

Elemente de **NEFROUROLOGIE**

pentru **PRACTICA CLINICĂ GENERALĂ**

AUTORI:

Dr. Constantin Nițu, MD

medic primar medicină internă și nefrologie

Dr. Monica Nițu, MD

medic primar medicină internă și nefrologie

ALL

Redactare: Vlad Tudosie
Corectură: Bernadeta Filip
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Design copertă: Oana Bădică

ELEMENTE DE NEFROUROLOGIE PENTRU PRACTICA CLINICĂ GENERALĂ

Constantin Nițu, Monica Nițu

Copyright © 2023 Editura ALL

Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

NIȚU, CONSTANTIN

Elemente de nefrourologie pentru practica clinică generală /

dr. Constantin Nițu, dr. Monica Nițu. – București : Editura ALL, 2023

Conține bibliografie

ISBN 978-606-587-617-0

I. Nițu, Monica

616

Grupul Editorial **ALL**:

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,

sector 6, cod 060512 – București

Tel.: 021 402 26 00

E-mail: info@all.ro

www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

www.all.ro

/editura.all

@edituraall

CUVÂNT-ÎNAINTE

Această lucrare nu reprezintă un tratat și nici măcar un manual obișnuit. Este mai degrabă un îndreptar de practică medicală cu teme de nefrourologie, adresat tuturor practicienilor care se confruntă în activitatea zilnică/curentă și cu asemenea aspecte. În mare, este făcut spre a fi de ajutor, pentru documentare și luarea deciziilor, medicilor de familie, medicilor interniști, cardiologi, diabetologi, neurologi, infecționiști, hematologi, ATI, dar și geriatri și chirurgi, îndeosebi urologi. Interferențele tematice au dus chiar la dezvoltarea unor noi specialități, precum nefrocardiologia, în SUA, de unde ideea conceperii unui material schematizat și accesibil unui număr mare și divers de specialiști. Unele aspecte sunt tratate mai pe larg, dar numai în scopul rememorării unor subiecte/cunoștințe mai vechi sau al actualizării unor date mai recente. Autorii speră din toată inima ca această carte să fie utilă celor care caută/încearcă o documentare rapidă și eficientă, necesară rezolvării diverselor probleme cu tematică/nuanță nefrourologică.

CUPRINS

<i>Cuvânt-înainte</i>	vii
1. Noțiuni elementare de anatomie și fiziologie a rinichilor	1
2. Elemente de semiologie nefrourologică.....	13
3. Analiza urinei	42
4. Clasificarea nefropatiilor. Principalele sindroame nefrologice	54
5. Tulburările apei și sodiului.....	57
6. Tulburările echilibrului acido-bazic	73
7. Tulburările potasemiei.....	85
8. Tulburările calcemiei.....	98
9. Proteinuria și hematuria	111
10. Nefropatiile tubulointerstițiale	127
11. Nefropatiile glomerulare	147
12. Nefropatiile vasculare	196
13. Nefropatiile ereditare.....	212
14. Afectarea renală în lupusul eritematos sistemic.....	285
15. Afectarea renală în poliartrita reumatoidă, bolile de țesut conjunctiv și sindromul Sjögren	291
16. Afectarea renală în sclerodermie/scleroza sistemică.....	295
17. Afectarea renală în sarcoidoză (sarcoidoza renală).....	298
18. Afectarea renală în siclemie	303
19. Afectarea renală în vasculitele sistemice	307
20. Afectarea renală în infecția cu VHC și crioglobulinemie	314

21. Afectarea renală în neoplazii.....	318
22. Amiloidoza și glomerulonefrita imunotactoidă	323
23. Infecțiile urinare	330
24. Tuberculoza urinară.....	353
25. Litiaza reno-urinară.....	362
26. Insuficiența renală acută.....	382
27. Insuficiența renală cronică și boala cronică de rinichi	405
28. Hipertensiunea arterială – diagnostic și implicații terapeutice la pacientul renal..	457
29. Diureticele în insuficiența renală	482
30. Boala renală diabetică și insuficiența renală cronică	497
31. Rinichiul și sarcina.....	510
32. Probleme renale legate de îmbătrânire.....	526
33. Nefrotoxicitatea și prescrierea medicamentelor în insuficiența renală	531
34. Sindromul cardiorenal.....	584
35. Sindromul hepatorenal	593
36. Sindromul pneumorenal.....	598
37. Obstrucția tractului urinar	603
38. Cistita interstițială	609
39. Incontinența urinară	618
40. Hiperplazia benignă de prostată și cancerul de prostată	627
41. Tumorile renale și uroteliale	648
42. Sindromul TURP (Sindromul de rezecție transuretrală a prostatei).....	663
43. Sindromul ridicării obstacolului (Poliuria postobstructivă).....	670
44. Elemente de patologie testiculară – abordarea practică a durerii și tumefacției testiculare.....	675
45. Transplantul renal.....	685
46. Tulburările de erecție/disfuncția erectilă.....	707
47. Rezumat de concluzii și sfaturi pentru practica clinică nefrologică	716
<i>Bibliografie</i>	724

1 NOȚIUNI ELEMENTARE DE ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE A RINICHILOR

Rinichii sunt organe pereche, situați retroperitoneal, înapoia cavității abdominale, aproximativ între vertebrele **T12** și **L3**. Rinichiul drept este poziționat mai jos, din cauza ficatului. Fiecare rinichi este învelit într-o *capsulă fibroasă*. Atât rinichiul, cât și glanda suprarenală, situată la polul superior al rinichiului, sunt înconjurați de *grăsimea perirenală*, situată la interiorul *fasciei perirenale* (fascia Gerota). Zona externă a rinichiului este denumită *corticală*, iar zona internă *medulară*, aceasta din urmă fiind dispusă sub forma *piramidelor renale*. În zona corticală se găsesc *glomerulii și porțiunea inițială a căilor urinare intrarenale* (tubul contort proximal și distal, tubul colector), în timp ce în medulară se găsesc *ansa lui Henle, vasa recta și porțiunea terminală a tubului colector*.

