

CURS 26. Fiziopatologia sistemului renal.
Fiziopatologia insuficienței renale acute (IRA).
Fiziopatologia insuficienței renale cronice (IRC).

Fiziopatologia insuficienței renale acute (IRA).

Insuficiența renală acută este un sindrom clinic ce se caracterizează prin scăderea acută a ratei de filtrare glomerulară, creșterea valorilor creatininei și ureei, pierderea homeostaziei electrolitilor și a apei.

În clinică se folosesc următoarele criterii de diagnostic: creșterea creatininei cu 0,5 mg/dl, scăderea filtratului glomerular cu 50% din valoarea inițială sau necesitatea instituirii dializei. Insuficiența renală acută este una din afecțiunile cele mai frecvente privind sfera renală cu o incidență de 1-5% din totalitatea pacienților spitalizați.

Din punct de vedere fiziopatologic se pot distinge trei categorii de clasificare a insuficienței renale acute, și anume insuficiență renală acută de cauze prerenale, intrarenale și postrenale.

Insuficiența renală acută de cauză prerenală se instalează prin scăderea ratei de filtrare glomerulară datorită scăderii perfuziei renale, fără preexistența unor leziuni renale primare. Este o perturbare a funcției renale care după îndepărtarea cauzei este de cele mai multe ori rapid reversibilă.

Insuficiența renală acută de cauză intrarenală se instalează ca urmare a unor leziuni structurale renale, cel mai frecvent necroza acută tubulară.

Insuficiența renală acută de cauză postrenală are drept cauză perturbări ale scurgerii urinei.

1. Insuficiența renală acută de cauză prerenală

Insuficiența renală acută de cauză prerenală reprezintă o perturbare a funcției

renale declanșată de o hipoperfuzie a rinichiului de diverse cauze, care se traduce la nivel glomerular prin scăderea presiunii eficace de filtrare ceea ce are drept consecință reducerea sau chiar oprirea formării urinei. Are etiologie variată. Cea mai comună cauză este hipovolemia prin pierdere de lichide sau sânge. Insuficiența renală acută de cauză prerenală este de obicei rapid reversibilă după restabilirea perfuziei renale fiziologice. Caracterul pur funcțional al insuficienței renale acute de cauză prerenală este demonstrat prin păstrarea capacității de reabsorbție tubulară a sodiului

Etiologia insuficienței renale acute de cauză prerenală este reprezentată de cauze ce duc la scăderea perfuziei renale. Aceste cauze pot fi clasificate în:

➤ Hipovolemie

- Hemoragii - Traumatisme, hemoragii digestive sau genitale, intervenții chirurgicale
- Pierderi lichidiene pe cale digestivă - Vomă, diaree, drenaje
- Pierderi lichidiene pe cale renală - Diuretice, diureză osmotică, diabet, diabet insipid, insuficiență renală
- Pierderi lichidiene pe alte căi - Peritonită, arsuri, sindrom de strivire, pancreatită
- Aport lichidian insuficient - Condiții și solicitări extreme, privare de aport lichidian

➤ Insuficiență cardiacă

- Boli ale cordului - Infarct miocardic, aritmii, valvulopatii, pericardite
- Cauze pulmonare - Embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară

➤ Vasodilatație sistemică

- Medicamente - Antihipertensive, anestezice
- Alte cauze - Sepsis, reacție anafilactică

➤ Hipoperfuzie renală izolată

- o Vasoconstricție renală - Catecholamine, ergotamine, substanțe de contrast, sepsis, ciclosporina
- o Alterarea autoreglării renale - Antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
- o Sindromul hepatorenal

Mecanisme compensatorii

Hipoperfuzia activează o serie de mecanisme compensatorii renale

- pentru a mări volumul efectiv de sânge rinichiul crește reabsorbția de sodiu și apă
- se încearcă păstrarea unei perfuzii renale normale prin eliberarea de catecholamine, hormon antidiuretic (ADH) și activarea sistemului renină – angiotensină – aldosteron
- se mărește presiune de filtrare glomerulară prin producerea unei dilatații a arteriolelor glomerulare aferente sub acțiunea unor prostaglandine și a oxidului nitric, și prin vasoconstricția a arteriolelor glomerulare eferente sub acțiunea angiotensinei II, păstrându-se rata de filtrare glomerulară prin mărirea fracției filtrate

Mecanismele compensatorii sunt depășite când scăderea perfuziei renale se instalează abrupt sau dacă durează o perioadă mai lungă de timp.

O formă particulară de insuficiență renală acută o reprezintă sindromul hepatorenal. Acesta se instalează la pacienți cu boli hepatice grave în stadii avansate ca: ciroza hepatică, tumori hepatice, hepatita fulminantă. Caracteristic se întâlnește vasoconstricție intrarenală și reabsorbție tubulară masivă de sodiu. Pacienții cu

hepatopatii grave, hipertensiune portală și ascită au un bilanț lichidian crescut (hipervolemie), dar volumul sangvin efectiv circulant este redus prin „sechestrarea” unui volum important în sistemul port și ca urmare a vasodilatației sistemice. Se poate deci spune că afecțiunea hepatică acționează direct asupra hemodinamicii perfuziei renale.

2. Insuficiența renală acută de cauză intrarenală

Insuficiența renală acută de cauză intrarenală se instalează ca urmare a unor leziuni structurale renale, de aceea îndepărtarea cauzei declanșatoare nu va duce rapid la reluarea funcției renale.

Etiologia insuficienței renale acute de cauză intrarenală este foarte variată:

- Afecțiuni ale vaselor renale mari
 - Artere renale - Tromboze, anevrisme, vasculite emboli
 - Vene renale - Tromboze, compresiune externă
- Afecțiuni microvasculare și glomerulare
 - De origine inflamatorie - Vasculite, glomerulonefrită acută
 - Tonus vascular crescut - Hipertensiune malignă, eclampsie, hipercalcemie, sclerodermie, substanțe de contrast
 - Microangiopatii - Coagulare intravasculară diseminată (CID), purpura trombocitopenică,
- Necroză tubulară acută
 - De cauză ischemică
 - De cauză toxică - Toxine exogene - antibiotice (aminoglicozide), etilenglicol, citostatice, metale grele;
 - Toxine endogene - mioglobină, hemoglobină, acid

uric

- Nefrite interstițiale
 - o Alergice - Antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice
 - o Infecțioase - Leptospiroza, citomegalvirus, virusul Hantaan, Candida
 - o Infiltrative - Limfoame, leucemii, sarcoidoză
- Obstrucții intratubulare - Acid oxalic, aciclovir, acid uric, methotrexat, proteine cu lanț ușor

Pe primul loc ca frecvență se situează necroza tubulară acută de cauză toxică sau ischemică.

