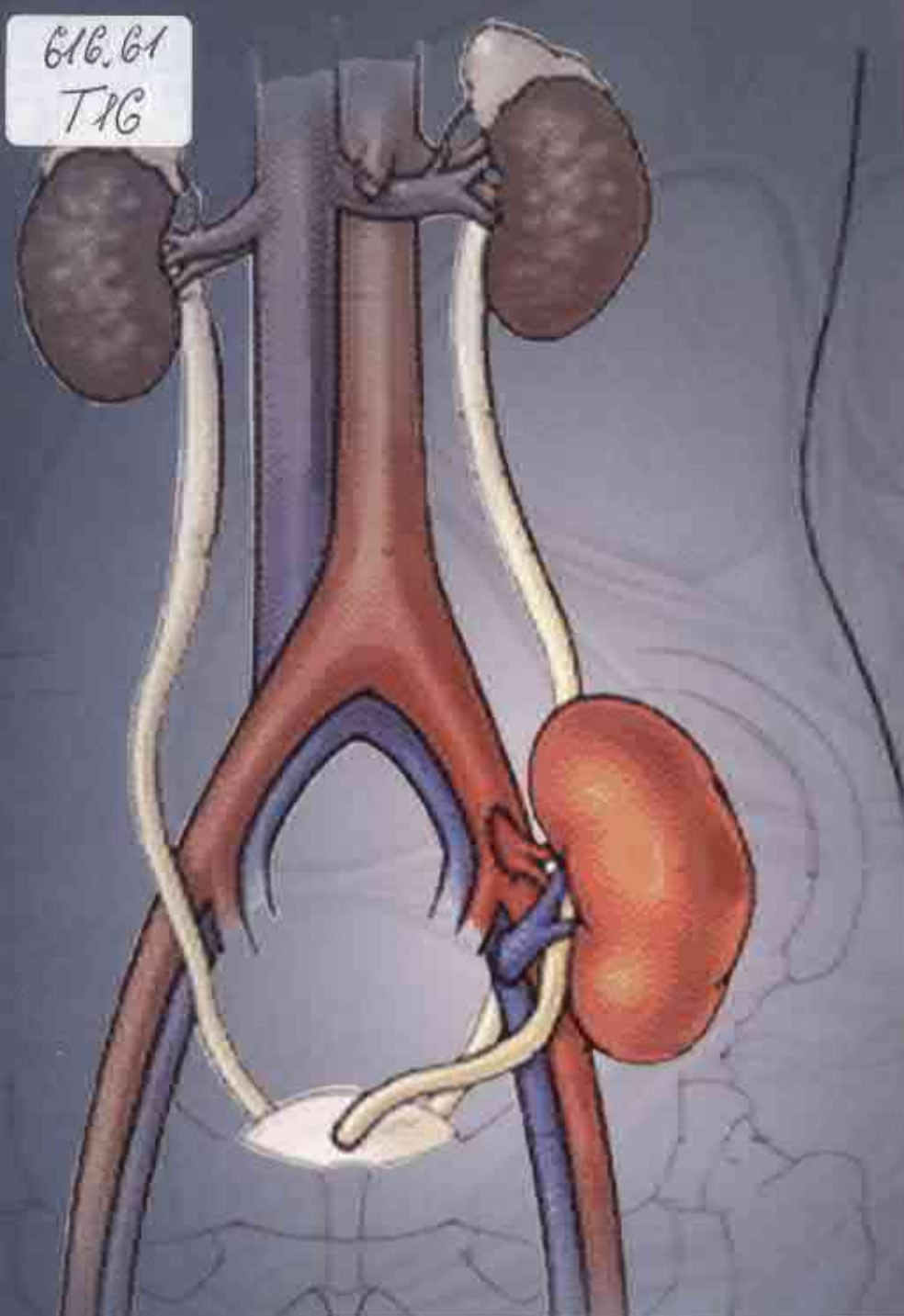


616.61
T16



Adrian Tănase, Petru Cepoida

INSUFICIENȚA RENALĂ

Chișinău 2009

2009
2008
76

Adrian Tănase, Petru Cepoida

INSUFICIENȚA RENALĂ

• • • 723695

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”
Biblioteca Științifică Medicină

SL2

Chișinău 2009

**Aprobată la ședința Comisiei metodice departamentale de profil „Chirurgie”
și de Consiliul metodic central al USMF “Nicolae Testemițanu”**

Procesul verbal nr. 4 din ” 19 ” februarie 2009

Monografia „Insuficiența renală” elucidează momentele importante din istoricul și prezentul serviciului de dializă și transplant renal din Republica Moldova. Experiența personală bogată în domeniu este îmbinată cu revista literaturii contemporane, care reflectă problemele majore ale nefrologiei moderne, inclusiv managementul insuficienței renale acute și cronice, aplicarea diverselor modalități de substituție a funcției renale (hemodializa, hemofiltrarea, dializa peritoneală, transplantul renal).

Autori: *Dr. Adrian Tănase,*
doctor habilitat în medicină, profesor universitar,
Șef catedră Urologie și Nefrologie Chirurgică, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Șeful Centrului de Dializă și Transplant renal, IMSP Spitalul Clinic Republican,
Specialist principal netitular al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
Dr. Petru Cepoida,
doctor în medicină,
medic-nefrolog, Centrul de Dializă și Transplant Renal,
IMSP Spitalul Clinic Republican

Referenți: *Dr. Eva Gudumac,*
doctor habilitat în medicină, profesor universitar,
Academician al Academiei de Științe din Republica Moldova,
Om emerit, Șef catedră Chirurgie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Specialist principal în Chirurgie Pediatrică al Ministerului Sănătății Republicii Moldova
Dr. Boris Sasu,
doctor în medicină, conferențiar universitar, catedra Boli Interne nr.1 FR și SC,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Șeful secției Nefrologie și Hemodializă,
IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”,
Specialist principal netitular al Ministerului Sănătății Republicii Moldova

Redactor: Petru Cepoida

Corector: Lidia Ciobanu

Machetare computerizată: Sergiu Vizir

Accastă carte a fost editată cu suportul SC Balkan Pharmaceuticals SRL

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții:

Tănase, Adrian

Insuficiența renală / Adrian Tănase, Petru Cepoida. – Ch. :

S. n., 2009 (“Tipografia-Sirius” SRL). – 380 p.

500 ex.

ISBN 978-9975-9976-5-2

616.61

T 16

PREFAȚĂ

Insuficiența renală cronică reprezintă o problemă medicală și socio-economică importantă. În anul 2006 în lume au fost înregistrați circa 2 mln pacienți care au beneficiat de terapie de substituție în legătură cu insuficiența renală cronică terminală. Din ei, 1,5 mln s-au aflat la tratamentul cu hemodializă, mai mult de 160.000 au efectuat dializă peritoneală, iar circa 450.000 supraviețuiesc grație transplantului renal. Necesitatea reconștientizării managementului acestei maladii, se datorează sporirii anuale cu 10-20% a numărului de pacienți cu IRC terminală, ce necesită un tratament costisitor de suplینire a funcției renale. Simultan, cu circa 3-5% anual, crește și costul tratamentului de substituție a funcției renale. Actualmente opțiunile de prevenire a progresiei insuficienței renale cronice sunt limitate, iar costul managementului unui pacient cu IRC avansată crește substanțial în comparație cu cei cu funcția renală normală sau ușor diminuată. Numărul real de cazuri de IRC avansată poate fi de 3-6 ori mai mare ca urmare a subdiagnosticării și adresării tardive a pacienților din păturile social vulnerabile după ajutor medical. Astfel, situația reală este încă și mai gravă în țările din lumea a treia. Pe plan global, la momentul actual se apreciază circa 400-500 mln de persoane cu patologii renale cronice.

Elaborarea și implementarea procedurilor de suplینire a funcției renale a dat posibilitate de a prelungi viața pacienților cu insuficiență renală cronică. Simultan s-a aprofundat înțelegerea mecanismelor de progresie a bolii cronice de rinichi, precum și a complicațiilor ei. Cunoștințele acumulate actualmente s-au cristalizat într-un complex de măsuri preventive și de tratament menite să înceteze progresia și să amelioreze evoluția complicațiilor insuficienței renale cronice.

Pe parcursul ultimelor decenii au fost realizate descoperiri majore în nefrologie: au apărut primele ghiduri naționale și internaționale (ghidul Bolii cronice de rinichi aprobat de International Society of Nephrology în 2005), au fost elaborate și implementate cu succes primele strategii eficiente în prevenirea progresiei nefropatiilor cronice, s-a modificat esențial concepția privind un număr impunător de nefropatii. Implementarea în practică a principiilor medicinei bazate pe dovezi a modificat esențial conduita pacienților cu cele mai diverse patologii. Au fost introduse în practica medicală de zi cu zi mai multe loturi de medicamente noi.

Necesitatea acestor transformări ale nefrologiei moderne decurge din aspirațiile societății medicale de a reduce povara, indusă de insuficiența renală asupra întregii comunități internaționale. Este necesar de subliniat că majoritatea concepțiilor noi privind etiologia, patogeneza, prevenirea și strategiile de management în nefrologia modernă sunt direct sau indirect legate cu problema profilaxiei, încetinirii evoluției și terapiei insuficienței renale. Pe de o parte, mortalitatea în urma nefropatiilor demonstrează tendințe spre stabilizare, iar pe de altă parte, morbiditatea secundară a nefropatiilor este în creștere permanentă. Această discrepanță se explică prin ameliorarea evidentă a calității tratamentului prin substituție a funcției renale pe fundalul creșterii numărului pacienților care suferă de insuficiență renală cronică.

Prezenta lucrare constituie o încercare de sinteză a cunoștințelor moderne în domeniul diagnosticului, tratamentului și prevenirii insuficienței renale și se bazează pe ghidurile și articolele de sinteză de ultimă oră, precum și pe experiența proprie a autorilor. Modul de redare a materialului acumulat facilitează aplicarea practică a recomandărilor descrise, selectate în baza principiilor medicinei bazate pe dovezi.

CUPRINS

PREFAȚĂ	3
CAPITOLUL I	12
ISTORIA TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE A FUNCȚIEI RENALE	12
1. Punctele de reper în istoria nefrologiei mondiale.....	12
2. Hemodializa și alte metode de substituție a funcției renale cu acces vascular	12
3. Dializa peritoneală.....	16
4. Transplantul renal.....	17
5. Serviciul de dializă și transplant renal în Republica Moldova	22
BIBLIOGRAFIE	51
CAPITOLUL II	52
INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ	52
1. Introducere	52
2. Dimensiunile și abordarea actuală a problemeii	53
3. Prognostic. Factorii de risc și profilaxia insuficienței renale acute	55
4. Clasificare	56
5. Etiologie.....	60
6. Patogeneză.....	62
7. Morfopatologie	63
8. Tabloul clinic	64
8.1. Anamnestical	64
8.2. Examenul clinic	64
8.3. Examenul paraclinic	65
8.4. Complicațiile IRA.....	71
9. Diagnosticul pozitiv și diferențial.....	72
9.1. Diagnosticul pozitiv al IRA.....	72
9.2. Diagnosticul diferențial.....	72
11. Conduita generală a pacientului cu insuficiență renală acută	75
12. Regim și dietă.....	76
13. Tratamentul medicamentos.....	78
14. Tratamentul de substituție a funcției renale.....	83
15. Algoritmii de management al insuficienței renale acute	85
16. Insuficiența renală acută, cauzată de medicamente și chimicale.....	93

17. Insuficiența renală acută cauzată de substanțe chimice utilizate în industrie și agricultură.....	96
18. Insuficiența renală acută la pacienții cu patologie oncologică.....	97
19. Insuficiența renală acută asociată cu patologiiile infecțioase.....	99
20. Insuficiența renală acută la copii.....	99
21. Insuficiența renală acută după intervenții chirurgicale.....	101
22. Particularitățile insuficienței renale acute la vârstnici.....	102
23. Particularitățile insuficienței renale acute la pacienții cu patologii hepato-biliare.....	102
BIBLIOGRAFIE	105
CAPITOLUL III	108
BOALA CRONICĂ DE RINICHI	108
1. Introducere.....	108
2. Dimensiunile și abordarea actuală a problemei.....	108
3. Prognostic. Factorii de risc și profilaxia bolii cronice de rinichi.....	110
4. Clasificare.....	114
5. Etiologie.....	114
6. Patogeneză.....	115
7. Morfopatologia.....	116
7.1. Dezvoltarea rinichilor în ontogeneză.....	116
7.2. Morfologia renală funcțională.....	118
7.3. Procesele patologice de bază și clasificarea bolilor renale.....	119
8. Tablou clinic.....	123
8.1. Manifestările clinice ale bolii cronice de rinichi: abordare sindromologică.....	123
8.2. Modificările patologice instrumentale și de laborator.....	130
8.3. Manifestările clinice ale bolii cronice de rinichi: abordare stadială.....	138
8.4. Prezentarea clinică și paraclinică a entităților nosologice – cauzelor principale ale bolii cronice de rinichi.....	141
9. Diagnosticul pozitiv și diferențial.....	146
9.1. Diagnosticul pozitiv.....	146
9.2. Diagnosticul diferențial.....	146
10. Managementul complex al pacientului renal.....	149
10.1. Boala cronică de rinichi, stadiul I.....	153
10.2. Boala cronică de rinichi, stadiul II.....	155
10.3. Boala cronică de rinichi, stadiul III.....	158
10.4. Boala cronică de rinichi, stadiul IV.....	160
10.5. Boala cronică de rinichi, stadiul V.....	161

BIBLIOGRAFIE	165
CAPITOLUL IV	167
INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ TERMINALĂ SUB DIALIZĂ	167
1. Introducere	167
2. Abordarea actuală a problemei	167
3. Prognosticul. Factorii de risc și profilaxia insuficienței renale cronice terminale și complicațiilor ei	168
3.1. Factorii și grupurile de risc sporit de dezvoltare și progresie a BCR	168
3.2. Screening-ul IRC terminale în grupurile de risc.....	170
3.3. Profilaxia IRC terminale	171
4. Clasificare	172
5. Etiologie.....	172
6. Patogeneză.....	172
7. Morfopatologie	174
8. Tabloul clinic al IRC terminale.....	175
8.1. Manifestările clinice ale IRC terminale	175
8.2. Manifestările instrumentale și de laborator ale IRC terminale.....	177
8.3. Complicațiile IRC terminale	182
8.4. Complicațiile specifice metodelor de substituție a funcției renale bazate pe acces vascular	184
8.5. Complicațiile specifice dializei peritoneale	188
9. Diagnosticul.....	188
10. Conduita generală a pacientului cu insuficiență renală cronică terminală	190
11. Regimul și dieta	193
12. Tratamentul medicamentos.....	196
12.1. Tratamentul stărilor de urgență	196
12.2. Tratamentul antibacterian în IRC sub dializă	197
12.3. Tratamentul analgezic în IRC sub dializă	198
12.4. Tratamentul antihipertensiv în IRC sub dializă	199
12.5. Tratamentul maladiilor cardiovasculare în IRC sub dializă	202
12.6. Tratamentul sindromului anemic în IRC sub dializă.....	204
12.7. Tratamentul dereglărilor metabolismului calciu-fosforic și osteodistrofiei renale în IRC sub dializă	209
12.8. Tratamentul dislipidemiei în IRC sub dializă	213
12.9. Tratamentul maladiilor gastrointestinale în IRC sub dializă	213
12.10. Tratamentul infecțiilor virale cronice la pacienții dializați.....	214
12.11. Tratamentul afecțiunilor sistemului nervos în IRC sub dializă.....	215

12.12. Tratamentul hemostatic în IRC sub dializă.....	218
12.13. Managementul unor probleme dermatologice în IRC sub dializă	219
13. Ajustarea dozei de medicamente la pacienții cu IRC terminală.....	220
14. Modalitățile de substituție a funcției renale: aspecte generale	225
15. Tratamentul IRC terminale prin hemodializă	230
16. Tratamentul IRC terminale prin modalitățile de substituție a funcției renale bazate pe convecție	244
17. Alte metode de dezintoxicare cu acces vascular la pacienții cu IRC terminală	246
18. Managementul problemelor specifice a metodelor de substituție renală cu acces vascular	247
19. Tratamentul IRC terminale prin dializă peritoneală	252
20. Managmentul problemelor specifice dializei peritoneale	261
21. Particularitățile terapiei de substituție a funcției renale la copii cu insuficiență renală cronică terminală.....	270
22. Problema sarcinii la pacientele cu insuficiență renală cronică terminală tratate prin diferite metode de substituție a funcției renale.....	277
23. Particularitățile terapiei de substituție a funcției renale la vârstnicii cu insuficiență renală cronică terminală.....	280
24. Particularitățile terapiei de substituție a funcției renale la diabetici cu insuficiență renală cronică terminală.....	283
25. Particularitățile terapiei de substituție a funcției renale la pacienții cu IRC terminală cauzată de maladiile ereditare și congenitale	287
BIBLIOGRAFIE	291
CAPITOLUL V	299
TRANSPLANTUL RENAL	299
1. Introducere	299
2. Abordarea actuală a problemei	299
3. Organizarea serviciului de transplant renal: implicații pentru Republica Moldova	302
4. Prognosticul. Factorii de risc și măsurile profilactice.....	304
5. Clasificare	306
6. Indicații și contraindicații.....	308
7. Evaluarea imunologică a transplantului renal	309
8. Evaluarea pretransplant a recipientului.....	311
9. Evaluarea pretransplant a donatorului.....	314
9.1. Evaluarea donatorului viu.....	314
9.2. Evaluarea donatorilor cadaverici	315
10. Etiologia și patogeneza.....	316
11. Morfopatologia	316

12. Examenul clinic și monitorizarea posttransplant.....	320
12.1. Principiile examenului clinic și monitorizării pacientului posttransplant renal.....	320
12.2. Complicațiile transplantului renal.....	320
12.3. Examinările instrumentale și de laborator la pacienți cu transplant renal.....	324
13. Conduita generală posttransplant	330
14. Tratamentul imunosupresiv	330
15. Bazele tratamentului patogenetic și simptomatic la pacienții după transplant renal....	335
16. Transplantul renal în cadrul unui transplant multiorgan	337
17. Particularitățile transplantului renal la copii.....	340
18. Particularitățile transplantului renal la gravide	344
19. Particularitățile transplantului renal la vârstnici	346
20. Particularitățile transplantului renal la diabetici	349
BIBLIOGRAFIE	351
CAZUISTICA PERSONALĂ ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ.....	356

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN CARTE

ADN	Acid dezoxiribonucleic
Ac	Anticorp
ACV	Accident cerebro-vascular
ADQI	Inițiativă de ameliorare a calității dializei acute (<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>)
Ag	Antigen
AgHBc	Antigen HBc
AgHBe	Antigen HBe
AgHBs	Antigen HBs
AGS	Analiza generală de sânge
AGU	Analiza generală de urină (sumarul urinei)
AINS	Antiinflamatorii nesteroidiene
AKI	Leziune renală acută (<i>acute kidney injury</i>)
AKIN	Rețeaua de Leziune Renală Acută (<i>acute kidney injury network</i>)
ALG	Imunoglobulină antilimfocitară
ALT	Alaninaminotransferază
ANCA	Anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor; p- perinucleari, c- citoplasmatici
anti-HBc	Anticorpi către AgHBc
anti-HBcor	Anticorpi către HBcor sumari
anti-HBe	Anticorpi către AgHBe
anti-HBs	Anticorpi către AgHBs
anti-VHC	Anticorpi către spectrul de proteine structurale și nestructurale ale VHC
ARN	Acid ribonucleic
ASG	Antistreptohialuronidază
ASL-O	Antistreptolizina O
AST	Aspartataminotransferază
ATG	Imunoglobulină antitimocitară
AZA	Azatioprină
BAAR	Reacția pentru determinarea bacililor acido-rezistenți
BAB	β -adrenoblocanți
BCC	Blocanții canalelor de calciu
BCR	Boala cronică de rinichi (<i>CKD – chronic kidney disease</i>)
BRA II	Blocanții receptorilor angiotensinei II
CERA	Activatori continui ai receptorilor de eritropoietină (<i>continuous erythropoietine receptors activators</i>)
CF NYHA	Clasa funcțională NYHA (<i>New York Heart Association</i>)
CF	Clasă funcțională
CIC	Complexe imune circulante
CID	Coagulare intravasculară diseminată
CMV	Citomegalovirus
CPI	Cardiopatie ischemică
CS	Corticosteroizi
CSA	Ciclosporină A
c/v	Câmp de vedere
DC	Debit cardiac

DD	Diagnostic diferențial
DP	Dializă peritoneală
DS	Deviere standard
DZ	Diabet zaharat
EBV	Virus Epstein-Barr
ECG	Electrocardiografie
EcoCG	Ecocardiografie
ESA	Agenți stimulatori de eritropoietină (<i>erythropoietine stimulating agents</i>)
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace
FA	Fosfatază alcalină
FAV	Fistulă arterio-venoasă
FDA	Administrație pentru înregistrare a alimentelor și medicamentelor (SUA)
FG	Filtrație glomerulară
FE	Fracție de ejecție
FR	Frecvență respiratorie
FS	Fracție de scurtare
GGTP	γ -glutamyltranspeptidază
GNC	Glomerulonefrită cronică
GN	Glomerulonefrită
HD	Hemodializă
HBV, HDV, HCV	Hepatită virală cronică B, D și C, corespunzător
Hct	Hematocrit
HDF	Hemodiafiltrare
HDL	Lipoproteine cu densitate înaltă (<i>high density lipoproteins</i>)
HF	Hemofiltrație
HLA	Antigeni ai leucocitelor umane (<i>humane leucocyte antigens</i>)
HTA	Hipertensiune arterială
ICC	Insuficiență cardiacă congestivă (<i>congestive heart failure</i>)
ICN	Inhibitorii calcineurinei
IECA	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
Ig	Imunoglobulină
IMA	Infarct acut de miocard
IMMVS	Indicele de masă a miocardului ventriculului stâng
INR	Raportul internațional normalizat (<i>international normalized ratio</i>)
IPO	Sindromul de insuficiență poliorganică (<i>multiple organ and system failure - MOSF</i>)
IRA	Insuficiență renală acută
IRC	Insuficiență renală cronică
IRM	Imagistică prin rezonanță magnetică
ISN	Societate internațională de nefrologie (<i>International Society of Nephrology</i>)
ITU	Infecția tractului urinar
K/DOQI	Inițiativă de ameliorare a calității în managementul pacienților cu patologia renală (<i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>)
LDH	Lactatdehidrogenază

LDL	Lipoproteine cu densitate mică (<i>low density lipoproteins</i>)
LE	Lupus eritematos
MDRD	Modification of diet în Renal Disease
MHC	Complexul major de histocompatibilitate (<i>major histocompatibility complex</i>)
MM	Masă moleculară
MMF	Micofenolat mofetil
MRSA	Stafilococi, rezistenți la meticilină (oxacilină)
MS	Ministerul Sănătății
NBT	Reacția cu nitrotoluol blău
NCA	Necroză corticală acută (<i>acute cortical necrosis - ACN</i>)
NTA	Necroză tubulară acută (<i>acute tubular necrosis - ATN</i>)
OKT 3	Anticorpul monoclonal muromonab-CD3
PCN	Protocolul Clinic Național
PCR	Reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)
PCR	Proteina C-reactivă
PNC	Pielonefrită cronică
PPVS	Peretele posterior al ventriculului stâng
PRA	Spectru de anticorpi reactivi (<i>panel reactive antibodies</i>)
Ps	Puls
PSVD	Presiune sistolică în ventriculul stâng
PTH	Parathormon
RFG	Rata filtrației glomerulare
RA	Reacție de aglutinare
RIA	Analiză radioimună
RIF	Reacție de imunofluorescență
RIFLE	Clasificarea severității insuficienței renale acute, conform R – <i>risk</i> , I – <i>insufficiency</i> , F – <i>failure</i> , L – <i>loss of kidney function</i> , E – <i>end-stage kidney failure</i>
RM	Republica Moldova
SATI	Secție de anesteziologie-terapie intensivă (<i>intensive care unit – ICU</i>)
RPT	Rezistență periferică totală
SCR	Spitalul Clinic Republican
SIRS	Sindromul de reacție inflamatorie sistemică (<i>systemic inflammatory reaction syndrome</i>), actualmente este preferat față de termenul „ <i>sepsis</i> ”
SIV	Sept interventricular
SN	Sindrom nefrotic
T	Tacrolimus
TA	Tensiune arterială
TBC	Tuberculoză
TC	Tomografie computerizată
TGI	Tract gastrointestinal
USG	Ultrasonografie
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
VLDL	Lipoproteine cu densitate foarte mică (<i>very low density lipoproteins</i>)
VSC	Volumul sângelui circulant
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

CAPITOLUL I

ISTORIA TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE A FUNCȚIEI RENALE

1. Punctele de reper în istoria nefrologiei mondiale

- **Richard Bright** (1789-1858) a demonstrat importanța rinichilor în asigurarea echilibrului hidro-electrolitic în organism, a sintetizat semnele și simptomele clinice, modificările patologice instrumentale și de laborator într-un număr de sindroame clinice, caracteristice patologiei renale. Primul a descris tabloul clinic al glomerulonefritei acute și proteinuria ca unul din semnele ei cardinale.
- **Pierre Rayer** (1767-1862) a editat o monografie (1839-1840) în care au fost descrise datele anatomice, histologice normale și în cadrul diferitor maladii renale, precum și corelația lor cu tabloul clinic, devenind astfel „părintele” nefrologiei europene.
- **Robert Christison** (1797-1882) a efectuat mai multe studii care au reflectat momentele principale în patogeneza sindromului nefrotic (trecerea albuminei prin membrana glomerulară din sânge în urină), pentru prima dată a descris detaliat sindromul uremic, atât în cadrul insuficienței renale acute, cât și la pacienții cu insuficiență renală cronică. El a determinat legătura dintre uremie și anemie la pacienții cu insuficiență renală cronică și a descris „rinichiul granular” (nefroscleroza) ca bază pentru dezvoltarea insuficienței renale cronice.
- **William Bowman** și **Carl Ludwig** au descris glomerulii și tubulii ca structuri renale principale de filtrare și secreție/reabsorbție, corespunzător (1840-1842). **Jacob Henle** a descris cilindrii urinari (1842) și a inventat microtomul special, care a făcut posibilă efectuarea de secțiuni subțiri ale țesutului renal cu descrierea consecutivă a ansei Henle.

2. Hemodializa și alte metode de substituție a funcției renale cu acces vascular

- **Wohler** a sintetizat și a descris structura chimică a ureei (1828).
- **Dutrochet**, în 1835, a descris procesul de **osmoză**.
- **Graham**, în 1854-1861, a descris procesul de **difuziune**, care a fost inițial numită „dializă”.
- În 1884, **van Hoff** a dat explicație matematică proceselor de osmoză și de difuziune.
- **Abel, Rowntree și Turner**, în 1913, au efectuat un studiu experimental în care sângele câinilor vii a fost dializat cu ajutorul unui dispozitiv special. Aparatul era compus dintr-un număr mare de tubi mici semipermeabili, introduși într-un volum cu ser fiziologic. Fluxul de sânge a fost asigurat cu ajutorul celor 2 magistrale, arterială și venoasă, sub acțiunea diferenței de presiune între sistemul arterial și cel venos. Pentru a preveni tromboza aparatului de dializă sângele a fost perfuzat printr-o biuretă specială, care conținea un anticoagulant (hirudină). Această modalitate tehnică de epurare extrarenală a fost definită ca „vivodifuziune”.
- **Love (1913, 1924)** a utilizat în calitate de membrană semipermeabilă intestinul de pui, iar **Necheles** – peritoneul visceral al animalelor.
- Prima dializă la om a fost efectuată de **Georg Haas** (1886-1971) în anul **1924** (Hissen). Primele studii ale lui Haas au fost consacrate proceselor de difuziune a diferitor substanțe din sânge prin membranele semipermeabile din trestie (Strasbourg, 1911). Filtrele moderne de dializă sub formă de capilare într-un volum cilindric sunt construite în baza acestui prototip. Aparatul de dializă propus de Haas a fost constructiv similar cu dispozitivul pentru vivodifuziune elaborat de Abel. În calitate de anticoagulant a fost utilizată hirudina, iar mai târziu – heparina. Între anii 1926-1928 Haas a executat circa 20 de ședințe de hemodializă la pacienții cu IRA. Durata lor a fost până la 1 oră. Rezultatele terapiei au fost, însă, nesatisfăcătoare, deoarece toți pacienții au

decedat în scurt timp după efectuarea procedurii din cauza reacțiilor pirogene și trombozelor dispozitivului de dializă.

- În anii 30 ai secolului XX **Robert Thalhimer** din New York a reprodus experimentele lui Abel pe câinii renoprivi. Acest savant pentru prima dată a fundamentat aplicarea sistematică a heparinei și utilizarea membranei semipermeabile din celofan. Succesul experimentelor lui a fost limitat din cauza suprafeței mici a dializatorului și dificultăților tehnice.
- **W. Kolff și Berk** (Campen, Olandă) în 1943 a creat un alt model al aparatului de dializă – un cilindru orizontal cu tubii din celofan, care se învârtea într-un volum de dializat. Fluxul sangvin a fost asigurat de diferența arterio-venoasă de presiune. Primele 15 pacienți cu IRA, tratați prin dializă au decedat, iar al 16-lea a supraviețuit și după 2 ședințe de dializă funcția renală s-a restabilit complet. Aparatul de dializă al lui Kolff reprezintă primul aparat de dializă, care teoretic asigură epurare suficientă a toxinelor și putând fi utilizat în practică medicală.
- **N. Alwall** (Suedia) și **G. Murray** (Canada) a propus un model de cilindru vertical în loc de cel orizontal și aplicarea pompei speciale pentru a asigura presiune sporită de perfuzie, ceea ce a majorat eficiența aparatelor de dializă prin implicarea forței suplimentare de ultrafiltrație în procesul de epurare extrarenală (1946).
- În 1948 a fost creat aparatul de dializă **Kolff-Brigham**, utilizat pentru tratamentul insuficienței renale acute în timpul Războiului Corean.
- Utilizarea practică a aparatelor lui Kolff și Alwall a fost asociată cu mortalitatea sporită cauzată de dereglările echilibrului de sodiu și hiperhidratație în cadrul dializei. Această problemă a fost rezolvată datorită lucrărilor lui **Merril**, care a inventat fotometria plasmei cu diagnosticare rapidă a concentrației electroliților în ser.
- Aparatul de dializă din 2 cilindri a fost inventat de **Kolff și Watschinger** (1955).
- În anii 50-60 diferite modalități de dializă au început să aplice tot mai pe larg în practica medicală. A fost demonstrată eficiența acestei metode de tratament atât în tratamentul complex al insuficienței renale acute, cât și în supraviețuirea îndelungată a pacienților cu insuficiență renală cronică terminală. Imposibilitatea accesului vascular repetat cu traumatizarea minimă a vaselor centrale a împiedicat pentru mult timp implementarea tehnicilor existente de substituție a funcției renale.
- În 1956 începe **producția industrială a filtrelor cilindrice de dializă** în SUA (Cordis Dow) și filtrelor sub formă de placă în Europa (Gambro).
- În 1960 este propus **filtrul de dializă sub formă de placă** cu contraflux al dializatului (**Kiil**, Oslo, Norvegia). Este prima variantă de filtru de dializă suficient de sigur și eficient pentru utilizare clinică largă.
- **W. Quinton și B. Scribner** (1960) au demonstrat posibilitatea formării șuntului arterio-venos extern. Chirurgii italieni **M. Brescia și J. Cimino** (1966) au propus o metodă specială de formare a fistulei arterio-venoase subcutanate. Astfel a fost creată baza pentru implementarea largă a procedurilor de substituție a funcției renale prin acces vascular.
- În 1960 a fost deschis primul centru de dializă, direcționat tratamentului cronic prin dializă a pacienților uremici. Primul pacient, **C. Shields**, din Seattle, SUA, a supraviețuit cu ajutorul dializei 11 ani.
- În 1961 a fost implementat primul aparat de **hemodializă la domiciliu** în Cleveland (SUA) și Nose (Japonia). Trei ani mai târziu facilitățile de hemodializă în condiții de casă au fost create de Shaldon (Londra), Scribner (Seattle) și Merrill (Boston).
- În 1964 C. Mion propune o soluție de dializă cu bufer de acetat.

- În 1964 A. Babb crează sistemul centralizat de distribuire a apei și conceptul concentratelor de dializă.
- În 1965 a fost înregistrată prima izbucnire epidemiologică de **hepatită**, care se **transmite pe cale parenterală** (Marea Britanic).
- În 1966-1967 a fost începută producția industrială a dializatorilor cilindrici capilari cu contrafluxul soluției de dializă (**R. Stewart**). Eficacitate a acestui filtru de dializă a fost superioară celui propus de Kiil.
- În fosta Uniune Sovietică aparatele de hemodializă au fost elaborate și fabricate în baza schemelor constructive prezentate de Institutul Unional de Cercetare Științifică a Construcției Aparatajului Medical (Prof. Iu. Kozlov et al.) – aparatele АИП-60, АИП-140, Диахрон-80 și Диацентр-1, și de către grupa Întreprinderii de Producție „Geofizică” (Prof. G. Kulakov) – aparatele СГД-1, СГД-8 și СГД-УБ.
- În 1972 a fost stabilită **toxicitatea aluminiului** din apa potabilă.
- În 1975 în practica medicală a fost introdusă **hemofiltrarea (Henderson, Quellhorst)**.
- În 1977 a fost implementată hemofiltrarea continuă arterio-venoasă.
- Cu anul 1979 se datează introducerea în practică a sistemului nou de dializă, cu controlul ultrafiltrației (Fresenius).
- În 1981 a fost descrisă amiloidoza pacientului dializat.
- Cu anul 1985 se datează primele încercări de evaluare a caracterului adecvat al procedeeului de dializă, este propusă modelarea kinetică a excreției ureei (Kt/V) (**F. Gotch și J. Sargent**).
- Cu anii 1985-1986 se datează administrarea **eritropoietinei** pacienților dializați (**J. Eschbach**).
- În continuare dezvoltarea tehnologică în domeniul hemodializei a evoluat în 3 direcții principale:
 - ✓ Perfecționarea aparatajului de dializă, având ca obiectiv controlul mai eficient asupra procedeeului și prevenirea complicațiilor tehnice;
 - ✓ Îmbunătățirea caracteristicilor soluțiilor de dializă prin schimbarea componentei lor chimice și prevenirea contaminării în timpul pregătirii;
 - ✓ Ameliorarea caracteristicilor membranelor și filtrelor de dializă cu asigurarea calităților superioare de difuziune, ultrafiltrație și osmoză, asigurarea biocompatibilității lor mărite.
- Primele **aparate de dializă**, utilizate pe larg în practica medicală în anii 1960, includeau un vas special cu circa 100 l soluție de dializă, pompe de membrană sau rotative și fitrele de dializă sub formă de placă, construite de mână și deseori nestandarde. Sistemele de control erau foarte *primitive*, dispozitivele de siguranță lipseau și efectuarea procedeeului de dializă necesita prezența întregii echipe de *intensiviști*, *chirurgi*, *nefrologi și biochimisti*. Recirculația soluției de dializă a fost una din *problemele improtante* în aparatele vechi de dializă. Cu timpul au apărut sisteme, care se stopau în caz de penetrare a sângelui în dializat, au fost elaborate sisteme speciale de securitate, care funcționau în baza schimbării *conductibilității* soluției de dializă. A fost implementată înregistrarea presiunii în magistralele, la intrarea și ieșirea din aparatul de dializă, indicatorii și reglatorii temperaturii, volumului de ultrafiltrație, procentului de recirculație etc.
- În anii 1980 s-a încercat producerea aparatelor portabile de dializă, dar, din cauza lipsei filtrelor mici suficient de eficiente și imposibilității de utilizare a unor volume mici de dializat pentru asigurarea unei eficiențe adecvate a procedeeului de detoxicare, implementarea practică a acestei idei a fost limitată.

- **Caracteristicile soluției de dializă** au un rol important în asigurarea dializei calitative. O soluție de dializă ideală trebuie să corespundă cu plasma persoanei sănătoase după componența electrolică și lipsa contaminării microbiene. De asemenea, concentrația electroliților în plasmă trebuie să fie ușor modificabilă pentru a asigura procesul de epurare a diferitor substanțe din sângele pacientului dializat. După anul 1980 a apărut posibilitatea de a modifica pe loc concentrația calciului și fosfaților, influențând astfel dezvoltarea osteodistrofiei renale. Modificarea concentrației de sodiu în timpul dializei previne hipotensiunea intradialitică. Adăugarea glucozei la soluția de dializă sporește complianța pacienților diabetici, micșorând riscul de hipoglicemie și, în același timp, scade incidența sindromului de dezechilibru.
- O altă problemă ce trebuia rezolvată în cadrul pregătirii soluției de dializă este **menținerea pH-ului fiziologic al dializatului**. Inițial, în anii 1960-1970, în calitate de bufer a fost utilizat bicarbonatul de sodiu, dar din cauza capacității lui de a reacționa cu sărurile calciului și magneziului cu formarea sărurilor insolubile de carbonat de calciu și carbonat de magneziu, care sedimentau în conturul de dializă, această practică a fost stopată. În calitate de bufer a fost propus acetatul de sodiu, utilizat timp de mai mulți ani. Însă, această substanță cauza vasodilatație sistemică în timpul ședinței de dializă, ceea ce submina complianța pacienților, precum și calitatea procedurii de dializă. Eficiența dializei bazate pe bufer de acetat a corelat cu funcția hepatică, care este afectată la majoritatea pacienților dializați. Problema a fost rezolvată prin utilizarea soluțiilor de bicarbonat și de acetat de sodiu, care se amestecau numai în momentul introducerii în conturul extern de dializă. Pe parcursul trecerii dializatului prin aparatul de dializă soluțiile de dializă nu reușeau să reacționeze, evitând astfel sedimentarea sărurilor de carbonat și stoparea procedurii de dializă.
- **Metodele de pregătire a soluției de dializă** au evoluționat de la simpla adăugare a electroliților în apă potabilă cu realizarea concentrației lor necesare, prin amestecarea apei purificate cu concentratele de săruri necesare cu ajutorul aparatelor speciale, și până la renunțarea de la bicarbonatul lichid și înlocuirea lui cu concentrate sub formă de pulbere uscată (BiBag (Fresenius), BiCart (Gambro), AltraCart (Baxter)). Ulterior s-a trecut complet la utilizarea concentratelor uscate de săruri în acest scop. Astfel de abordare a problemei a contribuit la creșterea complianței pacienților dializați, reducerea a complicațiilor intradialitice și scăderea necesității spitalizărilor pacienților, aflați la tratamentul de substituție a funcției renale.
- Primele **membrane de dializă** pe larg utilizate în practica clinică erau produse din celofan. Ele au fost propuse de W. Thalhimer în 1938 și au căpătat o răspândire largă pe plan global până în anii 1970. Cercetările științifice efectuate în anii 1970-1980 au demonstrat o biocompatibilitate mai înaltă și o capacitate de epurare sporită în cazul substanțelor cu masă moleculară medie și mică a membranelor semisintetice (cuprofan) și sintetice (poliacrilnitril, polisulfon, biofan etc.). Către 1990 au apărut membranele speciale cu permeabilitate sporită (*high-flux*) cu coeficientul sporit de ultrafiltrare, dimensiunile mai mari ale orificiilor și alte particularități, care au asigurat o epurare mai eficientă a toxinelor și rezultate evident mai bune ale tratamentului de lungă durată.
- Până în anul 1970 **filtrele de dializă** sub formă de placă și sub formă de cilindru au fost practic în egală măsură folosite pe plan global. Ulterior filtrele capilare cilindrice au devenit mai răspândite datorită caracterului mai fiziologic al schimbului de substanțe în timpul dializei, suprafeței totale mai mari a membranei de dializă într-un volum relativ mic de filtru, pierderilor sangvine mai mici, precum și datorită posibilității de reprocesare și de reutilizare.
- Între anii **1995-1998** a fost elaborată și implementată practic **hemodiafiltrarea**.

- În 1997 au fost adoptate **primele reomandări** elaborate respectând principiile medicinei bazate pe dovezi, pentru managementul insuficienței renale cronice terminale (NKF/DOQI).

3. Dializa peritoneală

- Ideea detoxicării organismului cu ajutorul spălării cavității abdominale a fost pentru prima dată realizată de **Christopher Warrick** (1744) în cadrul tratamentului ascitelor recidivante. „Soluția de dializă” consta dintr-o soluție de apă minerală din Bristol și vin roșu.
- **Stephan Hales** în baza raportului prezentat de Warrick a propus efectuarea spălării cavității abdominale cu ajutorul celor 2 trocare.
- **H. Wegener** a demonstrat în experimente pe animale că soluțiile hipertionice de glucoză, de sare și de glicerină, introduse în cavitatea peritoneală, sunt capabile să majoreze volumul său datorită osmozei. Datele raportate de H. Wegener au fost confirmate de **E. Starling** și **A. Tubby** (1884), care suplimentar au demonstrat că este posibilă și trecerea inversă, din cavitatea peritoneală în sânge, a anumitor substanțe (ex. metilen blau, indigocarmină). În opinia lor acumularea lichidului în cavitatea abdominală se prelungește până la echilibrarea forței osmotice a soluției de dializă cu cea a sângelui. În 1920 R. Cunningham a explicat acest fenomen prin difuziune și osmoză în baza unui experiment de absorbție completă a soluției de 10% de glucoză.
- **Georg Ganter** în 1923 a efectuat prima ședință de dializă peritoneală la o femeie și este astfel considerat cu adevărat „părintele” dializei peritoneale moderne. El a introdus în cavitatea abdominală a unei paciente 1,5 l de soluție salină, care a fost în scurt timp evacuată. Raportul menționează un efect pozitiv de scurtă durată, dar prognosticul pacientei a fost nefavorabil.
- În 1927 **H. Heusser** și **H. Werder** au efectuat dializa peritoneală la 3 persoane cu intoxicație cu arsen, dar fără efect. Până la 1938 au fost raportate mai multe încercări de aplicare a dializei peritoneale fără realizarea efectului clinic scontat. Pentru prima dată o serie de ședințe de dializă peritoneală intermitentă cu timpul expoziției circa 15 minute cu evoluție favorabilă (simptomatic) a insuficienței renale cronice a fost prezentată de **J. Rhoads** (SUA) în 1938.
- În timpul celui de al doilea război mondial o mulțime de oameni au decedat în urma IRA, ceea ce a stimulat cercetarea posibilităților de substituție a funcției renale. În 1946 în Boston (SUA) **Frank, Fine, Seligman** au obținut primele succese privind însănătoșirea pacienților cu IRA tratați prin dializă peritoneală. Dializa peritoneală a fost implementată pentru tratamentul insuficienței renale acute de către **Reid** (Marea Britanie), **Tanret** (Franța) și **Kop** (Olandă).
- În anii 1950 s-a schimbat esențial metodologia procedurii de dializă peritoneală: în loc de utilizarea puncției cu trocare și-au găsit aplicare catetere speciale din plastic, iar în loc de metoda de spălare continuă cu ajutorul celor 2 catetere au început să se aplice dializa peritoneală intermitentă cu un cateter. Soluția izotonică de clorură de sodiu și soluție Ringer au fost înlăturate pe contul soluțiilor de glucoză, care era lipsită de astfel de efecte adverse ca hipocloremia și acidoza metabolică.
- În anii 1950-1960 dializa peritoneală a fost practic exclusiv implementată la pacienți cu IRA. Utilitatea acestei metode la pacienți cu IRC a fost limitată de durata relativ scurtă de cateterizare cu catetere rigide și riscul înalt de dezvoltare a peritonitelor secundare schimbării frecvente a soluțiilor de dializă.
- În 1959 a fost propusă și implementată dializa peritoneală intermitentă la pacienți cu IRC terminală (Ruben, Doolan, SUA).

- Cu anul **1964** se datează implementarea în practica medicală a **metodei de puncții repetate**. Cateterul **Stylet (Trocat)** a fost inventat în **1965**, iar prima variantă a cateterului **Tenckhoff** a fost prezentată în **1968**.
- În anii **1970** au fost propuse catetere elastice cu manșoane de teflon, care evident au scăzut riscul infecției. Cele mai reușite modele au fost construite de **Tenckhoff și Palmer (SUA)**. Spre sfârșitul anilor 1970 deja circa 10% din pacienții cu IRC s-au aflat la tratament prin dializă peritoneală cu supraviețuirea pacienților până la 8 ani.
- **Conceptul dializei continue în condiții de ambulatoriu** a fost elaborat de **R. Popovich și J. Moncrief (Austin, SUA, sfârșitul anilor 1970)**. Ei au demonstrat că aflarea îndelungată a soluției de dializă în cavitatea abdominală reprezintă cheia succesului în procedeul de detoxicare, fiindcă înlătură toxinele uremice nu numai din sânge, dar și din țesuturi. Savanții au fundamentat matematic și au confirmat practic că 5 cicluri de dializă cu circa 2 l de soluție de dializă pe zi sunt suficiente pentru detoxicarea pacienților dializați cu IRC terminală. Metoda propusă de R. Popovich și J. Moncrief puțin s-a schimbat în continuare, fiind mai mult perfecționată datorită implementării elementelor noi de conectare, dispozitivelor suplimentare pentru prevenirea contaminării cavității abdominale, trecerii la 4 cicluri de schimb al soluției de dializă pe parcursul ședinței de dializă peritoneală.
- **Dializa peritoneală** și-a găsit o aplicare mai largă începând cu anii '80, când a fost demonstrat prețul relativ redus al procedurii în comparație cu hemodializa, în special high-flux. De asemenea, dializa peritoneală oferă detoxicare treptată și evită astfel de complicații ca sindromul de dezechilibru și hipotensiune intradialitică. Dializa peritoneală reprezintă o modalitate de substituție a funcției renale practic exclusivă la copii mici, în vârstă până la 5 ani.

4. Transplantul renal

- Ideile tangențial legate de transplant sunt expuse în mai multe mituri din diferite culturi și astfel au creat o imagine și un vis despre posibilitatea transplantului de organe. În tradiția creștinismului primii doctori, care au devenit sfinți, au fost **Cozma și Damian**. Ei ar fi efectuat un transplant de picior, ceea ce a fundamentat acceptarea lor în calitate de „sfinți-păzitori ai transplantologiei”.
- Transfuziile de sânge reprezintă prima intervenție transplantologică care a avut loc cu succes. Însă, din cauza conflictului imun majoritatea transfuziilor în epoca medievală s-au terminat nefavorabil și această practică a fost cu timpul abandonată.
- În **1540** alchimistul **Valerius Cordus** a sintetizat eterul – primul anesthetic, care a fost pe larg utilizat în timpul intervențiilor chirurgicale pe parcursul secolului XIX.
- Imunitatea specifică (umorală și celulară) și cea nespecifică au fost descrise de către **Paul Erlich, Julius Conheim și Iliia Mecinikov**, cercetările lor au fost continuate de un număr mare de savanți. În scurt timp **K. Landsteiner** a descoperit grupurile sangvine AB0. Infirmitățile limfocitare ale transplanturilor cutanate au fost descoperite în 1914. Încercările de transplant cutanat, efectuate de **Medawar**, au demonstrat importanța imunității în evoluția naturală a transplantului. Importanța HLA pentru minimizarea reacțiilor autoimune a fost demonstrată de **P. Doherty, R. Zinkernagel și J. Dausset**.
- Descoperirea microorganismelor și a rolului lor important în dezvoltarea proceselor infecțioase pe parcursul secolelor XIX și XX a fost crucială pentru prevenirea și tratamentul complicațiilor infecțioase la pacienți sub tratamentul imunosupresiv după transplant renal. **L. Pasteur** a

devenit „părintele” microbiologiei. Aplicarea largă a principiilor asepticii și antisepticii în chirurgie se datorează activității științifice și practice a lui J. Lister.

- **Alexis Carrel** (Premiul Nobel din 1912 în domeniul medicinei și fiziologiei) a elaborat și a implementat practic metoda de suturare vasculară și de formare a anastomozelor, perfecționată ulterior în cadrul procedeelelor de transplantare. Din punctul de vedere al tehnicii chirurgicale, datorită activității lui Carrel în Chicago și New York, în anul 1914 problema transplantului renal a fost soluționată.
- **Prima autotransplantare reușită în experiment** (la un câine) a fost efectuată de **Emerich Ullmann** în Viena (1902). Încercările de transplant cross-over între câini nu s-au încununat de succes și au fost stopate.
- **În 1905** a fost întreprinsă o încercare de implantare a fragmentelor țesutului renal de la iepure de casă în rinichiul pacientului cu IRC terminală. Operația a fost efectuată de M. Princeteau, un chirurg francez. Efectul scontat a lipsit. Pacientul a decedat după 2 săptămâni (**primul xenotransplant**).
- **Mathieu Jaboulay** (1906) din Lion (Franța) a încercat conectarea rinichilor de porcine și caprine la vasele femurale și brahiale la 2 bolnavi cu insuficiență renală cronică terminală. Durata funcționării xenotransplantelor a de circa la o oră. **Ernst Unger** (1909) din Berlin (Germania) a încercat xenotransplantul de la o maimuță spre o pacientă în uremie. Transplantul a rămas afuncțional. Pacienta a decedat peste 32 de ore. În **1923 Harold Neuhof** a transplantat un rinichi de la miel unui pacient uremic. Transplantul a rămas afuncțional. La distanța de 9 zile pacientul a decedat.
- Prima încercare de **alotransplant** de la om a efectuat-o **Iu. Voronoi** (1936) din URSS. Rinichiul a fost obținut de la un donator-cadavru după constatarea morții cerebrale și transplantat unui pacient cu IRA, cauzată de intoxicația cu hidrargiu. În ultimul caz timpul ischemiei rinichiului a fost de circa 6 ore și a fost constatată o diferență în grupurile de sânge, ceea ce probabil și a condiționat lipsa funcției organului transplantat și moartea subită a pacientului la după 2 zile. Până la 1949 Iu. Voronoi a efectuat 6 astfel de operații, dar nici una nu a fost de succes.
- Primul alotransplant reușit în IRA se datorează chirurgilor **Charles Hufnagel, Ernest Landsteiner și David Hume** (Boston, Brigham Hospital, 1945), care au transplantat un rinichi cadaveric unei paciente cu necroză tubulară acută în urma complicațiilor obstetricale. Funcția transplantului a fost departe de cea ideală, pacienta rămânea oligurică mult timp. Însă, cu timpul, funcția propriilor rinichi s-a restabilit și pacienta a fost externată acasă cu funcția renală normală.
- Începând cu anul **1946** în Boston un grup de savanți compus din **Hufnagel, Hume, Landsteiner** a efectuat câteva transplanturi renale. Însă, din cauza duratei scurte de funcționare a rinichilor această metodă a fost eficientă numai la pacienții cu IRA. Până la 1955 au fost efectuate 9 operații de transplant renal la pacienți cu IRC terminală și în unele cazuri durata funcționării transplantului a fost de circa o lună. În raportul sistematizat privind activitatea de transplant a fost subliniată importanța coincidenței grupei de sânge, rolul important al corectării preoperatorii a anemici, necesitatea nefrectomiei bilaterale pentru controlul hipertensiunii arteriale la pacienți hipertensivi.
- În anii '50 în Franța chirurgii **R. Kuss, M. Servelle și C. Dubost** au efectuat o serie de transplanturi renale la pacienți cu IRC terminală, fără tratament imunosupresor asociat. A fost efectuat și un transplant de la mamă la fecior. Rinichiul a funcționat 22 de zile cu stoparea

consecutivă a funcției în urma unui rețet acut. În toate operațiile de transplant renal a fost aplicată tehnica de implantare extraperitoneală a rinichiului transplantat.

- Prima operație de încercare de transplantare intraperitoneală a rinichiului a fost întreprinsă de **R. Lawer** în **1950**.
- În **1952** grupul lui **Hamburger** a efectuat primul transplant renal de la donator înrudit pacientului cu leziune posttraumatică a unicului rinichi congenital. Rinichiul a fost obținut de la mamă și a fost transplantat feciorului uremic. Transplantul a rămas funcțional timp de 22 de zile.
- Pe data de **23 decembrie 1954** **John Merril**, **Joseph Murray** (laureat al Premiului Nobel în 1990) și **Hartwell Harrison** au efectuat **primul transplant renal reușit** la gemene monoviteline cu menținerea durabilă a funcției transplantului. Această intervenție chirurgicală a avut loc în Boston, în spitalul Peter Bent Brigham Hospital. Pacienta cu transplant în urma unei sarcini a născut copilul sănătos. Astfel a fost demonstrată posibilitatea principală de corectare globală a funcțiilor renale în urma transplantului reușit.
- Iradierea corpului a fost propusă pentru inducția imunotoleranței de către hematologul francez **Mathe** (1958). Eficiența acestui tratament imunosupresiv a fost limitată, fiind raportate numai 2 cazuri de succes în efectuarea alotransplantului: **Merrill** (1960) și **Hamburger** (1962).
- La sfârșitul anilor '50 – **începutul anilor '60** a fost descoperită legătura între reacțiile autoimune în transplant și antigenii HLA. A fost elaborat **procedeul de tipizare a antigenilor HLA**.
- Obținerea transplantului de ficat de la un polițist cu inima activă dar în lipsa activității cerebrale a contribuit la dezvoltarea conceptului de „**moarte cerebrală**”.
- **Implementarea tipizării HLA ad hoc** și dezvoltarea **conceptului de moarte cardiacă/cerebrală** a făcut posibilă utilizarea organelor cadaverice, ceea ce a lărgit semnificativ numărul de organe accesibile pentru transplantare.
- **R. Swartz** și **W. Dameshek** au demonstrat efectul imunosupresor al **6-mercaptopurinei** la iepuri. **J. Murray** a fundamentat utilizarea preparatului la oameni (1960). **R. Calne** (1961) a demonstrat că **Azatioprina** este mai eficientă și are mai puține efecte adverse în comparație cu 6-mercaptopurina. **Th. Startzl** a demonstrat efectul pozitiv al corticosteroizilor asupra evoluției transplantului. **D. Hume** (1962-1964) a fundamentat științific și a demonstrat practic eficiența **tratamentului imunosupresor combinat cu Azatioprină + Prednisolon**.
- **Primul transplant reușit de la donator cadaveric** a avut loc în Boston în **1962**. Pentru alegerea recipientului a fost utilizată tipizarea HLA. Regimul imunosupresor combinat, bazat pe Azatioprină și Prednisolon, de asemenea a avut un rol important în reușita finală a operației.
- În fosta **Uniune Sovietică** primele transplantări renale reușite de la rude datează din anii **1965-1966**. Transplantul de la un donator viu – rudă apropiată – a fost efectuat de către academicianul **B. Petrovskii** (ICȘ Chirurgie clinică și experimentală al MS URSS), iar primul transplant cu rinichi de cadavru – de către **N. Lopatkin** în ICȘ Urologie al MS URSS. Către anii '70 în fosta Uniune Sovietică funcționau deja 12 centre de transplant renal.
- În **1972** biochimistul elvețian **J. Borel** a descoperit **Ciclosporina A**. Administrarea Ciclosporinei A a majorat rata de supraviețuire a transplantului hepatic timp de 1 an de la 18% până la 68%. **R. Calne** a demonstrat experimental efectul pozitiv al acestui medicament asupra alotransplantului la câini și a propus implementarea lui la oameni (începutul anilor '80).
- **Primul transplant reușit combinat cord + rinichi + ficat** a avut loc în **Pittsburgh** în **1989**. Pacienta a supraviețuit timp de 4 luni după transplant.

- **Primul xenotransplant reușit** (măduva osoasă roșie + rinichiul) de la babuină a avut loc în **1992 în Pittsburgh**. Pacientul a decedat peste 26 de zile din cauza complicațiilor infecțioase.
- **Transplantul combinat al tuturor organelor abdominale** (rinichi, pancreas, stomac, ficat, intestinul gros și subțire, artera iliaca) a fost efectuat pentru prima dată în **Miami în 1995** unui pacient cu sindrom Gardner.
- În **1999** savanții din Centrul Universitar Medical din Maryland (Baltimore) au elaborat un procedeu nou de evaluare a sensibilizării organismului pacientului – PRA (panel reactive antibodies). Nivelele înalte ale astfel de anticorpi contribuie la dezvoltarea rejetului acut și sunt depistate la circa 20% din candidați la transplant. Ei apar după transfuzii de sânge, sarcină, transplant în antecedente).
- Istoricii medicinei din SUA clasifică istoria transplantologiei moderne în următoarele perioade:
 - ✓ **Era experimentală** (1954-1962): transplantul renal a devenit o realitate din punct de vedere tehnic, dar, cu excepția transplantelor de la gemenii monovitelini, a avut un prognostic nefavorabil din cauza rejetului acut refractar la tratament (corticosteroizi, iradierea corpului);
 - ✓ **Era Azatioprinei** (1963-1982): elaborarea și implementarea practică a primei combinații reușite de medicamente imunosupresive (Azatioprină + Prednisolon). Supraviețuirea transplantului a atins 50% timp de un an și 25% timp de 5 ani;
 - ✓ **Era Ciclosporinei** (1984-1995): elaborarea și implementarea practică a „triadei clasice” de medicamente imunosupresive în transplantologie (Ciclosporina A + Azatioprină + Prednisolon), cu creșterea consecutivă a supraviețuirii de transplant renal până la 85% timp de 1 an. Incidența rejetului acut a scăzut de la 95% la 50%;
 - ✓ **Era regimului imunosupresor individualizat** (din 1996): apariția unui număr înalt de diferite preparate imunosupresive oferă posibilitate de individualizare a tratamentului, majorării numărului de candidați pentru transplant renal și utilizarea organelor de la donatori marginali. Supraviețuirea transplantului timp de 1 an atinge 90-95%, păstrarea funcției transplantului timp de 10 ani nu depășește 50%.
- La sfârșitul secolului XX – începutul secolului XXI au apărut următoarele facilități în domeniul transplantologiei:
 - ✓ Transplantul renal laparoscopic;
 - ✓ Ameliorarea tehnicii chirurgicale de transplantare. Utilizarea rinichilor de la donatori marginali, transplantarea simultană a celor 2 rinichi marginali;
 - ✓ Perfecționarea condițiilor și soluțiilor de păstrare a transplantului renal.
- **Imunosupresia posttransplant:**
- **Anii '50:** Începând cu anul 1950 în practica transplantologiei a fost introdusă imunosupresia, inițial bazată pe iradierea totală a corpului și administrarea dozelor mici de corticosteroizi (în total 12 operații). Rezultatele practice au fost, în general, nesatisfăcătoare. Doza recomandată de steroizi a fost ridicată.
- **Anii '60:** În 1959 R. Schwartz și W. Domueshek au propus înlocuirea iradierii totale a corpului cu administrarea 6-mercaptopurinei. Eficiența practică a acestei abordări a fost demonstrată în experiment pe câini. Utilizarea în practica medicală a diferitor regimuri de imunosupresie a dus la elaborarea primului regim imunosupresiv de succes în transplantologie bazat pe administrarea azatioprinei și prednisolonului. Această concluzie aparține lui J. Murray cu colab. (1963). Conceptul științific propus s-a dovedit fi un mijloc practic eficient pe parcursul anilor '60.

- **Anii '70:** Au fost propuși anticorpii policlonali tip globulină antilimfocitară (ex. Atgam®, Thymoglobulin®) pentru inducția toleranței imunologice și tratamentul rejetului acut de transplant renal.
- **Anii '80:** Sintetizarea și testarea practică a Ciclosporinei A (Sandimun®) (1981-1984). Elaborarea și implementarea practică a regimului clasic de triterapie (Ciclosporina A + Azatioprină + Prednisolon), care a majorat de 2 ori ponderea transplanturilor renale funcționale la sfârșitul primului an după transplant. Introducerea în practica medicală anticorpilor monoclonali tip OKT-3 (Orthoclone®) a majorat eficiența tratamentului de inducție și a redus numărul și severitatea efectelor adverse în urma tratamentului imunosupresor.
- **Anii '90:** Apariția preparatelor generice ale Ciclosporinei A (ex. Equoral®, Gengraf®) și formelor farmaceutice ale Ciclosporinei A originale (Neoral®) cu parametrii net mai stabili ai farmacocineticii. Drept rezultat s-a redus costul tratamentului imunosupresor și a sporit eficiența lui. Au fost elaborate preparate noi, care pot înlocui Ciclosporina A (Tacrolimus – Prograf®, Sirolimus – Rapamune®) și Azatioprina (Mycophenolat mofetil – Cellcept®), sunt mai eficiente ca imunosupresorii în comparație cu preparatele „clasice”, utilizate în transplant renal, și în același timp provoacă mai puține reacții adverse. Începutul utilizării regulate a tratamentului de inducție, care este efectuat cu preparatele sintetice de anticorpi (Basiliximab – Simulect® și Daclizumab – Zenapax®) cu micșorarea ulterioară a incidenței rejetului acut. Primele încercări de implementare practică a schemelor terapeutice cu doze mici de corticosteroizi, fără corticosteroizi sau cu abandonarea lor rapidă după transplant renal.
- **Începutul secolului XXI:** Conștientizarea necesității și implementarea activă în practică a profilaxiei complicațiilor infecțioase (ex. ganciclovir sau valganciclovir (Valcyte®) pentru prevenirea infecției citomegalovirotice). Sunt elaborate regimuri imunosupresive mono- și biterapeutice. Sunt implementate pe scară largă regimuri imunosupresive cu minimizarea utilizării inhibitorilor calcineurinei și corticosteroizilor după perioada de risc înalt al rejetului acut (2-3 luni după operația de transplant). Elaborarea regimurilor imunosupresive lipsite de inhibitorii calcineurinei și/sau corticosteroizi.
- **Agenți terapeutice noi:**
 - ✓ Campath 1H (anticorp anti-CD52) – reduce activarea și migrația limfocitelor și monocitelor;
 - ✓ Deoxispergualin – inhibă maturizarea limfocitelor B și T;
 - ✓ Everolimus – inhibitor al complexului TOR;
 - ✓ FTY-720 – promotorul migrației reversibile a limfocitelor din sângele periferic spre splină;
 - ✓ CTLA4-Ig – inhibitorul activării limfocitelor T.

5. Serviciul de dializă și transplant renal în Republica Moldova

- Prima ședință de hemodializă în insuficiența renală acută cu ajutorul aparatului АИП-60 a fost efectuată de **Prof. Solomon D. Goligorschi, Dr. Afanasie N.Tetradov și Dr.Mihail Chiroșca** pe data de **4 noiembrie 1962**.
- **Dr. Vladimir C. Punga** a introdus în practica medicală din Republica Moldova **dializa peritoneală** în anul **1963**.
- În perioada anilor **1974 -1980** la baza Spitalului Clinic Republican a fost aplicată hemodializa în IRA cu aparatele AIP-140 și Diahron-80.
- **Serviciul de Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova** și-a început activitatea în anul **1977**, odată cu inaugurarea edificiului nou al Spitalului Clinic Republican. Printre primii medici încadrați în secția Nefrologie Chirurgicală (prima denumire a secției) au fost **Adrian Tănase** (șef secție din 1977), **Victor Sagatovici, Maria Vizitiu, Nadejda Arsenii, Larisa Evdochimov, Nelli Cotulevici**. Serviciul nou creat a fost dirijat de șeful catedrei Urologie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, **conferențiarul Mihail Bîrsan**.
- Prima ședință de hemodializă în insuficiența renală cronică terminală cu aparatul АИП - 140 a fost efectuată de **Dr.Victor Sagatovici, Dr.Larisa Evdokimov și Dr.Adrian Tănase** în 1978.
- Pe dată de **1 ianuarie 1981** a fost creată prima **secție de Hemodializă**, care a fost utilată cu 8 aparate СГД-8 și 50 paturi staționare. Un an mai târziu secția este transformată în Centrul de Hemodializă și Transplant Renal al SCR. De la momentul fondării, această secție este condusă de **Dr. Adrian Tănase**. Din inițiativa medicului șef al Spitalului Clinic Republican, d-lui **Timofei Moșneaga**, au fost trimise la Moskova, Rusia, echipe complexe de specialiști pentru stagiere în domeniul dializei și transplantului renal (medici-urologi, nefrologi, laboranți, asistente medicale, ingineri).
- Pe dată de **4 martie 1981** s-a efectuat **prima hemosorbție** (hemocarboperfuzie) în Republica Moldova de către **Dr. Adrian Tănase**.
- Implementarea în practica medicală a hemodializei cronice a ridicat problema implementării și altor metode de substituție a funcției renale. Pe data de **17 septembrie 1982** a fost efectuată **prima analiză imunologică “cross-match”** între donator și recipient de către **Dr. Liana Kalinin**.
- În calitate de dezvoltare logică a spectrului întreg de modalități de substituție a funcției renale, pe dată de **25 septembrie 1982** s-a efectuat **primul transplant renal în Republica Moldova cu rinichi de la cadavru** în “moarte biologică”. La operație au participat chirurgii **Dr. Pavel I. Filipțev (Moskova), Dr. conf.Mihail R. Bârsan, Dr. A. Tănase și Dr. V. Sagatovici**. În același an a fost deschis Centrul de Transplant Renal al Spitalului Clinic Republican.
- Pe dată de **27 septembrie 1982** **Dr. Ian G. Moisiuk (Moskova) și Dr. Victor Sagatovici** au efectuat prima prelevare de rinichi de la un cadavru în “moarte biologică”.
- În anul **1983** pentru prima dată în practica medicală a Republicii Moldova au fost implementate metodele noi de detoxicare extracorporală: **plasmafereză, limfocitofereză și iradierea sângelui cu raze ultraviolete**. Aceste metode au putut fi implementate datorită activității **Dr. Victor Sagatovici, Dr. Ghenadie Chiriac și Dr. Gheorghe Boțan**.
- Între anii 1983-1989 serviciul de Hemodializă și Transplant Renal a cunoscut o dezvoltare rapidă: în Spitalul Clinic Republican a fost instalat cel de-al 2-lea sistem de dializă СГД-8, au fost montate aparatele СГД-1Б (1), Gambro (2), Fresenius (2) și sistemul de epurare a apei Millipore-250.

- Cu anul 1986 se datează implementarea dializei peritoneale semicontinue de către Dr. Victor Sagatovici.
- Pe dată de **7 iulie 1987** pentru prima dată în Republica Moldova în regimul complex imunodepresiv al **transplantului renal** este folosită **Ciclosporina-A** (Dr. A. Tănase).
- Pe parcursul primilor ani de independență (**1991-1994**) Serviciul de Dializă și Transplant renal s-a dezvoltat în continuare: **s-au deschis secții noi de Hemodializă** în Spitalul Clinic Municipal nr. 3 în Chișinău (8 aparate СГД - 8), în Spitalul municipal Bălți (8 aparate СГД- 8), a fost instalat un aparat de dializă la Centrul Mamei și Copilului.
- Pe parcurs s-au implementat și unele metode noi de diagnostic: pe dată de 23 martie 1992 a fost efectuată prima biopsie extrafină prin aspirație a transplantului renal, iar pe dată de 10 februarie 1994 – prima biopsie prin puncție a transplantului renal de către Dr. Adrian Tănase.
- În ianuarie **1998 a fost reînviat Centrul de Dializă și Transplant Renal din Spitalul Clinic Republican** prin instalarea a 10 aparate Fresenius 4008B și a sistemului de purificare RO-700.
- Prima prelevare de rinichi de la donator cadavru în “moarte cerebrală” a fost efectuată de Prof. Dr. Adrian Tănase, Dr. Igor Codreanu și Dr. Victor Reaboi pe dată de **10 decembrie 2000**.
- Primul transplant renal reușit cu rinichi de la donator în viață de la mamă a fost efectuat de Prof. Dr. Adrian Tănase pe dată de **4 decembrie 2001**.
- Pe dată de **27 martie 2001** s-a deschis **Centrul Municipal de Dializă în Spitalul Clinic de Urgență, or.Chișinău**, utilat cu 8 aparate Fresenius. În anul 2001 a fost închisă secția de Dializă din Spitalul Clinic Municipal nr.3.
- În anii **2003-2004** s-a efectuat **reutilizarea cu aparataj modern** Fresenius a secțiilor de Hemodializă din Spitalul Clinic Republican (20 aparate Fresenius) și Spitalul Municipal Bălți (10 aparate Fresenius).
- În **2004** este deschisă **secția de Hemodializă în or.Comrat**, utilată cu 6 aparate Fresenius.
- În **2005** a fost deschisă secția de **Hemodializă pentru copii în ICȘOSM și C**, care dispune de 5 aparate Fresenius.
- În **2006** sunt instalate 8 aparate suplimentare de hemodializă în Centrul Municipal de Dializă cu atingerea capacității totale de 16 aparate Fresenius.
- Cu anul **2007** se datează implementarea **dializei peritoneale ambulatorii (CAPD)** în Centrul de Dializă și Transplant Renal de către Prof. Dr. Adrian Tănase, Dr. Sergiu Gaibu și Dr. Natalia Cornea.
- În anul **2007** au fost instalate încă 5 aparate de hemodializă în Spitalul Clinic Municipal Bălți, până la capacitatea totală de 15 aparate de dializă.
- În anul **2008** au fost deschise **2 secții noi de dializă: în Spitalul Cahul** (5 aparate de hemodializă) pe dată de 03.2008 și în **Spitalul Clinic Municipal “Sfânta Treime” or. Chișinău** pe dată de 01.12.2008 (5 aparate de hemodializă);
- În anii 2008-2009 au fost elaborate Protocoalele Clinice Naționale în managementul insuficienței renale acute și insuficienței renale cronice terminale sub dializă cu participarea Prof. Dr. Adrian Tănase, Dr. Petru Cepoida, dr.șt.med., Dr. Larisa Evdochimov, Dr. Natalia Cornea, Dr. Elena Maximenco, as. Galina Tulatos.
- Perspectiva pentru anii **2009-2010** prevede **deschiderea a 2 secții noi de dializă în Spitalul Raional Ungheni** și în unul din raioanele de nord ale republicii (câte 5 aparate de dializă).
- **Au trecut peste 46 de ani** de când pe 4.11.1962 a fost efectuată prima ședință de hemodializă în Republica Moldova unui pacient cu Insuficiență Renală Acută de către Prof. S.Goligorschi, Dr. A.Tetradov, Dr.M.Chiroșca. Pe parcursul acestor ani au fost deschise **7 secții** de dializă cu

72 de aparate „rinichi artificial”, la care se tratează anual peste **400 de pacienți, ceea ce reprezintă 111,3 de pacienți la 1 mln locuitori, necesitățile populației Republicii Moldova fiind de 2 ori mai mari.** În anul 2008 tratament prin hemodializă cronică în decursul anului au primit 419 pacienți. Procedura de substituție cronică a funcției renale prin hemodializă în 2008 au început-o 104 pacienți noi, iar prin dializă peritoneală – 2 pacienți; au fost tratați 49 pacienți cu insuficiență renală acută severă. În total pe republică au fost efectuate 37635 ședințe hemodializă și 230 ședințe hemofiltrare. La pacienții cu insuficiență renală acută au fost efectuate 410 de ședințe de hemodializă. Luând în considerare rezultatele funcționării tuturor centrelor de dializă, letalitatea pacienților aflați la dializă cronică a constituit 9%, iar a pacienților cu insuficiența renală acută tratați prin dializă – 28% (*tabelul 1, figurile 1-4 și 10-13*).

- Datorită perfecționării aparatajului medical instalat, aplicării concentratelor uscate în pregătirea soluției de dializă, epurării mai performante a apei pentru soluția de dializă, utilizării filtrelor de dializă high-flux, îmbunătățirii asistenței medicale și tehnice în domeniul tratamentului prin dializă, s-a majorat considerabil rata de supraviețuire a pacienților cu insuficiență renală cronică terminală, tratați prin diferite modalități de substituție a funcției renale. Majoritatea pacienților tratați prin hemodializă programată în cadrul Centrului de Dializă și Transplant Renal al SCR sunt persoane apte de muncă – 85%.
- **În prezent Centrul de Dializă și Transplant Renal** dispune de aparataj modern de dializă care corespunde exigențelor și cerințelor de ultimă oră (sistem de epurare a apei, aparate de dializă Fresenius 4008 B, S, mixere). Pe parcursul activității Centrului de Dializă al IMSP SCR au fost tratați în total **1181 de pacienți cu insuficiență renală cronică terminală și 529 de pacienți cu insuficiență renală acută.** Numărul total de pacienți tratați anual este în creștere permanentă de la **42 la 161** de pacienți. Simultan s-a mărit și numărul total de ședințe de detoxicare extracorporală (hemodializă, dializă peritoneală, hemofiltrare, hemosorbție) de la **1251** în anul **1981** până la **16018** la finele anului **2008**. Letalitatea pacienților aflați la dializă s-a redus de circa 10 ori în comparație cu primii ani de activitate. În Centrul de Dializă și Transplant Renal au fost efectuate **265** operații de transplant renal (*tabelul 6*).
- Printre pacienții dializați în Centrul de Dializă și Transplant Renal predomină bărbații (66,1%). Pe parcursul activității Centrului rămân aproape constanți indicii repartizării conform etiologiei insuficienței renale cronice: primul loc îl ocupă glomerulonefritele cronice – 50,4%, urmate de pielonefrita cronică – 18,4%. Nefropatiile congenitale și ereditare prezintă o pondere relativ sporită printre pacienții tratați: polichistoza renală – 12%, sindromul Alport – 4,8%, malformațiile congenitale ale sistemului uropoietic, complicate cu pielonefrita cronică – 3,2% pacienți. Nefropatia diabetică este cauza insuficienței renale cronice terminale la 4,8% pacienți dializați. Nefrolitiaza cu dezvoltarea pielonefritei cronice secundare și avansarea bolii cronice de rinichi până în stadiul insuficienței renale cronice terminale este înregistrată la 3,2% pacienți. Alte patologii (glomerulonefrita rapid progresivă, maladiile de sistem, etc.) sunt responsabile pentru 2,4% pacienți. Discrepanța în spectrul etiologic al insuficienței renale cronice terminale decurge din posibilitățile limitate de aplicare a tratamentului cronic de substituție renală pacienților cu diabet zaharat în Republica Moldova (deficitul locurilor de dializă). Majoritatea pacienților, diagnosticați cu pielonefrită cronică, au suferit de HTA în perioada predialitică, care este considerată maladie de bază în țările anglosaxone (*figura 5*).
- Vârsta medie a pacienților (M+DS) la finele anului 2008 în Centrul de Dializă și Transplant renal a fost 44,6±13,5 ani, vârsta medie a bărbaților fiind de 44,5±13,0 de ani, iar a femeilor –

de $44,8 \pm 14,4$ ani. Pe parcursul ultimului deceniu vârsta medie a pacienților, aflați la dializă cronică s-a majorat statistic semnificativ, cu 7,2 ani. În Centrul nostru este înregistrată următoarea repartizare a pacienților conform vârstei (în baza clasificării OMS): < 25 de ani – 7,1%, 26-24 de ani – 44,9%, 46-60 de ani – 37,8% și peste 60 de ani – 10,2%. Durata medie a aflării la dializă programată ($M \pm DS$) este $4,72 \pm 3,57$ ani, fiind mai mică pentru bărbați – $4,58 \pm 3,65$ ani în comparație cu femeile – $5,17 \pm 3,54$ ani. La finele anului 2008 timp de un an s-au aflat la dializă 20% pacienți, 2-5 ani – 44% pacienți, 6-10 ani – 28,8% pacienți și > 10 ani – 7,2% pacienți (*figurile 6 și 7*).

- Pentru pacienții tratați prin dializă cronică este caracteristică normalizarea hemodinamicii: dacă pînă la inițierea hemodializei > 90% din pacienți au suferit de HTA, ponderea lor s-a micșorat semnificativ după inițierea tratamentului de substituție renală. Actualmente 48,4% din pacienți au TA normală, 25% suferă de HTA gr. I, 20,1% - de HTA gr. II și numai 6,5% - de HTA gr. III.
- Lipsa programată a tratamentului cu eritropoietină este reflectată în ponderea sporită a pacienților anemici: hemoglobină normală este înregistrată numai la 7% pacienți, anemie gr. I este diagnosticată la 35,7% pacienți, anemie gr. II – la 41,7% pacienți și anemie gr. III – la 15,6% bolnavi (*figura 8*).
- Hepatitele cronice virale reprezintă o problemă importantă la pacienții dializați. Pe parcursul ultimului deceniu s-a micșorat semnificativ numărul pacienților cu hepatită cronică virală B, în schimb ponderea pacienților cu hepatită cronică virală C este în creștere. La momentul actual infecțiile cronice hepatice virale lipsesc numai la 36,8% pacienți. Infecția cronică hepatică virală C este diagnosticată la 50% din pacienți, infecția cronică hepatică virală B – la 7,5% pacienți, coinfecție – încă la 5,7% din pacienții dializați (*figura 9*).
- În *tabelele 3, 4 și 5* sunt analizați unii indici de activitate ai Centrului de Dializă a SCR în perioada anilor 1979-2004 în urma tratamentului a 464 de pacienți cu insuficiența renală acută (etiologia IRA, complicațiile înregistrate, cauza decesului).
- În Centrul de Dializă și Transplant Renal al SCR în diverse perioade au activat așa specialiști ca **Victor Sagatovici**, doctor în medicină, **Arcadie Sapojnicov**, doctor în medicină, **Veniamin Hardac**, doctor în medicină, **Nelli Cotulevici**, doctor în medicină, medicii de categorie superioară **Victor Reaboi**, **Dumitru Mastak**, **Ghenadie Chiriac**, **Gheorghe Boțan**, **Eduard Eșanu** ș.a. În prezent, alături de colaboratorii care au stat la baza creării serviciului, își continuă activitatea dr.hab.șt.med., profesorul universitar **Adrian Tănase**, șeful Centrului, **Larisa Evdochimov** și medicul-laborant **Liliana Kalinin**. În Centru activează cu succes următoarele generații de specialiști – medicii-laboranți **Vera Sali** și **Natalia Isac**, medicii **Igor Codreanu**, **Grigore Romanciuc**, **Sergiu Gaibu**, **Dorin Visterniceanu**, **Natalia Cornea**, **Petru Cepoida**, doctor în medicină.
- Colaboratorii Centrului au participat activ la crearea noului proiect al Legii „Privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane”, care a fost adoptat de Parlamentul R.Moldova în luna martie 2008.
- Centrul de Dializă și Transplant Renal colaborează destul de intens cu diferite organizații internaționale, printre care Asociația Europeană de Urologie, Asociația Europeană de Dializă și Transplant, Asociația Internațională de Nefrologie, cu multe Centre specializate din Italia, Belgia, Spania, Germania, România, Rusia, Belarusi, etc.

Indicii activității Serviciului de Dializă din RM în anul 2008

Indicii	IMSP SCR	IMSP CNP ȘMU	IMSP Spitalul muni- cipal Bălți	IMSP Spitalul Comrat	IMSP ICȘOS M și C	IMSP Spitalul Cahul	IMSP Spitalul Municipal „Sfânta Treime”	În total, (mediile)
Numărul aparate (locuri) dializă	20	16	15	6	5	5	5	72
Nr. pacienților cu I.R.C. la dializă, inclusiv: - la 31.12.2008	126	63	72	32	22	12	7	366
- total in 2008	162	76	86	34	34	20	7	419
Noi pacienți incluși in 2008	28	13	28	11	10	12	2	104
Nr. pacienților cu I.R.A.	22	9	12	-	4	1	1	49
În total ședințe hemodializă	15418	7617	7059	4070	2503	920	90	37635
În total ședințe Hemofiltrare	170	60	-	-	-			230
În total ședințe HD, HDF, HF	15588	7660	7059	4070	2478	920	90	37865
În mediu ședințe efectuate la un pacient pe an	123,4	121,0	110,6	119,7	112,6	83,6	12,8	
Numărul ședințe în I.R.C.	15413	7557	6914	4070	2456	916	72	37455
Numărul ședințe în I.R.A.	175	43	145	0	25	4	18	410
Au decedat pacienți cu IRC la dializă	12	8	6	2	4	6	-	38 (9,0%)
Au decedat pacienți cu IRA la dializă	8	5	1	-	-	-	-	14 (28,0%)

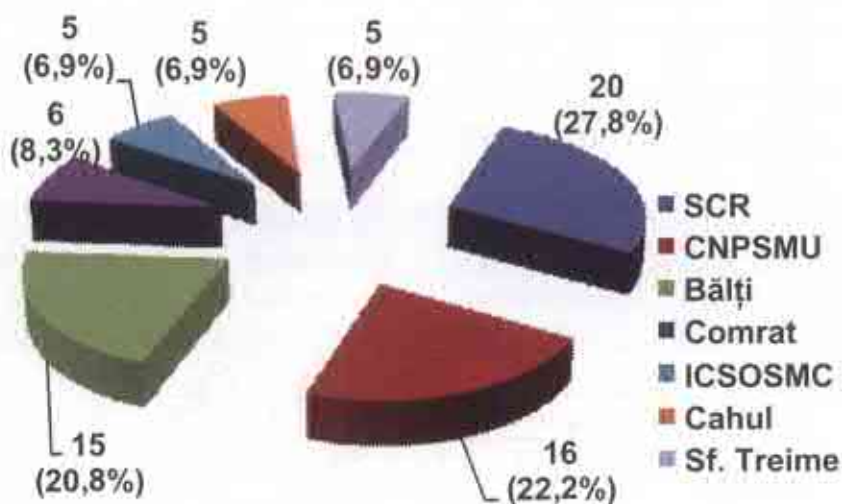


Figura 1. Repartizarea aparatelor de dializă printre centrele de dializă din Republica Moldova la finele anului 2008 (n=72)

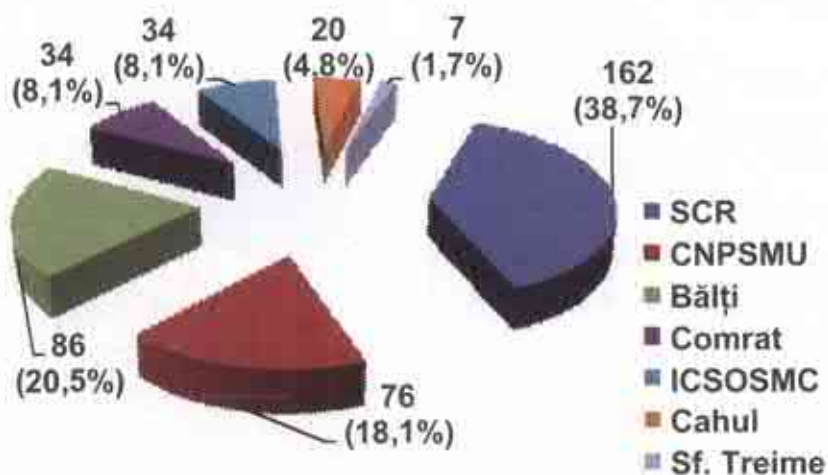


Figura 2. Repartizarea pacienților tratați prin dializă în centrele de dializă din Republica Moldova în decursul anului 2008 (n=416)

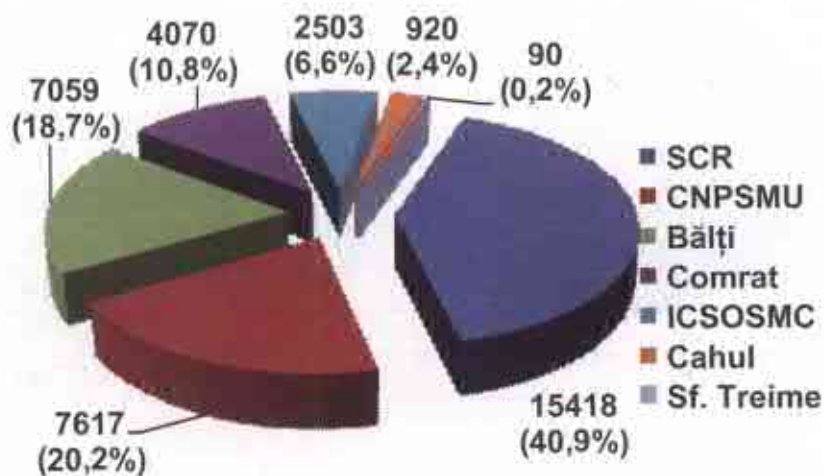


Figura 3. Numărul sesiunilor de dializă/hemofiltrare/hemodiafiltrare în centrele de dializă din Republica Moldova la finele anului 2008 (n=37757)

Tabelul 2.

*Indicii activității Centrului de Dializă al SCR între anii 1981-2008
(tratamentul IRC terminale)*

Anul	Total pacienți cu IRC terminală	Pacienți primari cu IRC terminală	Decedați, cu IRC terminală	Letalitatea la dializă a pacienților cu IRC (%)	Ședințe hemodializă la pacienții cu IRC terminală
1981	42	39	20	47.6	1251
1982	59	41	31	52.5	1646
1983	74	48	33	44.5	2762
1984	88	68	42	47.7	3082
1985	100	70	43	43	3732
1986	97	67	42	43.3	4314
1987	98	52	30	30.6	5740
1988	99	42	20	20.2	5545
1989	126	68	36	28.5	6230
1990	143	76	34	23.7	8000
1991	132	51	24	18.2	9000
1992	113	41	19	16.8	8867
1993	106	40	15	14.1	8738
1994	106	38	20	19.6	7400
1995	121	47	11	9	8070
1996	90	33	6	6.6	8600
1997	103	38	7	6.8	8356
1998	111	38	10	9	8684
1999	108	24	17	15.7	9003
2000	108	23	10	9.2	8848
2001	125	41	19	15.2	9443
2002	111	29	9	8.1	9768
2003	113	28	6	5.3	10525
2004	119	23	7	5.8	11869
2005	127	25	9	7	13020
2006	131	31	6	4.58	13528
2007	146	32	9	6,2	15324
2008	161	28	14	8,7	16018
Total	3057	1181	549	18	227363

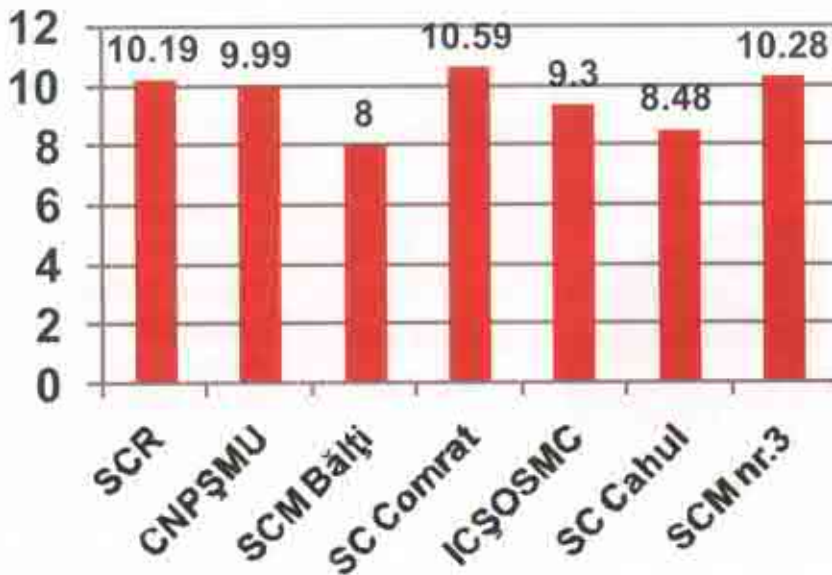


Figura 4. Numărul de ședințe de dializă cronică pe un pacient pe lună în centrele de dializă din Republica Moldova pe parcursul anului 2008

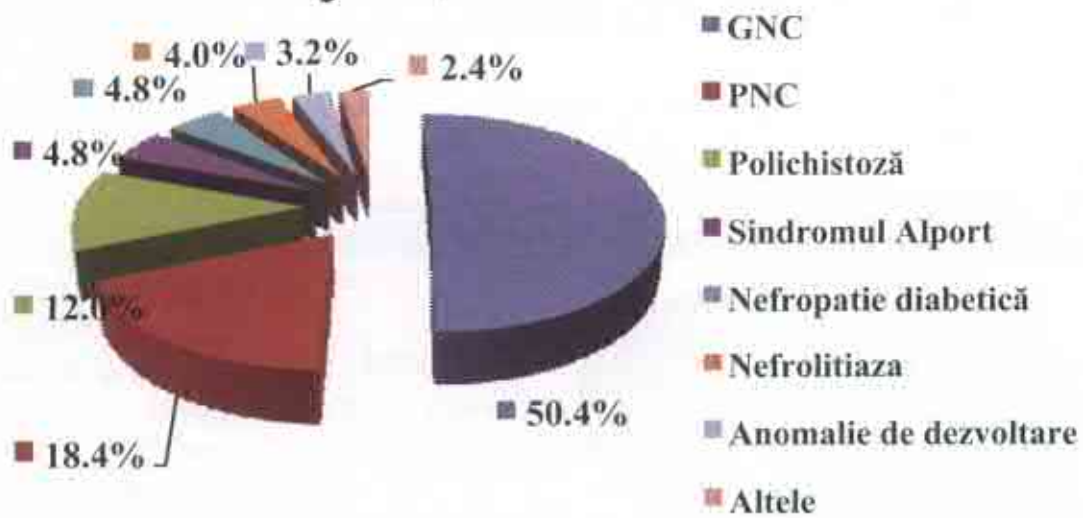


Figura 5. Repartizarea pacienților conform etiologiei insuficienței renale cronice terminale în Centrul de Dializă și Transplant renal la finele anului 2008 (n=127)

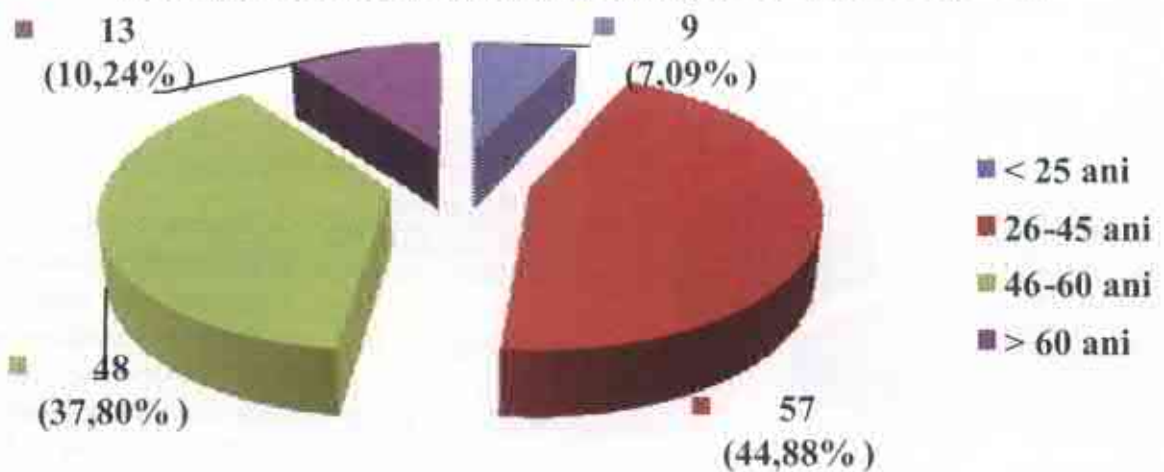


Figura 6. Repartizarea pacienților conform vârstei (clasificarea OMS) în Centrul de Dializă și Transplant renal la finele anului 2008 (n=127)

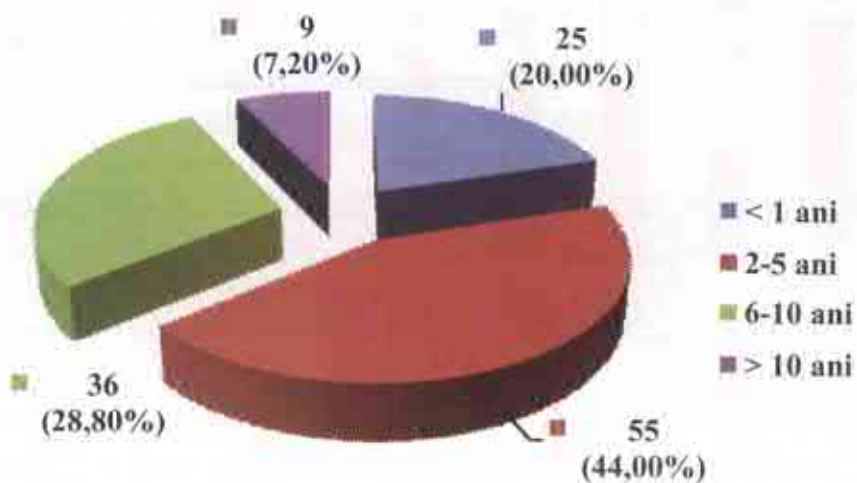


Figura 7. Repartizarea pacienților conform duratei tratamentului de substituție renală în Centrul de Dializă și Transplant Renal la finele anului 2008 (n=127)

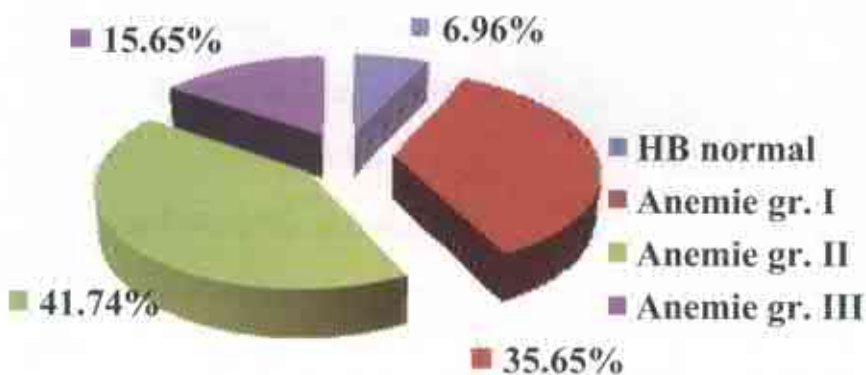


Figura 8. Repartizarea pacienților conform gradului de anemie în Centrul de Dializă și Transplant Renal la finele anului 2008 (n=127)

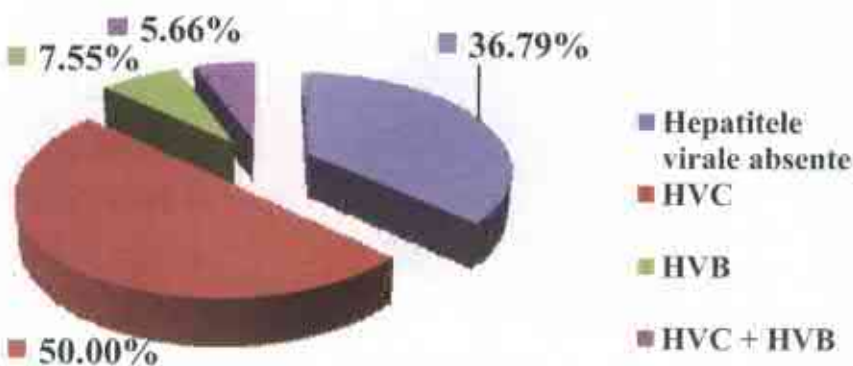


Figura 9. Repartizarea pacienților conform prezenței infecțiilor cronice hepatice virale în Centrul de Dializă și Transplant Renal la finele anului 2008 (n=127)

Tabelul 3.

**Structura etiologică a pacienților cu insuficiență renală acută,
Centrul de Dializă și Transplant Renal (1979-2004)**

Etiologia IRA	Nr	%
Șoc de diferite etiologii	72	15,5
Intoxicații exogene	66	14,2
Patologie obstetrico-ginecologică	51	11
Diselectrolitemii	46	9,9
Nefrite interstițiale acute	35	7,5
Sepsis	34	7,3
IRA obstructivă	27	5,8
Crush-syndrom, sindromul pozițional	26	5,6
Pielonefrită acută	22	4,7
Leptospiroză	20	4,3
Hipovolemie	19	4,1
Sindrom hepato-renal	10	2,2
Glomerulonefrita acută	9	2
Alte cauze	27	5,9
Total	464	100,0

Tabelul 4.

Structura complicațiilor înregistrate în IRA, Centrul de Dializă și Transplant Renal (1979-2004)

Complicațiile IRA	Nr	%
Hepatite, insuficiență hepatică	50	19,6
Pneumonii	46	18,1
Hemoragii	36	14,2
Sepsis	22	8,7
Edem pulmonar	10	4
Sindromul CID	9	3,5
Insuficiență cardiovasculară	7	2,8
Pericardită uremică	6	2,3
Pielonefrită acută	6	2,3
Peritonită	5	2
Arsura stomacului/esofagului	4	1,6
Comă uremică	3	1,2
Tromboze vasculare	3	1,2
Alte complicații	47	18,5
Total	254	100,0

Tabelul 5.

Structura decedaților în IRA conform etiologiei, Centrul de Dializă și Transplant Renal (1979-2004)

Complicațiile IRA	Nr	%
Intoxicații exogene	30	25
Șoc de diferite etiologii	30	25
Sepsis	20	16,6
Patologie obstetrico-ginecologică	9	7,5
Leptospiroză	9	7,5
Nefrite interstițiale acute	8	6,7
Sindrom hepato-renal	6	5
Diselectrolitemii	3	2,5
Alte cauze	5	4,1
Total	120	100,0

Actele legislative și normative în domeniul activității

Centrul de Transplant Renal al SCR în perioada anilor 1982-1999

- Ordinul Ministerului Sănătății al URSS nr.153 din 22 februarie 1982 despre “Dreptul de prelevare și conservare a rinichilor pentru transplant”.
- Hotărârea Prezidiului Consiliului Științific al Academiei de Științe a URSS din 29 iunie 1982 despre “Dreptul de a efectua operațiile transplant renal în Spitalul Clinic Republican al Ministerului Sănătății R.Moldova”.
- Ordinul Ministerului Sănătății al URSS despre “Aprobarea instituțiilor medicale din R.Moldova unde se permite prelevarea rinichilor de la cadavru pentru transplant”.
- Ordinul MS R.Moldova nr.563 din 13.08.1982 despre “Crearea Centrului Transplant Renal în R.Moldova”
- Regulamentul Centrului Transplant Renal;
- Regulamentul instituțiilor cu drept de prelevare a organelor;
- Consiliul de conducere al Centrului Transplant Renal;

Activitatea Centrului Transplant Renal al SCR în perioada anilor 1982-1999

- Donatori potențiali examinați – 301
- Efectuate prelevări de rinichi de la cadavru în “moarte biologică” – 196
- Nr. operații transplant renal – 242
 - inclusiv retransplanturi – 15
- Bărbați – 171 (70,7%)
- Femei – 71 (29,3%)
- Vârsta medie – $32,6 \pm 6,0$ ani (15-60)
- Durata tratamentului cu dializă până la transplant – $13,0 \pm 2,6$ luni (0-72)

Tabelul 6.

Activitatea Centrului Transplant Renal al SCR în perioada anilor 1982-1999

Anii	Nr. operații (numai rinichi donator de la cadavru în „moarte biologică”)	Supraviețuirea transplantului în decurs de 12 luni
1982-1991	138	61% (84)
1992-1999	104	85,6% (89)
În total – 242		

Legea Republicii Moldova “Privind transplantul de organe și țesuturi umane”

Nr.473-XIV (adoptată la 25 iunie 1999)

- Ordinul Ministerului Sănătății R.Moldova nr. 297 din 16 decembrie 1999 (Înregistrat la Ministerul Justiției la 26.02.2000) – Despre aplicarea legii “Privind transplantul de organe și țesuturi umane” în Republica Moldova
- În conformitate cu Legea Republicii Moldova nr.473-XIV din 25 iunie 1999 “Privind transplantul de organe și țesuturi umane”, capitolul V, art.18, au fost aprobate:
 - Instituțiile medicale în care se permite efectuarea transplantului de organe și țesuturi umane.
 - Instituțiile medicale din Republica Moldova cu dreptul de prelevare și conservare a organelor și țesuturilor umane de la cadavru pentru transplant.
 - “Instrucțiunea cu privire la confirmarea decesului în baza constatării morții ireversibile a creierului (moarte cerebrală)”.

- "Certificatul de constatare a decesului în baza morții cerebrale".
- "Certificatul de prelevare a organelor și țesuturilor umane de la cadavru pentru transplant în baza morții cerebrale".
- "Instrucțiunea cu privire la transplantarea organelor și țesuturilor umane prelevate de la donatorul în viață".
- "Certificatul de prelevare a organelor și țesuturilor umane de la donatorul în viață pentru transplant".

**Rezultatele activității Centrului Transplant Renal în perioada anilor 2000-2008
(după adoptarea legii transplantului de organe din 1999)**

- În total prelevări de rinichi în "moarte cerebrală" - 4
- În total operații Transplant Renal cu rinichi de cadavru - 6
- În total prelevări de rinichi de la donator înrudit - 15
- Operații transplant renal cu rinichi de la donator înrudit - 15
- În total operații Transplant renal în decurs de 7 ani - 21

Legea R. Moldova nr.42 din 06.03.2008 "Privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane", publicată pe 25.04.2008 în Monitorul Oficial, nr. 81, art nr. 273. Data intrării în vigoare : 25.10.2008

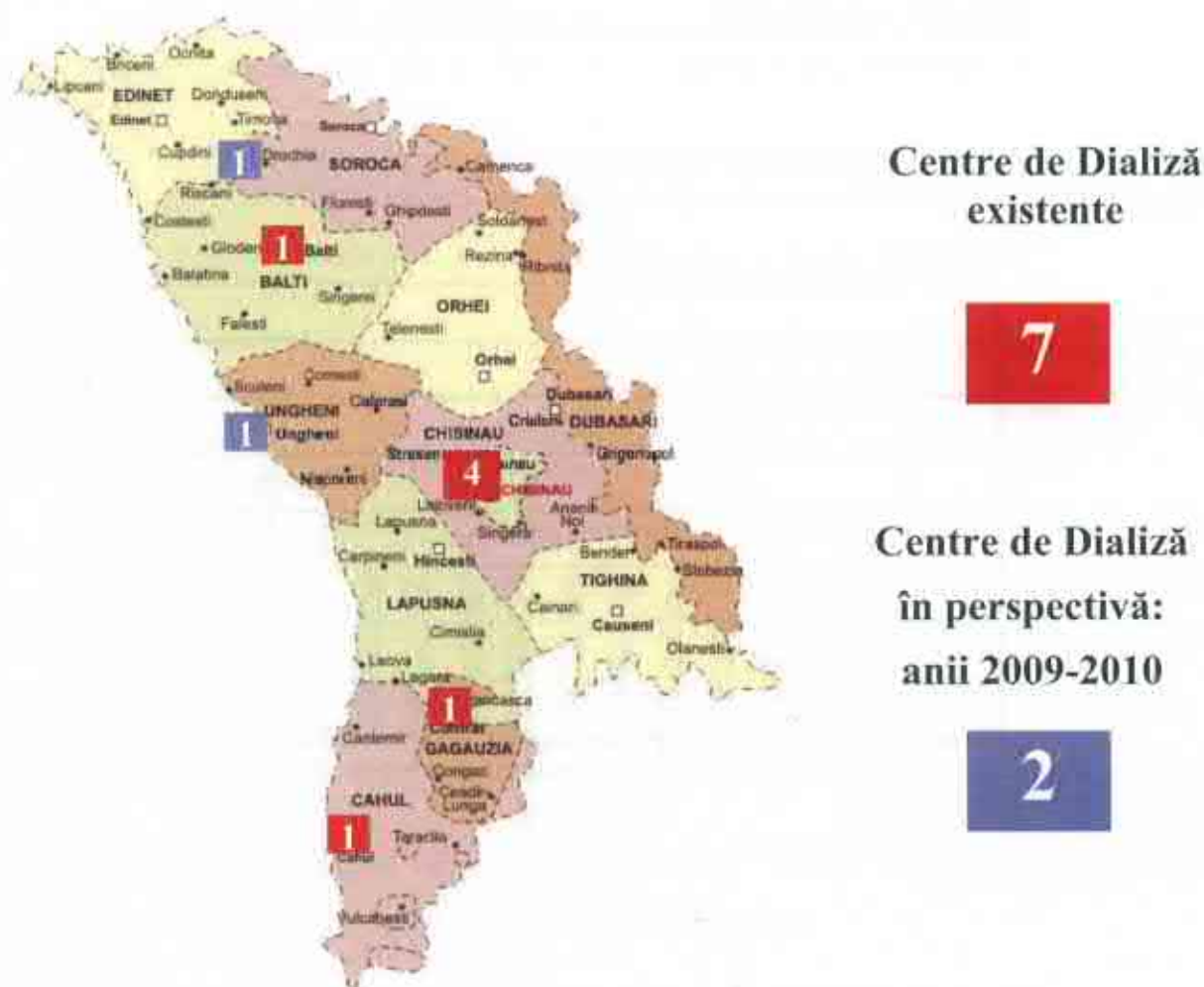


Figura 10. Serviciul de Dializă din Republica Moldova la începutul anului 2009

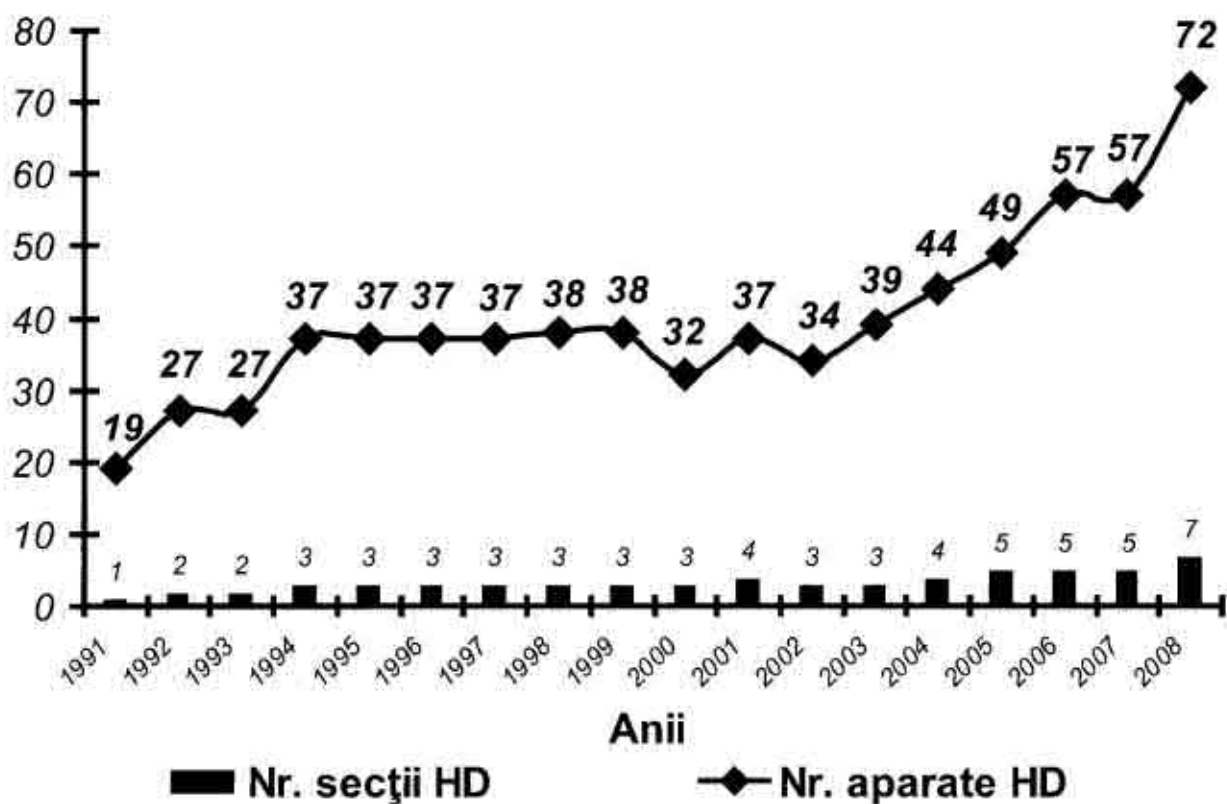


Figura 11. Statistica Serviciului de Dializă din Republica Moldova:
Dinamica secțiilor și nr. de aparate "rinichi artificiali"

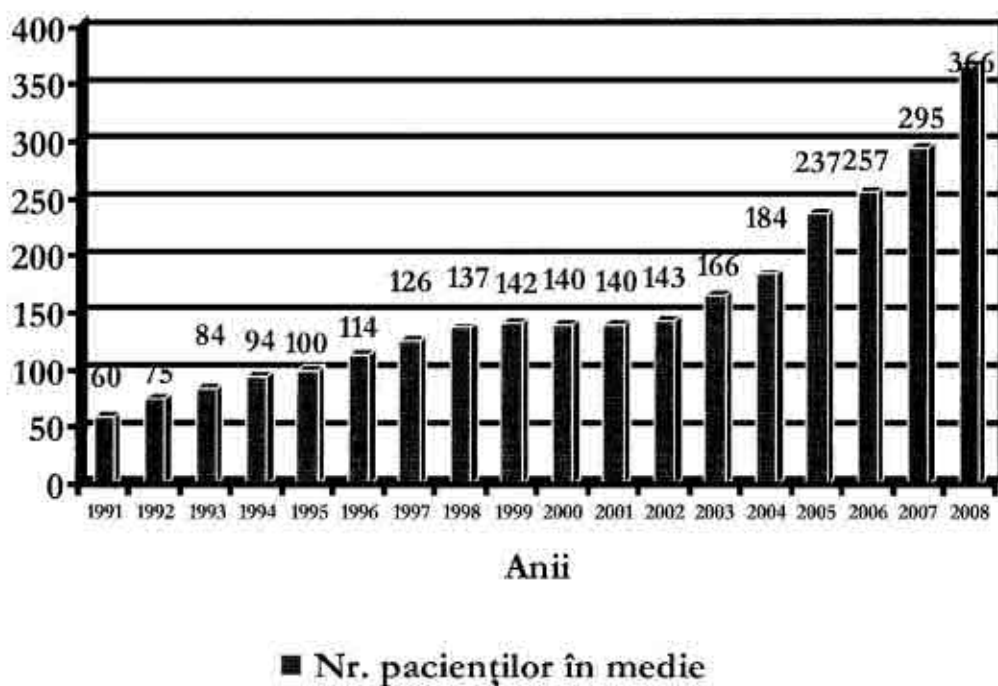


Figura 12. Statistica Serviciului de Dializă din Republica Moldova:
Numărul pacienților tratați în medie pe an

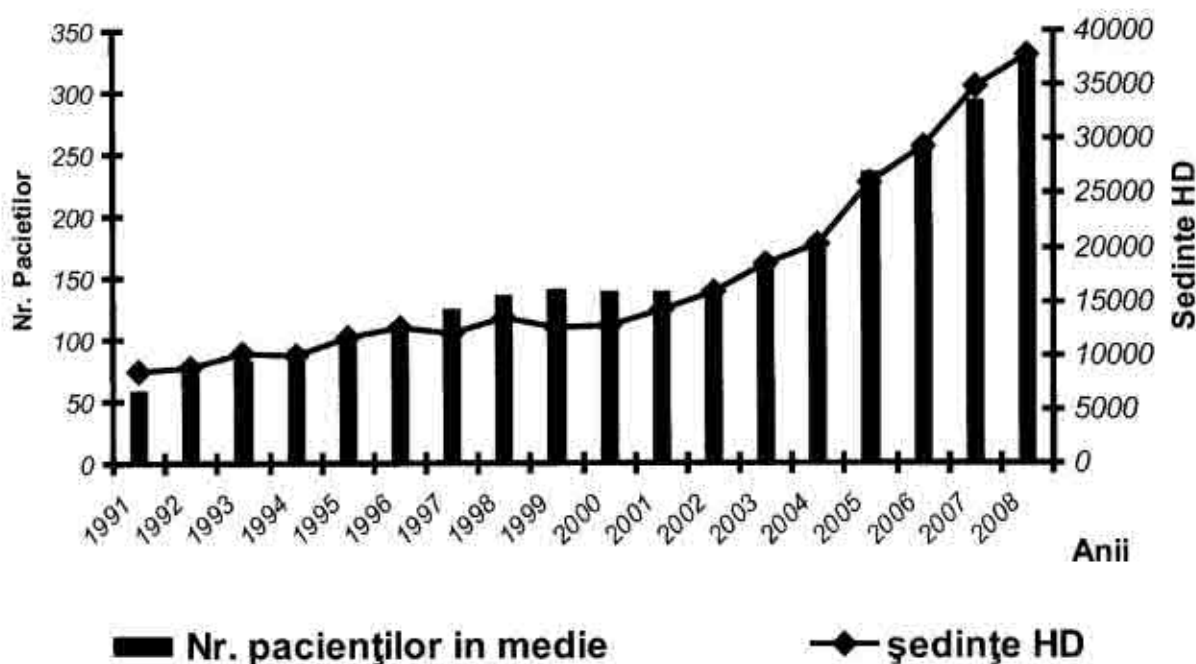


Figura 13. Statistica Serviciului de Dializă din Republica Moldova: Numărul pacienților tratați în medie pe an și numărul de ședințe HD efectuate

Tabelul 7.