Rinichiul este conectat la *vasele renale* (a. și v. renală) și la ureter la nivelul hilului renal. Fiecare *arteră renală* (cu originea în aortă) se împarte de obicei în trei ramuri, dintre care două trec anterior de ureter, iar cea de-a treia, posterior. Sângele venos renal este colectat de 5–6 vene mici, care fuzionează formând *vena renală*. Aceasta părăsește rinichiul prin fața unei ramuri anterioare a arterei renale și se varsă în vena cavă inferioară.

Rinichii sunt inervați de *nervii simpatici*, care vizează îndeosebi vasele renale, aparatul juxtaglomerular și, într-o măsură mai mică, restul nefronului.

Pelvisul renal (bazinetul) se ramifică în 2–3 *calicii mari* (principale), fiecare împărțindu-se, la rândul său, în 2–3 *calicii mici* (minore). Fiecare caliciu mic prezintă la vârful *papila renală*, aceasta reprezentând, de fapt, vârful unei piramide renale medulare.

Ureterul iese din rinichi retroperitoneal și reintră în pelvis în dreptul articulației sacro-iliace. Înainte de a se deschide în vezica urinară, ureterul are un traiect intramural (în peretele vezicii urinare) de aproximativ 2 cm.

Unitatea funcțională de bază a rinichiului este *nefronul*. Fiecare rinichi conține 400 000–800 000 (până la 1 mil.) de nefroni. Nefronul este alcătuit din glomerul și tubii renali, aceștia din urmă conducând urina către tubul colector.

Urina se formează inițial prin filtrare la nivelul glomerulului (*urina primară*), fiind modificată ulterior la nivelul tubilor prin procesele de reabsorbție și secreție ale diferitelor substanțe (*urina definitivă*).

Majoritatea nefronilor sunt localizați cortical și au anse Henle scurte. O parte a acestora sunt situați juxtamedular (foarte aproape de joncțiunea cortico-medulară) și au anse Henle lungi, care pătrund profund în medulară, permițând o concentrare eficientă a urinei.

Interstițiul renal conține la nivelul corticalei două tipuri de celule: *fagocite* și *fibroblaști*, eritropoietina fiind sintetizată la nivelul fibroblaștilor. În medulară se găsesc alte trei tipuri de celule interstițiale, dintre care unele conțin picături lipidice, precursorii probabili ai prostaglandinelor sintetizate renal.

Glomerulul constituie o adevărată barieră de filtrare, fiind alcătuit dintr-un ghem de capilare înconjurat de *capsula Bowman*, care ia naștere din (și continuă) epiteliul tubular. La nivelul glomerulului se găsesc și *celulele mezangiale*, care susțin ansele capilare, având în același timp proprietăți contractile și fagocitare.

Sângele pătrunde în capilarele glomerulare prin *arteriola aferentă* și părăsește ghemul capilar prin *arteriola eferentă* (nu printr-o venulă!). Vasoconstricția arteriolei aferente duce la creșterea presiunii hidrostatice în capilarul glomerular, forțând apa, ionii și moleculele mici să traverseze bariera de filtrare. Filtrarea unei substanțe depinde atât de mărimea, cât și de sarcina sa electrică.

Bariera de filtrare este alcătuită din trei straturi, reprezentate, din interior spre exterior, de:

- *stratul celulelor endoteliale*, de mică grosime, între care se găsesc fante de dimensiuni mai mari; fantele sunt ocupate de glicoproteine încărcate electronegativ, cea mai frecventă fiind podocalixina.
- *membrana bazală glomerulară (MBG)* – o membrană bazală capilară care conține, de asemenea, glicoproteine încărcate electronegativ. MBG este alcătuită din mai multe tipuri de substanțe: collagen de tip IV, proteoglicani, laminină, podocalixină, cantități mici de collagen de tip III și V, fibronectină, entactină. Collagenul de tip IV formează o structură elicoidală tridimensională, pe care se fixează celelalte componente.
- *stratul celulelor epiteliale (podocitele)*. Aceste celule (podocite) posedă niște prelungiri lungi (pedicele) care se fixează pe versantul extern (urinar) al MBG. Pedicele provenind de la diferite podocite se întrepătrund precum degetele mâinii și realizează așa-numitele „fante de filtrare“. La nivelul acestor spații (fante de ultrafiltrare) se găsește un țesut bine organizat, numit diafragma fantei, alcătuit tot din glicoproteine, cele mai frecvente fiind nefrina, podocina și P-caterina. Diafragma fantei este organizată sub formă de pori, de circa 25–65 nm, la nivelul cărora are loc ultrafiltrarea apei și a moleculelor mici, dizolvate, dar este împiedicată trecerea moleculelor de talie mare, precum albumina și imunoglobulinele.

Schematic, rinichii asigură trei mari *funcții*: *excretorie*, de *reglare și menținere* a homeostaziei *mediului intern* (controlul echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic) și *endocrină*. Punctual însă, sunt implicați în mai multe acțiuni (vezi Tabelul nr. 1).

Rinichii asigură, în primul rând, *excreția deșeurilor metabolice endogene* (uree, acid uric, creatinină, oxalat), precum și *eliminarea toxinelor, medicamentelor și xenobioticelor*. Mecanismul de eliminare a acestora (filtrare glomerulară și procesare tubulară) variază în funcție de caracteristicile fiecărei substanțe.