Mecanismele prin care are loc scăderea filtratului glomerular în insuficiența renală acută de cauză intrarenală sunt:

- scăderea permeabilității glomerulare a fost demonstrată experimental dar mecanismele de producere nu sunt încă lămurite; se postulează o lezare a celulelor endoteliului glomerular și reducerea suprafeței de filtrare prin contracția celulelor mezangiale din glomerul sub influența angiotensinei II
- refluxul filtratului glomerular; urina primară formată în glomerul poate refula în circulația peritubulară prin epiteliul lezat al tubului care nu mai formează o barieră continuă, celulă lângă celulă, ca urmare a necrozelor și desprinderii celulelor alterate.
- obstrucția tubulară; tipic se întâlnește obstrucție tubulară în insuficiența renală acută de cauză intrarenală datorată interacțiunii anormale între celule datorată unei disfuncții a integrinelor. Ca urmare a obstrucției crește presiunea în amonte, modificând raporturile presionale din glomerul ceea ce reduce filtratul glomerular
- modificări hemodinamice; perfuzia renală scade cu 40-50%, ceea ce are un efect direct asupra declanșării și evoluției insuficienței renale acute.

Hipoperfuzia renală se produce ca urmare a ruperii echilibrului între factorii vasodilatanți și vasoconstrictori locali și sistemici. Este incriminată în special scăderea producerii de NO și creșterea sintezei de endotelină. Ischemia rezultată agravează necroza tubulară, ceea ce reduce mai mult producția de vasodilatatoare măbind ischemia și efectele directe pe celulele tubulare

- feedback-ul tubuloglomerular; - o leziune structurală tubulară reduce capacitatea de reabsorbție tubulară, ceea ce conduce la creșterea concentrației de sodiu și clor la partea distală a ramurii ascendente a ansei Henle în aria maculei densa. Celule din macula densa înregistrează creșterea concentrației sodiului și transmit un semnal celulelor aparatului juxtaglomerular care produc apoi vasoconstricția arteriolei aferente glomerulare. Un posibil mediator este adenzina. Pentru că este activat și sistemul renină – angiotensină – aldosteron vasoconstricția se accentuează și perfuzia glomerulară scade și mai mult.

Mecanisme celulare și moleculare în necroza tubulară acută

Necroza tubulară acută este un diagnostic generic pentru leziunile morfologice ale tubulului folosit cu toate că numai o mică parte a celulelor sunt necrotice majoritatea fiind doar lezate minor dar cu alterarea funcționalității. Necroza tubulară acută are de obicei etiologie ischemică sau toxică. În cazul necrozei tubulare toxice acțiune directă asupra celulei tubulare a toxicului este determinantă, la care se adaugă agravant și celelalte mecanisme descrise. Necroza tubulară acută poate complica însă orice formă de insuficiență renală acută prin acțiunea simultană a mai multor factori cu pondere mai mică sau mai mare evoluție.

➤ Depleția de ATP

Celulele tubulare necesită o mare cantitate de ATP, de energie, pentru a-și putea îndeplini funcțiile metabolice, de transport activ și de sinteză. Morfologic acest fapt este evidențiat de numărul mare de mitocondrii din aceste celule (30 % din masa celulei). Celulele tubulare sunt deci dependente de sinteza aerobă a ATP-ului. În cazul în care se instalează starea de ischemie, aportul de oxigen spre țesuturi este diminuat și implicit prin scăderea sintezei scade și concentrația intracelulară de ATP. Metabolizarea ATP-ului conduce la formarea de ADP și AMP metaboliți care nu pot ieși din celulă. De aceea atunci când aportul normal de oxigen se restabilește, sinteza de ATP din ADP și AMP se reia imediat. Dacă însă ischemia persistă un timp mai îndelungat ADP-ul și AMP-ul vor fi metabolizați în adenzină, inozină și hipoxantină, substanțe care pot traversa membrana celulară ne mai fiind astfel prezente intracelular la o eventuală reluare a oxigenării. Mai mult decât atât căile metabolice de catabolizare a acestor substanțe conduc spre formarea unor radicali reactivi citotoxici.

➤ Influx intracelular de calciu ridicat

Datorită blocării transportului transmembranar ATP dependent al ionilor de calciu celula tubulară nu mai poate menține gradientul de 1 : 10.000 între mediul extracelular și cel intracelular. Ionul de calciu va migra conform gradientului de concentrație din mediul extracelular în citosol. Răspunsul celulei la acest influx de calciu depinde de durata și magnitudinea acestuia. Calciul produce efecte citotoxice directe prin activarea fosfolipazelor care convertesc Xantindehidrogenaza în Xantinoxigenază, reacție ce are drept urmare formarea de radicali reactivi citotoxici. Concentrația crescută de calciu intracelular determină de asemenea o diminuare a activității mitocondriale care agravează deficitul de ATP, fiind de fapt un mecanism de feed back pozitiv pentru creșterea în continuare a influxului de calciu. Calciul

poate de asemeni să lezeze structura citoscheletului, iar o creștere acută a concentrației intracelulare de calciu poate induce apoptoza celulei tubulare.

➤ Formarea de radicali liberi de oxigen

În multe forme de insuficiență renală acută instalată ca urmare a diminuării perfuziei, se ajunge în faza de restabilire a perfuziei renale. În această fază, numită și de reperfuzie, în rinichi se produc mari cantități de radicali liberi de oxigen prin acțiunea ciclooxygenazei, xantinoxidazei, și a granulocitelor neutrofile migrate. Acest atac masiv al radicalilor liberi de oxigen depășește capacitatea de apărare a celulelor prin superoxid – dismutază, așa încât se produc leziuni celulare prin peroxidarea lipidelor, oxidarea proteinelor celulare, alterări directe ale ADN-ului și afectarea membranei celulare.

➤ Activarea fosfolipazei A₂

Fosfolipaza A₂ hidrolizează fosfolipidele cu formarea de acizi grași liberi și lizofosfolipide. Activarea fosfolipazei A₂ în cadrul unui proces de lezare tubulară modifică permeabilitatea membranei celulare și mitocondriale. Prin peroxidare (proces descris mai sus) lipidele membranare devin mai vulnerabile la atacul fosfolipazei A₂. Prin acțiunea fosfolipazei A₂ se generează acid arahidonic care este apoi metabolizat în eicosanoizi. Prin efectele vasoconstrictoare și chemotactice ale eicosanoizilor se poate prelungi și agrava afectarea renală.

➤ Infiltrarea cu celule proinflamatorii

Infiltrarea cu celule proinflamatorii este răspunzătoare pentru leziunile secundare care sunt semnificative în special în faza de reperfuzie. Celulele

proinflamatori, mai ales granulocite neutrofile, migrează în țesut. Aici însă pe lângă fagocitarea detrisurilor vor elibera și o serie de enzime și mediatori. Proteazele elastazele și radicalii liberi de oxigen au acțiune citotoxică directă iar mediatorii chemotactici atrag alte celule proinflamatorii care amplifică procesul.

3. Insuficiența renală acută de cauză postrenală

Pentru ca blocaje ale scurgerii urinei să conducă la insuficiența renală acută acestea trebuie să cuprindă ambele uretere în amonte de vezica urinară sau uretra. Excepții sunt cazurile cu obstrucție ureterală unilaterală pe rinichi funcțional unic.