Terapia Renală de Substituție în R.Moldova la finele anului 2007

Populația țării, mln	Nr. secții / aparate HD	Pacienți tratați în medie cu HD		Pacienți în viață cu transplant renal (Tx)		Terapia Renală de Substituție	
		În total	La 1 mln de locuitori	În total	La 1 mln de locuitori	În total	La 1 mln de locuitori
3,5811	7 / 72	366	102,2	32	8,9	398	111,2

- Notă:**
- Necesitatea în Terapia Renală de Substituție în IRC în R.Moldova este de 212 pacienți/mln de locuitori;
 - În anul 2008 acest indice a fost 111,2 pacienți /1 mln, sau 52,45 % din necesar.

Un colaj de fotografii cu personalități și imagini în care este reflectată evoluția dezvoltării serviciului de Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova



Figura 14. Împreună cu prof.Pavel I.Filipțev (Moskova)



Figura 15. De la stînga la dreapta – Ian G.Moisiuk (Moskova), V. Sagatovici, A.Tănase



Figura 16. Aparatul exsovietic pentru dializă CГД



Figura 17. Aparatul exsovietic pentru dializă CГД-8 în timpul ședinței de hemodializă



*Figura 18., Anul 1978. O ședință de hemodializă la aparatul Duaxron-80.
Șeful catedrei conferențiarul M.Bârsan și Dr.V. Sagatovici*



Figura 19. Împreună cu colegul de „meserie” Victor Sagatovici



Figura 20. *Împreună cu Profesorul Nicolae Ursea, România (din dreapta)*



Figura 21. *Împreună cu academicianul N.A.Lopatkin, Rusia (în mijloc)*



Figura 22. De la stânga, la dreapta: Medici urologi-transplantologi Prof. V.Pilotovici (Minsk), Prof. P.Drăgan (Timișoara), Prof.E.Baran (Kiev)



Figura 23. Alături de prof. Irina E.Tareeva (Moskova) la un congres internațional de specialitate



*Figura 24. Un grup de participanți
la Congresul Asociației Europene de Dializă și Transplant Renal*



Figura 25. Alături de Prof. Ioanel Sinescu (București), Președintele Asociației Române de Urologie (în centru), și Prof. Florin Miclea (Timișoara)



Figura 26. Profesorul V. Pilotovici (Minsk) în vizită la Centrul de Dializă și Transplant Renal



**Figura 27. Profesorul C. Gurevici (Saint-Petersburg)
în vizită la Centrul de Dializă și Transplant Renal**



Figura 28. Profesorul J.P.Squifflette (Belgia) în vizită la Chișinău



*Figura 29. Dr.Veniamin Hardak (Israel) în vizită la foștii colegi
din Centrul de Dializă și Transplant Renal*



Figura 30. Șeful catedrei M.Bârsan, șeful secției A.Tănase înainte de o intervenție chirurgicală (1983)



Figura 31. Foștii colegi ai Centrului de Dializă și Transplant renal – participanții la congresul IV de urologie din RM. De la stânga la dreapta - Nely Kotulevici (Ucraina), Arcadie Sapojnikov (Rusia), Dumitru Mastac (Chișinău).



Figura 32. Colectivul Centrului de Dializă și Transplant Renal al SCR, anul 1987



Figura 33. Colectivul Centrului de Dializă și Transplant Renal, anul 1998



Figura 34. Colectivul de medici ai Centrului de Dializă și Transplant Renal al SCR, anul 2007



Figura 35. Colectivul Catedrei Urologie și Nefrologie Chirurgică USMF „N.Testemițanu”, anul 2007



Figura 36. Centrul de Dializă și Transplant renal, IMSP SCR



Figura 37. Centrul de Dializă și Transplant renal, IMSP SCR



Figura 38. Centrul de Dializă și Transplant renal, IMSP SCR



Figura 39.
*Centrul de Dializă
în IȘCOSM și C*

Figura 40.
*Pacienții la tratament
în Centrul de Dializă
în IȘCOSM și C*



Figura 41.
*Centrul de Dializă
în SCM Bălți*

Figura 42.
*Colaboratorii
Centrului de Dializă
în SCM Bălți*



BIBLIOGRAFIE

1. Blagg C., *The Early History of Dialysis for Chronic Renal Failure in the United States: A View From Seattle* // American Journal of Kidney Diseases, Vol 49, No 3 (March), 2007: pp 482-496;
2. Drukker W., *Haemodialysis: a historical review* // In: Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis (ed. by JF Maher), third edition - updated and enlarged, 1989, pp 20-86;
3. Hamilton D., *Kidney transplantation: a history* // In: Morris PJ, ed. Kidney transplantation: principles and practice. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1-8;
4. Hamilton D., *Reaching for the impossible: the quest for tissue replacement* // In: Ginns L., Cosimi A., Morris P., eds. Transplantation. Boston: Blackwell Science, 1999:1-19;
5. Kjellstrand C., *Early History of Dialysis: Men and Ideas*. Part One and part Two. May 13, 1997
6. Lytton B., *The Early History of Kidney Transplantation at Yale (1967-1985): A Personal Memoir* // Yale Journal of Biology and Medicine 2005; 78, pp. 171-182;
7. McBride P., *The development of hemodialysis and peritoneal dialysis* // In: Clinical dialysis / A. Nissenson, R. Fine, D. Gentile (editors). - 3rd ed., 1995, pp 1-25;
8. Merrill J., Murray J., Harrison J., Guild W., *Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins* // JAMA 1956;160:277-282;
9. Tănase A., Sapojnicov A., Mastak D., s.a. *Realizările tratamentului cu hemodializă în insuficiența renală cronică* // Materialele conferinței practico – științifice, Chișinău, 1997, p. 41-43;
10. Tilney N., *Transplant: from myth to reality* // New Haven, Conn.: Yale University Press, 2003;
11. Ursea N., *Rinichiul artificial și alte mijloace de epurație extrarenală* // Editura medicală, București, 1997;
12. Ursea N., *Tratat de nefrologie* // Editura Medicală București, 1994;
13. Даугирдас Д. и др. *Руководство по диализу* // Издательство Триада, Тверь, 2003;
14. Пытель А.Я., Голигорский С.Д., Джавад-Заде М.Д., Лопаткин Н.А., *Искусственная почка и ее клиническое применение* (под редакцией и с предисловием проф. А. Я. Пытеля) // Москва, Медгиз, 1961, 292 стр.

CAPITOLUL II

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

1. Introducere

Insuficiența renală acută (IRA) este o alterare rapidă a funcției renale, care duce la retenție azotată, dereglări hidro-electrolitice și acido-bazice (definiție patogenetică).

- Debitul urinar sub 0,25 - 0,5 ml/kg/oră (timp de 24 de ore) sau diureza nictemerală sub 400-500 ml definește starea de *oligurie*. *Anuria* se caracterizează prin diureza nictemerală sub 50 – 100 ml. Este important de menționat că oligoanuria poate fi ușor mascată de administrarea diureticelor. *IRA oligurică* se definește ca IRA, asociată cu diminuarea diurezei nictemerale sub 400-500 ml. *IRA non-oligurică* se definește ca IRA cu păstrarea diurezei nictemerale peste 400-500 ml. Prezența IRA oligurice sau non-oligurice influențează prognosticul pacienților.
- Stabilirea *forme etiopatogenetice* este esențială pentru o conduită optimă a pacientului cu suspecție la IRA. Evidențierea *factorului etiologic* este importantă și pentru orientarea pacienților pentru spitalizare în secția respectivă. Condițiile contractării IRA (*extraspitalicească, intraspitalicească* și în *SATI*) influențează esențial repartizarea cazurilor IRA conform formei etiopatogenetice, severității, prognosticului, și, efectiv, – caracterul distribuirii resurselor sociale și medicale cu scopul optimizării conduitei pacienților cu IRA.
- *IRA prerenală* (azotemie prerenală, IRA extrinsecă) este definită ca IRA ce se dezvoltă în consecința tulburărilor irigației renale fără o afectare renală inițială propriu-zisă. *IRA renală* (IRA intrinsecă, IRA „veridică”, propriu-zisă) este consecința afectării directe a rinichiului de diferiți factori patogeni (infecție, substanțe toxice, procesul autoimun etc.). Pentru *IRA postrenală* este caracteristică o dereglare gravă a pasajului urinar, de obicei, bilateral sau a unicului rinichi. *IRA mixtă* este constatată la pacienții cu asocierea a doua sau a mai multor forme etiopatogenetice de IRA. Vom menționa, că orice formă etiopatogenetică a IRA netratată sau tratată neadecvat la timp are o tendință certă spre asociere și altor forme ale IRA cu agravare evidentă a evoluției maladiei. *Starea arenală*, fiind o formă rară, este constatată atunci, când la pacient sunt înlăturați ambii rinichi sau unicul rinichi congenital/iatrogen. În practica medicală se întâlnesc cazuri când creșterea rapidă a valorilor creatininei și ureei sunt condiționate de hipermetabolism proteic, fără nici o afectare renală asociată și cu diureza frecvent păstrată – „*uremie prin hiperproducție*”, *pseudouremie*.
- **Evaluarea nivelului și dinamicii creșterii creatininei din ser, a valorilor și duratei oliguriei sunt criterii independente**, care determină severitatea IRA și triajul pacientului la etapa prespitalicească și spitalicească, necesitatea aplicării metodelor de epurare extrarenală. Aceste criterii determină stadiul IRA conform severității (3 stadii conform clasificării AKIN, 2005). Este importantă **definitivarea IRA ca o complicație sau o manifestare izolată sau IRA în cadrul insuficienței poliorganice**. În ultimul caz este semnificativ agravat prognosticul pacienților, pacientul necesită transfer în SATI, iar unele metode convenționale de tratament devin inaplicabile.
- **Diagnosticarea fazei evolutive** este importantă pentru determinarea complexului de măsuri, aplicate la fiecare etapă de diagnostic și tratament, având un tablou clinic caracteristic. În mod clasic sunt evidențiate 4 faze evolutive: *debut* (acțiunea factorului etiologic patogen), *oligoanurie* (manifestare clinică a IRA), *poliurie* (diureză > 3 l/24 ore, fără diuretice) și *reconvalescență* (vindecare).

2. Dimensiunile și abordarea actuală a problemeii

- Prima definiție de consens, elaborată în 2005 la conferința Acute Kidney Injury Network (Amsterdam), la care au participat societățile nefrologice din toată lumea, precum și experții-cheie în domeniul IRA la adulți și copii sugerează utilizarea termenului de leziune renală acută (acute kidney injury – AKI) în loc de insuficiență renală acută, și rezervarea termenului „IRA” numai pentru cazurile cele mai grave ale AKI.

Leziunea renală acută (AKI) este definită ca un sindrom patologic complex polietologic, care se caracterizează clinic prin creșterea valorilor de creatinină: de la cele ușor ridicate până la dezvoltarea IRA. Mai precis, AKI este o creștere bruscă, pe parcursul a mai puțin de 48 de ore, a creatininei serice cu 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) (valorile absolute) sau cu 50% (valorile relative); și/sau oliguria documentată (diminuarea diurezei sub 0,5 ml/kg/oră timp de mai mult de 6 ore).

- Introducerea limitei de 48 de ore este necesară pentru diferențierea IRA și IRC. Limita de creștere a creatininei în dinamică, egală cu 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl), este selectată reieșind din datele clinice, care au demonstrat clar că astfel de majorare este asociată cu creșterea statistic semnificativă a mortalității. Introducerea oliguriei în cadrul criteriilor AKI este condiționată de faptul bine cunoscut că diureza se sistează în majoritatea cazurilor înainte de creșterea creatininemiei și astfel are o valoare predictivă certă. Este important să conștientizăm, că o măsurare corectă a debitului urinar este *de facto* posibilă numai în condiții de cateterism urinar – cel mai des realizat în SATI, ceea ce limitează evident aplicarea acestui indice în populația generală.

În acest context, conform recomandărilor ADQI (2004) și definiției consensuale AKIN (2005) insuficiența renală acută (IRA) este definită ca o creștere rapidă a creatininei serice de 3 ori peste valorile inițiale sau ca o creatininemie peste $\approx 360 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) asociată cu o creștere absolută cu cel puțin 45 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) asociată sau nu cu oligoanurie.

- Alți autori propun nivelul creatininei $> 180 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) cu creștere dinamică cel puțin 100% și/sau diureza nictemerală $< 400 \text{ ml}$ ca criterii definitorii ai IRA. Criteriile alternative de diagnostic a IRA sunt creșterea zilnică a concentrației creatininei serice cu $> 45 \mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) și/sau ureei în ser cu $> 1,7 \text{ mmol/l}$ (10 mg/dl).
- Incidența IRA (inclusiv formele ușoare și medii, AKI st. I și II în definiția AKIN, 2005) este până la 500 cazuri la un milion de locuitori anual în țările economic dezvoltate. IRA gravă, egală cu AKI st. III, se întâlnește cu incidența 50-100 la un milion de locuitori.
- IRA (inclusiv formele ușoare și medii, AKI st. I și II în definiția AKIN, 2005) este responsabilă pentru 4 milioane de decese în toată lumea. IRA reprezintă un sindrom clinic polietologic și cu o patogeneză foarte complexă, în majoritatea cazurilor lipsește tratamentul etiologic, iar administrarea tratamentului patogenetic cere uneori un diagnostic diferențial dificil. AKI care necesită tratament de substituție a funcției renale constituie 6% din spitalizări în SATI, AKI ușoară sau moderată se înregistrează la 20-30% pacienți și aproximativ la 2/3 din toți pacienții spitalizați există factori de risc pentru dezvoltarea IRA. Mortalitatea în SATI în caz de asociere a AKI severe atinge 60%, fiind de 2 ori mai înaltă în comparație cu bolnavii fără AKI (după ajustarea comorbidităților și complicațiilor).
- Incidența IRA variază semnificativ în funcție de circumstanțele clinice în care această complicație letală a mai multor entități nosologice a fost studiată, precum și de criteriile clinice și de laborator, utilizate pentru stabilirea diagnosticului de IRA. Este importantă vârsta pacienților, profilul instituțiilor medicale studiate, particularitățile culturale și sociale ale

populației studiate, prezența riscului de intoxicații exogene. De exemplu, în cazul IRA prespitalicești, incidența IRA prerenale atinge 70%, IRA renale – 25%, iar IRA obstructive – 5%. În IRA intraspitalicească IRA prerenală constituie circa 50% cazuri, IRA renală – 40% și IRA postrenală – circa 10%. Din totalitatea cazurilor IRA, dezvoltate în SATI, incidența IRA prerenale nu depășește 25-30%, iar IRA renale/mixte – constituie în jur de 70%.

- Alți indici epidemiologici importanți ca mortalitatea, necesitatea în aplicare a metodelor de substituție a funcției renale și rata cronicizării insuficienței renale după IRA suportată sunt influențați de factorii circumstanțiali deja menționați. Mortalitatea în IRA prerenală este 7 - 10%, fiind de 20% în IRA intraspitalicească, sporind până la 30%-50% în caz de necesitate de aplicare a metodelor de substituție a funcției renale, atinge plafonul de 50%-70% în IRA renală gravă și 80% - în IRA în cadrul insuficienței poliorganice. În IRA prerenală și postrenală „pură” rata revenirii la funcția renală normală atinge 90%, pe când în IRA renală sau mixtă până la 30-40% pacienți necesită în continuare tratamentul de substituție a funcției renale. Necesitatea în dializă variază de la 20% (IRA prespitalicească) până la 60% și mai mult (IRA în SATI). Printre pacienții care supraviețuiesc și care au suportat IRA, tratată prin diferite metode de substituție a funcției renale, 12-33% necesită continuarea tratamentului.
- Factorii de risc pentru pacienții cu IRA dezvoltată în SATI sunt: vârsta înaintată, sexul masculin, durata sporită de spitalizare, patologia hepato-biliară și hematologică, hipotensiune, comă, necesitatea de administrare a preparatelor vasoactive, SDRA și necesitatea efectuării ventilației asistate, sepsisul, necesitatea recurgerii la tratament prin dializă, nivelul înalt de creatinină, oligoanuria prelungită și consultația întârziată a nefrologului.
- Anual în Centrul de Dializă și Transplant Renal al Spitalului Clinic Republican (or. Chișinău) se tratează 15-20 de pacienți cu IRA severă. Comparația cu datele epidemiologice ale țărilor dezvoltate demonstrează o considerabilă subdiagnosticare a acestei patologii la bolnavii din Moldova. Cu toate că metodele de tratament sunt în permanentă perfecționare, mortalitatea din cauza IRA nu s-a schimbat esențial pe parcursul ultimelor decenii, ceea ce se reflectă și în mai multe studii de peste hotare.
- În Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 1979-2004 s-au tratat prin dializă 464 de pacienți: 289 (62,3%) de bărbați și 175 (37,7%) de femei. Letalitatea a variat de la 0% până la 52,9%, media fiind 25,86% pe an. Structura etiologică a IRA care a necesitat dializă a fost următoarea: șocuri de diferite etiologii – 15,5%, intoxicații exogene – 14,2%, patologia obstetricală și ginecologică (șoc hemoragic, sepsis) – 11%, dereglările echilibrului de electroliți – 9,9%, nefrite interstițiale – 7,5%, sepsis și procese purulente difuze – 7,3%, IRA obstructivă – 5,8%, crush-syndrom – 5,6%, pielonefrite acute – 4,7%, leptospiroză – 4,3%, hipovolemie prin pierderi extrarenale – 4,1%, sindromul hepatorenal – 2,2%, glomerulonefrite – 2%, alte – 5,8%. Astfel, din punct de vedere etiopatogenetic, putem clasifica cazurile tratate timp de 25 de ani în Centrul de Dializă și Transplant Renal în IRA prerenală (54%), IRA renală (40%) și IRA postrenală (6%). În ultimul timp s-a mărit numărul de IRA care necesită dializă: în 2007 46 de pacienți au fost supuși tratamentului de epurare extrarenală în toate centrele republicane de dializă.
- Complicațiile principale ale IRA includ: hepatita, insuficiența hepatică (20%), pneumoniile (18%), hemoragiile (14,2%), sepsisul (8,7%), urmate de edemul pulmonar, insuficiența cardiovasculară acută, insuficiența respiratorie.

- Mortalitatea sporită a fost înregistrată la pacienții cu intoxicații exogene, șocuri de diferite etiologii, sepsis, cu patologie obstetrico-ginecologică, leptospiroză, glomerulonefrită rapid progresivă, sindromul hepatorenal.

3. Prognostic. Factorii de risc și profilaxia insuficienței renale acute

Factorii principali de risc ai dezvoltării insuficienței renale acute

- *Hipovolemie* (hemoragiile masive, diaree sau vomă incoercibilă, poliurie, degerături, ciroză hepatică cu sindrom hepato-renal etc.),
- *Intoxicații exogene*, inclusiv administrarea *medicamentelor nefrotoxice*,
- Stări de *șoc* (indiferent de etiologie),
- Insuficiență cardiacă și respiratorie avansată,
- *Intervențiile chirurgicale* îndelungate, în special de volum mare sau asociate cu hemoragiile severe,
- *Sepsis*,
- *Alergia și anafilaxia*,
- *Bolile autoimune grave*,
- *Procesele patologice în sistemul urogenital* cu eventuală alterare a pasajului de urină,
- *Traumatisme abdominale* sau complexe cu dezvoltarea consecutivă a leziunilor renale.

Profilaxia primară a IRA

- Evidențierea pacienților din grupurile de risc;
- Informarea pacienților privind riscul sporit de IRA cu stimularea adresării urgente pentru consultația medicului în caz de apariție a IRA;
- Limitarea maximă a intervențiilor iatrogene potențial nefrotoxice (*tabelul 29*);
- Utilizarea tehnicilor nefroprotectorii (*tabelul 26*);
- Prevenirea complicațiilor maladiilor de bază, care se pot complica cu IRA.

Profilaxia secundară a IRA

- Eliminarea/combateră factorilor suplimentari de risc de agravare a IRA;
- Tratatamentul precoce etiologic (dacă există) și patogenetic al IRA, tratament simptomatic – *figurile 46 și 47, tabelele 23-25, 30*);
- Adresarea timpurie după consultația nefrologului/medicului secției de hemodializă pentru eficientizarea măsurilor terapeutice aplicate;
- Limitarea maximă a intervențiilor iatrogene potențial nefrotoxice, utilizarea tehnicilor nefroprotectorii, precum și prevenirea complicațiilor maladiilor de bază.

Screening-ul în grupurile de risc

- Cercetarea nivelului de creatinină serică și evaluarea debitului urinar la pacienții din grupurile de risc cu semne suspecte pentru IRA (*consultați figura 47*).

Evoluția insuficienței renale acute

- Restabilirea funcției renale în stadiul de debut al IRA;
- Evoluția clasică a IRA cu stabilirea și decurgerea tuturor stadiilor;
- Evoluția atipică a IRA fără oligoanurie (IRA non-oligurică);
- Decesul în stadiul de debut sau oligoanurie (mai rar în stadiul de poliurie);
- Trecerea IRA în BCR;

- Nefropatia cronică în cazul asocierii infecției urinare suprapuse cu sau fără diminuarea funcției renale.

4. Clasificare

Clasificarea etiopatogenetică a IRA

- **IRA prerenală:** Sinonime: nefropatia hemocirculatorie acută, uremia funcțională, oliguria prerenală. Se produce la o scădere a filtrației glomerulare \geq cu 50% și păstrarea integrității tubulare. Este cea mai frecventă formă și se întâlnește până la 50-70% din cazurile totale ale IRA. Factorii care generează tulburările hemodinamice în IRA prerenală: hipotensiunea, hipovolemia, debitul cardiac scăzut, hipoperfuzia renală, creșterea rezistenței vasculare renale.
- **IRA renală:** Sinonime: IRA intrinsecă, organică, parenchimatooasă, azotemie renală intrinsecă. Este mai puțin frecventă și reprezintă 15-25% din cazurile IRA. În funcție de tipul leziunilor distingem afectarea interstițiului, tubilor, glomerulelor și vaselor.
- **IRA postrenală (mecanică, obstructivă, urologică):** Incidența acestei forme este sub 5% din cazurile IRA. IRA postrenală se dezvoltă prin obstrucția căilor urinare cu calculi, cheaguri, tumori sau ligaturări accidentale ale ureterelor.

Alte categorii ale IRA

- **IRA mixtă:** este constatată la pacienții cu asocierea mai multor forme patogenetice de IRA, cea mai frecventă cauză fiind IRA prerenală neadecvat tratată și complicată cu IRA renală. IRA din sepsis practic totdeauna poartă un caracter mixt.
- **Starea arenală (renoprivă):** Este destul de rară, fiind secundară traumatismelor sau altor situații, care solicită înlăturarea unicului rinichi existent sau a ambilor rinichi.
- **Uremia prin hiperproducție a metabolitilor proteici („pseudouremie”)** poate fi precipitată de o administrare îndelungată a glucocorticoizilor, hemoragii oculute, procese inflamatorii și distructive.

Clasificarea evolutivă a insuficienței renale acute

- **Stadiul de debut** este relativ scurt, cu o durată de la câteva ore până la câteva zile. În această fază evolutivă dezvoltarea și agravarea IRA poate fi oprită, iar IRA este uneori reversibilă. Deoarece în tabloul clinic predomină manifestările maladiei de bază, în acest stadiu diagnosticul pozitiv al IRA este cel mai greu de stabilit și fiind necesară o supraveghere dinamică atentă a pacienților din grupurile de risc.
- **Stadiul de oligoanurie** se caracterizează prin dezvoltarea oliguriei sau anuriei, iar în tabloul clinic predomină manifestările și complicațiile uremiei. Această fază evolutivă la majoritatea pacienților durează de la câteva zile până la 2-3 săptămâni, în cazuri mai rare durata stadiului de oligoanurie poate atinge 2-3 luni. Probabilitatea recuperării funcției renale scade semnificativ la existența îndelungată a oligoanuriei.
- **Stadiul de restabilire a diurezei (poliuriei)** din punct de vedere clinic poate fi divizat în 2 faze consecutive: faza diurezei precoce, caracterizată prin creșterea progresivă a diurezei pe fundalul persistenței sindromului uremic, și faza poliuriei, când diureza crește > 3 l/zi și poate atinge 5-20 l/24 ore. Această fază durează între câteva zile și câteva săptămâni și se termină cu restabilirea diurezei nicternale normale. În caz de IRA complicată cu BCR faza de restabilire a diurezei lipsește sau este de scurtă durată. În această perioadă crește riscul deshidratării pacienților, dezvoltării trombozelor periferice și infecțiilor, în special a tractului urinar.

- **Stadiul de recuperare (vindecare)** are o durată variată, fiind în majoritatea cazurilor între 3 și 12 luni. Se începe după sistarea poliuriei și se termină odată cu revenirea funcției renale la normal. Timp îndelungat pot persista diminuarea filtrației și reabsorbției, ceea ce indică necesitatea respectării unui regim dietetic și medicamentos nefroprotector, precum și uneori acordarea grupei de invaliditate.

Orice clasificare reprezintă o încercare de conceptualizare a obiectului studiat cu elaborarea consecutivă a algoritmului de management.

- Clasificarea etiologică a insuficienței renale acute răspunde la întrebarea “care este cauza IRA?”, clasificarea patogenetică răspunde la întrebarea “cum s-a dezvoltat IRA?”, iar clasificarea stadială reflectă “unde, în ce stadiul evolutiv al IRA se află pacientul?”
- Însă, în aceste clasificări nu sunt reflectate 2 alte aspecte importante pentru managementul IRA: “când este stabilit diagnosticul de IRA?” și “ce fel de conduită se recomandă pacienților cu IRA?” Clasificările clasice (etiologică, patogenetică și stadială) nu sunt capabile să reflecte adecvat astfel de probleme esențiale în managementul IRA ca: definiția, diagnosticul pozitiv, incidența, severitatea, abordarea generală, principiile de tratament și prognostic.
- O consecință clinică, socială și economică importantă a abordării clasice IRA este **imposibilitatea a elaborării unei strategii complexe de management al IRA la alt nivel decât individual.**

RIFLE reprezintă primul pas în formularea abordării sistematice a managementului IRA în cadrul Medicinii Bazate pe Dovezi

Tabelul 8.

Clasificarea RIFLE (ADQI, 2004)

Clasă	Filtrație glomerulară	Debit urinar
Rise/risc	↑ Scr de 1,5 ori sau ↓ FG cu 25%	DU < 0,5 ml/kg/oră timp ≥ 6 ore
Injury/leziune	↑ Scr de 2 ori sau ↓ FG cu 50%	DU < 0,5 ml/kg/oră timp ≥ 12 ore
Failure/insuficiență	↑ Scr de 3 ori sau ↓ FG cu 75% sau Scr ≥ 354 μmol/l (4 mg/dl) cu creștere acută cel puțin 44,2 μmol/l (0,5 mg/dl)	DU < 0,3 ml/kg/oră timp ≥ 24 ore sau anurie ≥ 12 ore
Loss/pierdere	IRA persistentă ≥ 4 săptămâni	
End stage/ insuficiență terminală	IRA persistentă ≥ 3 luni	

Notă:

- ✓ Scr – nivelul de creatinină serică, FG – filtrația glomerulară, DU – debitul urinar
- ✓ Indicii clinici de bază utilizați pentru determinarea clasei RIFLE sunt: debitul urinar, nivelul de creatinină plasmatică și rata filtrației glomerulare. În caz de înregistrare a valorilor acestor indici, care se referă la diferite compartimente ale clasificării, pacientul se clasifică conform clasei cu severitatea maximă.
- ✓ În cazurile când RFG este imposibil de determinat (ex. anurie), atunci RFG se calculează în baza nivelului creatininei plasmatică conform formulelor MDRD sau Cockcroft-Gault.
- RIFLE include nu numai 3 nivele de disfuncție renală (R, I, F), dar și 2 rezultate evolutive ale IRA: L și E. Astfel este subliniată diferența în procesele adaptive la pacienții cu disfuncție renală reversibilă și ireversibilă, cu trecere ulterioară în IRC.
- Necesitatea utilizării atât valorilor filtrației cât și a creatininemiei reiesă din faptul că secreția tubulară a creatininei crește odată cu diminuarea filtrației glomerulare din care cauză

creatininemia nu reflectă corect severitatea IRA avansate. Uneori este imposibil a fi determinate valorile reale ale filtrației glomerulare, cu toate că creatininemia este ușor măsurată.

- Debitul urinar este un indicator precoce al disfuncției renale acute, ușor apreciabil în condiții de ICU.
- Există RIFLE FC – IRA ce s-a dezvoltat pe fondul unei boli cronice de rinichi, asociate cu deficit anterior al funcției renale. Diagnosticul este depistat în cazurile când creatinina este $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ cu creștere bruscă a creatininei serice $\geq 60 \mu\text{mol/l}$ și oligoanurie.
- Există RIFLE FO – IRA ce s-a dezvoltat pe fond de rinichi cu funcție normală și se manifestă prin creșterea Screat ≥ 3 ori și/sau diminuarea filtrației glomerulare cu $\geq 75\%$ în condiții de debit urinar $\leq 0,3 \text{ ml/kg/oră}$ timp de peste 24 ore sau anurie ≥ 12 ore.

Validarea clasificării RIFLE

- Studiu retrospectiv de peste 20.000 de pacienți din SATI (Uchino S. et al., 2006);
- Studiu prospectiv de peste 6.000 de pacienți din SATI (Hoste E. et al., 2006);
- Studiul prospectiv multicentric de peste 2.000 de pacienți din SATI (Cruz D., 2007);
- Clasa RIFLE a fost confirmată ca un criteriu independent de risc în aprecierea mortalității, costurilor și duratei tratamentului la pacienții după intervenții cardiochirurgicale, cu afecțiuni neurologice, adulți și copii, internați în spitalul terțiar.

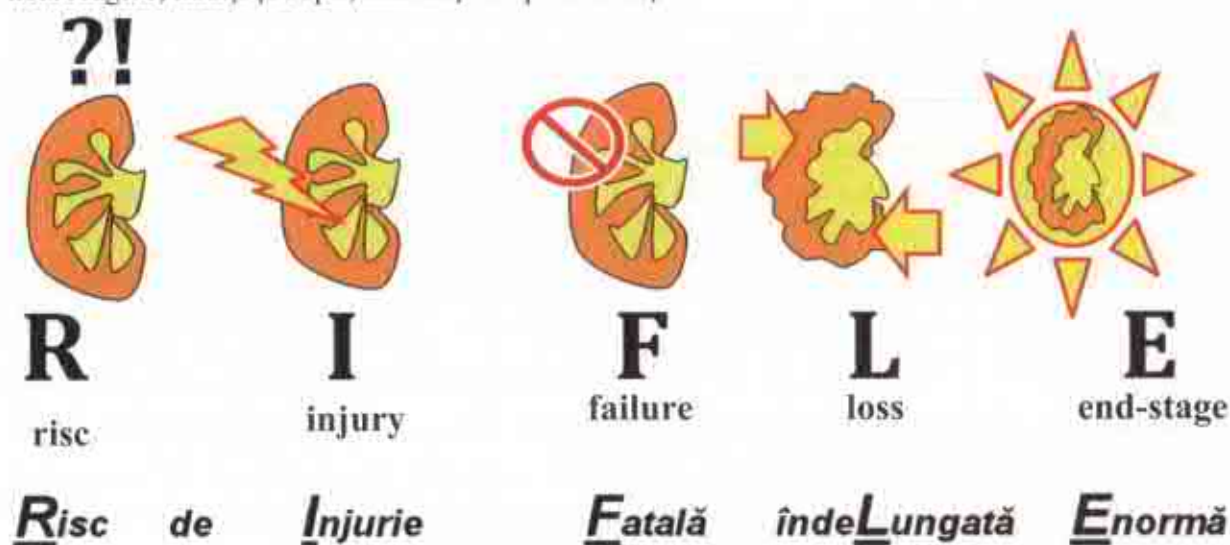


Figura 43. Prezentarea grafică a clasificării RIFLE

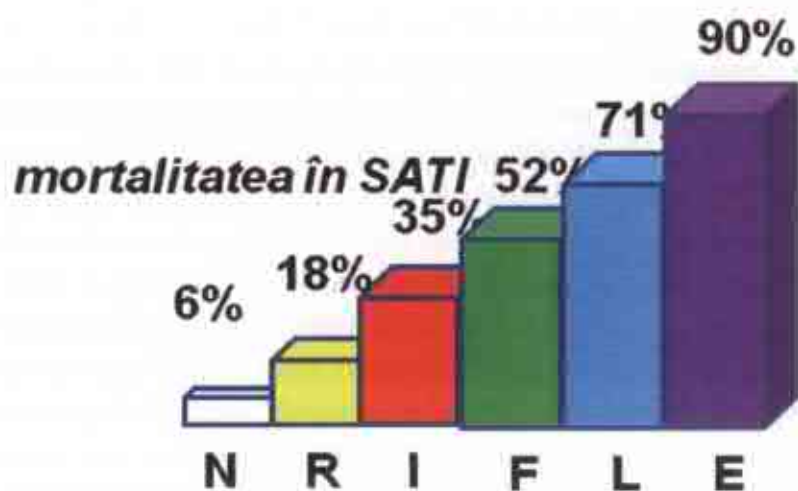


Figura 44. Raportul între mortalitatea în SATI și clasa RIFLE

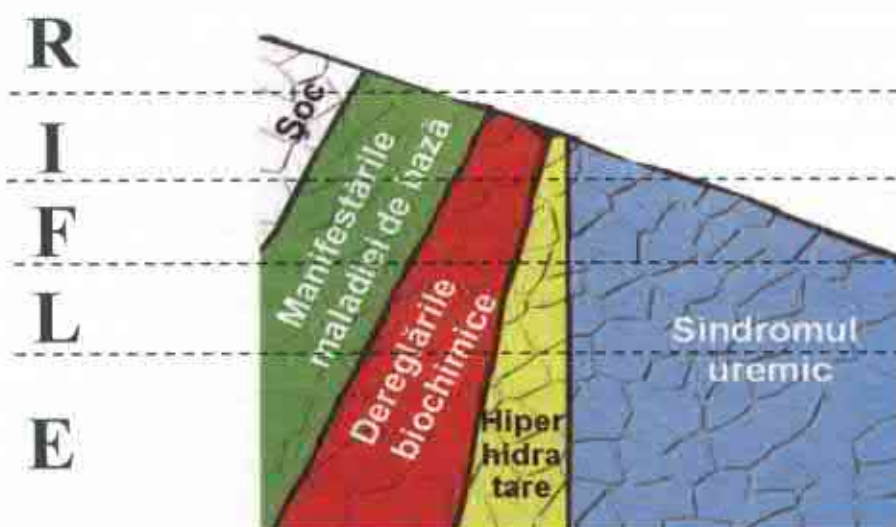


Figura 45. Raportul între prezentarea clinică a IRA și calsificarea RIFLE

Tabelul 9.

Opțiuni diagnostice noi și clasificarea RIFLE

Clasa RIFLE	Aplicabilitatea	Comentarii
R	+++	Cistatina C, IL-18, NGAL, KIM-1 și alte proteine, produse de 56 de gene responsabile pentru imunitate, semnalizare intra- și intercelulară, apoptoză, implicate în dezvoltarea și compensarea IRA
I	++	
F	±	
L	-	<i>Notă:</i> Prea scumpe pentru screening. Unii produși pot fi utili pentru evaluarea precoce a potențialului de compensare și restabilire a funcției renale
E	-	

Tabelul 10.

Tratamentul IRA și clasificarea RIFLE

Clasa RIFLE	Tratament conservator		Substituție a funcției renale	
	Aplicabilitatea	Comentarii	Aplica+bilitatea	Comentarii
R	+++	Tratamentul maladiilor de bază și antișoc	-	Indicații: Intoxicația uremică: encefalopatie uremică (edem cerebral, comă, convulsii, ataxie, somnolență), hiperexcitabilitate musculară, dereglări necorijabile ale coagulării, intoleranță digestivă majoră, pericardită Intoxicații intrinsece și extrinsece: medicamentoase, etilenglicol, sindromul de liza tumorală (hiperuricemie și hipercalcemie severe) Deregările biochimice: uree ≥ 240 mg/dl, creatinină ≥ 10 mg/dl, FG $\leq 7-10$ ml/min, Na ≥ 160 sau ≤ 120 mmol/l, K $\geq 6,5$ mmol/l, pH $\leq 7,3$, RA ≤ 15 sau ≥ 40 Hiperhidratare severă: HTA severă necorijabilă, edem pulmonar refractar la tratament
I	++	Normalizarea volemică (cristaloide, coloide, plasmă etc), rezistenței vasculare periferice (vasopresorii adrenergice, vasopresină), circulației renale (ANP, BCC), controlul metabolic (glucoza, insulina), combaterea hiperhidratației (diuretice de ansă și osmotice, aquaporine)	-	
F	±	Factorii de creștere (IGF-1, HepGF), eritropoietină, celule stem hematopoietice	±	
L	?	Tratamentul manifestărilor și complicațiilor sindromului uremic, dereglărilor biochimice, hiperhidratații, complicațiilor infecțioase eventuale	++	
E	?		+++	

- Astfel, experții recomandă pentru utilizare practică o clasificare nouă a IRA – RIFLE, care oferă posibilitate a aprecierii severității, precum și prognosticului IRA;
- Această clasificare nu înlocuiește, dar suplimentează clasificările clasice (etiologică, patogenetică și evolutivă), majorând astfel funcționalitatea lor.

În 2005, la conferința de consens a *Acute Kidney Injury Network* (Amsterdam), la care au participat reprezentanții ai societăților nefrologice principale din toată lumea, precum și experții-cheie în domeniul IRA la adulți și copii, a fost recomandată pentru utilizare în practică clasificarea AKI, care reprezintă dezvoltarea logică a clasificării RIFLE.

Tabelul 11.

Clasificarea AKI conform consensului societăților nefrologice mondiale principale și experților din domeniu (AKIN, Amsterdam, 2005)

Stadiul	Modificările nivelului de creatinină serică (timp de 48 de ore)	Diureză
I	Creșterea cu $>26,5 \mu\text{mol/l}$ ($0,3 \text{ mg/dl}$) sau de 1,5-2 ori	$<0,5 \text{ ml/kg/oră}$ > 6 ore
II	Creșterea de 2-3 ori	$<0,5 \text{ ml/kg/oră}$ > 12 ore
III	Creșterea > 3 ori sau valorile absolute $>354 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) asociate cu o creștere recentă $>44,2 \mu\text{mol/l}$ ($0,5 \text{ mg/dl}$)	$<0,3 \text{ ml/kg/oră}$ > 24 ore

5. Etiologie

Cauzele IRA prerenale

- Antihipertensivele;
- Embolii pulmonare;
- Embolii periferice;
- Șoc:
 - ✓ cardiogen (infarct miocardic, tamponadă, pericardită, chirurgie cardiacă, insuficiență cardiacă);
 - ✓ neurogen;
 - ✓ infecțios endotoxic (avort septic, peritonite, septicemii, cateterisme, etc.);
 - ✓ anafilactic;
 - ✓ hemoragic;
- Pierderi sangvine (traumatisme, hemoragii, operații);
- Pierderi hidro-electrolitice:
 - ✓ gastrointestinale - vome, diaree, fistule biliare, pancreatite, ileostomie;
 - ✓ cutanate – arsuri, dermatite, transpirații;
 - ✓ urinare – diabet, insuficiența suprarenalelor, diuretice, poliurii;
- Redistribuție volemică:
 - ✓ ileus, peritonite, pancreatite;
 - ✓ hiposerinemii;
 - ✓ arsuri, degerături, expuneri la hipertermie sau la hipotermie

Cauzele IRA renale

- Nefritele tubulointerstițiale acute (necroza interstițială acută):
 - ✓ Ischemice (majoritatea cauzelor care produc IRA prerenală);
 - ✓ Toxice endogene;

- pigmenți heminici: hemoliză, transfuzie de sânge incompatibil, hemoglobinurii paroxistice, infecții cu *Clostridium perfringens*, toxice vegetale (ciuperci, favism) veninuri (șerpi, păianjeni, etc.);
- mioliză: sindromul Bywaters, zdrobiri de părți moi, electrocutări, degerături mari, come prelungite;
- toxice endogene necunoscute – hepatopatii, pancreatită acută, peritonită, enteropatii, ileus, sarcină;
- NTA în transplantul renal.
- ✓ Toxice exogene: (peste 200 de substanțe):
 - substanțe chimice (acizi, alcool denaturat, crom, fenol, crezol, cupru, tetraclorura de carbon, DDT, săruri de As, Au, Bi, Cd, Hg, Pb,) etc.
 - medicamente (barbiturice, chinină, cloroform, paracetamol, Ciclosporină A, dextransi, inhibitorii enzimelor de conversie a angiotensinei (IECA), substanțe de contrast, chimioterapice anticanceroase, substanțe de contrast iodate; heroina, FK506; Aciclovir, Cimetidină;
 - antibiotice: Amfotericina B, Aminoglicozidele (Kanamicină, Streptomycină, Gentamicină), Polimixina, Tetraciclină, Rifampicina.
- Nefritele interstițiale acute:
 - ✓ Infecțioase – (direct sau prin invazie) stafilococ, germeni gramnegativi, fungi, virusuri, legionela, pneumococ, difterii, tifos; pielonefritele ascendente sau descendente;
 - ✓ Infiltrative – limfoame, leucemii, sarcoidoză.
- Nefropatii cu afectarea glomerulară sau vasculară (glomerulonefrite sau vasculite):
 - ✓ Glomerulonefrite sau vasculite:
 - asociate cu anticorpi anti-MBG (anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) - glomerulonefrita rapid progresivă; sindromul Goodpasture;
 - asociate cu ANCA (anticorpi anti-citoplasmă a neutrofilelor) – granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss, unele forme de glomerulonefrită rapid-progresivă;
 - asociate maladiilor mediate prin intermediul complexelor imune - GN mezangiocapilară, GN în lupus eritematos, în crioglobulinemii, GNA poststreptococică, secundară infecțioasă, endocardita lentă;
 - fără ANCA sau anticorpi anti-MBG – boala Berger; nefrita Schonlein-Henoch;
 - nefrita de iradiere.
 - ✓ Sindroame de hiperviscositate a sângelui:
 - policitemia vera, sindromul CID, mielomul multiplu, macroglobulinemii; sindromul hemolítico-uremic.
 - ✓ Preeclampsia (IRA post-partum);
 - ✓ Ocluzia și tromboza vaselor mari.

Cauzele IRA postrenale

- Obstrucții intrarenale:
 - ✓ Cristale – acid uric, oxalați, medicamente (sulfamide, Metotrexat);
 - ✓ Paraproteine – mielom multiplu, neoplasme.
- Obstrucții ureterale bilaterale:
 - ✓ Extraureterale – tumori maligne - locale, prostată, vezică, col uterin, uter, pancreas, limfoame, metastaze ganglionare; retroperitoneale; fibroza retroperitoneală; hematoame retroperitoneale; ligaturi accidentale ale ureterelor, ale vaselor bazinului;

- ✓ Intraureterale – litiază, fragmente de papilită necrotică, cheaguri de sânge, puroi; infecții – tuberculoză; edem după ureteropielografie ascendentă; tumori primare sau secundare.
- Obstrucții vezico-prostatice:
 - ✓ Tumori – prostatice, vezicale, în organe adiacente;
 - ✓ Litiază vezicală;
 - ✓ Cistită interstițială;
 - ✓ Ruptura posttraumatică a vezicii;
 - ✓ Hipertrofia trigonului vezical;
 - ✓ Vezică neurogenă.
- Obstrucții uretrale:
 - ✓ Stricturi;
 - ✓ Litiază;
 - ✓ Stenoza meatului uretral;
 - ✓ Valvă uretrală posterioară;
 - ✓ Fimoză;
 - ✓ Alte malformații.

6. Patogeneză

Mecanismele patogenetice principale în dezvoltarea IRA

IRA prerenală

- **Diminuarea debitului cardiac:** șoc cardiogen, șoc aritmogen, tamponada pericardului, ICC, embolia arterei pulmonare, endocardită infecțioasă;
- **Diminuarea tonusului vascular cu vasodilatație sistemică:** șoc endotoxice în sepsis, șoc anafilactic, acidoză metabolică decompensată în diabet zaharat, intoxicații exogene;
- **Modificările volumului extracelular:**
 - ✓ Hemoragiile externe și interne;
 - ✓ Extravazarea plasmăi în arsuri, sindromul nefrotic;
 - ✓ Deshidratare (holeră, poliurie, criză adisoniană, criză hipercalcemică, deficit de sodiu, diaree, vomă incoercibilă);
 - ✓ Hiperhidratare: pseudosindromul Bartter, creșterea patologică a secreției vasopresinei;
 - ✓ Redistribuirea volumului extracelular: peritonită, crush-syndrom, pancreonecroză, sindromul hepato-renal, nefropatia gravidelor (preclampsia și eclampsia);
- **Deregările hemodinamicii intrarenale:** tromboza, embolia, stenoza, compresiunea critică a arterei renale, tromboza venelor renale, vasculitele de sistem ale vaselor mari și medii.

IRA renală

Notă: În IRA de obicei sunt afectate mai multe, dacă nu chiar toate segmentele nefronului. Descrierea aparte a mecanismelor patogenetice s-a efectuat pentru o prezentare mai clară a mecanismelor patogenetice existente.

- **Afectarea tubulară:**
 - ✓ Necroza tubulară acută ischemică: șoc, colaps, comă, sepsis;
 - ✓ Necroza tubulară acută toxică: fitotoxine, micotoxine, medicamente, toxine agroindustriale;
 - ✓ Sindromul ischemiei-reperfuziei: tromboza acută a arterelor renale, anevrismul regiunii suprarenale a aortei, ischemia renală „caldă” (de ex. în transplant renal nereușit din punctul de vedere al implementării tehnicilor de conservare);

- ✓ Obstrucția tubulară cu cilindri patologici: hemoliză masivă, rhabdmioliză, mielom multiplu;
- ✓ Obstrucția tubulară cu cristale de acid uric (gută, sindromul lizei tumorale), cristale, produse în urma metabolismului surogaților de alcool sau a unor medicamente (ex. sulfanilamidelor);
- **Afecrarea tubulointerstițială:**
 - ✓ Nefrita tubulointerstițială acută (alergică, postmedicamentoasă, după intoxicații exogene);
 - ✓ Pielonefrita acută (formele purulente și necrotice), acutizarea severă a pielonefritei cronice;
 - ✓ Necroza corticală acută bilaterală: sepsis, șoc anafilactic, sindromul hemolitico-uremic;
 - ✓ Papilita necrotică ca o complicație a nefropatiei analgezice, diabetului zaharat, pielonefritei acute.
- **Afectarea glomerulară:**
 - ✓ Glomerulonefrita rapid progresivă (subacută) cu predominarea proliferației asupra inflamației la nivel glomerular cu sclerozare rapidă în continuare. Poate fi primar sau cauzat de vasculitele de sistem, maladiile reumatologice de sistem, de HIV/SIDA, de malarie, de narcomanie i.v.
- **Afectarea microvasculară:**
 - ✓ Necroza fibrinoidă a peretelui vascular în cadrul HTA maligne;
 - ✓ Leziunile patului microvascular prin diferite mecanisme imune: sindromul hemolitico-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, sindromul HELLP.

IRA postrenală

- **Obstrucția ureterelor:** urolitiază, hemoragie masivă, necroza papilară;
- **Compresiunea ureterelor:** tumorile, fibroza retroperitoneală;
- **Leziunile vezicii urinare:** adenomul de prostată, cancer de prostată, vezica neurogenă;
- **Strictura uretrei:** posttraumatică, postinflamatorie.

7. Morfopatologie

- **IRA prerenală:**
 - ✓ În cazuri reversibile modificările morfopatologice lipsesc sau este prezentă distrofia tubulară;
 - ✓ În cazuri complicate se asociază tabloul morfopatologic al IRA renale.
- **IRA renală:**
 - ✓ Distrofiile tubulare, în cazuri mai grave necroza tubulară acută;
 - ✓ Obstrucția tubulară cu cilindri, pigmenți, diferite cristale;
 - ✓ Proces inflamator tubulointerstițial acut (infiltrate celulare leucocitare (polimorfonucleare), limfocitare, monocitare, plasmocitare, cozinofile pe fundalul edemului interstițial; relativ rar – supurație);
 - ✓ Proces inflamator glomerular acut (infiltrate celulare leucocitare (polimorfonucleare), limfocitare, monocitare, plasmocitare, cozinofile pe fundalul edemului și uneori proliferării mezangiului și epitelului capsulei glomerulare);
 - ✓ Leziunile vasculare: distrofie, apoptoza, proliferarea endoteliului, infiltrat inflamator în peretele vascular, stenoza/tromboza/embolia vasculară, semnele sindromului CID.
- **IRA postrenală**
 - ✓ Modificările patologice sunt specifice cauzei de obstrucție infrarenală;
 - ✓ Sunt frecvent întâlnite hidrocalicoză, hidronefroză, fibroza sistemului calice-bazinet.

8. Tabloul clinic

8.1. Anamnestical

Acuzele

- Hipovolemia intravasculară: sete, xerostomie, oligurie, pierderi hidrice extrarenale excesive în antecedente (poliurie, diaree, transpirații);
- Hipervolemie intravasculară: edeme periferice, creștere ponderală, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă;
- Modificările debitului urinar și aspectului urinei;
- Sindromul uremic: dereglări de conștiință, semne caracteristice pentru afectarea altor organe și sisteme;
- Acuzele specifice patologiei de bază, complicațiilor ei și IRA.

Prezența factorilor de risc

8.2. Examenul clinic

Examenul clinic la pacienți cu IRA suspectată

- **Stabilirea cauzei potențiale a IRA** în baza anamnesticalului și acuzelor acumulate (de ex. melenă în hemoragia gastrointestinală superioară masivă, semne de strivire musculară în *crush-syndrome*, manifestările locale ale degerăturilor, arsurilor, semnele șocului, sindromul nefritic/nefrotic în glomerulonefrite, colică renală în nefrolitiază etc.);
- **Statusul volemic:** Hipovolemia se manifestă prin turgorul cutanat redus, mucoasele uscate, lipsa transpirațiilor axilare, presiune jugulară redusă, tahicardie/hipotensiune posturală (la trecere în ortostatism FCC > 10 bătăi/minut, TA scade > 20 mm Hg). Semnele caracteristice pentru hipervolemie cuprind: edemele periferice, distensia venelor jugulare, apariția celui de al treilea zgomot cardiac, edemul pulmonar incipient, efuziunile pleurale etc.;
- **Sistemul cardiovascular:** TA (hipo- sau hipertensiune), Ps și FCC;
- **Sistemul uropoietic:** volumul diurezei pe parcursul ultimilor 6, 12 și 24 ore;
- **Prezența semnelor reacției inflamatorii generalizate (SIRS):** febră, frisoane, focare de infecție, focare purulente;
- **Aprecierea stării altor organe și sisteme**, cu evidențierea manifestărilor patologice;
- Evaluarea nivelului de creatinină în sânge, ureei, eventual – filtrației glomerulare.

Examenul clinic la pacienții cu IRA dovedită

- **Precizarea evoluției manifestărilor maladiei de bază** (sepsis, nefrolitiază, sindromul hepatorenal, intoxicație exogenă etc.);
- **Evaluarea factorilor ce pot agrava evoluția IRA** (hipo- sau hipervolemie, administrarea preparatelor potențial nefrotoxice etc.);
- **Depistarea semnelor severității sindromului uremic** (asterix, convulsii, dereglări ale conștiinței, grețuri, vomă, pericardită uremică etc.);
- **Aprecierea clinică a statusului volemic** (semne de exicoză, edeme tegumentare și efuziuni în cavitățile corpului, FCC, Ps, TA etc.);
- **Monitorizarea dinamică a dezvoltării și evoluției complicațiilor eventuale ale IRA** (tabelul 12);

- **Evaluarea statusului nutrițional** (aportul de proteină, potasiu și fosfați, sare de bucătărie, aportul hidric și caloric, necesitatea inițierii, continuării sau suspendării alimentației parenterale);
- **Revizuirea zilnică a medicamentelor administrate** (adăugarea medicației nefroprotectoare, patogenetice și simptomatice, suspendarea celor neesențiale, ajustarea dozei sau intervalelor de administrare).

8.3. Examenul paraclinic

Interpretarea datelor furnizate de cercetările paraclinice la pacienții cu IRA a ȳtă în determinarea cauzei și mecanismului patogenetic de dezvoltare a acestei patologii, precum și oferă o posibilitate de diagnosticare timpurie a complicațiilor insuficienței renale acute.

Analiza generală de urină

- Sedimentul urinar normal sau microhematurie/leucociturie nesemnificativă: IRA prerenală, tromboza/embolismul a. renale;
- Hematurie: sindromul hemolítico-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, criză sclerodermică, IRA postrenală;
- Cilindri granuloși: NTA, vasculite, glomerulonefrite, nefrită interstițială acută;
- Cilindri eritrocitari: glomerulonefrite, vasculite, HTA malignă, nefrită interstițială acută;
- Cilindri leucocitari: nefrită interstițială acută, glomerulonefrită (obligatoriu în asociere cu hematurie și cilindri eritrocitari), pielonefrită acută/cronică în acutizare severă, rețetul de transplant, hemoblastozele);
- Cristalurie cu urați: nefropatia gutoasă sau sindromul lizei tumorale), cu oxalat de calciu (intoxicația cu etilen glicol, Aciclovir);
- Amilaza: pancreatita acută sau cronică în acutizare severă;
- Corpi cetonică, glicozurie: diabetul zaharat;
- Mioglobinurie: mioliza posttraumatică sau inflamatorie;
- Urobilinurie: afecțiuni hepatobiliare cu sindrom icteric, hemoliză masivă.

Proba Neciporenko

- Cuantificarea hematiilor, leucocitelor și cilindrilor în urină este mai corectă și reproductibilă în comparație cu analiza generală de urină.

Leucoformula urinei

- Este relativ rar necesară, eozinofilia urinei (> 5%) se întâlnește în IRA cauzată de boala ateroembolică, nefrita interstițială acută, în special postmedicamentoasă.

Proteinuria nictemerală

- Proteinuria masivă ≥ 3 g/zi (+ lipidurie): sindromul nefrotic;
- Proteinuria 1- 3 g/zi: mai des în glomerulonefrite;
- Proteinuria < 1 g/zi: nu este specifică, se întâlnește în majoritatea cazurilor de IRA.

Filtrația glomerulară

- Ajută în aprecierea și monitorizarea gradului de afectare a funcției renale de filtrație (în prezența diurezei nictemerale cel puțin 500 ml).

Analiza generală a sângelui

- Eozinofilie: stări și reacții alergice, inclusiv cele postmedicamentoase;
- Leucocitoza, în special cu deviere spre stânga indică prezența unei infecții bacteriene sau necrozei;
- Celule plasmatică și granulația toxică atestă gradul înalt de intoxicație;
- Limfocitoză, monocitoză: infecții virale acute sau cronice în acutizare, tuberculoză;
- Celule blastice: hemoblastoză;
- Creșterea VSH poate fi determinată de un proces inflamator (infecțios, autoimun), neoplazic sau necroza tisulară;
- Leucocitoză, neutrofiloză, devierea spre stânga și creșterea VSH-ului pot fi cauzate de leziunile necrotice la nivelul rinichilor afectați și infecțiile secundare.

Examinări biochimice de bază ale sângelui

- Creatinina, ureea: caracterizează severitatea sindromului uremic;
- Glicemie, profilul glicemic: diabet zaharat;
- Bilirubina (directă, indirectă și totală), fosfataza alcalină ajută în evaluarea caracterului și severității sindromului icteric;
- ALT, AST, LDH, GGTP: sindromul citolizei hepatice;
- Amilaza, lipaza: pancreatită acută sau cronică în acutizare;
- Acidul uric: citoliza generalizată, gută;
- Sodiul, potasiul, calciul (total și ionizat), fosforul, magneziul, clorul (gradul dezechilibrului electrolitic cauzat de IRA);
- Metale grele: precizarea diagnosticului etiologic în caz de intoxicații exogene;
- Lipidograma (colesterol total, LDL, VLDL, HDL-colesterol, trigliceride): evaluarea sindromului nefrotic;
- Fier seric, feritină: precizarea complicațiilor IRA;
- Troponina și fracțiile creatinfosfokinazei: mioliza mușchilor striaiți, infarctul miocardic acut

Examinările imunologice de bază

- AgHbs, anti-AgHbs, anti-VHC, anti-HBc IgG+M, anti-VHD: patologie hepatică;
- Analiza pentru depistarea HIV/SIDA: nefropatie cauzată de HIV;
- Reacția MRS: lues;
- Grupa de sânge (AB0, rezus, MNSs): transfuziile din componentele sângelui;
- Proteinograma desfășurată: severitatea și caracterul procesului patologic;
- CIC, populațiile limfocitare, IgG, IgM, IgA, IgE în sânge, CH-50, ASL-O, factorul reumatoid, acizi sialici, PCR, LE celule, anti-ADN (uni- și dublucatenar), cANCA, pANCA: precizarea diagnosticului etiologic;
- IRA ca manifestarea unei suferințe reumatologice, se efectuează după consultația reumatologului.

Coagulograma

- Trombocitele în dinamică, agregarea spontană a trombocitelor, timpul de coagulare a sângelui, timpul de tromboplastină parțial activat (TTPA), protrombina, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică, antitrombina – III, markerii activării intravasculare a coagulării și fibrinolizei – D-dimerii, testul cu o-fenantrolină): diagnosticul sindromului CID și altor dereglări de coagulare;

- Aceliași indici de laborator sunt utilizați pentru controlul administrării anticoagulanților în cadrul dializei.

Determinarea echilibrului acido-bazic

- Necesitățile de compensare a dereglărilor metabolice;
- Acidoza cu $\text{pH} \leq 7,2$ poate servi indicație pentru substituție renală.

Oxygenarea și lactatul

- În șoc, indiferent de etiologia lui, pentru caracterizarea nivelului de perfuzie tisulară;
- Diagnosticul pozitiv și monitorizarea șocului secundar în cadrul IRA.

Examinările culturale de bază

- Urocultura, hemocultura, însemnătarea din alte țesuturi și lichide biologice pentru depistarea și evaluarea infecțiilor primare (cauzale) și secundare (complicație a IRA);
- Se efectuează cu determinarea obligatorie a antibiosensibilității.
- **Se efectuează conform recomandărilor specialiștilor respectivi:**
 - ✓ Helminții în masele fecale;
 - ✓ BK prin flotație și prin PCR;
 - ✓ Cercetarea bacteriologică/bacterioscopică pentru alte infecții (de ex. iersinioză, salmoneloză etc.).

Biopsia renală

- Tabloul histopatologic specific patologiei renale în cauză (pentru stabilirea diagnosticului pozitiv în cazuri neclare);
- Modificări patologice, caracteristice IRA (necroza tubulară acută, necroza corticală acută etc.).

Electrocardiografia

- Infarctul miocardic acut, blocul AV-complet, disritmiile în cadrul CPI și vasculitelor de sistem;
- Dereglările electrolitice: hiperkaliemia cauzată de IRA.

Ecografia

- Ecografia reprezintă examenul diagnostic de primă linie în evaluarea unui pacient anuric. În managementul ultrasonografic al pacientului cu IRA sunt apreciate de asemenea dimensiunile și structura rinichilor, scheletotopia și viscerotopia lor. Ecografia poate fi de ajutor în diferențierea insuficienței renale acute de cea cronică și în evaluarea caracterului etiopatogenetic al IRA (prerenală, renală, postrenală).
- IRA la o parte din pacienți se instalează treptat sau are o clinică relativ ștearsă. În astfel de cazuri este necesar să fie diferențiată IRA de IRC. Dimensiunile renale normale sau, mai ales, mărite pledează pentru o alterare acută a funcției renale, deoarece pentru insuficiența renală cronică este caracteristică nefroscleroza cu micșorarea dimensiunilor renale.
- **Reperle ecografice importante pentru exercitarea diagnosticului diferențial:**
 - ✓ Forma renală și a sistemului calice-bazinet;
 - ✓ Structura renală și a sistemului calice-bazinet;
 - ✓ Prezența formațiunilor patologice adăugite (calculi, tumori, cheaguri de sânge etc.);
 - ✓ Viteza sistolică arterială maximă;
 - ✓ Prezența fluxului arterial diastolic retrograd;
 - ✓ Viteza fluxului sangvin în venele renale;

- ✓ Modificările indicilor renali, în special, a indicelui de rezistență.
- **USG renală și a căilor urinare**
 - ✓ Dimensiuni renale normale sau mărite, îngroșarea parenchimului renal, creșterea ecogenității ei, dilatare pielocaliceală, bloc renal: calculi, cheaguri de sânge, tumoarea, strictura etc.
 - ✓ Rinichii măriți, cu îngroșarea parenchimului, ștergerea diferențierii cortico-medulare sunt caracteristici pentru *IRA renală*;
 - ✓ Dilatare pielocaliceală și bloc renal – atestă prezența *IRA postrenale*;
 - ✓ Rinichi ecografic practic nemodificați sunt caracteristici pentru *IRA prerenală*;
- **USG abdominală**
 - ✓ Eventuală cauză a șocului: peritonită, colecții purulente, traume, consecințele intervenției chirurgicale;
 - ✓ Formațiuni patologice cu rol cauzal pentru dezvoltarea IRA prerenale sau postrenale:
 - IRA postrenală: procese patologice pelviene/hipogastrice tumorale și inflamatorii;
 - IRA prerenală: ciroză hepatică, disecția aortei;
- **Dopplerul vaselor renale**
 - ✓ Dereglările fluxului sangvin prin vasele renale:
 - Hipoperfuzia renală în stările de șoc;
 - Tromboza venelor renale;
 - Stenoza/compresiunea critică a arterei renale;
 - Tromboza/embolia arterei renale.
 - ✓ Creșterea indicelui de rezistență, modificările formei undei dopplerografice, scăderea vitezelor de flux sangvin, fluxul sangvin retrograd sunt caracteristice pentru IRA.
- **Ecocardiografia**
 - ✓ Infarctul acut de miocard: diskinezia miocardului și zone hipokinetice;
 - ✓ Prezența insuficienței cardiace cronice avansate sau insuficienței cardiace acute (funcția sistolică, funcția diastolică);
 - ✓ Complicațiile cardiace ale IRA: pericardita uremică, tamponada pericardului, dereglările miocardice ca rezultat al dizelectrolitemiilor.
- **Stadiul de debut și de oligoanurie**
 - ✓ **Ecografia în regimul 2D și 3D:**
 - Rinichii se majorează în dimensiuni, indicele formei renale se apropie de 1,0 datorită sporirii preponderente a distanței antero-posterioare;
 - Rinichiul are o formă intermediară între cea boabă de fasole și sferă;
 - Este accentuată diferențierea între stratul cortical și medular secundar ischemiei corticale și hipervolemiei la nivelul piramidelor renale, cauzate de deschiderea șunturilor arterio-venoase juxtamedulare;
 - Parenchimul renal în majoritatea cazurilor, dar nu totdeauna, este semnificativ îngroșat; Piramidele renale cresc în dimensiuni și au o ecogenitate diminuată;
 - Ecogenitatea stratului cortical este, de obicei, sporită, dar uneori poate fi normală.
 - ✓ **Examenul ecografic cuplat cu metoda Doppler:**
 - Scădere evidentă a fluxului cortical;
 - Viteza diastolică a sângelui în arterele renale este semnificativ scăzută până la arterele interlobulare;
 - Scade și viteza sistolică, însă mai puțin semnificativ în comparație cu cea diastolică;

- Timpul accelerării sistolice a fluxului renal se micșorează de circa 2 ori, unda sistolică devine mai ascuțită;
- Spectrul dopplerografic, de asemenea, se caracterizează prin dispariția fluxului diastolic anterograd;
- În caz de IRA foarte gravă poate fi înregistrat fluxul diastolic arterial retrograd. Fluxul diastolic retrograd poate fi protodiastolic, telediastolic sau pandiastolic în funcție de severitatea IRA;
- În **IRA renală** brusc cresc indicii de rezistență, de presiune și sistolo-diastolic. Indicele de rezistență crește $\geq 0,75$ la 80% pacienți, un eori fiind egal cu 1,0. Astfel de evoluție a indicilor renali dopplerografici precede nu numai simptomatologia clinică a IRA, dar și modificările biochimice cum este creșterea nivelului de creatinină cu circa 12 ore în experiment. Același raport, când normalizarea modificărilor dopplerografice precede normalizarea schimbărilor biochimice ale funcției renale în IRA experimentală cu 1-2 săptămâni;
- Crește efluxul venos, se înregistrează fluxul turbulent sau oscilant la nivelul venelor renale. Viteza fluxului în venele renale este ≥ 30 cm/sec. Modificările dopplerografice sus-descrie sunt mai pronunțate la pacienții cu IRA renală secundară necrozei tubulare acute;
- **Necroza corticală** reprezintă o complicație gravă a IRA renale. În necroza corticală totală pe parcursul primelor 7-14 zile după manifestarea IRA rinichii se micșorează în volum, stratul cortical este hipocogen, subțire. În necroza corticală parțială aceste semne ecografice sunt moderat pronunțate. În astfel de cazuri este posibilă restabilirea parțială a funcției. Semnele prognosticului negativ sunt: micșorarea suprafeței sumare a rinichilor în proiecția laterală și sagitală cu 40% sau mai mult și micșorarea vitezei maxime sistolice sub 30 cm/sec;
- Pentru **IRA secundară hemolizei**, glomerulonefritei acute este caracteristică o creștere simultană a vitezei sistolice maxime ≥ 100 cm/sec și a indicelui de rezistență $\geq 1,0$ timp de 2-3 zile cu micșorarea lor rapidă, uneori chiar până la valori subnormale și diminuare evidentă a vitezei renale de volum;
- În **febra hemoragică** cu sindromul renal și în criza vasculară de rejet al transplantului renal sunt posibile rupturile renale cu formarea hematoamelor subcapsulare sau paranefrale. Factorii de risc ai acestei complicații cuprind: volumul renal ≥ 300 cm³, raportul lungimea renală/grosimea renală $\geq 1,7$, suprafața medie a piramidelor renale $\geq 1,5$ cm², viteza fluxului renal sistolic $\geq 0,6$ m/sec;
- Pentru **IRA prerenală** nu este caracteristică creșterea semnificativă a dimensiunilor renale, ecogenitatea cortexului poate fi moderat mărită. Deseori, lipsesc modificările structurii ecografice renale. Nu este caracteristică sporirea indicilor renali de rezistență, de presiune și celui sistolo-diastolic, ei pot fi chiar micșorați în IRA secundară stărilor de șoc. Schimbările în spectrul dopplerografic pot fi mai ușor depistate cu ajutorul diferitor substanțe de contrast, de ex. Levovist.
- Pentru **IRA postrenală** este caracteristică obstrucția căilor urinare, manifestată prin hidronefroză, hidroureter, lipsă de flux urinar din partea rinichiului blocat. Ecografic se vizualizează dilatarea sistemului calice-bazinet, diminuarea grosimii parenchimului renal. Examenul Doppler determină o însărcinare a irigației renale la nivelul stratului cortical, o sporire ușoară sau moderată a vitezei sistolice maxime și o creștere a indicelui de rezistență. Nu se apreciază reversia fluxului arterial în diastolă, caracteristică pentru IRA

renală gravă. Unii autori menționează suplimentar la formele IRA deja discutate IRA arenală, condiționată de o leziune traumatică avansată (zdrobire) a ambilor rinichi sau unicului rinichi sau după înlăturarea lor în caz de indicații vitale. Efectiv, în astfel de cazuri rolul ultrasonografiei constă în depistarea consecințelor traumatismului renal sau confirmarea lipsei rinichilor.

- **Stadiul de poliurie**

- ✓ **Ecografia în regimul 2D și 3D:**

- Dimensiunile rinichilor rămân mărite la pacienții în stadiul inițierii diurezei, micșorarea lor este treptată și se apreciază simultan cu începutul poliuriei;
- Regresia modificărilor în stratul cortical întârzie în comparație cu cele în stratul medular;

- ✓ **Examenul ecografic cuplat cu metoda Doppler:**

- În stadiul restabilirii diurezei, poliuriei și reconvalescenței este caracteristică normalizarea treptată a vitezei diastolice și sistolice, a spectrului dopplerografic în vasele renale;
- Timpul accelerării crește și astfel forma undei sistolice pe dopplerogramă devine mai obtuză, cu creștere și descreștere mai încete;
- Indicii de rezistență, de presiune și sistolo-diastolic se micșorează în caz de evoluție favorabilă a IRA. Diminuarea indicelui de rezistență vis-a-vis de sporirea continuă a dimensiunilor renale și/sau îngroșării parenchimului renal este un semn pozitiv.

- **Indicii ecografici și prognosticul IRA**

- ✓ Pentru majoritatea pacienților este caracteristică o mărire a valorilor indicelui de rezistență $\geq 0,8$. Restabilirea diurezei timp de 2-3 zile după investigație poate fi prognozată atunci când se determină viteza medie în arterele renale ≥ 20 cm/sec, în arterele interlobare ≥ 15 cm/sec, în arterele interlobulare $\geq 0,6$ cm/sec, viteza telediastolică în artera renală ≥ 12 cm/sec, indice de rezistență $\leq 0,82$.
- ✓ Pacienții cu IRA renală necesită investigații repetate, cu examenul dopplerografic obligator al vaselor renale, din 2 în 2 zile. Creșterea vitezei medii a sângelui în artera renală peste 0,17 m/sec și diminuarea indicelui de rezistență sub 0,83 sunt propuse ca indicii de prognostic pozitiv (sensibilitate 80% și 73% corespondență). Pentru evoluția gravă, cu o incidență înaltă de cronicizare este caracteristică sporirea volumului renal ≥ 250 cm³, grosimea parenchimului renal $\geq 2,5$ cm, grosimea stratului cortical $\geq 1,1$ cm, diminuarea vitezei medii de flux sangvin în arterele renale ≤ 15 cm/sec și indicele de rezistență $\geq 0,90$.

Radiografia toracică

- Cauza șocului: ex. pneumonia, hemoragia pulmonară, embolismul pulmonar;
- Complicațiile cardiorespiratorii ale insuficienței renale: pericardita, pleurezia, pneumonia.

IRM și/sau CT, eventual cu contrast

- Eventuală prezența formațiunii de volum abdominale și pelviene;
- Evaluarea pacientului după traumatisme abdominale sau politraumă;
- Complicațiile IRA ca ictus cerebral în urma unei stări hipertensive.

8.4. Complicațiile IRA

Tabelul 12.

Complicațiile insuficienței renale acute

Complicații	Tipul patogenetic al IRA	Etapa evolutivă a IRA
Metabolice		
Hiperkaliemie	Orice tip, mai des renală/mixtă	Oligoanurie, debut
Acidoză metabolică	Oricare	Oligoanurie, debut
Hipokaliemie	Oricare	Poliurie
Hiponatriemie	Oricare	Poliurie
Hipocalciemie	Oricare	Oligoanurie
Hiperfosfatemie	Oricare	Oligoanurie
Hipermagneziemie	Oricare	Oligoanurie
Hiperuricemie	Oricare	Oligoanurie, debut
Cardiovasculare și respiratorii		
Edem pulmonar	IRA renală	Oligoanurie
HTA și crizele hipertensive	IRA renală	Oligoanurie
Pericardită	IRA renală	Oligoanurie
Efuziune pericardică	IRA renală	Oligoanurie
Disritmii	Oricare	Oligoanurie, debut, poliurie
Infarct miocardic	IRA renală, prerenală	Oligoanurie, debut
Tromboze venoase	Oricare	Poliurie
Embolism pulmonar	Oricare	Poliurie
Șoc hipovolemic, colaps	IRA prerenală, renală	Poliurie, debut
Pneumonie	Oricare	Oricare
SDRA	IRA renală	Debut
Gastrointestinale		
Grețuri, vomă	Oricare	Oligoanurie
Malnutriție	IRA renală sau mixtă	Oligoanurie
Stomatită, gingivită	IRA renală	Oligoanurie
Pancreatită, parotită	IRA renală	Oligoanurie
Gastrită	IRA renală	Oligoanurie
Ulcer gastrointestinal	IRA renală, prerenală	Oligoanurie, debut
Hematologice		
Anemie	IRA renală sau mixtă	Oligoanurie, debut
Sindromul CID	Orice	Oligoanurie
Hemoragii	IRA renală sau prerenală	Oligoanurie, debut
Neurologice		
Mialgii, neuralgii	Mai des în intoxicație exogenă	Oligoanurie, poliurie
Crampe musculare	Oricare	Oligoanurie, poliurie
Convulsii	Mai des în intoxicație exogenă	Oligoanurie, debut
Dereglări de conștiință	Mai des în intoxicație exogenă	Oligoanurie, debut
Excitație psihomotorie	Mai des în intoxicație exogenă	Oligoanurie, debut
Infecțioase		
Infecția plăgilor	Oricare	Oligoanurie, debut, poliurie
Infecția urinară	Oricare	Oligoanurie, poliurie
Infecția de cateter	Oricare	Oligoanurie
Sepsis	Oricare	Oligoanurie, poliurie

9. Diagnosticul pozitiv și diferențial

9.1. Diagnosticul pozitiv al IRA

- **Datele anamnestice;**
- **Datele clinice;**
- **Datele de laborator:**
 - ✓ Creatinina serică;
 - ✓ Debitul urinar;
 - ✓ Filtrația glomerulară real determinată sau estimată prin calculare cu ajutorul formulelor speciale;
 - ✓ Alte substanțe biologice active (în total 55 de substanțe): se determină numai în scopuri științifice pentru diagnosticul precoce al IRA.
- **Datele examinărilor instrumentale:**
 - ✓ *În baza investigațiilor instrumentale se precizează:*
 - IRA „pură”, fără nici o leziune renală preexistentă;
 - IRA pe fundalul BCR ca marker al activității procesului renal patologic de bază – necesită potențarea tratamentului bolii renale de bază;
 - IRA pe fundalul BCR, care sensibilizează rinichiul la acțiunea factorilor patologici extrarenali – managementul este ca în IRA „pură”.
 - ✓ *Biopsia renală, indicații:* maladie de sistem, proteinurie marcantă inexplicabilă, hematurie persistentă inexplicabilă, HTA gr. III în lipsa semnelor de expansiune volemică, oligurie prelungită (> 4 săptămâni); eventuală prezența unei glomerulopatii sau nefropatii tubulointerstițiale acute, care necesită administrarea urgentă a tratamentului imunosupresor.

Diagnosticul: Insuficiență renală acută

- În diagnostic sunt obligatoriu evidențiate forma etiopatogenetică (prerenală, renală, postrenală), faza evolutivă (debut, oligoanurie, poliurie, reconvalescență), gravitatea (stadiul conform clasificării AKIN, 2005). Dacă este cunoscută cauza precisă a IRA, această condiție patologică sau entitate nosologică este menționată în paranteze în compartimentul referitor la forma etiopatogenetică. După diagnosticul de IRA se formulează complicațiile ei, apoi sunt enumerate maladiile asociate și complicațiile lor conform regulilor convenționale.

Exemple de diagnoze clinice:

- Insuficiență renală acută prerenală (șoc septic), faza de oligoanurie, stadiul II (AKIN, 2005).
- Insuficiență renală acută renală (nefrită acută postmedicamentoasă cauzată de gentamicină), faza de poliurie, stadiul III (AKIN, 2005). Hepatită toxică acută. Polineuropatie toxică distală senso-motorie.
- Insuficiență renală acută postrenală (nefrolitiază cu bloc al unicului rinichi pe dreapta), fază de reconvalescență, stadiul I (AKIN, 2005). Pielonefrită cronică secundară (calculoasă) a unicului rinichi pe dreapta. Stare după ureterolitomie pe dreapta. BCR st. III (KDOQI, 2002)

9.2. Diagnosticul diferențial

- Putem numi două etape principale în efectuarea diagnosticului diferențial la pacienți cu IRA – diferențierea IRA și BCR, iar după confirmarea diagnosticului de IRA – diferențierea dintre formele etiopatogenetice principale, în special între IRA prerenală și IRA renală.

Tabelul 13.

Diagnostic diferențial al IRA prerenale și IRA renale

Indicele	IRA prerenală	IRA renală (NTA)
Sodiul urinar	< 15 mmol/l	> 20 mmol/l
Excreție fracționată de sodiu	< 1%	> 1%
Raportul Na ⁺ /K ⁺ în urină	< 1/4	> 1/4
Raportul de creatinină în urină/ser	> 20 - 40	< 15 - 20
Raportul de uree în urină/ser	> 8	< 3
Raportul de uree/creatinină în ser	> 20	< 10-15
Excreție fracționată de uree	< 35%	> 35%
Densitate relativă	> 1,018	< 1,012
Osmolaritatea urinei	>500 mOsmol/kg	<350 mOsmol/kg
Raportul osmolaritatea urinei/plasmei	> 1,5	< 1,1
Sediment urinar	Cilindri lipsesc sau cilindri hialinici	Cilindri granuloși

Tabelul 14.

Diagnostic diferențial între IRA și BCR

Elementul	IRA	BCR
Antecedente heredo-colaterale	Frecvent ne semnificative	Diabetul zaharat, boli renale ereditare, anamnezic de BCR
Debut	Brusc	Insidios (3-6 luni, ani)
Expunere la toxice, șoc, traumatisme, evenimente obstetricale	+	-
HTA, edeme, proteinurie, nefropatia gravidelor	-	+
Paloare „murdară”, semnul Terry	-	+
Denutriție	-	+
Pericardită	-	+
Polineuropatie	-	+
Valori normale ale ureei, acidului uric, creatininei serice, FG cu 3-6 luni înainte	+	-
Creștere rapidă dinamică a ureei și creatininei serice	+	-
Raportul uree/creatinină	↑	↓
Anemie	-	+
Excreția fracționată a sodiului	↓	↑
Semne radiologice ale osteodistrofiei renale	-	+
Dimensiunile rinichilor	N sau ↑	↓

Diagnosticul ecografic diferențial în insuficiența renală acută

Parametru	IRA prerenală	IRA renală (NCA)	IRA renală (inflamatorie)	IRA renală (toxică)	IRA postrenală
Dimensiunile renale	Neschimbate	Inițial majorate, cu diminuare ulterioară	Majorate	Majorate	Majorate
Stratul cortical	p.f. cu ecogenitate ușor mărită	Subțiat, hipoecogen	Îngroșat, hiperecogen	Îngroșat, hiperecogen	p.f. micșorat, sclerosat (cu ecogenitate sporită)
Stratul medular	Neschimbat	Îngroșat, hiperecogen	Îngroșat, hiperecogen	Îngroșat, hiperecogen	
Granița cortico-medulară	Neschimbată	Accentuată	Ștearsă	Ștearsă	Ștearsă
Sistemul calice-bazinet	Neschimbat	Comprimat de parenchimul renal edemațiat			Dilatată, hidronefroză, lipsa de flux urinar
Fluxul arterial	Micșorat	Vsist, Vdiast dist ↓↓, fluxul cortical ↓↓↓, inversia fluxului diastolic	Vsist, Vdiast prox ↑↑↑ inițial, apoi scădere rapidă semnificativă	Vsist, Vdiast prox ↑, Vsist, Vdiast dist ↓	Diminuat la nivelul stratului cortical, Vsist, Vdiast ↑ sau ↑↑
Fluxul venos	Micșorat	Flux turbulent, oscilant, viteza ↑	Eflux venos mărit	Eflux venos mărit sau neschimbat	
Indicii dopplerografici	Micșorate Diminuarea generalizată a irigației renale	Aplatizarea evidentă a spectrului, IR și IPs ↑↑↑, Tacc ↓↓	IR, IPs, ISD ↑↑, Tacc ↓↓, fluxul sangvin mărit	IR, IPs, ISD ↑, Tacc ↓	IR ↑, IPs ↑, Tacc ↓
Ecocardiografie USG abdominală	Diminuarea indicelui cardiac Hipovolemie	Creșterea indicelui cardiac, hipervolemie, sporirea PSVD, majorarea diametrului venei cave inferioare, acumulări de lichid în seroase			vezi IRA renală, se dezvoltă cu întârziere
Simptomatologia clinică de bază	Șoc	Predomină clinica insuficienței renale acute (sindromul de intoxicație uremică, dereglările electrolitice, a echilibrului acido-bazic, hiperhidratare severă)			Predomină clinica coliciei renale
Alte manifestări posibile	Boala de bază Aneurism aortic disecant Tromboza renală venoasă	Boala de bază	Manifestările agresivității agentului etiopatogenetic Sindromul nefritic Sindromul nefrotic	Semnele intoxicației extrinsece Anemie hemolitică Rupturi subcapsulare	Blocul infrarenal se manifestă în funcție de maladia de bază

Notă: IRA – insuficiență renală acută, NCA – necroză corticală acută, p.f. – pot fi, PSVD – presiune sistolică în ventriculul stâng.

11. Conduita generală a pacientului cu insuficiență renală acută

Pacientul trebuie să fie avertizat în privința faptului că chiar IRA ne semnificativă (R, I după RIFLE sau stadiul I, II după AKIN) este asociată cu creșterea semnificativă a mortalității și astfel solicită o atitudine serioasă și introducerea anumitor limitări în comportamentul lui.

Tabelul 16.

Indicații pentru spitalizare

Forma IRA	Particularitățile de spitalizare
IRA st. I AKI (clasa R după RIFLE)	Spitalizarea este recomandată în caz de intoxicație exogenă sau în necesitatea precizării diagnosticului
IRA st. II și III AKI (clasa \geq I după RIFLE)	Spitalizarea obligatorie
+ Condițiile patologice cauzale sau asociate, enumerate în <i>tabelul 18</i>	Spitalizarea în IMSP cu SATI
+ IMA, insuficiență cardiacă de altă natură	Cardiologie, Terapie
+ Pielonefrită acută, nefrolitiază, suspjecție la o tumoare a sistemului uropoietic	Urologie, Chirurgie, Oncologie
+ Traumă	Traumatologie, Chirurgie
+ Reacție alergică	Alergologie, Terapie
+ Sindrom hepato-renal	Hepatologie, Terapie
+ Patologie renală terapeutică	Nefrologie, Terapie
+ Intoxicație exogenă	Toxicologie, Terapie sau Chirurgie

Tabelul 17.

Indicațiile pentru transfer în IMSP cu centrul de dializă și de aplicare urgentă a metodelor de substituție a funcției renale

Starea patologică	Indicații
Absolute	
Hiperkaliemie	Nivelul în sânge K $>$ 6,5 mmol/l sau K $>$ 5,5 mmol/l pe fundalul manifestărilor electrocardiografice ale hiperkaliemiei
Supraîncărcare cu lichid	Edemul pulmonar și HTA rezistente la tratamentul terapeutic, în special în caz de administrare a dozelor adecvate de diuretice
Sindromul uremic	Dereglări ale conștiinței (obnubilare, somnolență, precomă, comă), convulsii, asterix, grețuri și vomă incoercibilă, pericardită uremică
Acidoză metabolică	pH $<$ 7,2 persistentă în pofida tratamentului cu NaHCO ₃ în doze adecvate sau imposibilitatea administrării bicarbonatului din cauza supraîncărcării cu lichid
Relative	
Nivelul sporit de toxine uremice	Ureea $>$ 35 mmol/l ($>$ 100 mg/dl), creatinină $>$ 890 μ mol/l ($>$ 10 mg/dl)
Intoxicații exogene	Intoxicații exogene cu toxine dializabile în caz de lipsa indicațiilor absolute
Anurie	Durata anuriei $>$ 24 ore

Criteria de externare și de transfer:

- Normalizarea funcției renale – externare sub supraveghere:
 - ✓ Nivelul normal de creatinină serică și de FG;
 - ✓ Sistarea poliuriei (diureza < 2 l/zi);
 - ✓ Controlul asupra condiției patologice de bază.
- Transformarea IRA în BCR – externarea sub evidența medicului nefrolog sau transfer în secția Nefrologie;
- Persistența patologiei de bază necorijate – transfer în secția specializată după profil.

Tabelul 18.

Indicațiile pentru transfer în SATI

Starea patologică	Indicații
Insuficiență poliorganică	Monitorizarea funcțiilor vitale
Șoc (indiferent de etiologie)	Necesitatea efectuării terapiei intensive
Hiperhidratare gravă (edem pulmonar, edem cerebral, HTA necontrolabilă)	Efectuarea tratamentului de suport
Deregările electrolitice (hiperkaliemie gravă)	Suportul funcțiilor vitale (ex. respirație asistată)
Intoxicație exogenă	Eficiența sporită a metodelor de detoxicare extrarenală
Hemoragie gastrointestinală	
Traumatisme, în special politraumă	
Deregările conștiinței (comă, psihoză etc.)	
Pericardită uremică	

Supravegherea pacienților:

- Conduita pacientului în funcție de perioada evolutivă (*figurile 47-50*) și forma patogenetică (*figurile 51-53*);
- Abordarea complexă în perioadele de debut și oligoanurie:
 - ✓ Reglementarea comportamentului pacientului, particularităților dietetice, stabilirea necesității inițierii sau sistării alimentației parenterale;
 - ✓ Evaluarea necesității transferului în SATI, continuării tratamentului în SATI sau transferului din SATI în secție;
 - ✓ Determinarea necesității implementării metodelor de substituție a funcției renale (*figura 54*);
 - ✓ Stabilirea volumului și caracterului măsurilor terapeutice și diagnostice la etapele consecutive de management.

12. Regim și dietă

Tabelul 19.

Regimul pacientului în funcție de stadiul și severitatea IRA

Stadiul/severitate	IRA R, I sau AKIN I	IRA F sau AKIN II	IRA L, E sau AKIN III
Debut	liber	de salon	la pat
Oligoanurie	de salon	la pat	la pat
Poliurie	liber	de salon	de salon
Reconvalescență	liber	liber	liber

Notă: Se recomandă limitarea și evitarea stresurilor emoționale și eforturilor fizice sporite. Pe parcursul întregii perioade de debut, în oligoanurie, poliurie și reconvalescență pacientul trebuie să evite deplasările, serviciile de noapte, orele de muncă suplimentare.

Alimentația și suplimentele dietetice, recomandate pacienților cu IRA

Dieta	Recomandări
Aportul hidric	<p>În perioada de oligoanurie: Aportul zilnic de lichide = diureză + lichid dializat + pierderi extrarenale (de obicei 0,5 l) La fiecare 5oC în plus al mediului (25oC) și la fiecare 1oC în plus al temperaturii corpului \pm 37oC) se recomandă creșterea aportului de apă cu 0,5-1 l/zi.</p> <p>La pacienții hipertensivi și edemațiați aportul hidric se micșorează cu 0,5 - 1 l/zi în comparație cu cel recomandat până la normalizarea valorilor tensionale și dispariția edemelor.</p> <p>În perioada de poliurie: aportul de lichid se calculează după aceeași formulă. este important de asigurat aportul adecvat de lichide, evitând astfel un număr mare de complicații.</p> <p>Pacientul trebuie să îndeplinească zilnicul special notând detaliat aportul hidric și pierderile lichidiene. Cântărirea zilnică este importantă în evaluarea echilibrului hidric.</p>
Prelucrarea produselor alimentare	<p>În perioada de oligoanurie și poliurie se recomandă administrarea produselor de mâncare termic prelucrate, ușor digerabile, fără adaos de condimente.</p> <p>Se exclud soiuri grase de carne (gâscă, rață, carne de porc, de capră, de miel) și de pește, gustările acre, prăjite, produsele alimentare sărate și afumate, slănina, leguminoasele, cafeaua, ceaiul și cacao tare, băuturile alcoolice.</p>
Aportul caloric	<p>IRA ușoară/moderată: 30-50 kcal/kg/zi; IRA gravă, hipercatabolică: până la 60-70 kcal/kg/zi. La limitarea administrării perorale se recomandă inițierea alimentației parenterale cu realizarea aportului caloric recomandat (soluții de glucoză, intralipid, soluții de aminoacizi (aminosteril, infezol etc.)).</p>
Aportul proteic	<p>În perioada de oligoanurie este limitat până la 0,8 g/kg/zi. De preferat sunt proteinele animale sau din soia. Se recomandă administrarea parenterală a soluțiilor de aminoacizi (aminosteril, infezol) și, în special, de ketoaminoacizi (ketamină, ketosteril, aminosteril KE nephro) a câte 200-400 ml/zi.</p> <p>În perioada de poliurie/reconvalescență: circa 1 g/kg/zi.</p>
Aportul de lipide	<p>0,7-1,0 g/kg/zi, cel puțin 1/3 din grăsimi trebuie să fie de proveniență vegetală (acizi grași polinesaturați).</p>
Carbohidratele	<p>4-5 g/kg/zi.</p> <p>În perioada de oligoanurie se preferă carbohidratele ușor digerabile.</p>
Kaliul	<p>Se limitează în perioada de oligoanurie (fructele și produse din ele), iar în perioada de poliurie deseori este necesară administrarea lui suplimentară (fructe, sucuri, compoturi etc. sau în soluție intravenoasă sau per os).</p>
Natriul	<p>Până la 3-5 g/zi în perioada de oligoanurie, în special la pacienții cu HTA și edeme. În perioada de poliurie pierderile sodiului trebuie să fie compensate.</p>
Fosforul	<p>Se limitează în perioada de oligoanurie (carne, pește, produsele lactate).</p>
Vitamine și antioxidante	<p>Tocoferol acetat 400 UI, 1-2 caps/zi, Acid ascorbic comp. 0,5 x 3 ori/zi, tiamină, riboflavină, piridoxină și cianocobalamină – inițial parenteral în doze zilnice obișnuite, după stabilizarea stării pacientului – Multitabs 1 comp. x 2 ori/zi</p>

13. Tratamentul medicamentos

Principiile de tratament medicamentos al IRA:

- Tratamentul patologiei de bază;
- Tratamentul în funcție de perioada evolutivă;
- Tratamentul în funcție de forma etiopatogenetică;
- Strategiile medicamentoase de prevenire a agravării leziunilor renale în IRA;
- Tratamentul medicamentos de urgență;
- Tratamentul medicamentos etiopatogenetic;
- Tratamentul simptomatic al complicațiilor IRA;
- Strategiile nefroprotectorii. Prevenirea transformării IRA în IRC;
- Problemele particulare de tratament medicamentos.

Tabelul 21.

Caracteristica tratamentului medicamentos în funcție de etapa evolutivă a IRA

Fază evolutivă		Algoritmul de conduită	Tratament medicamentos
1	Debut	Figura 47, 51,52,53	Medicamentele concrete recomandate sunt prezentate în tabelele 19, 20, 23-25, subcapitolul 13.
2	Oligoanurie	Figurile 48,51,52,53,54	
3	Poliurie	Figura 49	
4	Reconvalescență	Figura 50	

Tabelul 22.

Strategiile de prevenire a agravării leziunilor renale în IRA

Procesul patologic	Măsurile terapeutice recomandate
Hipotensiune	Norepinefrină ⁴ , doze mari (10-15 pic/min) de dopamină ²
Hipovolemie	Soluții coloide (albumină) ⁴ , soluții cristaloid (clorură de sodiu sol. 0,9%) ⁴ , dextrane ³ , hidroxietilamidon ³
Oligurie	Diuretice de ansă (ex. furosemid) ² , diuretice osmotice (ex. manitol) ³
Vasoconstricție renală	Dozele mici (5-7 pic/min) de dopamină ² , peptida natriuretică ² , blocanți ai canalelor de calciu (nifedipină, verapamil) ² , anticorpi față de iNOS ¹ , antagoniștii endotelinei ¹ , antagoniști PAF ¹ și receptorilor leucotrienici ¹
Leziune de reperfuție	Anticorpi anti-ICAM ¹ , anti-CD18 ¹ , α -MSH ¹ , lipoxină ¹ , membranele biocompatibile ¹ , antioxidanți (preparatele seleniului, zincului, tocoferol) ¹
Obstrucție tubulară	Diuretice de ansă (ex. furosemid) ² , diuretice osmotice (ex. manitol) ²
Regenerare tubulară	Factorul de creștere epidermal (EGF) ¹ , factorul de creștere hepatocitar (HGF) ¹ , factorul de creștere asemănător insulinei (IGF-1, somatomedină) ²

Notă: 1 – măsurile terapeutice propuse nu au fost testate în trialuri clinice;

2 – măsurile terapeutice propuse au avut o eficiență egală cu placebo în trialuri clinice;

3 – măsurile terapeutice propuse au demonstrat efectul negativ în trialuri clinice;

4 – măsurile terapeutice propuse au fost net superioare față de placebo în trialuri clinice.

Managementul stărilor de urgență

Stare de urgență	Managementul recomandat
Hiperkaliemie	Sol. Glucoza 40% - 20 ml + Insulină (cu durată rapidă de acțiune, 1 Un la 4 g de glucoză) + Bicarbonat de natriu 2,4% - 200 ml, β -adrenomimetice
Edem pulmonar	Diuretice de ansă (Furosemid, Bumetanid), vasodilatatoare periferice (nitrații), glicozide cardiace (Digoxină, Strofantină), corticosteroizi (Prednisolon, Dexametazon, Metilprednisolon)
Edem cerebral	Diuretice osmotice (Manitol), Sulfat de magneziu, corticosteroizi (Prednisolon, Dexametazon, Metilprednisolon)
Hemoragie gastro-intestinală	Frigul local, foame, antisecretozii (Famotidină, Omeprazol), substituție enzimatică (Creon, Mezim-forte), Somatostatină, suportul volemic (soluții coloidale, cristaloidale, masă eritrocitară), tratament chirurgical (operație deschisă sau endoscopică)
Criză hipertensivă	Antihipertensive (diuretic de ansă (Furosemid, bumetanid) + IECA (Captopril, enalapril, Lizinopril)/BCC (Diltiazem, Verapamil, Nifedipină, Amlodipină)/ β -adrenoblocant (Metoprolol) + preparat central/vasodilatator periferic (Clofelină, nitrații în forme injectabile))
Șoc	Suport volemic (soluții cristaloidale și coloide), medicamente vasoconstrictoare (Norepinefrină, Fenilefrină), corticosteroizi (Prednisolon, Hidrocortizon)
Tromboză venoasă	Antiagregante (Pentoxifilină, Dipyridamol), anticoagulante directe (Heparină și heparinele cu masă moleculară mică) și indirecte (Varfarină), Acidul acetilsalicilic, AINS
Embolism pulmonar	Trombolitice (Streptokinază), antiagregante (Pentoxifilină, Dipyridamol), anticoagulante directe (Heparină și heparinele cu masă moleculară mică) și indirecte (Varfarină), Acidul acetilsalicilic, oxigenoterapie

Notă: Pentru conduita concretă și posologia medicamentelor recomandate consultați suplimentar protocoalele naționale respective.

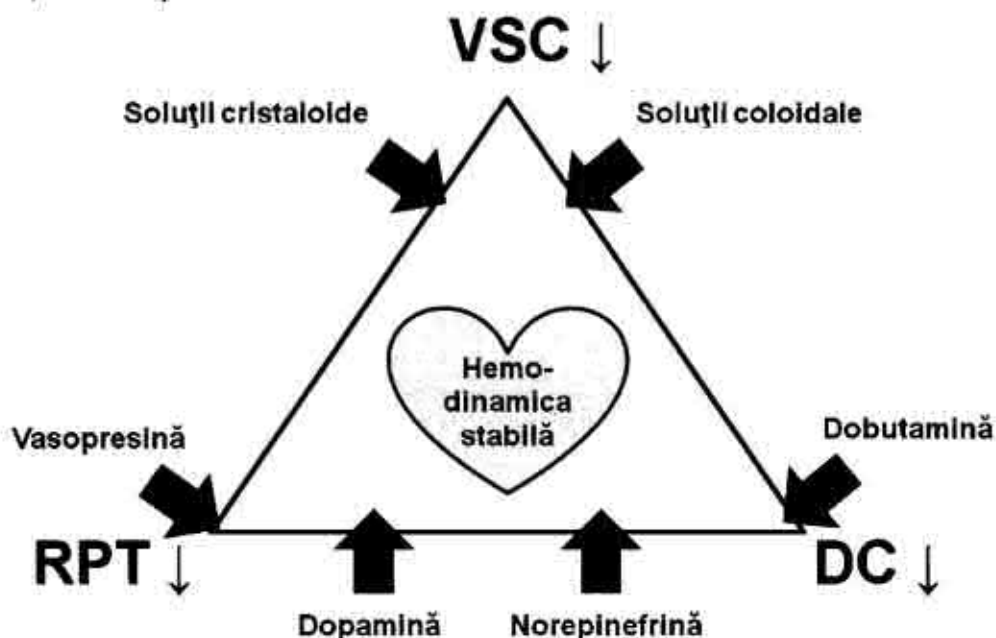


Figura 46. Abordarea sistemică a dereglărilor hemodinamice în diferite forme de șoc

Notă: VSC – volumul sângelui circulant, DC – debit cardiac, RPT – rezistența periferică totală. Sunt demonstrate intervențiile cu eficacitate maximă dovedită în funcție de predominarea diferitor mecanisme patogenetice de dezvoltare a șocului.

Tratamentul etiopatogenetic în IRA

Problema clinică	Tratament recomandat
Infecția	Tratamentul inițial empiric, apoi bazat pe antibiogramă. Durata minimă de tratament 5-7 zile. Infecție locală ușoară/moderată – pot fi administrate formele tabletate (ex. ciprofloxacina 0,5 x 2 ori/zi sau claritromicina 0,5 x 2 ori/zi ± Metronidazol 0,5 x 2 ori/zi (germeni anaerobi)). Coci grampozitivi – Cefazolină 3 g/zi. Infecții rezistente la β-lactamice – Amoxicilină + Acid clavulanic (forme tabletate sau parenterale). Infecții cocice grampozitive meticilină rezistente – Vancomicina (0,5 -1,0 x 2 ori/zi/zi în perfuzie). Infecții locale grave: Ceftriaxon / Cefazidim/ Cefipim (Ps. aeruginosa) 2 g/zi ± Metronidazol. Sepsis: monoterapie cu Tienam (1,0 x 2-4 ori/zi) sau combinarea Ceftriaxon/ Cefazidim 4 g/zi + Ciprofloxacina/ Levofloxacina 0,8/0,4 /zi ± Metronidazol 1 g/zi. Durata tratamentului: Dispariția SIRS + 2-3 zile.
Sindromul algic	În funcție de severitate: Nimesulidă 0,1 x 3ori/zi → Diclofenac 0,05 x 2-3 ori/zi sau Ketorolac 0,01 x 2 ori/zi → i.m. Diclofenac 0,075 x 2-3 ori/zi sau Ketorolac 0,03 x 2 ori/zi → Tramadol 0,1 x 2-3 ori/zi sau i.m. Tramadol 0,1 x 2 ori/zi → combinarea Diclofenac/ Ketorolac + Tramadol → Morfină Clorhidrat 1% - 1 ml x 2-3 ori/zi
Patologia autoimună	Puls-terapie cu metilprednisolon 0,5-1,5 g/zi i.v. pe 500 ml sol. Clorură de Sodiu 0,9% 3 zile la rând, a doua zi suplimentar 0,8-1,2 g de Ciclofosamidă i.v. pe 500 ml sol. Clorură de Sodiu 0,9%, apoi continuarea terapiei cu prednisolon 1 mg/kg corp sau metilprednisolon 1 mg/kg corp cu diminuarea treptată a dozei peste 2-3 luni, repetarea pulsurilor de Ciclofosamidă în fiecare lună timp de 6 luni, apoi o dată la 3 luni până la 1,5 – 2 ani (evoluție favorabilă).
Reacții alergice grave	Prednisolon 1-2 mg/kg i.v. pe 100 – 200 ml Clorură de Natriu 0,9% (repetat la necesitate), suplinitare volemică până la realizarea TA medii ≥ 65 mm Hg, sol. Difenhidramină 1% - 1 ml sau sol Clorpropamină 2% - 1 ml (repetat la necesitate) cu diminuarea rapidă a dozei de prednisolon câte 2 comprimate / zi și administrarea simultană a loratadinei (10 mg/zi) timp de o săptămână
HTA	În caz de creștere bruscă a TA – preparatele cu acțiune scurtă (Nifedipină (10 mg), Captopril (25 mg), Metoprolol (50 mg) 1-2-3 comprimate, timp de 2 ore, inclusiv tratamentul combinat) → Verapamil 0,25 mg sau Metoprolol i.v. 5 mg i.v. (la necesitate repetat) → Azametoniu clorhidrat 5% - 1-2 ml → dializă. În tratamentul HTA persistente – formele retard ale Nifedipinei (20 mg x 2 ori/zi)/ Verapamilului (120 mg x 2 ori/zi)/ Metoprololului (100-200 mg/zi)/ Amlodipină (10 mg/zi) / Lizinopril sau Enalapril (10-20-40 mg în 1 sau 2 prize)

- ✓ Pentru tratamentul stărilor patologice concrete consultați suplimentar Protocoalele clinice naționale respective;
- ✓ Dozele medicamentelor cu cale de metabolizare sau de eliminare renală se ajustează conform regulii generale: $FG \leq 50\% N$ – diminuarea dozei sau creșterea intervalului de administrare de 2 ori, $FG \leq 10\% N$ – diminuarea dozei sau creșterea intervalului de administrare de 4 ori; consultați fiecare medicament aparte;
- ✓ La administrarea medicamentelor dializabile pacienților supuși substituției funcției renale se administrează o doză suplimentară de medicament după finalizarea ședinței de dializă;
- ✓ Dozele pentru copii se ajustează suplimentar la masa corporală (consultați sursele respective de informație). O parte din preparate pot fi administrate copiilor numai după indicații vitale;
- ✓ La vârstnici (vârsta ≥ 60 de ani) dozele sunt de regulă cu 25% mai mici;
- ✓ Fiți atenți *vis-a-vis* de interacțiunile medicamentoase;
- ✓ În condiții de șoc poate fi eficientă numai introducerea i.v. a medicamentului.

Tratamentul simptomatic al complicațiilor IRA

Complicațiile	Tratament
Creșterea VSC	Restricția sării de bucătărie până la 1-2 g/zi – 2-3 zile, restricția consumului de lichide (< 1 l/zi), diuretice de ansă (pot fi uneori adăugate cele tiazidice), dializă/ ultrafiltrație.
Hiponatriemie	Limitarea aportului hidric (<1 l/zi), evitarea administrării soluțiilor hipotonice
Hiperkaliemie	Limitarea aportului de kalium (< 40 mmol/l), evitarea suplimentelor de kalium și diureticelor, economisitoare de potasiu, glucoză 40% - 20-60 ml și insulină în raportul 1 UI – 4 g de glucoză, bicarbonat de sodiu 200 ml 2,4%, gluconat de calciu 10% - 10 ml încet, inhalajia β-adrenomimeticele (de ex. Salbutamol 10-20 mg per inhalare sau 0,1 -1 mg i.v.). Controlul este efectuat conform nivelului de potasiu în sânge ($\leq 6,5$ mol/l, în special $\leq 5,5$ mmol/l) și dispariția semnelor de hiperkaliemie pe ECG.
Acidoza metabolică	Limitarea aportului de proteine (<0,8-1 g/kg/zi), administrarea bicarbonatului de sodiu cu realizarea valorilor bicarbonatului sangvin > 15 mmol/l și pH $> 7,2$
Hiperfosfatemie	Limitarea aportului de fosfați (carne, pește, produsele lactate) < 800 mg/zi, fixatorii de fosfați – acetat de calciu, carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu, sevelamer
Hipocalcemie	Gluconat de calciu 10-20 ml – 10%, bicarbonat de natriu
Hipermagneziemie	Oprirea administrării suplimentelor de magneziu (dacă acelea au fost administrate)
Hiperuricemie	Tratamentul special nu este necesar, cu excepția cazurilor când acidul uric este > 15 mg/dl sau > 900 μmol/l
Necesitățile nutriționale	Limitarea aportului de proteine $< 0,8-1,0$ g/24 ore (cu excepția stărilor catabolice), carbohidrați 3-5 g/kg/zi, alimentație parenterală (dacă IRA persistă timp îndelungat sau este hiperatabolică). În caz de necesitate a alimentației parenterale, ultima poate fi suplimentată cu alimentație prin sonda gastrică/intestinală. Necesitățile zilnice la pacienți cu IRA variază între 2000 și 3000 de kcal (25-30 kcal/kg), + 500 kcal la fiecare 1°C al corpului și se compensează cu 50% de glucide (≈250 g de glucoză, cu insu lină în raportul 1 Un pe 4 g de glucoză), 30% de lipide (ex. Intralipid 10% - 500 ml) și 20% - proteine (Infezol 100 – 500 ml) (toate în condiții de dializă). De asemenea, se administrează vitaminele grupei B și acidul ascorbic în dozele fiziologice.

