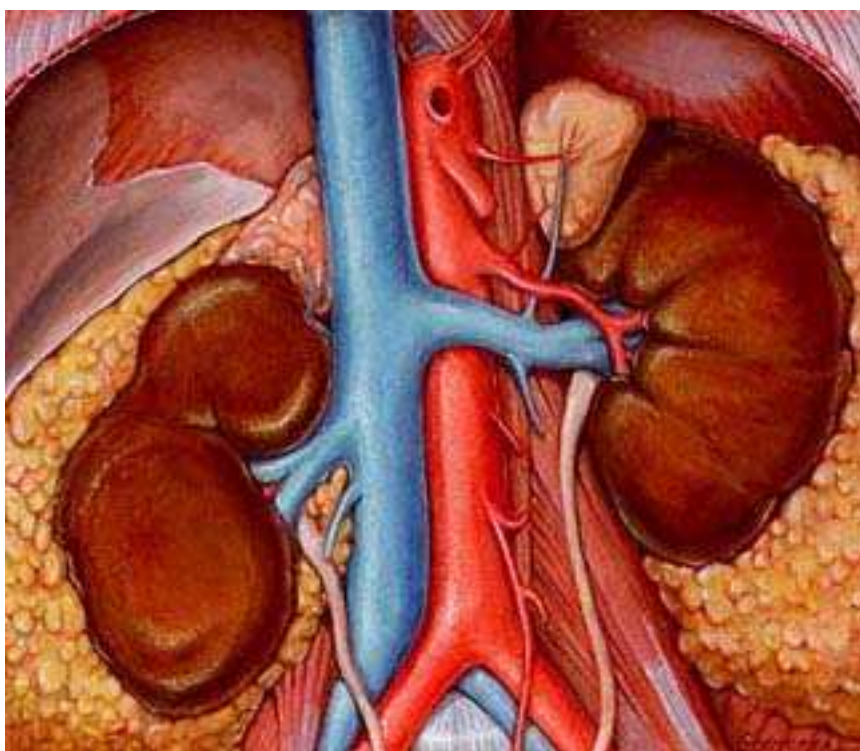




**ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΚΡΗΤΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ



**ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ
ΣΤΑΔΙΟΥ 3 ΚΑΙ 4 ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ**

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΖΗΔΙΑΝΑΚΗΣ ΖΑΧΑΡΙΑΣ

ΣΠΟΥΔΑΣΤΕΣ: ΜΠΑΝΟΥ ΑΘΗΝΑ
ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ		Σελ. 1
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ		Σελ. 3
Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		Σελ. 6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ		Σελ. 7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	Το ουροποιητικό σύστημα	Σελ. 8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	Λειτουργική ανατομική των νεφρών	Σελ. 12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	Φυσιολογία του νεφρού	Σελ. 16
	3.1. Νεφρική αιματική ροή και πιέσεις στους νεφρούς	Σελ. 18
	3.2. Σπειραματική διήθηση και σπειραματικό διήθημα	Σελ. 20
	3.3. Επαναρρόφηση και έκκριση στα σωληνάκια	Σελ. 24
	3.4. Η έννοια της κάθαρσης του πλάσματος	Σελ. 31
	3.5. Μηχανισμοί αραίωσης και συμπύκνωσης του νεφρού	Σελ. 33
	3.6. Απέκκριση ουσιών από τους νεφρούς	Σελ. 40
	3.7. Μηχανισμοί αυτορρύθμισης του νεφρού	Σελ. 47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	Παθοφυσιολογία νεφρών	
	4.1. Νοσήματα του σπειράματος	Σελ. 53
	4.1.1. Νεφρωσικό σύνδρομο	Σελ. 55
	4.1.2. Οξεία σπειραματονεφρίτιδα	Σελ. 57
	4.1.3. Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα	Σελ. 58
	4.1.4. Σπειραματοπάθειες που σχετίζονται με πολυσυστηματικές νόσους	Σελ. 58
	4.1.5. Σπειραματική νόσος από φάρμακα	Σελ. 64
	4.2. Διαμεσοσωληναριακές παθήσεις	Σελ. 66
	4.2.1. Οξεία διαμεσοσωληναριακή νόσος	Σελ. 66
	4.2.2. Χρόνια διαμεσοσωληναριακή νόσος	Σελ. 69
	4.3. Νεφρολιθίαση	Σελ. 73
	4.4. Αγγειακές παθήσεις νεφρών	Σελ. 76
	4.4.1. Θρομβοεμβολικές νόσοι νεφρών	Σελ. 76
	4.4.2. Θρόμβωση νεφρικής φλέβας	Σελ. 78
	4.4.3. Αρτηριακή νεφροσκλήρυνση	Σελ. 79
	4.4.4. Σκληροδερμία	Σελ. 83
	4.4.5 Δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια	Σελ. 84
	4.5. Απόφραξη ουροφόρων οδών	Σελ. 85
	4.6. Πυελονεφρίτιδα	Σελ. 87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	
	5.1. Προνεφρική αζωθαιμία	Σελ. 90
	5.2. Ενδογενής νεφρική αζωθαιμία	Σελ. 93
	5.3. Μετανεφρική αζωθαιμία	Σελ. 99
	5.4. Θεραπεία	Σελ. 100

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	
	6.1. Στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου	Σελ. 104
	6.2. Αιτιολογία	Σελ. 105
	6.3. Κλινικές εκδηλώσεις	Σελ. 108
	6.4. Παθοφυσιολογία ΧΝΝ	Σελ. 110
	6.5. Παθοφυσιολογία ουραιμικού συνδρόμου	Σελ. 114
	6.6. Διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου	Σελ. 118
	6.7. Θεραπεία	Σελ. 122
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	Θεραπεία της μη αναστρέψιμης νεφρικής ανεπάρκειας	
	7.1. Εξωνεφρική κάθαρση	Σελ. 130
	7.2. Μεταμόσχευση νεφρού	Σελ. 134
	7.2.1. Αρχές ανοσολογίας της μεταμόσχευσης νεφρού	Σελ. 134
	7.2.2. Ενδείξεις μεταμόσχευσης νεφρού	Σελ. 137
	7.2.3. Εκτίμηση δότη και λήπτη μεταμόσχευσης νεφρού	Σελ. 140
	7.2.4. Εισαγωγή για μεταμόσχευση νεφρού	Σελ. 141
	7.2.5. Παρακολούθηση ως εξωτερικού ασθενούς	Σελ. 144
	7.2.6. Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση	Σελ. 147
Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		Σελ. 149
	Περίληψη	Σελ. 150
	Σκοπός έρευνας	Σελ. 151
	Ασθενείς και μέθοδοι	Σελ. 152
	Αποτελέσματα	Σελ. 154
	Συζήτηση	Σελ. 157
	Συμπεράσματα	Σελ. 159
	Προτάσεις	Σελ. 160
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		Σελ. 161

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η σύνθετη και πολυκυτταρική σύσταση του νεφρού, αντιπροσωπεύει την πολύπλοκη φύση των λειτουργικών του ιδιοτήτων. Το όργανο αυτό ευθύνεται για τη διατήρηση τόσο του όγκου όσο και της ιοντικής σύνθεσης των υγρών του σώματος, απεκκρίνοντας σταθερά, ή μη πτητικά, άχρηστα μεταβολικά προϊόντα, όπως είναι η κρεατινίνη, η ουρία και το ουρικό οξύ, και αποβάλλοντας εξωγενή φάρμακα και τοξίνες. Ο νεφρός είναι ένα μείζον ενδοκρινικό όργανο, δεδομένου ότι παράγει ρενίνη, ερυθροποιητίνη, 1,25-διυδροξυχοληκασιφερόλη, προσταγλανδίνες και κινίνες, και χρησιμεύει επίσης σαν όργανο στόχος για πολλές ορμόνες. Ο νεφρός καταβολίζει επίσης πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους και ευθύνεται για ένα πλήθος μεταβολικών λειτουργιών, όπως π.χ. για την αμμωνιογένεση και τη γλυκονεογένεση.¹³

Νεφρική ανεπάρκεια είναι μια κατάσταση στην οποία οι νεφροί αδυνατούν να αποβάλλουν τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού ή να εκτελέσουν τις ρυθμιστικές τους λειτουργίες. Έτσι, προϊόντα που φυσιολογικά αποβάλλονται με τα ούρα συσσωρεύονται στο υγρό του οργανισμού και οδηγούν σε αποδιοργάνωση των ενδοκρινικών και μεταβολικών λειτουργιών, καθώς επίσης και σε διαταραχές υγρών ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι συστηματική νόσος και αποτελεί το τελικό μονοπάτι πολλών παθήσεων των νεφρών και της ουροφόρου οδού.²⁵

Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί ένα σημαντικό δημόσιο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Πράγματι, η εμφάνιση και η συχνότητα της ΧΝΝ έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι συνέπειες της ΧΝΝ δεν περιλαμβάνουν μόνο την εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, αλλά και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία). Υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι η ΧΝΝ μπορεί να προληφθεί ή να καθυστερήσει η εξέλιξή της, εάν υπάρχει αποτελεσματική διαχείριση. Ως εκ τούτου, ο εντοπισμός των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο και η έγκαιρη επέμβαση διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη σωστή διαχείριση της ΧΝΝ.³¹

Το κύριο όφελος από την καταγραφή των ασθενών με ΧΝΝ με την μέθοδο της eGFR είναι η βελτίωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία), καθώς και η μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, με αποτέλεσμα όχι μόνο την βελτίωση της υγείας των ατόμων αλλά και την μείωση του κόστους νοσηλείας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την άμεση ή έμμεση συμβολή τους στην πραγματοποίηση της συγγραφής αυτής της μελέτης, θα θέλαμε να εκφράσουμε τις ευχαριστίες μας:

Στον καθηγητή μας κο Ζηδιανάκη Ζαχαρία για την βοήθεια του κατά την διάρκεια διεξαγωγής αυτής της εργασίας.

Ιδιαίτερα θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον Διευθυντή της Νεφρολογικής Κλινικής ΠΕΠΑΓΝΗ κο Δαφνή Ευγένιο και την Επικουρική Επιμελήτρια Νεφρολογικής Κλινικής ΠΕΠΑΓΝΗ κα Κατσίπη Ειρήνη για την βοήθεια τους κατά την διεξαγωγή της έρευνας.

Επίσης ευχαριστούμε τον Διευθυντή του Εργαστηρίου Κλινικής Χημείας- Βιοχημείας ΠΕΠΑΓΝΗ κο Μαργιωρή Ανδρέα για την άδεια που μας παραχώρησε να χρησιμοποιήσουμε τα εργαστηριακά αποτελέσματα των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί σοβαρή δυνητική νόσο για το γενικό πληθυσμό, ενώ απειλεί περισσότερο ειδικές κατηγορίες ατόμων (διαβητικοί, ηλικιωμένοι κ.λ.π). Επιπλέον, η παρουσία XNN σε άτομα του γενικού πληθυσμού αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών, καρδιαγγειακής νόσου και πρώιμου θανάτου. Έχει βρεθεί ότι η μικροαλβουμινουρία (που χαρακτηρίζει τα πρώτα στάδια της XNN) αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 50%, ενώ η μακροαλβουμινουρία τριπλασιάζει αυτόν τον κίνδυνο. Ως Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN-CKD) βάσει των K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ορίζεται η ύπαρξη ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) λιγότερο από 60 ml/min/1.73m² ή αλβουμινουρίας. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα, αλλά μπορεί να εκτιμηθεί έμμεσα. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι εκτίμησης της GFR είναι: η κρεατινίνη ορού, η κάθαρση της κρεατινίνης, οι εξισώσεις υπολογισμού της GFR που βασίζονται στην κρεατινίνη (Cockcroft-Gault & MDRD study). Αν και ευρέως χρησιμοποιούμενη στην καθημερινή πράξη, η κρεατινίνη ορού δεν αποτελεί ευαίσθητο δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την χρήση των εξισώσεων υπολογισμού της GFR αντί της κρεατινίνης ορού. Δεδομένου ότι αρκετοί ασθενείς με πρώιμα στάδια XNN που επισκέπτονται μονάδες πρωτοβάθμιας περίθαλψης παραμένουν αδιάγνωστοι, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο υπολογισμός της GFR (**eGFR**) θα αυξήσει το βαθμό επαγρύπνησης των γιατρών και θα οδηγήσει σε πρώιμη αναγνώριση και θεραπευτική αντιμετώπιση της XNN.¹⁵

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΤΟ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι νεφροί πραγματοποιούν ομοιοστατική λειτουργία στον οργανισμό και συμμετέχουν στη ρύθμιση:

- Του όγκου του αίματος και των άλλων υγρών του οργανισμού.
- Της οξεοβασικής ισορροπίας.
- Της αρτηριακής πίεσης.
- Της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Της πήξεως του αίματος.
- Του μεταβολισμού πρωτεϊνών, λιπιδίων, υδατανθράκων και βιταμινών.
- Της έκκρισης ενζύμων, ορμονών και άλλων ουσιών (όπως ρενίνη, βραδυκινίνη, ουροκινάση, αγγειοτενσίνη II, ερυθροποιητίνη, προσταγλανδίνη, βιταμίνη D3, κ.λ.π).
- Της συγκέντρωσης ηλεκτρολυτών στα υγρά του σώματος.
- Της σταθεροποίησης της ωσμωτικής πίεσης των υγρών του οργανισμού σε φυσιολογικά όρια.
- Αποβάλλουν τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού και ξένες βιολογικές ουσίες.
- Εξοικονομούν γλυκόζη, αμινοξέα, διάφορα ιόντα, κ.λ.π.

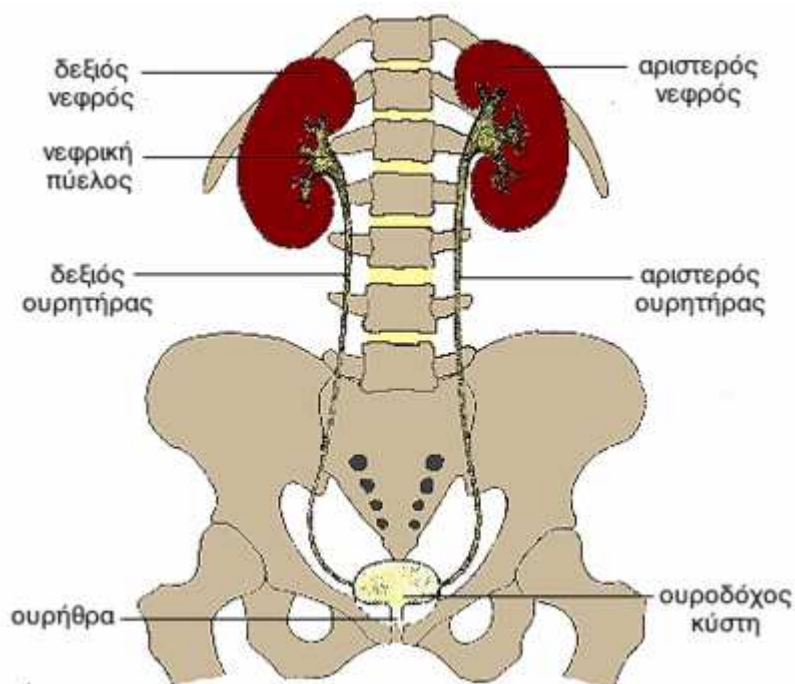
Το ουροποιητικό σύστημα αποτελείται από δύο νεφρούς, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα.¹⁴

ΝΕΦΡΟΙ

Οι νεφροί έχουν σχήμα φασολιού, βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, παρά τη σπονδυλική στήλη. Έκαστος νεφρός καταλαμβάνει έκταση 3,5-4 σπονδύλων και ζυγίζει, στους ενήλικους, 130-170g. Η φορά των νεφρών είναι λοξή, έτσι ώστε οι άνω

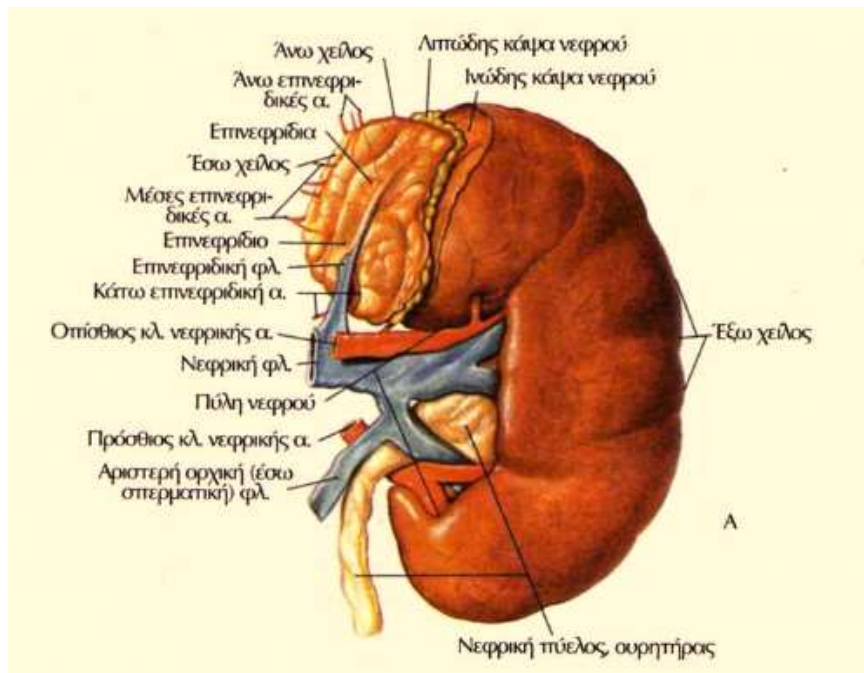
πόλοι τους να συγκλίνουν, ο δεξιός δε νεφρός βρίσκεται χαμηλότερα του αριστερού. (βλ. Εικόνα 1-1)

Τη θέση των νεφρών επηρεάζουν οι αναπνευστικές κινήσεις και η στάση του σώματος. Στη βαθιά εισπνοή οι νεφροί μετακινούνται έως και 2,5cm χαμηλότερα.²⁵



ΕΙΚΟΝΑ 1-1 Θέση των οργάνων του ουροποιητικού συστήματος.

Κάθε νεφρός παρουσιάζει πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια, έσω και έξω χείλος, καθώς και άνω και κάτω πόλο. Ο άνω πόλος αντιστοιχεί στο 12^ο θωρακικό σπόνδυλο και υποδέχεται τη βάση του συστοίχου επινεφριδίου, ενώ ο κάτω πόλος είναι ελεύθερος και φθάνει στο ύψος του 3^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου, λίγο υψηλότερα από τη λαγόνια ακρολοφία.(βλ. Εικόνα 1-1) Στη μεσότητα του έσω χείλους βρίσκεται η πύλη του νεφρού που βλέπει τη σπονδυλική στήλη και από την οποία εισέρχονται στο νεφρό αρτηρίες και νεύρα και εξέρχονται φλέβες, λεμφαγγεία και τμήμα της νεφρικής πυέλου. Η επιφάνεια του νεφρού καλύπτεται από ινώδη κάψα, η οποία περιβάλλεται από λιπώδη ιστό, το περινεφρικό λίπος.(βλ. Εικόνα 1-2) Η πρόσθια επιφάνεια του νεφρού καλύπτεται εν μέρει από το περιτόναιο.¹⁴



ΕΙΚΟΝΑ 1-2 Εξωτερική άποψη του νεφρού.

ΟΥΡΗΤΗΡΑΣ

Ο ουρητήρας είναι ένας λεπτός ινομυώδης σωλήνας μήκους περίπου 25cm που αρχίζει από τη νεφρική πύελο και καταλήγει στην ουροδόχο κύστη. Κάθε ουρητήρας εμφανίζει τρία στενώματα: (α) στην πυελοουρητηρική συμβολή, (β) κατά την είσοδο του στην ελλάσωνα πύελο και (γ) κατά την είσοδο του στην ουροδόχο κύστη. Στα στενώματα αυτά σφηνώνονται συνήθως ουρόλιθοι κατά τη διόδο τους από τον ουρητήρα με αποτέλεσμα κωλικό νεφρού.²⁵

ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ

Η ουροδόχος κύστη είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο που χρησιμεύει ως reservoir για τη συγκέντρωση των ούρων στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των ουρήσεων. Βρίσκεται μέσα στην ελλάσωνα πύελο πίσω από την ηβική σύμφυση, μπροστά από τη μήτρα στη γυναίκα και μπροστά από το ορθό στον άντρα. Χωράει περίπου 1,5-2kg ούρα, αλλά συνήθως 350 ml ούρων προκαλούν στον άνθρωπο έπειξη προς ούρηση. Σε ορισμένες όμως παθήσεις της κύστης και σε διάφορες συναισθηματικές καταστάσεις παρατηρείται έπειξη και με μικρότερο πόσο ούρων. Μέχρι τον όγκο των περίπου 700ml ούρων υπάρχει η ικανότητα εκούσιας συγκράτησης τους μέσα στην ουροδόχο κύστη, πέρα από αυτό το όριο και παρά τη βούληση μας επέρχεται αποβολή των ούρων από την κύστη. Η ημερήσια αποβολή ούρων είναι 1,5lt περίπου, κατά τη διάρκεια του 24ωρου έχουμε 4-5 περίπου ουρήσεις. Περισσότερες από 10 ή και 20

ουρήσεις το 24ωρο, αποτελούν τη λεγόμενη συχνουρία, που παρατηρείται συχνότατα π.χ. σε λοιμώξεις της κύστης.¹²

ΟΥΡΗΘΡΑ

Η ουρήθρα είναι ένας σωλήνας που μεταφέρει τα ούρα από την ουροδόχο κύστη προς τα έξω με την ούρηση. Η ούρηση ελέγχεται από δύο σφιγκτήρες μυς της ουρήθρας. Ο ανώτερος βρίσκεται στο έσω στόμιο της ουρήθρας, είναι λείος και δεν υπάγεται στη θέληση μας. Ο κατώτερος βρίσκεται στο πυελικό έδαφος, είναι γραμμωτός και υπάγεται στη βούλησή μας. Η ουρήθρα στον άνδρα διαφέρει από την ουρήθρα στη γυναίκα.

Η γυναικεία ουρήθρα μήκους περίπου 4 cm είναι αμιγής ουροσωλήνας. Το έξω στόμιο της εκβάλλει ανάμεσα στα μικρά χείλη του αιδοίου, πίσω από την κλειτορίδα και μπροστά από το στόμιο του κόλπου. Εξαιτίας του μικρού μήκους της γυναικείας ουρήθρας, οι ουρολοιμώξεις είναι συχνότερες στις γυναίκες.

Η ανδρική ουρήθρα έχει μήκος περίπου 20 cm και είναι μικτός ουρογεννητικός σωλήνας. Αρχίζει από την ουροδόχο κύστη (έσω στόμιο) και μετά περνάει μέσα από τον προστάτη (προστατική μοίρα) όπου δέχεται την εκβολή των εκσπερματικών πόρων δηλαδή στη μοίρα αυτή της ουρήθρας εκχέεται το σπέρμα. Στη συνέχεια περνάει από το πυελικό έδαφος (πυελική μοίρα) και μετά εισέρχεται στο πέος (σηραγγώδης μοίρα). Τελικά εκβάλλει με το έξω στόμιο στη βάλανο του πέους. Μέχρι την εκβολή των εκσπερματικών πόρων, η ουρήθρα είναι αμιγής ουροσωλήνας και καλείται οπίσθια ουρήθρα, ενώ μετά από αυτήν είναι μικτός ουρογεννητικός σωλήνα και καλείται πρόσθια ουρήθρα.⁵

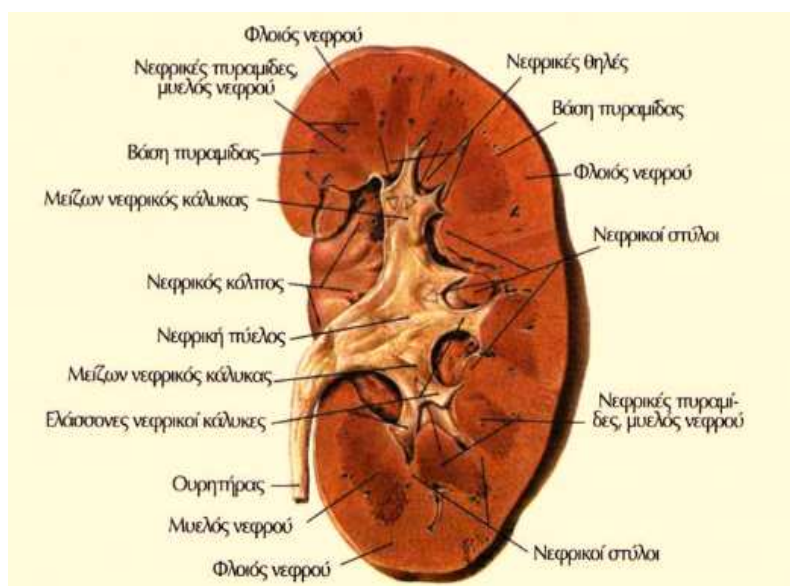
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

Η δομή και η λειτουργία των νεφρών είναι συνδεδεμένες πολύ στενά.

Αδρή ανατομική

Στην έσω πλευρά του νεφρού υπάρχει μια εσοχή από όπου διέρχονται η νεφρική αρτηρία, η νεφρική φλέβα, τα νεύρα και η πύελος. Στην επιφάνεια διατομής του νεφρού διακρίνουμε δύο μοίρες: μια εξωτερική που ονομάζεται **φλοιώδης ουσία** και μια εσωτερική που ονομάζεται **μυελώδης ουσία**. Η φλοιώδης και η μυελώδης ουσία αποτελούνται από **νεφρώνες** (τις λειτουργικές μονάδες του νεφρού), αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα. Η μυελώδης ουσία του νεφρού του ανθρώπου διαιρείται σε 8 έως 18 κωνοειδείς μάζες, τις **νεφρικές πυραμίδες**. Η βάση κάθε πυραμίδας βρίσκεται στο όριο της φλοιώδους και της μυελώδους ουσίας, ενώ η κορυφή απολήγει στη θηλή, η οποία βρίσκεται μέσα στον κάλυκα. Η **πύελος** αποτελεί την προς τα άνω προέκταση του **ουρητήρα**, ο οποίος μεταφέρει τα ούρα από την πύελο στην ουροδόχο κύστη. Στον νεφρό του ανθρώπου η πύελος διαιρείται σε τρεις ανοιχτές προεξοχές, τους **κάλυκες**, οι οποίοι επεκτείνονται έξω από το διευρυμένο άκρο της πύελου. (βλ. Εικόνα 2-1) Κάθε μεγάλος κάλυκας υποδιαιρείται σε μικρότερους, οι οποίοι συλλέγουν τα ούρα από τις θηλές. Τα τοιχώματα των καλύκων, της πύελου και των ουρητήρων περιέχουν λείες μυϊκές ίνες οι οποίες συσπώνται και εξωθούν τα ούρα στην ουροδόχο κύστη.¹³



ΕΙΚΟΝΑ 2-1 Διατομή του νεφρού και της πύελου.

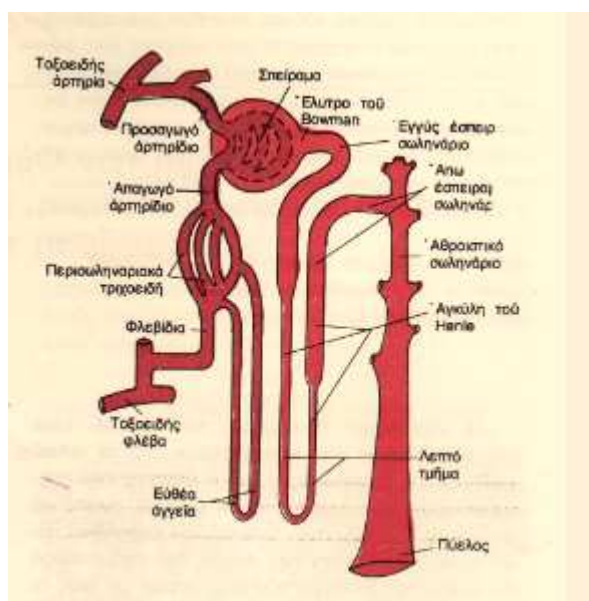
Η ροή του αίματος στους δύο νεφρούς είναι ίση με το 25% περίπου της κατά λεπτόν καρδιακής παροχής αίματος σε κατάσταση ηρεμίας. Εν τούτοις, οι νεφροί αποτελούν μόνο το 0,5% του σωματικού βάρους.

Η νεφρική αρτηρία εισέρχεται στον νεφρό μαζί με τον ουρητήρα και διακλαδίζεται προοδευτικά, προκειμένου να σχηματίσει τις μεσολόβιες, τις τοξοειδείς και τις μεσολοβιδιακές αρτηρίες (ακτινωτές αρτηρίες της φλοιώδους ουσίας), καθώς και τα προσαγωγά αρτηρίδια, που απολήγουν στα πειραματικά τριχοειδή (**σπείραμα**). Τα πειραματικά τριχοειδή συγκλίνουν για να σχηματίσουν τα απαγωγά αρτηρίδια, τα οποία οδηγούν σε δεύτερο σύστημα τριχοειδών, τα περισωληναριακά τριχοειδή, τα οποία παρέχουν αίμα στον νεφρώνα. Τα αγγεία του φλεβικού συστήματος είναι παράλληλα με τα αρτηριακά αγγεία και συγκλίνουν για να σχηματίσουν προοδευτικά τις μεσολοβιδιακές φλέβες, τις ακτινωτές φλέβες της φλοιώδους ουσίας, τις τοξοειδείς φλέβες, τις μεσολόβιες φλέβες και την νεφρική φλέβα που οδεύει δίπλα στον ουρητήρα.¹²

Λεπτή δομή του νεφρώνα

Λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας. Ο νεφρώνας του ανθρώπου περιέχει 1,2 εκατομμύρια περίπου νεφρώνες, που είναι σωληνάρια των οποίων το τοίχωμα αποτελείται από μια μόνο κυτταρική στιβάδα. Οι νεφρώνες αποτελούνται από το νεφρικό σωματίο, από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ή εσπειραμένο σωληνάριο πρώτης τάξης, από την αγκύλη Henle, από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο ή εσπειραμένο σωληνάριο δεύτερης τάξης και από το σύστημα των αθροιστικών σωληναρίων. Το **νεφρικό σωματίο** σχηματίζεται από το σπείραμα, το οποίο είναι ένας θύσανος από εξειδικευμένα τριχοειδή αγγεία, και από το **έλτρο Bowman**. Το **νεφρικό σωματίο** έχει διάμετρο 200-300 μ και φαίνεται με γυμνό μάτι σαν ερυθρό στίγμα. Κάθε νεφρικό σωματίο αποτελείται από 30 περίπου τριχοειδικές αγκύλες του αγγειώδους σπειράματος οι οποίες ενθυλακώνονται κατά τον *αγγειώδη πόλο* στο σάκο που δημιουργείται από το έλτρο του Bowman. Κατά τον αγγειώδη πόλο υπάρχουν κύτταρα του συνδετικού ιστού που αποτελούν το μεσάγγειο. Το **έλτρο του Bowman** εμφανίζει δύο πέταλα, το έσω και το έξω, μεταξύ των οποίων σχηματίζεται ουροφόρος κοιλότητα του ελύτρου του Bowman, που υποδέχεται το πρόουρο και το διοχετεύει δια μέσου του στομίου της, στον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου. Το *προσαγωγό αρτηρίδιο* του αγγειώδους σπειράματος εκφύεται από μεσολοβίδια αρτηρία και το *απαγωγό* αρτηρίδιο συνεχίζεται στα τριχοειδή της

φλοιώδους και της μυελώδους ζώνης.⁹ Το **εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο** στην αρχή του σχηματίζει σπείρες και κατόπιν ακολουθεί μια ευθεία μοίρα, η οποία κατέρχεται προς τη μυελώδη ουσία. Το επόμενο τμήμα είναι η **αγκύλη Henle**, η οποία σχηματίζεται από την ευθεία μοίρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, από το κατιόν λεπτό σκέλος (το οποίο απολήγει σε μια στροφή τύπου φουρκέτας), από το λεπτό ανιόν σκέλος (μόνο για τους νεφρώνες με μακρές αγκύλες Henle) και το **παχύ ανιόν σκέλος**. Κοντά στο άκρο του παχέος ανιόντος σκέλους, ο νεφρώνας διέρχεται μεταξύ του **προσαγωγού** και του **απαγωγού αρτηριδίου**. (βλ. Εικόνα 2-2) Αυτή η βραχεία μοίρα του ανιόντος σκέλους ονομάζεται **πυκνή κηλίδα**. Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο αρχίζει, σε μικρή απόσταση από την πυκνή κηλίδα, να επεκτείνεται μέχρι το σημείο της φλοιώδους ουσίας όπου δύο ή περισσότεροι νεφρώνες συναντώνται για να σχηματίσουν το **φλοιικό αθροιστικό σωληνάριο**. Το φλοιικό αθροιστικό σωληνάριο εισέρχεται στη μυελώδη ουσία, όπου συνεχίζεται ως **έξω μυελικό αθροιστικό σωληνάριο** και κατόπιν ως **έσω μυελικό αθροιστικό σωληνάριο**.¹³



ΕΙΚΟΝΑ 2-2 Ο λειτουργικός νεφρώνας

Κάθε μοίρα του νεφρώνα είναι συγκροτημένη από κύτταρα που επιτελούν ειδικές λειτουργίες μεταφοράς. Τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου εμφανίζουν (προς την πλευρά των ούρων) μια πάρα πολύ εκτεταμένη κορυφαία κυτταρική μεμβράνη που ονομάζεται ψηκτροειδής παρυφή. Αυτή η μορφή μεμβράνης υπάρχει μόνο στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Το αθροιστικό σωληνάριο περιέχει δύο κατηγορίες κυττάρων: τα **κύρια** και τα **εμβόλιμα κύτταρα**. Τα κύρια

κύτταρα εμφανίζουν στη βασεοπλευρική τους μεμβράνη μέτριο εγκολεασμό και έχουν λίγα μιτοχόνδρια. Τα εμβόλιμα κύτταρα περιέχουν άφθονα μιτοχόνδρια. Η τελική μοίρα του νεφρώνα, το έσω μυελικό αθροιστικό σωληνάριο, σχηματίζεται από τα κύτταρα του έσω μυελικού αθροιστικού σωληναρίου.¹⁴

Οι νεφρώνες διακρίνονται σε **επιφανειακούς** και **παραμυελικούς**. Το νεφρικό σωματίο κάθε επιφανειακού νεφρώνα βρίσκεται στην εξωτερική μοίρα του φλοιού. Η αγκύλη Henle είναι βραχεία και το απαγωγό αρτηρίδιο της διακλαδίζεται στα περισωληναριακά τριχοειδή, τα οποία περιβάλλουν τις σωληναριακές μοίρες του ίδιου νεφρώνα καθώς και των παρακείμενων νεφρώνων. Αυτό το δίκτυο τριχοειδών μεταφέρει οξυγόνο και σημαντικές θρεπτικές ουσίες στα διάφορα τμήματα των σωληναρίων, αφήνει στα σωληνάρια ουσίες για να απεκκριθούν και χρησιμεύει ως οδός επαναφοράς του επαναροφόμενου ύδατος και τον διαλελυμένων ουσιών στο κυκλοφορικό σύστημα. Ορισμένα είδη, μεταξύ αυτών και ο άνθρωπος, έχουν και νεφρώνες με πολύ βραχείες αγκύλες Henle οι οποίες δεν φθάνουν μέχρι τη μυελώδη ουσία.¹³

Το νεφρικό σωματίο κάθε παραμυελικού νεφρώνα βρίσκεται στην περιοχή της φλοιώδους ουσίας, δίπλα από τη μυελώδη ουσία. Τα ανατομικά χαρακτηριστικά των παραμυελικών νεφρώνων διαφέρουν από τα χαρακτηριστικά των επιφανειακών νεφρώνων σε τρία βασικά σημεία: (1) το νεφρικό σωματίο είναι μεγαλύτερο, (2) η αγκύλη Henle έχει μεγαλύτερο μήκος και εισδύει βαθύτερα στη μυελώδη ουσία και (3) το απαγωγό αρτηρίδιο δεν σχηματίζει μόνο ένα δίκτυο περισωληναριακών τριχοειδών, αλλά και μια σειρά από αγγειακές αγκύλες που ονομάζονται ευθέα αγγεία. Τα ευθέα αγγεία καταδύονται στη μυελώδη ουσία, όπου σχηματίζουν τριχοειδικά πλέγματα τα οποία περιβάλλουν τα αθροιστικά σωληνάρια και τα ανιόντα σκέλη των αγκύλων Henle. Το αίμα επιστρέφει στη φλοιώδη ουσία μέσω των ανιόντων σκελών των ευθέων αγγείων.⁹

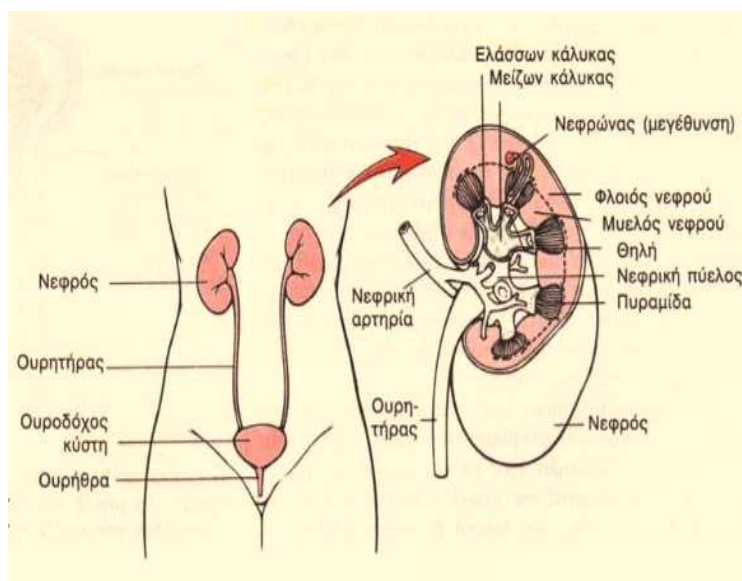
*Μολονότι λιγότερο από το 0,7% της νεφρικής ροής αίματος εισέρχεται στα ευθέα αγγεία, τα αγγεία αυτά εξυπηρετούν πολύ σημαντικές λειτουργίες, όπως είναι η μεταφορά οξυγόνου και σημαντικότερων θρεπτικών ουσιών στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα, η μεταφορά ουσιών στους νεφρώνες προκειμένου αυτές να εκκριθούν, η επαναφορά επαναροφόμενου ύδατος και διαλελυμένων ουσιών στην κυκλοφορία του αίματος και η συμπύκνωση και αραίωση των ούρων.*¹²

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

Οι κυριότερες λειτουργίες των νεφρών είναι δύο: η απέκκριση των περισσώτερων από τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού και ο έλεγχος των συγκεντρώσεων των περισσώτερων από τα συστατικά των υγρών του σώματος. Σκοπός του κεφαλαίου αυτού είναι η συζήτηση των αρχών του σχηματισμού των ούρων και ιδιαίτερα των μηχανισμών με τους οποίους οι νεφροί απεκκρίνουν τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

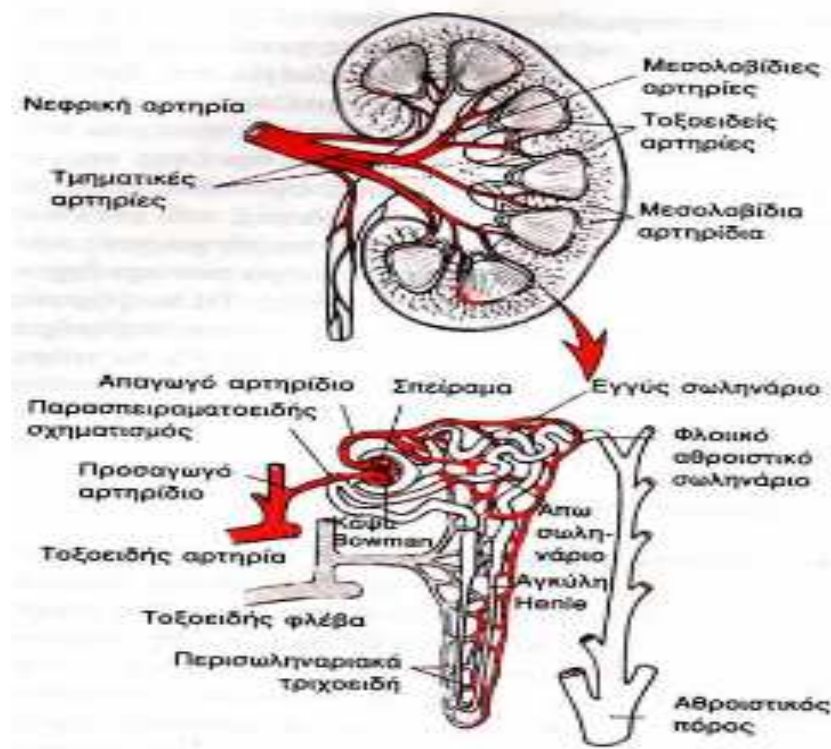
Οι δύο νεφροί περιέχουν, μαζί, περίπου 2.400.000 νεφρώνες, που ο καθένας τους είναι σε θέση να σχηματίζει ούρα μόνος του. Ο νεφρώνας αποτελείται βασικά από (1) ένα σπείραμα, από το οποίο διηθείται υγρό, και (2) ένα μακρύ σωληνάριο, μέσα στο οποίο το υγρό που διηθήθηκε μετατρέπεται σε ούρα κατά την πορεία του προς τη νεφρική πύελο. Η Εικόνα 3-1 δείχνει το γενικό σχήμα της οργάνωσης του νεφρού, απεικονίζοντας ιδιαίτερα τη διάκριση ανάμεσα στη φλοιώδη και τη μυελώδη μοίρα του νεφρού. Και η Εικόνα 3-2 δείχνει τη βασική ανατομική του νεφρώνα, που μπορεί να περιγραφεί με τα εξής: Το αίμα μπαίνει στο σπείραμα από το προσαγωγό αρτηρίδιο και φεύγει από το απαγωγό αρτηρίδιο. Το σπείραμα είναι ένα δίκτυο από 50 περίπου παράλληλα τριχοειδή που καλύπτονται από επιθηλιακά κύτταρα. Η πίεση του αίματος στο σπείραμα προκαλεί διήθηση υγρού μέσα στην κάψα (ή έλυτρο) του Bowman, από όπου το υγρό ρέει πρώτα μέσα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.



ΕΙΚΟΝΑ 3-1 . Γενική οργάνωση των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος

Από εκεί το υγρό περνά στην *αγκύλη του Henle*, που κατεβαίνει προς τη μυελώδη μοίρα του νεφρού- περίπου το 1/3 ως 1/5 από τις αγκύλες του Henle μπαίνουν βαθιά μέσα στη μυελώδη μοίρα. Το χαμηλότερο τμήμα της αγκύλης έχει πολύ λεπτό τοίχωμα και γι' αυτό ονομάζεται *λεπτό τμήμα* της αγκύλης του Henle. Από την αγκύλη το υγρό προχωρεί στο άνω *εσπειραμένο σωληνάριο*, για να μπει τελικά στο *αθροιστικό σωληνάριο*, που συλλέγει υγρό από αρκετούς νεφρώνες. Το αθροιστικό σωληνάριο προχωρεί από τη φλοιώδη προς τη μυελώδη μοίρα, οδεύοντας παράλληλα με τις αγκύλες του Henle, και εκβάλλει στη νεφρική πύελο.

Καθώς το σπειραματικό διήθημα περνά από τα σωληνάρια, το περισσότερο από το νερό και άλλοτε άλλες ποσότητες από τις διαλυτές ουσίες, που περιέχει, επαναρροφούνται στα περισωληναριακά τριχοειδή, ενώ μικρές ποσότητες από άλλες διαλυτές ουσίες εκκρίνονται μέσα στα σωληνάρια. Οι υπόλοιπες διαλυτές ουσίες και το νερό που απομένει γίνονται ούρα.



ΕΙΚΟΝΑ 3-2. Διατομή νεφρού στον άνθρωπο, όπου απεικονίζονται τα μείζονα αγγεία που παρέχουν την αιμάτωση στο νεφρό, και σχηματικά, η μικροκυκλοφορία του νεφρώνα.

ΒΑΣΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΩΝΑ

Βασική λειτουργία του νεφρώνα είναι η κάθαρση ή «απαλλαγή» του πλάσματος του αίματος από ανεπιθύμητες ουσίες, καθώς αυτό περνά από το νεφρό. Στις ουσίες που πρέπει να αποβληθούν περιλαμβάνονται κυρίως τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού, όπως η ουρία, η κρεατινίνη, το ουρικό οξύ και τα ουρικά άλατα. Επιπλέον, στο σώμα τείνουν να αθροίζονται πολλές άλλες ουσίες, όπως ιόντα νατρίου, καλίου, χλωρίου και υδρογόνου, σε μεγάλες ποσότητες, και αποστολή του νεφρώνα είναι, επίσης, η κάθαρση του πλάσματος από την περίσσεια τους.

Ο κύριος μηχανισμός, με τον οποίο ο νεφρώνας καθαρίζει το πλάσμα από τις ανεπιθύμητες ουσίες, είναι ο εξής: (1) Διηθεί μεγάλη αναλογία πλάσματος, συνήθως περίπου το 1/5, από τη σπειραματική μεμβράνη στα σωληνάρια του. (2) Μετά, καθώς το διήθημα αυτό περνά από τα σωληνάρια, οι ανεπιθύμητες ουσίες δεν επαναρροφούνται, ενώ όσες χρειάζονται, και ειδικά το νερό και πολλοί ηλεκτρολύτες, επαναρροφούνται στο πλάσμα των περισωληναριακών τριχοειδών. Μ' άλλα λόγια, οι επιθυμητές ποσότητες του υγρού των σωληναρίων ξαναγυρίζουν στο αίμα και οι ανεπιθύμητες περνούν στα ούρα.

Ένας δεύτερος μηχανισμός, με τον οποίο ο νεφρώνας καθαρίζει το πλάσμα από τις ανεπιθύμητες ουσίες, βασίζεται στην **έκκριση**. Διάφορες, δηλαδή, ουσίες από το πλάσμα εκκρίνονται απευθείας στο σωληναριακό υγρό, από τα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα σωληνάρια. Έτσι, το ούρο που τελικά σχηματίζεται αποτελείται κυρίως από ουσίες που **διηθήθηκαν** αλλά και από μικρές ποσότητες ουσιών που **εκκρίθηκαν**.

3.1 ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ ΚΑΙ ΠΙΕΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ

Η ταχύτητα της αιματικής ροής και στους δυο νεφρούς ενός ενήλικου βάρους 70 kg είναι περίπου 1.200 ml/min. Ο νεφρώνας είναι εφοδιασμένος με δύο συστήματα τριχοειδών, τα **σπειραματικά** και τα **περισωληναριακά τριχοειδή**. Το σύστημα των σπειραματικών τριχοειδών δέχεται το αίμα του **προσαγωγού αρτηριδίου** και χωρίζεται από το περισωληναριακό τριχοειδές με το **απαγωγό αρτηρίδιο** που παρουσιάζει σημαντική αντίσταση στην αιματική ροή. Επακόλουθο της κατασκευής

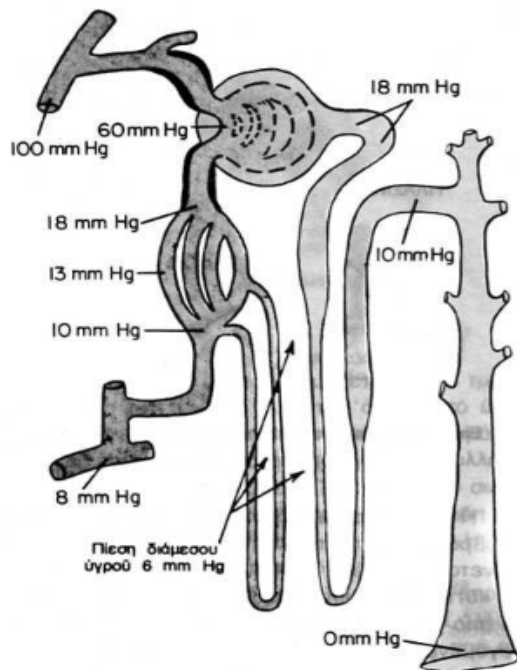
αυτής είναι το μεν σπειραματικό τριχοειδές να είναι *σύστημα μεγάλης πίεσης*, το δε περισωληναριακό να αποτελεί *σύστημα μικρής πίεσης*.

Ευθέα αγγεία. Ειδικό τμήμα του περισωληναριακού τριχοειδικού συστήματος είναι τα ευθέα αγγεία, ένα δίκτυο τριχοειδών που κατεβαίνουν γύρω από τα χαμηλότερα τμήματα της αγκύλης του Henle. Τα τριχοειδή αυτά σχηματίζουν αγκύλες μέσα στη μυελώδη και μετά ξαναγυρίζουν επάνω, στη φλοιώδη μοίρα του νεφρού, όπου εκβάλλουν στις φλέβες. Τα ευθέα αγγεία διαδραματίζουν ειδικό ρόλο στο σχηματισμό του πυκνού ούρου, ένα ρόλο που συζητείται παρακάτω.

ΠΙΕΣΕΙΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Στην Εικόνα 3-3 δίνονται οι κατά προσέγγιση πιέσεις στα διάφορα μέρη της νεφρικής κυκλοφορίας και των σωληναρίων. Στην εικόνα φαίνεται ότι η αρχική πίεση είναι περίπου 100 mm Hg στις μεγάλες τοξοειδείς αρτηρίες, ενώ στις φλέβες, από τις οποίες το αίμα τελικά παροχετεύεται, είναι γύρω στα 8 mm Hg. Οι δύο κύριες περιοχές αντίστασης στην αιματική ροή μέσα στο νεφρώνα είναι (1) το *προσαγωγό αρτηρίδιο* και (2) το *απαγωγό αρτηρίδιο*. Στο αρτηριακό άκρο του προσαγωγού αρτηριδίου η πίεση, από 100 mm Hg, πέφτει και στο σπείραμα η μέση πίεση είναι γύρω στα 60 mm Hg. Καθώς το αίμα προχωρεί με το απαγωγό αρτηρίδιο από το σπείραμα προς το σύστημα του περισωληναριακού τριχοειδούς, η πίεση του πέφτει άλλα 47 mm Hg κι έτσι στο περισωληναριακό τριχοειδές η μέση πίεση είναι 13 mm Hg.

Μ' αυτόν τον τρόπο το υψηλής πίεσης τριχοειδικό σύστημα του σπειράματος λειτουργεί με μέση πίεση περίπου 60 mm Hg και, γι' αυτό το λόγο, προκαλεί γρήγορη διήθηση υγρού στην κάψα του Bowman. Αντίθετα, το χαμηλής πίεσης περισωληναριακό σύστημα τριχοειδών λειτουργεί με μέση τριχοειδική πίεση περίπου 13 mm Hg, που επιτρέπει γρήγορη απορρόφηση υγρού λόγω της υψηλής ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος.



ΕΙΚΟΝΑ 3-3. Οι πιέσεις σε διάφορα σημεία των αγγείων και των σωληναρίων του λειτουργικού νεφρώνα, και στο διάμεσο υγρό.

3.2 ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΑΙ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΔΙΗΘΗΜΑ

Σπειραματική μεμβράνη και σπειραματικό διήθημα. Το υγρό που διηθείται από το σπείραμα μέσα στο έλυτρο του Bowman ονομάζεται **σπειραματικό διήθημα** και η μεμβράνη των τριχοειδών του σπειράματος λέγεται **σπειραματική μεμβράνη**. Αν και, γενικά, η μεμβράνη αυτή είναι όμοια με τη μεμβράνη των άλλων τριχοειδών του σώματος, έχει αρκετές διαφορές απ' αυτή. Πρώτο, έχει τρεις κύριες στιβάδες: (1) την ενδοθηλιακή στιβάδα του ίδιου του τριχοειδούς, (2) βασική μεμβράνη και (3) μία στιβάδα από επιθηλιακά κύτταρα. Ωστόσο, παρά τον αριθμό των στιβάδων της, η διαπερατότητα της σπειραματικής μεμβράνης είναι 100-1.000 φορές μεγαλύτερη από της μεμβράνης του συνηθισμένου τριχοειδούς.

Η τεράστια διαπερατότητα της σπειραματικής μεμβράνης οφείλεται στην ειδική της υφή. Τα τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν το σπείραμα είναι διάτρητα από χιλιάδες, στην κυριολεξία, μικρές τρύπες, τις λεγόμενες **θυρίδες**. Έξω από τα ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκεται η βασική μεμβράνη που αποτελείται κυρίως από δίκτυο ινιδίων πρωτεογλυκάνης. Η τελική στιβάδα της σπειραματικής μεμβράνης αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν την εξωτερική επιφάνεια του σπειράματος. Τα κύτταρα, όμως, αυτά δε σχηματίζουν συνεχή στιβάδα, αλλά,

αντίθετα, αποτελούνται κυρίως από δακτυλιοειδείς προεκβολές που καλύπτουν την εξωτερική επιφάνεια της βασικής μεμβράνης, αφήνοντας μεταξύ τους σχισμές, τους λεγόμενους **σχισμοειδείς πόρους**, μέσα από τους οποίους διηθείται το σπειραματικό διήθημα. Έτσι, πριν να μπει στην κάψα του Bowman, το διήθημα θα πρέπει να περάσει μέσα από τρία διαφορετικά στρώματα.

Οι σχισμοειδείς πόροι δεν επιτρέπουν τη διήθηση σωματιδίων με διάμετρο μεγαλύτερη από 7 nm. Επειδή οι πρωτεΐνες του πλάσματος είναι λίγο μεγαλύτερες από τη διάμετρο αυτή, των 7 nm, είναι πιθανό ότι η σπειραματική μεμβράνη εμποδίζει τη διήθηση όλων των ουσιών που έχουν μοριακό βάρος ίσο ή μεγαλύτερο από το μοριακό βάρος των πρωτεϊνών του πλάσματος. Αντίθετα, ο μεγάλος αριθμός θυρίδων και σχισμοειδών πόρων επιτρέπει την ταχύτατη διήθηση υγρού και ουσιών μικρού μοριακού βάρους από το πλάσμα στην κάψα του Bowman.

Σύσταση του σπειραματικού διηθήματος.

Το διήθημα έχει σύσταση σχεδόν ακριβώς ίδια με το υγρό που διηθείται από τα αρτηριακά άκρα των τριχοειδών στο διάμεσο υγρό. Δεν περιέχει ερυθροκύτταρα και η συγκέντρωση των πρωτεϊνών σ' αυτό είναι περίπου 0,03% ή περίπου ένα διακοσιοστό της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών στο πλάσμα. Η συγκέντρωση ηλεκτρολυτών και άλλων διαλυτών ουσιών στο διήθημα είναι επίσης παρόμοια με του διάμεσου υγρού.

Συνοπτικά: Για πρακτικούς σκοπούς, το σπειραματικό διήθημα θεωρείται ότι είναι ίδιο με το πλάσμα εκτός από το ότι η περιεκτικότητά του σε πρωτεΐνες είναι ασήμαντη.

ΡΥΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ (GFR)

Η ποσότητα διηθήματος που διηθείται κάθε λεπτό σε όλους τους νεφρώνες και των δύο νεφρών ονομάζεται **ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)**. Στο υγιές άτομο ο ρυθμός αυτός είναι περίπου 125 ml/ min, αν και, σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργικές καταστάσεις, μπορεί να διακυμαίνεται ως 200 ml/min. Μ' άλλα λόγια, η συνολική ποσότητα του σπειραματικού διηθήματος, που σχηματίζεται κάθε μέρα, είναι περίπου 180 λίτρα, δηλαδή μεγαλύτερη από το διπλάσιο του βάρους του σώματος. Από την ποσότητα του διηθήματος επαναρροφάται στα σωληνάρια ποσοστό συνήθως μεγαλύτερο από 99%, ενώ το υπόλοιπο αποβάλλεται στα ούρα (όπως εξηγείται παρακάτω).

ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ

Η σπειραματική διήθηση γίνεται με τον ίδιο τρόπο που γίνεται η διήθηση υγρών σ' οποιοδήποτε τριχοειδές του σώματος με υψηλή πίεση. Δηλαδή, τη διήθηση υγρού μέσα από την τριχοειδική μεμβράνη στην κάψα του Bowman προκαλεί η υδροστατική πίεση που υπάρχει στο εσωτερικό των τριχοειδών του αγγειώδους σπειράματος. Από την άλλη μεριά, αντίθετες στη διήθηση είναι η κολλοειδωσμοτική πίεση του αίματος και η υδροστατική πίεση στην κάψα του Bowman.

Σπειραματική πίεση. Όπως αναφέρεται παραπάνω, η σπειραματική υδροστατική πίεση είναι περίπου 60 mm Hg.

Πίεση στην κάψα του Bowman. Οι πιέσεις μέσα στην κάψα του Bowman και σε διάφορα σημεία των νεφρικών σωληναρίων μετρήθηκαν, σε κατώτερα ζώα, με την εμφύτευση μικροσωλήνων στον αυλό τους. Με βάση αυτές τις μετρήσεις η υδροστατική πίεση στην κάψα του Bowman του ανθρώπου υπολογίστηκε ότι είναι 18 mmHg.

Κολλοειδωσμοτική πίεση στα τριχοειδή του σπειράματος. Επειδή το 1/5 περίπου του πλάσματος των τριχοειδών του σπειράματος διηθείται στην κάψα του Bowman, κατά τη διαδρομή του αίματος από το αρτηριακό ως το φλεβικό άκρο τους, η συγκέντρωση των πρωτεϊνών σ' αυτό αυξάνει κατά 20% περίπου. Αν η κολλοειδωσμοτική πίεση του αίματος που μπαίνει στα τριχοειδή είναι 28 mm Hg, όταν το αίμα φτάσει στο φλεβικό τους άκρο θα έχει αυξηθεί περίπου σε 36 mm Hg και, έτσι, η μέση κολλοειδωσμοτική πίεση στα τριχοειδή του σπειράματος είναι περίπου 32 mm Hg.

Δραστική πίεση διήθησης, συντελεστής διήθησης και ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Δραστική πίεση διήθησης είναι η καθαρή (τελική) πίεση εξώθησης υγρού διαμέσου μεμβράνης του σπειράματος και είναι ίση με τη διαφορά της σπειραματικής υδροστατικής πίεσης και του αθροίσματος της σπειραματικής κολλοειδωσμοτικής πίεσης και της υδροστατικής πίεσης στην κάψα του Bowman. Έτσι, η φυσιολογική πίεση διήθησης είναι περίπου 10 mm Hg.

Ο συντελεστής διήθησης (Kf), είναι μια σταθερά που αντιπροσωπεύει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, και στους δυο νεφρούς, ανά χιλιοστόμετρο στήλης υδραργύρου (mm Hg) της δραστικής πίεσης διήθησης. Κατά συνέπεια, ο ρυθμός

σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι ίσος με το γινόμενο της πίεσης διήθησης επί το συντελεστή διήθησης ή

$$\text{GFR} = \text{Δραστική πίεση διήθησης} \cdot \text{Kf} \text{ ή } \text{GFR} = \text{FP} \cdot \text{kf}$$

Ο φυσιολογικός συντελεστής διήθησης είναι 12,5 ml/min/mm Hg δραστικής πίεσης διήθησης. Έτσι, με μια μέση δραστική πίεση διήθησης 10 mm Hg ο συνολικός ρυθμός διήθησης και των δύο νεφρών είναι 125 ml/min.

Παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης

Αρτηριακή πίεση. Όταν η αρτηριακή πίεση αυξάνεται, είναι φανερό ότι αυξάνεται και η πίεση στο αγγειώδες σπείραμα. Κατά συνέπεια, αυξάνεται και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR). Ωστόσο η αύξηση του ρυθμού διήθησης δεν είναι τόση όση θα αναμενόταν, γιατί τα αρτηρίδια ελέγχονται αυτόματα από ένα μηχανισμό «αυτορρύθμισης» (που αναφέρεται παρακάτω), που εμποδίζει τη σπειραματική πίεση ν' αυξηθεί τόσο όσο θα αυξανόταν χωρίς αυτόν.

Επίδραση της σύσπασης των προσαγωγών αρτηριδίων στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Η σύσπαση των προσαγωγών αρτηριδίων ελαττώνει την ταχύτητα της αιματικής ροής στα σπειράματα, και, κατά συνέπεια, ελαττώνει και τη σπειραματική πίεση. Συνακόλουθα ελαττώνεται αντίστοιχα η σπειραματική διήθηση.

Επίδραση της σύσπασης των απαγωγών σωληναρίων.

Η σύσπαση των απαγωγών σωληναρίων αυξάνει την αντίσταση προς την έξοδο του αίματος από τα σπειράματα. Είναι φανερό ότι η αύξηση της αντίστασης αυξάνει τη σπειραματική πίεση και συνήθως αυξάνει το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Παρ' όλα αυτά, όπως συζητείται πιο κάτω, όταν η σύσπαση των απαγωγών σωληναρίων γίνεται πολύ μεγάλη και η αιματική ροή εμποδίζεται πολύ, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης ελαττώνεται.

Επίδραση της σπειραματικής αιματικής ροής στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης.

Όταν συσπώνται είτε τα προσαγωγά είτε τα απαγωγά αρτηρίδια, η ποσότητα του αίματος που μπαίνει κάθε λεπτό στο αγγειώδες σπείραμα ελαττώνεται. Στη συνέχεια, καθώς από τα σπειράματα γίνεται διήθηση υγρού, η συγκέντρωση πρωτεϊνών στο πλάσμα και η κολλοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος που βρίσκεται μέσα στα

σπειράματα αυξάνεται. Αυτή η αύξηση αποτελεί δύναμη αντίθετη στη διήθηση. Κατά συνέπεια, όταν η σπειραματική αιματική ροή παρουσιάζει σημαντική ελάττωση σε σχέση με τη φυσιολογική, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης τείνει να παρουσιάζει αξιόλογη ελάττωση παρά τη μεγάλη σπειραματική πίεση.

3.3 ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑ

Μπαίνοντας στα σωληνάρια του νεφρώνα το διήθημα περνά (1) από το *εγγύς σωληνάριο*, (2) από την *αγκύλη του Henle*, (3) από το άπω *σωληνάριο* και (4) από το *αθροιστικό σωληνάριο*, για να καταλήξει στη νεφρική πύελο. Κατά μήκος αυτής της διαδρομής από το σωληναριακό επιθήλιο επαναρροφούνται ή εκκρίνονται διάφορες ουσίες και το υγρό που προκύπτει μπαίνει στην πύελο ως ούρο. Η επαναρρόφηση παίζει πολύ μεγαλύτερο ρόλο από την έκκριση στο σχηματισμό των ούρων, αλλά και η τελευταία έχει ιδιαίτερη σημασία, όπως αναφέρεται παρακάτω, για τον καθορισμό των ποσοτήτων ιόντων καλίου και υδρογόνου, καθώς και λίγων ακόμα ουσιών, που θα αποβληθούν στα ούρα.

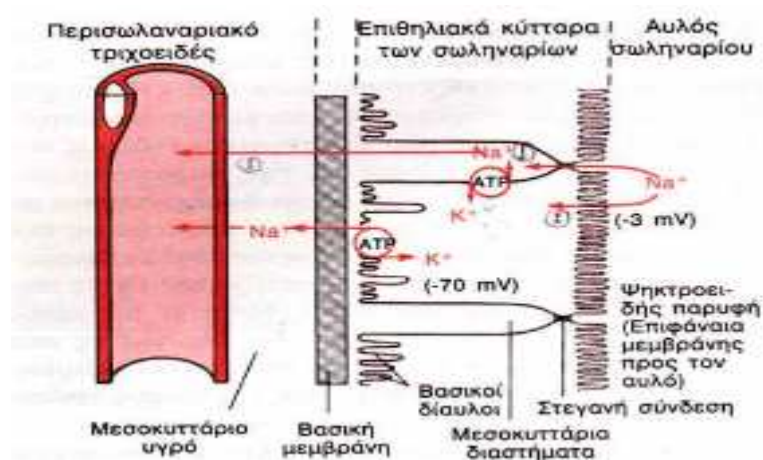
Φυσιολογικά, πάνω από 99% του νερού του σπειραματικού διηθήματος επαναρροφούνται καθώς το διήθημα περνά από τα σωληνάρια. Κατά συνέπεια, αν κάποιο συστατικό, που είναι διαλυμένο στο διήθημα, δεν επαναρροφάται σε κανένα σημείο της διαδρομής του, είναι φανερό ότι η επαναρρόφηση του νερού θα το συμπυκνώσει, τελικά, πάνω από 99 φορές. Αντίθετα, μερικά συστατικά, όπως η γλυκόζη και τα αμινοξέα, επαναρροφούνται σχεδόν καθολοκληρία και έτσι οι συγκεντρώσεις τους σχεδόν μηδενίζονται ώσπου το υγρό να γίνει ούρο. Μ' αυτόν τον τρόπο τα σωληνάρια ξεχωρίζουν τις ουσίες που πρέπει να διατηρηθούν στο σώμα από εκείνες που πρέπει να αποβληθούν στα ούρα.

ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΣΤΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑ

Οι βασικοί μηχανισμοί της διακίνησης διαμέσου της μεμβράνης των σωληναρίων είναι ουσιαστικά ίδιοι με τους μηχανισμούς μεταφοράς διαμέσου άλλων μεμβρανών του σώματος. Η διακίνηση μπορεί να διακριθεί σε *ενεργητική* και *παθητική μεταφορά*. Στο σημείο αυτό περιγράφονται τα βασικά στοιχεία των μηχανισμών αυτών.

Ενεργητική μεταφορά διαμέσου του σωληναριακού τοιχώματος

Η Εικόνα 3-4 δείχνει, με τη μορφή παραδείγματος, το μηχανισμό της ενεργητικής μεταφοράς του νατρίου από τον αυλό του εγγύς σωληναρίου στο περισωληναριακό τριχοειδές. Ας προσέξουμε πρώτα τη δομή των επιθηλιακών κυττάρων που επενδύουν το σωληνάριο. Η επιφάνεια του επιθηλιακού κυττάρου που βλέπει προς τον αυλό του σωληναρίου είναι εφοδιασμένη με «ψηκτροειδή» παρυφή. Αυτή η ψήκτρα αποτελείται από χιλιάδες μικροσκοπικές μικρολάχνες, που εικοσαπλασιάζουν, περίπου, την έκταση της επιφάνειας του κυττάρου που βρίσκεται στον αυλό του σωληναρίου.



ΕΙΚΟΝΑ 3-4. Μηχανισμός της ενεργητικής μεταφοράς του νατρίου από τον αυλό του σωληναρίου στο περισωληναριακό τριχοειδές. Απεικονίζεται η ενεργητική μεταφορά στη βάση και τις πλευρές του επιθηλιακού κυττάρου και η διάχυση από την προς τον αυλό παρυφή του κυττάρου.

Η ενεργητική μεταφορά του νατρίου γίνεται από το εσωτερικό του επιθηλιακού κυττάρου διαμέσου των πλάγιων και βασικών του μεμβρανών προς τους βασικούς πόρους κάτω από το επιθηλιακό κύτταρο και προς τους μεσοκυττάριους χώρους. Αυτή η μεταφορά νατρίου έξω από το κύτταρο μειώνει τη συγκέντρωση του μέσα σ' αυτό ελαττώνοντας επίσης και το ηλεκτρικό δυναμικό στο εσωτερικό του κυττάρου στη χαμηλή τιμή των -70 mV . Επειδή, όμως, η χαμηλή συγκέντρωση και το αρνητικό δυναμικό μέσα στο κύτταρο δημιουργούν κλίση συγκέντρωσης ιόντων νατρίου, καθώς και κλίση ηλεκτρικού δυναμικού, από το σωληνάριο προς το εσωτερικό του κυττάρου, ιόντα νατρίου διαχέονται, διαμέσου της ψηκτροειδούς παρυφής, από το σωληνάριο προς το εσωτερικό του κυττάρου. Αφού μπει στο κύτταρο, το νάτριο μεταφέρεται, στο υπόλοιπο της διαδρομής ως το περισωληναριακό τριχοειδές, με τη διαδικασία της ενεργητικής μεταφοράς.

Άλλες ουσίες, έκτος από το νάτριο, που απορροφούνται ενεργητικά από τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα είναι η *γλυκόζη*, τα *αμινοξέα*, τα ιόντα *ασβεστίου*, *καλίου* και *χλωρίου*, τα *φωσφορικά* και *ουρικά ιόντα*, κ.ά.

Επιπρόσθετα, μερικές ουσίες *εκκρίνονται* ενεργητικά σ' όλα ή σε μερικά τμήματα των σωληναρίων, απ' αυτές αναφέρονται ιδιαίτερα τα ιόντα *υδρογόνου και καλίου*. Η ενεργητική έκκριση γίνεται με τον ίδιο, όπως και η ενεργητική απορρόφηση, τρόπο, με τη διαφορά ότι η κυτταρική μεμβράνη μεταφέρει την ουσία που εκκρίνεται προς την αντίθετη κατεύθυνση.

Παθητική απορρόφηση νερού. Ώσμωση νερού διαμέσου του σωληναριακού επιθηλίου

Με τη μεταφορά των διάφορων διαλυτών ουσιών έξω από το σωληνάριο, διαμέσου του σωληναριακού επιθηλίου, η συνολική τους συγκέντρωση ελαττώνεται μέσα στον αυλό του σωληναρίου και αυξάνει έξω από το σωληνάριο. Είναι φανερό ότι έτσι δημιουργείται διαφορά συγκέντρωσης που προκαλεί ώσμωση νερού προς την κατεύθυνση της μεταφοράς των διαλυτών ουσιών.

Μερικά, όμως, τμήματα του σωληναριακού συστήματος είναι πολύ περισσότερο διαπερατά για το νερό από άλλα. Σ' αυτά τα πολύ διαπερατά τμήματα, όπως είναι τα εγγύς σωληνάκια, η ώσμωση νερού γίνεται τόσο γρήγορα ώστε η ωσμωτική συγκέντρωση διαλυτών ουσιών στην περισωληναριακή πλευρά της μεμβράνης να μην είναι ποτέ πάνω από λίγα χιλιοστοσμώλια (mOsm) μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση στην ενδοσωληναριακή πλευρά. Από το άλλο μέρος, το πρώτο τμήμα του άπω σωληναρίου, το λεγόμενο *τμήμα αραίωσης*, αποτελεί παράδειγμα σωληναριακής περιοχής σχεδόν μη διαπερατής από το νερό, γεγονός που διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό ελέγχου της συμπίκνωσης των ούρων, όπως συζητείται παρακάτω.

Ενεργητική απορρόφηση της ουρίας και άλλων διαλυτών ουσιών, που δεν μεταφέρονται ενεργητικά, με τη διαδικασία της διάχυσης

Με την ωσμωτική επαναρρόφηση του νερού η συγκέντρωση της ουρίας στο υγρό των σωληναρίων αυξάνεται δημιουργώντας διαφορά συγκέντρωσης για την ούρια ανάμεσα στο ενδοσωληναριακό και το περισωληναριακό υγρό. Η διαφορά αυτή προκαλεί διάχυση ουρίας από το σωληναριακό προς το περισωληναριακό υγρό. Το ίδιο συμβαίνει και με τις άλλες διαλυτές ουσίες του σωληναρίου που δεν επαναρρο-

φούνται ενεργητικά αλλά που μπορούν να διαχυθούν διαμέσου της σωληναριακής μεμβράνης.

Ο ρυθμός επαναρρόφησης μιας διαλυτής ουσίας που δεν επαναρροφάται ενεργητικά καθορίζεται από (1) την ποσότητα νερού που επαναρροφάται, γιατί απ' αυτήν εξαρτάται η συγκέντρωση της διαλυτής ουσίας, και (2) τη διαπερατότητα της σωληναριακής μεμβράνης για τη συγκεκριμένη διαλυτή ουσία. Στα περισσότερα τμήματα των σωληναρίων η διαπερατότητα της μεμβράνης στην ουρία είναι πολύ μικρότερη από τη διαπερατότητα της για το νερό, πράγμα που σημαίνει ότι η ουρία που επαναρροφάται είναι πολύ λιγότερη από το νερό. Έτσι, μεγάλο μέρος της ουρίας - συνήθως 50% της ποσότητας που μπαίνει στο πειραματικό διήθημα - μένει μέσα στα σωληνάκια και αποβάλλεται στα ούρα. Η διαπερατότητα της σωληναριακής μεμβράνης για την επαναρρόφηση της κρεατινίνης, της ινουλίνης (ενός μεγάλου πολυσακχαρίτη), της μαννιτόλης (μονοσακχαρίτης) και της σακχαρόζης είναι ίση με μηδέν, γεγονός που σημαίνει ότι όταν αυτές οι ουσίες διηθούνται στο πειραματικό διήθημα 100% της ποσότητας τους που μπαίνει στο διήθημα περνά στα ούρα και αποβάλλεται.

Διάχυση που οφείλεται σε διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού στις δύο πλευρές της μεμβράνης. Η ενεργητική απορρόφηση νατρίου από το σωληνάριο δημιουργεί αρνητικότητα στο εσωτερικό του σε σχέση με το περισωληναριακό υγρό. Στην αρχή του εγγύς σωληναρίου αυτό το ηλεκτρικό δυναμικό είναι περίπου -3 mV. Στο περιφερικότερο άκρο του άπω σωληναρίου το ηλεκτρικό δυναμικό κυμαίνεται από -10 ως -70 mV. Σε μερικά άλλα τμήματα των σωληναρίων, όπως, για παράδειγμα, στο λεγόμενο «τμήμα αραίωσης» του άπω σωληναρίου, το δυναμικό αυτό είναι (όπως αναφέρεται λεπτομερέστερα πιο κάτω) θετικό (λίγα mV).

Όταν το ηλεκτρικό δυναμικό στο εσωτερικό του σωληναρίου είναι αρνητικό, απωθεί τα αρνητικά ιόντα, π.χ. χλωριούχα και φωσφορικά, υποχρεώνοντας τα να διαχυθούν έξω από τα σωληνάκια και να μπουν στο περισωληναριακό υγρό. Αντίθετα, η ηλεκτραρνητικότητα έλκει τα θετικά ιόντα, όπως του νατρίου και του καλίου, από το περισωληναριακό υγρό προς το εσωτερικό των σωληναρίων.

Αντίστροφα, όταν το ενδοσωληναριακό υγρό είναι ηλεκτροθετικό, τα ιόντα κινούνται προς την αντίθετη (από την παραπάνω) κατεύθυνση.

ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΤΜΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ

Διακίνηση του νερού και του σωληναριακού υγρού σε διάφορα σημεία του σωληναριακού συστήματος. Η διακίνηση του νερού γίνεται αποκλειστικά με ώσμωτική διάχυση. Όταν, δηλαδή, κάποια διαλυτή ουσία του πειραματικού διηθήματος απορροφάται με ενεργητική επαναρρόφηση ή με διάχυση που προκαλείται από ηλεκτροχημική κλίση, η ελάττωση της συγκέντρωσης της στο υγρό των σωληναρίων και η αύξηση της στο περισωληναριακό υγρό προκαλούν ώσμωση νερού έξω από τα σωληνάρια.

Ωστόσο, επειδή ο βαθμός διαπερατότητας των διάφορων τμημάτων του σωληναριακού συστήματος για το νερό κυμαίνεται πολύ, η ποσότητα του πειραματικού διηθήματος που επαναρροφάται στα διάφορα τμήματα παρουσιάζει επίσης τεράστιες διακυμάνσεις, ως εξής :

	%
Εγγύς σωληνάρια	65
Αγκύλη του Henle	15
Άπω σωληνάρια	10
Αθροιστικά σωληνάρια	9,3
Σημείο διόδου στα ούρα	0,7

Οι τιμές αυτές κυμαίνονται πολύ σε διάφορες λειτουργικές συνθήκες του νεφρού, ιδιαίτερα όταν ο νεφρός παράγει πολύ αραιά ή πολύ πυκνά ούρα.

Ιδιαίτερα πρέπει να σημειωθεί το μεγάλο ποσοστό του πειραματικού διηθήματος που απορροφάται στα εγγύς σωληνάρια.

Επαναρρόφηση ουσιών που έχουν θρεπτική αξία για το σώμα - γλυκόζης, πρωτεϊνών, αμινοξέων, ακετοξικών ιόντων και βιταμινών. Πέντε διαφορετικές ουσίες του πειραματικού διηθήματος με ιδιαίτερη σημασία για τη θρέψη του σώματος είναι η γλυκόζη, οι πρωτεΐνες, τα αμινοξέα, τα ακετοξικά ιόντα και οι βιταμίνες. Φυσιολογικά όλες τους επαναρροφούνται αποκλειστικά ή σχεδόν αποκλειστικά στα *εγγύς* σωληνάρια του νεφρού με ενεργητικές διαδικασίες. Έτσι, καμιά σχεδόν από τις ουσίες αυτές δεν έχει μείνει στο σωληναριακό υγρό που μπαίνει στην αγκύλη του Henle.

Ειδικός μηχανισμός επαναρρόφησης των πρωτεϊνών. Κάθε μέρα διηθούνται στο πειραματικό διήθημα μέχρι 30 γραμμάρια πρωτεϊνών. Αν οι πρωτεΐνες αυτές δεν ξαναγύριζαν στα σωματικά υγρά, η μεταβολική απώλεια για το σώμα θα ήταν μεγάλη. Επειδή τα μόρια των πρωτεϊνών είναι πάρα πολύ μεγάλα για να διακινηθούν με τις συνηθισμένες διαδικασίες μεταφοράς, οι πρωτεΐνες επαναρροφούνται από την ψηκτροειδή παρυφή του επιθηλίου του εγγύς σωληναρίου με πινοκύτωση, που σημαίνει ότι απλά οι πρωτεΐνες κολλάνε στη μεμβράνη κι αυτό το τμήμα της μεμβράνης εγκοιλώνεται στο εσωτερικό του κυττάρου. Αφού μπουν στο κύτταρο, οι πρωτεΐνες πέπτονται και διασπώνται στα συστατικά τους αμινοξέα, τα όποια στη συνέχεια φέρονται, διαμέσου της βάσης και των πλάγιων επιφανειών του κυττάρου, στα περισωληναριακά υγρά.

Περιορισμένη επαναρρόφηση των τελικών προϊόντων του μεταβολισμού: ουρίας, κρεατινίνης κ.ά. Μόνο μέτριες ποσότητες *ουρίας* - περίπου 50% της συνολικής - επαναρροφούνται καθόλη τη διαδρομή του διηθήματος μέσα στο σωληναριακό σύστημα.

Η κρεατινίνη δεν επαναρροφάται καθόλου στα σωληνάκια. Στην πραγματικότητα, μικρές ποσότητες κρεατινίνης εκκρίνονται από τα εγγύς σωληνάκια έτσι ώστε η ολική της ποσότητα ν' αυξάνεται περίπου κατά 20%.

Το *ουρικό ιόν* επαναρροφάται πολύ περισσότερο από την ουρία - σε ποσοστό που φθάνει περίπου το **86%**. Αλλά, ακόμα κι έτσι, στο υγρό που τελικά φτάνει στα ούρα μένουν μεγάλες ποσότητες ουρικών. Ορισμένα άλλα τελικά προϊόντα, όπως τα *θειικά, φωσφορικά* και *νιτρικά*, διακινούνται με τον ίδιο, βασικά, τρόπο όπως και τα ουρικά ιόντα. Όλα τους φυσιολογικά επαναρροφούνται πολύ λιγότερο από το νερό, με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις τους ν' αυξάνονται πολύ κατά την πορεία μέσα στα σωληνάκια. Ωστόσο, το *καθένα τους σε κάποιο βαθμό επαναρροφάται ενεργητικά*, γεγονός που εμποδίζει την υπερβολική μείωση των συγκεντρώσεών τους στο εξωκυττάριο υγρό.

Διακίνηση διάφορων ιόντων από το σωληναριακό επιθήλιο - νατρίου, χλωρίου, διττανθρακικών και καλίου. Στα περισσότερα τμήματα των σωληναρίων, τα θετικά ιόντα διακινούνται διαμέσου του σωληναριακού επιθηλίου με διαδικασίες ενεργητικής μεταφοράς, ενώ η μεταφορά των αρνητικών ιόντων συνήθως είναι παθητική, ως αποτέλεσμα διαφορών ηλεκτρικού δυναμικού που αναπτύσσονται από

τις δύο πλευρές της μεμβράνης όταν μεταφέρονται τα θετικά ιόντα. Για παράδειγμα, όταν μεταφέρονται έξω από το υγρό του εγγύς σωληναρίου ιόντα νατρίου, η ηλεκτροαρνητικότητα που δημιουργείται μέσα στο υγρό του σωληναρίου προκαλεί κίνηση ιόντων χλωρίου πίσω από τα ιόντα του νατρίου. Ωστόσο, παρά το γενικό αυτό κανόνα, το αντίθετο ακριβώς συμβαίνει στο τμήμα αραίωσης του άπω σωληναρίου, όπου απορροφούνται ενεργητικά ιόντα χλωρίου, ενώ τα ιόντα νατρίου και άλλα θετικά ιόντα απορροφούνται κυρίως παθητικά.

Έκκριση ιόντων καλίου και υδρογόνου. Τα ιόντα καλίου εκκρίνονται ενεργητικά στο σωληναριακό υγρό κατά τη διέλευση του από τα άπω και τα αθροιστικά σωληνάκια. Τα *ιόντα υδρογόνου* εκκρίνονται ενεργητικά στα εγγύς, τα άπω και τα αθροιστικά σωληνάκια.

Ειδικές απόψεις για τη διακίνηση των διττανθρακικών ιόντων. Τα διττανθρακικά ιόντα επαναρροφούνται κυρίως με τη μορφή μάλλον διοξειδίου του άνθρακα παρά σαν καθαυτό διττανθρακικά ιόντα. Αυτό συμβαίνει με τον εξής τρόπο: τα διττανθρακικά ιόντα του σωληναριακού υγρού συνδέονται πρώτα με ιόντα υδρογόνου που εκκρίνονται μέσα στο υγρό των σωληναρίων από τα επιθηλιακά κύτταρα. Από την αντίδραση σχηματίζεται ανθρακικό οξύ, το οποίο μετά διασπάται σε νερό και διοξείδιο του άνθρακα. Το τελευταίο, επειδή είναι πολύ διαλυτό στα λιποειδή, διαχέεται γρήγορα από τη σωληναριακή μεμβράνη προς το αίμα των περισωληναριακών τριχοειδών.

Διακίνηση άλλων ιόντων. Παρά το ότι για τον τρόπο διακίνησης άλλων ιόντων ξέρουμε πολύ λιγότερα απ' όσα για τη μεταφορά των παραπάνω τεσσάρων, γενικά όλα τους, ουσιαστικά, μπορούν να επαναρροφηθούν είτε με ενεργητική μεταφορά είτε λόγω διαφορών ηλεκτρικού δυναμικού ανάμεσα στις δύο επιφάνειες της μεμβράνης. Έτσι, το ασβέστιο, το μαγνήσιο και άλλα θετικά ιόντα επαναρροφούνται ενεργητικά, ενώ η επαναρρόφιση πολλών από τα αρνητικά ιόντα είναι αποτέλεσμα διαφορών ηλεκτρικού δυναμικού που αναπτύσσονται κατά την επαναρρόφιση των θετικών ιόντων. Επιπλέον, ορισμένα αρνητικά ιόντα - ουρικά, φωσφορικά, θειικά και νιτρικά - μπορούν να επαναρροφηθούν με ενεργητική μεταφορά, κυρίως στα εγγύς σωληνάκια.

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΑ ΟΥΡΑ

Το αν και κατά πόσο μια ουσία συμπυκνώνεται μέσα στο σωληναριακό υγρό καθώς αυτό οδεύει στα σωληνάρια καθορίζεται *από τη σχετική επαναρρόφηση (ή έκκριση) της ουσίας ως προς την επαναρρόφηση νερού*. Αν επαναρροφάται μεγαλύτερο ποσοστό νερού, η ουσία συμπυκνώνεται περισσότερο. Αντίστροφα, αν επαναρροφάται μεγαλύτερο ποσοστό ουσίας, η ουσία αραιώνεται περισσότερο. Γενικά, υπάρχουν τρεις κατηγορίες ουσιών:

α. Οι ουσίες που είναι σημαντικές για τη θρέψη -γλυκόζη, πρωτεΐνες και αμινοξέα - επαναρροφούνται πολύ πιο γρήγορα από το νερό, οι συγκεντρώσεις τους ελαττώνονται εξαιρετικά γρήγορα στα εγγύς σωληνάρια και μένουν ουσιαστικά στο μηδέν σ' όλο το υπόλοιπο σωληναριακό σύστημα καθώς και στα ούρα.

β. Οι συγκεντρώσεις των τελικών μεταβολικών προϊόντων γίνονται προοδευτικά μεγαλύτερες κατά μήκος του σωληναριακού συστήματος, γιατί όλα τους επαναρροφούνται πολύ λιγότερο από ότι το νερό.

γ. Πολλά από τα ιόντα φυσιολογικά απεκκρίνονται στα ούρα σε συγκεντρώσεις που δεν διαφέρουν πολύ από τις συγκεντρώσεις τους στο πειραματικό διήθημα και το εξωκυττάριο υγρό. Για παράδειγμα, τα ιόντα νατρίου και χλωρίου, φυσιολογικά επαναρροφούνται από τα σωληνάρια σ' αναλογίες γενικά όχι διαφορετικές από τις αναλογίες επαναρρόφησης του νερού.

3.4 Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ «ΚΑΘΑΡΣΗΣ» ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΑΘΑΡΣΗΣ)

Με τον όρο «πλασματοκάθαρση» (plasma clearance ή clearance) εννοείται η ικανότητα των νεφρών να «καθαρίζουν» το πλάσμα από διάφορες ουσίες. Έτσι, αν σε κάθε 100 ml πλάσματος που περνούν από τους νεφρούς περιέχονται 0,1 g μιας ουσίας και αν κάθε λεπτό επίσης περνούν στα ούρα 0,1 g αυτής της ουσίας, θεωρείται ότι σε κάθε λεπτό «καθαρίζονται» από την ουσία 100 ml πλάσματος.

Η κάθαρση (clearance) του πλάσματος για κάθε ουσία, μπορεί να υπολογιστεί με τον εξής τύπο:

Πλασματοκάθαρση (ml/min) =

Ποσότητα ούρων (ml/min) X Συγκέντρωση ουσίας στα ούρα/

Συγκέντρωση ουσίας στο πλάσμα

Η έννοια της κάθαρσης έχει μεγάλη σημασία γιατί αποτελεί εξαιρετικό δείκτη της νεφρικής λειτουργίας. Ο προσδιορισμός της κάθαρσης διάφορων ουσιών είναι δυνατός με απλή μόνο μέτρηση των συγκεντρώσεων τους ταυτόχρονα στο πλάσμα και τα ούρα, ενώ γίνεται και μέτρηση του ρυθμού του σχηματισμού των ούρων.

Η ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΗΣ ΙΝΟΥΛΙΝΗΣ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ

Η ινουλίνη είναι ένας πολυσακχαρίτης με ιδιαίτερο χαρακτηριστικό γνώρισμα ότι δεν επαναρροφάται καθόλου από τα σωληνάρια του νεφρώνα ενώ ταυτόχρονα έχει αρκετά μικρό μοριακό βάρος (περίπου 2.500) ώστε να περνά ελεύθερα από τη σπειραματική μεμβράνη, όπως οι κρυσταλλοειδείς ουσίες και το νερό του πλάσματος. Επίσης η ινουλίνη δεν εκκρίνεται, ούτε και στην πιο ελάχιστη ποσότητα, από τα σωληνάρια. Κατά συνέπεια, το σπειραματικό διήθημα περιέχει την ινουλίνη στην ίδια συγκέντρωση με το πλάσμα και καθώς οδεύει στα σωληνάρια μεταφέρεται μαζί του κι όλη η ποσότητα της ινουλίνης ως τα ούρα. Έτσι, ***ολόκληρη η ποσότητα του σπειραματικού διηθήματος, που σχηματίζεται, καθαρίζεται από την ινουλίνη και είναι ίση με την ποσότητα του πλάσματος που «καθαρίζεται» ταυτόχρονα.*** Για το λόγο αυτό, η κάθαρση του πλάσματος από την ινουλίνη είναι επίσης ίση με το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης.

Για παράδειγμα, ας υποθέσουμε ότι με χημική ανάλυση βρίσκεται πως η συγκέντρωση της ινουλίνης στο πλάσμα είναι 0,1 g/100 ml και ότι κάθε λεπτό περνούν στα ούρα 0,125 g ινουλίνης. Διαιρώντας, τότε, το 0,1 με το 0,125 βρίσκουμε ότι για να αποδοθεί στα ούρα η ποσότητα της ινουλίνης που βρίσκεται με την ανάλυση, θα πρέπει να σχηματίζονται κάθε λεπτό 1,25 ***μέρη των 100 ml*** σπειραματικού διηθήματος. Μ' άλλα λόγια, κάθε λεπτό σχηματίζονται 125 ml σπειραματικού διηθήματος, που αποτελούν επίσης την πλασματοκάθαρση (clearance) της ινουλίνης.

Η ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟΪΠΠΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το παρα-αμινοϊππουρικό οξύ (ΡΑΗ), όπως και η ινουλίνη, διέρχεται τη σπειραματική μεμβράνη, μαζί με το υπόλοιπο σπειραματικό διήθημα, πολύ εύκολα. Διαφέρει, όμως, από την ινουλίνη κατά το ότι σχεδόν όλο το ΡΑΗ που μένει στο πλάσμα μετά το σχηματισμό του σπειραματικού διηθήματος εκκρίνεται (αν η συγκέντρωση του ΡΑΗ στο πλάσμα είναι πολύ μικρή) στα σωληνάκια από το επιθήλιο τους. Πραγματικά, όταν το αίμα φεύγει από τους νεφρούς, το ΡΑΗ που περιέχει αντιστοιχεί μόλις στο 1/10 της ποσότητας που περιείχε αρχικά.

Κατά συνέπεια, η κάθαρση του ΡΑΗ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της *νεφρικής ροής πλάσματος*, γιατί η ποσότητα της θα πρέπει να είναι πάντα περίπου 10% μεγαλύτερη από την κάθαρση του ΡΑΗ. Έτσι, αν η κάθαρση του ΡΑΗ είναι 600 ml στο λεπτό, μπορεί να υπολογιστεί ότι η νεφρική ροή πλάσματος θα είναι περίπου 660 ml στο λεπτό.

3.5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΑΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

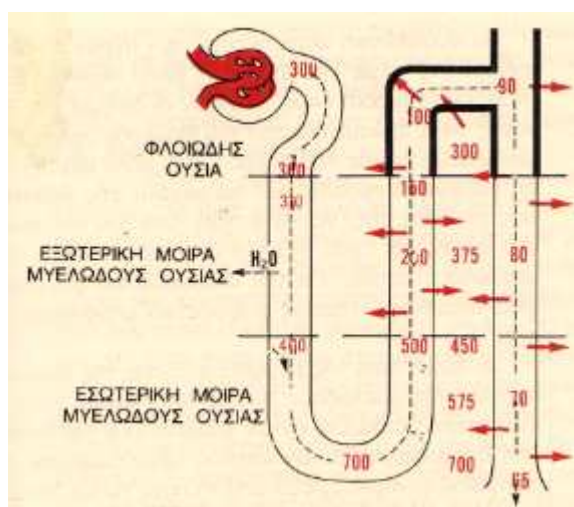
Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΡΑΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ -ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΣΣΕΙΑΣ ΝΕΡΟΥ

Μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του νεφρού είναι ο έλεγχος της ωσμωτικότητας των υγρών του σώματος. Τη λειτουργία αυτή εκτελεί ο νεφρός απεκκρίνοντας στα ούρα επιπλέον ποσότητες είτε νερού, όταν τα υγρά του σώματος είναι πολύ αραιά είτε διαλυτών ουσιών, όταν τα σωματικά υγρά είναι πολύ πυκνά.

Η απέκκριση επιπλέον νερού ή διαλυτών ουσιών από τους νεφρούς ελέγχεται απ την *αντιδιουρητική ορμόνη*, που εκκρίνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Όταν δεν υπάρχει αντιδιουρητική ορμόνη, οι νεφροί απεκκρίνουν υπερβολικές ποσότητες νερού, ενώ όταν η περιεκτικότητα του αίματος σε αντιδιουρητική ορμόνη είναι μεγάλη, αυξάνεται πολύ η συγκέντρωση των απεκκρινόμενων διαλυτών ουσιών. Ας εξηγήσουμε πρώτα το μηχανισμό της απέκκρισης περίσσειας νερού, δηλαδή της παραγωγής αραιών ούρων.

Κατά το σχηματισμό του σπειραματικού διηθήματος στο μαλπιγιανό σωματίο η ωσμωτικότητά του είναι σχεδόν ακριβώς ίδια με του πλάσματος, περίπου 300 mOsm

στο λίτρο. Για να αποβληθεί περίσσεια νερού είναι απαραίτητο να αραιωθεί το διήθημα καθώς θα περνά από τα σωληνάκια. Η αραιώση αυτή πραγματοποιείται με την επαναρρόφιση περισσότερων διαλυτών ουσιών, σε σχέση με το επαναρροφούμενο νερό, διαδικασία που φαίνεται στην Εικόνα 3-5. Τα κόκκινα βέλη, στην εικόνα, αντιπροσωπεύουν τη γρήγορη επαναρρόφιση των διαλυτών ουσιών που βρίσκονται στα σωληνάκια και τα παχύτερα τοιχώματα των πιο απομακρυσμένων τμημάτων του άπω σωληναρίου δείχνουν ότι τα τμήματα αυτά είναι σχετικά μη διαβατά στο νερό όταν στα σωματικά υγρά της κυκλοφορίας δεν υπάρχει αντιδιουρητική ορμόνη.



ΕΙΚΟΝΑ 3-5 . Ο νεφρικός μηχανισμός σχηματισμού αραιών ούρων. Τα τοιχώματα των περιφερικών μοιρών του σωληναριακού συστήματος, που έχουν σχεδιαστεί με πιο παχιά γραμμή, δείχνουν ότι όλα αυτά τα τμήματα των σωληναρίων είναι σχετικά αδιαπέρατα στην επαναρρόφιση νερού όταν δεν υπάρχει αντιδιουρητική ορμόνη. Τα συνεχή βέλη αντιπροσωπεύουν διαδικασίες ενεργητικής απορρόφησης των περισσότερων από τις διαλυτές ουσίες με εξαίρεση τα άχρηστα προϊόντα των ούρων. (οι αριθμοί αντιστοιχούν σε mOsm/l).

Στο «τμήμα αραιώσης» του άπω σωληναρίου (περίπου στο πρώτο μισό του άπω σωληναρίου, αρχίζοντας από το παχύτερο τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle) η απορρόφιση διαλυτών ουσιών οφείλεται κυρίως στην ενεργητική απορρόφιση ιόντων χλωρίου, που προκαλεί παθητική απορρόφιση θετικών ιόντων νατρίου, καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου, λόγω διαφορών ηλεκτρικού δυναμικού. Αντίθετα, στα πιο απομακρυσμένα τμήματα του άπω σωληναρίου και τα αθροιστικά σωληνάκια κύρια δύναμη είναι η ενεργητική μεταφορά ιόντων νατρίου, που κι αυτή προκαλεί παθητική απορρόφιση ανιόντων, κυρίως ιόντων χλωρίου, λόγω διαφορών ηλεκτρικού δυναμικού. Κατά συνέπεια, οι περισσότερες από τις ιοντικές ουσίες των υγρών που περιέχονται στα σωληνάκια επαναρροφούνται πριν το υγρό προχωρήσει,

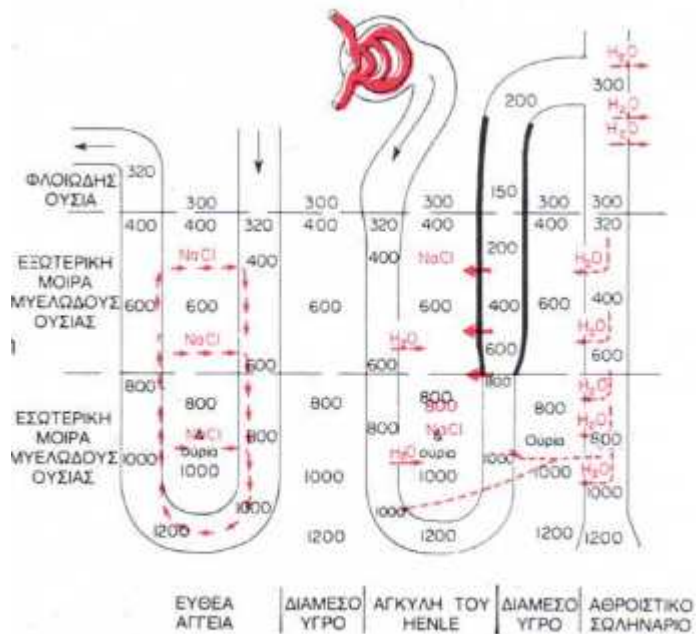
σαν ούρο πια, σ' αυτά τα τελευταία τμήματα του σωληναριακού συστήματος, ενώ το νερό παραμένει στο υγρό κι έτσι τα ούρα γίνονται αραιά. Στην Εικόνα 3-5 πρέπει να δωθεί προσοχή ότι στο τμήμα αραιώσης του άπω σωληναρίου η ωσμωτικότητα του υγρού ελαττώνεται γρήγορα από την αρχική της τιμή των 300 mOsm/l σε 100 περίπου χιλιοστοσμώλια ανά λίτρο στο τελικό τμήμα του άπω σωληναρίου και στα 65-70 mOsm/l στις τελικές μοίρες του αθροιστικού σωληναρίου (μέσα στη μυελώδη ουσία) και στα ούρα.

Για να συνοψίσουμε: η διαδικασία απέκκρισης αραιών ούρων είναι, απλά, διαδικασία απορρόφησης διαλυτών ουσιών από τα τελικά τμήματα των σωληναρίων χωρίς ταυτόχρονη επαναρρόφηση νερού. Αυτό, πάντως, συμβαίνει όταν ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης δεν εκκρίνει αντιδιουρητική ορμόνη.

Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ. ΑΠΟΒΟΛΗ ΠΕΡΙΣΣΕΙΑΣ ΔΙΑΛΥΤΩΝ ΟΥΣΙΩΝ -ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΡΡΕΥΜΑΤΟΣ

Η διαδικασία της συμπύκνωσης των ούρων δεν είναι τόσο απλή όσο της αραιώσης τους. Μερικές φορές, ωστόσο, είναι απαραίτητο να συμπυκνωθούν τα ούρα όσο είναι δυνατό περισσότερο, ώστε ν' αποβληθούν μεγάλες ποσότητες διαλυτών ουσιών με τη μικρότερη δυνατή απώλεια νερού για το σώμα - όταν, π.χ., το άτομο βρεθεί σε έρημο και δεν προσλαμβάνει αρκετή ποσότητα νερού. Οι νεφροί, ευτυχώς, διαθέτουν ένα ειδικό μηχανισμό συμπύκνωσης των ούρων, το λεγόμενο **μηχανισμό αντιρρεύματος**. Ο μηχανισμός αντιρρεύματος στηρίζεται στην ειδική ανατομική διάταξη των αγκυλών του Henle και των ευθέων αγγείων. Στον άνθρωπο, οι αγκύλες του Henle του 1/3 – 1/5 των νεφρώνων προχωρούν βαθιά μέσα στη μυελώδη ουσία και μετά ξαναγυρίζουν στη φλοιώδη. Αυτοί οι νεφρώνες με τις μακριές αγκύλες του Henle ονομάζονται **παραμυελώδεις νεφρώνες**. Παράλληλα με τις αγκύλες του Henle πορεύονται αγκύλες από περισωληναρικά τριχοειδή, που λέγονται **ευθέα αγγεία**, που κι αυτές ξεκινούν από τη φλοιώδη ουσία εισχωρούν βαθιά στη μυελώδη ουσία και ξαναβγαίνουν στη φλοιώδη.

Διάγραμμα της διάταξης αυτής των διάφορων μερών του παραμυελώδους νεφρώνα και των ευθέων αγγείων παρουσιάζει η Εικόνα 3-6.



ΕΙΚΟΝΑ 3-6 . Ο μηχανισμός αντιρρέματος για την συμπύκνωση των ούρων. (οι τιμές αναφέρονται σε mOsm/l).

Υπερωσμωτικότητα του διάμεσου υγρού της μυελώδους ουσίας του νεφρού και μηχανισμοί δημιουργίας της

Πρώτο βήμα για την απέκκριση μεγάλης ποσότητας διαλυτών ουσιών στα ούρα - δηλαδή για την αποβολή πυκνών ούρων - είναι η δημιουργία υπερωσμωτικότητας στο διάμεσο υγρό της μυελώδους ουσίας. Όπως αναφέρεται πιο κάτω, η υπερωσμωτικότητα αυτή είναι απαραίτητη για τη συμπύκνωση των ούρων. Ας δούμε, όμως, πρώτα το μηχανισμό με τον οποίο δημιουργείται αυτή η υπερωσμωτικότητα του διάμεσου ιστού της μυελώδους ουσίας του νεφρού.

Η φυσιολογική ωσμωτικότητα των υγρών σ' όλα, σχεδόν, τα μέρη του σώματος είναι περίπου 300 mOsm/l. Ωστόσο, όπως δείχνουν οι αριθμοί της Εικόνας 3-6, η ωσμωτικότητα του διάμεσου υγρού της μυελώδους ουσίας του νεφρού είναι πολύ μεγαλύτερη και γίνεται προοδευτικά πιο μεγάλη στις βαθύτερες στιβάδες της, για να φτάσει, από 300 που είναι στο φλοιό, σε 1.200 mOsm/l στο πυελικό άκρο της μυελώδους ουσίας. Για την υπερωσμωτικότητα αυτή είναι υπεύθυνοι τέσσερις διαφορετικοί μηχανισμοί, οι έξις:

α. Κύριο αίτιο της μεγάλης αύξησης της ωσμωτικότητας της μυελώδους ουσίας του νεφρού είναι η ενεργητική μεταφορά ιόντων χλωρίου (συν την παθητική απορρόφηση ιόντων νατρίου λόγω διαφοράς ηλεκτρικού δυναμικού) έξω από το παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Τα πολύ έντονα βέλη που διακρίνονται, στην Εικόνα 3-6, σ' αυτό το σωληναριακό τμήμα, αντιπροσωπεύουν αυτή τη μεταφορά ιόντων χλωρίου και νατρίου (καθώς και -σε λιγότερη έκταση - καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου) έξω από το παχύ τμήμα της αγκύλης του Henle και μέσα στο διάμεσο υγρό της εξωτερικής μοίρας της μυελώδους ουσίας, όπου συμπυκνώνονται όλες αυτές οι διαλυτές ουσίες. Όπως αναφέρεται στη συνέχεια, τα ιόντα αυτά μεταφέρονται και πιο κάτω, στην εσωτερική μοίρα της μυελώδους ουσίας, με τα ευθέα αγγεία.

β. Στο διάμεσο υγρό της μυελώδους ουσίας μεταφέρονται ιόντα και από το αθροιστικό σωληνάριο, κυρίως με διαδικασία ενεργητικής μεταφοράς ιόντων νατρίου και ταυτόχρονης - μαζί με το νάτριο - παθητικής απορρόφησης ιόντων χλωρίου λόγω διαφοράς ηλεκτρικού δυναμικού.

γ. Όταν η συγκέντρωση της αντιδιουρητικής ορμόνης στο αίμα είναι μεγάλη, μέσα στο διάμεσο υγρό της μυελώδους ουσίας απορροφούνται και μεγάλες ποσότητες από την ουρία που περιέχεται στο τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου που βρίσκεται στην εσωτερική μοίρα της μυελώδους ουσίας. Ο λόγος, γι' αυτό, είναι ο εξής: όταν υπάρχει αντιδιουρητική ορμόνη, το τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου, που βρίσκεται στην εσωτερική μοίρα της μυελώδους ουσίας, γίνεται μέτρια διαπερατό για την ουρία. Κατά συνέπεια, η συγκέντρωση ουρίας στο διάμεσο υγρό της μυελώδους ουσίας αυξάνεται και σχεδόν εξισώνεται με τη συγκέντρωση της στο αθροιστικό σωληνάριο. Στον άνθρωπο, κατά τη διάρκεια της μέγιστης διέγερσης με αντιδιουρητική ορμόνη η συγκέντρωση αυτή μπορεί να φτάσει στα 400-500 mOsm/l και είναι φανερό ότι αυξάνει πολύ την ωσμωτικότητα του διαμέσου υγρού της εσωτερικής μοίρας της μυελώδους ουσίας.

δ. Ένας τελευταίος μηχανισμός, που αυξάνει την ωσμωτική συγκέντρωση του διαμέσου υγρού της μυελώδους ουσίας, είναι η απορρόφηση ιόντων νατρίου και χλωρίου από το λεπτό τμήμα της αγκύλης του Henle στο διάμεσο ιστό της εσωτερικής μοίρας της μυελώδους ουσίας. Οι περισσότεροι φυσιολόγοι πιστεύουν ότι αυτό πραγματοποιείται με παθητικό μηχανισμό, ως εξής: Όταν η συγκέντρωση της ουρίας (μετά την απορρόφηση της από το αθροιστικό σωληνάριο) στο διάμεσο ιστό

της μυελώδους ουσίας αυξηθεί πολύ, προκαλεί αμέσως ώσμωση νερού έξω από το κατιόν λεπτό σκέλος της αγκύλης του Henle. Έτσι η συγκέντρωση χλωριούχου νατρίου μέσα στο λεπτό σκέλος αυξάνεται σχεδόν στο διπλάσιο της κανονικής, οπότε, εξαιτίας αυτής της μεγάλης συγκέντρωσης, ακολουθεί παθητική διάχυση ιόντων νατρίου και χλωρίου από το λεπτό τμήμα της αγκύλης προς το διάμεσο ιστό.

Συνοψίζοντας, μπορούμε να πούμε ότι στη σημαντική αύξηση της ωσμωτικότητας του διαμέσου υγρού της μυελώδους ουσίας συντελούν τέσσερις, το λιγότερο, παράγοντες: (1) η ενεργητική μεταφορά ιόντων στο διάμεσο ιστό από την παχιά μούρα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, (2) η ενεργητική μεταφορά ιόντων από το αθροιστικό σωληνάριο στο διάμεσο ιστό, (3) η παθητική διάχυση μεγάλης ποσότητας ουρίας από το αθροιστικό σωληνάριο στο διάμεσο ιστό και (4) η απορρόφηση πρόσθετης ποσότητας νατρίου και χλωρίου, πιθανώς επίσης παθητικά (όπως εξηγείται παραπάνω), από το λεπτό τμήμα της αγκύλης του Henle στο διάμεσο ιστό. Τελικό αποτέλεσμα, όταν υπάρχει επάρκεια αντιδιουρητικής ορμόνης, είναι η αύξηση της ωσμωτικότητας του διαμέσου υγρού, η οποία στις νεφρικές θηλές φτάνει στα 1.200-1.400 mOsm/l.

Μηχανισμός αντιρρεύματος στα ευθέα αγγεία

Παραπάνω συζητείται ο μηχανισμός με τον οποίο πραγματοποιείται μεγάλη συγκέντρωση διαλυτών ουσιών στο διάμεσο ιστό της μυελώδους ουσίας. Ωστόσο, χωρίς την ύπαρξη κάποιου ειδικού αγγειακού συστήματος στη μυελώδη ουσία, η αιματική ροή μέσα από το διάμεσο ιστό της θα απομάκρυνε γρήγορα την περίσσεια των διαλυτών ουσιών εμποδίζοντας τη μεγάλη συμπύκνωση τους. Ευτυχώς, η αιματική ροή στη μυελώδη ουσία έχει δύο χαρακτηριστικά, και τα δύο πολύ σημαντικά, που επιτρέπουν τη διατήρηση της υψηλής συγκέντρωσης των διαλυτών ουσιών στα διάμεσα υγρά της μυελώδους ουσίας:

α. Η αιματική ροή στη μυελώδη ουσία είναι πολύ αργή, αντιστοιχεί μόνο στο 1-2% της συνολικής νεφρικής αιματικής ροής. Εξαιτίας αυτής της πολύ αργής κίνησης του αίματος, η απομάκρυνση, μ' αυτό, των διαλυτών ουσιών είναι ελάχιστη.

β. Τα ευθέα αγγεία λειτουργούν ως *σύστημα ανταλλακτικών αντιρρεύματος*, που εμποδίζει την έκπλυση διαλυτών ουσιών από τη μυελώδη ουσία. Το σύστημα αυτό μπορεί να εξηγηθεί με τον έξης τρόπο: μηχανισμός αντιρρεύματος μπορεί να λειτουργήσει όταν υγρό κινείται μέσα σ' ένα μακρύ σωλήνα σχήματος U με τους δύο

βραχίονες του πολύ κοντά μεταξύ τους, έτσι που να είναι εύκολη η ανταλλαγή ανάμεσα τους υγρού και διαλυτών ουσιών. Είναι φανερό ότι κάτι τέτοιο απαιτεί επίσης μεγάλη διαπερατότητα των δύο βραχιόνων του σωλήνα, κάτι που πραγματικά συμβαίνει στα ευθέα αγγεία. Όταν τα υγρά και οι διαλυτές ουσίες που βρίσκονται μέσα στα δύο παράλληλα ρεύματα μπορούν ν' ανταλλάγουν γρήγορα, στην κορυφή της αγκύλης μπορούν να διατηρούνται πάρα πολύ υψηλές συγκεντρώσεις διαλυτών ουσιών, ενώ η έκπλυση και απομάκρυνση τους θα είναι σχετικά ασήμαντη.

Έτσι, στην Εικόνα 3-6, καθώς το αίμα ρέει στα κατιόντα σκέλη των ευθέων αγγείων, από το διάμεσο υγρό διαχέονται ουρία και χλωριούχο νάτριο προς το αίμα, ενώ βγαίνει νερό προς το διάμεσο ιστό. Τα δύο αυτά γεγονότα προκαλούν προοδευτική αύξηση της ωσμωτικότητας στο αίμα ως τη μεγαλύτερη τιμή της, 1.200 mOsm/l, στα άκρα των ευθέων αγγείων. Μετά, καθώς το αίμα προχωρεί στα ανιόντα σκέλη, η μεγάλη ευκολία διάχυσης όλων των μορίων διαμέσου της τριχοειδικής μεμβράνης επιτρέπει την έξοδο όλης σχεδόν της ποσότητας ουρίας και χλωριούχου νατρίου, που είχε μπει στα αγγεία, στο διάμεσο υγρό, με ταυτόχρονη επάνοδο του νερού στο αίμα. Έτσι, όταν τελικά το αίμα εγκαταλείπει τη μυελώδη ουσία, η ωσμωτικότητά του είναι λίγο μόνο μεγαλύτερη από εκείνη που είχε κατά την είσοδο του στα ευθέα αγγεία. Αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής είναι ότι το αίμα που περνά από τα ευθέα αγγεία απομακρύνει μαζί του ελάχιστη μόνο ποσότητα από τις διαλυτές ουσίες που βρίσκονται στη μυελώδη ουσία του νεφρού.

Μηχανισμός της παραγωγής πυκνών ούρων - Ρόλος της αντιδιουρητικής ορμόνης

Μετά την εξήγηση του τρόπου με τον οποίο ο νεφρός δημιουργεί υπερωσμωτικότητα στο διάμεσο ιστό της μυελώδους ουσίας, εξηγείται εύκολα και ο μηχανισμός της παραγωγής πυκνών ούρων, της αποβολής δηλαδή από το σώμα περίσσειας διαλυτών ουσιών από τα σωματικά υγρά με ταυτόχρονη κατακράτηση όσο είναι δυνατό μεγαλύτερης ποσότητας νερού. Όταν τα επίπεδα της **αντιδιουρητικής ορμόνης** στο αίμα είναι υψηλά, το επιθήλιο ολόκληρου του αθροιστικού σωληναρίου (σε μερικά ζωικά είδη και των τελικών τμημάτων του άπω σωληναρίου) γίνεται εξαιρετικά διαπερατό στο νερό. Το φαινόμενο αυτό απεικονίζεται στην Εικόνα 3-6 από τα λεπτά τοιχώματα του αθροιστικού και του τελικού τμήματος του άπω σωληναρίου. Καθώς το υγρό των σωληναρίων ρέει στο αθροιστικό σωληνάριο, το πολύ πυκνό υγρό του διαμέσου ιστού της μυελώδους ουσίας εφελκύει, με ώσμωση, νερό από το

σωληνάριο. Έτσι και το υγρό του αθροιστικού σωληναρίου συμπυκνώνεται πολύ και όταν μπαίνει από τη θηλή στη νεφρική πύελο η συγκέντρωση του είναι περίπου 1.200 mOsm/l, δηλαδή σχεδόν ακριβώς ίση με την ωσμωτικότητα των διαλυτών ουσιών του διάμεσου ιστού της μυελώδους ουσίας κοντά στη θηλή.

3.6 ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΟΥΡΙΑΣ

Το σώμα σχηματίζει κάθε μέρα κατά μέσο όρο 25-30 γραμμάρια ουρίας. Η ποσότητα αυτή γίνεται μεγαλύτερη όταν η διαίτα του άτομου είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, ενώ μειώνεται στην αντίθετη περίπτωση. Όλη αυτή η ουρία θα πρέπει να αποβληθεί στα ούρα, αλλιώς θα αθροισθεί στα υγρά του σώματος. Οι φυσιολογικές τιμές της ουρίας στο πλάσμα είναι περίπου 26 mg/100 ml, σε σπάνιες όμως περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί συγκεντρώσεις ακόμα και 800 mg/100 ml.

Οι δύο κυριότεροι παράγοντες που καθορίζουν το ρυθμό απέκκρισης της ουρίας είναι (1) η συγκέντρωση της ουρίας στο πλάσμα και (2) ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης. Και οι δύο αυτοί παράγοντες αυξάνουν την απέκκριση της ουρίας κυρίως επειδή η ποσότητα (φόρτος) της ουρίας που μπαίνει στα εγγύς σωληνάκια είναι ίση με το γινόμενο της συγκέντρωσης της στο πλάσμα επί το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Και, γενικά, η ποσότητα της ουρίας που περνά από τα σωληνάκια στα ούρα αντιστοιχεί στα 50-60% περίπου της ποσότητας ουρίας που μπαίνει στα εγγύς σωληνάκια.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ

Επαναρρόφηση του νατρίου από τα εγγύς σωληνάκια και τις αγκύλες του Henle.

Στις προηγούμενες σελίδες αυτού του κεφαλαίου αναφέρεται ότι 65% περίπου του σπειραματικού διηθήματος επαναρροφάται στα εγγύς σωληνάκια. Η επαναρρόφηση αυτή οφείλεται κυρίως στην ενεργητική μεταφορά νατρίου διαμέσου του επιθηλίου του εγγύς σωληναρίου. Όταν το νάτριο επαναρροφάται, προκαλεί και διάχυση αρνητικών ιόντων διαμέσου της μεμβράνης, και η αθροιστική επαναρρόφηση ιόντων αυξάνει την ωσμωτική πίεση που, με τη σειρά της, προκαλεί και μετακίνηση νερού διαμέσου των μεμβρανών. Επίσης το επιθήλιο είναι διαπερατό στο νερό κι έτσι επαναρροφούνται ίδιες σχεδόν αναλογίες νερού και ιόντων νατρίου.

Στα λεπτά τμήματα των αγκυλών του Henle απορροφάται πολύ μικρή ποσότητα νατρίου και νερού. Στα τμήματα, όμως, αραιώσης των άπω σωληναρίων η ενεργητική μεταφορά ιόντων χλωρίου προκαλεί (όπως εξηγείται παραπάνω) ταυτόχρονη απορρόφηση νατρίου (και άλλων θετικών ιόντων). Κατά συνέπεια, οι συγκεντρώσεις νατρίου και χλωρίου στο υγρό του άπω σωληναρίου πολλές φορές ελαττώνονται ως το $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{5}$ των αντίστοιχων συγκεντρώσεων τους στο αρχικό πειραματικό διήθημα. Έτσι, κατά μέσο όρο, όταν το υγρό φτάνει στα άπω σωληνάκια, περιέχει λιγότερο από το 10% του χλωριούχου νατρίου του αρχικού πειραματικού διηθήματος.

Επαναρρόφηση του νατρίου στα τελικά τμήματα των άπω σωληναρίων και τα αθροιστικά σωληνάκια - Ρόλος της αλδοστερόνης.

Η επαναρρόφηση του νατρίου στα τελικά τμήματα των άπω σωληναρίων και τα αθροιστικά σωληνάκια παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις και εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα της *αλδοστερόνης*, ορμόνης του φλοιού των επινεφριδίων. Όταν η αλδοστερόνη κυκλοφορεί σε μεγάλες ποσότητες, και τα τελευταία σχεδόν υπολείμματα του νατρίου των σωληναρίων επαναρροφούνται από τα τελικά τμήματα των άπω σωληναρίων και τα αθροιστικά σωληνάκια, ώστε, ουσιαστικά, στα ούρα να μη βγαίνει καθόλου νάτριο. Έτσι, η απέκκριση του νατρίου μπορεί να φτάνει μόλις στο 1/10 του γραμμαρίου την ημέρα ή και να είναι 30-40 γραμμάρια. Αυτή η ικανότητα του σωληναριακού συστήματος να επαναρροφά σχεδόν όλο το νάτριο που διηθείται στα πειράματα είναι πολύ σπουδαία, αν αναλογιστεί κανείς ότι στο πειραματικό διήθημα μπαίνει κάθε μέρα σχεδόν δεκαπλάσιο νάτριο από όσο βρίσκεται σ' όλο το σώμα.

Μηχανισμός με τον οποίο η αλδοστερόνη αυξάνει τη διακίνηση νατρίου και καλίου.