Etiologia insuficienței renale acute de cauză postrenală:

- Blocaje la nivelul ureterelor
 - Cauze intraluminale – litiază, cheaguri, necroză papilară, cristale de acid uric
 - Cauze intramurale – tumori, edem postoperator
 - Compresiuni – tumori, fibroză retroperitoneală
- Blocaje la nivelul vezicii urinare
 - Cauze intraluminale – litiază, cheaguri
 - Cauze intramurale – carcinom al vezicii urinare, tulburări de golire neurogene sau medicamentoase
 - Cauze extramurale – adenom de prostată, carcinom de prostată, tumori pelviene
- Blocaje la nivelul uretrei – Fimoză, stricturi, tumori

În prima fază după constituirea obstrucției rata filtratului glomerular se păstrează normal. Prin mecanisme încă neelucidate se produce chiar o creștere a perfuziei renale. Apoi treptat, pe măsură ce se produce urină, presiunea intraluminală proximal de blocaj crește, ureterele și bazinetele se dilată. Creșterea

de presiune va modifica relațiile presionale la nivelul glomerulului, cu scăderea progresivă a ratei filtratului glomerular și instalarea insuficienței renale acute.

Evoluția insuficienței renale acute

Clinic se descriu în evoluția insuficienței renale acute o fază inițială oligoanurică urmată de o fază poliurică și restitutio ad integrum. Această evoluție nu este însă întâlnită în toate cazurile.

O particularitate a rinichiului este capacitatea de regenerare a celulelor tubuloepiteliale. După încetarea agresiunii, în faza de regenerare sunt înlocuite celulele epitelului tubular care au suferit leziuni morfologice ireversibile (necroză, apoptoză, desprinse). Există două condiții fără de care regenerarea epitelului nu poate avea loc și anume: membrana bazală să fie intactă și să existe un rest de celule epiteliale. Acest proces de regenerare pornește de la celulele epiteliale vecine care prin mecanisme încă necunoscute se dediferențiază și se multiplică realizând refacerea epitelului. Celulele tubului distal care sunt mai rezistente la agresiune, produc o serie de factori de creștere locali necesari în procesul de regenerare. Cei mai importanți factori de creștere sunt „insulin like growth factor” (IGF), „epidermal growth factor” (EGF) și „hepatocyte growth factor” (HGF).

Fiziopatologia sindroamelor din insuficiența renală acută

Indiferent de mecanismul patogenic (prerenal, renal sau postrenal) insuficiența renală acută prezintă anumite caractere umorale, urinare și clinice.

Fiziopatologia sistemului umoral

În insuficiența renală acută este redusă sau abolită funcția de depurație a rinichiului și mai exact este redusă sau abolită capacitatea rinichilor de a elimina prin

urină apa, electroliții, acizii și o serie de substanțe reziduale provenite din metabolizarea protidelor, nucleoprotidelor, glucidelor și lipidelor.

Acestea se acumulează în sânge perturbând homeostazia mediului intern, perturbare manifestată prin:

- tulburarea balanței azotate
- tulburarea echilibrului hidric
- tulburarea echilibrului electrolitic
- tulburarea echilibrului osmotic
- tulburarea echilibrului acidobazic

1. Tulburarea balanței azotate

Pe măsura instalării insuficienței renale acute, reziduurile azotate nu se mai pot elimina pe cale urinară. Ele sunt reținute în sânge, retenția interesând în special azotul neproteic – uree, acid uric, creatinină, La creșterea concentrației sanguine a azotului neproteic, în afara deficitului de eliminare , mai contribuie:

- aportul exogen alimentar de proteine
- hipercatabolismul proteic ce se întâlnește de regulă în afecțiunile care evoluează spre sau produc insuficiența renală acută (traumatisme accidentale sau chirurgicale, infecții, hemoliză). El este consecința unui exces de hormoni corticosteroizi cu acțiune catabolică. Acest exces se datorează hipersintezei de corticosteroizi caracteristice fazei catabolice a reacției sistemice posteagresive și retenției lor datorită deficitului de eliminare prin rinichi și insuficienței lor metabolizări la nivelul ficatului afectat de insuficiența renală acută.

Ureea sanguină crește zilnic în medie cu 60 mg%. Când depășește 2 – 3 g%, ureea în asociere cu alte cauze, produce manifestările clinice ale uremiei.

Retenția de uree are o evoluție trifazică:

- faza de creștere rapidă în primele trei zile ale insuficienței renale acute
- faza de creștere lentă, până la apariția poliuriei
- faza de scădere, după apariția diurezei normale

Creatinina serică poate ajunge de la 1 mg% la 8 – 10 mg%. Deoarece valorile creatininei sunt independente de aportul proteic exogen, nivelul ei în sânge este un indicator mai fidel al gravității insuficienței renale acute decât nivelul ureei sau al acidului uric.

Sunt reținute în sânge și o serie de substanțe aromatice, în special indicanul precum și o serie de polipeptide și aminoacizi.

În ciuda retenției azotului neproteic, în multe insuficiențe renale acute există o ușoară hipoproteinemie datorată:

- diluției proteinelor plasmatică prin retenție de apă
- scăderii sintezei de serumalbumine de către ficatul deficient
- pierderilor de proteine (hemoragii, plăgi, arsuri)
- catabolismului proteic crescut

După restabilirea diurezei se observă o hiperproteinemie relativă datorită hemoconcentrației.

2. Tulburarea echilibrului hidric (izovolemiei)

Se traduce de obicei prin hiperhidratare extracelulară datorită:

- creșterii aportului exogen de lichide (ingestie de lichide, apa din alimente, perfuzii, dializă)
- creșterii producției exogene (apa rezultată din hipercatabolism).

Aportul exogen și producția endogenă crescute, care reprezintă cauzele principale ale hiperhidratării extracelulare, explică de ce bolnavul, în ciuda consumului rezervelor sale energetice, nu numai că nu scade, dar uneori prezintă o creștere ponderală.

În insuficiența renală acută la retenția apei contribuie și:

- hipersecreția de hormoni suprarenalieni, care determină retenția de sare și apă
- hipersecreția de hormon antidiuretic care crește reabsorbția facultativă de apă

Hiperhidratarea extracelulară perturbază metabolismul, în special al celulelor nervoase (fenomen care explică unele tulburări neuropsihice), dar și al celulelor renale, accentuând astfel deficitul funcțional al nefronilor.

În insuficiența renală acută, deshidratarea (extracelulară sau globală) este mai rară. Ea apare numai când se pierde cantități excesive de lichide (vărsături incoercibile, diarei profuze).

3. Tulburările echilibrului electrolitic (izoioniei)

Cationii

Sodiul. În insuficiența renală acută există aproape constant o scădere a sodiului plasmatic (hiponatriemie), care poate ajunge de la 142 la sub 135 mEq/l. Hiponatriemia perturbă echilibrul osmotic și acidobazic. Ea este datorată:

- creșterii apei extracelulare, care prin hemodiluție produce o hiponatriemie relativă
- pătrunderii sodiului extracelular în celulă, datorită procesului de transmineralizare, prin schimb cu K^+ (pentru trei ioni de K^+ se schimbă doi ioni de Na^+ și un ion de H^+)

- pierderii de sodiu pe cale digestiva (vărsături), pe cale cutanată (transpirații)
- regimul fără sare
- acidozei care favorizează pierderile de sodiu. Rinichiul nu mai are capacitatea de a sintetiza amoniac. El folosește sodiul – ion alcalin- pentru compensarea acidozei.

