității urinare se practică la bolnavii cu urolitiază, la care este necesar a menține o concentrație joasă a urinei.

## Osmolaritatea

Osmolaritatea urinei (numărul de molecule dizolvate într-un kilogram de apă) reflectă mai fidel capacitatea de concentrare și de diluție a rinichilor. Valorile normale ale osmolarității urinare sînt între 50-1200  $mOsm/kg$   $H_2O$  (miliosmolul reprezintă presiunea osmotică dezvoltată de un milimol dintr-o substanță nedisociată - uree, creatinină, glucoză - sau de un miliechivalent dintr-un electrolit disociat).

Aparatele de măsurare a osmolarității sînt bazate pe determinarea punctului de îngheț, însă determinarea osmolarității nu se practică în mod de rutină. Întrucît în condițiile absenței moleculelor dense, între densitate și osmolaritate există o relație directă, aprecierea aproximativă a osmolarității urinare se poate face reieșind din densitate, aplicînd formula:

$$\text{Osmolaritate} = (\text{Densitatea urinară} - 1000) \times 40$$

Astfel, o densitate de 1020 corespunde unei osmolarități de:  $(1020 - 1000) \times 40 = 800 mOsm/kg$ .

## pH urinar

pH-ul urinar la normal variază între 4,5 și 8,0.

În mod de rutină se măsoară cu bandelele standard. Măsurătoarea se va face cît mai curînd posibil, deoarece creșterea bacteriilor ureazice poate majora pH-ul (amoniacul produs alcalinizează urina), iar scindarea glucozei de către bacterii cu formarea de acizi organici poate crește pH-ul. Măsurarea pH cu bandelele nu este suficient de exactă pentru a fi folosită la stabilirea diagnosticului de acidoză tubulară.

Pe parcursul zilei pH urinar tinde spre valorile minimale în legătură cu eliminarea ionilor de hidrogen, care este necesară pentru menținerea echilibrului acido-bazic în condițiile producției endogene de acizi (în medie 1  $mmol/kgc/24$  ore). Alcalinizarea tranzitorie a urinei se observă după mese (alimentația vegetariană ridică pH-ul, iar regimurile cu carne scad pH-ul) sau la folosirea bicarbonaților.

Urina constant alcalină se întîlnește în acidoza tubulară distală sau în infecțiile urinare cu germeni ce produc scindarea amoniacală a ureei (spre exemplu, *Proteus spp.*).

## Proteinuria

Proteinuria este manifestarea cea mai frecventă a maladiilor renale.

Analiza urinei la proteine face parte din examenul medical obligatoriu și este facilitată mult prin utilizarea bandelețelor urinare.

Banțelele standard sînt capabile să detecteze cantități relativ mici de proteine (începînd de la 0,1-0,2 g/l). Modificarea minimală a culorii fișiei de hîrtie („urme”) semnaleză prezența a 0,1-0,2 g proteine pe litru; „1+” semnifică o concentrație de aproximativ 0,3 g/l; „2+” semnifică aproximativ 1 g/l; „3+” aproximativ 3-5 g/l, iar „4+” semnifică o concentrație de peste 20 g/l.

Printre dezavantajele metodei menționăm reacțiile fals-pozitive în urinile alcaline, sensibilitatea inferioară în detectarea globulinelor și a lanțurilor ușoare ale imunoglobulinelor (comparativ cu sensibilitatea foarte bună în detectarea albuminelor). Suspectarea proteinuriei cu lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor impune determinarea proteinuriei prin metoda denaturării chimice.

Banțelele standard nu sînt suficient de sensibile pentru detectarea microalbuminuriei.

Actualmente sînt comercializate banțele speciale pentru *screening*-ul în vederea depistării microalbuminuriei la pacienții cu nefropatie diabetică în stadiile inițiale.

Odată depistată proteinuria necesită evaluare sub aspect cantitativ (dozarea exactă a proteinuriei se face în urina pe 24 ore) și calitativ. Se impune un examen riguros în vederea stabilirii factorului etiologic.

## Glucozuria

Dintre metodele *semicantitative* de determinare a glucozuriei cele bazate pe transformarea sulfatului de cupru în oxid cupros de culoare cărămizie (metodele Benedict, Fehling și *Clinitest*) nu mai sînt aplicate datorită faptului că dau rezultate pozitive în prezența diverselor substanțe reducătoare endogene (creatinina, acidul uric, acidul homogentizic) sau din medicamente (acid salicilic, acid ascorbic, penicilină, streptomycină, izoniazid, dextran).

Metodele *semicantitative* bazate pe reacția glucozooxidază/peroxidază (*Glucotest*, *Diaburtest*) sînt specifice pentru glucoză și au limita de detecție peste 0,4-0,5 g/l. Concentrațiile înalte de acid ascorbic sau de corpi cetonici diminuează sensibilitatea testului (totuși, gradul glucozuriei prezent în cetoacidoza diabetică este suficient de mare pentru a preveni rezultatul fals negativ în ciuda prezenței corpilor cetonici).

Determinarea *cantitativă* a glucozuriei se face prin metoda colorimetrică cu ortotoluidină sau metoda enzimatică cu hexochinază.

Prezența glucozei în urină cel mai frecvent este datorată diabetului zaharat (glicemia depășește pragul reabsorbției tubulare a glucozei, care este de aproximativ 1,8 g/l) și mult mai rar altor hiperglicemii (prin ingestie, administrare de corticosteroizi sau epinefrină, stres, din tireotoxicoză, acromegalie sau leziuni ale sistemului nervos central).

Glucozuria poate apărea și în condiții de glicemie normală: fie ca o manifestare izolată a reabsorbției tubulare deficitare, fie în cadrul unei tubulopatii generale congenitale (sindrom Fanconi) sau dobândite.

La diabetici determinarea glucozuriei este folosită pentru urmărirea tratamentului hipoglicemic. Însă, glucoza mai poate persista în urină timp îndelungat după normalizarea glicemiei, de aceea, nu are rost determinarea zilnică a glucozuriei la pacienții cu diabet zaharat. și din contra, prin scăderea importantă a ratei filtrării glomerulare la diabetici glucoza poate fi absentă în urină, în ciuda hiperglicemiei.

### **Cetonuria**

Metoda este bazată pe reacția dintre acetoacetat și nitroprusiat cu generarea unui produs de culoare purpurie. Acetona și beta-hidroxibutiratul nu produc această reacție cromogenă. Testul poate apărea fals pozitiv la unii pacienți tratați cu levodopa.

Cetonuria apare în cetoacidoza diabetică, cetoacidoza alcoolică sau cetoacidoza din inanție.

### **Hematuria**

Metoda cu benzi-test este bazată pe activitatea peroxidică a hemoglobinei cu oxidarea ulterioară a unui indicator cromogen.

Hemoglobina liberă produce colorația uniformă a spotului respectiv de pe bandeletă, iar hematiile intacte produc colorația punctiformă. Mioglobina de asemenea produce test pozitiv, datorită activității peroxidazice intrinseci. De aceea, în urina pozitivă la hematurie prin metoda benzilor-test pot lipsi hematiile la examenul microscopic. În acest caz pe lângă mioglobinurie (eventual din rabdomioliză) explicația poate fi hemoglobinuria (spre exemplu, din hemoliză intravasculară).

Testul poate apărea fals pozitiv în prezența altor oxidanți (substanțe iodinate, hipoclorid, peroxidaza bacteriană) și fals negativ în prezența acidului ascorbic.

### **Leucocituria**

Metodele semicantitative moderne sînt bazate pe proprietatea esterazelor leucocitare (din granulocite) de a scinda esterii pirolici ai aminoacizilor cu eliberarea pirolului, care este detectat cu o substanță cromogenă. Testul devine pozitiv de la o cantitate de granulocite capabilă să producă 5-15 leucocite/cîmp microscopic, deci, este suficient de sensibil.

Rezultate fals negative apar în glucozurie, la tratamentul cu cefalexină sau tetraciclină și în urinile cu densitatea crescută. Contaminarea cu conținut vaginal produce rezultate pozitive în absența infecției căilor urinare.

### **Nitrituria**

Metoda se aplică în calitate de *screening* test pentru bacteriurie. Este bazată pe proprietatea bacteriilor Gram negative de a transforma nitrații urinari în nitriți, care sînt detectați de către substanța cromogenă din bandeletă.

Rezultate fals negative apar în prezența acidului ascorbic, în infecțiile cu enterococi sau cu alte bacterii Gram negative incapabile să transforme nitrații sau în condițiile cînd urina s-a aflat în vezică timp insuficient de îndelungat pentru a permite formarea cantității detectabile de nitriți (de obicei, patru ore).

## **Examinarea sedimentului urinar**

Sedimentul urinar furnizează informații foarte utile în patologia renourinară.

Examinarea sedimentului poate fi calitativă și cantitativă. Examenul *calitativ* se face pe urini proaspăt emise și fără întîrziere centrifugate pentru a preveni alterarea elementelor figurate.

La examenul *cantitativ* trebuie teoretic să se țină cont de debitul urinar, deci, rezultatele să fie exprimate în elemente pe minut. Din punct de vedere practic este suficient de a aprecia numărul elementelor la o unitate de volum (*ml* sau *mm<sup>3</sup>*), ținînd cont de faptul că debitul urinar mediu este de aproximativ 1 *ml/min*.



La examenul de rutină, de regulă, se folosește aprecierea cantității de elemente ale sedimentului urinar prin exprimarea numărului lor mediu pe câmp microscopic al microscopului (media a cel puțin 10 câmpuri).

## Hematuria

Hematiile din urină pot proveni de la nivel renal, din căile urinare sau din tractul genital feminin. În număr peste 3-4 pe câmp microscopic aproape constant au semnificație patologică.

Morfologia lor este influențată de proveniență (nivelul de trecere în urină), de densitatea și de pH urinar.

Hematiile provenite din parenchimul renal sînt *modificate* (dismorfice, crenelate, cu precipitate citoplasmatic submembranare, veziculate). Cele provenite din căile excretorii rămîn *nemodificate* (discuri biconcave de aproximativ  $7\mu$ , cu tentă galbenă, contur precis și diametru constant egal) în condiții de absență a variațiilor semnificative de osmolaritate și pH urinar.

Hematuria microscopică peste 10 000 hematii/ml constatată repetat și în condiții de bună prelevare este cu certitudine patologică și are aceeași semnificație ca și macrohematuria, cu care deseori alternează. Poate proveni atît din căile urinare, cît și din parenchimul renal (în acest caz cel mai frecvent este vorba de o glomerulonefrită). Asocierea cu proteinuria și cu cilindrii hematici este aproape diagnostică pentru glomerulonefrită.

Hematuria din glomerulonefrită corespunde hipercelularității glomerulare difuze sau focale.

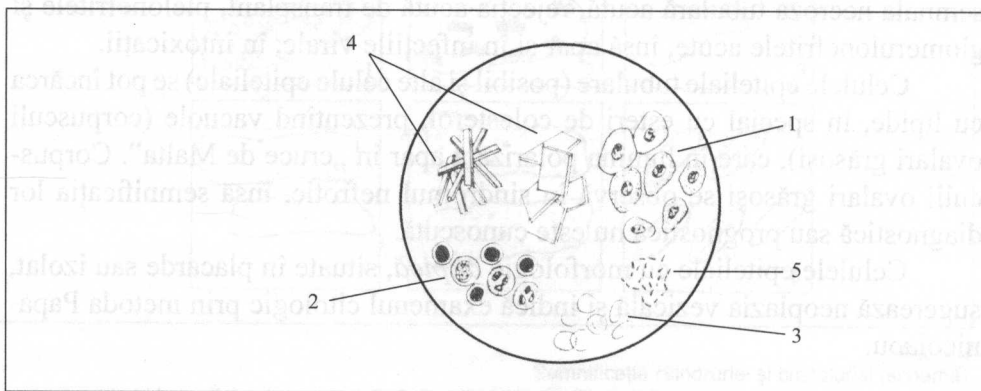


Fig. 3.1

Elemente ale sedimentului urinar (schemă).

1 - celule epiteliale; 2 - leucocite; 3 - hematii; 4 - cristale; 5 - microorganisme.

## Leucocituria

Limita superioară a normalului pentru leucocitele din urină este de 1-2 leucocite/câmp microscopic, mai exactă fiind raportarea la debitul urinar (valori normale sub 15 leucocite/ml).

Similar hematiilor leucocitele pot trece în urină la nivel renal, în căile urinare sau prin contaminare (din tractul genital feminin), apărând nemodificate sau cu morfologia schimbată, dificil de diferențiat de celulele epiteliale. Prezența proteinuriei peste 0,5 g/l și/sau a cilindrilor leucocitari sugerează sursa renală.

Leucocituria cu granulocite neutrofile alterate sugerează infecția urinară (superioară sau inferioară) și indică repetarea însămînțării urinare în caz de bacteriurii negative precedente. Rareori poate apărea și în infecțiile periureterale (ileită, apendicită).

Predominarea eozinofilelor (colorația Wright sau Hensel) sau a limfocitelor în sedimentul urinar sugerează nefrita interstițială alergică. Însă se poate observa și în prostatita acută, infecțiile urinare, reacția de reject a transplantului.

## Celulele epiteliale

Celulele epiteliale provin prin descumare din uroteliu (de la calicele renale pînă la meatul uretrei) și din tubii renali, avînd o semnificație semiologică joasă.

Celulele epiteliului renal tubular pot fi confundate cu leucocitele degenerate, celulele epiteliului de tranziție și cu histiocitele. În cantități mari pot semnala necroza tubulară acută, rejecția acută de transplant, pielonefritele și glomerulonefritele acute, însă apar și în infecțiile virale, în intoxicații.

Celulele epiteliale tubulare (posibil și alte celule epiteliale) se pot încărca cu lipide, în special cu esteri de colesterol, prezentînd vacuole (corpusculi ovalari grăsoși), care în lumina polarizată apar în „cruce de Malta”. Corpusculii ovalari grăsoși se observă în sindromul nefrotic, însă semnificația lor diagnostică sau prognostică nu este cunoscută.

Celulele epiteliale cu morfologie *atipică*, situate în placarde sau izolat, sugerează neoplazia vezicală și indică examenul citologic prin metoda Papanicolaou.

## Cilindruria

Cilindrii sînt mulaje ale tubilor renali distali, scheletul cărora este alcătuit din glicoproteine Tamm-Horsfall. Proteinele Tamm-Horsfall sînt o componentă fiziologică a lichidului tubular apărută prin secreție constantă de către epiteliul porțiunii ascendente a ansei Henle. Iată de ce marea majoritate a cilindrilor se formează în tubul distal și în tubii colectori (numai în caz de existență a proteinelor Bence-Jones în ultrafiltratul tubilor proximali cilindrul se pot forma la acest nivel al tubilor renali).

La normal în funcție de concentrația și pH-ul lichidului tubular glicoproteinele Tamm-Horsfall se pot gelifica, apărînd în urină sub formă de *cilindri hialini*. Singuri cilindrul hialini nu au semnificație patologică, decît atunci cînd sînt prezenți în număr mare. Sînt foarte transparentți și de aceea greu de identificat (microscopia în contrast de fază aduce un plus de precizie).

În condiții patologice hematiile, leucocitele sau celulele epiteliale prezente în lumenul tubular se pot atașa de cilindrul hialini, care pot deveni cilindrul *hialino-celulari* sau *celulari* (în funcție de numărul elementelor fixate).

Cilindrul *hematici* (eritrocitari) marchează originea parenchimatooasă, glomerulară a hematiilor și cel mai adesea apar în glomerulonefrite. Au o culoare verzuie.

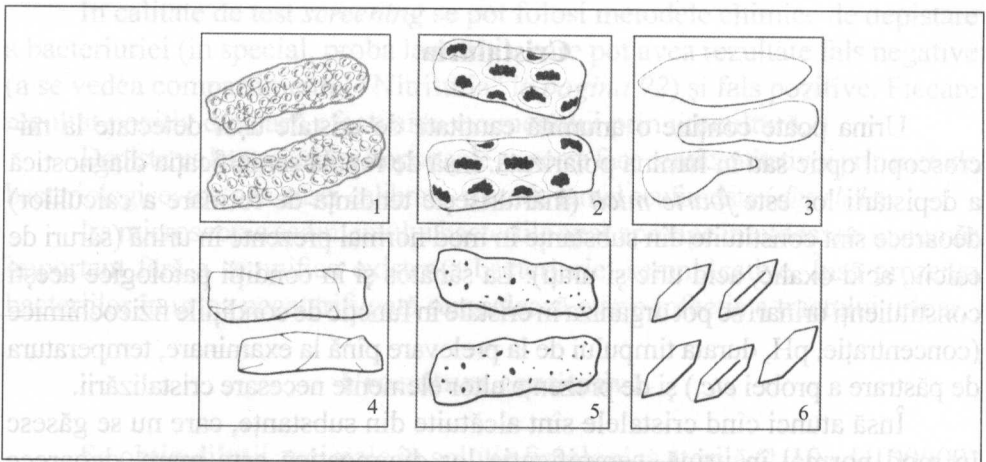


Fig. 3.2

Semnificația cilindruriei și cristaluriei (schemă).

1 - cilindrul hematici - glomerulonefrită; 2 - cilindrul leucocitari - inflamație (infecție renală sau nefrită interstițială); 3 - cilindrul ciroși - nefropatii cronice; 4 - cilindrul hialini - normal (exceptînd numărul exagerat); 5 - cilindrul granuloși (normal sau diverse leziuni renale); 6 - cristale (semnificație variată).

Cilindrii *granuloși* se formează fie prin degenerarea elementelor celulare incluse în cilindru (hematii, leucocite, celulele epitelului tubular prezente în ultrafiltrat) sau prin degenerarea unor proteine plasmatică existente în ultrafiltrat și incluse în matricea cilindrului (ultimii se mai numesc *cilindri fin granuloși*). De regulă semnifică afecțiunea renală, însă sînt nespecifici, întîlnindu-se într-o varietate de boli (cel mai frecvent în glomerulonefrita rapid progresivă, în necroza tubulară acută).

Din degenerarea cilindrilor granuloși rămași timp îndelungat în lumenul tubilor distali apar cilindrii *ciroși*, care au mai fost supranumiți cilindri de stază prelungită. Sînt de dimensiuni mai mari, deoarece se formează în tubii dilatați (atrofie tubulară) și se întîlnesc în insuficiența renală cronică.

Cilindrii *leucocitari* semnifică infecția interstițială acută sau cronică a parenchimului renal (pielonefrita) sau nefrita interstițială.

Cilindrii *grăsoși* apar în sindromul nefrotic.

Cilindrii *epiteliali* au fixate în matricea lor celule epiteliale renale tubulare în diferite stadii de degenerescență. Cilindrii cu celule epiteliale renale tubulare degenerate pot fi confundați cu cilindrii leucocitari.

În concluzie, se poate spune că absența cilindriilor încă nu are o semnificație bine precizată, în schimb prezența lor are o valoare semiologică importantă, în special, cînd prezența incluziunilor în matricea cilindrului a fost bine definită la examinarea în contrast de fază.

## Cristaluria

Urina poate conține o anumită cantitate de cristale ușor detectate la microscopul optic sau în lumina polarizată. Însă de regulă semnificația diagnostică a depistării lor este *foarte mică* (mărturisește tendința de formare a calculilor) deoarece sînt constituite din substanțe în mod normal prezente în urină (săruri de calciu, acid oxalic, acid uric și urați). La sănătos și în condiții patologice acești constituenți urinari se pot organiza în cristale în funcție de condițiile fizicochimice (concentrație, pH, durata timpului de la prelevare pînă la examinare, temperatura de păstrare a probei *etc.*) și de prezența altor elemente necesare cristalizării.

Însă atunci cînd cristalele sînt alcătuite din substanțe, care nu se găsesc în mod normal în urină, semnificația lor diagnostică este mare, deoarece atestă o tulburare metabolică. Drept exemplu ar putea fi cristalele de cistină, care mărturisesc un defect de reabsorbție tubulară a acestei substanțe (cistinuria congenitală). În mod similar, detectarea cristalelor din medicamente sau metabolizii lor orientează spre o litiază urinară atipică.

## Examenul bacteriologic al urinei

La normal urina este sterilă la toate nivelurile tractului urinar.

Segmentul cel mai inferior al uretrei învecinat meatului urinar este sediul unei flore saprofite relativ abundente. În momentul micșiei această floră contaminează urina (mai intens în prima porțiune a jetului urinar).

Cateterizarea vezicală nu evită contaminarea bacteriană a urinei și în prezent este practică extrem de rar. Doar puncția suprapubiană poate evita contaminarea, însă nu este lipsită nici ea de neajunsuri (pe lângă contraindicațiile și riscurile legate de infecția locală, pot apărea probe fals negative - numărul de germeni depistați poate fi semnificativ mai mic de  $10^5$  datorită ingestiei crescute de lichid pentru a umple vezica în vederea probei) și se indică în cazuri excepționale.

În practică pentru examenul bacteriologic se prelevă proba din mijlocul jetului urinar (supranumită *urocultura din zbor*) al micșiei matinale după o toaletă genitală externă minuțioasă (în special, la femei).

Extrem de importantă este respectarea cerințelor față de recipient și transportarea spre laboratorul bacteriologic.

### Metode semicantitative

În calitate de test *screening* se pot folosi metodele chimice de depistare a bacteriuriei (în special, proba la nitriți), care pot avea rezultate fals negative (a se vedea compartimentul "Nitrituria" la *pagina 92*) și fals pozitive. Fiecare rezultat pozitiv dictează efectuarea examenului prin urocultură.

Depistarea bacteriuriilor importante se poate face semicantitativ și prin metode bacteriologice: metoda ansei calibrate, metoda lamei scufundate (*dip-slide*).

La microscopia sedimentului bacteriile apar aproape întotdeauna în număr important fără a semnifica existența bacteriuriei semnificative. Însă prezența bacteriilor în urina necentrifugată semnaleză clar o infecție a tractului urinar.

### Urocultura cantitativă

Se obțin diluții zecimale în soluție fiziologică sterilă (1/10 - 1/100000) din urina omogenizată care sînt însămînțate pe medii de cultură (geloză-lactoză cu albastru de bromtimol; geloză-sînge) și incubate 24 ore la temperatura 37°C. După numărul coloniilor dezvoltate se recalculează numărul de germeni pe *ml* de urină.

Urina este un mediu bun pentru dezvoltarea rapidă a bacteriilor (la temperatura camerei numărul germeilor se dublează la 30 minute). De aceea, dacă bacteriile au proveniența vezicală sau din căile urinare superioare, ele au timp suficient pentru multiplicare și urocultura le atestă în număr mai mare de  $10^5/ml$  (*bacteriurie semnificativă*, *bacteriurie patologică*, *bacteriurie de infectare*). Bacteriuria de contaminare (din uretră în timpul micțiunii) cu condiția însămînțării în primele minute de la emisie este întotdeauna sub  $10^3 - 10^4/ml$  - *bacteriurie neseemnificativă*. Semnificația clinică a bacteriuriei între  $10^4 - 10^5/ml$  rămîne nedeterminată.

Rezultatele uroculturii trebuie interpretate în concordanță cu *leucocituria* (leucocituria semnificativă, și în special cu polimorfonucleare, orientează spre infecția renourinară).

Printre flora urinară nespecifică predomină *E. coli*. Dintre ceilalți germeni mai frecvent se întîlnesc stafilococii, enterococii, bacilul piocianic și germenii genului *Proteus*. Ultimii se observă, în special, în infecțiile urinare cronice, tratate cu diverse antibiotice și care recidivează datorită persistenței unei cauze locale.

Un loc aparte în infecția urinară îl deține micobacteria tuberculozei, care necesită medii speciale de însămînțare îndelungată și diferențiere de alți bacili acido-alcoolo-rezistenți, dar nepatogeni. Se poate asocia cu alți germeni - "*nespecifici*"; uneori însă BK este singurul germene detectat în cadrul unei piurii "aseptice".

Pe parcursul ultimilor ani un rol aparte în infecțiile urinare li se atribuie clamidiilor și unor specii de micoplasmă. Acești germeni nu cresc pe mediile de cultură obișnuite și, de obicei, se confirmă prin detectarea antigenilor specifici.

## Modificări caracteristice de sediment urinar

Sedimentul urinar este o sursă importantă de informație diagnostică și prognostică în afecțiunile renourinare.

Uneori doar un singur element detectat (spre exemplu, cristalele de cistină) este patognomonic. Mai des însă, modificările urinare necesită interpretare în contextul manifestărilor clinice și a rezultatelor de laborator.

În *sindromul de nefrită acută* urina poate fi de culoare roșie ("spălături de carne") sau brun-roșietică și opalescentă. Prin metoda benzilor-test se

demonstrează hematuria și proteinuria moderată. Microscopic se observă hematii și cilindri hematici, la fel și cilindri granuloși și cilindri hialini. Cilindrii leucocitari sînt puțini.

În *sindromul nefrotic* urina este transparentă sau poate fi de aspect lăptos (în lipiduria marcată). Modificările sedimentului urinar sînt mai puțin pronunțate față de sindromul de nefrită acută. Predomină cilindrii hialini și corpusculii grăsoși ovalari sau cilindrii grăsoși. Mai pot fi prezenți în număr mic cilindrii granuloși, celulele epitelului tubular renal și cilindrii hematici.

În unele forme de *glomerulonefrită cronică* pot coexista elementele sindromului nefritic cu cilindrii ciroși (manifestare a atrofiei tubulare) și proteinuria marcată prin metoda benzilor-test.

În *pielonefrită* sedimentul urinar arată cilindri leucocitari și leucocite (polimorfonucleare degradate) în număr mare, precum și un număr mare de bacterii.

Pentru *infecțiile tractului urinar inferior* este caracteristică absența cilindrilor leucocitari.

În *necroza tubulară acută* sedimentul prezintă multiple celule tubulare, cilindri epiteliali și cilindri granuloși.

## Explorarea funcțională renală

Explorarea funcțională renală are două obiective majore:

1) Aprecierea cantitativă a *deficitului funcțional renal global* (situație caracteristică pentru nefropatiile cronice avansate) prin:

a. evaluarea masei nefronilor neafecțați prin măsurarea ratei de filtrare glomerulară (RFG), care este un indice al numărului de nefroni rămași activi deoarece însumează filtrarea prin fiecare dintre ei;

b. evaluarea numărului de tubi renali activi prin aprecierea masei maxime de substanță  $T_m$ , care este fie secretată ( $T_m$  de secreție), fie excretată ( $T_m$  de excreție) pe o unitate de timp.

2) Aprecierea tulburărilor *funcțiilor renale particulare* (pe un număr total de nefroni normal ori mai mult sau mai puțin redus).

a. funcția de concentrare

b. funcția de acidifiere

c. funcția de reabsorbție sau de secreție a diferitor constituenți urinari.

## Măsurarea ratei de filtrare glomerulară

Are ca scop depistarea și evaluarea unei insuficiențe renale, cu alte cuvinte, a incapacității rinichiului de a filtra plasma sanguină la valori (debite) fiziologice.

În timp diminuarea RFG atestă progresarea afecțiunii renale (lezarea nefronilor) sau o stare de hipoperfuzie renală (spre exemplu, din hipovolemie). Majorarea RFG în dinamică reflectă, ca regulă, o ameliorare a funcției renale. Valori ale RFG diminuate, dar fără o reducere ulterioară, atestă stabilizarea leziunii renale.

### Principiul metodei

Să admitem, că o anumită substanță (S) prezentă în plasmă este filtrată în glomerul și nu poate fi ulterior nici reabsorbită, nici secretată în tubul renal. În acest caz, debitul urinar al substanței respective (cantitatea de substanță găsită în urină într-un anumit interval de timp) este egal cu cantitatea de substanță ce a traversat glomerulul (și a fost filtrată) în aceeași unitate de timp.

$$[S]_U \times V = [S]_p \times \text{RFG} \quad (1)$$

unde:

$[S]_U$  este concentrația substanței S în urină

$[S]_p$  este concentrația substanței S în plasmă

V este debitul urinar (*ml/min*)

RFG este rata filtrării glomerulare (*ml/min*)

Prin definiție  $[S]_p$  este egală cu concentrația substanței S în ultrafiltratul glomerular  $[S]_G$ , prin urmare, putem substitui  $[S]_G$  în ecuația (1):

$$[S]_U \times V = [S]_G \times \text{RFG} \quad (2)$$

De unde:

$$\text{RFG} = \frac{[S]_U \times V}{[S]_G} = \text{clearance} \quad (3)$$



Astfel a fost introdusă noțiunea de *clearance renal* - volumul de plasmă, conținând substanța S în concentrația  $[S]_p$ , care a fost necesar să fie filtrat într-o unitate de timp, asigurând apariția în urină a acestei substanțe în cantitatea ( $[S]_u \times V$ ). În acest mod, ajungem la definiția clasică a *clearance*-ului renal al unei substanțe - *volumul virtual de plasmă, pe care rinichiul este capabil să-l depureze de acea substanță într-un minut*.

Mai multe substanțe au comportamentul renal "ideal" menționat în modelul de mai sus (nu se leagă de proteinele plasmaticе, trec liber în filtrat, iar la nivelul tubilor nu sînt reabsorbite, metabolizate, sintetizate sau secretate), însă "standardul de aur" este inulina.

Este evident, că substanțele care suferă un anumit grad de excreție tubulară pe lîngă filtrarea glomerulară, vor avea un *clearance* mai mare decît inulina; și din contra - valoarea *clearance*-ului unei substanțe mai mică decît *clearance*-ul inulinei semnifică că acea substanță este reabsorbită (activ) sau retrodifuzează (pasiv), ori că este metabolizată în tubii renali.

### Măsurarea ratei de filtrare glomerulară după *clearance*-ul creatininei

Este metoda cea mai des aplicată în practica clinică de determinare a RFG.

Creatinina este produsul metabolic al creatinei și fosfocreatinei (ambele aflîndu-se aproape în exclusivitate în țesutul muscular) și se elimină pe cale renală. Concentrația plasmatică a creatininei este determinată de echilibrul dintre formare (care este în funcție de masa musculară, la rîndul ei, în funcție de sex și vîrstă) și excreție, care se face aproape în exclusivitate prin filtrare glomerulară.

În conformitate cu ecuația (3) avem relația:

$$Cl_{CR} = U_{CR} \times V / P_{CR} \quad (4)$$

Deci, determinarea este destul de simplă - avem nevoie de debitul urinar al creatininei (de regulă, se face dintr-o colecție urinară de 24 ore) și de o singură probă sanguină pentru concentrația plasmatică a creatininei.

Valorile normale ale  $Cl_{CR}$ , corectat și raportat la suprafața corporală, sînt  $110 \pm 20$  ml/min pentru femei și  $130 \pm 20$  ml/min pentru bărbați.

## Estimarea ratei de filtrare glomerulară după nivelul creatininemiei

### *RFG în calitate de determinantă a creatininemiei*

Deja a fost menționat (vezi argumentarea la ecuația 1), că cantitatea de creatinină filtrată renal ( $P_{CR} \times RFG$ ) este aproximativ egală cu cantitatea de substanță eliminată cu urina în aceeași unitate de timp. În lipsa unor afecțiuni musculare, cantitatea de creatinină formată în mușchi la fiecare persoană rămîne relativ stabilă. Astfel că sînt corecte următoarele afirmații:

$$P_{CR} \times RFG = \text{constantă} \quad (5)$$

sau

$$P_{CR} = \text{constantă}/RFG \quad (6)$$

Deci, între RFG și creatininemie există o relație invers proporțională, prin urmare, scăderea filtrării glomerulare va conduce la majorarea creatininemiei.

Să exemplificăm aceasta prin următoarea situație. Un bărbat tînăr are RFG de 120 ml/min (aproximativ 172 l/24 ore) și o excreție de creatinină constant egală cu 1800 mg/24 ore (= 15930 μmol/24 ore). Creatininemia va fi de:

$$P_{CR} = 15930 \mu\text{mol} / 172 \text{ l}/24 \text{ ore} = 92 \mu\text{mol/l} \quad (7)$$

Atunci, cînd la acest bărbat RFG se va reduce cu 50% (60 ml/min - aproximativ 86 l/24 ore), iar producția endogenă de creatinină va rămîne aceeași (1800 mg/24 ore = 15930 μmol/24 ore), nivelul creatininei plasmatice va spori la:

$$P_{CR} = 15930 \mu\text{mol} / 86 \text{ l}/24 \text{ ore} = 184 \mu\text{mol/l} \quad (8)$$

Aceasta permite a folosi în observarea dinamică a aceluiași bolnav în calitate de *indice al masei nefronale*, nivelul **creatininemiei**, parametru simplu de efectuat, la cost redus și care intră în analiza biochimică de rutină. Se ține cont de neajunsurile metodei (vezi *figura 3.3*), astfel încît, creatininemia este un indiciu relativ bun de observare a evoluției nefropatiilor atît timp, cît rămîne în limitele normale. În stadiul avansat al afecțiunilor renale nici creatininemia, nici *clearance*-ul creatininei nu mai reflectă fidel scăderea ratei de filtrare glomerulară.

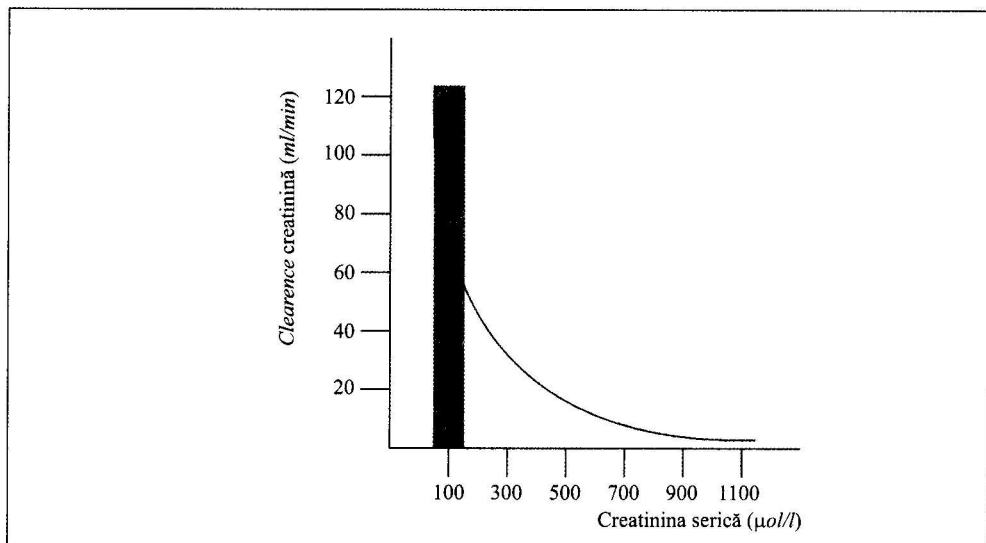


Fig. 3.3

Relația dintre creatininemie și *clearance*-ul creatininei.

Valorile creatininemiei sînt încă în limite normale, deși *clearance*-ul creatininei scade cu 50-60%.

### ***Masa musculară în calitate de determinantă a creatininemiei***

Și mai puțin relevantă este creatininemia pentru evaluarea RFG la pacienții cu vîrsta, sexul, talia și ponderea diferită. Masa musculară diferită determină variate nivele de producere a creatininei endogene.