Rinichii intervin și asigură *echilibrul fluidelor în organism* (apa și compartimentele hidrice) și *homeostazia mediului intern*, prin procesele de filtrare glomerulară și

modificări tubulare, menținând constant bilanțul cantitativ și calitativ al principalilor ioni, mono-/bivalenți: Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , H^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} .

Prin procesele care se desfășoară la nivelul tubilor, rinichii asigură *stabilitatea mediului extracelular*, permițând funcționarea în condiții normale a celulelor organismului. Rinichii controlează atât *echilibrul hidroelectrolitic* (prin reglarea excreției de apă, Na, K, Ca, Mg, fosfat ș.a.m.d.), cât și echilibrul acido-bazic. Volumul și conținutul ultrafiltratului glomerular (urina primară) sunt modificate la nivel tubular prin procesele de reabsorbție și/sau secreție. Majoritatea solviților din urina primară sunt reabsorbiți la nivelul tubului contort proximal, compoziția urinei fiind ajustată, în continuare, la nivelul tubului contort distal și al tubului colector. Ansa Henle are rol, aproape exclusiv, în concentrarea urinei.

TABELUL nr. 1. Acțiunile (funcțiile) fiziologice în care sunt implicați rinichii

- excreția deșeurilor metabolice terminale (uree, creatinină, acid uric, oxalat)
- detoxificarea și eliminarea diferitelor toxine, medicamente și/sau metaboliților lor
- reglarea endocrină a volumelor (lichidelor) extracelulare și a TA, prin intermediul sistemului renină-angiotensină, al prostaglandinelor renale și al sistemului kinină-kalikreină
- controlul endocrin (reglare) al masei eritrocitare prin intermediul eritropoietinei
- controlul endocrin (reglare) al metabolismului mineral-osos, prin sinteza vit. D (calcitriol)
- catabolismul proteinelor cu GM mică (β_2 -microglobulina, lanțurile ușoare de imunoglobuline) și al hormonilor polipeptidici (insulină, glucagon, PTH, calcitonină, hormonul de creștere)
- interconversia metabolică (neoglucogeneza, metabolismul lipidic)
- sinteza unor factori de creștere (IGF, EGF)

Epiteliul tubilor renali este alcătuit dintr-un singur strat de celule. Aceste celule au joncțiuni foarte strânse în porțiunea apicală/luminală, acolo unde se separă fluidul tubular de plasma peritubulară, permițând transportul substanțelor pe baza unui gradient de concentrație de o parte și alta a epitelului tubular.

La nivelul *tubului contort proximal* se reabsorb activ foarte multe substanțe, în special Na, K, Ca, fosfat, glucoză, aminoacizi, precum și apă, reducând astfel volumul filtratului glomerular (concentrarea urinei). Dacă transferul apei se face însă izoosmotic cu substanțele solvite reabsorbite, filtratul glomerular nu mai este concentrat. În mod particular, la nivelul ramurii groase, ascendente, a ansei Henle are loc o asemenea reabsorbție, electroneutră, de Na, K și Ca, fără reabsorbție paralelă de apă.

Aparatul juxtaglomerular reprezintă o structură specializată, constituită din trei tipuri de celule:

- celule tubulare specializate, care alcătuiesc *macula densa*
- celule granulare, situate în special în peretele arteriolei aferente
- celule mezangiale, situate extraglomerular.

Renina este secretată de celulele granulare, arteriolare.

Dincolo de *macula densa* se întinde *tubul contort distal*, la nivelul căruia are loc reabsorbția electroneutră a clorurii de sodiu.

În continuarea tubilor distali se găsește *tubul colector*, care cuprinde trei segmente, diferențiate în funcție de profunzimea situării lor în parenchimul renal:

- tubul colector cortical

- tubul colector medular extern
- tubul colector medular intern.

Tubul colector medular intern se varsă în *canalul papilar*, care se deschide în *papila renală* a unui *caliciu mic (minor)*.

Arteriiolele eferente ale nefronilor corticali formează un pat capilar peritubular care înconjoară sistemul tubular cortical. La nivelul nefronilor juxtamedulari, arteriiolele eferente formează o altă rețea vasculară, din care se dezvoltă atât capilarele peritubulare, cât și *vasa recta* descendente. *Vasa recta* descendente coboară, de-a lungul anselor Henle, în medulara internă, unde se ramifică formând o nouă rețea capilară, care se deschide și se continuă în/cu *vasa recta* ascendente (care sunt, de fapt, vene). Aceste vene se îndreaptă din nou spre corticală, în proximitatea *vasa recta* descendente. În felul acesta, *vasa recta* constituie singura sursă de aprovizionare cu sânge a medularei.

Transportul tubular al diferitelor substanțe (ioni sau molecule) se face activ sau pasiv. *Transportul activ* presupune un suport energetic, oferit de *ATP* (ex.: *pompa Na-K-ATP-ază*).

Transportul pasiv are loc când există un *gradient de concentrație* sau un gradient electrochimic de o parte și alta a membranei bazale tubulare.

Apa nu se poate deplasa și astfel nu poate fi transportată direct, ci doar prin *osmoză*, în condițiile existenței unui gradient de concentrație ionică/moleculară de o parte și alta a unei membrane semipermeabile.

NB. Osmoza înseamnă transferul apei dintr-o soluție diluată (hipotonică) către o soluție concentrată (hipertonică), de-a lungul unei membrane semipermeabile (permeabilă pentru apă, dar nu și pentru moleculele mari aflate în soluție). Există și procedeul tehnic numit *osmoză inversă*, care constă în transferul invers osmozei normale, folosit, de exemplu, pentru tratarea sau desalinizarea apei.