Potasiul

În insuficiența renală acută se poate întâlni atât hiperpotasemie cât și hipopotasemie.

Hiperpotasemia este mai frecventă în faza oligoanurică și poate ajunge de la 5 la 9 mEq/l. Ea se datorează:

- deficitului de eliminare (oligoanurie)
- aportului exogen crescut
- distrugerilor masive celulare, cu eliberarea potasiului intracelular (traumatisme, intervenții obstetricale)
- transmineralizării, ieșirii masive a potasiului intracelular, ca urmare a perturbării pompei de sodiu
- hiperproducției de hormoni catabolizanți care antrenează ieșirea potasiului din celule și intrarea sodiului
- acidozei care favorizează hiperpotasemia prin schimbul de ioni de K^+ pe ioni de H^+

Pe aceste căi se ajunge la o adevărată “intoxicare cu potasiu” care provoacă modificări ale ECG și chiar oprirea cordului în diastolă.

Hipopotasemia apare în faza poliurică a insuficienței renale acute și este consecința:

- pierderilor de potasiu prin urină
- reintrării potasiului în celule

- pierderilor de potasiu prin vărsături
- diluției apei extracelulare cu lichide de substituție sărace în potasiu.

Calcemia este scăzută moderat (de la 5 la 4 mEq/l) prin

- hiperhidratare
- scăderea serumalbuminelor de care este legat calciul
- transmineralizare, cu legarea calciului de fosfații reținuți excesiv în sânge mai ales de oxalați.

Hipocalcemia poate persiste și în faza poliurică a insuficienței renale acute datorită pierderilor urinare de calciu. Ea duce la creșterea excitabilității generale și la alterarea traseelor ECG.

Magneziul seric crește de la 1,5 la 3 mEq/l în special în faza oligurică prin:

- aport excesiv (tratamente)
- eliminare redusă
- catabolism crescut și procese distructive celulare
- transmineralizare

Anionii

Clorul scade de la 103 la 80 mEq/l datorită:

- hemodiluției
- transmineralizării (clorul din celule pătrunde în interstiții iar anionii ficși –sulfați, fosfați – ies din celule și invadează spațiul extracelular)
- pierderilor pe cale digestivă (vărsături) și pe cale cutanată (transpirații)
- regimului hiposodat

Fosforul mineral crește de la 2 la peste 4 mEq/l; hiperfosfatemia este consecința oligoanuriei, citolizei crescute și catabolismului exagerat al proteinelor și nucleoproteinelor.

Sulfații cresc în sânge de 10 –12 ori față de normal.

Ionul bicarbonat scade constant de la 25 la aproximativ 18 mEq/L, ceea ce duce la scăderea rezervei alcaline și la acidoză metabolică.

4. Tulburările echilibrului osmotic.

Ca urmare a hiperhidratării extracelulare, concentrația electrolică totală scade de la 310 la 286 Mosm/l. Ea determină scăderea presiunii osmotice a plasmei. Hipotonia plasmatică, determinată mai ales de scăderea sodiului, clorului și bicarbonatului, modifică la rândul ei gradientele de concentrație dintre sectorul celular și cel extracelular.

5. Tulburarea metabolismului acido-bazic

Acidoza metabolică. Dezechilibrul acido-bazic se instalează prin acumularea în plasmă a unui exces de ioni acizi care neutralizează ionii alcalini, care se datorează:

- aportului crescut de anioni
- supraproducției de acizi rezultați din catabolismul crescut
- transmineralizării cu ieșirea anionilor ficși din celule în spațiul extracelular
- incapacității rinichiului de a elimina excesul de acizi, datorită oligoanuriei
- incapacității rinichiului de a reține bazele fixe (sodiu, potasiu, bicarbonat) pe care le pierde prin urină

- pierderilor de baze fixe prin diaree
- tulburărilor de amoniogeneză
- hemolizei cu pierderi de hemoglobină

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Insuficiența renală cronică este un sindrom clinic și umoral, rezultat al reducerii treptate a funcțiilor rinichiului, prin leziuni cronice și ireversibile, generată de cauze renale sau extrarenale. În funcție de suferința primară și predominantă, I.R.C. poate fi produsă prin tulburări prerenale, renale și postrenale.

Cauzele I.R.C.

I. *Cauze prerenale* (nefropatii vasculare) au drept mecanism predominant diminuarea aportului sanguin la nivelul nefronului: hipotensiune, arterioscleroza vaselor renale, stenoze ale arterei renale, colagenoze etc.

II. *Cauze renale*

1. Glomerulare (nefropatii glomerulare)

- a) glomerulonefrite (predominant inflamatoare) difuze sau în focar;
- b) glomerulonefroze (predominant degenerative): nefroza lipoidică, rinichi amiloid;
- c) glomeruloscleroze: în diabet și gută.

2. Tubulare (nefropatii tubulare)

- glicozuria renală;
- diabet fosfocalcic;
- sindrom Fanconi (glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie);
- intoxicații cu mercur, sublimat, sulfamide etc.;
- sindrom de zdrobire;
- nefrite infecțioase (pielonefrite);
- nefrite metabolice (gută, disproteinemie, hipercalcemie, cistinoză, oxaloză etc.).

III. *Cauze postrenale*: obstrucții la nivelul bazinetelor, ureterelor sau vezico-uretrale (calculi, T.B.C., carcinom, adenom de prostată etc.).

În explicarea fenomenelor din insuficiența renală cronică trebuie pornit de la faptul că în rinichiul afectat se găsesc atât nefroni atinși, în grade variabile, de procesul patologic — nefuncționali sau parțial funcționali — cât și nefroni intacti. Caracteristicile I.R.C., gravitatea și evoluția sa depind de proporția în care se află acești nefroni: pe măsură ce numărul de nefroni distruși este mai mare, fenomenele de insuficiență progresează ducând în ultima fază la instalarea uremiei terminale: pe aceste considerente se bazează și concepțiile actuale.

Teoria nefronilor patologici explică limitarea funcțiilor renale ca urmare a lezării diferitelor segmente ale nefronilor (glomeruli atubulari, tubi aglomerulari); în consecință se modifică filtratul glomerular, reabsorbția și secreția tubilor, formându-se o urină cu alte caracteristici cantitative și calitative.

Există un număr important de argumente care vin în sprijinul acestei teorii: leziuni anatomopatologice de diverse grade ale nefronului; existența unor funcții diferențiate pe segmentele nefronului, participarea inegală a segmentelor acestuia în cursul I.R.C., așa cum demonstrează probele exploratorii renale.

Teoria nefronilor intacti, acceptată de majoritatea autorilor, consideră I.R.C. urmare a reducerii numărului de nefroni sănătoși, singurii care mai asigură formarea urinei, în timp ce nefronii alterați nu mai participă la acest proces.