Prin calcule simple se poate vedea, că o creatininemie de  $133 \mu\text{mol/l}$  poate corespunde unei RFG de  $125 \text{ ml/min}$  la un bărbat de constituție athletică care elimină  $2700 \text{ mg}$  ( $23894 \mu\text{mol}$ ) creatinină pe 24 ore ( $\text{RFG} = \frac{\text{Debitul}_{\text{CR}}}{P_{\text{CR}}} = \frac{23894 \mu\text{mol}}{133 \mu\text{mol/l}} = 180 \text{ l/24 ore} = 125 \text{ ml/min}$ ), dar, cu același succes, și unei RFG de  $41 \text{ ml/min}$  la o femeie de constituție suplă, care elimină  $900 \text{ mg}$  ( $7965 \mu\text{mol}$ ) creatinină pe 24 ore ( $\text{RFG} = \frac{\text{Debitul}_{\text{CR}}}{P_{\text{CR}}} = \frac{7965 \mu\text{mol}}{133 \mu\text{mol/l}} = 60 \text{ l/24 ore} = 41 \text{ ml/min}$ ). Dacă pacienta aceasta, constant eliminînd  $900 \text{ mg}$  ( $7965 \mu\text{mol}$ ) creatinină pe 24 ore, ar avea RFG de  $120 \text{ ml/min}$ , atunci nivelul creatininei plasmatice ar fi de numai  $46 \mu\text{mol/l}$  ( $P_{\text{CR}} = \frac{7965 \mu\text{mol}}{120 \times 60 \times 24 \text{ l/24 ore}} = 46 \mu\text{mol/l}$ ).

Valori normale pentru creatinina plasmatică sînt considerate:

Bărbați  $70 - 114 \mu\text{mol/l}$  ( $8 - 13 \text{ mg/l}$ )

Femei  $53 - 88 \mu\text{mol/l}$  ( $6 - 10 \text{ mg/l}$ )

Băieți  $= 0,35 + \text{vîrsta în ani}/40$

Fete  $= 0,35 + \text{vîrsta în ani}/55$ .

## Clearance-ul creatininei calculat din creatininemie

Au fost propuse formule simple, care leagă vârsta, sexul, masa corporală și nivelul creatininemiei cu filtrarea glomerulară (RFG, sau mai exact în cazul dat este  $Cl_{CR}$ ). Cea mai larg aplicată este formula Cockcroft și Gault (1976):

$$Cl_{CR} = [(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea}] / (P_{CR} \times 72) \quad \text{pentru bărbați (9)}$$

$$Cl_{CR} = \{[(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea}] / (P_{CR} \times 72)\} \times 0,85 \quad \text{pentru femei (10)}$$

unde:

$Cl_{CR}$  este în *ml/min*, vârsta în ani, greutatea în *kg* și  $P_{CR}$  în miligrame pe decilitru (*mg/dl*).

## Măsurarea ratei de filtrare glomerulară după clearance-ul ureei

Rolul *clearance*-ului ureei în determinarea RFG și, prin aceasta, a numărului de nefroni rămași activi este nesemnificativ. Tehnic se efectuează similar *clearance*-ului creatininei, pentru care motiv se practică concomitent.

Deoarece ureea este supusă nu numai filtrării glomerulare, ci și secreției și reabsorbției în măsură variabilă în funcție de reabsorbția apei și de concentrația ADH, valorile RFG obținute din *clearance*-ul ureei se pot deosebi semnificativ de cele reale.

Valorile *clearance*-ului ureei sub 50 *ml/min* sînt considerate patologice.

**Nivelul ureei plasmatic** (valori normale 2,5-6,4 *mmol/l*) luat izolat este un indice și mai imperfect al funcției renale.

Ureea este sintetizată în ficat din amoniacul format în rezultatul metabolismului aminoacizilor, deci, este influențată de starea funcțională hepatică și de factori dietetici. În rinichi ureea este filtrată, apoi reabsorbită, dar și secretată, predominînd procesul de reabsorbție. Însă rata reabsorbției este dependentă de starea de hidratare, astfel că în condițiile de deshidratare, prin creșterea reabsorbției apei sporește și reabsorbția ureei, producînd o creștere a concentrației ureei plasmatic în lipsa oricărei disfuncții renale.

Ureea sanguină crește în condițiile de catabolism proteic sporit (infecții, traumatisme, diabet zaharat decompensat), a aportului mărit de proteine alimentare și la folosirea unor medicamente (sulfonamide, tetraciclină, acid

aminosalicilic, glucocorticoizi) și *scade* în hepatopatiile grave, mixedem, la aportul alimentar proteic redus, la folosirea unor medicamente (levodopa, streptomycină, acid ascorbic).

### **Măsurarea RFG după *marker*-ii exogeni ai filtrării**

Dintre substanțele cu un comportament renal ideal pentru determinarea filtrării glomerulare se aplică *inulina* - polimer al fructozei cu greutatea moleculară 5200 daltoni - care necesită administrare în doi timpi (o doză de încărcare - I timp - și în perfuzie pentru a contrabalansa cantitatea de inulină eliminată prin filtrare renală - II timp) și cateterismul vezical. Testul a fost modificat cu practicarea prelevărilor repetate de sânge și determinarea vitezei de micșorare a concentrației plasmatică în vederea evitării cateterismului vezical. Totuși, datorită dificultăților de ordin tehnic și costului înalt, *clearance*-ul inulinei nu se folosește decât în lucrul de cercetare.

În condițiile când *clearance*-ul creatininei arată rezultate nesatisfăcătoare, în clinicile specializate se apreciază RFG, folosind substanțe marcate cu izotopi radioactivi: cel mai frecvent  $^{131}\text{I}$  iotalamat,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  DTPA (acid dietilentriaminopentaacetic) sau EDTA (acid etilendiamintetraacetic) marcat cu  $^{51}\text{Cr}$  sau cu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Similar *clearance*-ului inulinei aceste probe se aplică, în special, în activitatea de cercetare.

### **Factorii care pot influența determinarea creatininei și a RFG**

Creatinina este nu numai filtrată, ci și secretată la nivelul tubului renal proximal: la subiecții sănătoși excreția tubulară atinge 5-10% din cantitatea filtrată de creatinină.

La bolnavii cu insuficiență renală avansată, odată cu progresarea bolii renale, fracția eliminată pe cale tubulară sporește considerabil și poate atinge 20-40-60% din toată cantitatea eliminată urinar, deci  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  supraestimează RFG cu această valoare foarte semnificativă. Secreția tubulară în timp variază inexplicabil la același pacient și între diverși indivizi, astfel că, gradul de supraestimare a RFG prin  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  este imprevizibil.

Unele medicamente, în special cimetidina și trimetoprimul, produc inhibiția competitivă a secreției tubulare de creatinină, prin aceasta cauzând majorarea concentrației plasmatică a creatininei ( $\text{P}_{\text{CR}}$ ) și scăderea *clearance*-ului ei ( $\text{Cl}_{\text{CR}}$ ), fără a influența RFG. Se consideră, că prin administrarea prealabilă

(cu 2 ore înainte de a începe colectarea urinei) a 1200 mg cimetidină se poate determina RFG reală, chiar și la bolnavii cu insuficiență renală moderată sau avansată.

Creatina în mușchi apare inclusiv și prin aportul cu alimentele (carnea). Prin prelucrare termică o parte variată a creatinei este transformată în creatinină și nimerește în sânge. De aceea, deși determinanta principală a creatininemiei este metabolismul muscular, o sursă de eroare în determinarea  $P_{CR}$  este carnea ingerată (care poate aduce pînă la 30% din cantitatea totală de creatinină excretată cu urina).

Creatinina este supusă și degradării extrarenale (în intestin sub acțiunea microflorei ea este transformată în metilamină și  $CO_2$ ), care poate crește foarte semnificativ în insuficiența renală.

Unele substanțe exogene pot da reacție pozitivă cu reagenții pentru creatinină. Dintre acestea cel mai des este vorba de cefalosporine, spironolactonă, cetone (în special, acetoacetatul).

## Explorarea irigatului sanguin renal

Determinarea irigatului sanguin renal este bazată pe determinarea *fluxului plasmatic renal (FPR)*.

Se folosesc substanțele, care au excreție exclusiv renală și sînt completamente extrase de către rinichi la o singură tură circulatorie (concentrația lor în vena renală este egală cu zero), nu sînt metabolizate în rinichi și nu modifică fluxul plasmatic renal. Mai des este folosită sarea sodică a acidului paraaminohipuric (PAH).

În conformitate cu principiul Fick (cantitatea de substanță care intră în organ este egală cu cantitatea de substanță ce părăsește organul - atunci cînd substanța nu este metabolizată la acest nivel) pentru acidul paraaminohipuric

$$P_{PAH} \times FPR = U_{PAH} \times V \quad (11)$$

unde:

- $P_{PAH}$  este concentrația substanței în plasmă
- $FPR$  este fluxul plasmatic renal ( $ml/min$ )
- $U_{PAH}$  este concentrația substanței în urină
- $V$  este debitul urinar ( $ml/min$ )

Astfel că:

$$FPR = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}} = Cl_{PAH} \quad (12)$$

Deci, fluxul plasmatic renal este egal cu *clearance*-ul PAH.

Întrucît nu tot sîngele intrat în artera renală irigă țesutul renal funcțional (o parte pleacă spre țesutul adipos, spre capsula renală, astfel că sîngele venelor ce drenează aceste țesuturi va conține o anumită cantitate de PAH), fluxul plasmatic determinat prin *clearance*-ul PAH a fost numit **flux plasmatic renal eficace** ( $FPR_{ef}$ ).

Cunoscînd fluxul plasmatic renal eficace și hematocritul (Ht), se poate calcula **fluxul sanguin renal eficace** ( $FSR_{ef}$ ):

$$FSR_{ef} = \frac{Cl_{PAH}}{1 - Ht} \quad (13)$$

deoarece  $(1 - Ht)$  este fracția volumului sanguin ocupată de plasmă.

Cunoscînd fluxul plasmatic renal eficace ( $FPR_{ef}$ ) și rata filtrării glomerulare (RFG) putem determina acea parte a fluxului plasmatic renal, care a fost filtrată în glomeruli - **fracția filtrată** ( $FF$ ):

$$FF = RFG/FPR_{ef} = Cl_{CR}/Cl_{PAH} \quad (14)$$

Există și alte metode de evaluare a irigatului sanguin renal (*clearance*-ul  $^{131}I$  hipuranului, *clearance*-ul diiodrastului, *clearance*-ul acidului 5 hidroxiindolacetic, *flow*-metrie electromagnetică, "spălarea" rinichiului de gaze inerte, tehnica protoxidului de azot *etc.*). Fiind laborioase și foarte costisitoare, ele însă nu aduc informație mai valoroasă din punct de vedere clinic față de rata filtrării glomerulare și nu sînt folosite decît în activitatea de cercetare.

## Explorarea funcției tubulare

Unele boli renale afectează inițial sau predominant nu glomerulii, ci structurile tubulointerstițiale, conducând spre disfuncția epitelului diferitor porțiuni ale tubului renal. Prin urmare, explorarea funcției tubilor renali proximali sau distali poate avea o semnificație clinică majoră.

### Explorarea reabsorbției tubulare

#### *Determinarea transportului maxim al glucozei*

Glucoza plasmatică este filtrată în glomeruli și apoi reabsorbită activ în tubii proximali. La normal, reabsorbția este completă (este reabsorbită toată glucoza); atunci când nivelul plasmatic atinge un anumit plafon (pragul reabsorbției), capacitatea mecanismelor de transport ( $T_m$ ) este depășită și glucoza restantă în tubi apare în urina finală.

Deoarece din punct de vedere al reabsorbției glucozei nu toți nefronii unui rinichi sînt egali (unii nefroni, "slabi", își saturează rapid capacitatea de transport al glucozei, alți nefroni, "puternici" își saturează mai greu capacitatea de transport al acestei substanțe), la o creștere progresivă a glicemiei (implicit și a nivelului glucozei în ultrafiltratul glomerular) primele urme de glucoză în urină apar după saturarea capacității de transport a nefronilor slabi (*figura 3.4*). Momentul când capacitatea de transport al glucozei a tuturor nefronilor este saturată corespunde *transportului maxim al glucozei* ( $T_{m_{GI}}$ ).

Devine clar că glucoza în urină poate apărea pe două căi principal diferite.

Prima, atunci când glicemia depășește un anumit nivel pragal (în jur de  $10 \text{ mmol/l}$ ) și glucoza nereabsorbită apare în urină - acesta este cazul diabetului zaharat rău controlat, care constituie de departe cea mai frecventă cauză a glucozuriei.

Cea de-a doua cale este deficiența mecanismului de reabsorbție tubulară a glucozei:  $T_{m_{GI}}$  scăzut semnifică și un nivel redus de glicemie pragală - glucoza va apărea în urină chiar și în condițiile unui nivel plasmatic normal (diabet zaharat nefrogen). Este cazul defectelor ereditare ale proteinelor ce determină reabsorbția glucozei în celulele epitelului tubilor proximali sau afectării funcției celulelor epiteliale în anumite boli (intoxicații cu metale grele, cistinoză).



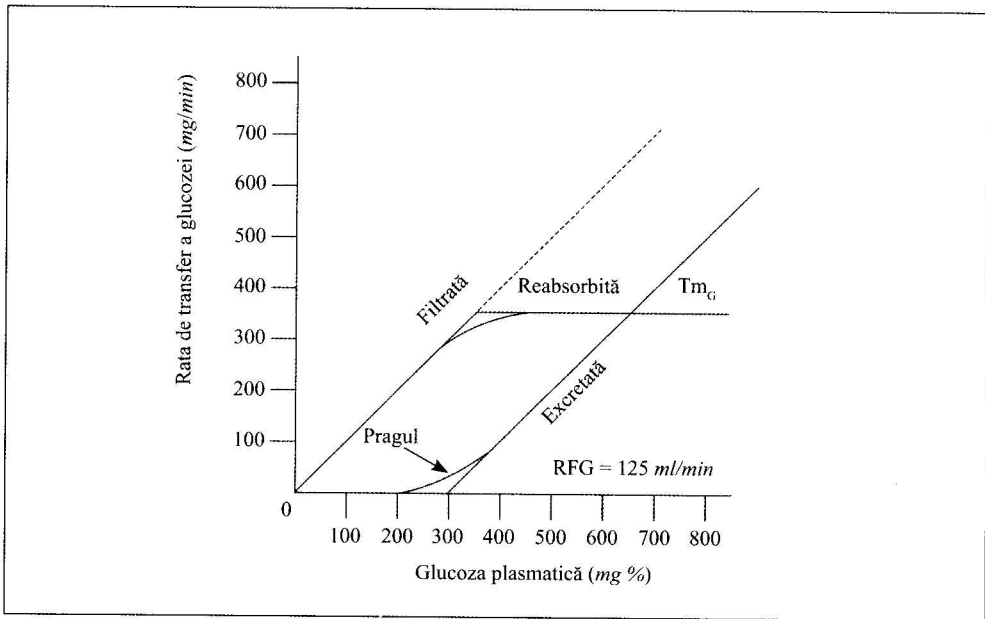


Fig. 3.4  
Relația dintre nivelul glucozei plasmatice și excreția glucozei cu urina.

Tehnica de lucru prevede administrarea unei cantități mari de glucoză (500 ml soluție 33% perfuzată în 30 min) cu determinarea glicemiei și glucozuriei (urina recoltată prin sondaj vezical) în eșantioanele recoltate la intervale de 10 minute. Se consideră media rezultatelor calculate pentru fiecare interval de timp în conformitate cu formula:

$$Tm_{GL} = (P_{GL} \times RFG) - (U_{GL} \times V) \quad (15)$$

Valorile normale ale transportului maxim transtubular al glucozei ( $Tm_{GL}$ ) sînt de  $375 \pm 80$  mg/dl pentru femei și  $323 \pm 64$  mg/dl pentru bărbați.

### Explorarea excreției tubulare

Substanțele secretate activ la nivel tubular (PAH, diiodrastul) sînt folosite pentru determinarea fluxului plasmatic renal eficace (pagina 106) datorită eliminării complete la prima tură circulatorie.

Această depurare totală nu este însă posibilă decît atunci, cînd concentrația plasmatică a substanței respective este mică. La concentrații ridicate, cantitatea

prezentată tubilor spre secreție activă depășește *capacitatea maximă de transport a tubilor* ( $Tm$ ), care poate fi măsurată în conformitate cu relația:

$$Tm_x = U_x \times V - P_x \times RFG \quad (16)$$

unde:

$Tm_x$  este capacitatea maximă de excreție tubulară a substanței X

$U_x$  este concentrația urinară a substanței X

$V$  este debitul urinar

$P_x$  este concentrația plasmatică a substanței X

$RFG$  este rata filtrării glomerulare

Pentru substanțele într-o anumită proporție legate de proteinele plasmatice apare un coeficient  $k$ , astfel că pentru PAH relația capătă următoarea expresie matematică (pentru PAH  $k = 0,83$ ):

$$Tm_{PAH} = U_{PAH} \times V - 0,83(P_{PAH} \times RFG) \quad (17)$$

Prin perfuzia PAH soluție 20% în doi timpi se realizează o concentrație ce depășește  $Tm_{PAH}$ , iar în probele de sînge și urină (sondaj vezical) recoltate la 30 minute se determină PAH, creatinina ( $RFG$  este egală cu  $Cl_{CR}$ ), volumul de urină (debitul urinar).

Valorile normale ale  $Tm_{PAH}$  sînt de 60-80 *mg/min* și constituie cea mai bună măsură a masei de țesut tubular funcțional.

### **Explorarea mecanismului de diluție și concentrare a urinei**

Menținerea izotoniei mediului intern este realizată prin travaliul osmotic al rinichiului de a economisi, în dependență de condiții, fie apa (funcția de concentrare), fie substanțele osmotice active (funcția de diluție a urinei).

Explorarea sumară a mecanismelor de economisire a apei sau a electroliților în practica clinică de rutină se face prin *densimetrie*.

Datorită simplității metoda persistă în pofida exactității limitate: greșeli de calibrare a urodensimetrului, corelația proastă dintre densitatea urinară și osmolaritatea ei în anumite circumstanțe (densitatea urinelor conținînd proteine, glucoză și substanțe de contrast iodinate este mult sporită față de cea estimată din osmolaritate; și din contra, urinile cu conținut bogat de uree au o densitate mai joasă față de osmolaritatea respectivă).

În condițiile absenței moleculelor dense, aprecierea aproximativă a osmolarității urinare se poate face reieșind din densitate, aplicînd formula:

$$\text{Osmolaritate} = (\text{Densitatea urinară} - 1000) \times 40 \quad (18)$$

Astfel, o densitate de 1020 corespunde unei osmolarități de:  $(1020 - 1000) \times 40 = 800 \text{ mOsm/kg}$ , iar o densitate de 1007 corespunde unei osmolarități de  $280 \text{ mOsm/kg}$ , deci, similare cu osmolaritatea plasmatică.

Cea mai simplă probă de explorare a capacității rinichiului de a concentra urina este *densimetria fracționată* (proba Castaigne). Se măsoară densitatea urinei emisă spontan timp de câteva zile, de către subiectul în condiții de alimentație normală și fără restricție hidrică. Variațiile normale ale densității sînt între 1002-1035. Pe grafic se înscrie diferența zilnică ( $D_d$ ) dintre  $D_{\max}$  și  $D_{\min}$  a zilei respective. La normal,  $D_d$  variază între 12 și 25 unități, în timp ce în insuficiența renală cronică  $D_d$  rămîne sub 10, datorită incapacității rinichiului de a se adapta încărcăturii osmotice diferite.

La *proba Zimnički* se determină volumul și se măsoară densitatea urinei recoltate la intervale de 4 ore, timp de 24 ore. La subiectul normal există oscilații mari ale volumului (predomină diureza în orele de zi) și ale densității între 1010 și 1025. În insuficiența renală cronică se atestă nicturia (predominarea diurezei din orele nocturne) și reducerea capacității de concentrație pînă la izostenurie.

### ***Clearance-ul apei libere și reabsorbția apei libere***

Apa liberă este definită ca apa distilată, ce nu conține solviți. În nefron apa liberă este generată în *segmentul de diluție* (porțiunea ascendentă a ansei și partea inițială a tubului distal - impermeabile pentru apă), unde solviții sînt reabsorbiți din ultrafiltrat fără apă.

Determinarea *clearance*-ului apei libere permite evaluarea capacității rinichiului de a concentra sau dilua urina. Este bazată pe următoarele raționamente.

În condițiile de nivel plasmatic redus de ADH toată apa liberă generată în porțiunea ascendentă a ansei și partea inițială a tubului distal este excretată (deoarece nu poate fi reabsorbită în ducturile colectoare). Urina este hipoosmotică, iar *clearance*-ul apei libere este pozitiv.

Atunci cînd nivelul plasmatic de ADH este ridicat toată apa liberă generată în porțiunea ascendentă a ansei și partea inițială a tubului distal se reabsoarbe în partea finală a tubului distal și în ducturile colectoare. Urina este hiperosmotică, iar *clearance*-ul apei libere este negativ.

*Clearance*-ul apei libere poate fi calculat după formula:

$$Cl_{H_2O} = V - Cl_{osm} \quad (19)$$

$$Cl_{H_2O} = V - U_{osm} \times V/P_{osm} \quad (20)$$

unde:

$Cl_{H_2O}$  este *clearance*-ul apei libere (*ml/min*)

$V$  este debitul urinar (*ml/min*)

$Cl_{osm}$  este *clearance*-ul osmolilor (*ml/min*)

$U_{osm}$  este osmolaritatea urinară (*mOsm/l*)

$P_{osm}$  este osmolaritatea plasmatică (*mOsm/l*)

Deci *clearance*-ul apei libere este **pozitiv** în situația când nivelul de **ADH este redus** (sau ADH este ineficient) și urina este hipoosmotică. Toată apa liberă generată în porțiunea de diluție a nefronului este excretată cu urina, deoarece în astfel de condiții partea finală a tubului distal și ducturile colectoare sînt impermeabile pentru  $H_2O$ .

*Clearance*-ul apei libere este **negativ** în situația când **nivelul de ADH este crescut** și urina este hiperosmotică. Toată apa liberă generată în porțiunea de diluție a nefronului (și chiar mai multă) este reabsorbită în partea finală a tubului distal și ducturile colectoare. Pentru a evita incomoditățile legate de termenul "*clearance negativ*" se introduce termenul "reabsorbția apei libere" ( $T_{H_2O}$ ), care este egal numeric cu  $Cl_{H_2O}$ , însă are semnul opus (adică semnul plus pentru  $Cl_{H_2O}$  negativ și viceversa).

$Cl_{H_2O}$  **egal cu zero** înseamnă că nu are loc excreția apei libere; urina are osmolaritatea egală cu cea a plasmelor (izostenurie). *Clearance*-ul apei libere egal cu zero se întâlnește doar sub tratament cu diureticele de ansă, care blochează reabsorbția natriului în porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle. Deoarece nu se reabsorb solviții la acest nivel, nu are loc generarea apei libere și, prin urmare, ea nici nu poate fi excretată. Prin urmare, capacitatea de diluție a urinei (ca răspuns la încărcătura hidrică) este afectată la pacienții tratați cu diuretice de ansă. La fel și capacitatea de concentrație în condițiile aportului hidric redus este scăzută, deoarece diureticele de ansă afectează generarea gradientului osmotic corticomedular (inhibînd co-transportul  $Na^+K^+2Cl^-$  și mecanismul de concentrare prin contracurent).

## Proba de concentrație

O evaluare exactă a funcției renale se face prin *proba de concentrație a urinei*.

*Principii.* În timpul unei încărcături cu apă rinichiul normal răspunde rapid, asigurând un bilanț hidric nul prin emiterea urinelor diluate (osmolaritatea joasă datorită concentrației mici de solviți). Și din contra, în condițiile aportului hidric redus, rinichiul normal excretă foarte puțină apă: urina este concentrată și cu osmolaritate crescută. Prin urmare, rinichiul adaptează eliminarea apei la aportul existent în vederea menținerii izotoniei (osmolarității constante) mediului interior.

Această reglare este controlată de către hormonul antidiuretic (ADH) secretat în neurohipofiză în condițiile creșterii osmolarității plasmei sau de scădere a volumului sanguin. ADH face tubul colector permeabil pentru apă, ceea ce permite reabsorbția ei în nefronul distal (cu condiția că concentrația particulelor osmotice active în țesutul peritubular este mai mare față de osmolaritatea urinei care trece prin tubul colector). Deci este necesar un gradient osmotic cortico-papilar în medulară. Apa se deplasează din regiunea cu osmolaritatea redusă spre zona cu osmolaritatea mai mare.

Eliminarea urinară a particulelor osmotice pe 24 ore în condițiile de alimentare normală nu oscilează mult de la o zi la alta, osmolaritatea urinei fiind determinată în special de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  și uree.

Prin urmare, pentru buna exercitare a funcției de concentrare sînt necesare unele condiții:

- concentrația ADH să poată spori în condițiile de restricție a apei;
- receptorii pentru ADH din tubii colectori să fie funcționali;
- prezența unui gradient osmotic de concentrație cortico-papilar;
- debitul osmolilor în tubul renal să nu fie foarte ridicat.

Asfel, probele de concentrare a urinei au drept scop nu numai punerea în evidență a alterărilor funcției de concentrare, ci și stabilirea mecanismelor ce le determină:

- 1) diminuarea secreției ADH:
  - diabet insipid hipofizar (total sau parțial);
- 2) mărirea sarcinii osmolare pe nefron:
  - hiperglicemie;
  - aport exagerat de proteine cu alimentele;
  - insuficiență renală cronică;

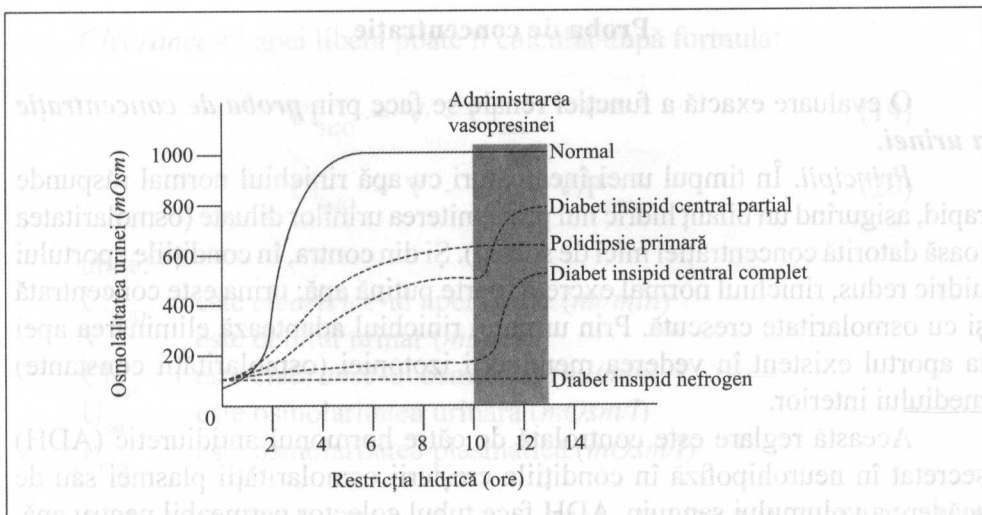


Fig. 4.5  
Modificarea osmolalității urinare în proba de concentrație.

3) insensibilitatea ducturilor colectoare la concentrații normale de ADH:

- diabet insipid renal;
- nefropatii ce interesează interstițiul și medulara (nefropatii interstițiale, amiloidoză, polichistoză), hipercalcemia și hipokaliemia (prin suprimarea gradientului cortico-papilar necesar);
- alterarea medicamentoasă a receptorilor (litium, demedociclina).

#### Tehnică

Bolnavul se află în condiții de restricție hidrică completă 15 ore, ceea ce mărește osmolaritatea plasmatică, care la rândul său stimulează secreția hipofizară de ADH. Se colectează urina de la ora a 12-a la ora a 15-a de restricție hidrică, în care se măsoară volumul și osmolaritatea. De asemenea se prelevă sânge la ora a 12-a și la ora a 15-a de restricție pentru determinarea osmolarității plasmatică și concentrației ADH.

#### Rezultate

##### La normal:

- debitul urinar scade sub 0,6 ml/min;
- osmolaritatea plasmatică rămâne normală - sub 298 mOsmol/l;
- osmolaritatea urinară depășește 850 mOsmol/l;
- raportul osmolarității urinare la cea plasmatică ( $U_{osm}/P_{osm}$ ) este între 3 și 4;
- concentrația plasmatică a ADH este între 3 și 6 pg/ml.

### ***În tulburarea de reabsorbție a apei:***

- debitul urinar rămîne crescut;
- osmolaritatea urinară crește slab, rămînînd relativ joasă;
- osmolaritatea plasmatică crește progresiv, atîngînd 325  $mOsmol/l$  în cazurile severe;
- raportul  $U_{osm}/P_{osm}$  este mic, eventual sub 1;
- greutatea corporală scade cu 1-2 kg, iar natriemia poate depăși 144  $mmol/l$ ;
- concentrația plasmatică a ADH poate fi crescută (tulburarea de reabsorbție a apei la nivel renal) sau diminuată (tulburarea de reabsorbție a apei de origine hipofizară).

### ***În cazul diurezei osmotice:***

- debitul urinar este în jur de 2  $ml/min$ ;
- osmolaritatea plasmatică tinde să sporească;
- osmolaritatea urinară rămîne în jur de 300-350  $mOsmol/l$ ;
- raportul  $U_{osm}/P_{osm}$  este în jur de 1;
- concentrația plasmatică a ADH este crescută peste 6  $pg/ml$ .

### ***Interpretare***

Proba de concentrație este indicată *pentru evaluarea unei poliurii*.

Se va ține cont de faptul că ***proba de concentrație poate fi periculoasă la bolnavii cu insuficiență renală cronică*** și nici nu furnizează prea multă informație suplimentară la acești bolnavi - funcția de concentrare este neapărat compromisă în cazurile cu scădere considerabilă a filtrării glomerulare.

În cazul cînd restricția hidrică din cursul probei se soldează cu urini de concentrație normală este vorba de o *poliurie prin aport crescut de apă (potomanie, polidipsie primară)*. În aceste situații osmolaritatea plasmatică rămîne permanent normală.

Cazurile cu incapacitate de concentrare a urinei (raportul  $U_{osm}/P_{osm}$  poate fi chiar sub 1, osmolaritatea plasmatică crescută semnificativ pe parcursul probei iar greutatea corporală scăzută, apărînd o deshidratare importantă, uneori chiar periculoasă, dacă proba nu este oprită la timp) semnaleză pierderea renală a apei, însă nu definesc natura tulburării. În condițiile de imposibilitate a dozării ADH prin radioimunoanaliză, la precizarea diagnosticului contribuie ***proba cu vasopresină*** (la sfîrșitul probei de concentrație se administrează s.c. 5 UA de vasopresină sau pe cale nazală analogul sintetic al ei).

Dacă după administrarea hormonului scade diureza și se stabilizează greutatea corpului, crește osmolaritatea urinei, atunci se confirmă insuficiența secreției de ADH de origine hipofizară. Când administrarea hormonului nu aduce nici o schimbare, se stabilește diagnosticul de diabet insipid nefrogen.

Interpretarea valorilor ADH în plasmă, determinate prin radioimunoanaliză în cursul probei de concentrație, este următoarea:

- între 3 și 6  $pg/ml$  valori normale;
- sub 3  $pg/ml$  valori joase în cadrul diabetului insipid hipofizar parțial;
- sub 0,5  $pg/ml$  valori prăbușite în cadrul diabetului insipid hipofizar total;
- peste 12  $pg/ml$  valori crescute în cadrul diabetului insipid renal.

### Proba de diluție

Prin proba de diluție se apreciază capacitatea rinichiului de a excreta încărcătura hidrică. Ea este argumentată doar în situația când rinichii sînt neafecțați și, prin urmare, evaluează reglarea hormonală a excreției apei, în particular - inhibarea secreției ADH (deoarece în caz de afecțiune renală prezentă capacitatea de diluție este neapărat afectată, cît și capacitatea de concentrație). Proba nu este recomandată în insuficiența suprarenaliană; la bolnavii cu anxietate sau cu dureri rezultatele sînt modificate prin secreția ADH la acești stimuli.

Se administrează *per os* rapid (timp de 20 min) 20 ml apă/kgc, dar nu mai mult de 1200 ml și se colectează urina la fiecare 60 min pe parcursul a 3 ore consecutive.

La normal debitul urinar sporește, osmolaritatea urinară scade sub 80  $mOsmol/l$  (sau densitatea sub 1003), raportul osmolarității urinare către cea plasmatică ( $U_{osm}/P_{osm}$ ) este sub 0,2, iar concentrația plasmatică a ADH tinde spre zero (sub 1,5  $pg/ml$ ). Masa corporală revine la cea inițială în aproximativ 2 ore.

În caz de *tulburare a excreției apei* debitul urinar nu sporește și osmolaritatea urinară rămîne crescută, iar osmolaritatea plasmatică scade (cu raportul  $U_{osm}/P_{osm}$  sub 0,5), la fel ca și natriemia. Masa corporală nu revine la valoarea premergătoare probei în timpul convenit. Pentru interpretarea corectă a testului este necesară dozarea ADH.



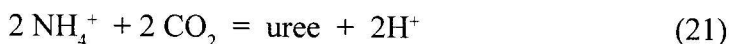
## Explorarea mecanismului de acidifiere a urinei

Deoarece doar o mică parte din cantitatea de acid excretată urinar se află sub forma de ioni  $H^+$  liberi (majoritatea aflându-se sub formă de ion de amoniu și de aciditate titrabilă în legătura cu tamponul fosfat), pH-ul urinar în analiza de rutină este puțin important pentru aprecierea funcției renale și, cu atât mai mult, pentru aprecierea echilibrului acido-bazic al organismului.

Capacitatea renală de a regla metabolismul acido-bazic se evaluează prin teste speciale.

### ***Proba de acidifiere cu $NH_4Cl$***

Prevede crearea unei acidoze tranzitorii și evaluarea răspunsului renal la această încărcătură metabolică.  $NH_4Cl$  disociază în ion de  $Cl^-$  și ion de  $NH_4^+$ ; ultimul în timpul pasajului hepatic este metabolizat în uree și proton conform ecuației:



astfel că 1 *mmol* de  $NH_4Cl$  aduce 1 *mmol*  $H^+$ .

De notat, că în toate cazurile de acidoză metabolică spontană cu rezerva alcalină scăzută (concentrația plasmatică de  $HCO_3^-$  sub 20 *mmol/l*) administrarea clorurii de amoniu nu este necesară (chiar poate fi periculoasă). În general, proba de încărcare cu clorură de amoniu este rezervată numai cazurilor de suspectare a unei disfuncții tubulare, dar care sînt însoțite doar de tulburări moderate ale RFG.

Clorura de amoniu este administrată oral în doza de 1 g (fiecare gram conține 18 *mmol*  $H^+$ ) la 10 kilograme corp. Urina prelevată la fiecare 2 ore timp de 8 ore este analizată pentru  $HCO_3^-$  (se recalculează din  $pCO_2$ , urina fiind colectată sub un strat de ulei în vederea prevenirii volatilizării  $CO_2$ ), amoniu, fosfat, pH și aciditate titrabilă. În sânge se dozează  $pCO_2$ , amoniul, fosfații, pH și creatinina.

La sănătos pH urinar coboară sub 5,2, aciditatea titrabilă și amonuria cresc mult, bicarbonații dispar aproape complet din urină. Răspunsul anormal constă în pH urinar peste 5,2 (cu toate că pH plasmatic scade față de inițial) însoțit de o creștere mai modestă a excreției de amoniu și a acidității titrabile și *mărturisește acidoza tubulară*, fără a permite însă a localiza perturbarea pe tubul proximal sau distal (pentru aceasta este nevoie de testul încărcării alcaline).