Η αλδοστερόνη μπαίνοντας στα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων συνδέεται με μια *πρωτεΐνη υποδοχέα*: σε μερικά λεπτά, το σύμπλεγμα αυτό διαχέεται μέσα στον πυρήνα όπου ενεργοποιεί μόρια DNA ώστε να σχηματίσουν ένα ή περισσότερους τύπους αγγελιαφόρου RNA. Το τελευταίο πιστεύεται ότι προκαλεί το σχηματισμό πρωτεϊνικών φορέων ή πρωτεϊνικών ενζύμων αναγκαίων για τη διαδικασία της διακίνησης του νατρίου.

Φυσιολογικά, κατά τα πρώτα 45 λεπτά της χορήγησης της η αλδοστερόνη δεν επιδρά στη διακίνηση του νατρίου. Μετά απ' αυτό το διάστημα αρχίζουν να κάνουν την

εμφάνιση τους στα επιθηλιακά κύτταρα οι ειδικές πρωτεΐνες που έχουν σημασία για τη διακίνηση του νατρίου, η οποία αυξάνεται προοδευτικά στη διάρκεια των λίγων επόμενων ωρών.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΛΙΟΥ

Διακίνηση του καλίου στα εγγύς σωληνάκια και στις αγκύλες του Henle.

Η διακίνηση του καλίου στα εγγύς σωληνάκια και τις αγκύλες του Henle γίνεται σχεδόν παράλληλα με τη διακίνηση του νατρίου. Δηλαδή, τόσο το κάλιο όσο και το νάτριο μεταφέρονται από το σωληνάριο στο αίμα. Έτσι 65% περίπου από το κάλιο του πειραματικού διηθήματος απορροφάται στα εγγύς σωληνάκια (όπως και το νάτριο), ενώ ένα άλλο ποσοστό 25% απορροφάται στο τμήμα αραιώσης των άπω σωληναρίων, ώστε, όταν το σωληναριακό υγρό φτάνει στο τελικό τμήμα των άπω σωληναρίων, η τελική ποσότητα καλίου που αποδίδεται σ' αυτό κάθε λεπτό είναι λιγότερη από 10% της ποσότητας που περιείχε αρχικά το πειραματικό διήθημα (όπως συμβαίνει και με το νάτριο).

Ενεργητική έκκριση καλίου στο τελικό τμήμα των άπω σωληναρίων και τα αθροιστικά σωληνάκια - Ρόλος της αλδοστερόνης.

Στο τελικό τμήμα του άπω σωληναρίου και το αθροιστικό σωληνάριο το κάλιο δεν απορροφάται πια μαζί με το νάτριο αλλά, αντίθετα, εκκρίνεται μέσα στα σωληνάκια. Ο λόγος γι' αυτό είναι ότι όταν το νάτριο μεταφέρεται από τα σωληνάκια στο περισωληναριακό υγρό, ταυτόχρονα μεταφέρεται κάλιο προς την αντίθετη κατεύθυνση. Επιπλέον, τη μεταφορά αυτή του καλίου διεγείρει η αλδοστερόνη στον ίδιο βαθμό που διεγείρει και τη μεταφορά του νατρίου.

Η εκκριτική μεταφορά καλίου στα άπω σωληνάκια έχει πολύ μεγάλη σημασία για τον έλεγχο της συγκέντρωσης του στο πλάσμα, για τον εξής απλό λόγο: Η συνολική ποσότητα καλίου που αποδίδεται κάθε μέρα από τις αγκύλες του Henle στα άπω σωληνάκια είναι μόνο 70 mEq περίπου. Ωστόσο, φυσιολογικά ο άνθρωπος παίρνει καθημερινά με τη διατροφή του μεγαλύτερη από την παραπάνω ποσότητα καλίου, μερικές φορές μάλιστα παίρνει αρκετές εκατοντάδες mEq την ημέρα. Έτσι, ακόμα κι αν ολόκληρη η ποσότητα των 70 mEq του άπω σωληναρίου έβγαινε στα ούρα, η αποβολή του καλίου δε θα ήταν αρκετή. Η απομάκρυνση λοιπόν της περίσσειας καλίου με ενεργητική έκκριση έχει βασική σημασία, γιατί αν αυτή δεν γινόταν θα ήταν δυνατό να προκληθεί θάνατος από δηλητηρίαση με κάλιο. Και πραγματικά, όταν

η συγκέντρωση του καλίου αυξηθεί από τα φυσιολογικά επίπεδα των 4-5 mEq/l στα 8 mEq/l, εμφανίζονται συνήθως καρδιακές αρρυθμίες, ενώ ακόμη μεγαλύτερες συγκεντρώσεις είναι δυνατό να οδηγήσουν σε θάνατο από καρδιακή ανακοπή.

ΟΓΚΟΣ ΤΩΝ ΑΠΟΒΑΛΛΟΜΕΝΩΝ ΥΓΡΩΝ

Ως το σημείο αυτό εξετάστηκαν οι ενδονεφρικοί μηχανισμοί που καθορίζουν τις συγκεντρώσεις διάφορων ουσιών - νερού, ουρίας, νατρίου και καλίου -στα ούρα. Θα πρέπει, τώρα, να εξεταστούν και οι παράγοντες που καθορίζουν τον όγκο των υγρών που αποβάλλονται.

Σπειραματοσωληναριακό ισοζύγιο και η σχέση του με τον όγκο των αποβαλλόμενων υγρών

Με τον όρο *σπειραματοσωληναριακό ισοζύγιο* οι περισσότεροι φυσιολόγοι εννοούν ότι, όταν αυξάνεται η σπειραματική διήθηση, ολόκληρη η ποσότητα του επιπλέον διηθήματος επαναρροφάται και δεν αποβάλλεται στα ούρα. Αυτό είναι ό,τι περίπου συμβαίνει στον υγιή νεφρό και έτσι συνήθως λέγεται ότι φυσιολογικά ο νεφρός υπακούει στην αρχή του σπειραματοσωληναριακού ισοζυγίου.

Παρόλα αυτά, σύμφωνα με πολύ ακριβείς μετρήσεις, σπειραματοσωληναριακό ισοζύγιο 100% παρατηρείται πολύ σπάνια. Για παράδειγμα, στον πίνακα 3-1 δίνονται οι κατά προσέγγιση τιμές του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, του ρυθμού της επαναρρόφησης και του ρυθμού της παραγωγής ούρων του μέσου ενηλίκου:

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-1.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ml)	Ρυθμός σωληναριακής επαναρρόφησης (ml)	Ρυθμός παραγωγής ούρων (ml)
50	49.8	0.2
75	74.7	0.3
100	99.5	0.5
125	124.0	1.0
150	145.0	5.0
175	163.0	12.0

Αν εξετάσουμε τους παραπάνω αριθμούς κριτικά, βλέπουμε ότι ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης φαίνεται πραγματικά να μεταβάλλεται πολύ παράλληλα με το ρυθμό της σωληναριακής επαναρρόφησης. Αντίθετα, ο βαθμός της μεταξύ τους διαφοράς προκαλεί πολύ μεγαλύτερη μεταβολή της παραγωγής ούρων αναλογικά μ' αυτή που παρατηρείται είτε στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης είτε στο ρυθμό σωληναριακής επαναρρόφησης. Ας δούμε, για παράδειγμα, την αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης από τα 100 στα 150 ml/min. Ο ρυθμός της σωληναριακής επαναρρόφησης αυξάνεται από 99,5 ml/min σε 145, αντιπροσωπεύοντας μια μικρή, μόνο, διαταραχή του σπειραματοσωληναριακού ισοζυγίου. Αυτή, ωστόσο, η κατά 50% αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης προκαλεί αύξηση του ρυθμού της παραγωγής ούρων κατά 1000%! Έτσι, ακόμα και μια μικρή διαταραχή του σπειραματοσωληναριακού ισοζυγίου οδηγεί, όταν ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης αυξάνεται, σε τεράστια αύξηση της παραγωγής ούρων. Εξίσου μεγάλες διακυμάνσεις στην παραγωγή ούρων μπορούν επίσης να προκαλέσουν και οι ανεπαίσθητες ακόμα διακυμάνσεις του ρυθμού της επαναρρόφησης του υγρού των σωληναρίων.

Κατά συνέπεια, οι διάφοροι παράγοντες που μπορούν να μεταβάλλουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης ή της σωληναριακής επαναρρόφησης είναι οι ίδιοι παράγοντες που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισμό του όγκου των αποβαλλόμενων υγρών. Οι πέντε σπουδαιότεροι από τους παράγοντες αυτούς αναφέρονται αμέσως παρακάτω.

1. Επίδραση της κάθαρσης ωσμωτικά δραστικών ουσιών στον όγκο των αποβαλλόμενων υγρών.

Όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα των ωσμωτικά δραστικών ουσιών που *δεν επαναρροφούνται* από τα σωληνάκια, τόσο μεγαλύτερη είναι και η ποσότητα του νερού που επίσης *δεν επαναρροφάται*. Μ' άλλα λόγια, όταν η ωσμωτικότητα των ουσιών είναι μεγάλη, ο όγκος του νερού που περιέχεται στα ούρα συνήθως αυξάνει κατά το ίδιο περίπου ποσοστό. Το γεγονός αυτό ονομάζεται *ωσμωτική διούρηση*. Ένας ιδιαίτερα ενδιαφέρων τύπος ωσμωτικής διούρησης παρατηρείται στο σακχαρώδη διαβήτη, όπου τα εγγύς σωληνάκια δεν μπορούν να επαναρροφήσουν ολόκληρη την ποσότητα της γλυκόζης, όπως συμβαίνει φυσιολογικά. Αντίθετα, η

γλυκόζη, που δεν επαναρροφάται, περνά από όλο το σύστημα των σωληναρίων μεταφέροντας μαζί της ένα μεγάλο μέρος από το νερό που περιέχουν. Έτσι, στο σακχαρώδη διαβήτη («διαβήτης» σημαίνει διούρηση) η παραγωγή ούρων αυξάνει μερικές φορές ως τα 4-5 λίτρα τη μέρα.

2. Επίδραση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του πλάσματος στον όγκο των αποβαλλόμενων υγρών. Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον όγκο των υγρών που αποβάλλονται είναι η κολλοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος. Η απότομη αύξηση της ελαττώνει αμέσως το ρυθμό της αποβολής υγρών, για δύο λόγους: η αύξηση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του πλάσματος προκαλεί (1) *ελάττωση* του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και (2) *αύξηση* της σωληναριακής επαναρρόφησης. Οι δύο αυτές επιδράσεις μαζί ελαττώνουν σε μεγάλο βαθμό τον όγκο των ούρων που απεκκρίνονται.

3. Επίδραση της διέγερσης του συμπαθητικού στον όγκο των αποβαλλόμενων υγρών.

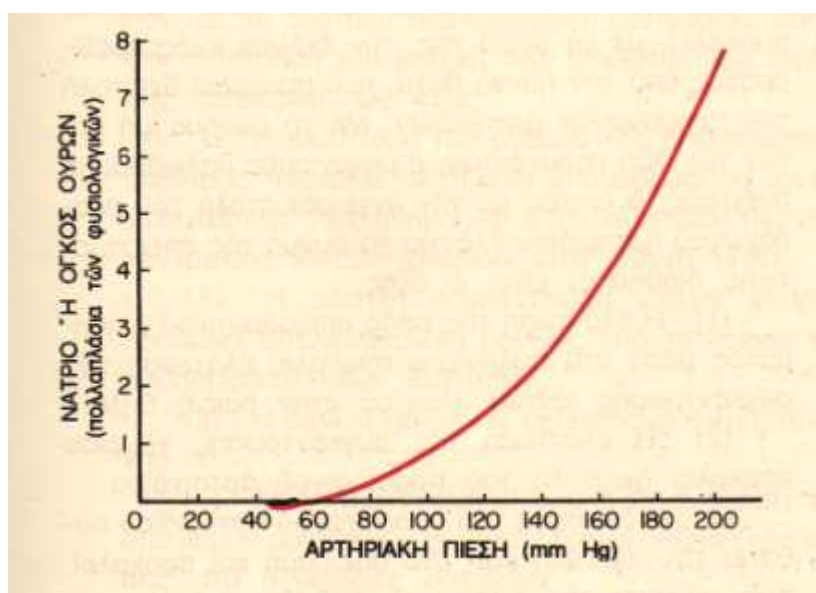
Η διέγερση του συμπαθητικού επιδρά ιδιαίτερα έντονα στους νεφρούς, προκαλώντας σύσπαση των προσαγωγών αρτηριδίων του νεφρώνα, με αποτέλεσμα μεγάλη ελάττωση της σπειραματικής πίεσης και, άρα, του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ελάττωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης προκαλεί ελάττωση και της παραγωγής ούρων, συχνά μάλιστα μέχρι και το δεκαπλάσιο, λόγω της ελαφράς διαταραχής του σπειραματοσωληναριακού ισοζυγίου που, όπως περιγράφεται πιο πάνω, συμβαίνει ακόμα και φυσιολογικά.

Αντίστροφα, η ελάττωση της διέγερσης του συμπαθητικού κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα προκαλεί μικρού βαθμού διαστολή των προσαγωγών αρτηριδίων που έχει ως αποτέλεσμα μια μικρή αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Κατά συνέπεια η ελάττωση της διέγερσης του συμπαθητικού οδηγεί σε αύξηση του όγκου των ούρων που αποβάλλονται.

4. Επίδραση της αρτηριακής πίεσης στον όγκο των αποβαλλόμενων υγρών.

Η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στους νεφρούς προκαλεί σημαντική μεταβολή του ρυθμού της παραγωγής ούρων, ακόμα κι αν όλοι οι άλλοι παράγοντες μένουν σταθεροί. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 24-9, όταν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί από 100 σε 200 mm Hg, η παραγωγή ούρων περίπου επταπλασιάζεται. Αντίστροφα, όταν η αρτηριακή πίεση ελαττωθεί από 100 σε 60 mm Hg, η αποβολή ούρων μηδενίζεται ή

γίνεται σχεδόν μηδέν. Η αύξηση της παραγωγής ούρων είναι συνέπεια δύο ξεχωριστών φαινομένων: (1) Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης συνεπάγεται αύξηση της σπειραματικής πίεσης κι αυτή, με τη σειρά της, προκαλεί αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, που οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής ούρων. (2) Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης έχει ως αποτέλεσμα και αύξηση της πίεσης στα περισωληναριακά τριχοειδή κι έτσι οδηγεί σε ελάττωση της σωληναριακής επαναρρόφησης. Ο συνδυασμός των δύο αυτών φαινομένων προκαλεί σημαντική διαταραχή του σπειραματοσωληναριακού ισοζυγίου και, κατά συνέπεια, οδηγεί στη σημαντική αύξηση της παραγωγής ούρων που παρατηρείται στην Εικόνα 3-7.



ΕΙΚΟΝΑ 3-7 . Επίδραση των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης στην παραγωγή ούρων.

5. Επίδραση της αντιδιουρητικής ορμόνης στον όγκο των αποβαλλόμενων υγρών. Όταν το σύστημα υποθαλάμου-οπίσθιας υπόφυσης εκκρίνει μεγάλη ποσότητα αντιδιουρητικής ορμόνης, παρατηρείται γρήγορη ελάττωση του όγκου των ούρων. Η ελάττωση αυτή οφείλεται στο ότι η αντιδιουρητική ορμόνη προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης νερού από τα αθροιστικά σωληνάκια και ίσως κάποιου μικρού βαθμού επαναρρόφηση και από τα τελικά τμήματα των άπω σωληναρίων. Έτσι ο όγκος των ούρων που αποβάλλονται είναι μικρότερος και τα ούρα πολύ πυκνά.

Η έκκριση, πάντως, περίσσειας αντιδιουρητικής ορμόνης για μεγάλες χρονικές περιόδους δεν συνοδεύεται από διατήρηση της παραπάνω οξείας επίδρασης.

Μηχανισμός με τον οποίο η αντιδιουρητική ορμόνη αυξάνει την επαναρρόφηση νερού.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η αντιδιουρητική ορμόνη αυξάνει την επαναρρόφηση νερού από τα αθροιστικά σωληνάκια δεν είναι γνωστός. Ωστόσο, τεκμηριωμένα στοιχεία γύρω από το μηχανισμό αυτό είναι τα εξής: Η δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης στα επιθηλιακά κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων οδηγεί στην ενεργοποίηση του ενζύμου *αδενυλική κυκλάση* στην περισωληναριακή πλευρά της μεμβράνης τους με αποτέλεσμα σχηματισμό κυκλικού AMP στο κυτταρόπλασμα. Η αύξηση του κυκλικού AMP συνοδεύεται - για λόγους άγνωστους μέχρι σήμερα - από σημαντική αύξηση της διαπερατότητας για το νερό στην πλευρά της μεμβράνης των επιθηλίων που βρίσκεται προς τον αυλό του σωληναρίου, με συνέπεια την αύξηση της επαναρρόφησης νερού από τα αθροιστικά σωληνάκια.

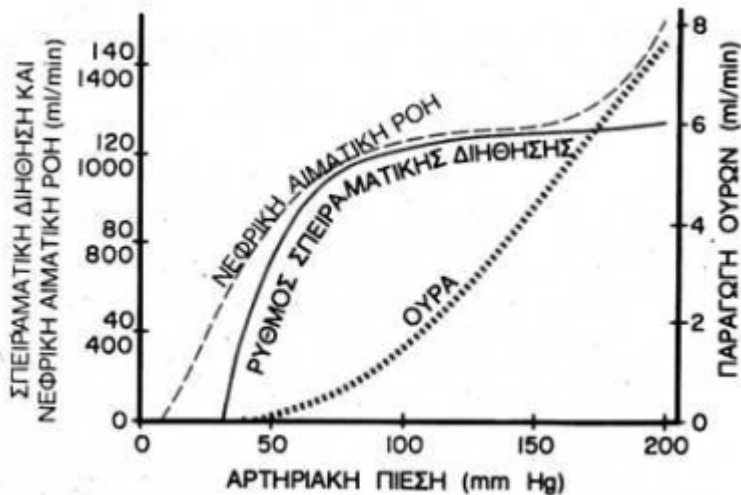
3.7 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ

Η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης, έστω κι αν προκαλεί σημαντική μεταβολή της παραγωγής ούρων, μπορεί να κυμαίνεται από 75 ως 160 mm Hg και όμως να προκαλεί πολύ μικρή μεταβολή του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Το φαινόμενο αυτό, που παρουσιάζεται στην Εικόνα 3-8, ονομάζεται *αυτορρύθμιση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης* και είναι σημαντικό γιατί για να λειτουργήσει ο νεφρώνας χρειάζεται ένα άριστο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Ακόμα και μεταβολή του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης μόνο κατά +5% μπορεί να έχει έντονη επίδραση και να προκαλέσει, αντίστοιχα, μεγάλη απώλεια υγρών στα ούρα ή πολύ περιορισμένη απέκκριση άχρηστων προϊόντων.

Μηχανισμός της αυτορρύθμισης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης - Σωληναριοσπειραματική παλίνδρομη ρύθμιση

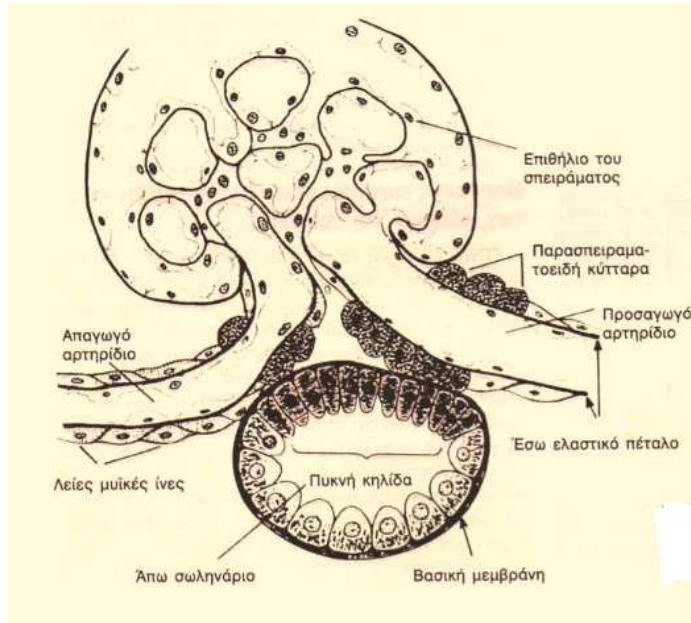
Κάθε νεφρώνας είναι (ευτυχώς) εφοδιασμένος όχι με ένα αλλά με *δύο* ειδικούς μηχανισμούς παλίνδρομης ρύθμισης που συνδυάζονται και εξασφαλίζουν τον απαραίτητο βαθμό αυτορρύθμισης της σπειραματικής διήθησης.



ΕΙΚΟΝΑ 3-8. Αυτορρύθμιση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής όταν αυξάνεται η αρτηριακή πίεση χωρίς να αυτορρυθμίζεται η ροή ούρων.

Οι δύο αυτοί μηχανισμοί είναι: (1) ο *μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης της αγγειοδιαστολής του προσαγωγού αρτηριδίου* και (2) ο *μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης της αγγειοσυστολής του απαγωγού αρτηριδίου*. Ο συνδυασμός αυτών των μηχανισμών λέγεται *σωληναριοσπειραματική παλίνδρομη ρύθμιση*. Η διαδικασία της παλίνδρομης ρύθμισης πραγματοποιείται αποκλειστικά ή σχεδόν αποκλειστικά στην παρασπειραματική συσκευή που έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

Η παρασπειραματική συσκευή. Στην Εικόνα 3-9, που απεικονίζει την παρασπειραματική συσκευή, το άπω σωληνάριο διακρίνεται να περνά μέσα από τη γωνία που σχηματίζουν το προσαγωγό και το απαγωγό αρτηρίδιο συνορεύοντας, στην πραγματικότητα, και με τα δύο τους. Εκτός απ' αυτό, επιθηλιακά κύτταρα του άπω σωληναρίου που έρχονται σε επαφή με τα αρτηρίδια είναι πυκνότερα από τα υπόλοιπα σωληναριακά κύτταρα και όλα μαζί ονομάζονται *πυκνή θηλή*. Η θέση της πυκνής θηλής στο άπω σωληνάριο βρίσκεται περίπου στη μέση του τμήματος αραίωσης, στο ανώτερο άκρο της παχιάς μοίρας του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Στις θέσεις όπου τα λεία μυϊκά κύτταρα του προσαγωγού και του απαγωγού αρτηριδίου έρχονται σε επαφή με την πυκνή θηλή είναι διογκωμένα και περιέχουν σκοτεινόχρωμα κοκκία. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται *παρασπειραματικά* (JG) και τα κοκκία τους περιέχουν κυρίως αδρανή ρενίνη.



ΕΙΚΟΝΑ 3-9. Υφή της παρασπειραματικής συσκευής που δείχνει τον πιθανό ρόλο της στον έλεγχο της λειτουργίας των νεφρών με παλίνδρομη ρύθμιση.

Ο μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης της αγγειοδιαστολής του προσαγωγού αρτηριδίου.

Όταν ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης είναι βραδύς δίνει τη δυνατότητα αυξημένης επαναρρόφησης χλωρίου στα σωληνάρια, ελαττώνοντας, μ' αυτόν τον τρόπο, τη συγκέντρωση ιόντων χλωρίου στην πυκνή θηλή. Η ελάττωση αυτή των ιόντων χλωρίου προκαλεί, με τη σειρά της, την έκλυση ενός ερεθίσματος από την πυκνή θηλή, που προκαλεί διαστολή των προσαγωγών αρτηριδίων. Με το συνδυασμό αυτών των δύο παραγόντων, ο μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης, ο οποίος με την αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου ελέγχει το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης, είναι ο έξης:

- (1) Η ελάττωση της ροής του σπειραματικού διηθήματος μέσα στα σωληνάρια προκαλεί ελάττωση συγκέντρωσης ιόντων χλωρίου στην πυκνή θηλή.
- (2) Η ελάττωση της συγκέντρωσης χλωρίου προκαλεί διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου.
- (3) Η διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου αυξάνει την αιματική ροή στο σπείραμα και προκαλεί έτσι, αύξηση της σπειραματικής πίεσης.
- (4) Η αύξηση της σπειραματικής πίεσης συνεπάγεται αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης στο αναγκαίο επίπεδο.

Ο μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης της αγγειοσύσπασης του απαγωγού αρτηριδίου.

Η παρουσία μικρής ποσότητας ιόντων χλωρίου στην πυκνή θηλή πιστεύεται ότι προκαλεί και απελευθέρωση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα και, στη συνέχεια, σχηματισμό αγγειοτενσίνης. Η τελευταία προκαλεί κυρίως σύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου, που είναι περισσότερο ευαίσθητο από το προσαγωγό στην αγγειοτενσίνη II.

Έχοντας υπόψη τα παραπάνω, μπορούμε να περιγράψουμε το μηχανισμό παλίνδρομης ρύθμισης που, με τη συστολή του απαγωγού αρτηριδίου, βοηθά στη διατήρηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης σταθερού, ως εξής:

- (1) Η ελάττωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης προκαλεί αυξημένη επαναρρόφηση ιόντων χλωρίου από το διήθημα και, έτσι, ελάττωση της συγκέντρωσης ιόντων χλωρίου στην πυκνή θηλή.
- (2) Η χαμηλή συγκέντρωση ιόντων χλωρίου προκαλεί απελευθέρωση ρενίνης από τα κοκκία των παρασπειραματικών κυττάρων.
- (3) Η ρενίνη προκαλεί σχηματισμό αγγειοτενσίνης II.
- (4) Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί σύσπαση των απαγωγών αρτηριδίων με αποτέλεσμα αύξηση της πίεσης στο αγγειώδες σπείραμα.
- (5) Η αύξηση της πίεσης συνεπάγεται επάνοδο του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης στο φυσιολογικό.

Βλέπουμε, λοιπόν, ότι υπάρχει ένας ακόμα μηχανισμός αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης που βοηθά ώστε ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης να διατηρείται πολύ σταθερός: ο μηχανισμός αυτός συστέλλει τα απαγωγά αρτηρίδια την ίδια ώρα που ο μηχανισμός αγγειοδιαστολής των προσαγωγών αρτηριδίων, που αναφέρεται πιο πάνω, προκαλεί διαστολή των προσαγωγών αρτηριδίων. Όταν οι δύο αυτοί μηχανισμοί λειτουργούν ταυτόχρονα, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης αυξάνει κατά μικρό μόνο ποσοστό, ακόμα κι όταν η αρτηριακή πίεση διακυμαίνεται μέσα στα όρια των 75-160 mm Hg.

ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ

Όταν η αρτηριακή πίεση μεταβάλλεται για διάστημα λίγων λεπτών, αυτορυθμίζεται ταυτόχρονα η νεφρική αιματική ροή και ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης. Αυτό απεικονίζεται στην Εικόνα 3-8, όπου η νεφρική αιματική ροή παρουσιάζεται σχετικά σταθερή όταν η αρτηριακή πίεση είναι μεταξύ 70 και 160 mm Hg.

Την αυτορρύθμιση της νεφρικής αιματικής ροής προκαλεί ο μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης της αγγειοδιαστολής του προσαγωγού αρτηριδίου. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί με τον εξής τρόπο: Όταν η νεφρική αιματική ροή ελαττωθεί πολύ, η πίεση στα σπειράματα πέφτει, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται πολύ και ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης. Συνακόλουθα ο μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης προκαλεί διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου και επαναφορά του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης στο φυσιολογικό. Ταυτόχρονα η αγγειοδιαστολή αυξάνει και την αιματική ροή προς τα φυσιολογικά επίπεδα παρά τη χαμηλή αρτηριακή πίεση.

ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΥΣΠΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΠΑΓΩΓΟΥ ΑΡΤΗΡΙΔΙΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΚΡΑΤΗΣΗ ΝΕΡΟΥ ΚΑΙ NaCl ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΠΟΒΟΛΗ ΟΥΡΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΟΤΑΣΗ

Ο μηχανισμός αγγειοσύσπασης του απαγωγού αρτηριδίου όχι μόνο βοηθά στη διατήρηση της σπειραματικής διήθησης φυσιολογικής σε περίπτωση μεγάλης πτώσης της αρτηριακής πίεσης αλλά και αποτελεί ένα μέσο έλεγχου της απέκκρισης ούριας ανεξάρτητο από την απέκκριση νερού και αλατιού. Κατά την αρτηριακή υπόταση η διατήρηση μέσα στο σώμα κατά το δυνατό μεγαλύτερης ποσότητας νερού και αλατιού έχει πολύ μεγάλη σημασία. Εξίσου όμως σημαντική είναι και η συνέχιση της απέκκρισης των άχρηστων μεταβολικών προϊόντων, από τα οποία το πιο άφθονο είναι η ουρία. Ας δούμε, λοιπόν, πως πραγματοποιείται αυτός ο συνδυασμός.

Πιο πάνω αναφέρεται ότι ο ρυθμός της αποβολής της ούριας είναι σχεδόν απευθείας ανάλογος με το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Κατά συνέπεια, για όσο διάστημα ο μηχανισμός σύσπασης του απαγωγού αρτηριδίου μπορεί να διατηρήσει τη σπειραματική διήθηση σε υψηλά επίπεδα, ακόμα κι αν η αρτηριακή πίεση είναι χαμηλή, οι ποσότητες της ουρίας, που θ' αποβάλλονται στα ούρα, θα είναι σχεδόν

φυσιολογικές. Έτσι, υπόταση της τάξης των 65-75 mm Hg δεν προκαλεί σημαντική κατακράτηση ούριας.

Κατά την υπόταση, έξαλλου, η συγκέντρωση αγγειοτενσίνης II στους νεφρούς και την κυκλοφορία προκαλεί σημαντική κατακράτηση νερού και διάφορων ιόντων - νατρίου, χλωρίου, καλίου και άλλων -από τους νεφρούς, εξασφαλίζοντας έτσι την κατακράτηση νερού και ιόντων παρά το γεγονός ότι η ουρία εξακολουθεί να απεκκρίνεται.

Είναι πιθανό ότι η αγγειοτενσίνη προκαλεί κατακράτηση νερού και ιόντων με τον εξής μηχανισμό: αυξάνει την αντίσταση των νεφρικών αρτηριδίων, που συνεπάγεται ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής και, άρα, της πίεσης στα περισωληναριακά τριχοειδή, με αποτέλεσμα - όπως αναφέρεται παραπάνω -αύξηση του ρυθμού της αναρρόφησης νερού και ηλεκτρολυτών από τα νεφρικά σωληνάκια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΩΝ

4.1 ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νόσοι του σπειράματος προσβάλλουν εκατομμύρια ανθρώπους στις ΗΠΑ και παγκοσμίως. Στις ΗΠΑ το 1998, πάνω από 200.000 άτομα βρίσκονταν στα προγράμματα νεφροπάθειας τελικού σταδίου (ΝΤΣ) σαν αποτέλεσμα νεφρικής προσβολής κυρίως από σπειραματική νόσο. Η διαβητική νεφρική βλάβη μόνο, προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους και είναι η κύρια αιτία ΝΤΣ στις ΗΠΑ, κοστίζοντας στην κυβέρνηση δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως. Οι σπειραματοπάθειες που σχετίζονται με λοιμώδη νοσήματα, όπως η ελονοσία και η σχιστοσωμίαση, αποτελούν μέγιστο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Και στις ΗΠΑ και αλλού, τα επείγοντα προβλήματα σπειραματοπάθειας από ιούς, όπως αυτός του AIDS και της ηπατίτιδας Β και C, συντείνουν σε νέα παρακολούθηση των ασθενών και των μηχανισμών σπειραματικής βλάβης. Οι κλινικές εκδηλώσεις της σπειραματικής βλάβης ποικίλλουν από την ασυμπτωματική μικροσκοπική αιματοουρία και λευκωματινουρία ως την απότομη ολιγουρία και βαριά νεφρική ανεπάρκεια. Άλλοι ασθενείς εμφανίζουν μαζική κατακράτηση υγρών με περιφερικό και περιοφθαλμικό οίδημα σαν προεξάρχοντα σημεία και συμπτώματα σπειραματικής βλάβης, ενώ άλλοι εκδηλώνουν τα αργά ύπουλα σημεία και συμπτώματα της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Οι μηχανισμοί πρόκλησης σπειραματικής βλάβης ποικίλλουν αρκετά. Παρόλο που μερικοί κοινοί μηχανισμοί μπορεί να αποτελούν τη βάση της αιματοουρίας και της πρωτεϊνουρίας (π.χ. απώλεια του σπειραματικού φραγμού φορτίου), η αρχική διαδικασία πρόκλησης της βλάβης δεν είναι πάντα η ίδια. Σε μερικές σπειραματικές διαταραχές, όπως στο διαβήτη και την αμυλοείδωση, υπάρχουν δομικές και βιοχημικές μεταβολές στο τοίχωμα των τριχοειδών του σπειράματος. Σε άλλες, υπάρχει νεφρική βλάβη ανοσολογικής αρχής, είτε μέσω εναποθέσεων κυκλοφορούμενων ανοσοσυμπλεγμάτων, είτε μέσω καθήλωσης αντισωμάτων έναντι της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (ΣΒΜ), είτε με άλλους μηχανισμούς.¹²

Το Φυσιολογικό Σπείραμα

Κάθε σπείραμα, η βασική διηθητική μονάδα του νεφρού, αποτελείται από ένα αναστομωτικό τριχοειδικό πλέγμα, προερχόμενο από κλάδους του απαγωγού αρτηριολίου. Σχεδόν 1 εκατομμύριο σπειράματα απαρτίζουν το 5% του βάρους του νεφρού, δίνοντας σχεδόν 2 τετραγωνικά μέτρα σπειραματικής τριχοειδικής επιφάνειας. Η ΣΒΜ εξασφαλίζει ένα φραγμό, τόσο εκλεκτικού φορτίου, όσο και μεγέθους, στη δίοδο των κυκλοφορούντων μακρομορίων.

Κλινικές Εκδηλώσεις των Νόσων του Σπειράματος

Μερικά ευρήματα υποδηλώνουν τη σπειραματική προέλευση μιας παρεγχυματικής νεφροπάθειας. Αυτά περιλαμβάνουν ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους ή και δύσμορφα ερυθροκύτταρα στο ίζημα των ούρων και την παρουσία μεγάλης λευκωματινουρίας. Η απέκκριση στα ούρα άνω των 500-1000 ερυθροκυττάρων /ml είναι παθολογική, και τα δύσμορφα ερυθροκύτταρα που παραμορφώνονται από το πέρασμα τους μέσω του τοιχώματος των τριχοειδών του σπειράματος και μέσω των σωληναρίων, υποδεικνύουν σπειραματική βλάβη.

Σε ένα φυσιολογικό άτομο, η έκκριση λευκωματίνης στα ούρα δεν υπερβαίνει τα 50 mg ημερησίως. Παρόλο που η αυξημένη απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα μπορεί να προέρχεται από τη διήθηση ανώμαλων κυκλοφορούντων πρωτεϊνών (όπως οι ελαφρών αλύσεων στο πολλαπλό μυέλωμα) ή από την ανεπαρκή επαναρρόφηση από το εγγύς σωληνάριο των φυσιολογικών χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών (π.χ. β₂-μικροσφαιρίνη), η πιο συχνή αιτία πρωτεϊνουρίας και ειδικότερα λευκωματινουρίας είναι η σπειραματική βλάβη. Η πρωτεϊνουρία στη νόσο του σπειράματος κυμαίνεται από μερικές εκατοντάδες mg μέχρι άνω των 30 g ημερησίως. Σε ορισμένες νόσους, όπως στο νεφρωσικό σύνδρομο ελάχιστων αλλοιώσεων, η λευκωματίνη είναι η κύρια πρωτεΐνη που ανευρίσκεται στα ούρα. Σε άλλες, όπως η εστιακή σκληρυντική σπειραματονεφρίτιδα και ο διαβήτης, παρόλο που η πρωτεϊνουρία συντελείται κυρίως από λευκωματίνη, ανευρίσκονται επίσης και πολλές υψηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες, γι' αυτό και καλείται «μη εκλεκτική».¹²

4.1.1 ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το νεφρωσικό σύνδρομο ορίζεται ως πρωτεϊνουρία που υπερβαίνει τα 3 με 3,9 g ημερησίως, σε συνδυασμό με υπολευκωματιναιμία, οίδημα και υπερλιπιδαιμία. Στην κλινική πράξη, πολλοί νεφρολόγοι αναφέρονται στην πρωτεϊνουρία «νεφρωσικού εύρους», ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι των υπολοίπων κλινικών εκδηλώσεων του πλήρους συνδρόμου, αφού αυτές θεωρούνται απότοκες της πρωτεϊνουρίας.

Η υπολευκωματιναιμία είναι εν μέρει συνέπεια της απώλειας πρωτεΐνης στα ούρα. Οφείλεται επίσης στον καταβολισμό της λευκωματίνης που διηθείται από το εγγύς σωληνάριο, όπως και στην ανακατανομή της λευκωματίνης στον οργανισμό. Αυτό ερμηνεύει, μερικά, τη μη ακριβή συσχέτιση μεταξύ της απώλειας πρωτεΐνης στα ούρα, των επιπέδων λευκωματίνης στον ορό και των άλλων επιπτώσεων από τη βαριά λευκωματινουρία.

Η κατακράτηση υγρών και άλατος στο νεφρωσικό σύνδρομο οφείλεται σε δύο τουλάχιστον μηχανισμούς. Σύμφωνα με την κλασική θεωρία, η πρωτεϊνουρία οδηγεί σε υπολευκωματιναιμία, χαμηλή κολλοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος και ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου. Η επακόλουθη υποάρδευση του νεφρού ενεργοποιεί τα ορμονικά συστήματα συντήρησης νατρίου, όπως ο άξονας ρενίνης - αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, προκαλώντας αυξημένη κατακράτηση ύδατος και νατρίου. Στα περιφερικά τριχοειδή με φυσιολογική υδροστατική πίεση και χαμηλή κολλοειδωσμοτική πίεση, οι δυνάμεις Starling οδηγούν σε διατριχοειδική διαφυγή υγρών και οίδημα. Σε ορισμένους ασθενείς, ωστόσο, ο ενδαγγειακός όγκος έχει μετρηθεί και βρέθηκε αυξημένος με παράλληλη καταστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Σε πειραματικό μοντέλο ετερόπλευρης πρωτεϊνουρίας στα ζώα, υπάρχουν ενδείξεις πρωτοπαθούς νεφρικής κατακράτησης νατρίου στο άπω σωληνάριο, πιθανώς λόγω μεταβολής της ανταπόκρισης σε ορμόνες όπως ο κοιλιακός νατριουρητικός παράγοντας. Στο πείραμα αυτό μόνο ο πρωτεϊνουρικός νεφρός κατακρατά νάτριο και υγρά, ακόμη και πριν εγκατασταθεί η υπολευκωματιναιμία. Επομένως, τοπικοί παράγοντες μέσα στο νεφρό είναι πιθανώς υπεύθυνοι για την κατακράτηση υγρών στο νεφρωσικό ασθενή, επίσης.⁷

Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη προσδιορίζει καθαρά αυξημένο κίνδυνο αρτηριοσκληρωτικής νόσου στο νεφρωσικό σύνδρομο. Πολλοί νεφρωσικοί ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα ολικής και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL)

χοληστερόλης, με χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) χοληστερόλης. Πέραν της υπερλιπιδαιμίας, πολλοί ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, που περιλαμβάνουν την υπέρταση, το κάπνισμα και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Η αρχική εκτίμηση του ασθενούς με νεφρωσικό σύνδρομο περιλαμβάνει εργαστηριακές εξετάσεις για να καθοριστεί εάν πρόκειται για πρωτοπαθές ή ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο ή υπάρχει δευτερογενές αίτιο, σχετιζόμενο με συστηματική νόσο. Συνήθεις προκαταρτικές δοκιμασίες αποτελούν η γλυκόζη νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης για το διαβήτη, αντιτυροηνικά αντισώματα για τις κολλαγονικές αγγειοπάθειες και το συμπλήρωμα ορού που ξεχωρίζει αρκετά ανοσολογικά νοσήματα. Σε επιλεγμένους ασθενείς, η μέτρηση κρυσφαιρινών, η ορολογία της ηπατίτιδας Β και C, τα αντι-ουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα, τα αντι-GBM αντισώματα και άλλες εξετάσεις μπορεί να είναι χρήσιμες. Όταν αποκλειστούν τα δευτερογενή αίτια, για τη θεραπεία του ενήλικα νεφρωσικού ασθενή συνήθως απαιτείται βιοψία του νεφρού για να καθοριστεί ο τύπος της πειραματικής εμπλοκής. Στους ενήλικες, το νεφρωσικό σύνδρομο αποτελεί μία από τις κυριότερες ενδείξεις για βιοψία νεφρού. Σε αρκετές μελέτες, οι ασθενείς με βαριά πρωτεϊνουρία και νεφρωσικό σύνδρομο έχουν αναδειχθεί σαν ομάδα που μπορεί να ωφεληθεί από τη βιοψία νεφρού, από την άποψη αλλαγής στην ειδική διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία. Επιλεγμένοι νεφρωσικοί ασθενείς, όπως οι ηλικιωμένοι, εμφανίζουν ελαφρά διαφορετικό φάσμα νόσων, αλλά και εδώ η βιοψία νεφρού είναι ο καλύτερος οδηγός για τη θεραπεία και την πρόγνωση ¹²(βλ. Πίνακα 4-1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 4-1 ΑΙΤΙΕΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Ιδιοπαθές ή πρωτοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο	Επίπτωση (%)
Νόσος ελάχιστων αλλοιώσεων	10-15
Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση	20-25
Μεμβρανώδης νεφροπάθεια	25-30
Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα	5
Άλλες υπερπλαστικές και σκληρυντικές σπειραματονεφρίτιδες	15-30

4.1.2 ΟΞΕΙΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Στα γνωστά εκλυτικά αίτια οξείας σπειραματονεφρίτιδας περιλαμβάνονται διάφοροι λοιμώδεις παράγοντες όπως στις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις και τη βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, καθώς επίσης και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων σε αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο ΣΕΛ, ή βλαπτική επίδραση κυκλοφορούντων αντισωμάτων εναντίον της ΣΒΜ όπως στο σύνδρομο Goodpasture. Στο κοινό μικροσκόπιο, η οξεία σπειραματονεφρίτιδα χαρακτηρίζεται από κυτταροβρίθεια του σπειράματος ανεξαρτήτως του εκλυτικού αιτίου. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, στην υπερπλασία των ιδίων κυττάρων του σπειράματος, ή και τα δύο. Τόσο τα εισβάλλοντα φλεγμονώδη ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, όσο και τα αυτόχθονα κύτταρα, μπορούν να επιφέρουν βλάβη στο σπείραμα μέσω πολλών ενδιάμεσων ουσιών, όπως οξειδωτικές και χημειοτακτικές ουσίες, πρωτεάσες, κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες. Μερικοί παράγοντες, όπως ο αυξητικός μεταμορφωτικός παράγων-β, έχουν συσχετιστεί με την τελική σπειραματοσκλήρυνση και τη χρόνια σπειραματική βλάβη.

Οι ασθενείς με οξεία σπειραματονεφρίτιδα παρουσιάζονται συχνά με νεφριτιδική εικόνα που χαρακτηρίζεται από μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και αζωθαιμία, ολιγουρία, υπέρταση και ενεργό ίζημα ούρων. Η υπέρταση προκαλείται από την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, παρόλο που η καταστολή της ρενίνης δεν είναι ανάλογη με την αύξηση αυτή. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ούρα σκοτεινά, σαν κόκα-κόλα, σε συνδυασμό με ενεργό ίζημα. Το ίζημα αυτό αποτελείται από ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια, και από κυλίνδρους, κυρίως ερυθροκυτταρικούς, επειδή η βλάβη στα σπειραματικά τριχοειδή επιτρέπει σε κυτταρικά στοιχεία να εξέλθουν στο χώρο του Bowman και το εγγύς σωληνάριο. Παρότι πολλοί ασθενείς με οξεία σπειραματονεφρίτιδα παρουσιάζουν πρωτεϊνουρία, ακόμη και σε όρια νεφρωσικού συνδρόμου, οι περισσότεροι εμφανίζουν μικρή απώλεια λευκοματίνης στα ούρα, ιδιαίτερα όταν ο ΡΣΔ είναι αρκετά μειωμένος.^{7,13}

4.1.3 ΧΡΟΝΙΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από επίμονη πρωτεϊνουρία και/ή αιματουρία και νεφρική ανεπάρκεια που εξελίσσεται βραδέως σε διάστημα ετών. Η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα συνήθως έρχεται στο φως: (1) με μία εξέταση ρουτίνας των ούρων, (2) όταν οι συνήθεις αιματολογικές εξετάσεις αποκαλύπτουν ανεξήγητη αναιμία ή αυξημένα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης, (3) μετά την ανεύρεση κατά τον ακτινολογικό έλεγχο ρικνών νεφρών αμφοτερόπλευρα, (4) κατά τη διάρκεια διερεύνησης μιας δευτεροπαθούς υπέρτασης ή (5) κατά τη διάρκεια επιδείνωσης της σπειραματονεφρίτιδας από μια φαρυγγίτιδα (συνφαρυγγική) ή από άλλες λοιμώξεις. Η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα μπορεί να είναι εκδήλωση σχεδόν όλων των κύριων σπειραματοπαθειών. Η νεφρική βιοψία αποκαλύπτει τυπικά μια ποικιλία συνδυασμών υπερπλαστικών, μεμβρανωδών και σκληρυντικών αλλοιώσεων, οι οποίες εξαρτώνται από την αντίστοιχη σπειραματοπάθεια. Η αρτηριοσκλήρυνση, η οποία προκαλείται από τη δευτεροπαθή υπέρταση, είναι ένα συχνό εύρημα στα αγγεία του νεφρού. Η διαμεσοσωληναριακή φλεγμονή και η ουλοποίηση του νεφρικού παρεγχύματος είναι συχνά επιπρόσθετα ευρήματα και προμηνύουν χειρότερη πρόγνωση. Η σπειραματική υπέρταση και η υπερδιήθηση μέσω των υπόλοιπων λειτουργούντων νεφρώνων μπορεί να επισπεύσουν την εξέλιξη σε ESRD. Η θεραπεία αποβλέπει στην ελάττωση της συστηματικής και σπειραματικής υπέρτασης, συνήθως με τη χορήγηση ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου και με τον έλεγχο του εξωκυττάριου όγκου υγρών, της αναιμίας, των μεταβολικών διαταραχών και του ουραιμικού συνδρόμου, με την προσεκτική χρήση διουρητικών, ερυθροποιητίνης και την τροποποίηση της διαιτητικής αγωγής. Ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν ESRD και χρήζουν θεραπείας υποκατάστασης των νεφρών με κάθαρση ή μεταμόσχευση.²⁴

4.1.4 ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΟΛΥΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (ΣΕΛ)

Η προσβολή των νεφρών μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την πορεία και τη θεραπεία του ΣΕΛ. Η επίπτωση της κλινικά ανιχνεύσιμης νεφρικής νόσου κυμαίνεται από 15 έως 75%. Οι ιστολογικές ενδείξεις νεφρικής συμμετοχής με την παρουσία

ανοσοεναποθέσεων, είναι παρούσες στη μεγάλη πλειονότητα των βιοψιών, ακόμα και απουσία κλινικών εκδηλώσεων νεφροπάθειας.

Η ταξινόμηση της νεφρίτιδας του λύκου σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία τόσο για τις κλινικές, όσο και ερευνητικές δραστηριότητες. Έχει τα πλεονεκτήματα της χρησιμοποίησης της κοινής και ηλεκτρονικής μικροσκοπίας και του ανοσοφθορισμού για την καλύτερη ταξινόμηση κάθε βιοψίας έναντι της χρήσης ενός μόνο είδους μικροσκοπίου, του διαχωρισμού της ηπιότερης μεσαγγειακής νόσου από την αληθή εστιακή και διάχυτη υπερπλαστική νεφρίτιδα του λύκου, και της χρησιμοποίησης σαφώς καθορισμένων κριτηρίων για τη σύγκριση αποτελεσμάτων επί διαφορετικών ομάδων. Οι κατηγορίες κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας συσχετίζονται καλά με την κλινική εικόνα και την επακόλουθη πορεία των ασθενών με ΣΕΛ.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς με βλάβες τύπου IV στη βιοψία, απαιτούν επιθετική θεραπεία για τη νεφρίτιδα τους. Επίσης, πολλοί ασθενείς τύπου III (ιδιαίτερα αυτοί με ενεργές νεκρωτικές βλάβες και μεγάλα ποσά υποεπιθηλιακών εναποθέσεων) θα μπορούσαν να ωφεληθούν από μία τέτοια θεραπεία. Η βέλτιστη θεραπεία για τους ασθενείς τύπου V είναι λιγότερο σαφής. Μερικοί αντιμετωπίζουν την μεμβρανώδη νεφρίτιδα του λύκου πολύ επιθετικά, ενώ άλλοι επιφυλάσσουν αυτήν τη θεραπεία για ασθενείς με θετικούς ορολογικούς δείκτες ή πιο βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο. Η επιθετική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή, πλασμαφαίρεση, αζαθειοπρίνη ή κυκλοφωσφαμίδη, καθώς και νεότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως κυκλοσπορίνη, γ-σφαιρίνη και μυκοφαινολική μοφετίλη. Η πλασμαφαίρεση, που είχε αναφερθεί σαν αναμφισβήτητα επιτυχής μέθοδος, αποδείχθηκε πρόσφατα σε μία μεγάλη κλινική ελεγχόμενη μελέτη ότι αποτυγχάνει να βελτιώσει την επιβίωση ασθενούς και νεφρού. Μια σειρά καλά σχεδιασμένων μελετών σε ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπευτικά πρωτόκολλα είτε με πρεδνιζόνη από του στόματος, αζαθειοπρίνη από του στόματος, κυκλοφωσφαμίδη από του στόματος, αζαθειοπρίνη από του στόματος συν κυκλοφωσφαμίδη από του στόματος, είτε κάθε τρεις μήνες με υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης ενδοφλεβίως (1 g/m^2), βρήκαν ότι οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με οποιοδήποτε κυτταροτοξικό είχαν λιγότερο νεφρική ανεπάρκεια στα 10 έτη έναντι αυτών που πήραν θεραπεία κορτικοστεροειδών. Παρατεταμένη παρακολούθηση στα 20 έτη δεν έδειξε διαφορές μεταξύ των ομάδων αζαθειοπρίνης και πρεδνιζόνης. Η ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη

φάνηκε να είναι αποτελεσματική θεραπεία με λιγότερες παρενέργειες από ό,τι από του στόματος. Πρόσφατες μελέτες τεκμηριώνουν την υπεροχή της αγωγής με μηνιαίες υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης ενδοφλεβίως έναντι των μηνιαίων ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης στην προφύλαξη της νεφρικής εξέλιξης και των αναζωπυρώσεων της νόσου. Αν και μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη έδειξε ότι η μηνιαία θεραπεία με συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης και μεθυλπρεδνιζολόνης είναι πιο αποτελεσματική από κάθε αγωγή με ένα μόνο φάρμακο, η αγωγή με συνδυασμό είχε την υψηλότερη συχνότητα παρενεργειών. Επί του παρόντος, οι πιο πολλοί κλινικοί χρησιμοποιούν στη σοβαρή νεφρίτιδα λύκου ένα σχήμα μηνιαίων ώσεων κυκλοφωσφαμίδης με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών επί 6μηνο και ακολούθως με ώσεις κυπαροτοξικού παράγοντα ανά 3μηνο για πάνω από 2 έτη.

Πολλοί ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου (40-55%) αναπτύσσουν αυτοαντισώματα εναντίον φωσφολιπιδίων, όπως η καρδιολιπίνη και το αντιπηκτικό του λύκου. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν θρομβώσεις στα αρτηρίδια και τα σπειράματα και απαιτούν θεραπεία με αντιπηκτικά και/ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, παράλληλα με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία.^{7,12}

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η κυριότερη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (ESRD) στις δυτικές κοινωνίες και ευθύνεται για το 30-35% των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης στη Βόρειο Αμερική. Ο ινσουλινοεξαρτώμενος (IDDM) και ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (NIDDM) ανευρίσκονται στο 0,5 και 4% του πληθυσμού, αντίστοιχα. Η νεφροπάθεια επιπλέκει το 30% των περιπτώσεων IDDM και σχεδόν το 20% των περιπτώσεων NIDDM. Ωστόσο, η πλειονότητα των ασθενών με ESRD παρουσιάζουν NIDDM τύπου II λόγω της μεγαλύτερης επίπτωσης του NIDDM παγκοσμίως (90% των διαβητικών). Για άγνωστους λόγους, η ESRD λόγω διαβητικής νεφροπάθειας είναι περισσότερο συχνή στους μαύρους με NIDDM απ' ό,τι στους λευκούς (αναλογία 4:1), ενώ το αντίστροφο ισχύει για τον IDDM.

Τα κλινικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά της διαβητικής νεφροπάθειας είναι παρόμοια στον IDDM και στον NIDDM. Η σπειραματική υπέρταση και η υπερδιήθηση είναι οι αρχικές νεφρικές διαταραχές σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους με διαβήτη και παρατηρούνται μέσα σε ημέρες έως εβδομάδες από τη

στιγμή της διάγνωσης. Η μικροαλβουμινουρία, ονομαζόμενη έτσι επειδή η παθολογική απέκκριση αλβουμίνης από 30-300 mg / 24ωρο βρίσκεται κάτω από τα όρια που ανιχνεύουν οι δοκιμαστικές ταινίες, αναπτύσσεται μετά από περίπου 5 χρόνια επίμονης πειραματικής υπέρτασης και υπερδιήθησης. Η μικροαλβουμινουρία αποτελεί την πρώτη εκδήλωση βλάβης του πειραματικού διηθητικού φραγμού και είναι προάγγελος της ανάπτυξης έκδηλης νεφροπάθειας. Η πρωτεϊνουρία που ανιχνεύεται με τις δοκιμαστικές ταινίες και πλησιάζει τα επίπεδα του νεφρωσικού συνδρόμου αναπτύσσεται τυπικά μετά από 5-10 χρόνια από την έναρξη της μικροαλβουμινουρίας (δηλ. 10-15 χρόνια μετά την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη) και συνδυάζεται με υπέρταση και προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν χαρακτηριστικά της διαμεσοσωληναριακής νόσου, όπως η υπερκαλιαιμία και η σωληναριακή οξέωση τύπου IV. Η ESRD αναπτύσσεται τυπικά μετά από 5-10 χρόνια από την εμφάνιση έκδηλης νεφροπάθειας. Η διαβητική νεφροπάθεια διαγιγνώσκεται συνήθως με βάση κλινικά στοιχεία, χωρίς τη διενέργεια νεφρικής βιοψίας. Ενισχυτικά στοιχεία για τη διάγνωση είναι η παρουσία φυσιολογικού ή αυξημένου μεγέθους νεφρών, η παρουσία υπερπλαστικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και ενός ελαφρού ιζήματος ούρων. Η αμφιβληστροειδοπάθεια ανευρίσκεται στο 90 και 60% των ασθενών με IDDM και NIDDM, αντίστοιχα, που αναπτύσσουν νεφροπάθεια.

Οι πρώτες μορφολογικές αλλοιώσεις στη διαβητική νεφροπάθεια είναι η πάχυνση της πειραματικής βασικής μεμβράνης και η επέκταση του μεσάγγειου λόγω συσσώρευσης εξωκυττάριας ουσίας. Με την πάροδο του χρόνου, η συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας γίνεται διάχυτη και εμφανίζεται ως ηωσινοφιλική πειραματοσκλήρυνση, θετική στη χρώση κατά Schiff με υπεριοδικό οξύ στη νεφρική βιοψία. Σ' αυτό το υπόστρωμα κυριαρχούν οι περιοχές οζώδους επέκτασης της μεσοκυττάριας ουσίας (οζώδης πειραματοσκλήρυνση, η κλασική βλάβη Kimmelsteil- Wilson). Τα σπειράματα και οι νεφροί τυπικά είναι φυσιολογικά ή αυξημένα σε μέγεθος, διαχωρίζοντας τη διαβητική νεφροπάθεια από τις περισσότερες άλλες μορφές χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (η νεφρική αμυλοείδωση και η πολυκυστική νόσος των νεφρών είναι άλλες σημαντικές εξαιρέσεις). Η μικροσκόπηση με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού μπορεί να αποκαλύψει γραμμικές εναποθέσεις IgG κατά μήκος της βασικής μεμβράνης, αλλά αυτό δεν είναι παθολογικό όπως στην αντισωματική νόσο της βασικής μεμβράνης. Το αγγειακό σύστημα του νεφρού

εμφανίζει τυπικά αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις, συνέπεια της υπερλιπιδαιμίας και της υπερτασικής αρτηριοσκλήρυνσης.^{2,24}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία αποσκοπεί στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφροπάθειας, μέσω του ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και της σπειραματικής τριχοειδικής πίεσης. Ο έλεγχος της γλυκαιμίας επιτυγχάνεται με τη ρύθμιση της διατροφής και τη χορήγηση από το στόμα υπογλυκαιμικών φαρμάκων και ινσουλίνης. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ΑΜΕΑ) είναι τα φάρμακα εκλογής, καθώς επιτυγχάνουν τον έλεγχο τόσο της συστηματικής όσο και της ενδοσπειραματικής υπέρτασης, εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτασίνης II στα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας και στα απαγωγά αρτηρίδια του νεφρού. Οι ΑΜΕΑ ελαχιστοποιούν επίσης τη διεγερτική επίδραση της αγγειοτασίνης II στην ανάπτυξη των σπειραματικών κυττάρων και στην παραγωγή μεσοκυττάριας ουσίας. Συμπερασματικά, επειδή οι ΑΜΕΑ έχουν αποδειχθεί ότι καθυστερούν την εμφάνιση ESRD στο 50% των ασθενών με IDDM σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη και επιβραδύνουν σημαντικά την εξέλιξη στον NIDDM, πρέπει όλοι οι διαβητικοί ασθενείς, με την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας, να λαμβάνουν ΑΜΕΑ, ακόμη κι αν δεν υπάρχει συστηματική υπέρταση.

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η συχνότερη αιτία ESRD που χρήζει θεραπείας υποκατάστασης και οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν την υψηλότερη ετήσια θνησιμότητα (20-30%) από κάθε άλλη αιμοκαθαιρόμενη ομάδα, κυρίως λόγω της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης. Η επιβίωση των νεότερων ασθενών είναι ανάλογη με την εφαρμογή περιτοναϊκής κάθαρσης και με την αιμοκάθαρση, ενώ οι ηλικιωμένοι διαβητικοί φαίνεται να έχουν υψηλότερη θνητότητα με την περιτοναϊκή κάθαρση. Η μεταμόσχευση προτιμάται ως θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης σε ασθενείς κατάλληλους από άποψη λοιπής υγείας.²⁴

ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Νεφρικές αμυλοειδικές εναποθέσεις, είτε από AL είτε από AA αμυλοειδές, ανευρίσκονται κυρίως εντός των σπειραμάτων και έχουν συχνά την εμφάνιση άμορφων ηωσινοφιλικών εξωκυττάρων οζιδίων. Χρωματίζονται με το ερυθρό του Κονγκό και κάτω από πολωμένο φως παρουσιάζουν κιτρινοπράσινη

διπλοθλαστικότητα. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο το αμυλοειδές παίρνει το σχήμα μη διακλαδιζόμενων ακιδωτών ινιδίων, διαμέτρου 8-10 nm.