Datorită numărului lor redus, fiecare nefron rezidual va fi suprasolicitat. În consecință se va efectua o filtrare glomerulară mai mare pe nefron care va fi obligat la o diureză osmotică cu importante consecințe: poliurie, reducerea capacității de a reține Na^+ , de a concentra și dilua etc. Datorită unor mecanisme adaptative, în special tubulare (creșterea secreției de K^+ , scăderea reabsorbției de fosfați etc.), rinichiul reușește o anumită perioadă să asigure homeostazia organismului, să mențină echilibrul între aportul de substanțe și excreția urinară.

Ca și în teoria nefronilor lezați există suficiente argumente care o sprijină, cât și contraargumente.

Datele clinice probează că în cursul I.R.C. activitatea funcțională a diferiților nefroni, evaluată prin raportul dintre filtrarea glomerulară și diversele mecanisme tubulare, prezintă valori superpozabile normalului; de asemenea fracția de filtrare este normală cu toate că o serie de mecanisme funcționale renale sunt reduse (acidifierea, diluția și concentrația, reabsorbția maximală etc.) fapt ce probează diminuarea numărului de nefroni care sunt supuși la o suprasarcină. Caracteristicile clinice, funcționale și umorale sunt identice (relativ) în I.R.C., cu toate că agenții etiologici sunt atât de variați și acționează la diverse nivele ale nefronului.

Datele experimentale par mult mai convingătoare: cu ajutorul nefrectomiei parțiale s-a probat că reducerea cantitativă a rinichiului este urmată de grade variabile de insuficiență renală, proporțională cu masa de nefroni rămasă: de la poliurie cu hipostenurie până la un tablou asemănător uremiei la om. Dacă în cazul bolilor inițial glomerulare, în care tulburarea irigației generează și leziuni tubulare (circulația tubilor este tributară arteriolei eferente) cu scoaterea din funcțiune a întregului nefron teoria este perfect valabilă, în cursul bolilor inițial tubulare valabilitatea sa este discutabilă, deoarece funcția glomerulară este păstrată încă o perioadă. Nefronii aceștia „impotenți” participă la formarea urinei (funcțiile tubulare): concentrarea, acidifierea redusă; înainte de instalarea I.R.C. apare o disociere glomerulo-tubulară, care nu mai poate fi susținut prin existența unor nefroni intacti.

Alături de suprasarcina preluată de fiecare nefron, homeostazia se mai menține și prin creșterea nivelului seric al substanțelor azotate; cantitatea de substanțe azotate eliminate prin urină depinde și de concentrația lor în ser. Odată cu scăderea numărului de nefroni intacti va trebui să crească concentrația substanțelor azotate în ser pentru a putea menține același debit. În aceste condiții, cu cât numărul de nefroni reziduali este mai mic, cu atât va crește mai mult retenția substanțelor azotate.

Acest mecanism devine evident în perioada în care compensarea funcțională

nu mai este posibilă prin hipertrofierea nefronilor funcționali, adică la o reducere a numărului de nefroni la mai puțin de 30%, putându-se astfel stabili o oarecare relație între concentrația ureei serice și funcția renală.

Evaluarea gradului de insuficiență renală realizată de către diferite nefropatii se face cu ajutorul metodelor de explorare, mai ales filtratul glomerular și fluxul plasmatic cât și cu ajutorul nefrogramei și a renoscentigramei.

Interpretarea tulburărilor funcționale care apar în cursul I.R.C. trebuie făcută pe baza mai multor considerente: reducerea numărului total de nefroni funcționali, prezența unor nefroni alterați dar activi, cât și gradul leziunilor microscopice și biochimice care interesează mai ales tubii.

FIZIOPATOLOGIA MARILOR SINDROAME ALE I.R.C.

SINDROMUL URINAR

Un rinichi sănătos reușește să emită o urină concentrată sau diluată, după nevoie, osmolaritatea urinară variind între 50—1250 mOsm/l, iar densitatea între 1 005—1 035. În cursul insuficienței renale scade în primul rând capacitatea de concentrație, apoi cea de diluție, limitele extreme de osmolaritate apropiindu-se din ce în ce mai mult; în final dispare orice posibilitate de variație, densitatea urinară menținându-se la 1010, situații în care vorbim de izostenurie.

Sindromul urinar al insuficienței renale se exprimă prin modificări cantitative și calitative.

1. Modificările cantitative

a) Poliuria caracterizează stările în care volumul urinar depășește 2 000 cc/24 ore și poate fi fiziologică (ingestii mari de lichide, emoții, frig, unele alimente etc.) sau patologică.

În nefropatii poliuria se instalează ca un mecanism compensator pentru îndepărtarea reziduurilor din organism. Poliurii însemnate se întâlnesc în faza de

reluare a diurezei din I.R.A., în diabetul insipid renal (datorită faptului că celulele renale nu mai răspund la acțiunea ADH) și în diverse nefropatii cronice, consecință a faptului că glomerulii nefronilor intacti se hipertrofiază compensator, iar creșterea filtratului glomerular depășește capacitatea de reabsorbție a tubilor.

Diureza osmotică reprezintă un mecanism cu ajutorul căreia se realizează majorarea fluxului plasmatic renal prin prezența unui exces de substanțe — solvenți la nivelul tubilor (uree, bicarbonat de Na, administrare de manitol) și care antrenează o cantitate crescută de apă .

Tulburarea echilibrului glomerulo-tubular și suferințele predominante de la nivelul tubilor explică diminuarea capacității de concentrare a rinichiului din I.R.C. alături de alte mecanisme: lipsa de ADH, defecte ale pompei de Na, edem interstițial, perturbări ale hemodinamicii renale, ale cAMP etc.

b) Pseudonormaluria. În faza compensată a insuficienței renale cronice apare o poliurie cu caracter compensator care evoluează, de obicei după ani de zile, spre oliguria terminală. În cursul trecerii de la poliurie la oligurie, cantitatea de urină emisă scade treptat și atinge la un moment dat valorile zonei normale: este ceea ce se numește pseudonormaluria; în acest stadiu funcțiile renale sunt reduse și, de obicei, apare o retenție azotată.

c) Oliguria (sub 500 ml urină/24 ore) și oligo-anuria, asociate de obicei de o concentrație insuficientă a substanțelor azotate, se întâlnesc în insuficiența renală acută (în faza timpurie), în faza terminală (uremie) a insuficienței renale cronice, după poliuriile prelungite, în episoade acute de insuficiență renală din cursul unor nefropatii cronice ce reduc în mod brutal diureza (de ex. apariția unei insuficiențe cardiace congestive cu oligurie în cursul unei nefropatii cronice hipertensive).

2. Modificările calitative ale urinei se traduc prin schimbarea proprietăților fizice (culoare, miros, transparență, densitate) și prin prezența unor elemente patologice la nivelul său.

a) Proteinuria — prezența de proteine în urină se întâlnește într-o serie de

nefropatii și este un indicator al unor suferințe renale, în special glomerulare. Dacă în mod normal urina conține cantități infime de proteine (nedozabile cu metode uzuale), într-o serie de boli renale pot apărea valori impresionante (peste 5—10 g la litru) ca în I.R.C. din nefroza lipoidică, unele glomerulonefrite, nefrita diabetică etc.