Proba de acidifiere cu clorură de amoniu nu este indicată bolnavilor cu insuficiență renală, însă, dacă se efectuează la acești pacienți, arată o scădere a pH urinar sub 5,2, dar cu o sporire inadecvată a amonuriei și acidității titrabile urinare.

La pacienții care nu tolerează  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sau la cei cu ciroză hepatică se poate face testul cu clorura de calciu (2 mmol/kg dizolvată în apă), care provoacă pierderea bicarbonaților pe cale intestinală și acidoză metabolică secundară.

### ***Proba de încărcare cu alcaline***

Prin infuzii de bicarbonat sodic (mai rar prin încărcare orală) se crează concentrații de  $\text{HCO}_3^-$  ce depășesc *capacitatea maximă de reabsorbție a tubilor proximali* ( $Tm_{\text{HCO}_3^-}$ ), care la normal este în jur de 25 mmol/l. În urina prelevată repetat se dozează  $\text{pCO}_2$  (concentrația  $\text{HCO}_3^-$  se recalculează din  $\text{pCO}_2$ ), creatinina și pH.

Deoarece:

$$\text{HCO}_3^- \text{ reabsorbit} = \text{HCO}_3^- \text{ reabsorbit} - \text{HCO}_3^- \text{ reabsorbit} \quad (22)$$

prin substituție obținem:

$$Tm_{\text{HCO}_3^-} = (P_{\text{HCO}_3^-} \times \text{RFG}) - (U_{\text{HCO}_3^-} \times V) \quad (23)$$

și deci, avînd măsurătorile din timpul probei, putem calcula  $Tm_{\text{HCO}_3^-}$  la pacientul respectiv.

La bolnavii cu acidoza tubulară distală  $Tm_{\text{HCO}_3^-}$  este normal sau crescut, pe cînd la cei cu acidoza tubulară proximală  $Tm_{\text{HCO}_3^-}$  este scăzut (tubul proximal nu este capabil să secrete  $\text{H}^+$  în cantitățile necesare pentru a reabsorbi tot bicarbonatul).

## **Determinarea enzimuriei**

Datorită costului înalt metoda se aplică mai mult cu scop de cercetare, în special, pentru evaluarea nefrotoxicității medicamentelor sau în medicina muncii pentru evaluarea intoxicațiilor profesionale cu cadmiu, săruri de crom și alți poluanți industriali cu nefrotoxicitate exprimată.

Se determină enzimele prezente în celulele epitelului tubular și capabile să apară în urină în rezultatul afecțiunilor minore. Mai des se folosește determinarea N-acetil-beta-glucozaminidazei.

Tabelul 3.1  
**EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ RENALĂ**

Indicator, definiție	Simbol de calcul	Formula	Valori normale
<u>FILTRAREA GLOMERULARĂ</u>			
1. Creatinina plasmatică	$P_{CR}$		70 – 114 $\mu\text{mol/l}$ (b) 53 – 88 $\mu\text{mol/l}$ (f)
2. Ureea plasmatică	$P_{UR}$		2,5 - 6,4 $\text{mmol/l}$
3. Clearance creatinină endogenă	$Cl_{CR}$	$U_{CR} \times V / P_{CR}$	80-125 $\text{ml/min}$ (f) 90-140 $\text{ml/min}$ (b)
Volumul virtual de plasmă, pe care rinichiul este capabil să-l depureze de creatinină într-un minut			
4. Clearance inulină	$Cl_{IN}$	$U_{IN} \times V / P_{IN}$	130±30 $\text{ml/min}$
Volumul virtual de plasmă, pe care rinichiul este capabil să-l depureze de inulină într-un minut			
5. Clearance manitol	$Cl_m$	$U_m \times V / P_m$	120-130 $\text{ml/min}$
<u>IRIGAȚIA RENALĂ</u>			
1. Flux plasmatic renal eficace	$FPR_{ef}$	$U_{PAH} \times V / P_{PAH}$	600 $\text{ml/min}$
2. Flux sanguin renal eficace	$FSR_{ef}$	$Cl_{PAH} / (1-Ht)$	1200 $\text{ml/min}$
3. Frația filtrată	FF	$Cl_{CR} / Cl_{PAH}$	19±4 %
Acea parte a fluxului plasmatic renal, care a fost filtrată în glomeruli			
<u>REABSORBȚIA TUBULARĂ</u>			
Transportul maxim al glucozei	$Tm_{GL}$	$P_{GL} \times RFG - U_{GL} \times V$	375±80 $\text{mg/min}$ (f) 323±64 $\text{mg/min}$ (b)
<u>SECRETIA TUBULARĂ</u>			
Transportul maxim al acidului paraaminohipuric	$Tm_{PAH}$	$P_{GL} \times RFG - 0,83(U_{GL} \times V)$	60-80 $\text{mg/min}$
<u>CONCENTRAREA URINEI</u>			
1. Densitatea urinară maximă			> 1018
2. Densimetria fracționată	Dd		12 - 25 unități
3. Proba Zimnițki			
4. Osmolalitatea urinară maximă	$U_{osm}$		> 800 $\text{mOsm/kg}$
5. Raportul dintre osmolalitatea urinară și osmolalitatea plasmei	$U_{osmol} / P_{osmol}$		> 1,0
6. Clearance-ul apei libere	$Cl_{H_2O}$	$V - U_{osm} \times V / P_{osmol}$	<0 (negativ)

Rezultate fals pozitive (lipsa afectării tubulare) apar în urma creșterii permeabilității glomerulare (sindromul Goodpasture) sau creșterii nivelului enzimei în plasmă (pancreatite), în tumorile tractului urinar și în piurie.

### **Determinarea în urină a unor proteine**

Proteinele cu masa moleculară mică sînt filtrate la nivelul glomerulilor, apoi reabsorbite și degradate la nivelul tubilor. Apariția lor în urină (în condițiile cînd nivelul plasmatic rămîne normal) semnalează disfuncția tubulară proximală.

În practica clinică se folosește dozarea urinară a  $\beta_2$ -microglobulinei prin test ELISA.

### **Examinarea imagistică**

Prin metode imagistice se obține vizualizarea numărului, a dimensiunilor și topografiei rinichilor, identificarea prezenței și nivelului obstrucției căilor urinare, vizualizarea arterelor și venelor renale, detectarea formațiunilor de volum, evaluarea funcției separate a fiecărui rinichi și a funcției regionale, ghidarea puncției bioptice renale.

### **Ultrasonografia**

Este o metodă importantă neinvazivă de evaluare anatomică a rinichilor și a sistemului colector. Permite măsurarea dimensiunilor longitudinale și transversale ale rinichilor, vizualizarea cortexului, medularei, piramidelor renale. Ureterele se vizualizează doar cînd sînt dilatate. Vizualizarea este independentă de funcția renală, astfel că se poate folosi și în insuficiența renală, cînd acumularea substanței de contrast sau a radiofarmaceuticului este redusă.

Este utilă, în mod special, în diagnosticarea maselor renale, chisturilor și dilatărilor sistemului colector (hidronefroză), în depistarea colecțiilor lichidiene paranefrice și pentru ghidarea puncției bioptice renale, în localizarea și evaluarea obstrucțiilor de căi urinare (inclusiv și pentru aprecierea funcției de evacuare a vezicii) și în examinarea prostatei (cu proba transrectală).

**Dopplerografia** (inclusiv și *duplex-dopplerografia*) permite estimarea vitezelor fluxului sanguin în anumite porțiuni ale vaselor, fiind utilă în diagnosticarea afecțiunilor arterelor și venelor renale. Din motive tehnice un

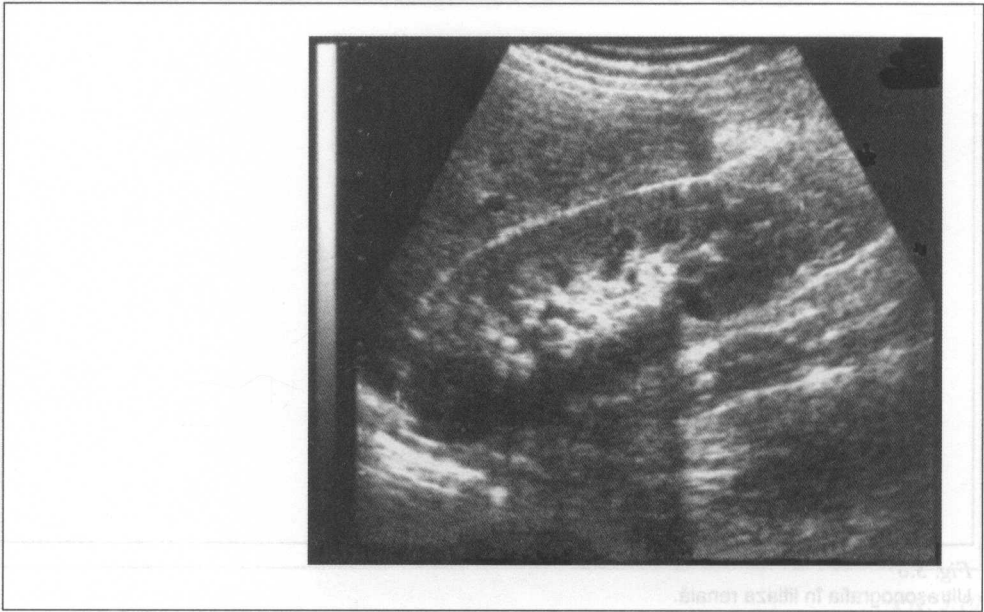


Fig. 3.6  
 Ultrasonografia renală. Secțiune longitudinală prin rinichi.



Fig. 3.7  
 Ultrasonograma în rinichiul polichistic. Rinichiul este mult mărit (lungimea 16 cm, lățimea 8,7 cm); se pot observa multiple chisturi de diverse dimensiuni - de la câțiva milimetri pînă la 4,8 cm în diametru. (Colecția doctor în medicină Eftodi M.)

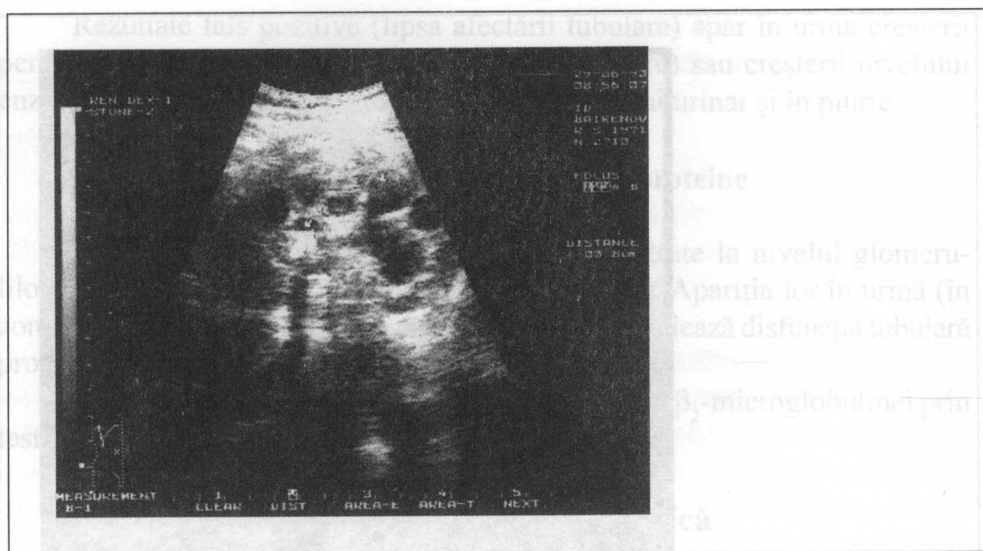


Fig. 3.8

Ultrasonografia în litiaza renală.

Se poate observa o formațiune hiperecogenă cu diametrul de 8 mm și cu un con de umbră bine pronunțat. Dilatarea calicelor și bazinetului renal semnaleză hidronefroza.

(Colecția doctor în medicină Eftodi M.)

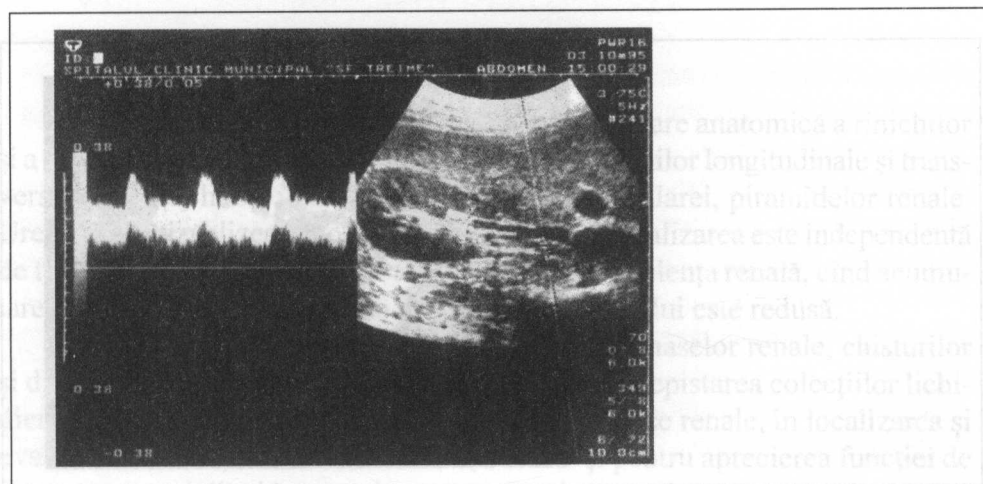


Fig. 3.9

Duplex-dopplerograma arterei renale.

Pe dreapta imaginea bidimensională a rinichiului și vaselor renale cu marker-ul dopplerului pulsati în lumenul arterei renale. Pe stînga dopplerograma circuitului în artera renală.

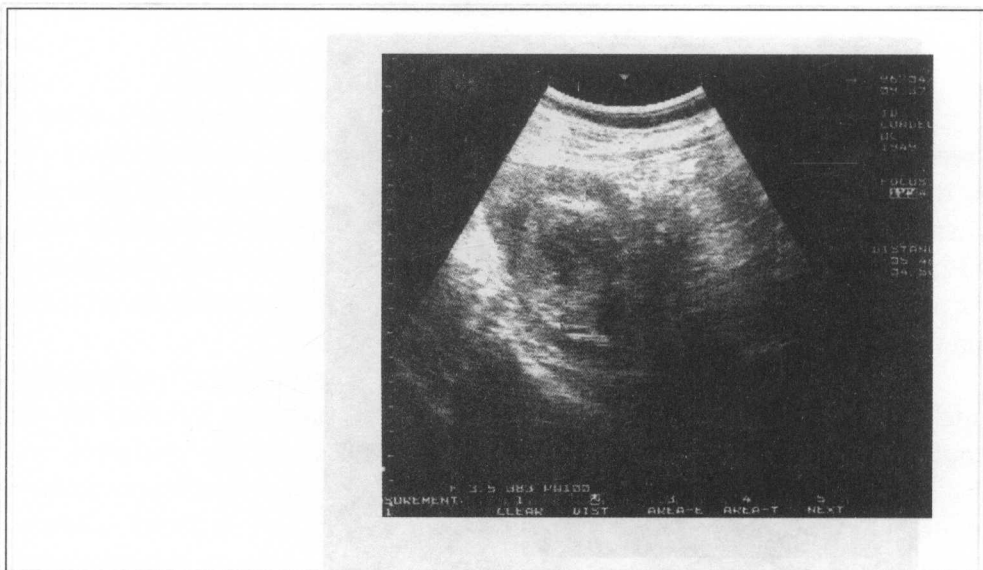


Fig. 3.10

Ultrasonograma în tumoare renală (hiper nefrom, confirmare intraoperatorie). Se poate observa o formațiune (54 x 45 mm) neomogenă cu sectoare hiper- și hipocogene și contur neregulat. (Colecția doctor în medicină Eftodi M.)

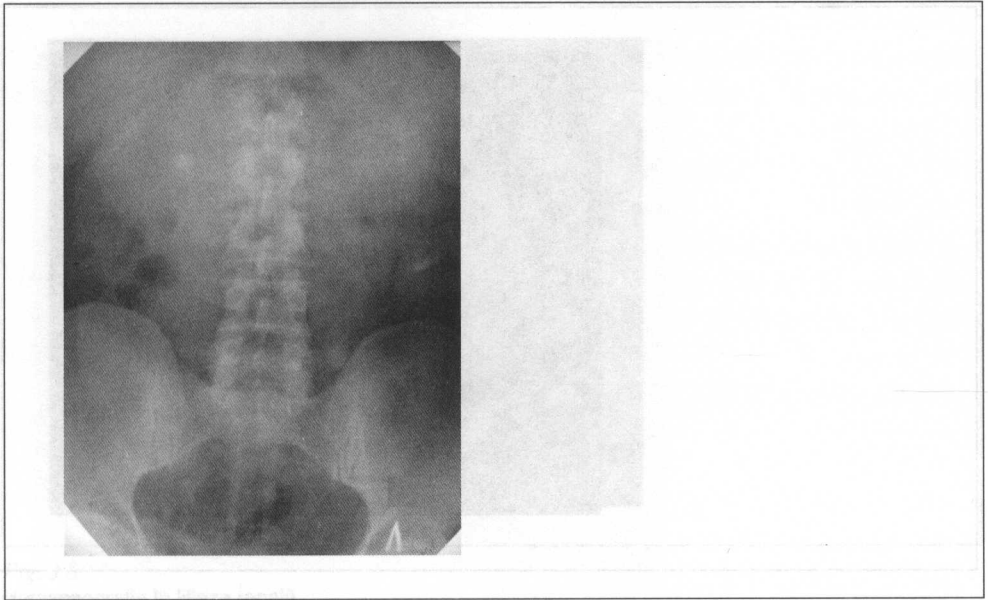
examen satisfăcător al vaselor renale poate fi obținut doar la aproximativ 60% pacienți, astfel că, rezultatul negativ nu permite excluderea leziunii în porțiuni mai distale sau, eventual, în vasele arteriale accesorii.

Este procedura imagistică de elecție la pacienții cu insuficiență renală acută inexplicabilă, cu diabet zaharat, cu risc sporit de reacții adverse la substanța de contrast, la gravide și în diagnosticarea polichistozei renale.

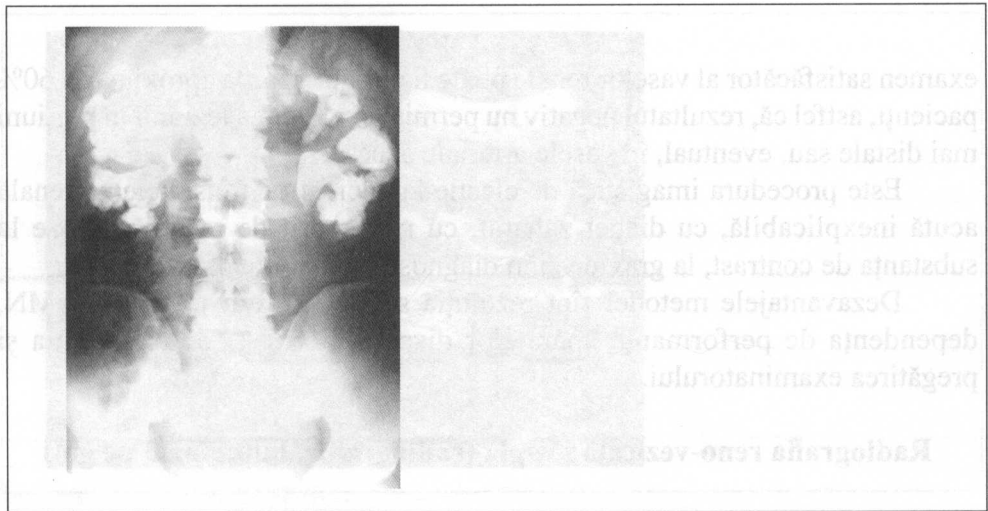
Dezavantajele metodei sînt rezoluția spațială inferioară TC și RMN, dependența de performanța aparatelor disponibile cît și de experiența și pregătirea examinatorului.

### **Radiografia reno-vezicală simplă (radiografia abdominală pe gol)**

Permite aprecierea dimensiunilor și formei rinichilor (dacă nu se suprapun gazele din intestin), care la normal au aproximativ 12 cm în lungime (3 corpi vertebrali), rinichiul drept fiind mai mic cu 1 cm. În cazurile cînd marginile renale sînt neclare vizualizarea se poate ameliora prin tomografie convențională.



**Fig. 3.11**  
Radiografia abdominală pe gol arată un calcul pielic pe dreapta.  
(Colecția doctor Elena Volcovski)



**Fig. 3.12**  
Radiografie renală simplă.  
Bilateral calculi multipli care repetă sistemul pielocaliceal - "calculi coraliformi".  
(Colecția doctor Elena Volcovski)



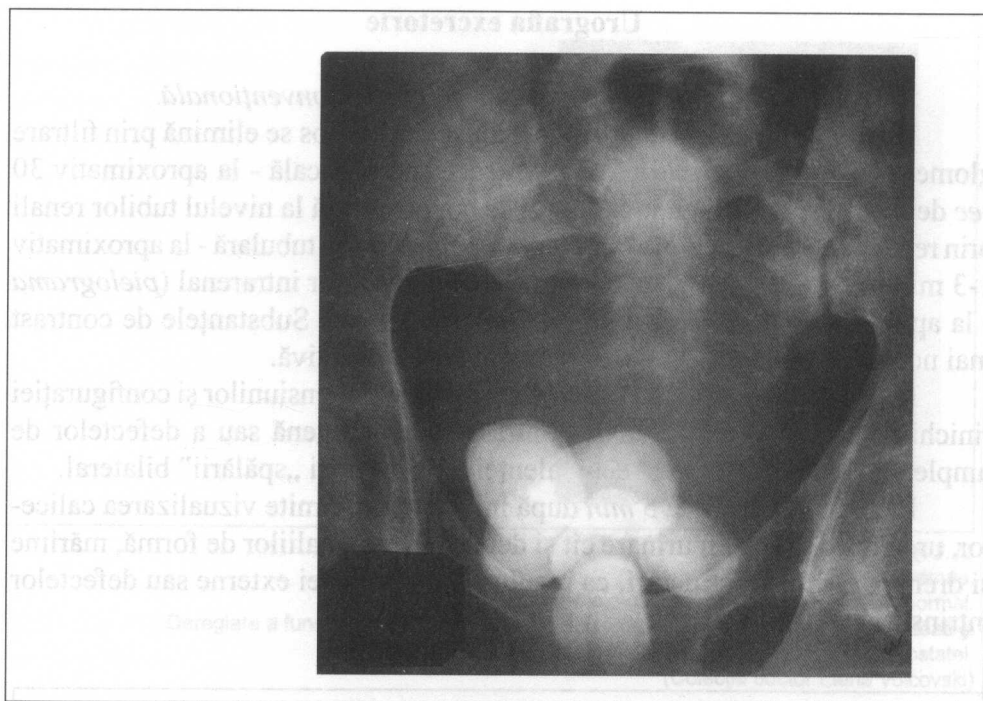


Fig. 3.13  
Radiografie vezicală simplă. Calculi vezicali.  
(Colecția doctor Elena Volcovski)

Deși pentru aprecierea dimensiunilor renale actualmente este folosită ultrasonografia (prin care mai pot fi evaluate și modificările structurale din căile urinare), totuși, radiografia abdominală pe gol obligatoriu precede urografia (excretorie sau ascendentă).

Se poate observa agenezia unui rinichi. Majorarea dimensiunilor ambilor rinichi orientează spre polichistoză, mielomul multiplu, limfoame, amiloidoză sau hidronefroză. Ambii rinichi de dimensiuni reduse sugerează stadiul avansat al leziunilor sclerozante (glomerulonefrită, nefrită tubulointerstițială, nefroangioscleroză). Majorarea unilaterală a rinichiului este suspectă de neoplazie, chist sau hidronefroză, în timp ce micșorarea unilaterală poate apărea în hipoplazie, în pielonefrită sau prin ischemie renală.

La fel se pot vizualiza calculii radioopaci renali, ureterali sau vezicali (uneori mascați pe urogramele ce urmează). Localizarea exactă renală sau extrarenală a opacităților suspecte de calculi poate necesita radiografie de profil sau în expir și în inspir.

## Urografia excretorie

Sinonime: *urografia intravenoasă, urografia convențională.*

Substanța de contrast iodată introdusă intravenos se elimină prin filtrare glomerulară (realizînd *nefrograma precoce* sau corticală - la aproximativ 30 sec de la injectarea rapidă în bolus) și se concentrează la nivelul tubilor renali prin reabsorbția apei (realizînd *nefrograma tardivă* sau tubulară - la aproximativ 1-3 minute) cu trecerea ulterioară în sistemul colector intrarenal (*pielograma* - la aproximativ 7-9 minute), în uretere și în vezică. Substanțele de contrast mai noi se elimină parțial și prin secreție tubulară activă.

Nefrograma permite detectarea numărului, dimensiunilor și configurației rinichilor, eventual, a ariilor de contrastare neomogenă sau a defectelor de umplere, a simultanietății și echivalenței opacifierii și „spălării” bilateral.

Pielograma apare la 5 min după injectare și permite vizualizarea calicelor, ureterelor și vezicii urinare cît și detectarea anomaliilor de formă, mărime și drenaj ale acestor structuri, ca rezultat al compresiei externe sau defectelor intrinseci.



Fig. 3.14

Urografie excretorie.

Rinichiul stîng de aspect normal. Hipotonia calicelor, bazinetului pe dreaptă – pielonefrită.

(Colecția doctor Elena Volcovski)

In practică cel mai des se efectuează urografia postinjecțională (este prezentă nefrograma postinjecțională) (se urmărește prezența vezicii urinare).

Pentru precizarea anumitor aspecte suplimentare, comprimarea ureterelor pe abdomen (permite o vizualizare mai bună a ureterului) și clișee în procubit, clișee în decubit.

Alte variante ale urografiei intravenoase:

- UIV dirijată (ritmul efectuării clișeele de interpretarea lor "pe ud" sau de tablou)
- UIV cu reinjecție (se introduce un nou expuneri, în cazul când nu au fost obținute)
- UIV în perfuzie (în cazurile de așezare)
- UIV minutată (injecțarea la 30 secunde)
- UIV cu diureză forțată (furosemid)
- UIV este contraindicată în sarcină, în insuficiență renală, în insuficiență cardiacă, în insuficiență hepatică avansată (hepatită, ciroză), în insuficiență renală (mielomul multiplu, boala renală cronică avansată, insuficiență renală acută).

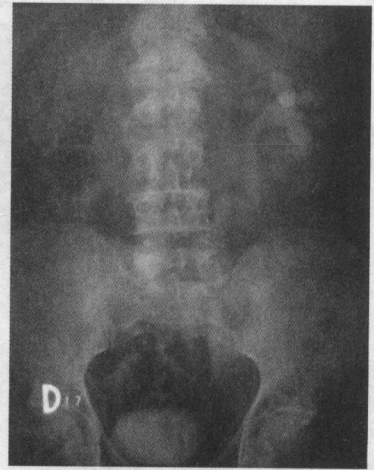


Fig. 3.15

Urografie excretorie.

Arborele uretero-pielo-caliceal pe dreapta în aspect normal.

Dereglaire a funcției de evacuare pe stînga cu hidronefroză incipientă, hidrocalicoză și hipotonie ureterală – obstacol din neoplasm al prostatei.

(Colecția doctor Elena Volcovski)

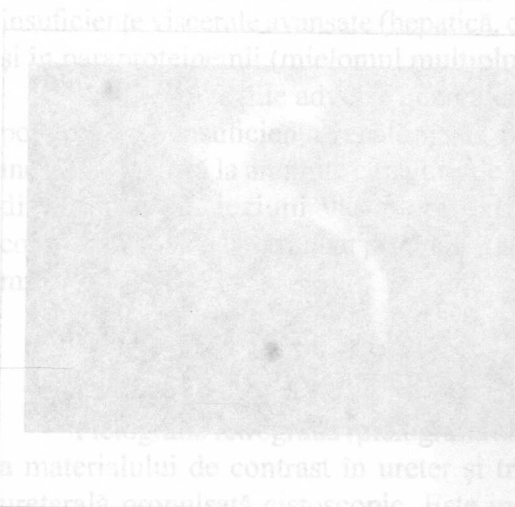


Fig. 3.16

Urografie excretorie.

Dublarea sistemului pielo-caliceal renichiul stîng.

Pielonefrită cronică bilaterală.  
(Colecția doctor Elena Volcovski)

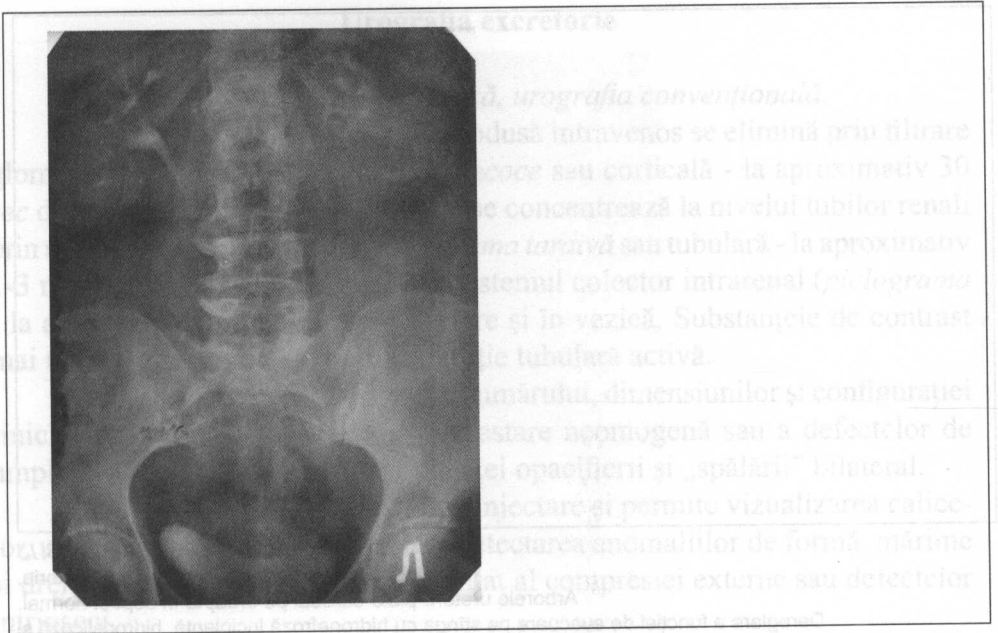


Fig. 3.17 Urografie excretorie.  
Pielonefrită cronică bilaterală cu ratatinarea rinichiul stâng.  
(Colecția doctor Elena Volcovski)

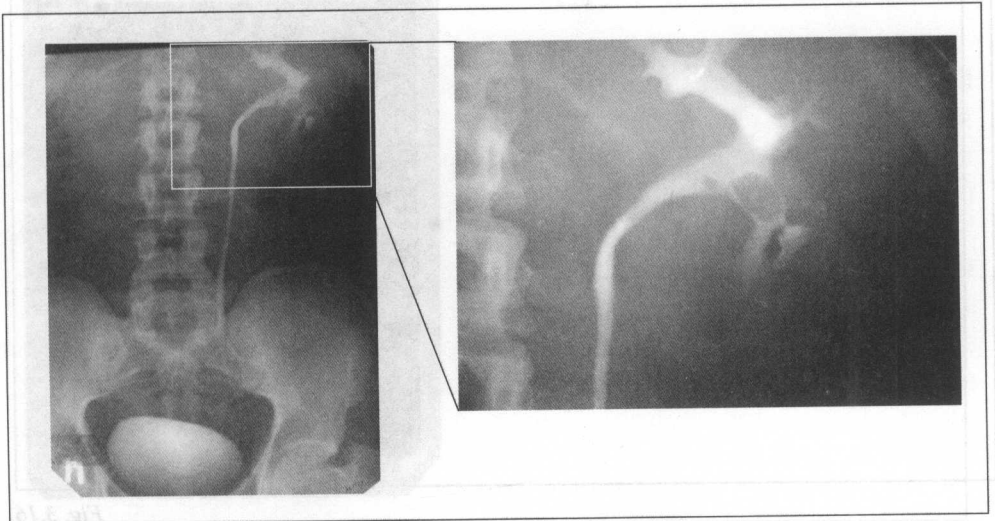


Fig. 3.18 Ureteropielografie retrogradă.  
Imagina lacunară în bazinetul stâng cu contururile clare - calcul urat pielic din stânga.  
(Colecția doctor Elena Volcovski)

În practică cel mai des se efectuează două filme: la 5-7 minute postinjecțional (este prezentă nefrograma tardivă și pielograma) și la 20 *min* postinjecțional (se urmărește prezența calicelor, bazinetelor, ureterelor și a vezicii urinare).

Pentru precizarea anumitor aspecte, uneori, se recurge la procedee suplimentare: comprimarea ureterelor prin aplicarea unei compresii pe abdomen (permite o vizualizare mai bună a sistemului urinar proximal), clișee în ortostatism, clișee în procubit, clișee în incidențe oblice.

Alte variante ale urografiei intravenoase (UIV) sînt:

- UIV dirijată (ritmul efectuării clișeeilor și numărul acestora este dictat de interpretarea lor "pe ud" sau de tabloul de pe monitorul fluoroscopic);

- UIV cu reinjectare (se introduce suplimentar substanță de contrast cu noi expuneri, în cazul cînd nu au fost obținute date semnificative la examenul standard);

- UIV în perfuzie (în cazurile de azotemie moderată);

- UIV minutată (injectarea se face mai repede - în 2 minute - cu expuneri la 30 sec și încă 4-5 filme din minut în minut, urmate de filmul la 20 minute postinjecțional);

- UIV cu diureză forțată (furosemid).

UIV este *contraindicată* în sarcină, în insuficiența renală avansată, alte insuficiențe viscerale avansate (hepatică, cardiacă, pulmonară), în stările febrile și în paraproteinemii (mielomul multiplu, boala Waldenström).

Pe lângă reacțiile adverse generale sau alergice, în cazuri rare (1/1000), poate apărea insuficiența renală acută prin mecanism încă neelucidat și cu incidență sporită la anumite categorii de bolnavi: insuficiență renală avansată, diabet zaharat, leziuni vasculare extinse, deshidratare). Riscul acestei complicații poate fi diminuat prin rehidratare adecvată și prin folosirea dozelor minime de contrast.

### **Pielografia retrogradă**

Pielografia retrogradă (pielografia *ascendentă*) constă în injectarea directă a materialului de contrast în ureter și tractul urinar superior printr-o sondă ureterală propulsată cistosopic. Este indicată în rinichiul mut urografic, în special, în vederea aplicării unui tratament chirurgical.

## Arteriografia

Cu ajutorul unui cateter ghidat prin artera femorală substanța de contrast se introduce în aortă la nivelul arterelor renale (angiografie neselectivă) sau direct în artera renală respectivă (arteriografie renală selectivă). Tehnica digitală (numerică) permite obținerea unor imagini mai clare și diminuarea riscului de reacții adverse la contrast (injectarea unei cantități mai mici de substanță).

Arteriografia renală este indicată pentru evaluarea unei posibile leziuni de arteră renală (în vederea deciderii necesității unui tratament chirurgical sau endovascular) și pentru detectarea formațiunilor de volum. Tumorile chistice nu sunt vascularizate, dar pot devia și distorsiona vasele renale normale și calicele, pe când cele solide sînt deseori vascularizate, apărînd ca o pată de contrast. Pentru evaluarea tumorilor arteriografia tot mai des este substituită prin tomografie computerizată sau prin RMN.