Παρότι το 80% σχεδόν των ασθενών με AL αμυλοειδές έχει νεφροπάθεια, η αμυλοείδωση είναι πολυσυστηματική, και έτσι οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζονται με συμπτώματα σχετιζόμενα με καρδιακή ή νευρική συμμετοχή επιπλέον της νεφρικής συμπτωματολογίας. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με βιοψία άλλων, εκτός του νεφρού, προσβλημένων οργάνων (π.χ. βιοψία ούλων, ορθού ή υποεπιγονατιδικού λίπους). Συχνές νεφρικές εκδηλώσεις αποτελούν η λευκωματινουρία και η νεφρική ανεπάρκεια που απαντώνται στους μισούς σχεδόν ασθενείς. Το 25% των ασθενών με AL αμυλοειδές εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο, το οποίο μπορεί να εντοπιστεί ακόμα και στους μισούς ασθενείς. Το αμυλοειδές σπανίως συνοδεύεται από νεφροπάθεια με κυλίνδρους ελαφρών αλύσεων. Η θεραπευτική στρατηγική για τη νεφρική αμυλοείδωση έχει εστιαστεί σε συνδυασμούς μελφαλάνης, πρεδνιζόνης και κολχικίνης, ή μεταμόσχευση μυελού και εκριζωτική θεραπεία με σκοπό την καταστροφή του κλώνου των παθολογικών πλασματοκυττάρων που οδηγούν στην παραγωγή του αμυλοειδούς.²

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Μολονότι εξωαγγειακές εκδηλώσεις εμφανίζονται στο 35% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η άμεση προσβολή του νεφρού στη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι σπάνια και η σπειραματική βλάβη συνήθως είναι δευτεροπαθής λόγω αμυλοείδωσης AA ή παρενέργειας της θεραπευτικής αγωγής. Η αμυλοείδωση AA επιπλέκει το 10-20% των περιπτώσεων ρευματοειδούς αρθρίτιδας και η νεφρική προσβολή εμφανίζεται κλινικά στο 3-10% αυτών των ασθενών (νεφρωσικό σύνδρομο, νεφρική ανεπάρκεια). Η αμυλοείδωση είναι πιο συχνή σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μακράς διάρκειας (>10 έτη), με ρευματοειδή παράγοντα στην κυκλοφορία και με καταστρεπτική αρθροπάθεια. Οι λιγότερο συχνές σπειραματικές βλάβες είναι η μεσαγγειακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα και η πάχυνση της βασικής μεμβράνης από υποεπιθηλιακές εναποθέσεις αντισωμάτων. Ο χρυσός και η πενικιλλαμίνη μπορεί να προκαλέσουν νεφρωσικό σύνδρομο, προάγοντας τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια, ενώ το ίδιο μπορεί να συμβεί και με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID) προάγοντας τη νεφροπάθεια των ελαχίστων αλλοιώσεων, συνήθως σε συνδυασμό με οξεία διάμεση νεφρίτιδα.²⁴

4.1.5 ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

Μια ποικιλία φαρμάκων προκαλεί καταστροφή του σπειραματικού διηθητικού φραγμού, με αποτέλεσμα την πρωτεϊνουρία και το νεφρωσικό σύνδρομο. Αντίθετα, η υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα από φάρμακα είναι σπάνια. Οι πιο συχνές σπειραματοπάθειες από φάρμακα εξετάζονται εδώ. (βλ. πίνακα 4-2)

Τα NSAID προκαλούν μια ποικιλία παρενεργειών από τους νεφρούς, στις οποίες περιλαμβάνονται η οξεία νεφρική ανεπάρκεια από αιμοδυναμικούς παράγοντες, η κατακράτηση άλατος και νερού, η υπονατριάμια, η υπερκαλιαιμία, η νεκρωτική θηλίτιδα, η οξεία διάμεση νεφρίτιδα, το νεφρωσικό σύνδρομο και η ESRD. Νεφρωσικό σύνδρομο και οξεία νεφρική ανεπάρκεια συχνά συνυπάρχουν, εξαιτίας του συνδυασμού οξείας διάμεσης νεφρίτιδας και μιας σπειραματικής βλάβης παραπλήσιας με αυτήν που παρατηρείται στη νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων. Αυτή η οντότητα συμβαίνει πολύ πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγωγα του προπιονικού οξέος, όπως φαινοπροφένη, ιβουπροφένη και ναπροξένη, αλλά μπορεί να συμβεί και με άλλα NSAID, αμπικιλίνη, ριφαμπικίνη και ιντερφερόνη α. Η διακοπή του φαρμάκου προκαλεί συχνά αποκατάσταση της νεφρικής νόσου. Η θεραπεία με χρυσό, χορηγούμενο από το στόμα ή σε ενέσιμη μορφή, προκαλεί πρωτεϊνουρία στο 5-25% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η πρωτεϊνουρία αναπτύσσεται μετά από 4-6 μήνες θεραπείας και ποσοστό μέχρι 30% των ασθενών αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο στην πλήρη του μορφή. Η νεφρική βιοψία συνήθως αποκαλύπτει μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια, μολονότι έχουν επίσης περιγραφεί νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων και μεσαγγειακές υπερπλαστικές αλλοιώσεις. Η προοδευτική νεφρική βλάβη είναι σπάνια. Το νεφρωσικό σύνδρομο είναι πιο συχνό σε ασθενείς που έχουν HLA-B8/DR3, υποδηλώνοντας γενετική προδιάθεση. Η διακοπή των φαρμάκων οδηγεί σε βαθμιαία υποχώρηση της πρωτεϊνουρίας.

Η πενικιλλαμίνη προκαλεί επίσης πρωτεϊνουρία στο 5-30% των ασθενών. Όπως με το χρυσό, η υποκείμενη σπειραματική βλάβη είναι συνήθως η μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια και η πρωτεϊνουρία υποχωρεί σταδιακά με τη διακοπή του φαρμάκου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4-2 Σπειραματική νόσος από φάρμακα

Μορφολογική βλάβη	Αιτιολογικός παράγων
Νόσος των ελάχιστων αλλοιώσεων (συνήθως με διάμεση νεφρίτιδα)	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID) Ανασυνδουασμένη ιντερφερόνη α
Μεμβρανώδης νεφροπάθεια	Ριφαμπικίνη Αμπικιλίνη Πενικιλλαμίνη Χρυσός Υδράργυρος Τριμεθαδίωνη Καπτοπρίλη Χλωρομεθειαζόλη Ηρωίνη
Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση Ολιγοάνοση νεκρωτική GN Υπερπλαστική GN με αγγειίτιδα	Σιπροφλοξασίνη Αλλοπουρινόλη Πενικιλίνη Σουλφοναμίδες Θειαζίδες Αμφεταμίνες ενδοφλεβίως
RPGN	Ριφαμπικίνη Βαρφαρίνη Καρβιμαζόλη Αμοξυκιλλίνη Πενικιλλαμίνη

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: GN,σπειραματονεφρίτιδα RPGN, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα.

Η ενδοφλέβια χρήση ηρωίνης σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση εστιακής και τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (νεφροπάθεια σχετιζόμενη με ηρωίνη). Δεν είναι σαφές αν η νεφροτοξική ουσία σ' αυτή τη μορφή είναι η ηρωίνη αυτή καθαυτή ή κάποιες προσμίξεις της. Η νεφροπάθεια που σχετίζεται με την ηρωίνη συμβαίνει συνήθως σε μαύρους και χαρακτηρίζεται από νεφρωσικό σύνδρομο, υπέρταση και βαθμιαία εξέλιξη προς ESRD, σε χρονικό διάστημα 3-5 ετών. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα είναι παρόμοια με αυτά της ιδιοπαθούς εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης, μολονότι μπορεί να κυριαρχούν οι εναποθέσεις IgM και C3 στο μεσάγγειο. Η επίπτωση της νόσου εμφανίζει σταθερά πτωτική πορεία. Οι κυριότεροι λόγοι γι' αυτή την πτωτική πορεία είναι η αυξημένη καθαρότητα της ηρωίνης και μια προδιάθεση για την ανάπτυξη εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης στη λοίμωξη με HIV όταν συνυπάρχουν και οι δύο προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου. Η χρήση αμφεταμίνης ενδοφλεβίως αποτελεί μια σπάνια αιτία συστηματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας.²⁴

4.2 ΔΙΑΜΕΣΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

4.2.1 ΟΞΕΙΑ ΔΙΑΜΕΣΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Τα φάρμακα έχουν αναδυθεί στην πιο συχνή αιτία ΟΔΣΝ (βλ. Πίνακα 4-3). Η ΟΔΣΝ από φάρμακα είναι μία αντίδραση υπερευαισθησίας που δε σχετίζεται με τη δόση, μπορεί να εμφανιστεί οποτεδήποτε μεταξύ 2ης και 40ής ημέρας από την εισαγωγή της θεραπείας και δυνατόν να συμβεί απουσία κάθε συστηματικής εκδήλωσης υπερευαισθησίας. Καλούμενη επίσης οξεία αλλεργική διάμεση νεφρίτιδα, η ΟΔΣΝ είναι πραγματικά σπάνια επιπλοκή των φαρμάκων. Είναι η αυξημένη συχνότητα χρήσης των φαρμάκων που ευθύνεται για την ανάδειξη τους ως σημαντικής αιτίας ΟΔΣΝ. Η απουσία προηγούμενων αντιδράσεων ενός ενεχόμενου φαρμάκου δεν αποκλείει την ανάπτυξη ΟΔΣΝ, αν και προηγηθείσα αντίδραση σε φάρμακο θα πρέπει να υποδηλώνει πάντοτε τον αιτιολογικό του ρόλο στη διάγνωση. Υποτροπιάζοντα επεισόδια, συχνά πιο σοβαρά και αιφνίδια εισβολής, μπορεί να συμβούν μετά επανέκθεση στο ίδιο φάρμακο ή σε δομικό του ανάλογο.¹²

ΠΙΝΑΚΑΣ 4-3

ΟΙ ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΔΙΑΜΕΣΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟ
<u>Φάρμακα</u> Αντιβιοτικά (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, ριφαμπικίνη) Σουλφοναμίδες (κοτριμοξαζόλη, σουλφαμεθοξαζόλη) Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (παράγωγα προπιονικού οξέος) Διάφορα (φαινυτοΐνη, θειαζίδες, αλοπουρινόλη, σιμετιδίνη)
<u>Λοιμώξεις</u> Επινέμηση του νεφρικού παρεγχύματος Αντίδραση σε συστηματικές λοιμώξεις (στρεπτοκοκκικές, διφθερίτιδα, Hantavirus)
<u>Συστηματικά νοσήματα</u> Ανοσολογικής αρχής (λύκος, μεταμοσχευμένος νεφρός, κρουσφαιριναμία) Μεταβολικά (ουρικά και οξαλικά άλατα) Νεοπλασίες (λεμφοπερπλαστικά νοσήματα)
<u>Ιδιοπαθείς</u>

Συστηματικές εκδηλώσεις ενδεικτικές αντίδρασης υπερευαισθησίας είναι πιο συχνές με τα αντιβιοτικά. Δυνατόν να είναι παροδικές και αρκετά ήπιες ώστε να διαλάθουν. Στην ΟΔΣΝ από αντιβιοτικά, παρατηρείται πυρετός στην πλειονότητα (60-100%). Πρόσκαιρο δερματικό εξάνθημα, ερυθρηματώδες, κηλιδοβλατιδώδες με κνησμό παρουσιάζεται στο 30-60% των περιπτώσεων. Ηωσινοφιλία εμφανίζεται επίσης σε ποσοστό 30-60%. Αυξημένες τιμές IgE ανευρίσκονται πάνω από τις μισές περιπτώσεις. Ιστορικό μη ειδικών αρθραλγιών υπάρχει στο 15-20% και από τη διάταση της κάψας του οιδηματώδους νεφρού δυνατόν να εκλύεται πόνος (ποικίλος) στην οσφύ. Αιματουρία, πρωτεινουρία και πυουρία εμφανίζεται σε άνω του 80% των περιπτώσεων. Η αιματουρία που είναι μικροσκοπική στο 90%, μπορεί να είναι μακροσκοπική και να αποτελεί το αρχικό σύμπτωμα σε μερικούς ασθενείς. Η πρωτεινουρία έχει σωληναριακή προέλευση και είναι γενικά ήπια (<2 g ημερησίως). Η πυουρία δεν είναι ειδική, εκτός των περιπτώσεων που τα ηωσινόφιλα φθάνουν το 5% των λευκοκυττάρων των ούρων. Αν και η παρουσία ηωσινοφιλουρίας υποστηρίζει τη διάγνωση ΟΔΣΝ, η διάγνωση δεν τεκμηριώνεται αφού η απουσία της δεν την αποκλείει.

Αιφνίδια εισβολή νεφρικής ανεπάρκειας είναι γενικά η πρώτη ένδειξη ΟΔΣΝ. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είναι διαφόρου βαθμού και εμφανίζεται με ή χωρίς ολιγουρία. Οι αυξήσεις της ουρίας αζώτου του αίματος και της κρεατινίνης του ορού αναπτύσσονται σε χρόνο που ο ασθενής δεν είναι ολιγουρικός, ή είναι και πολυουρικός, λόγω του σωληναριακού ελλείμματος στη συμυκνωτική ικανότητα. Η ολιγουρία εγκαθίσταται, εάν η σωληναριακή δυσλειτουργία και η αζωθαιμία διαλάθουν και η έκθεση στο φάρμακο συνεχίζεται. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι πιο σοβαρή σ'αυτούς που αναπτύσσουν ολιγουρία και πιο συχνή στα ηλικιωμένα άτομα.

Η διόγκωση των νεφρών στο υπερηχογράφημα, ενδεικτική του οιδήματος, και το θετικό σπινθηρογράφημα γαλλίου, ενδεικτικό της διάμεσης φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης, είναι μόνο υποστηρικτικά της ΟΔΣΝ. Η διάγνωση τεκμηριώνεται μόνο με νεφρική βιοψία.³

ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας είναι η έγκαιρη διάγνωση, η ανακάλυψη του υπεύθυνου φαρμάκου και η διακοπή της χρήσης του. Κάθε βήμα απ' αυτά είναι εξ ίσου σημαντικό, γιατί η έγκαιρη διάγνωση είναι ουσιώδης για την αποφυγή σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας, η αναγνώριση του υπεύθυνου φαρμάκου είναι σπουδαία αφού οι ασθενείς παίρνουν συχνά αρκετά φάρμακα που μπορεί να

προκαλέσουν ΟΔΣΝ, και η διακοπή της θεραπείας με το ενοχοποιούμενο φάρμακο είναι αποφασιστική, μια και ο χειρισμός αυτός δυνατόν να επιφέρει πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Εκείνοι που αναπτύσσουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια θα χρειαστούν υποστηρικτική θεραπεία, και εάν είναι ολιγουρική, κάθαρση.

Σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας ή προοδευτικής νεφρικής ανεπάρκειας μετά τη διακοπή του φαρμάκου, απαιτείται βιοψία του νεφρού για την τεκμηρίωση της διάγνωσης και τον αποκλεισμό της ΟΣΝ που παρουσιάζεται στα πλαίσια παρόμοιων κλινικών καταστάσεων των οξέως νοσηλευόμενων ασθενών. Κι αυτό, γιατί η χορήγηση στεροειδών για βραχύ διάστημα (60 mg πρεδνιζόνης ημερησίως επί 10-14 ημέρες ή 1 g μεθυλπρεδνιζολόνης την ημέρα ενδοφλεβίως επί 3 ημέρες) μπορεί να επισπεύσει την αποκατάσταση στις υπό συζήτηση περιπτώσεις. Η διάρκεια θεραπείας με τα στεροειδή καθοδηγείται από το αποτέλεσμα και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει ποτέ τις 2-4 εβδομάδες.⁸

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ. Η ΟΔΣΝ που σχετίζεται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ξεχωρίζει από τη μαζική πρωτεϊνουρία που τη συνοδεύει και την απουσία ενδείξεων υπερευαισθησίας (πυρετός, δερματικό εξάνθημα, ηωσινοφιλία). Η πρωτεϊνουρία εισβάλλει ύπουλα και συχνά προηγείται της εισβολής της νεφρικής ανεπάρκειας. Σε μερικές περιπτώσεις η πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους (10%) ή η νεφρική ανεπάρκεια (15%) δυνατόν να είναι τα μόνα αρχικά χαρακτηριστικά. Αν και η ΟΔΣΝ έχει αναφερθεί με τα περισσότερα ΜΣΑΦ, τα παράγωγα του προπιονικού οξέος (ιβουπροφαίνη, ναπροξένη, φαινοπροφαίνη) ευθύνονται για την πλειονότητα των περιπτώσεων που απαντούν κλινικά.

Αντίθετα με καταστάσεις από άλλα φάρμακα, ο ασθενής έχει συνήθως μακρύ ιστορικό έκθεσης στα ΜΣΑΦ (εβδομάδες έως μήνες) πριν την εισβολή της ΟΔΣΝ και η αποκατάσταση είναι βραδεία (μήνες έως ένα έτος) μετά τη διακοπή του υπεύθυνου παράγοντα. Τα στεροειδή δε φαίνεται να επισπεύδουν την ανάκαμψη της ΟΔΣΝ από τα ΜΣΑΦ και μάλλον δεν θα πρέπει να χορηγούνται.¹²

ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ. Η ΟΔΣΝ δυνατόν να επιπλέξει την πορεία πολλών συστηματικών νοσημάτων και λοιμώξεων (βλ. Πίνακα 4-3). Στο 15-20% των περιπτώσεων ΟΔΣΝ καμιά αιτιολογία δεν εξακριβώνεται. Ανάμεσα σ' αυτές προέχουν περιπτώσεις που

σχετίζονται με μία ιδιοπαθή κοκκιωματώδη αντίδραση του μυελού των οστών και περιπτώσεις με συνοδό οφθαλμίτιδα. Στην τελευταία, τα οφθαλμικά συμπτώματα προηγούνται, συνοδεύουν ή ακολουθούν την κλινική ένδειξη ΟΔΣΝ. Τόσο οι νεφρικές, όσο και οφθαλμικές διαταραχές δείχνουν μία ικανοποιητική και γρήγορη απάντηση σε βραχύχρονο σχήμα θεραπείας με στεροειδή.

4.2.2 ΧΡΟΝΙΑ ΔΙΑΜΕΣΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η ΧΔΣΝ αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό μίας μικτής ομάδας διαφορετικών νοσημάτων. Εξ ορισμού, η νεφρική εμπλοκή είναι ύπουλη στις περιπτώσεις αυτές, και στις περισσότερες δεν θα αποκαλυφθεί, εκτός αν αναζητηθεί ειδικά. Η τεκμηρίωση απαιτεί δοκιμασίες για σωληναριακή δυσλειτουργία και, εάν είναι απαραίτητο, επιβεβαίωση με νεφρική βιοψία. Οι πιο συχνές αιτίες ΧΔΣΝ είναι δυνητικά ιάσιμες ή αποτρέψιμες.

ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ. Το βάρος των διαθέσιμων κλινικών ενδείξεων υποδηλώνει ότι οι βλάβες της νεφροπάθειας από αναλγητικά αναπτύσσονται σ' αυτούς που χρησιμοποιούν αναλγητικά σχήματα (ασπιρίνη και ακεταμινοφαίνη, με ή χωρίς καφεΐνη) τακτικά και για μεγάλες περιόδους. Η έκταση της βλάβης σχετίζεται με την ποσότητα των αναλγητικών που έχουν ληφθεί χρονίως επί έτη. Σ' αυτούς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η δόση κατά μέσο όρο που καταναλώθηκε έχει εκτιμηθεί σε 10 kg περίπου σε μία μέση περίοδο 13 ετών. Η ελάχιστη ποσότητα κατανάλωσης του φαρμάκου που σχετίζεται με ανιχνεύσιμη νεφρική έκπτωση δεν είναι γνωστή. Έχει υπολογιστεί να είναι μία αθροιστική δόση 3 kg, ή ημερήσια λήψη 1 g καθαρής ουσίας επί 3 έτη ή περισσότερο.

Η ενδονεφρική κατανομή και ο μεταβολισμός του αναλγητικού παρέχουν τη βάση για την εντόπιση των νεφρικών βλαβών και των μηχανισμών τους. Τόσο η ακεταμινοφαίνη, όσο και η ασπιρίνη, πραγματοποιούν σημαντικές συγκεντρώσεις στο μυελό και τις θηλές των νεφρών. Σε πειραματικές μελέτες έχει δειχθεί ότι η κατάσταση ενυδάτωσης καθορίζει τις ενδονεφρικές συγκεντρώσεις που πραγματοποιούνται, και ότι αυτές μπορούν να αναιρεθούν με δυναμική διούρηση, η οποία καταλήγει συγχρόνως στην προφύλαξη από τη βλάβη. Η ενδονεφρική οξείδωση της ακεταμινοφαίνης προκαλεί τη δημιουργία τοξικών δραστικών ουσιών που εξουδετερώνονται φυσιολογικά από ουσίες σαν τη γλουταθειόνη. Η ασπιρίνη

διασπά την οξειδωτική φωσφορυλίωση και μειώνει την ικανότητα των επιθηλιακών κυττάρων να παράγουν αναγωγικές ουσίες. Έτσι, παράγοντες που πραγματοποιούν μεγάλες συγκεντρώσεις στο μυελό του νεφρού και ασκούν τοπική βλαπτική δράση από μόνες τους, τείνουν να μεγιστοποιήσουν τη νεφρική βλάβη όταν χρησιμοποιούνται μαζί.

Η αρχική θέση της βλάβης είναι η θηλή, όπου τα αναλγητικά καταφέρνουν την υψηλότερη συγκέντρωση τους, και οι νεκρώσεις κατά τόπους αποτελούν την πρώτη ένδειξη βλάβης. Με συνεχιζόμενη έκθεση, οι αλλοιώσεις επεκτείνονται στην έξω ζώνη του μυελού, αυξάνουν σε βαρύτητα και έκταση και αρχίζουν να ασβεστοποιούνται καθώς αναπτύσσονται μεγαλύτερες νεκρωτικές εστίες. Τελικά, ολόκληρη η θηλή νεκρώνεται και αποβάλλεται ή παραμένει στη θέση της, όπου συρρικνώνεται και ασβεστοποιείται. Πάνω από τα νεκρωτικά τμήματα του μυελού δημιουργούνται ατροφικές ουλές στο φλοιό με γειτονικές περιοχές αντισταθμιστικής υπερτροφίας, προσδίδοντας χαρακτηριστική οζώδη διαμόρφωση στο φλοιό, Η απεικόνιση αυτών των μορφολογικών αλλοιώσεων (μειωμένο μέγεθος, οζώδης διαμόρφωση, ασβεστώσεις) στην αξονική τομογραφία μπορεί να καταστεί εξαιρετικά χρήσιμη στη διάγνωση της νεφροπάθειας από αναλγητικά . Το μειωμένο μέγεθος του νεφρού μαζί με το υβώδες περίγραμμα και των δύο νεφρών παρέχει διαγνωστική ευαισθησία 90% και ειδικότητα 95%. Η επιπλέον ανεύρεση ενδείξεων νέκρωσης των θηλών αυξάνει την ειδικότητα στο 97%, με θετική προβλεπόμενη αξία 92%.

Οι βλάβες της νεφροπάθειας από αναλγητικά είναι κατά τόπους, εξελίσσονται βραδέως, παραμένουν ασυμπτωματικές και συνήθως περνούν απαρατήρητες μέχρι την εισβολή της αζωθαιμίας. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν σε κάθε ασθενή με άσηπτη πυουρία, μειωμένη συμπτωτική ικανότητα και ελλιπή άπω σωληναριακή οξινοποίηση, αποτελέσματα που είναι εμφανή σε μέτρια νεφρική έκπτωση και βαθμιαία γίνονται πιο σαφή και κλινικά έκδηλα καθώς η νεφρική ανεπάρκεια επιδεινώνεται. Η εγγύς σωληναριακή λειτουργία διατηρείται σ' αυτούς με μέτρια νεφρική έκπτωση, αλλά καθίσταται παθολογική με την προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια. Μία τάση ικανής μείωσης της συντήρησης νατρίου είναι συχνή. Η παρουσία οποιασδήποτε σωληναριακής δυσλειτουργίας, έστω και με φυσιολογικά επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος και κρεατινίνης ορού, θα πρέπει πάντοτε να οδηγεί σε προσεκτική αναζήτηση χρήσης αναλγητικών και στον εφικτό έλεγχο των ούρων για μεταβολίτες αναλγητικών.

Η νεφροπάθεια από αναλγητικά είναι πιο συχνή στις γυναίκες, σ' αυτές με ηλικία 30-50 ετών και σε περιοχές που η πώληση μιγμάτων αναλγητικών χωρίς συνταγή είναι υψηλή. Ορισμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας (εξάρτηση, ιδιοτροπίες) και κλινικά παράπονα (κεφαλαλγίες, μυοσκελετικοί πόνοι, αρθραλγίες) χαρακτηρίζουν άτομα επιρρεπή στη χρήση αναλγητικών. Αναιμία και συμπτώματα πεπτικού έλκους από τις γαστρεντερικές επιδράσεις των αναλγητικών είναι συχνά ευρήματα και δυνατόν να αποτελούν τις αρχικές ενοχλήσεις σε μερικούς.¹²

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία είναι η διακοπή των αναλγητικών. Στους περισσότερους απ' αυτούς που συμμορφώνονται, η νεφρική λειτουργία σταθεροποιείται ή και βελτιώνεται. Αυτοί που δεν διακόπτουν τη χρήση των αναλγητικών θα πρέπει να προτρέπονται σε αυξημένη πρόσληψη υγρών, η οποία μειώνει την ενδομυελική συγκέντρωση των αναλγητικών, και σε αποφυγή αφυδάτωσης ή χρήσης διουρητικών και καθαρτικών, που αυξάνουν τη συγκέντρωσή τους στο μυελό. Η ψυχολογική υποστήριξη και η ενημέρωση βοηθούν στη διακοπή των αναλγητικών. Η παρακολούθηση για κακοήθειες από το επιθήλιο των ουροφόρων είναι σημαντική, ακόμη και μετά τη διακοπή των αναλγητικών, επειδή μέχρι και 10% των χρηστών αναλγητικών είναι επιρρεπείς σ' αυτόν το διαφορετικά σπάνιο τύπο καρκίνου.

Αν και η διακοπή της χρόνιας χρήσης των αναλγητικών είναι σημαντική, η αποφυγή των συνδυασμών τους είναι μακράν περισσότερο ουσιώδης. Σε κράτη που οι πωλήσεις μιγμάτων αναλγητικών χωρίς συνταγή έχει απαγορευτεί, έχει σημειωθεί μειωμένη επίπτωση της νεφροπάθειας των αναλγητικών. Η ασπιρίνη μόνη της σε θεραπευτικές δόσεις δεν επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που αυτή είναι φυσιολογική. Η μεγάλη πλειονότητα των μελετών απέτυχε να καταδείξει αυξημένο παράγοντα κινδύνου για νεφροπάθεια τελικού σταδίου σχετιζόμενη με καθέξιν λήψη ασπιρίνης ως μόνης ουσίας σε θεραπευτικές δόσεις. Ωστόσο, η υπερδοσολογία ασπιρίνης μπορεί να παραβλάψει τη νεφρική λειτουργία, ιδίως σ' αυτούς με νεφρική νόσο. Οι κλινικές ενδείξεις, που υπαινίσσονται ότι η καθ' έξιν χρήση ακεταμινοφαίνης μόνης προκαλεί την κλινική οντότητα της κλασικής νεφροπάθειας από αναλγητικά, είναι αμελητέες. Η ακεταμινοφαίνη έχει κατά προτίμηση προταθεί για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, εξ αιτίας των αιμορραγικών επιπλοκών που σχετίζονται με την ασπιρίνη σ' αυτά τα άτομα. Έτσι, η συσχέτιση της με τη

νεφρική ανεπάρκεια κάλλιστα μπορεί να είναι επιφανόμενο μάλλον, παρά αιτιολογική σχέση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η περιστασιακή χρήση ακεταμινοφαίνης προκαλεί νεφρική βλάβη ή ότι είναι επιζήμια στους ασθενείς με νεφρική νόσο.¹⁴

ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ. Φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με ΧΔΣΝ περιλαμβάνουν ένα αριθμό θεραπευτικών σκευασμάτων, αντινεοπλασματικούς παράγοντες και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Λίθιο. Η πιο συχνή παρενέργεια του λιθίου είναι ο ανθεκτικός στη βαζοπρεσίνη νεφρογενής άποιος διαβήτης, που συνοδεύεται συχνά από εκδηλώσεις άπω σωληναριακής δυσλειτουργίας, όπως μια ήπια μορφή άπω νεφρικής σωληναριακής οξέωσης με απώλεια νατρίου. Σε μερικές απ' αυτές τις περιπτώσεις αναπτύσσεται ΧΔΣΝ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό μακράς έκθεσης ή επανειλημμένα επεισόδια υπερδοσολογίας λιθίου.

Κυκλοσπορίνη. Από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, η κυκλοσπορίνη θα πρέπει να εξετάζεται πάντοτε σαν αιτία ΧΔΣΝ. Η αγγειοσύσπαση μέσω κυκλοσπορίνης στη μικροκυκλοφορία ευθύνεται για μία χαρακτηριστική αποφρακτική νόσο των αρτηριολίων και την επακόλουθη κυτταρική βλάβη του σωληναριακού επιθηλίου. Οι βλάβες είναι χαρακτηριστικά κατά τόπους στα αρχικά τους στάδια και αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας, αλλά δυνατόν να καταλήξουν σε περισσότερο διάχυτη προσβολή και μη αναστρέψιμη ΧΔΣΝ με παρατεταμένη λήψη του φαρμάκου.

Αντινεοπλασματικοί Παράγοντες. Μια κύρια παρενέργεια των αντινεοπλασματικών παραγόντων είναι η άμεση σωληναριακή τοξικότητα με κλινικούς χαρακτήρες οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Μόνιμη ανησυχία σε όλες τις περιπτώσεις αυτές είναι ο παρατεταμένος χρόνος ημιζωής των παραγόντων που έχουν χορηγηθεί, και η αυξημένη τάση τους για συστηματική τοξικότητα. Μερικοί ασθενείς θα καταλήξουν σε ΧΔΣΝ, ιδίως μετά σισπλατίνη και νιτροζουρία.¹²

4.3 ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ

Νεφρολιθίαση είναι η ανώμαλη συγκέντρωση κρυσταλλικών ουσιών και η ενσωμάτωση τους με οργανικό υπόστρωμα κατά μήκος της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού.

Στις προηγμένες χώρες 1-2% των ασθενών που εισάγονται ετησίως στα νοσοκομεία πάσχουν από νεφρολιθίαση, ενώ η συχνότητα της στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται σε 1-2% και φθάνει μέχρι 15-20% σε άνδρες μέσης ηλικίας.²

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΘΩΝ

Οι λίθοι των ούρων συνήθως δημιουργούνται από διαταραχή μιας λεπτής ισορροπίας. Οι νεφροί πρέπει να συντηρήσουν το νερό, αλλά πρέπει να αποβάλουν υλικά χαμηλής διαλυτότητας. Αυτές οι δύο αντίθετες απαιτήσεις πρέπει να εξισορροπηθούν με την προσαρμογή σε ένα συγκεκριμένο συνδυασμό δίαιτας, κλίματος και δραστηριότητας. Το πρόβλημα μετριάζεται σε κάποιο ποσοστό από το γεγονός ότι τα ούρα περιέχουν ουσίες που εμποδίζουν την κρυστάλλωση των αλάτων ασβεστίου, καθώς και άλλες που δεσμεύουν το ασβέστιο σε διαλυτά σύμπλοκα. Αλλά αυτοί οι προστατευτικοί μηχανισμοί δεν είναι τέλει. Όταν τα ούρα υπερκορεστούν με αδιάλυτες ουσίες, επειδή ο ρυθμός απέκκρισης είναι υπερβολικός και/ή επειδή η συντήρηση ύδατος είναι πολύ μεγάλη, σχηματίζονται κρύσταλλοι που μπορεί να μεγαλώσουν και να συσσωματωθούν για να σχηματίσουν λίθο.²⁴

Υπερκορεσμός. Τα ούρα είναι ένα διάλυμα αλάτων. Ο βαθμός της πυκνότητας των ούρων, στην οποία τα διάφορα άλατα παραμένουν σε διάλυση, εξαρτάται από το pH, τη θερμοκρασία και την ιονική ισχύ του διαλύματος και ονομάζεται γινόμενο δραστηριότητας ή διαλυτότητας. Το διάλυμα των ούρων υπό φυσιολογικές συνθήκες θεωρείται υποκορεσμένο σε άλατα, με πυκνότητα μικρότερη του γινομένου δραστηριότητας. Στην κατάσταση αυτή δε γίνεται πυρήνωση και αύξηση του μεγέθους των κρυστάλλων και είναι δυνατό να επέλθει διάλυση προϋπαρχόντων κρυστάλλων. Όμως η πυκνότητα μιας ουσίας στο διάλυμα των ούρων μπορεί να υπερβεί το γινόμενο διαλυτότητας και να φθάσει το γινόμενο σχηματισμού. Στην κατάσταση αυτή τα ούρα είναι κορεσμένα.

Διάλυμα ούρων που βρίσκεται μεταξύ του *γινομένου δραστηριότητας* ή *διαλυτότητας* και του γινομένου *σχηματισμού*, αποτελεί ευμετάβλητη περιοχή όπου παρατηρείται αύξηση του μεγέθους των κρυστάλλων και περιορισμένη συσσώρευση τους. Πάνω

από το γινόμενο σχηματισμού υπάρχει μεγάλος βαθμός υπερκορεσμού και παρατηρείται σχηματισμός πυρήνα ομοιογενούς ή ετερογενούς, αύξηση του μεγέθους των κρυστάλλων και συσσώρευση κρυστάλλων. Επομένως για το σχηματισμό λίθων είναι απαραίτητος ο υψηλός βαθμός υπερκορεσμού των ούρων.

Το οργανικό υπόστρωμα .Οργανικές ουσίες των ούρων (πρωτεΐνες, βλεννοπρωτεΐνες) λειτουργούν σαν οργανική μήτρα (Matrix) όπου οργανώνεται και μεγαλώνει ο λίθος.

Αναστολείς του σχηματισμού κρυστάλλων. Είχε διαπιστωθεί ότι, συχνά, άτομα χωρίς λίθους αποβάλλουν ούρα υπερκερασμένα και κυρίως με το δυσδιάλυτο άλας, το οξαλικό ασβέστιο. Η παρατήρηση αυτή έδωσε την ώθηση για την έρευνα και ανεύρεση αναστολέων σχηματισμού κρυστάλλων στα ούρα. Τέτοιες ουσίες είναι το μαγνήσιο, τα κιτρικά, τα πυροφωσφορικά, οι γλυκοζαμινογλυκάνες και οι όξινες γλυκοπρωτεΐνες. Οι ουσίες αυτές δεν ευνοούν το σχηματισμό κρυστάλλων, κυρίως φωσφορικού και οξαλικού ασβεστίου. Υπάρχουν όμως στα ούρα ουσίες, οι οποίες ευνοούν την κρυσταλλοποίηση του οξαλικού ασβεστίου και δρουν σαν "αντιαναστολείς". Τέτοιες ουσίες είναι η βλεννοπρωτεΐνη Tamm-Horsfall και το ουρικό οξύ.²

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα συμπτώματα της νεφρολιθίασης σχετίζονται κυρίως με τη μετακίνηση των λίθων και την προκαλούμενη απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας. Συνήθη σημεία απόφραξης είναι η πυελοουρητηρική συμβολή, η περιοχή διασταύρωσης των ουρητήρων με τα λαγόνια και τα πυελικά αγγεία και η κυστεοουρητηρική συμβολή.

Με τη μετακίνηση προκαλείται αιματουρία και κωλικός του νεφρού. Ο πόνος εντοπίζεται στην οσφυϊκή χώρα, διαχέεται στην κοιλιακή χώρα, συνοδεύεται από εμετούς και παραλυτικό ειλεό, αντανακλά προς το σύστοιχο όρχη ή το αιδού και συνοδεύεται από συχνουρία όταν ο λίθος βρίσκεται κοντά στην κυστεοουρητηρική συμβολή και μέσα στην ουροδόχο κύστη. Όταν οι λίθοι είναι μεγάλοι μέσα στη νεφρική πύελο και δε μετακινούνται, ο πόνος στην οσφυϊκή χώρα είναι ήπιος και συνοδεύεται από μικροσκοπική αιματουρία.

Ο λίθος ελαττώνει την αντίσταση και ευνοεί τις λοιμώξεις και προκαλεί τοπική ισχαιμία με αποτέλεσμα την καταστροφή του νεφρικού παρεγχύματος. Στην κλινική εξέταση διαπιστώνεται ευαισθησία στην πλευροσπονδυλική γωνία και, σε περιπτώσεις υδρονέφρωσης, δυνατό να ψηλαφάται μάζα με αντιτυπία. Όταν

συνυπάρχει λοίμωξη, υπάρχει συχνά μυϊκή σύσπαση και, σε ορισμένες περιπτώσεις βλάβης του νεφρικού παρεγχύματος, υπέρταση.² Αν αποφραχθούν από λίθους τα συλλεκτήρια συστήματα και των δύο νεφρών, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν ολιγουρία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.⁷

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των λίθων που ήδη υπάρχουν στους νεφρούς ή στις ουροφόρες οδούς απαιτεί μια συνδυασμένη φαρμακευτική και χειρουργική προσέγγιση. Η ειδική θεραπεία εξαρτάται από την εντόπιση του λίθου, την έκταση της απόφραξης, τη λειτουργία του προσβεβλημένου και του απρόσβλητου νεφρού, την παρουσία ή απουσία ουρολοίμωξης, την πρόοδο της διάβασης του λίθου και τους κινδύνους από την εγχείρηση ή την αναισθησία, δεδομένης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Γενικά, η βαρεία απόφραξη, η λοίμωξη, ο ανεξέλεγκτος πόνος ή η βαριά αιμορραγία αποτελούν ενδείξεις για αφαίρεση ενός λίθου.

Στο παρελθόν, οι λίθοι μπορούσαν να αφαιρεθούν μόνο με χειρουργική επέμβαση ή με την προώθηση ενός εύκαμπτου καθετήρα, παλίνδρομα στον ουρητήρα από την ουροδόχο κύστη κατά τη κυστεοσκόπηση. Τώρα υπάρχουν τρεις εναλλακτικές λύσεις. Η *εξωσωματική λιθοτριψία* προκαλεί τον κατακερματισμό in situ των λίθων στο νεφρό, στη νεφρική πύελο ή στο εγγύς τμήμα του ουρητήρα, προσβάλλοντας τους με κρουστικά κύματα. Ο νεφρός με το λίθο τοποθετείται στο εστιακό σημείο παραβολικών ανακλαστήρων και δημιουργούνται κρουστικά κύματα μεγάλης έντασης με εκκένωση υψηλής τάσης. Τα κύματα μεταδίδονται στον ασθενή χρησιμοποιώντας το νερό ως μέσον αγωγής, είτε τοποθετώντας τον ασθενή μέσα σε μία δεξαμενή με νερό είτε τοποθετώντας μαξιλάρια γεμάτα νερό μεταξύ του ασθενούς και της γεννήτριας των κυμάτων. Τα κρουστικά κύματα εστιάζονται με τους ανακλαστήρες, έτσι ώστε να διαπεράσουν τον ασθενή και να θρυμματίσουν το λίθο κατά τη διάβαση τους. Μετά από πολλαπλές εκκενώσεις, οι περισσότεροι λίθοι μετατρέπονται σε σκόνη, η οποία μεταφέρεται με τον ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη. Η *διαδερμική υπερηχητική λιθοτριψία* απαιτεί τη προώθηση ενός άκαμπτου οργάνου που μοιάζει με κυστεοσκόπιο μέσα στη νεφρική πύελο, διαμέσου μιας μικρής τομής στην οσφύ. Οι λίθοι μπορεί να διασπαστούν με μικρό πομπό υπερήχων και τα κομμάτια να αφαιρεθούν απευθείας. Η τελευταία μέθοδος είναι η *λιθοτριψία με Laser μέσω ουρητηροσκοπίου*, για την αφαίρεση λίθων από τον ουρητήρα. Αυτές οι

διάφορες μορφές λιθοτριψίας έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την πυελολιθοτομία και την ουρητηρολιθοτομία.²⁴

Παράλληλα χρησιμοποιείται και φαρμακευτική αγωγή. Για λίθους ασβεστίου, κυρίως από νεφρική υπερασβεστιουρία, χορηγούνται θειαζίδες ενίοτε με μαγνήσιο, επειδή οι θειαζίδες προκαλούν υπομαγνησαιμία και ταυτόχρονα περιορίζεται η λήψη NaCl.

Τα ορθοφωσφορικά άλατα και η νατριούχος φωσφορική κυτταρίνη ελαττώνουν την υπερασβεστιουρία διότι μειώνουν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Τα κιτρικά άλατα προλαμβάνουν το σχηματισμό λίθων οξαλικού ασβεστίου και η βιταμίνη B₆ μειώνει την αποβολή οξαλικών στα ούρα και είναι χρήσιμη στις καταστάσεις σχηματισμού λίθων από υπεροξαλουρία. Σε λίθους ασβεστίου αγνώστου αιτιολογίας δοκιμάζονται αναστολείς προσταγλανδινών, ανταγωνιστές ασβεστίου και ταρταρικό οξύ. Το μαγνήσιο αυξάνει τη διαλυτότητα του οξαλικού ασβεστίου και εμποδίζει το σχηματισμό κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου. Προτιμάται το γλυκονικό μαγνήσιο που είναι καλύτερα ανεκτό. Τελευταία δοκιμάζεται η ενίσχυση της ανασταλτικής δραστηριότητας των ούρων με τη χρησιμοποίηση πολυανιόντων, όπως το Sodium pentosan polysulphate (SPP) και το Multisulphate dermatan (MSD).

Στους λίθους κυστίνης έχει χρησιμοποιηθεί η *D*-πενικιλλαμίνη και αργότερα η α-μερκαπτοπροπιονυλγλυκίνη (Thiola), η αλκαλοποίηση των ούρων και η αυξημένη πρόσληψη υγρών. Σε λίθους από λοίμωξη χορηγείται παρατεταμένη αντιβίωση και αναστολείς ουρέασης (προπιονοϋδροξαμινικό οξύ).

Στους λίθους ουρικού οξέος επιχειρείται αύξηση του όγκου των ούρων, περιορισμός των ζωικών τροφών, αλκαλοποίηση των ούρων (pH 6.5-6.8) με χορήγηση κιτρικών αλάτων και χορήγηση αλλοπουρινόλης, με σκοπό τη μείωση ουρικών αλάτων. Τέλος, θα πρέπει να τονισθεί ότι κάθε αφαίρεση λίθου θα πρέπει, για προληπτικούς λόγους, να ακολουθείται από κατάλληλη συντηρητική θεραπεία.²

4.4 ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΝΕΦΡΩΝ

4.4.1 ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Η θρόμβωση των κυρίων νεφρικών αρτηριών ή των κλάδων τους αποτελεί σημαντικό παράγοντα έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, κυρίως στους ηλικιωμένους. Είναι συχνά δύσκολο να διαγνωσθεί και γι' αυτό απαιτεί έναν υψηλό δείκτη υποψίας. Η θρόμβωση μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα ενδογενούς παθολογοανατομικής

βλάβης των νεφρικών αγγείων (μετατραυματικής, αθηροσκληρωτικής ή φλεγμονώδους) ή ως αποτέλεσμα εμβόλων που δημιουργούνται σε μακρινά αγγεία, συνηθέστερα εμβόλων λίπους, εμβόλων που δημιουργούνται στην αριστερή καρδιά (τοιχωματικοί θρόμβοι μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα ή άσηπτες εκβλαστήσεις), η "παράδοξων" εμβόλων που διέρχονται από τη δεξιά πλευρά της κυκλοφορίας μέσα από ανοικτό ωοειδές τρήμα ή από ένα έλλειμμα στο μεσοκολπικό διάφραγμα. Στο 15-30% των περιπτώσεων τα έμβολα είναι αμφοτερόπλευρα.

Η κλινική εικόνα ποικίλλει, εξαρτώμενη από τη χρονική πορεία και την έκταση της απόφραξης. Η οξεία θρόμβωση και έμφραγμα, όπως μετά από εμβολή, μπορεί να προκαλέσει αιφνίδια εμφάνιση οσφυϊκού πόνου και ευαισθησίας, πυρετού, αιματοουρίας, λευκοκυττάρωσης, ναυτίας και εμετού. Εάν δημιουργηθεί έμφραγμα, τα νεφρικά ένζυμα μπορεί να αυξηθούν, δηλαδή, η ασπαρτική τρανσαμινάση (AST), η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH· η πλέον αξιόπιστη) και η αλκαλική φωσφατάση, τα οποία αυξάνονται και ελαττώνονται με την προαναφερόμενη σειρά. Η LDH των ουρών και η αλκαλική φωσφατάση μπορεί επίσης να αυξηθούν μετά το έμφραγμα. Η νεφρική λειτουργία εκπίπτει αιφνίδια και οδηγεί στην αμφοτερόπλευρη θρόμβωση, σε οξεία ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια. Η πιο βαθμιαία (δηλ. η αθηροσκληρυντική) απόφραξη νεφρικής αρτηρίας είναι πιθανόν να παραμείνει απαρατήρητη. Μεταξύ αυτών των δυο άκρων βρίσκεται ένα φάσμα κλινικών εκδηλώσεων (βλ. Πίνακα 4-4). Η υπέρταση συνήθως ακολουθεί την απελευθέρωση ρενίνης από τη ζώνη γύρω από το έμφρακτο και συχνά είναι παροδική, αλλά μπορεί να επιμένει. Η διάγνωση τίθεται με αρτηριογραφία των νεφρών.²⁴

ΠΙΝΑΚΑΣ 4-4

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Προοδευτική αζωθαιμία σε ασθενή με γνωστή νεφραγγειακή υπέρταση (συνήθως υπό φαρμακευτική αγωγή)
Ανεξήγητη προοδευτική αζωθαιμία σε ηλικιωμένο ασθενή με ή χωρίς ανθεκτική υπέρταση
Υπέρταση και αζωθαιμία σε ασθενή με νεφρικό μόσχευμα

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αγωγή της οξείας νεφρικής αρτηριακής θρόμβωσης περιλαμβάνει χειρουργική παρέμβαση, αντιπηκτική θεραπεία, συντηρητική και υποστηρικτική θεραπεία, καθώς και έλεγχο της υπέρτασης. Η εκλογή της θεραπείας εξαρτάται κυρίως από (1) την κατάσταση του ασθενούς, ιδιαίτερα από την ικανότητα του ασθενούς να ανεχθεί μεγάλη χειρουργική επέμβαση, και (2) την έκταση της νεφραγγειακής απόφραξης και την ποσότητα της νεφρικής μάζας που κινδυνεύει από το έμφραγμα. Γενικά, σε ετερόπλευρη νόσο ενδείκνυται η υποστηρικτική φροντίδα και η αντιπηκτική θεραπεία. Σε αμφοτερόπλευρη θρόμβωση, η φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία αποδίδουν συγκριτικά όμοια αποτελέσματα. Το 25% των ασθενών πεθαίνουν κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου, συνήθως από εξωνεφρικές επιπλοκές. Σε χρόνια ισχαιμική νεφρική νόσο, η χειρουργική επαναγγείωση είναι πιθανότερο να διατηρήσει και να βελτιώσει τη νεφρική νόσο και να ελέγξει την υπέρταση.²⁴

4.4.2 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ

Η θρόμβωση της μιας ή και των δύο κύριων νεφρικών φλεβών (RVT, renal vein thrombosis) παρατηρείται υπό διάφορες συνθήκες (βλ. Πίνακα4-5). Η παθογένεση δεν είναι πάντοτε σαφής, ιδιαίτερα όταν εμφανίζεται στις ονομαζόμενες υπερπηκτικές καταστάσεις, όπως αυτές που μπορεί να αναπτυχθούν σε έγκυες γυναίκες, σ' αυτές που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά από το στόμα, σε άτομα με νεφρωσικό σύνδρομο ή σε αφυδατωμένα νεογνά. Το νεφρωσικό σύνδρομο που συνοδεύει τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια και ορισμένα καρκινώματα φαίνεται να προδιαθέτει στην εμφάνιση RVT, η οποία συμβαίνει στο 10-50% των ασθενών με αυτές τις νόσους. Η RVT μπορεί να επιδεινώσει προϋπάρχουσα πρωτεϊνουρία, αλλά σπάνια αποτελεί την αιτία του νεφρωσικού συνδρόμου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4-5

Καταστάσεις που έχουν σχέση με θρόμβωση νεφρικής φλέβας
Τραυματισμός
Εξωγενής συμπίεση (λεμφαδένας, αορτικό ανεύρυσμα, όγκος)
Διήθηση από νεφροκυτταρικό καρκίνωμα
Αφυδάτωση (νήπια)
Νεφρωσικό σύνδρομο
Εγκυμοσύνη ή αντισυλληπτικά από το στόμα

Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από τη βαρύτητα και το αιφνίδιο της εμφάνισης τους. Οι οξείες περιπτώσεις εμφανίζονται τυπικά στα παιδιά και χαρακτηρίζονται από αιφνίδια απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, που συνοδεύεται συχνά από πυρετό, ρίγη, οσφυϊκή ευαισθησία (με διόγκωση νεφρών), λευκοκυττάρωση και αιματουρία. Το αιμορραγικό έμφρακτο και η ρήξη νεφρού μπορεί να οδηγήσουν σε ολιγαυμική καταπληξία. Σε νεαρούς ενηλίκους υποψιάζεται κανείς συνήθως τη RVT από μια απροσδόκητη και σχετικά οξεία ή υποξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας και αιματουρίας στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο (υποκείμενο νεφρωσικό σύνδρομο, τραυματισμός, εγκυμοσύνη, χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα). Σε περιπτώσεις βαθμιαίας θρόμβωσης, που παρατηρούνται συνήθως στους ηλικιωμένους, η μόνη εκδήλωση μπορεί να είναι υποτροπιάζουσες πνευμονικές εμβολές ή εμφάνιση υπέρτασης. Έχουν περιγραφεί ένα σύνδρομο που μοιάζει με το Fanconi, καθώς και οξέωση του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου.

Η οριστική διάγνωση μπορεί να τεθεί μόνο με εκλεκτική φλεβογραφία του νεφρού, όπου φαίνεται ο αποφρακτικός θρόμβος.²⁴

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία συνίσταται σε αντιπηκτική αγωγή, ο κύριος σκοπός της οποίας είναι η πρόληψη της πνευμονικής εμβολής, αν και μερικοί συγγραφείς έχουν επίσης ισχυρισθεί βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της πρωτεϊνουρίας. Έχουν εμφανιστεί ενθαρρυντικές ανακοινώσεις σχετικές με τη χρήση στρεπτοκινάσης. Έχει επίσης παρατηρηθεί αυτόματη επανασηραγγοποίηση με κλινική βελτίωση. Η αντιπηκτική θεραπεία είναι περισσότερο αποδοτική στην οξεία θρόμβωση που παρατηρείται σε νεότερα άτομα. Η νεφρεκτομή συνιστάται στα νεογνά που έχουν νεφρικό έμφραγμα απειλητικό για τη ζωή. Η θρομβεκτομή είναι αποτελεσματική σε μερικές περιπτώσεις.⁷

4.4.3 ΑΡΤΗΡΙΔΙΑΚΗ ΝΕΦΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Είτε η υπέρταση είναι "ιδιοπαθής" είτε γνωστής αιτιολογίας, η διαρκής έκθεση της νεφρικής κυκλοφορίας σε υψηλές ενδοαυλικές πιέσεις καταλήγει σε ανάπτυξη ενδογενών βλαβών των νεφρικών αρτηριδίων (υαλίνη αρτηριοσκλήρυνση), που οδηγούν τελικά σε απώλεια της λειτουργίας (νεφροσκλήρυνση). Η νεφροσκλήρυνση

διακρίνεται σε δύο διαφορετικές οντότητες: "καλοήθη" και "κακοήθη" (ή επιταχυνόμενη).

Καλοήθης αρτηριδιακή νεφροσκλήρυνση

Καλοήθης αρτηριδιακή νεφροσκλήρυνση παρατηρείται σε ασθενείς που είναι υπερτασικοί για μια μεγάλη χρονική περίοδο (πίεση αίματος άνω των 150/90 mmHg), αλλά των οποίων η υπέρταση δεν έχει εξελιχθεί σε κακοήθη μορφή (περιγράφεται παρακάτω). Οι ασθενείς αυτοί, συνήθως στην ομάδα των μεγαλύτερων ηλικιών, ανακαλύπτεται συχνά ότι είναι υπερτασικοί σε μία κλινική εξέταση ρουτίνας ή εξαιτίας μιας μη ειδικής συμπτωματολογίας (π.χ., κεφαλαλγία, αδυναμία, αίσθημα παλμών).

Το μέγεθος των νεφρών είναι φυσιολογικό ως ελαττωμένο, με την απώλεια της φλοιώδους μάζας να καταλήγει σε μια λεπτή κοκκιώδη σύσταση. Μολονότι οι μεγαλύτερες αρτηρίες μπορεί να εμφανίζουν αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις, η χαρακτηριστική παθολογοανατομική εικόνα βρίσκεται στα προσαγωγά αρτηρίδια, τα οποία έχουν πάχυνση του τοιχώματος από εναπόθεση ενός ομοιογενούς ηωσινόφιλου υλικού (υαλίνη αρτηριδιοσκλήρυνση). Το υλικό αυτό αποτελείται από πρωτεΐνες του πλάσματος και λίπη, που έχουν εναποτεθεί στο αρτηριδιακό τοίχωμα εξαιτίας βλάβης στο ενδοθήλιο, πιθανώς δευτεροπαθώς εξαιτίας της υψηλής ενδοαυλικής υδραυλικής πίεσης. Επέρχεται στένωση του αγγειακού αυλού, με επακόλουθη ισχαιμική βλάβη στα σπειράματα και στα σωληνάρια.

Η νεφροσκλήρυνση που συνοδεύει τη μακροχρόνια συστηματική αρτηριακή υπέρταση είναι μια μόνο εκδήλωση της γενικευμένης διεργασίας που επηρεάζει το καρδιαγγειακό σύστημα. Επομένως, η κλινική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει αλλοιώσεις στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς (στένωση αρτηριδίων και/ή φλογοειδείς αιμορραγίες), καρδιακή υπερτροφία και πιθανώς σημεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η νεφρική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως μια ήπια έως μέτρια αύξηση της κρεατινίνης ορού, μικροσκοπική αιματουρία, και/ή ήπια πρωτεϊνουρία. Γενικά, η κλινική εκτίμηση δεν αποκαλύπτει αξιόλογες νεφρικές ανωμαλίες. Η πιο εξειδικευμένη εξέταση μπορεί να αποκαλύψει αυξημένη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα, λέπτυνση και απώλεια της διαμέτρου των ενδονεφρικών αγγείων στην αρτηριογραφία και υπερβολική νατριούρηση στην πρόκληση με υγρά.

Οι ασθενείς με καλοήγη νεφροσκλήρυνση διατηρούν ένα σχεδόν φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης, παρά τη μείωση της αιμάτωσης των νεφρών.²⁴

Κακοήθης αρτηριακή νεφροσκλήρυνση Οι ασθενείς με μακροχρόνια καλοήγη υπέρταση ή οι ασθενείς που δεν ήταν γνωστό ότι προηγουμένως ήταν υπερτασικοί, μπορεί να εμφανίσουν κακοήγη υπέρταση που χαρακτηρίζεται από μια αιφνίδια (επιταχυνόμενη) άνοδο της αρτηριακής πίεσης (διαστολική συχνά άνω των 130 mmHg), συνοδευόμενη από οίδημα της θηλής, εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα, καρδιακή ανεπάρκεια και οξεία προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η απουσία οιδήματος της οπτικής θηλής δεν αποκλείει τη διάγνωση σε ασθενή με έντονα υψηλή πίεση αίματος και ταχέως εκπίπτουσα νεφρική λειτουργία. Οι νεφροί χαρακτηρίζονται από πετεχειώδη όψη, που δημιουργείται από αιμορραγίες σε επιφανειακά τριχοειδή. Ιστολογικά, μπορεί να παρατηρηθούν δύο διαφορετικές αγγειακές βλάβες. Η πρώτη, που προσβάλλει τα αρτηρίδια, είναι ινωδοειδής νέκρωση, δηλ. διήθηση των τοιχωμάτων των αρτηριδίων από ηωσινόφιλο υλικό μαζί με ινώδες. Παρατηρείται πάχυνση των αγγειακών τοιχωμάτων και, περιστασιακά, φλεγμονώδης διήθηση (νεκρωτική αρτηριδίτιδα). Η δεύτερη βλάβη, που αφορά τις μεσολόβιες αρτηρίες, είναι ένας ομόκεντρος υπερπλαστικός πολλαπλασιασμός των κυτταρικών στοιχείων του αγγειακού τοιχώματος, με εναπόθεση κολλαγόνου, για το σχηματισμό μιας υπερπλαστικής αρτηριδίτιδας (βλάβη σαν φλούδες κρεμμυδιού). Η ινωδοειδής νέκρωση ενίοτε επεκτείνεται στα σπειράματα, τα οποία επίσης μπορεί να υποστούν υπερπλαστικές αλλοιώσεις ή πλήρη νέκρωση. Οι περισσότερες σπειραματικές και σωληναριακές αλλοιώσεις οφείλονται στην ισχαιμία και τα έμφρακτα. Η αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν στην εμφάνιση κακοήθους υπέρτασης δεν είναι γνωστή. Δύο παθοφυσιολογικές αλλαγές φαίνονται κεντρικής σημασίας στην έναρξη και/ή τη διατήρηση της: (1) αυξημένη διαβατότητα των τοιχωμάτων των αγγείων στη διήθηση από στοιχεία του πλάσματος, κυρίως από ινώδες, που ενεργοποιεί πηκτικούς μηχανισμούς οι οποίοι οδηγούν σε μια μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, διαιωνίζοντας έτσι την αγγειακή παθολογία, και (2) ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης σε κάποιο σημείο της νοσηρής εξεργασίας, που συμβάλλει στην επιτάχυνση και διατήρηση της ανόδου της αρτηριακής πίεσης και, στη συνέχεια, στην αγγειακή βλάβη.