Deși ca mecanism fiziopatologic proteinuria nu este integral explicată, se consideră că are la bază creșterea permeabilității capilarelor glomerulare prin leziuni de tip inflamator sau imunologic, reducerea capacității tubulare de reabsorbție a proteinelor filtrate sau existența unor proteine plasmatiche anormale care sunt filtrate glomerular dar nu pot fi reabsorbite tubular. Proteinuria, un prețios indicator al nefropatiilor, poate fi întâlnită și în condiții fiziologice (efort, ortostatism) sau alte condiții patologice (insuficiență cardiacă, boli metabolice etc.).

Clasificarea fiziopatologică a proteinuriilor

Origine		Mecanism	Etiologie
Prerenală		Greutate moleculară mică a proteinelor	mielomul multiplu, leucemiile, procese tumorale, hemoglobinurie,
		Hiperproteinemie	perfuzia de proteine omologe, ingestia de proteine
Renală	Glomerulară	Creșterea permeabilității membranei glomerulare prin mecanisme autoimune sau/și infecțioase	glomerulonefrită acută, glomerulonefrită cronică, glomerulonefrozele (lipoidică, amiloidă), glomeruloscleroză diabetică, periarterită nodoasă, seroterapie (boala serului), vaccinații, medicamente

		Hipoxie renală	proteinurie de efort, vasoconstricția capilarelor
		Stază sanguină renală	proteinuria ortostatică, tromboza sau compresiunea pe venele renale și vena cavă
	Tubulară	Reabsorbția redusă prin	intoxicații cu substanțe nefrotoxice minerale,
		Deficiențe congenitale	sindromul Toni-Debre-Fanconi. boala Willson,
Postrenală		Sângerarea căilor urinare extrarenale	calculoză, TBC, tumori, traumatisme urogenitale
		Infecții urinare, secreții ale	pielită, cistită, prostatită, uretrită, secreție spermatică

b) Hematuria — eliminarea unor urini sanguinolente — poate fi microscopică sau macroscopică, în ambele cazuri originea sa având etiologii diferite

Clasificarea hematuriilor

Forma	Etiologia	Caracteristici
-------	-----------	----------------

Hematurie totală	renală: — rupturi renale posttraumatice — tumori renale — rinichi polichistic — tuberculoza renală — litiaza renală, glomerulonefrita acută și cronică — infarct renal, necroză papilară, necroză corticală renală — nefrite interstițiale — hidronefroza extrarenală: diateze hemoragice, supradozare de anticoagulante, boli infecțioase acute, renalie	— foarte abundentă — variabilă ca intensitate, spontană — intermitentă, la ruperea chisturilor — inconstantă — însoțită de colică și cilindrii hematici — însoțită de durere bruscă lombară
Hematurie inițială	uretrite acute și cronice, leziuni traumatice ale uretrei, polip uretral, prostatite acute și cronice, veziculite, adenom sau adenocarcinom de prostată	
Hematurie terminală	cistite acute și cronice, calculoză vezicală, tumori vezicale benigne sau	

Atât proteinuria cât și hematuria, deși au etilogii și mecanisme variate de producere, însoțesc mai ales nefropatiile glomerulare.

c) Cilindruria este un indicator extrem de util în depistarea afecțiunilor renale. Cilindrii sunt rezultatul unui proces de degenerare a epitelilor tubulare și au diferite aspecte: granuloși, ceroși, grăsoși, sau ca cilindri celulari (leucocitari, eritrocitari, epiteliali), după forma lor putând fi conturate anumite entități clinice renale.

d) Leucocituria constituie un indicator al infecției la nivelul rinichiului sau al căilor urinare. În mod obișnuit în urină se găsesc 1—3 leucocite pe câmpul microscopic sau 100—2 000 leucocite pe ml/minut. Prezența lor în număr mai mare — uneori o adevărată piurie — se întâlnește în infecțiile urinare acute, T.B.C. urinar și o serie de procese degenerative ale aparatului urinar.

SINDROMUL DE RETENȚIE AZOTATA

a) Ureea — produs final al catabolismului proteic — se elimină zilnic prin urină

în cantitate de 20—40 g/1, cantitatea ei fiind dependentă de proteinele alimentare ingerate și de catabolismul proteic endogen. Eliminarea are loc la nivelul glomerulului prin filtrare și la nivelul tubilor prin secreție, în măsura în care secreția întrece reabsorbția tubulară de la același nivel.

La un anumit grad de insuficiență renală, prin scăderea filtratului glomerular și a secreției tubulare (asociată eventual cu o creștere a reabsorbției) se va micșora cantitatea de uree urinară și crește astfel ureea sanguină peste limita superioară a normalului (50 mg%). Prin unele măsuri terapeutice care vizează reducerea aportului de proteine alimentare sau scăderea catabolismului proteic endogen (regim bogat în calorii), se poate obține o reducere a ureei sanguine fără ca funcția renală să se îmbunătățească.

O importanță deosebită pentru organism reprezintă echilibrul între cantitatea de uree oferită spre eliminare (deci aportul proteic exogen + rezultatul catabolismului proteic endogen) și ureea excretată de rinichi:

rinichiul sănătos realizează acest echilibru în condiții perfecte. Într-o fază nu prea avansată a insuficienței renale se menține încă echilibrul între aport și eliminare, dar numai cu condiția creșterii ureei sanguine peste valorile normale. În acest caz avem de-a face cu o insuficiență renală cu retenție compensatorie, ureea sanguină având valori patologice, dar fixe, pentru un aport proteic determinat. Într-o fază mai înaintată, eliminarea ureei este în mod constant inferioară cantității oferite spre eliminare și ureea sanguină crește treptat; în acest caz avem de-a face cu o insuficiență renală decompensată.

b) Creatinina este un produs al catabolismului muscular și nivelul său seric crește în insuficiența renală peste 1,3 mg%. Retenția sa în organism nu dă naștere la simptome toxice dar prezintă importanță deoarece ajută la evaluarea gradului de insuficiență renală. Aceasta se datorează independenței producției de creatinină de aportul alimentar proteic cât și faptului că permite măsurarea funcției glomerulare. Creatinina, dacă nu este foarte crescută în ser, se elimină exclusiv prin filtrare

glomerulară, așa încât clearance-ul său reprezintă în fapt filtratul glomerular (100—120 ml/min).

c) Acidul uric, substanță de deșeu a catabolismului nucleoprotidic (valori serice normale 3—5 mg%), este filtrat prin glomerul, reabsorbit și secretat de tubi. În insuficiența renală acidul uric este reținut în organism și uricemia poate crește peste 10 mg%. De multe ori însă creșterile sunt moderate din cauza unei absorbții tubulare deficitare; foarte rar s-au semnalat în insuficiența renală cronică semne clinice similare gutei, ca rezultat al retenției acidului uric.

d) Aminoacizii și polipeptidele cresc în sânge în mod inconstant. O serie de produse toxice rezultate din putrefacția intestinală, fenoli, acizi guaninici etc., prezintă valori constant crescute în insuficiența renală și stau la baza numeroaselor semne clinice întâlnite în faza terminală a acesteia.