Deplasarea particulelor încărcate electric se face pe principiul menținerii *electroneutralității mediului*. Aceasta se poate realiza în două moduri:

- *cotransportul*, în aceeași direcție, a unei particule de sarcină electrică opusă
- *contratransportul*, în direcția opusă, a unei particule cu aceeași sarcină electrică.

Diferitele substanțe (ioni, molecule) sunt transportate doar fixate de alte substanțe care, la rândul lor, se deplasează în virtutea unui gradient de concentrație sau electrochimic.

Rinichiul îndeplinește o *funcție endocrină* complexă: catabolizează unii hormoni, produce anumiți hormoni sau constituie suportul de acțiune a altor hormoni. Astfel, rinichiul catabolizează și degradează următoarele substanțe:

- *hormoni polipeptidici*, precum: insulina, glucagonul, PTH, calcitonina, hormonul de creștere ș.a.m.d.
- unele *proteine cu GM mică*, precum: lanțurile ușoare de imunoglobuline, β_2 -microglobulina.

Toate aceste mici polipeptide sunt filtrate liber glomerular, dar sunt reabsorbite și apoi degradate la nivelul tubului contort proximal. Se realizează astfel o *reglare pe termen scurt a activității hormonale*, orice creștere a concentrației plasmatică a acestor

hormoni fiind urmată de creșterea corespunzătoare a sarcinii filtrate glomerular și, deci, a eliminării renale.

În afară de acțiunile de catabolizare și/sau degradare a unor hormoni, rinichii pot fi suportul/substratul de acțiune a unor hormoni sau locul de sinteză a altora. Astfel, la nivelul rinichilor acționează:

- *hormonul antidiuretic* (ADH/argininvasopresina), eliberat de retrohipofiză și care provoacă reabsorbția apei la nivelul tubului colector
- *peptidul natriuretic atrial* (ANP/PAN), produs de celulele miocardice și care stimulează excreția de Na la nivelul tubilor colectori
- *aldosteronul*, hormon steroidian produs de corticosuprarenală, care stimulează reabsorbția Na^+ la nivelul tubilor colectori
- *hormonul paratiroidian* (PTH), hormon polipeptidic produs de paratiroidă, având următoarele acțiuni: excreția renală de fosfat, reabsorbția calciului, producția de vit. D. În rinichi sunt produse următoarele substanțe care îndeplinesc, practic, rol de hormoni:
- *renina* – o proteină produsă și eliberată la nivelul aparatului juxtaglomerular, care stimulează formarea angiotensinei II. Angiotensina are un puternic efect vasoconstrictor, dar stimulează și reabsorbția Na^+ , fie direct, fie prin favorizarea producției de aldosteron
- *vitamina D* – hormon steroidian metabolizat (transformat) de rinichi în forma sa activă $1,25\text{-(OH)}_2\text{-colecalfiferol}$ (calcitriol), care stimulează absorbția intestinală a calciului și a fosfaților
- *eritropoietina* (EPO) – hormon glicopeptidic produs în rinichi, care stimulează formarea globulelor roșii în măduva osoasă. Este, de altfel, principalul hormon care reglează masa globulară
- *prostaglandinele* – produse în rinichi și responsabile de numeroase efecte, îndeosebi asupra vascularizației renale și diurezei
- *IGF-1* (factorul de creștere de tip insulinic) și *EGF* (factorul de creștere epidermic) – hormoni polipeptidici care acționează local, în procesele de creștere și regenerare a celulelor tubulare.

Peretele capilarelor glomerulare reprezintă o membrană de ultrafiltrare foarte performantă, capabilă să ultrafiltreze 150 de litri/24 de ore în condițiile unei presiuni medii de ultrafiltrare ≤ 10 mmHg. Rezistența la trecerea apei este foarte scăzută, dar trecerea albuminelor și a proteinelor cu GM mai mare este limitată, evitând-se pierderea proteinelor.

Noțiuni privind filtrarea glomerulară și permeabilitatea selectivă a membranei glomerulare (MBG)

Aprecierea permeabilității capilarului glomerular față de macromolecule se face cu ajutorul *coeficientului de tamisaj* („de trecere%„de cernere“), care reprezintă raportul dintre concentrația unei macromolecule în spațiul urinar și concentrația plasmatică a acesteia. Studiarea comportamentului diferitelor proteine cu ajutorul coeficientului de tamisaj (CT) a evidențiat următoarele aspecte:

- oricare ar fi sarcina lor electrică, proteinele traversează bariera glomerulară proporțional cu talia lor, CT fiind invers proporțional cu mărimea moleculei
- proteinele cationice traversează mai ușor bariera glomerulară decât cele anionice.

Prin urmare, există o *selectivitate de talie* și o *selectivitate de sarcină*. Această restricție bicondiționată a pasajului glomerular al proteinelor este determinată de structura fizico-chimică a barierei de filtrare glomerulară, alcătuită din cele trei straturi: endoteliul fenestrat (cu spații/fante de filtrare de ~ 70 nm), membrana bazală (constituită dintr-un gel glicoproteic) și stratul celulelor epiteliale (podocite, cu prelungiri/pedicele între care se deschid alte fante de ultrafiltrare, de dimensiunea aproximativă a unei molecule de albumină). Restricția de talie se face, în principal, la nivelul membranei bazale glomerulare și la nivelul membranei de filtrare epitelială. Restricția de sarcină este determinată de prezența glicoproteinelor polianionice de suprafață care acoperă ansamblul structural al barierei de filtrare glomerulară.