Notă: Pentru conduita concretă și posologia medicamentelor recomandate consultați suplimentar protocoalele naționale respective

Strategiile nefroprotectoare

Metodele	Conținut
Nemedicamenteose	Dietă hiposodată Abandonarea fumatului Normalizarea ponderală Compensarea dereglărilor metabolismului glucidic Corecția dietetică a hiperuricemiei Limitarea sau excluderea administrării medicamentelor nefrotoxice
Medicamenteose	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (lizinopril, captopril, enalapril) Blocanții receptorilor angiotensinei II (losartan, candesartan) Blocanții canalelor de calciu (nedehidropiridinice) (verapamil, diltiazem) Statinele (simvastatină, atorvastatină)

Restabilirea volumului sângelui circulant în insuficiența renală acută:

- **Datele anamnestice, caracteristice hipovolemiei (subcapitolul 8.1);**
- **Datele clinice, caracteristice hipovolemiei (subcapitolul 8.1);**
- **Diagnosticul pozitiv de hipovolemie (pierdere renală sau extrarenală, prin vasodilatație, prin redistribuția VSC);**
- **Combaterea cauzei primare a hipovolemiei;**
- **Eficiența replenirii se monitorizează conform dispariției semnelor clinice de hipovolemie;**
- **Este recomandată următoarea abordare clinică:**
 - ✓ Soluțiile utilizate trebuie să conțină sodiu;
 - ✓ Replenirea perorală se efectuează cu soluții cristaloidice;
 - ✓ Se recomandă soluții cristaloidice sau amestecuri speciale de soluții coloide și cristaloidice (hidroxietilamidon cu masă moleculară medie (130 kDa) dizolvat în hextend);
 - ✓ Infuziile masive de soluții saline ($\geq 1,5-2,0$ l) se recomandă a fi înlocuite cu soluție izotonică de glucoză datorită pericolului de acidoză (pH-ul soluțiilor saline este 5,4-6,0);
 - ✓ La pacienții cu sindromul hepatorenal: soluții coloide (albumina, plasma proaspăt congelată).

Notă: *soluțiile coloidale au un efect nefrototoxic (dextranii) sau dereglează microcirculația (hidroxietilamidon, gelatină, albumină) în IRA*

Tratamentul vasoconstrictor în IRA:

- **Indicații: tensiunea arterială sub 90/60 mm Hg, în special asociată cu tahicardia (FCC \geq 80/min);**
- **Excluderea pierderilor de lichid, care trebuie să fie compensate (subcapitolul 8.1);**
- **Tensiunea arterială medie-țintă este în intervalul 70-80 mm Hg;**
- **Este recomandată următoarea abordare clinică:**
 - ✓ Se recomandă administrarea norepinefrinei, dizolvate în soluție izotonă de NaCl, cu viteza suficientă pentru realizarea tensiunii arteriale medii-țintă;
 - ✓ Durata administrării corelează cu capacitatea pacientului de a menține de sine stătător tensiunea arterială medie-țintă;
 - ✓ În caz de riscul apariției efectelor adverse ale norepinefrinei (administrarea în doze înalte) se recomandă adăugarea vasopresinei;
 - ✓ Administrarea dopaminei nu se recomandă în IRA (efectul egal cu placebo în trialuri dublu oarbe).

Metodele de epurare non-dialitică

- **Administrarea preparatelor vomitive:**
 - ✓ Administrare *per os* a siropului din rădăcină de ipec;
 - ✓ Nu se recomandă administrarea de rutină din cauza lipsei evidenței clinice de eficacitate;
 - ✓ Este contraindicată administrarea la pacienții cu dereglări ale cunoștinței, după ingestia acizilor sau bazelor, derivațiilor hidrocarburilor datorită riscului sporit de dezvoltare a pneumoniei prin aspirație.
- **Administrarea sorbenților intestinali:**
 - ✓ Se administrează pacienților cu motilitatea gastrointestinală păstrată;
 - ✓ Se recomandă o administrare cât mai precoce (pe parcursul primei ore după ingestia agentului toxic);

- ✓ Doza recomandată de cărbune activat este 1 g/kg pentru copiii sub 1 an de viață, 25-50 g în caz de copii în vîrstă de 1-12 ani și variază între 25 și 100 g la adulți;
- ✓ Este necesară diminuarea riscului de aspirație;
- ✓ Eficiența nu este dovedită la distanța peste 1 oră după ingestia agentului toxic.
- **Spălăturile gastrice și intestinale:**
 - ✓ Au eficiența maximă în primele 60 de minute;
 - ✓ Nu se recomandă efectuarea de rutină la distanța peste 1 oră;
 - ✓ Peste 4-6 ore după ingestia agentului toxic eficiența este dubitabilă și efectuarea procedurii trebuie să fie precedată de o confirmare endoscopică a prezenței agentului toxic în tractul gastrointestinal (fac excepție cazurile de intoxicații cu stupefiante și neuroleptice);
 - ✓ La necesitate se aplică volumul mare de lavaj (până la 100 l);
 - ✓ Crește riscul hipoxiei, disritmiilor, laringospasmului, perforației compartimentelor tractului gastrointestinal și respirator, dereglărilor hidro-electrolitice și pneumoniei prin aspirație.
- **Diareea terapeutică după Alwall:**
 - ✓ Introducere în stomac a 250-300 ml de soluție de Magneziu sulfat 30%;
 - ✓ Eficiența clinică nu este studiată;
 - ✓ Metoda este contraindicată în afectarea organică a tractului gastrointestinal (de ex. hemoragii gastrointestinale, combustii chimice, ocluzie intestinală dinamică sau organică).
- **Diureza forțată:**
 - ✓ Sunt contraindicate în caz de lipsă a reflexelor de protecție a căilor respiratorii;
 - ✓ Administrare i.v. a dozelor mari de diuretice de ansă (de ex. Furosemid 10-15 mg/kg corp);
 - ✓ Co-administrare a aminofilinei potențează suplimentar diureză;
 - ✓ Se efectuează o rehidratare adecvată;
 - ✓ Eficiența dovedită numai în intoxicații exogene și insuficiența cardiacă congestivă cu hipervolemie secundară;
 - ✓ Diuretice osmotice, cu excepția soluției glucozei 40%, în edem cerebral nu se recomandă la pacienții cu IRA;
 - ✓ Administrarea diureticelor poate masca oligoanuria, întârziind diagnosticul corect.

14. Tratamentul de substituție a funcției renale

- **Punctele-cheie în selectarea metodei de substituție a funcției renale: dializabilitatea agentului toxic, riscul hemoragiei, stabilitatea hemodinamică:**
 - ✓ Dializa peritoneală se recomandă pacienților cu risc înalt de hemoragie și cu hemodinamică instabilă;
 - ✓ Dializa peritoneală este preferabilă în intoxicații cu analgezice, barbiturice, Digoxină, Ciclofosamidă, Chinină, Metotrexat (în lipsa hemodializei cu flux înalt sau hemofiltrării);
 - ✓ Hemofiltrarea se recomandă pacienților cu instabilitate hemodinamică, HTA rezistentă, perturbările metabolismului lipidic;
 - ✓ Hemodiafiltrarea (combinarea hemodializei și hemofiltrării) se recomandă la retenție hidrosalină crescută interdialitic, hipotensiune arterială severă în timpul dializei, HTA volum-dependentă rezistentă, polineuropatie uremică severă, debit scăzut prin cateter intravenos;
 - ✓ Hemoperfuzia se recomandă în intoxicații acute medicamentoase, în intoxicații cu insecticide, ciuperci, alcool metilic;
 - ✓ Limfosorbția se recomandă a fi efectuată în primele 3 zile în caz de intoxicații exogene.

- Dializa cu flux înalt este preferabilă *vis-a-vis* de hemodializa cu flux redus (low flux);
- Dializa cu flux înalt este practic egală cu hemofiltrarea ca eficiență în epurarea majorității substanțelor toxice (chiar și celor considerate anterior „nedializabile”);
- Este recomandată următoarea abordare clinică:
 - ✓ Abordare generală de management (figura 41);
 - ✓ Modalitățile de dializă (tabelul 28);
 - ✓ Indicații pentru substituția funcției renale (tabelul 17, figura 48);
 - ✓ Complicațiile metodelor de substituție a funcției renale (tabelul 27);
 - ✓ Se recomandă efectuarea zilnică a ședințelor de dializă;
 - ✓ Tratatamentul continuu se recomandă pacienților cu IRA în cadrul sepsisului și cu instabilitate hemodinamică;
 - ✓ Abordul vascular recomandat: cateter biluminal instalat într-o vena centrală.

Tabelul 27.

Complicațiile tratamentului de substituție a funcției renale

Tipul complicațiilor	Manifestările posibile ale complicațiilor
Accesul vascular defectiv	Pneumotorace, hemotorace, hemopericard, embolism aerogen, tromboza venelor cateterizate, pseudoanevrismul arterei femorale, sepsis
Ultrafiltrare excesivă	Hipotensiune, crampe musculare, agravarea necrozei tubulare acute, agravarea ischemiei miocardice
Epurare sporită a toxinelor uremice	Sindromul „first use”, dereglări electrolitice
Contaminarea dializatului	Febră, frisoane cauzate de endotoxine bacteriene, hemoliză (dializatul prea dizolvat)
Legate cu membrană de dializă	Sindromul „first use”, leziunile renale suplimentare de către leucocitele activate, reacții alergice și anafilactice, embolismul aerian
Alterarea sistemului de coagulare	Hemoragii cu diferite localizări, secundare administrării anticoagulantelor directe în timpul dializei

Tabelul 28.

Modalitățile de substituție a funcției renale în IRA

Modalitate	Filtru	Principiul fizic
Convențională	HD	Cl intermitent prin difuzie și UF
Dializă lentă de lungă durată (SLED)	HD	Cl intermitent prin difuzie și UF încete
Ultrafiltrare și clearance-ul secvențiale	HD	UF intermitentă asociată cu Cl prin difuzie
Hemodializă arteriovenoasă continuă	HD	Clearance-ul și UF încet fără pompă
Hemodializă veno-venoasă continuă	HD	Clearance-ul și UF încete cu pompă
Hemofiltrare arteriovenoasă continuă	HF	Cl convectiv continuu fără pompă
Hemofiltrare veno-venoasă continuă	HF	Cl convectiv continuu cu pompă
Hemodializă arterio-venoasă continuă + hemofiltrare	HF	Cl convectiv + difuzie continuă fără pompă
Hemodializă veno-venoasă continuă + hemofiltrare	HF	Cl convectiv + difuzie continuă cu pompă
Ultrafiltrare simplă	HD	UF intermitentă fără Cl convectiv sau difuz
Ultrafiltrare lentă continuă (SCUF)	HF	UF continuă fără (AV) sau cu (VV pompă) fără Cl convectiv sau difuz
Dializă peritoneală intermitentă	P	Cl și UF prin schimbare timp de 10-12 ore fiecare 2-3 zile
Dializă peritoneală continuă	P	Cl și UF prin schimbare la diferite intervale

Notă: HD – filtru de hemodializă, HF – filtru de hemofiltrare, Cl – clearance-ul, UF – ultrafiltrație, P – peritoneul.

15. Algoritmii de management al insuficienței renale acute

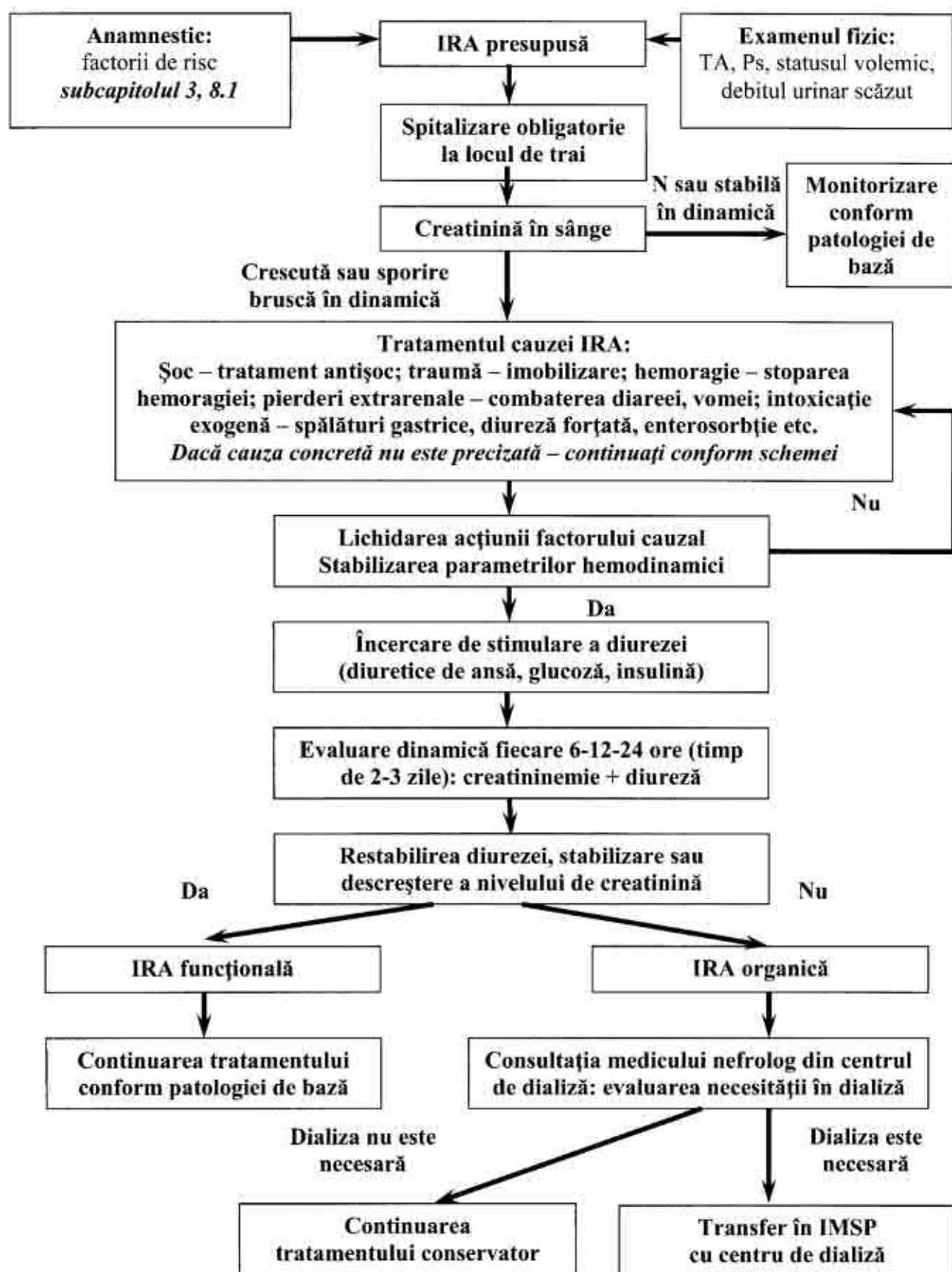


Figura 47. Algoritmii de diagnostic și tratament diferențial în IRA în faza evolutivă de debut

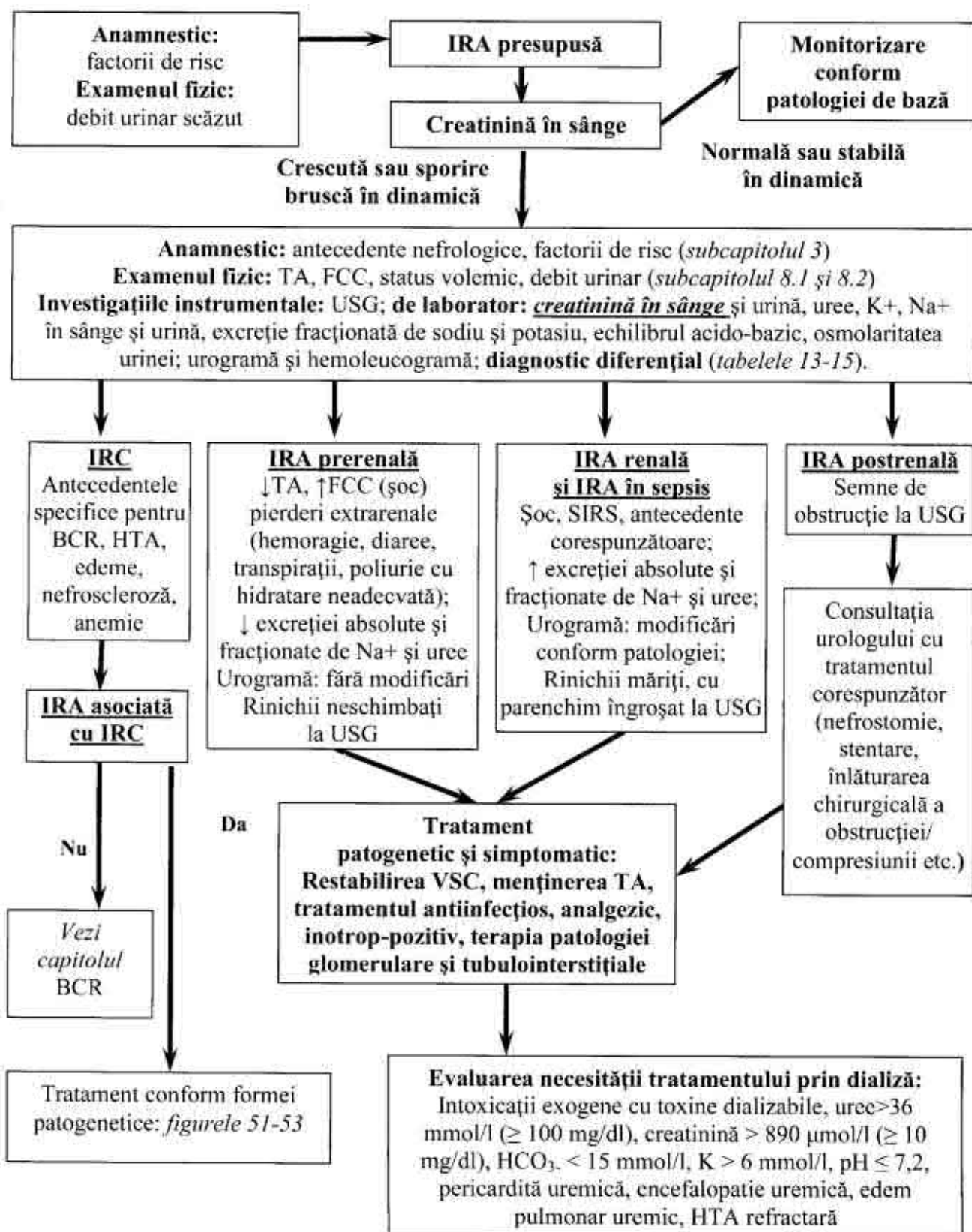


Figura 48. Algoritm de diagnostic și tratament diferențial în IRA în faza evolutivă de oligoanurie

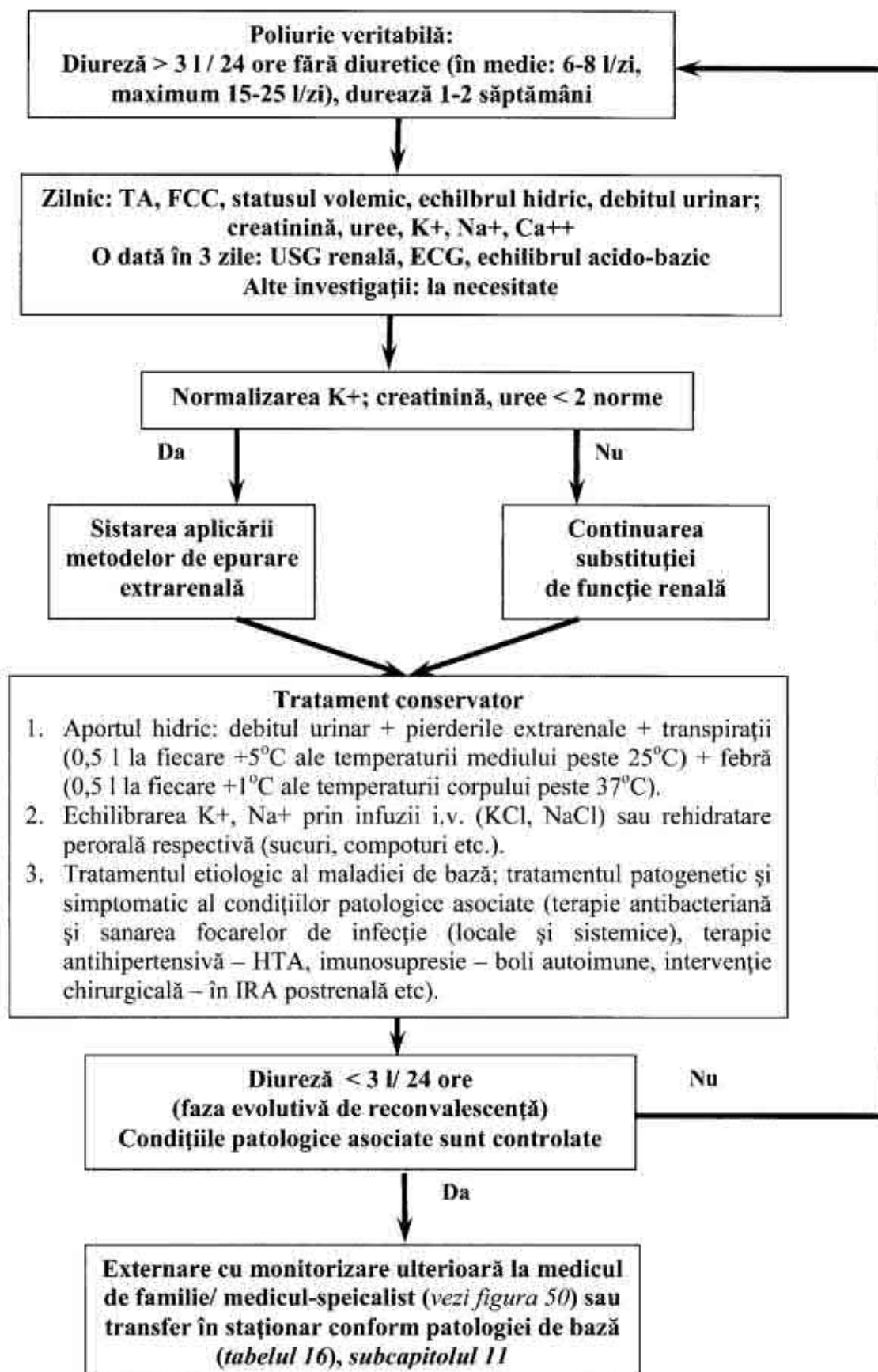


Figura 49. Algoritmul conduitei pacientului în faza evolutivă de poliurie

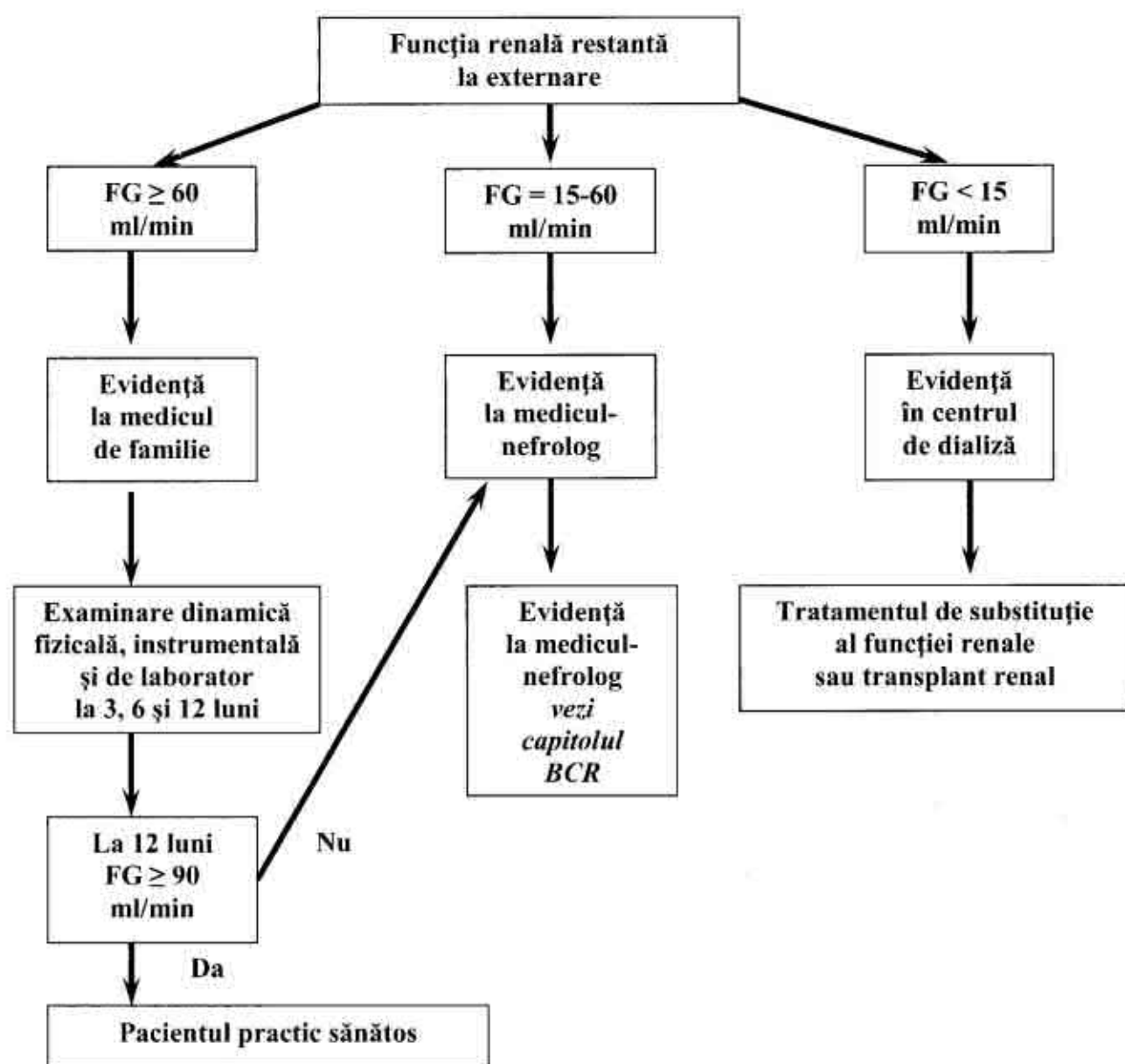


Figura 50. Algoritmul conduitei pacientului care a suportat IRA, după externarea din spital

Note 1: În caz de imposibilitate de efectuare a probei Reberg cu determinarea RFG, se calculează „RFG estimată” conform formulelor MDRD sau Cockcroft-Gault cu aplicarea coeficienților respectivi în funcție de sex sau rasa pacientului

2: În caz de existența indicilor, ce se referă la diferite grade de severitate, pacientul se clasifică conform indicelui cu schimbări patologice mai grave

3: În caz de maladii asociate, se efectuează un control la specialiștii corespunzători cu aplicarea ulterioară a măsurilor respective de dispensarizare în funcție de necesitate

4: Metodele diagnostice aplicate cuprind: evaluarea antecedentelor și evoluției IRA și patologiilor asociate, examenul fizic (sunt specificate TA, FCC, statusul volemic, acuzele caracteristice pentru sindromul uremic), investigații de laborator (creatinină, uree, RFG (sau RFG estimată), analiză generală de sânge, sumarul urinei, microalbuminurie/ proteinurie nictemerală, K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) și investigații instrumentale (USG abdominală, ECG).

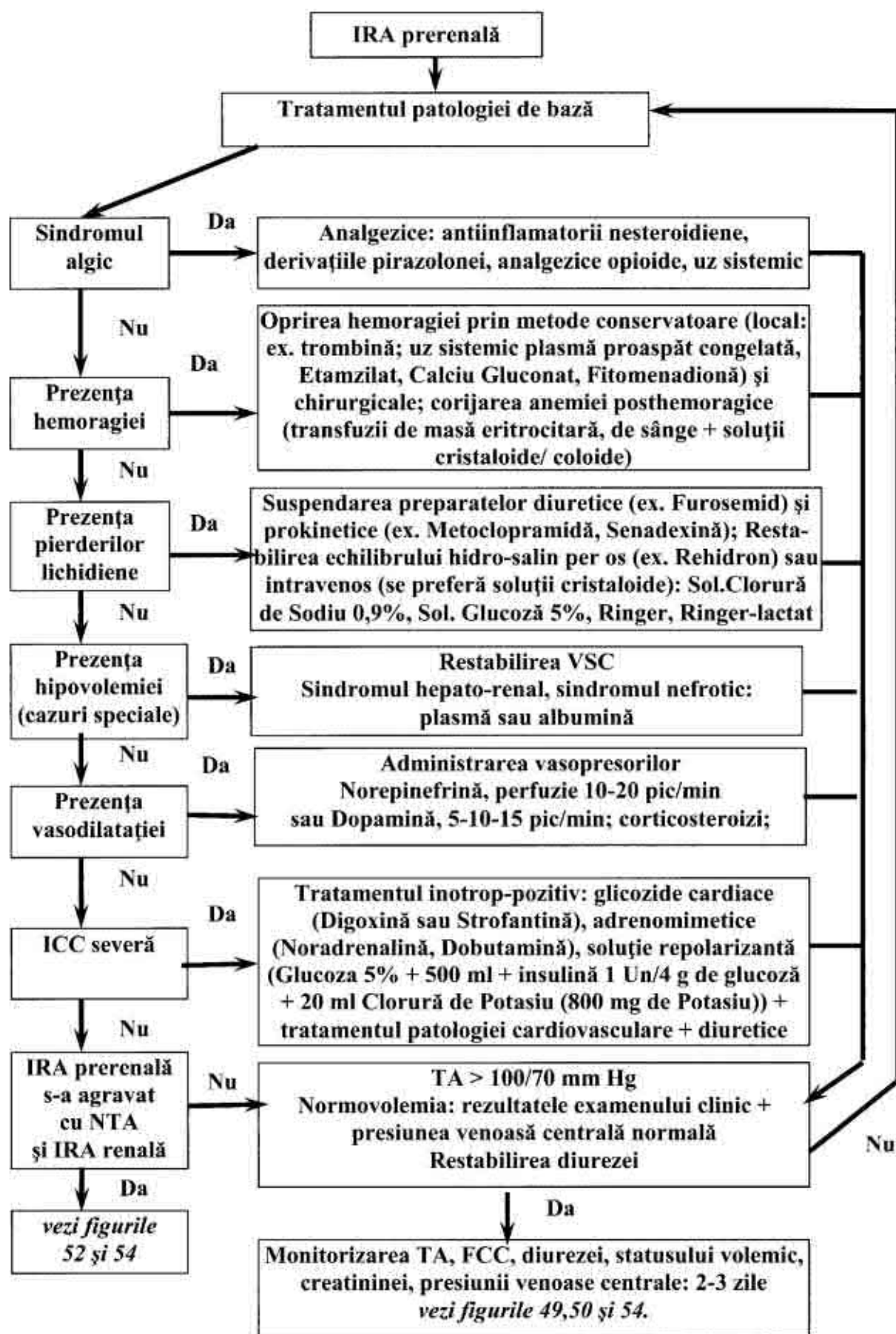


Figura 51. Algoritmul intervențiilor și al terapiei medicamentoase în IRA prerenală în faza evolutivă de debut/oligoanurie

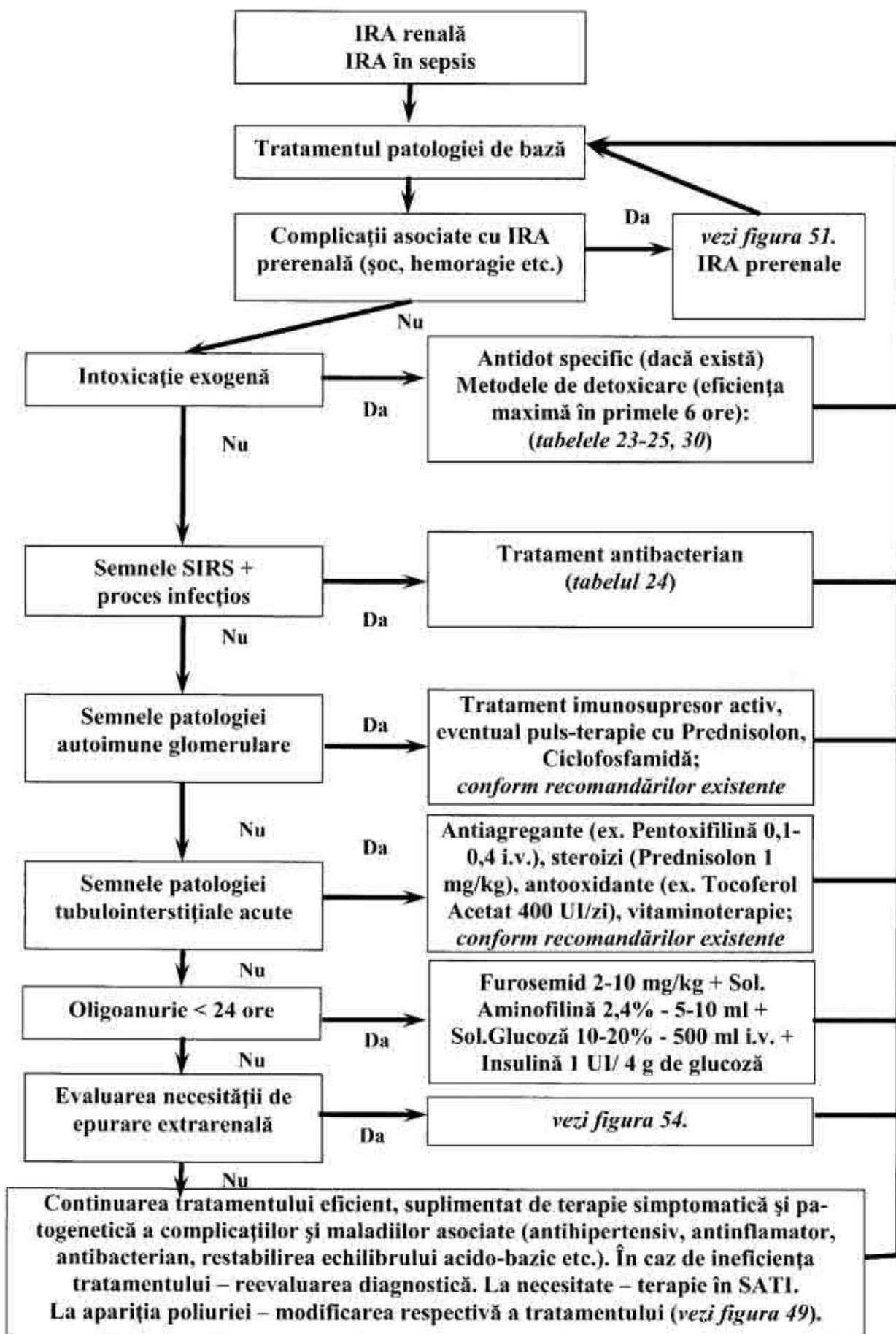


Figura 52. Algoritmul terapiei în IRA renală și în IRA în sepsis în faza evolutivă de debut/oligoanurie

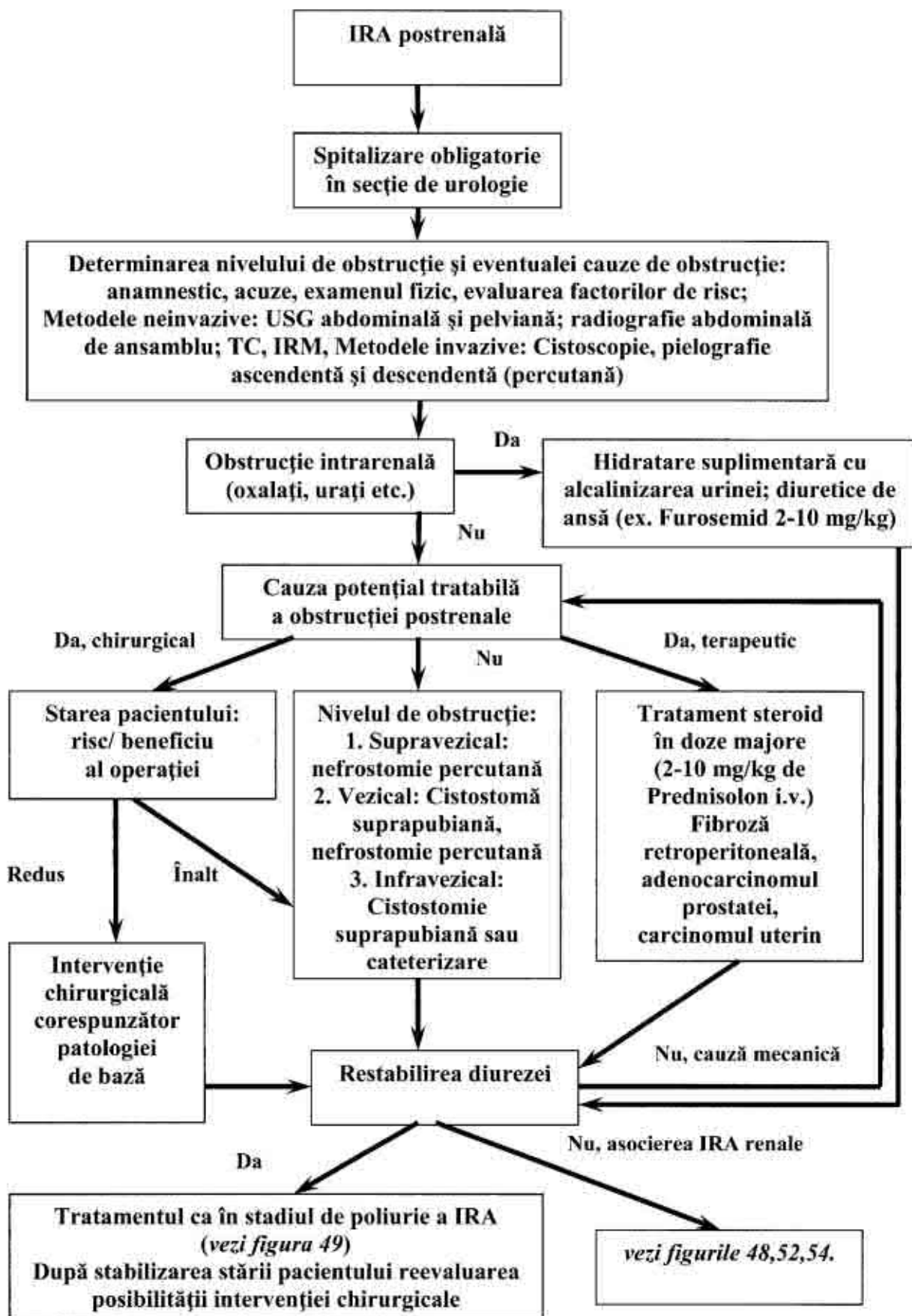


Figura 53. Algoritmul conduitei în IRA postrenală în faza evolutivă de debut - oligoanurie
Notă: Rezultatele cele mai bune privind păstrarea funcției renale la distanță sunt asigurate în caz de lichidare a obstrucției postrenale în primele 48 de ore după debutul IRA

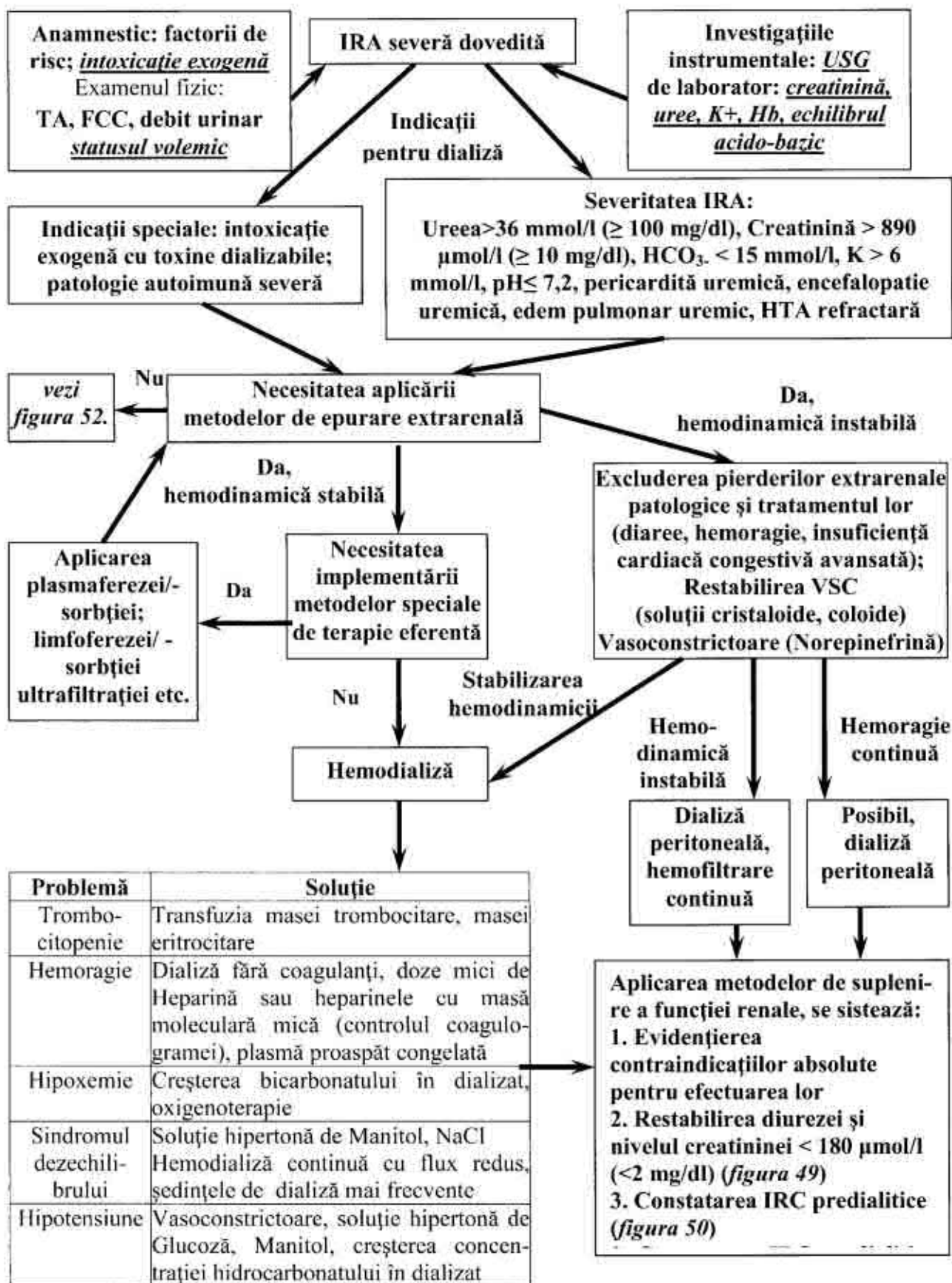


Figura 54. Algoritmul efectuării metodelor de epurare extrarenală la pacienții cu IRA

16. Insuficiența renală acută, cauzată de medicamente și chimicale

• Particularitățile clinice și evolutive:

- ✓ Frecvența este în creștere (5-20% din toate cazurile IRA);
- ✓ Cauza-lider în intoxicațiile exogene (circa 70% în țările economic dezvoltate):
 - Opioide;
 - Stupefiante;
 - Medicamentele antihipertensive;
 - Acetaminofen (paracetamol);
 - Stimulante;
 - Antidepresive.
- ✓ Riscul sporit de efecte nefrotoxice posedă medicamentele, ce se elimină pe calea renală, sunt metabolizate, se reabsorb sau sunt secretate în rinichi.

• Mecanismele patogenetice principale de realizare a efectului toxic:

- ✓ Dereglările perfuziei renale;
- ✓ Nefrotoxicitatea directă;
- ✓ Leziunile alergice și imunopatologice;
- ✓ Uropatia obstructivă.

• Grupurile de risc:

- ✓ Vîrstnicii;
- ✓ Copiii mici;
- ✓ Pacienții cu BCR preexistentă;
- ✓ Polipragmazia cu asocierea diferitor substanțe potențial nefrotoxice;
- ✓ Deshidratarea;
- ✓ Insuficiența din partea altor organe și sisteme.

• Particularitățile conduitei:

- ✓ Suspendarea preparatului nefrotoxic;
- ✓ Evitarea altor preparate cu efect potențial nefrotoxic;
- ✓ Administrarea tratamentului etiologic (dacă există antidotul);
- ✓ Inițierea terapiei patogenetice și simptomatice;
- ✓ Hemofiltrarea continuă și hemodializa cu flux înalt continuu sunt superioare altor metode de substituție a funcției renale.

Managementul IRA în funcție de mecanismul patogenic

Grupul de preparate	Mecanismul de realizare a efectului dăunător	Tratament recomandat
Diuretice (în special de ansă), laxative, litiu	Diminuarea VSC	Suspendarea preparatului. Restabilirea VSC prin administrarea soluțiilor cristaloide izotone pe calea perorală sau intravenoasă (în funcție de severitatea deshidratării)
Adrenomimetice	Vasoconstricție periferică	Suspendarea preparatului. Administrarea adrenoblocanților și vasodilatatoarelor periferice (ex. nitrații), Dopamină în doze renale
β -adrenoblocanții, blocanții canalelor de calciu	Diminuarea debitului cardiac	Suspendarea preparatului. Dobutamină, metilxantine (Cafeină benzoat, Sulfacamfocaină), analeptice respiratorii (Nicetamidă)
Substanțe stupefiante, supradozaj de substanțe antihipertensive	Vasodilatația periferică	Suspendarea preparatului. Administrarea adrenomimeticeilor (Norepinefrină, Fenilefrină)
Antiinflamatorii nesteroidiene, BRA II, IECA, ciclosporina A, tacrolimus	Diminuarea irigării renale	Schimbarea tratamentului Dopamină în doze „renale”
Glucocorticoizii, tetraciclino	Creșterea catabolismului	Suspendarea preparatului
Hemoliza masivă postmedicamentoasă, estrogenii (inclusiv contraceptivele perorale)	Ocluzia arterelor renale, tromboza venoasă	Suspendarea preparatului. În lipsa restabilirii spontane a funcției renale - tratament fibrinolitic (Streptokinază) și anticoagulant (Heparină, heparine cu masă moleculară mică)
Anticoagulante directe și indirecte	Obstrucția cu cheaguri de sânge sau compresiune externă de hematoma retroperitoneal	Suspendarea preparatului. Etamzilat, preparatele de calciu, preparatele vitaminei K La necesitate – operații decompressive
Derivați ergotului (antimigrenoase), metisergidă, metildopa, β -adrenoblocanții	Compresiune externă a ureterelor prin fibroză retroperitoneală	Suspendarea preparatului. La necesitate – operații decompressive
Uropatie analgezică	Fibroză ureterală	Suspendarea preparatului.
Cristalurie cu urați – antitumorale (sindromul lizei tumorale)	Blocul tubular	Administrarea profilactică a Alopurinolului sau Rasburicazei, menținerea aportului sporit de lichid, administrarea diureticelor
Cristalurie – sulfamide (ex. Sulfatiazol, Sulfadiazină); alte: Aciclovir, Indinavir, Ganciclovir, Cidofovir, Probenicid, Metotrexat, Cisplatină, Acetazolamidă,	Blocul tubular	Suspendarea preparatului. Menținerea aportului sporit de lichid și administrarea diureticelor

Mercaptopurină		
Preparate de contrast radiologic cu Iod	Blocul tubular cu proteine	Suspendarea preparatului. Aport sporit de lichid în special la pacienții cu mielom multiplu
Hemoliză (antimalarice, sulfanilamide, Paracetamol, Rifampicină, Acid acetilsalicilic), rabdomioliză (statine, Ciclosporină A)	Blocul cu pigmenți	Suspendarea preparatului. Aportul sporit de lichid și administrarea diureticelor
Supradozaj cu vitamina D, silicate, uricozurice, antacide	Blocul tubular cu săruri de calciu	Suspendarea preparatului. Menținerea aportului sporit de lichid și administrarea diureticelor
Preparate de contrast pentru IRM cu Gadolinu	Fibroza tubulointerstițială rapid progresivă	Evitarea utilizării a astfel de preparate în caz de FG < 30 ml/min (SUA) sau < 60 ml/min (Europa)
Aminoglicozide, tiazide, Alopurinol, Carbamazepină, Cimetidină, Eritromicină, sulfonilamide, Propranolol, Clofibrat, Azatioprină, unele cefalosporine și peniciline, sărurile aurului, Fenobarbital, Fenitoină, Fenindionă, Rifampicină, Isoniazidă, Interferon	Nefrita interstițială acută	După suspendarea preparatului – corticosteroizi (ex. Prednisolon 0,5-1,0 mg/kg/zi cu diminuarea treptată a dozei), antiagregante (ex. Pentoxifilină, Dipiridamol) și antioxidante (ex. Tocoferol acetat)
Nefropatie analgezică, cauzată de AINS	Necroza papilară, acutizarea nefritei interstițiale cronice	Suspendarea preparatului, aport sporit de lichid și administrarea diureticelor
Alopurinol, AINS, Dapson, halotan, Probenecid, sulfamide, Tolbutamidă, Hidralazină, Captopril, Penicilamină, tiazide, Fenindionă, sărurile aurului, Rifampicină	Glomerulonefrită acută	Suspendarea medicamentului în cauză, administrarea tratamentului steroid și, la necesitate, terapiei imunosupresive. Administrarea antiagregantelor (ex. Pentoxifilină, Dipiridamol) și antioxidante (ex. Tocoferol acetat)
Aminoglicozide, cefalosporinele de prima generație, Polimixină, Amfotericină B, AINS, saluretice, Ciclosporină A, Tacrolimus, Vancomicină, supradozaj de Acid acetilsalicilic sau Paracetamol, substanțe radiologice de contrast	Acțiune directă – necroza tubulară, mai rar corticală acută	Tratament general de dezintoxicare. Hemodializă și dializă peritoneală.
Dextroză, Manitol, Dextran.	Nefrita osmotică	Dextranele cu masa moleculară mică sunt contraindicate la pacienții cu FG \leq 60 ml/min. Infuzie cu soluții cristaloidice și menținerea aportului sporit de apă până la restabilirea diurezei
Litiul și anestezice fluorate	Leziunile tubulare distale	Suspendarea preparatului, aport sporit de lichid și administrarea diureticelor

17. Insuficiența renală acută cauzată de substanțe chimice utilizate în industrie și agricultură

• Particularitățile clinice și evolutive:

- ✓ Frecvența este în diminuare;
- ✓ Afectarea simultană a mai multor sisteme și organe;
- ✓ Dezvoltarea nefropatiilor acute și tendința spre cronicizarea lor;
- ✓ Multitudinea mecanismelor patogenetice de dezvoltare a IRA:
 - Atingerea renală directă (sărurile metalelor grele, solvenții organici, substanțele organofosforice și clororganice);
 - Dereglările hemodinamice (redistribuția sangvină în degerăturile tractului gastro-intestinal);
 - Obstrucția tubulară (hemoliză în intoxicațiile cu sulfat de cupru, arsenat, oțet, fenilhidrazină);
 - Uropatia obstructivă (tumorile sistemului uropoietic secundar expunerii cronice la hidrocarburi aromatice);
 - Sindromul hepato-renal (tetraclorura de carbon, dicloretan).

• Prevenirea intoxicațiilor exogene:

- ✓ Respectarea tehnicilor de securitate la locul de muncă;
- ✓ Limitarea utilizării substanțelor toxice în complexul agroindustrial.

• Particularitățile conduitei:

- ✓ Administrarea antidotului specific (*tabelul 30*);
- ✓ Hemofiltrarea continuă și hemodializa cu flux înalt continuu sunt superioare altor metode de substituție a funcției renale;
- ✓ Indicații pentru substituția funcției renale: confirmarea faptului de ingestie/ inhalatie a substanței toxice prin date anamnestice, determinarea lui în sânge/urină; păstrarea/ agravarea tabloului clinic specific intoxicației suportate, dezvoltarea intoxicației uremice cu creșterea rapidă a nivelului de creatinină, uree, potasiu ($> 6,5$ mmol/l).

Tabelul 30.

Lista antidotoilor specifici în diferite intoxicații chimice

Substanța otrăvitoare	Tratament recomandat
Compușii ce conțin arseniu, mercur, plumb	Calciu de tetacină, Unithiol, Pentacină
Arseniu hidrogenizat	Mecaptidă
Etilenglicol, metanol, alți alcoolii	Etanol
Tetraclorură de carbon și alte substanțe bioorganice clorate	α -tocoferol, Colină, Lipocaină, Orotat de kaliu
Sărurile metalelor grele, dicloretan	Diureză forțată cu diuretice de ansă (Furosemid, Acid etacrinic, Bumetanid)

Notă: Modul de administrare, precum și posologia sunt prezentate în protocoalele naționale respective.

18. Insuficiența renală acută la pacienții cu patologie oncologică

- **Particularitățile evolutive:**
 - ✓ Agravează starea pacientului;
 - ✓ Forțează modificarea tratamentului;
 - ✓ Se agravează frecvent cu insuficiența poliorganică;
 - ✓ Letalitatea extrem de înaltă (până la 70-80%).
- **Cauzele particulare ale IRA:**
 - ✓ Sindromul lizei tumorale și blocul tubular cu urați;
 - ✓ Blocul tubular cu proteinele tumorale;
 - ✓ Nefrotoxicitatea directă a preparatelor antineoplazice;
 - ✓ Microangiopatia trombotică;
 - ✓ Sindromul de ocluzie sinusoidală;
 - ✓ Compresiunea externă sau obstrucția căilor urinare cu masele tumorale;
 - ✓ Blocul renal cu mase tumorale/ cheaguri de sânge.
- **Particularitățile conduitei pacienților:**
 - ✓ Compensarea activă a VSC și corecția vasodilatației generalizate;
 - ✓ Continuarea tratamentului antibacterian în doze adecvate;
 - ✓ Antibioticele nefrotoxice se administrează numai după indicații vitale;
 - ✓ Prudența la administrarea corticosteroizilor la pacienții în șoc septic.

Sindromul lizei tumorale

- **Complicația tratamentului anticanceros:**
 - ✓ Se dezvoltă mai frecvent în leucoză limfoidă și mieloidă acută, limfomul non-Hodgkin, mielom multiplu, carcinomul pulmonar cu celule mici;
 - ✓ Mai rar se întâlnește în carcinoamele gastrointestinale, carcinomul glandelor mamare și meduloblastom;
 - ✓ Necroza masivă a masei tumorale;
 - ✓ Creșterea sintezei uraților din produsele metabolismului nucleozidic;
 - ✓ Bloc tubular cu urați.
- **Extrem de rar se dezvoltă spontan.**
- **Factori de risc:**
 - ✓ Dimensiunile tumorale;
 - ✓ Sensibilitatea tumorală sporită la chimiopreparate;
 - ✓ Creșterea tumorală rapidă;
 - ✓ Hipokaliemia și hipofosfatemia;
 - ✓ BCR preexistentă;
 - ✓ $LDH \geq 1500$ UI/l Compensarea activă a VSC și corecția vasodilatației generalizate.
- **Manifestările clinice:** hiperkaliemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie, hiperuricemie și dezvoltarea IRA;
- **Prevenirea:** creșterea preventivă a VSC, administrarea alopurinolului și preparatelor de urat-oxidază (uricozyme, rasburicase), alcalizarea urinei (dacă nu se administrează preparatele urat-oxidazei);
- **Este recomandată alternarea hemodializei și hemofiltrăției.**

Blocul tubular cu proteine tumorale

- **Cauza: mielom multiplu (riscul este de circa 10%);**
- **Factorii principali de risc: sepsis, hipovolemie, hipercalciurie, pH urinar < 7, BCR preexistentă;**
- **Strategiile specifice de prevenire și de tratament:**
 - ✓ Evitarea infecțiilor;
 - ✓ Alcalinizarea urinei (cu acetazolamidă / diacarb – inhibitor al carboanhidrazei);
 - ✓ Evitarea nefrotoxicelor;
 - ✓ Plasmafereză;
 - ✓ Transplantul autolog de celule ale măduvei roșii hematopoietice.

Microangiopatia trombotică trombocitopenică

- **Cauza: anemia hemolitică severă și trombocitopenia;**
- **Factorii etiologici:**
 - ✓ Patologia oncologică (adenocarcinom gastric, mamar, pulmonar, hemablastozele);
 - ✓ Chimioterapie anticanceroasă (mitomicină C, bleomicină, cisplatină, CCNU, interferon- α , citozină-arabinozidă, 5-fluoruracil, daunorubicină, deoxicoformicină, azatioprină);
 - ✓ Tratamentul de suport al transplantului alogen de măduvă roșie.
- **Particularitățile de tratament:**
 - ✓ Terapie precoce a sindromului coagulării intravasculare disiminate;
 - ✓ Plasmafereza.

Preparatele antineoplazice cu risc nefrotoxic sporit

- **Cisplatină, efectul toxic este dependent de doză (doza totală < 850 mg, doza unică < 120 mg/m²);**
- **Prevenirea toxicității și tratamentul:**
 - ✓ Creșterea VSC înainte de administrarea preparatului cu ser fiziologic;
 - ✓ Administrarea amifostinei în doză de 910 mg/m².
- **Toxicitatea agenților alkilizanți se micșorează la o hidratare adecvată prealabilă;**
- **Pentru Metotrexat doza nu trebuie să depășească 1 g/m², este caracteristică dezvoltarea insuficienței poliorganice;**
- **Prevenirea toxicității și tratamentul:**
 - ✓ Alcalinizarea urinei cu pH > 7,5 (cu acetazolamidă / diacarb – inhibitor carboanhidrazei);
 - ✓ Hidratarea adecvată și monitorizarea diurezei;
 - ✓ Cu 24 de ore înainte de fiecare puls de metotrexat se administrează 50 mg de acid folic;
 - ✓ În grupurile de risc se monitorizează concentrația metotrexatului în sânge (< 15 μ mol/l);
 - ✓ Administrarea carboxipeptidazei G2 și leucovorinei în doze înalte;
 - ✓ Metodele de substituție a funcției renale au o eficiență limitată datorită efectului rebound.

Sindromul de ocluzie sinusoidală

- **Principala cauză a IRA la pacienții după transplant alogen de măduvă osoasă roșie (riscul IRA: 30-84%, mortalitatea până la 85%);**
- **Prevenirea toxicității și tratamentul:**
 - ✓ Expansiunea volemică pretransplant;
 - ✓ Ameliorarea condițiilor de crioprezervare;
 - ✓ Se recomandă administrarea defibrotidei;

- ✓ Este importantă prevenirea infecțiilor virale acute (BK virus, infecții adenovirale, virusul simian 40).

19. Insuficiența renală acută asociată cu patologiile infecțioase

- **Factorii principali de risc:**
 - ✓ Sepsis, hipovolemie, hipotensiune, administrarea medicamentelor nefrotoxice.
- **Evoluția nefavorabilă:**
 - ✓ Sepsis, hipovolemie, hipotensiune persistentă, acidoză metabolică, necesitatea utilizării medicamentelor tonice și respirației asistate, insuficiență poliorganică, scorul APACHE II > 15, patologiile hepato-biliare și hematologice asociate.
- **Particularitățile conduitei pacienților:**
 - ✓ Compensarea activă a VSC (soluții cristaloidice și coloide) și corecția vasodilatației generalizate (norepinefrină, fenilefrină);
 - ✓ Continuarea tratamentului antibacterian în doze adecvate;
 - ✓ Antibiotice nefrotoxice se administrează numai după indicații vitale;
 - ✓ Prudența la administrarea corticosteroizilor la pacienții în șoc septic;
 - ✓ Nu se recomandă terapia diuretică.

20. Insuficiența renală acută la copii

- **Particularitățile evolutive:**
 - ✓ Vârstele cele mai afectate și cu evoluția cea mai gravă sunt nou-născuții și copiii mai mici de un an (40% copii cu IRA);
 - ✓ Rapid se dezvoltă insuficiența poliorganică (2/3 din copii necesită internare în SATI);
 - ✓ Riscul crescut de trecere în BCR.
- **Particularitățile tratamentului medicamentos:**
 - ✓ Dozele medicamentelor se ajustează conform masei și vârstei copilului;
 - ✓ O parte din medicamente (în special, antibiotice) sunt contraindicate la copii (se administrează numai după indicații vitale);
 - ✓ Este obligatorie respectarea strategiilor nefroprotectorii la etapa de reconvalescență.
- **Particularitățile tratamentului de substituție renală:**
 - ✓ Aplicarea hemodializei și hemofiltrăției este dificilă din cauza accesului vascular deficitar;
 - ✓ Se recomandă substituția funcției renale prin dializa peritoneală.

Tabelul 31.

Clasificarea IRA conform severității la copii (pRIFLE)

Clasă	Filtrație glomerulară	Debit urinar
Risc/ risc	↓ eFG cu 25%	DO < 0,5 ml/kg/oră timp ≥ 8 ore*
Injury/ leziune	↓ eFG cu 50%	DO < 0,5 ml/kg/oră timp ≥ 16 ore*
Failure/ insuficiență	↓ eFG cu 75% sau eFG < 35 ml/min per 1,73 m ²	DO < 0,3 ml/kg/oră timp ≥ 24 ore sau anurie ≥ 12 ore
Loss/ pierdere	IRA persistentă ≥ 4 săptămâni	
End stage/ insuficiență terminală	IRA persistentă ≥ 3 luni	

Notă: * Sunt accentuate diferențe cu clasificarea RIFLE la adulți. Pentru aprecierea severității IRA se apreciază eFG (calculată conform formulei Schwartz $eFG = k \times \frac{\text{Înălțimea (cm)}}{\text{creatinina serică}}$), și nu direct valorile creatininei serice.

Particularitățile etiopatogenetice ale IRA la nou-născuți

IRA prerenală	IRA renală	IRA postrenală
<p>Hipovolemie/ hipotensiune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deshidratare severă (administrare neadekvată de lichide, pierderi excesive prin diaree, fototerapie, hipertermie, exces de diuretice, enterocolita necrotizantă) • Șoc septic (septicemie, infecția intrauterină, pielonefrită) • Hemoragii (inclusiv hemoragii placentare) • Hipoxie-asfixie <p>Hipoperfuzie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă • Chirurgie cardiacă 	<p>Vasculare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tromboza arterei sau venei renale, sindromul CID <p>Necroza tubulară acută</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asfixia perinatală, deshidratarea, șocul, nefrotoxinele <p>Nefrotoxine</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINS, substanțe de contrast, antibiotice <p>Obstrucție intrarenală</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefropatie urică, hemoglobinurie, mioglobinurie <p>Ischemie renală</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necroză corticală acută, papilită necrotică <p>Infecția in utero</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmoză, viremie, sifilis congenital <p>Leziuni cronice sub „masca” IRA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polichistoză renală, displazie renală chistică, agenezie/hipoplazie renală 	<p>Obstrucția ureterală</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilaterală, a unicului ureter, sindrom de megaloureter, obstrucție ureteropelvică sau ureterovezicală <p>Leziuni ale vezicii urinare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vezică neurogenă, ureterocel, compresioni de tumori <p>Obstrucții uretrale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valvă uretrală posterioară, strictură sau diverticulul uretral, fimoză

Particularitățile etiopatogenetice ale IRA la copii:

- **Glomerulonefrite** (glomerulonefrită acută postinfecțioasă, nefrita Schonlein-Henoch, lupus eritematos de sistem, sindromul Goodpasture);
- **Nefritele interstițiale** (pielonefrită acută, nefrite medicamentoase – metilina, diuretice, nefritele postvirale, nefritele idiopatice);
- **Necroza tubulară acută** (anoxie, ischemie, hipovolemie, hipotensiune, septicemie, nefrotoxine – mercur, AINS, mioglobină, aminoglicozide, îmbinarea factorilor nocivi – vomă, traume, intervenții chirurgicale);
- **Afecțiuni vasculare** (sindromul hemolítico-uremic, necroza corticală, tromboza venoasă renală, coagulare intravasculară diseminată);
- **Cristaluria** (acidul uric, acidul oxalic, sulfamidele);
- **Uropatii cronice obstructive** (mai frecvent malformații congenitale)

Particularitățile IRA la nou-născuți

- **Particularitățile fiziologice:**
 - ✓ Perioada de adaptare a metabolismului, acidoza fiziologică și azotemia extrarenală fiziologică;
 - ✓ Starea limitrofă la 1-2-a zi de viață, anuria fiziologică la copii sănătoși, infarctul uric și edemele la prematuri;
 - ✓ Normele fiziologice ale funcției renale sunt mai mici ca la copii mai mari sau la adulți.
- **IRA funcțională predominantă în primele 3-4 zile de viață** (agravează decurgerea asfíxiei la naștere, pneumopatiilor sau sepsisului);
- **IRA, ce se dezvoltă la distanța de 5-10 zile**, poate fi cauzată de hipoxie prelungită, sindromul coagulării intravasculare diseminate și necrozei renale corticale/ tubulare, se manifestă tromboza arterei renale, agenezia renală;
- **IRA, ce se dezvoltă la distanța de > 2 săptămâni** în majoritatea cazurilor este secundară anomaliilor de dezvoltare și patologiilor ereditare (polichistoză renală, megaureter, alte anomalii congenitale cu hidronefroză), proceselor infecțioase (pielonefrita secundară, nefrita apostematoasă);
- **Diagnosticul diferențial al IRA și IR funcționale:**
 - ✓ Anamnezic: oligoamnios, stigme de disembriogeneză;
 - ✓ Creșterea persistentă sau progresivă a creatininemiei;
 - ✓ Cateterizarea vezicii urinare (excluderea obstrucției);
 - ✓ Testul la efort hidric (pozitiv în IR funcțională);
 - ✓ Diureza < 1 ml/kg/oră;
 - ✓ Sedimentul urinar patologic.

21. Insuficiența renală acută după intervenții chirurgicale

- **Particularitățile de clasificare:**
 - ✓ IRA postoperatorie precoce (0-6 zile):
 - Cauzele: hemoragie intraoperatorie masivă necompensată, disritmiile severe, accidente posttransfuzionale.
 - ✓ IRA postoperatorie tardivă (7-14 zile):
 - Cauzele: bilanț hidro-salin negativ, administrarea substanțelor nefrotoxice, insuficiența renală preexistentă.
 - ✓ IRA postoperatorie la distanță (> 15 zile):
 - Cauzele: dezvoltarea complicațiilor postoperatorii (anastomoze, peritonită, fistule, etc.), hemoragiilor interne, hematoamelor etc.
- **Letalitatea sporită:**
 - ✓ Chirurgia cardiacă, chirurgia abdominală și toracică: până la 60-70%;
 - ✓ Chirurgia obstetrico-ginecologică: 40%.
- **Particularitățile tratamentului de substituție renală:**
 - ✓ Tratamentul de substituție renală este puțin eficient din cauza frecvenței înalte a insuficienței poliorganice;
 - ✓ Substituția funcției renale poate fi efecace numai după controlul patologiei de bază, stabilizarea hemostazei și hemodinamicii.

22. Particularitățile insuficienței renale acute la vârstnici

- **Factorii principali de risc:**
 - ✓ Rehidratarea neadecvată în perioada preoperatorie;
 - ✓ Administrarea în exces a diureticelor;
 - ✓ Diareea
 - ✓ IMA și insuficiența cardiovasculară acută;
 - ✓ Disritmiile
 - ✓ Cardiomiopatiile ischemice și hipertensive;
 - ✓ Nefropatia ischemică;
 - ✓ Emboliile arterelor renale cu colesterol;
 - ✓ Nefropatiile toxice (în special, IECA și antiinflamatoriile nesteroidiene, substanțele de contrast în diabetul zaharat).
- **Particularitățile tratamentului medicamentos:**
 - ✓ Ajustarea dozei de medicamente;
 - ✓ Riscul crescut al efectelor adverse cardiovasculare;
 - ✓ Necesitatea continuării terapiei de susținere a patologiilor asociate și evaluării acțiunii combinate a preparatelor medicamentoase administrate.
- **Particularitățile tratamentului de substituție renală:**
 - ✓ Se recomandă instituirea mai precoce a tratamentului de substituție a funcției renale;
 - ✓ Este preferabilă hemofiltrarea vis-a-vis de hemodializă;
 - ✓ Sunt preferabile heparinele de masă (riscul sporit de hemoragie);
 - ✓ Nivelul de creatinină și uree este mai puțin informativ ca FG, inclusiv FG estimată.

23. Particularitățile insuficienței renale acute la pacienții cu patologii hepatobiliare

- **IRA secundară disfuncției hepatice:**
 - ✓ Prerenală:
 - diminuarea volumului intravascular;
 - abuz de diuretice.
 - ✓ Insuficiența renală asociată cu icter sever (obstructiv);
 - ✓ Insuficiența renală obstructivă:
 - necroză papilară.
 - ✓ Sindromul hepato-renal.
- **IRA cu afecțiune hepatică concomitentă:**
 - ✓ Leziuni tubulointerstițiale:
 - Medicamente sau toxine;
 - Septicemie;
 - Infecție (ex. leptospiroza);
 - Boli infiltrative (ex. amiloidoza, limfomul).
 - ✓ Leziuni glomerulare și vasculare:
 - Crioglobulinemia.
- **Patologie renală asociată cu boală hepatică cronică:**
 - ✓ Glomerulopatii (glomerulonefrita membranoasă asociată cu hepatita virală B).

Sindromul hepato-renal

• Particularitățile:

- ✓ Sunt afectați pacienții cu boli hepatice cronice avansate, insuficiență hepatică și hipertensiune portală;
- ✓ Predomină vasodilatația sistemică și hipotensiunea arterială;
- ✓ Se dezvoltă insuficiența renală funcțională din cauza diminuării perfuziei renale;
- ✓ Modificările morfopatologice la nivelul renal practic lipsesc.

• Factorii provocatori:

- ✓ Infecții, inclusiv peritonita bacteriană;
- ✓ Paracenteza terapeutică, fără administrarea volum-expanderilor;
- ✓ Hemoragia gastrointestinală;
- ✓ Tratamentul cu diuretice.

• Clasificarea sindromului hepato-renal:

- ✓ Tip I: progresie rapidă cu dublarea valorilor creatininei serice până la $\geq 221 \mu\text{mol/l}$ (2,5 mg/dl) sau reducerea cu 50% a FG până la $< 20 \text{ ml/min}$ timp de 2 săptămâni (frecvent în ciroză sau hepatită alcoolică);
- ✓ Tip II: progresie lentă silențioasă, frecvent manifestată prin ascită rezistentă la diuretice, ce nu se include în tipul I.

• Criterii de diagnostic:

- ✓ Formula diagnostică: $4M + > 1 m$;
- ✓ Criterii majore:
 - Scăderea RFG: creatinina serică $> 133 \text{ mmol/l}$ (1,5 mg/dl) sau clearance-ul creatininei $< 40 \text{ ml/min}$;
 - Lipsa șocului, infecției bacteriene, pierderilor de lichide, tratament curent cu agenți nefrotici;
 - Lipsa semnelor ameliorării funcției renale (scăderea creatininei serice sau majorarea clearance-ului creatininei) după administrarea de substituenți plasmatici (1,5 l) și anularea diureticelor;
 - Proteinurie $< 0,5 \text{ g/zi}$ și absența semnelor de uropatie obstructivă și a patologiei renale parenchimatose.
- ✓ Criterii minore:
 - Volumul urinar $< 500 \text{ ml/zi}$;
 - Sodiu urinar $< 10 \text{ mmol/l}$;
 - Osmolaritatea urinei $>$ osmolaritatea plasmiei;
 - Hematuria $< 50/$ câmpul vizual;
 - Concentrația serică Na $< 130 \text{ mmol/l}$.

• Tratamentul sindromului hepato-renal

- ✓ **Măsuri generale:** excluderea preparatelor nefrotice; restabilirea VSC (infuzie sol. fiziologică, alte soluții cristaloide, albumină, dextransi); corecția tulburărilor hidro-electrolitice; restricția aportului de sodiu (1-2 g/zi), lichide (1,5-2 l/zi), proteine (20 g/24 ore); tratamentul infecțiilor; tratamentul encefalopatiei hepatice; tratamentul hemoragiilor digestive la necesitate;
- ✓ **Tratamentul medicamentos și chirurgical:** paracenteza, șunt peritoneovenos Leveen, șunt porto-sistemic intrahepatic transjugular, transplant hepatic ortotopic, analogi ai

prostaglandinei E1 (Misoprostol), inhibitori tromboxanici, blocarea simpaticului lombar, terapia cu Octapresina, Dopamina, Captoprilul, blocanții canalelor de calciu;

- ✓ **Tratamentul de substituție a funcției renale:** *poate fi considerat fundamentat în insuficiența hepatică acută sau în așteptarea transplantului hepatic;* sunt preferate hemofiltratia și dializa peritoneală *vis-a-vis* de hemodializă; sunt preferabile heparinele de masă moleculară mică (riscul sporit de hemoragie) ca Nadroparină sau Dalteparină.

BIBLIOGRAFIE

1. *American Academy of Clinical Toxicology European Association of Poisons Centres & Clinical Toxicologists Position Paper: Gastric Lavage* // Journal of Toxicology Clinical Toxicology 42 (7), 933–943, 2004;
2. *American Academy of Clinical Toxicology European Association of Poisons Centres & Clinical Toxicologists Position Paper: Ipecac Syrup* // Journal of Toxicology Clinical Toxicology 42 (2), 133–143, 2004;
3. *American Academy of Clinical Toxicology European Association of Poisons Centres & Clinical Toxicologists Position Paper: Gastric Lavage* // Clinical Toxicology 43: 61–87, 2005;
4. *Annual Report of the AAPCC Categories associated with the largest number of fatalities (2006)* // Clin Toxicol (Phila). 2006 45(8):815-917, 2007;
5. Arany I., Safirstein R., *Cisplatin nephrotoxicity* // Semin. Nephrol. 2003, 23:460-464;
6. Ashley C., *Renal failure – how drugs can damage the kidney* // Hospital Pharmacist, Feb. 2004, vol. 11, pp. 48-53;
7. Baeksgaard L., Sorensen J., *Acute tumor lysis syndrome in solid tumors - a case report and review of the literature* // Cancer Chemother. Pharmacol., 2003, 51:187-192;
8. Bagshaw S., George C., Bellomo R., *The ANZICS Database Management Committee. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units* // Crit. Care, 2007; 25: R68;
9. Bagshaw S., Langenberg C., Wan L. et al., *A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure* // Crit. Care Med., 2007; 35: 1592–1598;
10. Bagshaw S., Laupland K., Doig C., Mortis G., Fick G., Mucenski M., Godinez-Luna T., Svenson L., Rosenthal T., *Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study* // Crit. Care, 2005, 9:R700-R709;
11. Bellomo R., Ronco C., Kellum J., et al., *Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group* // Crit. Care 8:R204, 2004;
12. Benoit D., Depuydt P., Vandewoude K., Offner F., Boterberg T., de Cock C., Noens L., Janssens A., Decruyenaere J., *Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies* // Nephrol. Dial. Transplant, 2005, 20:552-558;
13. Boldt J., *The balanced concept of fluid resuscitation* // Br J Anaesth, 2007; 99: 312–315;
14. Cantarovich F., Ranfgoonwala B., Verho M., *Acute Renal Failure, USA*, Hoechst Marion Roussel, 1998, 340 p.;
15. Chertow G., Burdick E., Metal H., *Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients* // Jam. Soc. Nephrol., 2005; 16: 3365–3370;
16. Ciocâlțeu A., *Nefrologie*, Infomedica, București, 1997, Vol.II, pp.799-835;
17. Costică I., Dragoș D., Popescu A., *Insuficiență renală acută*, în L. Gherasim, „*Medicină internă*”, vol. 4 (*bolile aparatului renal*), Editură Medicală, București, 2002, pp. 491-545;
18. Covic A., Covic M., Segall L., Gusbeth-Tatomir P., *Manual de Nefrologie, capitolul Insuficiență renală acută*, Editura Polirom, Bios, Iași, 2007, 260 p.;
19. Cruz D., Bolgan I., Perazella M. et al., *North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria* // Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2007 May;2(3):418-25;
20. Daher E., Marques C., Lima R., Silva Jr. G., Barbosa A., Mota R., da Silva S., Araújo S., Liborio A., *Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit – an assessment of prognostic factors* // Swiss Med. Wkly., 2008; 138 (9-10): 128-133;
21. Darmon M., Cioldi M., Thiery G., Schlemmer B., Azoulay E., *Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients* // Critical Care, 2006; 10: 211: <http://ccforum.com/content/10/2/211>;

22. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008* // Crit. Care. Med. 2008; 36:296–327.
23. Edelstein Ch., Cronin R., Chapter 9 *The patient with acute renal failure*, in Schrier R.W. et al., *Manual of Nephrology: Diagnosis and Therapy*, 5th edition, Lippincott, Williams & Wilkins Publishers, 1999, pp. 56-64;
24. Epstein M., *Acute Renal Failure in liver disease* in A.Davison Oxford Textbook of Clinical Nephrology 2nd Edition, 1998, pp. 354-372
25. Gines P. *Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome* // Baillieres Best Res Clin Gastroenterol. 2000 Dec; 14(6):945-57
26. Gluhovschi Gh., *Nefrologie clinică*, 1997, Helicon, Timișoara, pp.585-629;
27. Herrera-Gutierrez M., Sellar-Perez G., Maynar-Moliner J., et al., *Epidemiologia del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI* // Med Intensiva. 2006; 30(6) 260-7;
28. Han W., Bailly V., Abichandani R., et al: *Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury* // Kidney Int., 62:237, 2002;
29. Hoste E., Clermont G., Kersten A., et al., *RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis* // Crit. Care. 2006;10(3):R73;
30. Hoste E., Kellum J., *Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria* // Curr. Opin. Crit. Care 2006; 12: 531–537;
31. Jeha S., *Tumor lysis syndrome* // Semin. Hematol., 2001, Suppl 10: 4-8;
32. Kapoor M., Chan G., *Malignancy and renal disease* // Crit. Care Clin., 2001, 17:571-598, viii;
33. Kher K., Schnaper H., Makker S., *Clinical Pediatric Nephrology*, 2nd ed., Informa Healthcare, 2001, pp. 363-376
34. Kieran N., Brady H., Jefferson A., Zager R., Cheng I., Winearls R., *Acute renal failure in „Comprehensive Clinical Nephrology”*, 2nd Edition, edited by R.J. Johnson and J. Feehally, Mosby, Edinburgh – London – New York, 2003, pp. 183-242;
35. Kiessling S., Goebel J., Somers M., *Pediatric nephrology in ICU*, Springer, 2008, p. 295
36. Kuitunen A., Vento A., Suojaranta-Ylinen R., Pettilä V., *Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification* // Ann. Thorac. Surg., 2006;81:542–6;
37. Kwaan H., Gordon L., *Thrombotic microangiopathy in the cancer patient* // Acta Haematol. 2001, 106:52-56.
38. Levy J., Morgan J., Brown E., *Oxford Handbook of Dialysis*, Oxford University Press, 2001, 395 p.
39. Levey S., Humes D., Chapter 17 *Acute renal failure*, in Malluche H. et al., *Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation*, Lippincott, 2007, pp. 569-605;
40. Lin C., Chen Y., Tsai F., et al., // Nephrol. Dial. Transplant 2006;21(10):2867–73;
41. Mehta R., Pascual M., Soroko S. et al., *Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience* // Kidney Int., 2004; 66: 1613–1621;
42. Mehta R., Kellum J., Shah S. et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury* // Crit Care. 2007;11(2):R31;
43. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery* // Lancet, 2005; 365:1231;
44. Moore K., *Renal failure in acute liver failure* // Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11 : 967-75;
45. Parikh C., Jani A., Melnikov V., et al., *Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis* // Am. J. Kidney Dis. 2004; 43:405;
46. *Position Statement and Practice Guidelines on the Use of Multi-Dose Activated Charcoal in the Treatment of Acute Poisoning* // Clinical Toxicology, 1999, 37(6), 731–751;
47. Rabindranath K., Adams J., Macleod A. et al., *Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults* // Cochrane Database Syst. Rev., 2007; 18: CD003773;
48. Rasmussen H., Pitt E., Ibels L., McNeil D., *Prediction of outcome in acute renal failure by discriminant analysis of clinical variables* // Arch. Intern. Med., 1985;145: 2015 -8;

49. Ricci Z., Ronco C., *Kidney Diseases beyond Nephrology: intensive care* // Nephrol. Dial. Transplant (2008) 23: 1–7;
50. Ronco C., Bellomo R., Kellum J., *Acute Kidney Injury (contributions to Nephrology, vol. 156)*, Karger, Basel-Freiburg-Paris, 2007, pp. 420;
51. Saudan P., Niederberger M., De Seigneux S. et al., *Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure* // Kidney Int 2006; 70: 1312–1317;
52. Schaefer J., Jochimsen F., Keller F., Wegscheider K., Distler A., *Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care* // Intensive Care Med., 1991;17:19–24;
53. Sever M., *The Crush Syndrome*, Bazel, 2005, 292 p.;
54. Silva Jr G., Daher E., Mota R., Menezes F., *Risk factors for death among critically ill patients with acute kidney failure* // Sao Paulo Med. J., 2006;124:257–63;
55. Schortgen F., Deye N., Brochard L., *CRYCO Study Group. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey* // Intensive Care Med., 2004; 30: 2222–2229;
56. Stein A., Wild J., Cook P., *Vital nephrology*, Clas Health, London, 2004, pp. 34-40;
57. Suarez A., McDowell H., Niaudet P., Comoy E., Flamant F., *Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an International Society of Pediatric Oncology report* // J. Clin. Oncol., 1991, 9:2177-2182;
58. Swaminathan M., Shaw A., Phillips-Bute B. et al., *Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States* // Crit. Care Med., 2007; 35: 2286–2291;
59. Thakar C., Worley S., Arrigaín S. et al., *Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery* // Am. J. Kidney Dis., 2007; 50: 703–711
60. Tănase A., Rusnac T., *Insuficiența renală acută în Maladiile nefro-urinare la copil*, Chișinău, 2001, pp.227-242;
61. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al., *An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients* // Crit. Care. Med., 2006;34(7):1913-1917;
62. Uchino S., Kellum J., Bellomo R. et al., *for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study* // J.A.M.A., 2005; 294: 813–818;
63. *Urologie și Nefrologie Chirurgicală* (sub red.A.Tănase), Chișinău, 2005, 354p.;
64. Ursea N., *Tratat de Nefrologie*, București, 1994, pp.1447-1495;
65. Wardle E. *Acute renal failure and multiorgan failure* // Nephron., 1994;66:380–5;
66. Williams D., Sreedhar S., Mickell J., Chan J., *Acute Kidney Failure. A pediatric experience over 20 years* // Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2002, 156: 893-900;
67. Winearls C., *Acute myeloma kidney* // Kidney Int. 1995, 48: 1347-1361;
68. Zager R., O'Quigley J., Zager B., Alpers C., et al., *ARF following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients* // Am. J. Kidney Dis., 1989, 13:210-216;
69. Дон Х., *Принятие решений в интенсивной терапии*, Москва, «Медицина», 1996, стр. 154-161;
70. Марино П., *Интенсивная терапия*, перевод с английского под редакцией А.И. Мартынова, Москва, «Гэотар-Медицина», 1998, стр.129-181;
71. Мухин Н.А., *Клинические разборы. Внутренние болезни*, Москва, 2005, издательство «Литтерра», стр. 181-208;
72. Попова Т.Б., Ивлашко Ю.П., *Профессиональные заболевания с преимущественным поражением почек и мочевыводящих путей*, в «Профессиональные заболевания», том I, под ред. Измерова Н., Москва, Медицина, 1996, стр. 217-227.

CAPITOLUL III

BOALA CRONICĂ DE RINICHI

1. Introducere

- **Boala cronică de rinichi (BCR)** este definită ca o leziune renală care durează mai mult de 3 luni și se prezintă prin schimbări patologice renale structurale sau funcționale, asociate sau nu cu diminuarea filtrației glomerulare, și manifestate prin simptome clinice relevante sau schimbări patologice în urina, sânge sau rezultate patologice ale investigațiilor imagistice. Alt criteriu independent al BCR este diminuarea susținută a filtrației glomerulare sub 60 ml/min / 1,73 m² timp mai mult de 3 luni indiferent de prezența patologiei renale.
- **Insuficiența renală cronică (IRC)** definește complexul de manifestări clinice și biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive și ireversibile a nefronilor, consecința finală a tuturor afecțiunilor renale cronice difuze. IRC este diagnosticată la pacienții cu filtrație glomerulară sub 60 ml/min/ 1,73 m² suprafața corporală.
- **Insuficiența renală cronică terminală** definește stadiul tardiv al insuficienței renale cronice în care, fără tratamentul de suplینire a funcției renale sau a transplantului renal, supraviețuirea pacientului este imposibilă. Astfel de pacienți au filtrație glomerulară (FG) sub 15 ml/min. Dacă filtrația glomerulară scade sub 5 ml/min, atunci starea pacientului se agravează rapid progresiv indiferent de metodele conservatoare aplicate. Acest indice servește drept indicație absolută pentru dializă.

2. Dimensiunile și abordarea actuală a problemei

- Insuficiență renală cronică reprezintă o problemă medicală și socio-economică importantă. În anul 2006 în lume au fost înregistrați circa 2 mln pacienți care au beneficiat de terapie de substituție în legătură cu insuficiența renală cronică terminală. Din ei 1,5 mln s-au aflat la tratament cu hemodializă, mai mult de 160.000 cu dializă peritoneală, iar circa 450.000 supraviețuiesc grație transplantului renal. Necesitatea reconștientizării managementului acestei maladii se datorează sporirii anuale cu 10-20% a numărului de pacienți cu IRC terminală, ce necesită un tratament foarte costisitor de suplینire a funcției renale. Simultan, cu circa 3-5% anual, crește și costul tratamentului de substituție a funcției renale.
- Actualmente opțiunile de prevenire a progresiei insuficienței renale cronice sunt limitate, iar costul managementului unui pacient cu IRC avansată crește substanțial în comparație cu cei cu funcția renală normală sau puțin diminuată. Numărul real de cazuri de IRC avansată poate fi de 3-6 ori mai mare ca rezultat al subdiagnosticării și adresării întârziate ale păturilor social vulnerabile după ajutor medical. Pe plan global la momentul actual se apreciază circa 400-500 mln. de persoane cu patologii renale cronice.
- Apariția procedurilor de substituție a funcției renale a dat posibilitatea de prelungire a vieții pacienților cu insuficiență renală cronică. Simultan s-a aprofundat înțelegerea mecanismelor de avansare a bolii cronice de rinichi, precum și a complicațiilor ei. Cunoștințele acumulate actualmente s-au cristalizat într-un complex de măsuri preventive și de tratament, menite să înceteze progresia și să amelioreze evoluția complicațiilor insuficienței renale cronice.
- Prima încercare de elaborare a unui complex de măsuri profilactice, de tratament, precum și a unei clasificări bazate pe dovezi științifice a fost întreprinsă în 1995 de National Kidney Foundation (NKF), care, în baza Registrului Național de Insuficiență Renală Cronică a elaborat un ghid, cunoscut sub denumirea **Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI)**.

- În urma studiilor efectuate, a devenit clar că micșorarea efectelor socio-economice nedorite, precum și ameliorarea ulterioară a prognosticului pacienților renali poate fi realizată cu succes în primul rând prin intervenții preventive la etapa IRC predialitice. În cadrul studiului au fost analizate peste 18.000 de articole în domeniu și a fost elaborat ghidul **K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)**, care a asigurat o abordare generalizată a problemelor întregului spectru de maladii renale cronice. Acest ghid a fost recomandat pentru implementare practică în SUA în 1999, iar în 2002 a devenit obligatoriu pentru toate companiile de asigurare medicală. În baza lui au fost elaborate ghidurile naționale în Franța și Marea Britanie (2004), precum și primul ghid internațional privind Boala Cronică de Rinichi (BCR), adoptat de International Society of Nephrology (ISN) în 2005.
- **Principiile de elaborare** a ghidurilor K/DOQI 2002 și ISN 2005 cuprind:
 - ✓ respectarea riguroasă a evidenței științifice a măsurilor profilactice și terapeutice propuse,
 - ✓ abordarea multidisciplinară a problemei,
 - ✓ participarea celor mai renumiți specialiști în domeniu în elaborarea ghidului și discuția lui deschisă în mediul medical și cel paramedical,
 - ✓ caracterul sintetic al fiecărui compartiment și al ghidului în întregime.
- Ghidurile introduc o terminologie standardizată pentru evaluarea și clasificarea bolii cronice de rinichi, stabilește un set de măsuri pentru monitorizarea funcției renale pe parcursul întregului continuum patologic, stratifică pacienții renali în funcție de factorii de risc existenți și patologiiile asociate, ceea ce creează o bază științifică solidă pentru fundamentarea unor intervenții terapeutice și profilactice eficiente.
- **Obiectivul ghidului** a fost elaborarea unei astfel de **clasificări a BCR** care va determina, în baza criteriilor medicinei bazate pe dovezi, incidența BCR și distribuția pacienților conform fiecărui stadiu. De asemenea, au fost determinate modificările examenelor de laborator, manifestările clinice, factorii de risc, măsurile de prevenire a progresiei BCR și de tratament în funcție de stadiu. Astfel a fost posibil de formulat o abordare sistemică, precum și conduita diferențiată a pacienților cu BCR în funcție de stadiul maladiei.
- **Denumirea “Boala cronică de rinichi”** a fost elaborată pentru o înțelegere mai clară a prezenței unei patologii renale cronice atât de către medici, cât și de pacienți. Elaborarea unei clasificări noi, precum și unui întreg set de termeni nou în baza criteriilor medicinei bazate pe dovezi face posibilă omogenizarea practicii medicale în domeniu și compararea eficienței diferitor complexe de măsuri profilactice și de tratament, favorizează efectuarea studiilor științifice care vor ajuta în elaborarea și aplicarea a noi metode terapeutice și preventive.
- **Rezultatele preconizate** ale implementării principiilor ghidului în practica clinică cuprind: realizarea dimensiunilor reale ale problemei, ce va ajuta în elaborarea unui plan de acțiuni, susținut de alocațiunile financiare corespunzătoare.
- **Planul de acțiuni** la orice nivel al rețelei serviciilor medicale publice include următoarele direcții:
 - ✓ Depistarea precoce a cazurilor de BCR,
 - ✓ Evidențierea și combaterea factorilor de risc în cadrul populației monitorizate,
 - ✓ Administrarea tratamentului nefroprotector,
 - ✓ Terapia patologiiilor asociate sau a complicațiilor BCR.
- Aplicarea practică a acestui set de măsuri va preveni dezvoltarea și progresia BCR, contribuind la reducerea numărului de pacienți cu IRC terminală. Astfel, va fi semnificativ micșorată povara socio-economică, indusă de această patologie gravă a societății contemporane.

3. Prognostic. Factorii de risc și profilaxia bolii cronice de rinichi.

- În ghidurile contemporane au fost pentru prima dată introduși factorii de risc ai BCR. Studiile epidemiologice au demonstrat că contribuie independent la dezvoltarea și progresia BCR, agravând astfel evoluția ei.

Tabelul 33.

Factorii de risc în boala cronică de rinichi

Factorii de risc renali	Factorii de risc cardiaci	Factorii de risc generali
Diabet zaharat	Obezitate	Vârsta
HTA	Hiperlipidemie	Rasa (persoane de culoare)
Administrarea cronică a AINS	Tabagism	Dieta cu conținut sporit de proteine

- Printre factorii de risc identificați după o prelucrare statistică aprofundată a US Renal Data registry, **diabetul zaharat**, **hipertensiunea arterială** și **dislipidemiile** s-au dovedit a fi cei mai importanți. Astfel, printre măsurile preventive și de tratament, normalizarea tensiunii arteriale, realizarea normoglicemiei și tratamentul dislipidemiilor au o importanță crucială în prevenirea progresiei BCR, ameliorarea prognosticului pacienților renali, precum și în sporirea esențială a calității de viață lor.

Factorii de risc generali includ vârsta, predispunerea genetică și dieta cu conținut sporit de proteine.

- **Avansarea în vârstă** se manifestă prin micșorarea funcției renale cu circa 1% anual, începând cu 40 de ani. Astfel, persoanele vârstnice sunt mai susceptibile la acțiunea factorilor patologici, care se acumulează pe parcursul vieții.
- Studiile efectuate au demonstrat că persoanele de rasă neagră au un risc sporit de 4-8 ori de dezvoltare a IRC terminale în comparație cu cele de rasă albă. Riscul comparat la rasă galbenă și indieni este mărit de 1,5-3 ori. La persoane de rasă neagră sunt limitate și posibilitățile de prevenire a progresiei IRC ca urmare a eficienței limitate a IECA la acest grup de pacienți. Probabil, că există și alte grupuri de pacienți cu **predispoziție genetică poligenică** pentru dezvoltarea și progresia BCR. **Predispoziția genetică unigenică** are un rol important în dezvoltarea unui număr mare de nefropatii ereditare (ex. polichistoza renală, sindrom Fanconi etc.). Numărul cazurilor sporadice, cauzate de mutațiile de novo, nu depășesc 10-20% cazuri de nefropatii ereditare.
- **Dieta cu conținut sporit de proteine** condiționează sporirea nivelului de aminoacizi în sânge. Nivelul sporit de aminoacizi crește rata de filtrație glomerulară în experiment. Excesul de proteină filtrată crește consumul energetic la nivelul tubular, necesar pentru reabsorbție, afectează proprietățile membranei bazale glomerulare și conduce în final la scleroză glomerulară și IRC progresivă. Pe de altă parte aminoacizii sunt materiale plastice esențiale în tot spectrul de procese adaptive și reparative ale organismului viu. Astfel, evitarea atât a hiperfiltrației glomerulare cât și a cașexiei renale este esențială în elaborarea programului dietetic a unui pacient renal. Se recomandă aportul nictemeral de proteine $\approx 0,6 - 0,8$ g/kg/zi la pacienți renali cu funcția relativ păstrată. Dietele cu conținutul mai mic de proteine conduc la hipermetabolism, iar cele cu conținutul sporit – la accelerarea progresiei IRC. Dieta cu conținutul de proteine $\approx 0,4$ g/kg/zi se recomandă pacienților cu IRC terminală în absența procedurilor de suplینire artificială a funcției renale.

Factorii de risc cardiaci includ obezitatea, hiper- sau dislipidemiile și tabagismul. Este un fapt evident că toți acești factori sunt modificabili prin schimbări comportamentale și dietetice corespunzătoare.

- **Deprinderile dăunătoare** și, în primul rând, **fumatul** conform rezultatelor unor studii recente sporește de 10 ori riscul dezvoltării IRC. Acțiunea lui este, probabil, realizată prin hipoxemie și majorarea concentrației speciilor reactive de oxigen, provocarea hipersimpaticotoniei cronice și accelerarea aterosclerozei, inclusiv a sistemului vascular renal. Pentru lepădarea fumatului se implementează cursuri psihoterapeutice și tratament prin administrarea remediilor antinicotinice. De asemenea, se recomandă evitarea consumului cronic de alcool (se dezvoltă nefropatie etilică) și a drogurilor pe calea i.v. (majorează de 2-3 ori riscul infectării și al nefropatiilor secundare cu dezvoltarea IRC terminale).
- Înțelegerea necesității combaterii **dislipidemiilor și aterosclerozei** la pacienții renali a apărut relativ recent. Experimental a fost dovedită influența nivelului sporit al colesterolului total, LDL-colesterolului, β -lipoproteinelor asupra dezvoltării glomerulosclerozei și sclerozei tubulointerstițiale. Se recomandă administrarea statinelor (atrovastatină, 20 mg/zi; fluvastatina 40-80 mg/zi) cu eficacitatea demonstrată în prevenirea progresiei IRC la pacienții cu sindrom nefrotic (diabet zaharat, st. III-V Mogensen, sau în formele nefrotice ale glomerulonefritelor). Administrarea preparatelor hipolipemiente, în special, a statinelor, la pacienții cu alte patologii decât DZ și glomerulonefrite cronice cu sindrom nefrotic sau sub tratament steroid actualmente nu are suport științific suficient. Însă, este recomandată administrarea acestor preparate la pacienții cu boală renală ischemică, în care preparatele BRA-II și IECA sunt contraindicate. Acțiunea favorabilă a acestei grupe de preparate se realizează prin diminuarea concentrației lipoproteinelor aterogene, acțiune antiinflamatorie directă, diminuarea elaborării mediatorilor inflamației pe calea NF κ B (ex. RANTES, MCP-1), inhibiția migrației monocitare, proliferării mezangiocitelor și sintezei matricei extracelulare, corecția disfuncției endoteliale și ameliorarea proprietăților reologice ale sângelui (previne hiperactivarea hemostazei, dependente de endoteliu), acțiunea antiproteinurică. Scopul tratamentului hipolipemiant este realizarea nivelului normal al trigliceridelor și colesterolului în ser, nivelul recomandat al LDL colesterolului este ≤ 120 mg/dl la pacienți fără sindrom nefrotic și ≤ 100 mg /dl la pacienți cu sindrom nefrotic. Cercetările științifice, însă, au demonstrat că intervențiile dietetice, ex. dieta mediteraneană (conținut redus de acizi grași saturați, de proveniență animală, și conținut crescut de vitamine, acizi grași nesaturați, antioxidante), sunt cel puțin la fel de eficiente în prevenirea aterosclerozei vasculare ca tratamentul hipolipemiant.
- Normalizarea ponderală cu evitarea simultană a cașexiei favorizează evoluția BCR. Combaterea obezității se realizează prin cure dietetice normocalorice. Calorajul optim al alimentației este 30-35 kcal/kg/zi. Dietele hipocalorice nu se recomandă, luând în considerare înțelegerea BCR ca o stare hipercatabolică. Nu se recomandă administrarea preparatelor hiporexigene.

Factorii de risc renali cuprind: diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și administrarea medicamentelor nefrotice, în special, a AINS.

- **Hipertensiunea arterială** este, probabil, cel mai important factor de risc în dezvoltarea și progresia patologiei renale cronice. Creșterea tensiunii sistemice duce la constricție arterială și ischemizarea parenchimului renal cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și depresia sintezei prostaglandinelor, majorarea suplimentară a tensiunii arteriale cu închiderea cercului vicios. Rolul primordial în corecția HTA au optimizare dietetică, modificări comportamentale și complianța pacientului față de tratamentul medicamentos recomandat.

Astfel, educația pacientului renal este esențială în prevenirea avansării BCR. Se impune normalizarea echilibrului hidro-salin, cu compensarea dereglărilor cauzate de acumularea sodiului și apei în organism, manifestate prin majorarea TA și creșterea povarei asupra sistemului cardiovascular cu diminuarea simultană a eficienței ei de funcționare, manifestată prin modificările patologice în alimentație și regulare funcției tisulare datorate hiperhidratării țesutului interstițial. Unul din scopurile intervențiilor dietetice este limitarea aportului sării de bucătărie la un nivel sub 6 g/zi. Astfel, se recomandă produsele speciale (dietetice) hiposodate. Limitarea expansiunii volemice se realizează și prin diminuarea consumului de lichid. Volumul consumat de lichid oscilează în următoarele limite: diureză + 0,5 sau + 0,7 l de lichid pentru pierderi extrarenale. La fiecare 1°C de febră se mai adaugă 0,5-1,0 l de lichid în funcție de greutatea pacientului, ca și pentru fiecare +5°C de temperatură a mediului înconjurător (începând de la +25°C, ceea ce reprezintă temperatura de confort). La pacienții cu edeme mici sau moderate se recomandă supranivelarea diurezei asupra consumului de lichid 0,3-0,5 l/zi. În cadrul tratamentului diuretic intensiv diferența dintre diureza și consumul de lichid nu trebuie să depășească 2 l din cauza probabilității înalte de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu efectele nedorite respective. Complanța optimă la terapie medicamentoasă este asigurată de o schemă terapeutică cea mai simplă (numărul redus de prize medicamentoase și de tablete administrate), precum și recurgerea la preparate cu un raport benefic cost/eficiență și cu efectele adverse minime. Schimbările comportamentale cuprind respectarea regimului somn-veghe și efectuarea efortului fizic dozat, evitarea stresurilor psiho-emoționale și suprasolicităților de orice natură.

- Pe parcursul ultimelor decenii numărul pacienților cu diabet zaharat cunoaște o creștere vertiginoasă în incidență, în special în țările industrial dezvoltate, devenind cauza-lider în dezvoltarea BCR. Astfel, tratamentul eficient al acestei stări patologice este foarte important atât în prevenirea cât și progresia IRC. Scopul tratamentului antidiabetic este realizarea normoglicemiei și concentrației hemoglobinei glicozilate ≤ 6 g/l. Antidiabetice perorale se administrează în DZ tip II cu funcție renală relativ păstrată. În caz de valori ale FG ≤ 60 ml/min, indiferent de forma DZ, se recomandă insulinoterapie. La o diminuare progresivă a funcției renale este necesară ajustarea dozei de insulină ca urmare disfuncției insulinazei renale cu creșterea nivelului insulinei circulante.
- Prevenirea nefropatiilor toxice se realizează în primul rând prin evitarea toxicității medicamentoase, care în diferite grade este caracteristică pentru majoritatea medicamentelor, eliminate din organism pe cale urinară. Administrarea medicamentelor cu un efect nefrotoxic cunoscut la pacienții renali se acceptă numai după indicații vitale în lipsa alternativelor adecvate, altfel trebuie să fie căutat un mijloc terapeutic inofensiv pentru rinichi. În special, se evită curele medicamentoase de durată, de ex. cu AINS. Dozele tuturor preparatelor cu calea de eliminare renală se ajustează conform filtrației glomerulare. Regula generală în ajustarea dozei de medicament este diminuarea acesteia de 2 ori la pacienții cu filtrație glomerulară sub 50 ml/min și de 4 ori – la pacienții cu filtrație glomerulară sub 10 ml/min. Însă, în fiecare caz concret se recomandă o abordare individuală cu consultarea literaturii de specialitate.

Există un număr de ***factori neconvenționali***, menționați în diferite surse de literatură contemporană în domeniu, care contribuie la dezvoltarea și progresia bolii cronice de rinichi.

- ***Sexul masculin*** este asociat cu incidența sporită a bolii cronice de rinichi, precum și cu progresia ei mai rapidă. Probabil, această tendință este legată cu dezvoltarea mai precoce a modificărilor patologice la nivelul vascular, din cauza lipsei protecției hormonale.

- **Greutatea mică la naștere** este predictivă pentru dezvoltarea mai frecventă, precum și progresia mai rapidă a bolii cronice de rinichi. Această situație poate fi explicată prin necesitate a creșterii mai rapide a rinichilor la astfel de copii (la vârsta adultă dimensiunile rinichilor se egalează cu cei cu greutate normală la naștere), care duc fie la pierderea unor nefroni și hipertrofia nefronilor restanți fie la maturizarea lor incorectă. În ambele situații este accelerată pierderea fiziologică (cu vârsta) a nefronilor.
- **Nivelul socioeconomic redus** prin diminuarea adresabilității generale și, în special, precoce după serviciile medicale, complianța redusă la tratament, frecvența sporită a infecțiilor asociate. Riscul dezvoltării IRC terminale este crescut de 7-10 ori.
- **Hiperhomocistinemia** afectează funcționarea sistemelor antioxidante ale organismului, promovând astfel modificările aterosclerotice și accelerând progresia bolii cronice de rinichi.
- Rolul de sine stătător al **anemiei** în dezvoltarea și progresia bolii cronice de rinichi este controversat. În majoritatea surselor științifice actuale în domeniu, se presupune că rolul negativ al anemiei în BCR se realizează în primul rând prin agravarea evoluției bolilor cardiovasculare asociate, defavorizând astfel prognosticul pacienților renali.
- **Acutizările** atât ale **patologiei renale primare**, cât și ale **leziunilor renale secundare** datorate patologiei de sistem condiționează pierderea ireversibilă a parenchimului renal funcțional și potențarea deficitului funcției renale. Este clar că prevenirea acutizărilor este calea cea mai scurtă pentru prevenirea progresiei IRC.
- **Hiperuricemia** este un factor de risc cardiovascular independent, având în același timp potențial etiologic în dezvoltarea unui număr de patologii renale (nefropatie urică acută, nefrolitiază urică, nefrită tubulointerstițială cronică, glomerulonefrită prin complexe imune). Însă, cercetările științifice recente au demonstrat că această condiție patologică crește independent riscul dezvoltării și progresiei BCR. Necesitatea combaterii hiperuricemiei la un pacient renal este fundamentată și de unele probleme farmacoterapeutice. Astfel, la pacienții renali, în special cu sindrom metabolic, trebuie să fie evaluat nivelul acidului uric în sânge și urină și după necesitate administrate preparatele care diminuează sinteza acidului uric sau cresc eliminarea lui (modificările dietetice corespunzătoare, Alopurinol).

Mijloacele principale de tratament nefroprotector cu efect dovedit se divizează la non-medicamentoase și medicamentoase.

- **Nemedicamentoase:**
 - ✓ Dieta hiposodată;
 - ✓ Suspendarea fumatului;
 - ✓ Normalizarea masei corporale;
 - ✓ Normalizarea dereglărilor metabolice (hiperglicemie, hiperuricemie) prin măsuri dietetice;
 - ✓ Limitarea administrării medicamentelor, în special celor nefrot toxice.
- **Medicamentoase:**
 - ✓ IECA;
 - ✓ BRA-II;
 - ✓ Blocanții non-dehidropiridinici ai canalelor de calciu;
 - ✓ Statinele;
 - ✓ Normalizarea dereglărilor metabolice (hiperglicemie, hiperuricemie) prin corecție medicamentoasă.

4. Clasificare

Tabelul 34.