Η κακοήθης υπέρταση είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε ένα προηγουμένως υπερτασικό άτομο, συνήθως κατά την τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής. Υπάρχει υψηλότερη επίπτωση στους άνδρες, κυρίως στους μαύρους. Τα εμφανιζόμενα συμπτώματα συνήθως είναι νευρολογικά (ζάλη, κεφαλαλγία, θόλωση της όρασης, αλλοιωμένα επίπεδα συνείδησης και εστιακές ή γενικευμένες επιληπτικές προσβολές). Η καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζονται κατόπιν. Οι νεφρικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν μια ταχεία αύξηση της κρεατινίνης ορού, αιματοουρία (κατά διαστήματα μακροσκοπική), πρωτεϊνουρία και ερυθροκυτταρικούς καθώς και λευκοκυτταρικούς κυλίνδρους στο ίζημα. Μπορεί να υπάρχει νεφρωσικό σύνδρομο. Τα υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος προκαλούν υποκαλιαμική μεταβολική αλκάλωση κατά την πρώιμη φάση. Η ουραιμική οξέωση και η υπερκαλιαμία τελικά επισκιάζουν αυτά τα πρώιμα ευρήματα. Παρατηρούνται συχνά αιματολογικές ενδείξεις μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (δηλ., σχιστοκύτταρα).²⁴

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο έλεγχος της υπέρτασης είναι ο κύριος στόχος της θεραπείας τόσο για τις καλοήθειες όσο και για τις κακοήθειες μορφές. Ο χρόνος έναρξης της θεραπείας, η αποτελεσματικότητα της και η συμμόρφωση του ασθενούς είναι αποφασιστικοί παράγοντες για τη διακοπή της εξέλιξης της κακοήθους νεφροσκλήρυνσης. Χωρίς θεραπευτική αγωγή, οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς υποκύπτουν στις εξω-νεφρικές επιπλοκές της υπέρτασης. Αντίθετα, η κακοήθης υπέρταση είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση· η φυσική πορεία της περιλαμβάνει ένα ποσοστό θανάτων 80-90% μέσα στον πρώτο χρόνο της έναρξης, σχεδόν πάντα από ουραιμία. Θα πρέπει να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα για τον έλεγχο των νευρολογικών, καρδιακών και άλλων επιπλοκών της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά η βάση της θεραπείας είναι η άμεση και επιθετική ελάττωση της πίεσης του αίματος, η οποία, εάν είναι επιτυχής, μπορεί να αντιστρέψει όλες τις επιπλοκές στην πλειονότητα των ασθενών. Προς το παρόν, η 5ετής επιβίωση είναι 50% και μερικοί ασθενείς έχουν ενδείξεις μερικής αναστροφής των αγγειακών βλαβών και αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε φυσιολογικά σχεδόν επίπεδα.⁷

4.4.4 ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

Η προσβολή των νεφρικών αγγείων στη σκληροδερμία χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένη βλάβη των μικρών αρτηριών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά και η εξέλιξη του σκληροδέρματος ποικίλλουν σημαντικά. Παρά το γεγονός ότι η θνητότητα της νόσου πιστεύεται ότι αυξάνει ανάλογα με τον αριθμό των προσβαλλόμενων οργάνων, η νεφρική προσβολή (η οποία έχει αναφερθεί στο 50% των ασθενών με συστηματική σκλήρυνση διάρκειας 20 και πλέον ετών) αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή και συνοδεύεται με τη φτωχότερη πρόγνωση. Όταν εμπλέκονται οι νεφροί, η τυπική εικόνα είναι υπερπλασία του έσω χιτώνα, λέπτυνση του μέσου χιτώνα και εναπόθεση κολλαγόνου στον εξωτερικό χιτώνα των μικρών νεφρικών αρτηριών. Μία αύξηση του αγγειοκινητικού τόνου στο επίπεδο της νεφρικής μικροκυκλοφορίας είναι πιθανώς εκδήλωση φαινομένου Raynaud και συμβάλλει στη μείωση της νεφρικής αιματικής ροής, υπέρταση και προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η αυξημένη εμπλοκή της ρενίνης και της αγγιοτενσίνης II συντελεί στην επιδείνωση της υπέρτασης και της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης. Η πλειονότητα των ασθενών με νεφρική σκληροδερμία εμφανίζουν ήπια πρωτεϊνουρία με ή χωρίς υπέρταση. Με την εμφάνιση της αζωθαιμίας η υπέρταση καθίσταται δυσκολότερη στην αντιμετώπιση και μέσα σε 1 έως 2 χρόνια θα απαιτείται εξωνεφρική κάθαρση. Αντίθετα, ασθενείς μπορεί να πρωτοεμφανιστούν με «νεφρική κρίση», που χαρακτηρίζεται από απότομη εισβολή κακοήθους υπέρτασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτή η εκδήλωση, που συμβαίνει στο 10 με 25% των ασθενών με σκληρόδερμα τύπου 3, συνήθως μακροχρόνιας διάρκειας, αποτελεί επείγουσα κατάσταση που απαιτεί επιθετική αντιϋπερτασική αγωγή.¹²

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ.

Η θεραπεία της προσβολής του νεφρού από τη σκληροδερμία εστιάζεται στη ρύθμιση της υπέρτασης, προκειμένου να αναχαιτιστεί η εξέλιξη προς νεφρική ανεπάρκεια. Η παραπομπή σε νεφρολόγο ενδείκνυται απόλυτα. Για τον επαρκή έλεγχο μπορεί να απαιτηθούν αρκετά φάρμακα, όπως αναστολείς MEA, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II, μη διϋδροπυριδινικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αγγειοδιασταλτικά (όπως η μινοξιδίλη) και άλλα. Σε «νεφρική κρίση», ενδείκνυται ενδοφλέβια αντιϋπερτασική αγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, λόγω της υψηλής θνητότητας χωρίς θεραπεία. Με την επιθετική αγωγή, ιδιαίτερα με αναστολείς MEA, η εξέλιξη προς ΝΤΣ δυνατόν να επιβραδυνθεί σημαντικά. Πράγματι, ακόμα και όταν

απαιτείται μακροχρόνια εξωνεφρική κάθαρση, υπάρχουν ενδείξεις ότι με τη συνεχή επιθετική αντιϋπερτασική αγωγή ένα μικρό μεν, αλλά σημαντικό ποσοστό ασθενών μπορεί να ανακτήσει επαρκή νεφρική λειτουργία ώστε να επιτρέπεται διακοπή της θεραπείας υποκατάστασης.³

4.4.5 ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Το υποξαιμικό και υπέρτονο περιβάλλον του μυελού των νεφρών (ευθεία αγγεία) ευνοεί τη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων που κυκλοφορούν σ' αυτήν την περιοχή. Με τον αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης S ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης διακόπτεται ή δυσχεραίνεται η ροή στα τριχοειδή αγγεία. Όλες οι κύριες εκδηλώσεις της νόσου εξηγούνται από την ανάπτυξη εμφράκτων των θηλών.

Το έλλειμμα στη συμπύκνωση των ούρων που οδηγεί σε αύξηση του όγκου των υγρών είναι μία από τις πλέον χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της νόσου. Η απόφραξη των ευθέων αγγείων διαταράσσει τη λειτουργία του μηχανισμού αντιρροής του μυελού και μειώνει την ικανότητα δημιουργίας και διατήρησης κλίσης συγκέντρωσης των διαλυτών ουσιών στο μυελό. Η ελαττωμένη συμπύκνωση παρατηρείται επίσης και στην ετερόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία. Πλημμελής οξινοποίηση των ούρων είναι συχνή και οδηγεί σε άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση με υπερκαλιαιμία και υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (τύπου 4). Η διαταραχή αυτή δεν παρουσιάζεται συνήθως στην ετερόζυγο μορφή της νόσου. Ανώδυνη μακροσκοπική αιματουρία εμφανίζεται μέχρι το 50% των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια. Αυτή συμβαίνει επίσης σε ασθενείς με Hb SA και Hb SC. Με τα επαναλαμβανόμενα έμφρακτα των θηλών, επέρχεται νέκρωση σ' αυτές και επιδείνωση. Η δρεπανοκυτταρική «κρίση», η αφυδάτωση, η υποξαιμία και η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων προδιαθέτουν σε θηλώδη νέκρωση. Η θηλώδης νέκρωση των νεφρών είναι συχνά «σιωπηλή», μπορεί όμως και να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και να αποτελέσει το έδαφος για υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Νεφρωσικό σύνδρομο αναπτύσσεται στο 4% περίπου των ασθενών με δρεπανοκυτταρική σπειραματοπάθεια. Τα ευρήματα στη βιοψία νεφρού είναι αυτά της μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματοπάθειας με τμηματική και ολική σκλήρυνση. Με την εξέλιξη της νόσου, η σπειραματοπάθεια οδηγεί σε σκλήρυνση με προοδευτική απώλεια της σπειραματικής λειτουργίας, ενώ τα έμφρακτα των θηλών σε επιμένουσα αιματουρία.¹²

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η απώλεια όγκου υγρών αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια ισότονα ή υπέρτονα διαλύματα φυσιολογικού ορού, ανάλογα με τη συγκέντρωση νατρίου στον ορό. Για την υπερκαλιαιμία δυνατόν να απαιτηθεί η χορήγηση ανταλλακτικών ρητινών (νατριούχο πολυστυρένιο, kayexalate) από το ορθό ή από του στόματος. Όταν η υπερκαλιαιμία συνοδεύεται από οξέωση, τα αλκαλικά διαλύματα βοηθούν στη διόρθωση της υπερκαλιαιμίας και της οξέωσης. Πιθανόν να απαιτηθεί μακροχρόνια χορήγηση διαλύματος Shohl ή δισκίων διττανθρακικού νατρίου, ενώ και τα διουρητικά της αγκύλης μπορεί να είναι χρήσιμα. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα συμπληρώματα καλίου πρέπει αυστηρώς να αποφεύγονται. Η προσπάθεια αύξησης της αιματικής ροής στο μυελό και μείωσης της ωσμωτικότητας με τη χορήγηση αποσταγμένου νερού, διττανθρακικού νατρίου και διουρητικών, όπως η μαννιτόλη ή τα διουρητικά της αγκύλης, βελτιώνει την αιματουρία. Σπανίως απαιτούνται μικρές δόσεις ε-αμινοκαπροϊκού οξέος για απειλητικές αιματουρίες, με κίνδυνο όμως πρόκλησης θρόμβωσης και ουρητηρικής απόφραξης.³

4.5 ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ

Η ροή των ούρων μπορεί να παρεμποδισθεί σε οποιοδήποτε σημείο, από τη νεφρική πύελο μέχρι το έξω στόμιο της ουρήθρας. Τα διάφορα αίτια της απόφραξης των ουροφόρων οδών ταξινομούνται στον Πίνακα 4-6. Η ηλικία και το φύλο του ασθενούς επηρεάζουν τους πιθανούς συνδυασμούς αιτιολογίας και θέσης της απόφραξης. Η μονόπλευρη ουρητηρική απόφραξη, συνήθως, δεν προκαλεί διαπιστώσιμη μεταβολή της ροής των ούρων ή της συνολικής νεφρικής λειτουργίας. Αζωθαιμία ή νεφρική ανεπάρκεια παρατηρείται μόνον αν ελαττωθεί σημαντικά η παροχέτευση των ούρων και από τους δύο νεφρούς. Η πλήρης απόφραξη των ουροφόρων οδών αποτελεί σημαντικό αίτιο νεφροπάθειας τελικού σταδίου.

Πολλές φορές, η απόφραξη των ουροφόρων οδών εκδηλώνεται με αλλαγή των συνηθειών της ούρησης. Η πλήρης απόφραξη είναι το συχνότερο αίτιο της πραγματικής ανουρίας, αλλά στη μερική απόφραξη δεν είναι σπάνια η πολουρία, ιδιαίτερα η νυκτουρία, που μπορεί να οφείλεται σε ελλιπή πύκνωση των ούρων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4-6

ΑΙΤΙΑ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΤΩΝ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ
Συγγενής δυσπλασία των ουροφόρων οδών Στένωση του στομίου της ουρήθρας Ουρητηροκίλη Βαλβίδες της οπίσθιας ουρήθρας
Ενδοαυλική απόφραξη Λίθοι Θρόμβοι αίματος Ράκη νεφρικών θηλών
Εξωτερική πίεση Νεοπλάσματα της πυέλου Υπερτροφία του προστάτη Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
Επίκτητες ανωμαλίες Στενώματα της ουρήθρας Νευρογενής ουροδόχος κύστη Ενδοσωληναριακά ιζήματα

Η απόφραξη των ουροφόρων οδών ως αίτιο νεφρικής ανεπάρκειας πρέπει να αναζητείται σε κάθε περίπτωση άγνωστης αιτιολογίας νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχει λευκωματουρία. Επιπλέον, η πλήρης ανουρία σε έδαφος νεφρικής ανεπάρκειας ή μεγάλων διακυμάνσεων της ποσότητας των ούρων είναι πολύ ενδεικτική καταστροφής των ουροφόρων οδών. Ο προτιμώμενος τρόπος διάγνωσης της απόφραξης των ουροφόρων οδών, η οποία βασίζεται στη διαπίστωση της παρουσίας υδρονέφρωσης, είναι το υπερηχογράφημα. Ωστόσο, μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την απόφραξη ή σε μερικούς αφυδατωμένους ασθενείς, η διάταση των ουροφόρων οδών μπορεί να μην είναι εμφανής. Σε τέτοιες περιπτώσεις πολύτιμες διαγνωστικές πληροφορίες μπορεί να προσφέρει η ενδοφλέβια πυελογραφία, στην οποία παρατηρούνται παράταση της φάσης του νεφρογράμματος και καθυστέρηση της πλήρωσης των ουροφόρων οδών, ενώ στη νέα ακτινογραφία μετά από 24-48 ώρες είναι δυνατόν να παρατηρείται συγκέντρωση του σκιαγραφικού υλικού σε

διατεταμένους κάλυκες ή στη νεφρική πύελο. Ανιούσα εξέταση των ουρητήρων σπάνια απαιτείται για να τεθεί η διάγνωση, αλλά μπορεί να χρειασθεί για τον ανατομικό προσδιορισμό της απόφραξης πριν από χειρουργική επέμβαση.⁶

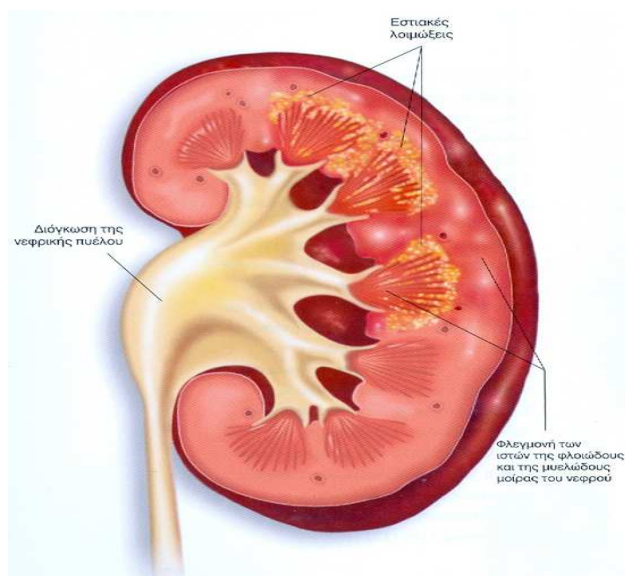
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ένα άτομο με οποιαδήποτε μορφή απόφραξης των ουροφόρων οδών, η οποία επιπλέκεται από λοίμωξη, χρειάζεται άρση της απόφραξης το συντομότερο δυνατόν, για να προληφθεί η εμφάνιση γενικευμένης σηψαιμίας και προοδευτικής νεφρικής βλάβης. Προσωρινά, και ανάλογα με τη θέση της απόφραξης, η παροχέτευση συχνά επιτυγχάνεται ικανοποιητικά με νεφροστομία, ουρητηροστομία ή καθετηριασμό του ουρητήρα, της ουρήθρας ή υπερηβικό. Στον ασθενή με οξεία ουρολοιμώξη και απόφραξη θα πρέπει να χορηγηθούν τα κατάλληλα αντιβιοτικά, με βάση την *in vitro* ευαισθησία των μικροοργανισμών και την ικανότητα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο νεφρό και στα ούρα. Μπορεί να χρειαστεί θεραπεία επί 3-4 εβδομάδες. Οι χρόνιες ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις σε αποφρακτικό νεφρό με κακή ενδογενή λειτουργία είναι πιθανόν να απαιτήσουν νεφρεκτομή. Όταν δεν υπάρχει λοίμωξη, συχνά δεν απαιτείται άμεση χειρουργική επέμβαση, ακόμη και όταν υπάρχει πλήρης απόφραξη και ανουρία (εφόσον υπάρχει δυνατότητα αιμοκάθαρσης), τουλάχιστο μέχρι να αποκατασταθούν στα φυσιολογικά όρια η οξεοβασική ισορροπία, τα υγρά και οι ηλεκτρολύτες και η καρδιαγγειακή κατάσταση. Μολαταύτα, η θέση της απόφραξης θα πρέπει να επιβεβαιωθεί το συντομότερο δυνατό, ενμέρει εξαιτίας της πιθανότητας να εμφανιστεί σηψαιμία και να απαιτηθεί άμεση ουρολογική παρέμβαση. Η επιλεκτική άρση της απόφραξης συνιστάται συνήθως σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, επίμονο πόνο ή προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Σπάνια, η μηχανική απόφραξη μπορεί να ανακουφιστεί με μη χειρουργικά μέσα, όπως με ακτινοθεραπεία για οπισθοπεριτοναϊκό λέμφωμα. Ομοίως, η λειτουργική απόφραξη από νευρογενή κύστη μπορεί να ελαττωθεί με το συνδυασμό συχνών κενώσεων και χολινεργικών φαρμάκων.²⁴

4.6 ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Η οξεία πυελονεφρίτιδα είναι πυογενής, εστιακή λοίμωξη του νεφρικού παρεγχύματος, που συνήθως προσβάλλει ένα ή περισσότερα σφηνοειδή τμήματα του νεφρού, με συνοδό εστιακή ή συστηματική συμπτωματολογία λοίμωξης.(βλ. Εικόνα 4-1) Η

«χρόνια πυελονεφρίτιδα» αναφέρεται στα παθολογοανατομικά και ακτινολογικά ευρήματα χρόνιας φλοιώδους ουλοποίησης, διαμεσοσωληναριακής βλάβης και παραμόρφωσης του υποκείμενου κάλυκα. Η χρόνια πυελονεφρίτιδα μπορεί να είναι ενεργός με επιμένουσα λοίμωξη, ή ανενεργός με εστιακές στείρες ουλές παρελθούσας λοίμωξης.



ΕΙΚΟΝΑ 4-1

Μη λοιμώδη νοσήματα μπορούν να προκαλέσουν νεφρικές αλλοιώσεις που μιμούνται τη χρόνια πυελονεφρίτιδα. Πανομοιότυπες μεταβολές στις ακτινολογικές εξετάσεις μπορούν να ανευρεθούν σε ασθενείς που είχαν σοβαρή κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση κατά τη παιδική ηλικία. Η οντότητα «νεφροπάθεια από παλινδρόμηση» αναφέρεται στην ακτινολογική τριάδα της ενδονεφρικής παλινδρόμησης, της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης και της ουλοποίησης με απώλεια παρεγχυματικής μάζας. Μπορεί να οδηγήσει, χωρίς την παρουσία λοίμωξης, σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου με ουλοποιημένους, ρικνούς νεφρούς. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η οντότητα αυτή οφείλεται σε αυτοάνοσο νεφρική βλάβη, παρά σε βακτηριακή λοίμωξη του νεφρού. Επειδή η παλινδρόμηση ανιχνεύεται με ακτινολογικές εξετάσεις συνήθως σε ασθενείς με πρόσφατη λοίμωξη, πιθανόν είναι δύσκολο να αποδοθεί η ουλοποίηση του παρεγχύματος σε παλινδρόμηση μόνο, ή σε συνδυασμό με λοίμωξη. Ευαίσθητες δοκιμασίες, όπως το σπινθηρογράφημα, μπορεί να βοηθήσουν στην επίλυση τέτοιων προβλημάτων. Η μακροχρόνια υπέρταση μπορεί να προκαλέσει ουλές του νεφρικού φλοιού όμοιες της πυελονεφρίτιδας, ενώ η νεφροπάθεια από αναλγητικά προκαλεί νεκρωτική θηλίτιδα.¹²

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ταχεία έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (εντός ωρών μέχρι εβδομάδων), κατακράτηση των αζωτούχων προϊόντων του μεταβολισμού και διαταραχή της ομοιόστασης του όγκου του εξωκυττάριου υγρού, των ηλεκτρολυτών και των οξέων-βάσεων. Η ΟΝΑ επιπλέκει το 5% περίπου των εισαγωγών στο νοσοκομείο και μέχρι το 30% των εισαγωγών σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Η ολιγουρία (αποβολή ούρων <400 ml/24ωρο) είναι ένα συχνό αλλά όχι σταθερό κλινικό εύρημα (50%). Η ΟΝΑ είναι συνήθως ασυμπτωματική και διαγιγνώσκεται όταν ο βιοχημικός έλεγχος των νοσηλευόμενων ασθενών αποκαλύψει μια πρόσφατη αύξηση στα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης. Μπορεί να αποτελεί επιπλοκή ενός μεγάλου φάσματος νόσων, οι οποίες για διαγνωστικούς αλλά και για λόγους εύκολης ταξινόμησης διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: (1) νοσήματα που προκαλούν μείωση της νεφρικής αιμάτωσης, χωρίς να θέτουν σε κίνδυνο την ακεραιότητα του νεφρικού παρεγχύματος (*προνεφρική αζωθαιμία, προνεφρική ΟΝΑ*) (~ 55%), (2) νοσήματα που προσβάλλουν απευθείας το νεφρικό παρέγχυμα (*νεφρική αζωθαιμία, ενδογενής νεφρική ΟΝΑ*) (~ 40%) και (3) νοσήματα που προκαλούν απόφραξη της ουροφόρας οδού (*μετανεφρική αζωθαιμία, μετανεφρική ΟΝΑ*) (~ 5%). Οι περισσότερες περιπτώσεις ΟΝΑ είναι αναστρέψιμες, με το νεφρό να είναι σχεδόν το μοναδικό από τα κύρια όργανα που έχει την ικανότητα να αναλάβει, παρά την πλήρη απώλεια της λειτουργίας του. Ωστόσο, η ΟΝΑ συνοδεύεται από υψηλή ενδονοσοκομειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην υποκείμενη νόσο που την προκαλεί.²⁴

ΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Ένας βαθμός ΟΝΑ ανευρίσκεται συχνά στο 5% σχεδόν των νοσηλευόμενων ασθενών σαν επιπλοκή άλλων νοσημάτων, χειρουργικών επεμβάσεων, ή και των δύο. Επίσης, η ΟΝΑ επιπλέκει το 30% των εισαγωγών σε μονάδες εντατικής θεραπείας.²⁴

Η ONA συνοδεύεται με θνητότητα 60 έως 65% εξαρτώμενη κυρίως από την παρουσία άλλων νόσων ή επιπλοκών. Παρά την ευρεία χρήση της εξωνεφρικής κάθαρσης, μόνο σε ασθενείς με μαιευτικές παθήσεις ONA έχει επιτευχθεί πτώση της θνητότητας κατά 1,2%. Ο λόγος για την επιμένουσα υψηλή θνητότητα είναι άγνωστος, δεν μπορεί όμως να αποδοθεί στην απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, αφού η εξωνεφρική κάθαρση αντικαθιστά ικανοποιητικά την απεκκριτική λειτουργία του νεφρού. Αναμφίβολα, νοσήματα συνοδευόμενα από ONA (π.χ. σήψη) και ειδικά ο βαθμός του υπερκαταβολισμού, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες. Η θνητότητα είναι υψηλότερη στους ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με σοβαρότερη νεφρική καταστροφή ή σοβαρές υποκείμενες παθήσεις (π.χ. λοίμωξη, καρκίνος).¹³

5.1 ΠΡΟΝΕΦΡΙΚΗ ΑΖΩΘΑΙΜΙΑ (ΠΡΟΝΕΦΡΙΚΗ ONA)

Η προνεφρική αζωθαιμία είναι ο πιο συχνός τύπος της ONA και αντιπροσωπεύει μια φυσιολογική απάντηση στην ήπια έως μέτρια μείωση της αιμάτωσης των νεφρών. Είναι ταχέως αναστρέψιμη με την αποκατάσταση της νεφρικής ροής αίματος και της πειραματικής πίεσης υπερδιήθησης. Το νεφρικό παρέγχυμα δεν καταστρέφεται, ενώ στην πραγματικότητα οι νεφροί ατόμων με προνεφρική αζωθαιμία λειτουργούν καλά σε μεταμοσχευθέντες λήπτες με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία. Η περισσότερο σοβαρή νεφρική υποαιμάτωση μπορεί να προκαλέσει ισχαιμική βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος και ενδογενή νεφρική αζωθαιμία. Μ' αυτό τον τρόπο, η προνεφρική αζωθαιμία και η ισχαιμική ONA είναι μέρος μιας σειράς εκδηλώσεων της νεφρικής υποαιμάτωσης. Όπως φαίνεται στον πίνακα 5-1 η προνεφρική αζωθαιμία μπορεί να επιπλέξει κάθε νόσο που προκαλεί υποογκαιμία, χαμηλή καρδιακή παροχή, συστηματική αγγειοδιαστολή ή εκλεκτική νεφρική αγγειοσύσπαση.²⁴

Οι νεφροί φυσιολογικά λαμβάνουν το 20% με 25% της καρδιακής παροχής προκειμένου να διατηρήσουν τον GFR(Glomerular Filtration Rate). Μια πτώση της αιματικής ροής στους νεφρούς σε λιγότερο από το 20% του φυσιολογικού, προκαλεί ισχαιμικές μεταβολές στον νεφρικό ιστό και μείωση του GFR.¹⁰

Η αμφοτερόπλευρη απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας από έμβολα που προέρχονται από την καρδιά ή από αθηρωματικές βλάβες της αορτής(ειδικά μετά από δύσκολες χειρουργικές επεμβάσεις), μπορεί επίσης να προκαλέσει προνεφρική ONA. Αυτό οφείλεται στην ισχαιμική βλάβη που προκαλείται στο νεφρό από τη σοβαρή και απότομη διακοπή της νεφρικής αιματικής ροής.¹³ Η συνεχιζόμενη ισχαιμία μπορεί να

οδηγήσει σε νέκρωση των σωληναριακών κυττάρων και σε σημαντική καταστροφή νεφρώνων, και ενδέχεται να εκδηλωθεί ONA νεφρικής αιτιολογίας.¹⁰

ΠΙΝΑΚΑΣ 5-1

Ορισμένα αίτια προνεφρικής αζωθαιμίας
1. ελάττωση ενδαγγειακού όγκου Αιμορραγία (από τραύμα, εγχείρηση, μετά τοκετό, από γαστρεντερικό σωλήνα) Διάρροια ή έμετος Εγκαύματα
2. καρδιακή ανεπάρκεια Έμφραγμα μυοκαρδίου Βαλβιδική βλάβη
3. πρωτογενείς νεφρικές αιμοδυναμικές ανωμαλίες Στένωση νεφρικής αρτηρίας, εμβολή, ή θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας ή φλέβας Υπέμετρος αποκλεισμός σύνθεσης προσταγλανδινών (ασπιρίνη)
4. περιφερική αγγειοδιαστολή και επακόλουθη υπόταση Αναφυλακτική καταπληξία Αναισθησία Σηψαιμία, βαριές λοιμώξεις

Η παθοφυσιολογία, επομένως της προνεφρικής αζωθαιμίας περιλαμβάνει την μειωμένη άρδευση στο νεφρό με αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της ρενίνης, της αλδοστερόνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης, προκαλώντας άπληστη σωληναριακή επαναρρόφηση ύδατος και ιόντων.¹³

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, το υψηλό ειδικό βάρος των ούρων (> 1020) συνηγορεί υπέρ της προνεφρικής ONA, υπό την προϋπόθεση ότι τα ούρα δεν περιέχουν ουσίες που το αυξάνουν πλασματικά (π.χ. γλυκόζη, μαννιτόλη, σκιαγραφικά). Η οσμωτική πυκνότητα των ούρων είναι επίσης αυξημένη (> 500 mOsm H₂O) και το ίζημα των ούρων είναι συνήθως φυσιολογικό, εκτός της παρουσίας υαλωδών κυλίνδρων. Το Na των ούρων είναι χαρακτηριστικά χαμηλό (< 20 mmol/l), εύρημα ιδιαίτερης διαγνωστικής αξίας. Όταν τα διαγνωστικά στοιχεία δεν είναι επαρκή, χρησιμοποιούνται οι δείκτες της κλασματικής απέκκρισης Na (Fractional Excretion of Sodium, FENa) και της νεφρικής ανεπάρκειας (Renal Failure Index, RFI) που υπολογίζονται ως εξής:

$$FENa (\%) = (UNa/SNa) / (UCr/SCr) * 100, RFI = UNa/(UCr/SCr) * 100$$

όπου UNa= νάτριο ούρων, SNa= νάτριο ορού, UCr= κρεατινίνη ούρων, SCr= κρεατινίνη ορού.² Σε προνεφρικές αζωθαιμικές καταστάσεις η κλασματική απέκκριση Na είναι < 1%, ενώ σωληναριακή δυσλειτουργία (λόγω σωληναριακής νέκρωσης ή μακροχρόνιας απόφραξης) χαρακτηριστικά προκαλεί απέκκριση σημαντικά μεγαλύτερου ποσοστού του διηθούμενου Na (2-10%).¹¹

ΗΠΑΤΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι μια ιδιαίτερα προχωρημένη μορφή ΟΝΑ, επιπλοκή της ηπατικής ανεπάρκειας λόγω προχωρημένης κίρρωσης ή άλλων ηπατικών νόσων, συμπεριλαμβανομένης της κακοήθειας, της ηπατεκτομής και της απόφραξης των χοληφόρων. Η ενδονεφρική αγγειοσύσπαση και η υπερβολική κατακράτηση άλατος είναι οι πρώιμες συνέπειες αυτών των νόσων και πρέπει να αντιμετωπισθούν προτού επέλθουν μεταβολές στη συστηματική αιμοδυναμική. Ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο, πυλαία υπέρταση και ασκίτη έχουν επίσης αυξημένο όγκο πλάσματος αλλά "λειτουργική" υποογκαιμία, ως αποτέλεσμα της συστηματικής αγγειοδιαστολής και της λίμνασης του αίματος στην πυλαία κυκλοφορία. Η αζωθαιμία αναπτύσσεται τυπικά αργά, μέσα σε εβδομάδες ή μήνες, παράλληλα με την επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, αλλά μπορεί να επιδεινωθεί δραματικά κατόπιν προσβολής από μια ποικιλία αιμοδυναμικών παραγόντων, όπως η αιμορραγία, η παρακέντηση και η υπερβολική χρήση διουρητικών, αγγειοδιασταλτικών ή αναστολέων της κυκλοοξυγονάσης.

Στο πλήρως ανεπτυγμένο ηπατονεφρικό σύνδρομο, η ΟΝΑ προοδευτικά επιδεινώνεται, παρά τη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης, την αναπλήρωση του όγκου και την απομάκρυνση των νεφροτοξινών, πιθανότατα ως αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης ενδονεφρικής αγγειοσύσπασης, της μειωμένης διήθησης και της ισχαιμίας που προκαλείται από έναν κυκλοφορούντα νευρικό παράγοντα προερχόμενο από το πάσχον ήπαρ. Στην πραγματικότητα, πρέπει να υπενθυμιστεί ότι οι ασθενείς με ηπατική νόσο μπορεί να αναπτύξουν και άλλες μορφές ΟΝΑ (π.χ., λόγω σήψης, νεφροτοξικής φαρμακευτικής αγωγής) και η διάγνωση του ηπατονεφρικού συνδρόμου πρέπει να τίθεται αφού αποκλειστούν άλλες πιθανές αναστρέψιμες αιτίες.²⁴

5.2 ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΖΩΘΑΙΜΙΑ (ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΟΝΑ)

Η ενδογενής νεφρική αζωθαιμία μπορεί να επιπλέξει πολλές διαφορετικές νόσους του νεφρικού παρεγχύματος. Από κλινικοπαθολογοανατομικής άποψης, είναι χρήσιμο να διακρίνουμε τις αιτίες της ενδογενούς νεφρικής αζωθαιμίας σε (1) νόσους των μεγάλων νεφρικών αγγείων, (2) νόσους της νεφρικής μικροκυκλοφορίας και των σπειραμάτων, (3) ισχαιμική και νεφροτοξική ΟΝΑ και (4) διαμεσοσωληναριακές νόσους (Πίνακας 5-2). Οι περισσότερες περιπτώσεις ενδογενούς νεφρικής αζωθαιμίας προκαλούνται από την ισχαιμία (ισχαιμική ΟΝΑ) ή τις νεφροτοξίνες (νεφροτοξική ΟΝΑ), προσβολές που τυπικά δημιουργούν την οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ). Συνεπώς, οι όροι ΟΝΑ και ΟΣΝ συνήθως χρησιμοποιούνται εναλλακτικά σ' αυτές τις καταστάσεις. Έτσι, ποσοστό 20-30% των ασθενών με ισχαιμική ή νεφροτοξική ΟΝΑ δεν έχουν κλινικές (κοκκώδεις ή σωληναριακοί κυτταρικοί κύλινδροι στα ούρα) ή μορφολογικές ενδείξεις σωληναριακής νέκρωσης, υπογραμμίζοντας το ρόλο της υποθανατηφόρου βλάβης στο σωληναριακό επιθήλιο και σε άλλα νεφρικά κύτταρα (π.χ. ενδοθηλιακά κύτταρα) στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5-2

Ορισμένα αίτια ενδονεφρικής αζωθαιμίας
1. βλάβη μικρών αγγείων και/είτε σπειραμάτων Αγγειίτιδα (οξώδης πολυαρτηρίτιδα) Έμβολα από χοληστερόλη Κακοήθης υπέρταση Οξεία σπειραματονεφρίτιδα
2. βλάβη επιθηλίου σωληναρίων (σωληναριακή νέκρωση) Οξεία σωληναριακή νέκρωση από ισχαιμία Οξεία σωληναριακή νέκρωση από τοξίνες (βαρέα μέταλλα, αιθυλενογλυκόλη, εντομοκτόνα, δηλητηριώδημανιτάρια, τετραχλωριούχος άνθρακας)
3. βλάβη διάμεσου ιστού του νεφρού Οξεία πυελονεφρίτιδα Οξεία αλλεργική διάμεση νεφρίτιδα

Αιτιολογία και παθοφυσιολογία της ισχαιμικής ONA

Η προνεφρική αζωθαιμία και η ισχαιμική ONA είναι μέρος μιας σειράς εκδηλώσεων της νεφρικής υποαιμάτωσης. Η ισχαιμική ONA διαφέρει από την προνεφρική αζωθαιμία στο ότι η μειωμένη διήθηση προκαλεί ισχαιμική βλάβη στα κύτταρα του νεφρού, ιδιαίτερα στο σωληναριακό επιθήλιο, και η αποκατάσταση χρειάζεται τυπικά μια έως δύο εβδομάδες μετά την επάνοδο στο φυσιολογικό της νεφρικής διάχυσης, διότι χρειάζεται αναπαραγωγή των σωληναριακών κυττάρων. Στις πιο ακραίες μορφές της, η ισχαιμία προκαλεί αμφοτερόπλευρη νέκρωση της φλοιώδους μοίρας των νεφρών και αμετάκλητη νεφρική ανεπάρκεια. Η ισχαιμική ONA συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή έχουν υποστεί σοβαρό τραυματισμό, αιμορραγία, σήψη και/ή ελάττωση όγκου. Η ισχαιμική ONA μπορεί επίσης να επιπλέξει ήπιες μορφές πραγματικής ή "λειτουργικής" υποογκαιμίας, εάν η τελευταία συνυπάρχει και με άλλους παράγοντες (π.χ., νεφροτοξίνες ή σήψη), ή σε ασθενείς με ελαττωματικούς αυτορρυθμιστικούς αμυντικούς μηχανισμούς ή προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια.

Η πορεία της ισχαιμικής ONA χαρακτηρίζεται από τρεις φάσεις: Την αρχική, τη φάση συντήρησης και τη φάση αποκατάστασης. Η *αρχική φάση* (ώρες μέχρι ημέρες) είναι η αρχική χρονική περίοδος της μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης, κατά τη διάρκεια της οποίας προκαλείται ισχαιμική βλάβη του νεφρού. Ο GFR ελαττώνεται λόγω (1) μείωσης της πίεσης της σπειραματικής υπερδιήθησης, αποτέλεσμα της πτώσης της νεφρικής ροής αίματος, (2) του γεγονότος ότι η ροή του σπειραματικού διηθήματος μέσα στα σωληνάρια αποφράσσεται από κυλίνδρους που περιέχουν επιθηλιακά κύτταρα και νεκρωτικά συγκρίματα, προερχόμενα από το ισχαιμικό σωληνάριο και (3) διαφυγής προς τα πίσω του σπειραματικού διηθήματος, μέσω του τραυματισμένου σωληναριακού επιθηλίου. Η ισχαιμική βλάβη είναι περισσότερο έντονη στα τελικά μυελικά τμήματα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (τμήμα S₃, ευθύ τμήμα) και στο μυελικό τμήμα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Και τα δύο αυτά τμήματα παρουσιάζουν υψηλούς ρυθμούς ενεργού (εξαρτώμενης από ATP) μεταφοράς ουσιών και κατανάλωσης οξυγόνου και βρίσκονται σε μια ζώνη του νεφρού (εξωτερικός μυελός), η οποία είναι σχετικά ισχαιμική, ακόμα και κάτω από κανονικές συνθήκες, λόγω της χαρακτηριστικής διάταξης της μυελικής αγγείωσης αντίθετα προς το ρεύμα. Η κυτταρική ισχαιμία προκαλείται από μια σειρά αλλαγών στην ενεργητική μεταφορά ιόντων και στην

ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίες οδηγούν στην κυτταρική νέκρωση. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν την εξάντληση των αποθεμάτων ATP, την αναστολή της ενεργητικής μεταφοράς νατρίου και άλλων ουσιών, τον επηρεασμό της ρύθμισης του κυτταρικού όγκου και του κυτταρικού οιδήματος, την αποδιοργάνωση του κυτταροσκελετού και την απώλεια της πολικότητας του κυττάρου, τη συσσώρευση ενδοκυττάρου ασβεστίου, την αλλαγή του μεταβολισμού των φωσφολιπιδίων, το σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου και την υπεροξειδωση των μεμβρανικών λιπιδίων. Το σημαντικό είναι ότι η νεφρική βλάβη σ' αυτή τη χρονική περίοδο μπορεί να περιοριστεί με την αποκατάσταση της νεφρικής αιμάτωσης.

Η αρχική φάση ακολουθείται από τη *φάση συντήρησης* (τυπικά 1 έως 2 εβδομάδες), κατά τη διάρκεια της οποίας εγκαθίσταται η βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα, ο GFR σταθεροποιείται στο κατώτερο επίπεδο (τυπικά 5-10 ml/min), η αποβολή ούρων είναι στα κατώτατα επίπεδα και εμφανίζονται ουραιμικές επιπλοκές (βλέπε παρακάτω). Οι αιτίες παραμονής χαμηλού GFR κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, παρά τη διόρθωση της συστηματικής αιμοδυναμικής κατάστασης, βρίσκονται υπό διερεύνηση. Οι υποτιθέμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την επίμονη ενδονεφρική αγγειοσύσπαση και τη μυελική ισχαιμία που ευνοεί την απορρυθμισμένη απελευθέρωση αγγειοδραστικών μεσολαβητών από τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα (π.χ. μείωση των νιτρικών οξειδίων, αύξηση της ενδοθηλίνης), την υπεραϊμία των αιμοφόρων αγγείων του μυελού και την εξιδρωματική βλάβη, η οποία προκαλείται από αντιδραστικές σειρές οξυγόνου και άλλους μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα λευκοκύτταρα ή τα παρεγχυματικά νεφρικά κύτταρα. Επιπλέον, η ίδια η επιθηλιακή βλάβη μπορεί να συμβάλει στην επίμονη ενδονεφρική αγγειοσύσπαση, μέσω ενός μηχανισμού που ονομάζεται *σωληναριακό-σπειραματικός μηχανισμός ανατροφοδότησης*. Ειδικά επιθηλιακά κύτταρα στην περιοχή της κηλιδώδους απόφυσης των άπω εσπειραμένων σωληναρίων αυξάνουν την απελευθέρωση άλατος (πιθανότατα χλωριούχου) πράγμα το οποίο είναι αποτέλεσμα της ελαττωματικής επαναρρόφησης από τα εγγύτερα τμήματα του νεφρώνα. Τα κύτταρα της κηλιδώδους απόφυσης, με τη σειρά τους, διεγείρουν τη σύσπαση των παρακείμενων προσαγωγών αρτηριδίων με έναν όχι πλήρως αποσαφηνισμένο μηχανισμό και θέτουν σε κίνδυνο τη σπειραματική διήθηση και διάχυση συμβάλλοντας έτσι σε ένα φαύλο κύκλο. Η *φάση αποκατάστασης* χαρακτηρίζεται από

την αναπαραγωγή των σωληναριακών κυττάρων και τη βαθμιαία επάνοδο του GFR στα ή προς τα φυσιολογικά επίπεδα. Η φάση αυτή μπορεί να συνοδεύεται από μια αξιοσημείωτη διουρητική φάση, λόγω της απέκκρισης των κατακρατηθεισών ουσιών, του άλατος και του νερού, της συνεχιζόμενης χρήσης διουρητικών και/ή λόγω της καθυστερημένης αποκατάστασης της λειτουργίας των επιθηλιακών κυττάρων (επαναρρόφηση ουσιών και νερού) σε σχέση με τη σπειραματική διήθηση ²⁴(βλέπε παρακάτω).

Αιτιολογία και παθοφυσιολογία της νεφροτοξικής ONA

Η οξεία ενδογενής νεφρική αζωθαιμία μπορεί να αποτελεί επιπλοκή της έκθεσης σε δομικά διαφορετικούς φαρμακολογικούς παράγοντες. Με τις περισσότερες νεφροτοξίνες, η επίπτωση της ONA έχει αυξηθεί σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, πραγματική ή "λειτουργική" υποογκαιμία ή συμπαρομαρτούσα έκθεση σε άλλες τοξίνες.

Η ενδονεφρική αγγειοσύσπαση είναι ένα θεμελιώδες γεγονός στην ONA που προκαλείται από **ακτινοσκοιερές ουσίες** (νεφροπάθεια από σκιαγραφικά) και την **κυκλοσπορίνη**. Σύμφωνα με αυτή την παθοφυσιολογία της νόσου, και τα δύο αυτά φάρμακα προκαλούν ONA η οποία έχει κοινά χαρακτηριστικά με την προνεφρική αζωθαιμία: δηλαδή, οξεία ελάττωση στην αιματική ροή του νεφρού και του GFR, ένα σχετικά καλοήθες ίζημα ούρων και μια χαμηλή κλασματική απέκκριση νατρίου (βλέπε παρακάτω). Στις σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχουν κλινικά ή παθολογικά ευρήματα της ONA. Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικές ουσίες εμφανίζεται κλασικά ως οξεία (έναρξη μέσα σε 24 έως 28 ώρες), αλλά αντιστρέψιμη (κορύφωση σε 3-5 ημέρες, αποδρομή μέσα σε 1 εβδομάδα), αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης και είναι συχνότερη σε άτομα με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, υποογκαιμία, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή πολλαπλούν μυέλωμα. Το σύνδρομο αυτό φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενο και η επίπτωση του ελαττώνεται λίγο σε άτομα υψηλού κινδύνου με τη χρήση πιο ακριβών μη ιοντικών ακτινοσκοιερών ουσιών, χαμηλής ωσμωτικότητας. Η ενδοθηλίνη, ένα ισχυρό αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, είναι σημαντικός μεσολαβητής για την ενδονεφρική αγγειοσύσπαση και τη σύσπαση των μεσαγγειακών κυττάρων σ' αυτή την κατεύθυνση. Η ενδοθηλίνη έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως ένας σημαντικός μεσολαβητής της ONA που προκαλείται από την κυκλοσπορίνη.

Οι κυριότερες παθοφυσιολογικές συνέπειες στην ΟΝΑ, από πολλά αντιβιοτικά και αντικαρκινικά φάρμακα, είναι η άμεση τοξική δράση στα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων και/ή η ενδοσωληναριακή απόφραξη. Οι κυριότεροι ένοχοι είναι τα αντιμικροβιακά φάρμακα, όπως ακυκλοβίρη, φοσκαρνέτη, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β και πενταμιδίνη, καθώς και χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως σισπλατίνη και ιφωσφαμίδη. Η ΟΝΑ επιπλέκει το 10-30% των περιπτώσεων χορήγησης *αμινογλυκοσιδών*, ακόμα και όταν αυτές βρίσκονται μέσα στα θεραπευτικά επίπεδα. Η *αμφοτερικίνη Β* προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη ΟΝΑ, μέσω της ενδονεφρικής αγγειοσύσπασης και της άμεσης τοξικής δράσης της στο εγγύς σωληναριακό επιθήλιο. Η σισπλατίνη, όπως και οι αμινογλυκοσίδες, συσσωρεύεται στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων και προκαλεί μια τυπική ΟΝΑ μετά από 7-10 ημέρες χορήγησης, λόγω βλάβης στα μιτοχόνδρια, αναστολής της δραστηριότητας της ΑΤΡάσης και της μεταφοράς ουσιών και απευθείας βλάβης των κυτταρικών μεμβρανών από ελεύθερες ρίζες.

Οι πιο συνηθισμένες ενδογενείς νεφροτοξικές ουσίες είναι το ασβέστιο, η μυοσφαιρίνη, η αιμοσφαιρίνη, τα ουρικά άλατα, τα οξαλικά και οι ελαφρές αλοιώσεις του μυελώματος. Η υπερασβεστιαμία μπορεί να επηρεάσει τον GFR, κυρίως μέσω της ενδονεφρικής αγγειοσύσπασης. Η εναπόθεση φωσφορικού ασβεστίου στο νεφρό μπορεί επίσης να συμβάλει. Τόσο η *ραβδομύλωση* όσο και η *αιμόλυση* μπορούν να προκαλέσουν ΟΝΑ, ιδίως σε άτομα με υποογκαιμία ή οξέωση. Η μυοσφαιρινουρική ΟΝΑ επιπλέκει περίπου το 30% των περιπτώσεων ραβδομύλωσης. Οι συνηθέστερες αιτίες ραβδομύλωσης είναι ο τραυματισμός σε τροχαίο ατύχημα, η ισχαιμία των μυών, οι επιληπτικοί παροξυσμοί, η υπερβολική άσκηση, η θερμοπληξία ή κακοήθης υπερθερμία, ο αλκοολισμός και λοιμώδη ή μεταβολικά νοσήματα. Η ΟΝΑ από αιμόλυση είναι σχετικά σπάνια και παρατηρείται κατά τη διάρκεια αντιδράσεων σε μαζικές μεταγγίσεις αίματος. Είναι δεδομένο ότι η μυοσφαιρίνη, η αιμοσφαιρίνη και άλλα συστατικά που απελευθερώνονται από τους μυς ή τα ερυθρά αιμοσφαίρια προκαλούν ΟΝΑ, μέσω τοξικής δράσης στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα ή με το σχηματισμό ενδοσωληναριακών κυλίνδρων. Η υποογκαιμία ή η οξέωση μπορεί να συμβάλουν στην παθογένεια της ΟΝΑ σ' αυτή την κατεύθυνση προκαλώντας τη δημιουργία ενδονεφρικών κυλίνδρων. Επιπλέον, τόσο η αιμοσφαιρίνη όσο και η μυοσφαιρίνη είναι από τους κυριότερους αναστολείς της βιοδραστικότητας του νιτρικού οξειδίου και μπορεί να αποτελέσουν το έναυσμα για ενδονεφρική

αγγειοσύσπαση και ισχαιμία σε ασθενείς με οριακή νεφρική υποδιήθηση. Ο σχηματισμός ενδοσωληναριακών κυλίνδρων που περιέχουν ελαφρές αλυσίδες διηθούμενων ανοσοσφαιρινών και άλλων πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανόμενης της πρωτεΐνης Tamm-Horsfall που παράγεται από τα κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, αποτελεί το κυριότερο έναυσμα για την πρόκληση ONA, σε ασθενείς που πάσχουν από **πολλαπλούν μυέλωμα** (μυελωματική νεφροπάθεια με κυλίνδρους). Οι ελαφρές αλυσίδες μπορούν να είναι επίσης άμεσα τοξικές στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα. Η ενδοσωληναριακή απόφραξη μπορεί επίσης να είναι σημαντική αιτία ONA σε ασθενείς με σοβαρή **υπερουρικοζουρία** ή **υπεροξαλουρία**. Η οξεία νεφροπάθεια από ουρικό οξύ τυπικά επιπλέκει τη θεραπεία λεμφοϋπερπλαστικών ή μυελοϋπερπλαστικών νόσων, αλλά περιστασιακά συμβαίνει και σε άλλες μορφές πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς υπερουρικαιμίας, εάν τα ούρα είναι συμπυκνωμένα.²⁴

Εργαστηριακος έλεγχος

Εδώ διαπιστώνεται οσμωτικότητα των ούρων ίση με του πλάσματος (300-350mOsm/kg H₂O), πρωτεϊνουρία, που συνηγορεί για σπειραματική βλάβη, δύσμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια και ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι. Στην οξεία διάμεση νεφρίτιδα και την πυελονεφρίτιδα το ίζημα περιέχει λευκοκύτταρα και λευκοκυτταρικούς κυλίνδρους, ενώ η ανεύρεση, με χρώση Hansel, ηωσινοφίλων κυττάρων θεωρείται χαρακτηριστική της διάμεσης νεφρίτιδας από υπερευαισθησία σε φάρμακα. Στην ΟΣΝ το ίζημα περιέχει επιθηλιακά κύτταρα και επιθηλιακούς και κοκκιώδεις κυλίνδρους από κυτταρικά συγκρίματα. Το Na ούρων είναι > 40 mmol/l και έχει ιδιαίτερη διαγνωστική αξία, εάν δεν έχει προηγηθεί χορήγηση διουρητικών φαρμάκων ή μαννιτόλης. Οι δείκτες FENa και RFI είναι > 1%.²

Άλλες αιτίες οξείας ενδογενούς νεφρικής αζωθαιμίας

Ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρώση μπορεί να αναπτύξουν ONA μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή αγγειογραφία της αορτής ή των νεφρικών αρτηριών, μετά από τραυματισμούς ή, σπανιότερα, αυτομάτως, λόγω εμβολής κρυστάλλου χοληστερόλης στο νεφρικό αγγειακό δίκτυο (αθηροεμβολική ONA). Οι κρύσταλλοι χοληστερόλης εναποτίθενται στις μικρές και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες και υποκινούν μια γιγαντοκυτταρική και ινώδη αντίδραση στο αγγειακό τοίχωμα, με αποτέλεσμα τη στένωση ή απόφραξη του αγγειακού αυλού. Η αθηροεμβολική ONA

είναι συνήθως αντιστρέψιμη. Μια πλειάδα από διαφορετικούς δομικά φαρμακολογικούς παράγοντες προκαλούν ONA, πυροδοτώντας αλλεργική διάμεση νεφρίτιδα, μία νόσο που χαρακτηρίζεται από τη διήθηση του διαμεσοσωληναριακού ιστού από κοκκιοκύτταρα (συνήθως, αλλά όχι πάντα, ηωσινόφιλα), μακροφάγα και/ή λεμφοκύτταρα και από διάμεσο οίδημα. Οι συχνότερα υπεύθυνοι παράγοντες είναι τα αντιβιοτικά (π.χ., πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, τριμεθοπρίμη, σουλφοναμίδες, ριφαμπικίνη) και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.²⁴

5.3 ΜΕΤΑΝΕΦΡΙΚΗ ΑΖΩΘΑΙΜΙΑ (ΜΕΤΑΝΕΦΡΙΚΗ ONA)

Στην μετανεφρική ONA ανήκουν καταστάσεις που προκαλούνται από μερική ή ολική απόφραξη των αποχετευτικών τμημάτων του ουροποιητικού (π.χ. ουρόλιθοι, νεοπλάσματα, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, καθίζηση κρυστάλλων ουρικού όξεος στον αυλό των σωληναρίων κ.λ.π.).(πίνακας 5-3) Μονόπλευρη απόφραξη δεν προκαλεί σημαντική αλλοίωση της νεφρικής λειτουργίας, εφ' όσον ο άλλος νεφρός λειτουργεί φυσιολογικά, και είναι συχνά ασυμπτωματική, ιδιαίτερα όταν η εξέλιξή της είναι σταδιακή ή βαθμιαία. Ολική αμφοτερόπλευρη απόφραξη προκαλεί βέβαια ανουρία, ενώ ατελής αμφοτερόπλευρη απόφραξη μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα μη ολιγουρικής ONA.¹¹

Η απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστης αντιπροσωπεύει την κυριότερη αιτία μετανεφρικής αζωθαιμίας και συνήθως οφείλεται σε νόσο του προστάτη (π.χ., υπερτροφία, νεοπλασία ή λοίμωξη), νευρογενή κύστη ή θεραπεία με αντιχολινεργικά φάρμακα. Λιγότερο συχνές αιτίες της οξείας απόφραξης των κατώτερων ουροφόρων οδών περιλαμβάνουν πήγματα αίματος, λίθους και ουρηθρίτιδα με συνοδό σπασμό. Η ουρητηρική απόφραξη μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενδοαυλικής απόφραξης (π.χ., λίθοι, πήγματα αίματος, απόπτωση νεφρικών θηλών), διήθησης του τοιχώματος του ουρητήρα (π.χ., νεοπλασία) ή εξωτερικής πίεσης (π.χ., οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, νεοπλασία ή απόστημα, ακούσια χειρουργική απολίνωση). Στα πρώιμα στάδια της απόφραξης (ώρες μέχρι ημέρες), η συνεχής σπειραματική διήθηση οδηγεί σε αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης σε αντίθετη κατεύθυνση από αυτήν της απόφραξης. Το αποτέλεσμα είναι ότι δημιουργείται μια βαθμιαία διάταση του κεντρικού τμήματος του ουρητήρα, της νεφρικής πυέλου και των καλύκων και πτώση του GFR. Η οξεία απόφραξη συνοδεύεται αρχικά από μια μέτρια αύξηση της νεφρικής ροής αίματος, αλλά η αρτηριακή αγγειοσύσπαση που επέρχεται σύντομα οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της σπειραματικής διήθησης.

Από την φυσική εξέταση συνήθως διαπιστώνεται διατεταμένη ουροδόχος κύστη ή/και ψηλαφητές μάζες στις νεφρικές περιοχές. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, στο ίζημα των ούρων εμφανίζονται ερυθρά αιμοσφαίρια με φυσιολογική μορφολογία- σε αντίθεση με την ενδονεφρική ONA- χωρίς την παρουσία μεγάλης πρωτεϊνουρίας ή κυλινδρουρίας. Η ωσμωτικότητα των ούρων είναι > 500mOsm/kg H₂O και οι δείκτες RFI και FENa είναι > 1%. Το Na ούρων στα αρχικά στάδια είναι χαμηλό και κατά την εξέλιξη της ONA υψηλότερο. ²

ΠΙΝΑΚΑΣ 5-3

Ορισμένα αίτια μετανεφρικής αζωθαιμίας
<p>1. απόφραξη ουρητήρων Λίθοι, πύγματα αίματος, απόπτωση νεφρικών θηλών, καρκίνος, εξωτερική συμπίεση (π. χ. οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση)</p>
<p>2. απόφραξη αυχένος ουροδόχου κύστης Νευρογενής κύστη, υπερτροφία προστάτη, λίθοι, καρκίνος, πύγμα αίματος</p>
<p>3. απόφραξη ουρήθρας Στένωση, συγγενής βαλβίδα, φίμωση</p>

5.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της ONA περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των αναστρέψιμων αιτιών, την πρόληψη επιπρόσθετης βλάβης, τη μεταβολική υποστήριξη στις φάσεις σταθεροποίησης και αποκατάστασης του συνδρόμου και προσπάθεια μετατροπής της ολιγουρικής σε μη ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια. ¹³

ΠΡΟΝΕΦΡΙΚΗ ΑΖΩΘΑΙΜΙΑ

Για τη θεραπεία της προνεφρικής αζωθαιμίας λόγω υποογκαιμίας, πρέπει η σύνθεση των υγρών αντικατάστασης να είναι ανάλογη με αυτήν των απολεσθέντων υγρών. Η υποογκαιμία που οφείλεται σε αιμορραγία πρέπει να διορθώνεται με χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ τα ισότονα διαλύματα άλατος είναι συνήθως κατάλληλα για την αντικατάσταση της απώλειας πλάσματος (π.χ., εγκαύματα, παγκρεατίτιδα). Τα υγρά του ουροποιητικού και του γαστρεντερικού συστήματος μπορεί να ποικίλλουν αρκετά στη σύνθεση τους, αλλά είναι συνήθως υπότονα. Τα υπότονα διαλύματα (π.χ., 0,45% σε NaCl) συνιστώνται συνήθως στην αρχική φάση της αντικατάστασης σε ασθενείς με προνεφρική αζωθαιμία λόγω

αυξημένης απώλειας υγρών από το ουροποιητικό ή το γαστρεντερικό, παρότι τα ισότονα διαλύματα άλατος μπορεί να είναι πιο κατάλληλα σε σοβαρές περιπτώσεις. Η θεραπεία αναπλήρωσης πρέπει να στηρίζεται στις μετρήσεις του όγκου και της ιοντικής σύνθεσης των απεκκρινόμενων υγρών. Το κάλιο του ορού και η οξεοβασική ισορροπία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, καθώς επίσης το κάλιο και τα διττανθρακικά να αναπληρώνονται κατάλληλα. Η καρδιακή ανεπάρκεια ίσως χρειαστεί επιθετική θεραπεία με θετικά ινότροπα φάρμακα, φάρμακα που ελαττώνουν το προφόρτιο και μεταφόρτιο, αντιαρρυθμικά και μηχανικά μέσα, όπως οι ενδοαορτικές αντλίες. Επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση μπορεί να χρειαστεί για να καθοδηγηθεί η θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς στους οποίους η κλινική εκτίμηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και του ενδαγγειακού όγκου δεν είναι αξιόπιστη.