Datorită simplității, în practică se folosește mai frecvent *raportul proteine urinare/proteine plasmatice* pentru aprecierea permeabilității glomerulare față de macromolecule, dar nu este la fel de relevant precum coeficientul de tamisaj. Erorile date de acest raport sunt determinate atât de sarcina electrică (anionică/cationică), cât și de metabolizarea tubulară extensivă a proteinelor filtrate glomerular.

Reabsorbția tubulară (TCP) a proteinelor se face prin două mecanisme complementare: *endocitoza absorbtivă* și *endocitoza de fază lichidă*. Endocitoza absorbtivă permite o reabsorbție redusă cantitativ, dar foarte selectivă, îndeosebi pentru albumine, polipeptide cu GM mică și polipeptide cationice. Endocitoza de fază lichidă permite o absorbție bogată cantitativ, dar puțin selectivă, fiind dependentă de concentrația ambiantă a proteinelor tubulare. În ambele cazuri, proteinele reabsorbite sunt internalizate și degradate la nivelul lizozomilor. Întrucât, per global, selectivitatea reabsorbției tubulare a proteinelor este mică, analiza excreției urinare a proteinelor permite aprecierea selectivității glomerulare. *Dozajul ponderal (cantitativ/24 de ore) al proteinelor* subestimează însă cantitatea totală de proteine filtrate, mai ales când sarcina (cantitatea) de proteine filtrate este mică față de capacitatea de reabsorbție/degradare tubulară a acestora.

Calitățile și performanțele barierei de filtrare glomerulară pot fi apreciate și cu ajutorul unor *markeri exogeni*, precum: polivinil-pirolidonă, ficoll PM400 (polimer de sucroză), dextran. Ca inulina, aceste macromolecule nu sunt nici reabsorbite, nici secretate la nivel tubular. În plus, pot fi polimerizate și încărcate electric după necesități, permițând studiul influenței asupra pasajului proteic glomerular atât a taliei, cât și a sarcinii electrice. Pe baza cercetării clearance-ului fracționat al acestor macromolecule în unele boli, precum sindromul nefrotic determinat de nefropatia glomerulară extramembranoasă, s-a constatat că proprietățile fundamentale ale membranei rămân alterate în pofida unei aparente ameliorări clinice post-terapeutice.

Un alt parametru folosit pentru aprecierea permeabilității membranei bazale glomerulare este *clearance-ul funcțional/fracționat al unei macromolecule*, calculat după formula:

$CFM = CM/C_{in} = (U/P) \times (P/U)$, în care:

- CFM = clearance-ul fracționat al unei macromolecule
- CM = clearance-ul macromoleculei M

- C_{in} = clearance-ul inulinei
- (U/P) = raportul concentrație urinară/plasmatică al macromoleculei M
- (P/U) = raportul concentrație plasmatică/urinară al macromoleculei M.

Există o altă teorie care încearcă să explice calitățile selective ale membranei glomerulare pe baza unor pori și a taliei substanțelor. Conform acestei teorii, transportul transmembranar al macromoleculor este asimilat cu *un model hidrodinamic de transport al solvenților*, limitat de niște pori cu conținut apos. Tot teoretic, s-a constatat că MBG poate funcționa ca două modele heterotrope de membrană:

- *modelul isopore + shunt*: majoritatea MBG este perforată de pori cilindrici de dimensiuni uniforme; restul porilor sunt de dimensiuni mai mari și neselectivi față de pasajul macromoleculor („shunt“)
- *modelul lognormal + shunt*: MBG este perforată de un număr de pori cilindrici de dimensiuni progresiv crescânde (distribuție lognormal continuă) și de alți pori de dimensiuni mari și neselectivi față de pasajul macromoleculor.

Aceste două modele teoretice reprezintă doar o descriere „funcțională“ a barierei de filtrare glomerulară, microscopia electronică neputând evidenția corespondența anatomic al acestor pori.

Aplicând modelul hidrodinamic în sindromul nefrotic din GNEM (glomerulonefrita extramembranoasă), se constată/se deduce că în această afecțiune există o scădere a numărului porilor selectivi și a dimensiunilor lor medii, dar pasajul macromoleculor prin calea de șunt se multiplică de opt ori. Astfel, IgG apare în spațiul urinar exclusiv pe calea șuntului. Albumina, care are o moleculă mai mică decât imunoglobulinele, poate străbate porii mai mici și selectivi. Pe de altă parte, fiind anionică, pasajul transmembranar al albuminei este împiedicat, în mod fiziologic, de respingerea electrostatică a barierei glomerulare. De aceea pierderea electronegativității glicocalixului se asociază cu trecerea unei cantități importante de albumină la nivelul porilor selectivi.

Așa cum s-a precizat mai sus, modelul hidrodinamic aplicat în cazul sindromului nefrotic din GNEM indică scăderea densității porilor selectivi și diminuarea taliei acestora, în scopul creșterii rezistenței MBG la trecerea apei (prin urmare, scade coeficientul de filtrare – Kf). Scăderea persistentă a Kf explică de ce pacienții cu sindrom nefrotic, în pofida unei remisiuni parțiale, rămân cu un DFG $\leq 50\%$, ceea ce confirmă afirmația că depozitele extramembranoase (din GNEM) persistă pe termen nedefinit, oricare ar fi evoluția clinică aparentă. Dimpotrivă, gradul proteinuriei la acești bolnavi depinde de severitatea alterării căii de șunt. Creșterea fracțiunii de filtrare care urmează calea șuntului duce la creșterea masivă a excreției urinare de proteine.