Clasificarea Bolii Cronice de Rinichi (K/DOQI, 2002, și ISN, 2005)

Stadiul	Descrierea	Filtrația glomerulară, mL/min/1.73 m ²	Management
	Riscul sporit	≥ 90 (BCR asociată cu factori de risc)	Screening Atenuarea factorilor de risc ai BCR
1.	Leziunea renală cu FG normală sau sporită	≥ 90	Diagnosticul și tratamentul suferințelor asociate, încetinirea progresiei BCR, reducerea riscului
2.	Leziunea renală cu FG ușor scăzută	60-89	Monitorizarea progresiei BCR
3.	Leziunea renală cu FG moderat scăzută	30-59	Evaluarea și tratamentul complicațiilor
4.	Leziunea renală cu FG semnificativ scăzută	15-29	Pregătirea pentru transplant renal
5.	Insuficiență renală	< 15 (sau la dializă)	Terapia de suplینire a funcției renale (la prezența uremiei)

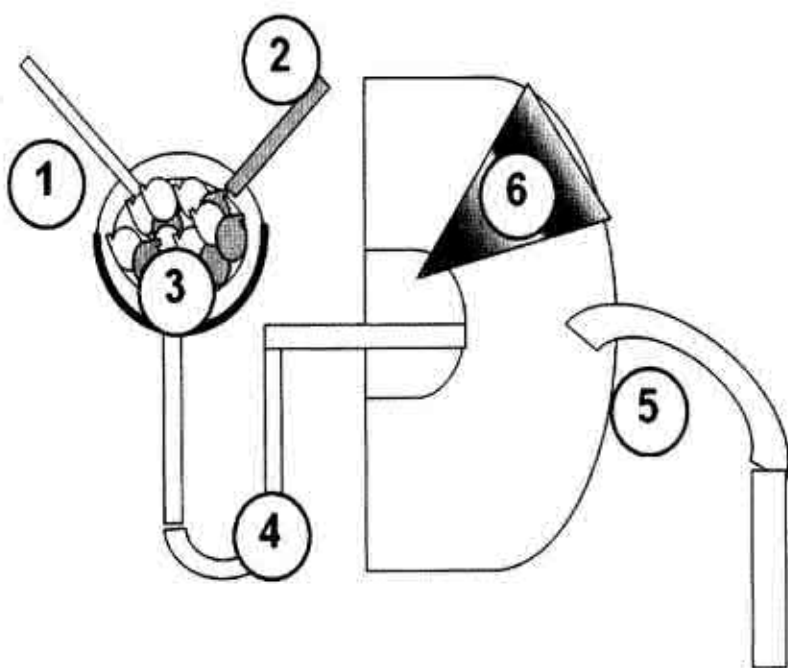
5. Etiologie

- Pe parcursul ultimelor decenii asistăm la o schimbare esențială a ponderii diferitor cauze ale BCR.
- **Diabetul zaharat** a devenit cauza principală în majoritatea țărilor industrial dezvoltate, fiind răspunzător pentru 25-50% cazuri de IRC terminală.
- **Hipertensiunea arterială** drept cauza a IRC terminale după o creștere rapidă pe parcursul anilor 80-90' s-a stabilizat la nivelul 15-20% cazuri.
- **Glomerulonefritele** primare sunt în descreștere nesemnificativă, iar cele secundare s-au majorat ca incidență, în total fiind depistate la 10-20% din pacienții cu IRC terminală. Creșterea ponderii glomerulonefritelor secundare este condiționată de majorarea incidenței suferințelor reumatologice, precum și de implementarea pe scară largă a metodelor diagnostice moderne, inclusiv a biopsiei renale și metodelor imunologice, care ajută esențial în identificarea cauzei glomerulopatiei.
- Incidența **nefritelor tubulointerstițiale** (inclusiv pielonefrita cronică) după o stabilizare pe parcursul anilor '70-'80 este din nou în creștere, preponderent din cauza majorării numărului de nefropatii medicamentoase. Actualmente, incidența nefropatiilor tubulointerstițiale în țările industrial dezvoltate variază în jur de 5-15% cazuri de IRC terminală. Ponderea nefritelor interstițiale printre pacienții cu BCR ușoară este mult mai mare, ajungând până la 60-70%.
- **Malformațiile congenitale** în sistemul uropoietic și **patologiile renale ereditare** acum sunt mai rar înregistrate datorită programelor special organizate de screening prenatal și consultare genetică. Cu toate că tehnologiile medicale înregistrează progrese evidente pe parcursul ultimelor decenii, totuși, chiar și în centrele clinice cel mai bine înzestrate, este imposibil să fie depistată etiologia IRC terminale la circa 10-20%.
- Vom menționa că toate cauzele IRC terminale, cu excepția nefropatiilor ereditare și malformațiilor congenitale, sunt în creștere pe parcursul ultimelor decenii. În același timp, numărul pacienților cu IRC terminală secundară nefropatiei diabetice și hipertensive se

majorează mult mai repede în comparație cu alte maladii renale. Astfel de patomorfoză a structurii etiologice a IRC terminale orientează medicul nefrolog la o colaborare mai strânsă cu cardiologii și endocrinologii, precum și la introducerea obligatorie a măsurilor de profilaxie și de tratament al acestor patologii în managementul complex al BCR.

6. Patogeneză

- Dezvoltarea și evoluția BCR este atât de complexă, că la majoritatea pacienților implică un număr mare de mecanisme patogenetice, care acționează la diferite nivele anatomice și histologice (figura 55).



1. Arterite, tromboze și embolii ale sistemului aa.renale
2. Tromboză venoasă
3. Disfuncții glomerulare (imunoinflamatorii, ereditare metabolice)
4. Distrofie și necroză tubulară (postinfecțioasă, toxică, imună); edem interstițial și capsular
5. Hipertensiune în căile urinare (malformații congenitale, neo, traume)
6. Lipsa parenchimului renal cu hiperfuncția nefronilor restanți

Figura 55. Mecanismele patogenetice de dezvoltare și progresie a insuficienței renale cronice

- Astfel, abordarea patogenetică a BCR nu este suficientă pentru producerea unui program complex de măsuri preventive și de tratament. Un rol important în evoluția BCR are activarea sistemului de renină-angiotensină-aldosteron, dereglările în sistemul metabolismului fosfocalcic și în transportul transmembranar al electrolitilor, în sistemul kininic și în sinteza prostaglandinelor, acțiunea diferitor factori de creștere, perturbările în sistemul de coagulare, hipersimpaticotonia, modificările echilibrului hidro-salin și acido-bazic. Pierderea parenchimului renal contribuie la hiperfuncția nefronilor restanți cu suprasolicitarea lor consecutivă, dezvoltarea modificărilor distrofice, a căror agravare duce la necroză sau apoptoza cu închiderea cercului vicios autoîntreținut.

De asemenea, în ghidul K/DOQI (2002) din punct de vedere etiopatogenetic se evidențiază 3 grupuri de factori: de susceptibilitate, de inițiere și de progresie.

- Factorii de susceptibilitate**, care majorează riscul dezvoltării și agravării patologiei renale, însă nu sunt singuri suficienți de sine stătător pentru inițierea și progresia leziunii renale, cuprind: vârsta înaintată, boala cronică de rinichi în anamnezic familial, greutatea mică la naștere, hipoplazie renală sau nefrectomie totală sau parțială în antecedente, episoade de IRA în antecedente, patologii ereditare și malformații congenitale, neoplazii, expunerea la factori nefavorabili ai mediului, nivelul socioeconomic sau educațional redus.

- **Factorii de inițiere** a bolii cronice de rinichi sunt capabili de sine stătător să declanșeze procesul patologic la nivelul renal, având astfel rolul etiologic. Însă, probabilitatea dezvoltării patologiei renale este determinată de factorii de susceptibilitate prezenți la pacientul concret. Factorii etiologici cei mai frecvenți includ: diabet zaharat, HTA, boli autoimune, infecții sistemice și locale, obstrucțiile tractului urinar și nefrolitiază, nefropatiile tubulointerstițiale. La circa 10-15% pacienți factorul etiologic primar nu se depistează.
- **Factori de progresie** ai bolii cronice de rinichi sunt secundari acțiunii factorilor etiologici. Rolul factorilor de progresie constă în accentuarea suplimentară a severității leziunilor renale, accelerând astfel progresia insuficienței renale cronice. Factorii principali sunt: proteinurie considerabilă ($\geq 1,0$ g/zi) și în special sindromul nefrotic ($\geq 3,0 - 3,5$ g/zi), HTA (TA $\geq 140/90$ mm Hg), hiperglicemie ($\geq 5,5 - 6,0$ mmol/l), dislipidemie (LDL colesterol ≥ 120 mg /dl). Factori din alte grupe (de susceptibilitate și de inițiere), de asemenea, sunt capabili să agraveze leziunile renale: obezitatea, fumatul, sexul masculin, nivelul socioeconomic și educațional redus, genotipuri asociate cu diferite patologii renale și sistemice (HLA DR4, DR5, B8, B17, B35 etc.).

7. Morfopatologia

- Rinichiul reprezintă un organ-pereche, plasat retroperitoneal bilateral în regiunile lombare (Th₁₂-L₃), care participă activ în asigurarea homeostazei mediului intern al organismului.

7.1. Dezvoltarea rinichilor în ontogeneză

Evenimentele celulare cele mai importante în cadrul ontogenezei renale și consecințele dereglării lor:

- Proliferare (de ex. hipoplazie);
- Moartea celulară:
 - ✓ prin apoptoză (normal);
 - ✓ prin necroză (de ex. agenezie).
- Migrația celulară – formare consecutivă a protonefrosului, mezonefrosului și metanefrosului (de ex. distopie);
- Morfogeneză (de ex. multichistoza renală);
- Specializare celulară (de ex. polichistoza renală).

Stadiile dezvoltării rinichiului în ontogeneză

- Pronefros;
- Mezonefros;
- Metanefros:
 - ✓ Rinichi fetal (suplimentar este capabil de hematopoieză);
 - ✓ Rinichi al adultului cu involuție (lipsește formarea nefronilor noi).

Dezvoltarea renală în ontogeneză

Pronefros

- Partea cea mai cranială a cordului nefrogenic între a 7-a și a 14-a zi de gestație se dezvoltă în pronefros, care există până la sfârșitul săptămânii a 3-a de gestație. Pronefrosul este constituit numai din câțiva tubi rudimentari, care se deschid proximal în cavitatea celomică prin nefrostoame și se unesc distal în ductul pronefric, care caudal se deschide în cloacă. În

ontogeneza umană rămâne afuncțional. Până la ziua 25-a a gestației pronefrosul dispare, iar ductul pronefric se transformă în ductul mezonefric.

Mezonefros

- În ziua a 24-a de gestație din segmentele dorso-lombare ale ductului mezonefric se formează mezonefrosul, care formează creasta urogenitală, ce penetrează în cavitatea celomică.
- Din vezicule de celule mezonefrice se formează primii nefroni umani funcționali, constituiți din glomerul și tubuli direcți. Apare conexiunea vasculară cu aorta și vena posterioară cardinală. Tubulii mezonefrici se unesc, formând ductul mezonefric (Wolff) care se prelungește caudal și se deschide în cloacă (a 26-28-a zi postconcepție). Spre sfârșitul primului trimestru de sarcină majoritatea structurilor mezonefrice sunt supuse involuției.
- Mezonefrosul la bărbați parțial se transformă în vezicule seminale, epididimis și ductul ejaculator, la femei – în epi- și paraooforon și ductul Gartner.

Metanefros

- Metanefrosul reprezintă baza rinichiului definitiv și este format din 2 surse anatomice: mezenchimul metanefric (țesutul mezenchimal lângă partea caudală a cordului nefrogenic, provenită din mezonefros, care se dezvoltă în parenchimul renal) și mugurele ureteral (se dezvoltă pe parcursul săptămânii a 5-a din partea caudală a ductului mezonefric și produce ureterul, pielonul și calicele).
- Calicele majore și minore confluează distal în pielon (săptămână a 14-a), iar proximal dau naștere la 3-6 ramificații, care se repetă și formează tubii colectorii (10-12 săptămâni). Ramificațiile continuă și în perioada postnatală. Tubulii renali se formează începând cu săptămână a 7-a din mezenchimul metanefric și împreună cu capilarii formează nefronul.

Dezvoltarea postnatală: copilărie

- Masa rinichilor, care au o formă lobulată, la nou-născuți oscilează între 13 și 44 g. Până la 5 ani rinichii cresc foarte activ, se consideră că pe parcursul acestei perioade se formează ultimii nefroni, numărul cărora atinge 1 mln în fiecare rinichi.
- După 5 ani creșterea rinichilor este asigurată de majorarea masei nefronilor deja existenți. Hipertrofia vicară la adulți se explică prin hipertrofia glomerulară și atât hipertrofia cât și hiperplazia tubulilor. Subdezvoltarea tubulilor renali la copii mici explică ușurința dezvoltării deshidratării la acest grup de pacienți pediatrici.

Dezvoltarea postnatală: vârstnici

- Începând cu vârstă de 20 de ani începe diminuarea treptată a numărului de nefroni și, efectiv, a masei renale, chiar în absența oricărei patologii renale. Astfel de schimbări sunt evidente începând cu vârstă de 40 de ani filtrația glomerulară scade cu circa 1 ml/min anual cu diminuarea masei renale cu 1/3 la 70 de ani și cu 1/2 la 90 de ani. Schimbărilor de vârstă sunt preponderent observate în corticală.
- Morfopatologic sunt evidențiate: scleroza vaselor renale cu scleroza secundară a glomerulilor hipoperfuzati, scurtarea, distrofia și diverticuloza tubulară proximală și, respectiv, distală, îngroșarea membranei bazale glomerulare și tubulare.

7.2. Morfologia renală funcțională

- Organ-pereche cu forma de boabă de fasole, plasat la nivelul Th₁₂-L₃ în spațiul peritoneal într-un sac perirenal format de fascia Gerota, este înconjurat de țesut adipos și este limitat de capsula fibroasă.
- Masa 120-170 g (adulți, ♀ < cu 10%), dimensiunile (10-12) x (5-7) x (2,5-4) cm, mobilitate la trecere în ortostatism < 2,5 cm, la inspir 2-4 cm, RD este cu 1-2 cm mai jos ca RS.
- Rinichiul este constituit din parenchim renal (1,5-2 cm) corticală (>1 cm) și medulară cu penetrarea columnilor Bertini între piramidele Malpighi (8-18, baza < 1 cm), care formează papili renali), hilul renal (artera, 2 vene, vase limfatice) cu ureter, care trece în bazinet, calicele majore (3-4) și minore (nr = nr piramidelor).

Părțile componente ale nefronului

- Corpusculul renal (Malpighi) (capsula Bowman + glomerul). Exerciță funcție de filtrație;
- Tubul contort proximal. Funcțiile principale sunt reabsorbția ≈ 70% și secreția (<10%);
- Tubul direct proximal. La acest nivel se realizează 5-15% din reabsorbție;
- Ansa Henle este constituită din 3 segmente: descendent, subțire; ascendent, subțire și ascendent, larg. La acest nivel se realizează 10-20% din reabsorbția nefronului;
- Macula densa și aparatul juxtaglomerular sunt răspunzători de sinteza reninei și, respectiv, de efectele ei asupra echilibrului hidro-salin, proliferăției celulare și imunității;
- Tubul contort distal, care asigură 70-80% din secreția și 5-7% din reabsorbția la nivelul nefronului;
- Ductele colectorii, la nivelul lor se realizează 20-30% din secreție și 2-3% din reabsorbție;
- Celulele interstițiale, care sintetizează eritropoietină, prostaglandine, kinine, activează vitamina D;
- Celulele cu funcție fagocitară.

Rinichiul se află sub acțiunea directă a următorilor hormoni:

- **Vasopresina (hormon antidiuretic, ADH):**
 - ✓ Este sintetizat în hipotalamus și eliberat în circulație în pituitara posterioară, crește permeabilitatea tubulilor distali cu diminuarea debitului urinar; efect vasoconstrictor.
- **Peptida atrială/ cerebrală natriuretică:**
 - ✓ Este sintetizată în atrii/creier, are acțiune diuretică și natriuretică, hipotensiune prin vasodilatație; exercită efecte trofice.
- **Aldosteronul și glucocorticoizii (parțial):**
 - ✓ Sunt sintetizați în cortexul suprarenalelor (ACTH, angiotensină și K⁺), reglează reabsorbția/secreția Na⁺/ K⁺, realizând efectul asupra VSC.
- **Dopamina:**
 - ✓ Este sintetizată în nervii renali sub influența stimulației baroreceptorilor, condiționează vasodilatație renală și creșterea debitului urinar.

Funcțiile renale de bază

Funcția	Procesul fiziologic	Patologia
Excretorie (homeostaza hidro-electrolitică și eliminarea deșeurilor)	Filtrație, reabsorbție și secreție selective	Insuficiență renală acută sau cronică
Reglarea homeostazei acido-bazice	Secreția și reabsorbția bicarbonaților și H ⁺	Acidoză metabolică
Hematopoieză	Sinteza eritropoietinei	Anemie renoprivă
Reglarea proceselor trofice și proliferative	Sinteza reninei, prostaglandinelor și kininelor	Fibroză interstițială Hipertrofia mușchilor netezi și a miocardului proliferarea endoteliului
Menținerea valorilor normale ale TA (status volemic și vascular)		HTA
Homeostaza de fosfor și calciu, creșterea și modelarea scheletului	A doua hidroxilare (în poziția C1) cu activare a vitmainei D	Hiperparatiroză secundară
Reglarea sistemelor de coagulare/ fibrinoliză	Sinteza endotelinei, prostaglandinelor	Stare procoagulantă
Reglarea metabolismului glicemic	Eliminarea prin scindare sau filtrație a hormonilor:	Ajustarea dozei de insulină la pacienții uremici cu DZ
Reglarea sferei sexuale, lactației	Insulină, Glucagon, Prolactină,	Ginecomastie, ↓ libido și impotență
Tonusul vascular, debit urinar	Vasopresină, Hormonii gastrointestinali:	Retenție de apă, HTA
Funcția trofică, digestivă și motilitatea TGI	GIP, VIP, gastrină	Gastroenteropatie uremică

7.3 Procesele patologice de bază și clasificarea bolilor renale

Caracterul morfologic complex și multitudinea funcțiilor renale, rolul lor esențial în menținerea homeostazei condiționează dezvoltarea unui număr înalt de maladii renale primitive și secundare supuse unor clasificări complicate. Din punct de vedere practic cea mai utilă este clasificarea bolilor renale în funcție de procesul patologic de bază:

- Anomaliile congenitale și ereditare structurale
- Distrofia (inclusiv maladiile ereditare și metabolice)
- Inflamația (inclusiv infecție și inflamație autoimună)
- Neoplazii
- Patologiile vasculare
- Traumă

Pe parcursul evoluției sale procesele patologice au o tendință frecventă de a se complica prin asocierea altor procese patologice, iar progresia lor provoacă dezvoltarea insuficienței renale cronice (IRC), care definește complexul de manifestări clinice și biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive și ireversibile a nefronilor, consecința finală a tuturor afecțiunilor renale cronice difuze.

I. Anomaliile congenitale și ereditare structurale

- Anomalii al numărului – agenezia;
- Anomalii ale poziției rinichilor – ectopia, distopia;
- Dereglări de dezvoltare – aplazia, displazia;
- Anomaliile formei – “rinichi în potcoavă”;
- Anomaliile vaselor renale;
- Anomaliile căilor urinare cu hidronefroză secundară;
- Anomaliile asociate cu malformațiile genitale (30-50%);
- Sindroame de malformații congenitale multiple.

Chisturi renale: congenitale, ereditare și dobândite

- Boala polichistică:
 - ✓ polichistoza renală autozomal dominantă, recesivă, boala glomerulochistică;
- Chisturi renale medulare:
 - ✓ Nefronofiză, boala chistică medulară, rinichi spongios (medular);
- Chisturi în sindroame ereditare neoplazice:
 - ✓ sindromul von Hippel Lindau;
 - ✓ scleroza tuberoasă.
- Chist renal multilocular;
- Boli chistice localizate:
 - ✓ Chisturi corticale simple;
 - ✓ Chisturi renale simple dobândite (de ex. în caz de tratament prelungit prin hemodializă);
 - ✓ Altele (ex. higrom, diverticul piclocaliceal, pseudochisturi).

II. Distrofia (inclusiv maladiile ereditare și metabolice)

- Nefropatia diabetică reprezintă entitatea nosologică cea mai răspândită în această grupă.

Tabelul 36.

Clasificarea Mogensen

Stadiul	Manifestările clinice
I	Hiperfiltrație
II	Microalbuminurie (< 0,3 g/zi)
III	Albuminurie (> 0,3 g/zi), sindrom nefrotic
IV	Diminuarea FG
V	IRC terminală

III. Inflamație (inclusiv infecție și inflamație autoimună)

Localizare

- Glomerulonefrite:
 - ✓ cu proliferație, ex. membranoasă;
 - ✓ fără proliferație, ex. mezangiocapilară.
- Nefrite tubulointerstițiale;
- Leziunile căilor urinare:
 - ✓ (pielită, reflux-nefropatie, nefrolitiază).
- Mixte:
 - ✓ pielonefrită cronică, tuberculoză renală.
- Distrofii renale:
 - ✓ abces renal, abces paranefritic, pielonefrită acută, pielonefrită apstematoasă, pielonefrită emfizematoasă, pielonefrită xantogranulomatoasă.

Glomerulonefrite

- Glomerulonefrite fără proliferație:
 - ✓ Glomerulopatie cu schimbări minime (nefroza lipoidă, boala podocitelor);
 - ✓ Glomerulopatie/nefrită membranoasă;
 - ✓ Glomerulonefrită focal-segmentară.
- Glomerulonefrite cu dezvoltarea simultană a modificărilor proliferative și inflamatorii:
 - ✓ Glomerulonefrită mezangioproliferativă;
 - ✓ Glomerulonefrită membranoproliferativă;
 - ✓ Glomerulonefrită mezangiocapilară;
 - ✓ Glomerulonefrită endocapilară.
- Glomerulonefrite cu predominarea proliferației:
 - ✓ **Glomerulonefrita rapid progresivă reprezintă forma extrem de gravă a oricărei variante morfologice !**

Afectarea tubulointerstițială primară și secundară

- Nefrita tubulointerstițială:
 - ✓ Infiltrație cu limfocite T a interstițiului;
 - ✓ Infiltrație interstițială plasmocitară (limfocite B);
 - ✓ Infiltrație interstițială eozinofilică;
 - ✓ Infiltrație leucocitară a interstițiului (cu polimorfonucleare);
 - ✓ Infiltrație interstițială monocitară;
 - ✓ Infiltrație interstițială mixtă.
 - ✓ Ruptura membranei bazale tubulare.
- Nefropatie de reflux;
- Nefrolitiază și „săruri urinare”: oxalați, fosfați, urați, micști, altele (tirozină, leucină, cistină, sulfonamide etc.);
- Pielonefrită cronică;
- Pielonefrită acută și distrofii renale.

Distrucțiile renale (pionefrită):

- cu predominarea supurației:
 - ✓ Pielonefrita acută apostematoasă (abcese renale corticale);
 - ✓ Abcesul renal (abces cortico-medular)
 - ✓ Carbunculul renal;
 - ✓ Pionefroza;
 - ✓ Paranefrita (flegmonul perinefric);
 - ✓ Abcesul perirenal.
- cu predominarea necrozei:
 - ✓ Necroza papilară;
 - ✓ Pielonefrita emfizematoasă;
 - ✓ Pielonefrita xantogranulomatoasă.

IV. Neoplazii

- Carcinom nefrocelular;
- Adenocarcinom renal;
- Carcinom cu celule clare;
- Sarcome (ex. rhabdomiosarcom);
- Carcinom renal;
- Adenom metanefric;
- Tumori epiteliale (oncocitom, adenom cortical);
- Metastaze renale – sunt relativ rare.

Stadializarea neoplaziei se efectuează în baza clasificării TNM.

V. Traumatismul renal

- Caracterul agentului traumatic: trauma închisă sau trauma penetrantă
- Circumstanțele de contractare:
 - ✓ Traumatism sportiv;
 - ✓ Accident rutier;
 - ✓ Accident domestic;
 - ✓ Accident profesional;
 - ✓ Cădere de pe înălțime;
 - ✓ Traumă prin armă de foc;
 - ✓ Traumă prin armă albă.
- Severitatea traumatismului renal (American Association for the Surgery of Trauma)
 - ✓ **Gradul I:** Contuzie sau un hematom subcapsular fără tendință spre agravare. Ruptura structurilor renale lipsește
 - ✓ **Gradul II:** Hematom perirenal fără tendință spre expansiune și/ sau ruptura corticală ≤ 1 cm fără extravazare
 - ✓ **Gradul III:** Ruptura corticală > 1 cm fără extravazarea urinei
 - ✓ **Gradul IV:** Ruptura printr-o joncțiune cortico-medulară spre sistemul calice-bazinet sau leziunea/ ruptura arterei / venei renale segmentare cu formarea hematomului adiacent cu sau fără tromboza asociată
 - ✓ **Gradul V:** Zdrobirea renală de impact traumatic sau ruptura hilului renal

VI. Patologia vasculară

- Boala renală ischemică:
 - ✓ Unilaterală;
 - ✓ Bilaterală;
 - ✓ Unicului rinichi;
 - ✓ Transplantului;
 - ✓ Embolie cu cristale de colesterol.
- Alte cauze de stenoza a. renale (ex. displazia fibromusculară);
- Compresiunea externă a vaselor renale;
- Embolism și infarct renal;
- Patologia venelor (tromboză, traume etc);
- Vasculite ale vaselor mari și medii:
 - ✓ Takayasu;
 - ✓ Poliarterită nodoasă;
 - ✓ Kawasaki, Horton – cazuri unice.

8. Tablou clinic

8.1. Manifestările clinice ale bolii cronice de rinichi: abordare sindromologică

- **Tabloul clinic al bolii cronice de rinichi** se modifică în funcție de *boala de bază, complicațiile ei* instalate, precum și de *evoluția insuficienței renale cronice însăși*. Varietatea manifestărilor clinice obligă medicul de familie de a efectua un screening activ al pacienților în cadrul lucrului profilactic obișnuit în vederea evidențierii și monitorizării factorilor de risc cu informarea pacientului despre potențialul lor patologic și promovarea schimbării modului de viață. În general, în evoluția BCR de la stadiile inițiale până la insuficiența renală cronică terminală diminuează ponderea manifestărilor atât ale maladiei de bază cât și a leziunii propriu-zise a rinichiului și crește cea a deficitului funcției renale.

Diagnosticul maladiilor nefrologice este bazat pe analiza datelor anamnestice, acuzelor pacientului, rezultatelor examenului fizic, investigațiilor instrumentale și de laborator.

- Modificările patologice clinice și paraclinice pot fi grupate în *sindroame nefrologice primitive, secundare* și *sindromul uremic*, care reflectă deficitul funcției renale indiferent de cauza etiologică.
- *Sindroamele nefrologice primitive* sunt specifice pentru anumite afecțiuni ale aparatului uropoietic:
 - ✓ Sindrom urinar izolat;
 - ✓ Sindrom nefritic;
 - ✓ Sindrom nefrotic;
 - ✓ Hematurie;
 - ✓ Sindrom algic;
 - ✓ Modificările debitului urinar: de volum, de conținut;
 - ✓ Modificările micțiunii (se dezvoltă în caz de asociere a patologiei urologice).

Sindromul urinar izolat: se caracterizează prin prezența izolată sau combinată a proteinuriei, leucocituriei și/ sau cilindriuriei în cadrul unei maladii renale sau sistemice și poate fi asociat cu alte sindroame ale afectării renale. Nu totdeauna corelează cu o afectare renală ușoară sau cu o evoluție favorabilă.

- **Leucociturie** > 5 leuc c/v (bărbați), > 8 leuc c/v (femei în perioada reproductivă). Piurie > 100 leuc c/v. Analiza Neciporenko > 2.000 leuc/ml. Leucocite activate – testul Malbin, NBT-test. Formula leucocitară a urinei: predominarea limfocitelor: tuberculoză; predominarea leucocitelor: ITU.
- **Proteinurie patologică** > 0,03 g/zi. Microproteinurie < 0,3 g/zi. Macroproteinurie > 0,3 g/zi. Riscul cardiovascular și al agravării BCR este semnificativ sporit în proteinurie > 1 g/zi. Proteinurie fiziologică: după efort fizic, ortostatică, în dieta bogată în proteine. Însă, biopsiile renale în proteinuria “fiziologică” susținută în 90% din cazuri depistează o maladie renală cu o evoluție subclinică. Proteinurie selectivă: albuminurie și alte proteine cu masa moleculară mică. Proteinurie neselectivă: proteine cu masa moleculară medie și mare. De obicei este asociată cu o afectare mai gravă a filtrului glomerular.
- **Cilindrurie:** > 100 cilindri/ml urină. Cilindri hialinici: 0-1 c/v (normă), nu sunt specifici. Cilindrii leucocitari sunt caracteristici pentru un proces infecțios activ, cilindrii micști, granuloși indică un proces inflamator activ sau necroză. Cilindrii ceroși sunt caracteristici pentru procese distrofice active.

Sindromul nefritic reprezintă o reflectare clinică nespecifică a procesului inflamator glomerular și include:

- ✓ HTA: sindrom hipertensiv;
- ✓ proteinurie < 3 g/zi, de obicei < 1 g/zi;
- ✓ microhematurie;
- ✓ cilindri hialinici, granuloși, micști.
- Sindromul nefritic este caracteristic pentru glomerulonefrite (ex. membranoproliferativă, mezangiopilară, mezangioproliferativă, endopilară, rapid progresivă) și poate fi acut: timp de 1 an după debut, cronic: peste 1 an după debut și cu o evoluție cronică primară: fără un debut clar delimitat; lipsa oricărui efect (ameliorarea funcției renale) de la tratamentul imunosupresor timp de 3 luni.

Sindromul nefrotic este o reflectare clinică nespecifică a procesului inflamator sau distrofic glomerular și se caracterizează prin:

- Proteinurie > 3 g/zi. Valorile proteinuriei > 5-7 g/zi sunt extrem de periculoase (exced capacitățile sintetice ale ficatului);
- Hipoproteinemie < 65 g/l;
- Hipoalbuminemie < 35 g/l;
- Dislipidemie: creșterea LDL, trigliceridelor, colesterolului, VLDL, reducerea nivelului de HDL;
- Cilindri lipoizi, ceroși;
- Edeme generalizate: gambiene, perioculare, hidrotorace, ascită, hidropericard, hidrocele, anasarea.

Etiologia sindromului nefrotic:

- Cauze inflamatorii: glomerulonefrită în bolile de sistem, vasculite și hepatite virale cronice, glomerulonefrite primare (ex. cu schimbări minime, focal segmentară, membranoasă);
- Cauze metabolice: diabet zaharat;
- Cauze distrofice: amiloidoza renală;
- Sindromul nefrotic paraneoplatic: mielom multiplu, cancer pulmonar, limfoame etc.

Evaluarea proteinuriei în sindromul nefrotic:

- Determinarea cantitativă: grame în 1 L sau timp de 24 de ore. Indice normal $< 0,03$ g/24 ore;
- Dip-stick: 0, 1+, 2+, 3+, 4+; Indice normal – "0";
- Electroforeza urinei: albumine, α_1 -, α_2 -, β - și γ -globuline. În mod normal proteinele în urină lipsesc;
- Determinarea proteinelor specifice: de ex. proteina Bence Jones, caracteristică pentru mielom multiplu;
- Determinarea raportului albumină/ creatinină urinară, valoarea normală $< 0,1$.

Suprapunerea sindromului nefritic și nefrotic condiționează dezvoltarea variantei mixte, care reflectă o afectare gravă la nivelul glomerular:

- Sindrom nefritic;
- Sindrom nefrotic;
- \pm Hematurie.

Se întâlnește în glomerulonefrită rapid progresivă, indiferent de varianta morfologică primară și în alte glomerulonefrite.

Hematuria atestă prezența eritrocitelor în urină

- Eritrocite schimbate: mai frecvent de origine renală;
- Eritrocite neschimbate: mai frecvent de origine extrarenală;
- În AGU > 3 eritrocite în câmpul de vedere;
- În testul Neciporenko > 1000 eritrocite/ ml urină;
- Macrohematurie: hematurie vizibilă, în sumarul de urină de obicei se atestă > 100 eritrocite c/v;
- Microhematurie: hematurie depistată microscopic.

Cauzele hematuriei

- Glomerulonefritele, în special, IgA-nefropatia;
- Nefritele tubulointerstițiale. Este caracteristică microhematuria;
- Cistita hemoragică, prostatita etc.;
- Neoplaziile urogenitale;
- Traumatismul aparatului uropoietic;
- Dereglările coagulării sangvine (de ex. hemofilie, sindromul CID, ciroza hepatică);
- Hematuria iatrogenă, în urma procedurilor diagnostice și de tratament, intervențiilor chirurgicale;
- Pseudohematuria: aspectul roșietic al urinei după ingestia produselor alimentare bogate în coloranți roșii naturali (de ex. sfeclă);
- Hematuria extraurinară: căile genitale, hemoroizi, fisurile anale;
- Hematuria prin simulare – contaminarea conștientă a urinei cu sânge;
- Colorația neobișnuită a urinei poate fi raportată după ingestia produselor alimentare și preparatelor medicamentoase cu conținut înalt de diferiți coloranți (de ex. urina oranj după administrarea Rifampicinii).

Evaluarea de laborator a hematuriei

Proba cu 3 pahare:

- Sângele este prezent în toate paharele – sursa este renală;

- Sânge numai în primul pahar – sursa este uretră;
- Sânge numai în primele 2 pahare – sursa este vezică urinară.

Simptom Pasternački:

- Apariția hematuriei după efectuarea tapotamentului lombar.

Hemoglobinurie:

- În urma hemolizei masive apariția hemoglobinei în urină, precipitarea cristalelor lui poate condiționa IRA prin blocarea tubulară.

Sindromul algic:

- **Caracterul:** surd; dureri acute în dereglările tranzitului urinar, în traumă, infarct renal, ruptura chistului, hemoragie intrachistică;
- **Pattern-ul:** permanente; periodicitatea durerilor este caracteristică pentru dereglările pasajului urinar; crescendo sau decrescendo – pentru procesele acute (ex. hemoragie intrachistică, infarct renal în funcție de evoluție);
- **Intensitatea:** variază, intensitatea sporită este caracteristică pentru procese acute, acutizările maladiilor cronice. Astfel de complicații ca infarctul renal, embolia renală, ruptura chistului renal, hemoragia sau necroza în formațiunile de volum sau chisturile renale trebuie să fie de urgență diagnosticate;
- **Localizarea:** paravertebral subcostal sau la nivelul coastelor XI-XII – confirmare prin semnul Giordano;
- **Iradieria:** pe traiectul căilor urinare (dereglările pasajului urinar), altfel de obicei lipsește.
- **Factorii precipitanți:** acutizarea maladiei, factorii ce suprasolicită rinichiul (ex. efort fizic, aportul sporit de lichide);
- **Factorii de jugulare:** spasmolitice și restabilirea pasajului urinar; tratamentul maladiei de bază; AINS și analgezice din alte grupe.

Notă: în durerea lombară „renală” nu există o poziție antalgică !

Modificările debitului urinar: de volum

- **Poliurie:** debitul urinar sporit, zilnic $> 2 - 2,5$ L:
 - ✓ ex. IRC medie, diabet zaharat, diabet insipid, stadiul poliuric al IRA, dministrarea diureticelor.
- **Oligurie:** debitul urinar diminuat, zilnic $< 0,5$ L sau < 20 ml/oră. Este caracteristică dezvoltarea edemelor (sindrom nefrotic, nefritic). Se dezvoltă în IRC gravă, stadiul oligoanuric al IRA.
- **Anurie:** debitul urinar foarte scăzut, zilnic $< 0,05-0,1$ L sau $< 0,5-2$ ml/oră:
 - ✓ renală: ex. IRA, IRC severă;
 - ✓ prerenală: cauze vasculare și cardiace, de ex. șoc;
 - ✓ postrenală: dereglările pasajului urinar, de ex. calcul;
- **Nicturie:** debitul urinar nocturn (20.00 – 8.00) îl depășește pe cel diurn (8.00 – 20.00).

Notă: în mod normal debitul urinar nocturn $< 1/3$ din cel diurn

- Importanța clinică a nicturiei: indică deficitul semnificativ al funcției renale ($> 50\%$);
- Cauzele: diminuarea perfuziei aparatului locomotor în condiții de repaus și redistribuția sângelui spre organele viscerale, poziția clinostatică cu ameliorarea microcirculației renale și optimizarea contracțiilor cardiace, hiperparasimpaticotonie nocturnă.

Modificările debitului urinar: de conținut

- **Hipostenurie:** densitatea urinei $< 1,018 \text{ g/cm}^3$, ex. IRC;
- **Hipoizostenurie:** densitatea urinei permanent scăzută, la nivelul 1,009-1,012, ex. IRC avansată;
- **Hiperstenurie:** densitatea urinei $> 1,024 \text{ g/cm}^3$, ex. sindrom nefrotic;
- **Urina hiperosmotică:** până la 1400 mOsmol/l, ex. IRA prerenală;
- **Urina hipoosmotică:** până la 30 mOsmol/l, ex. IRC avansată, IRA renală, nefritele tubulointerstițiale;
- **Urina alcalină:** $\text{pH} > 7$ (la normal este acidă), ex. infecție cu *Ps. aeruginosa*;
- **Ketonurie:** prezența corpuriloretonici în urină, ex. diabet zaharat, nefropatia gravidelor;
- **Lipidurie:** prezența lipidelor în urină, ex. sindrom nefrotic;
- **Bilirubinurie:** prezența pigmentilor în urină, ex. icter hepatic sau subhepatic;
- **Chilurie:** prezența limfei în urină, ex. blocada căilor limfatice;
- **Urați:** cristale de acid uric, urat de Na sau amoniac, urații amorfi - ex. guta, urina acidificată, dieta bogată în carne;
- **Fosfați:** cristale de fosfat de calciu, fosfații amorfi, ex. dieta bogată în proteine animale;
- **Carbonați:** cristale ale carbonatului de calciu, ex. dieta bogată în lactate;
- **Oxalați:** cristale ale oxalatului de calciu, ex. dieta bogată în fructe și legume
- **Cristale de cistină, tirozină, sulfonamide, leucină** (tezurismoze și tubulopatii ereditare și dobândite);
- **Evaluarea eliminării urinare de Na^+ și K^+** este importantă pentru diagnosticul diferențial al IRA prerendale și renale.

Dereglările micțiunii indică prezența unei patologii urologice

- **Disurie:** micțiune dureroasă, ex. uretrite, cistite, prostatită;
- **Strangurie:** micțiune îngreunată, ex. stenoza uretrei;
- **Polakiurie:** micțiuni frecvente ($> 6-8-10$ pe zi (vârsta, sexul)), ex. cistite, prostatită;
- **Micțiuni nocturne frecvente (nocturie):** > 1 micțiune pe noapte, ex. adenom de prostată;
- **Opsurie: micțiuni rare:** 1-2 micțiuni pe zi, ex. aport insuficient de lichid;
- **Incontinența urinei:** cauze urologice, genitale, neurologice (centrale, periferice).

Sindroamele nefrologice secundare: sunt caracteristice evoluției complicate a suferințelor renale și maladiilor asociate

- Sindrom hipertensiv
- Sindromul răspunsului inflamator de sistem
- Sindromul dereglărilor imune
- Manifestările maladiilor asociate
- Complicațiile maladiilor asociate și ale suferinței renale

Sindrom hipertensiv

- **Cefalee:** preponderent occipitală sau difuză, variază în intensitate, uneori corelează cu valorile TA, este asociată de dereglări ale vederii și auzului, schimbări emoționale, nu iriază, este precepitată de încălcările de dietă și regim prohipertensiv și jugulată cu medicația antihipertensivă;
- **Cardialgii:** precardiace, surde, intensitate medie, fără iradiere, condiții de jugulare și apariție – ca la cefalee;

- **Edeme:** în regiunea gambiană și talo-crurală (activarea sistemului RAA/ sistemului nervos simpatic și dereglările hidro-electrolitice secundare);
- **Valorile TA:** mărite; Notă: DD cu pseudohipertensiune (obezitate, hipertrofie musculară, ateroscleroză avansată)
- **Complicații:** ICC, edem pulmonar, ictus, encefalopatie, hipertrofia ventriculului stâng.

Sindromul răspunsului inflamator de sistem

- **Patogeneză:** sub influența constituenților microbieni (pirogeni primari) în organismul afectat se elaborează substanțele biologic active (pirogeni secundari), care, în funcție de cantitate, acționează local (CTRD + Functia laesa) și sistemic
- **Sindromul clinic:** febră, frisoane, transpirații, cefalee, dereglări de conștiință, mobilitatea emoțională și diminuarea capacității de muncă, mialgii, osalgii, tahicardie, tahipnoe
- **Sindromul paraclinic:** leucocitoză neutrofilă cu devierea spre stânga, limfopenie, eozinopenie, sporirea VSH-ului, granulații leucocitare toxice, poate fi anemie prin hemoliză (mascată inițial de hemoconcentrație), sporirea nivelului reactanților fazei acute de inflamație (seromucoizi, α_1 și α_2 globuline (α_2 -macroglobulină, α_1 -antitripsina etc), acizi sialici)
- **Sepsisul** reprezintă o reacție sistemică inflamatorie a macroorganismului la agent/agenți infecțioși. **Bacteriemie:** prezența agentului patogen în sânge. **Sindromul răspunsului inflamator de sistem (SIRS):** ≥ 2 semne (tabelul 37). **SIRS + prezența procesului infecțios** actualmente se percepe ca echivalent cu termenul „sepsis”. **Sepsis sever:** SIRS + disfuncția cel puțin unui organ sau sistem (tabelul 38). **Sindromul insuficienței poliorganice (MODS):** disfuncția a 2 sau mai multe organe/sisteme. **Șoc septic:** sepsis sever + semnele de hipoperfuzie periferică (în primul rând semnele de instabilitate hemodinamică), incorijabile la suplینire volemică adecvată. **Instabilitate hemodinamică (hipotensiune arterială):** TAsist < 90 mm Hg sau TA medie < 70 mm Hg sau diminuarea TAsist cu 40 mm Hg sau cu 2 DS conform vârstei de la valorile inițiale. **Șoc septic refractar:** șoc septic cu persistența hipotensiunii arteriale pe fundalul unei terapii vasoconstrictoare, inotrope și transfuzionale adecvate.

Tabelul 37.

Criteriile SIRS (1992, cu modificări din 2008)

Variabile	Simptome de bază	
	Adulți	Copii
Temperatura corpului	> 38,3°C sau < 36°C	> 38,5°C sau < 35°C (rectală, cateter Foley) (criteriu obligatoriu la copii)
Tahicardia	FCC \geq 90/ min	FCC > 2DS conform normei de vârstă timp \geq 30 min (în absența medicației cu efect cronotrop pozitiv, durerii); FCC < 10 procentile pentru norma de vârstă la nou-născuți timp \geq 30 min (în absența stimulației vagale, medicației eronotrop negative)
Tahipneea	FR \geq 20/ min și/sau hiper-ventilație cu hipocapnie PaCO ₂ \leq 32 mm Hg	FR > 2DS conform normei de vârstă sau necesitatea în respirație asistată (în absența unei suferințe musculare sau anesteziei)
Formula leucocitară	Leucocitoză \geq 12 x 10 ⁹ /l sau leucopenie \leq 4 x 10 ⁹ /l sau forme tinere > 10%	Leucocitoză sau leucopenie conform normelor de vârstă sau forme tinere ale neutrofilelor > 10%

Notă: FCC – frecvența contractțiilor cardiace, FR – frecvența respiratorie, DS – deviere standard

Criteriile SOFA (septic organ function alteration)(2000, revizuite în 2008)

SISTEM/ ORGAN	CRITERII CLINICE ȘI DE LABORATOR
Sistemul cardiovascular	TA med ≤ 70 mmHg sau TAsist ≤ 90 mmHg sau <i>diminuarea TA sist cu 40 mm Hg sau cu 2DS conform vârstei de la valorile inițiale timp ≥ 1 oră (VSC N)</i>
Sistemul uropoietic	DU $\leq 0,5$ mL/kg/oră sau Creatinină plasmatică $\uparrow 2$ N sau <i>creșterea creatininei cu $\geq 44,2$ $\mu\text{mol/l}$</i>
Sistemul respirator	Necesitatea RA sau Infiltrate bilaterale pe radiografia pulmonară sau IR (raportul PaO ₂ /FiO ₂) ≤ 250
Afectarea TGI	Transaminaze (ALT sau AST) $\uparrow 2$ N sau Bilirubină (totală) ≥ 34 μmol (timp ≥ 2 zile) sau <i>Ileus funcțional</i>
Sistemul de hemostază	Trombocitopenie $\leq 100.000 \times 10^9/\text{l}$ sau $\downarrow 50\%$ inițiale (≥ 3 zile) sau INR $\geq 1,5$ sau TAPT ≥ 60 sec
Disfuncție metabolică și modificări inflamatorii	pH $\leq 7,3$ sau BE $\downarrow 5,0$ mk/l sau creșterea concentrației lactatului $\uparrow 1,5$ N sau „tegmentele în marmură” (deregările perfuziei la nivelul capilarelor) sau hiperglicemie ($> 7,7$ mmol/l) în absența diabetului zaharat sau creșterea PCR sau procalcitoninei ≥ 2 DS
Sistemul nervos central	Scara Glasgow ≥ 15 (agitație, confuzie, comă)

Notă: N – valori normale, IR – insuficiență respiratorie, RA – respirație asistată, VSC – volumul sângelui circulant, pH – aciditatea sângelui, BE – deficitul bazelor, DU – debit urinar; PCR – proteina C reactivă, TA – tensiune arterială, INR – raportul internațional normalizat, PTT – timpul activării protrombinei, TAPT – timpul activării parțiale a trombolastinei.

Criteriile suplimentare conform reviziei din 2008 sunt date în italice.

Criteriile SOFA (2008) sunt considerate echivalente criteriilor SIRS (2008).

Sindromul dereglărilor imune

- **Complement:** poate fi evaluat prin activitatea totală hemolitică (CH50), concentrația C3 și C4 (numai C4 – calea clasică, ambele – calea alternativă de activare); se schimbă în glomerulonefrite (endocardita infecțioasă, de șunt, lupică, postinfecțioasă);
- **Imunoglobuline:** IgM \uparrow în glomerulonefritele acute, IgG \uparrow în glomerulonefritele cronice, IgA – în vasculita Schonlein-Henoch și IgA-nefropatie, IgE – în boala schimbărilor minime;
- **Paraproteine:** Bence Jones – mielom multiplu, crioglobuline – glomerulonefritele din infecții virale hepatice, macroglobulinemia Waldenstrom etc.;
- **Complexe imune circulante:** maladiile reumatologice de sistem, crioglobulinemiile, glomerulonefrita postinfecțioasă;
- **Autoanticorpii:** ANCA, ANA, anti-GBM – vasculite pauciimune, maladiile reumatologice de sistem, boala Goodpasture;

Manifestările maladiilor asociate

- **Maladiile acute asociate:** solicită o intervenție terapeutică sau un tratament chirurgical imediat;
- **Maladiile de sistem și metabolice:** solicită un diagnostic timpuriu cu administrarea tratamentului corespunzător, deoarece altfel tratamentul reușit al suferinței renale secundare nu poate fi realizat cu succes;

- **Maladiile urologice asociate:** netratate conduc la deficitul funcției renale, diagnosticul și tratamentul timpuriu previne astfel de complicații
- **Diagnosticul diferențial:** ex. colica renală vs apendicita acută, colecistita acută sau un sindrom radicular; vomă repetată în IRC vs maladiile TGI etc.

Complicațiile maladiilor asociate și ale suferinței renale

- **Cardiovasculare:** accelerarea dezvoltării și progresiei aterosclerozei, infarct miocardic, ictus, CPI, valvulopatie și cardiomiopatie uremice cu ICC, hipertensiunea pulmonară arterială;
- **Hormonale:** hiperparatiroidism secundară cu creștere semnificativă a PTH-ului; anemie secundară deficitului de eritropoietină; ajustarea dozei de preparate hormonale eliminate prin sau scindate de rinichi (ex. insulină, hormonii gastrointestinali, somatotropină)
- **Distrofice:** IRC, IRA, cașexie uremică, intoxicație uremică cu encefalopolineuropatie, gastroenteropatie etc.
- **Neoplazice:** Tumoare primară și Mt în nefropatiile secundare
- **Sindromul uremic,** poate fi cauzat de IRC sau IRA:
 - ✓ Nu este specific și reflectă deficitul funcției renale, indiferent de cauza etiologică;
 - ✓ cuprinde schimbările patologice:
 - secundare intoxicației;
 - modificările hormonale;
 - schimbările patologice metabolice (hiperkatabolism);
 - dereglările echilibrului hidro-salin și dereglările electrolitice;
 - tulburările echilibrului acido-bazic.

8.2. Modificările patologice instrumentale și de laborator

Examenul funcției renale

Evaluarea funcției de filtrație:

- Nivelul **creatininei serice** ($<1 \text{ mg/l} \approx <115 \text{ } \mu\text{mol/l}$), relativ specific, însă, la pacienți cu patologie musculară asociată poate reflecta manifestările patologiei extrarenale;
- Concentrația **BUN** (blood urea nitrogen) ($<13 \text{ mg/dl} \approx < 8,2 \text{ mmol/l}$) sau **ureei serice** ($< 40 \text{ mg/dl} \approx < 7 \text{ mmol/l}$), relativ nespecifică, de ex. poate fi mărită în caz de infecții acute, traumatisme, intervenții chirurgicale, hemoragii, administrarea corticosteroizilor, diureticilor, dietă, bogată în proteine. Concentrația ureei poate fi patologic redusă în caz de patologie hepatică avansată;
- **Filtrația glomerulară:** poate fi calculată după clearance-ul de creatinină, indicele ureei (nu este suficient de specific), inulină (se utilizează numai în studii științifice, este o substanță care se filtrează complet și practic nu se reabsoarbe). Valorile normale $\approx 90\text{-}120 \text{ ml/min}$.
 1. $FG = U_{\text{creat}} \times V (\text{debit urinar}) / P_{\text{creat}}$;
 2. FG apreciată cu ajutorul $^{99m}\text{TcDTPA}$ sau $^{151}\text{Cr EDTA}$ / iotalamat, i.v., scanare timp de 30 min.

Calcularea clearance-lui de creatinină:

- **Clearance-ul de creatinină** = $[(140 - \text{vârstă (ani)}) \times \text{greutate (kg.)}] / [\text{creatinina plasmatică (mg/dl)} \times 72]$.
- Rezultatul se înmulțește cu coeficientul de corecție egal cu 0,85 la femei, din cauza masei musculare cu 5-15% mai mici în comparație cu bărbații.

- Formula Cockcroft-Gault cu utilizarea concentrației plasmatice în $\mu\text{mol/l}$ (conform sistemului internațional de unități) arată în felul următor:
- **Clearance-ul de creatinină** = $[(140 - \text{vârstă (ani)} \times \text{greutate (kg)})] / \text{creatinina plasmatică } (\mu\text{mol/l})$.
- Rezultatul se înmulțește cu coeficientul de corecție egal cu 1,24 (bărbați) și cu 1,04 (femei).
- Valorile normale ale FG conform acestei formule sunt 75-115 ml/min pentru femei și 95-145 ml/min pentru bărbați.

Evaluarea funcției tubulare:

- **Testul de acidificare a urinei:** capacitatea renală de a excreta ionii H^+ (după administrarea capsulelor de clorură de amoniu 0,1 g/kg timp de 6 ore pH trebuie să devină $< 5,4$), iar într-o acidoză preexistentă – pH $< 5,4$ a primei urine de dimineață – funcția normală (ITU intercurentă afectează rezultatele testului);
- **Testul de concentrare a urinei:** în mod normal urina poate fi concentrată $> 700 \text{ mOsmol/l}$. Pacientul sistează aportul lichidului, ceea ce duce la creșterea osmolarității urinare cu diminuarea consecutivă a debitului urinar. Rezultat negativ: DD cu diabet insipid central (normalizarea probei după injecția 5 UI de tanat de vasopresină, sol. uleioasă). **Notă:** atenție la TA minimă în timpul testului ($> 100/60 \text{ mm Hg}$) și masa pacientului (scădere maximă $< 5\%$ masă corporală);
- **β_2 microglobulina:** este sintetizată cu viteză stabilă și eliminată prin rinichi, unde se degradează la nivelul tubulilor. Notă: în urina cu pH < 6 se degradează spontan. Concentrația $\approx 0,1 - 0,4 \text{ mg/ml}$ (RIA). Eliminarea este sporită în nefropatiile tubulointerstițiale, sindromul Fanconi și Wilson;
- **Enzime urinare:** lactatdehidrogenaza (LDH) și N-acetil- β -glucozaminidaza (NAG) sunt eliminate accentuat în leziunile tubulilor contorți proximali (ischemice, infecțioase, toxice)
- **Excreția urinară de electroliți:** K^+ , Na^+ , HPO_4^- , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Se calculează excreție fracționară, raportată la clearance-ul creatininei. Ex. pentru $\text{Na}^+ < 0,1$.

Examenul microbiologic:

- **Bacteriurie asimptomatică:** prezența în urină a bacteriilor în titrul diagnostic în lipsa sindromocomplexului clinic de infecție urinară.
- Noțiunea de **titru diagnostic** pentru un microorganism, depistat la însămânțarea urinei, este definită prin intermediul cuantificării **unităților formatoare de cultură (UFC)**.
- **UFC** reprezintă o colonie bacteriană în mediu de creștere. Titrul diagnostic este calculat ca numărul de UFC, însămânțate din 1ml de material biologic colectat.
- **Urocultura** este considerată **pozitivă** (cu titrul diagnostic pozitiv) dacă germele detectat este prezent cu concentrația **UFC $\geq 10^5$** (100.000) (indiferent de patogen și existența simptomatologiei clinice), **UFC $\geq 10^4$** (10.000) (patogenul cu ponderea $\geq 5\%$ pentru mediul dezvoltării infecției și/sau triada clinică prezentă la bărbați), **UFC $\geq 10^3$** (1.000) în caz de microorganism patogen caracteristic și/ sau simptomocomplex clinic complet la pacienții cu infecție urinară complicată, în caz de germeni cu creștere lentă și fungi.
- Noțiunea de **infecție urinară complicată** se referă la pacienții cu prezența factorilor de risc, cele mai elocvente exemple fiind diabetul zaharat, sarcina, obstrucția infrarenală sau o anomalie congenitală cu dereglarea urodinamicii, pielonefrită cronică a unicului rinichi în acutizare).

- Pentru examenul microbiologic este colectată prima urină de dimineață, porția de mijloc. Organele genitale înainte de colectare trebuie să fie spălate adecvat. Asociații bacteriene sunt rare, și astfel prezența mai multor germeni, de obicei, indică o contaminare intercurentă
- **Metoda Stamey** (suspecție la o infecție prostatică): se colectează 3 probe: primele 10 ml (microflora uretrei), porția de mijloc (microflora din v. urinară) și, după un masaj adecvat al prostatei, – ultima porție (10 ml);
- **Dip-stick** (produsele degradării ureei ca indice indirect al activității microbiene);
- **Microscopia directă** cu diferite colorații (obligatoriu – colorația după Gram; pentru bacilul Koch – BAAR etc.);
- **Urocultură cu microscopia și testarea ulterioară a antibiogramei;**
- **PCR în urină și sânge** (ex. TBC), determinări imunologice ale antigenilor microbieni respectivi (RIA, RIF, RA etc)

Cauzele urinei sterile (în leucociturie):

- Colectare incorectă;
- Afecțiuni urologice cu mycoplasme și chlamidii
- TBC renală
- Germenii rari, de ex. anaerobi, infecție fungică
- Neoplasm

Biopsia renală este efectuată cu scopul obținerii fragmentelor de țesut renal cu examenul lor histologic ulterior pentru evaluarea prognostică și alegerea strategiei de management.

Indicații principale:

- Sindrom nefrotic steroid-rezistent (4 săptămâni);
- Suspecție la glomerulonefrita rapid progresivă;
- Insuficiență renală de geneză neclară

Pacientul semnează acordul explicit la efectuarea procedurii

Contraindicații:

- Unicul rinichi
- HTA severă
- Dereglări în sistemul de coagulare cu risc înalt de hemoragie
- Insuficiență renală cronică avansată (terminală)

Poate fi deschisă sau percutană, ghidată ecografic sau oarbă, efectuată automat sau manual.

- Pacientul este culcat în decubit ventral, cu o pernă, plasată sub coaste pentru a asigura deplasare posterioară a rinichilor. Este aseptizat câmpul operator, localizat polul inferior al rinichiului drept sub ghidaj USG, ce punctează sub anestezie locală la inspir profund, câte 2 probe se îndreaptă la microscopia simplă, electronică și fluorescentă. După procedură este aplicat un pansament compresiv (> 10 min), rămâne în poziție culcată (> 4 ore cu monitorizare la fiecare 30 min pentru Ps, TA și hematurie), apoi regim la pat timp de 24 de ore și limitarea efortului fizic timp de 2 săptămâni. Controlul ecografic retroperitoneal repetat.

Complicații:

- Hematom perirenal (clinic semnificativă în 1% cazuri), eventual cu infectare secundară;
- Hematurie masivă, uneori cu formarea trombilor și blocarea pasajului urinar;

- Fistulă arterio-venoasă;
- IRA (extrem de rar).

Ultrasonografia reprezintă o metodă instrumentală diagnostică optimă în evaluarea pacientului renal, datorită raportului înalt cost-beneficiu, repetabilității, caracterului non-invaziv, mobilității aparatului ultrasonografic și necesității unei pregătiri minime.

- În evaluarea pacientului renal cel mai frecvent se utilizează ultrasonografia bidimensională (în modul B), care poate aprecia modificările în organele înconjurătoare, treimile superioare și inferioare ale ureterelor, vezica urinară;
- De asemenea, USG contribuie la eficiența biopsiei renale, maselor renale și perirenale.

Examenul renal în modul B

- Este polipozițional (decubit dorsal, ventral, lateral, sedentarism, ortostază);
- Depinde de cicluri biologice (cardiac, uropoieză, respirator, gastrointestinale);
- Se recomandă pregătirea pacientului cu evitarea balonării abdominale, examenul a jeun;
- Poate fi funcțional (proba cu lichid (10-20 ml/kg), cu Furosemid, 1 mg/kg, < 120 mg).

Sunt determinate

- Dimensiunile, ex. hipertrofia vicară;
- Localizarea, ex. distopia;
- Mobilitatea renală, ex. nefroptoza;
- Forma renală, ex. rinichiul în potcoavă;
- Conturul renal, ex. rinichi lobulat, infarcte renale
- Componentele renale constituente (capsulă, parenchim, sinus, vasele renale), caracterul semnalului.

Ultrasonografic sunt vizualizate:

- Capsula renală (hiperecogenă, 1-2 mm)
- Parenchimul renal (> 1,5 cm), care conține corticală hipoecogenă (> 1 cm) cu coloanele Bertini, care apar proeminente între piramidele renale Malpighi (dimensiunile max. ale bazelor – 1 cm) încă mai hipoecogene; poate fi hiperecogen cu ștergerea limitelor între straturi;
- Sinus renal (< 3 cm), care include sistemul calice-bazinet (raportul cu parenchim 1:2), poate fi deformat, dilatat, vasele renale (structuri liniare transsonice);
- Ganglionii limfatici (nu se vizualizează în condiții normale);
- Formațiuni patologice chistice, solide, cu calcinate și hemoragii, mixte în parenchim, diferite grade de dilatare și deformare a SCB și a ureterului.

Studiul dopplerografic se bazează pe înregistrarea modificărilor frecvenței undelor ultrasunetului în funcție de mișcarea obiectului studiat: micșorarea în caz de deplasare dinspre și majorarea în caz de deplasare înspre operator.

Există diferite variante ale studiului dopplerografic, toate fiind utilizate în evaluarea renală complexă:

- Doppler simplu (continuu);
- Doppler pulsatil, poate determina adâncimea eșantionului cercetat;
- Doppler duplex: pulsatil + ultrasonografie în modul B;
- Cartare Doppler – ajută în evaluarea microcirculației;
- Power Doppler depistează micșorarea structurilor (nu a sângelui).

Indicații:

- Patologia renală vasculară (stenoze, anevrisme etc) și complicațiilor ei (embolii, infarcte);
- Diagnosticul diferențial cu insuficiență renală acută;
- Diagnosticul diferențial cu masele renale de volum;
- Evaluarea urodinamicii, ex. refluxului vezico-ureteral.

Modalitățile ecografice în evaluarea IRC predialitice:

- Ulstrasonografia abdominală și renourinară convențională în IRC se utilizează pentru:
 - ✓ Monitorizarea evoluției nefropatiei cronice;
 - ✓ Diagnosticul maladiilor asociate;
 - ✓ Evaluare și monitorizare a complicațiilor IRC.
- Ecocardiografia se folosește în evaluarea complicațiilor cardiace;
- Doppler vascular se aplică pentru evaluarea complicațiilor vasculare, inclusiv a modificărilor aterosclerotice;
- Examenul ecografic este util și în determinarea densității osoase, precum și a leziunilor articulare secundare IRC.

Ecografia în evaluarea mecanismelor de progresie a IRC:

- **Factorii hemodinamici** pot fi cercetați cu ajutorul ecografiei renale, cuplate cu Doppler vascular;
- **Factorii imunoinflamatori:** se manifestă prin modificările hemodinamice respective la nivelul microcirculației și arterelor mici (interlobulare, mai rar arcuate);
- **Factorii de creștere:** dezvoltarea sclerozei glomerulare și/sau tubulointerstițiale condiționează sporirea ecogenității stratului cortical și/sau medular al parenchimului renal. Însărăcirea circulației renale, determinată dopplerografic, reprezintă o altă manifestare a nefrosclerozei;
- **Dereglările urodinamicii** pot fi apreciate direct cu ajutorul tehnicilor dopplerografice speciale, sau indirect, prin prezența dilatării sistemului pielocaliceal.
- Însă, la moment nu există abordări standardizate în evaluarea mecanismelor patologice sus-menționate, ceea ce semnificativ scade informativitatea metodei.

Particularitățile examenului ultrasonografic reno-urinar la pacienți cu IRC predialitică:

- Modificările patologice în diverse nefropatii sunt semnificativ influențate de stadiul insuficienței renale cronice, durata bolii de bază, faza maladiei (acutizare, remisiune). Uneori scanarea rinichiului ratatinat prezintă anumite dificultăți, datorită schimbărilor dimensionale și structurale. Abordul posterior poate fi greu de implementat secundar suprapunerii musculus latissimus dorsi. În acest caz rinichiul drept poate fi mai ușor vizualizat prin peretele abdominal anterior, pacientul fiind culcat pe partea stângă, iar rinichiul stâng – pe partea dreaptă. Examenul dopplerografic este semnificativ îngreunat la pacienți cu rinichi ratatinați, iar spectrul dopplerografic, precum și indicii dopplerografici înregistrați devin puțin informativi. Viteza sistolică este semnificativ micșorată, iar fluxul sangvin diastolic practic lipsește.
- Leziunile cronice difuze ale parenchimului renal au manifestările histologice similare (glomeruloscleroză și scleroză tubulointerstițială, variind numai la etapele inițiale în severitatea leziunilor diferitor compartimente ale nefronului, microscopic prezentate prin nefroscleroză), ceea ce determină lipsa specificității simptomatologiei ultrasonografice, în special, în caz de nefropatii avansate, asociate cu insuficiență renală cronică moderată sau gravă. Semnele ultrasonografice comune nefropatiilor cronice difuze cuprind: diminuarea dimensiunilor renale,

creșterea ecogenității parenchimului renal, diminuarea diferențierii cortico-medulare, sporirea indicelui de rezistență în arterele interlobare, arcuate și interlobulare (subsegmentare) peste 0,7. Nefrocalcinoza reprezintă o complicație relativ frecventă a mai multor nefropatii cronice difuze: nefrocalcinoza corticală se dezvoltă în glomerulonefrită cronică, secundar necrozei corticale anterioare, în leziunile renale în cadrul unor boli infecțioase; nefrocalcinoza medulară este cauzată de hiperparatiroidismul primar sau secundar și acidoza tubulară. În caz de depunere locală a sărurilor, în special, celor de calciu, este caracteristică hipercogenitatea conturului piramidelor renale.

- Fluxul sanguin renal se micșorează preponderent pe contul stratului cortical și celui medular, devine neomogen și mozaicism. Rezistența arterelor renale este, de obicei, majorată ca o consecință a nefrosclerozei și corelează direct cu diminuarea volumului renal. Acest fapt își găsește confirmare în corelația directă dintre vitezele de flux arterial, timpul accelerării, rezistența vasculară renală și diferența dintre volumele renale: nefroscleroza mai pronunțată a unuia din rinichi cu diferența sporită interrenală de volum a fost asociată cu scăderea acestor parametri. De asemenea, acești parametri sunt direct proporționali cu micșorarea indicilor renali dimensionali și funcționali.

Radiografia renală simplă

Indicații

- Depistarea calculilor roentgen-pozitivi (80-90% din calculi sunt roentgen-pozitivi);
- Calcificările renale, v. urinare, veziculelor seminale și prostatei;

Notă: este necesară o pregătire bună a pacientului (gaze abdominale !)

- Radiografia renală simplă oferă posibilitatea de a determina dimensiunile și poziția renală, mobilitatea rinichilor. În trecut a fost utilizată cu astfel de tehnici ca nefrotomografia și pneumoperitoneumul.

Urografia intravenoasă

Pregătire adecvată:

- Limitarea produselor, cu efect de balonare abdominală – 2-3 zile;
- Administrare de preparate medicamentoase: enzime pancreatice (ameliorarea digestiei), valeriană;
- Evacuarea adecvată a maselor fecale (laxative în ziua precedentă), poate fi necesar un clister evacuator în ziua investigației;
- În ziua investigației poate fi restrâns aportul de lichid (concentrarea suficientă a contrastului)

Procedul de urografie intravenoasă:

- Contrast: bazat pe iod, ex. verografină, urografină;
- Injecție i.v. a contrastului în caz de creatinină < 1 mg/dl (< 88 μ mol/l);
- Perfuzie i.v. a contrastului în caz de creatinină $< 1,5-2$ mg/dl (< 180 μ mol/l);
- Se efectuează clișeele radiologice repetate (1, 5, 15 minute, la necesitate – peste 30, 45, 60 minute, 24 ore);

Urografia determină:

- Excreție și concentrație normală a contrastului;
- Poziție și deplasare normală a rinichilor bilateral (în ortostatism);

- Structura normală a sistemului calice-bazinet bilateral;
- Traiectul și contrastarea ambelor uretere;
- Dimensiunile, conturul vezicii urinare;
- Formațiunile roentgen-pozitive.

Capcane de diagnostic:

- Pentru insuficiența renală cronică ușoară și moderată este caracteristică vizualizarea deficitară a rinichilor, care se îmbunătățește esențial după o urografie i.v. prin perfuzie. În IRC avansată, cu creatininemie > 300–400 μmol/l urografia intravenoasă este neinformativă;
- În colica renală deseori este determinat rinichiul “mut” pe fundalul unei urolitiază. Funcția renală se restabilește după eliminarea calculului;
- În hidronefroză se recomandă efectuarea unui clișeu suplimentar la distanța de 45-60 de minute pentru diagnostic diferențial cu megacalicoza în cazuri suspicioase.

Efectele adverse principale:

- Reacțiile alergice (urticarie, edem Quinke, criză astmatică, șoc anafilactic);
- Stări sincopale;
- Nefrită tubulointerstițială acută;
- Insuficiență renală acută.

Riscul complicațiilor este crescut la pacienții:

- Deshidratați;
- Diabetici;
- Vârstnici;
- Cu mielom multiplu;
- În caz de hiperuricemie
- Cu insuficiență renală preexistentă;
- La administrarea simultană a altor medicamente potențial nefrotice (de ex. gentamicină);
- Cu insuficiență cardiacă congestivă.

Evitarea și managementul efectelor adverse

- Efectuarea urografiei numai după indicații;
- Evitarea deshidratării, în special, în grupurile de risc;
- Evitarea administrării concomitente a medicamentelor nefrotice
- Premedicație cu verapamil, 80 mg p.o. cu o oră înainte de introducerea mediului de contrast. Atenție la TA, în special la pacienți cu ICC;
- Mediile de contrast speciale, cu vâscozitate mai joasă și non-ionice sunt mult mai scumpe în comparație cu cele convenționale, riscul efectelor adverse este redus, dar, totuși nu dispăre complet;
- La pacienți cu semne de reacție alergică în afară de corticosteroizii și H₁-histaminoblocanți se introduce i.v. 12,5 g de manitol pentru a elimina cât mai rapid contrastul datorită diurezei forțate (în unele cazuri este necesară hemodializa de urgență).

Cistografie și cistografie micțională

- Contrastul diluat este injectat în vezica urinară prin cateterul uretral sau suprapubian. Radiografia, luată la acest moment, poartă denumirea de cistografie.

Această metodă poate depista:

- Diverticuli și anomaliile vezicii urinare;
- Tumorile vezicii urinare sau concreștere a peretelui vezical de mase canceroase;
- Corpi străini, calculi, fistule vezicale;
- Indirect: mase pelviene, prostatice.
- Când vezica este umplută, pacientul se urinează și poate fi eventual depistat refluxul ureteral al contrastului, care se clasifică în 5 grade. Penetrarea contrastului în nefroni condiționează vizualizarea parenchimului și evidențiază refluxul intrarenal. Această condiție patologică poate fi cu o precizie mai mare stabilită cu ajutorul dopplerografiei color sau cistografiei mictionale radioizotopice.

Clasificarea refluxului vezico-ureteral:

- Gradul I: Contrastul intră în ureter fără a contrasta pielonul;
- Gradul II: Contrastarea pielonului fără distensiunea sistemului colector;
- Gradul III: Contrastarea completă a ureterului și a sistemului calice-bazinet, calicele sunt normale;
- Gradul IV: Se asociază tortuozitatea ușoară a ureterului, calicele sunt modificate (obtuze);
- Gradul V: + tortuozitatea semnificativă a ureterului, calicele sunt concave.

Pielografie ascendentă

- Datorită introducerii în practica medicală a urografiei infuzionale și metodelor imagistice noi, ca CT și IRM, necesitatea în efectuarea pielografiei ascendente s-a micșorat semnificativ

Indicații:

- TBC renal, când pielografia ascendentă determină schimbări distructive timpurii în calice;
- Necroză medulară;
- Tumoare papilară a bazinetului;
- Nefrolitiază urică;
- Stenoză a joncțiunii pieto-caliceale sau a ureterului.

Complicații:

- Infecția ascendentă secundară cateterizării ureterului;
- Reacția alergică la contrast;
- Perforația ureterului;

Arteriografie renală

Arteriografia renală poate fi selectivă (se contrastează numai a. renală) sau neselectivă (+ aorta și ramurile ei) cu ajutorul cateterului Seldinger, introdus percutan prin artera femurală.

- Angiografia cu subtracție digitală are următoarele avantaje: este utilizat cateterul mai mic cu injecția unui volum mai mic de substanță de contrast, imaginea este prelucrată digital, ceea ce asigură o calitate mai bună. Însă, costurile sunt net mai înalte, ca și iradierea personalului medical

Indicații:

- Masele renale de volum (irigarea, răspândirea tumorii);

- Vasculite ale vaselor mari și medii;
- Malformațiile complexe renale și ale vaselor renale (preoperator);
- Stenoza, tromboza arterei renale, disecția aortei;
- Venografia renală este efectuată metodologic similar arteriografiei (doar prin v. femoralis și v. cava inferioară). Indicația principală este tromboza venei renale.

Scintigrafia renală dinamică

- Studiul funcției renale cu izotopii iodului (I^{123}) sau ai tehnețiului (^{99m}Tc) poate fi efectuat prin 2 metode esențial diferite:
- Studiul static, care fixează imaginea renală și este util în depistarea zonelor hipofuncționale (ex. cicatrice postinfarct, o tumoră, malformații congenitale) – preparatul radiofarmaceutic – DMSA.
- Studiul dinamic, care ajută în evaluarea perfuziei renale (faza vasculară), precum și cercetării dinamice a parenchimului renal (stadiul de acumulare și de pic), eliminării PRF cu aprecierea funcționalității căilor urinare – preparatele radiofarmaceutice – DTPA (numai FG), MAG3 sau hipuran (I^{123})(FG+secreție tubulară).

CT (tomografie computerizată) reprezintă înregistrarea cu sumare digitală ulterioară a mai multor imagini radiologice efectuate în cerc sau în spirală și este astfel mult mai sensibilă față de diferența în absorbția razelor Roentgen de diferite țesuturi în comparație cu examenul radiologic convențional.

Indicații:

- Masele renale de volum;
- CT angiografie (neoplaziile renale, leziunile renale vasculare, traumatism renal etc.);
- Malformațiile congenitale complexe ale sistemului urogenital.

Iradieră este de 20-30 ori mai mare față de examenul radiologic convențional !

IRM (investigație prin rezonanță magnetică) se bazează pe înregistrarea undelor radio, care au fost emise în timpul trecerii atomilor de la un nivel energetic la altul, după supunerea unui câmp magnetic puternic și înlăturarea lui.

Indicații:

- Cercetarea masei renale de volum;
- IRM angiografie în masele renale tumorale și leziunile renale vasculare;
- Studiul metabolic cu utilizarea altor surse de semnal, ca hidrogen H^1 (ex. O^{17} , H^2 , C^{13} , fosfor etc).

Nu comportă riscul de iradiere !

8.3. Manifestările clinice ale bolii cronice de rinichi: abordare stadială

- **BCR st. I** se caracterizează prin *prezența maladiei cronice de bază*, care poate fi sistemică (ex. diabet zaharat) sau renală (ex. glomerulonefrită). Se evidențiază și se monitorizează factorii de risc renali, cardiaci și generali. Este importantă depistarea acutizărilor patologiei de bază, precum și tratamentul lor corespunzător. Sindroamele clinice ale afectării renale la această etapă includ: sindromul urinar, sindromul nefritic, sindromul nefrotic, mai rar – hematurie și proteinurie izolate. Modificările paraclinice, secundare leziunilor renale, includ: sindromul inflamator generalizat, schimbările în structura și irigarea renală, deși, datorită ajutorului metodelor imagistice. Însă, este necesar a menționa lipsa relativ frecventă a corelației dintre

modificările clinice, paraclinice și morfopatologice, fapt explicabil, probabil, prin diferența în reactivitatea organismului, terenul genetic și intensitatea acțiunii factorului patologic.

- **BCR st. II** se caracterizează prin *diminuarea clinic nesemnificativă a funcției renale, care nu revine la valorile normale în timpul remisiunii patologiei de bază*. În tabloul clinic predomină clar manifestările bolii principale. Astfel, evaluarea clinică complexă a pacientului include un set de măsuri diagnostice specifice fiecărei patologii aparte și aduce clinicianului rezultatele corespunzătoare. Deoarece pacienții cu BCR sunt foarte susceptibili la acțiunea factorilor patologici exo- și endogeni, astfel ei au un risc sporit de dezvoltare a IRA pe fundalul unei IRC preexistente. Orice acutizare a maladiei de bază poartă riscul de o agravare progresivă și deseori ireversibilă a BCR și astfel trebuie să fie diagnosticată și tratată la timp.
- Începând cu **BCR st. III** la majoritatea pacienților se dezvoltă *complicațiile sistemice ale patologiei renale*, în special, cele cardiovasculare: hipertensiunea arterială, cardiomiopatia uremică, insuficiența cardiacă congestivă. Accelerarea aterosclerozei duce la dezvoltarea precoce a cardiopatiei ischemice, disritmiilor și arteriopatiei periferice, manifestate prin tabloul clinico-paraclinic respectiv. Manifestările propriu-zise ale insuficienței renale cronice cuprind intoxicația uremică, dereglările hormonale și ale mediului intern, complicațiile lor respective.
- Din **BCR st. IV** apar *manifestările BCR însăși* ca anorexie matinală, poliurie nocturnă și astenie progresivă. Complicațiile cardiovasculare ale BCR se manifestă la un număr sporit de pacienți și au o evoluție mai gravă. Manifestările sindromului uremic sunt similare celor din BCR st. V, fiind, însă, mai puțin pronunțate.
- În **BCR st. V** *sindromul uremic predomină asupra simptomatologiei locale și sistemice a patologiei de bază și determină gravitatea stării pacientului*.
- **Uremia** reprezintă un sindrom clinico-biologic polimorf, care cuprinde manifestările disfuncțiilor organice multiple, secundare deficitului funcției renale instaurate în cadrul bolii cronice de rinichi sau unei insuficiențe renale acute netratate sau tratate necorespunzător.
- La agravarea *sindromului anemic*, prezent la practic toți pacienții uremici (numai pacienții cu polichistoză renală uneori fac excepție), este secundar sintezei insuficiente a eritropoietinei și deficitului absorbției de fier, la dezvoltarea lui contribuie și dereglările coagulației cu hemoragiile secundare.
- Eliminarea resturilor azotate prin tegumente condiționează dezvoltarea *dermatozei uremice*, manifestate prin prurit. Un astfel de pacient arată palid cu o nuanță galbuie-pământie caracteristică, pielea lui este uscată, des cu leziuni de grataj secundare pruritului.
- Cercetarea sistemului *nervos periferic* evidențiază hipoestezie și senzații de arsură, simetrice, preponderent în regiunile distale. Poate fi raportat a.n. „sindromul picioarelor neliniștite”. Este caracteristică dezvoltarea neuropatiei vegetative cu inversarea ritmurilor biologice, hipotensiune ortostatică, tulburări ale micțiunii și ale tranzitului intestinal.
- Semnele *intoxicației uremice*, care condiționează apariția *encefalopatiei uremice*, cuprind anorexie, grețuri, vărsături, rău general, tulburări mnemice și cognitive, somnolență sau iritabilitate sporită, incapacitate de concentrare sau obnubilare până la comă în cazuri depășite. La pacienții renali mai des ca în populația generală se întâlnesc simptomele de depresie și anxietate, care sunt cel mai bine corectate prin adaptare socială.
- Datorită scăderii evidente a imunității se dezvoltă *infecții secundare*, în special respiratorii (pneumonii) și urinare. De asemenea, datorită acumulării resturilor azotate, consumului sporit al substanțelor cu proprietăți antioxidante, acumulării substanțelor biologice active și cu proprietăți imunomodulatorii, precum și a.n. „moleculilor medii” pentru IRC avansată este caracteristică o

inflamație generalizată cu creșterea nivelului reaktanților fazei acute de inflamație. Reacțiile celulare micro- și macrofagale, precum și imunitatea celulară specifică, în schimb, sunt deficitare, ceea ce crează dificultăți în evaluarea pacienților cu procese inflamatorii acute (de ex. apendicită).

- **Hiperhidratarea** este o consecință importantă a IRC. Această complicație poate fi înregistrată inclusiv la pacienții cu diureza păstrată și este secundară hipernatriemiei (activarea sistemului RAA, sinteza inadecvată a peptidei atriale natriuretice). Cu toate că edemele periferice reprezintă o manifestare clinică clasică a hiperhidratării, este necesar de menționat că acumulările tisulare și celulare de lichid fără formarea edemelor clinic apreciabile pot fi până la 5-7% din masa corporală. Hiperhidratarea condiționează dezvoltarea HTA, ICC și a edemului pulmonar, iar în cazuri mai ușoare se manifestă prin edeme periferice. În cazuri depășite se înregistrează anasarcă cu pericardită uremică, ascită și hidrotorace.
- **Afectarea cardiovasculară** reprezintă cauza principală a decesului pacienților cu BCR predialitică (40-60% în funcție de vârstă și patologia de bază). **HTA** este severă, deseori are o evoluție malignă și solicită administrarea simultană a mai multor preparate antihipertensive. **Cardiomiopatia uremică** se manifestă prin hipertrofia ventriculului stâng cu disfuncția lui diastolică, hipertensiunea pulmonară secundară, dilatația atriilor și a ventriculului drept, fibroza și, mai rar, calcinoza valvulară cu insuficiență polivalvulară, ultimele au o semnificație clinică limitată. **Ateroscleroza** se asociază frecvent cu dislipidemie și se complică prin **arterioscleroza** precoce. Se apreciază sindroamele clinice în funcție de bazinul arterial afectat (cerebrovascular, ocular, cardiac, renal, intestinal sau al extremităților), fiind caracteristică o afectare multiregională. Cardiopatia ischemică este deseori refractară la medicație antiischemică clasică datorită acțiunii cumulate a mai multor factori proischemici.
- Pacienților uremici le sunt caracteristice **dereglările echilibrului hidro-salin**, inclusiv dezvoltarea hiperkaliemiei, hipernatriemiei, hiper- sau hipocalcemiei, hipermaгнеziemiei clinic manifeste, precum și a **acidozei metabolice**, clinic prezentată prin dispnee și respirația patologică de tip Kussmaul.
- Ca reflectare a activării insuficiente a vitaminei D₃ la nivelul renal se dezvoltă hiperparatiroidia secundară. Manifestările clinice ale **dereglărilor în sistemul metabolismului fosfocalcic** cuprind: calcinoza tisulară difuză și modificările osoase manifestate prin osalgii, mialgii și dureri periarticulare, sindroamele de compresiune a trunchilor nervoși periferici. Radiologic, mozaicismul focarelor de acumulare a calciului și de resorbție osoasă uneori se manifestă prin aspectul „pătat” al structurilor cercetate.
- Datorită creșterii eliminării resturilor azotate prin tractul gastrointestinal, precum și disbacteriozei secundare se dezvoltă o **gastroenteropatie uremică** asociată cu diminuarea absorbției substanțelor energetice și plastice, inclusiv a vitaminelor și fierului cu hipovitaminoze și anemie ferodeficientară secundară. Ea este des asociată cu formarea ulcerărilor și hemoragie gastro-intestinală. Manifestările ei de bază sunt greață și vomă, dereglările scaunului. Uneori gastroenteropatia uremică poate să se complice cu diaree și vărsături repetate, ceea ce condiționează deshidratarea pacientului. Malnutriția se dezvoltă la pacienții cu IRC avansată, fiind secundară atât intoxicației uremice, cât și predominării catabolismului în caz de un aport proteic insuficient. La pacienți renali mai des ca în populația generală se întâlnesc infecțiile cronice virale hepatice B și C, cu manifestările clinice respective.
- Afectarea **sistemului reproductiv** se soldează cu dezvoltarea amenoreei și impotenței, care uneori pot fi parțial corectate prin administrarea preparatelor anabolice și corecția anemiei.

Sarcina în IRC avansată se finalizează, de obicei, cu avort spontan în termen mic. În IRC ușoară sarcina este posibilă, însă prezintă un risc sporit atât pentru mamă cât și pentru făt, este frecventă nașterea prematură cu un nou-născut hipotrofic.

8.4. Prezentarea clinică și paraclinică a entităților nosologice – cauzelor principale ale bolii cronice de rinichi

- Pe parcursul ultimelor decenii asistăm la o schimbare radicală în etiologia IRC. Succesele screening-ului prenatal micșorează evident numărul copiilor cu malformații congenitale, testarea genetică diminuează incidența patologiilor ereditare, iar rata în creștere a diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale sporește ponderea lor în spectrul etiologic al insuficienței renale cronice. Apariția insuficienței renale cronice terminale în țările industrial dezvoltate actualmente este în 80-85% cazuri determinată de diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, glomerulonefrita cronică și nefropatiile tubulointerstițiale, în 10-15% cazuri etiologia rămâne necunoscută, iar restul cauzelor sunt responsabile numai pentru circa 5% cazuri.
- *Nefropatia diabetică* reprezintă factorul etiologic cel mai frecvent al IRC terminale în țările occidentului (25-50%). Creșterea ponderii nefropatiei diabetice în spectrul etiologic al IRC terminale este legată cu incidența extrem de înaltă a diabetului zaharat, care afectează circa 100 mln de persoane pe plan global, iar nefropatia se dezvoltă la 28-50% pacienți cu DZ tip I și la 10-30% bolnavi cu DZ tip II. Procesul patologic evoluează treptat prin progresia arteriolo- și glomerulosclerozei și peste 10-25 de ani provoacă deficitul funcției renale. Stadiile preclinice ale nefropatiei diabetice sunt reversibile. Actualmente se continuă căutarea celor mai reușiți parametri pentru depistarea cât mai precoce a nefropatiei diabetice. Printre factori deja identificați se numără: microalbuminurie nictemerală, filtrație glomerulară, rezervă renală funcțională.
- Examenul clinico-paraclinic suplimentar cuprinde efectuarea glicemiei a jeun, profilului glicemic, hemoglobinei glicozilate, C-peptidei (pentru a diferenția DZ tipul I și DZ tipul II la pacienți în vârstă de 30-45 de ani), oftalmoscopiei. Este caracteristică asocierea infecțiilor tractului urinar cu sindromocomplexul corespunzător.

Stadiile inițiale ale nefropatiei diabetice se manifestă prin:

- Creștere inițială a filtrației glomerulare;
- Dezvoltarea microalbuminuriei (proteinurie selectivă);
- Majorarea dimensiunilor renale (cu circa 20%);
- Creșterea grosimii parenchimului renal;
- Parenchimul renal rămâne normoecogen;
- Este caracteristică hiperecogenitatea conturilor piramidelor renale (arterioscleroza aa. arcuate și interlobare);
- Viteza maximă sistolică este normală sau scade, iar indicele de rezistență crește până la 0,70-0,72.
- Modificările patologice sunt similare în ambii rinichi.

Nefropatia diabetică avansată:

- Diminuarea progresivă a filtrației glomerulare cu majorare simultană a proteinuriei, care devine cu timpul neselectivă și se poate manifesta prin sindrom nefrotic, care necesită diagnostic diferențial;

- Avansarea nefropatiei este accelerată la pacienții cu dereglări pronunțate ale metabolismului glucidic și lipidic, de obicei secundare unei complianțe reduse față de tratament administrat;
- Normalizare și uneori o diminuare nesemnificativă, cu 20-30%, a dimensiunilor renale și a grosimii parenchimului renal, inclusiv în IRC avansată;
- Hiperecogenitatea stratului cortical cu subțierea lui (ca un indice al glomerulosclerozei) și sindromul "piramidelor hiperecogene", care practic nu se diferențiază ecoscopic de sinusul renal;
- Este caracteristică o creștere precoce a indicelui de rezistență des până la nivelul de 0,75-0,85, pe când valorile $\geq 0,7$ sunt considerate diagnostice;
- Sporirea indicelui dopplerografic de rezistență și celui pulsatil corelează cu valorile proteinuriei, iar unii autori au găsit valorile ei crescute chiar în stadiul hiperfiltrației;
- Viteza maximă sistolică și, în special, cea diastolică scad simultan cu diminuarea filtrației glomerulare;
- Pentru o nefropatie diabetică avansată este caracteristică o însărăcire evidentă a circulației renale, inclusiv a fluxului subcapsular;
- Decompensarea îndelungată a diabetului zaharat, asociată cu poliurie, se manifestă prin hipotonia sistemului pielocaliceal și pieloectazie.
- **Nefropatia hipertensivă** pe parcursul anilor '70-'90 ai secolului trecut a intrat în numărul cauzelor de bază ale IRC terminale, fiind responsabilă pentru 10-20% din cazurile ei. În context clinic este necesar de exclus hipertensiunea arterială secundară. Acțiunea îndelungată a hipertensiunii sistemice provoacă îngroșarea intimei arterelor interlobare, arcuate, interlobulare și arteriolei aferente fără necroza fibrinoidă, diminuarea lumenului lor și sporirea permeabilității membranelor endoteliale.
- Pentru o hipertensiune arterială avansată este caracteristică sporirea simetrică a rezistenței vasculare renale și diminuarea simultană a vitezei sistolice maxime și, în special, diastolice maxime bilateral. Scade uniform și timpul accelerării. Uneori poate fi înregistrată majorarea indicelui de rezistență. Diminuarea elasticității peretelui vascular determină lipsa dicrotei în spectrul dopplerografic al pacienților hipertensivi.
- **Glomerulonefritele cronice** sunt responsabile pentru 10-20% din cazurile de IRC terminale. Această patologie nu are manifestări ecografice patognomonice.
- Pentru perioada inițială a maladiei este caracteristică creșterea dimensiunilor renale cu 10-20% și sporirea ecogenității parenchimului renal.
- Simultan cu progresia insuficienței renale cronice, dimensiunile renale se micșorează, se dezvoltă hiperecogenitatea parenchimului și este caracteristic și sindromul "piramidelor hiperecogene".
- Creșterea ecogenității este în raport direct proporțional cu sporirea indicelui de rezistență. În primele 3 stadii de IRC indicele de rezistență este normal, apoi crește și atinge valorile $\geq 0,70$ în IRC IV și $\geq 0,75$ în IRC V.
- În comparație cu nefropatia diabetică, este caracteristică majorarea moderată a indicelui de rezistență în raport cu diminuarea mai pronunțată a dimensiunilor renale în IRC avansată. Viteza sistolică arterială maximă, precum și timpul de accelerare sunt mărite în IRC ușoară, cu scăderea consecutivă treptată odată cu agravarea IRC.
- Scăderea vitezei este mai pronunțată la nivelul arterelor interlobare și arcuate, este caracteristică diminuarea ei bruscă, de 2 ori începând cu IRC IV. Acutizarea glomerulonefritei poate fi apreciată numai la pacienți cu IRC ușoară sau medie. În acutizare deseori se înregistrează

- creșterea indicelui de rezistență și vitezelor sistolice de flux arterial, însă astfel de schimbări nu sunt permanente și uneori lipsesc.
- **Pielonefrita cronică** reprezintă cea mai frecventă patologie renală și, împreună cu alte nefropatii tubulointerstițiale, este responsabilă pentru 5-15% de cazuri de IRC terminală. La un pacient renal este greu de diferențiat caracterul primar sau secundar al hipertensiunii arteriale și al nefropatiei din cauza incidenței înalte a ambelor patologii. În urma progresiei pielonefritei se dezvoltă nefroscleroza (în caz de urodinamică relativ păstrată), hidro- și, rar, pionefroza (în caz de urodinamică evident alterată).
 - Nu există semne ultrasonografice patognomonice pielonefritei cronice. Inițial modificările patologice ecografice pot lipsi. În timpul acutizării rinichiul poate fi nesemnificativ mărit, iar parenchimul renal – cu ecogenitate scăzută. Cu timpul se dezvoltă atât deformarea sistemului pielocaliceal, cât și ecogenitatea ei sporită, dimensiunile renale și volumul renal se micșorează, diminuează grosimea parenchimului renal, care devine hiperecogen, cu creșterea raportului dintre parenchimul renal și sinusul renal relativ mărit. În urma inflamațiilor repetate în parenchimul renal se dezvoltă modificări sclerotice, ce se manifestă prin iregularitatea conturului renal extern, care, în cazuri avansate, necesită diferențiere cu infarctele renale de natură ischemică sau embolică. În zonele cicatriceale parenchimul devine hiperecogen, granița dintre stratul medular și cel cortical este ștearsă, piramidele sunt greu de diferențiat.
 - Prezența modificărilor urodinamice secundare refluxului urinar la diferite nivele ale sistemului uropoietic (dilatarea sistemului pielocaliceal, hidrocalicoză, hidronefroza, hidroureter), malformațiilor congenitale, precum și depistarea concremențelor este caracteristică pentru pielonefrita cronică secundară.
 - Examenul dopplerografic în pielonefrita cronică, asociată cu IRC, evidențiază diminuarea progresivă a vitezelor sistolice, diastolice și medii atât la nivelul arterelor renale, cât și al celor interlobare, arcuate și interlobulare. Diminuarea mai evidentă a vitezelor circulatorii se depistează la nivelul vaselor arcuate și interlobulare, ceea ce atestă afectarea predominantă a sistemului microcirculator, probabil, secundară nefrosclerozei. Aceste modificări se dezvoltă începând cu valorile filtrației glomerulare ≤ 30 ml/min. Păstrarea indicelui de rezistență și a celui pulsatil în limitele normale se explică, astfel, prin diminuarea concomitentă a vitezelor sistolice și diastolice proximale și distale. Scade timpul accelerării, iar spectrul dopplerografic devine mai rotunjit.
 - Pentru avansarea IRC este caracteristică diminuarea fluxului renal și creșterea rezistenței vasculare renale. Scăderea fluxului renal este la o parte din pacienți compensată prin creșterea tensiunii arteriale, fiind asociată cu majorarea suplimentară a rezistenței renale vasculare și cu diminuarea timpului accelerării fluxului renal. Asimetria irigației renale este mai pronunțată la pacienții cu filtrație glomerulară ≤ 30 ml/min și diferență semnificativă în volumul rinichilor investigați. Pattern-ul dopplerografic descris mai sus oferă posibilitatea de a diferenția HTA renoparenchimatosa de HTA renovasculară.
 - Pielonefrita cronică este în majoritatea cazurilor asociată cu **dereglări ale urodinamicii**, frecvent condiționate de calculi (incluziuni hiperecogene cu con de umbră) sau reflux urinar la diferite nivele (ex. jetul urinar uretero-vezical poate fi determinat în regimul special al ultrasonografiei doppler). Pentru aprecierea obiectivă a jetului uretero-vezical sunt propuse un număr de criterii, bazate pe analiza spectrului dopplerografic: durata unui episod (4-6 secunde), durata intervalului între episoade (5-40 secunde, raportulistolă/diastolă fiind 1 : 3), numărul de episoade pe minut (1-2 pe minut fără proba cu apă (la vârstnici 0,5-1 pe minut), 2-4 – în caz de

diureză forțată), viteza maximă (30 ± 15 cm/sec) și medie (20 ± 10 cm/sec) a jetului urinar, timpul accelerării (1-2 secunde, se micșorează cu vârstă), viteza de volum (30 ± 10 ml/min; 100 ± 20 ml/min în caz de diureză forțată), volumul total (practic corespunde cu minut-volumul și este 0,3-1 ml în caz de diureză fiziologică și 1-4 ml – în caz de diureză forțată) și diametrul fluxului laminar (0,2-0,4 cm) al unui jet urinar, indicele asimetriei jeturilor urinare ($\leq 60\%$ din volum pe minut, ≤ 2 în număr pe minut, asimetria este mai pronunțată la copii și gravide). Studiul este efectuat după proba de provocare cu apă (10 ml/ 1 kg corp) la 20 de minute după administrarea apei. Vizualizarea este optimă în caz de umplere fiziologică a vezicii urinare (100-250 ml). Durata investigației 10-15 minute.

- **Obstrucția căilor urinare** poate fi provocată de un număr extrem de mare de maladii ale sistemului uropoietic, poate fi uni- sau bilaterală, acută sau cronică.
- Pentru o obstrucție acută este caracteristică sporirea fluxului sangvin renal în primele 2-4 ore cu diminuarea indicelui de rezistență, în special la nivelul vaselor subsegmentare, care dispare peste 4-6 ore și la 18-24 ore este înlocuită cu diminuarea fluxului renal, cauzată de vasoconstricție arteriolară renală și manifestată prin creșterea indicelui de rezistență.
- În urma dereglărilor urodinamicii se dezvoltă hidronefroza: minimă (gradul I: dilatația sistemului pielocaliceal pe fundalul parenchimului renal de dimensiuni normale), moderată (gradul II: se asociază cu hidrocalicoză) și severă (gradul III: compresiune evidentă a parenchimului renal cu atrofia lui).
- Pentru stabilirea diagnosticului de obstrucție în cazuri ușoare se utilizează proba de provocare cu diuretice sau investigația este efectuată la pacienții cu vezica urinară plină. De asemenea, este caracteristică sporirea indicelui de rezistență $\geq 0,7$ cu o diferență $\geq 0,1$ în comparație cu partea neafectată. În cazuri dubioase poate fi utilizat testul de provocare cu apă (0,5-1,0 L) și Furosemid (0,5 mg/kg corp). Astfel de modificări sunt caracteristice pentru obstrucția completă. Cu ajutorul tehnicii Doppler pot fi vizualizate vasele suplimentare, care comprimă diferite structuri renale (ex. sindromul Froyley).
- **Nefropatia gutoasă** este alt exemplu al nefropatiei tubulointerstițiale relativ răspândite. În tabloul clinic predomină artrita gutoasă, din examinările parclinice este necesar de determinat acidul uric în sânge și în urină, inclusiv eliminare nictemerală. Pentru cristale de urați este caracteristică dubla polarizare.
- Această nefropatie se caracterizează prin îngroșarea peretelui sistemului calice-bazinet și ecogenitatea lui sporită, cauzată de acumularea cristalelor acidului uric, sindromul "piramidelor hiperecogene", care apar ca formațiuni hiperecogene triunghiulare în jurul sistemului calice-bazinet și condiționează astfel neregularitatea conturului renal. Diminuarea grosimii parenchimului renal se înregistrează numai la pacienții cu insuficiență renală cronică avansată.
- **Nefropatiile tubulointerstițiale** postmedicamentoase cronice se caracterizează prin leziuni renale uniforme, cu afectare difuză bilaterală manifestată prin micșorarea ambilor rinichi, care păstrează contur regulat și sistemul pielocaliceal intact, iar stratul cortical devine hiperecogen simultan cu ștergerea diferențierii dintre parenchim și sinusul renal. Inflamația cronică tubulointerstițială, precum și amiloidoza renală, se pot manifesta prin insuficiență renală cronică asociată cu dimensiunile renale majorate sau normale, ecostructura păstrată a parenchimului renal și lipsa deformației sistemului pielocaliceal. În conext clinic este important de determinat administrarea substanțelor potențial nefrottoxice în antecedente.
- **Chistul renal** poate fi congenital sau dobândit secundar evoluției pielonefritei, infarctului renal, tuberculozei renale. Chistul renal solitar este o formațiune rotunjită sau ovalară anecogenă, cu

contur regulat, peretele ecogen, eventual cu incluziuni hiperecogene secundare hemoragiilor în peretele chistic. Este caracteristic efectul "întăririi" datorită conținutului lichidian.

- Chisturile congenitale mai des se localizează în polul inferior al rinichiului stâng. Chistul renal poate provoca HTA secundară prin compresiunea vaselor renale (20% cazuri).
- Chisturile renale secundare de obicei indică un proces cronic îndelungat, complicat cu o insuficiență renală cronică moderată sau avansată. Ultrasonografia ajută în depistarea a astfel de complicații ca hemoragie intrachistică (aparitia incluziunilor normocogene sau hipocogene intracavitare mobile), malignizare (contur neregulat extern și/ sau intern, creștere rapidă), supurație (incluziunile ecogene intrachistice mobile pe fundalul clinicii unui sindrom inflamator).
- Chisturi cu dimensiuni ≥ 5 cm se punctează sub controlul ecografic cu scopul decompresiei căilor urinare (ameliorarea unui eventual sindrom obstructiv), vaselor sangvine (combaterea HTA secundare), micșorării sindromului algic sau pentru controlul conținutului chistic (supurație? malignizare? hemoragie ?).
- Chisturile renale secundare multiple se întânesc la circa 10% din pacienții cu chisturi renale dobândite, dimensiunile chisturilor ≤ 20 mm de obicei nu sunt asociate cu complicații locale compresive.
- Formarea chisturilor parapelviale este legată cu atrezia vaselor limfatice ale sinusului renal. Ele pot fi solitare sau multiple și nu se conectează cu sistemul pielo-caliceal. Chisturile parapelviale mari pot comprima pielonul și ureterul, provocând obstrucția infrarenală ipsilaterală a fluxului urinar. În testul cu Furosemid chisturile nu se modifică în dimensiuni, ceea ce permite diferențierea lor de hidronefroza.
- Chisturile simple sunt avasculare, prezența regiunilor vascularizate, în special, ramificate indică o formațiune tumorală. Pentru malignizare este caracteristică o rețea vasculară bogată, creșterea vitezei de flux sangvin, micșorarea indicilor de rezistență, precum și dispariția discrepantei dintre indicii de rezistență normali în artera renală și cei sporiți la nivelul arterelor subsegmentare. Puncția ecoghidată a chisturilor reprezintă una din metodele importante de diagnostic (examenul morfofopatologic al conținutului aspirat) și tratament (evacuarea conținutului și sclerozarea chistului prin introducerea diferitor substanțe chimice).
- **Bolile renale chistice** ca polichistoza renală și multichistoza renală sunt maladii ereditare. Este caracteristică o agregare familială, numărul de cazuri sporadice fiind limitat la 10-15% din pacienți. Transmiterea poate fi autozomal-dominantă sau autozomal-recesivă, în funcție de mutația cauzală. Secundar defectului genetic se dezvoltă chisturi multiple bilaterale, care cresc în dimensiuni pe parcursul vieții.
- Pacienților este caracteristică atrofia parenchimului adiacent pe fundalul funcției renale mult timp păstrată, ceea ce ajută în diferențierea de chisturile secundare, caracteristice pentru o IRC moderată sau avansată, în debutul bolii renale chistice. În literatura de specialitate sunt citate multe încercări de tratament ecoghidat al bolilor chistice renale, succesele actuale, însă, fiind limitate.
- **Nefropatia ischemică** se datorează stenozei, trombozei sau compresiunii congenitale sau dobândite a arterei renale și este frecvent asociată cu HTA vasorenală.
- Simptomatologia ultrasonografică a stenozei arterei renale include 2 grupe de semne: proximale și distale.
 - ✓ Semnele proximale sunt caracteristice pentru o stenoză clinic nesemnificativă, $\leq 50\%$, iar cele distale, precum și semnele proximale mai pronunțate – pentru stenoze avansate, $\geq 50\%$

din lumenul arterial. Grupul semnelor proximale cuprinde: viteza sistolică maximă ≥ 150 cm/sec (dacă ≥ 180 cm/sec ne indică o stenoză avansată), raportul dintre viteza sistolică maximă în artera renală și aorta abdominală ≥ 3 (dacă $\geq 3,5$ stenoza este avansată), turbulența poststenotică a fluxului sangvin manifestată prin mozaicismul tabloului dopplerografic.

- ✓ Grupul semnelor distale, caracteristice pentru o stenoză clinic semnificativă a arterei renale include: lipsa picului telesistolic în spectrul dopplerografic, timpul accelerării ≥ 70 m/sec, indicele accelerării ≥ 30 m/sec², indicele de rezistență $\leq 0,5$, diferență intrarenală în valorile indicilor de rezistență $\geq 5\%$. Ultimul semn este puțin specific și poate fi des întâlnit la pacienții cu leziunile renale asimetrice (de ex. pielonefrită cronică), iar valorile scăzute ale indicelui de rezistență pot fi întâlnite la pacienții cu tromboza venelor renale.
- Spectrul dopplerografic în întregime se caracterizează ca sindromul "tardus parvus". Luând în considerare faptul că nefropatia ischemică este în majoritatea cazurilor unilaterală, cu timpul se dezvoltă asimetria renală prin diminuarea dimensiunilor rinichiului ischemizat. Se micșorează preponderent parenchimul, în special, stratul cortical. Se șterge limita dintre stratul medular și cel cortical. Datorită infecțiilor secundare în rinichiul insuficient irigat se poate dezvolta deformarea sistemului calice-bazinet.

9. Diagnosticul pozitiv și diferențial

9.1. Diagnosticul pozitiv

- Datele anamnestice: nefropatii cronice și acute, izolate sau în cadrul unei patologii de sistem în antecedente;
- Datele clinice: manifestările nefropatiilor (sindromul nefritic, nefrotic, urinar izolat, proteinurie, hematurie, hipertensiv, inflamator de sistem, dereglărilor imunologice);
- Datele de laborator:
 - ✓ Semnul principal: Filtrația glomerulară, determinată direct în proba Reberg sau cu ajutorul formulei cu determinarea clearance-ului de creatinină după formula Cockcroft-Gault sau MDRD.
 - ✓ Alte semne de laborator frecvent întâlnite: Anemie, nivelul sporit de BUN sau uree în sânge, diselectrolitemii (hiperkaliemie; hipocalcemie, hiperfosfatemie, hipermagneziemie), hiperuricemie, dislipidemii.
- Datele examinărilor instrumentale:
 - ✓ Ecografia renală: rinichii sunt de dimensiuni micșorate (nefroscleroză), cu parenchimul hiperecogen subțiat cu ștergerea trecerii cortico-medulare;
 - ✓ Scintigrafia renală dinamică și renografia izotopică: curbele afuncționale bilateral, rinichii nu captează radiofarmaceutul, se observă acumulare extrarenală de preparat radiofarmaceutic.

Formula diagnostică: Prezența semnelor clinic/ instrumentale / de laborator ale unei nefropatii mai mult de 3 luni indiferent de nivelul FG sau persistența $FG \leq 60$ ml/min mai mult de 3 luni indiferent de simptomatologie.

9.2. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al BCR se efectuează

- Între BCR și IRA (tabelul 14) din capitolul II, „Insuficiența renală acută”;
- Între cauzele BCR (subcapitol 5, tabelul 39, figura 55);

- Între stadiile BCR (conform nivelului de FG, tabelul 34).

Tabelul 39.

Diagnosticul ecografic diferențial în insuficiența renală cronică

Parametru	Nefropatie diabetică	Nefropatie hipertensivă	Glomerulonefrite cronice	Pielonefrită cronică
Dimensiunile renale	Inițial simetric semnificativ măriți, cu ulterioară normalizare sau o diminuare ne semnificativă	Micșorare progresivă bilaterală simetrică	Inițial măriți ne semnificativ cu o micșorare progresivă bilaterală simetrică ulterioară	Micșorare progresivă relativ lentă, asimetrică, uneori hipertrofia vicară a rinichiului contralateral în leziunile unilaterale
Contur renal	Regulat	Regulat	Regulat	Neregulat
Stratul cortical	Inițial semnificativ majorat, apoi cu subțiere	Subțiere progresivă, hipoeocogen	Hiperecogen, inițial îngroșat	Heterogen, normo- sau hiperecogen, subțiat, neregulat
Stratul medular	Hiperecogen inițial, dimensiunile normale	Normoecogen, subțiere progresivă	Normoecogen, dimensiunile normale	Heterogen, hiperecogen, neregulat
Sistemul calice-bazinet	În poliurie – dilatație fără deformație, hipotonie	Neafectat, raportul cu parenchim mărit	Neafectat, raportul cu parenchim micșorat	Dilatat, deformat, pieloectazii, hidronefroza, nefrolitiază
Fluxul arterial	Mărit inițial cu diminuare progresivă ulterioară	Diminuare progresivă simetrică	Mărit inițial cu diminuare progresivă ulterioară	Diminuare progresivă asimetrică, poate fi compensată prin HTA
Fluxul venos	NB: tromboza venoasă	neafectat	NB: tromboza venoasă	neafectat
Indici dopplerografici	IR, IPs majorate, RVR sporită, T acc micșorat	IR, IPs majorate, RVR sporită, T acc majorat	IR, IPs majorate, RVR sporită, T acc micșorat	IR, IPs neschimbate, RVR sporit și Tacc micșorat în IRC gravă
Acutizare	La asociere HTA și infecției – modificările corespunzătoare. În poliurie secundară glucozurie și proteinurie poate fi determinată hipotonia sistemului pielocaliceal	Creșterea RVR și diminuarea T accelerării (în criza hipertensivă) cu diminuarea fluxului renal	Omogenizarea straturilor parenchimului, Mozaicism la cartare Doppler, sporirea vitezelor și fluxului renal	Omogenizarea straturilor parenchimului; rinichiul și parenchimul se măresc; dereglările pasajului urinar; apariția chisturilor de retenție secundare acute; rar complicații infecțioase (absces renal, paraisau perinefrită)
Simptomatologia clinică	Hiper- sau hipoglicemie	Sindroamele hipertensive	Sindromul nefrotic, nefritic	Sindromul infecțios
Patologia asociată	Sindromul metabolic X	Complicații vasculare (IMA, ictus)	Boala de bază (în glomerulonefrite secundare)	Maladiile cronice somatice, stări imunodeficitare

Notă: HTA – hipertensiune arterială, NB – nota bene (atenție!), RVR – rezistență vasculară renală, IR – indice de rezistență, IP – indice pulsatil, T acc – timpul accelerării.

Diagnostic diferențial între pielonefrita cronică și glomerulonefrita cronică

Indice	Pielonefrita cronică	Glomerulonefrita cronică
Anamnestic	Infecțiile urinare repetate	Debutul după o infecție extrarenală, în cadrul maladiilor de sistem
Caracteristica afectării renale	Asimetrică	Simetrică
Dinamica diminuării funcției renale	Inițial scad funcțiile tubulare (secreție, reabsorbție, concentrație)	Inițial scade funcția glomerulară (filtrație glomerulară)
Hipertensiunea arterială	Se asociază peste mai mulți ani de infecții urinare repetate ($\geq 5-10$ ani)	În majoritatea cazurilor debutează odată cu glomerulonefrita sau în scurt timp (1-2 ani)
Proteinurie	Minimală (≤ 1 g/l), crește paralel cu agravarea BCR sau cu leucocituria masivă	Poate fi pronunțată pînă la dezvoltarea sindromului nefrotic, nu corelează cu agravarea BCR sau leucociturie
Hematurie	De regulă este absentă	Frecvent este prezentă
Leucociturie	Frecventă, masivă, de obicei izolată, corelează cu semnele SIRS	Mai rară, nepronunțată, nu corelează cu semnele SIRS
Leucoformula urinei	Predomină neutrofile	Predomină limfocite
Lipidurie	Absentă	Prezentă în sindrom nefrotic
Cilindri leucocitari	Prezenți	Absenți
Cilindri eritrocitari	Absenți	Pot fi prezenți
Cilindri lipidici	Absenți	Prezenți în sindromul nefrotic
Bacteriurie	Frecventă, este susținută, anamnestic – repetată	Rară, este tranzitorie
Urocultură	Pozitivă	Negativă
Hemoleucogramă	Leucocitoză neutrofilică pronunțată	Poate fi trombocitopenie, anemie hemolitică
Proteinogramă	Creșterea preponderentă a α și β -globulinelor	Creșterea preponderentă a γ -globulinelor și $\alpha 2$ -globulinelor, în special în sindromul nefrotic
Probele imunologice	Rar sunt schimbate	Frecvent modificate
USG renală	Nefroscleroza corelează cu deficitul FG, parenchimul neregulat, deformarea și dilatarea SCB	Nefroscleroza se dezvoltă târziu, modificările sunt simetrice
Urografia i.v.	Deformarea, dilatarea SCB, prezența anomaliilor sistemului uropoietic, nefroscleroză, funcția diminuată	Modificările patologice practic lipsesc
RIR și scintigrafia renală dinamică	Diminuarea funcției, dilatarea SCB, prezența refluxului vezico-ureteral, preponderent asimetrică	Diminuarea globală simetrică a funcției renale, pasajul urinar nu-i dereglat
Ex juvantibus	Este eficient tratamentul antibacterian	Este eficient tratamentul imunosupresor
Morfopatologic	Predomină modificările patologice infiltrative interstițiale (leucocitare în acutizare, limfocitare în remisiune), scleroza tubulointerstițială	Predomină glomeruloscleroza, infiltrația tubulointerstițială apare mai săracă în comparație cu cea glomerulară

Notă: La o parte din pacienți se pot asocia rareori ambele patologii

10. Managementul complex al pacientului renal

- Managementul unui pacient renal este, fără dubii, un proces complex, care solicită conlucrarea mai multor specialiști pentru reușita finală a măsurilor terapeutice și preventive aplicate. Educația este esențială în ameliorarea compliancei pacientului, precum și în creșterea eficienței măsurilor aplicate. Managementul clinic al pacientului renal poate fi divizat în 3 compartimente: direcțiile principale, care sunt aplicabile la marea majoritatea de pacienți cu BCR (*figura 57*), problemele speciale, soluționarea cărora se modifică în funcție de factorul etiologic și complicațiile instalate ale BCR (*figura 58*), și tratamentul simptomatic, adresat ameliorării calității vieții pacienților renali în baza atenuării simptomatologiei raportate. Ultimul nu influențează evoluția BCR ca atare, însă influențează favorabil calitatea vieții pacienților renali. De asemenea, volumul măsurilor terapeutice și profilactice este determinat de stadiul bolii cronice de rinichi (*figurile 56 și 59*), suplinirea artificială a funcției renale, precum și managementul pacientului cu transplant renal reprezintă probleme de management aparte, discutate în capitole respective.