Η διόρθωση των υγρών μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε ασθενείς με κίρρωση που επιπλέκεται από ασκίτη. Σ' αυτές τις συνθήκες, είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ του πλήρως ανεπτυγμένου ηπατονεφρικού συνδρόμου, που έχει βαριά πρόγνωση, και της αντιστρέψιμης ONA, που οφείλεται σε αληθινή ή "λειτουργική" υποογκαιμία, λόγοι υπερβολικής χρήσης διουρητικοί ή σήψης (π.χ., αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα). Η συμβολή της υποογκαιμίας στην πρόκληση ONA μπορεί να εκτιμηθεί οριστικά με τη χορήγηση των απαιτούμενων υγρών. Τα υγρά πρέπει να χορηγούνται αργά με κριτήριο τη μέτρηση της σφαγιτιδικής φλεβικής πίεσης και, αν κριθεί απαραίτητο, της κεντρικής φλεβικής πίεσης, της πίεσης ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών, της κοιλιακής περιμέτρου και της αποβολής των ούρων. Ασθενείς με αντιστρέψιμη προνεφρική συνιστώσα τυπικά παρουσιάζουν μια αύξηση στην αποβολή των ούρων και πτώση της κρεατινίνης του ορού, ενώ αυτοί με ηπατονεφρικό σύνδρομο όχι, και μπορεί να εμφανίσουν αύξηση του ασκίτικού υγρού και πνευμονικό οίδημα αν δεν έχουν στενή παρακολούθηση. Μεγάλες ποσότητες ασκίτικού υγρού μπορούν να αφαιρεθούν με παρακέντηση, χωρίς επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, αν χορηγείται ταυτόχρονα αλβουμίνη ενδοφλεβίως. Πράγματι, η "παρακέντηση μεγάλου όγκου" μπορεί να προκαλέσει αύξηση του GFR, πιθανότατα λόγω της μείωσης της ενδοκοιλιακής πίεσης και βελτίωσης της αιματικής ροής στις νεφρικές φλέβες. Η παροχέτευση του ασκίτικού υγρού από το περιτόναιο προς κεντρική φλέβα (περιτοναιοσφαγιτιδική παράκαμψη, παρακάμψεις LeVeen ή Denver) είναι μια εναλλακτική προσέγγιση σε ανθεκτικές περιπτώσεις. Η τεχνική

αυτή μπορεί επίσης να βελτιώσει παροδικά τον GFR και την απέκκριση νατρίου, πιθανώς επειδή η αύξηση του κεντρικού όγκου αίματος διεγείρει την απελευθέρωση κολπικών νατριουρητικών πεπτιδίων και αναστέλλει την έκκριση αλδοστερόνης και νορεπινεφρίνης.²⁴

ΟΞΕΙΑ ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΖΩΘΑΙΜΙΑ

Πολλές διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν δοκιμαστεί για την ικανότητα τους να μετριάζουν τη βλάβη ή να επιταχύνουν τη φάση αποκατάστασης στην *ισχαιμική* και *νεφροτοξική* ΟΝΑ. Ενώ πολλές από αυτές είναι ευεργετικές σε πολλά πειραματικά μοντέλα ισχαιμικής ή νεφροτοξικής ΟΝΑ, στους ανθρώπους είτε έχουν αποτύχει να προσφέρουν μόνιμο όφελος είτε έχουν αποδειχθεί υπερβολικά τοξικές.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω *άλλων ενδογενών νεφρικών νοσημάτων* όπως η σπειραματονεφρίτιδα ή αγγειίτιδα, μπορεί να ανταποκριθεί στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, αλκυλιωτικών παραγόντων και/ή στην πλασμαφαίρεση, ανάλογα με την πρωτοπαθή παθολογική διαταραχή. Τα γλυκοκορτικοειδή επιταχύνουν επίσης τη θεραπεία σε μερικές περιπτώσεις αλλεργικής διάμεσης νεφρίτιδας. Ο επιθετικός έλεγχος της συστηματικής αρτηριακής πίεσης είναι πρωταρχικής σημασίας στον περιορισμό της νεφρικής βλάβης στην κακοήγη υπερτασική νεφροσκλήρυνση, στην τοξιναιμία της κήσης και σε άλλες αγγειακές παθήσεις. Η υπέρταση και η ΟΝΑ που οφείλονται στη σκληροδερμία μπορεί να είναι εξαιρετικά ευαίσθητες στη θεραπεία με αναστολείς ACE.¹³

ΜΕΤΑΝΕΦΡΙΚΗ ΑΖΩΘΑΙΜΙΑ

Η θεραπεία της μετανεφρικής αζωθαιμίας απαιτεί τη στενή συνεργασία νεφρολόγου, ουρολόγου και ακτινολόγου. Η απόφραξη της ουρήθρας ή του αυχένα της ουραδόχου κύστης αντιμετωπίζονται αρχικά με διουρηθρικό ή υπερηβικό καθετηριασμό, ο οποίος παρέχει προσωρινή ανακούφιση, ενώ η θέση της απόφραξης εντοπίζεται και θεραπεύεται οριστικά. Ομοίως, η απόφραξη του ουρητήρα μπορεί να αντιμετωπιστεί στην αρχή με διαδερμικό καθετηριασμό της διατεταμένης νεφρικής πυέλου ή του ουρητήρα. Πράγματι, οι αποφρακτικές βλάβες μπορούν συχνά να αφαιρεθούν διαδερμικά (π.χ., λίθοι, αποπίπτουσες νεφρικές θηλές) ή να παρακαμφθούν με την εισαγωγή stent στον ουρητήρα (π.χ., καρκίνος). Οι περισσότεροι ασθενείς μετά την άρση του κωλύματος μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη διούρηση για διάστημα αρκετών ημερών. Σχεδόν το 5% των ασθενών αναπτύσσουν ένα παροδικό σύνδρομο

απώλειας άλατος, το οποίο μπορεί να χρειαστεί ενδοφλέβια χορήγηση αλατούχων διαλυμάτων για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) αποτελεί εξελικτική νόσο που χαρακτηρίζεται από αυξανόμενη αδυναμία των νεφρών να διατηρήσουν φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα των προϊόντων μεταβολισμού των πρωτεϊνών (όπως η ουρία), φυσιολογική αρτηριακή πίεση και αιματοκρίτη, ισοζύγιο νατρίου και καλίου, και οξεοβασική ισορροπία. Η νεφρική λειτουργία παρακολουθείται κλινικά με μετρήσεις της κρεατινίνης ορού και του αζώτου ουρίας αίματος (BUN) και την ανάλυση ούρων¹¹. Όταν η κρεατινίνη ορού στον ενήλικα φθάνει τα 3 mg/dL και δεν υπάρχουν αναστρέψιμοι παράγοντες στην παθογένεια της νεφροπάθειας, η νεφρική νόσος κατά πάσα πιθανότητα εξελίσσεται σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ΝΤΣ) μέσα σε ποικίλη χρονική περίοδο (από λίγα μέχρι 20-25 έτη). Τότε, όλοι σχεδόν οι ασθενείς στα βιομηχανοποιημένα κράτη λαμβάνουν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (ΘΝΥ), εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις, όπως τελικά μη αναστρέψιμα νοσήματα άλλων οργάνων/συστημάτων ή ο ασθενής δεν το επιθυμεί.¹² Αυτές οι μέθοδοι θεραπείας, αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση, συζητούνται στο κεφάλαιο 7.

6.1 ΣΤΑΔΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σύμφωνα με την K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ως χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται η ύπαρξη ρυθμού σπειραματικής διήθησης λιγότερο από 60 ml/min/1.73m². Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα αλλά μπορεί να εκτιμηθεί έμμεσα. Η χρόνια νεφρική νόσος είναι ταξινομημένη σε πέντα στάδια που βασίζονται σε κατ'εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης και ανεξάρτητα από την διάγνωση (βλ. πίνακα 6-1). Στην αρχική φάση, στα στάδια 1 και 2 ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός. Η ουρία αίματος και η κρεατινίνη ορού είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική και η οξεοβασική ισορροπία και η ισορροπία ηλεκτρολυτών διατηρείται μέσω των μηχανισμών αυτορύθμισης των νεφρώνων. Η μείωση της σπειραματικής διήθησης σε 30-59 ml/min/1.73m² καθορίζει το στάδιο 3. ο ασθενής δεν έχει συνήθως κανένα σύμπτωμα. Η ουρία αίματος και η κρεατινίνη ορού αυξάνονται, και τα επίπεδα ορμονών όπως η ερυθροποιητίνη, η καλσιτριόλη και η παραθορμόνη είναι συνήθως μη φυσιολογικές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6-1 Στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73 ²)
1	Νεφρική βλάβη* με φυσιολογική GFR	>_ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια πτώση της GFR	60 – 89
3	Μέτρια πτώση της GFR	30 – 59
4	Αυστηρή πτώση της GFR	15 – 29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15

*νεφρική βλάβη έχει οριστεί ως παθολογικές ανωμαλίες ή ανωμαλίες στις αιματολογικές εξετάσεις και στις εξετάσεις ούρων καθώς και στις απεικονιστικές μεθόδους. Σύμφωνα με τον K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification, and Stratification. Part 4. definition and classification of stages of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 39(suppl 1) : 46-75, 2002.

Στο στάδιο 4 παρατηρείται αυστηρή εξασθένηση της σπειραματικής διήθησης και περιλαμβάνει μια περαιτέρω απώλεια λειτουργίας νεφρών. Τα συμπτώματα, εάν υπάρχουν είναι ήπια, οι ασθενείς μπορεί να έχουν αναιμία, οξέωση, υπασβεστιαμία, υπερφωσφαταιμία και υπερκαλιαιμία. Η τελική φάση της ασθένειας νεφρών, στάδιο 5 που καθορίζεται από σπειραματική διήθηση λιγότερο από 15ml/min/1.73m² , χαρακτηρίζεται συνήθως από την επιδείνωση όλων των προαναφερθέντων συμπτωμάτων. Σε αυτή τη φάση το όργανο νεφρικής αντικατάστασης απαιτείται όταν πέφτει η σπειραματική διήθηση κάτω από 10mL/ το λεπτό ή η εκκαθάριση κρεατινίνης (CrCl) είναι κάτω από 15mL/minute.¹⁵

6.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Γνωρίζουμε πολύ καλά τα αίτια της ΝΤΣ, αλλά λόγω ποικίλου ρυθμού εξέλιξης, είμαστε λιγότερο βέβαιοι για την επικράτηση και τη σχετική συχνότητα των διαφορετικών τύπων χρόνιας νεφρικής νόσου. Συστηματικά νοσήματα εμπλέκουν και δυνητικά καταστρέφουν τους νεφρούς (βλ.Πίνακα 6-2).

Υπάρχουν σήμερα ισχυρές ενδείξεις ότι η ιδιοπαθής υπέρταση προκαλείται από νεφρικούς γενετικούς μηχανισμούς και ότι η τάση ανάπτυξης νεφρικής νόσου σε απάντηση της νεφρικής βλάβης μπορεί επίσης, και ανεξάρτητα, να προσδιοριστεί εν μέρει γενετικά. Για όλα σχεδόν τα αίτια, εκτός της πολυκυστικής νόσου των νεφρών, η προχωρημένη νεφρική νόσος είναι πιο συχνή στους Αφρικανο-αμερικανούς από τους λευκούς σε αναλογία 2-3:1. Πράγματι, στις ηλικίες 30-40 ετών, η υπερτασική

νεφροσκλήρυνση φαίνεται να προσβάλλει τον Αφρικανοαμερικανικό πληθυσμό 25 φορές συχνότερα έναντι του λευκού.²

Αν και οι περισσότερες παθήσεις που προκαλούν ΧΝΑ συζητούνται αλλού, η συσχέτιση με την επιδεινούμενη νεφροπάθεια τονίζεται εδώ. ΧΝΑ αναπτύσσεται στο 30% περίπου των διαβητικών τύπου I και II, με τη μέγιστη επίπτωση 15 περίπου έτη μετά την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6-2 Αίτια χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

Διαβητική σπειραματοσκλήρυνση*

Υπερτασική νεφροσκλήρυνση*

Σπειραματική νόσος

 Σπειραματονεφρίτιδα

 Αμυλοείδωση, νόσος ελαφρών αλύσεων*

 ΣΕΛ, κοκκιωμάτωση Wegener*

Διαμεσοσωληναριακή νόσος

 Παλίνδρομη νεφροπάθεια (χρόνια πυελονεφρίτιδα)

 Νεφροπάθεια από αναλγητικά

 Αποφρακτική νεφροπάθεια (λίθοι, ΚΥΠ)

 Μυέλωμα του νεφρού*

Αγγειακά νοσήματα

 Σκληρόδερμα*

 Αγγειίτιδα*

 Νεφραγγειακή νεφρική ανεπάρκεια (ισχαιμική νεφροπάθεια)

 Αθηροεμβολική νεφροπάθεια*

Κυστικά νοσήματα

 Αυτόσωμη κατά τον επικρατούντα πολυκυστική νόσος του νεφρού

 Κυστική νόσος του μυελού των νεφρών

*Συστηματικά νοσήματα με νεφρική συμμετοχή

ΣΕΛ: συστηματικός ερυθριματώδης λύκος, ΚΥΠ: καλοήθης υπερτροφία του προστάτη

Προγνωστικά αρνητικά σημεία για την ανάπτυξη διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης είναι η υπέρταση, ο κακός έλεγχος της υπεργλυκαιμίας, η μικρολευκωματινουρία και η εγκατάσταση υπερπλαστικής αμφιβληστροειδικής αγγειοπάθειας. Φάρμακο εκλογής για τους διαβητικούς ασθενείς με υπέρταση και/ή μικρολευκωματινουρία ή σταθερή πρωτεϊνουρία είναι ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ). Εάν η αγωγή αρχίζει στο στάδιο ανάπτυξης της μικρολευκωματινουρίας και πριν τη σταθερή λευκωματινουρία (300 mg/24ωρο),

ειδικά αν συνδυάζεται με βελτιωμένο έλεγχο του διαβήτη, η εξέλιξη σε διαβητική σπειραματοσκλήρυνση μπορεί να προληφθεί. Ακόμη και μετά την εγκατάσταση της σταθερής λευκωματινουρίας, η θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά την προϊούσα πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) κατά 2 mL/min περίπου ετησίως. Χωρίς θεραπεία, ο ΡΣΔ κατακρημνίζεται με ρυθμό περί τα 10-12 mL/min ετησίως.²²

Περίπου τα 50 εκατομμύρια Αμερικανοί έχουν υπέρταση, αλλά ΝΤΣ από υπερτασική νεφροσκλήρυνση αναπτύσσουν μόνο 20.000 απ' αυτούς ετησίως. Αυξάνουν οι ενδείξεις ότι η μικρή λευκωματινουρία (30 mg/24ωρο) είναι προάγγελος υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης και ότι η επιδείνωση σε σταθερή λευκωματινουρία μπορεί να περιοριστεί από μερικά αντιυπερτασικά φάρμακα, αλλά πιθανά όχι όλα. Η μικρολευκωματινουρία έχει με βεβαιότητα τεκμηριωθεί σαν παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, και ότι από μόνη της δικαιολογεί εντατική αντιυπερτασική θεραπεία σε τέτοιους ασθενείς. Δεν έχει επί του παρόντος αποδειχθεί εάν η ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να καθυστερήσει ή ν' ανακόψει την επιδείνωση, όταν έχει ήδη αυξηθεί η κρεατινίνη ορού και/ή η σταθερή λευκωματινουρία έχει αναπτυχθεί. Ούτε είναι γνωστό ακόμη πιο αντιυπερτασικό είναι καλύτερο. Μία μεγάλη μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη.²⁰

Ο γιατρός πρωτοβάθμιας φροντίδας διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην πρόληψη της ΝΤΣ, ειδικότερα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση. Εάν δεν πέσει ο τρέχων 7% ετήσιος ρυθμός ανάπτυξης ΝΤΣ, τουλάχιστον 500.000 ασθενείς στις ΗΠΑ θα υποστούν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης το έτος 2010.

Πολύ μεγάλες κύστες, εισβολή της νόσου σε μικρή ηλικία και υπέρταση συνοδεύονται από προοδευτική επιδείνωση της πολυκυστικής νεφροπάθειας. Εντατική μελέτη εξελίσσεται επίσης για να καθοριστεί πώς μπορεί να ανακοπεί η εξέλιξη αυτή της νόσου. Τα υπεύθυνα αιτιολογικά γονίδια είναι γνωστά, αλλά πώς τα ελαττωματικά πρωτεϊνικά προϊόντα των γονιδίων αυτών εμπλέκονται στον προοδευτικό σχηματισμό των νεφρικών κύστεων και την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, δεν έχει ακόμη διασαφηνιστεί. Η θεραπεία της υπέρτασης ξεκινά καλύτερα με αναστολέα του ΜΕΑ.²¹

Από τις χρόνιες σπειραματονεφρίτιδες, η εστιακή σπειραματοσκλήρυνση και η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα έχουν τη μεγαλύτερη πιθανότητα

ταχείας εξέλιξης στους ενήλικες. Καμιά θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί να προλαμβάνει με συνέπεια την εξέλιξη των σπειραματοπαθειών αυτών σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Σημαντική μείωση έχει σημειωθεί στο ποσοστό των ασθενών με νεφρίτιδα από ερυθριματώδη λύκο που εξελίσσονται σε ΝΤΣ, λόγω προόδων στη θεραπεία αυτής της νόσου. Επίσης, η σκληροδερμία, η κοκκιωμάτωση Wegener και άλλες αγγειίτιδες εξελίσσονται λιγότερο συχνά σήμερα σε ΝΤΣ, ιδιαίτερα αν καταδεικνύονται και θεραπεύονται πριν εγκατασταθεί η νεφρική έκπτωση.

Όπως στη στεφανιαία νόσο έχει επιτευχθεί όφελος από την αορτοστεφανιαία παράκαμψη και την αγγειοπλαστική, έτσι και στην αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή την ετερόπλευρη σε μοναδικό λειτουργούντα νεφρό, παρόμοιες τεχνικές στις νεφρικές αρτηρίες μπορούν μερικές φορές να προφυλάξουν από την προοδευτική έκπτωση σε ΝΤΣ. Η συχνότητα της νεφραγγειακής νεφρικής ανεπάρκειας σαν αιτίας ΝΤΣ δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί, όμως μερικοί ειδήμονες πιστεύουν ότι αποτελούν σημαντική και αποτρέψιμη αιτία, ιδίως σε ηλικιωμένους λευκούς άνδρες που είναι καπνιστές και έχουν διάχυτη αρτηριοσκλήρωση.²³

Οι αναφερόμενες διαμεσοσωληναριακές νεφροπάθειες παρέχουν την ευκαιρία για βελτίωση ή αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, εάν π.χ. η απόφραξη μπορεί να αρθεί πριν χαθεί σημαντικό μέρος της νεφρικής λειτουργίας. Παρόμοια, η διακοπή της κατάχρησης αναλγητικών είναι δυνητικά ωφέλιμη, ειδικά εάν ο ασθενής βρίσκεται ακόμη στο στάδιο της χρόνιας νεφρικής έκπτωσης.

6.3 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι ασθενείς συνήθως δεν προσέρχονται πριν μουν σε προχωρημένα στάδια της νόσου, όταν μεγάλο μέρος της νεφρικής λειτουργίας έχει ήδη χαθεί (βλ. Πίνακα 6-3). Όλοι οι ασθενείς με ΧΝΑ, με εξαίρεση αυτούς που έχουν μυελώδη κυστική νεφροπάθεια, έχουν σταθερή πρωτεϊνουρία (>200 mg/24ωρο). Επειδή αρκετές αιτίες πρωτεϊνουρίας είναι πιθανόν παροδικές και καλοήθειες, δεν δικαιολογείται γενικός προληπτικός έλεγχος του πληθυσμού επί του παρόντος. Εν τούτοις, οι ασφαλιστικές εταιρείες απαιτούν σε ρουτίνα εξετάσεις πρωτεϊνουρίας εξ αιτίας της συσχέτισης της με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα στη ΧΝΑ.¹⁹

Το σύνδρομο, επίσης, δυνατόν να προσελκύει την προσοχή λόγω αυξημένης ουρίας και κρεατινίνης ορού στον εργαστηριακό έλεγχο μιας πλειάδας αιτίων. Η ΧΝΑ

σπάνια ξεκινά με εκδηλώσεις από το ουροποιητικό, και ασθενείς με τέτοια συμπτώματα όπως δυσουρία, συχνοουρία και πολυουρία δεν έχουν ΧΝΑ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6-3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

<p><u>Πρώιμα</u></p> <p>Υπέρταση Λευκωματουρία, αυξημένο AOA ή Cr ορού Νεφρωσικό σύνδρομο Υποτροπιάζον νεφριτιδικό σύνδρομο Μακροσκοπική αιματουρία</p> <p><u>Όψιμα</u> (PΣΔ < 15 ml/min, AOA >60 mg/dL) («ουραιμία»)</p> <p>Καρδιακή ανεπάρκεια Αναιμία Ορογονίτιδα Σύγχυση, κώμα Ανορεξία Εμετός Περιφερική νευροπάθεια Υπερκαλιαιμία Μεταβολική οξέωση</p> <p>AOA: άζωτο ουρίας αίματος, Cr: κρεατινίνη, PΣΔ: ρυθμός σπειραματικής διήθησης</p>
--

Περιστασιακά, ασθενείς με διαμεσοσωληναριακή νόσο μπορεί να έχουν πολυουρία και νυχτουρία λόγω μειωμένης νεφρικής συμπτωκνωτικής ικανότητας, με πρώιμα χαρακτηριστικά επικρατούσας νεφρομυελικής βλάβης.

Ασθενείς με προοδευτικά επιδεινούμενη πρωτοπαθή σπειραματοπάθεια δυνατόν να έχουν νεφρωσικό σύνδρομο (π.χ. μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια), υποτροπιάζον νεφριτιδικό σύνδρομο (π.χ. μεμβρανοϋπερπλαστική ή μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα), ή υποτροπιάζουσα μακροσκοπική αιματουρία (π.χ. IgA νεφροπάθεια). Ασθενείς με συστηματικό νόσημα που δυνητικά εμπλέκει τους νεφρούς, πρέπει να ελέγχονται τακτικά για πρωτεϊνουρία και παθολογικά ευρήματα στη μικροσκοπική ούρων. Παραδείγματα αποτελούν ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η κοκκιωμάτωση Wegener και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος.

Όπως αναφέρθηκε, οι διαβητικοί θα πρέπει να παρακολουθούνται επίσης σε ρουτίνα για μικρολευκωματινουρία πριν την ανάπτυξη σταθερής πρωτεϊνουρίας.

Ο γενικός προληπτικός έλεγχος για υπέρταση είναι αποδοτικός οικονομικά, και όλοι οι ασθενείς με υπέρταση θα πρέπει να παρακολουθούνται με ανάλυση ούρων. Εάν ο ασθενής με ό,τι πιστεύεται σαν ιδιοπαθής υπέρταση, είναι ή καθίσταται ανθεκτικός στη θεραπεία και χρειάζεται πολλαπλά φάρμακα για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, η πιθανή αιτία είναι υποκείμενη νεφρική ή νεφραγγειακή νόσος. Υπέρταση αναπτύσσεται στο 95% των ασθενών με ΧΝΑ πριν την εγκατάσταση της ΝΤΣ, και 5% όλων των υπερτασικών έχουν αυξημένη αρτηριακή πίεση δευτεροπαθούς από ΧΝΑ ή μία υποκείμενη νεφροπάθεια πριν την ανάπτυξη αζωθαιμίας (αζωθαιμία σημαίνει αύξηση της ουρίας αζώτου αίματος άνω του φυσιολογικού, ενώ η ουραιμία υποδηλώνει την παρουσία συμπτωμάτων από τη νεφρική κατακράτηση αζώτου). Παραδείγματα παρεγχυματικής νεφροπάθειας, στην οποία η υπέρταση εμφανίζεται πριν την αζωθαιμία, είναι η πολυκυστική νόσος του νεφρού, ο τύπου II σακχαρώδης διαβήτης και η εστιακή σπειραματοσκλήρυνση.¹⁹

Η αρχική παρουσίαση των ασθενών με εγκατεστημένα ήδη χαρακτηριστικά ΧΝΑ, όπως ουραιμικά συμπτώματα (βλ. Πίνακας 6-3), είναι συνήθης, γιατί ο νεφρός προσαρμόζεται καλά στην προοδευτική απώλεια των νεφρώνων και μπορεί να διατηρεί τη σταθερότητα του εσωτερικού περιβάλλοντος μέχρι την απώλεια του 75% περίπου της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με ουραιμικές εκδηλώσεις, η παθοφυσιολογία των οποίων θα συζητηθεί αργότερα, μπορεί να έχουν αναρίθμητα ενοχλήματα δυνάμενα να αποδοθούν σχεδόν σε κάθε οργανικό σύστημα.

Η λάθος αρχική διάγνωση είναι συνήθης, ιδίως επί αναιμικών, γαστρεντερικών και καρδιαγγειακών εκδηλώσεων. Σε μερικές ειδικές νεφροπάθειες, άλλα συμπτώματα δυνατόν να αμφισβητήσουν την αιτιολογική νόσο. Η πολυκυστική νόσος των νεφρών μπορεί να χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα πόνο στις νεφρικές κύστες και/ή μακροσκοπική αιματουρία. Ασθενείς με νεφροπάθεια εκ παλινδρομήσεως δυνατόν να τίθενται σε παρακολούθηση για υποτροπιάζουσα πυελονεφρίτιδα ή επίμονη υπέρταση μετά πιθανολογούμενη προεκλαμψιακή τοξιναιμία κύησης.²⁰

6.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΧΝΑ

Ανεξαρτήτως του πρωτοπαθούς αιτίου της απώλειας των νεφρώνων, συνήθως μερικοί διατηρούνται βιώσιμοι ή με λιγότερο σοβαρές βλάβες. Οι νεφρώνες αυτοί

προσαρμόζονται και μεγεθύνονται, και η κάθαρση ανά νεφρώνα αυξάνεται αξιολογούμενα. Εάν η εκλυτική διεργασία είναι διάχυτη, αιφνίδια και σοβαρή, όπως σε μερικούς ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (μηνοειδής σπειραματονεφρίτιδα), πιθανόν να επακολουθήσει οξεία ή υποξία νεφρική ανεπάρκεια με ταχεία ανάπτυξη ΝΤΣ. Στην πλειοψηφία ωστόσο των ασθενών, η επιδείνωση της νόσου είναι περισσότερο βαθμιαία και η προσαρμογή των νεφρώνων είναι πιθανή. Η διαδικασία αυτή έχει μελετηθεί ευρέως σε πειραματόζωα, ειδικά σε αρουραίους με νεφρεκτομή ^{2/3}. Παρατηρείται υπερτροφία του σπειράματος, αύξηση στη σπειραματική ροή πλάσματος και στο ρυθμό σπειραματικής ανά νεφρώνα διήθησης, και αυξημένη τριχοειδική πίεση. Στα σπειράματα αυτά αναπτύσσεται εστιακή σπειραματοσκλήρυνση και τελικά καθίστανται μη λειτουργικά. Στον ίδιο χρόνο που αναπτύσσεται η εστιακή σπειραματοσκλήρυνση, αυξάνει σημαντικά η πρωτεϊνουρία και επιδεινώνεται η συστηματική υπέρταση. Μερικά αντιυπερτασικά, ιδίως οι αναστολείς του ΜΕΑ, επιβραδύνουν αυτή τη διαδικασία και περιορίζουν την πρωτεϊνουρία. Όχι όμως και άλλα φάρμακα όπως οι β-αποκλειστές, η υδραλαζίνη και οι διϋδροπυριμιδικικοί αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, ακόμη και όταν ελέγχουν στο ίδιο επίπεδο την υπέρταση. Παρόμοιοι μηχανισμοί, πιστεύεται σήμερα, ότι συμβαίνουν και στον άνθρωπο και ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ, πιθανώς και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, είναι επίσης προστατευτικοί μέσω μηχανισμών που βασίζονται τόσο στη μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, όσο και σε πτώση της ενδοσπειραματικής πίεσης.¹²

Άλλοι μηχανισμοί προοδευτικής έκπτωσης, που είναι πιθανώς σημαντικοί στη σκλήρυνση των προσαρμοσμένων σπειραμάτων, περιλαμβάνουν σπειραματική θρόμβωση, υπερλιπιδαιμικές επιδράσεις και υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων. Η παθοφυσιολογία της εστιακής σπειραματοσκλήρυνσης έχει παραλληλιστεί με εκείνη της αθηροσκλήρυνσης. Είναι πολύ πιθανό ότι διαμεσοσωληναριακή ίνωση εμπλέκεται στην έκπτωση του νεφρώνα κατά τη διαδικασία της προσαρμογής του. Το αποτέλεσμα αυτό εν μέρει οφείλεται στη δυνατότητα της πρωτεϊνουρίας να προκαλεί εγγύς σωληναριακή ατροφία, στην απελευθέρωση τροποποιητικού αυξητικού παράγοντα β, ενδοθηλίνης και αγγειοτενσίνης II από τη σωληναριακή βλάβη, και στη νεφρική ισχαιμία από αρτηριοσκλήρωση.

Η διαδικασία αυτή της προσαρμογής των νεφρών έχει ονομαστεί «τελική κοινή οδός». Η ικανότητα του νεφρώνα να προσαρμόζεται με τη μεγέθυνση και την αύξηση της λειτουργίας του, έχει ευεγερτικά αποτελέσματα στη διατήρηση του ΡΣΔ του όλου-νεφρού, όπως και στους ρυθμούς απέκκρισης νατρίου, καλίου, φωσφόρου, οξέος και διαλυτών ουσιών, ιδίως των τελικών προϊόντων του πρωτεϊνικού μεταβολισμού που προκαλούν το ουραιμικό σύνδρομο. Οι προσαρμοσμένοι νεφρώνες προάγουν την ικανότητα του νεφρού να αναβάλλει την ουραιμία, αλλά τελικά η προσαρμοστική διαδικασία οδηγεί στο θάνατο αυτών των νεφρώνων. Μεγάλο μέρος της ερευνητικής προσπάθειας σήμερα αποβλέπει στη συντήρηση της προσαρμογής, αλλά χωρίς δηλητηριώδεις επιδράσεις στο νεφρώνα με τον αποκλεισμό των δράσεων της αγγειοτενσίνης II, της ενδοθηλίνης και του τροποποιητικού αυξητικού παράγοντα β, οι οποίες προάγουν τη μεσαγγειακή υπερπλασία, την ινογένεση και τις αγγειοπαθητικές αλλοιώσεις.¹²

Εάν οι διαδικασίες αυτές είναι, τουλάχιστον αρχικά, σημαντικές στη χρονική μετάθεση της ΝΤΣ, είναι σαφές ότι η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας με τις μεταβολές μόνο της κρεατινίνης ορού είναι, σε κάθε περίπτωση, μη ευαίσθητη στην αποβολή των νεφρώνων, γιατί ο συνολικός ΡΣΔ μπορεί να διατηρείται με την αύξηση του ΡΣΔ ανά νεφρώνα στους επιβιώνοντες προσαρμοσμένους νεφρώνες. Η ποσοτικοποίηση της πρωτεϊνικής απέκκρισης στα ούρα, η μικροσκοπική εξέταση των ούρων και ίσως μελλοντικά, η μέτρηση των δυνητικά επιβλαβών κυτταροκινών των ούρων και του αίματος μπορεί να είναι όλα σημαντικά. Όποτε είναι δυνατόν, η συνεχιζόμενη πρωτοπαθής βλάβη πρέπει να θεραπεύεται, όπως ανοσοθεραπεία για νεφρίτιδα από λύκο, μείωση της αρτηριακής πίεσης στην υπερτασική νεφροσκλήρυνση, και ο έλεγχος του σακχάρου αίματος και η χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ στη διαβητική σπειραματοπάθεια.

Άλλες δύο σημαντικές ιδέες στην κατανόηση της προοδευτικής επιδείνωσης της ΧΝΑ είναι η υπόθεση του ανέπαφου νεφρώνα και η υπόθεση της ανταλλαγής. Η πρώτη διατυπώνει την άποψη ότι οι προσαρμοσμένοι νεφρώνες συμπεριφέρονται γενικά όπως οι κανονικοί. Μέρος της ανεπάρκειας στη ρύθμιση του νερού και του νατρίου σχετίζεται με την αυξημένη απέκκριση διαλυτών ουσιών ανά νεφρώνα, στην ουσία, μία ωσμωτική διούρηση από τους εναπομένοντες νεφρώνες που παρεμποδίζει τη συντήρηση του νερού και του νατρίου, ιδίως σε καταστάσεις μειωμένου εξωκυττάριου όγκου υγρών. Έτσι, η νεφρική ικανότητα συμύκνωσης χάνεται, όπως

και η ικανότητα των εν λειτουργία νεφρώνων να ανταποκρίνονται στις χαμηλές ή υψηλές προσλήψεις νερού, νατρίου, καλίου και άλλων διαιτητικών διαλυτών ουσιών, γιατί οι νεφρώνες αυτοί λειτουργούν στη μέγιστη αποδοτικότητα ακόμη και με φυσιολογική πρόσληψη αυτών των ουσιών. Εάν η μέγιστη συμπεκνωτική ικανότητα είναι 300 mOsm και η μέγιστη απέκκριση διαλυτών με τα ούρα 600 mOsm/Kg, απαιτούνται 2 L ούρων για να συντηρείται η απέκκριση, όταν απαιτούνται μόνο 500 mL σε φυσιολογικές καταστάσεις με νεφρική συμπεκνωτική ικανότητα 1200 mOsm/Kg.

Η νεφρική διαχείριση των διαλυτών ουσιών κατευθύνεται από ορμονικές επιδράσεις. Για παράδειγμα, καθώς τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό αυξάνουν λόγω μειωμένου ΡΣΔ, το ασβέστιο στο πλάσμα μειώνεται, τα επίπεδα της παραθορμόνης στον ορό αυξάνουν, και έτσι μειώνοντας τη σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου, τα επίπεδα του στον ορό επανέρχονται στο φυσιολογικό. Το τελευταίο με τη σειρά του εμπλέκεται στην παθογένεια της νεφρικής οστεοδυστροφίας. Η «ανταλλαγή» είναι αυξημένη νεφρική απέκκριση φωσφόρου με κόστος τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης. Ομοίως, μπορεί να διατηρούνται φυσιολογικά επίπεδα καλίου στον ορό με κόστος την αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης.¹²

Η προοδευτική πτώση του ΡΣΔ, η ωσμωτική διούρηση και τα αυξημένα επίπεδα ορμονών, όλα συμβάλλουν στον περιορισμό της ευελιξίας του νεφρού να προσαρμόζεται σε χαμηλές και υψηλές προσλήψεις των διαφόρων διαλυτών ουσιών. Η ΧΝΑ συνοδεύεται τότε από προοδευτική απώλεια της ικανότητας των νεφρών να διατηρήσουν σταθερό εσωτερικό περιβάλλον έναντι των ουσιωδών αλλαγών στην πρόσληψη διαλυτών ουσιών. Οι προσαρμοσμένοι νεφρώνες δεν έχουν μόνον αυξημένο ΡΣΔ, αλλά και ενισχυμένες σωληναριακές λειτουργίες, όπως π.χ. η έκκριση καλίου και πρωτονίων. Εάν ένα ιόν ελέγχεται φυσιολογικά με μεταβολές στην επαναρρόφηση, όπως το νάτριο, η επαναρρόφηση ελαχιστοποιείται, και εάν ελέγχεται με έκκριση, όπως στο κάλιο, η έκκριση μεγιστοποιείται και μπορεί να οδηγήσει σε απέκκριση που υπερβαίνει το διηθούμενο φορτίο.¹⁷

Τέλος, είναι πιθανό ότι οι υπεύθυνοι για την υπερτροφία των νεφρώνων αυξητικοί παράγοντες οδηγούν επίσης τελικά σε σχηματισμό επίκτητων νεφρικών κύστεων, μετά από μερικά έτη χρόνιας κάθαρσης. Οι κύστες αυτές πιστεύεται ότι είναι προκαρκινωματώδεις.

6.5 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Οι μηχανισμοί διατήρησης του νατρίου και του καλίου και πως οι εκπίπτοντες νεφροί προσαρμόζονται στην απώλεια νεφρώνων αυξάνοντας την απέκκριση των ιόντων αυτών ανά απομένοντα λειτουργικό νεφρώνα έχουν ήδη συζητηθεί. Με τη ΧΝΑ αναπτύσσεται προοδευτικά επιδεινούμενη μεταβολική οξέωση. Η κύρια αιτία της ανεπάρκειας στην ικανή απέκκριση οξέος είναι η μειωμένη παραγωγή και απέκκριση αμμωνίας. Αν και η μεταβολική οξέωση της ΧΝΑ αναφέρεται συνήθως σαν οξέωση αυξημένου χάσματος ανιόντων, το χάσμα αυτό δεν αναπτύσσεται πριν η κρεατινίνη ορού φθάσει τα 5-6 mg/dL. Πριν το στάδιο αυτό, το χλώριο ορού αυξάνει αρχικά καθώς τα διττανθρακικά του ορού πέφτουν. Τα υψηλά επίπεδα παραθορμόνης ορού και όγκου εξωκυττάριου υγρού οδηγούν σε εγγύς σωληναριακή οξέωση, αλλά δεν φαίνεται να ευθύνονται εξ ολοκλήρου για την πρόιμη υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση της ΧΝΑ. Ασθενείς που έχουν υπερκαλιαιμική άπω (τύπου 4) σωληναριακή οξέωση (π.χ. στον υπορενινικό υπαλδοστερονισμό, συνήθη στους διαβητικούς) λόγω διαμεσοσωληναριακής νόσου έχουν αρκετά πιο σοβαρή μη χάσματος ανιόντων μεταβολική οξέωση που σχετίζεται με το στάδιο προόδου της ΧΝΑ.¹²

Η υπέρταση που επιπλέκει τη ΧΝΑ οφείλεται στην κατακράτηση NaCl, τα απρόσφορα υψηλά επίπεδα ρενίνης λόγω του διογκωμένου εξωκυττάριου όγκου υγρών, τη συμπαθητική διέγερση μέσω κεντρομόλων νεφρικών αντανακλαστικών, και την επηρεασμένη λειτουργία του νεφρικού ενδοθηλίου με ελλιπή παραγωγή νιτρικού οξειδίου και αυξημένη ενδοθηλίνης. Μη θεραπευόμενος αυτός ο τύπος υπέρτασης, έχει περισσότερες πιθανότητες να μπει σε κακοήθη φάση, απ' ότι η ιδιοπαθής υπέρταση.

Άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τα υψηλά επίπεδα παραθορμόνης, τις ασβεστώσεις στα αγγεία και το μυοκάρδιο, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, την υπερλιπιδαιμία (που χαρακτηρίζεται από υπερτριγλυκεριδαιμία και αυξημένη λιποπρωτεΐνη Lp[a]), την υπερομοκυστειναιμία, την ινσουλιναντοχή (ακόμη και σε μη διαβητικούς) και το κάπνισμα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται το συντομότερο δυνατό. Τα οξέα καρδιαγγειακά επεισόδια, ιδίως η συγκοπή και το έμφραγμα μυοκαρδίου, ευθύνονται για το ήμισυ των θανάτων στους ασθενείς υπό κάθαρση, όπως και των θανάτων μετά το πρώτο έτος μεταμόσχευσης. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνή και οφείλεται στην κατακράτηση νατρίου και νερού, τις οξεοβασικές διαταραχές, την

υπασβεστιαμία και τον υπερπαραθυρεοειδισμό, την υπέρταση, την αναιμία, τη στεφανιαία νόσο και τη διαστολική δυσλειτουργία από την αυξημένη μυοκαρδιακή ίνωση μαζί με την εναπόθεση οξαλικών και ουρικών εστέρων και τη μυοκαρδιακή ασβέστωση. Αλλά και η ουραιμία αφ' εαυτής μπορεί να παραβλάψει επίσης τη μυοκυτταρική λειτουργία.¹³

Το ουραιμικό σύνδρομο (βλ. Πίνακα 6-3) είναι σπάνιο πριν η συγκέντρωση του BUN φθάσει τα 60 mg/dL, όμως εκδηλώνεται συνήθως, αλλά όχι σταθερά, όταν υπερβαίνει τα 100 mg/dL. Η ουρία από μόνη της είναι σχετικά μη τοξική, υποκαθιστά όμως καλά τη μέτρηση της τοξικότητας των τελικών προϊόντων του πρωτεϊνικού μεταβολισμού. Εάν επιβάλλεται σοβαρός περιορισμός των λευκωμάτων, το ουραιμικό σύνδρομο δυνατόν να εκδηλώνεται σε χαμηλότερα επίπεδα BUN. Πέρα από τη συσσώρευση των τοξικών προϊόντων μεταβολισμού του αζώτου, ουραιμία προκαλείται από ενδοκυτταρικές και εξωκυτταρικές ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές, από αναστολείς της Na.K-ATPάσης και από ποικίλες ορμονικές ανωμαλίες, που εμπλέκονται σε ελλείμματα της κυτταρικής λειτουργίας και του μεταβολισμού, περιλαμβανομένων της παραγωγής ενέργειας, της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης και των αντλιών ιόντων. Το ολικό σωματικό και το κυτταρικό κάλιο μπορεί να είναι πραγματικά μειωμένο ακόμη και με υπερκαλιαιμία εξαιτίας της μειωμένης λειτουργίας της Na.K-ATPάσης και του ελαττωμένου μεμβρανικού δυναμικού.²⁰

Από το γαστρεντερικό σύστημα, προέχουν η ανορεξία και οι πρωϊνοί εμετοί είναι συχνές εκδηλώσεις. Στη σοβαρή ουραιμία, γαστρεντερική αιμορραγία μπορεί να προκύψει από δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και διαβρώσεις των βλεννογόνων οπουδήποτε κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα. Αιμορραγική διάρροια μπορεί να οφείλεται σε ουραιμική κολίτιδα. Η εκκολπωματική νόσος είναι πιο συχνή στην πολυκυστική νόσο των νεφρών. Κύστες στο ήπαρ δυνατόν να προκαλούν ηπατικό πόνο, πιο συχνά μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Η ουραιμική ορογονίτιδα είναι ένα σύνδρομο με περικαρδίτιδα, πλευριτική συλλογή και μερικές φορές ασκίτη, σε οποιοδήποτε συνδυασμό. Οι συλλογές αυτές υγρού είναι αποτέλεσμα ελαττωματικής τριχοειδικής διαπερατότητας. Άλλα αίτια εξιδρωματικών συλλογών, όπως λοιμώξεις και κακοήθεια, θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν. Η περικαρδίτιδα είναι θρομβώδης, αιμορραγική, και συνήθως συνοδεύεται από μέτρια πυρετική κίνηση και δυνατόν να προκαλέσει επιπωματισμό. Η σταθεροποίηση

με κάθαρση συντελεί σε βελτίωση. Ο κνησμός είναι συχνή και βασανιστική επιπλοκή της ουραιμίας, η οποία εξηγείται μερικά μόνον από τον υπερπαραθυρεοειδισμό και το υψηλό γινόμενο Ca x P με αυξημένες μικροσκοπικές ασβεστώσεις στον υποδόριο ιστό. Σε μερικούς αρρώστους ο κνησμός παραμένει ενοχλητικός ακόμη και μετά την εισαγωγή χρόνιας αιμοκάθαρσης.¹²

Η νεφρική οστεοδυστροφία χαρακτηρίζεται: (1) από δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, που οφείλεται στην υπερφωσφαταιμία, την υπασβεστιαίμια, την εκσεσημασμένη υπερτροφία των παραθυρεοειδών και την οστική αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης, (2) από ανεπαρκή σχηματισμό της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D στους νεφρούς που προκαλεί οστεομαλακία στον ενήλικα και ραχίτιδα στα παιδιά, και (3) από περιοχές οστεοσκλήρυνσης για λόγους που διαφεύγουν επί του παρόντος. Τριτογενής υπερπαραθυρεοειδισμός λέγεται ότι υφίσταται όταν τα επίπεδα της παραθορμόνης εξακολουθούν υψηλά παρά τα φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Η κατάσταση αυτή είναι απότοκη της εκσεσημασμένης αύξησης της παραθυρεοειδικής μάζας με ανώμαλη ή ανεπαρκή καταστολή στην έκκριση της παραθορμόνης. Η μεταβολική οξέωση εμπλέκεται επίσης στην οστεοπάθεια με την τιτλοποίηση πρωτονίων για ασβέστιο στο οστικό στρώμα. Τα υψηλά επίπεδα παραθορμόνης και οι υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα συμβάλλουν πιθανώς στην ουραιμική εγκεφαλοπάθεια, τη μυοκυτταρική δυσλειτουργία και την ελαττωμένη απάντηση του μυελού των οστών στην ερυθροποιητίνη. Σοβαρά σύνδρομα υπό τον όρο ασβεστιοφυλαξία περιλαμβάνουν μεταστατικές ασβεστώσεις στους μαλακούς ιστούς και τα μικρά αγγεία και ισχαιμικές νεκρώσεις του δέρματος και των μυών. Σε τέτοιες περιπτώσεις η μερική παραθυρεοειδεκτομή, αφαίρεση 3¹/3 αδένων, δυνατόν να καταστεί αναπόφευκτη, αλλά ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός προλαμβάνεται καλά. Η αδυναμική νεφρική οστεοπάθεια, που συνοδεύεται με αρκετά περιορισμένη οστική αναδιοργάνωση, αναγνωρίζεται σήμερα και απαιτεί οστική βιοψία για τη διάγνωση. Δυνατόν να εκφράζει τη σκελετική αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης. Άλλα νοσήματα των αρθρώσεων περιλαμβάνουν τη δευτεροπαθή ουρική αρθρίτιδα και την ψευδοουρική αρθρίτιδα, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από χονδρασβέστωση.¹⁹

Η ενδοκρινική λειτουργία είναι διάχυτα παθολογική στους ασθενείς με ουραιμία και ΧΝΑ, εξ αιτίας μειωμένης νεφρικής αποδόμησης των πολυπεπτιδίων, δυσλειτουργίας των υποδοχέων, αλλαγών στη σύνδεση των πρωτεϊνών και ανώμαλου ενδοκρινικού

παλίνδρομου ελέγχου. Ασθενείς σε προχωρημένη ΧΝΑ εμφανίζονται συχνά υποθυρεοειδικοί και ο λειτουργικός έλεγχος του θυρεοειδούς είναι παθολογικός, παρά τη φυσιολογική ελεύθερη λεβοθυροξίνη. Τα επίπεδα της ελεύθερης τριωδοθυρονίνης είναι χαμηλά και η σύνδεση της λεβοθυροξίνης με τη δεσμεύουσα τη θυροξίνη σφαιρίνη είναι μειωμένη. Η εξέταση της θυρεοτρόπου ορμόνης είναι χρήσιμη. Η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού δεν είναι αυξημένη στη ΧΝΑ. Οι περισσότερες γυναίκες έχουν αμηνόρροια, αν και ενίοτε εμφανίζεται μηνορραγία και στειρότητα, τουλάχιστον στα πιο προχωρημένα στάδια της ΧΝΑ. Ανικανότητα και oligospermia είναι συχνές στους άνδρες. Τα επίπεδα της θυλακιοτρόπου ορμόνης και της ωχρινοτρόπου είναι υψηλά και υπάρχει υπερπρολακτιναιμία. Στις παρεκκλίσεις αυτές συμβάλλουν η γοναδιακή αντίσταση στις ορμόνες και πολύπλοκες θαλαμο-υποφυσιακές διαταραχές. Αν και η νεφρική παραγωγή ερυθροποιητίνης και 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D είναι ελαττωμένη, η έκκριση της ρενίνης είναι αυξημένη. Η ιστολογική μελέτη νεφρών με ΝΤΣ δείχνει συχνά την παρασπειραματική συσκευή να προέχει. Οι διαβητικοί χρειάζονται συνήθως μικρότερη δόση εξωγενούς ινσουλίνης με την πρόοδο της ΧΝΑ, λόγω μειωμένης διάσπασης της ινσουλίνης από τη νεφρική ινσουλινάση. Μη διαβητικοί ασθενείς εκδηλώνουν ουραιμικό ψευδοδιαβήτη, δευτεροπαθή στην περιφερική ινσουλιναντοχή, ιδίως στους μυς. Η υπεργλυκαιμία νηστείας σπανίως είναι σοβαρή, και η διαταραχή αυτή βελτιώνεται με την κάθαρση. Οι υπογλυκαιμικοί παράγοντες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή στη ΧΝΑ λόγω παρατεταμένου χρόνου ημιζωής, τόσο των φαρμάκων που αποβάλλονται εν όλω ή εν μέρει από τους νεφρούς, όσο και της ενδογενώς παραγόμενης ινσουλίνης.²²

Καθώς η ουραιμία προχωρεί, αναπτύσσονται διανοητικές και γνωστικές δυσλειτουργίες, και χωρίς θεραπεία καταλήγουν προοδευτικά σε κώμα. Οι διαταραχές αυτές απαντούν στην κάθαρση, η οποία μπορεί να απαιτηθεί για τη διαφορική διάγνωση της ουραιμίας από άλλα αίτια εγκεφαλοπάθειας και την άνοια. Νευρομυϊκές διαταραχές με αστηριξία και μυϊκούς σπασμούς είναι συχνές, όπως και οι μυϊκές κράμπες. Το σύνδρομο των αεικίνητων ποδιών είναι μία εκδήλωση περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας. Η κινητική νευροπάθεια είναι φαινόμενο προχωρημένης ουραιμίας.

Προοδευτικά αναπτύσσεται όλο και πιο σοβαρή αναιμία, ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική, καθώς μειώνονται ο ΡΣΔ και η παραγωγή ερυθροποιητίνης. Στους

περισσότερους ασθενείς ο αιματοκρίτης φθάνει το 20-25% με την εγκατάσταση της ΝΤΣ. Οι ουραιμικές διαταραχές της πήξης οφείλονται σε πλημμελή λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, καθώς και παθολογική λειτουργία του παράγοντα VIII. Χαρακτηρίζεται από παρατεταμένο χρόνο ροής, αλλά φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης, μερικής θρομβοπλαστίνης, πήξης και αριθμό αιμοπεταλίων. Η αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία ανταποκρίνεται στην κάθαρση και στην έγχυση δεσμοπρεσσίνης. Ρινορραγία, μηννορραγία, εκχυμώσεις, πορφύρα, καθώς και αιμορραγία πεπτικού δυνατόν να συμβούν.¹²

Οι ουραιμικοί ασθενείς θα πρέπει να θεωρούνται ανοσοκατασταλμένοι, και οι λοιμώξεις είναι σημαντικός παράγοντας θνητότητας στη ΧΝΑ και στους ασθενείς υπό κάθαρση. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων και ο τύπος, όχι όμως και η λειτουργία των πολυμορφοπύρηνων, είναι συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων, όπως είναι και τα επίπεδα των ολικών ανοσοσφαιρινών και του συμπληρώματος. Η λειτουργία της κυτταρικής ανοσίας είναι κατασταλμένη, ωστόσο. Η παραγωγή αντισωμάτων στην ανοσοποίηση, για παράδειγμα, ηπατίτιδας Β και γρίπης είναι μικρότερη απ' ό,τι σε φυσιολογικά άτομα, αλλά η προφύλαξη και πάλι ενδείκνυται και είναι αποτελεσματική.¹⁸

6.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ οξείας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είναι μερικές φορές δύσκολη, όταν ένας ασθενής με αζωθαιμία και αυξημένη συγκέντρωση κρεατινίνης στον ορό αναγνωρίζεται για πρώτη φορά. Μία διάγνωση ΧΝΑ ενισχύεται από ιστορικό νεφρωσικού ή νεφριτιδικού συνδρόμου, μακρόχρονη νυκτουρία, ευρήματα νεφρικής οστεοδυστροφίας, πολύ σοβαρή νεφρική αναιμία με απουσία απώλειας αίματος, και παρουσία μικρού νεφρού αμφοτερόπλευρα με αυξημένη ηχωγένεια στο υπερηχογράφημα. Απόδειξη από μακρού υφιστάμενης υπερτασικής νόσου από το καρδιαγγειακό είναι ενδεικτική, αλλά όχι αποδεικτική χρονιότητας. Οξεία επί χρόνιας νεφρική ανεπάρκεια είναι συνήθης κατάσταση, και θα πρέπει πάντοτε να αναζητούνται αναστρέψιμοι παράγοντες κατά τη διάγνωση της ΧΝΑ, ή κατά τη μη αναμενόμενη ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενή με γνωστή ΧΝΑ. Μια σειρά από τέτοιους αναστρέψιμους παράγοντες παρατίθενται στον Πίνακα 6-4. Υπερκαταβολικές καταστάσεις όπως τραύμα, σήψη ή σοβαρή

γαστρεντερική αιμορραγία δυνατόν να επιτείνουν την ουραιμία, ακόμη και επί σταθερού ΡΣΔ.

Η προνεφρική έκπτωση, λόγω της περιορισμένης ικανότητας του νεφρού με χρόνια βλάβη να διατηρήσει ή να απεκκρίνει νάτριο έναντι των διαιτητικών αλλαγών ή σε απάντηση γαστρεντερικών απωλειών άλατος και νερού, είναι ένας συνήθης αναστρέψιμος παράγοντας στους ασθενείς με ΧΝΑ. Η καρδιακή ανεπάρκεια απαντά στη συνήθη θεραπεία, αλλά τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν (αιμοδυναμικά) προνεφρική ανεπάρκεια, όπως και στους ασθενείς με ΧΝΑ που συντηρούν ομαλή νεφρική λειτουργία. Η νεφρολιθίαση και η καλοήθης υπερτροφία του προστάτη είναι τα πιο συνήθη αίτια απόφραξης που επιπροστίθεται (στη βλάβη).¹⁸

ΠΙΝΑΚΑΣ 6-4 ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Προνεφρική ανεπάρκεια

Έλλειμμα εξωκυττάριου όγκου υγρών

Καρδιακή ανεπάρκεια

ΜΣΑΦ, αναστολείς ΜΕΑ

Μετανεφρική ανεπάρκεια

Αποφρακτική ουροπάθεια

Ενδογενής νεφρική ανεπάρκεια

Σοβαρή υπέρταση

Οξεία πυελονεφρίτιδα

Φαρμακευτική νεφροτοξικότητα (ΟΣΝ, ΟΔΝ, αγγειίτιδα)

Οξεία διάμεση νεφρίτιδα

Ακτινοσκοπικές ουσίες (ΟΣΝ)

Υπερασβεστιαμία

Αγγειακοί παράγοντες

Νεφραγγειακή

Θρόμβωση νεφρικών φλεβών*

Αθηροεμβολική νόσος

Διάφοροι

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Υποθυρεοειδισμός

*Στο νεφρωσικό σύνδρομο

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ΜΕΑ: μετατρεπτικό ένζυμο αγγει-οτενσίνης, ΟΣΝ: οξεία σωληνιακή νέκρωση, ΟΔΝ: οξεία διάμεση νεφρίτιδα

Η προσεκτική ανασκόπηση απορροφηθέντων φαρμάκων είναι επιβεβλημένη. Τα φάρμακα που αποβάλλονται από τους νεφρούς μπορούν είτε να αθροίζονται και να άπτονται των νεφροτοξικών επιπέδων (αμινογλυκοσίδες), είτε να προκαλούν επιπρόσθετη οξεία διάμεση νεφρίτιδα (πενικιλίνες). Οι αγγειακές διαγνωστικές πράξεις δυνατόν να προκαλέσουν νεφρική ανεπάρκεια από σκιαστικές ουσίες ή χοληστερινικά έμφρακτα στους νεφρούς ή οπουδήποτε, περιλαμβανομένου του δέρματος. Η ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής μπορεί να επιπλέξει τη ΧΝΑ και να οδηγήσει σε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία και εκτροπή της υπέρτασης. Η θρόμβωση των νεφρικών φλεβών δυνατόν να προκαλεί αυξημένη πρωτεϊνουρία και μειούμενο ΡΣΔ στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο. Υπερασβεστιαμία προκαλείται συνήθως από το συνδυασμό 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D και διττανθρακικού ασβεστίου που χορηγείται θεραπευτικά ή προφυλακτικά για τη νεφρογενή οστεοδυστροφία.²³

ΕΙΔΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Το ιστορικό νεφρωσικού συνδρόμου υποδηλώνει κατ' αρχήν προηγηθείσα σπειραματοπάθεια σαν αιτία της ΧΝΑ. Η υποτροπιάζουσα μακροσκοπική αιματοουρία πιθανόν να συνοδεύει IgA νεφροπάθεια ή μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, περιλαμβανομένων και των πληροφοριών από κάθε οικογενειακό μέλος με ΝΤΣ. Είναι εμφανές σήμερα ότι σε ορισμένες οικογένειες υπάρχει γενετική προδιάθεση, όχι μόνο για ιδιοπαθή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη, αλλά και για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς νεφροπάθειας από τα συστηματικά αυτά νοσήματα. Ιστορικό υποτροπιάζουσας νεφρολιθίασης ή αποφρακτικής ουροπάθειας, περιλαμβανομένου του προστατισμού, ή υπερβολικής λήψης μικτών αναλγητικών υποδηλώνει πρωταρχικά διαμεσοσωληναριακή νόσο. Το οικογενειακό ιστορικό είναι επίσης αρκετά χρήσιμο στη διάγνωση της αυτόσωμης κατά τον επικρατούντα πολυκυστικής νόσου των νεφρών, αν και συμβαίνουν αυτόματες μεταλλάξεις στο 30%, της οικογενούς σπειραματονεφρίτιδας (σύνδρομο Alport), της IgA νεφροπάθειας και της μυελώδους κυστικής νεφροπάθειας.²⁰

Στην αντικειμενική εξέταση, σημεία υπερτασικής νόσου (υπερτροφία της αριστεράς, υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια) ή σακχαρώδη διαβήτη (περιφερική νευροπάθεια, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) είναι σημαντικά. Ηβώδεις, αμφοτερόπλευρα διογκωμένοι νεφροί υποδεικνύουν διάγνωση πολυκυστικής νόσου,

ενώ ψηλαφητή ουροδόχος κύστη ή διογκωμένος προστάτης υποδηλώνουν αποφρακτική ουροπάθεια και θέτουν την ένδειξη για μέτρηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων μετά την ούρηση. Ουρικοί τόφοι και ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας πιθανόν να σχετίζονται. Σημεία και συμπτώματα οζώδους πολυαρτηρίτιδας, συστηματικού ερυθματώδους λύκου, κοκκιωμάτωσης Wegener, σκληροδερμίας και ιδιοπαθούς μικτής κρυσφαιριναιμίας θα πρέπει να αναζητούνται, γιατί τα συστηματικά αυτά νοσήματα συχνά εμπλέκουν τους νεφρούς. Ευρήματα ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι σημαντικά, γιατί η νόσος αυτή είναι σήμερα η πιο συνήθης αιτία αμυλοείδωσης που συχνά προσβάλλει τους νεφρούς. Η ηπατομεγαλία και η μακρογλωσσία υποδηλώνουν επίσης νεφρική αμυλοείδωση.

Ο εργαστηριακός έλεγχος θα περιλαμβάνει μετρήσεις ηλεκτρολυτών, ασβεστίου, φωσφόρου, αλκαλικής φωσφατάσης και λευκωματίνης ορού. Θα πρέπει να γίνουν προσεκτική γενική και μικροσκοπική εξέταση των ούρων, καθώς και μέτρηση 24ωρης αποβολής πρωτεϊνών στα ούρα. Εκσεσημασμένη πρωτεϊνουρία με άφθονα ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια καθώς και κοκκώδεις κύλινδροι είναι ενδεικτική υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας, ενώ η μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια και η εστιακή σπειραματοσκλήρυνση συνοδεύονται από λιγότερο εντυπωσιακά ευρήματα στη μικροσκοπική ούρων. Προέχουσα πυουρία εμφανίζεται στη νεφροπάθεια από κατάχρηση αναλγητικών, την πολυκυστική νόσο και τη φυματίωση των νεφρών, ακόμη και χωρίς υπερκείμενη ουρολοίμωξη.¹⁸

Αποβολή άνω των 3 g/24ωρο πρωτεΐνης υποδηλώνει κατ' αρχήν σπειραματοπάθεια. Στη συνέχεια μετριούνται συμπλήρωμα και αντιπυρηνικά αντισώματα ορού, λόγω συσχέτισης χαμηλού συμπληρώματος με μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα και νεφρίτιδα λύκου. Ο ορολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β και C είναι σημαντικός λόγω συνοδείας με μεμβρανώδη και μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα αντίστοιχα. Η σχετιζόμενη με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου σπειραματοπάθεια είναι μία σημαντική αιτία εστιακής σπειραματοσκλήρυνσης. Αντικυτταροπλασματικά αντισώματα των ουδετερόφιλων είναι συχνά θετικά στην κοκκιωμάτωση Wegener.