Cel mai frecvent stenoziările de artere renale provin din ateroscleroză sau din displazia fibromusculară (la tineri). Mult mai rar ele sînt din vasculite (periarterita nodoasă, boala Takayasu), fistule arteriovenoase congenitale, aneurisme sau pseudoaneurisme.

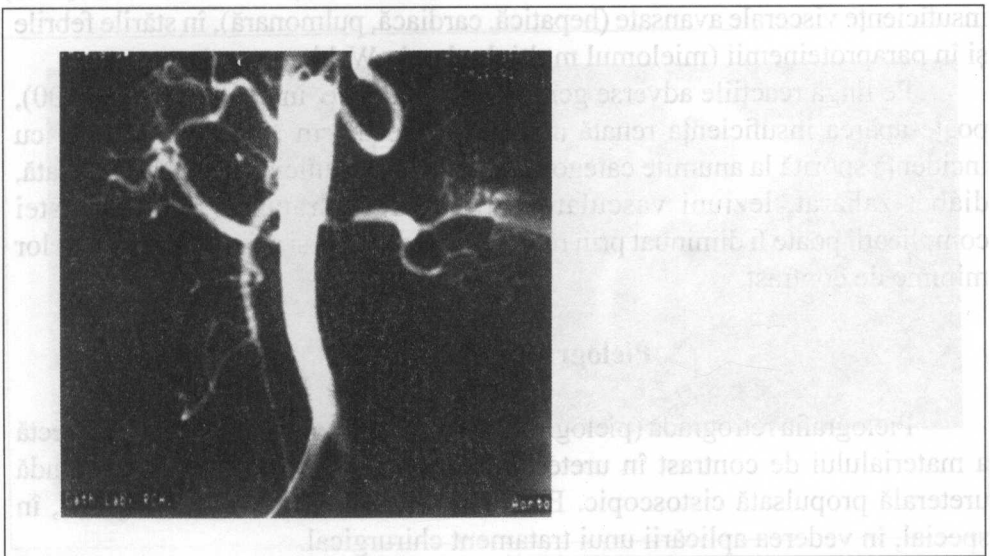


Fig. 3.19  
Aortograma abdominală arată stenoza bilaterală a arterelor renale, care este predominant ostială și de origine aterosclerotică.

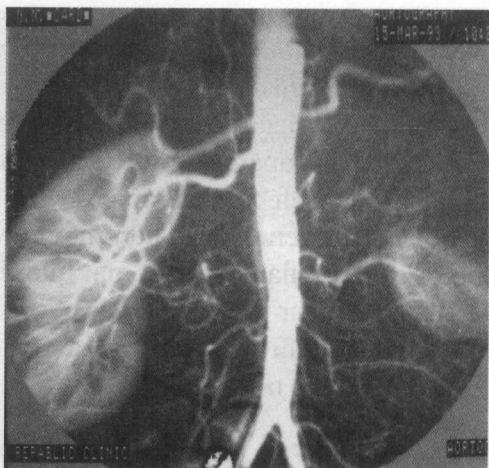


Fig. 3.20

Aortograma abdominală arată neregularitatea conturului aortic și ocluzia arterei renale principale pe stînga, polul renal inferior fiind vascularizat printr-un ram arterial suplimentar.

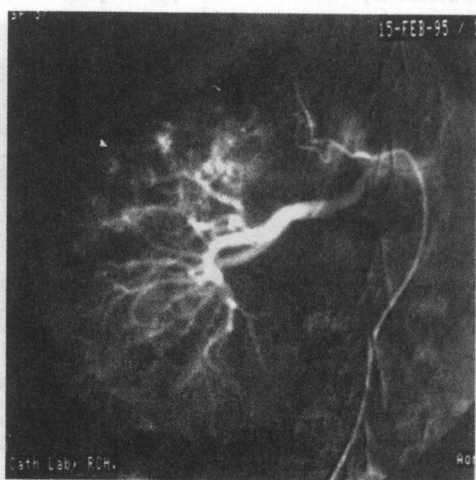


Fig. 3.21

Arteriograma selectivă de arteră renală dreaptă în neoplasm renal.

## Venografia

Venografia renală se poate efectua în caz de tromboză de venă renală sau pentru a aprecia extensia venoasă a unui carcinom renal (*cavografia*). Deoarece injectarea contrastului se face contra circulației venoase renale, de obicei puternică, uneori pot apărea turbulențe care modifică distribuția contrastului, creînd aspectul de defecte de umplere.

Cateterismul venos renal pentru prelevarea sîngelui în suspecția de hipertensiune renovasculară este tot mai mult înlocuit prin scintigrafie renală în testul cu captopril, iar trombozele de venă renală se vizualizează mai simplu la examenul tomografic (tomografie computerizată sau prin RMN). Astfel că venografia renală are o utilizare tot mai restrînsă.

## Tomografia computerizată

Poate fi efectuată cu/sau fără contrast intravenos și oferă informații mai precise despre masele renale, spațiul perinefritic și structurile retroperitoneale.

La fel este utilă în detectarea și evaluarea obstrucției și dilatării sistemului colector la pacienții cu alergii la substanțele iodate de contrast și care au ultrasonografii neconcludente pe motive tehnice (interferențe osoase, de gaz sau calcificări). O altă indicație importantă este traumatismul renal.

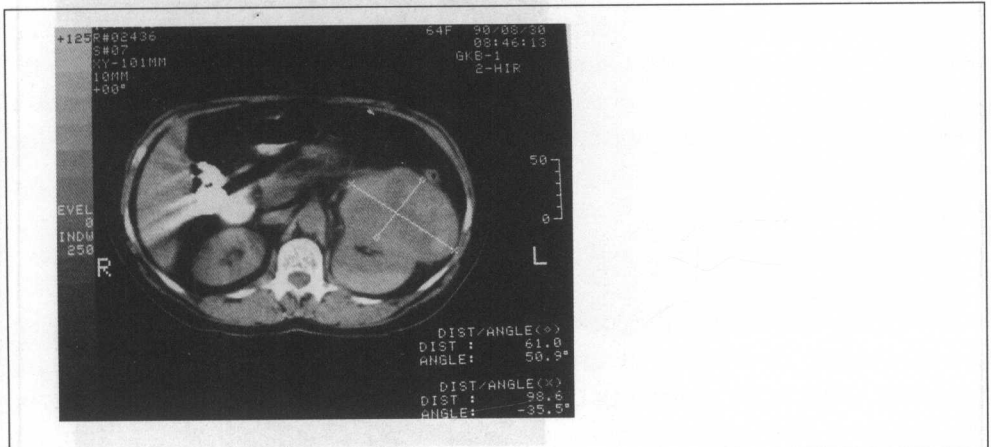


Fig. 3.22  
Tomografie computerizată. Carbuncol renal pe stînga.  
(Colecția doctor în medicină Silviu Condrea)



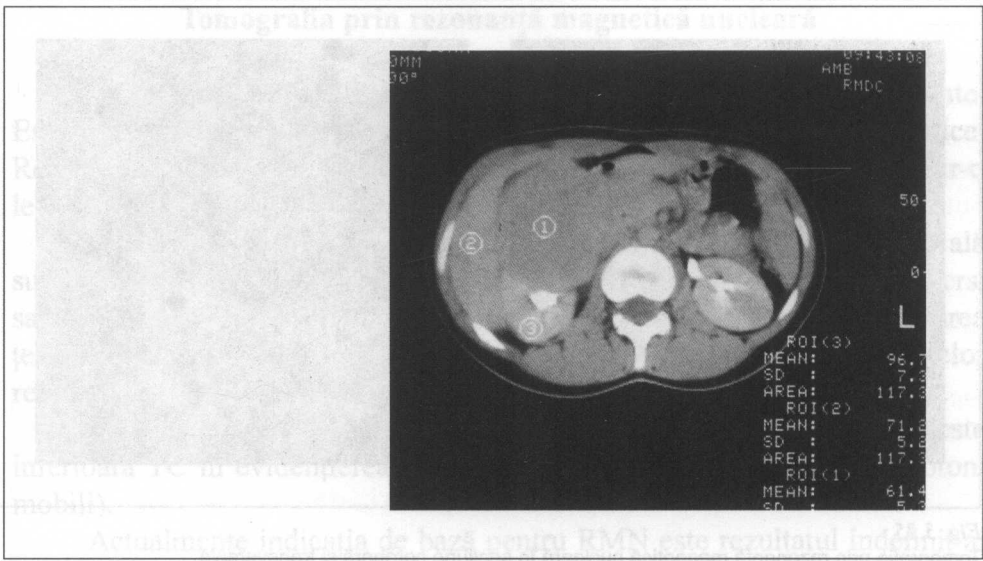


Fig. 3.23

Tomografie computerizată. Neoplasm de rinichi drept.

### Explorările radioizotopice renale

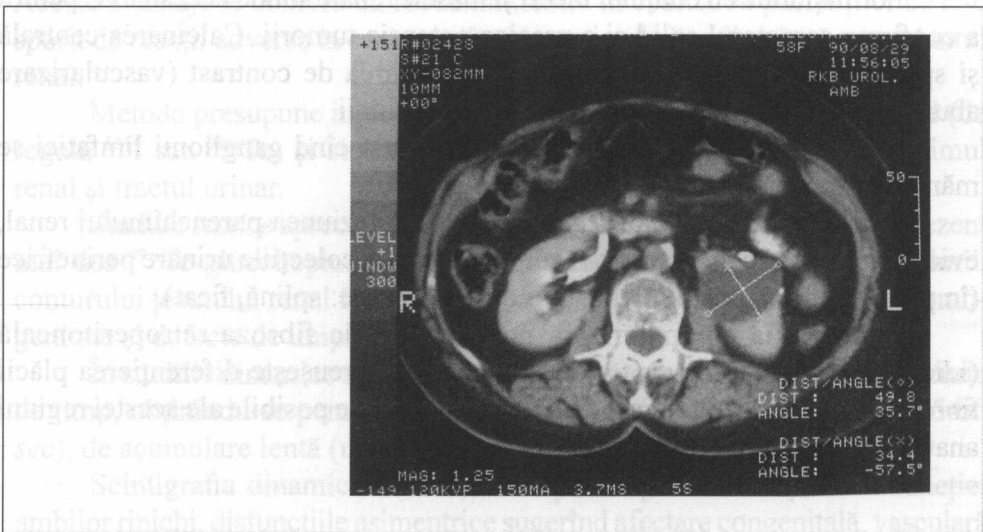


Fig. 3.24

Tomografie computerizată. Chist renal pe stînga.

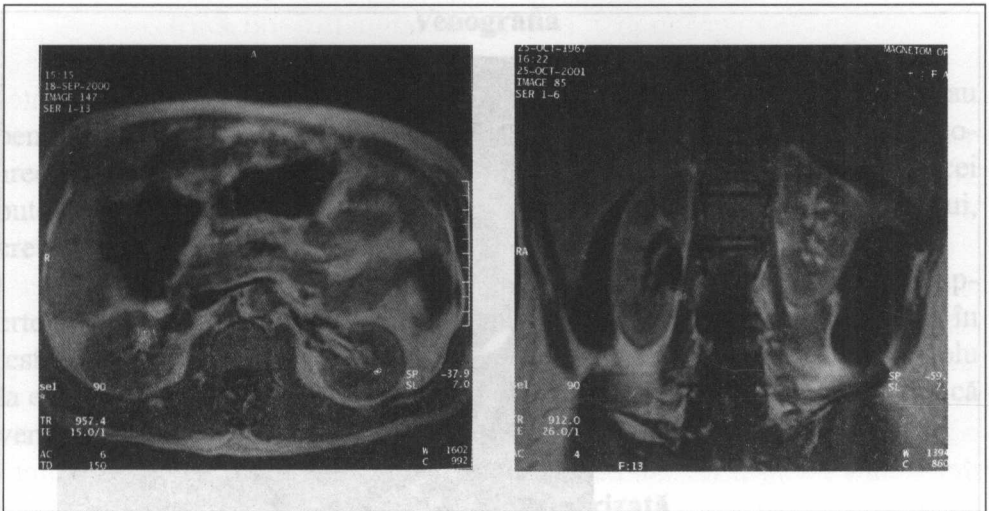


Fig. 3.25

Tomografie prin rezonanță magnetică nucleară în secțiune coronară și transversală.

Aspect normal al rinichilor. De notat distincția netă a corticalei și medularei, vizualizarea clară a pelvisului renal. (Colecția doctor Marga S.)

Formațiunile chistice renale, mai simplu și la un cost mai mic, se detectează prin ultrasonografie.

Formațiunile cu conținut incert și masele renale solide necesită TC pentru a confirma caracterul solid și a preciza extensia tumorii. Calcinarea centrală și sporirea densității formațiunii după injectarea de contrast (vascularizare abundentă) sugerează caracterul malign al leziunii.

Se pot documenta adenopatiile (de regulă când ganglionii limfatici se măresc la aproximativ 1 cm diametru).

În traumatismul renal TC documentează leziunea parenchimului renal, evidențiază eventualul hematom subcapsular sau colecțiile urinare perinefrice (în plus, confirmă posibilele leziuni de alte organe: splină, ficat).

Tomografia computerizată poate evidenția fibroza retroperitoneală (idiopatică sau medicamentoasă). De regulă, se reușește diferențierea plăcii fibrotice ce cuprinde ureterele de leziunile tumorale posibile ale acestei regiuni anatomice (limfoame, sarcom).

## Tomografia prin rezonanță magnetică nucleară

RMN evită utilizarea substanțelor de contrast și a radiațiilor ionizante. Este o metodă excelentă de evaluare a structurilor renale tumorale și chistice. Rezonanța magnetică nucleară poate distinge între hemoragie și infecție într-o leziune chistică fluidă.

Pe lângă caracterul neinvaziv avantajele metodei sînt rezoluția spațială superioară TC, posibilitatea de explorare în toate planurile spațiului (transvers, sagital, coronar), delimitarea netă a corticalei renale de medulară, caracterizarea țesutului renal ("biopsie renală neinvazivă"), vizualizarea excelentă a vaselor renale.

Dezavantajul principal este costul ridicat al investigației. RMN este inferioară TC în evidențierea calculilor (conțin un număr redus de protoni mobili).

Actualmente indicația de bază pentru RMN este rezultatul indefinit al examinării masei renale prin tomografie computerizată.

### Explorările radioizotopice renale

Sînt relativ simple și rapide, nu implică folosirea unei substanțe de contrast și pot fi repetate la intervale de 24-48 ore, dozele de iradiere fiind mici. Aceste avantaje le conferă un rol semnificativ în evaluarea pacienților cu risc sporit de reacții adverse la contrast cît și în perioada imediat după transplantul renal.

Metoda presupune injectarea unei substanțe marcate cu radionuclid (de regulă  $^{131}\text{I}$  sau  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) și studierea pasajului acesteia prin vase, parenchimul renal și tractul urinar.

Studiile *statice* apreciază acumularea renală a radionuclidului (în prezent mai des  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoheptonat), permițînd determinarea localizării, mărimii, conturului țesutului renal funcțional precum și detectarea unor arii de neomogenitate și defecte de umplere.

În studiile dinamice se măsoară radioactivitatea locală la intervale scurte de timp, obținîndu-se pentru fiecare rinichi 3 faze: vasculară (primele 15-60 sec), de acumulare lentă (următoarele 3-5 min) și excretorie.

Scintigrafia dinamică este utilă în special pentru compararea funcției ambilor rinichi, disfuncțiile asimetrice sugerînd afectare congenitală, vasculară sau urologică.

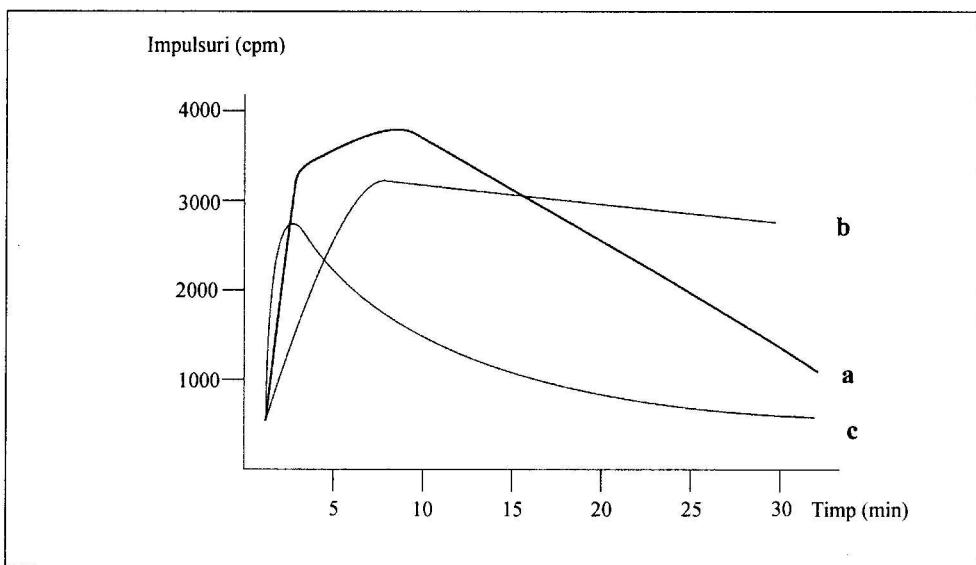


Fig. 3.26

Exemple de nefrograme izotopice de aspect normal (a), în uropatia obstructivă acută (b) și în stenoza semnificativă de arteră renală (c).

Scintigrafia înainte și după administrarea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei este utilă în evaluarea stenozei unilaterale de arteră renală. Testul este bazat pe faptul, că în rinichiul ischemic din stenoza arterială semnificativă filtrația glomerulară este strâns dependentă de tonusul arteriolelor eferente reglat de angiotensina II. Administrarea unui IECA cu durată scurtă de acțiune (de regulă, captopril) conduce la dilatarea arteriolei glomerulare eferente și la diminuarea filtrării glomerulare (deoarece scade presiunea intracapilară hidrostatică).

Prin examen radioizotopic se poate evalua refluxul vezico-ureteral.

Metodele radioizotopice mai permit aprecierea funcției renale globale.

Rata de filtrare glomerulară poate fi calculată după *clearance*-ul unui radiotrasor cu eliminare prin filtrare glomerulară ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{131}\text{I}$ -iotalamat). În formula de calcul a *clearance*-ului (ecuația 3, pagina 135) concentrația plasmatică și urinară sînt substituite prin radioactivitatea măsurată, respectiv a probei de sînge și de urină.

În cazurile cînd colectarea urinei este dificilă, rata de filtrare glomerulară se calculează după curba de scădere a radioactivității în probele de sînge preluate repetat (la 2, 3 și 4 ore sau chiar la intervale și mai mari la bolnavii cu edeme sau suspecți de insuficiență renală).

## Biopsia renală

Biopsia renală poate fi efectuată percutan (puncție bioptică renală) sau prin metode deschise și este utilă pentru aprecierea substratului morfologic al bolii renale, determinarea tipului și extinderii ei, evaluarea implicării renale în bolile de sistem.

În fiecare caz materialul prelevat trebuie examinat în microscopie optică, prin imunofluorescență și în microscopia electronică de către morfologi experimentați, astfel că, puncția renală rămîne prerogativa centrelor specializate.

Acolo unde este accesibilă, puncția bioptică renală se practică în special pentru:

- sindromul nefrotic al adultului cu etiologie neprecizată;
- insuficiența renală cronică cu rinichi de dimensiuni normale;
- insuficiența renală acută de cauză presupus reversibilă, dar cu oligoanurie de lungă durată.

Mai rar, puncția renală se face pentru nefropatia din bolile sistemice (LES, crioglobulinemie, sarcoidoză, amiloidoză) și, ocazional, pentru hematuria/proteinuria asimptomatică (justificată doar în cazurile cînd cunoașterea prognozei este esențială).

Biopsia renală transcutană este *contraindicată* la bolnavul necooperant, pe rinichi unic sau ectopic, în caz de micșorare a ambilor rinichi, în tulburările de coagulare și în hipertensiunea arterială necontrolabilă.

# U

*Capitolul IV*  
NELE SINDROAME  
ALE PATOLOGIEI  
APARATULUI  
UROEXCRETOR

## Sindromul nefritic acut

Este important a evita confuziile de ordin terminologic.

*Sindromul nefritic acut* este un sindrom *clinic*, care poate fi cauzat de diverse tipuri histologice de nefropatii glomerulare.

*Glomerulonefrita acută* (GNA) este un termen învechit, dar permanent utilizat, pentru a desemna un *tip histologic particular* de nefropatie glomerulară, care are trăsături clinice și evolutive distinctive. GNA nu este decât unul din factorii etiologici posibili ai sindromului nefritic acut, probabil cel mai frecvent factor, însă cu certitudine nu singurul. De aici provine confuzia frecventă despre evoluția sindromului. Deci, merită de reținut:

- GNA (în sens de leziune histologică) se vindecă rapid și aproape constant;

- alte glomerulonefrite, manifestate prin același sindrom au o evoluție cu totul diferită, în funcție de tipul histologic, dar, ca regulă, subacută sau cronică.

Oricum, se poate afirma cu certitudine, că acest sindrom nefritic acut este produs de nefropatii care sînt întotdeauna *glomerulare și proliferative* și de regulă *difuze*.

Abordarea imunopatologică a fiziopatologiei nu poate fi univocă în cadrul atât de larg al sindromului nefritic acut.

Sindromul nefritic acut se asociază cu o hipercelularitate intraglomerulară brutală. Aceasta antrenează leziuni ale membranei bazale glomerulare, la rîndul lor responsabile de apariția proteinuriei, hematuriei și diminuarea filtrării glomerulare.

Retenția hidrosalină este datorată, în special, unui dezechilibru glomerulo-tubular și activării axei renină-angiotensină-aldosteron.

### **Diagnostic pozitiv**

Sindromul nefritic acut este ușor de diagnosticat.

#### ***Circumstanțe de apariție***

Uneori apariția sindromului nefritic acut este precedată la aproximativ două săptămîni de un episod infecțios. Uneori este clasică angina streptococică, însă infecția poate avea și o altă localizare (de exemplu, afecțiuni stafilococice cutanate). Foarte frecvent este vorba de o infecție virală. Oricare ar fi etiologia, identificarea episodului febril este inconstantă.

#### ***Tablou clinic***

Debutul este brusc, cu instalarea aproape simultană a tuturor elementelor sindromului glomerular.

Apare oliguria cu urini concentrate și deseori cu aspect de “spălături de carne” (macrohematurie).

*Edemele* inițial slab pronunțate (apărînd matinal periorbital, iar seara perimaleolar) devin rapid difuze, eventual pînă la colecții în seroase. Edemul pulmonar apare foarte rar.

Sindromul edematos este însoțit, bineînțeles, de o *creștere ponderală* de cîteva kilograme.

*Hipertensiunea arterială* poate avea valori diferite, mai des este moderată, însă uneori poate fi manifestarea predominantă (în cazuri rare pînă la encefalopatie hipertensivă acută - edem cerebral), determinînd pronosticul pe termen scurt.

#### ***Biologic***

Acest sindrom clinic foarte caracteristic are și manifestări biologice tipice.

*Proteinuria* este, de regulă, abundentă (cîteva grame pe 24 ore, uneori poate apărea chiar un sindrom nefrotic tranzitor) și neselectivă (la electroforeză).

*Hematuria* observată clinic (macrohematuria), se confirmă prin număr enorm de hematii în sedimentul urinar. În orice caz, hematuria este neapărat prezentă la examenul microscopic (microhematurie). De regulă, se observă și *cilindrii hematici*.

*Funcția renală* este uneori normală, mai des moderat alterată (creatinina plasmatică între 100 și 150  $\mu\text{mol/l}$ ). Doar în cazuri rare apare o adevărată insuficiență renală acută.

În fața acestui tablou clinic sînt foarte utile cîteva teste imunologice. Complementul total și fracția C3 a complementului sînt, de obicei, *prăbușite*. Deseori se atestă *crioglobuline* și/sau complexe imune circulante.

La momentul dezvoltării sindromului nefritic acut, dacă infecția a și fost implicată, de obicei dispare oricare urmă a ei. O mărturie indirectă poate fi observarea stigmatelor imunologice ca ASLO și *antihialuronidaza*. Această analiză este tradițională, însă de un interes practic moderat.

### Diagnostic diferențial

În fața unui tablou clinic atît de pregnant probleme serioase de diagnostic diferențial nu apar.

### Diagnosticul etiologic

Prevede două etape: una clinică și alta histologică.

#### *Etapa clinică*

Se caută semnele unor leziuni *extrarenale*, care pledează în favoarea nefropatiei glomerulare secundare: splenomegalie, purpură, adenopatii, suflu cardiac, o eventuală atingere pulmonară *etc.*, pe scurt, manifestări de atingere organică extrarenală, care ar indica, că suferința renală nu este izolată (primitivă), ci se integrează în cadrul unei atingeri pluriviscerale (glomerulopatie secundară).

De fapt, sindromul nefritic acut nu este un mod foarte frecvent de expresie a *nefropatiilor glomerulare secundare*. Însă așa o posibilitate nu trebuie neglijată. Mai des se pot însoți de un sindrom nefritic acut infecțiile piogene (în special, acute și care evoluează cu septicemie), endocarditele (acută mai frecvent decît cea subacută), alte leziuni supurative cu localizări diferite și germeni diverși, LES (nefropatiile proliferative difuze lupice pot îmbrăca acest tablou clinic), unele vasculite necrozante (periarterita nodoasă, granulomatoza Wegener). Manifestările extrarenale argumentează anumite teste imunologice



(anticorpi antinucleari în caz de suspjecție la lupus, anticorpi anticitoplasmatici ai neutrofilelor - ANCA - în caz de suspjecție la vasculită necrozantă, anticorpi antimembrană bazală glomerulară).

### **Etapa histologică**

Examenul piesei histologice constituie etapa esențială.

În anumite cazuri se evită puncția bioptică renală, însă doar această metodă este singura care aduce elementul cert al diagnosticului, or de diagnosticul morfologic depinde pronosticul maladiei și eventualul tratament.

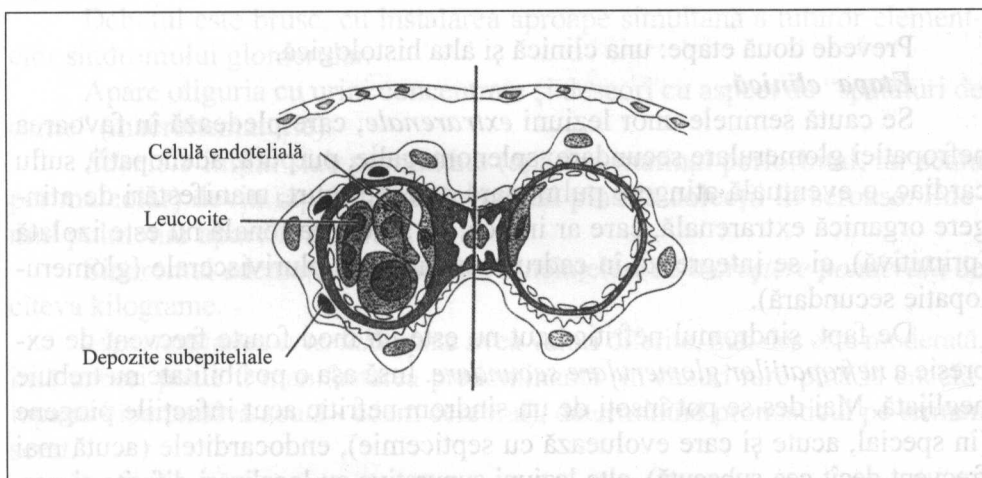
Întotdeauna vor fi descoperite nefropatii care sînt glomerulare, proliferative, și cel mai frecvent difuze.

În cadrul GN primitive sînt observate în special trei variante histologice principale.

#### **1. Glomerulonefrita proliferativă difuză**

Sinonime: GN proliferativă endocapilară difuză, "glomerulonefrita acută".

Sînt similar afectați aproape toți (cel puțin peste 80%) glomerulii (glomerulonefrită difuză), care prezintă o hiper celularitate considerabilă din proliferarea celulelor mezangiale, cît și a celor endoteliale (proliferare mezangială și endotelială - **proliferare endocapilară**) cu reducerea lumenului capilar.



**Fig. 4.1**

Schema modificărilor din glomerulonefrita proliferativă difuză.

(Pe dreapta, pentru comparație, este prezentată structura normală a ansei capilare). Se va nota reducerea lumenului capilar din tumefacția (și proliferarea) celulelor endoteliale, prezența polimorfoculelor și limfocitelor, depozitele extramembranoase (pe versantul extern al membranei bazale), subepiteliale, "humps".

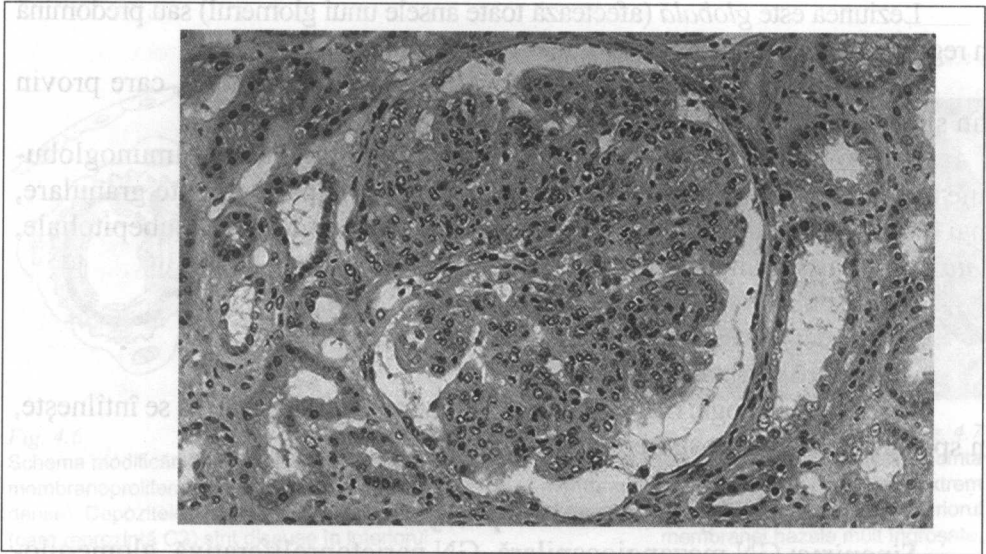


Fig. 4.2

Microscopia optică în glomerulonefrita proliferativă difuză (poststreptococică).  
De notat hipercelularitatea glomerulului, care apare mărit în volum și dispariția lumenelor capilarelor.

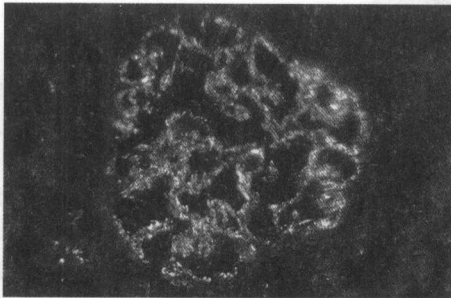


Fig. 4.3

Microscopia imunofluorescentă în glomerulonefrita proliferativă difuză (poststreptococică).  
Depozite de IgG cu aspect granular și distribuție pe toată aria glomerulară (aspect de "cer înstelat").

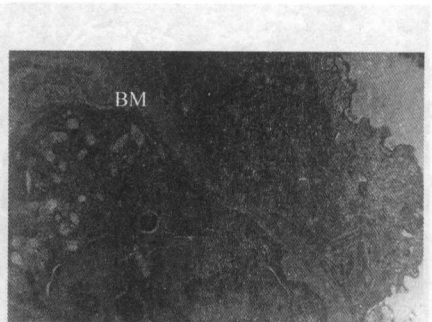


Fig. 4.4

Microscopia electronică în glomerulonefrita proliferativă difuză în care depozitele electronodense bine delimitate se dispun subepitelial (pe versantul extern al membranei bazale). În imagine un depozit mare este situat pe dreapta de la membrana bazală (BM); pe stînga se află lumenul capilar ocupat de un polimorfonuclear (se observă lobulația nucleului și granulele citoplasmice).

Leziunea este *globală* (afectează toate ansele unui glomerul) sau predominant în regiunile centrilobulare.

Sînt prezente numeroase polimorfonucleare și limfocite, care provin din sîngele circulant - *proliferare exsudativă*.

Imunofluorescența arată (fig. 4.3) depozite granulare de imunoglobuline și de C3. În microscopia electronică (fig. 4.4) apar depozite granulare, mai ales pe versantul epitelial al membranei bazale (depozite subepiteliale, "humps"), dar și în mezangiul.

Sînt esențiale anumite elemente negative:

- lipsa depozitelor endomembranoase;
- lipsa proliferării extracapilare.

Acest tip histologic mai este numit "glomerulonefrită acută" și se întâlnește, în special, în nefrita poststreptococică.

## 2. Glomerulonefrita membranoproliferativă

*Sinonime:* GN mezangiocapilară, GN parietoproliferativă, glomerulonefrita lobulară, GN mixtă membranoasă și proliferativă.

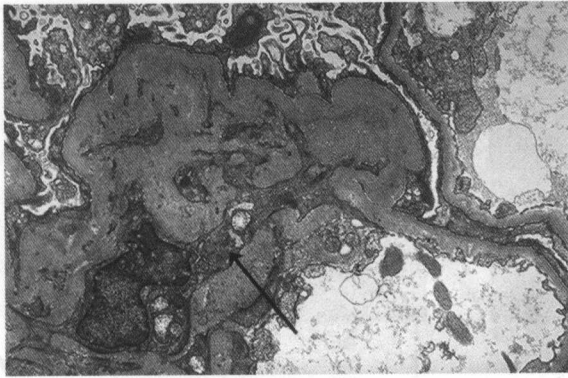
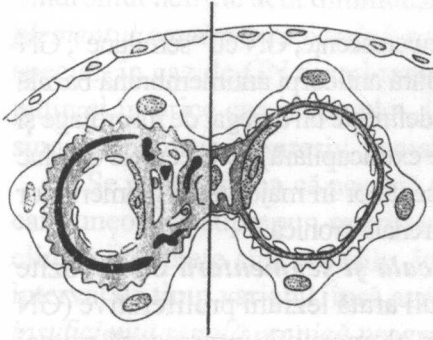


Fig. 4.5

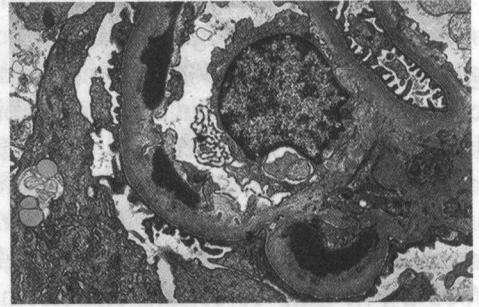
Microscopia electronică în glomerulonefrita membranoproliferativă tip I.

Se observă îngroșarea și clivarea (dedublarea și ruperea) membranei bazale, imprimîndu-i un aspect de "dublu contur". Se poate observa interpoziția citoplasmei celulei mezangiale între faldurile membranei bazale.

În GNMP tipul I expansiunea celulelor mezangiale care posedă activitate macrofagică este îndreptată spre înlăturarea complexelor imune (depozitelor) din spațiul subendotelial, însă rezultă în alterarea integrității membranei bazale.