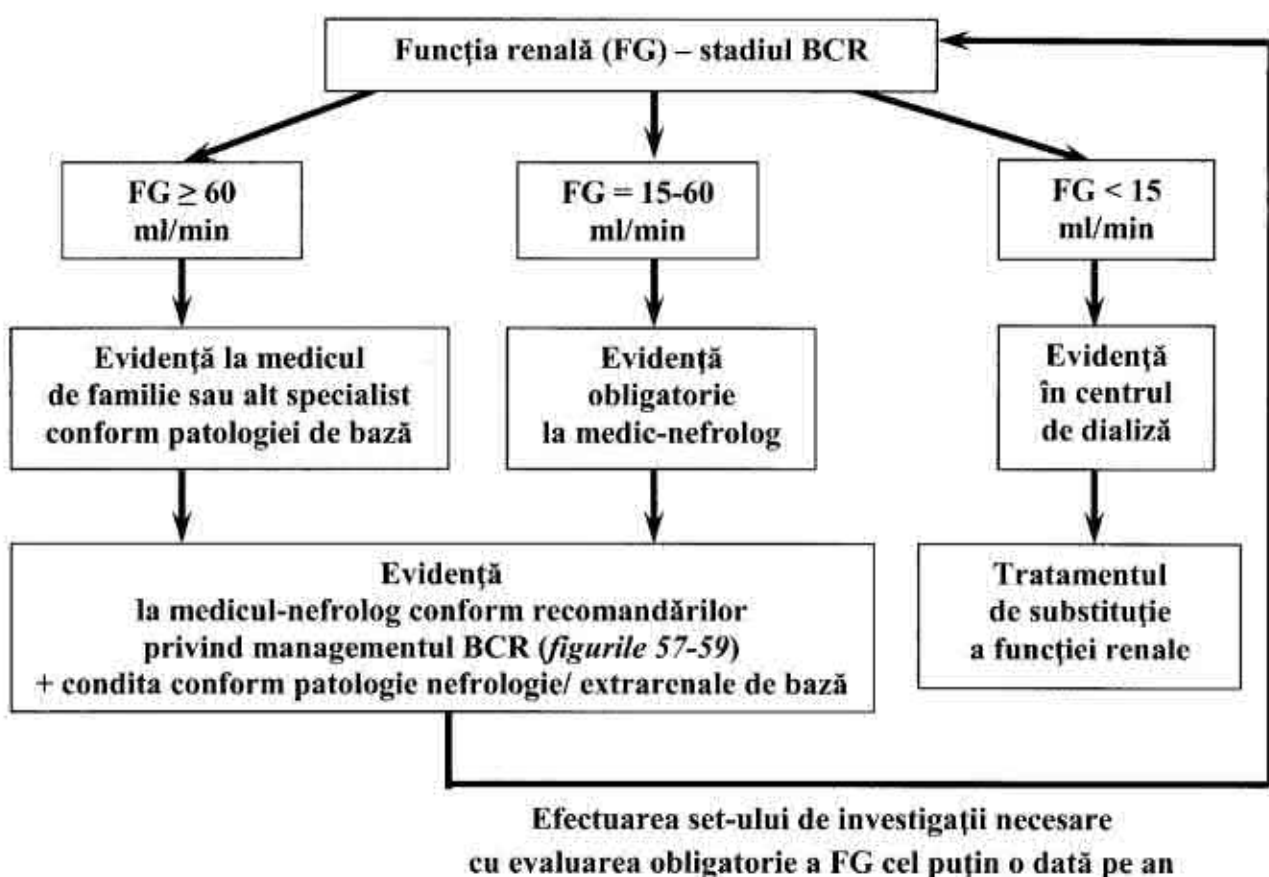


Figura 56. Algoritm general de management al bolii cronice de rinichi

Notă: Metodele diagnostice generale aplicate la orice pacient cu BCR cuprind: evaluarea antecedentelor și evoluției IRA și patologiilor asociate, examenul fizic (sunt specificate TA, FCC, statusul volemic, acuzele caracteristice pentru sindromul uremic), investigații de laborator (creatinină, uree, RFG (sau RFG estimată), analiza generală a sângelui și a urinei, microalbuminurie/ proteinurie noctemerală, K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) și investigații instrumentale (USG abdominală, ECG). În funcție de patologia nefropatologică sau extrarenală de bază, suplimentar sunt efectuate investigațiile respective.

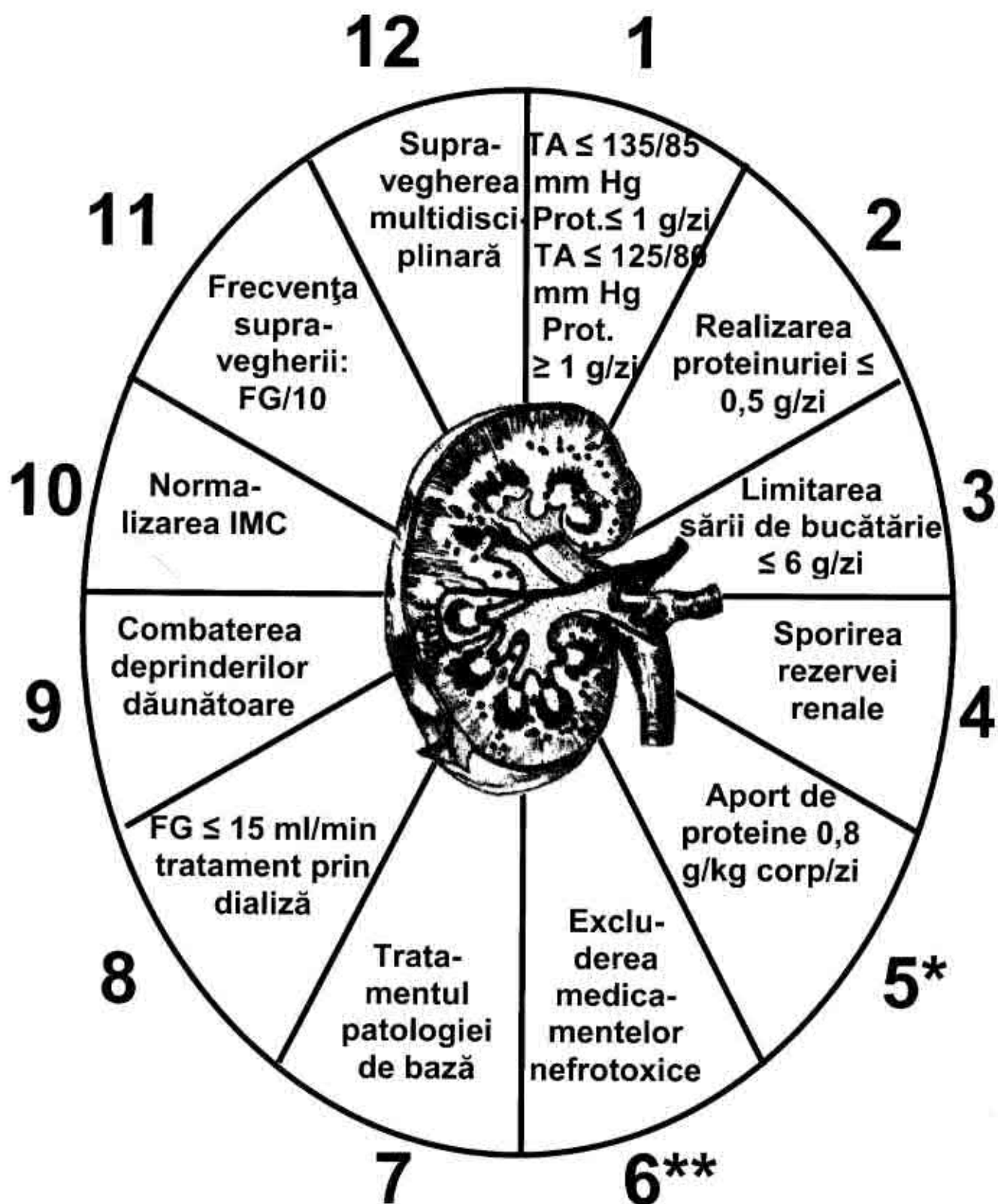


Figura 57. *Boala cronică de rinichi: probleme și obiective de bază ale managementului*

Notă: * - la pacienții cu proteinurie se recomandă dieta hipoproteică; ** - regula generală de ajustare a medicamentelor cu calea principală de eliminare renală: $\frac{1}{2}$ de doză la $FG \leq 50$ ml/min, $\frac{1}{4}$ de doză la $FG \leq 10$ ml/min. FG – filtrație glomerulară; IMC – indicele masei corporale; Prot. – proteinurie; TA – tensiune arterială.

Efortul fizic **12**

1* Anemia

11
Calitatea
vieții

Anti-
depressive
Adaptare
socială

dozat

Hb \geq 110 g/l
Feritina \geq
100 ng/ml
T sat \geq 20%

Anti-
diabetice
Normo-
glicemie, Hb
glicozilată
 \leq 6 g/l

2
Diabet
zaharat

Hipoalbu-
minemie

Neuro-
patie

Tratament
simptomatic

Albumina \geq
35 g/l

10

30-35 kcal/kg

Realizarea
masei
uscate

9

Status
nutri-
țional

Statine

Normalizare
a nivelului
de TAG și
colesterol

Ca +
vitamina D₃

Edeme

8***

Dislipidemie

NaHCO₃

Glucoza
BAB,
Ca²⁺,
diuretice

HPO₄
 \leq 1,3
mmoli/l

5**

Hiper-
fosfatemie

Acidoză

BE \geq 22

K \leq 5,5
mmoli/l

Hiperkaliemie

7

6

Figura 58. Boala cronică de rinichi: probleme specifice și soluționarea lor

Notă: * - tratamentul este indicat începând cu FG \leq 35 ml/min; ** - tratamentul este indicat începând cu FG \leq 30 ml/min; *** - LDL \leq 100 mg% (DZ), alte maladii LDL \leq 120 mg%.

stadiu**F G**

1

≥ 90

Depistarea factorilor de risc (vârstă, rasă),
monitorizarea lor dinamică (HTA, diabet zaharat) și
corecția factorilor modificabili (cure de slăbire în
 obezitate, tratamentul dislipidemie, limitarea aportului
 de proteine, sistarea fumatului, evitarea administrării
 substanțelor nefrotoxice)

2

60-89

Tratamentul maladiei de bază (etiologic):
 infecții urinare (antibiotice), diabet zaharat (insulina și
 preparatele antidiabetice perorale),
 boli autoimune (glucocorticoizi, citostatice și tratamentul
 biologic) și prevenirea progresiei bolii cronice de rinichi
 (evitarea acutizărilor maladiei de bază, dieta hipoproteică,
 normalizarea TA și glicemiei)

3

30-59

Tratamentul complicațiilor bolii cronice de rinichi (patogenetic):
PACIENTUL NECESITĂ O SUPRAVEGHERE MULTIDISCIPLINARĂ

terapia antihipertensivă, combaterea cardiomiopatiei
 uremice, realizarea normovolemiei, dezagregante,
 terapia antiaterosclerotică, încercări de tratament
 biologic (factorii de creștere, celule-stem), tratamentul
 neuropatiei și encefalopatiei, adaptare socială

Tratament
 simptomatic:

- ✓ Greață și vărsături
- ✓ Anorexie
- ✓ Prurit
- ✓ Sindromul picioarelor neliniștite
- ✓ Crampe musculare
- ✓ Letargie și fatigabilitate
- ✓ Hipotensiune inter- și intradialitică

4

15-29

Corecția dereglărilor hormonale: hiperparatiroidie și
 deficitul vitaminei D₃ activate, deficit de eritropoietină,
 ajustarea dozei de insulină la pacienți cu diabet zaharat

Corecția dereglărilor metabolice: combaterea hiperkalie-
 mie, hipernatriemiei, hiperfosfatemiei, hipo- sau
 hipercalcemiei, normalizarea echilibrului acido-bazic,
 optimizarea aportului caloric

Tratament anticarențial:

suplenirea deficitului de fier și vitaminoterapie

Tratamentul de suplinire a funcției renale:

Formarea fistulei arterio-venoase cu hemodializă, dializă
 peritoneală, ultrafiltrație, hemosorbție, ultradiafiltrație

Efectuarea transplantului renal

sub acoperirea tratamentului imunosupresor

5

≤ 15

Figura 59.

Managementul bolii cronice de rinichi în funcție de stadiul conform clasificării K/DOQI, 2002

Notă 1: Terapia aplicată la etapa precedentă este continuată după necesitate la etapa următoare;

Notă 2: Tratamentul patogenetic se aplică în funcție de complicația depistată, intensificarea lui începând cu BCR stadiile III-IV este legată de creșterea semnificativă a numărului de pacienți cu complicații ale BCR în aceste stadii

Abordarea stadială în managementul bolii cronice de rinichi

- La etapa preclinică (prezența factorilor de risc la pacienți fără BCR) medicul de familie se concentrează la efectuarea screening-ului activ al pacienților în cadrul lucrului profilactic zi de zi în vederea evidențierii și monitorizării factorilor de risc cu informarea pacientului despre potențialul lor patologic și promovarea schimbării modului de viață. Prevenirea dezvoltării și progresiei BCR se implementează începând de la pacienții care au unul sau mai mulți factori de risc depistați.

10.1. Boala cronică de rinichi, stadiul I

- Pacienții cu boala cronică de rinichi, stadiul I, au o funcție renală normală. Astfel, la această etapă evolutivă a BCR lipsesc complicațiile specifice acestei patologii. Rolul medicului curant în acest stadiu constă în evaluarea pacientului în privința factorilor modificabili și nemodificabili de risc (*vezi capitolul precedent*), tratamentul maladiei de bază, profilaxia acutizărilor ei și aplicarea complexului de măsuri preventive.

Supravegherea adecvată a pacientului renal este foarte importantă în prevenirea progresiei bolii cronice de rinichi. Pacienții cu BCR stadiile I-II cu excepția celor cu patologie renală primară, sunt supravegheați de medicul de familie din cauza predominării manifestărilor patologiei de bază atât din punct de vedere clinic, cât și patogenetic. Activitatea medicului trebuie să fie concentrată asupra educației pacientului cu implementarea schimbărilor dietetice și comportamentale corespunzătoare.

- Funcția renală trebuie să fie monitorizată prin măsurări anuale ale creatininemiei. Filtrația glomerulară la pacienții fără deficitul semnificativ al funcției renale poate fi calculată cu ajutorul formulelor speciale, Cockcroft-Gault, MDRD etc. Formula Cockcroft-Gault, datorită simplității relative, este cea mai frecvent utilizată. Această formulă arată valorile sporite ale filtrației glomerulare la pacienții cu funcția renală normală, este relativ corectă la bolnavii cu IRC ușoară, dar poate subaprecia semnificativ, uneori de 2 ori, deficitul funcției renale în IRC severă. Calcularea clearance-ului de creatinină se efectuează în felul următor: clearance-ul de creatinină = $[(140 - \text{vârsta (ani)}) \times \text{greutate (kg.)}] / [\text{creatinina plasmatică (mg/dl)} \times 72]$. Rezultatul se înmulțește cu coeficientul de corecție egal cu 0,85 la femei, din cauza masei musculare cu 5-15% mai mici în comparație cu bărbații. Formula Cockcroft-Gault cu utilizarea concentrației plasmatică în $\mu\text{mol/l}$ (conform sistemului internațional de unități) arată în felul următor: clearance-ul de creatinină = $[(140 - \text{vârsta (ani)}) \times \text{greutate (kg.)}] / \text{creatinina plasmatică } (\mu\text{mol/l})$. Rezultatul se înmulțește cu coeficientul de corecție egal cu 1,24 (bărbați) și cu 1,04 (femei). Valorile normale ale FG conform acestei formule sunt 75-115 ml/min pentru femei și 95-145 ml/min pentru bărbați.
- **Caracterul leziunilor renale** se apreciază anual cu ajutorul analizei generale de urină și ultrasonografiei. La pacienții cu proteinurie în antecedente sau cu maladii cu frecvență înaltă a acestei complicații se monitorizează și proteinuria, acest simptom fiind cel mai corect evaluat prin determinarea proteinuriei nictemurale. La etapele precoce ale BCR se consideră că apreciere mai precisă a prognosticului se efectuează prin evaluarea nivelului de albuminurie. Sindromul nefrotic necesită monitorizarea proteinuriei, proteinogramei, profilului lipidelor plasmatică, evaluării dereglărilor imunității. Este obligatorie supravegherea eficacității tratamentului imunosupresor, precum și a reacțiilor adverse posibile. Pacienților cu patologie renală primară, în special, asociată cu dereglările urodinamicii și/sau nefrolitiază se recomandă efectuarea urografiei intravenoase și scintigrafiei renale dinamice la depistarea primară a BCR

cu repetare ulterioară o dată în 2-3 ani. Metodele imagistice mai sofisticate, ca IRM și CT, sunt utilizate pentru evaluarea și monitorizarea formațiunilor renale de volum.

- Evitarea acutizărilor patologiei renale de bază și astfel progresiei BCR la etapele inițiale este cel mai ușor efectuată. În cazul acutizării patologiei renale se recomandă efectuarea complexului de investigații sus-menționate în întregime cu monitorizarea parametrilor. Managementul se schimbă în funcție de patologia renală de bază (ex. tratamentul imunosupresiv în glomerulonefrite, terapia antibacteriană în pielonefrite etc).

Sporirea calității vieții

- După recomandarea experților, noțiunea de “calitatea vieții” trebuie să includă parametrii, pe care specialiștii medicali îi pot identifica, măsura și modifica. Astfel, evaluarea calității vieții cuprinde: starea sănătății (tabloul clinic, rezultatele investigațiilor instrumentale și de laborator, decesul pacientului), statusul funcțional (fizic, mental, social și rolurile acoperite) și bunăstarea generală (raportul energie/ fatigabilitate, prezența durerii, autoevaluarea stării de sănătate și satisfacția generală de viață).
- Datele privind calitatea vieții pacientului sunt colectate prin interviuarea lui directă. În aprecierea calității vieții pacienților renali sunt utilizate diferite instrumente diagnostice, dintre care cele mai reușite, care apreciază tot spectrul de modificări patologice (simptomatologia și autoevaluarea sănătății, funcțiile fizice, funcțiile mentale, funcțiile sociale și activitatea în câmpul de muncă), sunt: EuroQol, MOS short form (SF-36), NHANES adult questionnaire, Quality of Well-being scale, Sickness impact profile (SIP). Expres este recomandată aprecierea calității vieții pacienților renali cu ajutorul următoarelor instrumente diagnostice: Dartmouth COOP Charts, Duke Health Profile/Duke Severity of Illness (DUKE/DUSOI), Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) sau Kidney Disease Quality of Life (KDQOL).
- Calitatea vieții pacienților trebuie să fie determinată inițial și în continuare monitorizată cu ajutorul unuia și aceluiași instrument. Calitatea vieții trebuie să fie apreciată regulat (perioada de reevaluare (luni) = $FG/10$) sau la orice agravare a simptomatologiei înregistrate. În caz de modificări patologice se recomandă intervenții dietetice, terapeutice sau psihoterapeutice, de ordin social sau ocupațional, pentru a preveni agravarea lor în dinamică.
- Studiile efectuate au demonstrat că BCR afectează toate aspectele calității vieții pacientului. În același timp a fost demonstrată o corelație statistic veridică între indicii determinați și evoluția maladiei (decesul, numărul spitalizărilor, continuarea activității la locul de muncă): ex. ameliorarea cu 5 puncte a scorului PCS (o parte din SF-36, care apreciază sănătatea fizică) a fost asociată cu supraviețuirea cu 10% mai lungă și 6% mai mic timpul de spitalizare, iar aceeași diferență în MCS (o parte din SF-36, care apreciază sănătatea mentală) – cu 2% mai mic timpul de spitalizare. Nivelul mai jos de viață și de educație au fost asociate cu rezultatele mai proaste în testele psihologice propuse.
- Următoarele complicații ale BCR au fost dovedite a fi importante în determinarea scorurilor evaluate: HTA, DZ, anemia, angina pectorală, infarctul miocardic în antecedente, osteoporoza, în special, asociată cu fracturi, malnutriție. Tratamentul eficient al acestor condiții influența favorabil scorurile evaluate și evoluția generală a maladiei. Începând cu $FG \leq 60$ ml/min indicii propuși au fost găsiți modificați, indicând astfel o diminuare importantă a calității vieții. NHANES III a demonstrat diminuarea semnificativă a activității fizice începând cu valorile $FG \leq 50$ ml/min.
- Satisfacție personală diminuată s-a manifestat la valorile $FG \leq 60$ ml/min prin depresie, anxietate și stres sporite, perceperea negativă a stării de sănătate și simțul de bunăstare diminuat.

Diminuarea funcției renale este asociată cu activitatea mai limitată în câmpul de muncă, care, la rândul ei, a influențat negativ disfuncția fizică. Este important de menționat că toate scorurile apreciate au suportat o ameliorare semnificativă după transplant renal. Reducerea participării în activitățile sociale a determinat agravarea disfuncțiilor mentale.

Dieta

- **Principiile de bază ale dietei în insuficiența renală cronică predialitică cuprind:**
- Limitarea aportului de proteină 60 g/zi (IRC ușoară, diminuarea FG până la 40-60 ml/min) – 40 g/zi (IRC moderată, diminuarea FG până la 15-30 ml/min) – 20 g/zi (IRC severă, $FG \leq 15$ ml/min, în cure limitate de 1-2 luni cu alternanța cu dieta cu conținut mai puțin restrâns de proteine).
- Aportul redus de proteine este asigurat de proteine animale, care conțin toți aminoacizii esențiali. În caz de necesitate a unui aport sporit de proteine (ex. la copii, postoperatoriu sau în alte stări hiperatabolice) suplimentul de proteine trebuie să fie de origine vegetală (ex. soia). Dietele hipoproteice realizează efectul său pozitiv prin micșorarea hiperfiltrației nefronilor rezanți, diminuarea intoxicației prin scăderea sintezei de resturi azotate și reutilizarea lor sporită.
- Aportul caloric suficient, asigurat de aportul sporit de carbohidrați, asigurarea aportului suficient de lipide (în special, a acizilor grași polinesaturați), vitamine și microelemente.
- La pacienții cu FG semnificativ scăzut se limitează produsele cu conținut înalt de potasiu, cupru, zinc, fosfați, preparatele ce conțin aluminiu.
- La pacienții hipertensivi se ajustează aportul sodiului și apei prin limitarea cantității sării de bucătărie în rația zilnică (< 5 g/zi).
- În tehnologia pregătirii alimentelor se recomandă metodele de prelucrare chimică și termică moderată. Carne și peștele se recomandă a fi fierte. Temperatura felurilor de mâncare în timpul prizei este obișnuită. Crește numărul prizelor de mâncare (până la 6) cu o diminuare simultană a volumului fiecărei mese.
- Începând cu $FG \leq 30$ ml/min, pacientul necesită administrarea suplimentară a vitaminelor, care au o absorbție limitată datorită gastroenteropatiei uremice. În caz de acutizare a suferinței renale, precum și în BCR avansată se recomandă limitarea condimentelor, felurilor de mâncare iuți, acre, puternic sărate din cauza acțiunii iritante exercitate asupra căilor urinare în timpul eliminării, precum și a provocării disfuncțiilor gastrointestinale.

10.2. Boala cronică de rinichi, stadiul II

- Pacientul cu boală cronică de rinichi, stadiul II se caracterizează printr-o diminuare permanentă a funcției renale, care, la acest moment, nu are manifestări clinice specifice. Astfel, complicațiile patogenetice ale IRC sunt mai rare și mai ușoare, în comparație cu manifestările lor clinice în stadiile mai avansate ale BCR și medicul, în principiu, se axează pe implementarea măsurilor preventive și terapeutice menite să atenueze manifestările patologice de bază. În același timp, proteinuria este o manifestare clinică relativ frecventă a leziunilor renale în acest stadiu, iar controlul ei la această etapă poate semnificativ încetini progresia BCR. Proteinuria îndelungată poate provoca dezvoltarea hipoalbuminemiei cu efectele patologice respective.

Tratamentul antiproteinuric

- Proteinuria se definește ca eliminarea cu urina nictemerală a mai mult de 0,03 g de proteine. După nivelul pierderii de proteine există microproteinurie/ microalbuminurie (0,03-0,30 g/zi),

proteinurie/macroalbuminurie (0,3-3,0 g/zi) și sindromul nefrotic (≥ 3 g/zi). Patogenetic, proteinuria poate fi clasificată în proteinurie selectivă (leziunile preponderent podocitare cu albumina ca proteina principală eliminată – se atestă în glomerulopatiile non-inflamatorii (nefropatia diabetică, boala schimbărilor minime, scleroza/hialinoza focal-segmentară)), neselectivă (leziunea preponderent membranară), proteinurie prin secreție tubulară, overflow-proteinurie (mielom multiplu, sindromul paraneoplastic).

- Trecerea proteinelor prin membrana glomerulară bazală realizează efectul patologic la nivelul renal prin 2 căi principale: disfuncția mezangiului cu dezvoltarea progresivă a glomerulosclerozei și suprasolicitarea tubulară (proteina filtrată este reabsorbită cu cheltuieli energetice importante) cu distrofia epitelului tubular și dezvoltarea fibrozei tubulointerstițiale. În ultimul timp au apărut date, care implică a.n. transdiferențiere a celulelor epiteliale la nivelul canalelor convolute proximale. Ca urmare a supraîncărcării cu proteinele plasmaticе aceste celule schimbă modul de funcționare de la reabsorbția activă a elementelor urinei primare spre sinteza substanțelor proinflamatorii, atracțanților chimici pentru macrofage, sinteza activă a elementelor matricei extracelulare. În continuare se dezvoltă fibroza interstițială difuză, iar malfuncția nefronilor conduce la sclerozarea lor cu dezvoltarea nefrosclerozei difuze. Simultan, proteinuria poate provoca hiperexpresia citokinelor proinflamatorii și a unor factori de creștere, iar unele din proteinele filtrate dispun de nefrotoxicitate directă (ex. LDL oxidate, complement etc.). Proteinuria are efecte negative multiple asupra organismului pacientului: dereglarea echilibrului azotat, alterarea consecutivă a statusului imun cu potențarea dezvoltării infecțiilor secundare locale și generalizate. Pierderea proteinelor plasmaticе, hormonilor, substanțelor biologic active, vitaminelor contribuie la dereglarea majorității proceselor regulatorii și de transport. În caz de proteinurie masivă, peste 3 g/zi, se poate dezvolta sindromul nefrotic, cu asocierea lipiduriei, hipoproteinemiei, dis- și hiperlipidemiei și edemelor generalizate.
- **Tratamentul antiproteinuric** în caz de geneza preponderent non-imună a proteinuriei include în primul rând *inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei* (ex. Captopril, Enalapril, Lizinopril, Quadropril etc.) și *blocanți ai receptorilor A₁ ai angiotensinei II* (ex. Losartan, Irbesartan, Valsartan etc.) în doze maximal tolerabile de pacient. În caz de TA normală tratamentul se începe cu dozele minime, care sunt în creștere treptată până la realizarea efectului antiproteinuric, ținând în același timp cont de toleranța pacientului. Acțiunea antiproteinurică se dezvoltă treptat, pe parcursul a câteva luni. Din preparatele antihipertensive efect antiproteinuric dovedit, de asemenea, au *blocanții non-dehidropiridinici ai canalelor de calciu* (ex. verapamil, diltiazem). Acțiunea lor antiproteinurică este, ca atare, mai slabă în comparație cu IECA și BRA-II, iar efectele adverse mai pronunțate și mai frecvente ceea ce limitează semnificativ numărul de pacienți care pot beneficia de administrarea lor. În același timp, pacienții cu boala ischemică a rinichilor reprezintă un subgrup, unde astfel de preparate sunt preferate din cauza contraindicațiilor relative ale IECA și BRA-II, precum și asocierii frecvente cu cardiopatia ischemică. În general, în contextul managementului antihipertensiv este necesar de ținut cont de faptul că normalizarea tensiunii arteriale de sine stătător, indiferent de medicamentul administrat sau modificările dietetice, sau ale stilului de viață, încetinește progresia BCR. *Statinele*, de asemenea, exercită acțiune antiproteinurică moderată, în special, la pacienții cu sindrom nefrotic sau cu ateroscleroză difuză avansată.
- *Imunosupresorii majori* (preparatele corticosteroide – Prednisolon, Predinson și Metilprednisolon, și citostaticele – Azatioprină, Ciclofosamidă, Ciclosporină A etc.) sunt eficiente în etapele inițiale de dezvoltare și progresie a glomerulopatiilor inflamatorii. De

menționat că regimurile bazate pe puls-terapia combinată sau monomedicamentoasă lunară, exercitate timp îndelungat (până la 2 ani) au raportul eficiență/ efecte adverse mai reușit ca administrările zilnice sau săptămânale. Aceleași efecte favorabile au fost demonstrate în administrarea alternantă a corticosteroizilor în cadrul tratamentului de menținere. A fost demonstrată eficiența unor preparate biologice și tratamentului imunosupresor activ în stadiile inițiale ale anumitor forme de amiloidoză renală.

- **Antiinflamatorii nesteroidieni** prin micșorarea sintezei de prostaglandine și dilatarea arteriolelor atât aferente cât și eferente diminuează presiunea de filtrație și scade nivelul de proteinurie. În același timp, astfel de terapie comportă riscul de dezvoltare a nefropatiei toxice medicamentoase din care cauză poate fi întreprinsă numai în caz de o proteinurie clinic semnificativă, care nu răspunde la alte metode de tratament în condiții de monitorizare minuțioasă a funcției renale. Proteinuria în cadrul *sindroamelor paraneoplastice* de obicei nu răspunde la tratament antiproteinuric obișnuit și se micșorează numai la diminuarea masei tumorale în urma intervenției chirurgicale reușite (ex. cancer pulmonar) sau a unui tratament chimioterapeutic eficient (ex. mielom multiplu și alte hemoblastoze).
- **Compensarea hiperglicemiei** prin eficientizarea tratamentului antidiabetic cu insulină sau antidiabetice perorale scade nivelul de glicozilare a proteinelor plasmatică și tisulare, normalizând permeabilitatea membranei glomerulare și simultan micșorând influența a astfel de factori ca dislipidemia, stresul oxidativ sporit și riscul sporit de infecții secundare. Normalizarea masei corporale, echilibrarea aportului de sodiu și apă micșorează efortul hemodinamic și normalizează circulația renală.

Valorile-țintă recomandate a fi realizate cu ajutorul tratamentului antiproteinuric sunt sub 0,5 g/zi. Însă, orice diminuare a proteinuriei este importantă pentru prevenirea progresiei BCR.

- **Tratamentul hipoalbuminemiei** reprezintă o problemă dublă la pacienții renali: dintr-o parte o încercare de compensare prin majorarea aportului proteic duce la agravarea proteinuriei și agravarea hipoproteinemiei, pe de altă parte păstrarea hipoalbuminemiei dereglează procesele fine de reglare la nivelul întregului organism (albumina servește drept mijloc de transport pentru un număr mare de hormoni, substanțe plastice și biologice active). De asemenea, hipoalbuminemia modifică semnificativ farmacocinetica medicamentelor administrate, ajustarea dozei de medicament devine în aceste condiții practic imposibilă luând în considerare deficitul funcției renale și suprasolicitarea hepatică compensatorie (sinteza sporită de albumină). Scopul intervențiilor medicale este asigurarea albuminemiei ≥ 35 g/l (valorile normale). În evaluarea hipoalbuminemiei și malnutriției frecvent asociate este importantă excluderea proceselor neoplazice (hipercatabolism), bolilor hepatice (scăderea sintezei albuminei) și sindromului de malabsorbție. Pentru orice condiție patologică asociată depistată se indică tratamentul corespunzător. Evitarea hipoalbuminemiei se efectuează prin ajustările dietetice (dieta normo- sau hipoproteică), inclusiv prin administrarea preparatelor de aminoacizi. Se recomandă soluțiile care conțin ketoaminoacizi (ex. Ketosteril, Aminosteril KE nephro) și, astfel, potențază reutilizarea aminogrupelor în procesele metabolice. Altă cale, mai puțin recomandată, este administrarea preparatelor anabolice non-steroidiene (ex. riboxină, cure lunare alternante) sau steroidiene (ex. Nerobol, Retabolil, o injecție în 2-3 săptămâni, 4-5 injecții pentru o cură de tratament). Terapia anabolică este mai eficientă la pacienții cu funcția renală relativ păstrată, la cei cu BCR avansată acțiunea ei este în mare parte prin ameliorarea calității vieții și, în special, condițiilor fizice ale pacientului.

10.3. Boala cronică de rinichi, stadiul III

- Stadiul III al bolii cronice de rinichi se caracterizează printr-o diminuare clinic semnificativă a funcției renale, precum și prin dezvoltarea complicațiilor propriu-zise ale IRC. Cu toate că modificările metabolismului fosfo-calcic, precum și dereglarea sintezei de eritropoietină se înregistrează la o parte din pacienți, aceste complicații au o reflectare clinică minimă și, de obicei, nu necesită nici o corecție terapeutică specială în acest stadiu al BCR. În același timp o astfel de micșorare a funcției renale în majoritatea cazurilor atât prin activarea sistemului de renină-angiotensină-aldosteron (sclerozarea vaselor aferente), cât și prin micșorarea activității sistemului depresor prostaglandinic renal (sclerozare interstițială difuză) conduce la dezvoltarea HTA renale la majoritatea pacienților cu BCR, st. III.

BCR st. III reprezintă ultimul stadiu, când declinul funcției renale poate fi oprit și, uneori, parțial compensat. Terapia antihipertensivă eficientă are un rol foarte important în realizarea acestor obiective de management. În complex cu tratamentul antihipertensiv trebuie să fie accentuată necesitatea corecției factorilor modificabili de risc cardiovascular în contextul complex al educației pacientului. Desigur, se aplică metodele de prevenire și de tratament, menționate în cadrul managementului stadiilor precedente ale BCR.

- Dacă filtrația glomerulară este ≤ 60 ml/min, atunci consultați a la nefrolog cu monitorizare respectivă este obligatorie. Frecvența adresării (FA) la medic se calculează după următoarea formula: $FA = FG/10$ (luni): ex. la pacientul cu $FG=50$ ml/min, FA (frecvența adresării) = $50/10 = 5$, adică o dată în 5 luni. Pacientul este supus aceleiași set de investigații, ca și în stadiile precedente ale BCR, cu adăugarea investigațiilor specifice fiecărei nosologii aparte. În funcție de patologia asociată, poate fi necesară supravegherea multidisciplinară, cu implicarea endocrinologului, cardiologului, dietologului, urologului.

Tratamentul antihipertensiv

- Hipertensiunea arterială (HTA) este definită ca creșterea tensiunii arteriale (TA) peste valorile 140 / 90 mm Hg. HTA este determinată la 20-90% pacienți cu BCR. Incidența HTA, precum și severitatea ei cresc odată cu avansarea BCR. HTA reprezintă una din cauzele principale de mortalitate a pacienților cu BCR. Din punct de vedere patogenetic factorii patogenetici principali ai HTA la pacienții renali cuprind: creșterea volumului de sânge circulant secundar reținerii sodiului și lichidului, vasoconstricția sporită (activarea sistemului de renină-angiotensină, aldosteron și sistemului simpatic, producția sporită de endotelină și substanțelor biologice active, ca vasopresina, serotonina, ubaina) și vasodilatația diminuată (scăderea producției oxidului nitric, kininelor și peptidei atriale natriuretice), dereglările în sistemul metabolismului fosfor-calcic.
- HTA necomplicată se manifestă prin cefaleea și cardialgiile persistente, care dispar odată cu normalizarea TA. Complicațiile hipertensive se reflectă în manifestările clinice corespunzătoare. Particularitățile HTA la pacienții renali constituie lipsa frecventă a diminuării tensionale nocturne (a.n. „non-dippers”), creșterea semnificativă a TA diastolice, diferența tensională între mâini ≥ 10 mm Hg. Valorile tensionale se clasifică în mod similar cu HTA esențială (3 grade – conform ghidului Asociației Europene de Cardiologie sau JNC VI).

Valorile-țintă ale TA sunt 130/85 mm Hg la pacienții cu proteinurie sub 1 g/zi și 125/80 mm Hg în grupa bolnavilor cu proteinurie noctemerală peste 1 g. Studiile efectuate susțin ideea diminuării maximal suportabile a TA în baza toleranței individuale. Însă, în realizarea valorilor-țintă ale TA este important de evitat hipoperfuzia renală, eventual cauzată de diminuarea bruscă a TA.

- Este foarte importantă educația activă a pacientului cu evitarea deprinderilor dăunătoare și optimizare a dietei și a modului de viață. Diureticele sunt medicamente de primă linie, se combină cu un alt hipertensiv, în special cu IECA și BRA II sau BCC non-dehidropiridinice. Aceste medicamente, de asemenea, au un profil favorabil eficiență/ efecte adverse. În caz de diferite maladii asociate pot fi administrate și alte preparate: ex. BAB în cardiopatie ischemică, BCC în astm bronșic, α -adrenoblocanții la pacienții cu adenomul prostatei (tabelul 41). Dozele preparatelor eliminate pe calea renală se ajustează conform filtrației glomerulare.

Tabelul 41.

Particularitățile medicației antihipertensive în funcție de patologia asociată

Patologie asociată	Medicamentele antihipertensive preferate	Medicamentele antihipertensive relativ sau parțial contraindicate
Angina pectorală	BBC, BAB	Vasodilatatorii directe
Starea după infarct miocardic	BAB fără activitatea simpatomimetică intrinsecă	Vasodilatatorii directe
Cardiomiopatia hipertrofică, disfuncția diastolică	BAB, diltiazem, verapamil	Vasodilatatorii directe
Bradycardia, blocaje		BAB, diltiazem, verapamil
Insuficiența cardiacă congestivă	IECA, BRA-II, BAB (cu titrarea treptată a dozei)	BBC
Boala arterelor periferice		BAB
Diabetul zaharat	IECA, BRA-II	BAB cu atenție
Astmul bronșic		BAB
HTA, indusă de ciclosporină	Nifedipină, labetalol	Nicardipină, diltiazem, verapamil
HTA, indusă de eritropoietină	BCC	IECA
Bolile hepatice		Labetalol, metildopa

- Tratamentul antihipertensiv în monoterapie este indicat pacienților cu HTA gr. I după o lună de încercare a măsurilor non-medicamentoase. Pacienților cu HTA gr. II-III este indicată biterapia inițială, administrată practic imediat după evidențierea HTA. La ineficiența tratamentului medicamentos inițial se recomandă adăugarea unui alt antihipertensiv, de obicei, unui β -adrenoblocant sau a unui preparat cu acțiune centrală. Uneori poate ajuta titrarea dozei de medicament până la cea maximă terapeutică. Maximal pot fi administrate 4 preparate din diferite grupe antihipertensive.
- HTA rezistentă este constatată la pacienții cu TA \geq 140/90 mm Hg după realizarea “masei uscate” și administrarea triterapiei medicamentoase adecvate, apropiate de dozele terapeutice maxime. Cauzele principale ale HTA rezistente includ:
 1. Non-complianța pacientului la tratament sau regimul incorect al administrării medicației antihipertensive,
 2. Dieta și regimul neadecvate (consumul sporit de alcool, sare de bucătărie, aportul caloric ridicat, nerespectarea ritmului somn-veghe, tabagismul, utilizarea de droguri etc.),
 3. Interacțiunile medicamentoase (ex. eritropoietină, ciclosporină, steroide, AINS, cocaină, amfetamine, metilfenidat etc.),
 4. HTA secundară asociată (renovasculară, hiperaldosteronism primar, feocromocitom, hipotiroidie, sindromul apneei în somn, hipercalemie etc.).

10.4. Boala cronică de rinichi, stadiul IV

- Boala cronică de rinichi, stadiul IV se caracterizează prin deficitul clinic semnificativ al funcției renale cu manifestarea clinică a dereglărilor hormonale secundare micșorării semnificative a activării vitaminei D₃ prin hidroxilare, precum și sintezei de eritropoietină. Compensarea acestor dereglări reprezintă o problemă de bază în managementul pacienților renali, care, de obicei, apare începând cu BCR st. IV. Problemele de management al BCR menționate anterior la fel solicită o atenție deosebită, deoarece se manifestă în forme clinice mai grave, precum și mai rezistente la tratament.

Tratamentul anemiei

- La pacienții renali în vârstă sub 70 de ani anemia este diagnosticată la bărbați în caz de hemoglobină ≤ 135 g/l, la femei – în caz de hemoglobină ≤ 115 g/l. La bărbați în vârstă peste 70 de ani anemia este depistată la valorile hemoglobinei ≤ 120 g/l. Anemia clinic semnificativă este caracteristică și începe să se dezvolte la pacienții cu BCR III.
- Tratamentul anemiei renoprive este exercitat cu eritropoietină (ex. recormon), cu medicamente stimulative ale sintezei de eritropoietină la nivelul renal și hepatic; cu preparate de fier sau prin vitaminoterapia cu acid folic și B₁₂.

Valorile-țintă ale hemoglobinei sunt peste 110 g/l (unele ghiduri recomandă ≥ 120 g/l).

- Epoietina α se administrează i.v. câte 50 UI/kg x 3 ori/săptămână, iar epoietina β – i.v. 40 UI/kg x 3 ori/săptămână sau s.c. 20 UI/kg x 3 ori/săptămână până la realizarea valorilor-țintă ale hemoglobinei. În caz de creștere insuficientă a valorilor hemoglobinei și hematocritului doza epoietinei poate fi majorată cu 50%, însă nu mai mult decât 720 UI/kg/ săptămână. Administrarea fierului este obligatorie în caz de tratament cu eritropoietină, fiindcă depo-ul de fier la pacienții renali se epuizează rapid din cauza aportului insuficient. Se recomandă preparatele fierului trivalent, ex. hidroxida polimaltozat, 200 mg o dată pe zi (seara), 3 luni. După normalizarea nivelului de fier se recomandă realizarea valorilor-țintă ale feritinei 200-400 ng/mL, care indică conținutul suficient al fierului în depo. Terapia de susținere cu fier este îndelungată și include administrarea preparatelor de fier în doza de 100 mg/zi.

Normalizarea metabolismului fosfocalcic

- Rinichiul reprezintă un organ important în echilibrarea metabolismului de calciu și fosfor datorită elaborării vitaminei D₃ activate (după hidroxilare) și reglării reabsorbției de fosfați și calciu. Efectele nedorite principale cuprind sporirea rigidității vasculare, dezvoltarea calcificărilor tisulare (confirmare radiologică), riscul cardiovascular crescut, accelerarea pierderii funcției renale, precum și dezvoltarea osteodistrofiei renale cu simptomocomplex caracteristic.
- Modificările dietetice reprezintă un pas important în normalizarea metabolismului de calciu și fosfor: aportul zilnic de fosfați, preponderent aflați în proteinele animale, se limitează la 700-1200 mg. De asemenea, sunt limitate pâinea albă, leguminoasele, nucile, orezul, cacao, varza roșie. Valorile-țintă ale HPO₄³⁻ $\leq 1,3$ mmol/l sau ≤ 5 mg/dl. Altfel se dezvoltă hiperplazia glandelor paratireoide cu hiperparatireoză secundară. Studiile, de asemenea, au demonstrat reabsorbția insuficientă a calciului în intestinul pacienților cu BCR avansată. Un efect benefic este realizat și de ketoaminoacizi, administrați în doze 0,1-0,15 g/kg/zi timp îndelungat. Pentru micșorarea absorbției de fosfați se administrează preparate care le leagă la nivelul intestinal: CaCO₃ p.o. după mâncare 2 g/zi în priza unică cu 200 ml de apă. Simultan se monitorizează

nivelul de calciu sangvin. În caz de dezvoltare a hipercalcemiei doza de carbonat de calciu se ajustează sau suspendează pe o perioadă de timp.

- La pacienții cu valorile $PTH \geq 200$ pg/ml și hipocalcemie persistentă pe fundalul fosfatemiei normale se recomandă administrarea calcitriolului p.o. $0,25 \mu\text{g}$ o dată în 2 zile ($PTH 200-450$ pg/ml) sau $0,5 \mu\text{g}$ ($PTH \geq 450$ pg/ml) o dată în 2 zile. La pacienți dializați sau cu IRC terminală uneori este necesară creșterea dozei de medicament până la 1 mg/zi timp de 1-4 săptămâni, există și forme parenterale, considerate mai eficiente în debutul tratamentului.

Valorile-țintă ale PTH-ului sunt 150 - 300 pg/ml, în funcție de prezența calcificărilor tisulare și trebuie să fie determinate o dată în 3 luni.

- La pacienții cu calcificări tisulare se recomandă chelatori de fosfor, care nu conțin calciu. În cazurile cele mai grave, la pacienții dializați este uneori necesară recurgerea la intervenție chirurgicală (hiperparatireoidectomie parțială sau totală).

10.5. Boala cronică de rinichi, stadiul V

- În managementul predialitic al pacienților cu stadiul V al bolii cronice de rinichi este important a controla sau micșora manifestările clinice ale complicațiilor uremice propriu-zise, caracteristice pentru IRC terminală: intoxicație uremică, ajustarea predominării proceselor catabolice și diminuarea metabolismului bazal, normalizarea echilibrului acido-bazic și combaterea hiperkaliemiei, evitarea edemelor la pacienții cu oligurie și atenuarea manifestărilor neuropatiei și encefalopatiei uremice.

Compensarea intoxicației uremice

- Infuzia serului pacienților uremici provoacă intoxicație în experimente *in vivo*. Substanța concretă răspunzătoare pentru efectele toxice, însă, nu este depistată. Se presupune că efectele toxice sunt realizate prin intermediul produselor metabolismului proteic, ca ureea, creatinina, metil- și dimetilguanidina, creatină, acidul guanidin-succinic, aminele alifatici, urații și unele peptide, precum și derivații aminoacizilor aromatici (triptofan, tirozină, fenilalanină). Din punct de vedere patogenetic intoxicația uremică poate fi minimizată la pacienții cu dieta hipoproteică cu conținut diminuat al aminoacizilor aromatici. Compensarea aportului insuficient de aminoacizi esențiali poate fi realizată prin administrarea preparatelor de ketoaminoacizi (Aminosteril KE nephro, Ketosteril etc.). Astfel de preparate se administrează continuu perioade îndelungate (ani de zile) și acționează prin reintroducere în metabolism a resturilor azotate, care intră în reacție cu ketogrupe ale ketoaminoacizilor cu transformarea ultimilor în aminoacizi simpli.

Normalizarea metabolismului bazal

- Secundar inhibiției pompei celulare de Na^+/H^+ este diminuat metabolismul bazal și, drept consecință, se dezvoltă hipotermia. Astfel, pacienții renali trebuie să evite suprarăcelile și să fie suficient de cald îmbrăcați în timpul rece. De asemenea, este importantă elaborarea unei diete cu evitarea cașexiei asociate cu diminuarea aportului proteic și compensarea cerințelor energetice ale organismului prin aportul sporit de carbohidrați ușor digerabili. Pofa de mâncare diminuată, care, în condițiile când utilizarea condimentelor este limitată din cauza riscului sporit de hemoragie secundară pe fundalul unei gastroenteropatii uremice, este greu corectată prin metodele fiziologice. În astfel de condiții se administrează preparate anabolice steroidice (Retabolil, Nerobol, 1 ml i.m. o dată în 2-4 săptămâni) și nesteroidiene (Riboxină, $1\text{p.} \times 3-4$ ori/zi în cure timp de o lună, fiecare 3 luni sau continuu). Grupa preparatelor adaptogene

(ginseng, aralia etc.) de asemenea intensifică metabolismul bazal. Administrarea a astfel de preparate activează procesele anabolice în organism, ameliorând în același timp intoxicația uremică, precum și adaptarea socială.

Combaterea hiperkaliemiei

- Hiperkaliemia se definește ca valorile potasiului peste 5,5 mmol/l. Hiperkaliemia la pacientul renal reflectă deficitul funcției renale și în același timp poate grăbi dezvoltarea complicațiilor letale, inclusiv și stopul cardiac (la hiperkaliemie ≥ 7 mmol/l). Nu totdeauna simptomatologia clinică și modificările instrumentale corespund valorilor sporite de kaliu, raportate de laborator. În astfel de cazuri este necesar de exclus pseudohiperkaliemia datorată unei colectări sau aprecieri incorecte a analizei biochimice. Hiperkaliemia clinic semnificativă este apreciată la pacienți cu modificările electrocardiografice corespunzătoare. În astfel de cazuri este solicitată o intervenție terapeutică imediată, ce se realizează parenteral și care include administrarea glucozei și insulinei (sporesc acumularea intracelulară de kaliu în cadrul glicogenului), preparatelor de calciu, β -adrenomimeticilor (previn dezvoltarea blocului atrio-ventricular și normalizează contractilitatea cordului), diureticelor de ansă. Pentru excluderea cauzelor hiperkaliemiei secundare este necesară monitorizarea atentă a cauzelor posibile iatrogene (IECA, BRA-II, diuretice-economisitoare de potasiu, preparatele de kaliu), hemolizei sau a unui proces necrotic.

Normalizarea echilibrului acido-bazic

- Rinichiul ocupă un loc important în realizarea echilibrului acido-bazic prin eliminarea activă a ionilor H^+ în schimb de Na^+ , urmată de reabsorbția ionilor HCO_3^- cu restabilirea rezervei buferului hidrocarbonat. Rinichiul are un rol esențial în funcționarea buferului de amoniac, care este sintetizat în celulele tubulilor renali din glutamină. Importanța acestui sistem este în creștere în acidoza metabolică, când funcționarea sistemului bicarbonat este alterată prin deficitul ionilor de bicarbonat. Rinichiul este capabil să restabilească de sine stătător echilibrul acidobazic până la momentul de deficit al funcției renale de 50%. Însă momentul instalării decompensării fatale a sistemelor de bufer este greu de stabilit, ultimul fiind dependent de aspectele dietetice, terapeutice și activitatea pacientului. În caz de scădere suplimentară a filtrației glomerulare în menținerea echilibrului acido-bazic se includ fosfatul de calciu și carbonatul de calciu, ce activează resorbția lor din oase. Valorile normale ale BE sunt între 21 – 27, pentru funcționare normală a organismului și efectul optim al medicamentelor administrate este important de menținut $NaHCO_3$ la nivelul 20-22 mmol/l. În acidoza ușoară se administrează $NaHCO_3$ p.o. 0,5-1 g 2 ori/zi (sub controlul echilibrului acido-bazic) până la realizarea nivelului de $NaHCO_3$ 15 mmol/l. În formele mai severe de acidoză se administrează $NaHCO_3$ 8,4% i.v., o dată pe zi până la realizarea nivelului de $NaHCO_3$ 15 mmol/l. Volumul de $NaHCO_3$ transfuzat se calculează conform formulei: Volumul = $0,3 \times BE \times \text{masă (kg)}$. 1 ml de Sol. $NaHCO_3$ conține 1 mmol/l $NaHCO_3$. Normalizarea pH-ului de asemenea previne dezvoltarea hiperkaliemiei prin acidificare (\downarrow pH cu 0,1 conduce la $\uparrow K^+$ plasmatic cu 0,6 mmol/l).

Evitarea și combaterea edemelor

- Evitarea hipervolemiei și realizarea masei uscate este un moment foarte important în managementul pacientului renal. Trebuie ținut cont că până la 5 L de lichid pot fi acumulate fără edeme clinic apreciable. Acumularea lichidului suplimentar poate fi cauza ineficienței

terapiei hipertensive (prin restabilirea volumului sporit de sânge criculant din depoul), precum și tratamentului patogenetic în mai multe nefropatii (prin alterarea permeabilității membranelor celulare). Edemul renal inițial apare în țesutul conjunctiv rarificat (periorbital și în regiunea gleznei), este pufos, non-tensionat. Dezvoltarea edemelor este în majoritatea cazurilor legată cu creșterea conținutului de natriu în țesuturi. Cu toate că reținerea lichidului este o complicație quasiconstantă, realizarea masei uscate este posibilă prin monitorizarea vigilentă a modificărilor masei ponderale la majoritatea pacienților renali, implementarea activă a restrângerilor dietetice, tratamentul activ al sindromului nefrotic și administrarea diureticelor în cure alternate pentru evitarea tahifilaxiei, care inevitabil se instaurează în cure îndelungate. Este necesar de ținut cont că începând cu $FG \leq 30$ ml/min sunt eficiente numai diuretice de ansă. Administrarea diureticelor economisitoare de potasiu trebuie să fie atent monitorizată la pacienții cu FG 30-60 ml/min, și este contraindicată în caz de $FG \leq 30$ ml/min. În cadrul sindromului nefrotic eficientizarea tratamentului diuretic poate fi realizată prin administrarea dozelor înalte de diuretice imediat după efectuarea transfuziei de plasmă sau albumină.

Tratamentul neuropatiei

- Formele principale ale afectării sistemului nervos la pacienții uremici cuprind: encefalopatie uremică, polineuropatie (inclusiv sindromul), mononeuropatie și disautonomie (ex. constipație, diaree, hipotensiune arterială, dereglările de somn). Dezvoltarea modificărilor patologice în sistemul nervos central este cauzată de aceiași factori care sunt menționați în patogeneza intoxicației uremice. Neuropatia uremică propriu-zisă este cauzată de dereglările funcționării pompei Na^+/K^+ cu depolarizare cronică consecutivă a membranei axonale.
- Managementul optim al neuropatiei uremice poate fi realizat în conclucrare strânsă cu medicul-nutriționist (în special, în diabetul zaharat, dislipidemii) și chirurgul general sau vascular (sindroame de capcană sau ulcerele trofice). Pentru pacienții diabetici se recomandă diete cu calorajul redus, diminuarea aportului de acizi grași saturați și a colesterolului la pacienții cu dislipidemii primare sau secundare, dietă hipoproteică (30-40 gr de proteină/ zi), indiferent de patologia renală de bază.
- **Polineuropatia** uremică este mixtă (senzomotorie) distală simetrică. Se recomandă evitarea situațiilor care contribuie la dezvoltarea paresteziilor și durerilor neuropatice: suprarăcelii sau a căldurilor excesive, mediului cu umiditate sporită, hipokineziei și efortului fizic static. Terapia simptomatică include calmante (de la preparate vegetale până la benzodiazepine și barbiturate (atenție la acumulare în IRC avansată și acțiune exagerată în hipoalbuminemie !)), vitaminoterapia cu vitaminele din grupa B (B_1 , B_2 , B_6 și B_{12}), administrarea acidului lipoic la pacienții cu neuropatie diabetică. În polineuropatia diabetică moderată sau severă lipsește tratamentul specific. Însă, evoluția neuropatiei este ameliorată la pacienții cu controlul glicemic mai strâns. În studii pe animale a fost depistat efectul pozitiv al unor factori de creștere (neurotrophic growth factor, insulin-like growth factor), iar rezultatele cercetărilor la oameni, ca și în caz de inhibitorii reductazei de aldooză, au fost mai puțin promițătoare. Gangliozidele sunt contraindicate din cauza efectelor adverse, iar produsele acidului linoleic și blocanții glicozilării avansate terminale a proteinelor urmează a fi studiate *in vivo*. Imunoglobulina umană i.v. într-un studiu mic a fost eficace în neuropatii asimetrice.
- **Neuropatiile algice** se tratează cu antidepressive triciclice (Amitriptilină, Nortriptilină – sunt relativ frecvente efectele adverse), inhibitori selectivi ai captării de serotonină (Paroxetină), Fenitoin (cu precauții la pacienți diabetici), Carbamazepina, antagoniștii N-metil-D-aspartatului (ex. Dextrometorfan, Ketamină), derivații opioide (Tramadol în doza zilnică 100-400 mg;

Oxicodon și Morfina sunt la fel eficace, există riscul dependenței și adicției). În polineuropatiile difuze a fost determinată eficiența înaltă a preparatului Levodopa în doza de 300 mg/zi. Aplicațiile locale ale Capsaicinei pe timp de 4 ore au fost eficiente în neuropatie diabetică. Nu este dovedit efectul următoarelor preparate: coenzima Q10, Menadionul, Vitamina E, Acid ascorbic, N-acetilcisteină, Riboflavină, Succinatul, L-carnitina și Dicloroacetatul.

- **Disautonomia** – dereglarea generalizată a activității sistemului nervos autonom –reprezintă o complicație frecventă la pacienți uremici, în special, pe fundalul diabetului zaharat. În combaterea simptomatologiei, uneori destul de pronunțate, sunt utile medicamente simpatolitice. Clofelină este utilă în normalizarea scaunului la pacienții cu **diaree**, secundară neuropatiei tractului gastrointestinal (1-2 p. (0,075-0,150 mg) x 2-3 ori/zi la necesitate). Midodrina ajută în **hipotensiunea ortostatică** (1-10 mg x 3 ori/zi la necesitate sau în cure timp de 1-2 săptămâni). **Sindromul de apnoe în somn** se tratează cu teofilină (reacții adverse relativ frecvente) sau modafinilă. **Impotența** răspunde la tratamentul cu preparate vasoactive de tip Viagra. Gastropareza, enteropatia și cistpatia neurogene sunt caracteristice pacienților cu DZ. **Gastropareza** a demonstrat o evoluție mai favorabilă în alimentație frecventă cu porții mici ușor digerabile de mâncare, cu conținut redus al lipidelor. Metoclopramida (este necesară ajustarea dozei, altfel crește riscul dezvoltării depresiei și somnolenței excesive) și Cisaprida sunt eficiente la majoritatea pacienților. **Enteropatia** condiționează staza conținutului intestinal (constipație inițială) cu disbacterioză și diaree secundară. Tratamentul primar include antibiotice (Ampicilină, Tetraciclină, Metronidazol într-o cură scurtă, doze ajustate conform FG). Remediile anticolinergice sunt eficiente în controlul diareei. Repetarea a astfel de episoade uneori poate fi prevenită de o dietă fără gluten. În **cistopatie** (vezica neurogenă) ajută procedurile fizioterapeutice și preparate parasimpatolitice ca betanhol. **Tratamentul chirurgical** poate fi necesar în **sindroamele de capcană** (ex. sindromul carpal), **managementul ulcerelor trofice la pacienții cu boala vasculară periferică** (aterosclerotică, diabetică), și în efectuarea jejunostomiei (**gastropareză severă**). După efectuarea transplantului renal este caracteristică involuția manifestărilor neuropatiei periferice, precum și a encefalopatiei uremice.

Enterosorbția

- Utilizarea enterosorbentilor este bazată pe capacitatea acestei grupe de medicamente de a lega produsele metabolismului azotat, secretate în tractul gastrointestinal. Grețurile și simțul de greutate în epigastru deseori indică dezvoltarea gastroenteropatiei uremice la pacienți renali. Se administrează preparate ale cărbunelui activat în doza zilnică de 8-12 p. în priză unică sau împărțite în 2 prize cu 1 oră înainte sau cu 2 ore după mâncare. Mai eficiente sunt considerați enterosorbentii din compușii organici ai siliciului (15 g x 3 ori/zi cu o oră înainte de mâncare, 2 săptămâni din lună) sau dioxidul colidal de siliciu (2-3 g dizolvate în 100 ml de apă x 3 ori/zi cu o oră înainte de mâncare, 2 săptămâni din lună) sau lignina hidrolizată (15 g dizolvate în 100 ml de apă x 3 ori/zi cu o oră înainte de mâncare, 2 săptămâni din lună).

BIBLIOGRAFIE

1. Bishu K., Gricz K., Chewaka S., Agarwal R., *Appropriateness of antihypertensive drug therapy in hemodialysis patients* // Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2006; 1: 820-824;
2. Bivol E., Cepoida P., Vizitiu M., Stancov A., *Managementul hipertensiunii arteriale renoparenchimotoase* // Analele Științifice USMF „Nicolae Testemițanu”, ediția V, Chișinău 2004, vol. II, pp. 185-191;
3. Cameron S., Davidson A., Grunfeld J., et al., *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* //1992, Oxford University Press, Vol.2, 3.;
4. Cepoida P., Babiuc C., *Opțiuni contemporane în clasificarea și prevenirea insuficienței renale cronice* // Analele Științifice USMF „Nicolae Testemițanu”, ediția V, Chișinău 2004, vol. II, pp. 416-422;
5. Ciocâlțeu A. *Nefrologie* // Infomedica, București, 1997, Vol.II.;
6. Codreanu I., Cepoida P., Evdochimov L. et al., *Particularitățile tratamentului antihipertensiv la pacienții dializați* // Arta Medica, ediție specială, 2007, Materialele Conferinței științifice dedicate jubileului de 190 de ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican, Chișinău, 26.12.2007, pp. 79-82;
7. Covic A., Covic M., Segall L., Gusbeth-Tatomir P., capitolul *Boala cronică de rinichi* // „Manual de Nefrologie”, Editura Polirom, Bios, Iași, 2007, p.260;
8. Eftodi M., Cepoida P., Tănase A., *Aportul ecografiei în evaluarea pacienților cu insuficiență renală cronică* // Arta Medica, ediție specială, 2007, Materialele Conferinței științifice dedicate jubileului de 190 de ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican, Chișinău, 26.12.2007, pp. 117-120;
9. Gluhovschi Gh., *Nefrologie clinică* // Editura „Helicon”, Timișoara, 1997, 372 p.;
10. Grabe D.W., *Update on clinical practice recommendations and new therapeutic modalities for treating anemia in patients with chronic kidney disease* // Am. J. Health. Syst. Pharm., 2007; Jul 1;64 (13 Suppl 8) : S8-14; quiz S23-5;
11. Huysmans K., Lins R.L., Daelemans R. et al., *Hypertension and accelerated atherosclerosis in end stage renal disease* // J. Nephrol., 1998 Jul-Aug;11(4):185-95;
12. Johnson C., Levey A., Coresh J., Levin A., Lau J., Eknoyan G., *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part I. Definition, Disease Stages, Evaluation, Treatment, and Risk Factors* // Am. Fam. Physician., 2004; 70: 869-76;
13. Johnson C., Levey A., Coresh J., Levin A., Lau J., Eknoyan G., *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part II. Glomerular Filtration Rate, Proteinuria, and Other Markers* // Am. Fam. Physician., 2004; 70:109;
14. Levy J., Morgan J., Brown E., *Oxford Handbook of Dialysis* // 2001, Oxford University Press, 395 p.;
15. Maher J., *Replacement of Renal Function by Dialysis. A textbook of dialysis* // 1990, Kluwer Academic Publishers, 3-d edition, 1188 p.;
16. Tănase A., *Insuficiența renală cronică în „Medicină Internă”, volumul I* // Moldova, Chișinău, Balacron SRL, 2007, p. 645-662;
17. Tănase A., Bivol E., Cepoida P., *Boala cronică de rinichi: clasificarea și abordările noi în management* // Arta Medica, ediție specială, 2007, Materialele Conferinței științifice dedicate jubileului de 190 de ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican, Chișinău, 26.12.2007, pp. 249-253;
18. Tănase A., Rusnac T., *Maladiile nefro-urinare la copil* // Chișinău, 2001, pp.242-263;

19. Walser M., Thorpe B., *Coping with kidney disease: a 12-step treatment program to help you avoid dialysis* // USA, Hoboken, New Jersey, "John Wiley & Sons, Inc.", 2004, 217 p.;
20. Weir M.R., Dworkin L.D., *Antihypertensive drugs, dietary salt and renal protection: How long should you go and with which therapy?* // Am. J. Kidney Dis., 1998; 32: 1-22.;
21. Ursea N., *Tratat de Nefrologie* // Vol 1-2, București. 1994;
22. Ермоленко В.М., *Хронический гемодиализ* // Москва, Медицина, 1982, 277 стр.;
23. Николаев Ф.Ю., Милованов Ю.С., *Лечение почечной недостаточности* // Москва, 1999, 362 стр.;
24. Пилотович В.С., Соклаков В.И., *Хроническая почечная недостаточность: интеграция и дифференциация лечения* // Минск, 1993, 154 стр.;
25. Тареев Е.М., *Клиническая нефрология* // Москва, Медицина, 1983, I том, 459 стр.

CAPITOLUL IV

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ TERMINALĂ SUB DIALIZĂ

1. Introducere

- **Boala cronică de rinichi** (BCR) este definită ca o afecțiune renală care durează mai mult de 3 luni și se prezintă prin schimbările patologice renale structurale sau funcționale, asociate sau nu cu diminuarea filtrației glomerulare și manifestate prin simptomele clinice relevante sau schimbările patologice în urină, sânge sau rezultatele patologice ale investigațiilor imagistice. Alt criteriu independent al BCR este diminuarea susținută a filtrației glomerulare sub 60 ml/min/ 1,73 m² timp mai mult de 3 luni, indiferent de prezența patologiei renale.
- **Insuficiența renală cronică** (IRC) definește complexul de manifestări clinice și biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive și ireversibile a nefronilor, consecința finală a tuturor afecțiunilor renale cronice difuze. IRC este diagnosticată la pacienții cu filtrație glomerulară sub 60 ml/min/ 1,73 m² suprafață corporală.
- **Insuficiența renală cronică terminală** definește stadiul tardiv al insuficienței renale cronice în care, fără tratamentul de substituție al funcției renale, supraviețuirea pacientului este imposibilă. Astfel de pacienți au filtrație glomerulară (FG) sub 15 ml/min/ 1,73 m² suprafață corporală. Dacă filtrația glomerulară scade sub 5 ml/min, atunci starea pacientului se agravează rapid progresiv indiferent de metodele conservatoare aplicate. Acest indice servește drept indicație absolută pentru inițierea substituției funcției renale.
- **Substituția funcției renale** presupune aplicarea metodelor artificiale, care nu influențează cauza IRC terminale (ex. hemodializă, hemofiltrare și hemodiafiltrare, dializă peritoneală), și naturale, care sunt direcționate asupra factorului etiologic al IRC terminale (transplant renal izolat sau combinat).
- IRC terminală supusă tratamentului prin diferite metode de substituție artificială a funcției renale se numește **IRC sub dializă** și actualmente este considerată echivalentă cu BCR (KDOQI, 2002, ISN, 2005) stadiul V dialitică.

2. Abordarea actuală a problemei

- Insuficiența renală cronică terminală rezează o problemă medicală, socială și economică și necesită abordare multidimensională pentru soluționarea ei. Actualmente numărul pacienților, aflați la tratament de substituție a funcției renale depășește cifra de 2 mln de persoane pe plan global. Circa 2/3 din ei sunt tratați prin hemodializă, 10% - prin dializă peritoneală și aproximativ 1/4 supraviețuiesc datorită transplantului renal. Costul tratamentului adecvat la etapa actuală al pacientului dializat este foarte înalt și atinge 30.000-50.000 de dolari pe an în țările occidentale. Costul mai redus, de 2-3 ori, de tratament dialitic în țările în curs de dezvoltare și cele cu economie în tranziție se explică prin aplicare limitată a opțiunilor terapeutice existente în domeniu și este asociat cu înrăutățirea evidentă a calității vieții pacienților. Costul transplantului renal și terapiei imunosupresive este mai mic în comparație cu tratamentul prin dializă, dar implementarea mai largă a acestei modalități de substituție a funcției renale este limitată de deficitul de organe.
- Îmbătrânirea populației și ponderea în creștere a diabetului zaharat condiționează majorarea anuală cu 10-20% a numărului de pacienți cu IRC terminală, care necesită tratament de substituție a funcției renale. Astfel, este foarte importantă prevenirea dezvoltării și progresiei BCR, detaliat elucidată în capitolul respectiv.

- În Republica Moldova la începutul anului 2009 existau 366 de pacienți care urmau tratament de substituție a funcției renale în cele 7 Centre de Dializă, care sunt asigurate cu 72 de aparate de dializă. Pe parcursul anului 2008 au fost efectuate aproape 40.000 de ședințe de dezintoxicare. Majoritatea pacienților sunt tratați prin hemodializă. Pe parcursul anului substituția artificială a funcției renale a fost inițiată la 104 noi pacienți. Vârsta medie a pacienților este $44,6 \pm 13,5$ ani (M+DS), durata medie de aflare la dializă – $4,72 \pm 3,57$ ani. Din punct de vedere etiologic predomină glomerulonefrita ($\approx 50\%$) și pielonefrita cronică ($\approx 20\%$), urmate de nefropatiile ereditare și congenitale (în total $\approx 20\%$).

3. Prognosticul. Factorii de risc și profilaxia insuficienței renale cronice terminale și complicațiilor ei

3.1. Factorii și grupurile de risc sporit de dezvoltare și progresie a BCR

Grupele principale cu risc sporit al dezvoltării IRC terminale includ pacienții cu:

- Diabet zaharat, peste 15-25 de ani după debut;
- Hipertensiune arterială; gr. II-III, peste 10-20 de ani după debut;
- Glomerulonefrite cronice (peste 5-10 ani după debut) și rapid progresive (la distanța de 6-12 luni după debut);
- Nefrite tubulointerstițiale (inclusiv pielonefritele cronice) (la distanța peste 10-30 de ani după debut);
- Malformații congenitale ale sistemului uropoietic;
- Boli renale ereditare (ex. sindromul Alport, polichistoza renală autozomal-dominantă).

Patologiile mai rare cu risc sporit de dezvoltare a BCR sunt:

- Nefrolitiază;
- Neoplaziile renale;
- Traumatismul renal (gr. > II-III);
- Trombozele venoase și arteriale, emboliile arteriale renale (în special a vaselor magistrale).

Tabelul 42.

Factorii de risc pentru progresia BCR

Factorii de risc renali	Factorii de risc cardiaci	Factorii de risc generali
Diabet zaharat	Obezitate	Vârsta
HTA	Hiperlipidemie	Rasa (persoane de culoare)
Administrare îndelungată a AINS	Tabagism	Dieta cu conținut sporit de proteine

Notă: Printre factorii de risc identificați după o prelucrare statistică aprofundată a US Renal Data registry, **DZ**, **HTA** și **dislipidemiile** s-au demonstrat a fi cei mai importanți.

Factorii de risc letal la pacienții cu IRC terminală sub dializă:

- **Cauzele principale de letalitate:**
 - ✓ Complicații cardiovasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, infarctul acut de miocard, accidente cerebro-vasculare);
 - ✓ Complicații infecțioase generalizate (sepsis provocat de diferiți germeni bacterieni, inclusiv cei condiționat patogeni);
 - ✓ Procese neoplazice (adenocarcinom renal, cancerul colonului).

- **Factorii independenți de risc letal:**

- ✓ Dializă neadecvată (valorile Kt/V < 1,2-1,3, valorile raportului de reducere a ureei < 65-70%);
- ✓ Asociate cu dereglările metabolismului calciu-fosforic: hiperparatiroidism, hiperfosfatemie;
- ✓ Asociate cu dereglările aportului substanțelor plastice și energetice: malnutriție, nivelul de albumină plasmatică;
- ✓ Stare inflamatorie cronică (proteina C reactivă și alți reactanți ai inflamației).

- **Factorii convenționali de risc cardiovascular**

- Hipertensiunea arterială;
- Vârsta (femei ≥ 65 de ani, bărbați ≥ 55 de ani);
- Sexul masculin;
- Fumatul;
- Diabetul zaharat și dereglările toleranței la glucoză;
- Dislipidemiile (colesterol total > 6,1 mmol/l, nivelul sporit al colesterolului LDL, VLDL, nivelul redus al colesterolului HDL);
- Predispoziție genetică;
- Proteinurie, microalbuminurie;
- Păturile social-vulnerabile;
- Sedentarism;
- Nivelul sporit al fibrinogenului.

- **Factorii „neconvenționali” de risc cardiovascular în BCR:**

- Insuficiența renală cronică *per se*;
- Dereglările metabolismului fosfor-calcic (hiperfosfatemia, PTH-ul);
- Anemie;
- Stresul oxidativ (nivelul sporit al speciilor reactive de oxigen, hiperhomocistinemie);
- Stare cronică de inflamație (creșterea concentrației de fibrinogen, proteinei C-reactive și altor α-globuline (proteinele fazei acute de inflamație), TNF-α, IL-6, diminuarea concentrației de albumină și transferină). Ca factori contributivi sunt menționați infecțiile cronice virale (hepatitele B, C, D, herpes-infecția, infecția citomegalovirotică și cu virus Epstein-Barr);
- Afectarea endoteliului (sinteza diminuată de NO);
- Hiperactivitate simpatică.

- **Riscul sporit al complicațiilor infecțioase:**

- Nerespectarea regulilor de aseptică și antiseptică în timpul procedurilor de substituție a funcției renale;
- Administrare îndelungată a preparatelor imunosupresive;
- Accesul vascular prin cateter venos central (infecție de cateter, flebită, sepsis);
- Accesul peritoneal în dializă peritoneală (infecție de cateter, peritonită);
- Acțiunea imunosupresivă a uremiei *per se*;
- Acțiunea directă a procedurii de substituție a funcției renale (ex. acțiunea membranelor din filtrele de dializă).

Riscul sporit al complicațiilor neoplazice:

- Infecțiile virale cronice, asociate cu riscul sporit de malignizare (citomegalovirotică, herpes-infecția, infecția cu virus Epstein-Barr, infecțiile cronice virale hepatice B, C și D);
- Dezvoltarea stărilor patologice cu potențial de malignizare (ex. chisturi renale secundare multiple);
- Intoxicație uremică, eliminarea ureei și toxinelor uremice pe căile nefiziologice (intestin, piele).

3.2. Screening-ul IRC terminale în grupurile de risc

Grupurile de risc pentru exercitarea screening-ului regulat pentru depistarea timpurie a IRC terminale

- Starea arenală reprezintă indicație de inițiere urgentă a tratamentului de dializă;
- Pacienții cu boala cronică de rinichi, în special în stadiile avansate indiferent de cauză (III-V);
- Pacienții, care suferă de maladiile asociate cu risc înalt de dezvoltare a IRC terminale:
 - ✓ Glomerulonefrită rapid progresivă (ex. sindromul Goodpasture, în cadrul lupusului eritematos de sistem, vasculitelor de sistem etc.);
 - ✓ Nefropatia diabetică, stadiul III-IV Mogensen;
 - ✓ IRA, st. III după AKIN (2005) sau clasele F, L, E după RIFLE (2003);
- Stare după nefrectomie (ex. urolitiază, traumatism renal etc.) asociată cu nefropatia complicată cu IRC a rinichiului restant;
- Malformațiile congenitale (ex. aplazia renală, hipoplazia renală, obstrucție cu hidronefroză afuncțională) asociată cu nefropatia complicată cu IRC a rinichiului controlateral;
- Pacienții cu factori multipli de risc $\geq (3)$ de progresie a BCR (tabelul 42), în special cu complianța scăzută la măsurile preventive și terapeutice recomandate.

Screening-ul în grupurile de risc: principiile de management:

- Valoarea principală a screening-ului constă în determinarea nivelului creatininei plasmatică cu calcularea filtrației glomerulare (sau determinarea ei directă în proba Reberg);
- Suplimentar este evaluată prezența semnelor de uremie;
- La pacienții cu BCR stadiul III se recomandă testarea creatininei plasmatică cel puțin o dată la 6 luni;
- La pacienții cu BCR stadiul IV se recomandă testarea creatininei plasmatică o dată la 3 luni;
- La pacienții cu nefropatii rapid progresive sau cu risc înalt de dezvoltare a IRC terminale se recomandă testarea creatininei plasmatică cel puțin o dată pe lună sau mai des până la stabilizarea procesului patologic renal. După stabilizarea procesului patologic screening-ul se efectuează ca în BCR stadiul III sau IV;
- La pacienții cu BCR stadiul V creatinina plasmatică se determină lunar sau o dată în 2 săptămâni cu aprecierea filtrației glomerulare după formula Cockcroft-Gault (filtrație glomerulară ≤ 5 ml/min reprezintă indicație absolută). La pacienții cu filtrația glomerulară 5-15 ml/min sunt evaluate semnele clinice sugestive (intoxicație uremică, hipervolemie, dereglările biochimice respective) pentru inițierea tratamentului de substituție a funcției renale.

3.3. Profilaxia IRC terminale

Profilaxia primară a IRC terminale:

- Evidențierea pacienților din grupurile de risc (*subcapitolul 3.1. și 3.2.*) și diagnosticare timpurie a patologiei renale;
- Informarea pacienților privind riscul sporit de dezvoltare a IRC cu stimularea adresării după consultația medicului-nefrolog cu eficientizarea măsurilor terapeutice aplicate: tratamentul precoce etiologic (dacă există) și patogenetic al maladiilor renale și de sistem, evitarea acutizărilor lor;
- Combaterea factorilor modificabili de risc al dezvoltării și progresiei IRC (*subcapitolul 3.1*);
- Utilizarea tehnicilor nefroprotecției (*tabelul 26*);
- La pacienții cu IRC deja instalată este importantă evitarea suprarăcelor și a infecțiilor intercurente, respectarea dietei și regimului hidric, evitarea supraefortului fizic și emoțional.

Tabelul 43.

Strategiile nefroprotecției în boala cronică de rinichi

Metodele	Conținut
Nemedicamentoase	<ul style="list-style-type: none">• Dietă hiposodată• Abandonarea fumatului• Normalizarea ponderală• Compensarea dereglărilor metabolismului glucidic• Corecția dietetică a hiperuricemiei• Limitarea sau excluderea administrării medicamentelor nefrotoxice
Medicamentoase	<ul style="list-style-type: none">• Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei• Blocanți ai receptorilor angiotensinei II• Blocanți ai canalelor de calciu (nedehipiridinice)• Statine

Profilaxia secundară în IRC terminală: aspecte generale:

- Inițierea sau continuarea tratamentului etiologic și patogenetic, medicamentos, nemedicamentos și chirurgical individualizat cu prevenirea dezvoltării sau ameliorarea evoluției complicațiilor IRC terminale, complicațiilor tratamentului de substituție renală și a maladiilor asociate;
- Tratamentul adecvat de suport al funcției renale (antianemic, controlul asupra modificărilor metabolismului fosfor-calcic, antihipertensiv) începând cu IRC avansată predialitică;
- Selectarea individualizată a metodei de substituție a funcției renale și aplicarea ei la pacienți cu IRC terminală încă compensată.

Profilaxia diminuării diurezei restante

- **Importanța:** Păstrarea diurezei restante ameliorează managementul pacientului și este asociată cu prognostic favorabil;
- Se recomandă continuarea tratamentului etiopatogenetic al patologiei de bază, ajustat ținând cont de funcția renală și metoda de substituție a funcției renale aplicată;
- La pacienții tratați prin dializă peritoneală diureza restantă scade mai încet în comparație cu bolnavii tratați prin hemodializă. Însă, la distanță de 2,5 ani circa la 50% din pacienții la dializă peritoneală se dezvoltă anurie;
- Se recomandă evitarea sau limitarea utilizării medicamentelor potențial nefrotoxice;
- Administrarea diureticelor de ansă în doze majore (ex. Furosemid 250-500 mg i.v./zi) sporește momentan diureza, dar nu influențează rata de scădere a funcției glomerulare.

4. Clasificare

Tabelul 44.

Clasificarea Bolii Cronice de Rinichi (K/DOQI, 2002, și ISN, 2005)

Stadiul	Descrierea	Filtrația glomerulară, ml/min/1.73 m ²	Management
	Riscul sporit	≥ 90 (BCR asociată cu factorii de risc)	Screening Atenuarea factorilor de risc al BCR
1.	Leziunea renală cu FG normală sau sporită	≥ 90	Diagnosticul și tratamentul suferințelor asociate, încetinirea progresiei BCR, reducerea riscului
2.	Leziunea renală cu FG ușor scăzută	60-89	Monitorizarea progresiei BCR
3.	Leziunea renală cu FG moderat scăzută	30-59	Evaluarea și tratamentul complicațiilor
4.	Leziunea renală cu FG semnificativ scăzută	15-29	Pregătirea pentru transplant renal
5.	Insuficiența renală	< 15 (sau la dializă)	Terapia de substituție a funcției renale (la prezența uremiei)

5. Etiologie

Risc sporit al dezvoltării IRC terminale prezintă grupurile de pacienți cu:

- Diabet zaharat
- Hipertensiune arterială
- Glomerulonefrite cronice și rapid progresive
- Nefrite tubulointerstițiale (inclusiv pielonefrite cronice)
- Malformații congenitale ale sistemului uropoietic
- Boli renale ereditare (ex. sindromul Alport, polichistoza renală autozomal-dominantă)

Patologiile mai rare cu risc sporit de dezvoltare a BCR sunt:

- Neoplaziile renale
- Nefrolitiază
- Traumatismul renal
- Trombozele venoase și arteriale, emboliile arteriale renale

6. Patogeneză

Mecanismele patogenetice la pacienții cu insuficiență renală

- **Dereglările echilibrului hidro-electrolitic:**
 - ✓ Acumulare de sodiu și hiperhidratație secundară cu creșterea volumului de lichid. Clinic se manifestă prin hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, edem periferice și efuziuni intracavitare.
 - ✓ Hiperkaliemie;
 - ✓ Hiperfosfatemie;
 - ✓ Hipermagneziemie.
- **Dereglările echilibrului acido-bazic:**
 - ✓ Acidoza metabolică.

- **Dereglările sintezei, scindării și excreției hormonale și altor substanțe biologice active la nivel renal:**
 - ✓ Diminuarea scindării insulinei cu modificări secundare ale metabolismului glucidic și lipidic;
 - ✓ Dezvoltarea anemiei renoprive secundar deficitului de sinteză a eritropoietinei;
 - ✓ Facilitarea creșterii valorilor tensionale prin activarea sistemului de renină-angiotensină-aldosteron, diminuării eliminării/scindării de vasopresină și reducerea sintezei prostaglandinelor;
 - ✓ Lipsa hidroxilării vitaminei D condiționează dezvoltarea dereglărilor metabolismului fosfocalcic și osteodistrofiei renale, mediate inclusiv prin creșterea sintezei de parathormon;
 - ✓ Sporirea nivelului de prolactină și de hormon luteinizant, reducerea a nivelului testosteronului sunt traduse clinic în tulburări ale sferei sexuale și reproductive;
 - ✓ Creșterea nivelului de hormoni intestinali cu alterarea funcțiilor tractului gastrointestinal și dezvoltarea gastroenteropatiei uremice;
 - ✓ Dereglările de sinteză a oxidului nitric, prostaglandinelor și endotelinei contribuie la dezvoltarea unei stări procoagulante.
- **Dereglările funcției renale excretorii:**
 - ✓ Acumularea toxinelor uremice: ureea, creatinina etc. cu dezvoltarea intoxicației cronice și dereglărilor metabolice;
 - ✓ Creșterea nivelului de molecule medii contribuie la dezvoltarea sindromului de inflamație cronică generalizată (citokinele), apariția polineuropatiei uremice și manifestarea encefalopatiei uremice;
 - ✓ Majorarea nivelului de substanțe macromoleculare dereglează răspunsul imun (ex. acumularea proteinelor glicozilate), afectează transportul de hormoni și de substanțe biologice active, provoacă depozitarea lor în țesuturi (ex. amiloidoza secundară acumulării de β 2-microglobulină);
 - ✓ Acumularea altor substanțe cu potențial patogen: ex. acid uric (gota secundară);
 - ✓ Excreție anomală extrarenală a resturilor metabolice cu dezvoltarea modificărilor inflamatorii și distrofice la nivelul mucoaselor și pielii.
- **Procesele patologice complexe secundare insuficienței renale:**
 - ✓ Stare de inflamație cronică generalizată și deficitul de antioxidanți;
 - ✓ Ateroscleroza accelerată;
 - ✓ Deficitul imunității specifice (celulare și umorale) și nespecifice;
 - ✓ Dereglarea generalizată a proceselor de proliferare, apoptoză, hipertrofie/hiperplazie, sintezei matricei extracelulare cu tendința de dezvoltare a modificărilor distrofice în majoritatea organelor și sistemelor;
 - ✓ Reducerea metabolismului bazal;
 - ✓ Hiperatabolismul.

Din punct de vedere patogenetic în progresia și dezvoltarea complicațiilor insuficienței renale este important de menționat capacitatea modificărilor patologice inițiale de a forma cercul vicios autosusținut cu avansarea lor în dinamică, precum și tendința de condiționare a altor cercuri vicioase. Ex.: Anemia renoprivă contribuie la aportul redus de oxigen la nivelul interstițiului renal cu dezvoltarea fibrozei locale și apoptoza progresivă a celulelor, care sintetizează eritropoietină cu agravarea consecutivă a anemiei. De asemenea, compensarea nivelului redus de oxigen la periferie, cauzat de anemie, contribuie la creșterea presiunii de perfuzie și HTA, care, la rândul ei, accelerează evoluția nefropatiei.

7. Morfopatologie

Pentru insuficiența renală cronică terminală este caracteristică afectarea poliorganică și polisistemică. Practic în toate organele și sistemele se dezvoltă procesele distrofice și activează apoptoza. Suplimentar la modificările patologice cauzate de insuficiența renală (ex. glomerulonefrita cronică cu nefroscleroză) și complicațiile ei (ex. accident cerebral vascular provocat de HTA nefrogenă) se adaugă cele condiționate de maladiile extrarenale (ex. diabetul zaharat). De asemenea, tratamentul medicamentos și metodele de substituție a funcției renale modifică la rândul lor tabloul morfopatologic (ex. trombocitopenie cu hemoragii secundare în urma administrării heparinei nefracționate).

În continuare vă prezentăm modificările morfopatologice principale în funcție de sistemul afectat.

- **Sistemul uropoietic:**
Modificările patologice sunt caracterstice pentru nefropatia în cauză. În general, se dezvoltă nefroscleroza cu un număr limitat de nefroni funcționali.
- **Sistemul cardiovascular:**
Hipertrofia ventriculului stâng, pericardita uremică, ateroscleroza precoce a arterelor mari, modificări în miocard cauzate de cardiopatia ischemică.
- **Endoteliu vascular:**
Ateroscleroza avansată, precoce, inclusiv cu afectarea patului microvascular.
- **Sistemul de hematopoeză:**
Anemie normocromă normocitară în sângele periferic, micșorarea numărului de normoblaști și eritrocite tinere în măduva osoasă roșie.
- **Sistemul nervos:**
Modificările în uremie sunt nespecifice, majoritatea fiind cauzate de HTA și ateroscleroză.
- **Sistemul respirator:**
Efuziuni pleurale. Mai des ca în populația generală se înregistrează bronșita cronică.
- **Sistemul hepatobiliar:**
Este frecventă asocierea cu infecțiile cronice virale hepatice B și C cu dezvoltarea hepatitei și cirozei virale.
- **Sistemul endocrin:**
Pe fundalul modificărilor distrofice la nivelul majorității glandelor endocrine la o parte din pacienți se atestă hiperplazia paratiroidelor.
- **Tractul gastrointestinal:**
Gastrita/ enterita/ colita cronică. Angiodisplazia mucoasei TGI. Mai frecvent ca în populația generală se atestă ulcerele peptice gastrice/ duodenale și neoplaziile colonului.
- **Aparatul osteoarticular și muscular:**
Osteoporoza generalizată. Fracturi patologice. Boala osoasă adinamică. Dezvoltarea accelerată a osteoartrozei cu afectarea coloanei vertebrale și articulațiilor periferice.
- **Sistemul reproductiv:**
Hipogonadism la ambele sexe, la bărbați – și ginecomastia.
- **Sistemul imun:**
Semnele morfopatologice ale infecțiilor virale cronice (herpesvirus, citomegalovirus, virusul Epstein-Barr), modificările patologice caracteristice infecțiilor virale și bacteriene acute.
- **Mucoasele și tegumentele:**
Modificări distrofice și cronice inflamatorii la nivelul mucoaselor și tegumentelor. Incluziuni de caleiu în piele și mușchi la pacienți cu hiperparatiroidic.

8. Tabloul clinic al IRC terminale

8.1. Manifestările clinice ale IRC terminale

Acuzele:

- **Statusul general:** pierdere în greutate, malnutriție;
- **Sindromul anemic:** slăbiciune generală, fatigabilitate sporită, performanță de muncă scăzută, sensibilitate sporită la frig;
- **Patologia cardiovasculară:** cefalee preponderent occipitală și dureri precardiace asociate cu creșteri ale valorilor tensionale, astmul cardiac nocturn paroxistic, dureri de tip stenocardie la efort fizic (CPI), dureri compresive precardiace la schimbarea poziției (pericardită);
- **Statusul volemic:**
 - ✓ Hipovolemie intravasculară: sete, xerostomie, oligurie, pierderi hidrice extrarenale excesive în antecedente (poliurie, diaree, hipertranspirații);
 - ✓ Hipervolemie intravasculară: edeme periferice, creștere ponderală, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă;
- **Afectarea sistemului respirator:** dispnee, tuse cu eliminări ne semnificative sau fără eliminări;
- **Afectarea TGI:** hipo- sau anorexie, disfație, greață, vomă, diaree, constipații;
- **Afectarea aparatului osteoarticulară:** osalgii, mialgii, artralgii care sunt agravate la efort, apariția calcinozei metastatice a țesuturilor moi;
- **Afectarea sistemului nervos:** iritabilitate sporită, imposibilitatea concentrației, prurit, parestezii, nevralgii, dereglări de cunoștință, defectul cognitiv;
- **Afectarea sistemului reno-urinar:** oligurie (uncori anurie) sau poliurie, nocturie, urină slab colorată; rar – sindromul algic lombar, macrohematurie. După începutul substituției artificiale a funcției renale volumul urinei se micșorează progresiv, diureza restantă atinge 100-150 ml/zi la 6-12 luni și practic dispare la 2-3 ani în caz de tratament prin hemodializă, cel mai mult diureza restantă persistă la pacienți cu polichistoză renală.
- Acuzele specifice patologiei de bază și complicațiilor ei.

Anamnesticul:

- Informație despre o patologie renală preexistentă, izolată sau în cadrul unei maladii de sistem; debutul și evoluția maladiei, în special apariția hipertensiunii arteriale, proteinuriei și dezvoltarea insuficienței renale cronice, prezența factorilor de risc.

Examenul clinic:

- **Manifestările maladiei de bază cu afectare renală primară** (ex. pielonefrită, glomerulonefritele primare, nefrolitiază etc.) **sau secundară** (ex. nefropatie diabetică în cadrul diabetului zaharat, nefropatiile în cadrul suferințelor nefrologice de sistem etc.);
- **Evaluarea factorilor ce pot agrava evoluția IRC terminale** (prezența și evoluția diurezei restante, hipo- sau hipervolemie, complicații cardiovasculare, malnutriție etc.);
- **Diagnosticarea severității sindromului uremic** (asterix, convulsii, dereglările conștiinței, grețuri, vomă, pericardită uremică etc.).
- **Aprecierea clinică a statusului volemic** („evoluția masei uscate”, semne de exicoză, edeme tegumentare și efuziunile în cavitățile corpului, FCC, Ps, TA, etc.).

- Monitorizarea dinamică a dezvoltării și evoluției complicațiilor eventuale ale IRC terminale sub dializă (*tabelul 47*) și complicațiilor caracteristice pentru diferite metode de substituție a funcției renale (*tabelele 50 și 51*) (*subcapitolele 8.2. și 8.3*);
- **Evaluarea statusului nutrițional** (aportul de proteină, potasiu, calciu și fosfați, sare de bucătărie, aportul hidric și caloric, necesitatea inițierii, continuării sau suspendării alimentației enterale sau parenterale);
- **Revizuirea medicamentelor administrate** (adăugarea medicației preventive, patogenetice și simptomatice, suspendarea celor neesențiale, ajustarea dozei sau intervalelor de administrare).

Evaluarea statusului nutrițional al pacientului dializat:

- Inițial se determină o dată la 2-4 săptămâni;
- După stabilizarea indicilor monitorizarea lor se efectuează o dată la 3 luni;
- Indicii utilizați în evaluarea statusului nutrițional al pacientului:
 - ✓ Antropometria (masă corporală, înălțime);
 - ✓ Calcularea IMC;
 - ✓ Nivelul albuminei plasmaticice;
 - ✓ Nivelul transferinei plasmaticice;
 - ✓ Calcularea aportului proteic;
 - ✓ Calcularea aportului caloric;
 - ✓ Indicii sunt normalizați pe masa uscată a pacientului.

Evaluarea masei uscate a pacientului dializat:

- **Masa uscată este definită ca ponderea minimă a pacientului la sfârșitul ședinței de dializă, pe care el/ea îl poate suporta fără a manifesta semne clinice de hipovolemie, în special ale hipotensiunii arteriale;**
- Masa uscată astfel este inferioară masei fiziologice a pacientului, oferind posibilitate de toleranță mărită față de aportul relativ sporit de lichid în perioada interdialitică;
- Tehnicile utilizate pentru evaluarea obiectivă a masei uscate (după ședința de dializă):
 - ✓ Examinările de laborator: concentrația serică a peptidei natriuretice sau a guanozinmonofosfatului ciclic;
 - ✓ Măsurarea ecografică a diametrului venei cave inferioare;
 - ✓ Analiza bioimpedanței.
- Tehnicile utilizate pentru evaluarea obiectivă a masei uscate (în timpul ședinței de dializă):
 - ✓ Calcularea hematocritului (metodă optică sau cu ajutorul bioimpedanței);
 - ✓ Concentrația totală de proteine (cu ajutorul ultrasunetului).

Calitatea a vieții pacientului cu IRC terminală sub dializă

- **Evaluarea calității vieții cuprinde:**
 - ✓ **Starea sănătății:** tabloul clinic, rezultatele investigațiilor instrumentale și de laborator, evoluția lor, decesul pacientului (în studii clinice),
 - ✓ **Statusul funcțional:** fizic, mental, social și rolurile sociale ,
 - ✓ **Bunăstarea generală:** raportul energie/fatigabilitate, prezența și severitatea sindromului algic, autoevaluarea stării de sănătate și satisfacție generală de viață.
- Datele privind calitatea vieții pacientului sunt colectate prin *interviuearea lui directă*. În aprecierea calității vieții pacienților renali sunt utilizate diferite **instrumente diagnostice**, dar expres sunt **recomandate**:

- ✓ Dartmouth COOP Charts,
- ✓ Duke Health Profile/ Duke Severity of Illness (DUKE/DUSOI),
- ✓ Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)
- ✓ Kidney Disease Quality of Life (KDQOL).
- Calitatea vieții pacienților trebuie să fie determinată inițial și în continuare monitorizată regulat cu ajutorul a unui și aceluiași instrument. Perioada de reevaluare (luni) = FG/10, sau la orice agravare a simptomatologiei înregistrate;
- În caz de înrăutățirea calității vieții se recomandă intervenții dietetice, terapeutice sau psihoterapeutice, de ordin social sau ocupațional, pentru a preveni agravarea lor în dinamică.

Calitate a vieții pacientului cu IRC terminală sub dializă

- Depresia majoră este diagnosticată atunci când timp de cel puțin 2 săptămâni pacientul raportează cel puțin 5 din următoarele probleme:
 - ✓ Se simte depresiv marea parte a zilei;
 - ✓ Reducerea interesului față de viață sau satisfacției de majoritatea activităților din timpul zilei;
 - ✓ Dereglări ale poftei de mâncare, creștere sau scădere ponderală bruscă;
 - ✓ Dereglări ale somnului, inclusiv insomnia sau hipersomnia;
 - ✓ Retardul reacțiilor psiho-motorici;
 - ✓ Fatigabilitate sporită;
 - ✓ Simțul exagerat de vină;
 - ✓ Reducerea concentrației;
 - ✓ Idei recurente de suicid (cel mai specific criteriu).

8.2. Manifestările instrumentale și de laborator ale IRC terminale

Fiecare pacient cu IRC terminală sub dializă necesită determinarea obligatorie a K⁺, creatininei și ureei suplimentar la alte examinări în caz de orice spitalizare.

Cercetările de laborator ale urinei sunt efectuate inițial, în timpul evaluării primare a IRC terminale înainte de implementarea diferitor metode de substituție a funcției renale, iar în continuare – în caz de eventuală acutizare a maladiilor sistemului uropoietic la pacienții cu funcție renală reziduală suficientă (diureza > 100 ml).

Analiza generală de urină

- Sedimentul urinar normal sau microhematurie/leucociturie ne semnificativă: pielonefrită cronică în remisiune, glomerulonefrită cronică (forme oligosimptomatice);
- Hematurie: glomerulonefrită cronică, glomerulonefrită rapid progresivă, nefrolitiază;
- Cilindri granuloși: necroză tubulară, vasculite, glomerulonefrite, nefrită interstițială;
- Cilindri eritrocitari: glomerulonefrite, vasculite, HTA malignă, nefrită interstițială cronică în acutizare sau acută;
- Cilindri leucocitari: pielonefrită cronică, glomerulonefrită (obligator în asociere cu hematurie și cilindrii eritrocitari), rareori – hemoblastoze;
- Cristalurie cu urați: nefropatie gutoasă, aportul sporit de proteine, sindromul de liză tumorală;
- Cristalurie cu oxalat de calciu: dietă specifică;
- Amilază: pancreatită acută sau cronică în acutizare;
- Corpuri cetonici, glicozurie: diabet zaharat;
- Urobilinurie: sindromul icteric.

Proba Neciporenko

- Cuantificarea hematiilor, leucocitelor și cilindrilor în urină, este mai corectă și reproductibilă, decât simplul sumar de urină.

Proteinuria nictemerală

- Proteinurie masivă ≥ 3 g/zi (+ lipidurie) (sindromul nefrotic); proteinurie 1- 3 g/zi (mai des în glomerulonefrite); proteinurie < 1 g/zi (majoritatea cazurilor de IRC avansată).

Filtrația glomerulară

- Se determină în baza clearance-ului de creatinină și de uree. Oferă posibilitatea de a determina gradul de afectare al funcției de filtrație (în prezența diurezei nictemerale cel puțin 500 ml). Este importantă în evaluarea caracterului adecvat/ neadecvat al dializei.

Proba Zimnițki

- Oferă posibilitatea de a compara volumului de diureză diurnă și nocturnă (confirmare obiectivă a nicturiei), precum și a determina diminuarea persistentă a densității relative a urinei (confirmare hipoizostenuriei);
- Utilitatea acestui examen este limitată la pacienții cu IRC terminală, rezultatele lui confirmă afectarea funcției tubulare în cadrul nefropatiei.

Analiza generală de sânge

- Eozinofilie: stări alergice;
- Leucocitoză, în special cu deviere spre stânga: infecții bacteriene, necroză;
- Celule plasmaticice și granulație toxică: intoxicație severă, sepsis;
- Limfocitoză, monocitoză: infecții virale acute sau cronice în acutizare, tuberculoză;
- Celule blastice: hemoblastoze;
- Creșterea VSH: proces inflamator, tumoral sau necrotic.

Examinări biochimice ale sângelui

- Creatinina, ureea: severitatea sindromului uremic, caracterul adecvat/neadecvat al dializei, riscul sindromului de dezechilibru;
- Sodiu, potasiu, calciul (total și ionizat), fosfații, magneziul, clorul: gradul dezechilibrului electrolitic, cauzat de IRC. Ajustarea tratamentului antihipertensiv, prevenirea hipo- și hipertensiunii intra- și interdialitice (modificările de Na⁺). Indicație pentru dializă de urgență (hiperkaliemie). Necesitatea ajustării tratamentului.
- Glicemia, inclusiv profilul glicemic și hemoglobina glicozilată la necesitate: diabetul zaharat;
- Bilirubina (directă, indirectă, totală), fosfatasa alcalină: sindromul icteric;
- ALT, AST: sindromul citolizei hepatice;
- Amilaza, lipaza: pancreatită;
- Parathormon: metabolismul calciu-fosforic;
- Fierul seric, transferină, feritină: evaluare complexă a anemiei la pacientul dializat;
- Albumină: evaluarea statusului nutrițional;
- LDH, GGTP: afecțiunile hepatice;
- Lipidogramă (inclusiv trigliceridele, colesterolul total, colesterolul-LDL, -VLDL, -HDL): dislipidemii și riscul cardiovascular;

- Creatinfosfokinaza (inclusiv fracțiile MM, MB și BB), troponina cardiacă: infarctul miocardic acut;
- Acidul uric: citoliză, gută, dializă neadecvată.

Problema interpretării unor indici de laborator patologice modificați la pacienții dializați

- Medicul-curant al pacientului dializat trebuie să fie la curent privind posibilitatea de determinare a valorilor crescute a mai multor enzime în serul pacienților dializați în absența condiției patologice cauzale;
- Creșterea acestor enzime în serul pacientului dializat este legată de diminuarea scindării și eliminării lor în IRC terminală, precum și de sinteza crescută în condiții de uremie;
- De obicei, majorarea nivelului de enzimă în ser este nesemnificativă, până la 50%, în cazuri rare până la 2-3 ori;
- Condițiile patologice care cel mai frecvent trebuie să fie excluse cuprind: infarctul acut de miocard, afecțiunile acute ale sistemului hepatobiliar și pancreatita acută;
- Diagnosticul diferențial este îngreunat de evoluția uneori oligosimptomatică a acestor afecțiuni la pacienți dializați, precum și din cauza suprapunerii complicațiilor IRC terminale;
- Cheia diagnosticului diferențial reușit include: elevare moderată a enzimelor, lipsa tabloului clinic și schimbării altor indici paraclinici, precum și a dinamicii lor corespunzătoare, care sunt specifice afecțiunii suspectate.

Tabelul 45.

Frecvența determinării valorilor sporite ale enzimelor în ser la pacienții dializați

Condiție patologică, asociată cu sporirea nivelului de enzimă la pacienții fără IRC	Enzima crescută la contingentul dializat	Frecvența valorilor sporite ale enzimei la contingentul dializat (% pacienților)
Infarctul acut de miocard	Creatinkinaza totală	10-50%
	Creatinkinază, fracția MM	până la 40%
	Creatinkinază, fracția MB	3-30%
	Troponină cardiacă, fracția T	până la 70%
	Troponină cardiacă, fracția I	până la 10%
	Lactatdehidrogenază	până la 35%
	Aspartataminotransferază	10-90%
Afecțiunile sistemului hepatobiliar	Fosfataza alcalină, totală	până la 50%
	Fosfataza alcalină, fracție intestinală	≈ 50%
	Fosfataza alcalină, fracție osoasă	≈ 50%
	Glutamyltranspeptidază	10-15%
Afecțiunile pancreasului	Amilază	≈ 50%
	Lipază	≈ 50%
	Tripsină	100%
	Elastază	până la 40%
	Fosfolipază A ₂	100%

Examinările imunologice

- HbsAg, anti-HbsAg (HBV), anti-HCV, anti-HbC IgG+M, anti-HDV: patologia hepatică;
- Analiza SIDA;

- Reacția MRS: lues;
- Rh și grupa de sânge ABO (este recomandat și MNSs): transfuziile componentelor sângelui;
- Proteinogramă desfășurată: severitatea și caracterul procesului patologic;
- Complexe imune circulante, populațiile limfocitare (determinate cu ajutorul anticorpilor monoclonali), IgG, IgM, IgA, IgE în sânge, activitatea hemolitică a complementului (CH-50), ASL-O, factorul reumatoid, acizi sialici, PCR, LE celule, anti-ADN (uni- și dubluatenar), cANCA, pANCA: precizarea diagnosticului etiologic și evoluției maladiei de sistem. Se efectuează după consultația reumatologului.

Coagulograma

- Obligatorii: protrombină (este recomandat INR), fibrinogen;
- Facultativi (se efectuează la necesitate): timpul coagulării, activitatea fibrinolitică, TCR, timpul trombinic, testul cu sulfat de protamină/etanol pentru determinarea produselor de degradare a fibrinogenului (diagnosticul sindromului CID și pentru controlul administrării anticoagulanților în cadrul dializei).

Determinarea echilibrului acido-bazic

- Necesitățile de compensare a dereglărilor metabolice;
- Acidoza cu $\text{pH} \leq 7,2$ poate servi indicație pentru SR de urgență;
- Evaluarea caracterului adecvat / neadecvat al substituției funcției renale.

Oxigenarea sângelui și lactatul seric

- Sunt obligatorii în șoc, indiferent de etiologia lui, pentru caracterizarea nivelului de perfuzie tisulară.

Examinările culturale

- Urocultura, hemocultura, însămânțarea din alte țesuturi și lichide biologice (infecții primare și secundare). Se efectuează cu determinarea obligatorie a antibiosensibilității;
- La necesitate (după consultația specialiștilor respectivi):
 - ✓ Helminții în mase fecale;
 - ✓ BK prin flotație și prin PCR;
 - ✓ Cercetarea disbacteriozei intestinale;
 - ✓ Evaluarea disbacteriozei vaginale;
 - ✓ Alte examinări culturale și microscopice (ex. plasmodium malariae).

EKG

- Complicațiile cardiovasculare: infarctul miocardic acut, CPI, blocul AV complet, aritmiile.
- Dereglările electrolitice: hiperkaliemia.

USG renală și a căilor urinare, USG abdominală

- Dimensiunile renale, grosimea parenchimului renal, starea sistemului calice-bazinet, structurile anatomice suplimentare (calculi, cheaguri de sânge, tumoarea, strictura etc.) caracteristica organelor abdominale.

Examenul Doppler vascular, EcoCG, alte examinări USG

- Dereglările fluxului sangvin, caracteristica dimensională și funcțională a cordului și altor organe investigate.

Abordarea utilizării ecografiei este prezentată detaliat în *tabelul 46*.

Radiografia/MRF toracică

- Complicațiile cardiorespiratorii (ex. pericardita, pleurezia, pneumonia, hemoragia pulmonară, embolism pulmonar).

IRM și/ sau CT, eventual cu contrast

- Eventuală prezența formațiunii de volum cu diferite localizări, unor complicații ca accident cerebro-vascular etc.

Tabelul 46.