TULBURĂRILE HIDROELECTROLITICE ȘI ACIDO-BAZICE

Tulburările hidroelectrolitice se apreciază în mod curent prin dozarea electroliților în ser și în urină. Întrucât electrolitemia reflectă doar concentrația serică a unui electrolit și nu retenția sa în întregul organism, deseori retenția unui electrolit poate fi asociată cu o concentrație deficitară în ser și invers, o hiperelectrolitemie poate fi paralelă cu micșorarea respectivului electrolit în organism.

Cele mai importante tulburări electrolitice întâlnite în insuficiența renală sunt reprezentate de:

1) Hiponatremia se prezintă sub două forme:

a) hiponatremie prin depleție, adică prin pierdere de sodiu; această pierdere poate fi extrarenală (vărsături, diaree) sau de origine renală (prin reabsorbția deficitară a sodiului în cursul diurezei osmotice); deseori se mai adaugă instituirea unui aport deficitar în sodiu, datorită regimului desodat frecvent administrat la acești bolnavi. În hiponatremia de depleție concentrația serică redusă corespunde la un deficit real al organismului în sodiu, motiv pentru care este necesară corectarea

acesteia prin sare.

b) hiponatremia de diluție se realizează prin retenția unei cantități mai importante de apă decât de sodiu, situație în care, cu toată hiponatremia, capitalul de sodiu al organismului poate fi normal sau chiar crescut. Această stare se întâlnește de obicei la bolnavii cu un aport lichidian important, cu diureză deficitară și cu un regim sărac în sodiu.

2) Hipernatremia apare extrem de rar în insuficiența renală;

cu toate că în multe nefropatii există o retenție crescută de sare, faptul că se rețin concomitent cantități mari de apă duce la mărirea spațiului extracelular cu apariția de edeme, fără ca valoarea relativă a sodiului seric să fie crescută.

Edemul din cursul insuficiențelor renale are la bază tulburarea echilibrului glomerulo-tubular cu creșterea reabsorbției hidrice la nivelul tubilor mai puțin afectați. Mecanismul este însă mult mai complex și în producerea edemelor factorul renal intervine pe diferite căi (de ex., în insuficiența renală cronică produsă prin leziuni glomerular-inflamatorii — glomerulo-nefrită difuză acută — edemul are la bază capilarita generalizată însoțită de creșterea permeabilității capilare pentru proteine) etc.

În explicarea edemului renal trebuie luată în considerație și existența unei hipoproteinemii (în special hipoalbuminemie) ce reduce presiunea coloid-oncotică a plasmei, hipervolemia (prin hemodiluție) ce mărește presiunea hidrostatică, instalarea unui hiperaldosteronism ce intensifică reabsorbția sodată, ca și alți factori ai dereglării hidroelectrolitice și hemodinamice (cardiac, vascular, endocrin, alergic etc.).

3. Hipokaliemia se realizează printr-un aport alimentar insuficient de potasiu, pierderi extrarenale prin vărsături și diaree, sau prin eliminări urinare crescute.

La nivelul tubilor renali ionii de H^+ și K^+ sunt secretați în mod compensator în schimbul ionilor de Na^+ care sunt reabsorbiți; în caz de alcaloză, organismul va tinde să rețină ioni de H^+ și va crește eliminarea de ioni de K^+ , ducând astfel la o

hipokaliemie.

Cantitatea cea mai mare a K^+ în organism este cuprinsă în celule. Orice proces anabolizant va crește conținutul celular în K^+ care va fi sustras din spațiul extracelular; în felul acesta tratamentul anabolizant cu glucoză și insulină, frecvent instituit în insuficiența renală, reduce K^+ seric.

4. Hiperkaliemia apare de obicei în insuficiența renală cu oligurie sau anurie, prin deficit de eliminare urinară a electrolitului. Aceste creșteri ale potasiului seric vor fi mai importante în cazul unui catabolism mărit datorită trecerii K^+ din celule în spațiul extracelular (striviri, zdrobiri etc.). Acidoza crește de asemenea potasiul seric, pe de o parte prin pătrunderea ionului de H^+ în celule (în schimbul ionilor de K^+ care părăsesc celula) și, pe de altă parte, prin retenția ionilor de K^+ la nivelul tubilor normali (în schimbul ionilor de H^+ eliminați la acest nivel).

5. Calciul. În cursul insuficiențelor renale se constată o hipocalcemie, care vizează atât calciul total cât și cel ionizat, asociată de regulă cu hipermagneziemie și hiperfosfatemie. Hipocalcemia I.R.C. are mecanisme multiple: sinteza defectuoasă de vitamină D, rezistența intestinului subțire a uremicilor față de acțiunea calciferolului, dereglări paratiroidiene și ale echilibrului acido-bazic etc.; consecințele dereglării metabolismului calcic are expresii clinice destul de bine individualizate, care se referă la funcțiile multiple ale acestui ion în organism.

6. Acidoza. Una dintre principalele funcții ale rinichiului constă în menținerea echilibrului acido-bazic al organismului prin reabsorbția bicarbonaților, secreția de ioni de amoniu și eliminarea acizilor din urină.

În cursul insuficiențelor renale se întâlnește constant un grad variabil de acidoză realizată prin participarea mai multor factori: reducerea capacității funcționale a rinichiului de a produce amoniac ca urmare a diminuării numărului de nefroni funcționali (o „risipă” de bicarbonați, tubul renal nemaiputând reabsorbi cantitatea de bicarbonat necesară sistemelor tampon); excreția unei cantități insuficiente de sarcini acide (în mod normal din cei 60 mEq ioni hidrogen rezultați în

24 ore, jumătate sunt excretați în combinație cu ionul de amoniu, iar cealaltă jumătate ca aciditate titrabilă) etc.

Acidoza renală modifică în special coloana anionilor, traducându-se prin diminuarea bicarbonaților, creșterea sulfatilor, fosfaților și clorului, ultimul fiind considerat un indicator al gradului atingerii tubulare. În instalarea acidozei renale trebuie luată în considerare și diminuarea filtratului glomerular care permite o reținere mai mare a sulfatilor și fosfaților la nivelul plasmei (anioni excretați prin filtrare glomerulară). Acidoza renală, caracterizată printr-o mare stabilitate, însoțește în general nefropatiile tubulare cronice în care se constată o hipercloremie, scăderea nivelului bicarbonaților plasmatici (sub 15 mEq/l) și a pH-ului plasmatic;

pH-ul urinar rămâne fie alcalin, fie ușor acid, urina având o aciditate titrabilă scăzută, un nivel redus al amoniacului, cantități însemnate de bicarbonați și o excreție diminuată a ionilor de H^+ .

SINDROMUL ANEMIC

Sindromul anemic apare ca un corolar constant al insuficienței renale și se datorează atât hemolizei exagerate din sângele periferic, cât și insuficienței procesului eritroformator.

Liza este secundară produșilor toxici acumulați în organism care generează modificări morfofuncționale ale eritrocitelor (poichilocitoză, fragilitate osmotică, hematii cu spiculi), alterări ale transportului ionic transmembranar (cu acumulări de Na intraeritocitar), dereglări ale ciclului glicolitic etc. La acești factori trebuie adăugată reducerea activității măduvei hematoformatoare prin produșii toxici acumulați, multiplele carențe metabolice ale bolnavilor, precum și deficitul în eritropoietină al uremicului.