**Fig. 4.6**  
 Schema modificărilor din glomerulonefrita membranoproliferativă tip II (boala depozitelor dense). Depozitele extrem de dense electronic (care reprezintă C3) sînt dispuse în interiorul membranei bazale mult îngroșate. Depozitele intramembranare deseori confluează formînd structuri liniare. Sînt prezente frecvent depozitele electronodense mezangiale. Procesele pediculate sînt șterse.



**Fig. 4.7**  
 Microscopia electronică în glomerulonefrita membranoproliferativă tip II. Depozitele extrem de dense electronic sînt dispuse în interiorul membranei bazale mult îngroșate.

Similar celei precedente GN membranoproliferativă prezintă proliferare endocapilară difuză (preponderent a celulelor mezangiale) și eventual modificări exsudative, însă definitorii sînt modificările din membrana bazală.

Se disting două tipuri în funcție de topografia membrana a depozitelor (complexe imune):

- *tipul I* - depozitele sînt situate **subendotelial** (pe versantul intern al MB); conduc la îngroșarea (uniformă sau neregulată) și clivarea (dedublarea și ruperea) membranei bazale, imprimîndu-i aspectul “dublu contur” (fig. 4.5);

- *tipul II* - depozitele electronodense sînt situate în interiorul membranei (**endomembranar**), care capătă prin aceasta un aspect neregulat (fig. 4.6, fig. 4.7).

### 3. Glomerulonefrita cu proliferare endocapilară și extracapilară

La o proliferare preponderent endocapilară (cu sau fără depozite) se asociază o proliferare a celulelor epiteliale (proliferare extracapilară), plecînd de la capsula Bowman și formînd “crescențe epiteliale” (“semilune”) la un procentaj variabil (de regulă, nu prea mare) de glomeruli.

Mai pot fi menționate și două posibilități rare într-un context al sindromului nefritic acut:

**4. Glomerulonefrita extracapilară** (GN cu crescențe, GN cu “semilune”, GN subacută, GN rapid progresivă, GNRP) cu sau fără anticorpi antimembrană bazală glomerulară (*pagina 149*). Crescența (semiluna) definește un agregat de macrofage și celule epiteliale în capsula Bowman (proliferație extracapilară). Crescențele conduc la lezarea severă a glomerulului. Prezența crescențelor în majoritatea glomerulilor mărturisește progresarea rapidă spre insuficiența renală cronică.

**5. Glomerulonefrita proliferativă focală și segmentară** cu depozite mezangiale de IgA. Doar o parte din glomeruli arată leziuni proliferative (GN *focală*), în timp ce ceilalți sînt normali, iar glomerulita interesează numai unele anse glomerulare (GN *segmentală*).

### Aspecte evolutive

Evoluția pe termen scurt a sindromului nefritic acut este practic întotdeauna regresivă spontan, în câteva zile, maximum în 1-2 săptămîni.

Însă această evoluție imediată nu afectează nicidecum pronosticul pe termen mediu, care depinde, în principal, de modificările histologice.

În **glomerulonefrita proliferativă difuză** pronosticul este foarte favorabil. În timp ce manifestările sindromului nefritic acut încep să dispară, *complementul seric revine rapid la normal*, diminuează și alte eventuale semne imunologice.

Peste câteva zile TA revine la normal, edemele dispar, în timp ce diureza este abundentă și cu urini clare. Proteinuria scade rapid și în câteva săptămîni dispare absolut. Dacă a fost prezentă insuficiența renală, aceasta regresează rapid și completamente. O hematurie microscopică mai poate persista pe parcursul a câteva luni.

În acest stadiu o biopsie renală de control, dacă va fi practică, arată *dispariția tuturor leziunilor renale*. Această vindecare clinică, biologică și histologică este ca regulă definitivă.

Excepțional de rar poate surveni o evoluție spre glomerulonefrita endocapilară și extracapilară în mod subacut, în primele săptămîni. Această posibilitate, fie și excepțional de rară, a unei atare evoluții justifică supravegherea atentă a acestor pacienți.

În **glomerulonefrita membranoproliferativă** evoluția este cu totul diferită. Sindromul nefritic acut diminuează și dispare la fel ca într-o GNA. Însă *complementul continuă să rămână scăzut* dacă fusese coborât în debutul bolii (în special, în caz de GN membranoproliferativă tip II), proteinuria regresează puțin și în orice caz incomplet. În lunile următoare deseori se instalează un sindrom nefrotic progresiv, hematuria microscopică persistă.

Se poate afirma că această nefropatie are de fapt o evoluție cronică, pe care uneori se suprapun recidive ale sindromului nefritic acut. Remisiunile clinice complete sînt posibile, însă rare și întotdeauna tranzitorii. După un interval de timp variabil, însă aproape întotdeauna de cîțiva ani, se instalează *insuficiența renală cronică progresivă*.

### ***Alte tipuri histologice***

Glomerulonefritele ***endocapilare și extracapilare*** au o evoluție similară, însă cu atît mai severă și mai rapidă, cu cît procentajul creșterilor epiteliale este mai mare.

Evoluția GN ***secundare*** depinde foarte strîns de tratamentul eficace și rapid al maladiei cauzale.

### **Indicațiile biopsiei renale**

Deoarece evoluția sindromului nefritic acut este determinată în special de tipul histologic al leziunii glomerulare, *biopsia renală este argumentul decisiv al diagnosticului*. Aceasta trebuie să se efectueze aproape permanent în sindromul nefritic acut al adultului.

O altă atitudine este la copil. Deoarece la această vîrstă GNA este de departe substratul cel mai frecvent al sindromului nefritic acut, practicarea sistematică a biopsiei renale pare să fie abuzivă. Deci, ne vom abține în primul timp, cel puțin dacă sindromul este clinic indiscutabil.

Biopsia renală se indică, în special, în două cazuri:

- - dacă complementul nu se ridică la valori normale;
- - dacă regresia este incompletă sau lentă.

O atare evoluție atipică pune de fapt la îndoială varianta histologică presupusă inițial (GNA) iar la examenul histologic, de obicei, se descoperă o GN membranoproliferativă.

## Forme clinice particulare

### *Forme paucisimptomatice*

Există forme paucisimptomatice, chiar totalmente asimptomatice de GNA, care au fost constatate în timpul epidemiilor într-un context infecțios.

### *Forme atipice*

În formele atipice lipsesc proteinuria și hematuria, tabloul clinic fiind în întregime dominat de edeme și de hipertensiunea arterială.

### *Forme cu insuficiență renală oligoanurică*

Cazurile cu insuficiență renală oligoanurică sînt rare, însă ele:

- pot uneori necesita recurgerea la metode extrarenale de epurare;

- pun problema de urgență în diagnosticare. Într-adevăr, dacă ele atestă o GN extracapilară (deseori numită “subacută”, “malignă”, GNRP), atunci se impun măsuri terapeutice de urgență pentru a încerca evitarea sau cel puțin încetinirea distrucției rinichilor. Și, din contra, dacă este vorba de o GNA, vindecarea va surveni în aceiași termeni și în aceleași condiții ca și în absența insuficienței renale. Biopsia renală este deci indispensabilă și trebuie practică cît mai curând posibil.

## Tratamentul simptomatic

Nu există măsuri terapeutice specifice, care trebuie întreprinse în cursul unui sindrom nefritic acut.

În cazurile cînd sindromul edematos este important, se impune o limitare sodică destul de strictă.

Hipertensiunea arterială amenințătoare trebuie tratată urgent. Ținînd cont de mecanismul apariției, tratamentul de elecție va fi depleția volumului extracelular prin administrarea unui diuretic potent (furosemid). Doar în cazurile de HTA rezistente la o depleție volemică eficace, se asociază altă medicație antihipertensivă.

Tratamentul antibiotic nu trebuie să fie instalat decît în cazurile cu dovezi manifeste ale unei infecții bacteriene cauzale și evolutive. Tratamentul necesită să fie adaptat la germenele evidențiat. Altfel, el este cu totul inutil.

După depășirea fazei acute reluarea unei activități normale poate, în general, să fie rapidă (revenirea la școală peste 4 săptămîni).

Se depistează și se tratează în mod corespunzător focarele infecțioase latente, în special ORL.

## Sindromul de glomerulonefrita rapid progresivă

*Definiție.* Pacienții prezintă manifestările afectării glomerulare (proteinurie, hematurie, cilindri hematici) și o deteriorare progresivă a funcției renale într-un interval de săptămâni-luni. În lipsa tratamentului GNRP, de regulă, duc spre insuficiența renală terminală.

*Morfologic* GNRP se caracterizează printr-o proliferare intensă extracapilară ("semilune" epiteliale, crescențe în peste 60% glomeruli).

*Patogenie.* Formarea crescențelor reprezintă răspunsul nespecific în fața unei agresiuni severe asupra peretelui capilar (cu breșe în membrana bazală), determinând pătrunderea în spațiul Bowman a componentelor plasmaticice și fibrinogeneza consecutivă. Fibrina, la rândul, său stimulează proliferarea celulelor epiteliale parietale și migrarea din circulație a monocitelor și a leucocitelor polimorfonucleare.

Semiluna obstruează spațiul Bowman, comprimă glomerulul și reduce filtrarea. În stadiile inițiale semilunele pot fi reversibile, însă când apar fibroblaștii (semilune fibroase) leziunile sînt ireversibile - are loc fibrozarea crescențelor și a întregului glomerul. Substituirea a peste 80% din glomeruli prin țesut fibros produce insuficiența renală terminală.

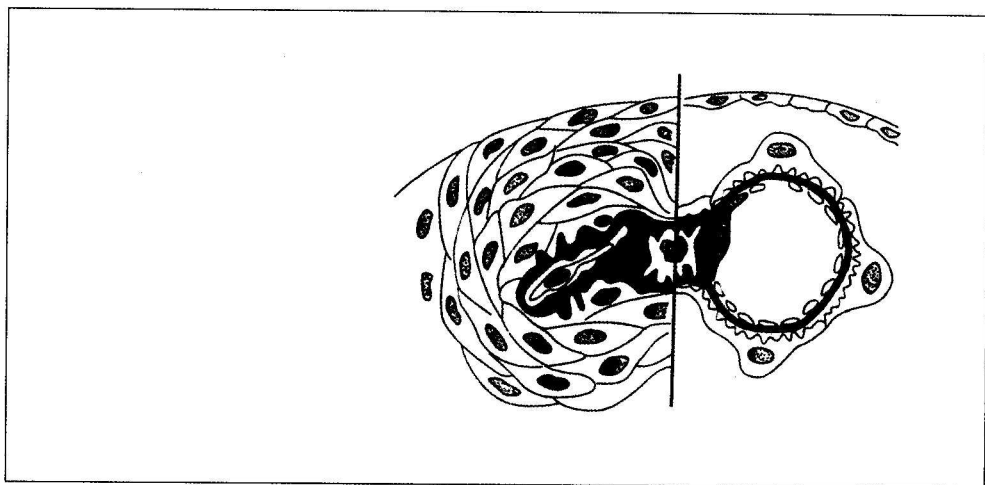
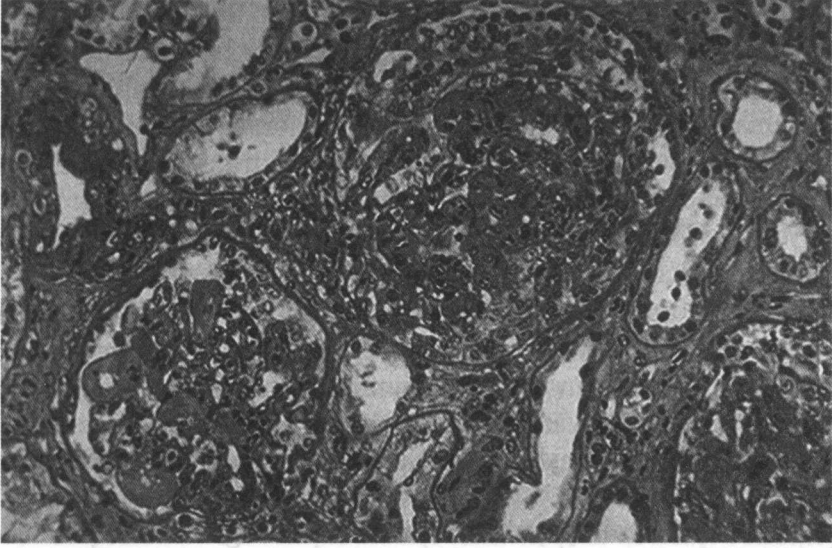


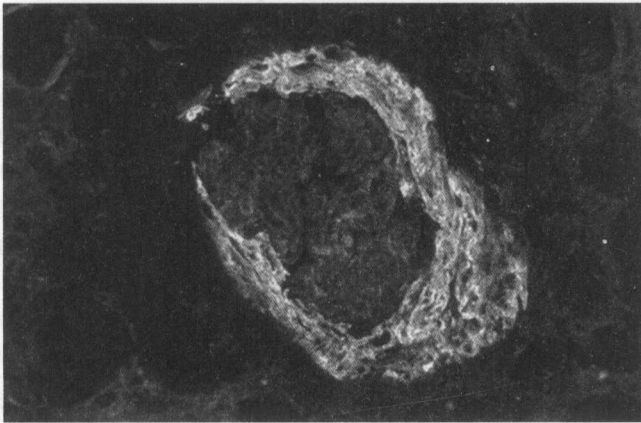
Fig. 4.8

Schema modificărilor din glomerulonefrita rapid progresivă. (Pe dreapta pentru comparație este prezentată structura normală a ansei capilare). Se va nota proliferarea celulelor epiteliale parietale, care se extind în spațiul Bowman sub formă de crescențe (semilune) ce comprimă ansele capilare glomerulare.





**Fig. 4.9**  
Semilune din proliferarea celulelor epiteliale în glomerulonefrita rapid progresivă.



**Fig. 4.10**  
Microscopia imunofluorescentă cu anticorpi antifibrinogen. Este demonstrată ieșirea fibrinogenului în spațiul Bowman, ceea ce duce la proliferarea celulelor epiteliale cu formarea de crescențe.

De notat, că semilunele se pot întâlni într-un număr mic în oricare dintre glomerulonefrite. GNRP apare numai la afectarea majorității glomerulilor.

*Etiologie.* GNRP poate apărea în sindromul Goodpasture, vasculitele sistemice, LES, nefropatia cu IgA, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemie și în forme „idiopatice” (care probabil constituie niște variante de vasculită locală limitată).

Cauzele GNRP pot fi grupate în funcție de rezultatul examenului în imunofluorescență a prelevatului de la PBR:

1) *Boli cu depozite lineare de complexe imune* (cu anticorpi anti-MBG): sindromul Goodpasture.

2) *Boli cu depozite granulare de complexe imune*: glomerulonefrită acută endocapilară postinfecțioasă, LES, endocardita infecțioasă, glomerulonefrita prin IgA, purpura Henoch-Schönlein, GN membranoproliferativă.

3) *Boli fără depozite imune (pauciimune)*: angeite cu ANCA (poliangiita microscopică, sindromul Churg-Strauss, granulomatoza Wegener) și GNRP idiopatică.

*Tablou clinic.* GNRP în afara cadrului unei boli de sistem debutează cu astenie, scădere ponderală, subfebrilitate, sindrom gripal, altele evoluează insidios.

Sedimentul urinar de regulă este bogat: hematurie cu cilindri hematici și hematii dismorfice, proteinurie mai des moderată (care însă în 30% cazuri poate atinge nivelul nefrotic).

Retenția azotată este prezentă în toate cazurile și are un caracter progresiv.

Rolul decisiv pentru confirmarea diagnosticului îi revine puncției bi-optice renale (crescențe în peste 50% din glomeruli, ocupînd peste 50% din circumferința glomerulară). PBR este obligatorie în orice sindrom nefritic acut care nu are tendința de a regresa după 48 ore de tratament corect.

*Tratamentul* trebuie început cît mai precoce (prevenirea fibrozării glomerulare cu instalarea IRC terminale). Prevede terapie imunosupresivă (corticoizi + ciclofosamidă) și plasmafereză.

# Sindromul nefrotic la adult

## Definiție

Sindromul nefrotic se caracterizează prin *creșterea permeabilității glomerulare, manifestată prin proteinurie masivă, hipoalbuminemie și edeme hipoproteinemice.*

Deci, SN are manifestări *biologice* (asocierea de proteinurie peste 3,5 g/24ore/1,73m<sup>2</sup>, hipoproteinemie sub 60 g/l și hipoalbuminemie sub 30 g/l) și *clinice* - o simptomatologie clinică dominată de edeme.

La acestea se mai adaugă, drept criterii facultative, hiperlipoproteinemia (creșterea trigliceridelor și colesterolului) și lipiduria.

Există și sindroame nefrotice fără edeme, în aceste cazuri pierderea urinară masivă de proteine și hipoalbuminemia sînt elementele necesare și suficiente pentru definirea sindromului nefrotic.

## Fiziopatologie

Leziunile structurale glomerulare de etiologie variată cauzează creșterea permeabilității membranei filtrante (endoteliu capilar, membrana bazală, epitelium podocitar) prin mărirea numărului și dimensiunilor “porilor” și prin diminuarea încărcăturii electrice negative a celulelor. Moleculele polianionice de albumină nu mai sînt respinse de membrana glomerulară și trec în capsula Bowman. Apare *albuminuria* și *hipoproteinemie* (în special, hipoalbuminemia).

Apariția *edemelor* în cadrul unui sindrom nefrotic se explică prin intervenția (într-un grad variabil) următorilor factori:

- scăderea *presiunii oncotice intravasculare* (consecutiv hipoalbuminemiei) promovează ieșirea sodiului și apei în compartimentul extravascular (edeme);

- scăderea *volumului circulant “eficace”* cauzează diminuarea presiunii în arteriola aferentă glomerulară și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, iar aldosteronismul secundar promovează reabsorbția Na<sup>+</sup> și H<sub>2</sub>O în tubul distal, sporind edemele;

- o retenție *hidrosodică* produsă de glomerulonefrita însăși (majorarea indirectă a reabsorbției sodiului în tubul renal). În favoarea acestui factor pledează observațiile, că în GN cu schimbări minime retenția sodică se observă *înainte* de apariția hipoalbuminemiei și că deseori, la pacienții cu sindrom nefrotic activitatea reninei plasmatică este normală, ca și valorile măsurate ale volumului sîngelui circulant.

*Hiperlipidemia* apare în urma pierderii exagerate prin urină de lipoproteide lipază, a sintezei hepatice crescute de lipoproteide (ca răspuns la scăderea presiunii osmotice a plasmei), pierderii urinare de lipoproteide prin filtrare (dar cu reabsorbție tubulară crescută a componentei lipidice).

Pierdere urinară a unor proteine specifice poate avea consecințe clinice: reducerea globulinelor fixatoare de tiroxină cu manifestări de hipotiroidie, scăderea transferinei (anemie hipocromă feriprivă), antitrombina III (favorizarea trombozelor), imunoglobuline și fracțiile complementului (scăderea imunității).

### Diagnosticul pozitiv

Este, în general, ușor de stabilit la adult.

Sindromul nefrotic este evocat în două circumstanțe principale: la instalarea explozivă (sau progresivă) a unui sindrom edematos și la descoperirea unei proteinurii abundente în timpul unui examen profilactic (prevaccinal, premilitar, medicină școlară, medicina muncii *etc*).

### Tabloul clinic

Este dominat de manifestările *sindromului edematos*, uneori discret, redus la o *creștere ponderală inexplicabilă*, alteori evident cu *edeme* "renale" (palide, moi, indolare, care lasă godeu, cu sediul periorbital, lombar și pe mâini dimineața, iar seara - cu sediul perimaleolar), mai rar cu epanșamente de tip transsudat în seroase. Creșterea ponderală exprimă numeric intensitatea retenției hidrosaline. De notat, că absența sindromului edematos nu permite în nici un caz a respinge diagnosticul de sindrom nefrotic.

În afară de cele menționate există o *oligurie*. Tensiunea arterială poate fi normală sau crescută în funcție de cauza nefropatiei, însă lipsesc *hepatosplenomegalia* și *edemul pulmonar*.

### Biologic

Examenene biologice aduc dovada diagnosticului.

În *urină* este o *proteinurie* (deja detectată prin bandelete la patul bolnavului și confirmată prin examenene de laborator) permanentă, abundentă (peste 3,5 g/24 ore).

Prin electroforeză se apreciază selectivitatea (proteinuria este selectivă, dacă ea este constituită din peste 85% albumine).

Examenul sedimentului urinar poate arăta o hematurie microscopică (>10000 hematii/min în testul Addis), cilindri hematici (sau grăsoși), manifestările unei infecții urinare (necesită confirmare prin urocultură).

Căutarea unei lipidurii cu corpi birefringenți vizibili în lumină polarizată este lipsită de semnificație practică.

Natriureza este slabă, chiar nulă. Kaliureza deseori este crescută grație unui hiperaldosteronism secundar.

În *sînge* se găsește o hipoproteinemie inferioară la 60 g/l, o hipoalbuminemie sub 30 g/l. Prin electroforeză repartiția globulinelor este modificată (majorarea alfa<sub>2</sub>-, beta-globulinelor și a fibrinogenului, creșterea gama-globulinelor). Hiperlipidemia este frecventă (majorarea colesterolului și trigliceridelor). În consecința hipoproteinemiei, se observă creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și o hipocalcemie.

Măsurarea ureei plasmatice și creatininemiei permite aprecierea gradului de insuficiență renală și a caracterului ei (organic sau funcțional).

## Conduită

La această etapă diagnosticul de sindrom nefrotic este stabilit. Rămîne de efectuat:

- evaluarea modalităților de instalare;
- evidențierea unui (eventual cîtorva) factor declanșator (vaccinare, înțepături de insecte, sindrom infecțios *etc.*);
- un examen clinic minuțios în depistarea semnelor “extrarenale” - angine, purpură, artralgi, leziuni cutanate *etc.*;
- aprecierea caracterului pur sau impur al sindromului nefrotic.

Sindromul nefrotic este *pur* dacă *nu este însoțit* de hematurie microscopică, de HTA sau de insuficiență renală organică, și dacă proteinuria este selectivă. Mai este denumit sindrom nefrotic cu sediment urinar “inactiv”.

Și din contra, un sindrom nefrotic este *impur* dacă el *este însoțit* de o hematurie microscopică, și/sau de hipertensiune arterială, și/sau de insuficiență renală organică, și/sau dacă proteinuria nu este selectivă. În calitate de sinonime se mai pot întîlni termenii: sindrom nefrotic cu sediment urinar “activ”, sindrom “mixt” nefrotic/nefritic.

Cu primă aproximație, se poate afirma că un sindrom nefrotic pur traduce o creștere pur “funcțională” a permeabilității membranei bazale glomerulare fără leziuni vizibile în microscopia optică, iar un sindrom nefrotic impur traduce o leziune în sensul histologic al termenului. Prezența unei hematurii microscopice este mai curînd în favoarea unui proces proliferativ.

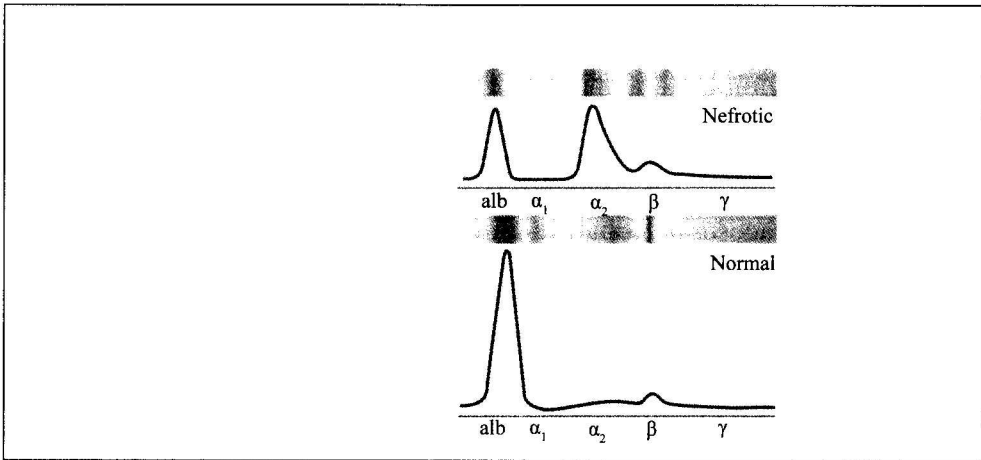


Fig. 4.11  
Electroforeza serului sanguin la sănătos și la un pacient cu sindrom nefrotic.  
De notat scăderea albuminelor și majorarea alfa- și beta-globulinelor.

Totuși, aceste corelații anatomoclinice nu au decît valoare de orientare și diagnosticul etiologic trebuie să se bazeze pe confruntarea: datelor *examenului clinic*, rezultatelor *cîtorva examene biologice* (complementul și fracțiile lui, anticorpii antinucleari, căutarea unei proteine monoclonale în sînge și în urină, testele serologice pentru hepatitele virale B și C, la fel ca și HIV) și, în special, pe datele **PBR**.

Puncția bioptică renală trebuie să fie, practic, sistematică la adultul cu sindrom nefrotic (în afară de diabetici), după examenul ecografic, urografic sau tomografic al rinichilor, aprecierea hemostaziei (TP, TC, TS, plachete) și cu respectarea contraindicațiilor (în particular HTA necontrolabilă). Fragmentul biptic va fi studiat în microscopie optică, imunofluorescență și uneori în microscopie electronică. Colorații speciale (roșu de Congo *etc.*) pot fi necesare în funcție de cauzele suspectate.

### Diagnosticul diferențial

Acesta, în general nu pune probleme majore, totuși, este bine să fie eliminate din start: o *falsă proteinurie* detectată cu bandelele (bandelete cu termen depășit, urini prea alcaline), o *proteinurie intermitentă* sau *ortostatică*, *edemele generalizate de altă etiologie* (menționăm, totuși, că ciroza hepatică sau pericardita constrictivă pot să se însoțească de proteinurie) sau *hipoproteinemia de altă cauză*.

## Diagnostic etiologic

Afectarea glomerulară manifestată prin sindrom nefrotic poate fi expresia unei afecțiuni sistemice (sindrom nefrotic *secundar*) sau poate fi primitivă, idiopatică (sindrom nefrotic *primitiv*). Un sindrom nefrotic este *primitiv* în absența unei cauze obiectivabile (în practică - în absența semnelor extrarenale) și în cazul acesta nefropatiile glomerulare primitive sînt definite după clasificarea anatomopatologică (este necesară PBR).

Totuși, această distincție este schematică și oarecum artificială deoarece:

- negativitatea anchetei etiologice depinde de posibilitățile de examinare;
- anumite nefropatii nu sînt primitive decît la stadiul actual al cunoștințelor noastre;
- o nefropatie glomerulară poate fi tranzitor primitivă înaintea exteriorizării unei maladii sistemice;

- în sfîrșit, aceleași forme histologice pot corespunde atît unei maladii cu adevărat primitive, cît și apărea în cursul unei afecțiuni sistemice (spre exemplu, glomerulonefrita extramembranoasă poate fi primitivă sau într-o leziune lupică).

## Nefropatii glomerulare primitive

### Glomerulonefrita cu leziuni glomerulare minime

*Sinonime:* nefroza lipoidică.

Reprezintă 15-25% din cazurile de sindrom nefrotic la adult și majoritatea absolută la copii. Debutul este brusc.

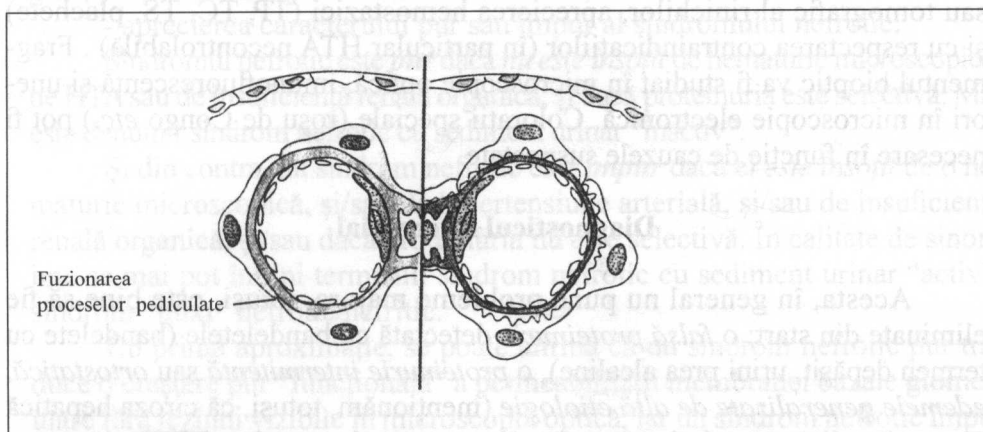


Fig. 4.12

Schema modificărilor din glomerulonefrita cu leziuni glomerulare minime.

Fuziunea proceselor pediculate ale podocitelor.

Histologic glomerulii sînt normali, atît în microscopia optică, cît și în imunofluorescență.

Examenul în microscopie electronică va decela *fuzionarea proceselor pediculate* ale celulelor epiteliale (*figura 4.12*).

Corticosensibilitatea este regula, însă cu un răspuns la tratament mai lent decît la copil. Recidiva apare în 30-50% cazuri. Corticorezistența este afirmată cînd proteinuria persistă după 12-16 săptămîni.

### Glomeruloscleroza focală și segmentară

*Sinonime:* hialinoza focală și segmentară, GN cu scleroza focală și segmentară a *flocculus*-ului, hialinoza neregulată a *flocculus*-ului.

Reprezintă 15-25% din cazurile de sindrom nefrotic la adult. Este observată în circumstanțe etiologice foarte variate.

Pe plan histologic leziunile sînt *focale* (afectează cîtiva, dar nu toți glomerulii) și *segmentare* (afectează doar unele anse capilare glomerulare), atingînd inițial glomerulii profunzi (de unde riscul de nedescoperire prin PBR).

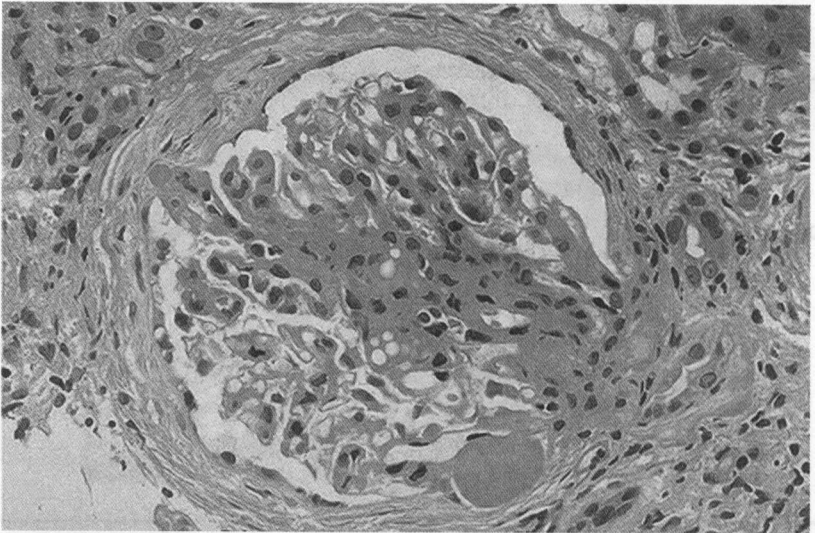


Fig. 4.13

Microscopia optică în glomeruloscleroza focală și segmentară.  
De notat zona de scleroză capilară în mijlocul glomerulului.



În microscopia optică (*figura 4.13*) apare scleroza capilară neproliferativă cu depozite hialine în zonele subendoteliale ale anselor afectate, cu creșterea matricei mezangiale și formarea de aderențe floculo-capsulare (sinehii capilaro-capsulare).

În imunofluorescență se observă depozite segmentare de IgM și de C3.

Acest aspect histologic poate apărea:

- fie în glomerulonefrita primitivă când produce un tablou clinic apropiat de cel din glomerulonefrita cu leziuni minime (adică un sindrom nefrotic de debut brusc, uneori impur), însă cu o incidență mai mare a formelor corticorezistente;

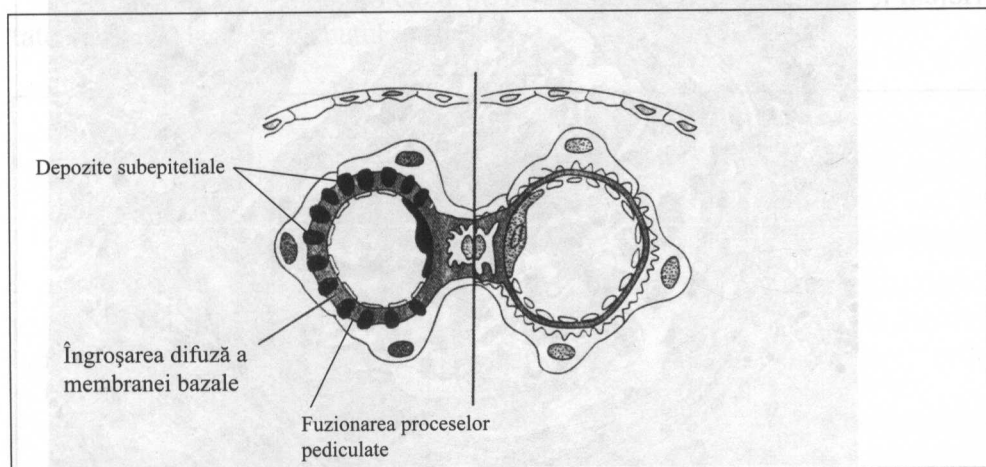
- fie într-un context de heroinomanie, de infecție cu HIV, de tratament cronic cu litiu sau de limfom.

### Glomerulonefrita membranoasă

*Sinonime:* GN epimembranoasă, GN extramembranoasă, nefropatia membranoasei.

#### *Histologie*

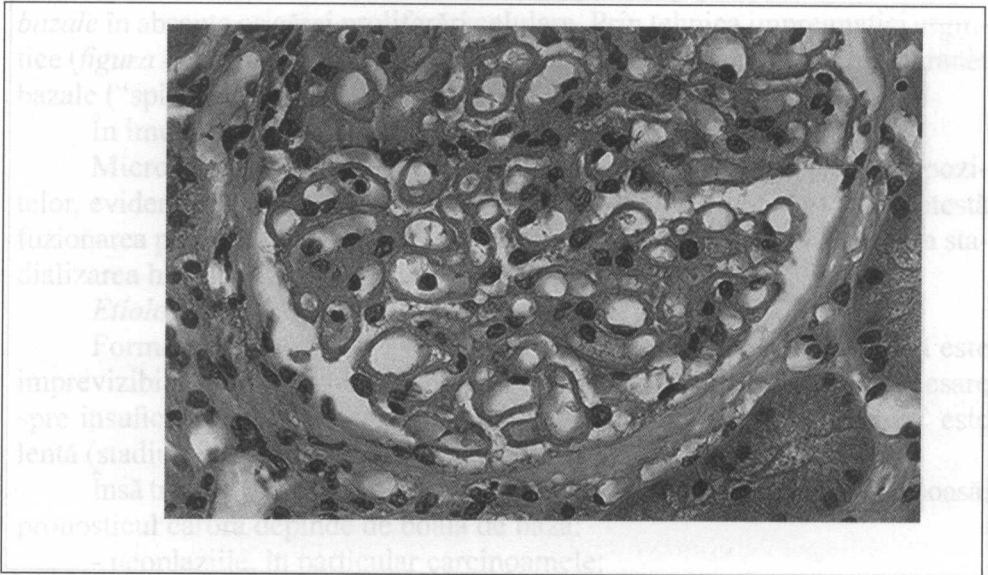
Este tipul histologic cel mai frecvent în sindromul nefrotic la adult. În microscopie optică, *peretii capilarelor* glomerulare sînt difuz și uniform *îngroșați* de către *depozitele* (complexe imune), situate pe *versantul epitelial al membranei*



*Fig. 4.14*

Schema modificărilor din glomerulonefrita membranoasă.