În concluzie, selectivitatea barierei de filtrare glomerulară și coeficientul de tamisaj nu pot fi apreciate corect pe baza clearance-ului funcțional al proteinelor. Aplicarea modelului hidrodinamic permite însă diferențierea rolului alterărilor intrinseci ale MBG de cel al factorilor hemodinamici.

Hemodinamica renală

Două aspecte principale caracterizează hemodinamica renală:

- dependența extremă a funcției renale de variațiile circulatorii locale și generale
- existența unor particularități ale circulației renale în anumite afecțiuni: HTA, diabetul zaharat, insuficiența cardiacă, insuficiența renală.

Rinichiul este un organ bine vascularizat, el primind în fiecare minut aproximativ 25% din debitul cardiac total. Circulația renală prezintă câteva particularități legate de funcțiile excretorie și endocrină/paracrină ale rinichilor.

Anatomic, artera renală se divide în arterele interlobare, care penetrează parenchimul renal. Din acestea se dezvoltă arterele arcuate, care merg paralel cu cortexul renal. Din arterele arcuate emerg arterele interlobulare, care străbat corticala perpendicular, dând naștere arteriolelor aferente și apoi capilarelor glomerulare. Capilarele glomerulare se termină în arteriola eferentă, care se prelungește, la rândul ei, cu arteriolele peritubulare. Presiunea arterială în aceste structuri vasculare variază de la 100 mmHg în artera renală până la 50 mmHg în capilarul glomerular (ceea ce reprezintă o valoare de cinci ori mai mare decât în celelalte capilare din organism!). Variația cea mai mare a rezistenței vasculare, posibil responsabilă de prăbușirea TA între aortă și glomerul, se petrece la nivelul arteriolei aferente, care îndeplinește astfel rolul principal în reglarea perfuziei glomerulare.

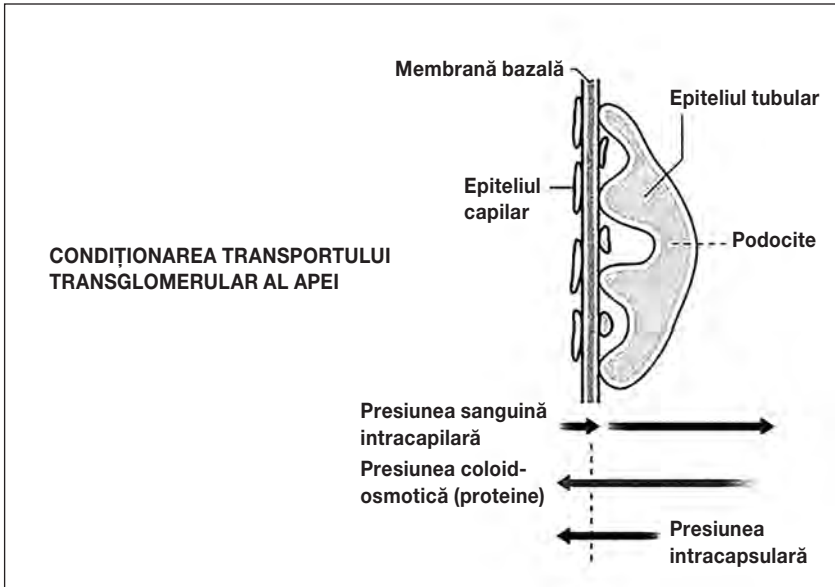
Numărul de nefroni este variabil de la un individ la altul (400 000 → 1 000 000 pentru fiecare rinichi) și pare a fi determinat genetic. Debitul filtrării glomerulare (DFG) pentru fiecare glomerul în parte este determinat de următorii factori:

- *suprafața de filtrare (S)*, relativ puțin variabilă
- *debitul sangvin glomerular (QA)*, reglat, în principal, de variațiile de tonus ale arteriolei aferente (AA) (care determină rezistența arterioleară aferentă – RAA)
- *presiunea netă de ultrafiltrare (Puf)* (în medie ~ 10 mmHg) = diferența dintre presiunea din capilarul glomerular (Pcg, 50 mmHg) pe de o parte și presiunea hidrostatică din spațiul urinar (Pu) + presiunea oncotică din capilarul glomerular. Presiunea din capilarul glomerular (Pcg) depinde, la rândul ei, de debitul sangvin glomerular (QA) și în special de raportul dintre rezistențele arteriolelor eferentă (RE) și aferentă (RA). Cu cât raportul RE/RA este mai mare, cu atât crește mai mult Pcg (în condițiile unui QA constant).

Rezistența preglomerulară este reglată prin două mecanisme (*presiunea de perfuzie renală* și *retrocontrolul tubulo-glomerular*) și modulată de numeroase sisteme hormonale sau autacoide.

NB. Autacoizii (hormoni locali, citochine) reprezintă mediatori chimici, alături de neuromediatori (acetilcolina, dopamina, adrenalina) și hormoni. Provin din celule izolate, neorganizată în organe distincte. Acționează local (prin contiguitate, fără conexiuni reale) sau la mică distanță, vehiculați de sânge. Rapiditatea și durata acțiunii sunt variabile, având drept țintă organe efectoare sau celule izolate. Autacoizii influențează fie secreția autocrină (a celulelor care îi produc) fie secreția paracrină (a celulelor de vecinătate).

Variațiile presiunii de perfuzie renală sunt tamponate (compensate) de *autoreglarea circulației renale*. Astfel, DFG și DSR (debitul sangvin renal) rămân stabile atât timp cât presiunea arterială (TA) variază între 80 și 160 mmHg. Sub 80 mmHg, DFG și DSR scad progresiv, proporțional cu scăderea presiunii de perfuzie renală. În egală măsură, însă, rezistența arteriolei aferente (RA) crește proporțional cu presiunea de perfuzie renală (*autoreglarea miogenică*). Prin urmare, fenomenul de „autoreglare“ a circulației renale, corespunzând unei vasoconstricții dependente de presiune a arterelor preglomerulare (în principal a. aferentă), are rolul de a menține DSR în limitele fiziologice de variație a presiunii arteriale.