Aplicările ultrasonografiei la pacienți dializați

Modalitate de cercetare	Indicații	Scopul	Acțiuni recomandate
Ultrasonografia renală	Se efectuează anual. Suspecție la o formațiune de volum: o dată în 4-6 luni	Depistarea precoce a formațiunilor renale de volum (cancer renal) și chisturilor renale secundare	Nefrectomie cu evaluare dinamică în caz de formațiune renală de volum
Ultrasonografia abdominală	Se efectuează anual sau în situații de urgență; la necesitate: diametrul VCI	Evaluarea și monitorizarea modificărilor patologice ale organelor abdominale; evaluarea statusului volemic	Ajustarea managementului cu ameliorarea ulterioară a calității vieții
Ecocardiografia	Se efectuează anual sau în situații de urgență	Evaluarea și monitorizarea cardiopatiei uremice (funcția diastolică, sistolică, dilatarea cavităților cordului, pericardita și valvulopatiile)	Tratamentul cardiomiopatiei uremice și disfuncției diastolice – IECA, BRA II, BAB, BCC, diuretice
Ultrasonografia oaselor	Se efectuează anual – facultativ (la copii – obligatoriu)	Evaluare și monitorizare a gradului de compensare al modificărilor în metabolismul fosfo-calcic	Administrarea preparatelor de calciu și vitamina D activată
Ultrasonografia arterelor magistrale	Se efectuează anual (la vârsta ≥ 60 de ani, în dislipidemii, în DZ, sub tratament imunosupresiv îndelungat – obligatoriu)	Evaluare și monitorizare a modificărilor: grosimea intimei, mediei arteriale, prezența plăcilor aterosclerotice, anevrismelor, disecției eventuale a peretelui arterial	Promovarea mai insistentă a modificărilor stilului de viață, tratamentul antiaterosclerotic (după testarea lipidelor plasmatice), ajustarea tratamentului patologiei de bază
USG structurilor periarticulare	Se efectuează anual la pacienți cu acuze caracteristice	Evaluarea dezvoltării amiloidozei secundare dializei	Individualizarea managementului
Dopplerografia FAV	Cartarea Doppler inițială, săptămânal, apoi lunar	Monitorizarea funcționării și eventualelor complicații ale FAV	Normalizarea accesului pentru dializă

Complicațiile insuficienței renale cronice terminale

Grupa de complicații	Complicații
Cardiovasculare	Ateroscleroză generalizată, boală coronariană, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar, pericardită uremică, calcificările vasculare și cardiace
Infecțioase	Infecții bacteriene recurente, infecții cu germeni condiționat patogeni, reactivarea și persistența infecțiilor virale cronice
Neoplazice	Carcinom renal, cancer gastric și de colon
Renale	Chisturi renale secundare
Osteoarticulare	Osteodistrofie renală (forma sclerotică și osteoporotică), fracturile patologice (vertebrale compresive, colului femural etc.)
Gastrointestinale	Gastroduodenită uremică, ulcer gastric, ulcer duodenal, anemie B ₁₂ -deficitară, anemie fier-deficitară, anemie folat-deficitară
Neurologice	Encefalopatie uremică, sindromul Pickwick
Hematologice	Anemie renoprivă, leucopenie, imunodeficiență secundară
Endocrine	Hiperparatiroidoză, diminuarea sintezei de eritropoietină, prostaciclină, dereglările scindării de insulină, hipotireoză, diminuarea acțiunii somatotropinei
Metabolice	Hipocalcemie, hiperfosfatemie, hiperkaliemie, hipernatriemie, hipermagneziemie
Tegumentare	Dermatită uremică

Tabelul 48.

Clasificarea tensiunii arteriale și HTA (OMS, 1999)

Categorie	TA sistolică, mmHg	TA diastolică, mmHg
TA optimă	< 120	< 80
TA normală	< 130	< 85
TA normală sporită	130-139	85-89
HTA gr. I (ușoară)	140-159	90-99
HTA gr. II (moderată)	160-179	100-109
HTA gr. I (severă)	≥ 180	≥ 110

Notă: Atât pentru HTA esențială, cât și pentru cea secundară se utilizează una și aceeași clasificare. În caz de valori tensionale care se referă la diferite categorii, este selectată categoria mai gravă. La pacienții cu valorile TA sistolice ≥ 140 mmHg în caz de valori ale TA diastolice < 90 mmHg este diagnosticată HTA sistolică izolată, care se clasifică după grade ca și alte forme de HTA.

Clasificarea anemiei

- Hemoglobina normală:
 - ✓ 115-120 g/l la femei (indiferent de vârstă) și la bărbați în vârstă ≥ 70 de ani;
 - ✓ 135 g/l la bărbați în vârstă < 70 de ani.
- Anemie gr. I: Hemoglobină 90-120 g/l;
- Anemie gr. II: Hemoglobină 70-90 g/l;
- Anemie gr. III: Hemoglobină < 70 g/l.

Notă: uneori anemia gr. III se definește ca valorile hemoglobinei 50-70 g/l, iar valorile hemoglobinei < 50 g/l reprezintă anemie gr. IV. Importanța practică a acestei clasificări constă în faptul că nivelul de hemoglobină < 50 g/l reprezintă o indicație absolută pentru transfuzie de sânge sau de masă eritocitară.

Anemia la pacienții dializați: factorii de risc:

- Dieta neadecvată (anorexia, grețuri și vomă secundare intoxicației uremice; restricția cărnii pentru a preveni supraîncărcarea cu fosfați);
- Absorbția redusă de fier (absorbția diminuată secundar intoxicației uremice, administrarea ceaiului împreună cu mâncare, tratamentul cu fixatorii fosfaților și aluminiului (phosphate/aluminium binders), administrarea inhibitorilor pompei protonice);
- Pierderi sporite de sânge (ulcere de stres, în special în caz de administrare îndelungată a AINS, colectarea sângelui pentru analize, pierderi de sânge în circuit de hemodializă);
- Sinteza diminuată a eritropoietinei (complicație inerentă a IRC cu puține excepții (ex. boala polichistică), regimul incorect de administrare a ESA);
- Dereglările eritropoiezei în prezența aportului suficient de eritropoietină și de fier (inflamație, infecție, dializă neadecvată, concentrația sporită de aluminiu în sânge, hiperparatiroidismul, administrarea IECA, medicamentelor imunosupresive, deficitul vitaminei B₁₂/ acidului folic);
- Factori rari ai anemiei la pacienți dializați: hipersplenism secundar transfuziilor multiple de sânge, apariția anticorpilor față de eritropoietină și apariția aplaziei eritrocitare pure (se dezvoltă spontan, dar mai frecvent în caz de administrarea ESA (mai ales epoietinei- α , probabil din cauza stabilizatorului polisorbit-80, utilizat până la anul 2003) subcutanat timp > 4 săptămâni).

Clasificarea osteodistrofiei renale

• Formele osteodistrofiei renale

- ✓ Osteomalacia: deficitul vitaminei D cu diminuarea metabolismului osos și mineralizare deficientă;
- ✓ Osteita fibrozantă (osteitis fibrosa): hiperparatiroidism cu creșterea activității osteoblastelor și osteoclastelor;
- ✓ Osteodistrofia renală mixtă: suprapunerea hiperparatiroidismului și hipovitaminozei D.

• Complicațiile osteodistrofiei renale:

- ✓ Musculo-scheletice: fracturile patologice, microfracturile, osalgie, mialgie;
- ✓ Extraosoase: agravarea anemiei, calcificările cordului, calcificările vaselor periferice, calcificările metastatice în țesuturile moi (calcifilaxia – arteriopatie uremică calcifiantă cu dezvoltarea necrozelor severe asociată cu un sindrom algic pronunțat), pruritul, sindromul cronic al „ochiului roșu”. Ultimele 2 semne sunt cauzate preponderent de hiperfosfatemie.

Osteodistrofia renală la pacienții dializați: factorii de risc:

- Factorii principali:
 - ✓ Micșorarea hidroxilării la nivelul ficatului și în special rinichilor micșorează evident activitatea biologică a vitaminei D;
 - ✓ Creșterea sintezei parathormonului;
 - ✓ Sporirea produsului calciu-fosforic;
- Factorii contributivi:
 - ✓ Dieta bogată în fosfați;
 - ✓ Nivelul sporit de aluminiu în dializat (filtrele speciale, utilizate pe parcursul ultimului deceniu soluționează cu succes această problemă).

Clasificarea riscului letal din cauza complicațiilor infecțioase

Indice/ Risc	Risc scăzut	Risc moderat	Risc sporit
SIRS	Lipsa SIRS	SIRS + proces infecțios (= sepsis)	sepsis sever, șoc septic, insuficiență poliorganică
Echivalent pentru IRC	Forma ușoară de proces infecțios	Forma medie de proces infecțios	Forma gravă de proces infecțios

Factorii de risc ai malnutriției la pacienți cu IRC terminală sub dializă:

- 10% din pacienții la dializați suferă de malnutriție severă, încă o treime de pacienți – de malnutriție ușoară sau moderată. Riscul malnutriției crește substanțial începând cu filtrația glomerulară < 10 ml/min.
- Aportul caloric/proteic redus din cauza anorexiei/hiporexiei secundare uremiei, comorbidităților, tratamentului medicamentos sau depresiei;
- Complicațiile IRC terminale sau manifestările altor maladii, care induc o stare hipercatabolică (ex. acidoză);
- Necesitățile proteice și/sau calorice sporite (la copii, la gravide, în perioada de reconvenșcență);
- **Procedeul de hemodializă sau dializă peritoneală per se** din cauza pierderii de proteine și aminoacizi în dializat și stimulării proceselor catabolice (ex. în caz de utilizare a membranelor din cuprofan).

8.4. Complicațiile specifice metodelor de substituție a funcției renale bazate pe acces vascular

Complicațiile tratamentului prin hemodializă

Tipul complicațiilor	Manifestările posibile ale complicațiilor
Accesul vascular deficient	Pneumotorace, hemotorace, hemopericard, embolism acrogen, tromboza venelor cateterizate, pseudoanevrismul arterei femorale, sepsis
Ultrafiltrare excesivă	Hipotensiune, crampe musculare, agravarea necrozei tubulare acute, agravarea ischemiei miocardice
Epurare sporită a toxinelor uremice	Sindromul dezechilibrului, dereglările electrolitice
Contaminarea dializatului	Febră, frisoane cauzate de endotoxine bacteriene, hemoliză (dializatul prea dizolvat)
Legate cu membrană de dializă	Sindromul „first use”, leziunile renale suplimentare provocate de către leucocitele activate, reacții alergice și anafilactice, embolism aerian
Alterarea sistemului de coagulare	Hemoragii cu diferite localizări secundare administrării anticoagulanților direcți în timpul dializei

Sindromul „first use”:

- Sindromul „first use” reprezintă o reacție alergică imediată a pacientului în cadrul primei ședințe de dializă la anumite membrane de dializă;
- Cauzele cele mai frecvente sunt: alergie la formaldehidă, etilenoxid (dezinfectante utilizate pentru sterilizarea unor filtre de dializă), interacțiune între IECA și membranele de dializă din polianilnitril, dereglările în sistemul complementului;
- Tabloul clinic include: durere retrosternală puternică, durere pe traiectul fistulei arterio-venoase, senzația încălzirii generale, transpirație rece, urticarie, prurit, edemul Quinke, stridor laringian, hipersecreție bronșică, bronhospasm, dispnee, hipotensiune arterială, bradi- sau tahiaritmie, pierderea cunoștinței, șoc;
- Managementul este similar celui din alte reacții alergice în cadrul dializei.

Evaluarea funcției fistulei arterio-venoase:

- Evaluarea funcției fistulei arterio-venoase se efectuează obligatoriu în cadrul ședinței de dializă, înainte și după puncție;
- Suplimentar, examenul clinic al fistulei arterio-venoase este necesar după acțiunea factorilor care potențial pot condiționa malfuncția FAV;
- Examenul clinic include:
 - ✓ Inspecția (ex. prezența complicațiilor, ex. trombozei venoase, anevrismelor, hematomului, complicațiilor infecțioase locale);
 - ✓ Palpația (ex. fluxul sangvin liber, hematom, tromboza FAV pot fi determinate palpator);
 - ✓ Auscultația (ex. fluxul sangvin liber, pulsul);
 - ✓ La necesitate (ex. hematom, suspjecție la tromboza FAV) se efectuează examenul Doppler color al FAV cu asigurarea diagnosticului corect la timp.

Factorii de risc în disfuncția fistulei arterio-venoase:

- Obiectivizarea riscului sporit de tromboză a fistulei arterio-venoase poate fi realizată prin:
 - ✓ Angiografia (în practica curentă practic nu se utilizează);
 - ✓ Ecografia cuplată cu examenul Doppler: fluxul sangvin prin FAV cu viteza < 600 ml/min sau diminuarea vitezei de flux sangvin la nivelul FAV $> 15\%$ într-o serie de măsurări.
- Factorii de risc ai disfuncției FAV includ:
 - ✓ Hipotensiune arterială (TA $\leq 90/60$ mmHg), episoade hipotensive intra- și interdialitice;
 - ✓ Efortul fizic, exercitat cu mâna operată;
 - ✓ Compresiunea mâinii operate;
 - ✓ Deshidratarea excesivă (ex. eliminarea cantității excesive de lichid în cadrul ședinței de dializă);
 - ✓ Puncția incorectă a FAV, în special de către personalul medical neantrenat;
 - ✓ Hemoragia locală cu formarea hematomului sau imbibiția țesuturilor moi cu sângele extravazat;
 - ✓ Complicații locale infecțioase asociate;
 - ✓ Valorile relativ sporite de hemoglobină (> 120 g/l).

Factorii de risc ai recirculației la nivelul accesului vascular:

- Obiectivizarea fenomenului de recirculație:
 - ✓ Ecografie cuplată cu examenul Doppler vascular;

- ✓ Tehnici bazate pe diluția indicatorului: soluție izotonică sau hipertonică de glucoză sau clorură de sodiu, utilizarea soluției de dializă cu diferite temperaturi, concentrația ureei în sânge și în dializat. Pentru a diferenția recirculația la nivelul accesului vascular de recirculația cardio-pulmonară este aplicat criteriul temporal (administrare în bolus și măsurarea rapidă a indicatorului diluat).
- Factorii de risc ai recirculației:
 - ✓ Fluxul de acces redus: fluxul sangvin extracorporal (Q_b) > fluxul sangvin de acces (Q_a);
 - ✓ Stenoza la nivelul părții venoase a FAV;
 - ✓ Conexiune prea aproape a magistralei arteriale și venoase;
 - ✓ Conexiunea inversă a magistralei arteriale și venoase.

Tabelul 51.

Manifestările complicațiilor intradialitice asociate cu soluția de dializă

Complicație	Manifestările clinice și de laborator
Disfuncția termostatului și temperatură ↑ sau ↓ a soluției de dializă	Temperatură ↓ a soluției de dializă se complică cu activare simpatică și frison. Temperatura a soluției de dializă duce la vasodilatație/hipotensiune arterială și poate provoca hemoliză masivă. Hipo- sau hipertermia, este raportată de pacient cu mult înainte de dezvoltarea complicațiilor sus-numite
Dedurizare insuficientă a apei	Sindromul apei dure ($Ca^{2+} > 2$ mmol/l, în special > 3 mmol/l în soluție de dializă) include grețuri, vomă, hipertensiune arterială, letargie progresivă
Ineficacitatea filtrului cu cărbune activat	Nivelul sporit de clor liber / cloramină induce methemoglobinemie și hemoliză
Disfuncția filtrelor de osmoză inversă	Nivelul sporit de aluminiu în dializat cu dezvoltarea bolii osoase dinamice, anemiei microcitare și encefalopatiei cronice cu demenția
Contaminarea cu metale din sistemul de distribuție	Plumbul, cuprul, aluminiul produc tabloul caracteristic de intoxicație, de obicei, la majoritatea pacienților din centrul de dializă

Tromboza filtrului de dializă:

- **Incidența:** ≈ 1 : 500 – 1 : 1.000 ședințe de dializă;
- Blocarea fluxului prin filtrul de dializă datorită coagulării sângelui;
- Factori de risc: administrarea incorectă a anticoagulanților, presiune venoasă sporită, fluxul sangvin redus, inițiere incorectă a dializei (pregătirea filtrului înainte de instalare);
- Pacientul este deconectat și filtrul de dializă este schimbat.

Ruptura membranelor filtrului de dializă:

- **Incidența:** ≈ 1 : 1.000 – 1 : 2.000 ședințe de dializă;
- Apariția sângelui în dializat activează sistemul special de alarmă și oprește funcționarea aparatului de dializă;
- Factori de risc: defecte în construcție, presiune venoasă înaltă, inițiere incorectă a ședinței de dializă (umplerea filtrului);
- Este asociată cu riscul infectării pe cale de transmitere parenterală și dezvoltarea sepsisului;
- Pacientul este deconectat iar filtrul de dializă este schimbat. Se efectuează dezinfectia aparatului de dializă.

Embolism aerian:

- Embolismul aerian reprezintă o complicație periculoasă a procedurii de dializă, ce poate provoca ($> 1 \text{ ml/kg}$) moartea subită a pacientului. Aerul exercită o acțiune directă asupra hemodinamicii regionale și centrale, precum și activează complementul;
- Manipulațiile cu risc sporit: inserția, deconectarea sau înlăturarea cateterului venos central, deconectarea magistralelor aparatului de dializă;
- Prevenirea constă în respectarea tehnicii de dializă. Majoritatea surselor de o eventuală embolizare sunt constructiv înlăturate sau monitorizate de aparatele moderne de dializă;
- Tabloul clinic include:
 - ✓ În poziție ortostatică sau semișezândă: semne de embolie cerebrală cu pierderea cunoștinței și convulsii;
 - ✓ În poziție clinostatică: semnele insuficienței acute a cordului drept asociate cu durere precordială și dispnee;
 - ✓ Aerul în patul vascular poate fi vizualizat cu ajutorul examenului radiologic și ecografiei în regimul Doppler.
- Managementul embolismului aerian:
 - ✓ Ajutorul medical este acordat în regim de urgență;
 - ✓ Pacientul este trecut în poziția Trendelenburg cu partea stângă poziționată mai jos de partea dreaptă. Astfel este prevenită embolizarea creierului și se micșorează riscul insuficienței cardiace drepte. Migrația emboliilor de aer spre periferie poate fi vizualizată prin apariția focarelor de cianoză tegumentară;
 - ✓ Încercarea de aspirație a aerului din cordul drept;
 - ✓ Oxigenoterapie hiperbarică, în special cuplată cu ventilare mecanică (la pacienți fără cunoștință);
 - ✓ Minimizarea mișcărilor pacientului.

Sindromul dezechilibrului:

- Sindromul dezechilibrului reprezintă consecința eliminării rapide a substanțelor osmotice active în timpul dializei cu micșorarea bruscă a concentrației lor în sânge pe fundalul nivelului relativ mai înalt după bariera hemato-encefalică;
- Substanța osmotic activă cel mai frecvent implicată este ureea. În majoritatea cazurilor sindromul dezechilibrului se dezvoltă la pacienți care recent au început tratamentul de hemodializă sau au majorat brusc aportul de proteine. Este mai rar în caz de hemofiltrare și extrem de rar în cadrul unei ședințe de dializă peritoneală;
- **Factori de risc:** ureea $> 35 \text{ mmol/l}$ înainte de dializă, afecțiunile anterioare ale sistemului nervos central;
- Tabloul clinic include: grețuri, vomă, confuzie mintală sau agitație, cefalee, tremor, delir, convulsii și comă în cazuri grave. Se dezvoltă hipertensiunea arterială, tahicardia și tahipnea.

Sindromul dializei neadecvate (underdialysis syndrome):

- Sindromul dializei neadecvate reprezintă consecința tratamentului inefficient de dializă și este asociat cu mortalitate sporită. Acumularea toxinelor uremice condiționează dezvoltarea anorexiei și hipermetabolismului proteic, care rezultă în malnutriție. Reducerea aportului proteic se manifestă prin micșorarea concentrației de creatinină și uree, care pot fi incorect interpretate și determină regimul incorect de dializă încheind astfel cercul vicios;

- Cauzele principale ale sindromului de dializă neadecvată:
 - ✓ Durată sau frecvență insuficientă a ședințelor de dializă;
 - ✓ Fluxul sangvin neadecvat în timpul dializei;
 - ✓ Suprafața mică a membranei dializatorului;
 - ✓ Recirculație la nivelul accesului vascular.
- Indicii principali sugestivi pentru sindromul de dializă neadecvată sunt:
 - ✓ Albumina < 35 g/l;
 - ✓ Rata normalizată a catabolismului de proteină (nPCR) ≤ 0,8 g/kg/zi
 - ✓ Kt/V < 1,0.

8.5. Complicațiile specifice dializei peritoneale

Tabelul 52.

Complicațiile tratamentului prin dializa peritoneală

Tipul complicațiilor	Manifestările posibile ale complicațiilor
Infecțioase	Infectarea plăgii în timpul implantării cateterului, infectarea țesutului adiacent, peritonită, sepsis
Mecanice	Trauma organelor abdominale, hemoperitoneul, sindromul algic abdominal, sindromul algic dorsal, căderea manjetei din tunelul de cateter, dehiscenta suturilor, scurgere de lichid de dializă, ocluzie intestinală mecanică (prin bride post-peritonită), formarea și progresarea herniilor, scleroza și calcifierea peritoneului, dereglările introducerii soluției de dializă peritoneală (blocada intraoperatorie a cateterului – flexura cateterului, compresiunea cateterului de o ligatură; blocajul cateterului cu fibrină, epiteliul detașat, cheag de sânge), dereglările eliminării soluției de dializă peritoneală (blocada mecanică postoperatorie, deplasarea cateterului din poziția corectă, blocarea cateterului cu fibrină, sânge, omentumul, poziționarea incorectă a cateterului secundar dereglărilor peristaltismului intestinal)
Hidro-electrolitice	Edemul peretelui abdominal anterior și genital, hidrotorax și insuficiență respiratorie secundară, scleroza peritoneului, ultrafiltrație deficitară, ocluzie intestinală dinamică (hiperhidratare)
Metabolice	Hiperglicemie și dereglările metabolismului glucidic, dislipidemii și alte dereglări ale metabolismului, hipoproteinemie, hipoalbuminemie, deficitul aminoacizilor esențiali
Cardiovasculare	Hipertensiunea arterială secundară hiperhidratației în cadrul ședinței de dializă peritoneală
Alergice	Diferite reacții alergice secundare insuportabilității dializatului (cea mai frecventă manifestare - pruritul)

9. Diagnosticul

Conform concepției actuale în domeniu noțiunea anterior utilizată de „insuficiență renală cronică terminală” este echivalentă cu boala cronică de rinichi (BCR) stadiul V.

- În diagnostic este obligatoriu evidențiată **cauza BCR** (ex. glomerulonefrită, pielonefrită, DZ cu nefropatie diabetică, polichistoză renală autozomal-dominantă, sindromul Alport etc.) cu formularea ulterioară a **diagnosticului etiologic** conform clasificărilor internaționale recunoscute, după enumerarea complicațiilor patologiei de bază se stipulează **diagnosticul de BCR st. V (ISN, 2005)** și sunt **enumerate toate complicațiile IRC terminale**, iar în continuare se concretizează **caracterul tratamentului de substituție a funcției renale** (hemodializă, dializă

peritoneală, hemofiltrare etc.), eventual cu *indicația caracteristicilor accesului și complicațiilor specifice metodei de substituție a funcției renale aplicate*. După diagnosticul deplin al patologiei renale sunt enumerate *maladiile asociate și complicațiile lor* conform regulilor convenționale.

Exemple de diagnoze clinice:

- Pielonefrită cronică secundară, remisiune. Nefrolitiază bilaterală. HTA renală gr. II, risc înalt. BCR st. V (ISN, 2005). Anemie mixtă (renoprivă și fier-deficitară) gr. III. Encefalopatie mixtă (hipertensivă și uremică) gr. II. Osteodistrofie renală. Tratament prin hemodializă din 05.07.2003. Colecistită cronică acalculoasă, remisiune.
- Glomerulonefrită cronică, sindrom nefrotic și hipertensiv. Varianta morfologică neprecizată. BCR st. V (ISN, 2005). Cardiomiopatie mixtă (hipertensivă și uremică). ICC CF I NYHA. Anemie renoprivă gr. II. Sindromul apneei în somn. Tratament prin dializă peritoneală din 08.06.2004. Hepatita cronică virală B, activitate minimă. Bronșită cronică simplă, remisiune. Insuficiență respiratorie gr. I.
- Hipertensiune arterială esențială, gr. III. Risc foarte înalt. CPI stabilă CF II. ICC CF NYHA II. Nefroscleroză bilaterală. BCR st. V (ISN, 2005). Anemie renoprivă gr. I. Encefalopatie mixtă gr. III (ACV hemoragic în bazinul a. cerebrale medii pe dreapta, 02.06.2003. Hemipareză restant ușoară pe stânga). Osteodistrofie renală. Tratament prin hemodializă din 05.08.1994. Gastroduodenită cronică cu reflux-esofagită, remisiune. Colecistită cronică acalculoasă, remisiune.

Diagnosticul pozitiv al IRC terminale este susținut de:

- Datele anamnestice;
- Datele clinice;
- Datele de laborator:
 - ✓ Semnele principale:
 - **Filtrația glomerulară (determinată direct în proba Reberg sau cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault/ MDRD în baza clearance-ului de creatinină) ≤ 15 ml/min;**
 - Creatinina serică sporită, de obicei $> 800-1000 \mu\text{mol/l}$.
 - ✓ Alte semne frecvente de laborator
 - Anemie;
 - Nivelul sporit de uree în sânge, de obicei $> 35-40 \text{ mmol/l}$;
 - Diselectrolitemii: hiperkaliemie; hipocalcemie, hiperfosfatemie, hipermagneziemie;
 - Hiperuricemie.
- Datele examinărilor instrumentale:
 - ✓ USG: rinichii sunt de dimensiunile micșorate (nefroscleroză) cu parenchimul hiperecogen subțiat cu ștergerea trecerii cortico-medulare;
 - ✓ Scintigrafia renală dinamică și renografia izotopică: curbele afuncționale bilateral, rinichii nu captează radiofarmpreparatul, se observă acumulare extrarenală de radiofarmpreparat;
 - ✓ Ecocardiografia deseori determină hipertrofie și disfuncție diastolică a ventriculului stâng, sporirea presiunii sistolice, fibroza și calcinoza complicate cu insuficiența polivalvulară;
 - ✓ Dopplerografia vasculară evidențiază semnele aterosclerozei avansate, care nu corespund vârstei pacientului/ pacientei.

10. Conduita generală a pacientului cu insuficiență renală cronică terminală

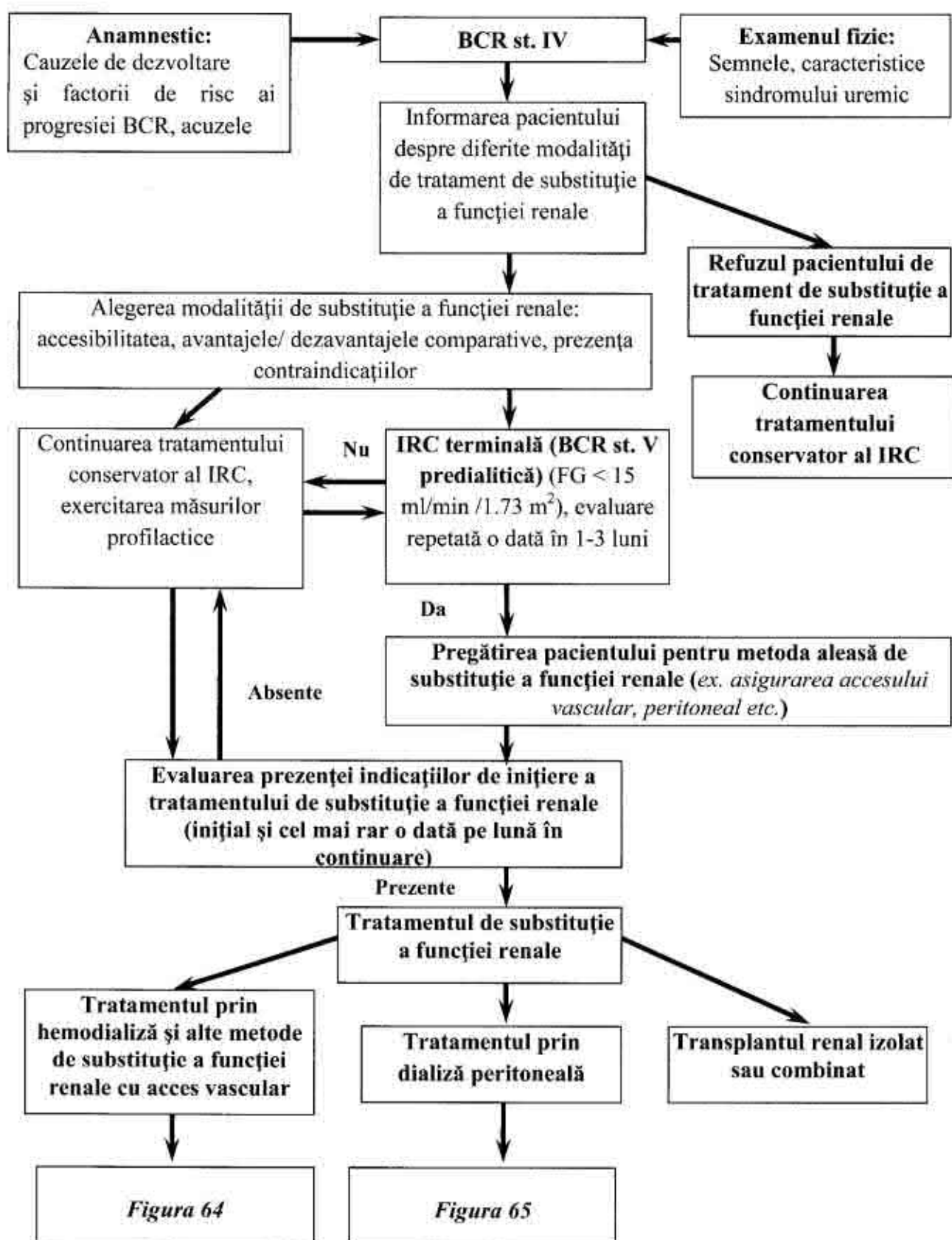


Figura 60. Algoritmul inițial de management al pacienților cu IRC terminală

Indicațiile pentru spitalizare programată

Condițiile patologice și scopul spitalizării	Particularitățile de spitalizare
IRC terminală, inițierea tratamentului de substituție a funcției renale	Spitalizare în Centrul de Dializă și Transplant renal (pacienții complicați, cu multiple comorbidități) sau în centrul regional de dializă
IRC terminală sub dializă, complicațiile cronice în acutizare, necesitatea modificării regimului de dializă, schimbarea modalității de substituție a funcției renale	Spitalizare în centrul regional de dializă (dacă este posibilitate) sau în secție terapeutică cu acces la dializă
Evaluarea dinamică a pacienților cu IRC terminală sub dializă	1-2 spitalizări pe an în centrul regional de dializă (dacă este posibilitate) sau în secție terapeutică cu acces la dializă
Pregătirea pacientului și donatorului viu pentru transplant renal	Spitalizare în Centrul de Dializă și Transplant renal

Tabelul 54.

Indicațiile pentru spitalizare de urgență

Condițiile patologice și scopul spitalizării	Particularitățile de spitalizare
IRC terminală, inițierea tratamentului de substituție a funcției renale	Spitalizare în Centrul de Dializă și Transplant renal (SCR) (pacienții complicați, cu multiple comorbidități) sau în centrul regional de dializă
IRC terminală sub dializă, necesitatea efectuării ședinței de dializă de urgență (tabelul 55, ex. hiperkaliemie)	Spitalizare în centrul cel mai apropiat de dializă, eventual cu acces la SATI. Efectuarea urgentă a ședinței de dializă.
IRC terminală sub dializă, complicațiile acute de urgență, necorijabile prin dializă (tabelul 47, subcapitolul 8.3., ex. comă în urma accidentului cerebro-vascular)	Spitalizare în SATI cea mai apropiată, eventual cu acces la dializă
IRC terminală sub dializă, complicațiile acute necorijabile prin dializă (ex. infarctul acut de miocard fără șoc sau ICC CF III-IV NYHA)	Spitalizare în centrul regional de dializă (dacă este posibil) sau în secție specializată după profilul complicației, obligatoriu cu acces la dializă
IRC terminală sub dializă, complicațiile cronice în acutizare, necesitate de modificare a regimului de dializă, schimbarea modalității de substituție a funcției renale	Spitalizare în centrul regional de dializă (dacă este posibilitate) sau într-o secție terapeutică cu acces la dializă
Efectuarea transplantului renal de la donator cadaveric	Spitalizare în Centrul de Dializă și Transplant renal

Tabelul 55.

Indicațiile pentru efectuarea dializei de urgență

Starea patologică	Indicații
Hiperkaliemie	Nivelul în sânge $K > 6,5$ mmol/l sau $K > 5,5$ mmol/l pe fundalul manifestărilor electrocardiografice ale hiperkaliemiei
Supraîncărcare cu lichid	Edemul pulmonar și HTA rezistente la tratamentul terapeutic adecvat
Sindromul uremic	Dereglările conștienței (obnubilare, somnolență, precomă, comă), convulsii, asterix, grețuri și vomă incoercibilă, pericardită uremică
Acidoza metabolică	$pH < 7,2$
Nivelul sporit de toxine uremice	Ureea > 35 mmol/l (> 100 mg/dl), creatinină > 880 μ mol/l (> 10 mg/dl) este indicație relativă pentru o ședință de dializă de urgență
Intoxicații exogene	Intoxicații exogene cu toxine dializabile în caz de lipsa indicațiilor absolute

Indicațiile pentru transfer în SATI

Starea patologică	Indicații
Insuficiență poliorganică sau șoc	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea funcțiilor vitale • Necesitatea efectuării terapiei intensive • Efectuarea tratamentului de suport • Suportul funcțiilor vitale (ex. respirație asistată) • Eficiența sporită a metodelor de dezintoxicare extrarenală
Hiperhidratare severă (edem pulmonar, edem cerebral, HTA necontrolabilă)	
Dereglări electrolitice (hiperkaliemie severă)	
Intoxicație exogenă	
Hemoragie gastrointestinală activă	
Traumatisme, în special politraumă	
Dereglări de conștiență (comă, psihoză etc.)	
Pericardită uremică	

Criterii de externare:

- Rezultatele examenului clinic, datele investigațiilor instrumentale și de laborator demonstrează:
 - ✓ Realizarea controlului asupra complicațiilor acute și cronice în acutizarea uremiei, bolii de bază și maladiilor asociate;
 - ✓ Caracterul adecvat al aplicării metodelor de substituție a funcției renale;
 - ✓ Compensarea dereglărilor metabolice, induse de uremie sau de maladiile asociate (ex. diabetul zaharat);
- Pacientul este capabil să mențină legăturile sociale de bază. În caz de aplicare a tratamentului complex de insuficiență renală (inclusiv eritropoietină, vitamina D activată etc.) și lipsa complicațiilor invalidizante externarea presupune capacitatea de reîncadrare a pacientului în câmpul de muncă;
- Este asigurată complianța suficientă a pacientului la regimul, dieta și tratamentul medicamentos administrat;
- Pacientul este capabil de autoîngrijire sau poate fi îngrijit de membrii familiei/ lucrătorii sociali la necesitate.

Supravegherea pacienților

- Monitorizarea clinică a pacientului cu fixarea rezultatelor principale cel puțin o dată pe săptămână în caz de tratament ambulatoriu de substituție a funcției renale sau zilnic – la pacienții spitalizați;
- Examenul clinico-biologic (de laborator) cel puțin o dată pe lună (la pacienții cu complicații din partea anumitor organe și sisteme și mai frecvent);
- Evaluarea instrumentală (ex. ECG, EcoCG, USG abdominală, radiografia/ fluorografia toracică) o dată la 6-12 luni, sau mai des la necesitate;
- Soluționarea probelemlor acute/cronice în acutizare pe loc, la necesitate – spitalizare programată sau de urgență;
- Abordarea complexă a pacientului dializat pe parcursul spitalizării:
 - ✓ Evaluarea necesității transferului în SATI, continuării tratamentului în SATI sau transferului din SATI în secție;
 - ✓ Reglementarea comportamentului pacientului, particularităților dietetice, necesitatea inițierii sau sistării alimentației parenterale;
 - ✓ Determinarea regimului de implementare a metodelor de substituție a funcției renale;
 - ✓ Stabilirea volumului și caracterului măsurilor terapeutice și diagnostice la etapele ulterioare de management.

11. Regimul și dieta

Scopurile dietoterapiei la pacienți cu IRC cronică sub dializă

- Prevenirea malnutriției;
- Limitarea acumulării toxinelor uremice;
- Evitarea dezvoltării dereglărilor metabolice, caracteristice pentru uremie;
- Menținerea funcției renale restante.

Tabelul 57.

Alimentația recomandată pacienților cu IRC terminală sub dializă

Componentul dietei	Recomandări
Aportul hidric	<i>Abordare generală:</i> Aportul zilnic de lichide = diureză + lichid dializat + pierderi extrarenale (de obicei 0,5 l). La fiecare 5°C în plus ale mediului ($\geq 25^{\circ}\text{C}$) și la fiecare 1°C în plus al temperaturii corpului ($\geq 37^{\circ}\text{C}$) se recomandă creșterea aportului de apă cu 0,5-1 l/zi. <i>La pacienții hipertensivi și edemațiați</i> aportul hidric se micșorează cu 0,5 - 1 l/zi în comparație cu cel recomandat până la normalizarea valorilor tensionale și dispariția edemelor. Inițial, până la determinarea „masei uscate” pacientul trebuie să îndeplinească zilnicul special constatând detaliat aportul hidric și pierderile lichidiene. Cântărirea zilnică este importantă în evaluarea echilibrului hidric.
Prelucrarea produselor alimentare	<i>Pacienților cu IRC terminală</i> se recomandă administrarea felurilor de mâncare termic prelucrate, ușor digerabile, fără sau cu adaos mic de condimente. <i>Se recomandă excluderea sau cel puțin limitarea</i> soiurilor grase de carne și pește (gîsca, rața, carnea de porc, de capră, de miel), gustărilor acre, felurilor prăjite, produselor alimentare sărate și afumate, slăninii, leguminoaselor, cafelei, ceaiului și cacao tare, băuturilor alcoolice.
Aportul caloric	<i>IRC terminală la adulți:</i> 35 kcal/kg/zi. La copii, pacienții cu malnutriție și gravide (în a 2-a jumătatea sarcinii), tratați prin dializă aportul caloric recomandat este 35-45 kcal/kg/zi. La vârstnici și pacienții obezi aportul energetic recomandat este 30 kcal/kg/zi. În caz de limitarea administrării perorale <i>se recomandă inițierea alimentației parenterale</i> cu realizarea aportului caloric recomandat (soluții de glucoză, intralipid, soluții de aminoacizi (aminosteril, infezol etc.)).
Aportul proteic	Este normal, fiind în jur de 1 - 1,2 g/kg/zi. De preferință sunt proteinele animale sau din soia, bogate în aminoacizii esențiali. La pacienții tratați prin dializă peritoneală este necesară creșterea aportului proteic pentru a compensa aminoacizii pierduți în timpul ședințelor de dializă. Aportul de proteine este crescut și la copii sau gravide în caz de dializă (până la 1,5 g/kg/zi). Se recomandă administrarea parenterală a soluțiilor de aminoacizi (aminosteril, infezol) și în special de ketoaminoacizi (ketamină, ketosteril, aminosteril KE nephro), câte 200-400 ml/zi la pacienții cu semne de malnutriție.
Aportul de lipide	0,7-1,0 g/kg/zi, se recomandă că 1/2 - 2/3 din grăsimi trebuie să fie de proveniență vegetală (acizii grași polinesaturați), ceea ce este important în prevenirea complicațiilor cardiovasculare la pacienți dializați (riscul sporit de 30-50 de ori, în special la bolnavi tineri).
Carbohidrații	4-5 g/kg/zi. În caz de dezvoltare a complicațiilor acute (tabelul 47) se preferă carbohidratele ușor digerabile. La pacienți tratați prin hemodializă trebuie să fie compensate pierderile glucozei în dializat (30-60 g/ședință de dializă), iar la cei, tratați prin dializă peritoneală trebuie luată în considerare absorbția a 100-300 g de glucoză din cavitatea abdominală în timpul ședinței de dializă (în caz de utilizare a soluțiilor hipertotonice de glucoză în calitate de soluție de dializă).

Aportul de macroelemente, recomandat la pacienți cu IRC terminală sub dializă

Macroelementul	Recomandări
Kaliul	Aportul dietetic trebuie să fie limitat < 2 g/zi. Fructe, sucuri, compoturi etc. și medicamentele care conțin kaliu sunt în general limitate și evitate la pacienți cu IRC terminală din cauza riscului sporit de hiperkaliemie și stop cardiac. La pacienții tratați prin dializă peritoneală limitarea kaliului poate fi mai puțin strictă în comparație cu bolnavii tratați prin hemodializă. La pacienții cu 5-6 ședințe de dializă pe săptămână poate fi necesară suplimentarea kaliului.
Natriul	Aportul recomandat de sodiu este 3-5 g/zi, în special la pacienții cu HTA și/ sau edeme.
Calciul	Aportul recomandat este în jur de 1 g/zi. Dacă pacientul primește fixatori de fosfați bazați pe calciu, el de obicei nu necesită supliment de calciu. Aportul de calciu trebuie să fie monitorizat pentru a evita atât hipercalcemia cât și hipocalcemia. Soluțiile utilizate în hemodializă conțin 3,25-3,50 mmol/l de calciu, astfel producând un influx net de calciu în timpul procedurii. La necesitate, în hipocalcemie (valorile normale sunt 2,0-2,25 mmol/l) se administrează ca suplimente dietetice fixatorii de fosfați, bazați pe calciu, între prize de mâncare. Doza recomandată este 0,5-2,0 g de calciu elementar pe zi.
Fosforul	Aportul de fosfor se recomandă a fi limitat la toți pacienții cu IRC terminală (< 600-800 mg/zi), ceea ce subînțelege micșorarea cărnii, peștelui și produselor lactate în regimul dietetic. Însă, această abordare limitează evident aportul proteic și caloric la pacienții dializați. Considerând importanța prevenirii malnutriției la pacientul dializat majoritatea nefrologilor recomandă dieta bogată în proteine și administrarea fixatorilor de fosfați pentru micșorarea aportului de fosfor. Dieta pacientului dializat cu aportul proteic de 1-1,2 g/kg/zi subînțelege aportul fosfaților 1000-1200 mg/zi. În timpul unei ședințe de hemodializă sunt înlăturați ≈ 1000 mg de fosfați, în timpul unei ședințe de dializă peritoneală ambulatorie continuă se elimină până la 300 mg de fosfați.
Clorul	Aportul recomandat de clor nu diferă de cel la oamenii sănătoși. În caz de diaree sau vome repetate este necesară administrarea suplimentului de clor.

- **Hipovitaminoza C la pacienții dializați:**

- ✓ Majoritatea produselor, bogate în Acid ascorbic conțin cantități majore de potasiu și astfel sunt limitate sau evitate la pacienții cu IRC terminală;
- ✓ Concentrația normală a acidului ascorbic în sânge este > 60 μg/l. La pacienții dializați concentrația acidului ascorbic este < 10 μg/l. Astfel, majoritatea pacienților dializați suferă de hipovitaminoză C;
- ✓ Este științific dovedit efectul pozitiv al administrării Vitaminei C în micșorarea fatigabilității și slăbiciunii generale, în creșterea utilizării fierului administrat (de la 20% până la 60%);

- Posologie recomandată

- ✓ Acidul ascorbic este administrat parenteral împreună cu fierul i.v.
- ✓ Cure scurte 5-10 zile i.v. sau per os;
- ✓ Dozele zilnice recomandate 1.000 – 3.000 mg.

Hipovitaminozele B la pacienții cu IRC terminală:

- Problema hipovitaminozelor vitaminei grupei B la pacienții dializați:

- ✓ Vitaminele hidrosolubile sunt eliminate din organism în timpul procedurii de dializă, în special în cadrul dializei peritoneale;

- ✓ Aportul anumitor vitamine este scăzut din cauza regimului dietetic (ex. multe produse alimentare care conțin acid folic sunt bogate în oxalați) și absorbției reduse în urma gastroenteropatiei uremice (ex. Cianocobalamină);
- ✓ Activitatea biologică a vitaminelor hidrosolubile este diminuată din cauza prezenței inhibitorilor circulanți.
- O eficiență sporită se obține în caz de administrare parenterală la sfârșitul procedurii de dializă. În caz de administrare parenterală dozele zilnice recomandate sunt obișnuite. Tratamentul, în special cel îndelungat, cu mega-doze de vitamine nu este recomandat din cauza dezvoltării complicațiilor specifice (neuropatie periferică severă în caz de administrarea Piridoxinei, hiperoxalemie în caz de administrarea Acidului ascorbic).

Tratamentul cu vitaminele liposolubile la pacienții cu IRC terminală:

- Problema tratamentului hipovitaminozei D este discutată aparte;
- Vitamina F (acizii grași polinesaturați) constituie cel puțin 1/3-1/2 din aportul zilnic recomandat de grăsimi la pacienți dializați. Cercetările *in vitro* și *in vivo* au demonstrat eficiența acizilor grași ω-polinesaturați în prevenirea aterosclerozei și ca antioxidanți. Periodic, o dată la 3-6 luni, se recomandă cure de tratament cu 1-2 caps. x 3 ori/zi luate cu mâncare timp de 10-20 de zile;
- Nivelul Vitaminei A este sporit la pacienții cu IRC terminală sub dializă și administrarea ei suplimentară nu se recomandă. De asemenea, administrarea amestecurilor nutriționale și soluțiilor de alimentație parenterală trebuie să fie monitorizată pentru prezența vitaminei A.

Administrarea suplimentelor de microelemente la pacienții cu IRC terminală:

- Cercetările necropsice ale persoanelor cu IRC terminală au demonstrat modificări semnificative în concentrația majorității microelementelor. Importanța clinică a dereglărilor depistate actualmente rămâne neclară;
- Problema tratamentului deficitului de *fier* este discutată aparte;
- Foarte rar, pacienții dializați suferă de deficitul *cuprului* (ex. anemie refractară) și necesită supliment de cupru.
- Nivelul sporit de *aluminiu* a fost în trecut o problemă importantă în managementul pacientului dializat. Actualmente tehnologiile noi de filtrare permit evitarea concentrațiilor sporite de aluminiu în sângele pacienților dializați și micșorează. În centrele moderne de dializă fixatorii de fosfați bazați pe aluminiu pot fi utilizați cu precauții, de obicei în tratamentul combinat al dereglărilor metabolismului fosfo-calcic;
- Pentru pacienții cu IRC terminală sub dializă este caracteristică *hipermagneziem*. Luând în considerare că rinichii reprezintă calea principală de excreție a magneziului, administrarea suplimentelor de magneziu, precum și laxativelor bazate pe magneziu trebuie să fie limitată;
- Nivelul de *brom* este scăzut la pacienții cu IRC terminală, în special tratați prin dializă peritoneală. Rolul clinic al acestui deficit nu este clar. Administrarea suplimentelor dietetice nu se recomandă;
- Nivelul de *zinc* este scăzut în plasmă și este sporit în țesuturile pacienților dializați. Luând în considerare că rinichii reprezintă calea principală de eliminare a compușilor de zinc din organism, suplimentele de zinc se recomandă a fi evitate la pacienții cu IRC terminală sub dializă, cu excepția cazurilor de cădere accelerată a părului/alopecie asociate cu concentrația serică redusă dovedită de zinc;
- Nivelul sporit de *nicel* și *crom* la pacienții dializați sunt atribuite contaminării soluției de dializă. Aceste modificări nu necesită un tratament aparte.

Regimul pacientului cu IRC terminală sub dializă

Starea clinică a pacientului	Regim ¹		
	la pat	de salon	de ambulator/ liber ²
Stările de urgență (tabelele 47,54-56)	x	-	-
Complicațiile acute sau agravarea complicațiilor cronice	x	x	-
Inițierea sau modificarea procedurilor de substituție a funcției renale	-	x	-
Regimul stabil de substituție a funcției renale	-	-	x

Notă: Se recomandă limitarea și evitarea stresurilor emoționale și eforturilor fizice sporite. Pacientul trebuie să evite deplasările, serviciile de noapte, orele de muncă suplimentare. Regimul liber este posibil în dializa peritoneală efectuată în afara centrului de dializă.

12. Tratamentul medicamentos

12.1. Tratamentul stărilor de urgență

Tabelul 60.

Managementul stărilor de urgență

Starea de urgență	Managementul recomandat
Hiperkaliemie	Se recomandă o ședință de hemodializă Limitarea aportului de kalium (< 40 mmol/l), evitarea suplimentelor de kalium și diureticilor economisitoare de potasiu, administrarea fixatorilor intestinali de potasiu, glucoză 40% - 20-60 ml și insulină în raportul 1 UI - 4 g de glucoză, bicarbonat de sodiu 200 ml 2,4%, gluconat de calciu 10% - 10 ml încet, inhalatiile β-adrenomimetice (ex. 10-20 mg per inhalare sau 0,1 - 1 mg i.v.). Controlul este efectuat conform nivelului de potasiu în sânge (≤ 6,5 mmol, în special ≤ 5,5 mmol/l) până la dispariția semnelor de hiperkaliemie pe ECG.
Edemul pulmonar	Se recomandă o ședință de hemodializă Diuretice de ansă (dacă diureza restantă > 500 ml), vasodilatatorii periferice, glicozide cardiace, corticosteroizi. În continuare - restricția sării de bucătărie până la 1-2 g/zi - 2-3 zile, restricția consumului de lichide (< 1 L/zi).
Edemul cerebral	Se recomandă o ședință de hemodializă Soluții hiperosmotice, sulfat de magneziu, corticosteroizi
Hemoragie gastrointestinală	Hipotermie locală, foame, antisecretorii, antienzimatice, suplinire volemică, tratament chirurgical (operație deschisă sau endoscopică)
Criză hipertensivă	Antihipertensive (diuretic de ansă + IECA/BCC/β-adrenoblocant + preparat central/ vasodilatator periferic)
Șoc	Replenire volemică, medicamente vasoconstrictorii, corticosteroizii
Tromboza venoasă	Dezagregante, anticoagulanți direcți și indirecti, aspirină, AINS
Embolismul pulmonar	Trombolitice, anticoagulanți direcți, dezagregante, oxigenoterapie

Notă: Pentru conduita concretă și posologia medicamentelor recomandate consultați suplimentar protocoalele naționale respective

12.2. Tratamentul antibacterian în IRC sub dializă

Terapia antibacteriană în IRC sub dializă: principiile de bază

- Este administrată în staționar sau ambulatoriu;
- Se instituie empiric odată cu diagnosticarea PNC în acutizare sau în remisiune incompletă:
 - ✓ Remisiune incompletă: monoterapie cu forme tabletate timp de 5-7 zile
 - ✓ Acutizare ușoară: monoterapie cu forme tabletate sau parenterale timp de 7-10 zile
 - ✓ Acutizare medie: monoterapie cu forme parenterale sau biterapie (forma parenterală + forma tabletată) timp de 2 săptămâni
 - ✓ Acutizare severă: biterapie cu forme parenterale timp de 7-14 zile cu deescalarea ulterioară (micșorarea treptată a dozei unice sau a numărului de prize pe zi) și continuarea antibioticoterapiei cu forme tabletate timp de 2 săptămâni conform antibiosensibilității
 - ✓ Durata tratamentului antibacterian în sepsis trebuie să fie de cel puțin 3-4 săptămâni
- În continuare tratamentul se schimbă conform rezultatelor antibiogramelor;
- Dacă tratamentul antibacterian a fost eficient el poate fi continuat (există anumite diferențe între sensibilitatea bacteriilor in vitro și in vivo);
- Pentru formele particulare ale infecțiilor urinare se recomandă abordare terapeutică specifică: anaerobi, coci gram-pozitivi rezistenți la meticilină, *Pseudomonas aeruginosa*;
- Se recomandă limitarea utilizării antibioticelor nefrotoxice (în primul rând a aminoglicozidelor, care se administrează pacienților dializați numai după indicații vitale), în special la pacienții cu diureza restantă;
- Tratamentul combinat include antibiotice bactericide din diferite grupe;
- Eficiența se apreciază la distanță de 48-72 de ore:
 - ✓ Dispariția febrei (formele ușoare și medii) sau $T_{corpului} \leq 37,3^{\circ}C$ în formele grave;
 - ✓ Atenuarea semnelor locale de inflamație (jena lombară, semnul Giordano etc.);
 - ✓ Dispariția sau ameliorarea evidentă a altor manifestări clinice și de laborator ale sindromului reacției inflamatorii sistemice;
 - ✓ Ameliorarea funcției renale (dacă a fost inițial afectată).

Terapia antibacteriană în IRC sub dializă: medicație empirică

- Risc redus, lipsa SIRS pe fundalul infecției locale. Durata tratamentului: 5 zile:
 - ✓ Monoterapie cu formele tabletate: Ciprofloxacină (250 mg sau 500 mg) x 2 ori sau Norfloxacină/ Ofloxacină (200 mg sau 400 mg) x 2 ori sau Co-trimoxazol (240 mg sau 480 mg) x 2 ori sau Cefalexină (250 mg) x 3 ori/zi sau Ampicilină (500 mg) x 3 ori/zi sau Amoxicilină (500 mg) x 3 ori/zi.
- Risc redus, lipsa SIRS pe fundalul infecției locale, asociate cu unele modificări generale sau cu schimbări în hemoleucogramă. Durata tratamentului: 7-10 zile:
 - ✓ Monoterapie cu formele tabletate: Ciprofloxacină (500 mg) x 2 ori sau Norfloxacină/ Ofloxacină (400 mg) x 2 ori sau Co-trimoxazol (480 mg) x 2 ori sau Cefalexină (500 mg) x 3 ori/zi sau Ampicilină (500 mg) x 3 ori/zi sau Amoxicilină (500 mg) x 3 ori/zi;
 - ✓ Biterapie cu formele tabletate: aceleași preparate antibacteriene;
 - ✓ Monoterapia cu formele parenterale: Ampicilină (1,0) x 3 ori/zi sau Cefazolină (1,0) x 3 ori/zi sau Amoxicilină (1,0) x 3 ori/zi.

- **Risc moderat, SIRS + infecție locală. Durata tratamentului: 10 – 14 zile:**
 - ✓ Monoterapie cu formule parenterale, eventual + al 2-lea preparat biterapie (al 2-lea preparat poate fi sub formă de comprimate): Ampicilină (1,0) x 4 ori/zi sau Cefazolină (1,0) x 4 ori/zi sau Amoxicilină (1,0) x 4 ori/zi sau Ciprofloxacina (200 mg dizolvate pe 200 ml Clorură de Sodiu 0,9%) sau Ceftriaxon (1,0) x 2 ori/zi ± formele tabletate sus-enumerate
- **Risc înalt, „sepsis sever”. Durata tratamentului: ≥ 14 zile:**
 - ✓ Biterapie sau triterapie parenterală: Ampicilină (2,0) x 3-4 ori/zi sau Cefazolină (1,0) x 4 ori/zi sau Amoxicilină (1,0) x 4 ori/zi sau Ceftriaxon (1,0) x 2 ori/zi sau Ceftazidim (1,0) x 2 ori/zi + Ciprofloxacina (200 mg dizolvate pe 200 ml Clorură de Sodiu 0,9%) sau Amikacină (0,25 – 10 ml x 3 ori/zi).
- **Șoc septic sau complicațiile septico-purulente. Durata tratamentului: ≥ 21-28 de zile:**
 - ✓ Tratamentul chirurgical la necesitate;
 - ✓ Tratament antibacterian:
 - Ceftazidim (2,0) x 2 ori/zi + Ciprofloxacina (200 mg sau 400 mg dizolvate în 200 ml Clorură de Sodiu 0,9%);
 - Ceftriaxon (2,0) x 2 ori/zi + Ciprofloxacina (200 mg sau 400 mg dizolvate în 200 ml Clorură de Sodiu 0,9%);
 - Imipenem + cilastină (0,5 + 0,5 – soluție pentru infuzii) x 4 ori/zi;
 - Amikacină (0,25 – 10 ml x 3 ori/zi) + Amoxicilină + Acid clavulanic (1000 mg + 200 mg) x 4 ori zi;
 - Ceftazidim (2,0) x 2 ori/zi + Amikacină (0,25 – 10 ml x 3 ori/zi).
- **Germeii bacterieni particulari:**
 - ✓ Coci grampozitivi rezistenți la meticilină (oxacilină): Vancomicina (infuzii pe 200 ml Clorură de Sodiu 0,9% câte 0,5 - 1,0 x 2 ori/zi);
 - ✓ Ps. aeruginosa: Cefipim (sol. i.v. până la 4 g/zi) sau Imipenem + cilastină (0,5 + 0,5, soluție pentru infuzii) x 4 ori/zi sau combinația Amikacină (0,25 – 10 ml x 3 ori/zi) + Aminopeniciline protejate (ex. Amoxicilină + Acid clavulanic, 500 mg + 100 mg sau 1000 mg + 200 mg) x 4 ori zi;
 - ✓ Anaerobe: se asociază la regimul terapeutic Metronidazol (0,5 – 100 ml) x 2 ori/zi.
- Obligatoriu se efectuează profilaxia infecției cu candida: Ketokonazol (200 mg) x 2 ori/zi sau Fluconazol (100 mg)/ o dată în 3 zile.

12.3. Tratamentul analgezic în IRC sub dializă

Tratamentul analgezic în IRC sub dializă: principiile de bază:

- **Sindromul algic poate fi obiectiv monitorizat dinamic prin determinarea intensității lui în puncte de la 0 până la 10 (verbal, în scris sau vizual pe o panglică);**
- **Model de administrare:**
 - ✓ Introducerea parenterală a preparatelor analgezice este fundamentată la pacienți septici, cu acutizare gravă, iar odată cu ameliorarea stării pacienților se recomandă administrarea preparatelor tabletate;
 - ✓ Medicamentele analgezice / antispastice în sindrom algic sever se administrează în felul următor: doza inițială, la o oră – doza a doua, dacă și a doua doza nu ameliorează sindromul algic, atunci se recomandă trecere la remediile medicamentoase mai puternice, de la formele tabletate la cele injecționale.

- **Rezistența:**

- ✓ În cazuri rezistente la tratament analgezic convențional se recomandă combinarea medicamentelor din diferite clase;
- ✓ **ATENȚIE !** Lipsa eficacității tratamentului analgezic combinat în doze adecvate timp de 6 ore sugerează alt diagnostic sau o complicație locală.

- **Posologia:** Doza preparatelor analgezice și antispastice se ajustează conform filtrației glomerulare pentru preparate cu cale de eliminare renală.

- **Durata:** Se recomandă utilizarea preparatelor cu nefrotoxicitatea minimă în cure scurte (nu mai mult de 5-7 zile);

Administrarea mai îndelungată a AINS poate fi fundamentată la pacienții cu persistența semnelor SIRS (sindromului de reacție inflamatorie de sistem).

Tratamentul analgezic în IRC sub dializă: medicamentele recomandate

- **Sindromul algic ușor:**

- ✓ Nimesulidă: suspensie pentru administrare per os câte 100 mg în plic x 3 ori/zi;
- ✓ Paracetamol 0,5 x 3-4 ori/zi

- **Sindromul algic moderat:**

- ✓ Ketorolac: inițial sol. 30 mg – 1 ml până la 3 ori/zi, apoi trecere la comprimate câte 10 mg x 2 ori/zi
- ✓ Diclofenac: inițial pulbere 75 mg – 3 ml până la 3 ori/zi, apoi trecere la comprimate câte 50 mg x 3 ori/zi
- ✓ Metamizol de Natriu: sol. 50% - 2 ml până la 3-4 ori/zi

- **Sindrom algic pronunțat**

- ✓ Tramadol: inițial sol. 50 mg – 1 ml până la 3 ori/zi, apoi trecere la capsule câte 100 mg x 3 ori/zi;
- ✓ Promedol sol. 2% - 1ml sau Morfină hidroclorid sol. 1% - 1 ml la necesitate.

- **Tratamentul antispastic se recomandă în cazuri de dureri colicative**

- ✓ Durata recomandată de administrare ≤ 3 zile
- ✓ Lipsa eficienței la distanță de 3 zile sugerează alt mecanism pentru sindromul algic
- ✓ Drotaverină 1-2 tab. (0,04) x 3 ori/zi sau papaverină 1-2 tab. (0,02) x 3 ori/ zi (sindrom algic nepronunțat)

- Lipsa efectului de la administrarea dozei unice perorale fundamentează trecerea la formele parenterale de preparate antispastice: sol. Drotaverină 2% - 2 ml x 3-4 ori/zi sau sol. Papaverină 2% - 2 ml x 3-4 ori/zi sau sol. Platifilină 0,2% - 1 ml s.c. x 3-4 ori/zi (sindrom algic moderat sau pronunțat)

12.4. Tratamentul antihipertensiv în IRC sub dializă

Managementul general al HTA sub dializă

- **Complicațiile cardiovasculare reprezintă cauza nr.1 (> 50%) a letalității pacienților cu IRC terminală tratată prin dializă, în majoritatea cazurilor sunt secundare HTA și cuprind:**

- ✓ Accident cerebro-vascular (risc crescut de 6 ori la hipertensivi);
- ✓ Infarctul acut de miocard și CPI complicate cu ICC severă (risc crescut de 3 ori la hipertensivi);
- ✓ Arteriopatie aterosclerotică periferică (risc crescut de 2 ori la hipertensivi);
- ✓ Leziunile altor organe-țintă.

- **Corectarea factorilor modificabili de risc cardiovascular**
- Evitarea fumatului, activitate fizică suficientă (cel puțin 20-30 de minute de efort fizic substanțial 3 ori pe săptămână), reducerea aportului de alcool, diminuarea aportului de sare de bucătărie ($< 6 \text{ g/zi} \approx 100 \text{ mmol/zi}$), ajustarea aportului caloric cu evitarea obezității/ cure de slăbire, controlul riguros asupra aportului de lichid.

Tratamentul antihipertensiv în IRC sub dializă: principiile de bază

- **Etiologie și patogeneză:**
 - ✓ Hipervolemia, de obicei, secundară nerespectării dietei și restricțiilor de lichid sau dializei neadecvate, reprezintă cea mai frecventă cauză a HTA sub dializă;
 - ✓ Nerespectarea regimului de tratament antihipertensiv reprezintă a doua cauză HTA rezistente sub dializă;
 - ✓ Dozele sau combinațiile neadecvate de medicamente antihipertensive reprezintă a treia cauză a HTA sub dializă;
 - ✓ Hipertensiunea arterială secundară reprezintă cauza relativ rară a HTA rezistente la pacienți dializați, în special la persoanele vârstnice.
- **Alegerea preparatului antihipertensiv și modului lui de administrare:**
 - ✓ Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții canalelor de Ca^{2+} și β -adrenoblocanții reprezintă preparatele antihipertensive de primă linie având efect cardioprotector dovedit. Notă: este importantă monitorizarea nivelului de potasiu;
 - ✓ Frecvent este solicitat tratamentul combinat (în HTA \geq gr. II) cu asocierea preparatelor din diferite grupe farmacologice;
 - ✓ În criza hipertensivă se recomandă antihipertensivele de scurtă durată, inclusiv formele injecționale;
 - ✓ Pentru tratamentul de menținere se recomandă antihipertensivele cu durată lungă de acțiune, ameliorând astfel complianța pacienților cu PNC;
 - ✓ Foarte rar este necesară binefrectomie pentru a evita acțiunea hipersecreției de renină, cauzată de hipoperfuzia renală în cadrul nefrosclerozei.
- **Posologie:**
 - ✓ Dozele preparatelor se ajustează conform filtrației glomerulare și epurării lor în cadrul diferitor modalități de substituție a funcției renale;
 - ✓ La vârstnici în general dozele antihipertensivelor se micșorează cu 25%. Cu prudență trebuie să fie indicate diuretice și blocanții nedehidropiridinici ai canalelor de calciu;
 - ✓ Atenție la gravide: o parte de preparate (ex. IECA) au un efect teratogen;
 - ✓ La copii doza antihipertensivelor se ajustează conform masei ponderale și suprafeței corporale.
- **Valorile recomandate ale TA-țintă** la pacienții cu patologia renală complicată cu HTA și proteinurie sunt: TA sist $\leq 135 \text{ mm Hg}$, TA diast $\leq 85 \text{ mm Hg}$. Rezultatele cele mai bune de nefro- și cardioprotecție se realizează la în caz de TA optimă ($< 120/80 \text{ mmHg}$).

Tratamentul antihipertensiv medicamentos în IRC sub dializă

• Criza hipertensivă:

- ✓ Regula generală: primul preparat de scurtă durată per os sau sublingual, la ineficacitatea lui repetare la 30-60 min., apoi al doilea preparat peroral după același model, la ineficacitate – introducerea intravenoasă a celui de al treilea preparat
- ✓ Formele tabletate: Captopril (25 mg), Nifedipină (10 mg), Metoprolol (50 mg), Clofelină (0,15 mg)
- ✓ Formele injecționale: Verapamil (soluție 0,25 mg - 1 ml), Metoprolol (5 mg – 5 ml), Azametoniu hidroclorid (sol. 5% - 1 ml), Furosemid (40 mg – 2 ml) (la pacienții cu diureză restantă, în special > 500 ml/zi)

• HTA stabilă

- ✓ Sunt stimulate modificările stilului de viață și de dietă, normalizarea masei ponderale
- ✓ Regula generală: în HTA gr. I începem cu monoterapie, în HTA gr. II și III se recomandă de început deodată cu biterapie. În caz de ineficacitate la realizare dozelor maxime terapeutice se adaugă al treilea preparat.
- ✓ IECA: Enalapril (10 mg x 2 ori/zi), Lizinopril (10-20 mg/zi în 1 sau 2 prize)
- ✓ Blocanții canalelor de calciu (nedehidropiridinice): Verapamil-retard (120 mg x 2 ori/zi), Diltiazem-retard (120 mg/ 2 ori/zi)
- ✓ β-adrenoblocanții: Metoprolol-retard (50-200 mg/zi în priza unică sau în două prize)
- ✓ Blocanții canalelor de calciu (dehidropiridinice): Amlodipină (10-20 mg/ zi în 1-2), Lerkanidipină (10 mg/zi), Nifedipină-retard (20 mg x 2 ori/zi)

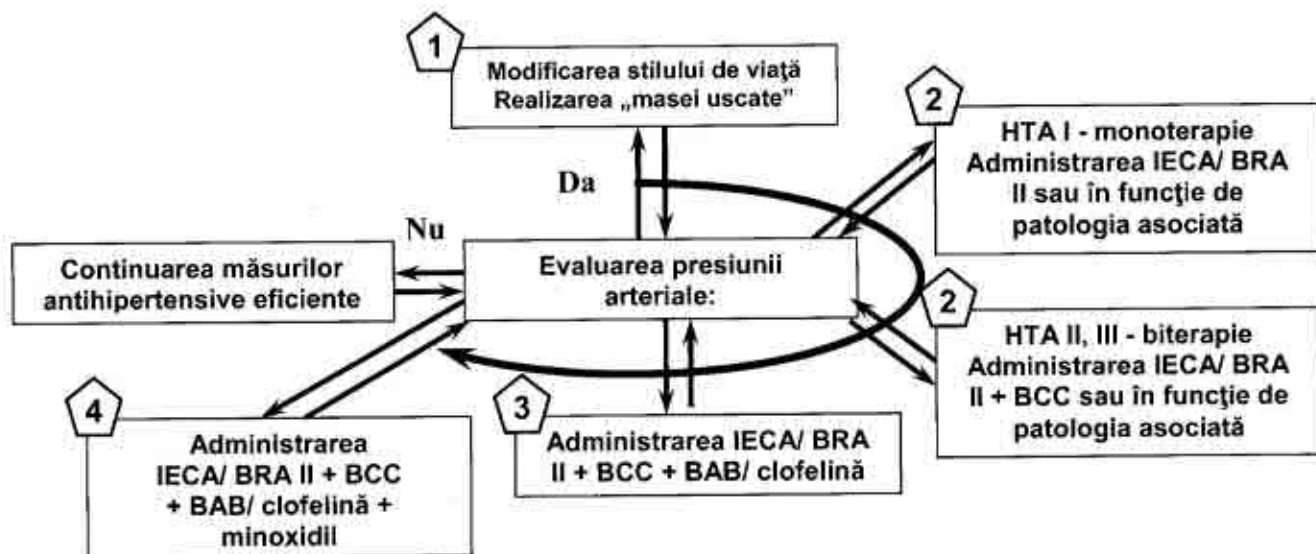


Figura 61. Algoritm de susținere a tratamentului antihipertensiv de susținere în HTA la pacienții cu IRC terminală tratată prin dializă

Notă: BAB – β-adrenoblocanții, BCC – blocanții canalelor de calciu, BRA II – blocanții receptorilor angiotensinei II, IECA – inhibitori. Minoxidilul și clofelina sunt preparate cu acțiune centrală. α-adrenoblocanții, vasodilatatorii periferici direcți și diuretice practic nu se utilizează în tratamentul antihipertensiv de susținere la pacienți cu IRC terminală sub dializă.

12.5. Tratamentul maladiilor cardiovasculare în IRC sub dializă

Tratamentul antiaritmie în IRC sub dializă:

- Incidența: 30-50%, mai frecvente în timpul dializei;
- Factorii de risc: vârstă înaintată, cardiopatie ischemică, hipertrofia ventriculului stâng, efuziune pericardică, durata mai lungă de tratament prin substituție a funcției renale, hipokaliemie intradialitică, calcificările sistemului cardiac de conducere, tratamentul cu glicozide cardiace;
- Tratamentul: Dializa cu bufer de bicarbonat este preferabilă vis-a-vis de dializa cu bufer de acetat;
- Se recomandă terapia antiaritmie similară pacienților fără IRC terminală cu ajustarea dozelor de medicamente conform funcției renale și epurării lor prin metoda de substituție renală aplicată.

Cardiomiopatia la pacienții cu IRC terminală: abordare generală

- La pacienții uremici se observă suprapunerea aterosclerozei generalizate accelerate și modificărilor toxice, induse de uremie. Cardiomiopatia uremică se determină la $\approx 80\%$ pacienți dializați;
- $> 50\%$ pacienți cu IRC terminală au hipertrofia ventriculului stâng și disfuncție diastolică, $>25\%$ pacienți cu IRC terminală au dilatația ventriculului stâng și disfuncție sistolică. Aceste semne reprezintă factorii independenți de risc pentru dezvoltarea ICC;
- Testele cu efort fizic sunt mai puțin informative la pacienții dializați, fiindcă majoritatea pacienților nu este capabilă să realizeze efortul fizic adecvat. În schimb, se utilizează testele farmacologice cu adenosină, dipiridamol sau dobutamină cuplate cu ecocardiografie / IRM cardiacă / scintigrafie cu taliu / PET + CT;
- Este important de a minimiza factorii corijabili de risc: abandonarea fumatului, menținerea TA normale și euglicemiei, concentrației colesterolului total < 200 mg/dl, LDL-colesterolului < 140 mg/dl, hemoglobinei > 110 g/l, Kt/V pentru uree $> 1,2$ în hemodializă și Kt/V > 2 pentru uree în dializă peritoneală, nivelului normal de albumină și calciu, PTH < 200 ng/l. Valorile-țintă sunt realizate prin respectarea regimului și dietei, precum și prin aplicarea tratamentului corespunzător;
- Doza adecvată de dializă, precum și respectarea dietei și regimului recomandat de către pacient condiționează reversia parțială a modificărilor cardiace patologice, care s-au dezvoltat la etapa de IRC predialitică.

Tratamentul antiischemic în IRC sub dializă

• Preparatele antiischemice:

- ✓ β -adrenoblocanții, blocanții canalelor de calciu și nitrații reprezintă 3 grupe principale de remedii antiischemice.
- ✓ β -adrenoblocanții se utilizează atât pentru profilaxia, cât și pentru tratamentul ad hoc al acceselor de angină pectorală. Influențează pozitiv procesele de remodelare a miocardului. La pacienții dializați administrarea acestor preparate este subminată de eventuala aprofundare a dereglărilor spectrului lipidic și potențarea depresiei (β -adrenoblocanții lipofili). Se aplică mai ales în tratamentul combinat antihipertensiv și antiischemic;
- ✓ Nitrații de scurtă durată sunt utilizați în tratamentul acceselor de angor pectoral, evitând hipotensiunea intra- și interdialitică.

- ✓ Nitrații cu durată lungă de acțiune sunt utilizați pentru prevenirea accesului de angină pectorală, fiind în special benefici la pacienții hipertensivi, contribuind la normalizarea TA;
- ✓ Blocanții canalelor de calciu sunt mai eficienți în tratamentul anginei pectorale vasospastice. În același timp includerea lor în regimul combinat de tratament antihipertensiv și antiischemic este destul de frecventă, deoarece această grupă de preparate nu influențează metabolismul lipidic.
- Antiagregante:
 - ✓ Acidul acetilsalicilic se administrează în dozele obișnuite: 75-300 mg p.o. o dată pe zi/ în 2 zile;
 - ✓ Ticlopidină.
- Tratamentul chirurgical al cardiopatiei ischemice: Aplicarea by-pass-ului coronarian este superioară vis-a-vis de plastia cu balonaș la pacienții dializați, deoarece este asociată cu rata mai mică de recidive, care se instalează la distanță mai mare.

Tratamentul insuficienței cardiace congestive la pacienții dializați:

- Doza adecvată de dializă, determinarea corectă a masei uscate și respectarea dietei și regimului sunt intervențiile non-farmacologice de bază în tratamentul ICC la pacienții dializați;
- Remodelarea patologică a miocardului este stabilizată și uneori chiar inversată prin administrarea β -adrenoblocanților și inhibitorilor enzimei de conversie. Aceste preparate sunt administrate începând cu dozele terapeutice minime și cu creștere treptată ulterioară până la valorile maximal suportabile de către pacient, în funcție de tensiunea arterială și frecvența contracțiilor cardiace;
- Preponderent la pacienții dializați se administrează glicozide cardiace de scurtă durată, care sunt bine dializabili, ținând cont de dializabilitatea minoră a preparatelor cu durată medie și lungă de acțiune, ceea ce necesită o ajustare atentă a dozei și monitorizarea eventualelor efecte adverse. Indicația de bază pentru glicozide cardiace este ICC sistolică, iar în ICC diastolică ele nu se recomandă.

Tratamentul pericarditei uremice la pacienții dializați:

- Este relativ frecventă la pacienți cu IRC terminale, care nu au primit tratamentul de substituție a funcției renale. Regimul de dializă cu ședințe zilnice timp de 4 ore 2-3 săptămâni rezolvă problema pericarditei uremice la astfel de pacienți;
- Efuziune pericardică la pacienții dializați este produsul dializei neadecvate la numai 40% din pacienți, cărora le este utilă intensificarea tratamentului prin dializă. Infecțiile virale reprezintă altă cauză frecventă a pericarditei.
- Manifestările clinice includ: durerea precordială, hipotensiune arterială, dispnee, acumulare rapidă de lichid și uneori febră. Suspecția clinică necesită confirmare ecocardiografică;
- Management:
 - ✓ Intensificarea regimului de dializă (ședințe zilnice timp de 4 ore 2-3 săptămâni), soluția de dializă se caracterizează prin conținutul sporit de potasiu (3,5 mmol/l) și micșorarea nivelului de bicarbonat;
 - ✓ În efuziune pericardică refractară, cu volum > 250 ml sau în caz de semne ale tamponadei cardiace se recomandă puncția pericardului cu introducerea locală a corticosteroizilor;
 - ✓ Rar este necesară pericardectomie sau fenestrarea pericardului.

12.6. Tratamentul sindromului anemic în IRC sub dializă

Tabelul 61.

Valorile-țintă în tratamentul anemiei cauzate de IRC

Indicele	EBPG, 2004	NICE, 2006
Hemoglobină (eficiența tratamentului)	> 110 g/l timp de 4 luni după începutul tratamentului Pacienților cu DZ și/sau cu patologie cardiovasculară asociată nu se recomandă realizarea nivelului de hemoglobină > 120 g/l Pacienții tineri pot atinge nivelul de hemoglobină până la 140 g/l	
Feritină serică (deficitul absolut de fier)	200-500 μg/l	100-500 μg/l (dializă peritoneală) 200-500 μg/l (hemodializă)
Saturația transferinei (deficitul relativ de fier)	30-40%	>20% (cu excepția cazurilor, când feritină > 800 μg/l)
% eritrocitelor hipocrome	< 2,5%	<6% (cu excepția cazurilor, când feritină > 800 μg/l)

Notă: EBPG – European Best Practice Guidelines (Uniunea Europeană); NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence. Realizarea nivelului de hemoglobină > 120g/l este asociată cu creșterea incidenței de complicații cardiovasculare în unele grupe de pacienți.

Indicații pentru începutul tratamentului antianemic:

- **IRC terminală sub dializă;**
- **Valorile hemoglobinei, care atestă prezența anemiei:**
 - ✓ < 115 g/l la femei;
 - ✓ < 135 g/l la bărbați în vârstă ≤ 70 de ani;
 - ✓ < 120 g/l la bărbați în vârstă > 70 de ani.

Opțiunile de tratament antianemic în IRC terminală sub dializă

- **Tratament adecvat de substituție a funcției renale (hemodializă, hemofiltrare sau dializă peritoneală);**
- **Forme disponibile de eritropoietină:**
 - ✓ Epoietină-α (Eprex®, Ortho-Biotech);
 - ✓ Epoietină-β (Neorecormon®, Roche);
 - ✓ Epoietină-ω;
 - ✓ Darbepoietină (Aranesp®, Amgen);
 - ✓ Epoietină-β pegilată (Mercera®, Roche).
- **Preparatele de fier;**
- **Compensarea deficitului altor factori de hemopoieză: Acidul folic, ciancobalamina etc.;**
- **Evitarea/ limitarea acțiunii factorului de hemoliză: Eventual trecerea pacientului la dializă peritoneală); în caz de hemoliză de origine imună se administrează corticosteroizi;**
- **Eritrocite spălate, masă eritrocitară izogrup, sânge proaspăt:**
 - ✓ Riscul de transmitere a infecțiilor virale, reacții alergice, reacții pirogene, sensibilizarea față de aloantigeni (împiedică transplantul pe viitor);
 - ✓ 200 ml de sânge transfuzat conține ≈ 100 mg de fier.
- **Androgeni;**
- **Intervenții chirurgicale de corecție la necesitate:**
 - ✓ Lichidarea cauzei de hemoragie cronică/ acută simptomatică (ex. ulcer gastric sau duodenal rezistent la tratamentul medicamentos);

- ✓ Splenectomie;
- ✓ Paratireoidectomie.

Efectele pozitive ale tratamentului cu ESA la pacienții cu IRC terminală sub dializă:

- Numai recent (2008) au apărut primele date în metaanalize care demonstrează creșterea longevității pacienților tratați cu ESA;
- Ameliorarea calității vieții;
- Crește toleranța față de efort fizic;
- Ameliorează funcția cognitivă;
- Statistic semnificativ ameliorează fagocitoza, activează imunitatea celulară și sinteza anticorpilor;
- Micșorarea numărului de spitalizări;
- Reducerea numărului transfuziilor de sânge.

Principiile tratamentului cu ESA în IRC sub dializă:

- Tratamentul cu ESA se recomandă începând cu valorile hemoglobinei < 110 g/l după excluderea sau compensarea influenței altor factori de risc decât sinteza scăzută a eritropoietinei (*subcapitolul 3.1.*);
- Administrarea eritropoietinei i.v. oferă posibilitatea de evitare a injecțiilor suplimentare, dar, datorită scindării mai rapide în sânge, solicită creșterea dozei cu 25% în comparație cu administrarea s.c. (cu excepția darbepoietinei);
- Frecvența de administrare: epoietină- α și - β se recomandă de administrat inițial 3 ori pe săptămână (darbepoietină – o dată pe săptămână), ceea ce permite ajustarea flexibilă a dozei în funcție de răspunsul pacientului și reacții adverse eventuale. După realizarea valorilor-țintă, epoietina - α și - β poate fi administrată o dată pe săptămână sau o dată în 2 săptămâni (darbepoietină – o dată pe lună). Epoietina- β pegilată poate fi administrată o dată în 2 săptămâni – o dată pe lună, se recomandă pacienților cu valorile stabile ale hemoglobinei.

Efectele adverse ale ESA la pacienții cu IRC terminală sub dializă:

- **Hipertensiunea arterială:** la 35% din pacienți timp de 3 luni după începutul tratamentului cu ESA TA crește cu > 10 mmHg. Riscul dezvoltării/ agravării HTA este sporit la pacienții care administrează doze înalte de ESA, în caz de corecție rapidă a anemiei severe, în caz de administrare i.v. Managementul presupune ajustarea dozei de preparate antihipertensive și micșorarea aportului de lichid;
- **Deficitul de fier:** se atestă la 48% din pacienți timp de 3 luni după începutul tratamentului cu ESA, chiar în condiții de administrare a fierului per os. Drept urmare, după inițierea tratamentului cu ESA se recomandă administrarea parenterală a preparatelor de fier;
- **Convulsii:** până la 5% din pacienții tratați cu eritropoietină au suportat cel puțin un acces de convulsii. Această incidență nu este mai mare decât în grupa de control. Dezvoltarea convulsiilor este explicată prin agravarea encefalopatiei hipertensive, iar tratamentul antihipertensiv adecvat reprezintă mijlocul de primă elecție în prevenirea lor;
- **Tromboza accesului vascular:** incidența pentru FAV nativă este similară cu grupa de control (0,5 evenimente/ pacient/ an). În caz de graft artificial riscul trombozei în grupa tratată cu ESA crește de 3 ori. Dipyridamolul (0,025 x 3 ori/zi) are un efect preventiv cert în caz de grafturi artificiale noi. Acidul acetilsalicilic nu a fost eficient în menținerea accesului vascular la acești pacienți;

- **Eficiența scăzută a procedurii de dializă** datorită micșorării volumului plasmatic este o problemă mai mult teoretică decât practică.

Tratamentul cu preparate de fier în IRC sub dializă: preparate perorale

- **Majoritatea pacienților dializați necesită administrarea preparatelor de fier;**
- **Sulfat de fier**, conține 65 mg de fier elementar/comprimat, 1 comp. x 3 ori/zi – tratament timp de 3 luni, apoi 1 comp./zi – profilaxie;
- **Fumarat de fier**, conține 66 sau 100 mg de fier elementar/comprimat, 1 comp. x 2-3 ori/zi – tratament timp de 3 luni, apoi ½ - 1 comp./zi – profilaxie;
- **Complexul polizaharatului de fier**, conține 50 mg/ comprimat sau 100 mg/5 ml sirop de fier elementar, 1 comp. x 4 ori/zi sau 5 ml x 2 ori/zi – tratament timp de 3 luni, apoi 1 comp./zi – profilaxie;
- Doza recomandată zilnică de fier elementar p.o. este 200 mg/zi;
- Absorbția fierului din tractul gastrointestinal este scăzută în condiții de intoxicație uremică;
- Este frecventă interacțiunea cu alte preparate (ex. fixatorii de fosfați), care suplimentar diminuează absorbția fierului;
- Relativ frecvent se dezvoltă reacții adverse la nivelul tractului gastrointestinal (diaree, constipații, grețuri, vomă).

Tratamentul cu preparate de fier în IRC sub dializă: preparate parenterale

- **Majoritatea pacienților dializați necesită administrarea preparatelor de fier i.v.;**
- Preparatele de fier recomandate cu calea de administrare intravenoasă: **fierul asociat cu dextrane** (în ultimul timp se utilizează formele micromoleculare de dextran – CosmoFer, Vitaline), **fierul asociat cu sucroză** (Venofer, conține 100 mg de fier, Syner-Med);
- Pentru fierul asociat cu dextrane este caracteristică o rată sporită de reacții anafilactice, astfel preparatele de fier asociate cu sucroză sunt preferabile. De asemenea, este crescut riscul complicațiilor infecțioase;
- Doză de test este 25 mg introdusă timp de 15 minute. În caz de lipsa reacțiilor adverse se administrează 100-200 mg de fier (1-2 fiole) dizolvat în soluție fiziologică i.v., încet sau în perfuzie;
- Pentru restabilirea depo-ului de fier este necesar de administrat 2-3-5 fiole cu trecere la doza de menținere în funcție de pierderile individuale de fier (1 fiolă o dată în 1-4 săptămâni);
- Formele bazate pe dextrane (ex. Cosmofer) pot fi administrate în perfuzie lentă (2-4 ore) în doza totală până la 20 mg/kg corp, evitând astfel necesitatea administrărilor multiple.

Rolul androgenilor în tratamentul antianemic în IRC sub dializă:

- Actualmente practic nu se utilizează. Administrarea androgenilor la pacienți fără nefrectomie mărea nivelul de hemoglobină cu 5-10 g/l. Răspunsul a fost treptat, peste 2-4 săptămâni. La bărbați efecte adverse practic nu au fost, la femei administrarea acestor preparate a fost asociată cu hirsutism, în special în caz de terapie îndelungată.
- **Posologie:**
 - ✓ sol. Retabolil 1 ml i.m., o dată în 1-2 săptămâni nr. 5-8;
 - ✓ sol. Nerobol 1 ml, i.m., o dată în 1-2 săptămâni nr. 5-8;
 - ✓ sol. Enantat de Testosteron, 4 mg/kg, i.m., o dată pe săptămână.

Tratamentul cu alte medicamente antianemice în IRC sub dializă

• Preparatele cu efect dovedit în studii clinice:

- ✓ Vitamina B12 se administrează în caz de anemie macrocitară 500-1000 γ (0,5-1 mg) s.c. 10 zile cu repetarea o dată la 6 luni;
 - ✓ Acidul folic se administrează în doză de 5 mg/zi timp de 2 săptămâni la pacienții cu deficitul dovedit direct (acidul folic în ser < 20 μ g/l) sau indirect (tabloul clinic sugestiv).
 - ✓ Tratamentul corticosteroid în anemie hemolitică: Prednisolon 0,5 mg/kg – 1 lună cu scăderea treptată a dozei 2,5-5 mg/săptămână cu suspendarea sau administrarea dozei de menținere (de obicei circa 5 mg/zi);
- ### • Preparatele antianemice cu efect dovedit teoretic și in vitro, confirmat de mici studii deschise (open-labeled):
- ✓ Carnitină
 - ✓ Acidul ascorbic: i.v. 1.000 – 3.000 mg după administrarea preparatelor i.v. ale fierului

Anemia rezistentă la pacienții cu IRC sub dializă:

- Diagnosticul anemiei refractare: valorile-țintă ale hemoglobinei > 110 g/l nu sunt realizate timp de 4 luni în pofida administrării dozelor maxime recomandate de epoietină (> 20.000 UA/săptămână) sau darbepoietină (>100 μ g/săptămână);
- Evaluarea prezenței factorilor de risc și contributori ai anemiei, în funcție de factorul depistat este solicitată profilaxia și tratamentul lui. Cele mai frecvente cauze sunt: deficitul de fier, starea cronică de inflamație și complianța scăzută a pacientului;
- Opțiuni rare de tratament:
 - ✓ În anemie secundară hipersplenismului se impune evitarea transfuziilor de sânge, foarte rar poate fi necesară splenectomie;
 - ✓ În caz de apariție a anticorpilor față de eritropoietină cu dezvoltarea aplaziei eritrocitare pure se recomandă tratamentul pe viață cu transfuzii de sânge.

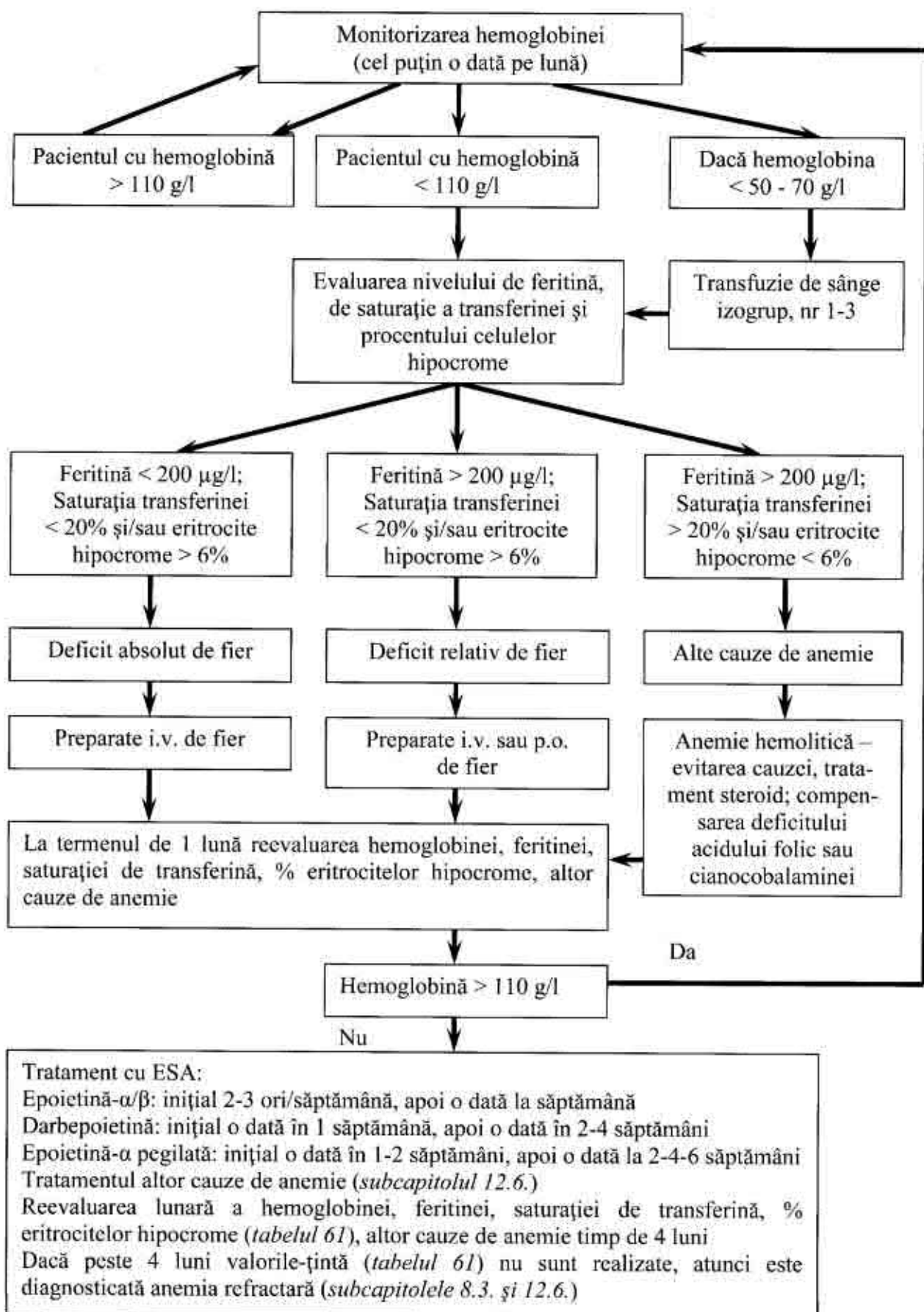


Figura 62. Algoritmul de management al anemiei la pacienții cu IRC terminală

12.7. Tratamentul dereglărilor metabolismului calciu-fosforic și osteodistrofiei renale în IRC sub dializă

Valorile-țintă în tratamentul osteodistrofiei renale în IRC sub dializă:

- Calciul 2,0-2,2 mmol/l;
- Fosfații < 1,7 mmol/l;
- Produsul calciu-fosforic < 4,5 mmol²/l²;
- PTH < 3-5 norme (normă < 16,2 pmol/l). Diminuarea PTH-ului până la valorile normale nu se recomandă din cauza riscului sporit de dezvoltare a osteoporozei și osteomalaciei. Valorile PTH > 300 mg/l sunt asociate cu riscul sporit de dezvoltare a calcificărilor metastatice, iar în caz de valori ale PTH < 150 mg/l se poate dezvolta boala osoasă adinamică.

Abordare complexă a tratamentului dereglărilor metabolismului fosfor-calcic la pacienții dializați:

- **Tratamentul dereglărilor metabolismului fosfor-calcic micșorează riscul complicațiilor cardiovasculare, osteomalaciei, fracturilor patologice, calcificărilor metastatice somatice și viscerale;**
- Dieta cu limitarea aportului de calciu și de fosfor;
- Fixatori de fosfor;
- Preparatele vitaminei D;
- Calcimimetice;
- Ajustarea conținutului calciului în soluția de dializă (1-3,5 mmol/l în funcție de necesitate de corecție a hiper- sau hipocalcemiei);
- Tratamentul chirurgical (paratireoidectomie).

Notă: Rolul dietei în controlul aportului de fosfați este limitat. Datorită localizării preponderent intracelulare a fosfaților clearance-ul lor este redus indiferent de varianta de substituție a funcției renale aplicată.

Fixatorii de fosfor în tratamentul dereglărilor fosfor-calcice la pacienții cu IRC terminală sub dializă:

- **Fixatori de fosfor (phosphate binders) trebuie să fie administrați îndelungat în timpul mesei sau cu 5-10 minute înainte de mâncare (altfel eficiența lor este minimă). Eficiența lor depinde foarte mult de complianța pacientului;**
- **Bazați pe calciu:**
 - ✓ Trebuie să fie administrați îndelungat în timpul mâncării sau cu 5-10 minute înainte de masă (altfel eficiența lor este minimă). Eficiența lor depinde foarte mult de complianța pacientului. Sunt relativ ieftini și au o eficiență moderată. În caz de administrare între prize de mâncare acționează ca suplimente de calciu;
 - ✓ Carbonat de calciu, comprimate mestecabile, conțin câte 0,5 de calciu elementar, se administrează 0,5-1,0 g cu 5-10 minute înainte de fiecare priză de mâncare x 3-4 ori/zi;
 - ✓ Acetat de calciu, comprimate, conțin câte 0,167 sau 0,25 de calciu elementar, se administrează 0,5-1,0 g cu 5-10 minute înainte de fiecare priză de mâncare x 3-4 ori/zi. Sunt date care au demonstrat că acetatul de calciu, fiind administrat în doză similară cu carbonatul de calciu, este mai eficient în fixarea intraintestinală a fosfaților;
 - ✓ Citrat de calciu nu se recomandă în calitate de fixator al fosfaților la pacienții dializați din cauza pericolului de creștere a absorbției de aluminiu.

- **Bazați pe aluminiu:**

- ✓ Sunt cei mai puternici în prevenirea absorbției fosfaților. Deoarece poartă riscul de dezvoltare a osteodistrofiei dinamice, agravării anemiei renoprive și dementiei, utilizarea lor este limitată. Riscul de astfel de complicații este însă minim în caz de filtrare eficientă a apei pentru soluția de dializă;
- ✓ Hidroxid de aluminiu, capsule câte 475 mg de calciu, se administrează 1 caps. cu fiecare priză de mâncare în calitate de preparat chelator suplimentar;

- **Fixatorii fosfaților fără calciu și aluminiu:**

- ✓ Hidroclorid de sevelamer, comprimate a câte 800 mg, se administrează inițial 1-2 p. împreună cu fiecare priză de mâncare, cu creșterea consecutivă până la 5 p. cu fiecare priză de mâncare. Este mai puțin eficient în comparație cu alți fixatori în prevenirea absorbției fosfaților. Are efectul cardio- și vasoprotector suplimentar datorită diminuării concentrației LDL-colesterolului. Se recomandă pacienților cu hipercalcemie și depuneri de calciu în țesuturi;
 - ✓ Carbonat de lantan (ex. Fosrenal®). Ca eficiență în legarea intractabilă a fosfaților este, conform studiilor efectuate, egal cu fixatorii de fosfați bazați pe aluminiu. În același timp, fiind biochimic inactiv în organismul uman, este lipsit de efectele adverse ale fixatorilor de fosfați bazați pe aluminiu.
- **Tratamentul combinat** cu fixatori de fosfor este indicat în caz de hiperfosfatemie refractară, se efectuează în doze maxime și este de scurtă durată.
 - În osteodistrofie dinamică și hiperparatiroidism sever influența fixatorilor de fosfor asupra metabolismului osos este minimă și astfel nu se recomandă tratamentul combinat de durată.

Calcimimetice (Cinacalcet) și analogii calcitriolului (Paricalcitol) în managementul dereglărilor fosfor-calcice la pacienții dializați:

- Eficiența este comparabilă cu preparatele vitaminei D. Efectele adverse caracteristice preparatelor vitaminei D lipsesc. Costul sporit reprezintă dezavantajul principal al acestor preparate. Suplimentar la acțiunea asupra metabolismului fosfo-calcic a fost demonstrată eficiență în reducerea nivelului de renină, efectul protector față de mediatorii leziunii miocardului, creșterea secreției de insulină, efectul imunomodulator asupra leucocitelor, efecte antiproliferative (sunt potențial benefice în diminuarea riscului cardiovascular și neoplazic).

Preparatele vitaminei D în tratamentul dereglărilor fosfor-calcice la pacienții cu IRC terminală sub dializă:

- Administrarea preparatelor vitaminei D previne dezvoltarea și progresia osteomalaciei, dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar;
- Cu toate că există posibilitatea de apreciere directă a nivelului vitaminei D în sânge, în practica cotidiană ea este rar utilizată. Administrarea preparatelor vitaminei D este guvernată conform valorilor calciului, fosfaților și PTH-ului în sânge. După normalizarea produsului fosfor-calcic evaluarea periodică a PTH-ului este esențială pentru monitorizarea eficienței terapiei. Ajustarea tratamentului cu preparatele vitaminei D se efectuează o dată în 1-3 luni;
- Complicațiile tratamentului cu preparatele vitaminei D cuprind: hiperfosfatemie, hipercalcemie, supresiune excesivă a secreției PTH. Incidența acestor complicații este redusă, iar complianța pacientului este sporită atunci când doză săptămânală de preparatele vitaminei D este împărțită în 2-3 prize și administrată parenteral în timpul ședințelor de dializă. Costul sporit al tratamentului reprezintă dezavantajul principal al acestei abordări.

- **Vitamina D (colecalfceferol, vitamina D simplă):**

Activitatea biologică este de 100 de ori mai mică în comparație cu formele hidroxilate („activate”). Nu se recomandă de administrat la pacienți cu IRC terminală din cauza ineficienței inerente a medicamentului la această grupă de pacienți.

- **1 α -hidroxivitamina D (hidroxicolecalfceferol, α -calcidiol):**

✓ Corespunde produsului primei hidroxilări a vitaminei D în organism, este biologic activă la pacienți cu IRC terminală. Însă, eficacitatea este inferioară în comparație cu calcitriolul din cauza necesității celei de a doua hidroxilări în ficat: prezența hepatopatiilor cronice se atestă la > 50% pacienți tratați prin diferite metode de substituție a funcției renale;

✓ Doza recomandată: 1-4 μ g/zi timp îndelungat.

- **1 α ,25 dihidroxivitamina D (dihidroxicalciferol, calcitriol):**

✓ Activitate biologică maximă în comparație cu alte preparate ale vitaminei D. Eficacitatea nu depinde de eventuala afectare hepatică asociată.

✓ Doza recomandată: 0,5-2 μ g/zi timp îndelungat.

Managementul osteodistrofiei cauzate de aluminiu:

- **Diagnosticul pozitiv:** Biopsia osoasă cu aplicarea colorației speciale reprezintă standardul de aur în diagnosticarea osteodistrofiei, cauzate de aluminiu. Suplimentar: creșterea aluminiului plasmatic > 150 μ g/l în test cu deferoxamină (se administrează 20 mg/kg i.v. la sfârșitul dializei cu determinarea concentrației aluminiului în sânge la 24 și 48 de ore), oșalgii, osteomalacie, nivelul normal sau scăzut al PTH-ului

- **Tratamentul:**

✓ Utilizarea filtrelor speciale, care absorbă aluminiu, pentru curățarea apei pentru dializă este un mijloc preventiv și terapeutic de bază;

✓ Evitarea administrării fixatorilor de fosfor bazați pe aluminiu și administrarea fixatorilor de fosfor bazați pe calciu;

✓ Peste 1-2 ani după schimbarea regimului de dializă și evitarea medicamentelor, ce conțin aluminiu, manifestările osteodistrofiei cauzate de aluminiu se vor ameliora;

✓ Administrarea continuă a deferoxaminei 20 mg/kg i.v. la sfârșitul dializei timp îndelungat până la normalizarea datelor bioptice. Luând în considerare riscul înalt de dezvoltare a mucormicozei la acești pacienți, tratamentul cu deferoxamină trebuie să fie rezervat numai pacienților cu osteodistrofie cauzată de aluminiu, dovedită bioptic.

Rolul paratireoidectomiei în managementul dereglărilor fosfor-calcice la pacienți dializați:

- **Indicații pentru efectuarea paratireoidectomiei sunt:**

✓ Hiperparatireoză terțiară cu hipercalcemie, care nu răspunde la ajustarea dozei de preparate ale vitaminei D și fixatorilor de fosfor bazați pe calciu, care conțin calciu;

✓ Hiperparatireoză secundară cu valorile PTH-ului > 10 norme, prezintă rezistența la administrarea dozelor maxime ale fixatorilor de fosfați (inclusiv în terapia combinată) și preparatelor vitaminei D;

✓ Adenoamele glandelor paratiroide. Reprezintă stadiul final al hiperplaziei nodulare paratiroide la pacienții dializați și sunt de obicei rezistente la tratamentul cu preparate ale vitaminei D;

✓ Complicații avansate ale dereglărilor metabolismului calciu-fosforic (calcifilaxie, calcifiere metastatică răspândită).

• **Opțiunile de tratament chirurgical cuprind:**

- ✓ Paratireoidectomie totală. Este rar utilizată datorită riscului sporit de dezvoltarea bolii osoase adinamice;
- ✓ Paratireoidectomie subtotală. Rămâne riscul de reapariție a hiperparatiroidismului terțiar rezistent la tratament;
- ✓ Paratireoidectomie totală cu reimplantare. Reimplantarea țesutului paratiroidian într-un loc mai accesibil pentru operația repetată ameliorează abordul chirurgical în caz de necesitate.

• **Complicațiile paratireoidectomiei cuprind:**

- ✓ Boala osoasă adinamică;
- ✓ Hipocalcemie postoperatorie, uneori cu dezvoltarea tetaniei. Această complicație poate fi prevenită prin administrarea dozelor maxime ale preparatelor vitaminei D timp de 7-10 zile înainte de operație. Tratamentul hipocalcemiei postoperatorii include: calcitriol 4 μg/zi, carbonat de calciu (2-4 comp. x 3 ori/zi) administrat între prize de mâncare. Tratamentul este îndelungat cu micșorarea treptată a dozelor de preparate administrate reieșind din evoluția calcemiei.

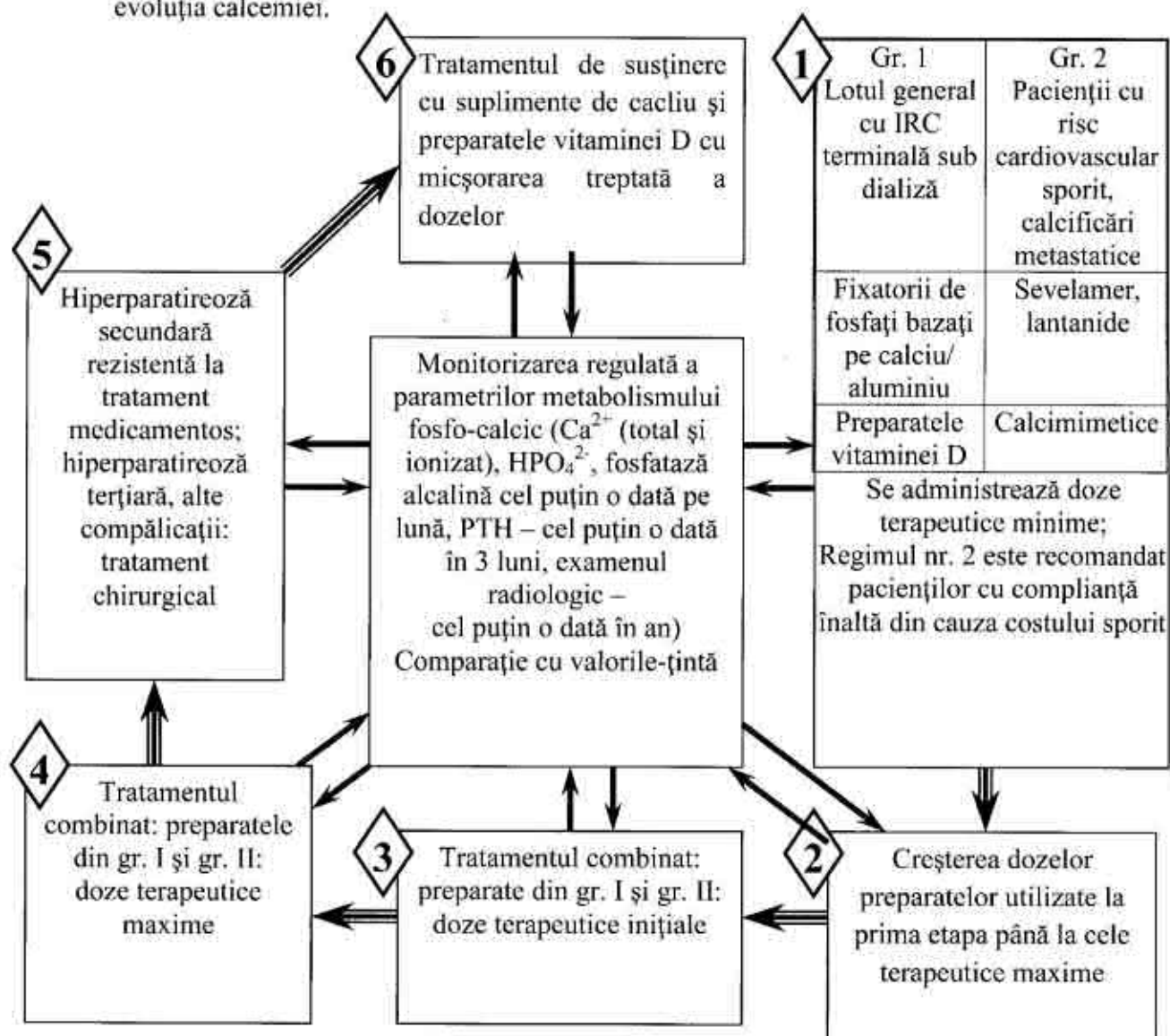


Figura 63. Algoritm de management al osteodistrofiei renale la pacienți cu IRC terminală

Notă: În caz de atingere a valorilor-țintă se recomandă continuarea regimului de tratament cu care a fost realizat acest succes.

12.8. Tratamentul dislipidemieii în IRC sub dializă

Valorile-țintă în tratamentul dislipidemiilor în IRC sub dializă:

- Dislipidemia este o problemă frecvent întâlnită la pacienții dializați (20-70% pacienți în funcție de contingentul dializat cercetat) și contribuie la dezvoltarea și avansarea complicațiilor aterosclerotice. Pentru pacienții dializați fără sindromul nefrotic sunt caracteristice hipertrigliceridemia și sporirea nivelului de VLDL pe fundalul micșorării nivelului de HDL.
- Controlul dislipidemieii trebuie să fie în special riguros în grupurile de risc sporit: diabetici, vârstnici și aflați la tratament corticosteroid;
- Este important de exclus cauzele dislipidemieii iatrogene. Dintre preparatele antihipertensive inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor angiotensinei II și blocanții canalelor de calciu nu influențează profilul lipidic. β -adrenoblocanții, Ciclosporina A, corticosteroizii și Sirolimus contribuie la dezvoltarea dislipidemiilor.
- **Valorile-țintă:**
 - ✓ Colesterolul total < 5,0 mmol/l;
 - ✓ LDL-colesterolul < 3,0 mmol/l;
 - ✓ Trigliceridele < 2,3 mmol/l;
 - ✓ HDL-colesterolul > 0,9 mmol/l.

Principiile tratamentului dislipidemiilor în IRC sub dializă:

- Dieta: la pacienții cu colesterolul total > 200 mg/dl (> 6 mmol/l) este necesară micșorarea aportului de lipide în aportul caloric până la 30% (acizii grași saturați – până la 10%) și aportului zilnic de colesterol până la 300 mg;
- Statine: inhibă sinteza colesterolului. Suplimentar au acțiune antiinflamatorie, stabilizează plăcile aterosclerotice, inhibă formarea trombușilor. Administrarea asociată cu Ciclosporina A/ Sirolimus/ Tacrolimus sporește riscul dezvoltării miozitei, în special la persoanele cu funcția renală afectată;
- Fibratii: inhibă absorbția lipidelor din intestin. Micșorează nivelul LDL-colesterolului și cresc nivelul de HDL colesterol, ameliorează activitatea sistemului fibrinolitic și hemostaza. Administrarea asociată cu statine sporește riscul dezvoltării miozitei, în special la persoane cu funcție renală afectată;
- Ezetimib: inhibă absorbția lipidelor din intestin. Nu este necesară ajustarea dozei conform funcției renale. Poate afecta nivelul de ciclosporină A în sânge;
- Suplimentar, cu scop profilactic se recomandă administrarea acidului acetilsalicilic 75-300 mg / zi sau / în 2 zile (la pacienți fără semne de hemoragie).