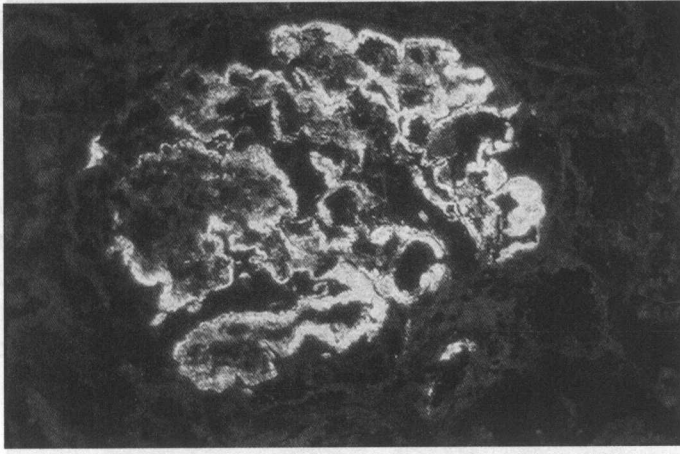
Îngroșarea difuză a membranei bazale cu formarea de spiculi, depozite pe versantul epitelial al membranei bazale, fuzionarea proceselor pediculate ale podocitelor.



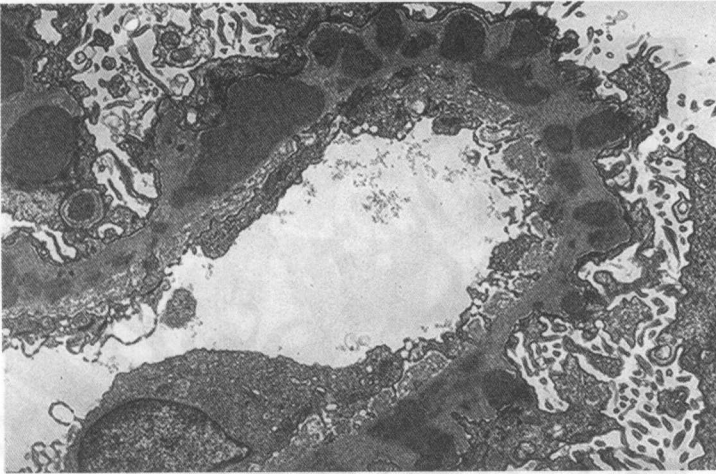
*Fig. 4.15*  
 Microscopia optică în glomerulonefrita membranoasă.  
 Îngroșarea difuză a membranei bazale.



*Fig. 4.16*  
 Microscopia în glomerulonefrita membranoasă (impregnare cu săruri de argint).  
 Îngroșarea membranei bazale este atestată de colorația neagră.  
 Formare de spiculi, care apar ca niște proiecții în jurul anselor capilare.



**Fig. 4.17**  
 Microscopia imunofluorescentă în glomerulonefrita membranoasă.  
 Dispoziție granulară a depozitelor de IgG.



**Fig. 4.18**  
 Microscopia electronică în glomerulonefrita membranoasă.  
 Depozitele dense electronic sînt dispuse pe versantul extern al membranei bazale mult îngroșate.  
 Spiculiile membranari vizibili la impregnarea cu argint reprezintă extinderea matricei membranei bazale între depozite.

bazale în absența oricărei proliferări celulare. Prin tehnica impregnației argintice (*figura 4.16*) se evidențiază expansiunile versantului extern al membranei bazale (“spiculi”, “*spikes*”).

În imunofluorescență, depozitele conțin IgG.

Microscopia electronică confirmă dispunerea subepitelială a depozitelor, evidențiază îngroșarea membranei bazale cu formarea de spiculi, atestă fuzionarea proceselor pediculate ale podocitelor; prin aceasta contribuie la stadializarea histologică a bolii.

#### *Etiologie*

Formele **idiopatice** sînt cele mai frecvente. Evoluția lor naturală este imprezvizibilă: însănătoșire, recidive ale sindromului nefrotic sau progresare spre insuficiență renală terminală (în 20-50% cazuri). Progresarea IRC este lentă (stadiul uremic este atins după 10-20 ani de evoluție).

Însă trebuie cunoscute cauzele formelor **secundare** de GN membranoasă, pronosticul cărora depinde de boala de bază:

- neoplaziile, în particular carcinoamele;
- infecțiile (HVB și HVC, sifilisul, HIV/SIDA);
- parazitozele (schistozomiaza, filarioza, hidatidoze);
- bolile sistemice (LES, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren, sarcoidoza);
- medicamente și substanțe toxice (săruri de aur, D-penicilamina, captopril);
- intoxicații cu metale grele;
- diverse (tiroidita autoimună *etc.*).

### **Glomerulonefrita membranoproliferativă**

Glomerulonefrita membranoproliferativă (*pagina 144*) este o cauză rară a sindromului nefrotic.

Se traduce clinic printr-un sindrom nefrotic *impur* cu hipocomplementemie. Formele **idiopatice** sînt cele mai frecvente (și evoluția lor se face spre insuficiența renală cronică terminală), însă trebuie cunoscute cauzele formelor **secundare**:

- boli sistemice (crioglobulinemie, deficit de complement);
- infecții bacteriene (supurații profunde, endocardite) sau virale (HVB, HVC, HIV/SIDA);
- parazitoze (filarioza);
- afecțiuni maligne, în particular limfoame B.

**Mai rar** un sindrom nefrotic poate apărea în evoluția unei:

- glomerulonefrite acute postinfecțioase;
- glomerulonefrite cu depozite mezangiale de IgA;
- glomerulonefrite extracapilare.

## Nefropatii glomerulare secundare

### Diabetul zaharat

Glomeruloscleroza diabetică poate surveni în orice tip de diabet, însă mai frecvent în formele cu debut precoce și rău compensate.

Cel mai adesea este asociată altor complicații degenerative ale maladiei, în particular, complicațiilor oculare (existența unei retinopatii diabetice la un bolnav având un sindrom nefrotic face, în majoritatea cazurilor, inutilă PBR).

Histologic se observă îngroșarea membranei bazale și acumularea în mezangiu a unei substanțe hialine. Aceste două elemente constituie glomeruloscleroza diabetică care poate fi difuză sau, mai tipic, nodulară (sindrom Kimmelstiel-Wilson). Se mai asociază leziuni de aspect nespecific din arterioscleroză și din nefrita tubulointerstițială cronică.

Evoluția este spre insuficiența renală cronică.

Tratamentul constă în obținerea celei mai bune posibile echilibrări a diabetului, în suprimarea factorilor de agravare a insuficienței renale (HTA, infecții urinare, deshidratare *etc*).

IECA încetinesc progresarea glomerulosclerozei și la bolnavii normotensivi.

### Lupusul eritematos diseminat

LED este o afecțiune a femeilor tinere, evocată de asocierea semnelor *clinice* (eritem cutanat “în fluture”, artralgiile, alterarea febrilă a stării generale, pleuropericardite *etc.*) și *biologice* (VSH crescută, leucopenie, anemie de orice tip și, în special, anticorpi anti-ADN nativ).

Puncția bioptică renală este fundamentală în LED deoarece aduce argumente de ordin diagnostic și prognostic. Permite a diferenția leziunile active, cu potențial de regresare sub tratament, de leziunile fixe, inactive.

Nefrita lupică poate prezenta patru tipuri histologice de leziune glomerulară:

- leziuni glomerulare minime sau proliferare mezangială discretă;
- GN extramembranoasă;
- GN proliferativă focală;
- glomerulonefrite proliferative difuze.

Evoluția este în funcție de activitatea proprie a bolii lupice, de tipul histologic și de indicii de activitate/inactivitate a procesului renal.

Glomerulonefrita proliferativă difuză are evoluția cea mai severă.

### **Amiloidoza**

Reprezintă un ansamblu de maladii caracterizate prin depunerea (localizată în rinichi sau difuză) de proteine insolubile cu o structură fibrilară.

Se disting: amiloidoza AA (amiloidoza reactivă, secundară; este întâlnită în bolile inflamatorii cronice: artrita reumatoidă, colite cronice, osteomielită, tuberculoză, bronșiectazii), amiloidoza AL (proteina patologică reprezintă derivate de lanțuri ușoare de imunoglobuline; se asociază cu așa boli mieloproliferative ca mielomul multiplu, limfomul Hodgkin sau ne Hodgkinian, macroglobulinemia Waldenstrom) și forme familiale (amiloidoze ereditare).

Diagnosticul de amiloidoză este evocat în baza următoarelor argumente:

- contextul clinic (supurație cronică, artrita reumatoidă, boala periodică sau neuropatie amiloidotică, eventual în prezența altor localizări ale bolii semnalate de hepatomegalie, macroglosie, diaree, multinevrite);

- particularitățile sindromului nefrotic (fără hematurie și fără HTA, persistent în pofida insuficienței renale, ambii rinichi de dimensiuni mari, prezența unei acidoze tubulare).

Confirmarea se face prin examen histologic, care pune în evidență depunerile amiloidotice extracelulare prin colorația cu roșu de Congo (biopsie renală sau rectală). Natura proteinei amiloide este determinată prin examen imunohistochimic.

Pronosticul renal în stadiul de sindrom nefrotic este sever indiferent de tipul amiloidozei.

## Disproteinemii și crioglobulinemii

Rinichiul este ținta privilegiată a proliferărilor monoclonale de limfocite B sau de plasmocite (fie maligne sau benigne).

Astfel că un sindrom nefrotic se poate observa în cursul:

- unei maladii de depunere a lanțurilor ușoare de imunoglobuline monoclonale;

- unei crioglobulinemii;

- unei glomerulopatii cu depuneri organizate (monotipice).

Diagnosticul se bazează pe analiza imunohistochimică și ultrastructurală a fragmentului de biopsie renală și caracteristicile proteinemiei monoclonale.

## Afecțiuni maligne

Evoluția sindroamelor nefrotice paraneoplazice este în paralel cu evoluția cancerului.

Cancerurile epiteliale (în special, cancerul bronșic) pot sta la originea glomerulonefritelor extramembranoase. Boala Hodgkin mai des este asociată cu o glomerulonefrită cu leziuni glomerulare minime. Foarte rar, în leucemia limfoidă cronică se observă formă membranoproliferativă a GN.

## Infecții

Sindromul nefrotic poate apărea în infecții bacteriene (supurații cronice, endocardite, sifilis) și virale (HIV, HVB, HVC), în parazitoze (filarioza).

Pe plan histologic, poate fi vorba de o GN focală și segmentară, o glomerulonefrită membranoproliferativă sau o GN extramembranoasă.

## Medicamente

Sindromul nefrotic din acțiunea medicamentelor este în general izolat, fără insuficiență renală. De regulă, este vorba de o glomerulonefrită extramembranoasă sau cu leziuni glomerulare minime.

În producerea SN au fost incriminate: sărurile de aur, sărurile de mercur, trimetadiona, D-penicilamina, AINS, captoprilul *etc.*

De regulă, sindromul nefrotic dispare la stoparea medicației.

## Alte cauze de sindrom nefrotic

Sindromul nefrotic apărut în timpul *gravidității* poate traduce o glomerulonefrită pînă atunci necunoscută sau o formă particulară de gestoază.

La bolnavul cu *transplant renal* sindromul nefrotic poate semnifica o recurență a glomerulonefritei inițiale, instalarea unei glomerulonefrite *de novo* sau a rejetului cronic.

## Evoluție

Sub tratament evoluția *imediată* va fi apreciată în baza criteriilor clinice (pondere, diureză, TA) și biologice (proteinuria pe 24 ore, testul Addis, proteinemie, creatininemie, natriureză). Ea poate fi favorabilă (reapare diureza, edemele cedează, scade ponderea) sau nefavorabilă.

Evoluția *ulterioară* necesită o îndelungată și strictă observare a proteinuriei pe 24 ore, a sedimentului urinar, TA și a creatininei plasmatice.

Evoluția *favorabilă* este afirmată prin dispariția proteinuriei, lipsa modificărilor sedimentului urinar, păstrarea funcției renale. Prevenirea recăderilor include eradicarea focarelor infecțioase și supresia alergenilor incriminați. Vaccinarea este contraindicată un an după însănătoșire (în cazul unui vaccin mort), în afară de cazurile de necesitate majoră. Pentru un vaccin viu atenuat abținerea de la vaccinare este o regulă strictă (chiar dacă pacientul se află sub corticoterapie și/sau tratament citostatic).

Evoluția *mai puțin favorabilă* poate fi cauzată de *corticodependență* (proteinuria, corticosensibilă inițial, reapare și/sau sporește odată cu micșorarea dozelor de corticoizi, împiedicînd orice stopare și expunînd pacientul la complicațiile corticoterapiei îndelungate) sau *corticorezistență* (proteinuria nu dispare în ciuda unui tratament bine condus). În aceste două cazuri se precaută posibilitatea indicării unui tratament citostatic (în funcție de tipul histologic, de vîrsta pacientului).

Evoluția poate fi *nefavorabilă* - în ciuda tratamentului boala progresează spre insuficiența renală cronică. (De notat, că în Europa prima cauză de insuficiență renală cronică sînt glomerulonefritele cronice). Este necesară supravegherea pentru a depista și preveni apariția complicațiilor insuficienței renale cronice.



## Complicații

Complicațiile sînt posibile pe tot parcursul evoluției.

*Infecțiile* sînt foarte frecvente, fiind favorizate prin nivelul jos de imunoglobuline și prin tratamentele aplicate. Se observă toate tipurile de infecții, dar merită a fi menționate gravitatea infecțiilor pulmonare, gravitatea oricărei infecții virale, chiar și a celei mai banale, precum și incidența sporită a infecțiilor cu germeni oportuniști. În toate cazurile se indică un tratament antibiotic adaptat.

*Trombozele* sînt de asemenea frecvente, favorizate prin hipercoagulabilitatea ce însoțește sindromul nefrotic. Tromboza de vene renale complică mai des glomerulonefritele extramembranoase.

*Carența azotată* este mărturisită de topirea mușchilor, osteoporoză, denutriție. Este agravată prin corticoterapie.

În *crizele dureroase abdominale* factorii patogenetici implicați sînt: edemul mezenteric și/sau pancreatic, trombozele venoase profunde. Nu se poate neglija asocierea unei apendicite acute sau a unei peritonite.

*Complicațiile cutanate ale edemelor cronice*. Excoriațiile și dermatitele se vor trata cu grijă, deoarece constituie o poartă de intrare pentru infecție.

### *Complicații iatrogene*

Tratamentul cu diuretice poate produce alcaloza hipokalemică (tiazidice, diuretice de ansă) și, în special, episoade de hipovolemie cu insuficiență renală acută. Prudența în aplicarea diureticelor se impune și prin faptul majorării fracției libere, nelegate de proteine a medicamentelor (datorită hipoalbuminemiei).

Mai pot apărea complicațiile corticoterapiei de durată și complicațiile tratamentului cu citostatice (în afară de riscurile infecției deja menționate, de notat, toxicitatea medulară și sterilitatea la pacienții tineri).

## Tratament

Tratamentul comportă:

- tratament simptomatic pentru sindromul nefrotic;
- tratament etiologic (atunci cînd posibil);
- tratamentul complicațiilor.

Tratamentul *simptomatic* prevede repaos la pat pe durata fazei acute, regim desodat și terapia cu diuretice (cu toată prudența necesară). Se indică fie un diuretic de ansă de tip furosemid, fie o asociere a unui tiazidic cu un economizator de potasiu. În caz de insuficiență renală se folosește doar furosemid.

### Tratamentul *etiologic*

Corticoterapia cu doze mari (1-1,5 mg/kg prednisolon) este indicată în caz de glomerulonefrite cu leziuni minime și de glomeruloscleroză focală și segmentară. În caz de eșec și/sau de corticodependență se examinează posibilitatea adăugării de clorambucil sau de ciclofosamidă, eventual și de ciclosporină.

### Tratamentul *complicațiilor*

Orice infecție va beneficia de un tratament precoce. Este important aportul alimentar de proteine sporit, în special la pacienții tineri. Prevenirea accidentelor tromboembolice prin anticoagulante orale este indicată în cazurile cu hipoalbuminemie semnificativă.

## Sindromul de modificări urinare asimptomatice

Definește cazurile ce prezintă proteinurie în limitele non-nefrotice și/sau hematurie, *inițial* neacompaniată de edem, de scăderea RFG sau de HTA.

Modificările sînt deseori descoperite întîmplător și pot fi persistente sau recurente. În unele cazuri acest sindrom reprezintă o fază din evoluția naturală a altor sindroame (mai des sindromul nefrotic sau GN cronică).

## PROTEINURIA

Proteinuria este denumită asimptomatică, atunci cînd ea este moderată (non-nefrotică, sub 3,5 g/24 ore) și nu este însoțită de semnele și simptomele sindromului nefrotic (edeme, hipoalbuminemie, hiperlipidemie, manifestări trombotice).

Mai des excreția proteinelor este sub 1 g/24 ore.

### Date generale

Proteinele detectate în urină pot fi de origine glomerulară, tubulară sau urogenitală.

Proteinuria glomerulară. Proteinele plasmatice sînt inițial filtrate în glomeruli, apoi parțial reabsorbite și degradate în celulele tubulare printr-un proces

de endocitoză. Procesul de filtrare glomerulară este determinat în primul rând de dimensiunile moleculelor și de încărcătura lor electrică, însă mai intervin și condițiile hemodinamice locale: debitul sanguin glomerular, gradientul presionar transmembranar, concentrația proteinelor în arteriola aferentă și coeficientul de cernere al capilarului glomerular (pagina 30).

Rinichiul reabsoarbe cea mai mare parte a proteinelor supuse filtrării, apoi le catabolizează printr-un proces de digestie intracelulară lizozomală. Produsele de degradare sînt eliberate în interstițiu și ulterior trec în capilarele sanguine. Probabil, că acest proces joacă un anumit rol în leziunile interstițiale observate în unele nefropatii glomerulare cronice cu proteinurie abundentă (contribuind prin aceasta la progresarea insuficienței renale).

În glomerulopatiile cu filtrare masivă a proteinelor fenomenele de reabsorbție și de catabolism renal pot deveni cantitativ importante, contribuind la apariția hipoproteinemiei și hipoalbuminemiei din sindromul nefrotic.

*Proteinuria de origine tubulară* este constituită în special de către proteina Tamm-Horsfall.

*Proteinuria de origine urogenitală* (tisulară) este constituită de către diverse deșeuri tisulare mai mult sau mai puțin proteolizate.

*Proteinuria fiziologică* este rezultatul proceselor normale de filtrare, reabsorbție și secreție tubulară. Este cu debit mic (sub 150 mg/24ore), la 55-60% constituită din proteine de origine plasmatică și la 40% de origine renală sau urogenitală.

*Proteinuria patologică* este rezultatul alterării oricărui dintre mecanismele fiziologice implicate în filtrarea, reabsorbția și secreția urinară a proteinelor.

*Proteinuria glomerulară* apare prin modificarea filtrării glomerulare.

*Proteinuria tubulară* apare prin alterarea reabsorbției tubulare a proteinelor.

*Proteinuria tisulară* apare prin anomalii structurale (inflamatorii sau neoplazice) ale tractului urinar.

*Proteinuria selectivă* este constituită în proporție de peste 85% din albumine.

*Proteinuria este neselectivă* atunci cînd albuminele constituie sub 80% cu majorarea respectivă a globulinelor (IgG, IgA, IgM, lanțurile ușoare libere de imunoglobuline, fragmente Fc ale lanțurilor grele de IgG, beta<sub>2</sub>-microglobuline, alfa<sub>2</sub>-microglobuline, transferină etc).

## **PROTEINURIILE GLOMERULARE**

### **Proteinurii functionale**

Sînt intermitente (pasagere), au un caracter izolat (nu sînt însoțite de alte semne sau simptome) și un pronostic bun.

*Proteinuria de efort.* La unele persoane urina recoltată după un efort fizic intens poate conține 1-2 g proteine/l. După un marș intens poate apărea și o microhematurie asociată proteinuriei, explicația fiind modificarea hemodinamicii intrarenale.

Același mecanism este invocat și în apariția proteinuriei tranzitorii din *insuficiența cardiacă*, din *hipertensiunea arterială* (majorarea catecolaminelor, sporirea activității reninei plasmatice și a angiotensinei II) sau în *proteinuria ortostatică* (ortostatismul provoacă eliberarea de catecolamine).

*Proteinuria ortostatică* (posturală) apare după 1-2 ore de ortostatism și dispare în clinostatism. Este o proteinurie izolată, intermitentă și în 80 % cazuri nu depășește 1-2 g/24ore. Este neselectivă la fel ca și proteinuria fiziologică. Se observă la adolescentul longilin, în perioada de creștere, și dispare la adult. Este necesar a verifica caracterul său strict ortostatic: se determină excreția proteinelor în eșantioanele de urină colectate separat pe perioada diurnă (aproximativ 16 ore) și pe cea nocturnă (aproximativ 8 ore), care se extrapolează la 24 ore. Proteinuria este sporită diurn și lipsește în orele nocturne. În caz de prezență și pe orele nocturne, proteinuria este „persistentă” și de regulă semnalează o leziune structurală glomerulară sau tubulară.

Proteinuria funcțională mai poate fi cauzată de astfel de factori ca stări febrile, stresul emoțional, căldura.

În sfîrșit, în timpul unei gravidități normale, se poate observa o proteinurie atingînd 300 mg/24ore apărută prin aceleași mecanisme; necesită diferențiere de proteinuria observată în cursul gestozei.

### **Proteinurii de supraîncarcare**

Este vorba de proteine normale (hemoglobină, mioglobină, lizozim, amilază) sau anormale (lanțuri ușoare de imunoglobuline) cu dimensiunile mai mici decît albumina, și care apar în urină în lipsa oricărei afecțiuni de membrană bazală (maladii renale). Din plasmă aceste proteine se filtrează prin membrana glomerulară și trec în urina tubulară (primară) în cantități importante, care depășesc capacitatea de reabsorbție tubulară și, prin urmare, apar în urina finală.

Este vorba de:

- hemoglobinurie în caz de hemoliză intravasculară;
- mioglobinuria din cadrul unor maladii ereditare sau de sindrom de rabdomioliză;
- proteinuria din mielom (lanțuri ușoare de imunoglobuline). Această proteinurie este frecvent asociată cu insuficiență renală datorită nefrotoxicității sale;
- lizozimuria din cadrul leucemiei monocitare sau mielomonocitare, în care există o producție sporită de lizozim.

### **Proteinurii cauzate de creșterea permeabilității glomerulare**

Este tipul cel mai frecvent în raport cu anomaliile de structură sau de funcție de perete al capilarelor glomerulare. Nivelul proteinuriei este variabil, uneori minim, deseori important, chiar masiv depășind 20 g/24ore. În practică o proteinurie peste 3 g/24ore este sinonim cu proteinuria glomerulară.

### ***Selectivitatea***

Albumina este componenta esențială a proteinuriei glomerulare, însă și alte proteine, cu greutatea moleculară mare pot fi prezente. O proteinurie este denumită selectivă dacă ea conține peste 80-85% albumine și o cantitate de globuline cu masa moleculară superioară.

Indicele selectivității glomerulare se calculează prin raportul *clearance*-ului renal al IgG către *clearance*-ul transferinei ( $Cl_{IgG}/Cl_{TRANSFER}$ ). Sub 0,10 acest indice arată o proteinurie foarte selectivă, iar peste 0,30 - proteinuria neselectivă. Există o anumită corelație între indicele de selectivitate și importanța leziunilor histologice glomerulare (selectivitatea proteinuriei în sindromul nefrotic din leziuni glomerulare minime).

### ***Microalbuminuria***

A fost demonstrat că albuminuria slabă, superioară valorilor normale dar inferioară cantităților detectabile prin metode de rutină, poate reflecta leziunile incipiente de permeabilitate glomerulară. Această albuminurie cantitativ patologică este denumită microalbuminurie, și definește cantitățile între 30 și 300 mg/24ore.

Microalbuminuria va mărturisi o glomerulopatie a minima din atingerea renală în HTA sau din diabet; sau va semnala persistența unei glomerulopatii după vindecarea aparentă.

Valoarea sa predictivă este deosebit de utilă pentru observarea glomerulopatiei diabetice. Se recomandă determinarea microalbuminuriei în fiecare an:

- de la descoperirea unui diabet înulinoindependent;
- începînd de la 5 ani de evoluție a unui diabet insulinodependent.

### ***PROTEINURIILE TUBULARE***

Apar în prezența unei patologii tubulare, cînd nu se modifică șarja de proteine filtrate (proteine în cantitate normală și de tipuri normale în filtratul glomerular), însă capacitățile de reabsorbție tubulară sînt scăzute.

Proteinuria rareori depășește 1-2 g/24ore.

Albumina nu este fracția predominantă, cel mai adesea este vorba de postgamaglobuline (fragmente de Ig), de  $\beta_2$ -microglobuline și de diverse varietăți de  $\gamma$ -globuline.

Printre nefropatiile care produc astfel de proteinurie tubulară sînt:

- nefropatiile interstițiale cronice;
- nefropatiile tubulointerstițiale acute;
- nefropatiile vasculare.

### ***PROTEINURII DE ORIGINE TISULARĂ***

Urina normală conține aproape 30 mg/24ore de proteine de origine tisulară. În special este vorba de proteina Tamm-Horsfall:

- această mucoproteină este fibrosă, agreghează ușor, atingînd mase moleculare variabile în funcție de gradul de polimerizare ( $3,5 \times 10^6$  pînă la  $28 \times 10^6$ );
- se formează on celulele epiteliale din ansa Henle, din tubul contort distal și din tubii colectori;
- este secretată în urină și constituie componenta principală a matricei cilindrilor;
- se formează în cantități de aproximativ 25 mg/24ore; această cantitate poate fi de 10 ori mai mare la subiecții litiatici.

## HEMATURIA ASIMPTOMATICĂ

Hematuria asimptomatică definește cazurile de hematurie neînsoțite de alte simptome (hematurie izolată). Nu neapărat este o microhematurie și, prin urmare, bolnavul ar putea să cunoască prezența macrohematuriei.

Se observă la 5-10% din populația generală.

În marea majoritate a cazurilor (peste 80%) hematuria fără proteinurie provine din căile urinare, pe când hematuria însoțită de o proteinurie importantă (peste 1,5-2 g/24ore) și de cilindri hematici este întotdeauna de origine glomerulară.

Hematiile dismorfice la microscopia cu contrast de fază sînt un argument indirect suplimentar în favoarea originii glomerulare a hematuriei.

### *Tabelul 4.1*

#### ETIOLOGIA HEMATURIEI ASIMPTOMATICE

##### Cauze generale

Febra

Suprasolicitare fizică

Sindroame hemoragipare

Hematurie falsă (contaminarea cu sînge menstrual *etc.*)

##### Cauze renale

*Vasculare:* infarct, embolism de arteră renală, tromboza de vene renale, anevrism arteriovenos, vasculite

*Glomerulare:* nefropatia cu IgA, GN postinfecțioasă, GN proliferative, boala membranei bazale subțiri, GN lupică, purpura Henoch-Schonlein, sindrom Goodpasture, sindrom Alport, boala Fabry

*Tubulo-interstițiale:* nefrita interstițială acută, pielonefrita, afecțiunile chistice

##### Afecțiuni ale căilor urinare

Litiază

Neoplazii

Infecții

Traumatisme

Malformații

Endometrioza

De notat că hematuriile de origine parenchimotoasă de regulă nu sînt însoțite de durere nici de tulburări micționale, sînt totale (în toate trei eșantioane la proba cu trei pahare) și nicidecum nu conțin chiaguri (urokinaza renală se amestecă cu sîngele care nimereste în urina ce traversează tubii, prin aceasta asigurînd dizolvarea imediată a chiagurilor).

Depistarea unei hematurii asimptomatice dictează repetarea analizei de urină și apoi efectuarea unui examen suplimentar (în caz de confirmare a hematuriei).

Deși în afecțiunile infecțioase hematuria este, de regulă, simptomatică (dureri și alte manifestări caracteristice), se indică examenul bacteriologic al urinei pentru a exclude etiologia infecțioasă a hematuriei asimptomatice.

Rezultatul negativ al examenului bacteriologic și prezența în urină a cilindrilor hematici, a proteinelor și a hematiilor modificate servesc bază pentru stabilirea diagnosticului prezumtiv de glomerulonefrită și pentru discutarea indicațiilor pentru puncția bioptică renală.

Absența modificărilor urinare menționate mai sus impune examenul ecografic (pentru a exclude neoplasmul sau chisturile) și consultația urologului (pentru a precăuta necesitatea cistoscopiei).

Algoritmul examenului ulterior este în funcție de rezultatele testelor precedente și poate include explorări radiografice, tomografice sau angiografice.

După excluderea afecțiunilor urologice la un pacient cu hematurie izolată necesitatea PBR este discutabilă. Puncția se consideră indicată la pacienții cu hematurie persistentă, în special dacă este însoțită de proteinurie și de scăderea progresivă a filtrării glomerulare.

Hematuria asimptomatică (cu sau fără proteinurie) poate reprezenta descoperirea precoce, întâmplătoare a unei boli glomerulare ca LES, purpura Henoch-Schönlein, GN postinfecțioasă, sau a hiper calciuriei idiopatice la copii. Totodată hematuria asimptomatică este prima manifestare a unor boli specifice glomerulare, discutate ulterior.

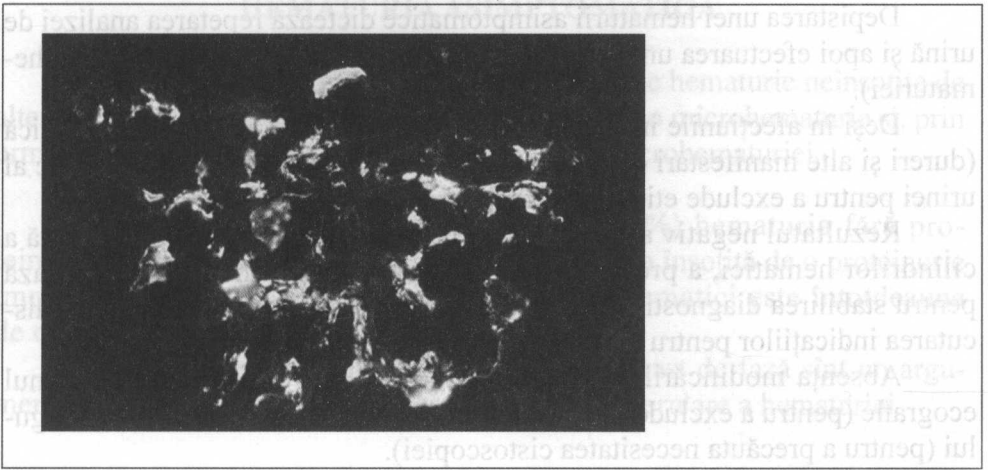
### **Nefropatia cu IgA (boala Berger)**

Această boală reprezintă diagnosticul final în peste 50% din cazurile de hematurie asimptomatică. Este principala cauză de glomerulopatie primară (idiopatică) atât în Europa, cât și în SUA. Majoritatea bolnavilor au vârsta între 15 și 35 ani la momentul depistării; raportul bărbați/femei este de 3 : 1.

Este caracterizată prin depozite mezangiale de IgA (*figura 4.19*) - GN mezangioproliferativă cu IgA. Complementul seric este normal.

Manifestarea clinică tipică este hematuria macroscopică după un episod infecțios viral. După rezolvarea hematuriei macroscopice persistă frecvent o hematurie microscopică, asociată cu o proteinurie, de obicei, moderată. Proteinuria de ordinul nefrotic se întâlnește în aproximativ 10% cazuri. HTA de asemenea nu este frecventă.





**Fig. 4.19**  
 Imunofluorescența în boala Berger.  
 Se observă distribuția mezangială a anticorpilor contra IgA.

IRC se dezvoltă la 20-30% din pacienți, după 20-30 ani de evoluție. Doar în cazuri rare boala Berger poate avea o evoluție rapidă spre insuficiența renală terminală, în câțiva ani. Markerii ai prognozei nefavorabile sînt proteinuria de domeniul nefrotic, HTA, modificările avansate la biopsie (proliferație și scleroză glomerulară marcată, fibroză interstițială, atrofie tubulară, scleroză vasculară).

### **Boala membranei bazale subțiri**

Spre deosebire de boala Berger, care, deși rareori, dar poate evolua în diverse sindroame, boala membranei bazale subțiri se prezintă numai ca o hematurie asimptomatică, sau ca o macrohematurie recurentă.

Afectează ambele sexe în mod egal, avînd frecvent un caracter familial.

Hematuria este fără proteinurie și apare la tineri asimptomatici.

Examenul în microscopie optică și în imunofluorescență este negativ. În microscopia electronică se constată o subțirere marcată a membranei bazale glomerulare.

Pronosticul este excelent, deoarece numai un număr redus de cazuri evoluează spre IRC.

# Insuficiența renală acută

## Definiție

*Insuficiența renală acută (IRA) definește scăderea filtrării glomerulare instalată în timp scurt (ore, zile), care provoacă tulburarea homeostaziei prin acumularea cataboliților (în special azotați) și alterarea echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic.*

IRA are o evoluție foarte gravă, frecvent letală, dar cu potențial de reversibilitate totală (spontan sau sub influența unui tratament etiologic). Mai des survine pe rinichi sănătoși (mai rar la un pacient deja atins de insuficiența renală cronică) prin acțiunea factorilor etiologici variați.

Deteriorarea funcției renale este suficient de severă pentru a se traduce în clinică prin **uremie acută** (majorarea izolată a ureei plasmatice sau combinată cu creșterea creatininemiei) și **oligoanurie**. Oligoanuria brusc instalată este extrem de sugestivă pentru IRA, dar nu reprezintă o condiție obligatorie (precum retenția azotată), existînd și IRA cu diureza păstrată.

IRA este o urgență medicală, necesitînd stabilirea rapidă a diagnosticului și instituirea unui tratament corect.

Cu toate progresele importante atît în cunoașterea fiziopatologiei IRA, cît și în reanimare, în metodele de epurare extrarenală, *pronosticul global rămîne sumbru* pe parcursul ultimilor 30 de ani, cu toate că s-a observat o ameliorare pentru anumite subgrupuri de pacienți.

## Etiologie

Insuficiența renală acută poate fi:

- **prerenală** (sau **funcțională**); aceasta înseamnă că rinichii sînt sănătoși, însă hipoperfuzăți;
- **postrenală** (sau **obstructivă**); aceasta înseamnă că rinichii sînt sănătoși, însă există un obstacol pentru excreția de urină;
- **renală** (sau **organică**); aceasta înseamnă că de insuficiența renală este responsabilă alterarea unui sau a mai multor elemente constitutive ale rinichiului.

## ***1. Insuficiența renală acută funcțională***

Apare în hipoperfuzia renală de cauze diverse: hipovolemie, hipotensiune arterială, scăderea debitului sanguin renal prin leziuni de artere renale (sau o îmbinare a acestor cauze), dar în condițiile păstrării integrității anatomice și funcționale tubulare.

Prin definiție IRA funcțională apare în lipsa afecțiunii parenchimului renal, dar hipoperfuzia renală severă și prelungită conduce la necroza tubulară acută ischemică.