Το υπερηχογράφημα των νεφρών είναι χρήσιμη μη επεμβατική εξέταση, που μπορεί να καταδείξει ουλώδεις βλάβες του φλοιού (συμβατές με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση ή τμηματικό έμφρακτο), νεφρολιθίαση, υδρονέφρωση, απόφραξη ουρητήρων ή πολυκυστική νόσο των νεφρών. Η φαρμακευτική νεφροπάθεια μπορεί

να συνοδεύεται από συμμετρικά μειωμένο μέγεθος νεφρών και αυξημένη ηχογένεια, τα σημεία όμως αυτά δεν είναι ειδικά. Η ασυμμετρία στο μέγεθος των νεφρών θέτει υποψία νεφραγγειακής νεφρικής ανεπάρκειας ή προηγηθείσας απόφραξης από λίθο ή εξεργασία. Μία αναιμία σοβαρότερη από αυτήν που αντιστοιχεί στο βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας συνηγορεί υπέρ νεφρού μυελώματος. Θα πρέπει να εκτελεστεί ανοσοηλεκτροφόρηση ορού και ούρων για τον προσδιορισμό μονοκλωνικών αντισωμάτων. Εάν ανευρεθεί μονοκλωνικό αντίσωμα, συνήθως απαιτείται οστικό μυελόγραμμα για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Εάν η διάγνωση παραμένει ασαφής και το μέγεθος των νεφρών είναι φυσιολογικό ή ελαφρά μόνο μειωμένο, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο βιοψίας του νεφρού για τη διάγνωση, μετά από έλεγχο της υπέρτασης και, εάν είναι απαραίτητο, μετά από κάθαρση.¹⁹

6.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Από τη στιγμή που καθορίζεται η διάγνωση ΧΝΑ σ' έναν ασθενή, η επιμελής και τακτική παρακολούθηση του είναι επιβεβλημένη. Το άριστο είναι, ο θεράπων οικογενειακός γιατρός και ο νεφρολόγος να συνεργάζονται στενά στην αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών. Η αρτηριακή πίεση, η κατάσταση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού, το επιμελές ιστορικό και η εξέταση για πρώιμα σημεία και συμπτώματα επιπλοκών της ΧΝΑ ή ουραιμικού συνδρόμου (π.χ. περιφερική νευροπάθεια) είναι ουσιώδους σημασίας. Οι ηλεκτρολύτες ορού, το BUN, η κρεατινίνη ορού, το ασβέστιο, ο φωσφόρος, ο αιματοκρίτης και μέσος όγκος των ερυθροκυττάρων, η απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου, και σε μερικούς ασθενείς η μικροσκοπική ούρων εξετάζονται σε τακτά μεσοδιαστήματα.⁶ Στα τελευταία στάδια της ΧΝΑ και σε όλους τους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο παρακολουθείται επίσης η λευκωματίνη ορού για να εκτιμηθεί η θρεπτική κατάσταση. Ο ασθενής θα πρέπει να νουθετείται ώστε να ζητά συμβουλή για τη λήψη οποιωνδήποτε φαρμάκων, συνταγογραφούμενων ή μη, και να αποφεύγει τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Η θεραπεία της υπέρτασης αποτελεί το σπουδαιότερο μέτρο για την επιβράδυνση της ΧΝΑ και τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Αντίθετα με την ιδιοπαθή υπέρταση, η δευτεροπαθής της ΧΝΑ συνήθως εξελίσσεται και προκαλεί φαύλο κύκλο επιδείνωσης της υπέρτασης και της νεφρικής λειτουργίας, ώστε κάθε χρόνια άνοδος της πίεσης άνω του φυσιολογικού απαιτεί συνήθως θεραπεία. Εάν ο

ασθενής είναι Αφρικανο-αμερικάνος ή έχει πρωτεϊνουρία > 1 g/24ωρο, η μέση αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μειωθεί στα 95 mm Hg (125/75) και κάτω, εκτός αν υπάρχουν σχετικές αντενδείξεις όπως σημαντική στεφανιαία νόσος ή εγκεφαλική αγγειοπάθεια. Ασθενείς με μικρότερου βαθμού πρωτεϊνουρία θα πρέπει να έχουν επίπεδα μέσης αρτηριακής πίεσης 102 mm Hg (135/85) ή χαμηλότερα. Επί πρωτεϊνουρίας >1 g/24ωρο χρησιμοποιούνται γενικά αναστολείς του ΜΕΑ. Ο βαθμός μείωσης της πρωτεϊνουρίας από τους αναστολείς ΜΕΑ προβλέπει και το βαθμό επιβράδυνσης της έκπτωσης του ΡΣΔ στον ασθενή αυτό. Χονδρικά, όλοι οι ασθενείς με ΧΝΑ χρειάζονται και ένα διουρητικό της αγκύλης σαν μέρος της αντιυπερτασικής θεραπείας. Τα θειαζιδικά διουρητικά δεν είναι πλέον δραστικά στους ασθενείς με ΧΝΑ, εκτός αν χρησιμοποιούνται μαζί με διουρητικό αγκύλης. Η χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ απαιτεί επαγρύπνηση για υπερκαλιαιμία και αιμοδυναμική προνεφρική ανεπάρκεια. Υπερκαλιαιμία αναπτύσσεται μόνο στο 10% περίπου των ασθενών που παίρνουν αναστολείς ΜΕΑ μέχρι τα προχωρημένα στάδια της ΧΝΑ. Η παρουσία της υπερκαλιαιμικής νεφρικής σωληναριακής οξέωσης τύπου 4, όχι σπάνιας στη διαβητική σπειραματοσκλήρυνση, εμποδίζει συνήθως τη χρήση τους. Η πιο συχνή παρενέργεια των αναστολέων ΜΕΑ είναι ο χρόνιος βήχας, που μπορεί να αντιμετωπιστεί με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II, όπως το losartan.¹²

Οι μακράς δράσεως αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου είναι συνήθως τα επόμενα αντιυπερτασικά που πρέπει να προστεθούν, και τα οποία έχουν συνεργιστική δράση με τους αναστολείς ΜΕΑ και τα διουρητικά αγκύλης. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν πρώτο αντιυπερτασικό σε ασθενείς με υπερτασική νεφροσκλήρυνση και νεφραγγειακή νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με ΧΝΑ συχνά χρειάζονται πολλαπλά φάρμακα για τη θεραπεία της υπέρτασης. Οι κεντρικά δρώντες α2-αποκλειστές όπως η κλονιδίνη, ή οι περιφερικά όπως η πραζοσίνη, είναι η επόμενη καλή επιλογή. Μπορεί να απαιτηθεί επίσης μινοξιδίλη, που συνήθως απαιτεί και διουρητικό αυξημένης δόσης και ένα β-αποκλειστή αν συμβεί ανταντακλαστική ταχυκαρδία. Και οι δύο παρενέργειες αυτές συμβαίνουν λόγω της εκσεσημασμένης αγγειοδιασταλτικής δράσης της μινοξιδίλης. Οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως υπερλιπιδαιμία και υπερομοκυστινουρία, πρέπει να θεραπεύονται κατάλληλα.

Όταν αναπτύσσονται υπέρταση ή οίδημα, η πρόσληψη νατρίου περιορίζεται στα 2 g (5 g NaCl). Περιορισμός καλίου δεν απαιτείται συνήθως πριν τα προχωρημένα στάδια της ΧΝΑ, αν και η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ ή β-αποκλειστών για την υπέρταση μπορεί να επιβάλλει τον περιορισμό νωρίτερα. Απαιτείται προσοχή, ώστε να αποφεύγεται υπερβολική πρόσληψη καλίου, όπως και υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο. Μέτριος διαιτητικός περιορισμός φωσφόρου ενδείκνυται επίσης, δύσκολο όμως να εφαρμοστεί αυτό λόγω της παρουσίας του σε πλείστες τροφές. Αντιόξινα και υπακτικά με περιεχόμενο μαγνήσιο πρέπει να αποφεύγονται λόγω κινδύνων υπερμαγνησιαμίας.¹⁹

Περιορισμός των πρωτεϊνών επιβάλλεται για να αμβλυνθούν ή να προληφθούν τα συμπτώματα της ουραιμίας, που οφείλονται στη συσσώρευση των προϊόντων του πρωτεϊνικού μεταβολισμού σε οποιοδήποτε μειωμένο ΡΣΔ, και για να μειωθεί η ταχύτητα έκπτωσης του ΡΣΔ, ακόμη και στο νεφρωσικό σύνδρομο, η οποία προκαλείται από προοδευτική σπειραματοπάθεια. Ο περιορισμός πρωτεϊνών πρέπει πάντοτε να συνοδεύεται από ικανή θερμιδική πρόσληψη (35 kcal/ kg) για την αποφυγή καταβολισμού της ενδογενούς πρωτεΐνης. Η υψηλά πρωτεϊνική δίαιτα επισπεύδει την απώλεια του ΡΣΔ και αυξάνει δραστικά τη λευκωματουρία. Ενδείκνυται ένας περιορισμός πρωτεϊνών στα 0,7 έως 0,8 g/kg ΒΣ ημερησίως. Εάν η λευκωματουρία είναι μεγαλύτερη των 5 g/ 24ωρο, το ποσό αυτό προστίθεται στην πρόσληψη. Ο διαιτητικός περιορισμός των λευκωμάτων έχει επίσης το πλεονέκτημα της μειωμένης πρόσληψης καλίου και φωσφορικών, και της παραγωγής πρωτονίων από τα περιέχοντα θείο και φωσφόρο αμινοξέα. Ο μεταβολισμός κάθε γραμμαρίου πρωτεΐνης αποδίδει **V**a g ουρίας και 1 mmol/L ιόντος υδρογόνου.

Ισοζύγιο αζώτου μπορεί να διατηρηθεί με πρωτεϊνική πρόσληψη 0,6 g/kg ΒΣ ημερησίως, αλλά προτιμάται ένα όριο ασφαλείας. Ασθενείς που μπαίνουν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης με αρνητικό ισοζύγιο αζώτου έχουν μειωμένη επιβίωση και αυξημένη συχνότητα επιπλοκών. Η ουραιμία από μόνη της επιβάλλει περιορισμένη πρόσληψη αζωτούχου τροφής και επακολουθεί φαύλος κύκλος που πρέπει να τερματιστεί με την εισαγωγή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Ο πρωτεϊνικός καταβολισμός στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι αρκετά μεγαλύτερος από ό,τι υποδεικνύει η απώλεια πρωτεΐνης στα ούρα, πολλές φορές η περισσότερη πρωτεΐνη καταβολίζεται στα εγγύς σωληνάρια μετά το πέρασμα της από τα σπειραματικά τριχοειδή. Η διαδικασία αυτή θεωρείται σήμερα ότι πυροδοτεί επίσης

σωληναριακή ατροφία και διαμεσοσωληναριακή ίνωση. Η μέτρηση της σχέσης αζώτου ουρίας αίματος-κρεατινίνης ορού βοηθά στην παρακολούθηση της διαιτητικής συμμόρφωσης του ασθενούς στον περιορισμό πρωτεΐνης. Η σχέση θα πρέπει να είναι μικρότερη από 10 σε σταθερό ασθενή με ΧΝΑ που παίρνει 0,7-0,8 g/kg πρωτεΐνη την ημέρα. Μπορεί επίσης να υπολογιστεί με περισσότερη ακρίβεια μετρώντας περιοδικά το άζωτο ουρίας των ούρων 24ώρου. Πρόσληψη πρωτεΐνης με την τροφή (γραμμάρια) = 6,25 (άζωτο ουρίας ούρων + 0,031 x βάρος σώματος σε kg) + πρωτεΐνη ούρων (εάν είναι 5 g/24ωρο και άνω). Ο συντελεστής 0,031 ερμηνεύει άλλες πηγές απώλειας αζώτου στα κόπρανα, το δέρμα κ.ά. Συνήθως δίδεται ένα πολυβιταμινούχο σκεύασμα και η υπερομοκυστειναιμία θεραπεύεται με φυλλικό οξύ από το στόμα και με δισκία βιταμινών B12 και B6.

Η μεταβολική οξέωση οδηγεί σε αυξημένο πρωτεϊνικό καταβολισμό μέσω της οδού διαρκούς αποδομής και πρέπει να αντιμετωπίζεται με διατήρηση των διττανθρακικών σε φυσιολογικά επίπεδα με τη χορήγηση μικρών δόσεων διττανθρακικού νατρίου (0,6 g τρεις φορές ημερησίως δίδουν 22 mmol/L διττανθρακικών). Η μεταβολική οξέωση πρέπει επίσης να αποφεύγεται επειδή εμπλέκεται στη νεφρική οστεοπάθεια. Η περίσσεια πρωτονίων δεσμεύεται στο οστικό υπόστρωμα με απελευθέρωση ασβεστίου. Ανθρακικό ή οξικό ασβέστιο από το στόμα που χρησιμοποιούνται σαν δεσμευτές φωσφορικών, εξασφαλίζουν επίσης μία πρόσληψη βάσεων στην εξισορρόπηση της μεταβολικής οξέωσης. Είναι εξαιρετικά δύσκολο να ελεγχθούν οι διαιτητικές μεταβολές που αναφέρθηκαν χωρίς καλή συμμόρφωση του ασθενούς και ειδική διαιτολογική βοήθεια.¹²

Για την αποφυγή της νεφρικής οστεοδυστροφίας, χρησιμοποιείται ανθρακικό ασβέστιο με τα γεύματα για τη μείωση της απορρόφησης των φωσφορικών της τροφής, μόλις τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό ανεβαίνουν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Εάν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό παραμένουν χαμηλά παρά το ανθρακικό ασβέστιο, ή αποκαλύπτεται ήδη νεφρική οστεοπάθεια, προστίθενται μικρές δόσεις 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D (0,25-1 μg) παρακολουθώντας τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό για την αποφυγή υπερασβεσπαιμίας. Η παραθορμόνη ορού πρέπει να παρακολουθείται επίσης, και καλό είναι να διατηρείται στο διπλάσιο του φυσιολογικού, επειδή παρατηρείται κάποιου βαθμού αντίσταση της δράσης της στα οστά επί ΧΝΑ. Ασθενείς που πρωτοεμφανίζονται αργά στην πορεία της ουραιμίας, δυνατόν να έχουν ήδη οστεοδυστροφία με εκδηλώσεις όπως οστικά άλγη,

παθολογικά κατάγματα, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, υπασβεστιαστική υπερφωσφοραιμία, ακτινογραφικές ενδείξεις υπερπαραθυρεοειδισμού (π.χ. διαβρώσεις των χειλέων των εγγύς φαλαγγών και του έξω τριτημορίου της κλείδας) και ασβεστώσεις των μαλακών μορίων και των αγγείων. Για την αποφυγή των τελευταίων, το γινόμενο ασβέστιο χ φωσφόρος, μετρούμενων σε mg/dL και τα δύο (το «γινόμενο διαλυτότητας»), θα πρέπει να είναι 65. Το υδροξείδιο του αλουμινίου καλώς αποφεύγεται σήμερα σαν αποκλειστής φωσφορικών εξαιτίας τοξικότητας του αλουμινίου, ιδίως στον εγκέφαλο και τα οστά. Η βραχεία χρήση του, ωστόσο, δυνατόν να απαιτηθεί σε σοβαρές και ανθεκτικές περιπτώσεις υπερφωσφοραιμίας, γιατί εξακολουθεί να είναι η πλέον δραστική διαθέσιμη ουσία δέσμευσης των φωσφορικών αλάτων.

Η αναιμία αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση υποδορίως ερυθροποιητίνης (50-70 U/kg) μία έως τρεις φορές την εβδομάδα. Η δόση τιτλοποιείται προσεκτικά έναντι του αιματοκρίτη. Μερικά από τα καλούμενα ουραιμικά σύνδρομα οφείλονται ουσιαστικά στην αναιμία. Ο αιματοκρίτης θα πρέπει να διατηρείται περί το 30-35%. Η ερυθροποιητίνη προκαλεί συχνά αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που πρέπει στην αναιμία. Ο αιματοκρίτης θα πρέπει να διατηρείται περί το 30-35%. Η ερυθροποιητίνη προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως περιγράφηκε πιο πάνω. Αποφεύγοντας το χαμηλό αιματοκρίτη φαίνεται επίσης, να προλαμβάνεται η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Η αποτυχία απάντησης στην ερυθροποιητίνη έχει ένδειξη ελέγχου για έλλειψη σιδήρου, φυλλικού οξέος ή βιταμίνης Β₁₂, ή για την παρουσία φλεγμονώδους ή ανοσολογικής εξεργασίας.

Όταν η κρεατινίνη ορού φθάνει τα 4-6 mg/dL στις γυναίκες και τα 6-8 mg/dL στους άνδρες, θα πρέπει να ξεκινά ο σχεδιασμός θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Εάν παρακολουθείται η 24ωρη κάθαρση κρεατινίνης, θα πρέπει να θυμόμαστε ότι καθώς πέφτει ο ΡΣΔ, η κάθαρση κρεατινίνης υπερεκτιμά προοδευτικά τον πραγματικό ΡΣΔ εξαιτίας αυξανόμενης έκκρισης της κρεατινίνης. Ο στόχος του θεράποντα γιατρού και του νεφρολόγου θα πρέπει να είναι η εισαγωγή ΘΝΥ στον ιδεώδη χρόνο, μόλις πριν την έναρξη ή αμέσως μετά την εισβολή της ουραιμικής συμπτωματολογίας, πράγμα που απαιτεί την καλή κλινική εκτίμηση και παρακολούθηση των παραμέτρων που ήδη αναφέρθηκαν. Κάθε εκδήλωση εξασθένησης της όρεξης και απαρχής αρνητικού ισοζυγίου αζώτου θα πρέπει να εκλαμβάνεται σαν ένδειξη να προχωρήσουν σε ΘΝΥ.

Εάν ο ασθενής έχει έναν εθελοντή και συμβατό ζώντα δότη, η μεταμόσχευση μπορεί μερικές φορές να εφαρμοστεί χωρίς να έχει προηγηθεί αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Όλες οι μέθοδοι που συζητούνται στο επόμενο κεφάλαιο πρέπει να εξηγηθούν προσεκτικά στον άρρωστο, και είναι αρκετά χρήσιμο γι' αυτόν να συναντηθεί με άλλους ασθενείς που έχουν την εμπειρία διαφόρων μεθόδων ΘΝΥ. Οι σχετικές ενδείξεις της αιμοκάθαρσης, της περιτοναϊκής κάθαρσης και της μεταμόσχευσης συζητούνται στο κεφάλαιο 7. Αν και δεν είναι καθολικά αποδεκτό, μερικοί νεφρολόγοι εισάγουν τη ΘΝΥ νωρίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ιδίως αν υπάρχουν ενδείξεις άλλης επιπλοκής του διαβήτη. Η διαβητική και η ουραιμική περιφερική νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια τείνουν να συνεργούν στις επιδράσεις τους η μία στην άλλη.²⁰

Σε μερικούς ασθενείς, η υπέρταση, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ή η αναιμία, μπορεί να συνιστούν ένδειξη ταχύτερης εισαγωγής της ΘΝΥ, από ό,τι διαφορετικά θα αναμενόταν. Σε ασθενείς που υποχρεούνται να εξακολουθούν εργαζόμενοι, μία ανικανότητα γι' αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη ΘΝΥ. Το ουραιμικό σύνδρομο ποικίλλει στην εισβολή και το χαρακτήρα μεταξύ διαφόρων ατόμων, αλλά ύποπτα σημεία ανορεξίας, διανοητικής εξασθένησης και αισθητικής περιφερικής νευροπάθειας πρέπει να ερευνοούνται προσεκτικά. Η ανάπτυξη περικαρδίτιδας, οξέος πνευμονικού οιδήματος και κινητικής περιφερικής νευροπάθειας, για παράδειγμα, αποτελούν σαφή ένδειξη ότι η ΘΝΥ έχει αρκετά καθυστερήσει. Είναι αποδεκτό σήμερα ότι, εάν η ΘΝΥ από έχει μακρού καθυστερήσει, η εισαγωγή της συνοδεύεται από μακρύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, αυξημένο κόστος και αυξημένη νοσηρότητα. Όταν γίνεται σωστά, η ΘΝΥ μπορεί να ξεκινήσει σε βάση εξωτερικού ασθενούς.

Η αγγειακή ή η περιτοναϊκή προσπέλαση πρέπει συνήθως να εγκαθίστανται 2 μήνες περίπου πριν την πιθανή αναγκαιότητα αιμοδιάλυσης. Η πρακτική αυτή προσφέρει την καλύτερη ευκαιρία ανάπτυξης ενός βιώσιμου αρτηριοφλεβικού (συχνά κερκιδοκεφαλικού) συριγγίου στο μη επικρατούν αντιβράχιο. Οι φλεβοκεντήσεις πρέπει να αποφεύγονται στο χέρι αυτό πριν και μετά το σχηματισμό του συριγγίου. Η βιωσιμότητα του συριγγίου είναι αρκετά μεγαλύτερη απ' ό,τι των συνθετικών εμφλωμάτων, τα οποία ωστόσο, εξακολουθούν να είναι τα πλέον χρησιμοποιούμενα. Η κατασκευή του συριγγίου βέβαια, πιο νωρίς στην πορεία της ΧΝΑ, μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση, όταν η προχωρημένη ΧΝΑ συνοδεύεται από έκπτωση του

μηχανισμού πήξης. Όταν οι ασθενείς εμφανίζονται αρχικά με πραγματική ουραιμία και δεν υπάρχουν αντιστρεπτοί παράγοντες, μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα κάθαρση. Όπως στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η προσπέλαση μπορεί να γίνει μέσω της έσω σφαγίτιδας. Γενικά, η υποκλειδία φλέβα αποφεύγεται σήμερα εξαιτίας ανάπτυξης στένωσης της υποκλειδίου και ακολούθως φλεβικής υπέρτασης στο άκρο, που επιπλέκει την παρασκευή του συριγγίου στο αντιβράχιο. Η προσπέλαση της μηριαίας φλέβας μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί, αλλά μακρά παραμονή του καθετήρα είναι περισσότερο δύσκολη και πιο επιρρεπής σε λοιμώξεις σ' αυτή τη θέση. Εάν το άζωτο ουρίας αίματος είναι αρκετά υψηλό (πάνω από 120 mg/dL), η αρχική αιμοδιάλυση μπορεί να εφαρμοστεί σε βραχεία περίοδο και σε μικρού βαθμού ροές αίματος, ώστε να αποφευχθεί το σύνδρομο δυσομοιόστασης της αιμοδιάλυσης. Αυξημένη προσοχή απαιτείται για την αντιπηκτική αγωγή της αιμοδιάλυσης, αν υπάρχει περικαρδίτιδα. Εάν είναι εφικτό, η χορήγηση ηπαρίνης θα πρέπει τότε να αποφεύγεται.²³

Ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να είναι έτοιμος για νευροψυχιατρικές και άλλες επιπλοκές της ΧΝΑ που δυνατόν να διαγνωστούν πρόωρα ως ουραιμία από νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Οι επιπλοκές αυτές περιλαμβάνουν υπονατρίαμια λόγω της σημαντικά ελαττωμένης κάθαρσης ελεύθερου νερού καθώς ο ΡΣΔ πέφτει, και λόγω της περίσσειας προσλαμβανόμενων υγρών, ιατρογενώς μερικές φορές δυστυχώς. Υπερνατρίαμια μπορεί να επέλθει από υποχρεωτική πολουρία, εάν η ελεύθερη πρόσληψη νερού δεν διατηρείται, όπως κατά τη διάρκεια χειρουργείου. Υποξία συνοδός καρδιακής ανεπάρκειας ή πνευμονίας δυνατόν να προκαλέσει σύγχυση, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΑ. Συμπτώματα μπορεί να προκαλούνται από κατακράτηση φαρμάκων, η δόση των οποίων δεν περιορίζεται κατάλληλα καθώς ο ΡΣΔ εκπίπτει, ιδίως των κατασταλτικών και ηρεμιστικών που απεκκρίνονται εν όλω ή εν μέρει μέσω νεφρικών μηχανισμών. Η διγοξίνη πιθανόν να προκαλεί ναυτία, εμετούς και αρρυθμίες. Είναι παντελώς παράλογο να εφαρμοστεί κάθαρση σε ασθενή που είναι ουραιμικός λόγω υπερκείμενης προνεφρικής ανεπάρκειας. Οι υποογκαιμικοί άρρωστοι ανέχονται αρκετά φτωχά την αιμοδιάλυση και ο εξωκυττάριος όγκος υγρών θα πρέπει να αποκαθίσταται πριν την εισαγωγή της αιμοκάθαρσης. Συχνά, όταν διορθώνονται οι προνεφρικοί παράγοντες, η αιμοδιάλυση απορεί να μετατεθεί αργότερα. Η υπερκαλιαιμία μόνη της είναι ασυνήθης αιτία εισαγωγής αιμοδιάλυσης και μπορεί να αντιμετωπιστεί με στέρση καλίου, αποκατάσταση του ρυθμού διούρησης με τη διόρθωση της προνεφρικής ανεπάρκειας,

υποκλυσμούς σουλφονικού νατριούχου πολυστυρενίου (Kayexalate), έγχυση γλυκόζης με ινσουλίνη και τη θεραπεία σοβαρής μεταβολικής οξέωσης με διττανθρακικό νάτριο.²¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

7.1 ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Κατά την εξωνεφρική κάθαρση το αίμα των ασθενών έρχεται σε επαφή με κατάλληλο ηλεκτρολυτικό διάλυμα διαμέσου ημιδιαπιδυτής μεμβράνης και με βάση φυσικά φαινόμενα (διήθηση, διάχυση, ωσμωτική πίεση) οι ουραιμικές ουσίες (ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, κλπ) μετακινούνται προς το διάλυμα και απομακρύνονται από τον οργανισμό. Το φαινόμενο της διάχυσης επιτρέπει τη διαπίδυση διαλυτών ουσιών χωρίς τη μεταφορά διαλυτικού μέσου. Η διήθηση επιτρέπει τη μεταφορά των διαλυτών ουσιών μαζί με διαλυτικό μέσο, ενώ η ώσμωση τη μεταφορά ύδατος χωρίς μεταφορά διαλυτών ουσιών. Υπάρχουν δύο κυρίως μέθοδοι εξωνεφρικής κάθαρσης, η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση.²

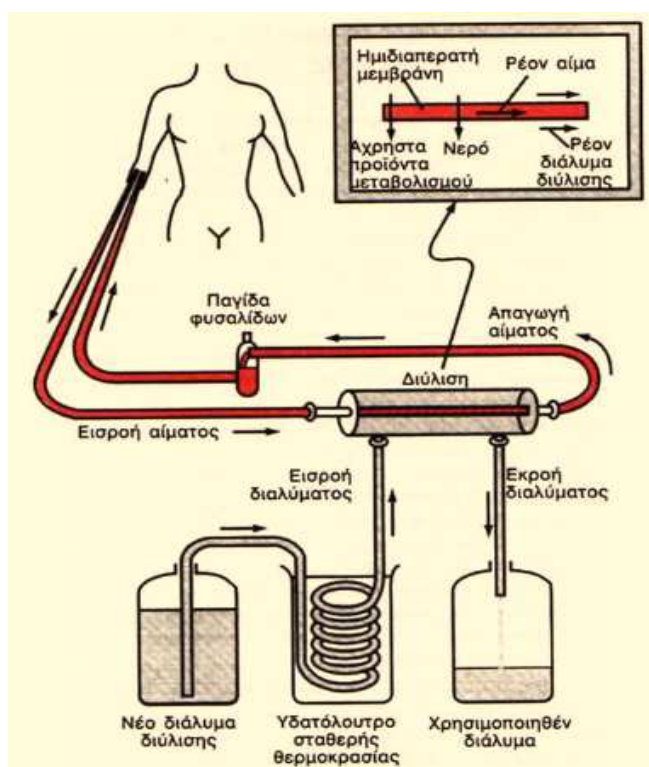
α. Αιμοκάθαρση ή τεχνητός νεφρός. Η βασική αρχή του τεχνητού νεφρού συνίσταται στη διοχέτευση αίματος μέσα από λεπτούς σωλήνες, με τοιχώματα από λεπτή μεμβράνη. Από την άλλη όψη της μεμβράνης υπάρχει το υγρό για την *αιμοδιύλιση*, προς το οποίο οι άχρηστες ουσίες στο αίμα διέρχονται με διάχυση.

Στην Εικόνα 7-1 απεικονίζονται τα τμήματα ενός τύπου τεχνητού νεφρού, στον οποίο το αίμα ρέει συνεχώς μεταξύ δύο μεμβρανών από σελλοφάνη, ενώ έξω από τη μεμβράνη βρίσκεται το υγρό για τη διύλιση. Η σελλοφάνη είναι αρκετά πορώδης ώστε να επιτρέπει στα συστατικά του πλάσματος, εκτός από τις πρωτεΐνες, να διαχέονται και προς τις δύο κατευθύνσεις - από το πλάσμα προς το υγρό διύλισης είτε από το υγρό διύλισης προς το πλάσμα. Εάν η συγκέντρωση μιας ουσίας είναι μεγαλύτερη στο πλάσμα σε σύγκριση με το υγρό διύλισης, πραγματοποιείται καθαρή μεταφορά της ουσίας από το πλάσμα προς το υγρό διύλισης.

Ο ρυθμός μετακίνησης διαλυμένης ουσίας μέσα από τη μεμβράνη εξαρτάται από (1) το πρηνές συγκέντρωσης της διαλυμένης ουσίας μεταξύ των δύο διαλυμάτων, (2) τη διαπερατότητα της μεμβράνης προς τη διαλυμένη ουσία, (3) την επιφάνεια της μεμβράνης, και (4) το χρόνο κατά τον οποίο το αίμα και το υγρό διύλισης παραμένουν σε επαφή με τη μεμβράνη.

Έτσι, ο μέγιστος ρυθμός μεταφοράς διαλυμένης ουσίας παρατηρείται στην αρχή, όταν το πρηνές συγκέντρωσης είναι μεγαλύτερο (όταν αρχίζει η αιμοκάθαρση), και

επιβραδύνεται καθώς το πρηνές συγκέντρωσης περιορίζεται. Σε σύστημα με συνεχή ροή, όπως συμβαίνει με την αιμοκάθαρση, κατά την οποία αίμα και υγρό διύλισης ρέουν μέσα από τον τεχνητό νεφρό, ο περιορισμός του πρηνούς συγκέντρωσης μπορεί να απαμβλύνεται, και η διάχυση μέσα από τη μεμβράνη μπορεί να βελτιστοποιείται με την αύξηση του ρυθμού ροής, τόσο του αίματος όσο και του υγρού διύλισης.



ΕΙΚΟΝΑ 7-1 Οι αρχές της διύλισης (αιμοκάθαρσης) με τεχνητό νεφρό.

Κατά την κανονική χρήση του τεχνητού νεφρού, το αίμα διοχετεύεται συνεχώς είτε και διακεκομμένα προς τη φλέβα. Το ολικό ποσό αίματος που περιέχεται στον τεχνητό νεφρό, κατά δεδομένη χρονική στιγμή, συνήθως είναι λιγότερο από 500 ml, ο ρυθμός ροής μπορεί να είναι λίγες εκατοντάδες ml/min, η δε ολική επιφάνεια διάχυσης είναι 0,6 ως και 2,5 τετραγωνικά μέτρα. Για την παρεμπόδιση της πήξης του αίματος στον τεχνητό νεφρό, μικρά ποσότητα ηπαρίνης εγχέεται στο αίμα, καθώς αυτό διοχετεύεται προς τον τεχνητό νεφρό.

Εκτός από τη διάχυση διαλυμένων ουσιών, μαζική μεταφορά ουσιών και νερού μπορεί να πραγματοποιείται με την εφαρμογή υδροστατικής πίεσης για διήθηση τους μέσα από τη μεμβράνη του μηχανήματος. Αυτού του είδους η διήθηση καλείται "μαζική ροή." ⁴

Η αιμοδιήθηση αποτελεί παραλλαγή της αιμοκάθαρσης και χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση ασθενών με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η μέθοδος χρησιμοποιεί μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας, με πόρους που επιτρέπουν τη διόδου ουσιών με μεγάλο μοριακό βάρος (μέχρι 50.000 Daltons) και η απομάκρυνση των ουραιμικών τοξινών επιτυγχάνεται με διήθηση και σε πυκνότητα ίση με αυτή του πλάσματος. Για να είναι αποτελεσματική μέθοδος αυτή απαιτείται αφαίρεση υγρών ίση περίπου με το 1/3 του βάρους του σώματος, τα οποία αντικαθίστανται με ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση ειδικών διαλυμάτων.²

β. Η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί τεχνική ενδοσωματικής κάθαρσης κατά την οποία ως φίλτρο ανταλλαγής των ουσιών και του ύδατος χρησιμοποιείται η μεμβράνη του περιτόναιου. Το χρησιμοποιούμενο διάλυμα έχει σύνθεση παρόμοια με της αιμοκάθαρσης, περιέχει όμως επιπλέον γλυκόζη (1-4 g/L) και είναι στείρο. Κατά τη συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση, που αποτελεί και την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη, τοποθετείται μόνιμα στην περιτοναϊκή κοιλότητα ειδικός καθετήρας διαμέσου του οποίου εισάγονται δύο λίτρα ειδικού διαλύματος. Το διάλυμα αυτό, αφού παραμείνει 4-6 ώρες, απομακρύνεται και αντικαθίσταται με νέο, τακτική που υπό κανονικές συνθήκες πρέπει να διενεργείται τέσσερις φορές ανά 24ωρο. Η μέθοδος αυτή προτιμάται στα παιδιά, τους διαβητικούς, τους πάσχοντες από καρδιαγγειακά νοσήματα και στους ασθενείς στους οποίους η αγγειακή προσπέλαση είναι πολύ δύσκολη ή αδύνατη.

Τα κυριότερα προβλήματα των ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση) σχετίζονται με την ίδια τη νεφρική ανεπάρκεια ή την τεχνική που χρησιμοποιείται. Με τη νεφρική ανεπάρκεια σχετίζεται η αναιμία, η οστική νόσος, τα καρδιαγγειακά προβλήματα, οι λοιμώξεις, η τοξικότητα του αλουμινίου και η αμυλοειδική οστεοδυστροφία. Με την ίδια την τεχνική της αιμοκάθαρσης σχετίζονται οι αιμορραγίες από τη χρήση ηπαρίνης, οι λοιμώξεις από τις συχνές παρακεντήσεις, η υπονατριαιμία και το σύνδρομο ρήξης της ωσμωτικής ισορροπίας.

Κυριότερες επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι οι λοιμώξεις του περιτοναίου που αποτελούν το φόβητρο της μεθόδου και εμφανίζονται κατά μέσον όρο με συχνότητα ενός επεισοδίου το χρόνο, παρά το σοβαρό περιορισμό τους τα τελευταία χρόνια. Άλλες επιπλοκές αποτελούν η απόφραξη του περιτοναϊκού καθετήρα από

ινική ή άλλα αίτια και η μείωση της αποδοτικότητας της περιτοναϊκής μεμβράνης με την πάροδο του χρόνου.²

ΥΓΡΟ ΔΙΥΛΗΣΗΣ. Στον Πίνακα 7-1 γίνεται σύγκριση μεταξύ των συστατικών τυπικού διαλύματος αιμοκάθαρσης και συστατικών φυσιολογικού και ουραιμικού πλάσματος. Σημειώνεται ότι η συγκέντρωση ιόντων και άλλων ουσιών στο υγρό διύλισης δεν είναι ίδια με τη συγκέντρωσή τους σε φυσιολογικό είτε ουραιμικό πλάσμα. Αντίθετα, η συγκέντρωση των διαφόρων συστατικών προσαρμόζεται σε επίπεδα που απαιτούνται για την επίτευξη της κατάλληλης μετακίνησης νερού και διαλυμένων ουσιών μέσα από τη μεμβράνη κατά την αιμοκάθαρση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7-1

Συστατικό	Φυσιολογικό	Υγρό Ουραιμικό	
	πλάσμα	Διύλισης πλάσμα	
Ηλεκτρολύτες (mEq/L)			
Na ⁺	142	133	142
K ⁺	5	1,0	7
Ca ⁺⁺	3	3,0	2
Mg ⁺⁺	1,5	1,5	1,5
ci-	107	105	107
HCO ₃ ⁻	24	35,7	14
Γαλακτικό	1,2	1,2	1,2
HPO ₄ ⁼	3	0	9
Ουρικά-	0,3	0	2
Θειικά-	0,5	0	3
Μη ηλεκτρολύτες (mg/dl)			
Γλυκόζη	100	125	100
Ουρία	26	0	200
Κρεατινίνη	1	0	6

Σημειώνεται ότι στο υγρό διύλισης δεν περιέχονται φωσφορικά, ουρία, άλατα ουρικού οξέος, θειικά άλατα είτε κρεατινίνη. Εξάλλου, αυτές οι ουσίες περιέχονται σε υψηλή συγκέντρωση στο ουραιμικό πλάσμα. Κατά συνέπεια, κατά την αιμοκάθαρση

σε ουραιμικό ασθενή, αυτές οι ουσίες αποβάλλονται σε μεγάλες ποσότητες προς το υγρό διύλισης.⁴

7.2 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

7.2.1 ΑΡΧΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ.

Στη μεταμόσχευση νεφρού η πρόοδος στην εφαρμογή της κατανόησης του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος στην κλινική πράξη είναι εκρηκτική. Τα μικρά λεμφοκύτταρα κατέχουν κεντρική θέση στο πρόβλημα της απόρριψης του μεταμοσχευμένου νεφρικού αλλομοσχεύματος. Τόσο τα T, όσο και τα B λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία απόρριψης αλλομοσχευμάτων. Τα B λεμφοκύτταρα παράγουν κυκλοφορούντα αντισώματα, Τα T λεμφοκύτταρα, ωστόσο, είναι πιο κρίσιμα. Η οξεία απόρριψη εξαρτάται από την παρουσία των T λεμφοκυττάρων.

Τα T λεμφοκύτταρα απαρτίζουν μία ετερογενή ομάδα: τα βοηθητικά, κατασταλτικά, κυτταροτοξικά, και τα φυσικά φονικά (N K) T λεμφοκύτταρα και διακρίνονται από την παρουσία χαρακτηριστικών αντιγόνων στην κυτταρική μεμβράνη τους. Το βοηθητικό T λεμφοκύτταρο είναι απαραίτητο στη διαδικασία απόρριψης. Αυτό αναγνωρίζει αρχικά το ξένο αντιγόνο στο μεταμοσχευμένο ιστό. Τα ξένα αντιγόνα ενεργοποιούν το βοηθητικό T λεμφοκύτταρο προς απελευθέρωση λεμφοκινών που προάγουν τη σύνθεση και διαφοροποίηση άλλων T και B λεμφοκυττάρων.

Νέα ανοσοκατασταλτικά μέσα έχουν σαν στόχο τους τα T λεμφοκύτταρα και τις λεμφοκίνες που παράγουν. Αυτά τα νέα μέσα ίσως είναι πιο ισχυρά και πιο ειδικά από αυτά που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν. Η περαιτέρω κατανόηση των τρόπων με τους οποίους τα αντιγόνα αναγνωρίζονται από τα λεμφοκύτταρα και το πολύπλοκο δίκτυο των λεμφοκινών (όπου το T βοηθητικό λεμφοκύτταρο έχει κεντρική θέση) θα ανοίξει το δρόμο για πιο ειδική ανοσοκαταστολή.

Το κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) που στον άνθρωπο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6, κωδικοποιεί δύο τάξεις αντιγόνων [τάξη I (A, B και C) και τάξη II (D, DR, DQ, DP και DO)] στην κυτταρική μεμβράνη. Οι αντιγονικοί αυτοί δείκτες κληρονομούνται κατά τον επικρατούντα τύπο. Ο κάθε γονέας μεταφέρει μία ομάδα HLA αντιγόνων (απλότυπος) στο παιδί του. Σχεδόν όλα τα κύτταρα, εκτός από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, εκφράζουν τα αντιγόνα τάξης I, ενώ τα B λεμφοκύτταρα, τα

μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν τα αντιγόνα τάξης II. Αυτά τα αντιγόνα είναι θεμελιώδη στη διαδικασία της απόρριψης.

Η μεταμόσχευση είναι επιτυχής όταν είναι ταυτόσημα όλα τα αντιγόνα τάξης I και τάξης II μεταξύ δότη και λήπτη. Δυστυχώς, από μια προοπτική μελέτη συμβατότητας, το MHC είναι το πιο πολύμορφο γνωστό σύστημα κωδικοποίησης στην ανθρώπινη βιολογία. Τα αντιγόνα που κωδικοποιούνται από το MHC δεν είναι ταυτόσημα για το δότη και το δέκτη, εκτός αν το όργανο προέρχεται από στενό οικογενειακό μέλος. Οι απόγονοι ενός ασθενούς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, μπορεί να έχουν είτε δύο συμβατότητες απλότυπου (25% πιθανότητα), είτε μία συμβατότητα απλότυπου (50% πιθανότητα) ή μηδενική συμβατότητα απλοτύπων (25% πιθανότητα). Οι αληθινοί γονείς έχουν συνήθως συμβατότητα ενός απλότυπου. Επίσης και οι ομάδες αίματος ABO πρέπει να είναι συμβατές για να εξασφαλιστεί επιτυχής μεταμόσχευση.

Στα ζώα και ανθρώπους λήπτες νεφρικών αλλομοσχευμάτων, η συμβατότητα τόσο των αντιγόνων τάξης I, όσο και των τάξης II, καθορίζει την επιτυχία της επιβίωσης του μοσχεύματος. Ωστόσο, η προέλευση των περισσότερων ανθρώπινων νεφρικών μοσχευμάτων είναι ένας πτωματικός δότης (ένας δότης που έχει πεθάνει αλλά του οποίου οι νεφροί παραμένουν βιώσιμοι). Η εύρεση συμβατών HLA αντιγόνων είναι δυσκολότερη για τους πτωματικούς, απ' ό,τι για τους συγγενείς δότες. Παρότι αναδρομικές μελέτες έχουν καταδείξει το όφελος της συμβατότητας στα HLA αντιγόνα τάξης I και τάξης II στη μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη, αυτό δεν είναι τόσο σημαντικό όσο και στην περίπτωση συγγενούς δότη. Πρόσφατα, η ταυτοποίηση κυτταρικών αντιγόνων με νέες μεθόδους τυποποίησης του DNA, έδειξε ότι παλαιότερες μέθοδοι τυποποίησης δεν ήσαν τόσο ακριβείς, όσο νομιζόταν.¹²

Διάφορα κέντρα μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ έχουν σαν πολιτική τους την υποχρεωτική παρουσία έξι συμβατών κοινών αντιγόνων (τάξης I και τάξης II) σε ότι αφορά τους νεφρούς πτωματικών δοτών. Οι τράπεζες οργάνων λαμβάνουν υπόψη και άλλους παράγοντες πλην της HLA συμβατότητας (π.χ. την ηλικία του ασθενούς και το διάστημα που βρίσκεται στη λίστα αναμονής) για τη διανομή των πτωματικών νεφρικών μοσχευμάτων. Ζώντες μη συγγενείς δότες χρησιμοποιούνται με αυξανόμενο ρυθμό στις ΗΠΑ και φαίνεται να παρέχουν καλύτερη έκβαση από τους πτωματικούς δότες, αντίθετα με τη χαμηλή τους HLA ιστοσυμβατότητα.

Χωρίς αμφιβολία, η εξέταση «διασταύρωσης» είναι εξίσου σημαντική για τις μεταμοσχεύσεις ζώντα-συγγενούς και πτωματικού δότη. Εργαστήρια ιστοτυποποίησης πραγματοποιούν τον έλεγχο αυτό πριν απ' όλες τις επεμβάσεις μεταμόσχευσης νεφρού. Αυτό γίνεται με επώαση λευκοκυττάρων του υποψήφιου δότη (ζώντος συγγενούς ή πτωματικού) με ορό που προέρχεται από το δυνητικό λήπτη, και με συμπλήρωμα ορού. Αν ο ορός του λήπτη καταστρέψει την μεμβράνη των λευκοκυττάρων του υποψήφιου δότη, η δοκιμασία χαρακτηρίζεται ως θετική.

Στην περίπτωση που η διασταύρωση αποβεί θετική, ματαιώνεται η επέμβαση της μεταμόσχευσης. Και αυτό γιατί το αποτέλεσμα αυτό σημαίνει πως υπάρχουν αντισώματα εναντίων των HLA αντιγόνων. Θετική διασταύρωση σημαίνει επικείμενη οξεία και βαριά («υπεροξεία») απόρριψη του αλλομοσχεύματος, αν η μεταμόσχευση πραγματοποιηθεί. Οι ερευνητές αναζητούν τροποποιήσεις της διαδικασίας διασταύρωσης, ώστε να βρεθεί δοκιμασία με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. Ωστόσο, όλες οι τρέχουσες δοκιμασίες συνοδεύονται από υπεροξείες απορρίψεις, αν και περιορισμένες. Πιο ευαίσθητα τεστ, θα μπορούσαν να μειώσουν άλλους τύπους πρόωμης απόρριψης («επιταχυνόμενη απόρριψη»).

Πολλοί ασθενείς που είναι σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού, αναπτύσσουν αντι-HLA ευαισθητοποίηση. Η έκθεση σε μεταγγίσεις, οι παλαιότερες αποτυχημένες μεταμοσχεύσεις ή η εγκυμοσύνη είναι αιτίες ευαισθητοποίησης έναντι HLA αντιγόνων. Σχεδόν ένα τρίτο των ασθενών σε αναμονή για μεταμόσχευση εμπίπτουν σ' αυτή την «υπερευαίσθητη» κατηγορία, που δυσχεραίνει τη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς αυτοί ωφελούνται μόνο από την καλύτερη δυνατή HLA συμβατότητα.

Η πλασμαφαίρεση και η εξωσωματική ανοσοαπορρόφηση έχουν δοκιμαστεί για την αντιμετώπιση των προσχηματισμένων κυκλοφορούντων αντισωμάτων. Οι τεχνικές αυτές, δεν έχουν αποκτήσει ευρεία εφαρμογή. Η χρήση ερυθροποιητίνης μπορεί να ελαττώνει την ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος. Η εισαγωγή της νέας αυτής θεραπείας στην κάθαρση υπόσχεται να μειώσει το ρυθμό και το βαθμό ανάπτυξης των κυκλοφορούντων αντισωμάτων στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου.¹⁹

7.2.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ.

Οι πιο συχνές παθήσεις που καθιστούν αναγκαία τη μεταμόσχευση είναι: (1) ο σακχαρώδης διαβήτης με νεφρική ανεπάρκεια, (2) η υπερτασική νόσος του νεφρού, και (3) η σπειραματονεφρίτιδα. Αυτές οι τρεις αιτίες της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου αποτελούν το 75% των υποψήφιων.

Καμιά ειδική αιτία ενδογενούς και μη αναστρέψιμης νεφρικής ανεπάρκειας δεν θεωρείται αντένδειξη για μεταμόσχευση νεφρού. Παρόλα αυτά, κάθε ασθενής δυνατόν να έχει ακόμη αναστρέψιμα αίτια της νεφρικής δυσλειτουργίας που πρέπει να αποκλειστούν (π.χ. ατελής απόφραξη), πριν αποφασιστεί η θεραπεία της υποκατάστασης. Οι περισσότεροι ασθενείς υφίστανται μία περίοδο χρόνιας κάθαρσης, πριν δεχθούν ένα αλλομόσχευμα. Στον Πίνακα 7-2 παρατίθενται επιλεγμένες παθήσεις που προκαλούν νεφρική ανεπάρκεια, και χρήζουν συντηρητικής θεραπείας πριν την επιλογή της μεταμόσχευσης ως θεραπείας. Τα νοσήματα αυτά δεν αποτελούν αντένδειξη για μεταμόσχευση, αλλά τα αποτελέσματα μπορεί να είναι λιγότερο ικανοποιητικά σ' αυτές τις περιπτώσεις, συγκριτικά με άλλες νεφρικές νόσους.

Ο μεγαλύτερος αριθμός νεφροπαθών που οδηγούνται στη μεταμόσχευση νεφρού, είναι αυτή τη στιγμή αυτοί που πάσχουν από διαβήτη (νόσος των Kimmelstiel-Wilson). Στο παρελθόν, οι ασθενείς αυτοί δεν θεωρούνταν κατά ρουτίνα υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού, όμως οι νεφρολόγοι σήμερα τη θεωρούν θεραπεία εκλογής. Η μεταβολή της ιατρικής πρακτικής σ' αυτόν τον τομέα είχε σαν αποτέλεσμα τη μεγάλη παράταση της ζωής των ασθενών με διαβητική νεφρική ανεπάρκεια.

Η μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με διαβήτη έχει λιγότερες πιθανότητες να καταλήξει σε πλήρη αποκατάσταση, από τους ασθενείς με διαφορετικού τύπου νοσήματα των νεφρών που δεν προσβάλουν άλλα όργανα. Παρότι το αλλομόσχευμα αποκαθιστά τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η μεταμόσχευση δεν διορθώνει το διαβήτη. Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του διαβήτη δεν αναστρέφονται και αναπτύσσονται νέες επιπλοκές. Τελικά, η προσβολή άλλων οργάνων από το διαβήτη μειώνει και την επιβίωση και την αποκατάσταση των διαβητικών ληπτών νεφρικού αλλομοσχεύματος.

Σήμερα, η μεταμόσχευση από ζώντες-συγγενείς δότες προσφέρει στους διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μεγαλύτερες πιθανότητες παράτασης της επιβίωσης. Στα περισσότερα κέντρα, οι μεταμοσχεύσεις σε διαβητικούς ασθενείς επιχειρούνται νωρίτερα, απ' ό τι σε ασθενείς με άλλου τύπου νεφρική νόσο. Αν οι διαβητικοί νεφροπαθείς δεχθούν τη μεταμόσχευση πριν η νόσος προσβάλει και άλλα όργανα, όπως τα μάτια και η καρδιά, η αποκατάσταση θα είναι πιο ικανοποιητική. Καθυστερημένη παραπομπή για μεταμόσχευση δεν θα ωφελήσει τους ασθενείς αυτούς. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν νευρολογική και καρδιολογική νόσο, που θα τους αποκλείσει από τη μεταμόσχευση.

Η υπέρταση αντιμετωπίζεται πιο ικανοποιητικά σε σχέση με το παρελθόν, ωστόσο δεν μειώθηκαν τα περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου λόγω υπέρτασης. Κατατάσσεται σαν δεύτερη αμέσως μετά το διαβήτη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας μεταξύ των ασθενών που παραπέμπονται στις μονάδες μεταμοσχεύσεων. Οι ασθενείς αυτοί έχουν συχνά υποστεί φάση κακοήθους υπέρτασης. Η καταστροφική προσβολή των νεφρών από τη υπέρταση είναι πιο συχνή μεταξύ των μαύρων έναντι των λευκών ασθενών. Η μεταμόσχευση νεφρού στην κατηγορία αυτή των ασθενών συχνά αποκαθιστά και τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Ο λόγος που δεν μειώνεται ο αριθμός των παραπεμπομένων στα κέντρα μεταμόσχευσης ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου λόγω υπέρτασης δεν έχει ξεκαθαριστεί και αξίζει εντατικής έρευνας. Οι μαύροι ασθενείς παρουσιάζουν φτωχότερα αποτελέσματα στη μεταμόσχευση νεφρού απ' ό τι οι λευκοί.²¹

Οι ποικίλοι τύποι σπειραματονεφρίτιδας συνήθως καταλήγουν (αργά) σε νόσο τελικού σταδίου. Οι ασθενείς με αυτές τις νόσους είναι ιδανικοί υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού. Συνήθως δεν εμφανίζουν εξωνεφρικά προβλήματα, οπότε η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας επαναφέρει σ' αυτούς φυσική υγεία. Η αποκατάσταση μπορεί να είναι άριστη στην ομάδα αυτή των ασθενών.

Ωστόσο, υπάρχει ένας τύπος σπειραματονεφρίτιδας (βλ. Πίνακα 7-2) που εξακολουθεί να προκαλεί δυσκολίες στα μεταμοσχευτικά κέντρα νεφρού. Η εστιακή σπειραματονεφρίτιδα (ΕΣΝ) είναι μία ιδιοπαθής μορφή σπειραματονεφρίτιδας που (όπως πολλές μορφές σπειραματονεφρίτιδας) μπορεί να υποτροπιάσει στο αλλομόσχευμα. Οι ασθενείς με ΕΣΝ παρουσιάζουν απώλεια του μοσχεύματος λόγω υποτροπής (20-30%) μεγαλύτερη από άλλους τύπους σπειραματοπάθειας. Το

πρόβλημα της υποτροπής πρέπει πάντα να συζητείται με τον ασθενή και τους προοπτικά συγγενείς δότες. Η ιστολογική αλλοίωση της εστιακής σκλήρυνσης συμβαίνει και σε άλλες περιπτώσεις (π.χ. παλίνδρομη νεφρίτιδα), αλλά η υποτροπή στο αλλομόσχευμα δεν αποτελεί πρόβλημα σ' αυτές.¹²

ΠΙΝΑΚΑΣ 7-2 Παράγοντες περιορισμού της επιτυχίας μεταμοσχεύσεων νεφρού σε ορισμένες παθήσεις.

Νόσος	Σχόλια
Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο	Η νόσος υποτροπιάζει και προκαλεί ταχεία απόρριψη του μοσχεύματος. Η κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα υποτροπής.
Δρεπανοκυτταρική νόσος	Η βελτιώσει του αιματοκρίτη μπορεί να αυξήσει τις δρεπανοκυτταρικές κρίσεις
Σκληροδερμία	Μακροχρόνιες αγγειακές και γαστρεντερικές διαταραχές περιορίζουν την αποκατάσταση
Οξάλωση	Η υποτροπή της λιθίασης μπορεί να είναι βαριά
Κυστίωση και νόσος Fabry	Συνέχιση της δραστηριότητας της νόσου
Εστιακή σπειραματο-σκλήρυνση	Απόρριψη του μοσχεύματος λόγω υποτροπής

Η ηλικία δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στη μεταμόσχευση νεφρού. Παρόλο που νεογνά έχουν υποστεί επιτυχημένες μεταμοσχεύσεις, οι περισσότερες μονάδες διατηρούν τα νεογνά σε κάθαρση μέχρι το μέγεθος του σώματος να αυξηθεί στα 10 με 20 kg. Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας αυξάνονται σε αριθμό στις κλινικές μεταμοσχεύσεων. Η μεγάλη ηλικία (>60 ετών) δεν αποκλείει τη μεταμόσχευση, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών. Στις μονάδες μεταμοσχεύσεων, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με πολλαπλά εξωνεφρικά προβλήματα (εκτός από τη νεφρική ανεπάρκεια) ενθαρρύνονται να παραμείνουν στην κάθαρση. Παρόλα αυτά, οι μεταμοσχεύσεις νεφρού γίνονται όλο και πιο συχνές και στην πολύ μικρή, και στην τρίτη ηλικία.

Οι κακοήθεις νόσοι αποτελούν αντένδειξη για μεταμόσχευση νεφρού, όπως και η βαριά αθηροσκληρωτική και πνευμονική νόσος. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο επίσης εξαιρούνται. Η ηπατίτιδα Β, αλλά και η ηπατίτιδα C, μπορούν να προκαλέσουν ηπατική ανεπάρκεια σε μερικούς ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση. Το πώς θωρακίζονται καλύτερα οι ασθενείς που μολύνθηκαν με τους παράγοντες αυτούς, και ποιοι να αποφύγουν τη μεταμόσχευση, αποτελούν σήμερα αντικείμενα

επισταμένης έρευνας. Η λοίμωξη με τον ιό ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου αποτελεί σχετική αντένδειξη. Αναφορές περιπτώσεων υποδηλώνουν ότι η μετάπτωση των ασθενών αυτών από την κατάσταση του φορέα στο κλινικό σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας επιταχύνεται με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Μερικές κοινωνικές συνθήκες (αδυναμία λήψης των φαρμάκων ή παρακολούθησης) μπορούν επίσης να καταστήσουν αδύνατη τη μεταμόσχευση.²²

7.2.3 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΛΗΠΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ.

Η χειρουργική ομάδα που θα αναλάβει την επέμβαση και την παρακολούθηση της μεταμόσχευσης, πρέπει να κάνει εκτίμηση του δότη (ζων συγγενής) όπως και του υποψήφιου λήπτη του μοσχεύματος. Αυτό είναι καλύτερο να γίνεται στο μεταμοσχευτικά κέντρο πριν τη δυνητική ημερομηνία της επέμβασης. Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει χειρουργό, νεφρολόγο, νοσηλεύτρια μεταμοσχεύσεων, ουρολόγο, κοινωνικό λειτουργό και ψυχίατρο.

Η εκτίμηση του ζώντος δότη επικεντρώνεται σε τρία ζητήματα. Πρέπει να στοιχειοθετηθεί από τους θεράποντες γιατρούς η απουσία οποιουδήποτε σημαντικού προβλήματος του ασθενούς που θα καταστύσε επικίνδυνη την επέμβαση. Τα κίνητρα του δότη πρέπει να αξιολογούνται ώστε να εξακριβώνεται ο αλtruισμός τους. Τέλος, η νεφρική λειτουργία και η ανατομική των νεφρικών αρτηριών του δότη πρέπει να καθοριστούν, συνήθως με αρτηριογραφία. Αυτή η εκτίμηση γίνεται καλύτερα στο νοσοκομείο.

Η εκτίμηση του λήπτη έχει επίσης τρεις στόχους. Πρέπει και εδώ, να αποτιμηθεί από τους θεράποντες η συνολική ιατρική κατάσταση του ασθενούς, αφού πιθανόν να έλθει αντιμέτωπος με μία μεγάλη χειρουργική επέμβαση και με ανοσοκατασταλτική θεραπεία στο μέλλον. Έμφαση πρέπει να δοθεί στους καρδιαγγειακούς κινδύνους και την ουρολογική κατάσταση. Η αρχική νόσος του λήπτη είναι συχνά αβέβαιη, και το τμήμα μεταμοσχεύσεων θα πρέπει να αποσαφηνίσει τη διάγνωση. Η γνώση της αρχικής νόσου είναι απαραίτητη για τη θεραπεία που θα ακολουθηθεί μετά τη μεταμόσχευση. Τέλος, στο λήπτη θα πρέπει να γίνουν γνωστοί οι κίνδυνοι και τα οφέλη της επέμβασης στην οποία πρόκειται να υποβληθεί.

Οι κοινωνικές συνθήκες του ασθενή πρέπει επίσης να συνεκτιμηθούν. Μέρος της εκτίμησης αυτής είναι και η διερεύνηση της επίγνωσης που έχει ο ασθενής πάνω στην πορεία της νόσου του και την παρέμβαση που πρόκειται να επιχειρηθεί.