Autoreglarea circulației renale este, de fapt, un răspuns miogenic la întinderea fibrelor musculare, răspuns care persistă după denervarea renală sau pe rinichiul izolat și perfuzat. Acest răspuns este calciu-dependent, dar abolit de papaverină sau congenerii acesteia.

Hemodinamica renală este cuplată cu funcția tubulară printr-un alt mecanism: *retrocontrolul tubulo-glomerular*. Creșterea concentrației de NaCl în porțiunea distală a ansei Henle determină contracția arteriolei aferente și a mezangiului, pentru a diminua debitul de filtrare glomerulară individual (DFGI). Acest cuplaj este posibil datorită unui ansamblu de trei structuri, situate într-o proximitate anatomică, care alcătuiesc aparatul juxtaglomerular:

- celulele epiteliale specializate de la nivelul porțiunii finale a ramurii largi, ascendente a ansei Henle (constituind *macula densa*)
- celulele mioepiteliale din peretele arteriolei aferente, responsabile de sinteza și secreția reninei active
- celulele perimezangiale.

Sodiul se reabsoarbe activ la nivelul celulelor *macula densa*, cu ajutorul unui transportor activ, Na-K-2Cl. Procesul necesită un consum apreciabil de O₂ și ATP, care este

degradat în metaboliți de către adenzozină. Creșterea debitului/concentrației de clor la nivelul *macula densa* activează transportorul Na-K-2Cl și metabolismul celular, crescând producția de adenzozină (mediator). Aceasta declanșează contracția arteriolelor aferente și, probabil, a mezangiului, reducând suprafața de filtrare. Rezultatul este scăderea DFGI (debitul de filtrare glomerulară individual) și în final a debitului NaCl la nivelul *macula densa*. Acest mecanism este cuplat însă cu reglarea secreției de renină: creșterea debitului NaCl la nivelul *macula densa* stimulează contracția arteriolei aferente (AA), dar inhibă, în aceeași măsură, secreția de renină.

Modularea circulației și filtrării glomerulare se realizează și cu ajutorul numeroșilor hormoni sau autacoizi, în special prin intermediul *angiotensinei II* generate local, în rinichi, și a *monoxidului de azot (NO)*, de origine endotelială. Efectele angiotensinei II asupra hemodinamicii renale și glomerulare sunt importante. Astfel, angiotensina II contractă arteriola aferentă (AA), mezangiul și arteriola eferentă (AE), ceea ce duce la scăderea debitului sangvin glomerular (QA) și a suprafeței de filtrare eficiente. Debitul de filtrare glomerulară individual/nefron (DFGI) se menține însă în limitele funcționale datorită creșterii Pcg (presiunea capilară glomerulară), determinată de creșterea mai importantă a rezistenței arteriolei eferente (RE) decât cea a arteriolei aferente (RA) (→ creșterea raportului RE/RA). Când se administrează un blocant de receptori A1 ai angiotensinei II, RE scade mai mult decât RA, astfel încât Pcg se poate prăbuși. DFGI este menținut însă și în acest caz prin creșterea debitului sangvin glomerular și relaxarea mezangială (→ creșterea suprafeței de filtrare, S). În anumite situații, însă, precum stenoza de arteră renală ipsilaterală sau insuficiența cardiacă avansată, debitul sangvin glomerular (QA) nu mai poate fi crescut, blocarea receptorilor A1 ai angiotensinei II traducându-se prin căderea/prăbușirea Pfg și a DFGI și insuficiență renală funcțională consecutivă.

Anumiți parametri ai hemodinamicii renale pot fi apreciați indirect, prin măsurarea *clearance-urilor globale*. În acest scop, se folosesc:

- *clearance-ul inulinei*, substanță care filtrează liber și nu suferă modificări tubulare (secreție sau reabsorbție) și care apreciază satisfăcător debitul filtrării glomerulare (DFG)
- *clearance-ul acidului para-amino-hipuric (PAH)*, o substanță care se elimină în totalitate la primul pasaj renal și care apreciază foarte bine debitul plasmatic renal (DPR).

Raportul DFG/DPR reprezintă fracția de filtrare (FF), iar variațiile fracției de filtrare permit aprecierea indirectă a variațiilor Pcg.

Alți parametri ai hemodinamicii renale care pot fi mășurați sunt următorii:

- *debitul sangvin renal (DSR) = Hematocritul x DPR*
- *rezistența vasculară renală globală (RVR) = presiunea de perfuzie renală/DSR.*

Presiunea de perfuzie renală este asimilată, în general, presiunii medii aortice din care se scade însă presiunea venoasă renală când aceasta este crescută (ex.: insuficiență cardiacă globală sau insuficiență cardiacă dreaptă).

De notat că, în condițiile reducerii importante a numărului de nefroni funcționali, rezistența vasculară renală și fracția de filtrare își pierd mult din semnificația clinică și fiziopatologică.

În cursul anumitor afecțiuni, precum HTAE, diabetul zaharat, insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența renală cronică, există o serie de variații patologice particulare ale parametrilor hemodinamicii renale.

În HTAE fără insuficiență renală, debitul sangvin renal (DSR) este scăzut, în timp ce DFG este relativ conservat datorită creșterii fracției de filtrare și rezistenței vasculare renale. Unele studii susțin ideea că o creștere a RA precedă instalarea/apariția HTA, constituind de fapt un *primum movens*, și nu o consecință a HTA.