Este cea mai frecventă formă de IRA (50-60%) și cu grad cel mai înalt de reversibilitate (corecția hipoperfuziei, dacă este suficient de rapidă, conduce la vindecarea insuficienței renale).

### **Clasificarea cauzelor de insuficiență renală acută funcțională:**

Depleție volemică absolută:

- pierderi digestive (vărsături, diaree, fistule);
- pierderi cutanate (arsuri, transpirații excesive);
- crearea unui "al treilea compartiment" (pancreatite, peritonite);
- pierderi renale:

-- pe un rinichi sănătos:

- poliurie osmotică (diabet zaharat, manitol);
- poliurie hipotonică (insuficiența suprarenaliană);
- diuretice.

-- pe nefropatii preexistente:

- diabet insipid nefrogen;
- sindrom de deobstrucție a căilor urinare;
- boala polichistică;
- nefronoftizia;
- nefrite interstițiale acute sau cronice.

***Depleție volemică relativă*** (sechestrație circulatorie cu scăderea volumului circulator efectiv):

- insuficiență cardiacă congestivă;
- șoc cardiogen;
- vasodilatație periferică sistemică (șoc septic; prin supradozaj de antihipertensive);
- hipoalbuminemie (sindrom nefrotic, ciroză hepatică).

### ***Ocluzie arterială:***

- tromboembolism bilateral de artere renale;
- tromboembolism pe rinichi unic;
- anevrism de aortă;
- anevrism de arteră renală (pe rinichi unic).

### ***Tulburări de hemodinamică intrarenală:***

- induse prin IEC;
- induse prin AINS.

### ***Vasoconstricție renală:***

- postoperator;
- anestezie;
- sindrom hepato-renal;
- medicamente vasoconstrictoare (ciclosporină, amfotericina B).

Rinichiul sănătos este capabil să mențină filtrarea glomerulară aproape de normal în condițiile unei variații foarte largi a presiunii de perfuzie (“autoreglarea”). În cazul când presiunea de perfuzie scade sub limitele de adaptare a rinichiului, scade rata de filtrare glomerulară și apare IRA.

Medicamentele cu acțiune asupra autoreglării renale (IECA, AINS) pot declanșa IRA prerenală, în special, în condițiile de depleție volemică.

În condițiile de hipoperfuzie renală filtrarea glomerulară este strâns dependentă de A II, care sporește tonusul arteriolelor *eferente*. IECA suprimând această reacție pot condiționa o scădere dramatică a filtrării glomerulare și azotemie consecutivă.

AINS blochează reacția de adaptare a arteriolelor glomerulare *aferente* la hipovolemie, care constă în dilatarea arteriolelor aferente sub acțiunea prostaglandinelor ( $PGE_2$  și  $PGI_2$ ), sinteza cărora sporește ca răspuns la hipovolemie.

Ciclosporina realizează vasoconstricția arteriolelor renale prin sporirea eliberării de endotelină.

Vasoconstricție renală induce și amfotericina B; dozele mari pot cauza ischemie și azotemie prerenală. În plus, amfotericina B are acțiune toxică directă asupra celulelor epiteliale din tubul proximal.

## ***2. Insuficiența renală acută obstructivă***

Uremia apare prin obstrucția fluxului urinar la orice nivel, începând de la calice pînă la meatul uretral extern (în condițiile unei perfuzii normale și absenței leziunii de parenchim renal).

Este o formă rară de IRA (sub 5% cazuri). Dezobstrucția promptă a căilor urinare conduce la restabilirea funcției renale.

IRA obstructivă se poate instala brusc (de exemplu, în urolitiază), însă mai frecvent debutul este insidios.

Principalele cauze ale insuficienței renale acute **obstructive** sînt:

- litiazele;
- cancerul tractului urinar (vezică, uretere);
- formațiuni de volum abdominopelviene:
  - adenom sau carcinom de prostată;
  - tumori ovariene, de col uterin sau de endometriu;
  - metastaze abdominopelviene;
  - limfoame retroperitoneale;
  - endometrioza;
  - anevrismul aortic;
- tuberculoza urogenitală;
- fibroza retroperitoneală;
- necrozele papilare;
- afecțiuni neurologice (vezică neurologică);
- malformații: valve de uretră posterioară la copil;
- traumatisme după chirurgia organelor bazinului.

**3. Insuficiența renală acută organică (intrarenală, intrinsecă)**

Leziunea apare la nivelul parenchimului renal. Sînt afectate vasele (mari sau mici), glomerulii, interstițiul sau tubii renali. Atingerea poate fi primitivă sau în cadrul unor boli sistemice. Evoluția acestei forme de IRA nu poate fi schimbată prin modificarea factorilor extrarenali (spre exemplu, prin repleția volemică, ameliorarea funcției cardiace, corectarea hipotensiunii arteriale, înlăturarea obstrucției).

Principalele cauze ale insuficienței renale acute **organice** sînt:

**A. Vasculare (vasele mari)**

- stenoză, tromboză sau embolism de arteră renală;
- clamparea arterială intraoperatorie;
- tromboză bilaterală de vene renale;

**B. Vasculare (vasele mici)**

- vasculite;
- maladia ateroembolică;
- microangiopatia trombotică din:
  - HTA malignă;
  - sclerodermă;
  - graviditate sau *post partum*;
  - sindromul hemolítico-uremic;
  - contracepție orală;
  - purpura trombotică trombocitopenică;
  - idiopatică.

### C. Glomerulare

Atunci cînd IRA se dezvoltă în prezența unei GN, este necesar a exclude glomerulonefrita extracapilară (rapid progresivă, cu crescențe, GNRP), în care crescențele distrug rapid glomerulii. GNRP poate fi primitivă sau în cadrul unei boli sistemice.

Cauzele GNRP pot fi grupate în funcție de rezultatul examenului în imunofluorescență a prelevatului de la PBR după cum urmează:

1) *Boli cu depozite lineare de complexe imune* (cu anticorpi anti-MBG): sindromul Goodpasture;

2) *Boli cu depozite granulare de complexe imune:*

- glomerulonefrita acută endocapilară postinfecțioasă;
- LES;
- endocardita infecțioasă;
- glomerulonefrita prin IgA;
- purpura Henoch-Schönlein;
- GN membranoproliferativă;

3) *Boli fără depozite imune (pauciimune):*

- angeite cu ANCA:
  - poliangeita microscopică
  - sindromul Churg-Strauss
  - granulomatoza Wegener;
- GNRP idiopatică.

### D. Interstițiale

Spre deosebire de necroza tubulară acută (NTA), foarte frecvent întîlnită în IRA, leziunea histologică principală din *nefrita interstițială acută* (NIA) este prezentată prin edemarea marcată a spațiului interstițial și infiltrarea (focală sau difuză) a spațiului interstițial cu limfocite, macrofage, plasmocite, eozinofile și polimorfonucleare.

Nefrita interstițială acută, mai des denumită *nefrita tubulointerstițială acută* (NTIA), apare din *cauze infecțioase* (pielonefrita acută, leptospiroza) și din *reații imunoalergice medicamentoase*.

Nefropatii tubulointerstițiale acute imunoalergice mai des produc:

- antibioticele: beta-lactamice (peniciline, cefalosporine; oricare medicament din acest grup, însă cel mai des meticilina), rifampicina, eritromicina, ciprofloxacina;
- sulfamidele;
- AINS;
- anticonvulsivantele (fenitoina, carbamazepine);
- altele (spre exemplu, alopurinolul).

## E. Tubulare

*Necroza tubulară acută (NTA) definește scăderea bruscă a RFG datorită disfuncției tubulare proximale apărute din leziune ischemică (cel mai des) sau toxică.*

Leziunile tubulare morfologic prezintă într-o distribuție neuniformă tumefierea epitelului tubular cu diminuarea lumenului, focare de necroză, descuamație (formarea de cilindri tubulari), distrugerea membranei bazale glomerulare. Însă nu predomină necroza, ci modificările morfologice subletale ale tubilor: tumefierea epitelului tubular cu diminuarea lumenului, vacuolizarea, pierderea marginii în perie și a inflecțiunilor membranei bazolaterale. Clinic aceasta se traduce prin posibilitatea refacerii rapide a funcției renale (observată la unii pacienți cu IRA).

Detritul celular blochează lumenul și majorează presiunea intratubulară, ceea ce poate opri filtrarea glomerulară (*figura 4.20*). Tubii renali tumefiați comprimă vasa recta învecinate, perpetuând ischemia tubulară.

Oricare ar fi etiologia (ischemică sau toxică) la scăderea filtrării glomerulare în NTA mai contribuie *vasoconstricția arteriolei glomerulare aferente* datorată secreției locale de renină declanșată prin ajungerea la nivelul *macula densa*, a apei și a sodiului nereabsorbite. Această vasoconstricție scade presiunea hidrostatică intraglomerulară, element fundamental pentru filtrare.

Vasele renale ischemiate eliberează endotelina, care este un vasoconstrictor puternic. La vasoconstricție mai contribuie și nivelele crescute de catecolamine și de prostaglandine vasoconstrictoare, precum și nivelele reduse de vasodilatatoare locale ca prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) și oxidul nitric (NO).

Pe lângă factorii deja menționați (vasoconstricția, creșterea presiunii intraluminale tubulare) la reducerea RFG în nefrita tubulară acută mai contribuie scăderea *suprafeței de filtrare glomerulară* (inclusiv și datorită contracției celulelor mezangiale) și *retroresorbția filtratului glomerular din tubul lezat*.

Această schemă fiziopatologică este simplistă, or realitatea pare a fi mult mai complexă. Actualmente se pune accentul pe:

- sensibilitate diferită la ischemie a celulelor tubulare din diverse porțiuni ale cortexului și, în special, ale medulei;
- leziunile ultrastructurale ale celulelor tubulare și pe rolul factorilor de creștere.

Cauza cea mai frecventă a NTA este **șocul de orice etiologie**, însă un rol tot mai mare încep să-l capete substanțele nefrotoxice. Mai frecvente:

- *rabdomioliză*;
- traumatică (“*crush* sindrom”) sau non-traumatică:

- coma prelungită la etilic;
- status convulsiv;
- droguri: heroină, salicilați, neuroleptice;
- hipofosfatemie, hipokaliemie;
- virus Cocksackie, virusul gripei;
- *intoxicații cu:*
- metale grele: mercur;
- solvenți: tetraclorură de carbon;
- antigel: etilenglicol;
- CO;
- *medicamentele :*
- antibiotice: aminoglicozide, cefalosporine;
- AINS;
- chimioterapice: cisplatină;
- amfotericina B.
- *substanță de contrast iodată;*
- *hemoliză intravasculară:*
- incompatibilitate ABO sau alta;
- toxică: ciuperci, analgezice;
- imunologică;

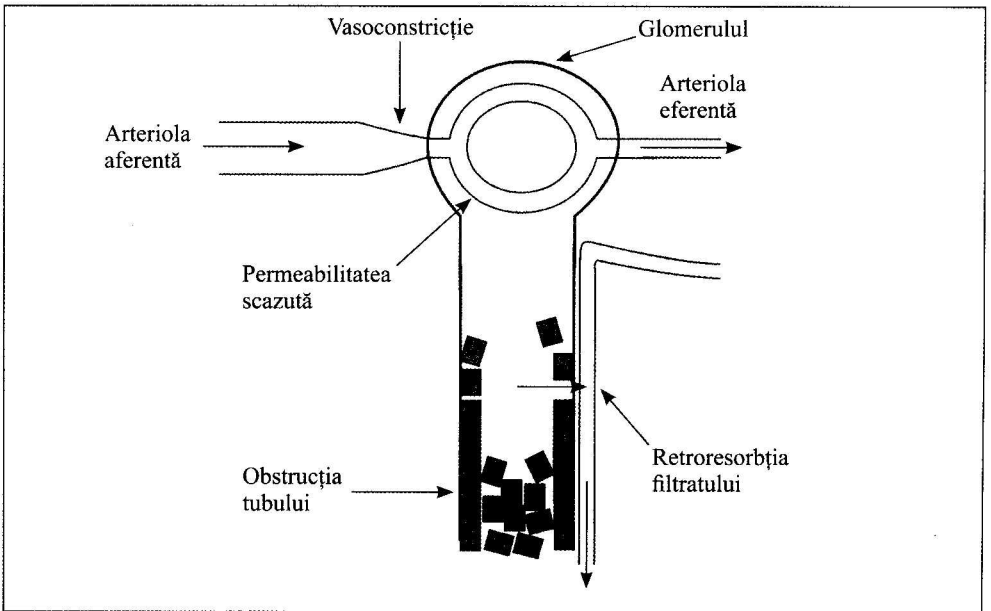


Fig. 4.20  
Mecanismele oliguriei în insuficiența renală acută.



- hemoglobinopatii.
- *prin obstacol intratubular*:
- cristale de acid uric în timpul tratamentului hemopatiilor (sindrom de liză);
- cristale de fosfat de calciu la tratamentul limfoamelor (sindrom de liză);
- lanțuri ușoare de imunoglobuline în mielomul multiplu.

### Diagnosticul pozitiv

Deși circumstanțele de depistare sînt multiple, diagnosticul pozitiv al IRA se bazează pe *creșterea concomitentă a creatininemiei și a azotemiei*.

IRA poate fi acompaniată de o:

- anurie (diureza sub 100 ml/24ore);
- oligurie (diureza între 100 și 500 ml/24ore);
- diureză păstrată (diureza peste 500 ml/24ore).

### Diagnosticul diferențial

Prevede afirmarea caracterului acut al insuficienței renale și excluderea unei retenții vezicale.

**Afirmarea caracterului acut** al insuficienței renale se face în baza argumentelor:

- *anamnestice*: antecedente, lipsa nicturiei anterior;
- *clinice*: semnele de retinopatie hipertensivă;
- *biologice*: anemia normocromă normocitară, hipocalcemia și hiperfosfatemia pledează mai mult în favoarea unei insuficiențe renale cronice, dar se pot observa și în IRA;
- *radiologice*: o diminuare a dimensiunilor renale pledează în favoarea cronicității în afara cazurilor de DZ, de polichistoză renală, de amiloidoză, de tromboză de vene renale sau de sindrom obstructiv;
- *evolutive*: reversibilitatea este un argument a *posteriori* (retrospectiv) în favoarea caracterului acut al insuficienței renale.

Oricum, caracterul acut al insuficienței renale ridică probleme identice de etiologie și tratament, indiferent de starea anterioară a funcției renale.

**Excluderea unei retenții vezicale** se face prin examen clinic și, eventual, printr-o ecografie.

## Diagnosticul de gravitate

Constă în depistarea consecințelor clinice și biologice ale uremiei acute, care pune în joc viața (determină pronosticul vital) și necesită, prin urmare, un tratament simptomatic de urgență.

### *Hiperhidratare extracelulară*

- clinic: HTA, edeme, dispnee, raluri crepitante, edem pulmonar acut;
- biologic: hipoproteinemie, hemodiluție.

### *Hiperhidratarea intracelulară*

- clinic: creștere ponderală, grețuri, astenie, confuzie;
- biologic: hiponatriemie.

### *Hiperpotasiemie*

- diagnostic electrocardiografic: unde T ample, ascuțite și simetrice, lărgirea complexului QRS, tulburări de conducere;
- apoi de apreciat biologic în funcție de pH.

### *Acidoză metabolică*

- evocată în fața unei dispnei fără afecțiuni pulmonare;
- cu gaură anionică crescută;
- simplă sau complexă în funcție de context;
- severă, dacă pH este inferior 7,20.

### *Retenția reziduurilor azotate*

Retenția reziduurilor azotate este responsabilă de anorexie, de grețuri și vomă. Creșterea azotemiei se interpretează în funcție de:

- creatininemie (ureea = 0,045 x creatininemia);
- gradul de catabolism;
- existența unei infecții, a unei hemoragii digestive.

## Diagnosticul etiologic

Diagnosticul etiologic este o etapă *foarte importantă* și se bazează pe:

- studiul minuțios al circumstanțelor de survenire a IRA;
- căutarea unei eventuale prize medicamentoase neobișnuite;
- un examen clinic complet și repetat pentru evidențierea de semne extrarenale;
- căutarea minuțioasă a semnelor de deshidratare extracelulară;
- analiza clișeului abdominal pe gol și a datelor de ecografie renală;
- analiza semicantitativă (cu bandelelele) și calitativă a urinelor obținute (dacă este posibil) înaintea tuturor manipulărilor terapeutice;

- practicarea unor examene complementare mai specifice (măsurarea presiunii venoase, arteriografie renală, TC renală) orientate de context;
- efectuarea puncției-biopsie renală percutană.

Cadrele etiologice de examinat *succesiv* sînt:

- IRA obstructivă;
- IRA funcțională;
- IRA organică.

### ***Cauză obstructivă***

În favoarea unei cauze obstructive pledează următoarele elemente .

#### *Argumente clinice*

- antecedente: rinichi unic, colică renală, litiază;
- instalarea brutală și dureroasă a IRA;
- existența unei hematurii macroscopice;
- alternanța de faze de poliurie și de oligoanurie;
- regiunile lombare dureroase la examen;
- unul sau ambii rinichi măriți, palpabili;
- rezultatele tușeelor pelviene.

#### *Argumente imagistice*

- pe radiografia abdomenului pe gol: litiază radioopacă, rinichi mărit;
- ecografic: dilatarea pielocaliceală unilaterală sau bilaterală.

Diagnosticul etiologic **exact** al naturii obstacolului se bazează pe pielografie (de preferat anterogradă), TC renală, cistografie, RMN.

De reținut, că se întîlnesc, însă rar, IRA obstructive fără dilatarea cavitaților vizibilă la ecografie.

### ***Insuficiența renală acută funcțională***

În favoarea IRA funcționale pledează:

#### *Argumente clinice*

- semne de deshidratare extracelulară:
  - evidente: colaps, puls accelerat;
  - discrete: hipotensiune ortostatică, umplere proastă a venelor periferice și jugulare;
- prezența unei stări de șoc de orice etiologie;
- oliguria cu urini concentrate;
- tratament cu IEC sau AINS.

### Argumente biologice

- ureea sanguină proporțional mai ridicată față de creatininemie (raportul normal fiind următorul: ureea = 0,045 x creatininemie).

Cîțiva indici biologici permit diferențierea IRA funcționale (prerenale) de IRA parenchimoasă cu condiția că pacientul nu a avut IRC anterior și nu a urmat tratament cu diuretice.

*Tabelul 4.2*

**INDICII UTILIZAȚI ÎN APRECIEREA TIPULUI DE INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ**

INDICII	IRA funcțională	IRA parenchimoasă
Densitatea urinară	> 1018	<1010
Osmolaritatea urinară ( <i>mOsm/kg</i> )	> 500	< 280
Sodiul urinar ( <i>mmol/l</i> )	< 10	> 20
Excreția fracțională a sodiului (%)	< 1	> 2
Raportul $U_{CR}(mg/dl)/PCR(mg/dl)$	> 40	< 20

$$\begin{aligned} \text{Excreția fracțională a sodiului (FENa)} &= \text{Na}^+ \text{ excretat} / \text{Na}^+ \text{ filtrat} \times 100 \\ &= (U_{\text{Na}^+} \times V) / (P_{\text{Na}^+} + x [U_{\text{CR}} \times V / P_{\text{CR}}]) \times 100 = \\ &= (U_{\text{Na}^+} \times P_{\text{CR}}) / (U_{\text{CR}} \times P_{\text{Na}^+}) \times 100 \end{aligned}$$

### Argumente evolutive

Corecția cauzei de hipoperfuzie renală conduce la dispariția rapidă a insuficienței renale.

În favoarea IRA prin **obstrucție de vase renale** pledează:

#### Argumente clinice

##### *Circumstanțele de apariție:*

- caracterul brutal, dureros și total al anuriei;
- hematurie sau mărirea unui rinichi.

##### *Prezența unui teren particular:*

- rinichi unic;
- vîrsta avansată și un teren ateromatos;
- cardiopatie emboligenă;
- anevrism sau disecție de aortă abdominală;
- sindrom nefrotic.

#### Argumente imagistice

Obstrucția arterială sau venoasă poate fi *evocată* de :

- ecografia Doppler;
- scintigrafie.

Va fi *confirmată* de:

- o arteriografie;
- o flebografie sau faza venoasă a arteriografiei digitale;
- o TC cu injectarea de substanță de contrast;
- RMN cu injectarea de contrast (unde accesibilă).

### ***Insuficiența renală acută organică***

În favoarea IRA organice pledează următoarele elemente.

#### **Atingere glomerulară acută sau glomerulovasculară acută**

##### *Argumente clinice*

- proteinuria abundentă, chiar nefrotică;
- hematuria (microscopică sau macroscopică);
- HTA severă, chiar malignă;
- edemele periferice;
- existența de semne extrarenale: febră, artralгии, purpură;
- context evocator (infecție viscerală sau ORL; hemoragie intraalveolară mărturisită de hemoptizii; graviditate; contracepție orală).

##### *Argumente biologice*

- scăderea complementului total și a fracției sale C3;
- prezența anticorpilor anti-MBG;
- prezența de anticorpi anticitoplasmă de polinucleare (ANCA);
- existența unei anemii hemolitice;
- semne de coagulare intravasculară.

##### *Argumente histologice*

Doar puncția-biopsie renală (practicată după o corecție riguroasă a tulburărilor hidroelectrolitice, de coagulare și normalizarea TA) va permite a diferenția:

- o glomerulonefrită acută endocapilară;
- o glomerulonefrită acută extracapilară;
- o microangiopatie trombotică.

#### **Atingere vasculară acută**

##### *Argumente clinice*

- teren (pacient în vîrstă), ateromatoză difuză;
- semne de ischemie cutanată (*livedo*);
- semne de ischemie distală;
- cateterism arterial recent;
- prezența embolilor de colesterol la fundul ocular.

*Argumente biologice*

- hipocomplementemie;
- hipereozinofilie.

*Argumente histologice*

Punerea în evidență a “cristalelor de colesterol” în rinichi, mușchi sau piele.

*Atingere interstițială acută*

*Argumente clinice*

- un tablou clinic evocator de septicemie cu punct de plecare urinar, de febră hemoragică;
- prezența de *semne alergice*: febră, artralгии, *rash* cutanat.

*Argumente biologice*

- hipereozinofilie;
- eozinofilurie.

*Argumente histologice*

Doar PBR va permite a diferenția:

- o infiltrație din eozinofile;
- o infiltrație compusă din limfocite;
- o infiltrație din polimorfonucleare.

*Necroza tubulară acută*

*Argumente clinice*

- context etiologic evocator (perioada postoperatorie; hemoliză intravasculară; rhabdomioliză);
- diureza păstrată.

*Argumente biologice*

Unii indici biologici pot dirija spre o origine organică.

*Argumente evolutive*

Recuperarea spontană a funcției renale după aproximativ 3 săptămâni (cu condiția ca afecțiunea cauzală să fie vindecată).

*Argumente histologice*

PBR (nu este obligatorie) arată necroză tubulară asociată de o infiltrație celulară interstițială.

*Insuficiența renală acută prin obstacol intratubular*

În favoarea IRA prin obstacol intratubular pledează contextul de:

- leucemie sau limfom;
- perioadă postchimioterapie;
- semne de liză celulară.

## Diagnosticul stadial

Forma tipică oligoanurică de IRA evoluează în 4 stadii sau faze (unii specialiști evidențiază 5 stadii, divizînd stadiul oliguric în oligurie inițială și oligurie constituită).

### **1. Faza de agresiune renală (faza inițială, faza preanurică)**

Durata este variabilă. Tabloul clinic este dominat de simptomele leziunii declanșatoare: șoc, stare septică, traumatisme, icter hemolitic, hemoragii. Debutul poate fi exploziv (șoc, accident transfuzional *etc.*) sau insidios (acțiunea toxică a medicamentelor).

### **2. Faza de oligoanurie (faza anurică)**

Durata este de 7-21 zile. Sînt prezente toate manifestările uremiei acute menționate mai sus.

### **3. Faza de reluare progresivă a diurezei (faza poliurică)**

Durează de la 5-8 zile pînă la cîteva săptămîni. Diureza crește progresiv pînă la poliurie (3-5 l/24ore) cu densitatea urinei inițial redusă, dar în creștere, cu eliminarea ureei în creștere progresivă. Prin pierderi urinare importante apare pericolul de deshidratare, de hiponatriemie și hipokaliemie, de hipocalcemie și hipomagneziemie (cu manifestări clinice corespunzătoare).

De menționat, că pînă la 1/3 din decese se produc în faza poliurică: datorită dializei cel mai important determinant al evoluției este nu uremia per se, ci boala de bază care a cauzat NTA.

### **4. Faza de recuperare funcțională (faza de convalescență)**

Funcția renală revine treptat la normal în 3-12 luni. Se reface mai întîi filtrarea glomerulară și apoi capacitatea de acidifiere și de concentrare maximă a urinei.

## Tratament

*Obiectivele tratamentului sînt:*

- asigurarea tratamentului etiologic (atunci cînd posibil);
- corijarea sau prevenirea tulburărilor hidroelectrolitice și acidobazice;
- diminuarea catabolismului proteic și a retenției azotate;
- evitarea și combaterea complicațiilor;
- asigurarea alimentației rinichiului în așteptarea recuperării funcțiilor renale;
- epurarea extrarenală.

### **Tratamentul conservator**

*Aportul hidrosodat* va fi calculat în funcție de masa corporală, de diureză, temperatură, de bilanțul de intrare și de ieșire, cât și de existența unui subedem pulmonar.

*Hiperkaliemia*, care influențează pronosticul vital, necesită un tratament de urgență.

*Acidoza metabolică* va fi compensată prin aport intravenos de bicarbonat atunci când este severă.

În caz de *edem pulmonar* acut, și dacă pacientul păstrează o diureză, se va utiliza furosemidul în doze mari (500 - 1500 mg/24ore), în caz contrar se recurge la ultrafiltrație.

*Alimentația* va fi adaptată la nivelul de catabolism și la constrîngerile hidrosodice și potasice. Se va administra per os sau prin sondă gastrică, și doar uneori pe cale venoasă.

*Hemoragiile digestive* vor fi prevenite prin alimentație, antacide, H<sub>2</sub>-blocante și inhibitori de pompă protonică.

Epurarea extrarenală

Se face prin tehnici diferite:

- *hemodializă* prin intermediul unei căi de abord vascular care, în situație de urgență, este cel mai des un cateter femoral înlocuit apoi printr-un cateter cu sediul jugular;

- *dializă peritoneală*;

- *hemofiltrație continuă* (veno-venoasă sau arterio-venoasă), care oferă capacități de epurare mai mici, dar cu o mai bună toleranță hemodinamică și posibilitatea unui aport caloric mai mare;

- *hemodiafiltrație*, care combină hemofiltrația continuă și hemodializa.

Hemodializa se preferă de principiu și în particular în caz de hiperca-tabolism. Hemofiltrația este aplicată atunci când este necesar un aport caloric important, iar posibilitățile de epurare sînt moderate. Dializa peritoneală are tot mai puține indicații, poate în afară de pacienții în vîrstă și cei cu pancreatită acută.

*Ritmul de epurare* va fi adaptat la fiecare caz particular în funcție de evoluția dinamică a nivelului ureei, de creatinină și potasiu și de supraîncărcarea volumului extracelular.

Tratamentul IRA funcționale vizează restabilirea unei perfuzii renale adecvate.

Tratamentul IRA obstructive constă în drenarea căilor urinare (de preferat prin nefrostomie percutană).



## Profilaxia

Este necesară în toate situațiile clinice cu risc înalt de IRA și prevede corecția deficitelor hidrice anterior intervențiilor chirurgicale sau examenelor cu substanțe de contrast iodate. Medicamentele nefrotoxice vor fi utilizate numai în situații excepționale și cu o atentă monitorizare a pacientului. Tratatamentul cu alopurinol anterior chimioterapiei pentru tumorile masive poate diminua excreția de acid uric.

## Insuficiența renală cronică

### Definiții

*Insuficiența renală cronică* definește complexul de manifestări clinice și biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive și ireversibile a nefronilor, consecință finală a tuturor afecțiunilor renale cronice bilaterale.

Insuficiența renală cronică este denumită *terminală (end-stage renal disease)* atunci, când este necesară suplerea funcției renale prin dializă sau transplant.

*Uremia* este un sindrom cauzat de *intoxicația* cu substanțe care la sănătos sînt excretate renal și de *perturbările hormonale* extrem de variate (în primul rînd, sinteza scăzută de eritropoietină și calcitriol), manifestat prin multiplele complicații (atingeri viscerale extrarenale - în principal, cardiovasculare, gastrointestinale, hematopoietice, endocrine, neurologice și imune) ale IRC: anemie, confuzie, comă, convulsii, pericardită, prurit, osteodistrofie renală.

### Epidemiologie

Prevalența *insuficienței renale cronice* este greu de apreciat datorită extremei sale latențe. În țările din Europa occidentală se estimează la 500-600 la 1000000 populație, iar în SUA este practic dublă - 1 la 1000 populație. Incidența anuală a IRC *terminale* este de aproximativ 70-200 cazuri pe an la 1000000 populație.

Majoritatea pacienților o constituie adulții și vîrstnicii, iar raportul bărbați/femei este de 2 : 1. Sute de mii de persoane (numai în Franța în jur de 25000) se află la dializă ori au beneficiat de un transplant renal.

## Fiziopatologie

Sindromul de IRC apare mai devreme sau mai târziu (rapiditatea instalării este în funcție de tipul nefropatiei) în rezultatul diferitor tipuri de leziuni: boli *congenitale/ereditare* (hipoplazie bilaterală, polichistoza renală, sindromul Alport), boli *glomerulare* (GN primare, GN secundare în cadrul LES și al unor vasculite, glomeruloscleroza diabetică, amiloidoza), afecțiuni *vasculare* (stenozări de artere renale de etiologie diversă, arterioscleroza, LES, scleroza sistemică), nefropatii *tubulointerstițiale* (intoxicații, medicamente, tuberculoza renală, nefropatia de reflux, de cauză infecțioasă - pielonefritele) și uropatii obstructive (urolitiază, boli de prostată, tumori pelviene, fibroză retroperitoneală).

Nefronii alterați (la oricare nivel: glomerular, tubular sau vascular) sînt scoși din funcție și, proporțional cu numărul nefronilor pierduți, scade filtrarea glomerulară. Cînd se afectează peste 70% din capitalul nefronic apar primele semne clinice de insuficiență renală, iar excluderea a peste 95% impune imperios suplerea funcției renale.

Menținerea homeostaziei de către rinichiul bolnav este posibilă un timp îndelungat grație unor mecanisme adaptive care apar în nefronii sănătoși restanți (creșterea fluxului plasmatic prin redistribuirea fluxului sanguin la nefronii intacti și dilatarea arteriolei aferente; creșterea presiunii intraglomerulare prin constricția arteriolei eferente; hipertrofia nefronilor intacti și, consecutiv, creșterea coeficientului de filtrare). Însă, aceiași factori care determină hiperfuncția nefronilor sănătoși, inițiază concomitent un proces lezional glomerular autoperpetuat, caracterizat morfologic prin scleroza capilarelor glomerulare ("glomeruloscleroză" sau "hialinoză segmentară și focală secundară"), accelerînd pierderea nefronilor, deci, progresia IRC.

Două măsuri ar putea încetini acest proces, prin reducerea presiunii capilare glomerulare: tratamentul hipertensiunii arteriale și regimul alimentar hipoproteic (efect demonstrat la animale, nu însă și la om).

Există trei tipuri principale de reacții adaptive ale funcției renale:

1. Pentru anumite substanțe nu exista nici un fel de adaptare a mecanismelor de reabsorbție și/sau de secreție tubulară: cu cît scade mai mult filtrarea glomerulară, cu atît sporește nivelul sanguin al acestor substanțe (este și cazul creatininei și ureei). Din contra, șarja filtrată rămîne constantă (șarja filtrată = RFG x nivelul sanguin al substanței);

2. Pentru alte substanțe, există o adaptare a mecanismelor de reabsorbție și/sau de secreție tubulară, însă această adaptare este limitată (este cazul fosfaților și uraților):

- ca răspuns la hipocalcemie, secreția crescută de parathormon diminuează reabsorbția tubulară a fosfaților, ceea ce sporește excreția urinară a fosfaților; fosfatemia se menține la nivel normal;

- totuși, la un anumit stadiu al insuficienței renale capacitatea acestui mecanism este depășită și fosfatemia crește.

3. În fine, pentru al treilea grup de substanțe, adaptarea este completă pînă la ultimul stadiu. Este cazul sodiului, potasiului și al magneziului.

Scăderea critică a filtrării glomerulare cauzează *intoxicația* cu substanțele care, la normal, sînt excretate la nivel renal. Retenția azotată este semnalată de mărirea nivelului ureei și creatininei plasmatice (care însă nu este toxică ca atare). “Toxinele uremice” majore sînt guanidinele (guanidina, acidul guanidinosuccinic), urații, aminele alifactice, triptofanul, alanina și fenilalanina, mioinozitolul, unele peptide (sarcozina,  $\beta_2$ -microglobulina), PTH, “moleculele medii”. Inhibînd activitatea  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azei acești produși determină creșterea  $\text{Na}^+$  intracelular și scăderea  $\text{K}^+$  intracelular, ceea ce duce la scăderea potențialului de repaus și hiperhidratare intracelulară. Intoxicația cu apă a celulei cauzează grețuri, vomă, diaree, astenie, anorexie. Modificările celulare determină insensibilitatea receptorilor la acțiunea hormonilor (insulină, PTH, calcitriol).

Diselectrolitemia și acidoza cronică (rinichiul nu poate elimina încărcătura acidă din aportul alimentar) potențează anomaliile biochimice și fiziologice provenite din *perturbările hormonale*:

- sinteză scăzută de eritropoietină și calcitriol din reducerea parenchimului renal;

- scăderea inactivării renale a hormonilor (insulina, PTH);

- producție exagerată, compensatorie de PTH.

Hiperproducția de PTH modifică transportul calciului prin membrana celulară, care de rînd cu disfuncția  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azei, perturbează activitatea celulelor, în special reflectîndu-se asupra transmiterii neuromusculare.

## Diagnostic

*Insuficiența renală cronică* poate fi descoperită ocazional în cursul unui examen de sănătate profilactic sau datorită semnelor clinice de IRC (ținînd cont de faptul că ele sînt totalmente nespecifice, ca, de exemplu, cele din anemie) sau deja în prezența unei complicații a IRC (HTA, accident cerebrovascular, edem pulmonar *etc*).

IRC trebuie căutată sistematic la cei cu *insuficiență renală acută* în antecedente, în supravegherea unui nefropat și la momentul depistării unei nefropatii.

## Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv de insuficiență renală cronică se efectuează în două etape: afirmarea insuficienței renale și confirmarea caracterului ei cronic.

Afirmarea *insuficienței renale* se face în baza diminuării *clearance*-ului creatininei (măsurat sau calculat după formula Cockroft-Gault, *pagina 98*) sau în baza elevării creatininemiei.

Două din cele mai bune argumente pentru afirmarea *caracterului cronic* al unei insuficiențe renale sînt:

- *antecedente* de: proteinurie, boală renală, creatininemie crescută (ultima demonstrînd caracterul progresiv și ireversibil al disfuncției renale);

- *dimensiunile mici ale rinichilor* (sclerozați): valorile normale la adult sînt în jur de 13 *cm* pe radiograma abdomenului pe gol și de la 10 la 12 *cm* ecografic. (Cîteva excepții de rinichi cu dimensiuni normale sau sporite în prezența IRC: polichistoza renală, DZ, amiloidoza, hidronefroza, tromboza de vene renale, IRC incipientă).