Οπτικοακουστικά βοηθήματα και προσωπικές συζητήσεις με νοσοκόμες, γιατρούς και άλλους ασθενείς που έχουν δεχτεί μεταμόσχευση νεφρού, είναι κλειδί στην προετοιμασία του ασθενούς.^{6,12}

Ασθενείς δυνητικά λήπτες, με αναστρέψιμες καρδιαγγειακές ή ουρολογικές βλάβες, θα πρέπει να ενθαρρύνονται να τις διορθώνουν πριν τη μεταμόσχευση. Αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή στον ασθενή πριν τη μεταμόσχευση σπανίως εκτελείται. Κατά το παρελθόν, αυτή η τακτική ήταν συνήθης πρακτική για τον έλεγχο βαριάς υπέρτασης. Η νεφρεκτομή, επίσης ενδείκνυται σε τέτοιες λοιμώξεις των νεφρών που μόνο η αφαίρεση τους θα προστατεύσει τον ασθενή από σοβαρές λοιμώξεις μετά τη μεταμόσχευση. Ενίοτε, οι πάσχοντες νεφροί αυτών των ασθενών εκκρίνουν τόσο μεγάλα ποσά πρωτεΐνης, ώστε να συστήνεται νεφρεκτομή για την αποφυγή πρωτεϊνικής δυσθρεψίας.

Η προετοιμασία του λήπτη με μεταγγίσεις αίματος ήταν συνήθης πρακτική πριν τη χρήση της κυκλοσπορίνης σαν φαρμάκου ρουτίνας. Δεν είναι πλέον τόσο δημοφιλής. Η κατανόηση, ωστόσο, του τρόπου με τον οποίο οι μεταγγίσεις αίματος μετέβαλαν την απόρριψη του μοσχεύματος, υπόσχεται τη βελτίωση της κατανόησης μας για την ανοσολογική απάντηση.²³

7.2.4 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ.

Οι μεταμοσχεύσεις από πτωματικούς δότες προγραμματίζονται τώρα πιο πολύ από παλιά. Μερικές περιπτώσεις (αλλά όχι όλες) έχουν απαλειφθεί από τις επείγουσες επεμβάσεις, χάρη στη βελτιωμένη αποθήκευση των αλλομοσχευμάτων. Δεν αποτελεί ωστόσο εκλεκτική επέμβαση και ο χρόνος παραμένει σημαντικός παράγων. Η προεγχειρητική εκτίμηση του λήπτη τον προετοιμάζει για την ακριβή ημερομηνία μεταμόσχευσης.

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας αυτής, ο χειρουργός εκτελεί τη μεταμόσχευση, τοποθετώντας το νεφρικό αλλομόσχευμα στη λαγόνια περιτονία του λήπτη. Ακολουθεί αναστόμωση της νεφρικής αρτηρίας του δότη με την υπογάστριο αρτηρία. Πρέπει επίσης να αναστομωθεί η νεφρική φλέβα του δότη με τη λαγόνια φλέβα και να εμφυτευτεί ο ουρητήρας στην ουροδόχο κύστη του λήπτη. Όλες αυτές οι αναστομώσεις έχουν ποικιλίες και απαιτούν χειρουργική δεξιοτεχνία.

Μετά την επέμβαση, ο ασθενής αντιμετωπίζει τρία ζητήματα. Αν ο νεφρός δεν λειτουργεί αμέσως, ο λόγος θα πρέπει να αναζητηθεί. Αν ο νεφρός λειτουργεί, αρχίζει

προσεκτική διερεύνηση πιθανής απόρριψης. Σε κάθε περίπτωση, ένα νέο ανοσοκατασταλτικό σχήμα πρέπει να ξεκινήσει.

Η άμεση μη λειτουργία του νεφρού έχει περιοριστεί, χάρη στις βελτιωμένες τεχνικές προμήθειας και αποθήκευσης μοσχευμάτων που εφαρμόζουν τα κέντρα. Οφείλεται συνήθως σε ένα σύνδρομο που ομοιάζει με την οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ), και χαρακτηρίζεται από αναστρέψιμη ισχαιμική βλάβη του αλλομοσχεύματος, η οποία αποκαθίσταται με την πάροδο του χρόνου. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το φαινόμενο αυτό, παρότι όμοιο με την ΟΣΝ, διαφέρει κατά το ότι το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει κάποιο ρόλο.¹²

Σε περιπτώσεις απουσίας αρχικής λειτουργικότητας, θα πρέπει επίσης να σκεφτούμε την απόφραξη, την αγγειακή θρόμβωση και τη συμπίεση του ουρητήρα από κάποιο αιμάτωμα. Απαραίτητα εδώ είναι το σπινθηρογράφημα και το υπερηχογράφημα νεφρού, αλλά και η υπομονή του θεράποντα γιατρού. Ενίοτε, απαιτείται η άμεση επιστροφή στο χειρουργείο, συνηθέστερα όμως το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε αναστρέψιμη νεφρική βλάβη που δεν χρήζει χειρουργικής επέμβασης.

Τα αλλομοσχεύματα που λειτουργούν αμέσως μετά την απελευθέρωση των αγγειακών λαβίδων προκαλούν άμεση αισιοδοξία. Η προσεκτική παρατήρηση είναι το κλειδί στη μετεγχειρητική παρακολούθηση. Συνήθως, στους τρεις πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες συμβαίνει η αναστρέψιμη οξεία απόρριψη. Πολλές από τις απορρίψεις μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της αρχικής νοσηλείας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε καθημερινή βάση, και η οποιαδήποτε υπόνοια αναστολής της επιβάλλει ταχεία διάγνωση της αιτίας (αν πρόκειται για απόρριψη ή για κάτι άλλο). Παρά τις πιέσεις για μείωση του κόστους, η πρόωμη αποδέσμευση του ασθενούς από το νοσοκομείο δεν αποβαίνει προς το συμφέρον του τελευταίου.

Κατά τη διάρκεια της αρχικής νοσηλείας, δίνονται στους ασθενείς ισχυρά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Τα ανοσοκατασταλτικά σχήματα παρέμειναν αμετάβλητα από τα 1960 ως και τις αρχές της δεκαετίας του 1980. Τα δύο φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η αζαθειοπρίνη και η πρεδνιζόνη. Οι θεραπευτές εξοικειώθηκαν σταδιακά με τα φάρμακα αυτά και τις προβλέψιμες πλέον επιπλοκές τους.

Ο FDA στις ΗΠΑ ενέκρινε την κυκλοσπορίνη το 1983. Έκτοτε, στην κοινότητα των μεταμοσχεύσεων επικράτησε ένας υπέρμετρος ενθουσιασμός για νέα και διαφορετικά πρωτόκολλα ανοσοκατασταλτικών. Τα κέντρα μεταμοσχεύσεων χρησιμοποιούν νέα πρωτόκολλα πριν ακόμα οι ερευνητικές ομάδες δοκιμάσουν τα παλιά, με ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες μελέτες. Παρόλα αυτά, οι πειραματισμοί των ομάδων μεταμόσχευσης πάνω σε νέα και διαφορετικά ανοσοκατασταλτικά μέσα οδηγούν σε αποτελέσματα πολύ ανώτερα απ' ότι τα προηγούμενα χρόνια. Ωστόσο, αλλαγές άλλες πλην των νέων φαρμάκων (π.χ. κυτταρομετρία ροής) μπορεί να έχουν συμβάλει στη βελτιωμένη επιβίωση των αλλομοσχευμάτων.

Σήμερα, πολλά κέντρα στις ΗΠΑ χρησιμοποιούν τη διαδοχική ή «εισαγωγική» θεραπεία. Αρχικά, χορηγείται, είτε αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη (ALG), είτε μονοκλωνικό αντίσωμα (ΟΚΤ3) σαν αρχικό ανοσοκατασταλτικό μέσο. Αυτοί οι αντι-T λεμφοκυτταρικοί παράγοντες συνεχίζονται μέχρι την ομαλή λειτουργία του μοσχεύματος. Στη συνέχεια προστίθενται κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη και πρεδνιζόνη, και η ALG και το ΟΚΤ3 διακόπτονται σύντομα. Πρόσφατα, εξανθρωποποιημένοι αντι-T λεμφοκυτταρικοί παράγοντες έχουν επικυρωθεί από τον FDA των ΗΠΑ, και ίσως αυξηθεί η «εισαγωγική» θεραπεία. Οι παράγοντες αυτοί υπόσχονται επίσης μικρότερη τοξικότητα απ' ότι τα ΟΚΤ3. Άλλοι ξεκινούν με ένα σχήμα κυκλοσπορίνης, αζαθειοπρίνης και πρεδνιζόνης αμέσως πριν την έναρξη της επέμβασης μεταμόσχευσης (τριπλή θεραπεία). Μερικοί πιστεύουν ότι ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης και πρεδνιζόνης, ή η κυκλοσπορίνη μόνη της είναι επαρκής θεραπεία.

Παρά το γεγονός ότι η προσθήκη της κυκλοσπορίνης και η καθημερινή πλέον χρήση των αντι-T λεμφοκυτταρικών παραγόντων πιστώθηκαν με βελτιωμένο βαθμό επιτυχίας των αλλομοσχευμάτων, η θεραπεία έγινε πιο περίπλοκη. Η κυκλοσπορίνη μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στη νεφρική λειτουργία που είναι δύσκολο να διαχωριστεί από την απόρριψη.

Η κυκλοσπορίνη έφερε την επανάσταση στη μεταμόσχευση οργάνων. Με την κυκλοσπορίνη πολλές ομάδες μεταμοσχεύσεων έχουν επιτύχει βελτίωση της τάξης του IOI 5% στην αρχική και μακροπρόθεσμη επιβίωση των αλλομοσχευμάτων. Πολλοί ερευνητές πιστεύουν πως η προσθήκη αυτού του ανοσοκατασταλτικού μέσου εξουδετερώνει τους κινδύνους απόρριψης αλλομοσχευμάτων χαμηλής συμβατότητας. Άλλοι εισηγούνται ότι η προετοιμασία των ληπτών με μεταγγίσεις αίματος πριν τη μεταμόσχευση δεν είναι πια απαραίτητη.

Δυστυχώς, μία από τις σοβαρότερες παρενέργειες της κυκλοσπορίνης είναι η νεφροτοξικότητα. Μελέτες έχουν καταδείξει οξεία, «αναστρέψιμη», και χρόνια νεφρική βλάβη κατά τη χρήση της κυκλοσπορίνης. Η κυκλοσπορίνη επιβραδύνει την αποκατάσταση των βλαβών της οξείας σωληναριακής νέκρωσης και ενισχύει την νεφροτοξικότητα άλλων ουσιών. Η παρακολούθηση του φαρμάκου είναι δύσκολη και η κλινική τοξικότητα είναι συχνή, ακόμη και σε πεπειραμένα χέρια. Εκτός από τη νεφροτοξικότητα, η κυκλοσπορίνη συχνά προκαλεί τρόμο, παλαμιαία και πελματιαία παραισθησία, υπεργλυκαιμία, ηπατοτοξικότητα, υπερτρίχωση, υπερτροφία ούλων και υπερκαλιαιμία.

Το tacrolimus καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα κατά παρόμοιο με την κυκλοσπορίνη τρόπο, αλλά έχει διαφορετικό προφίλ παρενεργειών. Δύο διαθέσιμοι αναστολείς της ιντερλευκίνης-2 με διαφορετικές παρενέργειες αποτελούν σημαντικό πλεονέκτημα για τους θεράποντες και τους ασθενείς.

Το μυκοφαινολικό οξύ έχει αντικαταστήσει την αζαθειοπρίνη σε πολλές μονάδες και πιστεύεται ότι είναι λιγότερο τοξικό και περισσότερο ανοσοκατασταλτικό. Η συχνότητα της οξείας απόρριψης έχει θεαματικά μειωθεί με το φάρμακο αυτό και την προσθήκη ενός νέου παραγώγου της κυκλοσπορίνης που δίδει καλύτερη απορρόφηση.¹²

7.2.5 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΩΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.

Στην περίπτωση που η μεταμόσχευση δεν παρουσιάζει επιπλοκές, είναι δυνατόν να δοθεί εξιτήριο στον ασθενή μία μόλις εβδομάδα μετά την επέμβαση. Ενώ σε μερικές περιπτώσεις συνιστάται καθημερινή επίσκεψη του ασθενούς στο νοσοκομείο μετά την έξοδο του, σε άλλες η νοσηλεία του ασθενούς παρατείνεται για μεγαλύτερες περιόδους. Οι επιπλοκές μπορούν να επιμηκύνουν την αρχική νοσηλεία για μήνες. Η διάρκεια της αρχικής παραμονής στο νοσοκομείο ποικίλλει ευρύτατα ανάλογα με τις γεωγραφικές συνθήκες, τους οικονομικούς πόρους του ασθενούς, τις εγκαταστάσεις του κέντρου και την κλινική κρίση των εμπλεκόμενων ιατρών. Όπως και να έχει, ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής νοσηλεύεται ή είναι εξωτερικός, τα δύο πιο σημαντικά προβλήματα του είναι η λοίμωξη και η απόρριψη.

Δύο είδη απόρριψης έχουν ήδη αναφερθεί: η υπεροξεία και η επιταχυνόμενη απόρριψη. Και οι δύο λαμβάνουν χώρα εξ ορισμού πριν το τέλος της πρώτης εβδομάδας. Η υπεροξεία απόρριψη είναι πλέον σπάνια χάρη στις σύγχρονες τεχνικές

ελέγχου ιστοσυμβατότητας. Αντίθετα, η επιταχυνόμενη απόρριψη έχει λιγότερο κατανοηθεί, είναι πιο συχνή και δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Περισσότερο ευαίσθητες τεχνικές διασταύρωσης θα μπορούσαν να μειώσουν τη συχνότητα της επιταχυνόμενης απόρριψης.

Η οξεία και η χρόνια απόρριψη είναι πιο συχνές. Συμβαίνουν μετά την πρώτη εβδομάδα και μπορούν να λάβουν χώρα οποιαδήποτε χρονική στιγμή, μέχρι και χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Αυτοί οι τύποι απόρριψης μεσολαβούνται από τα T λεμφοκύτταρα και χαρακτηρίζονται από έντονη κυτταρική διήθηση του μοσχεύματος με οίδημα. Παρατηρούνται επίσης αγγειακές βλάβες των νεφρών που προδικάζουν φτωχή πρόγνωση.

Τα περισσότερα επεισόδια οξείας απόρριψης, αν διαγνωστούν έγκαιρα, ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία με αυξημένες δόσεις ανοσοκατασταλτικών. Η διάγνωση πιθανολογείται από την απότομη ανάσχεση της λειτουργίας του οργάνου. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με σπινθηρογράφημα νεφρών και βιοψίες του αλλομοσχεύματος.

Η χρόνια απόρριψη είναι φαινόμενο λιγότερο κατανοητό από την οξεία απόρριψη. Τα περισσότερα πτωματικά αλλομοσχεύματα παρουσιάζουν τελικά ιστολογικές αλλοιώσεις συμβατές με απόρριψη. Οι αλλοιώσεις αυτές είναι αγγειακές και μοιάζουν με την ιστολογία της νεφροσκλήρυνσης. Τελικά, το αλλομόσχευμα αναπτύσσει ίνωση και σπειραματικές αλλοιώσεις που είναι απότοκες ισχαιμίας. Για την χρόνια απόρριψη δεν υπάρχει ούτε επαρκής γνώση, ούτε αποδεκτά αποτελεσματική θεραπεία.^{12,19}

«Διαγραμματικές» εν σειρά μετρήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού αποκαλύπτουν μία σταδιακή τάση αργής, αλλά προοδευτικής έκπτωσης της λειτουργίας του αλλομοσχεύματος. Το σπινθηρογράφημα νεφρού αποκαλύπτει απώλεια της νεφρικής αιματικής ροής μεγαλύτερη από αυτήν του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ), ενώ η βιοψία του νεφρού αποκαλύπτει ίνωση και αγγειακές στενώσεις. Οι ασθενείς είναι γενικά ασυμπτωματικοί. Η υποτροπή της αρχικής νόσου του νεφρού και η τοξικότητα της κυκλοσπορίνης είναι δύο άλλες αιτίες βλάβης του αλλομοσχεύματος, που μπορεί να μιμείται τη χρόνια απόρριψη. Ο ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος της νεφρικής αιματικής ροής (με ¹³¹I-ορθοϊωδοϊππουρικό) και του ΡΣΔ (με ^{99m}Tc-Το διαιθυλενοτριαμινικό) χρησιμοποιούνται συχνά για την

εξασφάλιση πρόσθετης αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας. Το υπερηχογράφημα έχει αποδειχθεί χρήσιμο για την απεικόνιση της δομής του μοσχεύματος και τον αποκλεισμό απόφραξης. Η αρτηριογραφία της αρτηρίας του μεταμοσχευμένου νεφρού είναι χρήσιμη για τη διάγνωση στένωσης. Παρά το γεγονός ότι είναι μία επεμβατική μέθοδος, το αρτηριογράφημα του μοσχεύματος μπορεί να δώσει μία πληρέστερη απεικόνιση του μικρού αγγειακού δικτύου, σε σχέση με τη βιοψία νεφρού. Η βιοψία του μοσχεύματος είναι επίσης επεμβατική τεχνική. Οι ειδικοί στη μεταμόσχευση πιστεύουν ότι παρέχει την πληρέστερη εκτίμηση της κατάστασης του αλλομοσχεύματος, υποβοηθώντας στη διαφοροδιάγνωση των αιτιών της δυσλειτουργίας του. Όταν οι άλλες διαγνωστικές εξετάσεις αφήνουν μεγάλες αμφιβολίες στο θεράποντα ως προς τα αίτια της βεβλαμμένης λειτουργίας, ενδείκνυται βιοψία.⁶

Λοιμώξεις κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά τη μεταμόσχευση προκαλούν πυρετό και μπορούν να επιφέρουν έκπτωση της λειτουργίας του αλλομοσχεύματος. Μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση με την απόρριψη. Λοιμώξεις που σχετίζονται με το εγχειρητικό τραύμα και ενδοφλέβιες γραμμές και καθετήρες είναι συχνές, και δεν οφείλονται συνήθως σε ευκαιριακά μικρόβια, αφού εμφανίζονται μέσα σε μερικές εβδομάδες μεταμοσχευτικά.

Οι ευκαιριακές λοιμώξεις συμβαίνουν συνήθως ένα μήνα ή και περισσότερο μετά τη μεταμόσχευση. Ενώ ο *Aspergillus*, η *Nocardia* και το *Toxoplasma* απαντούσαν κάποτε συχνότερα, τα νεότερα ανοσοκατασταλτικό πρωτόκολλα έφεραν στην επιφάνεια ένα νέο φάσμα ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι ιογενείς λοιμώξεις, και κυρίως ο κυτταρομεγαλοϊός, έχουν πλέον επικρατήσει. Πολλοί ερευνητές ισχυρίζονται ότι αυτό οφείλεται στην αυξανόμενη χορήγηση πιο ειδικών αντι-T λεμφοκυτταρικών σκευασμάτων, όπως το ΟΚΤ3. Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ή και τόσο βαριά ώστε να προκαλέσει κώμα και θάνατο. Ευτυχώς, οι περισσότερες από τις λοιμώξεις μετά μεταμόσχευση, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υψηλό πυρετό, λευκοπενία και γενική κακουχία, διαρκούν μόνο 1 με 2 εβδομάδες, και υποχωρούν χωρίς επιπλοκές.

Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, που είναι ύποπτοι λοίμωξης, θα πρέπει να νοσηλεύονται και να αντιμετωπίζονται επιθετικά. Οι λοιμώξεις σ' αυτή την ομάδα ασθενών αποτελούν την κύρια αιτία πρώιμου θανάτου

και η επιθετική αντιμετώπιση τους μπορεί να επιφέρει την υποχώρηση τους, χωρίς την ανάγκη να θυσιαστεί το μόσχευμα.¹⁹

7.2.6 ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΥΘΗΣΗ

Είναι εκπληκτικό ότι οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων, ανέχονται καλά τη μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Ωστόσο, το μέγιστο της νοσηρότητας και θνητότητας μετά τη μεταμόσχευση οφείλεται σ' αυτή ακριβώς τη θεραπεία. Η αγγειοπάθεια, οι λοιμώξεις, η κακοήθεια και η χρόνια ηπατική νόσος αποτελούν τα σοβαρότερα προβλήματα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία είτε προκαλεί είτε επιδεινώνει τις παραπάνω ασθένειες

Όπως και στο γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού έχουν τη μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου από αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο. Ωστόσο, στους ασθενείς αυτούς ο θάνατος από έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια εμφανίζεται σε νεότερες ηλικίες. Η αιτία αυτής της πρόωρης εισβολής της αγγειοπάθειας δεν είναι γνωστή.

Οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού δοκιμάζονται σε υψηλό ποσοστό από υπέρταση, της οποίας η φύση είναι πολυπαραγοντική. Όπως και η νόσος των νεφρών, έτσι και ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (η κυκλοσπορίνη και η πρεδνιζόνη) μπορούν να προκαλέσουν υπέρταση. Ακόμα και όταν το μόσχευμα λειτουργεί φυσιολογικά, η αρχική νόσος των νεφρών του λήπτη μπορεί να διατηρήσει την αρτηριακή πίεση σε υψηλά επίπεδα. Μία άλλη αιτία της υπέρτασης είναι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μεταμοσχευμένου νεφρού. Επίσης, παθολογικό προφίλ λιπιδίων στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θάνατο από αθηροσκλήρυνση. Αυτά τα παθολογικά πρότυπα λιπιδίων πιστεύεται ότι μπορεί να προκαλούνται από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Ωστόσο, ανεξάρτητα από το παθολογικό λιπιδαιμικό προφίλ και την υπέρταση, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η αγγειακή νόσος προϋπάρχει στους λήπτες ακόμη και πριν τη μεταμόσχευση. Αυτή η αγγειακή νόσος συνδέεται με τη χρόνια νεφρική τους ανεπάρκεια.¹²

Οι περισσότεροι ασθενείς με επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού έχουν ποιότητα ζωής ανώτερη από αυτούς που είναι σε εξωνεφρική κάθαρση. Οι γυναίκες μπορούν να κάνουν παιδιά μετά τη μεταμόσχευση όπως και οι άνδρες. Σπανίως ασθενείς μετά από επιτυχή μεταμόσχευση δεν επιστρέφουν στην εργασία τους. Πολλοί επιστρέφουν στον τρόπο ζωής που είχαν ακόμη και πριν την εμφάνιση του αρχικού νοσήματος του

νεφρού. Ωστόσο, για πολλούς ασθενείς, η πλήρης αποκατάσταση περιορίζεται από την παρουσία χρόνιας νόσου, τις συχνές νοσηλείες, τη μεγάλη οικονομική επιβάρυνση, και από το φόβο αποτυχίας της μεταμόσχευσης και των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της ανοσοκαταστολής.

Το 1995 στις ΗΠΑ, η μέση ετήσια επιβίωση του νεφρικού πτωματικού μοσχεύματος ήταν 88%. Αυτό ήταν μεγάλη πρόοδος συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά για τα πτωματικά μοσχεύματα λίγα χρόνια πριν, που άγγιζαν το 50%. Η νοσηρότητα και η θνητότητα εξακολουθούν να μειώνονται, καθώς αυξάνονται τα ποσοστά επιβίωσης για τα μοσχεύματα. Φαίνεται πιθανό, ότι ακόμη και αυτά τα ποσοστά επιτυχίας θα αυξηθούν στο εγγύς μέλλον.

Ωστόσο, ακόμα και αυτή η ίδια η επιτυχία μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα. Ο αριθμός των ασθενών που είναι στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού αυξάνεται ταχύτερα από αυτόν των χειρουργικών επεμβάσεων που μπορούν να πραγματοποιηθούν. Ο κυριότερος δε περιοριστικός παράγοντας για τις μεταμοσχεύσεις νεφρού είναι η έλλειψη δοτών νεφρού.^{6,12}

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Περίληψη

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αναδεικνύεται σε μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Η αυξημένη επίπτωση της νόσου που καταγράφεται τα τελευταία χρόνια πιθανόν να οφείλεται στην μεταβολή της παθογένειας της νόσου¹⁵. Ήδη από το στάδιο της λευκωματουρίας οι ασθενείς με XNN αντιπροσωπεύουν μία ιδιαίτερη ομάδα ατόμων με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά και άλλα αίτια, και αυξημένα ποσοστά νοσηλείας¹⁷. Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, οι υπερτασικοί και οι ηλικιωμένοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση XNN. Ο προληπτικός έλεγχος (screening) αυτών των ιδιαίτερων ομάδων του πληθυσμού πιθανόν να οδηγήσει σε έγκαιρη ανίχνευση των πασχόντων και, κατά συνέπεια, σε καλύτερη έκβαση της νόσου¹⁹.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας αποκλειστικά και μόνο με την συγκέντρωση κρεατινίνης ορού δεν είναι αρκετή¹⁶. Η υιοθέτηση μιας τέτοιας τακτικής οδηγεί σε υποεκτίμηση του ποσοστού των ατόμων που πάσχουν από XNN, και πολλοί από αυτούς τους ασθενείς επισκεπτόμενοι τις μονάδες πρωτοβάθμιας περίθαλψης παραμένουν αδιάγνωστοι¹⁷. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση των εξισώσεων υπολογισμού του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Cockcroft-Gault και MDRD) αντί της κρεατινίνης ορού για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Ήδη από το 2002 έχει δοθεί ο ορισμός και έχουν περιγραφεί τα πέντε στάδια της XNN. Στην αρχική φάση, στα στάδια 1 και 2 ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός. Η ουρία αίματος και η κρεατινίνη ορού είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική και η οξεοβασική ισορροπία και η ισορροπία ηλεκτρολυτών διατηρείται μέσω των μηχανισμών αυτορύθμισης των νεφρών. Η μείωση της σπειραματικής διήθησης σε 30-59 ml/min/1.73m² καθορίζει το στάδιο 3. Ο ασθενής δεν έχει συνήθως κανένα σύμπτωμα. Η ουρία αίματος και η κρεατινίνη ορού αυξάνονται, και τα επίπεδα ορμονών όπως η ερυθροποιητίνη, η καλσιτριόλη και η παραθορμόνη είναι συνήθως μη φυσιολογικές. Στο στάδιο 4 παρατηρείται έντονη εξασθένηση της σπειραματικής διήθησης και περιλαμβάνει μια περαιτέρω απώλεια λειτουργίας νεφρών. Τα συμπτώματα, εάν υπάρχουν είναι ήπια, οι ασθενείς μπορεί να έχουν αναιμία, οξέωση, υπασβεστιαμία, υπερφωσφαταιμία και υπερκαλιαιμία. Η τελική φάση της ασθένειας νεφρών είναι το στάδιο 5 που καθορίζεται από σπειραματική διήθηση λιγότερο από 15ml/min/1.73m² και χαρακτηρίζεται συνήθως από την επιδείνωση

όλων των προαναφερθέντων συμπτωμάτων. Σε αυτή τη φάση το όργανο νεφρικής αντικατάστασης απαιτείται όταν πέφτει η σπειραματική διήθηση κάτω από 10mL/ το λεπτό ή η εκκαθάριση κρεατινίνης (CrCl) είναι κάτω από 15mL/minute.¹⁵

Με βάση τον ορισμό του National Kidney Foundation (NKF) διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε παγκόσμιο επίπεδο προκειμένου να εκτιμηθεί ο επιπολασμός της ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό. Από όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε, δεν υπάρχει αντίστοιχη καταγραφή των ατόμων με ΧΝΝ στην χώρα μας μέχρι σήμερα.

Σκοπός Έρευνας

Σκοπός της έρευνας μας είναι η καταγραφή των ατόμων του γενικού πληθυσμού του νομού Ηρακλείου που πάσχουν από ΧΝΝ σταδίου III & IV, με την μέθοδο υπολογισμού της GFR (eGFR) χρησιμοποιώντας την MDRD formula (Modification of Diet in Renal Disease). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι αυτός ο τρόπος εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας στο γενικό πληθυσμό μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων που έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και πρόιμο θάνατο. Επιπλέον, αποκαλύπτει τις περιπτώσεις ατόμων που, ενώ με την συμβατική μέτρηση της κρεατινίνης (Cr) ορού εμφανίζονται να έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, εντούτοις βάσει της eGFR μπορεί να βρίσκονται στο στάδιο III της ΧΝΝ. Ο καθορισμός της νεφρικής λειτουργίας βάσει της eGFR με την μέθοδο της MDRD formula φαίνεται ότι οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των ασθενών που παραπέμπονταν σε (ειδικό) νεφρολόγο ιατρό κατά 40%. Η αύξηση αυτή αφορούσε κυρίως τους ηλικιωμένους, τους διαβητικούς και τους ασθενείς σε ΧΝΝ σταδίου III. Επιπλέον, τα άτομα με επιβεβαιωμένη ΧΝΝ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες επίτευξης της ΑΠ-στόχου (δηλ. <130/80 mm/Hg) με την χορήγηση υπερπροστατευτικών αντιυπερτασικών σκευασμάτων (α -ΜΕΑ & α -ΑΤΙΙ). Σε άλλη πρόσφατη μελέτη φαίνεται ότι το κύριο όφελος από την καταγραφή των ασθενών με ΧΝΝ με την μέθοδο της eGFR είναι η βελτίωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία), καθώς και η μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, με αποτέλεσμα όχι μόνο την βελτίωση της υγείας των ατόμων αλλά και την μείωση του κόστους νοσηλείας.³³

Ασθενείς – Μέθοδοι

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη. Από το Μάρτιο έως και τον Ιούνιο του 2008 ανασκοπήθηκαν οι φάκελοι όλων των ατόμων που επισκέφθηκαν τα τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία (Ε.Ι) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ), κατά την αντίστοιχη χρονική περίοδο. Σημειώνεται ότι το ΠΑΓΝΗ είναι το μεγαλύτερο τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Κρήτης και στο χώρο του λειτουργούν συνολικά 22 εξωτερικά ιατρεία. Στην καταγραφή δεν συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς του Νεφρολογικού (ΕΝΙ), Μαιευτικού-Γυναικολογικού (ΕΜ/ΓΙ), και Παιδιατρικού (ΕΠΙ) ιατρείου. Επίσης, στο δείγμα της μελέτης δεν συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς που την ίδια ημέρα της επίσκεψης τους εισήχθησαν σε κάποια από τις κλινικές του Νοσοκομείου. Άλλα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν: ηλικία μικρότερη των 18 ετών, γνωστή πολυκυστική νόσος νεφρών, γνωστή σπειραματονεφρίτιδα, αγγειίτιδα με γνωστή νεφρική συμμετοχή, ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση ή ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων.

Στο διάστημα των τεσσάρων μηνών της μελέτης πέρασαν από τα Ε.Ι (πλην των ΕΝΙ,ΕΠΙ,ΕΜ/ΓΙ) συνολικά 4548 άτομα (εκ των οποίων 3154 γυναίκες) ηλικίας άνω των 18 ετών χωρίς γνωστή νεφρική νόσο. Από τους ιατρικούς φακέλους αυτών των ατόμων καταγράφηκαν τα εξής: φύλο, ηλικία, κρεατινίνη, ουρία και αλβουμίνη ορού. Έπειτα, βάσει αυτών των παραμέτρων υπολογίστηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) για κάθε άτομο με την εξίσωση υπολογισμού της Modification of Diet in Renal Disease (MDRD formula), σύμφωνα με τον μαθηματικό τύπο

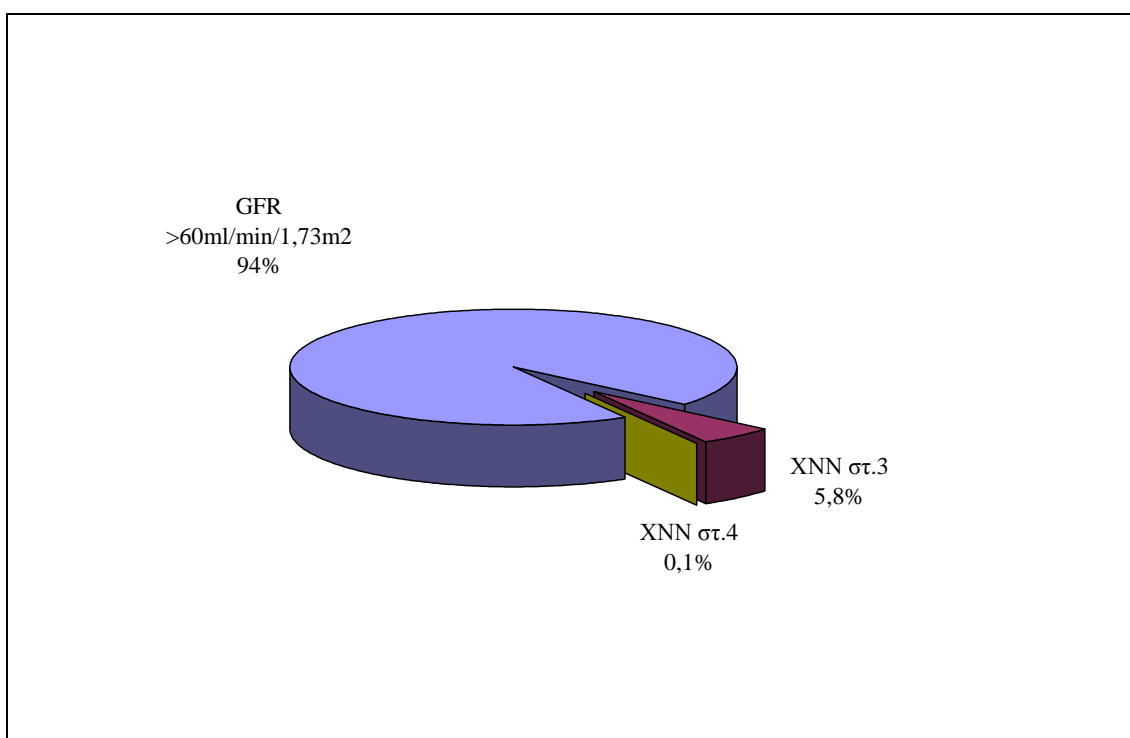
$$\text{GFR} = 170 \times \text{Cr}^{-0,999} \times \text{age}^{-0,176} \times \text{Bun}^{-0,170} \times \text{Alb}^{0,318} [\times 0,762 \text{ if female}]$$

Όπου, Cr: κρεατινίνη ορού σε mg/dl, Bun: άζωτο ουρίας ορού σε mg/dl (Bun=Ur/2,14), Alb: αλβουμίνη ορού σε g/dl, age: ηλικία σε έτη. Ο συντελεστής 1 αφορά στους άνδρες, ενώ ο συντελεστής 0,762 τίθεται όταν η εξίσωση υπολογισμού αφορά σε γυναίκες (female). Στην περίπτωση που κάποιο από τα άτομα της μελέτης είχε επισκεφθεί τα Ε.Ι περισσότερες από μία φορές στη διάρκεια των τεσσάρων μηνών, και επομένως είχε περισσότερες από μία καταγραφές, λάβαμε υπ' όψιν την μικρότερη τιμή κρεατινίνης.

Ανάλογα με τον υπολογιζόμενο ρυθμό πειραματικής διήθησης τα άτομα της μελέτης χαρακτηρίστηκαν ως «φυσιολογικά» όσον αφορά στη νεφρική τους λειτουργία ($eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ή πάσχοντες από ΧΝΝ σταδίων 3 ή 4 ($15 < eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

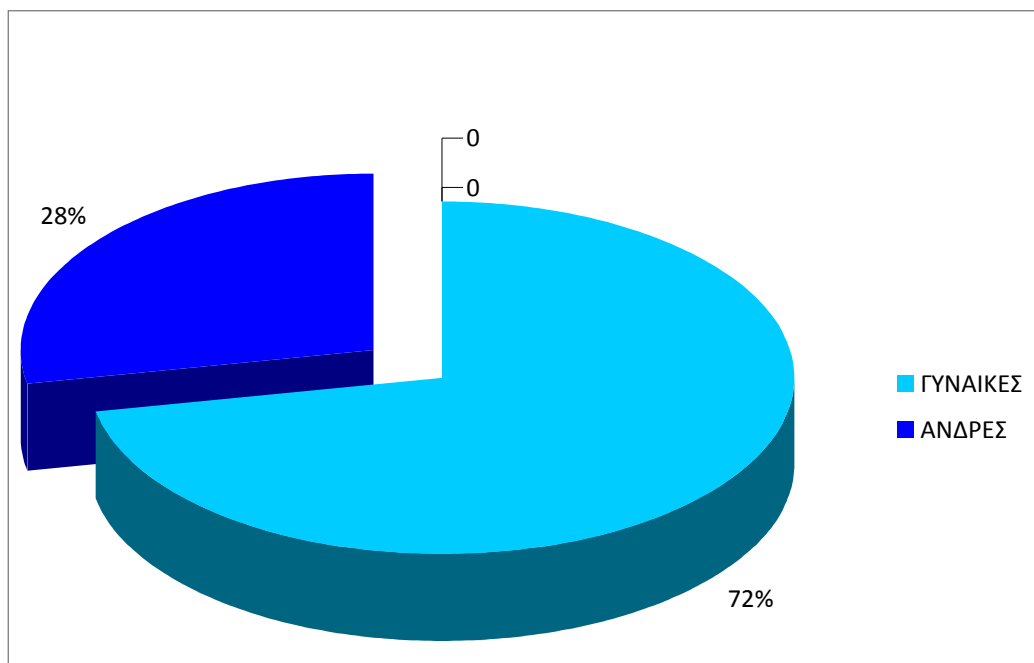
Αποτελέσματα

Από τα 4548 άτομα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 4279 άτομα είχαν υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μεγαλύτερο ή ίσο των 60 ml/min/1,73m² και επομένως δεν πληρούσαν τον ορισμό της ΧΝΝ. Διακόσια εξήντα εννέα άτομα (5,91% του συνόλου) βρέθηκαν να έχουν eGFR μικρότερο των 60 ml/min/1,73m² και μεγαλύτερο ή ίσο των 15 ml/min/1,73m². Οκτώ από αυτά τα 269 άτομα είχαν περισσότερες της μίας καταγραφής. Καθένα από αυτά τα άτομα καταγράφηκε μία και μόνο φορά λαμβάνοντας τη μικρότερη τιμή κρεατινίνης.(Γράφημα 1)



ΓΡΑΦΗΜΑ 1. Επιπολασμός ΧΝΝ στα Ε.Ι.ΠΑΓΝΗ. Σύνολο ασθενών 4548

Οι γυναίκες με ΧΝΝ σταδίου 3 ήταν 2,59 φορές περισσότερες σε σχέση με τους άνδρες στο αντίστοιχο στάδιο.



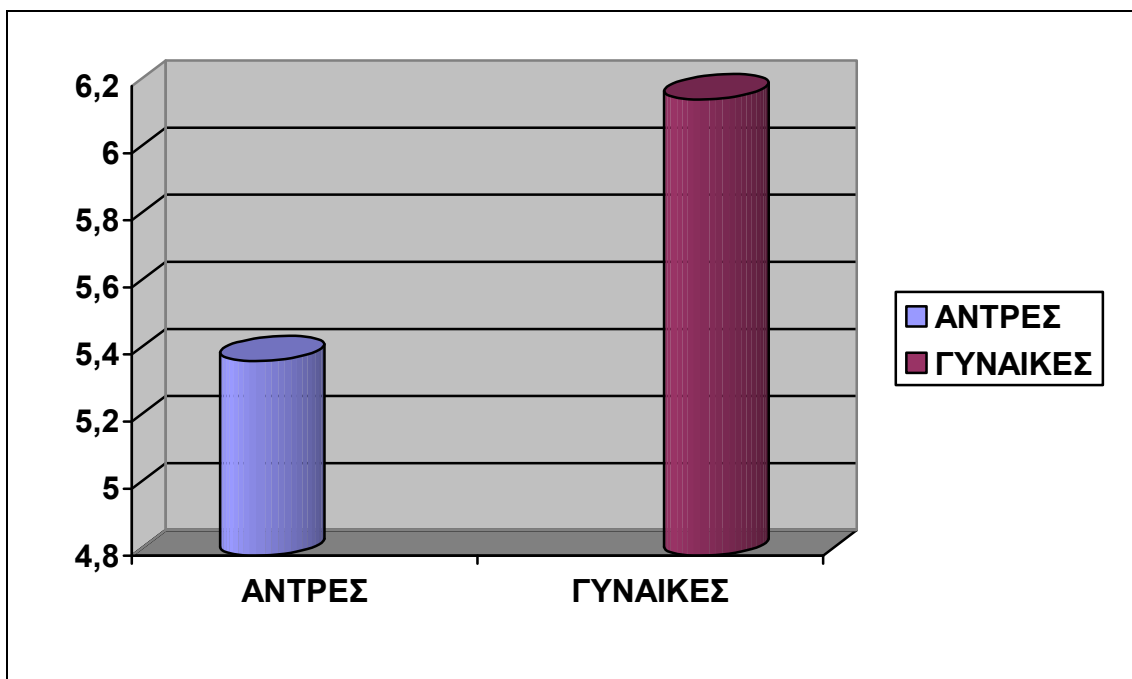
ΓΡΑΦΗΜΑ 2. Κατανομή ασθενών κατά φύλο με ΧΝΝ στ 3. Σύνολο ασθενών 263

Η διαφορά αυτή φαίνεται να εξαλείφεται όταν αναφερόμαστε στο 4^ο στάδιο ΧΝΝ, αν και ο αριθμός των ατόμων της παρούσας μελέτης στο στάδιο αυτό είναι μάλλον μικρός (6 άτομα) για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. (Πίνακας 1).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΣΥΝΟΛΟ	ΧΝΝ στ 4	ΧΝΝ στ 4 (%)
ΑΝΤΡΕΣ	1394	2	0,14%
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	3154	4	0,13%
ΣΥΝΟΛΟ	4548	6	0,13%

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Κατανομή ασθενών κατά φύλο με ΧΝΝ στ. 4

Όταν υπολογίστηκαν οι εκατοστιαίες αναλογίες, βρέθηκε ότι, το επί τοις εκατό (%) ποσοστό των γυναικών που έπασχαν επί του συνόλου των γυναικών, ήταν σχεδόν μία μονάδα μεγαλύτερο από το αντίστοιχο ποσοστό των ανδρών (6,16% vs 5,38%) (Γράφημα 3)



ΓΡΑΦΗΜΑ 3. Εκατοστιαίες αναλογίες ατόμων που έπασχαν επί του συνόλου.

Όσον αφορά στην ηλικία των ατόμων, τα αποτελέσματα ήταν λίγο έως πολύ αναμενόμενα. (Πίνακας 2)

Ασθενείς	Στάδιο 3 μέση ηλικία	Στάδιο 4 μέση ηλικία
Άντρες	72,3 (40-91)	74 (70-78)
Γυναίκες	70,6 (27-98)	70,8 (66-75)
Άντρες-Γυναίκες	71,1 (27-98)	71,8 (66-78)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Μέση ηλικία αντρών και γυναικών στα στάδια 3 και 4.

Η μέση ηλικία του συνόλου ανδρών και γυναικών στο στάδιο 3 είναι 71,1 έτη, ενώ για το στάδιο 4 η μέση ηλικία είναι τα 71,8 έτη. Το μεγαλύτερο εύρος κατανομής των ηλικιών παρατηρείται στο 3^ο στάδιο (27-98 έτη), ενώ στο 4^ο στάδιο η κατανομή είναι πιο περιορισμένη (66-78 έτη). Αξιοσημείωτο είναι ότι, και στα δύο στάδια ΧΝΝ ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών είναι μικρότερος από τον αντίστοιχο των ανδρών (70,6 vs 72,3 για το 3^ο στάδιο, και 70,8 vs 74 για το 4^ο στάδιο).

Συζήτηση

Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί ένα σημαντικό δημόσιο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Η σπειραματονεφρίτιδα ήταν μια από τις κύριες αιτίες νεφρικής νόσου αρκετά χρόνια πριν. Σήμερα οι μολύνσεις έχουν γίνει μια λιγότερο σημαντική αιτία για την ασθένεια των νεφρών, τουλάχιστον στο δυτικό κόσμο. Επιπλέον, τα τρέχοντα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η υπέρταση και ο διαβήτης είναι οι δυο σημαντικές αιτίες των νεφρικών παθήσεων παγκοσμίως. Λαμβάνοντας υπόψιν την παθολογική εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να οδηγηθούν σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου- μια κατάσταση που οδηγεί στην εξωνεφρική κάθαρση ή στην μεταμόσχευση νεφρού για την διατήρηση της ζωής.³³

Το 2002 βάσει των K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) του National Kidney Foundation (NKF) αναπτύχθηκε ένας πρακτικός οδηγός για την χρόνια νεφρική νόσο. Σύμφωνα με αυτό τον οδηγό η ΧΝΝ ορίζεται είτε ως νεφρική βλάβη είτε ως $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ για τρεις ή περισσότερους μήνες. Η νεφρική βλάβη ορίζεται ως παθολογικές ανωμαλίες ή ανωμαλίες στις αιματολογικές εξετάσεις και στις εξετάσεις ούρων καθώς και στις απεικονιστικές μεθόδους.¹⁵

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι εκτίμησης της GFR είναι: η κρεατινίνη ορού, η κάθαρση της κρεατινίνης και οι εξισώσεις υπολογισμού της GFR που βασίζονται στην κρεατινίνη (Cockcroft-Gault & MDRD study).

Και οι δύο εξισώσεις θεωρούνται αυτή την περίοδο οι καλύτερες μέθοδοι για να υπολογίσουν το GFR των ενηλίκων στις επιδημιολογικές μελέτες.

Στην παρούσα μελέτη που έγινε στο νομό Ηρακλείου συμμετείχαν 4548 άτομα, εκ των οποίων τα 263 (5,78%) φαίνεται ότι πάσχουν από ΧΝΝ σταδίου 3 και μόλις 6 άτομα (0,13%) φαίνεται ότι πάσχουν από ΧΝΝ σταδίου 4.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν αντίστοιχες έρευνες από όσο γνωρίζουμε μέχρι σήμερα.

Στο εξωτερικό έχουν διεξαχθεί διάφορες επιδημιολογικές μελέτες προκειμένου να εκτιμηθεί ο επιπολασμός της ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό.

Σύμφωνα με την μελέτη NHANES (1988-1994) που έγινε στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ο επιπολασμός της ΧΝΝ για το στάδιο 3 ήταν 4,3% και 0,2% για το στάδιο 4, αποτελέσματα που βρίσκονται πολύ κοντά με τα δικά μας.¹⁵ Ο επιπολασμός της ΧΝΝ για τα στάδια 1-4 στην Νορβηγία, με τη μέθοδο υπολογισμού της GFR (eGFR)

χρησιμοποιώντας την MDRD formula, ήταν 11,2% αλλά ο επιπολασμός XNN σταδίου 3 και 4 ήταν 4,6%.²⁷ Στο γενικό πληθυσμό της Κίνας, ηλικίας από 35 έως 74 έτη, ο επιπολασμός της XNN σταδίου 3 και 4 υπολογιζόμενος με την MDRD formula, ήταν 2,4% και 0,14% στα αντίστοιχα στάδια.²⁸ Σύμφωνα με έρευνα που έγινε στο γενικό πληθυσμό στο Ιράν ο επιπολασμός της XNN για τα στάδια 3 έως 5 είναι 14,9%.³² Ο επιπολασμός της XNN σταδίου 3 έως 5 στο γενικό πληθυσμό της Ιαπωνίας, που προβλέπεται από την εξίσωση MDRD τροποποιημένη με Ιαπωνικό συντελεστή, ήταν περίπου 20% και ο επιπολασμός της XNN σταδίου 3 και 4 στην Ταϊλάνδη εκτιμάται πρόσφατα ότι ήταν 13% και 0,6% αντίστοιχα (με την απλουστευμένη εξίσωση MDRD).^{29,30}

Η έρευνά μας αποκαλύπτει τις περιπτώσεις ατόμων που, ενώ με την συμβατική μέτρηση της κρεατινίνης ορού εμφανίζονται να έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, εντούτοις βάσει της eGFR μπορεί να βρίσκονται στο στάδιο 3 ή 4 της XNN. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας που έχει επίπτωση στη νεφρική λειτουργία καθώς η GFR μειώνεται κατά 1ml/min/1.73m² το χρόνο μετά από την ηλικία των 30 ετών στα υγιή άτομα. Αυτό αποδεικνύεται και στην παρούσα μελέτη αφού η μέση ηλικία αντρών και γυναικών με νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4 αγγίζει τα 71,5 έτη.

Στην μελέτη μας εκτός από πλεονεκτήματα υπάρχουν και περιορισμοί. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη, δηλαδή ανασκοπήθηκαν οι φάκελοι όλων των ατόμων που επισκέφθηκαν τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία (E.I.) του ΠΑΓΝΗ από τον Μάρτιο έως και τον Ιούνιο του 2008. Δεδομένα σχετικά με το λεύκωμα ούρων δεν ήταν δυνατό να συλλεχθούν από όλα τα άτομα που εξετάσαμε και ως εκ τούτου ο επιπολασμός στα στάδια 1 και 2 δεν μπορούσε να εκτιμηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. Στον σχεδιασμό της έρευνας αποκλείσαμε τους ασθενείς που επισκέπτονταν το νεφρολογικό ιατρείο (ENI), τους αιμοκαθαιρούμενους και τους ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων, διότι σκοπός μας ήταν να εκτιμήσουμε τον επιπολασμό της XNN σε άτομα μη διαγνωσμένα και επομένως δεν μελετήσαμε τους ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο 5. Επίσης, το δείγμα θα μπορούσε να θεωρηθεί μικρό, δεδομένου ότι πήραμε στοιχεία μόνο από ένα νοσοκομείο του Ηρακλείου (το ΠΑΓΝΗ). Βέβαια το ΠΑΓΝΗ αποτελεί το μεγαλύτερο τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Κρήτης και στον χώρο του λειτουργούν 22 εξωτερικά ιατρεία. Οπότε το δείγμα μας θεωρείται κατά προσέγγιση αντιπροσωπευτικό και η έρευνα αυτή αποτελεί πρόδρομο για περαιτέρω μελέτες.

Σε συνεργασία με τον κύριο Δαφνή Ε. (Επίκουρος Καθηγητής, Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής ΠΑΓΝΗ) και την κυρία Κατσίπη Ε. (Επικουρική Επιμελήτρια Νεφρολογικού Τμήματος ΠΑΓΝΗ) παρουσιάστηκε μέρος της έρευνας στις 14 Μαρτίου 2009 στο ξενοδοχείο ATLANTIS στο Ηράκλειο της Κρήτης, σε Ημερίδα που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της Παγκόσμιας Ημέρας Νεφρού.

Συμπεράσματα

Η χρόνια νεφρική νόσος έχει καταστεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Σχετίζεται με μια ανησυχητική αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και με μειωμένη ποιότητα ζωής. Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη ο επιπολασμός της ΧΝΝ για το στάδιο 3 ήταν 5,78% και 0,13% για το στάδιο 4, αποτελέσματα που βρίσκονται πολύ κοντά με αντίστοιχες έρευνες που έγιναν στο εξωτερικό.

Το κύριο όφελος από την καταγραφή των ασθενών με ΧΝΝ με την μέθοδο της eGFR είναι η έγκαιρη αναγνώριση των πασχόντων στα πρώιμα στάδια της νόσου, με αποτέλεσμα όχι μόνο την βελτίωση της υγείας των ατόμων αλλά και την μείωση του κόστους νοσηλείας και κατά συνέπεια την καλύτερη έκβαση της νόσου.

Προτάσεις

Τα παραπάνω στοιχεία δικαιολογούν τον σχεδιασμό ενός εθνικού προγράμματος με στόχο την ανίχνευση, την πρόληψη και την θεραπεία της ΧΝΝ στην Ελλάδα.

Ο σχεδιασμός μιας προοπτικής έρευνας σε μεγαλύτερο πληθυσμό θα ήταν διαφωτιστικός για την καλύτερη εκτίμηση της ΧΝΝ σε όλα τα στάδια καθώς και για τον εντοπισμό των παραγόντων κινδύνου στη χώρα μας. Επίσης, θα προσέδιδε περισσότερη αξιοπιστία και εγκυρότητα.

Στην επίτευξη του στόχου για την καλύτερη εκτίμηση της ΧΝΝ κρίνεται απαραίτητη η μεγαλύτερη εγρήγορση των ιατρών όλων των ειδικοτήτων και όχι μόνο των νεφρολόγων. Η πραγματοποίηση σεμιναρίων σχετικά με την μέθοδο υπολογισμού της GFR (eGFR) χρησιμοποιώντας την MDRD formula θα συνέβαλε στην καλύτερη ενημέρωση των γιατρών και του νοσηλευτικού προσωπικού για την χρησιμότητα και σπουδαιότητα της.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνετε σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως, άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή άτομα με υπέρταση. Θα πρέπει να υποβάλλονται σε γενική εξέταση ούρων ή προσδιορισμό ούρων 24ωρου για την ανίχνευση τυχόν λευκωματουρίας, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση ΧΝΝ σταδίου 1 ή 2 και την αποφυγή περαιτέρω επιπλοκών.

Η ενημέρωση, η εγρήγορση και η συνεργασία μεταξύ των γιατρών μπορούν να συμβάλλουν στην αναγνώριση ασθενών στα πρώτα στάδια ΧΝΝ και στην έγκαιρη αντιμετώπιση της.

Οι κοινοτικοί νοσηλευτές μπορούν να συμβάλλουν στην πρόληψη της ΧΝΝ ενημερώνοντας το γενικό πληθυσμό αλλά και τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνουν, όπως τον έλεγχο του σωματικού βάρους, την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της γλυκόζης αίματος καθώς και για τους παράγοντες που πρέπει να αποφεύγουν, όπως το κάπνισμα, την υπερβολική κατανάλωση άλατος και γλυκόζης.

Η ενημέρωση του γενικού πληθυσμού μέσω ημερίδων, εφημερίδων και των ΜΜΕ θα συνέβαλε στην πρόληψη και των περιορισμό των παραγόντων κινδύνου της ΧΝΝ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guiton A.C	Φυσιολογία του ανθρώπου. 3 ^η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, (1990): 279-298
2. Ράπη Σωτηρίου Α.	Εσωτερική παθολογία. 2 ^{ος} τόμος. 1 ^η έκδοση. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Γρηγόριος Κ. Παρισιάνος, (1998): 862-879, 968-973
3. Stephen McPhee, Μουτσόπουλος Χ.	Παθολογική φυσιολογία. 1 ^η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, (2000): 571-579
4. Guiton A.C	Ιατρική φυσιολογία. 1 ^{ος} τόμος. 9 ^η έκδοση. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Γρηγόριος Κ. Παρισιάνος, (1998): 375-386, 494-500
5. Αλεξάνδρου Π.Σάββα	Επιτομή ανατομική του ανθρώπου και άτλας. 1 ^{ος} τόμος. 5 ^η έκδοση. Αθήνα: Εκδοτικός οίκος Αδελφών Κυριακίδη Α.Ε, (1996): 369-378
6. Thomas E. Andreoli	CECIL Βασική παθολογία. Α' τόμος. 5 ^η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, (2003): 345-354
7. C.Carey, H.Lee, K.Woeltje	Manual Θεραπευτικής. 29 ^η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, (2000): 436-441
8. Στέφανος Π. Λαζαρίδης	Βασικές αρχές ανατομικής. 1 ^η έκδοση. Περιστέρι: Εκδόσεις ΕΛΛΗΝ, (2000)
9. Helmut Leonhardt	Εσωτερικά όργανα. 2 ^{ος} τόμος. 1 ^η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, (1985): 244-252
10. Priscilla Lemon, Karen Burke	Παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική. 3 ^η έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις Λαγός, (2006): 984-1000
11. Μουτσόπουλος Χ.Μ, Εμμανουήλ Δ.Σ	Βασικές αρχές παθοφυσιολογίας. Αθήνα : Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας ,(1991) : 321-325
12. Ρούσσοσ Χαράλαμπος	Νοσολογία. 1η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, (2002); 827-849
13. Κούβελας Ηλίας	Αρχές φυσιολογίας. 2ος τόμος. 1η έκδοση. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, (2000)
14. Νικόλαος Θ. Σοφιάδης, Gabriel A. Khasabov	Φυσιολογία του ανθρώπου. 1 ^η έκδοση. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις επιστημονικών βιβλίων και περιοδικών, (2000)
15. National Kidney Foundation	K/DOQ Clinical Practice Guideliness for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. <i>Am J Kidney Dis</i> 39 (2002) (suppl 1): 1-266
16. A.S Go et al.	Chronic Kidney Disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. <i>N Engl J Med</i> 351 (2004) : 1296-1305
17. H.L Hillege et al.	Urinary Albumin Excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. <i>Circul</i> 106 (2002): 1777-1782
18. C.Wyatt et al.	Reporting of Estimated GFR in the Primary Care Clinic. <i>Am J Kidney Dis</i> 49 (2007): 634-641
19. A.X Garg et al.	Identifying with a Reduced GFR using Ambulatory Laboratory Database Surveillance. <i>J Am Nephrol</i> 16 (2005): 1433-1439

20. Kinchen K, Sadler J, Fink N, et al.	The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. <i>Ann Intern Med</i> 137 (2002): 479-483
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis et al.	The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. <i>N Engl J Med</i> 330 (1994): 877-884
22. Sarnak M, Levey A, Schoolwearth A, et al.	Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. <i>Circulation</i> 107 (2003): 1050-1065
23. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G	Progression, remission, regression of chronic renal diseases. <i>Lancet</i> 357 (2001): 1601-1608
24. Harrison	Εσωτερική Παθολογία. 14 ^η έκδοση. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνος
25. Άννα Σαχίνη Κάρδαση	Παθολογική και Χειρουργική νοσηλευτική. 1 ^{ος} τόμος. 2 ^η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Μονοπρόσωπη ΕΠΕ, (2000): 387-396
26. Qiu-Li Zhang, Dietrich Rothenbacher	Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review (2008) http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/117 (10/09/2009)
27. Hallan SI, et al.	International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006, 17:2275-2284
28. Chen J	Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 75 years. (2005) <i>Kidney Int</i> 2005, 68:2837-2845
29. Imai E, et al.	Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. (2007) http://www.springerlink.com/content/t5p382876q1135h/ (15/09/2009)
30. Perkovic V, et al.	High prevalence of chronic kidney disease in Thailand (2008) http://www.nature.com/ki/journal/v73/n4/abs/5002701a.html (15/09/2009)
31. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA	Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population.(2003) http://www.nature.com/ki/journal/v64/n87s/abs/4494195a.html (12/10/2009)
32. Farhad H, Farshad K, Nassiri A, Fereidoun A	High prevalence of chronic kidney disease in Iran: a large population-based study(2009) http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/44 (13/10/2009)
33.Ε. Κατσίπη, Α. Πάσσαμ, Κ. Στυλιανού, Ε. Βαρδάκη, Ε. Δαφνής	Ελληνική Νεφρολογία, 21 ^{ος} τόμος. 3 ^ο τεύχος.(2009):239-246