12.9. Tratamentul maladiilor gastrointestinale în IRC sub dializă

Abordarea practică a problemei de anorexie în IRC sub dializă:

- Anorexia poate fi legată cu calitatea procedurii de substituție a funcției renale și astfel prezența ei poate fundamenta revizuirea regimului de dializă;
- Excluderea cauzei organice;
- Tratament antianemic cu normalizarea nivelului de hemoglobină;
- Vitaminoterapie cu vitamine hidrosolubile;
- Tratament antidepresiv în caz de diagnosticare a depresiei;
- Megestrol, se administrează în doză de 40-400 mg/zi, timp de 10-14 zile;

- Dronabinol, se administrează 2,5-5 mg x 2-3 ori/zi, timp de 10-14 zile;
- Administrarea adaptogenilor.

Abordarea problemelor viscerale, cauzate de disautonomie în IRC sub dializă:

- Gastropareza, enteropatia și cistopatia neurogenă sunt caracteristice pacienților cu DZ.
- Gastropareza a demonstrat o evoluție mai favorabilă în alimentație frecventă cu porții mici ușor digerabile de mâncare, cu conținut redus al lipidelor. Metoclopramidă (este necesară ajustarea dozei, altfel crește riscul dezvoltării depresiei și somnolenței excesive) și cisaprida sunt eficiente la majoritatea pacienților;
- Enteropatia condiționează staza conținutului intestinal (constipație inițială) cu disbacterioză și diaree secundară. Tratamentul primar include antibiotice (Ampicilină, Tetraciclină, Metronidazol într-o cură scurtă, doze ajustate conform FG);
- Remediile anticolinergice sunt eficiente în controlul diareei. Repetarea a astfel de episoade uneori poate fi prevenită de o dietă fără gluten;
- În cistopatie (vezica neurogenă) ajută procedure fizioterapeutice și preparate parasimpatolitice ca betanehol.

12.10. Tratamentul infecțiilor virale cronice la pacienții dializați

Managementul problemei infecțiilor cronice hepatice B și C la pacienții dializați:

- Actualmente nu există un consens susținut în privința terapiei antivirale la pacienți dializați cu infecțiile cronice HCV și HBV;
- Doza recomandată de interferon β simplu este câte 3 mln UI x 3 ori pe săptămână sub formă de infuzie intravenoasă timp de o oră după efectuarea ședinței de dializă. Durata recomandată a tratamentului este de 24-48 de săptămâni. Trebuie ținut cont de faptul că interferonul- β simplu este dializabil și astfel nu necesită ajustarea dozei;
- Administrarea interferonelor pegilați, care nu sunt dializabili, este preferabilă, deoarece permite micșorarea dozei și, efectiv, a costului tratamentului cu păstrarea simultană a unei eficiențe clinice înalte. Pentru interferonii pegilați se recomandă următoarea posologie: PEG INF- α -2a (Pegasys) 180 μ g s.c. sau PEG INF- α -2b (Pegintron) 1,5 μ g/kg s.c. o dată pe săptămână. Durata tratamentului pentru genotipurile HCV 1,4,5,6 este de 48 de săptămâni, iar pentru genotipurile 2 și 3 – 24 săptămâni ;
- Ribavirina, care este greu dializabilă, se administrează în doza zilnică de 200-400 mg cu realizarea concentrației-țintă de 10-15 μ mol/l. Administrarea Ribavirinei este practic totdeauna problematică, din cauza inducerii anemiei care necesită tratament cu doze sporite de eritropoietină (20.000-30.000 UI/ săptămână) ;
- Indicațiile și contraindicațiile pentru tratament antiviral sunt similare pacienților fără afectare renală, iar transplantul renal în viitor este un argument puternic pentru tratamentul antiviral preventiv. Incidența eliminării virale în urma tratamentului antiviral instituit variază de la 30% până la 70% pacienți cu diferite genotipuri de HCV și în funcție de administrarea suplimentară a altor medicamente antivirale (Lamivudină, Ribavirină etc.).

Managementul problemei infecțiilor herpetice la pacientul dializat:

- În tratamentul activizărilor clinic evidente ale infecțiilor herpetice au fost utilizate aceleași preparate ca și în tratamentul lor la pacienții cu funcția renală păstrată. Se recomandă astfel de preparate ca Aciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir;

- Din cauza varietăților semnificative în absorbția interstinală a preparatelor, se recomandă administrarea lor intravenoasă. În caz de administrare i.v. doza maximă a Aciclovirului este 10 mg/kg o dată în 24 de ore pentru pacienții dializați în zilele fără dializă. În zilele de dializă se recomandă o doză suplimentară de Aciclovir la sfârșitul ședinței de dializă;
- Ganciclovirul se administrează i.v. în doza de inducție 1,25 mg/kg 3 ori pe săptămână și doza de menținere de 0,625 mg/kg 3 ori pe săptămână după terminarea ședinței de dializă;
- Valganciclovir este preferabil vis-a-vis de alte medicamente antivirale datorită biodisponibilității. Se administrează în doză de 450 mg x 3 ori în săptămână (doza de inducție) și apoi 450 mg x 2 ori pe săptămână doză de menținere;
- Fosfocarnitul nu se recomandă la pacienții cu filtrație glomerulară sub 20-30 ml/min;
- Durata tratamentului este de cel puțin 7-14 zile, însă se recomandă cure de tratament mai durabile, cu continuarea tratamentului încă 7-14 zile după înactivarea infecției virale conform rezultatelor cercetării imunologice;
- Actualmente nu este stabilită necesitatea administrării tratamentului profilactic al infecțiilor herpetice la pacienții dializați, precum și eficiența a astfel de programe preventive în micșorarea complicațiilor la pacienții ce urmează a fi supuși unui transplant renal.

12.11. Tratamentul afecțiunilor sistemului nervos în IRC sub dializă

Tratamentul depresiei la pacientul dializat:

- Incidența: 10-50%;
- Problemele asociate: reducerea compliancei la tratament și riscul sporit de suicid;
- Factorii principali de risc al suicidului includ: spitalizare recentă, patologie mintală în antecedente, vârstă > 75 de ani, sexul masculin, rasă albă sau galbenă, etilism cronic sau narcomanie;
- Opțiunile de tratament:
 - ✓ Nefarmacologice: terapie cognitivă, interpersonală, de grupa, de suport, încercare de reintegrare în societate, foarte rar este utilizat șocul electric (depresie majoră refractară la intervențiile nefarmacologice și medicamentoase anterioare, cu risc înalt de suicid);
 - ✓ Farmacologice:
 - Inhibitori selectivi ai captării serotoninei. Durata minimă a tratamentului este -6 săptămâni, când se atestă eficiența terapiei. Este cea mai studiată grupă de medicamente antidepresive la pacienții cu IRC terminală sub dializă. Medicamentele recomandate: Fluoxetină, Paroxetină, Sertralină, Cetalopram;
 - Inhibitori selectivi ai captării norepinefrinei. Sunt utilizate cu mari precauții la pacienții dializați din cauza eliminării preponderent renale. Medicamentele recomandate: Venlafaxină și Bupropion hidroclohid. Efectele adverse includ convulsii;
 - Inhibitorii monoaminoxidazei se recomandă a fi evitați la pacienții dializați.

Managementul dereglărilor somnului la pacientul dializat:

- **Incidența:** insomnia a fost raportată de 70-80% din pacienți, hipersomnia – de 5-10% (frecvent corelează cu intoxicația uremică sau demenție), episoade de somn diurn – de 50% din pacienți dializați;
- Tratamentul cu eritropoietină micșorează incidența insomniei. În schimb, terapia cu corticosteroizi crește frecvența dereglărilor de somn;
- Regimul comod de tratament și dializa adecvată reduc rata dereglărilor de somn;

- La pacienții cu tulburările adormirii, în special antrenați în activități care necesită concentrație și atenție, sunt recomandate medicamentele de tip Zaleplon;
- În caz de somn cu întreruperi frecvente se recomandă sedative și calmante de tip Diazepam, 5-10 mg p.o. sau i.v.

Managementul slăbiciunii generale și fatigabilității sporite în IRC sub dializă:

- **Slăbiciunea generală și fatigabilitatea sporită pot fi legate cu calitatea procedurii de substituție a funcției renale, drept urmare prezența lor poate impune revizuirea regimului de dializă;**
- Tratament antianemic cu normalizarea nivelului de hemoglobină;
- Tratament antidepresiv în caz de depresie;
- Adaptogeni naturali: ceai, cafea, cacao, ciocolată, ginseng, aralia etc., sub controlul tensiunii arteriale și ritmului somn-veghe;
- Remedii psihostimulatorii: ex. Metilfenidat, se administrează câte 5-10 mg dimineața și la amiază, timp de 2-4 săptămâni.

Ameliorarea calității vieții la pacienții cu IRC terminală sub dializă:

- BCR afectează toate aspectele calității vieții pacientului, corelând cu indicii clinici și evoluția maladiei (decesul, numărul spitalizărilor, continuarea activității la locul de muncă);
- Diminuarea scorurilor calculate a fost depistată începând de la $FG < 60$ ml/min, cu micșorarea satisfacției personale, manifestată prin depresie, anxietate și distres sporite, perceperea negativă a stării de sănătate și simțul de bunăstare diminuat.
- Începând cu valorile $FG \leq 50$ ml/min a fost diminuată semnificativ activitate fizică și de muncă. Reducerea participării în interacțiunile sociale a determinat agravarea disfuncțiilor mentale.
- **Următoarele complicații ale BCR** au fost dovedite a fi **importante** în determinarea scorurilor calității vieții la pacienții cu IRC terminală sub dializă: hipertensiune arterială, diabet zaharat, anemie, angina pectorală, infarct miocardic în antecedente, osteoporoză, în special, asociată cu fracturi, malnutriție.
- Tratamentul eficient al acestor condiții influențează favorabil scorurile evaluate și evoluția generală a maladiei.

Managementul neuropatiei în IRC sub dializă: aspecte generale

- Managementul optim al neuropatiei uremice poate fi realizat în colaborare strânsă cu medicul-dietolog (în special, în diabetul zaharat, dislipidemii) și chirurgul general sau vascular (sindroame de capcană sau ulcerele trofice);
- Pentru pacienții diabetici se recomandă diete cu puterea calorică diminuată, reducerea aportului de acizi grași saturați și a colesterolului la pacienții cu dislipidemii primare sau secundare, dietă hipoproteică (30-40 gr de proteină/ zi), indiferent de patologia renală de bază;
- În polineuropatie uremică se recomandă evitarea situațiilor care contribuie la dezvoltarea paresteziilor și durerilor nevropatice: suprarăcelii sau a căldurilor excesive, mediului cu umiditate sporită, hipokineziei și efortului fizic static.

Managementul neuropatiei în IRC sub dializă: tratament medicamentos

- Terapia simptomatică include calmante (de la preparate vegetale până la benzodiazepine și barbiturate (atenție la acumulare în IRC avansată și acțiune exagerată în hipoalbuminemie !),

vitaminoterapie cu vitamine din grupa B (B₁, B₂, B₆ și B₁₂), administrarea acidului lipoic la pacienții cu neuropatie diabetică.

- În polineuropatia diabetică moderată sau severă lipsește tratamentul specific. Însă, evoluția neuropatiei este ameliorată la pacienții cu controlul glicemic mai strâns;
- În studii pe animale a fost depistat efectul pozitiv al unor factori de creștere (neurotrophic growth factor, insulin-like growth factor), iar rezultatele cercetărilor la oameni, ca și în cazul inhibitorilor reductazei de aldooză, au fost mai puțin promițătoare;
- Gangliozele sunt contraindicate din cauza efectelor adverse, iar produsele acidului linoleic și blocanții glicozilării avansate terminale a proteinelor sunt în stadiul de studiere *in vivo*. Imunoglobulina umană i.v. într-un studiu mic a fost eficace în neuropatii asimetrice;
- Neuropatiile algice se tratează cu antidepresive triciclice (amitriptilină, nortriptilină – sunt relativ frecvente efectele adverse), inhibitori selectivi ai captării de serotonină (Paroxetină), Fenitoină (cu precauții la pacienții diabetici), Carbamazepină, antagoniștii N-metil-D-aspartatului (ex. Dextrometorfan, Ketamină), derivați opioizi (Tramadol în doza zilnică 100-400 mg; Oxycodon și Morfină sunt la fel eficace, există riscul dependenței și adicției);
- În polineuropatiile difuze a fost determinată eficiența înaltă a preparatului Levodopa în doza de 300 mg/zi. Aplicațiile locale ale Capsaicinei pe timp de 4 ore au fost eficiente în neuropatia diabetică;
- Nu este dovedit efectul următoarelor preparate: coenzima Q10, Menadionul, Vitamina E, Acidul ascorbic, N-acetilcisteina, Riboflavina, Succinatul, L-carnitina și Dicloroacetatul.

Tratamentul disautonomiei la pacienții cu IRC sub dializă:

- Disautonomia – dereglarea generalizată a activității sistemului nervos autonom – reprezintă o complicație frecventă la pacienții uremici, în special, pe fundalul diabetului zaharat. În combaterea simptomatologiei, uneori destul de pronunțate, sunt utile medicamente simpatolitice.
- Dezvoltarea episoadelor de hipotensiune arterială în afara ședinței de dializă poate fi condiționată de calitatea procedurii de substituție a funcției renale și astfel poate fundamenta revizuirea regimului de dializă.
- Clofelina este utilă în normalizarea scaunului la pacienții cu diaree, secundară neuropatiei tractului gastrointestinal (1-2 p. (0,075-0,150 mg) x 2-3 ori/zi la necesitate).
- Midodrina ajută în hipotensiunea ortostatică, inter- și intradialitică (1-10 mg x 3 ori/zi la necesitate sau în cure timp de 1-2 săptămâni). A fost demonstrată eficacitatea Sertalinei, se administrează în doză de 0,3 mg/zi cu efect profilactic și terapeutic.
- Sindromul de apnee în somn se tratează cu teofilină (reacții adverse relativ frecvente) sau modafinilă.
- Impotența răspunde la tratamentul cu preparate vasoactive de tip Viagra.

Crampe musculare în IRC sub dializă:

- **Crampele musculare în afara ședinței de dializă nu sunt legate cu calitatea procedurii de substituție a funcției renale;**
- Quinina se administrează în doza de 260-325 mg p.o. 3 ori pe zi sau cel puțin 1 comp. seara înainte de somn, pentru a preveni dezvoltarea simptomelor;
- Carnitina se administrează 1000-2000 mg i.v. în timpul dializei. Suplimentar acest preparat medicamentos exercită acțiune favorabilă în miopatie uremică, cardiomiopatie uremică și în anemie refractară la eritropoietină;

- Vitamina E se administrează în doză de 400 UI (1 caps./zi înainte de somn și exercită un efect preventiv la pacienții dializați cu crampe musculare;
- Efectul pozitiv se instalează în primele 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

Sindromul „picioarelor neliniștite” în IRC sub dializă:

- **Sindromul „picioarelor neliniștite” în afara ședinței de dializă poate fi legat cu calitatea procedurii de substituție a funcției renale și astfel poate fundamenta revizuirea regimului de dializă;**
- Clonazepam, se administrează în doză de 0,5-2 mg la necesitate;
- Carbidopa-Levodopa, se administrează în doză de 25/100 mg la necesitate;
- Pergolid, se administrează în doză de 0,05-0,2 mg/ zi cu efect profilactic și de tratament;
- Pramipexol, se administrează în doză de 0,3 mg/zi cu efect profilactic și de tratament;
- Gabapentină, se administrează 100 mg 2 ori/zi cu ajustarea ulterioară a dozei, cu efect profilactic și de tratament. Sedare ca efectul advers, doza trebuie să fie ajustată ținând cont de calea predominantă de eliminare renală.

Profilaxia convulsiilor la pacienții dializați:

- La pacienții, aflați pe tratament cronic anticonvulsant, se administrează o doză suplimentară de medicament dializabil după finalizarea ședinței de dializă (Acid valproic, Fenobarbital, Etosuximidă, Trimetadion, Paraldehydă). Carbamazepina și Difenilhidantoina nu sunt dializabile;
- Administrarea preparatelor de calciu înainte de dializă la pacienții hipocalcemici, în special cu acidoză metabolică;
- Evitarea dezvoltării sindromului de dezechilibru;
- Este necesară ajustarea dozei de medicamente care pot exercita efecte pro-convulsive asupra sistemului nervos central: peniciline, cefalosporine, Nitrofurantoină, Isoniazidă, Meperidină, Cimetidină, fenotiazine, Haloperidol, barbiturate, antihistaminice, antidiabetice perorale, Metildopa, β -adrenomimetice, Ciproheptadină, miorelaxanți, anticoagulanți.

12.12. Tratamentul hemostatic în IRC sub dializă

Tratamentul hemostatic în IRC sub dializă:

- Hemoragia (gastrointestinală, din fistulă arterio-venoasă) sau tromboza fistulei arterio-venoase pot servi drept indicație pentru intervenția chirurgicală de corecție;
- În hemoragia apreciată $\geq 0,5$ L se începe suplینire a volemică cu soluții coloide și cristaloide (*la pacienții cu IRC terminală nu se recomandă dextranii și hidroxietilamidonul*);
- În hemoragia apreciată $\geq 1,0$ L este necesară administrarea sângelui sau masei eritrocitare;
- Plasmă proaspăt congelată este obligatoriu administrată la pacienții cu semne ale sindromului coagulării intravasculare diseminate;
- În scop hemostatic se utilizează în caz de macrohematurie (pacienții cu boală polichistică) sau în caz de formare a hematomului lângă fistula arterio-venoasă:
 - ✓ Calciu gluconat (sol. 10% - 5 sau 10 ml) sau Calciu clorid (sol. 5% - 5 sau 10 ml) x 2-3 ori/zi i.v.;
 - ✓ Etamzilat sol. 12,5% - 2 ml x 3 ori/zi i.v., i.m.;
 - ✓ Acid ϵ -aminocaproic sol. 5% - 100 ml x 1-2 ori/zi i.v.;

- ✓ Trombină (local);
- ✓ Durata administrării: stabilizarea hematomului/ dispariția macrohematuriei + 2-3 zile.
- Suplimentar pot fi administrate antioxidante cu efect vasoprotector (acid ascorbic, comprimate câte 0,5 x 3 ori/zi p.o. sau sol. 5%-5 ml i.v. și tocoferol acetat, capsule câte 400 UI x 1-2 ori/zi p.o.).

12.13. Managementul unor probleme dermatologice în IRC sub dializă

Problema pruritului la pacienții dializați:

- Dezvoltarea pruritului în afara ședinței de dializă poate fi legată cu calitatea procedurii de substituție a funcției renale și astfel poate fundamenta revizuirea regimului de dializă
- **Incidența: 1-5%. Cauzele cele mai frecvente: xeroza tegumentară, hiperfosfatemia, acțiunea toxinelor uremice, reacții alergice (medicamente administrate, membrană de dializă).**
- **Managementul:**
 - ✓ Modificarea regimului de dializă sau schimbarea filtrului de dializă;
 - ✓ Administrarea H1-histaminoblocașilor. Sunt preferate preparatele de generația a 2-a (claritină: comprimate a câte 10 mg, 1-2 comp./zi) sau de generația I fără efect de sedare (diazolină: dragee a câte 100 mg, 1 dr. x 3 ori/zi). În timpul dializei preparatele cu cale de administrare parenterală și cu efect sedativ sunt preferabile (difenhidramină: sol. 1% - 1 ml i.v. nr. 1-2 sau cloropiramină: sol. 2% - 1ml i.v. nr. 1-2);
 - ✓ Cărbune activat sau alt sorbent intestinal, 6-8 g/zi între prize de mâncare;
 - ✓ Ketotifen, se administrează în doză de 1-2 mg/zi, are efect profilactic;
 - ✓ Gabapentină, se administrează în doză de 100-200 mg/zi inițial cu ajustarea ulterioară a dozei, are efect profilactic și terapeutic;
 - ✓ Naltrexon, se administrează în doză de 50 mg/zi, are efect profilactic;
 - ✓ Talidomidă, se administrează în doză de 100 mg/zi, are efect profilactic. Contraindicat în sarcină și lactație;
 - ✓ Ondansetron, se administrează în doză de 4 mg/zi, are efect profilactic și terapeutic. Costul tratamentului este înalt;
 - ✓ Tiosulfat de sodiu, se administrează sol. 30% - 10 ml i.v., la necesitate repetat;
 - ✓ Lidocaină, se administrează 100 mg i.v. în timpul dializei în cazuri refractare;
 - ✓ Tratarea pielii cu raze ultraviolete;
 - ✓ Local – creme cu efect de umezire (ex. în baza hidroureei);
 - ✓ Plasmafereză (3-4 ședințe).

Problema căderii accelerate a părului și alopeciei:

- **Incidența: 1-5%.**
- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Alergie la heparină;
 - ✓ Nivelul scăzut de zinc.
- **Managementul:**
 - ✓ Schimbarea heparinei cu heparinoizi sau cu una din heparinele cu masă moleculară mică;
 - ✓ Suplimentele de zinc (concentrația scăzută de zinc trebuie să fie dovedită).

13. Ajustarea dozei de medicamente la pacienții cu IRC terminală

Date generale privind administrarea medicamentelor la pacienții cu IRC:

- **Medicamentele cu cale de eliminare preponderent renală:**
 - ✓ Se elimină prin filtrație glomerulară (proces pasiv nespecific);
 - ✓ Preparate medicamentoase hidrosolubile;
 - ✓ Medicamentele supuse oxidării sau conjugării în cadrul ciclului metabolic.
- **Medicamentele secretate de rinichi:**
Procesul activ și relativ specific de secreție are loc preponderent la nivelul tubilor proximali.
- **Medicamentele reabsorbite în rinichi:**
Procesul preponderent pasiv și relativ nespecific (substanțele reabsorbite trebuie să fie lipofile sau amfifile), are loc în special la nivelul tubilor distali.

Filtrația glomerulară reprezintă o caracteristică esențială pentru ajustarea dozei de medicamente la pacienții cu patologie renală (se presupune, că capacitatea de secreție și de reabsorbție descrește simultan cu scăderea filtrației glomerulare). Acest parametru poate fi determinat cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault în baza calculării clearance-ului de creatinină: Clearance-ul de creatinină = $[(140 - \text{vârstă (ani)} \times \text{masă (kg)}) / (72 \times \text{Creatinină serică (mg/dl)})]$, pentru femei se aplică coeficientul de corecție 0,85. Formula Cockcroft-Gault se aplică numai la pacienții în vârstă peste 18 ani și cu masă ponderală $\pm 30\%$ de la masă ideală.

- **Medicamente metabolizate în rinichi:**
Sunt relativ puține în comparație cu cele metabolizate de ficat, de ex. Insulina este scindată de insulinaza renală și la diabetici cu IRC avansată este necesar de ajustat insulinoterapia.

Ajustarea dozei de medicamente la pacienții cu boala cronică de rinichi: reguli generale:

- Ajustarea dozei de medicament administrat (cu cale de eliminare renală) în funcție de filtrația glomerulară:
 - ✓ Filtrația glomerulară < 60 ml/min/ $1,73$ m² – doza medicamentelor se micșorează până la 75% din cea recomandată;
 - ✓ Filtrația glomerulară < 30 ml/min/ $1,73$ m² – doza medicamentelor se micșorează până la 50% din cea recomandată;
 - ✓ Filtrația glomerulară < 15 ml/min/ $1,73$ m² – doza medicamentelor se micșorează până la 25% din cea recomandată (dacă pacientul în ziua administrării preparatului medicamentos nu este supus tratamentului de substituție a funcției renale).
- **Modalități de modificare a regimului de dozare:**
 - ✓ Diminuarea dozei de medicament administrat: concentrația maximă este de obicei mai mică, iar concentrația minimă – mai mare în comparație cu controlul cu funcție renală normală (oscilațiile concentrației sunt mai mici în comparație cu pacienții cu funcție renală normală)
 - ✓ Creșterea intervalului între administrările medicamentului (oscilațiile concentrației sunt similare în comparație cu pacienții cu funcție renală normală);
 - ✓ Combinarea creșterii intervalului între administrări și diminuării dozei de medicament administrat (frecvent se utilizează pentru medicamentele cu intervalul terapeutic mic, ex. aminoglicozide sau Vancomicina, glicozidele cardiace sau Aminofilină).
- **Important! Preparatele administrate per os au o absorbție în general diminuată în comparație cu controlul sănătos datorită modificărilor distrofice, provocate de uremia cronică.**

- **Important! Mulți din pacienții tratați prin diferite metode de substituție renală suferă de hepatopatii cronice – fapt, care influențează suplimentar metabolismul și toxicitatea medicamentelor administrate.**
- **Important! Volumul de distribuție poate fi modificat la pacienții hiperhidratați sau din cauza acumulării substanțelor, ce se leagă cu proteinele plasmatiche.**
- **Situații particulare:**
 - ✓ Unele medicamente sunt contraindicate la pacienții cu filtrație glomerulară < 30 ml/min/ $1,73$ m²: preparatele ce conțin kalium, diureticele economisitoare de potasiu (Spironolacton, Clortalidon);
 - ✓ Unele grupe de preparate medicamentoase nu sunt eficiente la pacienții cu filtrație glomerulară < 30 ml/min/ $1,73$ m² : diuretice tiazidice;
 - ✓ Sunt medicamente care trebuie să fie supuse unei monitorizări vigilente la pacienții cu filtrație glomerulară < 30 ml/min/ $1,73$ m² : Ciclosporină A, inhibitori ai enzimei de conversie, blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Caracteristicile principale care influențează dializabilitatea medicamentelor:

- **Raportul între concentrația medicamentului în soluția de dializă și concentrația lui în sânge poartă denumirea „coeficientul de epurare” (sieving coefficient). În funcție de metoda de substituție renală și substanța chimică, acesta variază de la 0 până la 1,00 (în hemofiltrație acest coeficient poate fi și $> 1,00$ (ex. Cefotaxim, Acid clavulanic)). Importanță clinică are coeficientul de epurare $> 0,3$, care impune ajustarea posologiei medicamentului:**
 - ✓ Se administrează o doză suplimentară de medicament la finele ședinței de dializă SAU
 - ✓ Este indicată majorarea dozelor sau frecvenței de administrare a medicamentului.
- **Raportul de dimensiunile moleculei medicamentelor și porilor membranei semipermeabile:**
 - ✓ Filtrele convenționale de dializă (low-flux) au porii cu dimensiuni relativ mici, prin care pot trece molecule cu masa moleculară mică (< 500 Da) (ex. Procainamidă, Lidocaină, aminofilină);
 - ✓ Medicamentele cu masă moleculară medie (500-1000 Da) (ex. Glicozide cardiace, Aminoglicozide) sunt parțial dializabile și pot necesita ajustarea dozei, dar într-o măsură mai mică în comparație cu medicamentele cu masă moleculară mică. Medicamentele cu masă moleculară mare (> 1000 Da) nu sunt dializabile (ex. Vancomicină);
 - ✓ Filtrele de dializă high-flux au porii cu dimensiuni mult mai mari în comparație cu filtrele low-flux, mai mult, suprafața lor de filtrație este cu mult mai mare. Astfel filtrele high-flux sunt capabile să filtreze marea majoritate a medicamentelor existente;
 - ✓ Membranele hemofiltrelor au dimensiunile sporite ale porilor, care permit eliminarea substanțelor cu masă moleculară < 20.000 Da. Astfel sunt asigurate condiții similare cu filtrația prin membrana glomerulară cu viteza de 10-50 ml/min, în funcție de modalitatea de hemofiltrație aplicată.
- **Solubilitatea în apă/ lipide:**
 - ✓ Substanțele hidrofile sunt mai bine eliminate;
 - ✓ Substanțele lipofile au tendință de a rămâne în sânge.
- **Afinitatea față de proteinele plasmatiche:**
 - ✓ Concentrația medicamentelor cu afinitate sporită față de proteinele plasmatiche și fracție liberă minoră este puțin influențată de procedura de dializă;

- ✓ Medicamentele cu afinitate micșorată față de proteinele plasmatiche și fracție liberă majoră ușor sunt eliminate în cadrul procedurii de dializă.
- **Volumul de distribuție** (volumul de distribuție în sânge + volumul de distribuție în organele și țesuturile influențate de fracția liberă a medicamentului în sânge și fracția legată cu țesuturi):
 - ✓ Medicamentele cu volumul mare de distribuție (> 2 l/kg) sunt greu eliminate prin dializă, după diminuarea inițială a concentrației preparatului medicamentos rapid se instalează efectul rebound din cauza mobilizării medicamentului din depo-ul tisular (ex. Digoxină antidepressivele triciclice);
 - ✓ Dializa este moderat eficientă în epurarea medicamentelor cu volumul mediu de distribuție (1-2 l/kg);
 - ✓ Preparatele medicamentoase cu volumul mic de distribuție (< 1 l/kg) sunt ușor eliminate din organism în cadrul unei ședințe de dializă (ex. aminoglicozide, Aminofilină).

Tabelul 62.

Ajustarea dozelor de medicamente la pacienții cu funcția renală afectată

Medicamentul	Ajustarea dozei/ frecvenței administrării în funcție de FG (ml/min)			Doza suplimentară în caz de	
	90 > FG > 50	FG 10-50	FG < 10	Hemo-dializă	Dializă peritoneală
AINS și inhibitori COX-2					
Acetaminofen	4ore	6 ore	8 ore	-	-
Aspirină	4 ore	4-6 ore	-	1 D	-
Celecoxib	1/2	-	-	1/2 D	1/2 D
Ibuprofen	100%	100%	100%	-	-
Rofecoxib	25 mg /zi	-	-	1/2 D	1/2 D
Antimicrobiene					
Amikacină	12-24 de ore	24-48 de ore	48-72 de ore	1/2 DZ	15-20 mg/ l/zi
Gentamicină	12-24 de ore	24-48 de ore	48-72 de ore	1/2 DZ	3-4 mg/l/zi
Streptomicină	24 de ore	24-72 de ore	72-96 de ore	3/4 DZ	20-40 mg/ l/zi
Tobramicină	8-12 ore	12-24 de ore	48 de ore	1/3 DZ	3-4 mg/l/zi
Imipenem	100%	50%	25%	1D	50%
Cefaclor	100%	50-100%	50%	250 mg	250 mg x 2-3
Cefazolin	8 ore	12 ore	24-48 de ore	0,5-1,0 g	0,5 g x 2
Cefotaxim	6 ore	8-12 ore	24 de ore	1 g	1 g/zi
Ceftazidim	8-12 ore	24-48 de ore	48 de ore	1 g	0,5 g/zi
Ceftriaxona	100%	100%	100%	1D	750 mg x 2
Cefalexin	8 ore	12 ore	12-18 ore	1D	12 ore
Azitromicină	100%	100%	100%	-	-
Claritromicină	100%	75%	50-70%	1D	-
Eritromicină	100%	100%	50-70%	-	-
Clindamicină	100%	100%	100%	-	-
Metronidazol	100%	100%	50%	1D	50
Sulfametoxazol	12 ore	18 ore	24 de ore	1 g	1 g/zi
Trimetoprim	12 ore	18 ore	24 de ore	1D	-
Vancomicina	12 ore	24-48 de ore	48-96 de ore	48-96 de ore	48-96 de ore
Amoxicilina	8 ore	8-12 ore	24 de ore	1D	250 mg x 2
Ampicilina	6 ore	6-12 ore	12-24 de ore	1D	250 mg x 2

Aztreonam	100%	50-75%	25%	0,5 g	25%
Nafcilina	100%	100%	100%	-	-
Penicilina G	100%	75%	20-50%	1D	20-50%
Ciprofloxacin	100%	50-75%	50%	250 mg x 2	250 mg x 2
Levofloxacin	100%	500 mg, apoi 250 mg /zi	500 mg, apoi 250 mg /zi	250 mg	250 mg
Doxiciclină	100%	100%	100%	-	?
Antifungice					
Fluconazol	100%	100%	100%	200 mg	100%
Capsfungin	100%	100%	100%	-	?
Antiparazitare					
Clorochina	100%	100%	50%	-	-
Antituberculoase					
Etambutol	24 de ore	24-36 de ore	48 de ore	1D	48 de ore
Izoniazidă	100%	100%	50%	1D	50%
Pirazinamidă	100%	-	-	-	-
Rifampicina	100%	50-100%	50%	-	50%
Antivirale					
Aciclovir	5 mg/kg x 3	5 mg/kg x 2	5 mg/kg/zi	1D	5 mg/kg/zi
Foscarnet	28 mg/kg	15 mg/kg	6 mg/kg	1D	6 mg/kg
Ganciclovir	12 ore	24-48 de ore	48-96 de ore	1D	48-96 de ore
Lamivudina	300 mg/zi	100 mg /zi	100 mg/zi	1D	?
Ribavirin	100%	100%	50%	1D	50%
Valaciclovir	3 g	1 g - 2 g	0,5 g	1D	0,5 g
Medicamente cardiovasculare					
Antiariitmice					
Amiodaronă	100%	100%	100%	-	-
Digoxin	100%	25-75%	10-25%	-	-
Dobutamină	100%	100%	100%	?	?
Lidocaină	100%	100%	100%	-	-
Mexiletin	100%	100%	50-75%	-	-
Propafenonă	100%	100%	100%	-	-
Sotalol	100%	30%	15-30%	80 mg	-
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)					
Benazepril	100%	75-100%	50%	¼-1/3 D	-
Captopril	8-12 ore	12-18 ore	24 de ore	¼-1/3 D	-
Enalapril	8-12 ore	75-100%	50%	1/5-¼ D	-
Fosinopril	100%	100%	75%	-	-
Lisinopril	100%	50-75%	25-50%	1/5 D	-
Quinapril	100%	75-100%	50%	¼ D	-
Ramipril	100%	50-75%	25-50%	1/5 D	-
Blocanți ai receptorilor de angiotensină					
Candesartan	100%	≥ 2 mg	?	?	?
Irbesartan	100%	≥ 75 mg	?	?	?
Losartan	100%	100%	100%	-	-
β-adrenoblocanți					
Atenolol	24 de ore	48 de ore	48-96 de ore	¼-1/2D	-
Carvedilol	100%	100%	100%	-	-
Metoprolol	100%	100%	100%	50 mg	-

Blocanți ai canalelor de calciu					
Amlodipină	100%	100%	100%	-	-
Diltiazem	100%	100%	100%	-	-
Nicardipină	100%	100%	100%	-	-
Nifedipină	100%	100%	100%	-	-
Verapamil	100%	100%	100%	-	-
Agenți cu acțiune centrală					
Clonidină	100%	100%	100%	-	-
Metildopă	8 ore	8-12 ore	12-24 de ore	250 mg	-
Medicamente antiulceroase/ inhibitori de pompă de protoni					
Omeprazol	100%	100%	100%	?	?
Famotidina	50%	25%	10%	-	-
Ranitidină	75%	50%	25%	50%	-
Antidiabetice					
Clorpropamidă	50%	-	-	?	?
Glipizid	100%	100%	100%	?	?
Gliburid	?	-	-	-	-
Metformin	50%	25%	-	?	?
Rosiglitazonă	100%	100%	100%	100%	?
Hipolipemiante					
Atorvastatin	?	?	?	?	?
Gemfibrozil	100%	100%	100%	-	?
Simvastatin	100%	100%	100%	?	?

Notă: DZ –doza zilnică, D – o doză standard suplimentară după ședința de dializă

14. Modalitățile de substituție a funcției renale: aspecte generale

Modalitățile principale de substituție a funcției renale:

- Hemodializă;
- Alte metode de substituție a funcției renale cu acces vascular;
- Dializă peritoneală;
- Transplantul renal.

Tabelul 63.

Modalitățile de substituție a funcției renale în IRC terminală

Modalitate	Filtru	Principiul fizic
Convențională	HD	CI intermitent prin difuzie și UF
Dializă lentă de lungă durată (SLED)	HD	CI intermitent prin difuzie și UF încete
Ultrafiltrare și clearance-ul secvențial	HD	UF intermitentă asociată cu CI prin difuzie
Hemodializă arterio-venoasă continuă (CAVHD)	HD	Clearance-ul și UF lentă fără pompă
Hemodializă veno-venoasă continuă (CVVHD)	HD	Clearance-ul și UF lentă cu pompă
Hemofiltrare arterio-venoasă continuă (CAVHF)	HF	CI convectiv continuu fără pompă
Hemofiltrare veno-venoasă continuă (CVVHF)	HF	CI convectiv continuu cu pompă
Hemodializă arterio-venoasă continuă + hemofiltrare (CAVHDF)	HF	CI convectiv + difuzie continuă fără pompă
Hemodializă veno-venoasă continuă + hemofiltrare (CVVHDF)	HF	CI convectiv + difuzie continuă cu pompă
Ultrafiltrare simplă	HD	UF intermitentă fără CI convectiv sau difuz
Ultrafiltrare lentă continuă (SCUF)	HF	UF continuă fără (AV) sau cu (VV pompă) fără CI convectiv sau difuz
Dializă peritoneală ambulatorie intermitentă	P	CI și UF prin schimbare timp de 10-12 ore la fiecare 2-3 zile
Dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD)	P	CI și UF prin schimbare la diferite intervale
Dializă peritoneală automatizată (APD)	P	CI și UF prin schimbare ciclică noaptea cu ajutorul unui aparat special de dializă peritoneală, ziua poate fi efectuat încă un schimb suplimentar

Notă: HD – filtru de hemodializă, HF – filtru de hemofiltrare, CI – clearance-ul, UF – ultrafiltrație, P - peritoneu

Bazele fizico-chimice ale de substituției artificiale a funcției renale:

- **Schimburile care au loc între sânge și soluția de dializă se bazează pe următoarele procese fizico-chimice:**
 - ✓ Difuziunea se datorează gradientului de concentrație a diferitor substanțe între sânge și soluția de dializă și reprezintă trecerea lor dintr-o parte a membranei dialitice, în cealaltă parte, până la egalarea concentrațiilor;

- ✓ Ultrafiltrarea reprezintă procesul de transport al fluidelor prin membrana semipermeabilă în urma gradientului de presiune aplicat asupra membranei;
- ✓ Convecția este un fenomen ce însoțește ultrafiltrarea și reprezintă trecerea prin membrană concomitent cu lichidul a substanțelor dizolvate în aceste fluide;
- ✓ Osmoza reprezintă procesul fizico-chimic prin care este atrasă apa dintr-un mediu cu osmolaritate scăzută într-un mediu cu osmolaritate crescută.
- Toxinele uremice și alte substanțe sunt înlăturate din fluxul sangvin prin difuziune;
- Eliminarea lichidului suplimentar din organismul pacientului este efectuată prin ultrafiltrarea (hemodializă, hemofiltrare), prin osmoză (dializă peritoneală) și convecție.

Indicații pentru inițierea tratamentului cronic de substituție a funcției renale:

- Pacienții cu filtrație glomerulară 15-30 ml/min trebuie să fie pregătiți pentru inițierea tratamentului de substituție a funcției renale:
 - ✓ Informare privind opțiunile accesibile de substituție a funcției renale, avantajele și dezavantajele lor, indicațiile și contraindicațiile lor specifice;
 - ✓ Refuzul pacientului de a iniția sau suspendarea de către pacient a terapiei de substituție a funcției renale în cazul lipsei ameliorării calității vieții este una din opțiuni în discuție;
 - ✓ După alegerea metodei de substituție renală optimă se recomandă antrenarea și asigurarea complianței pacientului;
 - ✓ Implementarea măsurilor diagnostice speciale (ex. pentru transplant renal) și de tratament (ex. formarea fistulei arterio-venoase cu 4-8 săptămâni – termenul optim cu 3-6 luni înainte de inițierea hemodializei, introducerea cateterului pentru dializă peritoneală – termenul optim cu 10-14 zile înainte de inițierea dializei peritoneale);
 - ✓ Suportul psihologic și ajustarea condițiilor de muncă/de studii este un factor important pentru integrarea socială a pacientului cu IRC sub dializă.
- Filtrația glomerulară < 15 ml/min – indicație relativă pentru aplicarea metodelor de substituție a funcției renale;
- Filtrația glomerulară < 5 ml/min – indicație absolută pentru aplicarea metodelor de substituție a funcției renale;
- În caz de filtrație glomerulară 5-15 ml/min inițierea tratamentului de substituție a funcției renale este guvernată de particularitățile individuale ale pacientului, posibilitățile reale ale centrelor de dializă și prezența anumitor complicații ale IRC terminale rezistente la tratamentul medicamentos aplicat:
 - ✓ Intoxicația uremică: encefalopatie uremică (edem cerebral, comă, convulsii, ataxie, somnolență), hiperexcitabilitate musculară, dereglări necorijabile ale coagulării, intoleranță digestivă majoră, pericardită;
 - ✓ Dereglările biochimice: uree ≥ 240 mg/dl, creatinină ≥ 10 mg/dl, $FG \leq 7-10$ ml/min, $Na \geq 160$ sau ≤ 120 mmol/l, $K \geq 6,5$ mmol/l, $pH \leq 7,3$, $RA \leq 15$ sau ≥ 40 ;
- **Hipervolemie:** HTA severă necorijabilă, decompensarea insuficienței cardiace congestive, edem pulmonar.

Avantajele comparative ale hemodializei și dializei peritoneale

Hemodializă	Caracteristică	Dializă peritoneală
Accesul vascular poartă riscul de tromboză și embolie (cu aer sau cu trombuși). Orice ședință de dializă este asociată cu pierdere de sânge. Este sporit riscul dezvoltării sepsisului	Accesul de dializă, riscul complicațiilor infecțioase	Accesul peritoneal asociat cu riscul sporit de infecții locale și peritonită
Riscul relativ sporit de infectare și de reactivare a infecțiilor virale cronice: hepatita B, C, familia herpesviridae	Riscul de infecții cronice virale	Lipsa accesului vascular permanent. Afectarea sistemică a imunității este mai puțin pronunțată
În caz de dializă acetată – riscul sporit al sindromului dezechilibrului și hipotensiunii intradialitice	Soluție de dializă	Soluțiile hipertonică de glucoză cu bufer de lactat au o toxicitate directă asupra mezoteliului și fagocitelor peritoneale
Dezintoxicarea este mai rapidă, cu riscul apreciabil de dezvoltare a diselectrolitemiilor și sindromului de dezechilibru	Evoluția ședinței de dializă	Dezintoxicarea este treptată, fără riscul de dezvoltare a diselectrolitemiilor și sindromului de dezechilibru
Chiar membrane considerate biocompatibile distrug elementele figurate ale sângelui și influențează imunitatea celulară și umorală	Membrană de filtrație	Filtrația prin membrană peritoneală este relativ fiziologică, dar cu timpul permeabilitatea ei scade, micșorând eficiența dializei
Diminuarea rapidă, datorată ultrafiltrației agresive și episoadelor de hipotensiune intradialitică	Funcție renală restantă	Diminuarea este treptată, în funcție de evoluția patologiei de bază
Episoade de hipotensiune arterială sunt relativ frecvente	Stabilitate hemodinamică	Rar este afectată în timpul ședinței de dializă peritoneală
Dezvoltarea și progresia complicațiilor cardiovasculare este numai parțial prevenită și este mai rapidă ca în dializă peritoneală	Dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare	Dezvoltarea și progresia complicațiilor cardiovasculare este mai lentă în comparație cu hemodializa
Relativ ușoară	Determinarea masei uscate	Mai complicată
Relativ ușor de realizat	Controlul metabolic	Este mai greu realizabil
Este importantă pierderea de glucoză în timpul ședinței de hemodializă, care trebuie să fie în continuare compensată	Pierderi de substanțe plastice și energetice	Este importantă pierderea de proteine, aminoacizi și vitamine hidrosolubile în timpul ședinței de hemodializă; aportul glucidic în timpul ședinței de dializă peritoneală este comparabil cu necesitățile zilnice
Sporit ¹	Costul procedurii	Relativ redus ¹

Notă: 1 – în țările cu remunerare adecvată a personalului medical și abordare complexă a problemelor pacientului dializat. În țările cu salarizare minoră tratamentul prin hemodializă este mai avantajos financiar pe contul consumabililor mai ieftine.

Valorile recomandate ale indicilor clinici și biochimici la momentul inițierii procedeeilor de substituție renală:

- În caz de accesibilitate a diferitor metode de substituție a funcției renale momentul inițierii tratamentului prin dializă poate fi planificat. Dacă pacientul inițiază dializa fiind clinic stabil, tolerabilitatea procedurii și complianța pacientului, care determină reușita finală a tratamentului, sunt cu mult mai mare;
- Indicii clinici și biochimici care asigură toleranța bună a inițierii tratamentului de substituție a funcției renale:
 - ✓ Filtrația glomerulară 8-10 ml/min;
 - ✓ Absența hiperhidratației (edeme etc.);
 - ✓ Tensiune arterială < 140/90 mmHg;
 - ✓ Albumina serică > 35 g/l;
 - ✓ Aportul zilnic de proteină > 0,8 g/kg/zi;
 - ✓ PTH: 90-150 pg/l;
 - ✓ Electroliții în ser: K⁺ < 5 mmol/l, bicarbonat > 22 mmol/l, Ca²⁺: 2,3 – 2,5 mmol/l, HPO₄²⁻ < 1,6 mmol/l.

Calcularea parametrilor biologici de bază:

- **TA medie** se calculează după formula: TA medie = TA puls/3 + TA diastolică, unde TA puls = TA sistolică – TA diastolică.
- **SC (BSA – body surface area) – suprafața corpului.** Suprafața corpului se recomandă a fi calculată conform formulei Mosteller: $SC (m^2) = (M (kg) \times H (cm)/3600)^{1/2}$, unde M – masa corpului și H – înălțimea subiectului în cm sau Du Bois: $SC (m^2) = 0,007184 \times M^{0,425} (kg) \times H^{0,725} (cm)$;
- **IMC (BMI – body mass index) – indicele masei corpului.** $IMC (kg/m^2) = M (kg) / (H (m))^2$, unde M – masă corpului și H – înălțimea subiectului m;
- **Formula Cockcroft-Gault** este utilizată pentru calcularea **clearance-ului de creatinină**: Clearance-ul de creatinină = $[(140 - \text{vârsta (ani)} \times \text{masă (kg)}) / (72 \times \text{Creatinină serică (mg/dl)})]$, pentru femei se aplică coeficientul de corecție 0,85. Formula Cockcroft-Gault se aplică numai la pacienții cu vârsta peste 18 ani și cu masa ponderală ± 30% din masă ideală;
- **V (volumul de distribuție a ureei/ creatininei)** se calculează cu ajutorul formulelor speciale:
 - ✓ **Watson** (la adulți), pentru bărbați, $V (\text{litri}) = 2,447 + 0,3362 \times \text{masă (kg)} + 0,174 \times \text{înălțime (cm)} - 0,09516 \times \text{vârstă (ani)}$, pentru femei $V (\text{litri}) = - 2,097 + 0,2466 \times \text{masă (kg)} + 0,1069 \times \text{înălțime (cm)}$;
 - ✓ **Hume** (la adulți), pentru bărbați, $V (\text{litri}) = - 14,012934 + 0,296785 \times \text{masă (kg)} + 0,192786 \times \text{înălțime (cm)}$, pentru femei $V (\text{litri}) = - 35,270121 + 0,183809 \times \text{masă (kg)} + 0,344557 \times \text{înălțime (cm)}$;
 - ✓ **Mellits-Cheek** (copii), pentru băieței cu înălțimea ≤ 132,7 cm $V (\text{litri}) = - 1,927 + 0,465 \times \text{masă (kg)} + 0,045 \times \text{înălțime (cm)}$, pentru băieței cu înălțimea > 132,7 cm $V (\text{litri}) = - 21,993 + 0,406 \times \text{masă (kg)} + 0,209 \times \text{înălțime (cm)}$, pentru fetețe cu înălțimea ≤ 110,8 cm $V (\text{litri}) = 0,076 + 0,507 \times \text{masă (kg)} + 0,013 \times \text{înălțime (cm)}$, pentru băieței cu înălțimea > 110,8 cm $V (\text{litri}) = - 10,313 + 0,252 \times \text{masă (kg)} + 0,154 \times \text{înălțime (cm)}$;
 - ✓ V poate fi considerată ≈ 0,6 x masa corporală (pentru femei și vârstnici), ≈ 0,65 x masă corporală (pentru bărbați), ≈ 0,7 x masă corporală (pentru copii, în special în vârstă ≤ 12 ani).

Parametrii utilizați pentru evaluarea caracterului adecvat al substituției renale:

- Malnutriție, obiectivizată prin echilibrul proteic și rata catabolică a proteinelor;
- **Acidoză**, transferul de bicarbonat în timpul dializei este proporțional cu Kt/V – **modelarea cinetică a excreției de uree**;
- **Starea euvolemică** determinată de eficiența ultrafiltrației aplicate, care depinde direct de Kt/V , **modelarea cinetică a excreției de uree**;
- **Eliminarea substanțelor cu masă moleculară mică** de obicei corelează cu excreția ureei și astfel poate fi calculată cu ajutorul:
- **Raportului de reducere a ureei**: (Urea reduction ratio – URR): $URR = ([Ureea\ înainte\ de\ dializă]_{s\grave{a}nge} - [Ureea\ dup\ a\ dializ\ a]_{s\grave{a}nge}) \times 100\% / ([Ureea\ \grave{a}nainte\ de\ dializ\ a]_{s\grave{a}nge} - \text{Valorile-\u0162int\ a})$. Valorile-\u0162int\ a $> 65\%$;
- Kt/v (modelării cinetice a excreției de uree);
- Clearance-lui de creatinină;
- Determinarea directă a nivelului ureei și altor solvenți, precum și curbei lor de excreție în timpul dializei cu ajutorul indicatorilor speciali ai aparatului de dializă;
- **Produsul hemodializei** = [durata ședinței de dializă] x [numărul ședințelor]. Valorile minime acceptabile sun\u0162 12 ore/să ptămână. Avantajul acestui parametru constă în evaluarea suplimentară a excreției substanțelor cu masă moleculară medie și mare, care depinde de durata procedurii de dializă și mai puțin corelează cu Kt/V .

Evaluarea echilibrului proteic:

- **Echilibrul proteic** = Aportul de proteină – (Nitrogenul urinei (g/zi) + Nitrogenul dializatului (g/zi)). La pacienți sub dializă se utilizează **rata catabolică a proteinelor** (*protein catabolic rate* – PCR). Ultima se normalizează pentru kg masei corporale (rata catabolică a proteinelor normalizată – **nPCR**): g de proteină/kg/zi.
- PCR relativ corect reflectă metabolismul proteic numai în caz de aport proteic egal cu necesitățile organismului. În stările hipercatabolice PCR nu reflectă corect starea metabolismului proteic din cauza influenței nitrogenului, produs prin distrugerea proteinelor organismului, preponderent musculare, asupra concentrației ureei plasmatice.
- nPCR poate fi calculată cu ajutorul formulelor speciale:
 - ✓ $nPCR = ([Nitrogenul\ din\ Ureea\ \grave{a}nainte\ de\ a\ 2\ \u0162edin\ \u0162\ a\ de\ dializ\ a] - [Nitrogenul\ din\ Ureea\ dup\ a\ prima\ \u0162edin\ \u0162\ a\ de\ dializ\ a]) \times (0,045/T)$, unde T – numărul de zile între dialize (*formula aproximativă*);
 - ✓ $nPCR = 149,7 \times G/V + 0,17$, unde G – rata de producere a ureei, V – volumul de distribuție a ureei (poate fi calculată cu ajutorul formulelor speciale), 149,7 reprezintă coeficientul care transformă mmol/l/min a ureei în g de proteină/ kg (masă ideală)/ zi, iar 0,17 reprezintă pierderi obligatorii de nitrogen prin piele și cu scaun.
 - ✓ **Pentru hemodializă (pacient anuric)**: $G/V = ([Ureea\ \grave{a}nainte\ de\ a\ 2\ \u0162edin\ \u0162\ a\ de\ dializ\ a] \times [V + \text{mas\ a\ ad\ a}ug\ a\ \grave{a}ntre\ dialize/V] - [Ureea\ dup\ a\ prima\ \u0162edin\ \u0162\ a\ de\ dializ\ a]) / T$, unde T – timpul între ședințe de dializă (în minute);
 - ✓ **Pentru hemodializă (pacient cu diureză păstrată)**: $G/V = ([Ureea\ \grave{a}nainte\ de\ a\ 2\ \u0162edin\ \u0162\ a\ de\ dializ\ a] \times [V + \text{mas\ a\ ad\ a}ug\ a\ \grave{a}ntre\ dialize/V] + ([Ureea\ \grave{a}n\ urin\ a\ interdialitic\ a] \times \text{Volumul\ de\ urin\ a\ interdialitic\ a} / V] - [Ureea\ dup\ a\ prima\ \u0162edin\ \u0162\ a\ de\ dializ\ a]) / T$, unde T – timpul între ședințele de dializă (în minute);

- ✓ **Pentru dializă peritoneală:** $G/V = ([\text{Ureea înainte de a 2 ședință de dializă}] \times [V + \text{masă adăugată între dialize}/V] - [\text{Ureea după prima ședință de dializă}] \times ([\text{Ureea în urină interdialitică}] \times \text{Volumul de urină interdialitică} + [\text{Ureea în dializat eliminat timp de 24 de ore}] \times \text{Volumul de dializat eliminat timp de 24 de ore}) / V) / 1440$.

Modelarea cinetică a excreției de uree – Kt/V:

- **Modelarea cinetică a excreției de uree:** (Urea kinetic modeling – Kt/V): K – clearance-ul ureei la dializă și în afara ședinței de dializă (reflectă funcția renală restantă) în ml/min, timpul de aflare la dializă, V – volumul de distribuție a ureei;
- Pentru hemodializă:
 - ✓ $Kt/V = 2,2 - 3,3 \times ([\text{Ureea după prima ședință de dializă}] / [\text{Ureea înainte de a 2-a ședință de dializă}] - 0,03 - (M \text{ înainte de dializă} - \text{Masa după dializă}) / \text{Masă după dializă})$;
 - ✓ Formula mai precisă (Daugirdas): $Kt/V = -\ln([\text{Ureea după primă ședință de dializă}] / [\text{Ureea înainte de a 2-a ședință de dializă}] - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times [\text{Ureea după primă ședință de dializă}] / [\text{Ureea înainte de a 2-a ședință de dializă}]) \times (\text{Masa după dializă} - M \text{ înainte de dializă}) / \text{Masă după dializă}$, unde t – timpul în ore între ședințele de dializă;
- Pentru dializă peritoneală:
 - ✓ Kt (săptămânală peritoneală) = $([\text{Ureea}]_{\text{dializat}} / [\text{Ureea}]_{\text{plasmă}} \times \text{Volumul zilnic de dializat} \times 7)$;
 - ✓ Kt (săptămânală renală) = $([\text{Ureea}]_{\text{urină}} / [\text{Ureea}]_{\text{plasmă}} \times \text{Debitul urinar nictemeral} \times 7)$;
 - ✓ Kt/V (săptămânală totală) = $(Kt \text{ (săptămânală peritoneală)} + Kt \text{ (săptămânală renală)}) / V$;
 - ✓ Pentru calcularea V consultați formulele Hume, Watson sau Mellits-Check.

Evaluarea clearance-lui de creatinină la un pacient dializat

- Clearance-ul de creatinină este mai frecvent utilizat în evaluarea dializei peritoneale:
 - ✓ Kt (peritoneală) = $[\text{Creatinină}]_{\text{dializat}} / [\text{Creatinină}]_{\text{plasmă}} \times \text{Volumul zilnic de dializat}$;
 - ✓ Kt (renală) = $(\text{Clearance-ul renal pentru creatinină} + \text{Clearance-ul renal pentru uree}) / 2$ (astfel se evită supraestimarea clearance-lui de creatinină datorită secreției tubulare sporite);
 - ✓ Kt (săptămânală totală) = $(Kt \text{ peritoneală} + Kt \text{ renală}) \times 10800$ (numărul de minute în săptămână) / 1000 (pentru a trece ml în l);
 - ✓ Kt/V (săptămânală totală) = $Kt \text{ (săptămânală totală)} / V$, apoi se normalizează după suprafața corpului și se măsoară în l/ săptămână / 1,73 m² suprafața corporală;
 - ✓ Pentru calcularea V consultați formulele Hume, Watson sau Mellits-Check.

15. Tratamentul IRC terminale prin hemodializă

Hemodializa: noțiunile de bază și componentele principale ale procedurii:

- Procesul de dializa reprezintă capacitatea membranelor semipermeabile de a asigura difuziunea separată a soluțiilor cristaloide și coloide;
- Modalitățile de dializă: în staționar și la domiciliu;
- Componentele principale ale procedurii de hemodializă:
 - ✓ Accesul vascular cu asigurarea preluării și întoarcerii sângelui;
 - ✓ Procedeu propriu-zis de hemodializă;
 - ✓ Filtrul de dializă;
 - ✓ Soluția de dializă (dializat);
 - ✓ Anticoagulare;
 - ✓ Regimul de dializă;
 - ✓ Tratamentul simptomatic în cadrul ședinței de dializă.

Indicații și contraindicații pentru efectuarea hemodializei în calitate de tratament de substituție a funcției renale

• **Indicațiile pentru tratamentul prin hemodializă sunt enumerate în subcapitolul 14;**

• **Contraindicațiile absolute:**

- ✓ Alergie la heparină și la heparinoizi cu masa moleculară mică;
- ✓ Imposibilitatea accesului vascular;
- ✓ TA sistolică ≤ 80 mm Hg.

• **Contraindicațiile relative:**

- ✓ Neoplazii;
- ✓ Boli psihice majore;
- ✓ Sindroamele hemoragice genetice sau dobândite (ex. hemofilia);
- ✓ Maladiile somatice decompensate: insuficiență cardiacă decompensată, indiferent de etiologie; insuficiență pulmonară severă pe fundalul pneumosclerozei, bronșectaziilor, hemoragie cerebrală recentă, ulcer gastroduodenal hemoragic, ulcerările hemoragice intestinale, ciroză hepatică cu encefalopatie, tuberculoză cavernoasă pulmonară și infarctul miocardic recent.

Notă: pacientul poate fi luat la dializă cu contraindicații relative numai în caz de număr suficient al locurilor de dializă și conștientizare a faptului de risc înalt al procedurii cu semnarea documentației juridice respective.

Intervențiile chirurgicale la pacienții cu modalitățile de substituție a funcției renale, bazate pe acces vascular:

- Introducerea / schimbarea cateterului venos central;
- Formarea fistulei arterio-venoase native;
- Autotransplant venos cu formarea fistulei arterio-venoase;
- Implantarea grefonului sintetic;
- Dezobstrucția FAV;
- Evacuarea hematomului/ abcesului perivascular (ca o complicație a FAV);
- Înlăturarea calcinatelor metastatice din țesuturi;
- Paratireoidectomie;
- Revizia plăgii postoperatorii;
- Alte intervenții chirurgicale sunt efectuate în funcție de:

Accesul vascular în hemodializa cronică:

- Fistulă arterio-venoasă nativă;
- Cateter venos central;
- Transplant venos autolog;
- Grefon sintetic;
- Puncția a 2 vene periferice;
- Șunt arterio-venos.

Accesul vascular în hemodializă cronică: FAV nativă:

- **Fistula arterio-venoasă nativă** reprezintă conexiunea directă a arterei și venei printr-o anastomoză creată chirurgical sub anestezie locală sau generală. Diferența de presiune între patul arterial și cel venos va asigura fluxul prin FAV și cu timpul va asigura dilatația anastomozei. FAV devine complet funcțională la distanță de 6-8 săptămâni după formare.

Pentru centrele de hemodializă ponderea recomandată a persoanelor cu FAV se recomandă a fi > 70-80% din pacienți. Rata de succes a FAV în 1/3 superioară a antebrațului este 90%, în 1/3 inferioară a antebrațului este 60%.

- **Avantaje:** Asigură condițiile cele mai bune de efectuare, are riscul mai mic de infectare și stenoză în comparație cu alte opțiuni ale accesului vascular, ceea ce determină și durata mai mare de funcționare: la distanță de 3 ani 60-90% din fistule rămân funcționale.
- **Dezavantaje:** Starea arterelor și venelor native nu totdeauna asigură posibilitate de formare a FAV la circa 30% din pacienți, în special vârstnici și diabetici. Distensia excesivă a FAV poate să se complice cu „sindromul de furt”.

Accesul vascular în hemodializă cronică: transplantul venos autolog:

- **Transplantul venos autolog** este cel mai frecvent efectuat cu v. saphena magna.
- **Avantaje:** Condițiile și durata de funcționare sunt comparabile cu FAV nativă. Actualmente rămâne o opțiune viabilă de acces vascular la pacienți cu imposibilitate de efectuare a FAV native sau după nereușita repetată în efectuarea FAV.
- **Dezavantaje:** Necesită o intervenție chirurgicală mai laborioasă în comparație cu formarea obișnuită. Nu totdeauna starea rețelei vasculare se adaptează la transplantul autolog, iar posibilitățile lui adaptive sunt inferioare vis-a-vis de FAV nativă.

Accesul vascular în hemodializă cronică: cateter venos central:

- **Cateter venos central:** monolumen (nu se recomandă), dublu- sau triplolumen (preferabile). Se recomandă cateterizarea venei jugulare interne. Cateterizarea venei subclaviene este asociată cu riscul semnificativ de dezvoltare a stenozei venoase, care va împiedica funcționarea FAV pe viitor. Cateterizarea venei femurale este asociată cu riscul sporit de infecții, ceea ce substanțial micșorează durata de funcționare a acestui acces vascular. Cateterul necesită blocare cu soluție fiziologică sau cu heparină (preferabil) după utilizare. Pentru deblocarea cateterului convențional se utilizează soluție fiziologică, dar este uneori necesar de administrat urokinază sau alteplază. Administrarea cronică a varfarinei cu menținerea INR = 1,5-2,5 este uneori necesară pentru menținerea funcționalității cateterelor venoase centrale.
- **Avantaje:** Acest acces vascular poate fi efectuat de urgență în majoritatea cazurilor indiferent de starea rețelei vasculare periferice.
- **Dezavantaje:** Durata de funcționare este net inferioară în comparație cu alte variante de acces vascular la pacienți cu IRC terminală sub dializă. Nu se recomandă a-l utiliza mai mult de 4-8 săptămâni. Administrarea cronică a anticoagulanților direcți și indirecti este asociată cu riscul sporit de hemoragie.

Accesul vascular în hemodializă cronic: graftul artificial:

- **Graftul artificial** este produs din politetrafluoretilen și plasat în loc de FAV la nivelul treimii superioare a antebrațului, între vena bazilică și artera brachialis.
- **Avantaje:** Se efectuează în caz de imposibilitate de construcție a FAV native și poate fi utilizat practic deodată după fixare.
- **Dezavantaje:** Costul relativ înalt. Durata de funcționare este inferioară în comparație cu FAV nativă (maximum 3-5 ani). De asemenea, graftul artificial este lipsit de capacitate de adaptare la diferite condiții hemodinamice, caracteristică pentru FAV nativă. Riscul infecției și trombozei este mai înalt în comparație cu FAV nativă.

Alte modalități de acces vascular în hemodializă cronică:

- **Accesul vascular efectuat cu ajutorul dispozitivelor speciale:** Hemasite® este construit din implantul din biocarbon cuplat cu proteza vasculară cu valve speciale. Această construcție evită necesitatea punțiilor cu ac. Dialock® reprezintă o cameră specială conectată cu cateterul dublu-lumen din silicon, care se implantează subcutanat. Lifesite® de asemenea reprezintă un dispozitiv implantabil cu valvă. Rolul acestor dispozitive în practica clinică la moment este minor.
- **Puncția a 2 vene periferice** poate fi efectuată pentru asigurarea unui acces venos de urgență la pacienții cu imposibilitatea cateterizării venelor centrale. Procedul în majoritatea cazurilor nu asigură dializă adecvată și este asociat cu riscul sporit de complicații locale;
- **Șuntul arterio-venos** în centrele moderne de dializă practic nu se utilizează din cauza riscului sporit de infecție și de hemoragie.

Alegerea locului pentru efectuarea fistulei arterio-venoase:

- Localizarea optimă pentru formarea unui FAV decurge din faptul că fiecare nereușită în construirea FAV micșorează semnificativ complianța pacientului și diminuează probabilitatea formării FAV eficiente, ce influențează esențial asupra parametrilor de dializă în viitor.
- Metodele diagnostice aplicate:
 - ✓ Examenul clinic: în majoritatea cazurilor nu poate aprecia adecvat starea inițială, precum și capacitățile de adaptare a sistemului vascular regional la formarea FAV;
 - ✓ Doppler vascular, inclusiv cartarea Doppler sunt capabile de a evalua parametrii funcționali ai arterelor și venelor: complianța arterială, distensibilitatea peretelui arterial.
 - Parametrii care indică prognosticul favorabil privind funcționalitatea FAV formate sunt: indicele de rezistență $< 0,7$ și în special $< 0,5$ (după proba cu strângere a pumnului), diametrul lumenului arterial $\geq 1,6$ mm (sau > 2 mm) cu viteza sistolică maximă ≥ 50 cm/sec și fluxul arterial preoperatoriu > 50 ml/min (pe o mână relaxată), diametrul lumenului venos $\geq 2,0$ mm ($> 2,5$ mm) (pe o mână relaxată); diametrul venos $> 2,0-2,5$ mm la nivelul articulației radiocarpene / $> 3,0$ mm în treimea superioară a antebrățului, sau creșterea diametrului venos $> 50\%$ (compresiunea brațului cu presiune de 50 mm Hg timp de 2 minute), vena subclaviană ipsilaterală patentă (Teodorescu).
 - Dacă majorarea diametrului venos este $> 100\%$, atunci succesul formării FAV este practic asigurat.
 - ✓ Angiografia: aprecierea directă a anatomiei sistemului vascular regional, posibilitățile de evaluare funcțională sunt limitate;
- Se recomandă construirea FAV la mână în 1/3 inferioară a antebrățului mâinii non-dominante. Dacă formarea FAV este nereușită sau imposibilă se recomandă construirea FAV în 1/3 superioară a antebrățului mâinii non-dominante. Mâna dominantă rămâne în calitate de rezervă;
- Nu se recomandă formarea fistulei arterio-venoase native la mâna ipsilaterală cateterului venos central anterior instalat, pacemakerului anterior instalat, în caz de diametrul lumenului venos < 2 mm, diametrul lumenului arterial $< 1,6$ mm, calcinoză vasculară.

Problema recirculației în hemodializă:

- Recirculația la nivelul accesului vascular are 2 consecințe nefaste pentru pacient: scade eficiența dializei și înrăutățește condițiile de acces vascular, măbind riscul trombozei;
- Evaluarea eficienței accesului vascular se efectuează cu ajutorul examenului ecografic, cuplat cu Doppler vascular:

- ✓ Fluxul sangvin prin acces vascular (Q_a) trebuie să fie mai mare decât fluxul sangvin extracorporal prin magistrala de dializă (Q_b);
- ✓ Fluxul sangvin corect: sângele este obținut din partea centrifugă (arterială) a accesului și întors în partea centropetală (venoasă) a accesului;
- ✓ Locul obținerii și întoarcerii sângelui sunt plasate la o anumită distanță.
- **Recirculația la nivelul accesului vascular** presupune fluxul sangvin retrograd (Q_r) din partea venoasă spre partea arterială a FAV și se calculează ca fracție de fluxul sangvin extracorporal ($R = Q_r/Q_b$);
- Conexiunea inversă a magistralei arteriale și venoase condiționează dezvoltarea **recirculației forțate**. Volumul de recirculație în astfel de condiții se calculează ca $R = Q_b / (Q_a + Q_b)$;
- Recirculație forțată poate avea loc în caz de inversarea magistralelor, conectate la cateterul venos central în caz de flux sangvin insuficient.
- **Recirculația cardio-pulmonară** reprezintă o problemă permanentă a accesului vascular și constituie o fracție semnificativă din debitul cardiac (Q_a/DC în medie este 20-30%, maximum – până la 50%), care nu alimentează organele și țesuturile. Efectul recirculației cardiopulmonare asupra eficacității procedurii de dializă poate fi calculat în felul următor: $R = Q_b / (CO - Q_a + Q_b)$.

Procedeul propriu-zis de dializă:

- Sângele pacientului cu ajutorul pompei speciale este trecut în sensul opus prin dializatorul umplut de soluție de dializă;
- În cadrul procedurii de dializă se produce schimbul de electroliți și eliminarea lichidului, precum și toxinelor uremice prin difuziune, ultrafiltrație și convecție;
- Aparatul de dializă oferă posibilitatea de reglare a diferitor parametri ai sângelui și dializatului (temperatură, concentrația electroliților, viteza de circulație, volumul lichidului înlăturat, durata procedurii etc.);
- Membrana semipermeabilă a dializatorului oferă posibilitate de eliminare a lichidului excesiv și substanțelor cu masă moleculară < 5 kDa din patul vascular al pacientului.

Caracteristicile principale ale filtrelor și membranelor de dializă:

- **Formă (form-factor):** cilindrică, compusă din multiple capilare (actualmente convențională) sau sub formă de placă, compusă din mai multe plăci paralele (pe larg utilizată în trecut);
- **Suprafață:** eficacitatea dializei este direct proporțională cu suprafața filtrului. Actualmente la adulți sunt utilizate filtrele cu suprafața 1-2 m². Filtrele de dializă cu suprafață < 1 m² se utilizează la copii;
- **Metodă de sterilizare:** termică (cu vapori), chimică (cu etilenoxid) (astfel de filtre trebuie să fie spălate înainte de utilizare), fizică (cu raze gamma);
- Materialul de confecționare a filtrului:
 - ✓ Filtre din celuloză (ex. cuprofan), poate activa complementul și leucocitele. Celuloză chimic modificată (ex. acetat de celuloză, hemofan). Aceste tipuri de membrană sunt hidrofile;
 - ✓ Filtre sintetice. Pot fi hidrofobe: ex. polisulfon, poliamidă, poliacrilonitrită, polimetilmetacrilat sau hidrofile (ex. policarbonat-polieter, etilvinil-alcool). Există membrane sintetice cu sarcina negativă (ex. poliacrilonitrită AN 69). Membranele sintetice elimină bine β_2 -microglobulina din ser;
- **Permeabilitatea membranei:** depinde de dimensiunile și numărul porilor în membrana semipermeabilă și caracterizează capacitate de difuziune a moleculelor prin membrană

(permeabilitate de difuziune, este determinată de masa moleculară a substanței filtrate și se caracterizează prin coeficientul masei de transfer – K_0A) și capacitatea de eliminare a lichidului (permeabilitate de convecție, este determinată de caracteristicile fizico-chimice ale membranei și presiune hidraulică aplicată, se caracterizează prin coeficientul de ultrafiltrare - K_{uf}). Permeabilitatea sporită este asociată cu majorarea coeficientului de ultrafiltrare și coeficientul masei de transfer. Pentru hemofiltre, în comparație cu filtrele de dializă sunt caracteristice valorile K_0A , ceea ce reflectă capacitatea lor de filtrare a substanțelor cu masă moleculară medie și înaltă. Membranele low-flux au K_{uf} 2-10 ml/ oră/ mm Hg, membranele high-flux au K_{uf} 20-60 ml (maximum 85)/ oră/ mm Hg;

- **Clearence-ul** se determină pentru uree, creatinină, ciancobalamină, fosfați, inulină, β_2 -microglobulină. Albumina nu trebuie să filtreze prin membrana semipermeabilă a dializatorului.

Tabelul 65.

Comparația filtrelor de dializă cilindrice și sub formă de placă

Forma cilindrică	Caracteristica	Forma de placă
Sporită	Rezistența față de fluxul sangvin	Scăzută
Relativ frecvent	Fenomenul filtrației inverse	Rar
Relativ mici	Dimensiunile și masă	Relativ mari
40-80 ml	Volumul de sânge necesar pentru umplerea filtrului	70-120 ml

Biocompatibilitatea în procedeul de dializă:

- Biocompatibilitatea se definește ca capacitatea materialului (ex. membrana de dializă), dispozitivului (filtru de dializă integral) sau sistemului (circuitul complet de hemodializă, inclusiv filtrul, membrană și soluție de dializă) de a efectua funcția lor fără nici un răspuns sau cu un răspuns minim al organismului;
- Efectele adverse cronice sunt semnificativ influențate de biocompatibilitatea membranei dializatorului. De exemplu, activarea complementului cu formarea C3a și C5a provoacă leucopenia, care rezultă în dezvoltarea imunodeficienței secundare;
- Efectele adverse acute (în timpul ședinței de dializă, ex. hipotensiune, cefalee, crampe musculare) sunt mai puțin influențate de biocompatibilitatea membranei dializatorului. Se pot dezvolta anafilaxie și reacții pirogene, care sunt mai frecvente în caz de membrane de dializă chimic sterilizate;
- Membranele sintetice hidrofobe, care sunt sterilizate termic (la vapori) au biocompatibilitatea cea mai înaltă. Însă, la moment nu există date clinice concludente privind superioritatea membranelor biocompatibile high-flux vis-a-vis de cele mai puțin biocompatibile low-flux în creșterea longevității pacienților dializați.

Dializatoarele utilizate la pacienții cu suprafața corporală > 1 m²

Filtrul de dializă	Identificator	Producător	Membrana de dializă (denumire)	Tipul membranei de dializă	Tipul dializatorului	Form-factor	Sterilizare
Crystal	2800 – 4000	Hospal	PAN	Sintetică	High-flux	Paralel	G
Nephral	200 – 500	Hospal	PAN	Sintetică	High-flux	Cilindric	G
Filtryzer	BK 1,3F – BK 2,1F	Toray	PMMA	Sintetică	High-flux	Cilindric	G
Filtryzer	B3-0.5A–B3-2,1A	Toray	PMMA	Sintetică	Low-flux	Cilindric	G
Hemoflow	F 40S – F 80S	Fresenius	PS	Sintetică	High-flux	Cilindric	V
Hemoflow	F4HPS – F8HPS	Fresenius	PS	Sintetică	Low-flux	Cilindric	V
Polyflux S	PF 11S – PF 21S	Gambro	PA S	Sintetică	High-flux	Cilindric	V
Polyflux L	PF 6L – PF 8L	Gambro	PA S	Sintetică	Low-flux	Cilindric	V
Tricea	90G – 210G	Baxter	Triacetat de celuloză	Celuloză	High-flux	Cilindric	G
Dicea	90G – 210G	Baxter	Diacetat de celuloză	Celuloză	Low-flux	Cilindric	G
LunDia Pro GFS	500G – 800G	Gambro	Gambran	Sintetică	Low-flux	Paralel	G
Plus	12 – 20	Gambro	Hemofan	Celuloză	Low-flux	Cilindric	V

Notă: Tipurile de membrană: PAN – poliacrilonitril, PMMA – polimetilmetacrilat, PA – poliamidă, PS – polisulfon; Tipurile de sterilizare: G – sterilizare prin iradiere cu razele gama, V – sterilizarea cu vapori

Reutilizarea filtrelor de dializă:

- Este posibilă reutilizarea filtrelor de dializă (teoretic până la 5-6 ori).
 - ✓ Avantaje: Utilizarea repetată a filtrelor de dializă high-flux, ceea ce permite a reduce cheltuielile centrului de dializă. Procesarea filtrelor de dializă crește biocompatibilitatea lor, în special în caz de membrane de dializă bazate pe celuloză și cele chimic sterilizate. Metaanalizele recente nu au demonstrat diferențe de supraviețuire a pacienților între centrele de dializă care practică și nu practică reutilizarea filtrelor de dializă;
 - ✓ Dezavantaje: Reacții la dezinfectante (alergice, pirogene), hemoliză, apariția anti-N anticorpilor (dacă formalina este utilizată ca dezinfectant). După procesare se reduc puțin coeficientul de ultrafiltrație și coeficientul masei de transfer (1-2%), ceea ce teoretic poate scădea eficiența dializelor ulterioare.
- În ultimul timp reutilizarea filtrelor de dializă devine mai puțin răspândită din cauza necesității condițiilor speciale pentru reutilizare, de stocare și de păstrare, de aplicare la același pacient, secundar micșorării costului relativ al filtrelor high-flux de dializă și biocompatibilitatea lor sporită.

Soluție de hemodializă (dializatul):

- **Bufer:** acetat (mai multe efecte adverse), bicarbonat (relativ bine suportat de pacienți). Buferul cu acetat actualmente este mai puțin utilizat din cauza incidenței sporite a sindromului de dezechilibru și hipotensiunii intradialitice. Dializa cu bufer de acetat este mai rău suportată de pacienți cu hepatopatii, cu insuficiență cardiacă congestivă, cu malnutriție, în caz de efectuare a dializei high-flux. Caracterul instabil al amestecului soluției de dializă cu bicarbonat condiționează necesitatea adăugării buferului de bicarbonat imediat înainte de utilizare. Amestecarea componentelor soluției de dializă bazate pe bicarbonat se realizează direct în aparatul de dializă;
- **Concentrația electroliților și substanțelor osmotice active:** poate fi modificat conținutul de sodiu (ex. pentru hipotensivi trebuie să fie > 140 mmol/l), de calciu (1-3,5 mmol/l în funcție de starea metabolismului fosfo-calcic la pacient), cu adaos de glucoză (previne hipoglicemia la diabetici, exercită un efect preventiv în sindromul de dezechilibru), concentrația potasiului în soluție de dializă este de obicei $< 3,5$ mmol/l;
- **Apa,** utilizată pentru dializă, este purificată cu ajutorul filtrelor speciale. Purificarea adecvată este foarte importantă pentru reușita finală a procedurii de dializă (în medie, un pacient la dializă utilizează 300-400 l de apă pe săptămână) și include filtrele chimice (ex. pentru aluminiu, cupru, zinc, calciu, sodiu, nitrați, cloramină) și fizice (ex. antibacteriene), sistemul de osmoză inversă etc.
- Apa de dializă conține numai 4 cationi principali (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) și 2 anioni de bază (Cl^- și HCO_3^-). Concentrația electroliților este în general asemănătoare concentrației lor plasmatică, cu unele modificări necesare pentru corecția dereglărilor electrolitice provocate de IRC terminală. Un exemplu de conținut al soluției pentru hemodializă este prezentat în tabelul 67. Adăugarea glucozei până la realizarea concentrației fiziologice (5-7 mmol/l, circa 300 mmol de glucoză pe o ședință de dializă) evită necesitatea suplimentului peroral al glucozei înlăturate în timpul dializei. Suplimentul de glucoză este absolut necesar pentru pacienții diabetici și cu diferite grade de malnutriție.

Tabelul 67.

Componența aproximativă a soluției de dializă standard cu bufer de bicarbonat

Elementul chimic	Concentrația în concentratul de acid	Concentrația în concentratul de bicarbonat	Soluția de dializă finală
Sodiul	107	33	140
Potasiul	2	0	2
Calciul	1,75	0	1,75
Magneziul	0,5	0	0,5
Bicarbonat	0	33	29
Clor	113,5	0	113,5
Acetat	0	0	4
Acid acetic	4	0	0
Dioxid de carbon	0	0	4
Glucoză	5	0	5

Tratarea apei de dializă:

- Apa cu conținut sporit de contaminante afectează esențial eficiența procedurii de dializă, calitatea vieții și longevitatea pacientului dializat (ex. expunerea cronică față de nivelul sporit de endotoxine promovează dezvoltarea aterosclerozei, β_2 -m-amiloidozei și malnutriției);
- Tratamentul special (pre-treatment) reprezintă primul pas în pregătirea apei, utilizate în soluție de dializă:
 - ✓ Filtrație cu eliminarea particulelor cu diametru 5-500 μm cu scopul evitării malfuncției filtrelor ulterioare;
 - ✓ Filtrația prin cărbune activat cu scopul eliminării contaminanților organici, clorizilor și clorului liber. Eficiența filtrului depinde de timpul filtrației (cel mai important factor), geometria filtrului, caracteristicile fluxului de apă, concentrația contaminanților în apă. Periodic filtrul din cărbune activată trebuie să fie schimbat;
 - ✓ Microfiltrație cu ajutorul filtrelor, care sunt capabile să elimine particule mici, cu diametrul 0,45-0,5 μm ;
 - ✓ Dedurizarea apei și prevenirea „sindromului de apă dură” cu ajutorul filtrului cationic, care schimbă 2 ioni de Na^+ la un ion de Ca^{2+} sau Mg^{2+} din apă. Atenție la saturația filtrului, care poate rezulta în eliminarea masivă în apă pentru dializă a ionilor de calciu și aluminiu cu consecințe nefaste pentru pacienți.
- După tratamentul special se efectuează purificarea apei cu ajutorul procesului de osmoză inversă printr-o membrană semipermeabilă. De obicei, pentru obținerea apei curate destinate pregătirii soluției de dializă se utilizează 2 instalații consecutive pentru purificarea apei cu un microfiltru între ele.

Tabelul 68.

Nivelul contaminanților principali în apa, utilizată pentru pregătirea soluției de dializă

Contaminant	Valorile maxime acceptabile	Contaminant	Valorile maxime acceptabile
Numărul total de bacterii	< 100 UFO/ml	Clor	< 0,1 mg/l
Endotoxine	<0,25 UI/ml	Sulfate	< 50 mg/l
Sodiu	< 50 mg/l	Nitrate	< 2 mg/l
Potasiu	< 2 mg/l	Fluorate	< 0,2 mg/l
Calciu	< 2 mg/l	Amoniu	< 0,2 mg/l
Magneziu	< 2 mg/l	Aluminiu	< 0,01 mg/l
Clorizi	< 50 mg/l	Metalele grele	< 0,1 mg/l
CO ₂ total	< 5 mg/l	Solvenții solide	< 10 mg/l

Notă: sursa – European Pharmacopoeia, 1993. UFO – unități formatoare de colonii.

Actualmente numărul de bacterii acceptat în apă pentru hemodializă, în special high-flux, este < 0,1 UFO/ml și concentrația endotoxinelor < 0,05 UI/ml.

Echilibrul electrolitic în cadrul unei ședințe de hemodializă:

• Echilibrul de sodiu:

- ✓ Reprezintă factorul principal care determină osmolaritatea soluției de dializă;
- ✓ Nivelul scăzut de sodiu în soluția de dializă condiționează disconfortul intradialitic (ex. hipotensiune intradialitică, grețuri, crampe musculare);

- ✓ Nivelul sporit de sodiu în soluția de dializă provoacă o morbiditate și mortalitate interdialitică sporită ca urmare a supraîncărcării cronice cu sodiu;
- ✓ Concentrația medie recomandată de sodiu: 138 – 145 mmol/l;
- ✓ Concentrația sodiului în soluția de dializă poate fi permanentă sau se poate schimba pe parcursul ședinței de dializă. Nivelul inițial relativ sporit cu micșorare spre finele ședinței are un efect preventiv atât vis-a-vis de dezvoltarea sindromului de dezechilibru la începutul dializei, cât și de supraîncărcarea interdialitică cu sodiu.

- **Echilibrul de potasiu:**

- ✓ Hiperkaliemia reprezintă una din complicațiile potențial letale ale uremiei. Nivelul de potasiu în soluția de dializă este inferior celui fiziologic, favorizând eliminarea lui sporite;
- ✓ Concentrația medie recomandată de potasiu: ≈ 2 mmol/l;
- ✓ Reducerea rapidă a concentrației de potasiu la începutul dializei până la hipokaliemie poate provoca dezvoltarea aritmiilor în grupurile de risc (vârstnici, pacienții tratați cu glicozide cardiace, bolnavii în stare critică). La acești pacienți concentrația recomandată de potasiu în soluția de dializă este ≈ 3 mmol /l. Suplimentar se administrează Kayexalate® (polisteren sulfonat de sodiu, 15 g (1 g conține ≈ 100 mg de sodiu) x 3 - 4 ori/zi în ziua dializei). Altă abordare a acestei probleme presupune stabilirea unui nivel inițial relativ sporit cu micșorarea lui spre finele ședinței.

- **Echilibrul de calciu și fosfor:**

- ✓ Pentru a evita echilibrul negativ de calciu în timpul dializei concentrația medie recomandată de calciu este 1,5 – 1,75 mmol/l;
- ✓ Nivelul de calciu în dializat $\approx 1,25$ mmol/l este recomandat pacienților cu hipercalcemie predialitică;
- ✓ Fosfații lipsesc în soluția de dializă și astfel teoretic la sfârșitul ședinței de dializă trebuie să fie realizate valorile-țintă: $< 1,8$ mmol/l. Hiperfosfatemia la pacienți dializați este cauzată de încălcările regimului dietetic, dializa neadecvată sau de hiperparatiroidism;
- ✓ La pacienții cu malnutriție sau foarte activ dializați (ex. aflați la hemodializă nocturnă îndelungată) se dezvoltă hipofosfatemie, care trebuie să fie compensată prin adăugarea suplimentelor de fosfor la soluția de dializă.

- **Echilibrul acido-bazic:**

- ✓ Acidoza reprezintă una din complicațiile de bază ale uremiei și aplicarea valorilor sporite de bicarbonat de natriu este folosită pentru compensarea acestor dereglări metabolice;
- ✓ Concentrația medie recomandată de bicarbonat: 28-36 mmol/l;
- ✓ Valorile-țintă ale bicarbonatului > 20 mmol/l predialitic și < 30 mmol/l postdialitic;
- ✓ Concentrația sporită de bicarbonat provoacă alcaloză metabolică, care se manifestă prin grețuri, hipertensiune arterială și cefalee.

Aparatele de dializă:

- Funcția aparatului de dializă constă în asigurarea soluției de dializă cantitativ și calitativ adecvate și monitorizarea fluxului de dializat și sângelui pacientului în conturul extracorporal;
- Parametrii principali, monitorizați de aparatul de dializă includ: presiunea arterială și venoasă, viteza fluxului sangvin, temperatura dializatului, componența electrolitică (determinată prin măsurarea conductibilității), concentrația sodiului în dializat;
- În caz de scurgeri de sânge, variațiilor anormale ale presiunii venoase și arteriale, diminuare vitezei de flux sangvin aparatul se oprește automat, prevenind dezvoltarea complicațiilor periculoase;

- După fiecare ședință de dializă aparatul de dializă trebuie să fie dezinfectat. Actualmente se preferă dezinfectanții bazați pe clor sau acidul peracetic vis-a-vis de formalină.

Tratamentul anticoagulant în cadrul procedurii de dializă:

- Anticoagularea este necesară pentru menținerea procesului de preluare și întoarcere a sângelui de către sistemul de dializă în patul vascular al pacientului dializat;
- Pentru anticoagulare se utilizează anticoagulanții direcți, injectați automat sau manual în bolus la începutul dializei în magistrala arterială. Heparina reprezintă remediul terapeutic cel mai des utilizat. Inițial se administrează în doză de 50 UI/kg masă uscată. Pe parcursul dializei se introduce în infuzie continuă heparină 500-1000 UI/oră sau ½ de doză în mijlocul dializei. În practică doză de heparină poate varia de la 0,3 ml până la 2 ml (5.000 UI/ml) pe parcursul ședinței;
- Heparinele cu masă moleculară mică (ex. Nadroparină de calciu) sunt preferabile față de heparina obișnuită. Dezavantajul lor este costul sporit;
- Dializa fără anticoagulare poate fi efectuată (câteva ședințe) pacienților cu risc sporit de hemoragie (ulcer gastric sau duodenal cu hemoragie digestivă superioară recentă, accident cerebro-vascular hemoragic etc.). Dializa fără anticoagulare este facilitată de introducerea în magistrală a câte 50-100 ml de soluție fiziologică la fiecare 30-60 de minute;
- În caz de reacții alergice sau trombocitopenie, cauzate de heparină și heparinele cu masă moleculară mică, pot fi utilizați heparinoizii: argatroban, lepirudină sau danaparoid.

Tabelul 69.

Analiza comparativă a heparinei și heparinelor cu masă moleculară mică la pacienții dializați

Heparina	Caracteristica	Heparinele cu masă moleculară mică
Blocarea sistemului de coagulare preponderent la nivelul factorului II (trombină)	Mecanismul de acțiune	Blocarea sistemului de coagulare preponderent la nivelul factorului X
Dozare repetată în timpul ședinței de dializă	Durata de acțiune	Este suficientă o doză unică administrată în timpul ședinței de dializă
Mai frecvente	Reacții alergice	Mai rare. Frecvent nu sunt încrucișate cu heparina clasică.
1-3%, relativ înalt	Riscul hemoragiei	Incidența este de 3-4 ori mai mică
5-10% în caz de tratament cronic îndelungat	Trombocitopenie	Incidența este de 6-10 ori mai mică
Provoacă dislipidemie	Profilul lipidelor	Nu influențează
Promovează	Osteoporoză	Nu influențează

Regimul de hemodializă:

- **Durata ședinței de dializă** variază între 2-2³⁰ și 5 ore:
 - ✓ Inițial tratamentul de dializă este început cu durata mai mică pentru a ajuta pacientului de a acomoda la procedeu medical;
 - ✓ În continuare durata ședinței de dializă crește progresiv până la 4 ore (standard);
 - ✓ Durata mai mare a unei ședințe de dializă (până la 5 ore) poate fi necesară în tratamentul complicațiilor IRC terminale sau în grupuri aparte de pacienți;
- **Frecvența ședințelor de dializă:** dializa se efectuează 2-3 ori pe săptămână.
 - ✓ Regimului de dializă de 2 ori pe săptămână sunt supuși pacienții cu funcție renală restantă și diureză păstrată, fără complicații acute și cronice clinic manifeste ale IRC terminale.

- ✓ În continuare, odată cu diminuarea funcției renale restante acești pacienți sunt trecuți la regimul alternant de 3 sau 2 ori pe săptămână.
- ✓ Majoritatea pacienților dializați au 3 ședințe de dializă pe săptămână;
- ✓ Numărul mai mare de ședințe, 4-6 pe săptămână, se aplică grupurilor speciale de pacienți: gravide, copii, pacienți cu complicații acute sau acutizarea maladiilor cronice, în caz de intoxicație uremică severă la inițierea tratamentului prin dializă, în caz de intoxicație exogenă.
- Pentru a majora complianța pacientului la procedeul de hemodializă poate fi ajustată viteza de eliminare a lichidului sau concentrația electroliților pe parcursul dializei:
 - ✓ Eliminarea sporită inițială a lichidului cu micșorarea eliminării de lichid la finele ședinței de dializă. Acest regim are rolul profilactic pentru hipotensiune arterială postdialitică din cauza timpului mai mare pentru restabilirea VSC;
 - ✓ Nivelul inițial sporit de sodiu în soluția de dializă cu micșorarea lui la finele ședinței de dializă. Acest regim micșorează incidența crampelor musculare și vertijelor la dializă, dar este asociat cu sete sporită postdializă, ceea ce împiedică respectarea aportului limitat de lichide în perioada interdialitică.
- **Alegerea regimului de dializă** este prerogativa medicului-specialist în domeniu și este guvernată reieșind din starea generală și indicii antropometrici ai pacientului, funcția renală restantă, toleranța procedeului de dializă, rezultatele examinărilor instrumentale și de laborator, posibilitățile reale ale centrului de dializă.

Modalitățile directe de evaluare și criteriile caracterului adecvat de hemodializă:

- **Raportul de reducere a ureei** (Urea reduction ratio - **URR**). Valorile caracteristice pentru dializă adecvată > **65%** (> **70%** în ghidurile recente în domeniu). Această metodă nu reflectă influența funcției renale restante asupra eliminării resturilor azotate. Concentrația postdialitică a ureei poate să nu reflecte corect nivelul de excreție al ureei (este de obicei mai mic decât real) din cauza recirculației cardiopulmonare și diluării relative a sângelui cu soluție fiziologică, introdusă la sfârșitul dializei. În același timp, concentrația ureei este influențată de caracterul accesului vascular. Aceste probleme pot fi parțial soluționate prin aprecierea concentrației ureei plasmatică la distanță de 30 de minute după ședința de dializă sau prin aplicarea formulelor matematice speciale;
- **Modelarea cinetică a excreției de uree** (Urea kinetic modeling – **UKM, Kt/V**). Această metodă este mai precisă în caracterizarea eficienței procedeului de dializă, fiindcă reflectă influența ratei catabolice a proteinelor, statusului nutrițional și funcției renale restante. Valorile recomandate ale Kt/V în caz de 2 ședințe de dializă pe săptămână este > **1,2**, iar la pacienții tratați cu 3 ședințe de dializă pe săptămână trebuie să fie > **1,8**. Ghidurile recente în domeniu propun valorile Kt/V > 1,3.

Modalitățile indirecte de evaluare a caracterului adecvat de hemodializă

- **Modalitățile indirecte de apreciere a caracterului adecvat de dializă:**
 - ✓ Rata catabolismului de proteine (RCR), normalizată pe masa corpului pacientului: nPCR > 1 g/kg/zi;
 - ✓ Adăugare interdialitică în masă < 5% masa uscată;
 - ✓ Malnutriție (se determină după IMC);
 - ✓ TA < 150/90 mmHg înainte de ședința de dializă;

✓ Indicii de laborator (predialitic): $K^+ < 6,5$ mmol/l; Ca^{2+} 2,2-2,5 mmol/l; $HPO_4^{2-} < 1,8$ mmol/l; $NaHCO_3 > 20$ mmol/l; albumină > 37 g/l; hemoglobină 110-120 g/l.

• **Eficiența dializei poate fi sporită prin:**

- ✓ Majorarea vitezei de flux sangvin în timpul procedurii de dializă (valorile recomandate 300-500 ml/min);
- ✓ Sporirea vitezei de flux al soluției de dializă (valorile recomandate sunt 500-800 ml/min);
- ✓ Creșterea suprafeței dializatorului;
- ✓ Majorarea duratei ședințelor de dializă;
- ✓ Implementarea hemofiltrației în loc de hemodializă.

Riscurile hemodializei neadecvate:

- Riscul sporit de mortalitate;
- Morbiditatea majorată și spitalizările mai frecvente;
- Rezistența la tratamentul medicamentos administrat: ex. terapia cu ESA, tratamentul antihipertensiv;
- Este grav afectată calitatea vieții;
- Complanța pacientului la intervențiile medicale terapeutice și chirurgicale scade progresiv, încheind astfel cercul vicios.

Profilaxia sindromului de dializă neadecvată:

- Examenul complex al pacientului (cel mai rar lunar) cu evaluarea criteriilor dializei adecvate;
- Respectarea regimurilor standarde de dializă cu ajustarea lor la particularitățile individuale (durata și frecvența ședințelor, filtrul de dializă utilizat, suprafața membranei de dializă, evitarea sau minimizarea efectului dăunător al recirculației);
- Atenție deosebită la grupurile de risc sporit:
 - ✓ Copii;
 - ✓ Vârstnici;
 - ✓ Gravide;
 - ✓ Pacienții cu patologii somatice grave asociate, eventual cu malnutriție;
 - ✓ Diabetici;
 - ✓ Obezi (în special cu $IMC > 27,5$).

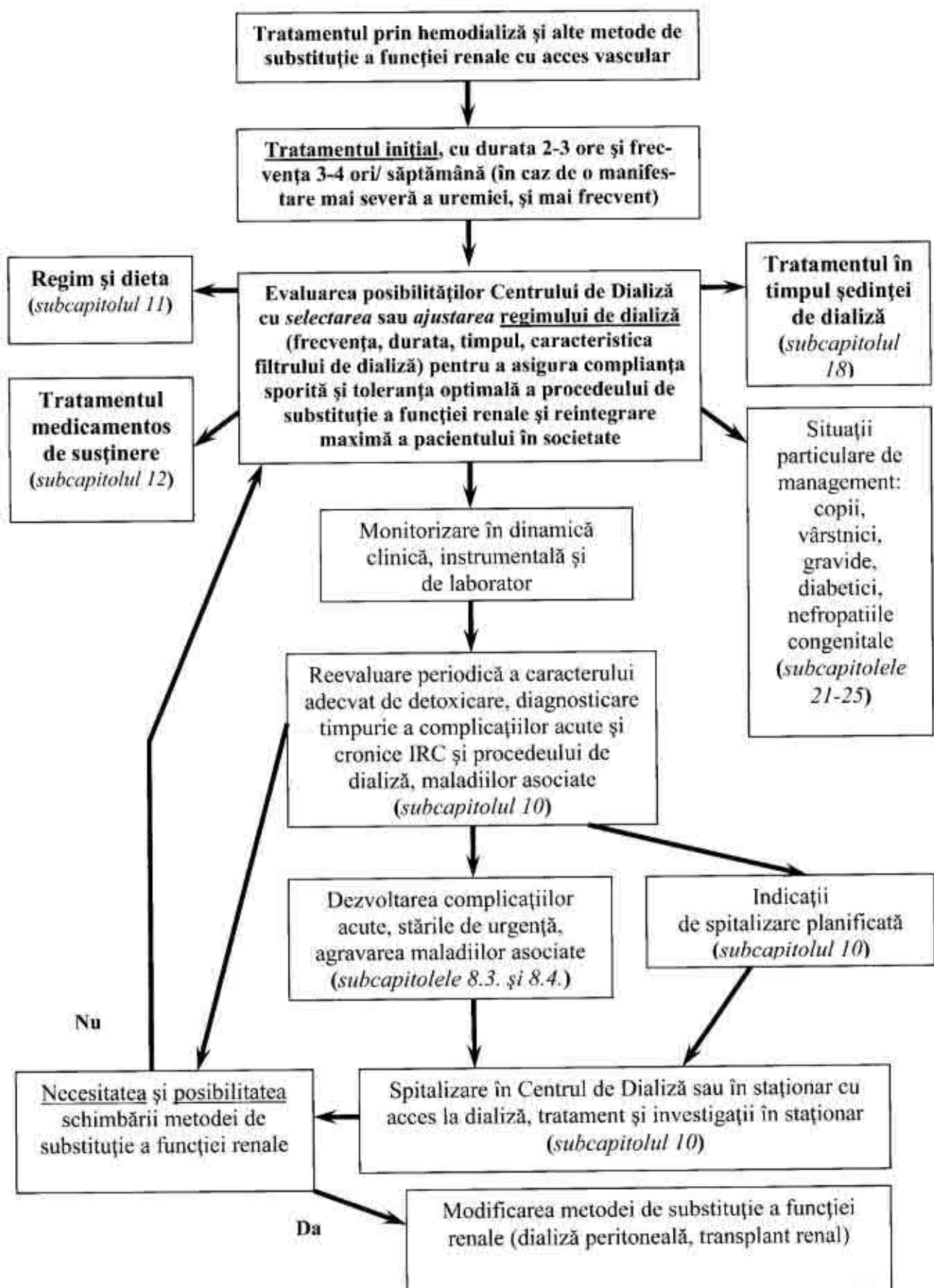


Figura 64. Algoritm de management al pacienților cu IRC terminală tratați prin hemodializă și alte metode de substituție a funcției renale cu acces vascular

16. Tratamentul IRC terminale prin modalitățile de substituție a funcției renale bazate pe convecție

Hemofiltrarea ca metodă de substituție a funcției renale

- **Hemofiltrarea** este metoda de ultrafiltrare a sângelui prin dializator cu o permeabilitate crescută pentru fluide din cauza prezenței orificiilor mai mari în membrana semipermeabilă – coeficient de ultrafiltrare > 8 ml/oră/mmHg (de obicei > 20 ml/oră/mm Hg și uneori > 35 ml/oră/mm Hg). Viteza obișnuită a fluxului prin hemofiltru este de la 1-2 l/oră până la 3-4 l/oră. În timpul unei ședințe de dializă se poate extrage maximum 8-10 litri de lichid pe oră (20-30 l de lichid pe ședința de dializă).
- Ultrafiltratul extras trebuie a fi înlocuit cu o soluție specială ce conține săruri indispensabile. Soluția de substituție este livrată în saci speciali de 5 l. Potasiul este adăugat ad hoc în doză de 1-4 mmol/l în funcție de rezultatele de laborator. Lactatul se utilizează în calitate de bufer, deoarece în organism lactatul este transformat în bicarbonat cu producerea energiei. La pacienții cu dereglarea severă a proceselor metabolice (sepsis sever, insuficiența hepatică, șoc cardiogen) se utilizează buferul cu bicarbonat, care asigură o stabilitate hemodinamică superioară, previne cefaleea și micșorează efectele adverse gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale).
- Soluția de substituție este adăugată înainte (**pre-diluție**) sau după (**post-diluție**) hemofiltru. În practica curentă hemofiltrarea cu postdiluție este mai frecvent utilizată, dar această modalitate este asociată cu riscul sporit de formare a trombilor în sângele concentrat. Pentru a preveni coagularea rata de ultrafiltrare trebuie să fie $< 20\%$ din rata de flux sangvin. Modalitatea de hemofiltrare cu prediluție este mai puțin eficientă în eliminarea substanțelor cu masă moleculară înaltă și necesită un volum mai mare de soluție de substituție. În schimb, ea poate fi aplicată la pacienți cu concentrațiile relativ sporite de hemoglobină (> 120 g/l);
- Heparina și epoprostenolul reprezintă anticoagulanții cel mai des utilizați în hemofiltrare.
- Accesul vascular este de obicei realizat cu ajutorul cateterelor dublu- sau triplu-lumen, care asigură fluxul sangvin 150-300 ml/min.
- Hemofiltrarea poate fi intermitentă sau continuă. Ultima este preferată la pacienți cu hemodinamică instabilă.

Hemofiltrarea ca metodă de substituție a funcției renale: avantaje și dezavantaje

- **Avantajele hemofiltrării față de hemodializă:**
 - ✓ Stabilitate hemodinamică mai mare în timpul procedurii. Acest avantaj se referă în special la modalitatea continuă de hemofiltrare, care poate fi utilizată la pacienții după operații neurochirurgicale, cu insuficiență hepatică acută, asociate cu riscul sporit de edem cerebral;
 - ✓ Eliminarea toxinelor uremice și lichidului este mai fiziologică datorită reducerii efectelor hipovolemice spontane și prevenirii sindromului de dezechilibru;
 - ✓ Controlul TA la pacienții cu HTA rezistentă în cadrul ședințelor de hemodializă;
 - ✓ Extragerea cantităților mari de lichide la pacienții hiperhidratați, clearance-ul bun pentru moleculele medii (0,5-15 kDa) și mari (> 15 kDa), inclusiv β_2 -microglobulină și produsele glicozilării avansate;
 - ✓ Mai bine corectează unele dislipidemii (ex. nivelul sporit de trigliceride).
- **Dezavantajele hemofiltrării față de hemodializă:**
 - ✓ Costul relativ sporit (volumul mai mare de soluție de dializă și filtrele speciale mai scumpe);

- ✓ Această modalitate de substituție a funcției renale este mai complicată în comparație cu dializa și necesită personal medical special antrenat;
- ✓ Clearance-ul relativ scăzut pentru metabolii azotați (uree, creatinină);
- ✓ La momentul actual nu există criterii unanime acceptate pentru evaluarea caracterului adecvat al hemofiltrării.

Tipurile de hemofiltrare

- **Hemofiltrarea arterio-venoasă continuă.** Prima variantă de hemofiltrare aplicată în practica clinică de zi cu zi. Fluxul sangvin este asigurat de diferența de presiune între patul vascular arterial și venos al pacientului. Eficiența în eliminarea substanțelor cu masă moleculară mică este net inferioară în comparație cu hemodializa. Periodic pacientul necesită ședințe suplimentare de hemodializă. Se asociază riscul sporit de coagulare. Este caracteristică o eficiență redusă în eliminarea substanțelor cu masă moleculară medie și înaltă, în comparație cu alte variante de hemofiltrare. Necesitatea accesului arterial condiționează riscul sporit de complicații vasculare;
 - ✓ **Hemofiltrarea continuă lentă** reprezintă o variantă a hemofiltrării arterio-venoase continue. Pe parcursul unei ședințe se elimină 3-6 l de lichid (în comparație cu 10-20 l pentru alte modalități de hemofiltrare). Substituția lichidului înlăturat de obicei nu este necesară. Se utilizează practic exclusiv la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă din cauza clearance-ului redus pentru substanțe cu masa moleculară mică.
 - ✓ **Hemofiltrarea veno-venoasă continuă.** Fluxul sangvin este asigurat de o pompă specială, evitând astfel necesitatea în acces arterial. Poate fi aplicată la pacienți cu valori mai joase ale tensiunii arteriale în comparație cu modalitatea arterio-venoasă.

Hemodiafiltrarea ca metodă de substituție a funcției renale

- **Hemodiafiltrarea** reprezintă principiul de îmbinare a 2 metode extracorporeale – hemodializa și hemofiltrarea. Moleculele mici se înlătură cu ajutorul hemodializei prin difuziune, iar substanțele cu masă moleculară medie și înaltă (până la 30 kDa) – prin convecție și prin ultrafiltrare în cursul hemofiltrării.
 - ✓ Membranele filtrelor de dializă sunt asemănătoare cu cele utilizate în dializatorii high-flux cu coeficientul de ultrafiltrare > 55 ml/oră/mmHg;
 - ✓ Este posibilă filtrarea proteinelor plasmatică cu masă moleculară mică, inclusiv albuminei. Pierderea albuminei trebuie să fie restabilită la necesitate.
- **Specificul metodei de substituție a funcției renale:**
 - ✓ **Avantaje** față de hemodializă:
 - Managementul dialitic mai eficient la bolnavi cu retenție hidro-salină mărită între dialize;
 - Este eficientă în înlăturarea substanțelor cu masă moleculară medie și înaltă, inclusiv a β_2 -microglobulinei și produselor glicozilării avansate;
 - Stabilitate hemodinamică superioară altor metode de substituție a funcției renale cu acces vascular, în special la pacienți cu hipotensiune intradialitică severă;
 - Normalizarea TA în HTA severă intra- și interdialitică;
 - Tratamentul complex al polineuropatiilor severe la pacienții dializați;
 - Se recomandă copiilor cu debit scăzut al FAV.
 - ✓ **Dezavantaje** față de hemodializă:
 - Deoarece hemodiafiltrarea are clearance-ul sporit pentru majoritatea solvenților, poate fi necesară suplimentarea vitaminelor hidrosolubile, antibioticelor, mărirea dozei de medicamente. Nu se recomandă utilizarea heparinelor cu masă moleculară mică.

Tipurile de hemodiafiltrare

- **Hemodiafiltrarea și hemodializa arterio-venoasă continuă.** Nu necesită o pompă suplimentară – fluxul sangvin este asigurat de gradientul arterio-venos de presiune. Asigură o stabilitate hemodinamică superioară și eficiență în comparație cu hemodializa și hemofiltrarea convențională;
- **Hemodiafiltrarea și hemodializa veno-venoasă continuă.** Fluxul sangvin este asigurat de o pompă specială, evitând necesitatea în accesul arterial.
- Modalitățile sus-numite de hemodializă asigură o eficiență sporită, iar cele de hemodiafiltrare – mențin cu succes stabilitatea hemodinamică în timpul procedurii medicale.

Metode noi de substituție a funcției renale (biofiltrare)

- În cadrul hemodializei, hemofiltrării și hemodiafiltrării convenționale soluția de dializă are conținutul apropiat din punct de vedere chimic conținutului plasmei unei persoane sănătoase, iar diferențele existente servesc pentru controlul modificărilor patologice cauzate de uremie;
- Biofiltrarea presupune utilizarea soluțiilor de substituție care după compoziția chimică sunt diferite de plasmă;
- Biofiltrarea fără acetat presupune lipsa în soluția de dializa atât a acetatului, cât și a bicarbonatului. Ultimul este adăugat direct la etapă de post-diluție. Această abordare are următoarele avantaje: lipsa acetatului în dializat (riscul redus de astfel de complicații ca hipotensiunea intradialitică și sindromul de dezechilibru), absența riscului de precipitare a carbonatului de calciu, curățirea și dezinfectia mai ușoară a aparatului de dializă. Cercetările efectuate au demonstrat că biofiltrarea fără acetat asigură stabilitate hemodinamică superioară altor metode de hemofiltrare, controlul mai bun al echilibrului acido-bazic, eficiența mai bună a dializei și evitarea malnutriției;
- Biofiltrarea cu duocart presupune o introducere dozată în dializat a clorurii de sodiu și bicarbonatului de sodiu. Astfel de componente ale soluției de substituție ca potasiul, calciul, magneziul și glucoza sunt adăugate la etapa postdiluției. Avantajele acestei abordări constau în posibilitatea de păstrare a componentelor soluției de substituție sub formă de praf și costul lor redus în comparație cu sacii standard ai soluției de substituție.