Argumente biologice suplimentare în favoarea cronicității sînt:

- hipocalcemia adevărată (corectată în funcție de albuminemie și de pH sanguin) pledează pentru cronicitate;

- anemia normocitară, normocromă, cu toate că în unele nefropatii anemia este mai puțin marcată sau chiar absentă (spre exemplu, polichistoza renală).

## Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial constă în a elimina o insuficiență renală acută suprapusă pe o insuficiență renală cronică.

## Diagnostic etiologic

Diagnosticul etiologic este cu atît mai important, cu cît insuficiența renală cronică este mai puțin avansată. Identificarea cauzei și tratamentul (atunci cînd posibil) permit încetinirea sau chiar stoparea degradării funcției renale.

Sînt foarte importante interogatoriul minuțios (stabilind cronologia exactă a evenimentelor), examenul clinic complet și examenele complementare biologice și radiologice în funcție de orientarea clinică. Biopsia renală rar este utilă în IRC avansată: leziunile anatomice sînt difuze și puțin informative; gestul are un risc cu atît mai sporit, cu cît hemostaza este mai compromisă.

Uneori diagnosticul etiologic este facil, deoarece nefropatia este tipică și examenele complementare sînt concludente. Cel mai adesea, însă, nu există decît elemente de prezumpție în favoarea unui anume tip de nefropatie, sau o combinație de multiple cauze de leziune parenchimatoadă renală, sugerînd o atingere multifactorială.

Glomerulonefritele cronice reprezintă 40-50% din cazuri și sînt evocate de:

- asocierea proteinuriei cu hematurie microscopică;
- hematuria microscopică sau macroscopică;
- sindromul nefrotic;
- hipertensiunea arterială precoce;
- rinichii mici, simetrici, cu contururi regulate și cavități pielice normale;
- manifestările unei boli sistemice (LES, artrita reumatoidă, vasculite sistemice).

Nefropatiile tubulointerstițiale cronice reprezintă 35% din cazuri și sînt suspectate în caz de:

- proteinurie moderată neselectivă;
- lipsa hematuriei microscopice;
- leucociturie aseptică (uneori cilindri leucocitari);
- anomalii tubulare: acidoză hipercloremică, pierderi de sare;
- lipsa HTA.

În acest context rinichii mici, *asimetrici* și *boselați* evocă:

- *pielonefrita cronică* (litiază, reflux vezicoureteral, obstacol cervicoprostatic, uropatie malformativă etc). Urinile sînt, de obicei, infectate iar urografia intravenoasă își capătă importanța sa decisivă;

- o *nefropatie analgezică* (care se poate complica cu necroza papilară).

Pe cînd rinichii *simetrici* și *neboselați* pledează pentru:

- etiologia toxică (litium, plumb, unele ciuperci etc.);
- etiologia metabolică (hipercalcemie, hiperuraturie, hiperoxalaturie, cistinurie, hipokaliemie);
- afecțiunile granulomatoase (sarcoidoză, sindromul Sjögren).

Nefroangioscleroza este o cauză în creștere de insuficiență renală cronică (10-20%). Această atingere vasculară renală cronică este suspectată:

- în caz de hipertensiune arterială:

- cunoscută (în antecedente);
- severă;
- rezistentă la tratament;
- cu atingeri avansate de organe țintă (oculare, cerebrale, cardiace);
- cu rinichi mici simetrici, proteinurie ușoară sau nulă și absența

de hematurie microscopică;

- la un pacient cu leziuni aterosclerotice răspândite, la care trebuie căutată o stenoză bilaterală de artere renale (insuficiența renală ischemică).

Nefropatiile ereditare și/sau congenitale reprezintă 10-15% din cazuri și pot fi chistice sau non-chistice. Nefropatii chistice: polichistoza renală (este cea mai frecventă), displaziile chistice, nefronoftizia, scleroza tuberoasă. Nefropatii nonchistice: sindromul Alport, oligomeganefronia, tezurismozele (oxaloza, cistinoza, amiloidoza familială, angiocheratoza Fabry) și nefropatiile asociate unui sindrom malformativ.

În sfârșit, 10% de cazuri de insuficiență renală cronică rămân cu etiologia neprecizată sau multifactorială.

### **Bilanț intermediar**

După ce insuficiența renală cronică este afirmată și este determinată etiologia sa, mai rămîne de:

- precizat gradul de insuficiență renală cronică;
- evidențiat factorii de agravare (unul sau cîțiva);
- analizat răsunetul clinic, biologic și radiologic al insuficienței renale;
- apreciat evolutivitatea nefropatiei (și deci, pronosticul).

Gradele de IRC se apreciază prin dozarea de:

- *clearance* al creatininei atunci cînd deficitul funcțional este moderat;
- creatininemie în continuare.

Schematic se disting mai multe nivele de insuficiență renală, rezumate în *tabelul 4.3*.

Evidențierea factorilor de agravare (*tabelul 4.4*) trebuie să se facă sistematic pentru a evita orice accelerare a ritmului de evoluție a nefropatiei cauzale.

Independent de factorii evocați în *tabelul 4.4*, toate nefropatiile cronice se pot agrava prin modificările de hemodinamică glomerulară, corespunzînd de fapt la adaptările funcționale la reducerea nefronilor. Din hiperfiltrarea glomerulară rezultă o hialinizare și o scleroză glomerulară, mecanism autoîntreținut ce conduce la distrugerea suplimentară de nefroni. Proteinele alimentare intervin în acest mecanism de hiperfiltrare glomerulară, mărind și mai mult filtrarea glomerulară. HTA joacă un rol direct în leziunile de hialinoză și contribuie la agravarea fenomenului de hiperfiltrare. Corecția HTA, la fel ca și restricția proteică, permite încetinirea progresiei spre IRC terminală.

**Tabela 4.3**  
**CRITERII DE STABILIRE A STADIILOR EVOLUTIVE ALE INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE**

Stadiul	Nefroni funcionali (%)	Mecanisme compensatori	Densitatea urinară	Uree sanguină		Creatinină sanguină (mg/dl)	Cl <sub>uree</sub> (%)	Cl <sub>uree</sub> (ml/min)	Numărul hematii 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
				(mg/dl)	(%)				
I. Deplină compensare	100→50	- rezerve anatomico-funcționale	> 1025	N	N	N	75	120→70	> 4
A. Faza poliurică	50→35	- hipertrofia anatomico-funcțională a nefronilor rezstanți - poliuria compensatorie	> 1022	N	1,5-2,5	70→26	70→40	4→3,5	
II. Compensat									
B. Faza de retenția azotată fixă	35→25	- HTA - retenția azotată fixă	> 1017	50-100	3-4	26→20	40→30	3,5→3	
III. Decompensat (preuremic)	25→10	- depășește mecanismele compensatorii apare alterarea: - izovolemiei - izotoniei - izohidriei	1010-1011	> 100	> 4,5	20→7,5	30→12	3→2,5	
IV. Uremic (terminal)	< 10	- apare manifestării viscerale multiple tratament conservator	≤ 1010	200-500	> 6	< 7,5	< 12	2,5→2	
V. Uremie depășită prin mijloace de substituție a funcțiilor renale (TFSR)	< 10	TFSR - hemodializa - dializa peritoneală - transplant renal	Diureza=0 Diureza=0 Diureza variabilă	Variabilă	Variabilă	< 3	< 5	Variabilă	

**FACTORII CARE POT AGRAVA EVOLUȚIA INSUFICIENȚEI RENALE**

Scăderea volumului sanguin arterial	
Absolută	Exces de diuretice Consum insuficient de apă Pierderi gastrointestinale
Relativă	Agravarea insuficienței cardiace cu scăderea DC Ascită Sindrom nefrotic
Modificările de presiune arterială	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială (inclusiv indusă de antihipertensive)
Agenți nefrotoksici	Medicamente
	Antibiotice aminoglicozide
	AINS
	Anestezice
	Chimioterapice
	Substanțe de contrast iodinate
Stenoza de artere renale	
Infecții	Sepsis cu NTA
Obstrucția	Tubulară (acid uric, proteine Bence Jones etc.) Posttubulară (hipertrofie de prostată, necroză papilară)
Tromboza de vene renale	
Graviditatea	

**Manifestările viscerale**

Manifestările viscerale constituie sindromul uremic.

Incidența manifestărilor clinice de sindrom uremic sporește cu gradul de insuficiență renală. Primele manifestări clinice ale uremiei apar de regulă atunci când creatininemia este în jur de 300-400  $\mu\text{mol/l}$ , uneori însă mult mai târziu.

**Manifestări cardiovasculare**

HTA este uneori cauza (nefroangioscleroză), deseori un simptom (75% cazuri) și întotdeauna un factor de agravare a insuficienței renale cronice. Ea



trebuie corijată, inclusiv, și pentru a evita malignizarea, insuficiența cardiacă și riscul cerebrovascular.

Insuficiența cardiacă (predominant stîngă) apare tardiv. Este secundară hipertensiunii arteriale și miocardiopatiei uremice, agravată de anemie.

Pericardita uremică este o complicație tardivă (ultimă). Se poate produce prin tamponada cordului, care este o indicație absolută pentru dializă. O frotăție pericardică trebuie să fie insistent căutată la toți pacienții uremici.

### Manifestări hematologice

Anemia normocromă, normocitară, aregenerativă este datorată hemolizei (hipersplenism), dar în special, scăderii sintezei renale de eritropoietină și prezenței de factori serici (poliamine) care inhibă acțiunea eritropoietinei la nivel medular.

Anomalii funcționale ale leucocitelor și plachetelor: numărul lor este normal, însă funcțiile sînt alterate (deficit imunitar și trombopatie).

### Manifestări neuromusculare

Musculare: crampe majore nocturne, clonii.

Neurologice periferice: polineurita uremică predomină la membrele inferioare, este în special senzitivă (arsuri, sindromul picioarelor agitate) și mai apoi motorie.

Encefalopatia apare prin mecanisme multiple: uremie, hipertensiune (HTA malignă), prin intoxicație medicamentoasă.

### Manifestări osoase

Termenul de osteodistrofie renală definește ansamblul de modificări clinice, biologice și radiologice osoase, consecutive insuficienței renale cronice. Reunește leziunile de hiperparatiroidie secundară și de osteomalacie.

Tulburările fosfocalcice includ hipocalcemia și hiperfosfatemia.

Hiperparatiroidia secundară hipocalcemiei, retenția de fosfați și perturbările metabolismului vitaminei D se traduc:

- pe plan clinic: prin dureri osoase rău sistematizate, prurit, calcificări tisulare și insomnie;

- pe plan radiologic prin: resorbție osteoclastică subperiostală cu fibroză, detectabilă precoce (pe radiografiile de falange).

Osteomalacia poate fi carențială sau datorată toxicității aluminiului prezent în substanțele care complexează fosforul. Un bilanț precis al leziunilor este posibil doar printr-un studiu histomorfometric al osului, cu aprecierea vitezei de mineralizare osoasă.

Calcificările metastatice (conjunctivă, piele, articulații) survin atunci când produsul fosfocalcic (în *mmol*) depășește 6.

Manifestările digestive adesea constituie simptomatologia revelatorie a IRC:

- inapetența, grețurile și vărsăturile apar precoce și favorizează denutriția;
- disgeuzie (matinal) și foetor uremic (amoniacal);
- ulceratiile mucoasei digestive (stomatită, gastrită, duodenită, ileită, colită) apar tardiv;
- pancreatite acute;
- ascită (supraîncărcare lichidiană și congestie hepatică pasivă cronică).

#### Manifestări cutanate

- tegumente uscate cu descumări fine, eventual echimoze, hiperpigmentare (acțiunea unor hormoni asupra melanocitelor);
- prurit (depozite de fosfat de calciu; neuropatie periferică).

#### Tulburările hidroelectrolitice

Sînt în funcție de nefropatia cauzală și de gradul de insuficiență renală. Devin majore în stadiul terminal:

- hiponatremie, intoxicație cu apă;
- hiperkaliemie;
- acidoză metabolică cu gaură anionică elevată;
- hiperuricemie (cu un risc minor de crize de gută).

***Aprecierea evolutivității.*** Evolutivitatea depinde, mai întâi de toate, de nefropatia cauzală, însă la fel și de diverși factori agravanți (*tabelul 4.4*), care trebuie, prin urmare, depistați și corijați.

Așadar, evoluția spre insuficiența renală terminală poate fi:

- foarte rapidă: glomerulonefrita rapid progresivă, HTA malignă (cîteva luni);
- rapidă: glomerulonefrită (cîteva ani);
- îndelungată: polichistoza renală (15-20 ani).

## Tratamentul

Tratamentul cuprinde mai multe aspecte.

### Tratamentul etiologic

Tratamentul etiologic este cel al nefropatiei cauzale (atunci cînd este posibil) și este imperativ. Spre exemplu, tratamentul viguros al unei HTA (nefroangioscleroza), oprirea unei intoxicații (analgizice), corecția uropatiei obstructive, revascularizarea arterială renală, tratamentul unei disglobulinemii, maladii sistemice, nefrolitiaziei, tulburărilor metabolice (diabet, hipercalcemie).

### Tratamentul dietetic

Aportul de sare este în mediu de 4 g/zi, uneori mai mic (sindrom edematos, HTA severă necontrolabilă), alteori mai mare (nefropatii cu "pierdere de sare" așa ca la anumite forme de polichistoză renală sau nefropatiile interstițiale cronice). În toate cazurile, este necesară observarea masei corporale, natriurezei, TA.

Aportul hidric este în funcție de senzația de sete. În stadiul terminal poate fi necesară o restricție hidrică din considerente de hiponatriemie.

Regimul alimentar trebuie să aducă o cantitate suficientă de calorii (minimum 35 calorii/kg). Se evită aportul proteic excesiv atunci cînd creatinemia depășește 200  $\mu\text{mol/l}$ : în jur de 0,8-1 g/kg/zi.

### Tratament simptomatic

#### Hipertensiunea arterială

HTA se observă în marea majoritate a cazurilor de insuficiență renală terminală. Ea contribuie la agravarea leziunilor renale deja existente, și din contra, normalizarea TA permite a încetini degradarea funcției renale.

Se aplică toate clasele de antihipertensive.

IECA au un efect benefic deosebit în aceste indicații. Utilizarea lor nu este contraindicată în insuficiența renală, dar se respectă anumite precauții de folosire.

Diureticele tiazidice și formele retard de diuretice de ansă sînt ineficace în insuficiența renală.

Antagoniștii aldosteronului sînt contraindicați (risc de hiperkaliemie).  
Dozele utile de diuretice de ansă sînt uneori majorate mult.

### Osteodistrofia renală

Este necesar a corija:

- hipocalcemia totală (datorată unei carențe de vitamină D activă, care este sintetizată renal);
- hiperfosfatemia (datorată scăderii filtrării glomerulare);
- hiperparatiroidia importantă detectabilă ( $PTH > 3 N$ , leziuni osoase radiologic).

Carbonatul de calciu deseori permite a corija calcemia și fosfatemia: aporturi calcice utile prin absorbție digestivă pasivă și helarea fosforului alimentar.

Reducerea aportului de proteine contribuie la controlul fosfatemiei.

Gelurile de aluminiu sînt helatori puternici ai fosforului, însă se evită din cauza riscului inacceptabil de intoxicație cu aluminiu.

Vitamina D este utilă atunci cînd nivelele măsurate de PTH sînt foarte elevate (superioare sau egale cu 3 N) sau cînd calcemia rămîne joasă în pofida folosirii carbonatului de calciu: în ambele cazuri, fosfatemia (care va spori) trebuie neapărat să fie sub  $1,5 \text{ mmol/l}$  înainte de a iniția tratamentul (pericol de a produce depozite fosfocalcice tisulare).

Vitamina  $D_3$  este produsul de elecție la bolnavul cu insuficiență renală ( $0,25 \mu\text{g/zi per os}$ ). Este necesară o monitorizare biologică regulată (calciu, fosfor, PTH).

### Acidoza metabolică

Se poate datora pierderii urinare de bicarbonat (afectarea tubului renal proximal) sau scăderii excreției urinare de amoniac (toate cazurile de insuficiență renală avansată). Acidoza induce leziuni osoase, vasculare și favorizează hiperkaliemia.

Obiectivul este concentrația  $\text{HCO}_3^-$  superioară sau egală cu  $20 \text{ mmol/l}$ .

Efectul alcalinizant al carbonatului de calciu este modest. Bicarbonatul de sodiu ( $2-6 \text{ g/zi}$ ) sub formă de pudre este prescris regulat.

### Hiperkaliemia

Este de regulă tardivă (*clearance*-ul creatininei sub  $15 \text{ ml/min}$ ), cronică și nu evoluează rapid.

Necesită corecție care impune:

- evitarea anumitor alimente (fructe uscate, banane, legume, ciocolată) sau medicamente (antialdosteronice, IECA, AINS);
- corecția eventualei acidoze metabolice;
- deseori prescripția (temporară sau definitivă) unei rășini schimbătoare de ioni.

### Hiperuricemia

Este cel mai des asimptomatică și nu impune nici un tratament. Un hipouricemiant (alopurinol 100-200 mg/zi) poate fi prescris în caz de acces gutos sau de uricemie peste 800  $\mu\text{mol/l}$ .

### Anemia

Apare progresiv în majoritatea nefropatiilor cronice avansate (în afară de polichistoza renală) și se explică, în special, printr-un deficit de sinteză renală de eritropoietină, deși o hemoliză moderată din hipersplenism și carențele (de fier, folică, și vitamină B<sub>12</sub>) pot contribui parțial.

În practică trebuie depistate și corijate toate carențele, în special cele de fier, la fel și cauza acestora.

În caz de anemie severă persistentă, se prescrie eritropoietina recombinantă înaintea ședinței de epurare extrarenală. Stimularea eritropoiezei se manifestă printr-o criză reticulocitară, urmată de creșterea progresivă a hemoglobinei (care nu trebuie să depășească 2 g/dl pe lună).

Apariția unui deficit de fier funcțional în cursul tratamentului (datorat stimulării eritropoiezei) este foarte frecventă și deseori justifică menținerea unei suplimentări în fier.

Obiectivul intermediar este o hemoglobinemie între 10 și 12 g/dl; efectele benefice principale sînt ameliorarea stării generale, iar riscul efectelor secundare crește considerabil cînd hemoglobina depășește 12 g/dl.

### Medicamente

Modalitățile de administrare a multor medicamente diferă în caz de insuficiență renală.

Diferiți factori ce agravează insuficiența renală vor fi depistați și tratați.

## Tratamentul de supleere

Înainte de stadiul terminal scopul tratamentului este de a încetini evoluția IRC și a conserva maximal starea generală a pacientului.

Atunci când clearance-ul creatininei coboară la 5-10 *ml/min*, stadiul terminal este atins și devine necesar tratamentul de supleere. Este important ca necesitatea acestui tratament să fie discutată cu pacientul la etapa premărgătoare pentru a avea timpul necesar pentru:

- crearea unui abord vascular de bună calitate atunci când clearance-ul creatininei este sub 15 *ml/min*;
- efectuarea vaccinării contra hepatitei B;
- realizarea unui bilanț de transplant complet pentru a înscrie pacientul pe lista de așteptare.

Tratamentul de supleere este asigurat grație hemodializei, dializei peritoneale la domiciliu, a transplantului renal.

### *Hemodializa*

Necesită o cale de abord vascular de calitate, cel mai des, o fistulă arterio-venoasă internă.

În unele țări există posibilitatea efectuării hemodializei la domiciliu: într-un centru sau în autodializă (bolnavul ia în operare totalitatea tratamentului său însă aparatul este într-un local împărțit de mai mulți pacienți).

Hemofiltrarea este o variantă de hemodializă care utilizează o membrană de dializă de permeabilitate foarte mare; ea rămîne apanajul centrelor specializate.

### *Dializa peritoneală la domiciliu*

Necesită plasarea unui cateter intraperitoneal.

Se poate face în trei variante:

- continuă ambulatorie, care asigură o dializă 24 din 24 ore;
- intermitentă;
- continuă ciclică, care le îmbină pe cele două precedente.

Indicațiile sînt în funcție de:

- vîrsta pacientului;
- prezența diabetului zaharat;
- prezența ateromatozei severe;
- starea abdomenului (intervenții chirurgicale suportate);

- capitalul venos;
- motivația pacientului și apropiaților săi;
- din ce în ce mai mult, de factori financiari;
- de speranța la un transplant rapid.

Dializa peritoneală este considerată în particular: la copii, la diabetici, la pacienții vîrstnici ateromatoși, la unii subiecți tineri în așteptarea transplantului.

### ***Transplantul renal***

Se poate face cu:

- rinichi de la cadavru (rinichii sînt prelevați de la subiecții în stare de moarte cerebrală);
- rinichi de la un donator viu, cel mai bine identic (frate sau soră) sau semiidentic (părinți sau copii) la nivel de complex major de histocompatibilitate (HLA).

Transplantul va fi precedat de un bilanț foarte precis care apreciază starea căilor urinare, focarele infectioase latente (dentare *etc.*) și permite de a începe hemotransfuziile (care ameliorează pronosticul grefei).

*Tratamentul imunosupresiv* se poate face combinînd prednisonul cu azatioprina, însă de regulă, se face cu ciclosporină.

*Contraindicații* pentru transplant sînt: vîrsta peste 60 ani, ateromatoza severă, cardiopatia avansată, neoplazia evolutivă.

*Evoluție.* Actualmente, se poate aștepta o supraviețuire de 1 an a peste 95% și o supraviețuire a grefei la 1 an de 85% (în jur de 2/3 la 5 ani).

În concluzie, în orice moment este posibil a trece de la o metodă de tratament la alta în cadrul unui program ce integrează dializa și transplantul.

Supraviețuirea bolnavilor cu insuficiență renală tratați prin una sau cealaltă metodă este actualmente la aproximativ 80% de 10 ani și peste.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Brenner B.M., *The Kidney*, Saunders, 1996
2. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, (Eds. Edwards C., Bouchier I., Haslett C., Chilvers E.), Churchill Livingstone, 1995, 1203 p.
3. Greenberg A. (ed), *Primer on Kidney Diseases*, Academic Press, 1998, 542 p.
4. *Harrison Principiile medicinei interne*, Teora, București, 1997, 2770 p.
5. Kumar P., Clark M. (eds), *Clinical medicine*, Bailliere Tindall, 1987, 1012 p.
6. O'Callaghan C., Brenner B.M., *The Kidney at a Glance*, 2000, 120 p.
7. *Oxford Textbook of Medicine*, Oxford University Press, vol.III, 1996, pp. 3099-3338.
8. *Rusnac T., Maladiile nefro-urinare la copil*, Chișinău, 2001, 280 p.
9. Schrier R. (ed), *Manual of Nephrology*, Lippincott Williams Wilkins, 2000, 310 p.
10. Șerban V., *Medicină internă*. Timișoara, 1995 - 1997.
11. Ungureanu G., Covic M., *Terapeutică Medicală*, Editura Poliform, Iași, 2000, pp. 393 - 457.
12. Ursea N., *Manual de nefrologie*, București, 2001, 1428 p.
13. Wyngaarden J. B., Smith L.H., Bennett J.C.(eds), *Cecil Textbook of Medicine*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992, pp. 477 - 619.
14. Руководство по медицине (The Merc Manual). Диагностика и терапия. В 2-х томах. М: Мир, 1997.
15. Терапевтический справочник Вашингтонского университета // Под редакцией М. Вудли, А.Уэлан // Перевод с английского В.А.Ананича стр. 300-320. Москва, 1995.
16. Храйчик Д., Седор Д., Ганц М.- Секреты нефрологии //(Перевод с англ.), Санкт-Петербург, 2001, 302 p.
17. Шанин В. Ю. - Клиническая патофизиология, Специальная литература, СПб, 1998.



**URINA NORMALĂ, CARACTERISTICI FIZICE ȘI COMPOZIȚIE****Caracteristici fizice**

	<b>Valori medii</b>	<b>Limite</b>
1. Volumul urinar, <i>ml</i>		
Bărbați	1015	510-2000
Femei	989	500-1875
2. pH urinar	5,7	4,5-8,0
3. Densitate urinară	1015	1002-1030
4. Osmolaritate urinară ( <i>mmOsm/kg</i> )	850	50-1400

**Constituenți chimici****A. Componenta organică**

	<b>Valori medii</b>	<b>Limite</b>
<b>1. Compuși azotați</b>		
Azot total <i>mmol/l</i>	820	600-1200
Uree <i>g/24 ore</i>	20,6	6,9-16,1 <i>g/24 ore</i>
Creatinină		20-40
Bărbați <i>mmol/24 ore</i>	15,9	12-18
<i>g/24 ore</i>	1,80	1,2-1
Femei <i>mmol/24 ore</i>	10,3	9-12
<i>g/24 ore</i>	1,17	0,9-1,5
Acid uric <i>mmol/24 ore</i>	3,14	2,5-4,5
<i>g/24 ore</i>	0,5	0,3-1,0
Alte baze purinice <i>mg/l</i>	0,35	0,01-0,6
Amoniac <i>mmol/24 ore</i>	42,7	20-60
<i>g/24 ore</i>	700	500-8000

---

*Anexele întocmite de către medicii rezidenți Oxana Bărbieru, Violeta Mihlache, Marcela Pancioha*

Proteine totale		
<i>mg/24 ore</i>	61,60	47,0-76,20
Albumine		
<i>mg/24 ore</i>	6,10	1,64-34,20
Haptoglobina		
<i>mg/24 ore</i>	0,09	0,00-2,25
Transferina		
<i>mg/24 ore</i>	0,69	0,00-3,150
$\beta_2$ -microglobulina		
<i>mg/24 ore</i>	0,04	0,00-0,14
Glicoproteina Tamm-Horsfall		
<i>g/24 ore</i>	38,9	$\pm 16,5$
<b>2. Porfirine și compuși înrudiți</b>		
Urobilinogen		
<i>mg/24 ore</i>	0,36	0,05-2,5
Bilirubină		
<i><math>\mu\text{mol/l}</math></i>	0,5	0,03-3,2
<i>mg/l</i>	0,3	0,02-1,9
<b>3. Compuși neazotați</b>		
Glucosa		
<i><math>\mu\text{mol/24 ore}</math></i>	393	0-1070
<i>mg/kg/24 ore</i>	71	0-193
Fructoza		
<i>mg/kg/24 ore</i>	0,260	
Lactoza		
<i>mg/24 ore</i>	28	0-91
Corpi cetonici		
<i>mmol/24 ore</i>	<100	
<i>mg/24 ore</i>	<100	
Lipide		
Lipide totale		
<i>mg/24 ore</i>	15,6	0-31,8
Colesterol		
<i>mg/24 ore</i>	2,7	1,2-3,8
Fosfolipide		
<i>mg/24 ore</i>	9,5	7,0-13,3

#### 4. Enzime în urină

$\alpha$ -amilaza		
U/24 ore	240	30-450
Uropepsinogen		
U/24 ore	40	2-78
Lactat dehidrogenază		
U/24 ore	<13,4	

### A. Componenta organică

#### 1. Electroliți

Sodiu		
Bărbați <i>mmol</i> /24 ore	177	120-220
Femei <i>mmol</i> /24 ore	128	50-500
Potasiu		
Bărbați <i>mmol</i> /24 ore	57	35-80
Femei <i>mmol</i> /24 ore	47	35-80
Calciu		
Bărbați <i>mmol</i> /24 ore	5,94	4-8
Femei <i>mmol</i> /24 ore	4,54	3-5
Magneziu		
Bărbați <i>mmol</i> /24 ore	21,4	9,4-33,4
Femei <i>mmol</i> /24 ore	17,6	6,8-28,4
Fosfor		
<i>mmol</i> /24 ore	45,5	26-65
g/24 ore	1,4	0,8-2,0
Clor		
<i>mmol</i> /24 ore	135	120-250
g/24 ore	6,5	4-9
Sulf		
<i>mmol</i> /24 ore	41,3	39-47
g/24 ore	1,32	1,24-1,49

### CONSTITUIENȚII AZOTULUI TOTAL NEPROTEIC

Azotul total	Nivel normal	
	mg/dl	% azot
Azotul ureic 50%	20-40	20
Azotul neproteic rezidual 50%	30-40	
- acid uric	2-4,5	1,2
- creatinină	0,8-1,2	0,4
- amoniac	0,1	0,08
- aminoacizi	50	8
- polipeptide	50	8
- indoxil	0,08	-

### CORELAȚIILE DINTRE CREATININEMIE ȘI NUMĂRUL DE NEFRONI FUNCȚIONALI

Cretininemie (mg/dL)	Numărul nefroni funcționali (%)
1,5	50
2	30
3	20
4	15
6	10
8	8
11	5
14	1

### EXAMENUL CANTITATIV AL SEDIMENTULUI URINAR (METODA NECIPORENCO)

Indicii	Valori normale	
	În 1 ml urină	În 1 l urină
Leucocite	< 4000	< $4 \times 10^6$
Eritrocite	< 1000	< $1 \times 10^6$
Cilindri	< 20	< $20 \times 10^3$

**SEDIMENTUL URINEI (EXAMENUL MICROSCOPIC)**

<b>Indicii</b>	<b>Norma</b>
Celule epiteliale a) plate b) intermediare c) renale	0-3 în câmpul de vedere nu se depistează nu se depistează
Leucocite	1-3 în câmpul de vedere
Eritrocite	0-unice în câmpul de vedere
Cilindri	
a) hialini	nu se depistează
b) granuloși	nu se depistează
c) ceroși	nu se depistează
d) epiteliali	nu se depistează
e) leucocitari	nu se depistează
f) eritrocitari	nu se depistează
g) pigmentari	nu se depistează
Mucus	Nu se depistează sau în cantități mici
Bacterii	Lipsesc sau sunt prezente în cantități mici (sub 50000/ml)

*Anexa VI*

**COMPARAȚIE ÎNTRE CONCENTRAȚIILE PLASMATICE, CANTITĂȚILE EXCRETATE ÎN 24 ORE PE CALE URINARĂ ÎNTR-UN VOLUM URINAR MEDIU DE 1,5L ȘI CONCENTRAȚIILE URINARE MEDII LA UN SUBIECT CU ALIMENTAȚIE NORMALĂ**

<b>Elemente</b>	<b>Concentrații plasmatice medii/litru</b>	<b>Excreție urinare pe 24 ore la un volum urinar mediu de 1,5 l</b>	<b>Concentrații urinare medii/litru</b>
Sodiu	140 mmol/l	80-200 mmol	50-140 mmol
Potasiu	5 mmol	60-120 mmol	50-110 mmol
Calciu	2,5 mmol	40-200 mmol	25-135 mmol
Clor	100 mmol	80-200 mmol	80-140 mmol
Bicarbonat	27 mmol	0	0
Uree	4,2 mmol	250-600 mmol	170-420
Creatinina	80 μmol	7-15 mmol	5-10 mmol
Acid uric	250 μmol	5-10 mmol	3-7 mmol
Amoniu	Urme	30-70 mmol	20-50 mmol
Proteine	70 g	0	0
Glucosa	5,55 mmol	0	0

**EXAMENUL CANTITATIV AL SEDIMENTULUI URINAR  
(METODA ADDIS-KAKOVSKI)**

<b>Indicii</b>	<b>Valori normale</b> (În cantitatea de urină de 24 ore)
Leucocite	65.000-2.000.000
Eritrocite	130.000-1.000.000
Cilindri	80-2000

**COMPOZIȚIA IONICĂ A PLAZMEI**

<b>Cantioni</b>	<b>(mmol/l plasmă)</b>
Na <sup>+</sup>	142
K <sup>+</sup>	5
Ca <sup>2+</sup>	5
Mg <sup>2+</sup>	3,2
Anioni	
Cl <sup>-</sup>	103
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	2
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1
Acizi organice	6
Proteine	16

**AZOTUL REZIDUAL (APROTEIC) SERIC  
ȘI UNELE COMPONENTE ALE LUI**

<b>Indicii</b>	<b>Unități SI</b>	<b>Unități învechite</b>
Azotul rezidual	14,3-28,6 mmol/l	20-40 mg%
Ureea	2,5-8,3 mmol/l	20-40 mg%
Acidul uric B	0,24-0,50 mmol/l	4,0-8,5 mg%
F	0,16-0,44 mmol/l	2,8-7,5 mg%
Creatinina	44-88 μkmol/l	1,0-2,0 mg%
Indicanul	0,87-3,13 mkmol/l	0,02-0,08 mg%
Nivelul moleculelor cu masă medie	0,22-0,26 un. conv.	0,22-0,26 un. conv.

**ELECTROFOREZA PROTEINELOR SERICE**

	Electroforeza pe hîrtie		Electroforeza pe acetat de celuloză	
	media	limite	media	limite
Proteine totale	100		100	
Albumine	65,2	58-72	59,6	52,2-67,0
Globuline	34,4	28-42		
$\alpha$ -globuline	10,9	8,4-14,2		
$\alpha_1$ -globuline	4,1	3,1-6,6	3,5	2,4-4,6
$\beta$ -globuline	9,8	6,1-12	11,9	9,1-14,7
$\gamma$ -globuline	14,1	10,3-18,4	14,8	9,0-20,6
Raport alb/glob	1,92		1,48	

**CARACTERISTICILE STRUCTURALE ALE  
RINICHIULUI LA ADULT**

Greutate	150 g
Lungime	12-14 cm
Latime	7 cm
Grosime	3 cm
Grosimea medie a corticale	1 cm
Numărul de piramide sau lobuli	8-10
Număr mediu de grupe caliceale	3
Număr de glomeruli	10 <sup>6</sup> -12 <sup>6</sup>
Lungimea tubului proximal	12-24 mm; diametru 50-64 $\mu$
Lungimea ansei Henle (porțiunea subțire)	0-14 mm; diametru 14-22 $\mu$
Segmentul gros ascendent	6-18 mm; diametru 20-50 $\mu$
Tubul distal	2-9 mm
Tubul colector	22 mm; diametru 200 $\mu$

**CORPI CETONICI SERICI**

Cantitatea totală	0,13-0,17 mmol/l
Acidul lactic	0,6-1,7 mmol/l
Acidul piruvic	46-114 $\mu$ mol/l

**OSMOLARITATEA ȘI pH-UL SANGUIN**

<b>Osmolaritatea plasmatică</b>	<b>280-295 mOsm/l</b>
Presiunea osmotică	6,51 atm; 4,950 torr
Presiunea coloid osmotică	2,4 torr
Punctul crioscopic (°C)	0,540
<b>pH (38°C)</b>	
Sînge arterial complet	7,40±0,02
Sînge capilar complet	7,39
Plasma venoasă	7,39
<b>pH (variații fiziologice)</b>	<b>7,35-7,45</b>

**ASPECTE ECOGRAFICE ALE RINICHIULUI NORMAL**

- Dimensiuni 11-12,5x5-6,4 cm
- Grosimea parenchimului renal anterior și posterior =1,5-2 cm; scade odată cu înaintarea în vîrstă
- Ecogenitatea parenchimului renal este mai scăzută decît a ficatului și splinei
- Raportul dintre grosimea parenchimului și cea a sistemului pielocaliceal (indexul PP) are o valoare de 1,6-1,7 (la adultul pînă la 30 ani) și de aproximativ 1,1 (pînă la 60 ani)
- Între piramidele renale (aproximativ 1-2 cm lănțime) predomină uneori coloanele lui Bertin spre bazinet
- Venele renale au un calibru mai mare și se delimitează mai bine decît arterele (în secțiune transversală se văd pînă la abușarea lor în vena cavă inferioară)