SINDROMUL HIPERTENSIV .

Sindromul hipertensiv, pus în evidență prin numeroase observații clinice și cercetări experimentale, atestă raporturile cauzale existente între afecțiunile renale

și hipertensiunile arteriale. Fiziopatologia acestui sindrom are la bază mecanisme endocrino-renale, secreția în exces de substanțe presoare prin sistemul renină-angiotensină-aldosteron, alături de reducerea capacității hipotensoare pe care o exercită rinichiul sănătos.

SINDROMUL UREMIC

Insuficiența renală cronică duce, până la urmă, la un sindrom grav, uremia cronică, caracterizat prin tulburări mari metabolice, hidroelectrolitice, acidobazice etc., cu afectarea principalelor funcții și dereglarea homeostaziei întregului organism.

Explicarea fiziopatologică a marilor suferințe întâlnite în uremie este foarte dificilă și uneori imposibilă. De la început s-a acordat un rol important retenției de uree, dar ureea introdusă cu scop terapeutic în organism n-a produs simptome toxice. Cercetările moderne, care s-au făcut la uremici hemodializați cu adaos de uree la lichidul de dializă (depurarea organismului de produși toxici cu excepția ureei), au dus la ameliorarea netă a stării clinice a bolnavului chiar dacă ureea a atins valori de 250—300 mg%. Metabolitul azotat care este incriminat ca fiind o toxină uremică importantă este acidul guanidinsuccinic, care prezintă creșteri importante în serul uremicilor; pe lângă aceasta, retenția substanțelor derivate din putrefacția intestinală (fenoli, indoli, amoniac etc.) are un important rol toxic.

Suferințele organismului în uremie sunt extrem de polimorfe și interesează toate organele și sistemele care asigură homeostazia organismului.

Suferințele digestive sunt frecvente și apar de obicei la un clearance creatininic sub 5 ml/min. Ele constau în anorexie, greață, vărsături, stomatită uremică, iar mai târziu diaree, câteodată sanguinolente. Suferințele digestive au la bază numeroase cauze, o atenție deosebită acordându-se iritației produsă de cantitatea mare de amoniac, din tubul digestiv, derivat din uree. Un alt factor cauzal al suferințelor digestive, în special în producerea vărsăturilor, este hipotonia osmotică cu hiperhidratare celulară (intoxicația cu apă) care apare în urma depleției

de sare. Hiperfosfatemia și, în unele cazuri hipercalcemia (prin hiperparatiroidism) favorizează tulburările digestive.

Aparatul cardio-vascular este și el implicat deseori în sindromul uremic. Insuficiența cardiacă din uremie se datorează în primul rând hipertensiunii arteriale întâlnită frecvent în nefropatiile cronice; la aceasta se mai adaugă, ca factor adjuvant, anemia importantă și tulburările hidroelectrolitice ca hipo- și hiperkaliemia, hipermagneziemia, hipocalcemia, care alterează metabolismul miocardului etc.

Pericardita uremică apare într-o fază înaintată a uremiei iar cauza ei nu se cunoaște precis; uneori la bolnavii cu uremie terminală poate apărea hemopericardul cu tamponare cardiacă.

Tulburările metabolismului fosfocalcic se pot prezenta în cadrul sindromului uremic sub două forme: osteomalacia și hiperparatiroidismul secundar, care deseori coexistă la același bolnav.

Osteomalacia se datorește unei rezistențe crescute la acțiunea vitaminei D din uremie, consecință a nivelului sanguin scăzut al 25-hidroxi-cholecalciferolului — metabolit activ al vitaminei D₃; în aceste condiții se întâlnește o resorbție scăzută a calciului din intestin, creșterea calciului fecal, hipocalcemie și hipocalciurie; în același timp crește fosforul anorganic din ser.

Hiperparatiroidismul secundar, consecință a hipocalcemiei (mai ales a fracțiunii sale ionizate), întâlnit în uremie, generează leziuni de osteită fibroasă; hiperfosfatemia care apare în stadiile mai avansate agravează hipocalcemia și stimulează în plus paratiroidele. Tulburările metabolismului fosfocalcic din cursul uremiei realizează sindromul cunoscut sub numele de osteodistrofie renală.

Sanguin se întâlnește constant o anemie (prin deficit de sinteză a hematiilor, carențe, liză sub acțiunea factorilor toxici, deficit de eritropoietină etc.); la aceasta se adaugă un sindrom hemoragic care apare de obicei într-o fază avansată a uremiei, la o creatininemie de peste 14 mg% și se traduce prin epistaxis, gingivoragii,

metroragii, hematemeze etc. În aceste condiții se constată alungirea timpului de sângerare, scăderea adezivității plachetelor, consum de protrombină alterat, trombocitopenie, scăderea activității factorului III plachetar etc. manifestări atribuite unor afecțiuni plachetare câștigate în cadrul uremiei. Un rol cu totul deosebit în producerea sindromului hemoragipar este acordat acidului guanidin-succinic și compușilor fenolici; totuși patogenia este mult mai complexă, de aceea trebuie luați în considerare și alți factori care explică, printre alte suferințe și pe cele sanguine.

Suferințele respiratorii se caracterizează prin dificultăți în difuzarea și utilizarea oxigenului, dereglări ale ritmului și mecanismelor care coordonează respirația (în special datorită stării de acidoză a uremicului) fapt exteriorizat prin respirație de tip Cheyne-Stokes sau Kussmaul.

Pneumopatia uremică (plămân uremic) are la bază procesul de hiperpermeabilitate a capilarelor pulmonare ca urmare a tulburărilor hidro-electrolitice, acidotice, hemodinamice.

Suferințele neuropsihice, manifestate la început prin astenie, apatie, somnolență, polinevrite etc., se termină prin instalarea comei uremice; toate acestea sunt puse în special pe seama dezechilibrelor hidroelectrolitice, acidobazice cât și produșilor toxici menționați.

Convulsiile se descriu în general la hipertensivii cu atingeri vasculare cerebrale difuze cât și la cei cu modificări brutale ale natremiei și ale echilibrului acidobazic. Tulburările neuropsihice pot fi accentuate de diferite medicamente, fapt ce explică toleranța scăzută a acestor bolnavi față de unele substanțe medicamentoase.

Uremia poate fi generată și de cauze extrarenale: uremia extrarenală întâlnită în hipotensiunile din insuficiența cardiacă, hemoragii, șoc, deshidratări mari (diaree, vărsături, ocluzii intestinale) sau perturbări hidro-electrolitice

Instalarea uremiei este un proces complex care se desfășoară în mai multe etape, prin participarea factorilor renali și extrarenali, în succesiuni variabile,

intricați în diverse grade; în cele mai frecvente cazuri ea este consecința acumulării produșilor de catabolism uree, acizi aromatici, indican, fenoli, acid guanidinsuccinic etc., denumiți și „toxine uremice”, a dereglărilor hidrice, electrolitice (hipocalcemie, hipermagneziemie etc.), acido-bazice și a perturbărilor sistemelor biologice de reglare a homeostaziei, realizându-se astfel o „ambianță uremică” plurifactorială.