În diabet, o serie de argumente clinice și experimentale susțin legătura posibilă dintre modificările hemodinamice renale precece și apariția ulterioară a nefropatiei diabetice. În modelul experimental de diabet zaharat de tip 1, indus de streptozocină, se constată creșterea atât a DFG, cât și a DFGI datorită vasodilatației importante a arteriolelor aferente, precum și creșterea simultană a QA (debitul sangvin glomerular) și a Pcg.

Numeroase studii au evidențiat creșterea suprafeței de filtrare determinată de hipertrofia glomerulară. Se pare că toate aceste modificări sunt, cel puțin parțial, funcționale, deoarece pot fi corectate sau prevenite prin tratamentul cu anumite antihipertensive. Astfel, la circa 30% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 se constată o creștere a DFG (situație numită „hiperfiltrare glomerulară“), asociată cu creșterea debitului plasmatic renal. „Hiperfiltrarea“ este prezentă încă de la instalarea diabetului (din primele săptămâni) și persistă de-a lungul anilor, fiind favorizată de controlul slab al glicemiei și hipertrofia renală. Prelungirea stării de hiperfiltrare este o condiție importantă a apariției nefropatiei diabetice, caracterizată prin proteinurie permanentă și degradarea funcției renale. Unele studii mai vechi au evidențiat absența hiperfiltrării la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (non-insulino-dependent), dar acestea nu au ținut cont de momentul tardiv al diagnosticării diabetului (raportat la debutul real al bolii) și nici de vârsta medie/avansată a pacienților. Mai recent, s-a demonstrat că și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (NID) există hiperfiltrare încă din stadiul inițial al bolii și chiar într-un procent similar, de 30% din cazuri.

În insuficiența cardiacă globală (congestivă) există, de asemenea, modificări severe ale hemodinamicii renale, cu răsunet prognostic și terapeutic important. Scăderea debitului cardiac (DC) este însoțită de scăderea proporțională a debitului sangvin renal. În paralel, dar mai lent, scade și DFG, ceea ce duce la creșterea fracției de filtrare, astfel încât, la pacientul cu insuficiență cardiacă de clasele II-IV, filtrarea glomerulară scade la 50–60% față de normal.

Studiile experimentale au arătat că în insuficiența cardiacă există o scădere profundă a DFGI, QA și a Kf, în timp ce RA și mai ales RE sunt considerabil crescute. Aceste modificări funcționale sunt rezultatul excesului local de angiotensină II și sunt reversibile după/prin administrarea de blocați ai receptorilor angiotensinei II. Creșterea fracției de filtrare în insuficiența cardiacă congestivă contribuie însă la retenția hidrosalină, favorizând reabsorbția Na^+ la nivelul tubului contort proximal prin intermediul modificărilor hemodinamice peritubulare. Pe de altă parte, reducerea DSR și a DFG scad considerabil accesul diureticelor la locul lor de acțiune, diminuând răspunsul natriuretic al acestor medicamente.

În insuficiența renală cronică (IRC) există o diminuare atât a DFG, cât și a DSR. Studiile experimentale bazate pe *modelul reducției nefronice* (ablația chirurgicală a unei

porțiuni din masa renală) au arătat ca nefronii restanți dezvoltă o vasodilatație aferentă importantă, care duce la creșterea QA, a Puf și a DFGI. Astfel, în pofida insuficienței renale globale, glomerulii restanți sunt „hiperfiltranți“, amplitudinea acestor modificări fiind proporțională cu gradul reducerii masei renale reziduale. Se pare că aceste modificări funcționale se corelează cu dezvoltarea unei proteinurii și a leziunilor anatomice de „glomeruloscleroză“, care interesează și distrug nefronii restanți. Această „maladaptare“ ar putea explica și progresia anumitor boli renale chiar după dispariția procesului patologic inițial. Deși funcționale, aceste modificări hemodinamice pot fi agravate de HTA, poliglobulie și gluco corticoizi. În același timp, ele pot fi însă prevenite/corectate de restricția hidrică și tratamentul antihipertensiv, fie cel convențional (cu doze mari de hidralazină, rezerpină – ieșite astăzi din uz, sau hidroclorotiazidă), fie cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II.

Modelul reducției nefronice nu este însă reprezentativ pentru toate tipurile de afecțiuni renale. În *modelul experimental de GN extramembranoasă* s-a constatat apariția unei proteinurii abundente și a HTA după circa cinci zile. În acest caz, modificările hemodinamice glomerulare se caracterizează printr-o scădere profundă (și probabil primară) a Kf și o scădere moderată a QA. DFGI este, totuși, menținut datorită unei creșteri importante a Pcg și a Puf. Această hiperpresiune (hipertensiune) intraglomerulară este rezultatul unei vasodilatații aferente și al creșterii raportului RE/RA. Și în acest caz, HTA sistemică agravează modificările hemodinamice glomerulare și leziunile morfologice. Se reamintește faptul că, datorită fenomenelor de „compensație“ hemodinamică (creșterea Puf), scăderea DFGI nu devine evidentă decât atunci când Kf <50%. Semnificația clinică este că DFG măsurat scade doar când $\geq 50\%$ dintre glomeruli sunt deja distruși.

În final, se reține că studiul hemodinamicii renale permite nu numai caracterizarea mecanismelor patologice ale afecțiunilor renale primare sau ale bolilor sistemice cu interesare renală, ci și evaluarea efectului diverselor medicamente asupra funcției renale, în scopul stabilirii unei conduite terapeutice optime.