17. Alte metode de dezintoxicare cu acces vascular la pacienții cu IRC terminală

- **Plasmafereza** este metoda de separare a elementelor sângelui de plasmă, cu reîntoarcerea plasmei proprii purificate sau de donator înapoi în organism.
 - ✓ Modalitățile:
 - Metoda fracționară (centrifugare);
 - Metoda de plasmofiltre cu utilizarea dializatoarelor cu o permeabilitate sporită a membranei, care reține substanțe cu greutatea moleculară de 3-4 mln daltoni (eritrocitele);
 - ✓ Metoda se utilizează pentru înlăturarea complexilor imuni la pacienți cu maladii de sistem ce rămân active în pofida tratamentului patogenetic aplicat.
- **Hemosorbția** este metoda de perfuzie a sângelui printr-un vas (tub, coloană) cu adsorbanti, cel mai frecvent – cărbune activat.
 - ✓ La suprafața sorbentului se fixează diferite substanțe toxice - creatinină, acizi organici, acid uric, indicanul, fenoli, molecule medii, medicamente, toxine exogene, metale grele etc.

✓ Se aplică concomitent cu hemodializa în tratamentul unor complicații concomitente – poliserozite, hiperbilirubinemii, psihoze, intoxicații cu medicamente, etc.

- **Plasmosorbția** reprezintă trecerea prin sorbent a plasmei separate după plasmafereză.
- **Limfosorbția** reprezintă metoda de trecere a limfei prin sorbent după colectarea ei într-un vas steril.

18. Managementul problemelor specifice a metodelor de substituție renală cu acces vascular

Profilaxia complicațiilor cronice, specifice hemodializei:

- Membranele biocompatibile sintetice, în special sterilizate la aburi, precum și soluției de dializă curățită suplimentar de bacterii și endotoxine previn activarea complementului și dezvoltarea leucopeniei și imunodeficienței secundare, micșorând astfel riscul complicațiilor infecțioase, hipercatabolismul proteinelor musculare, sindromul malnutriției, avansarea aterosclerozei și reduc în final mortalitatea pacienților la dializă;
- Aplicarea periodică sau permanentă a hemodializei high-flux sau a hemofiltrării/hemodiafiltrării micșorează acumularea moleculelor medii, de ex. previne sau atenuează manifestările β_2 -m-amiloidozei;
- Adăugarea glucozei la soluție de dializă, previne dezvoltarea și progresia malnutriției la pacienți cașectici și diabetici;
- Utilizarea heparinelor cu masă moleculară mică reduce riscul de dislipidemie și trombocitopenie.

Profilaxia hipotensiunii interdialitice:

- **Importanța:** Episoadele de hipotensiune arterială interdialitică sunt asociate cu riscul sporit de infarct acut de miocard, accidente cerebro-vasculare ischemice și căderi, provocând astfel dizabilități suplimentare ale pacientului și defavorizând prognosticul lui;
- Monitorizarea atentă a masei corporale uscate și evitarea eliminării sporite de lichid în cadrul sesiunilor de dializă. La necesitate – întoarcerea parțială a lichidului eliminat;
- Sunt evitate sau sunt ajustate dozele medicamentelor care pot cauza dezvoltarea hipotensiunii interdialitice. Este important de ajustat regimul de tratament antihipertensiv, în special în ziua dializei;
- Se administrează Fludrocortizon, Midodrină, Sertalină.

Profilaxia hipotensiunii intradialitice:

- **Importanța:** Episoadele de hipotensiune arterială intradialitică afectează complianța față de procedura de dializă, solicită restabilirea VSC prin întoarcerea lichidului, scad eficiența dializei și afectează funcționarea mai multor organe și sisteme;
- Factorii legați de pacient:
 - ✓ Evaluarea regulată a masei uscate;
 - ✓ Evitarea adăugării de masă interdialitică $> 5\%$ din masa uscată;
 - ✓ Aportul echilibrat de sodiu;
 - ✓ Evitarea alimentației pacientului în timpul dializei (pacientul poate fi alimentat imediat înainte de dializă);
 - ✓ În orele precedente dializei pacientul trebuie să se abțină de medicația antihipertensivă α -agonist Midodrina reduce riscul hipotensiunii intradialitice la diabeticii hipertensivi dializați, simultan păstrând efectul antihipertensiv;

- ✓ Evitarea administrării sau ajustarea dozei preparatelor sedative;
- ✓ Corecția anemiei cu realizarea hemoglobinei > 120 g/l și hematocrit > 33%;
- ✓ Combaterea malnutriției și hipoalbuminemiei;
- ✓ Administrarea profilactică a oxigenului, în special la pacienții vârstnici, cu patologie respiratorie și cu PaO₂ < 80 mmHg;
- ✓ Excluderea pericarditei uremice și combaterea hipertrofiei ventriculului stâng.
- Procedura de dializă:
 - ✓ Dializa cu bufer de bicarbonat este preferabilă vis-a-vis de dializa cu bufer de acetat;
 - ✓ Programe speciale de dializă cu eliminarea treptată a lichidului și electroliților. Dializă cu rata de eliminare a lichidului < 0,3 ml/kg/min (< 1,2 l/oră);
 - ✓ Concentrația sodiului în soluția de dializă > 140 mmol/l. Există 2 variante de realizare: Na+=144 mmol/l peridialitic sau Na+=152 mmol/l de la începutul dializei cu Na+=140 mmol/l în ultimele 30 de minute de dializă. Efectul advers: setea interdialitică sporită cu creșterea masei adăugate între ședințele de dializă;
 - ✓ Creșterea nivelului de calciu în soluția de dializă până la 3,5 mmol/l.
 - ✓ Reducerea temperaturii dializatului până la 34-35°C reprezintă o altă strategie utilă în prevenirea episoadelor de hipotensiune intradialitică. Efectul advers: crampe musculare;
 - ✓ Utilizarea secvențială a hemofiltrării și hemodializei.
- Măsurile farmacologice:
 - ✓ Se recomandă albumină hiperoncotică 20-25% - 100 ml;
 - ✓ Midodrină 2,5-5,0 mg cu 30-45 de minute înainte de dializă sau 2,5 mg x 2 ori/zi în zilele de dializă și 1,25 mg x 2 ori/zi în zilele fără dializă. Poate fi încercată administrarea Carnitinei, manitolului și L-Dopei înainte de dializă.

Hipotensiunea arterială intradialitică la pacienți dializați:

- **Incidența: 25-60% pacienți.**
- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Preluare prea rapidă sau a cantităților excesive de lichid în timpul ședinței de dializă;
 - ✓ Supradozaj de antihipertensive;
 - ✓ Aprecieri incorectă a masei uscate;
 - ✓ Disautonomie.
- **Managementul:**
 - ✓ Reevaluarea masei uscate, ajustarea ratei de ultrafiltrație sau concentrației de sodiu în soluția de dializă;
 - ✓ Ridicarea picioarelor pacientului;
 - ✓ Ajustarea medicației antihipertensive;
 - ✓ Evitarea alimentației pacientului în timpul ședinței de dializă;
 - ✓ Administrarea Sol. Benzoat de cafeină 20% - 1 ml, sol. Calciu Gluconat 10% - 5 sau 10 ml, Sol. Glucoză 40% - 5-10 ml (sau sol. Manitol 20% - 50 ml, Dextran 70 6% - 100-500 ml), sol. Prednisolon 30 mg - 1 ml (Fludrocortizonul este mai eficient), sol. Carnitină 20 mg/kg, sol. Clorură de Natriu 0,9% > 100 ml sau sol. Clorură de Natriu 9% - 20 ml sau 23% - 10 ml i.v. în timpul dializei;
 - ✓ Administrarea vasoconstrictorilor;
 - ✓ Administrare profilactică a Sertralinei (50-100 mg/zi) sau a Midodrinei (2,5-30 mg/zi).

Hipertensiunea arterială intradialitică la pacienții dializați:

- **Incidența: 30-70% pacienți.**
- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Dializă neadecvată;
 - ✓ Complanța scăzută a pacientului față de dietă și regim;
 - ✓ Nerespectarea recomandărilor de tratament antihipertensiv;
 - ✓ HTA secundară.
- **Managementul:**
 - ✓ Introducerea i.v. în regiunea FAV a anticoagulanților direcți (heparină și heparinoizi cu masă moleculară mică);
 - ✓ Introducerea i.v. în regiunea FAV a soluției fiziologice (200 – 500 ml);
 - ✓ Aplicare locală a gelului/ unguentului cu heparină;
 - ✓ Trecere temporară pe alt acces vascular până la restabilirea funcționalității FAV;
 - ✓ Extragere intraoperatorie a trombului;
 - ✓ Extragerea trombului cu ajutorul cateterului Fogarty.

Tratamentul reacțiilor alergice în timpul ședinței de dializă:

- **Incidența: 1-2%.**
- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Sindromul „first-use”;
 - ✓ Alergie la medicamente.
- **Managementul:**
 - ✓ Întreruperea procedurii de dializă;
 - ✓ Inițierea perfuziei i.v.;
 - ✓ Corticosteroizi intravenoși: Prednisolon, inițial i.v. 1 mg/kg în bolus, apoi repetat până la doza totală de 5-15 mg/ kg până la stabilizarea stării pacientului. Raportul de doze pentru alți corticosteroizi: Prednisolon (5 mg): Metilprednisolon (4 mg) : Dexametazon (0,4 mg);
 - ✓ În caz de hipotensiune – Norepinefrină 0,2% - 0,5-1 ml i.v. sau Fenilefrină 1% - 0,5-1 ml i.v., perfuzie i.v. cu soluții izotonice de Clorură de Natriu și de Glucoză, administrarea soluțiilor hipertotonice de Glucoză, de Manitol sau de Clorură de Natriu în bolus.

Profilaxia complicațiilor la nivelul fistulei arterio-venoase:

- Fistula se formează cu 3-6 luni înainte de inițierea tratamentului de substituție a funcției renale prin dializă;
- Înainte de formarea fistulei arterio-venoase se recomandă evitarea venepuncțiilor, cateterizărilor sau altor manopere asupra vaselor mâinii, destinate pentru FAV;
- După formarea fistulei arterio-venoase puncția ei sau a unui vas de la mâna cu FAV este contraindicată în afara centrului de hemodializa;
- Puncția fistulei este efectuată de personalul medical special antrenat;
- Sunt contraindicate compresiunile la nivelul mâinii operate;
- Este limitat efortul fizic aplicat cu mână operată;
- Pacienții vor fi instruiți să nu doarmă pe mâna cu fistulă, să nu poarte greutate care să comprime fistula, să evite traumatismele directe ale acesteia.
- Respectarea regulilor de aseptică și antiseptică în utilizarea fistulelor arterio-venoase este esențială pentru prevenirea complicațiilor infecțioase.

Managementul în situații de risc sporit de tromboză a FAV:

- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Nivelul sporit de hemoglobină (> 120 g/l);
 - ✓ Hipotensiune arterială intra- și interdialitică;
 - ✓ Traumatizarea FAV, forțarea mâinii cu FAV.
- **Managementul:**
 - ✓ Cu scop profilactic la pacienții cu risc sporit de tromboză se administrează antiagregante;
 - ✓ Introducerea i.v. în regiunea FAV a anticoagulanților direcți (heparină și heparinoizi cu masă moleculară mică);
 - ✓ Introducerea i.v. în regiunea FAV a soluției fiziologice (200 – 500 ml);
 - ✓ Administrarea urokinazei (10.000-250.000 UI timp de 1-24 de ore) sau alteplazei i.v.,
 - ✓ Aplicare locală a gelului/ unguentului cu heparină;
 - ✓ Trecere temporară pe alt acces vascular până la restabilirea funcționalității FAV;
 - ✓ Extragere intraoperatorie a trombului;
 - ✓ Extragerea trombului cu ajutorul cateterului Fogarty.

Hemoragie din FAV (nativă, artificială sau din autotransplant venos)/ cateterul venos central

- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Încălcările tehnicii de puncție a FAV;
 - ✓ Activitatea excesivă a pacientului în timpul dializei;
 - ✓ Dereglările coagulației.
- **Managementul:**
 - ✓ Excluderea sindromului CID. Pacientul trebuie să respecte regimul de dializă și să limiteze activitatea în timpul ședinței de dializă. Efectuarea puncției de către personalul medical special antrenat. Evitarea administrării sau ajustarea dozei de antiagregante și anticoagulante (temporar);
 - ✓ Pungă cu gheață, local trombină, acid ε-aminocaproic sol. 5% - 100 ml x 1-2 ori/zi i.v., etamzilat sol. 12,5% - 2 ml x 3 ori/zi i.v., i.m., Calciul gluconat (sol. 10% - 5 sau 10 ml) sau Clorură de Calciu (sol. 5% - 5 sau 10 ml) nr. 2-3 ori i.v.

Tratamentul disfuncției trombocitare la pacienții dializați:

- Disfuncția trombocitară este provocată de acțiunea patologică a toxinelor uremice;
- Funcția trombocitară este ameliorată în caz de regim adecvat de hemodializă;
- Managementul disfuncției trombocitare:
 - ✓ Tratament cu ESA și transfuziile de masă eritrocitară (hematocrit cel puțin > 30%, sunt recomandate valorile 33-36%);
 - ✓ Desmopresina (DDAVP) se administrează în hemoragiile acute cu scopul de a asigura condiții favorabile pentru intervenția chirurgicală ulterioară de urgență. Doza recomandată: 0,3 μg/kg i.v. timp de 15-30 minute, dizolvate în 50 ml de sol. Clorură de Sodiu 0,9%. Începutul acțiunii: 1 oră. Durata acțiunii: 4-8 ore. După introducerea 1-2 doze se dezvoltă tahifilaxie;
 - ✓ Crioprecipitat: 10 U i.v. fiecare 12-24 de ore. Se recomandă în cadrul pregătirii pentru intervenția chirurgicală. Începutul acțiunii: 1-4 ore. Durata acțiunii: 24-36 de ore;
 - ✓ Estrogeni conjugați se administrează în doză de 0,6 mg/kg/zi i.v. zilnic timp de 5 zile pentru prevenirea complicațiilor hemoragice. Efectul hemostatic este realizat la distanță de 2-5 zile. Durata acțiunii: 3-10 zile după finele curei de tratament.

Managementul crampelor musculare în timpul ședinței de dializă:

- **Incidența: 5-25%.**
- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Eliminarea excesivă de lichid în timpul dializei, de obicei, din cauza determinării incorecte a masei uscate;
 - ✓ Concentrația redusă de sodiu la sfârșitul procedurii de dializă;
 - ✓ Deficitul de carnitină.
- **Managementul:**
 - ✓ Reevaluarea masei uscate;
 - ✓ Evitarea sau tratamentul adecvat al episoadelor hipotensive;
 - ✓ Administrarea 50-100 ml sol. Clorură de Natriu 0,9% sau soluțiilor hipertionice de Clorură de Natriu (9% - 30-50 ml sau 23,5% - 10-15 ml) de Glucoză (40%-50% - 50 ml) sau de Manitol (25% - 100 ml);
 - ✓ Carnitină, se administrează 20 mg/kg i.v. la sfârșitul dializei;
 - ✓ Vitamina E, se administrează 400 UI (1 caps.)/zi;
 - ✓ Sulfat de chinină, se administrează 260-325 mg x 3 ori/zi.

Managementul grețurilor/ vomei în timpul ședinței de dializă:

- **Incidența: 5-15%.**
- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Hipotensiune arterială;
 - ✓ Sindromul de dezechilibru;
 - ✓ Hipoglicemie.
- **Managementul:**
 - ✓ Sol. Glucoză 40% - 5 sau 10 ml, sol. Prednisolon 30 mg – 1 ml, la necesitate repetat,
 - ✓ Metoclopramidă, se administrează sol. 1% - 1 ml i.v., nr. 1-2.

Profilaxia sindromului de dezechilibru:

- Inițiere timpurie a tratamentului de substituție a funcției renale, evitând intoxicația uremică extremă;
- Inițierea tratamentului prin hemodializă cu ședințe mai scurte și aplicarea filtrelor de dializă cu coeficientul redus de ultrafiltrare, micșorarea vitezei de flux sangvin/ de flux al soluției de dializă;
- Administrarea profilactică a soluțiilor hipertionice de Glucoză (ex. sol. 40% - 50 ml), de Manitol (ex. sol. 20% - 100 ml) sau de Clorură de Natriu (sol. 9% - 30-50 ml);
- Utilizarea soluției de dializă cu concentrația sporită de sodiu (cel puțin la începutul dializei);
- Ineficacitatea măsurilor terapeutice aplicate poate condiționa necesitatea transferului pacientului la tratament prin dializă peritoneală sau hemofiltrare/ hemodiafiltrare.

Managementul sindromului de dezechilibru în timpul ședinței de dializă:

- **Incidența: 10-20%.**
- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Suprafața sau coeficientul de ultrafiltrare prea mare al membranei filtrului de dializă;
 - ✓ Nivelul inițial relativ redus de uree (≤ 15 mmol/l);
 - ✓ Viteza sporită de circulație a sângelui și dializatului (rar).
- **Managementul:**

- ✓ Modificarea regimului de dializă;
- ✓ Adăugarea glucozei în soluția de dializă;
- ✓ Sol. Glucoză 40% - 20-40 ml, sol. Prednisolon 30 mg – 1 ml, la necesitate repetat;
- ✓ În caz de cefalee – suplimentar ½ -1 comp. de clofelină (0,075 mg) înainte de dializă;
- ✓ În caz de convulsii – barbiturați sau Diazepam (preferabil) i.v..

Managementul aritmiilor în timpul ședinței de dializă:

- **Incidența: 5-60% (în funcție de metoda de diagnosticare utilizată).**
- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Hipotensiune arterială;
 - ✓ Hipokaliemie.
- **Managementul:**
 - ✓ În caz de tahicardie, asociată cu hipotensiune arterială se efectuează corecția regimului de dializă și a hipotensiunii;
 - ✓ În caz de hipokaliemie se recomandă ajustarea concentrației potasiului în soluția de dializă și regimului de dializă în general.

Managementul sindromului algic în timpul dializei:

- **Incidența: 30-50%.**
- **Cauzele cele mai frecvente:**
 - ✓ Puncție incorectă a FAV;
 - ✓ Poziționare incorectă și limitarea mișcărilor în timpul dializei;
- **Managementul:**
 - ✓ Efectuarea puncției FAV exclusiv de către personalul medical special pregătit;
 - ✓ Repoziționarea mâinii și corpului;
 - ✓ Tratament analgezic: Sol. Metamezol 50% - 2 ml, Sol. Promedol 2% - 1 ml sau Sol. Clorhidrat de Morfină 1% - 1 ml, la necesitate repetat.

19. Tratamentul IRC terminale prin dializă peritoneală

Dializa peritoneală ca metoda de substituție a funcției renale:

- **Dializa peritoneală** reprezintă metoda de tratament a insuficienței renale unde în calitate de membrană dialitică este folosit peritoneul pacientului, iar schimbul de substanțe și lichide se face în cavitatea abdominală (peritoneală);
- La baza dializei peritoneale stau următoarele principii fizico-chimice: difuziunea, convecția și osmoza. Peritoneul rămâne funcțional în medie 5-8 ani, numai 20% din pacienți sunt capabili să continue dializa peritoneală la distanță de 10 ani după începutul aplicării acestei modalități de substituție a funcției renale;
- Suprafața peritoneului este $\approx 2 \text{ m}^2$. În comparație cu filtrele pentru hemodializă, eliminarea solvenților cu masă moleculară mică (uree, creatinină) este puțin mai redusă, ceea ce de obicei este compensată de funcția renală restantă. Păstrarea pe viitor a posibilității de acces vascular și trecerea pacientului la tratament prin hemodializă reprezintă beneficiul inerent al acestei modalități de substituție a funcției renale;
- Soluția de dializă înainte de introducere trebuie să fie încălzită. Introducerea durează circa 10 minute, apoi lichidul se află în cavitatea peritoneală timp de 4 ore și se elimină timp de 10-20 de minute. Volumul optim de dializat este $2,5 / 1,73 \text{ m}^2$ ai suprafeței corporale. Volumul de soluție de dializă se micșorează în caz de hernie, dureri abdominale sau scurgeri de lichid în antecedente.

Modalitățile principale ale dializei peritoneale:

- **Dializa peritoneală ambulatorie continuă (CAPD).** Se utilizează cel mai frecvent în condiții de ambulatoriu, cu pungi speciale de soluție sterilă pentru dializă peritoneală, câte 2 litri, care se schimbă de 4-5 ori pe zi, și o dată pe noapte. Pacientul este ușor de antrenat în efectuarea procedurii, nu există necesitate în aparataj medical suplimentar;
- **Dializa peritoneală automatizată (dializă peritoneală continuă ciclică) (APD).** Cu ajutorul aparatajului special se administrează automatizat soluție de dializă în volum de 1,5-3 l timp de 8-10-12 ore pe parcursul cărora fiecare 1-3 ore se efectuează schimbarea soluției de dializă (volumul lui total poate atinge 10-12 l). Suplimentar, pe parcursul zilei pacientului poate fi administrată încă o ședință de dializă peritoneală. Acest regim nu dereglează activitatea zilnică a pacientului și astfel evident ameliorează calitatea vieții lui și majorează posibilitatea de integrare a lui în societate. Costul procedurii este relativ sporit în comparație cu dializa ambulatorie continuă;
- **Dializa peritoneală intermitentă.** Se efectuează în staționar cu ajutorul unor pompe de 3-4 ori/săptămână, câte 10-14 ore. Fluxul – 12 l/oră încontinuu. Se utilizează rar.

Indicații specifice pentru dializa peritoneală cronică:

IRC terminală reprezintă indicația de bază pentru efectuarea dializei peritoneale cronice. În această grupă de pacienți există situații clinice când tratamentul prin dializă peritoneală este mai avantajos în comparație cu alte modalități de substituție a funcției renale.

- Imposibilitatea/ dificultăți de formare a accesului vascular pentru hemodializă:
 1. Copii mici;
 2. TA < 90/60 - 100/70 mm Hg (în special, dacă nu pot suporta procedura de hemodializă);
 3. Leziunile vasculare generalizate (ex. în diabet zaharat, ateroscleroza avansată, bolile de sistem, tratamentul corticosteroid îndelungat);
 4. Tromboze/ ocluzia fistulelor arterio-venoase în antecedente.
- Insuficiență cardiacă congestivă, CF NYHA \geq 3;
- Pacienții cu coagulopatii sau cu riscul înalt de complicații hemoragice în timpul hemodializei;
- Pacienții cu alergii la heparină și heparinoizi, reacții alergice la membrane utilizate în filtrele de hemodializă;
- Pacienții, a căror activitatea este semnificativ limitată de ședințele regulate de hemodializă.

Notă: Aportul pacientului în efectuarea eficientă a procedurii de dializă peritoneală este net superior în comparație cu rolul lui în tratamentul prin dializă. Astfel, pentru această modalitate de substituție a funcției renale trebuie să fie selectați bolnavii responsabili, capabili să fie antrenați să se autodeservească și să respecte strict indicațiile medicului curant.

Contraindicații absolute pentru dializa peritoneală cronică:

- Peritonită;
- Carcinomatoză;
- Ascită;
- Fibroză peritoneală;
- Intervenții chirurgicale abdominale repetate;
- Aderențe peritoneale cu dezvoltarea bolii de bride;
- Ileus în prezent sau în antecedente;
- Obezitate extremă (gr. III-IV);

- Enterostomie sau colostomie actuală sau în antecedente;
- Insuficiență respiratorie gr. II-III.

Contraindicații relative pentru dializa peritoneală cronică:

- Aparența la păturile social vulnerabile;
- Infecții ale peretelui abdominal;
- Herniile și eventrațiile peretelui abdominal;
- Nefrostomie;
- Boala polichistică;
- Malformații abdominale;
- Discopatii lombare cu sindromul radicular sever;
- Refuzul pacientului;
- Anurie completă.

Tabelul 70.

Analiza comparativă a variantelor de dializă peritoneală

Conținutul soluției de dializă peritoneală	Când se efectuează	Cicluri de dializă pe ședință	Soluții de dializă suplimentare pe parcursul zile
APD intermitentă	În fiecare zi/ noapte	40 l/ săptămână	Nu sunt necesare
APD nocturnă	În fiecare noapte	6-12 cicluri fiecare noapte	Nu sunt necesare
APD nocturnă + o ședință de CAPD pe parcursul zile	În fiecare noapte	6-12 cicluri fiecare noapte	O ședință de dializă peritoneală pe parcursul zilei, 4-6 ore
APD continuă ciclică, tip I	În fiecare zi	3-5 cicluri pe noapte	O ședință de dializă peritoneală pe parcursul zilei, 14 ore
APD continuă ciclică, tip II	În fiecare zi	3-5 cicluri pe noapte	2 ședințe de dializă peritoneală pe parcursul zilei, câte 6-8 ore

Acesul în dializă peritoneală:

- Cateterul special flexibil cu diametrul \approx 6 mm (ex. cateterul Tenckhoff) se instalează pe linia mediană mai jos de ombilic sub anestezie locală sau generală, prin operație deschisă sau laparoscopică. Rata de succes este \approx 75%;
- 2 manșoane din dacron fixează poziția cateterului prin promovarea fibrozei locale;
- Cateterul are 2 segmente: intraperitoneal și extraperitoneal:
 - ✓ Segmentul intraperitoneal se plasează în fundul sacului Douglas și are un număr mare de orificii, ce permit trecerea soluției de dializă. Poate fi drept, spiralat, cu dispozitive speciale sub formă de crosă sau discuri. Variantele spiralate și cu diferite dispozitive teoretic oferă posibilitatea de minimizare a riscului de migrare a cateterului, de obstrucție, de traumatizare a țesuturilor juxtapuse, micșorând în același timp „efectul de jet” (dureri în timpul introducerii soluției de dializă);
 - ✓ Segmentul subcutanat se împarte în partea subcutanată și externă. Partea subcutanată poate fi curbă sau dreaptă și conține 1 sau 2 manșoane din dacron, care fixează poziția cateterului prin promovarea fibrozei locale;
- Nu se recomandă utilizarea cateterului timp de 2 săptămâni după inserție pentru ședințe de dializă peritoneală;

- Înainte de operație se recomandă o cură de tratament antistafilococic cu vancomicină sau oxacilină (dozele se ajustează în funcție de filtrația glomerulară) timp de 5 zile;
- Prelucrarea locală se exercită cu betadină, săpun antibacterian sau soluții saline hipertone.

Regimul și procedeul de dializă peritoneală (CAPD):

- Conectarea magistralei la cateter se efectuează cu ajutorul sistemului în „Y” (sistemului cu două pungi). Conectorul, care are trei ramuri în formă de „Y”, conține cantități minore de dezinfectant, ex. hipoclorit de sodiu, și are un robinet cu trei căi;
- Conectorul se atașează la cateter peritoneal, al doilea ram – la o pungă goală de drenaj și al treilea ram – la o pungă nouă, plină cu soluție proaspătă;
- Schimbarea soluției de dializă se efectuează în 3 pași:
 - ✓ Drenajul dializatului din cavitatea peritoneală într-o pungă goală sub acțiunea forței de gravitație (prima rotație a robinetului);
 - ✓ Spălarea conectorului cu volumul mic de soluție de dializă, care trece din pungea plină în pungea de drenaj, prevenind infectarea sistemului de dializă peritoneală – „flush before fill” (a doua rotație a robinetului);
 - ✓ Introducerea soluției proaspete de dializă în cavitatea peritoneală cu deconectarea mediatorului și aruncarea sacului cu dializat înlăturat (al treia rotație a robinetului);
- Volumul soluției de dializă peritoneală încălzită până la temperatura corpului este în jur de 30-40 ml/kg corp. Volumul optim de soluție de dializă introdusă poate fi calculat cu ajutorul măsurării presiunii intraabdominale;
- La pacienții cu funcție renală restantă de obicei sunt utilizate soluții cu glucoză 1,36% – 1,5%. La persoanele cu funcția renală restantă minimă pot fi utilizate soluții de dializă peritoneală cu concentrația sporită a glucozei și diuretice de ansă în doze înalte (3-5-7 mg/kg) pentru a evita reținerea de lichid. Concentrația de calciu se ajustează conform administrării suplimentelor respective sau fixatorilor de calciu;
- Inițial pacientului se administrează volumul mai mic de lichid (1/2 sau 3/4 din cel recomandat). În continuare se efectuează 3 cicluri de dializă 7 zile pe săptămână, sau 4 cicluri de dializă 5-6 zile pe săptămână. Clearance-ul ureei și creatininei se evaluează o dată la 2-3 luni cu ajustarea consecutivă a regimului de dializă la necesitate. Nu se recomandă efectuarea mai mult de 4 cicluri de dializă peritoneală pe zi din cauza complianței scăzute a pacienților.

Regimul și procedeul de dializă peritoneală (APD):

- APD presupune utilizarea aparatelor speciale, care asigură schimbarea ciclică a soluției de dializă peritoneală prin determinarea automatizată a volumului necesar de infuzie, încălzirea soluției de dializă, introducerea soluției în cavitatea peritoneală, stabilirea duratei unui ciclu, controlului eliminării soluției de dializă și măsurării volumului eliminat. Pentru a ameliora calitatea vieții, este efectuat de obicei ziua. Pacienții anurici pot necesita încă o ședință de dializă ziua după metoda CAPD;
- La sfârșitul ședinței de dializă dializatului este complet eliminat. Între cicluri o parte de dializat poate fi lăsată în cavitatea peritoneală (20-50%), ceea ce poartă denumirea „tidal technique”, pentru a majora timpul total de dializă;
- Volumul soluției de dializă peritoneală încălzită până la temperatura corpului este similar cu cel utilizat în CAPD. Toate măsurătorile necesare sunt efectuate automatizat;
- Variantele de APD sunt prezentate în *tabelul 70*;

- Soluțiile de dializă utilizate în APD sunt în linii generale asemănătoare soluțiilor de dializă utilizate în APD, cu excepția sodiului, a cărui concentrația este ≈ 132 mmol /l pentru a evita reținerca hidro-salină;
- În caz de efectuare a unei ședințe suplimentare de dializă peritoneală ziua (CAPD) se recomandă utilizarea soluțiilor de dializă peritoneală bazate pe polisorbit sau pe aminoacizi, care ameliorează evident eficiența acestei metode de substituție a funcției renale.

Părțile componente ale sistemului de dializă peritoneală (APD):

- Pungi de stocare a soluției de dializă peritoneală cu intermediator special, care este conectat cu cycler-ul aparatului de dializă. Pentru ultima pungă, ce poate să conțină soluție de dializă peritoneală specială, bazată pe aminoacizi, glucoză hipertona sau pe poliglucoză care sunt capabile să asigure schimbul îndelungat pe parcursul zilei, se prevede un tub separat;
- Pompă, care trimite soluția de dializă peritoneală dintr-o pungă depozitară în cea intermediară, unde se efectuează încălzirea soluției înainte de dializă. După ciclul de dializă peritoneală pompa trimite dializatul din punga de drenaj către un container;
- Procedeu propriu-zis de infuzie și drenaj al soluției de dializă în și din cavitatea peritoneală se efectuează sub acțiunea forței de gravitație;
- Pungă intermediară sau pungă de încălzire;
- Pungă de drenaj. Volumul dializatului drenat este cîntărit. Unele aparate de APD sunt capabile să afișeze diferența între cantitatea soluției de dializă peritoneală infuzată și dializatul drenat;
- Containerul conține dializatul drenat pe parcursul ședinței de dializă nocturnă, care se aruncă dimineață;
- Alarmerle reprezintă dispozitive speciale, care reacționează la problemele de infuzie/ de drenaj și opresc lucrul aparatului de dializă peritoneală.

Soluția de dializă peritoneală:

- **Variabilitatea componentelor soluției de dializă peritoneală standard este prezentată în tabelul 71 iar variantele principale de soluții de dializă peritoneală – în tabelul 72;**
- **Electrolitii:**
 - ✓ Sodiul: concentrațiile maxime (140 mmol/l) sunt recomandate pacienților cu risc sporit de hipotensiune, la cei hipertensivi se aplică concentrațiile minime de sodiu (≈ 132 mmol/l);
 - ✓ Potasiul lipsește în soluția de dializă, ceea ce oferă posibilitate de înlăturare a 38-48 mmol de K⁺ în cadrul unei ședințe de dializă peritoneală;
 - ✓ Concentrația maximă de calciu ($\approx 1,75$ mmol /l) recomandată pacienților care nu primesc suplimente de calciu, pacienților care administrează fixatorii fosfaților bazați pe calciu se recomandă micșorarea concentrației calciului în soluție de dializă peritoneală până la 1,25 mmol/l;
 - ✓ Concentrația scăzută de magneziu ($\approx 0,25$ mmol/l) în fixatorii de fosfați bazați pe magneziu. Restul pacienților utilizează soluție de dializă peritoneală cu concentrația magneziului 0,75 mmol/l.
- **Agentii osmotici** promovează ultrafiltrația și convecția lichidului și solvenților din sânge în cavitatea peritoneală și împiedică reabsorbția dializatului:
 - ✓ Glucoza (1,36%; 1,5%; 2,27%; 2,5%; 3,86%, 4,25%) rapid se absoarbă în sânge și limitează astfel durata ședinței de dializă;
 - ✓ Aminoacizii: soluția de dializă pentru o ședință conține ≈ 15 g de aminoacizi, circa 20% din necesitățile zilnice de proteine;

- ✓ Polisorbat/poliglucoză: polimerii de glucoză conțin până la 250 de molecule de glucoză unite prin legăturile covalente 1-4 sau 1-6 cu masa moleculară 1-20 kDa.
- pH-ul: 5,0 – 5,5 pentru a preveni degradarea glucozei în cadrul sterilizării cu aburi. Aciditatea soluției de dializă afectează peritoneul și în momentul introducerii în cavitatea peritoneală provoacă dureri;
- Buferii: acetat sau lactat, care este mai des utilizat. Efectele adverse cuprind acțiune inotrop-negativă, dilatarea vaselor, dislipidemiile și leziunile peritoneului. A fost propusă utilizarea în calitate de bufer a piruvatului și bicarbonatului. Buferul din bicarbonat nu poate fi aplicat direct din cauza precipitației carbonatului de calciu. Ca soluție a acestei probleme este propusă stabilizarea bicarbonatului cu ajutorul diferitor substanțe chimice, ex. soluție care conține 10 mmol/l de glicilglicină și 30 mmol/l de bicarbonat și pH-ul 7,4.

Tabelul 71.

Componența aproximativă a soluției standard de dializă peritoneală, bazată pe glucoză

Elementul chimic	Concentrația minimă	Concentrația maximă
Sodiu, mmol/l	132	140
Potasiu, mmol/l	0	2,4
Calciu, mmol/l	1,00	1,75
Magneziu, mmol/l	0,25	0,75
Clor, mmol/l	101	107
Lactat, mmol/l	5	5,5
pH (unități)	0	33
Glucoză, g/dl	1,36 (sau 1,5)	4,25 (sau 4,5)
Osmolaritate (mOsm/kg)	340	507

Factorii care ameliorează eficiența dializei peritoneale

- Majorarea volumului sacilor cu soluție de dializă peritoneală în CAPD;
- Creșterea frecvenței de schimb a dializatului în CAPD;
- Sporirea puterii osmotice a soluției de dializă;
- Durata mai mare a timpului de dializă;
- Utilizarea soluțiilor de dializă peritoneală bazate pe amidon sau icodextrină pentru ședința de zi sau de noapte în CAPD.

Factorii care reduc eficiența dializei peritoneale:

- Anurie completă (funcția renală restantă lipsește);
- Obezitate, în special gr. ≥ 2 ;
- Peritoneul cu capacitatea de filtrare fiziologic semnificativ sporită sau redusă;
- Hiperhidratare;
- Peritonită în prezent sau în antecedente.

Analiza comparativă a soluțiilor de dializă peritoneală

Conținutul soluției de dializă peritoneală	Avantaje	Dezavantaje
Soluțiile hiperosmotice de glucoză (ex. Dianeal 1,36%, 2,27%, 3,86%; Gambrosol 1,5%, 2,5%, 3,9%)	Proprietăți osmotice bune, rata de ultrafiltrare poate fi ajustată prin schimbarea concentrației de glucoză, sunt ieftine	Durata ultrafiltrației nu depășește 6 ore, provoacă hiperlipidemie, sterilizare cu vapori produce produsele glicozilării avansate, care afectează peritoneul și promovează leziunile vasculare la diabetici, există necesitate în ajustare a dozei de insulină, pH-ul relativ jos condiționează dureri în timpul introducerii
Soluțiile hiperosmotice de glucoză cu buferul de bicarbonat (ex. Physioneal, pH 7,4, Balance, pH 7)	Sindromul algic mai puțin pronunțat în timpul introducerii soluției, conținut redus al produselor de degradare a glucozei, sunt mai fiziologice	Necesitatea de amestecare a componentelor înainte de utilizare (sunt instabile), creștere ponderală, ultrafiltrare de scurtă durată (< 6 ore), ajustarea dozelor de insulină
Soluțiile de dializă bazate pe aminoacizi (ex. Nutrineal, pH 6,7 și 1,1%; 15 aminoacizi – 10 din ele – esențiale)	Menține echilibrul proteic, acoperă ≈ 25% din necesitățile zilnice de proteină, creștere ponderală scăzută în comparație cu soluții hipertonică de glucoză (sunt indicate diabeticii), lipsesc produsele de degradare a glucozei, mai puțin afectează profilul lipidic	Poate fi utilizat numai o dată pe zi datorită creșterii nivelului de uree secundar accelerării catabolismului proteic, ca supliment dietetic este relativ inefficient
Soluțiile bazate pe amidon și produsele lui de polimerizare (ex. icodextrin – Extraneal)	Durata sporită a ultrafiltrării (8-12 ore), controlul glicemic mai bun și creșterea ponderală redusă (diabetici), concentrația redusă de produse ale glicozilării, scade hiperlipidemia, oferă o rată mai mare de ultrafiltrare în comparație cu alte soluții, păstrează mult timp eficacitatea și pot fi administrate pentru ședințele zilnice îndelungate, osmolaritatea similară cu plasmă previne efectul toxic asupra peritoneului	Peritonită sterilă (chimică), erupții, pH-ul relativ jos condiționează dureri în timpul introducerii, pot fi utilizate numai o dată pe zi din cauza acumulării cronice de maltoză, cost înalt. Icodextrina și maltoza pot determina pseudo-hiperglicemie.

Evaluarea eficienței dializei peritoneale. Criteriile dializei peritoneale adecvate:

- Calcularea eficienței dializei peritoneale se efectuează în baza excreției zilnice de uree și creatinină
- Eficiența dializei este calculată în baza a 2 indici: clearance-ul **creatininei**, care se măsoară în l/săptămână/suprafața corpului (m^2) și **modelării cinetice a excreției de uree (Kt/V)**
- **Kt/V** trebuie să fie > 1,7 sau > 2,0 conform diferitor recomandări în CAPD. Ultima variantă este mai bine științific fundamentată. În APD (modalitățile intermitente) + 10% – $Kt/V > 2,2$. În APD (modalitățile continue) + 5% – $Kt/V > 2,1$;

- **Clearance-ul de creatinină (CCr)** trebuie să fie > 50 l/săptămână/ $1,73 \text{ m}^2$ sau > 60 l/săptămână/ $1,73 \text{ m}^2$ conform diferitor recomandări. În APD (modalitățile intermitente) + 10% – CCr > 66 l/ săptămână. În APD (modalitățile continue) + 5% – CCr > 63 l/ săptămână;
- Pentru a interpreta corect clearance-ul de creatinină și de uree pacientul trebuie să fie fără edeme și fără amputații ale picioarelor;
- Clearance-ul pentru creatinină și uree pot să nu coreleze între ele datorită diferenței în masă moleculară (113 Da vs. 60 Da, creatinină vs. uree) și clearance-ului inerent mai înalt pentru uree. Raportul între clearance-ul de uree și creatinină crește concomitent cu micșorarea permeabilității membranei peritoneale.

Testul permeabilității membranei peritoneale (Twardowsky)(PET - „transporter status”):

- Testul permeabilității membranei peritoneale ajută în selecția modalității de dializă peritoneală: CAPD este indicat pacienților cu capacitate redusă de filtrație, iar APD poate fi cu succes implementată la pacienți cu capacitate înaltă de filtrare a peritoneului. Astfel poate fi redus costul total al dializei peritoneale în centrul de dializă;
- Procedul se efectuează la distanță de 4-8 săptămâni după inițierea substituției renale prin dializă peritoneală;
- Procedul de testare:
 - ✓ Pe noapte în cavitatea peritoneală se introduc 2 l soluție de dializă (glucoză 2,27%). Dimineață se măsoară volumul lichidului eliminat;
 - ✓ În continuare pacientului culcat pe spate se introduce încă un sac de soluție de dializă asemănător celui administrat pe noapte. După fiecare 400-500 ml de soluție introdusă pacientul schimbă poziția pentru a asigura o repartizare echilibrată a soluției;
 - ✓ Apoi la distanță de 0, 2 și 4 ore se iau câte 10 ml de soluție de dializă (sunt înlăturate câte 200 ml, 190 ml fiind întoarse) pentru examenul de laborator. În probele obținute se determină nivelul de creatinină, uree și glucoză;
 - ✓ La distanță de 2 ore este colectat sângele venos, care este testat pentru concentrația glucozei, creatininei și ureei, precum și dereglările metabolismului fosfo-calcic;
 - ✓ La distanță de 4 ore este înlăturat dializatul din cavitatea peritoneală;
- Se calculează raportul între uree, creatinină și glucoză în dializat și plasmă. Raportul concentrațiilor de creatinină în dializat și plasmă se utilizează pentru clasificarea pacienților conform permeabilității peritoneului: 10% din populația dializată au permeabilitatea mare a peritoneului (high-transporters), 53% - medie-mare (high-average transporters), 31% - medie-mică (low-average transporters) și 6% - mică (low-transporters).

Tabelul 73.

Clasificarea pacienților în funcție de capacitatea de filtrație a membranei peritoneale

Capacitatea înaltă de filtrare	Caracteristică	Capacitatea redusă de filtrare
Membrana semipermeabilă foarte eficientă	Peritoneul	Membrana semipermeabilă cu eficiență redusă
Solvenții se filtrează rapid	Filtrarea solvenților	Solvenții se filtrează încet
Foarte bună	Ultrafiltrare	Slabă
Sporit	Riscul hipoalbuminemiei	Practic lipsește
APD cu durata mai scurtă a unei ședințe de dializă reprezintă varianta mai reușită de dializă peritoneală	Modalitate de dializă peritoneală recomandată	CAPD cu durata mai lungă a unei ședințe de dializă reprezintă varianta mai reușită de dializă peritoneală

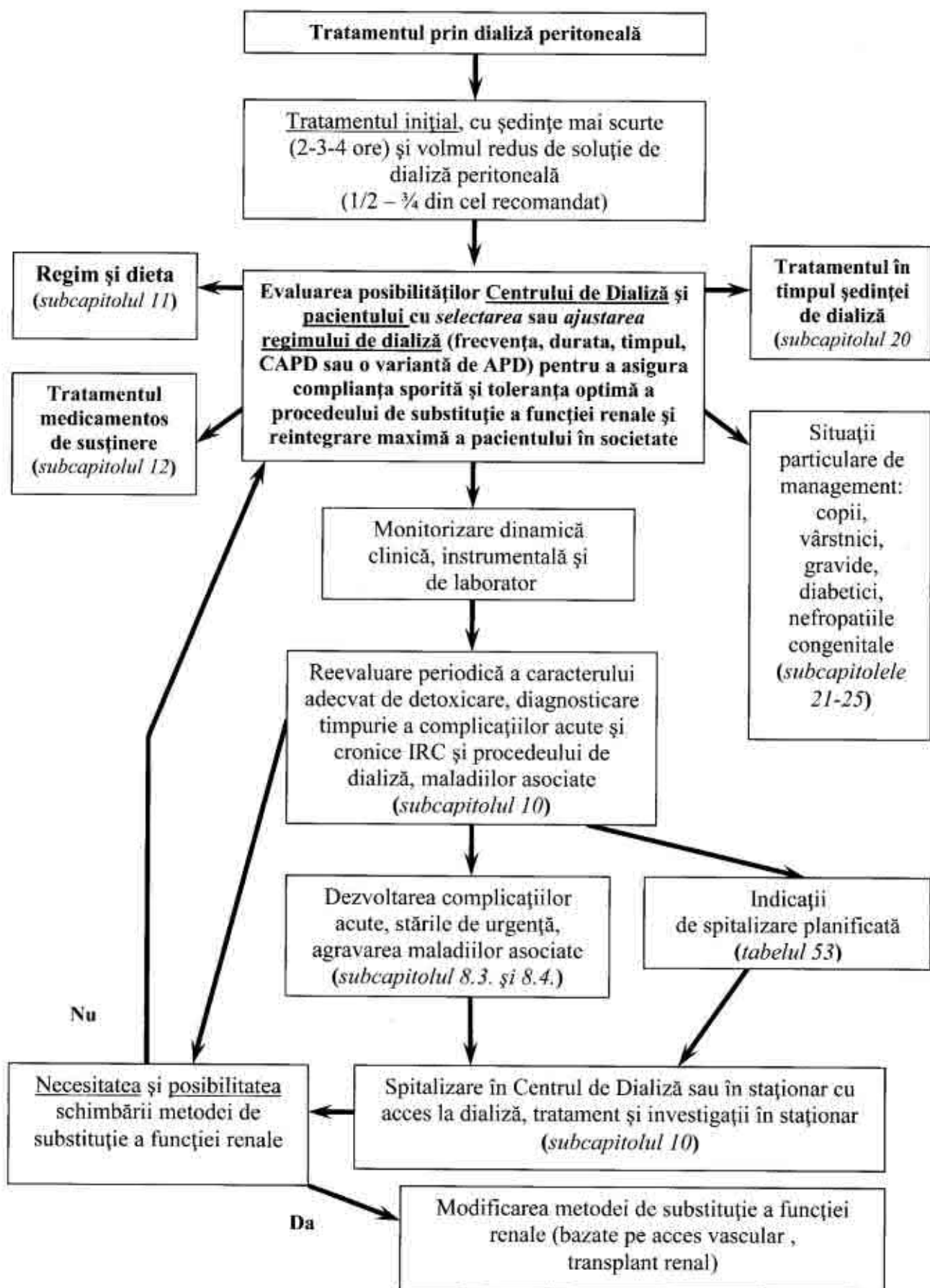


Figura 65. Algoritm de management al pacienților cu IRC terminală tratați prin dializă peritoneală

20. Managementul problemelor specifice dializei peritoneale

Intervențiile chirurgicale la pacienții cu dializă peritoneală: laparotomice, laparoscopice; abordurile chirurgicale principale: median anterior, pararectal. Operațiile: implantarea cateterului, revizia plăgii postoperatori, deschiderea canalului de cateter, re poziția cateterului, înlăturarea cateterului, reimplantarea cateterului, drenarea cavității abdominale, revizia cavității abdominale.

Profilaxia generală a complicațiilor infecțioase la pacienții aflați la dializă peritoneală:

- Tratarea antiseptică a suprafeței mesei de lucru, mâinilor, conexiunilor adapterului și magistralelor;
- Dezinfecția presupune spălarea suprafețelor de lucru cu săpun sau dezinfectant, care este înlăturat cu volumul suficient de lichid, apoi tratate timp de 10 minute cu înălbitor și uscate înainte de utilizare;
- În încăperea amenajată pentru schimbului soluției de dializă trebuie să fie efectuată curățenie regulată: toate suprafețele trebuie să fie șterse cu șervețele umezite, podele și mobila moale trebuie să fie curățite cu aspiratorul o dată pe zi cu o oră înainte de începutul ședinței de dializă. Nu se admite prezența animalelor domestice în această încăpere. Înainte de schimbarea soluției de dializă toate ferestrele și ușile sunt închise, este oprit aerul condiționat;
- Spălarea mâinilor se efectuează până la cot. Toate inelele sunt scoase. Plăgile și zgârâieturile sunt acoperite de emplastru. Unghiile pacientului trebuie să fie scurt tăiate și fără lac. În timpul spălării mâinilor atenție deosebită se va acorda zonelor interdigitale, dorsumul palmei și antebrațului. După spălare mâinile sunt uscate cu ajutorul șervețelului de unică folosință. Suplimentar mâinile sunt aseptizate cu ajutorul unei soluții ce conține alcool.

Managementul infectării cateterului de dializă peritoneală:

- Este una din cauzele principale ale peritonitei;
- La începutul aplicării măsurilor terapeutice și în dinamică este necesar de exclus peritonita;
- Obligativ este efectuat examenul cultural cu determinarea antibiosensibilității;
- Se recomandă express-analiza eliminărilor purulente cu determinarea prezumptivă a caracterului grampozitiv sau gramnegativ al infecției bacteriene;
- Agenții infecțioși principali: stafilococii sau germenii gramnegativi din familia Enterobacteriaceae. Riscul de infectare corelează cu statusul de purtător al microorganismului sus-menționat;
- Manifestările clinice principale: înroșire a tegumentelor adiacente, asociată sau nu cu eliminări purulente:
 - ✓ Simplă înroșire a țesuturilor adiacente: aplicarea pansamentului cu unguente antiseptice sau cu soluții hipertionice (ex. sol. Clorură de Natriu, 10%);
 - ✓ Înroșire, asociată cu eliminări purulente: suplimentar la pansamentele anterior descrise se administrează antibiotice (intraperitoneal și peroral):
 - Infecții grampozitive: Ampicilină/ Amoxicilină (streptococi) / Oxacilină (stafilococi) p.o. până la 4 g/zi sau Amoxicilină+Acid clavulanic (până la 3,6 g/zi) + Cefazolină 1,0/zi i.perit. sau cefalexină 1,5 / zi i.perit. Dacă tratamentul administrat nu este eficient timp de 1 săptămână se administrează suplimentar Rifampicină 600 mg/zi p.o.;
 - Infecții gramnegative: Ciprofloxacină 0,5 x 2 ori/zi;
 - Infecții rezistente la terapia antibacteriană sus-descrișă sau infecția cu Pseudomonas spp.:
 - Ceftazidim (3 g/zi i.perit.) sau Gentamicină (3 mg/kg/zi i.perit.).

- Tratamentul este ajustat conform rezultatelor antibiosensibilității;
- Eficiența tratamentului este apreciată o dată în 3-5-7 zile, rezolvarea puseului infecțios este constatată când dispar eliminările purulente și roșeața în regiunea cateterului implantat. Tratamentul antibacterian durează + 5-7 zile după dispariția semnelor de inflamație locală;
- Dacă tratamentul antibacterian este inefficient timp de 4 săptămâni, se recomandă înlăturarea cateterului și tratament chirurgical.

Diagnosticul și tratamentul disfuncției cateterului pentru dializă peritoneală:

- Ameliorarea funcționării cateterului de dializă peritoneală poate fi realizată prin schimbarea poziției pacientului;
- Excluderea flexurii sau migrației cateterului:
Radiografia abdominală de ansamblu și ecografia de control.
- În caz de confirmare a flexurii cateterului este necesară corecția chirurgicală (laparoscopică sau laparotomică);
- În caz de migrație și poziționare incorectă a cateterului:
 - ✓ Încercare de stimulare a peristaltismului intestinal, inclusiv prin clistire înalte (de sifon);
 - ✓ La ineficacitatea măsurilor terapeutice aplicate se recomandă corecție chirurgicală.
- Obstrucția cateterului:
 - ✓ Încercarea de restabilire a permeabilității cateterului peritoneal: aspirarea materialului obstructiv cu o seringă de 50 ml cu soluție fiziologică sau de dializă și spălarea consecutivă a cateterului.
 - ✓ La ineficacitatea măsurilor terapeutice aplicate se recomandă corecție chirurgicală.
- **Prevenirea obstrucției cateterului de dializă peritoneală:** la soluția de heparină nefracționată se adaugă 1000 UA/l de soluție de dializă. Se administrează în grupurile de risc (ex. în infecție de cateter, peritonită);
- **Prevenirea manifestărilor sindromului algic:** Durerea în regiunea umerilor este cauzată de iritarea nervilor frenici, poate fi prevenită prin inițierea ședințelor de dializă peritoneală cu cantități minore de lichid și creșterea treptată a volumului de dializat în continuare.

Prevenirea peritonitei la pacienții, tratați prin dializă peritoneală:

- Respectarea regulilor de aseptică și antiseptică în timpul instalării și utilizării cateterului (calea de infectare transcateter și pericateter);
- Tratamentul infecțiilor stafilococice, streptococice și/ sau gram-negative la purtătorii cronici de aceste microorganisme (prevenirea infecției de cateter; infectării cavității peritoneale pe cale hematogenă);
- Tratamentul timpuriu și adecvat al infecției de cateter;
- Prevenirea și tratamentul infecțiilor ginecologice (calea de infectare transvaginală);
- Menținerea peristaltismului intestinal normal, profilaxia constipațiilor (calea de infectare transmurală).

Peritonita la pacienții tratați prin dializă peritoneală:

- Fiind cea mai periculoasă complicație la pacienții tratați prin dializă peritoneală, peritonita repetată este răspunzătoare pentru 1/3 – 1/2 de cazuri de suspendare a tratamentului prin dializă peritoneală;
- Incidența 1 caz/ pacient / 12-18 luni (dializă peritoneală ambulatorie continuă), 1 caz/ pacient / 18-24 de luni (dializă peritoneală automatizată);

- Diagnosticul pozitiv este stabilit când la pacient sunt prezente 2-3 semne/ simptome din *tabelul 74*, confirmate de rezultatele examinărilor de laborator);
- Spectrul bacterian: predomină germeni grampozitivi (60-80%);
- Căile de infectare a cavității abdominale: transcateter (*Staph. epidermidis, Acinetobacter*), pericateter (*Staph. epidermidis, Staph. aureus, Pseudomonas spp., Candida spp.*), transmurală (familia *Enterobacteriaceae*, anaerobii), hematogenă (streptococii, micobacterii), transvaginală (*Lactobacillus spp., Candida spp.*);
- Riscul sporit de evoluție nefavorabilă este asociat cu peritonită cauzată de germenii gram-negativi și peritonită fungică.

Tabelul 74.

Criteriile de diagnostic pozitiv al peritonitei

Simptome	Semne	Datele de laborator
Dureri abdominale difuze	Semnele iritației peritoniale	Neutrofiloza lichidului peritoneal > 35%, în special > 50%
Grețuri și vomă	Defence muscular	Citoza lichidului peritoneal > 50 celule / ml
Febră, transpirații, frisoane	Lichidul peritoneal tulbur	Bacterioscopia pozitivă a lichidului peritoneal
Constipație sau diaree	Febră	Leucocitoză în AGS

Notă: limfocitoza în lichidul peritoneal poate indica prezența peritonitei tuberculoase sau fungice

Principiile generale de tratament al peritonitei la pacienții pe dializă peritoneală în funcție de forma evolutivă

• **Forme evolutive:**

- ✓ Simplă: evoluție favorabilă după 2-3 zile de tratament antibacterian adecvat;
- ✓ Refractară: evoluție stabilă sau nefavorabilă după 3-5 zile;
- ✓ Recidivantă: reapariția simptomelor de peritonită timp de 1 lună după terminarea curei de tratament. Uneori aparte este menționată forma recurentă de peritonită. Acest diagnostic este stabilit atunci când peritonita recidivează timp de 4 săptămâni, dar este provocată de alt germen patogen. În acest context peritonita recidivantă este cauzată de același microorganism sau este sterilă;
- ✓ Repetată: reapariția simptomelor de peritonită la 1 lună după finalizarea tratamentului episodului primar de peritonită.

• **Abordarea diferențiată a tratamentului peritonitei:**

- ✓ În forma simplă tratamentul antibacterian este continuat încă 7 zile, cateterul rămâne în cavitatea abdominală;
- ✓ În forma refractară cateterul este înlăturat, pacientul începe tratamentul prin hemodializă, tratamentul antibacterian este continuat încă 7 zile; în continuare, peste 4-6 săptămâni, după reimplantarea cateterului, pacientul poate fi trecut înapoi la dializă peritoneală;
- ✓ În forma recidivantă tratamentul este efectuat ca în forma refractară, cu creșterea duratei terapiei antibacteriene până la 2-4 săptămâni. Suplimentar se recomandă terapia fibrinolică. În peritonita recidivantă, în special, cauzată de microflora grampozitivă se recomandă sistarea temporară a ședințelor de dializă peritoneală pe 2-4 săptămâni, eventual, cu înlăturarea cateterului și transferarea temporară la hemodializă;
- ✓ În forma repetată tratamentul este similar cu episodul primar de peritonită.

Formele particulare de peritonită la pacienții aflați la dializă peritoneală

• Peritonită fungică:

- ✓ Incidența: 2-7% în funcție de centrul de dializă și țară;
- ✓ Se dezvoltă după cure repetate/ prelungite de antibioterapie;
- ✓ În majoritatea cazurilor dializa peritoneală se oprește, cateterul peritoneal este înlăturat și pacientul este trecut la tratamentul prin hemodializă;
- ✓ Se recomandă introducerea intraperitoneală a amfotericinei B (în caz de introducerea i.v. nu sunt realizate concentrațiile suficient de înalte în cavitatea peritoneală): 100 µg-1000 µg/kg (doza medie terapeutică – 250 µg/kg) o dată la 2-3 zile – 10-20 injecții (4-8 săptămâni). Tratamentul antifungic este continuat cel puțin 10 zile după înlăturarea cateterului (la acești pacienți se introduce i.v.).

• Peritonită micobacteriană (tuberculoasă):

- ✓ Incidența: nu sdepășește 1-2%. În unele centre de dializă din Asia atinge 10-15%;
- ✓ Tratamentul antituberculos obișnuit, tri- sau quadroterapie este inițial empiric, în continuitate fiind guvernat conform antibiosensibilității.

Principiile de tratament al peritonitei la pacienții tratați prin dializă peritoneală:

- Tratamentul antibacterian:
 - ✓ Examenul cultural cu determinarea antibiosensibilității este obligatoriu;
 - ✓ Se recomandă efectuarea express-analizei (bacterioscopiei) lichidului peritoneal pentru evaluarea prezenței germenilor grampozitivi sau gramnegativi;
 - ✓ Persistența simptomatologiei peritonitei (lipsa dinamicii sau dinamică negativă) la distanță de 3-4 zile după inițierea tratamentului antibacterian fundamentează repetarea examenului cultural, bacterioscopiei și examenului de laborator al lichidului peritoneal;
 - ✓ Ineficiența tratamentului antibacterian adecvat (conform antibiosensibilității) timp de 5-7 zile fundamentează necesitatea extragerii cateterului pentru dializă peritoneală;
 - ✓ Durata tratamentului în caz de microfloră grampozitivă > 14 zile, de microfloră gramnegativă > 21 de zile, *Pseudomonas spp.* sau *Xanthomas spp.* > 28 de zile;
 - ✓ Consultați suplimentar *figura 66*;
- Schimbarea regimului de efectuare a ședințelor de dializă peritoneală: creșterea permeabilității peritoneului inflammat condiționează necesitatea schimburilor mai frecvente ale lichidului dializat (6-8 schimburi pe ședință) și/sau utilizarea soluțiilor de dializă hiperosmolare. Pacienților cu DZ va fi necesar de ajustat doza de insulină și de monitorizat atent nivelul glicemiei;
- Spălarea cavității abdominale (lavajul cavității abdominale): se utilizează soluție standard de dializă sau soluție Ringer-lactat în volum până la 2 l, cu pH fiziologic (6,5), cu adăugarea antibioticelor și Heparinei. Se efectuează 3 ședințe rapide cu durata a câte 20-30 de minute cu scop analgezie și antiinflamator;
- Heparinoterapia: este adăugată Heparină nefracționată 1000 UA/ l soluție de dializă la fiecare ședință de dializă;
- Terapia fibrinolică: este recomandată în cazul peritonitei recidivante (repetate) sau pentru eventuală dezobstrucție a cateterului de dializă peritoneală. Se administrează Streptokinază în doză până la 200.000 UI într-o priză;
- Înlăturarea cateterului;
- Transferarea pacientului, temporară sau definitivă, la tratament prin hemodializă.

Managementul peritonitei sclerozante:

- Riscul este sporit la distanță > 4 ani după începutul substituției renale prin dializă peritoneală;
- Peritonitele anterioare, în special repetate, contribuie la dezvoltarea sclerozei peritoneului;
- Reprezintă o cauză frecventă a pierderii permeabilității peritoneului și trecerii pacientului la hemodializă;
- Stabilirea diagnosticului de peritonită sclerozantă/scleroza peritoneului poate necesita examenul ecografic sau TC minuțios. Manifestările clinice includ: simptomele gastrointestinale (grețuri, vomă, constipații), hemoperitoneul, reducerea progresivă a permeabilității peritoneale;
- Terapia fibrinolică: se administrează streptokinază în doză până la 200.000 UI într-o priză, 5 injecții pe o cură de tratament;
- Prednisolon, se administrează 0,5 mg/kg/zi și Tamoxifen, se administrează 10-40 mg/zi timp de 10-14 zile. Unii autori recomandă AINS și chiar imunodepresive (Azatioprină) în tratamentul complex al sclerozei peritoneale;
- Dacă măsurile terapeutice au fost ineficiente, cateterul peritoneal este înlăturat și pacientul continuă tratamentul de substituție a funcției renale cu ajutorul dializei.

Tabelul 75.

Formele de reducere a permeabilității peritoneale

Semne și simptome	Tipul I	Tipul II	Tipul III
Permeabilitate peritoneală	Sporită	Redusă	Neschimbată
Procesul patologic de bază	Absorbție sporită de glucoză și pierdere mai rapidă a gradientului osmotic	Micșorarea suprafeței de peritoneu (ex. rezecție intestinală, aderențe peritoneale)	Cauzele mecanice (scurgerea dializatului, efuziune pleurală, volumul rezidual intraperitoneal sporit), absorbție limfatică sporită
Testul permeabilității peritoneului	High-transporter status	Low- sau low-average transporter status	High-average transporter status

Notă: Inițial trebuie să fie excluse pierderea progresivă a funcției renale restante și încălcările regimului hidric

Formele rare de peritonită la pacienți dializați:

- Peritonita chimică:
 - ✓ Cauzele posibile: introducere accidentală a dezinfectanților în cavitatea peritoneală (ex. clorhexidină), utilizarea soluțiilor de dializă hipertonică și cu pH scăzut;
 - ✓ Managementul: Respectarea tehnicilor recomandate de dializă. Utilizarea soluțiilor de dializă cu pH normal sau adăugarea bicarbonatului ad hoc în sac cu dializat. Peritonita chimică de obicei se rezolvă spontan și relativ rapid;
- Peritonita eozinofilică:
 - ✓ Cauzele posibile: Reacție alergică la cateterul peritoneal sau metoda de sterilizare/dezinfectante utilizate. Poate fi cauzată de pneumoperitoneu;
 - ✓ Diagnosticul: Se manifestă în primele zile după introducerea cateterului. În lichidul peritoneal predomină eozinofile;
 - ✓ Managementul: În majoritatea cazurilor se rezolvă spontan. În caz de evoluție trenantă au fost cu succes utilizați corticosteroizii.

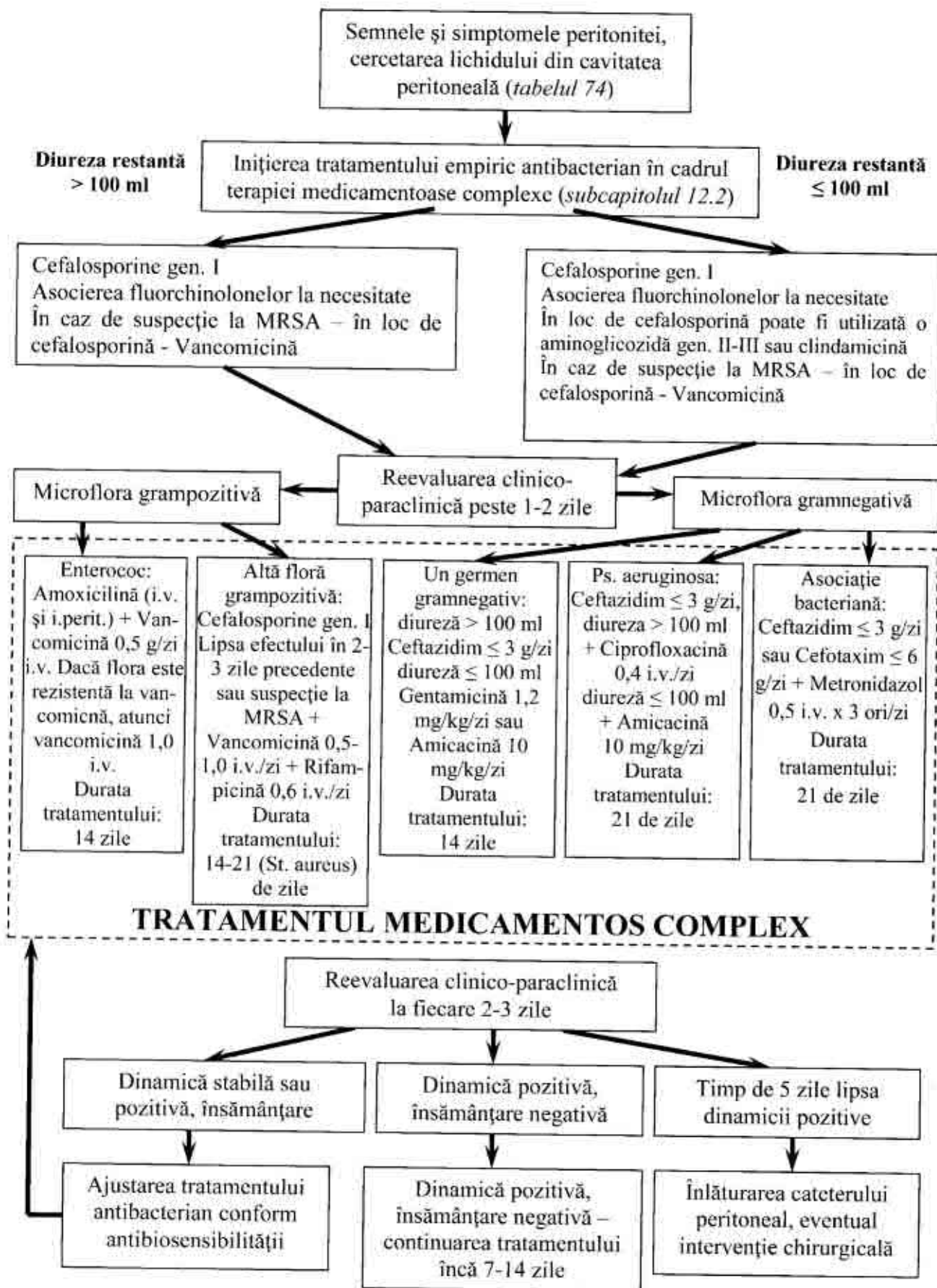


Figura 66. Algoritmul de management al peritonitei la pacienții tratați prin dializă peritoneală
Notă: MRSA – stafilococi rezistenți la meticilină (oxacilină)

Chiloperitoneul în cadrul dializei peritoneale:

- Dializatul devine tulbur datorită amestecării cu limfă;
- Este necesar diagnosticul diferențial cu peritonita (lipsa durerilor și examenul cultural negativ). Evoluția chiloperitoneului este frecvent ondulantă. Citologia lichidului peritoneal demonstrează predominarea limfocitelor. Opalescența și tulburitatea lichidului peritoneal cresc după mâncare;
- Cauzele posibile: trauma peritoneului cu cateter, adeziunile peritoneale, neoplasm peritoneal, limfom, peritonită tuberculoasă, carcinom ovarian;
- Managementul: Repoziționarea cateterului. Tratamentul patologiei în cauză.

Hemoperitoneul în cadrul dializei peritoneale:

- Cauzele: Hemoragie menstruală, ovulație, endometrioză peritoneală, fluxul sangvin uterin retrograd (femei). Traumatismul peritoneului, neoplaziile, ruptura chistică, pancreatită, ruptura splinei, colecistită. Dereglările de hemostază, tratamentul cu anticoagulanți și antiagreganți;
- Managementul: *ad hoc* – prevenirea obstrucției cateterului peritoneal, inclusiv prin administrarea anticoagulanților direcți (mai riscant) sau administrării ciclurilor scurte repetate de dializă peritoneală cu soluție de dializă încălzită până la temperatura 33-35°C (tehnica recomandată). În continuare se recomandă determinarea și lichidarea cauzei ce a provocat hemoragia.

Pneumoperitoneul în cadrul dializei peritoneale:

- Cauzele: cu toate că în populația generală 90% din cazuri de pneumoperitoneu sunt cauzate de perforațiile organelor cavitare, la pacienții dializați peritoneul este cel mai frecvent consecința manipulării cu cateter peritoneal;
- Diagnosticul: examenul radiologic în ortostatism (uneori și TC) este necesar pentru stabilirea diagnosticului de pneumoperitoneu;
- Managementul: Compresie abdominală a pacientului în poziția Trendelenburg în timpul evacuării lichidului de dializă poate accelera absorbția și eliminarea aerului. 100 ml de aer sunt absorbite de peritoneu timp de 1 săptămână, 1 l de aer – circa o lună.
- **Prevenirea herniilor:**
 - ✓ Evitarea/ limitarea activităților care condiționează creșterea presiunii intraabdominale (tuse, constipații, efort fizic cu ridicare pe scară, cu ridicarea greutăților, mers la distanțele lungi);
 - ✓ Corecția chirurgicală a herniilor preexistente inițierii ședințelor de dializă peritoneală;
 - ✓ Respectarea regimului de dializă peritoneală;
 - ✓ Evitarea supraîncărcării cu soluție de dializă peritoneală;
 - ✓ Profilaxia constipațiilor în cadrul tratamentului complex al dializei peritoneale.

Managementul herniilor formate în cadrul dializei peritoneale:

- Herniile postoperatorii sunt cele mai frecvente:
 - ✓ Ele apar în caz de laparotomie inferioară mediană, mai rare – în caz de abord chirurgical pararectal;
 - ✓ Manifestările clinice sunt clasice, se apreciază dimensiunile hiatului herniar, reductibilitatea herniei și prezența inflamației locale.
- După intervenția chirurgicală de corecție:
 - ✓ Pacientul respectă regimul strict la pat 5-7 zile;

- ✓ Volumul soluției de dializă este scăzut până la 0,5 l – 1,0 l pe o ședință timp de 2-4 săptămâni sau pacientul este trecut în perioada postoperatorie la hemodializă / dializă peritoneală automată;
- ✓ Se recomandă limitarea activităților care condiționează creșterea presiunii intraabdominale.

Managementul scurgerii dializatului:

- Cel mai frecvent această complicație se dezvoltă pe parcursul primei luni după implantarea cateterului;
- Cauzele scurgerii cuprind: suturarea incorectă a peritoneului, fixația deficitară a manșonului intern al cateterului, slăbiciunea inerentă a peretelui abdominal anterior (vezi *grupurile de risc*);
- Grupurile de risc: vârstnici, diabetici, pacienții cașectici, obezi, bolnavii după intervenții chirurgicale abdominale;
- Manifestările clinice: scurgerea soluției de dializă, edemul peretelui abdominal anterior, micșorarea volumului eliminat de soluție de dializă
- Tratamentul:
 - ✓ Volumul soluției de dializă este scăzut până la 0,5 l – 1,0 l pe o ședință timp de 1-2 săptămâni sau pacientul este trecut la hemodializă;
 - ✓ Pacientul respectă regimul strict la pat 1-2 săptămâni;
 - ✓ Se recomandă limitarea activităților care condiționează creșterea presiunii intraabdominale;
 - ✓ Dacă măsurile terapeutice sunt ineficace, se recomandă intervenție chirurgicală de corecție cu reimplantarea cateterului de dializă peritoneală.

Managementul hidrotoraxului și insuficienței respiratorii secundare la pacienții, tratați cu dializă peritoneală:

- Grupurile de risc: pacienții cașectici, diabetici, cu hernia diafragmatică preexistentă;
- Manifestările clinice: hidrotorax din dreapta, efuziunea este oligocitară, cu concentrația înaltă a glucozei și joasă – a proteinelor;
- Tratamentul:
 - ✓ Micșorarea volumului de lichid utilizat în ședințe de dializă peritoneală;
 - ✓ Efectuarea ședințelor de dializă peritoneală în ortostatism;
 - ✓ Trecerea la dializă peritoneală intermitentă nocturnă;
 - ✓ La ineficacitatea sau imposibilitatea aplicării metodelor sus-menționate de corecție se recomandă trecerea la tratamentul prin hemodializă.

Managementul complicațiilor metabolice la pacienții, tratați cu dializă peritoneală

- **Tulburările metabolismului glucidic și metabolismului lipidic cu creștere în greutate** sunt frecvente pe parcursul primului an după inițierea substituției funcției renale prin dializă peritoneală la diabetici, femei, obezi, pacienți cu permeabilitatea sporită a peritoneului. Zilnic din cavitatea peritoneală se absorb 100-200 g de glucoză, care produce hiperglicemie (7-8 mmol/l la nondiabetici și până la 12-18 mmol/l la diabetici), promovează sintetizarea trigliceridelor și colesterolului cu stocarea lui consecutivă în țesutul gras. Managementul presupune echilibrarea aportului caloric și glucidic la toți pacienții, tratați prin dializă peritoneală și ajustarea dozei de insulină la diabetici;
- **Malnutriția** se determină la 30-70% pacienți tratați prin dializă peritoneală. În continuare prezentăm abordare cauză – managementul recomandat la pacientul tratat prin dializă peritoneală:

- ✓ **Procedeul de dializă peritoneală *per se*** (cateter peritoneal, dializat) produce disconfort abdominal, condiționează anorexie și dereglează motricitatea gastrointestinală. Managementul constă în respectarea regimului de dializă cu durata ședințelor și volumul adecvat de dializat utilizat, prizele de mâncare frecvente, evitarea meselor copioase;
- ✓ **Absorbția glucozei** din dializat micșorează ingestia proteinelor. Pentru a contracara acest efect nedorit prizele de mâncare cu conținut înalt de proteine au loc în afara timpului de dializă, se recomandă administrarea periodică a suplimentelor de aminoacizi (per os, i.v. sau sub formă de soluții speciale de dializă peritoneală);
- ✓ **Biocompatibilitatea insuficientă a soluțiilor de dializă peritoneală** cu dezvoltarea proceselor de inflamație peritoneală cronică, agravate de episoade de peritonită condiționează catabolismul proteic. Respectarea regimului de dializă, profilaxia peritonitelor și transferul timpuriu al pacienților la alte modalități de substituție a funcției renale reprezintă posibilitățile principale de management al acestei probleme;
- ✓ **Pierderea de proteine** (5-15 g/zi, care se poate dubla în caz de peritonită), aminoacizi (2-3 g/zi), vitaminelor hidrosolubile și microelementelor reprezintă o complicație inerentă a procedurii de dializă peritoneală. Pacientul care se află la tratamentul cronic prin dializă peritoneală trebuie să fie orientat la compensarea acestor pierderi fie prin ajustare dietetică, fie prin administrarea medicamentelor necesare.

Particularitățile corecției anemiei la pacienți tratați prin dializă peritoneală:

- Principiile de corecție a anemiei rămân similare cu cele aplicate la alți pacienți aflați la tratament cronic de substituție a funcției renale din cauza insuficienței renale cronice terminale
- Avantajul inerent al procedurii de dializă peritoneală, în comparație cu hemodializa, este lipsa necesității în acces vascular și traumatizării elementelor figurate ale sângelui
- La etapa inițială necesitățile în ESA ale pacienților la dializă peritoneală sunt mai mici în comparație cu cei, aflați la hemodializă

Particularitățile terapiei antihipertensive la pacienții tratați prin dializă peritoneală:

- Principiile de corecție a hipertensiunii arteriale rămân similare cu cele aplicate la alți pacienți aflați la tratament cronic de substituție a funcției renale din cauza insuficienței renale cronice terminale
- Avantajul inerent al procedurii de dializă peritoneală în comparație cu hemodializa este lipsa circulației hiperdinamice, caracterul continuu și durabil al procedurii. Aceste particularități condiționează incidența mai mică a hipertensiunii arteriale și altor complicații cardiovasculare la pacienții tratați prin dializă peritoneală
- Este necesar de ajustat doza preparatului în baza filtrării lui prin peritoneu.

Particularitățile managementului sindromului algic la pacienții tratați cu dializă peritoneală

- Sindromul algic legat cu peritonită – tratamentul peritonitei;
- Durerile umerilor – ajustarea volumului de soluție de dializă;
- Dureri în regiunea hipogastrică în timpul introducerii soluției de dializă – ajustarea pH-ului soluției de dializă (corectarea acidozei) sau poziției cateterului;
- Dureri în timpul eliminării soluției de dializă;
- Pentru micșorarea sindromului algic în timpul introducerii / eliminării soluției de dializă peritoneală în dializat poate fi adăugată 2-5 ml/l de soluție NaHCO₃ sterilă și 3-5 ml sol. Lidocaină 2%;

- Durerile lombare bilaterale („în spate”) în caz de administrare a volumului standard de soluție de dializă peritoneală (circa 2 l) sunt legate cu particularitățile procedurii de dializă peritoneală și pot fi controlate la o parte din pacienți cu ajutorul tratamentului prin dializă peritoneală nocturnă intermitentă. Dacă această opțiune lipsește sau este ineficace, atunci se recomandă trecerea la tratamentul prin hemodializă.

Indicații pentru trecerea pacientului de la dializa peritoneală la hemodializă:

Lipsa contraindicațiilor pentru hemodializă

- Dorința pacientului de a trece la hemodializă;
- Dializa peritoneală neadecvată (după încercări repetate de corectare a regimului de dializă);
- Complanța scăzută a pacientului:
 - ✓ Insuportabilitatea procedurii de dializă peritoneală;
 - ✓ Reacții alergice, pruritul rezistent la tratamentul medicamentos și schimbarea regimului de dializă;
 - ✓ Nerespectarea regimului de dializă;
 - ✓ Alte cauze.
- Complicații metabolice:
 - ✓ Hipertrigliceridemie incorijabilă;
 - ✓ Hiperglicemie incorijabilă;
 - ✓ Dereglările avansate (incorijabile) a metabolismului proteic.
- Complicații mecanice și inflamatorii:
 - ✓ Scleroza peritoneului;
 - ✓ Hidrotorax;
 - ✓ Dereglările peristaltismului intestinal, rezistente la tratamentul adecvat aplicat.
- Complicații infecțioase:
 - ✓ Infecția cateterului / țesutului adiacent, refractară la tratamentul adecvat administrat;
 - ✓ Peritonită recidivantă.

21. Particularitățile terapiei de substituție a funcției renale la copii cu insuficiență renală cronică terminală

IRC terminală la copii: aspecte esențiale

- **Particularitățile etiopatogenetice:**
 - ✓ Pentru copii este caracteristică altă structură etiologică a insuficienței renale cronice terminale în comparație cu adulții;
 - ✓ După prevalență distingem 3 grupe de cauze: Glomerulonefrite: 30-40%, cu tendință spre creștere; Malformații congenitale (hipoplazia, displazia renală, stricturile uretrei etc.): 19-36%; Maladiile ereditare/ genetic determinate: 11-16%.
- **Particularitățile epidemiologice:**
 - ✓ Este o patologie mai rar întâlnită ca la adulți;
 - ✓ Predomină la fete: raportul cu băieți 2 : 1;
 - ✓ Incidența în țările economic dezvoltate este 2-7 copii la un milion de locuitori, prevalența – 20-55 copii la un milion de locuitori;
 - ✓ Circa 1/3 din copiii afectați cu IRC terminală sunt în vârstă până la 5 ani.

- **Particularitățile de management:**

- ✓ Există 2 opțiuni de bază pentru substituția funcției renale la copii: hemodializa și dializa peritoneală;
- ✓ Eficacitatea ambelor metode de substituție a funcției renale este egală la copii și aplicarea lor este guvernată de particularitățile fiecărui caz aparte;
- ✓ La copii mici (< 5-7 ani) este preferabilă dializa peritoneală datorită dificultății obținerii accesului vascular adecvat în această grupă de pacienți;
- ✓ La adolescenți este în general preferabilă hemodializa;
- ✓ Condițiile particulare care determină selecția metodei de substituție a funcției renale sunt similare cu cele la adulți;
- ✓ Transplantul renal reprezintă o opțiune net preferabilă de tratament al insuficienței renale cronice terminale la copii. Excepție fac: copiii mici (greutăți tehnice); adolescenții cu statura mică (creștere mai bună la dializă asociată cu administrarea somatotropinei în comparație cu transplantul renal, urmat de tratamentul îndelungat corticosteroid și imunosupresiv); pacienții cu glomerulopatii primare și secundare rapid progresive, în special, în cadrul maladiilor de sistem și patologiei metabolice, cu glomeruloscleroză focal segmentară (riscul înalt al recurenței).

Începutul tratamentului de substituție a funcției renale la copii cu IRC terminală:

- **Filtrația glomerulară < 5 ml/ min/ 1,73m²** reprezintă o indicație absolută pentru începutul aplicării metodelor de substituție renală la copii. Acest nivel de filtrație glomerulară corespunde concentrației creatininei plasmatice $\approx 400 \mu\text{mol/l}$ la nou-născuți, $500-600 \mu\text{mol/l}$ la copii cu masa corpului până la 20 kg, $700-800 \mu\text{mol/l}$ la copii mai mari și adolescenți;
- **Suplimentar**, sunt luate în considerație aceiași factori ca la adulți, cu accentuarea mai mare a prezenței dereglărilor de conștiință, slăbiciunii generale pronunțate și fatigabilității sporite, dereglărilor gastrointestinale, hipertensiunii arteriale și edemelor generalizate, refractare la tratament medicamentos;
- **Se recomandă inițierea tratamentului de substituție a funcției renale începând cu filtrația glomerulară < 10 ml/min/ 1,73m²** pentru a contracara efectele negative ale insuficienței renale asupra procesului de creștere, precum și riscul sporit de astfel de complicații ca sindromul convulsiv și pericardita uremică;
- Actualmente, în caz de capacitate suficientă a centrelor de dializă, se recomandă inițierea substituției funcției renale începând cu filtrația glomerulară < 15 ml/min/ 1,73m².

Particularitățile organizării tratamentului prin hemodializă și dializă peritoneală la copii:

- Hemodializă trebuie să fie efectuată în centre pediatrice specializate. Cauze:
 - ✓ Riscul sporit de aplicare a regimului de tratament cu eficiența scăzută la copii;
 - ✓ Dificultățile psihologice la copii.
- Aspectele particulare ale unui centru de dializă la copii:
 - ✓ Datorită prevalenței relativ scăzute a IRC terminale la copii, se consideră suficient de a forma 1 centru de dializă la un milion de copii;
 - ✓ Într-un centru pediatic de dializă rareori sunt tratați mai mult de 20 de copii;
 - ✓ Personal cu calificare înaltă în domeniu (nefrologie și dializă pediatică)
 - ✓ Numărul personalului este relativ sporit în comparație cu centrele de dializă pentru maturi;
 - ✓ Personalul suplimentar obligatoriu include: dieticianul, lucrătorul social, învățătorul, psihologul.

- Dieticianul asigură sporirea complianței copilului și familiei față de regimul dietetic administrat, optimizează și individualizează regimul dietetic;
- Psihologul și lucrătorul social ajută familiei și copilului de a contracara stresul tratamentului de dializă, asigură integrare eficientă în diferite activități sociale, alegerea câmpului adecvat de muncă;
- Învățătorul asigură legăturile cu școala, la necesitate individualizează programul educațional al copilului;
- ✓ Centrele de dializă obligatoriu sunt amplasate în clinicile cu acces la chirurgie și urologie pediatrică;
- ✓ Este recomandată organizarea secției de transplant renal pe lângă centrul pediatric de dializă.
- **Modalitățile aplicate cuprind:** dializă peritoneală intermitentă, dializă peritoneală nocturnă intermitentă, dializă peritoneală automată. Ultima variantă este preferabilă secundar asigurării condițiilor optime de integrare a copilului în societate;
- Ambele metode de substituție a funcției renale trebuie să fie accesibile atât ambulatoriu cât și în condiții de staționar;
- Dacă nu există centru specializat de dializă în vecinătate, copilul poate începe/continua tratamentul de substituție a funcției renale la centrul obișnuit de dializă, dar cu condiția că va fi supravegheat suplimentar la centrul pediatric de dializă;
- Design-ul centrului trebuie să fie simplu și plăcut, va fi asigurat accesul rudelor/persoanelor care supraveghează copilul în timpul aflării copilului în centrul pediatric de dializă.

Particularitățile accesului vascular la copii:

- Reprezintă problema principală în asigurarea procedurii de hemodializă la copii;
- Fistula arterio-venoasă, formată cu 3-6 luni înainte de inițierea ședințelor de dializă, reprezintă soluția preferabilă pentru accesul vascular;
- Anastomoza radio-cefalică la nivelul articulației radiocarpiei/ treimii inferioare a antebrațului pe mâna nondominantă reprezintă localizarea preferată;
- Intervenția chirurgicală se efectuează în urmă unei explorări imagistice aprofundate;
- Alte modalități de soluționare a problemei de acces vascular: superficializarea venei profunde, autotransplant de vena saphena, implantarea vasului artificial (ex. Goretex);
- **Temporar** poate fi instalat un cateter special în vena jugulară sau în vena subclavie: de la 8F și lungime 18 cm la copii sub un an de viață până la 12F și lungime de 28 cm la adolescenți. Începând cu 10F, există catetere dublu-lumen, care sunt preferabile. Permeabilitatea cateterului este asigurată de injecția soluției fiziologice heparinizate 2000 UI/ml. **Însă, se recomandă trecerea cât mai rapidă la alte modalități ale accesului vascular sau la o altă metodă de substituție a funcției renale.**

Particularitățile procedurii de hemodializă la copii:

- **Filtrul de dializă și sistemele:**
 - ✓ Trebuie să fie adaptate la pacient, pentru umplerea lor va fi utilizată nu mai mult de 10% din VSC a pacientului (se calculează după următoarea formulă: $VSC = \text{masă (kg)} \times 80 \text{ ml}$)
 - ✓ Dializatorii trebuie să asigure eliminarea treptată a ureei cu prevenirea sindromului de dezechilibru, viteza de extragere a ureei inițial va fi $< 3 \text{ ml/min/kg}$. În caz de suportabilitate bună a procedurii de dializă se recomandă creșterea acestui parametru până la $5\text{-}6 \text{ ml/min/kg}$. Raportul suprafeței membranei dializatorului față de suprafața corpului pacientului va fi $\approx 0,75$.

- ✓ Se recomandă utilizarea filtrelor de dializă speciale la copii cu suprafața corporală < 1 m² (tabelul 76)

Tabelul 76.

Dializatoarele utilizate la contingentul pediatric dializat cu suprafața corporală < 1 m²

Filtrul de dializă	Tipul de membrană	Suprafața (m ²)	Volumul de umplere (ml)	Coeeficientul ultrafiltrării (ml/ oră / mmHg)	Clearence-ul ureei (ml/min)	Metoda de sterilizare
100 HG Cobe	Hemofan	0.2	18	2	82	G
Pro 100 Gambro	PC	0.3	25	2.2	71	ETO
Surflux 30 L Nipro	PS	0.4	30	1.7	78-120	V
F3 Fresenius	Triacetat	0.35	25	3	118	G
Pro 200 Gambro	PC	0.50	43	3.5	114	ETO
CA50 G Baxter	DC	0.50	38	1.8	110	G
B305A Meditor	PMMA	0.50	35	3.8	137	G
Filtral 6	PAN	0.55	48	15	136	ETO
200 HG Cobe	Hemofan	0.60	34	3.5		G
Fu Fresenius	PS	0.70	44	2.8	155	V
CA70G Baxter	DC	0.70		3.4	153	G
Filtral 8	PAN	0.70	53	19	148	ETO
Sureflux 70 G Nipro	Triacetat	0.70	45	5	169	G
B3 08A Meditor	PMMA	0.80	49	5.9	163	G
300 HG Cobe	Hemofan	0.80	44	4.5		G
CA 90 G Baxter	Diacetat	0.90		4.2	161	G
NC 0985G Sorin	CSM	0.90		2.9	164	G
400 HG Cobe	Hemofan	0.90		5.9	169	G
Dicea 90G Baxter	DC	0.90		6.8	173	G

Notă: Tipurile de membrană: DC – diacetat de celuloză, CSM – celuloză sintetic modificată, PAN – poliacrilonitril, PMMA – polimetilmetacrilat, PC – policarbonat, PS – polisulfon; Tipurile de sterilizare: ETO – sterilizate cu etilenoxid, G – sterilizare prin iradiere cu razele gama, V – sterilizare cu vapori.

- Aparatajul de dializă trebuie să fie de înaltă performanță și cu posibilitatea ajustării tehnice a mai multor parametri: ex. precizia măsurării ultrafiltrației, variabilitatea concentrației sodiului, efectuarea dializei cu un ac, posibilitatea efectuării hemofiltrației. Dializa cu bicarbonat este obligatorie.

• **Procedul de dializă:**

- ✓ Evitarea traumatizării suplimentare a mâinii cu fistula arterio-venoasă;

- ✓ Se recomandă a efectua anestezie locală cu 1-2 ore înainte de puncția fistulei arterio-venoase (ex. cremă EMLA);
- ✓ Este importantă pregătirea psihologică a copilului;
- ✓ Puncția este efectuată de personalul antrenat, eventual cu un singur ac;
- ✓ Pentru combaterea sindromului dezechilibrului se recomandă sol. Manitol 20% sau sol. Glucoză 40% 1 g/kg i.v., 1/3 din doză în bolus pe parcursul primei ore și restul – continuu pe parcursul ședinței de dializă (în special important în prima ședință);
- ✓ Comprimetele de Acid valproic (0,15; 0,3; 0,5) sau Siropul Acediprolil 5 % (50 mg – 1 ml) pot fi benefice în caz de uree predialitică > 30 mmol/l, pentru prevenirea convulsiilor ca o complicație a sindromului de dezechilibru. Doza inițială recomandată 15 mg/kg/zi, cu creștere cu 5-15 mg/kg/zi săptămânal până la valorile maxime de 60 mg/kg/zi.

Criteriile de hemodializă adecvată la copii:

- **Regimul de dializă: inițial 3 ședințe câte 2-3 ore cu modificări ulterioare în funcție de suportabilitatea și respectarea criteriilor de dializă adecvată.**
- **Criterii de dializă adecvată:**
 - ✓ Principalele criterii de evaluare a caracterului adecvat de dializă sunt cele clinice: viteza normală de creștere, statusul nutrițional normal, performanța fizică și educațională decente;
 - ✓ Kt/V pentru uree este propus ca marker surogat, valorile recomandate sunt > 2,0-2,2 (la adulți Kt/V pentru ureea > 1,3). Este mai puțin aplicabil la copii din cauza efectului rebound sporit în comparație cu adulții;
 - ✓ Alt criteriu propus este indicele de uree eliminată (SRI – solute remove index), care este egal cu ureea eliminată în cadrul ședinței de dializă împărțită pe conținutul ureei în organism înainte de ședința de dializă. Indicele săptămânal este calculat prin sumarea rezultatelor celor 3 ședințe standard de dializă pe săptămână. Valorile recomandate ale acestui indice sunt > 1,7.
- Monitorizarea eficienței dializei se efectuează lunar;
- Evidența funcției renale restante se efectuează o dată în 6-12 luni;
- **Evaluarea corectă a masei uscate** reprezintă o problemă importantă la copiii tratați prin hemodializă, datorită influenței procesului de creștere continuă. În condiții clinice acest parametru poate fi obiectiv evaluat cu ajutorul analizei bioimpedanței sau prin calcularea indicelui diametrului de vena cava inferioară.

Particularitățile procedurii de dializă peritoneală la copii:

- **Dializa peritoneală** este mai frecvent utilizată la copii în comparație cu adulții (8-82% pacienți minori în diferite țări economic dezvoltate), fiind o modalitate preferabilă de substituție a funcției renale la copii cu masa corporală < 20 kg și de excepție – la copii mai mici de 1 an;
- **Contraindicațiile principale:** intervenții chirurgicale abdominale multiple cu formarea bridelor, colostomie, ureterostomie în anamneză;
- **Variantele de dializă peritoneală, aplicate la copii:** dializă peritoneală intermitentă, dializă ambulatorie continuă, dializă peritoneală automatizată, dializă peritoneală nocturnă intermitentă;
- Este important de a respecta raportul corect între dimensiunile cateterului și ale copilului;
- Se recomandă inserția cateterului prin abord pararectal;
- La copii raportul suprafeței peritoneale față de suprafața corpului este diferit ca la adulți (ex. la nou-născuți acest raport este de 2 ori mai mare ca la adulți), astfel ședințele de dializă

peritoneală sunt mai scurte pentru a preveni absorbția sporită a glucozei și pierderile majorate de proteine (în medie 0,12 g/ kg/zi).

Regimul de dializă peritoneală la copii:

- **Dializa peritoneală intermitentă:** 3 zile consecutive 2 ori/săptămână, cu întreruperi câte 1-2 zile între serii de dializă. Durata totală a ședințelor de dializă este 40-60 de ore/ săptămână. Durata unui ciclu este timp de o oră; infuzia durează 10-15 min, expoziție – 30 de minute, eliminarea soluției de dializă – 15-20 de minute. Volumul dializatului este 1 l/m² de peritoneu;
- **Dializa ambulatorie continuă** se efectuează ziua, cu 4-5 cicluri de dializă efectuate timp de o ședință. Avantaje: costul redus. Dezavantaje: ocupă mai mult timp și poate semnificativ afecta activitățile zilnice ale copilului;
- **Dializa peritoneală automatizată** este efectuată noaptea, cu 4-5 cicluri timp de circa 2 ore pe o ședință de dializă, uneori suplimentată de o ședință de 12-15 ore ziua. Volumul de lichid de dializă este 1000-1200 ml/m² pe o ședință sau 30-50 ml/kg pe un ciclu de dializă. Avantaje: cel mai comod pentru copilul dializat și familia lui. În caz de hernie sau hidrotorax se impune micșorarea lichidului introdus de dializă, majorând în schimb numărul de cicluri de dializă. Dezavantaje: mai scump în comparație cu alte metode de dializă peritoneală.

Regimul și criteriile de dializă peritoneală adecvată la copii:

- **Momentele principale** în evaluarea dozei de dializă sunt: funcția renală restantă, suprafața corporală a copilului, indicii de permeabilitate a membranei peritoneale;
- **Inițial** se administrează 1000 ml/m² de suprafață corporală, apoi, în funcție de toleranța procedurii, volumul introdus pe parcursul unei ședințe crește până la 1200-1500 ml/m²;
- **Toleranța rezonabilă a procedurii de dializă** se realizează când presiunea intraabdominală nu depășește 10-12 mm H₂O;
- **Caracteristicile membranei** sunt evaluate utilizând testul peritoneal de echilibrare (PET – peritoneal equilibration test, cu introducerea soluției de dializă 1100 ml/m², și determinarea ureei în soluția de dializă la 0, 120 și 240 de minute, ureea sângelui la 120 de minute);
- **Criteriile utilizate pentru evaluarea caracterului adecvat al dializei peritoneale** sunt similare cu cele utilizate la hemodializă (doar metoda de calculare este alta): Kt/V pentru uree > 2,0 și SRI > 1,7. În același timp se utilizează Kt/V pentru creatinina: suma clearance-lui creatininei reziduale și a celei legate cu dializa peritoneală trebuie să fie > 60 l/1,73m²/săptămână.

Particularitățile statusului nutrițional și dietei la copii cu IRC terminală sub dializă:

- **Starea nutrițională a copilului este esențială pentru eficiența metodelor de substituție renală aplicate;**
- Anorexia este ubicuitară și influențează negativ aportul proteic și statusul nutrițional;
- Necesitățile energetice, evaluate în baza tabelelor nomometrice conform vârstei, sexului și masei copilului, sunt acoperite de grăsimi și carbohidrați 1 : 1;
- Raportul lipidelor polinesaturate : lipidele saturate trebuie să fie 1,5 : 1;
- La nou-născuți și copii mici este uneori necesară alimentația enterală prin tubul nazo-gastric sau efectuarea gastrostomiei cu același scop;
- Se limitează maximal aportul de sodiu (prevenirea HTA, edemelor și creșterii importante a masei între dialize);

- Aportul de proteine se limitează până la 0,7-0,8 g/kg/zi (prevenirea concentrației sporite de uree (valorile-țintă < 30 mmol/l) cu sindromul secundar al dezechilibrului și simultan aportului de fosfați).
- Proteina acoperă încă 20-30% din necesitățile energetice teoretic calculate, astfel valoarea energetică a dietei este la nivel de 120-130% față de cea recomandată conform vârstei, sexului și masei copilului;
- Pentru a crește complianța copilului, se permite încălcarea regimului alimentar pe parcursul primei ore de hemodializă;
- În caz de copii, în special mici, aflați la tratament prin dializă peritoneală, volumul de carbohidrați este micșorat pe contul cantității de glucoză reabsorbită prin peritoneul (1,5-3 g/kg/zi), iar aportul de proteine trebuie să fie mărit până la 180% față de normă din cauza pierderii de proteine prin peritoneu. Limitările aportului de lichid și sodiu sunt mai puțin importante în comparație cu hemodializa datorită ședințelor zilnice de dializă peritoneală.

Prevenirea osteodistrofiei renale și hiperparatiroidismului secundar la copiii cu IRC terminală sub dializă:

- Se recomandă inițierea profilaxiei începând cu filtrație glomerulară < 60 ml/min/1,73 m²;
- Terapia devine obligatorie și este efectuată sistematic după inițierea tratamentului de substituție a funcției renale;
- În dieta sunt limitate produsele care conțin mult fosfor (lactate, diferite soiuri de carne);
- Vitamina D activată: Colecalcidiol - 0,25-0,5 μg (profilaxie) sau 1-4 μg (tratament); Colecalcitriol - 0,12-0,25 μg (profilaxie) sau 0,5-2 μg (tratament). În caz de semne evidente de hiperparatiroidism se recomandă o cură activă de tratament timp de 10-14 zile per os sau intravenos în doze maxime recomandate, cu trecerea ulterioară la doze medii (de susținere), care se administrează continuu;
- Se administrează peroral fixatorii de fosfați (phosphate binders): Carbonat/ Acetat de calciu, 1-10 g/zi (0,5-1 g/10 kg masă corporală). Preparatele bazate pe săruri ale aluminiului sunt actualmente abandonate;
- Monitorizare: calciul (inclusiv cel ionizat) și fosfații sunt evaluați la fiecare 2 săptămâni, PTH și fosfataza alcalină – la fiecare 3 luni, controlul radiografic se efectuează 1-2 ori/an în caz de simptomatologia respectivă;
- Dezvoltarea hiperparatiroidismului terțiar este secundară necomplianței pacientului sau reprezintă indicație pentru hiperparatiroidectomie subtotală.

Corecția anemiei la copii cu IRC terminală sub dializă:

- Valorile-țintă ale hematocritului sunt 32%-36%;
- Se recomandă inițierea tratamentului anemiei renoprive înainte de dezvoltarea IRC terminale;
- În cadrul tratamentului de substituție a funcției renale majoritatea copiilor necesită administrarea continuă a ESA, dozele fiind comparativ mai mari ca la adulți;
 - ✓ La copiii cu vârsta până la 5 ani dozele ESA sunt 300-400 U/kg/săptămână;
 - ✓ La copiii cu vârsta 5-15 ani dozele ESA sunt 150-300 U/kg/săptămână;
 - ✓ La copiii cu vârsta > 15 ani dozele ESA sunt 100-150 U/kg/săptămână;
- Prezența hiperparatiroidismului secundar poate suplimentar solicita majorarea dozei de ESA;
- Cea mai eficientă este administrarea subcutanată, administrarea anesteziacelor topice poate majora complianța pacienților;

- Majoritatea pacienților necesită administrarea preparatelor fierului per os în doză de 2-5 mg/kg/zi;
- Monitorizarea deficitului de fier se efectuează în baza concentrației feritinei, saturației transferinei, concentrației fierului, prezenței hipocromiei eritrocitare.

Aspectele specifice ale tratamentului antihipertensiv la copiii cu IRC terminală sub dializă:

- **Valorile-țintă sunt $\pm 2DS$ din norma pentru vârsta;**
- **Momentele de bază** în corecția hipertensiunii arteriale:
 - ✓ Dializa adecvată cu realizarea masei uscate la sfârșitul ședinței de dializă;
 - ✓ Limitarea aportului de sodiu;
 - ✓ Preparatele de primă alegere: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, β -adrenoblocanții și blocanții canalelor de calciu;
 - ✓ În caz de dezvoltare a hipotensiunii intradialitice în cadrul tratamentului antihipertensiv se recomandă evitarea administrării preparatului antihipertensiv înainte de dializă sau micșorarea dozei;
 - ✓ În caz de hiperreninemie dovedită poate fi indicată nefrectomia bilaterală.

Corecția retardului în creștere la copiii cu IRC terminală sub dializă

- **Momentele de bază: tratamentul adecvat al osteodistrofiei renale, menținerea statusului nutrițional adecvat, controlul acidozei metabolice, regimul eficient de dializă;**
- Administrarea regulată continuă a hormonului de creștere recombinant (somatotropinei) în doză $4UI/m^2/zi$ sau $0,05 mg/kg/zi$, rezultatele sunt cele mai bune pe parcursul primului an de tratament, cu timpul eficiența tratamentului scade.

22. Problema sarcinii la pacientele cu insuficiență renală cronică terminală tratate prin diferite metode de substituție a funcției renale

IRC terminală și posibilitatea de concepție:

- Prevalența sarcinii la pacientele tratate prin dializă < 10 ani în vârstă < 45 ani este 2-5%;
- Incidența sarcinii în timpul tratamentului prin hemodializă este circa 3 : 1.000 de paciente pe an. Incidența este mai înaltă pe parcursul primului an după inițierea procedurilor de substituție a funcției renale;
- Frecvența sarcinii la pacientele, tratate prin dializă peritoneală este de 3-4 ori mai joasă în comparație cu cele tratate prin dializă peritoneală;
- **Momentele de bază: modificările în spectrul hormonal (concentrația sporită a hormonului luteniizant (HL), micșorată – de estradiol și hormonul foliculostimulant (HFS), lipsa creșterii fiziologice a HL și HFS în mijlocul ciclului cu păstrarea consecutivă a nivelului scăzut de progesteron) și intoxicația uremică provoacă anovulații frecvente chiar la persoane cu păstrarea ciclului menstrual;**
- Modificările sus-descrie sunt numai parțial ameliorate de dializa adecvată;
- Anemia și intoxicația uremică semnificativ scad libido la persoanele de vârstă reproductivă. Însă tratamentul cu ESA ameliorează această complicație a IRC terminale;
- Actualmente vârsta majorității pacientelor dializate în țările economic dezvoltate este superioară celei reproductive.

Managementul problemei de graviditate la pacientele tratate prin dializă:

- **Problema obligatoriu trebuie să fie discutată cu pacientele de vârstă reproductivă;**
- **Se recomandă prevenirea sarcinii:**
 - ✓ Metodele de barieră nu sunt totdeauna eficiente;
 - ✓ Dispozitivele intrauterine sunt asociate cu riscul sporit de metroragii și complicații infecțioase și astfel nu sunt recomandate pacientelor aflate la dializă;
 - ✓ Contraceptivele perorale (estrogeni + gestageni) se administrează cu aceleași precauții ca și la persoane sănătoase, în special importantă este menținerea valorilor tensionale normale. Dacă contraceptivele perorale mixte sunt contraindicate, atunci se recomandă preparate bazate pe gestageni;
 - ✓ În cazuri rare se recurge la sterilizare chirurgicală;
 - ✓ În caz de graviditate se recomandă întreruperea sarcinii în termen mic (primele 8 săptămâni)
- **Dacă pacienta dorește să devină însărcinată și eventual naște un copil, atunci ea trebuie să fie preîntâmpinată despre un număr de probleme esențiale:**
 - ✓ Rata succesului (nașterii copilului) chiar în țările economic dezvoltate nu depășește 50% dacă sarcina survine după inițierea dializei (indiferent de metoda de substituție renală aplicată). Avortul spontan reprezintă cea mai frecventă cauză a întreruperii sarcinii;
 - ✓ Mortalitatea neonatală este circa 10%-20%;
 - ✓ Majoritatea nașterilor sunt înainte de termen (30-32 de săptămâni), masa nou-născuților (în medie) este 1,6 kg. Copilul prematur este mai frecvent bolnav și deseori cu retard semnificativ în dezvoltare;
 - ✓ Aceste rezultate destul de modeste pot fi realizate numai prin creșterea numărului ședințelor de dializă până la 5-6 ori pe săptămână, aplicarea terapiei intensive a complicațiilor IRC terminale (inclusiv ESA, calcitriol etc.) la femeile cu funcție renală restantă.

Diagnosticul sarcinii la pacientele tratate prin dializă:

- Testele de sarcină obișnuite (urinare) sunt inaplicabile (anuria);
- β -gonadotropina corionică umană se acumulează în IRC, din care cauza nu poate fi utilizată ca marker al gravidației;
- Ecografia reprezintă metoda de bază în diagnosticul pozitiv al sarcinii la paciente dializate;
- Dezvoltarea/ progresia anemiei în pofida tratamentului anterior adecvat cu ESA este suspectă pentru sarcină la femei sexual active de vârstă reproductivă.

Managementul sarcinii la pacientele tratate prin dializă: particularitățile dietetice:

- **Menținerea statusului nutrițional adecvat al gravidei este esențială pentru micșorarea riscului de naștere prematură și pentru prevenirea dezvoltării hipotrofiei fetale;**
- Aportul caloric: 35 kcal/kg/zi;
- **Aportul proteic:** 1,2 g/kg/zi (masă corporală înainte de sarcină) + 10 g/zi (în caz de tratament prin hemodializă); 1,4 g/kg/zi (masă corporală înainte de sarcină) + 10 g/zi + pierderi zilnice de proteine (în caz de tratament prin dializă peritoneală). Valorile-țintă: albumină serică > 35 g/l;
- Dacă adaosul de masă corporală este < 6 kg în a doua jumătate a sarcinii, este necesară nutriția suplimentară, inclusiv enterală sau parenterală;
- Regimurile active de dializă condiționează pierderi excesive de potasiu și vitamine hidrosolubile, care trebuie să fie compensate;
- Suplimentul dietetic cu acid folic este necesar pentru micșorarea riscului de dezvoltare a defectelor sistemului nervos;

- În majoritatea cazurilor este necesar supliment de calciu ≈ 2 g/zi;
- Administrarea derivaților vitaminei D se efectuează numai după indicații speciale.

Managementul sarcinii în IRC terminală: metodele de substituție a funcției renale:

- **Masă uscată la gravide: +1 – 1,5 kg în timpul primului trimestru de sarcină, apoi 0,4 kg săptămânal;**
- **Managementul gravidelor la hemodializă:**
 - ✓ Numărul ședințelor de dializă este 5-6 pe săptămână
 - ✓ Sunt preferabili dializatorii cu suprafața mai mică a membranei
 - ✓ Se recomandă creșterea duratei procedurii de dializă (durata totală pe săptămână > 20 de ore)
 - ✓ Ureea predialitică < 50 mg/dl, Kt/V pentru uree > 5,0 (micșorează riscul dezvoltării polihidramniosului);
 - ✓ Monitorizarea atentă a statusului volemic și tensiunii arteriale;
 - ✓ Evitarea hipo- și hiperkaliemiei, acidozei și alcalozei intra- și interdialitice;
 - ✓ Heparină sau heparinele cu masă moleculară mică sunt utilizate în doze obișnuite (ele nu trec bariera placentară). Dacă pacienta administrează derivații cumadinici (efecte potențiale teratogene), atunci este necesară trecerea la heparină.
- **Managementul gravidelor la dializă peritoneală:**
 - ✓ Se recomandă trecerea la dializa peritoneală automatizată;
 - ✓ Crește numărul ciclurilor și duratei unei ședințe de dializă peritoneală, micșorând volumul soluției de dializă, în special în al 3-lea trimestru de sarcină;
 - ✓ Atenție la riscul crescut de peritonită;
 - ✓ Prezența sângelui în soluția de dializă eliminată poate sugera prezența avortului spontan și astfel de paciente se spitalizează pentru monitorizare în dinamică;

Managementul sarcinii la pacientele tratate prin dializă: tratament medicamentos:

- **Masă uscată la gravide: +1 – 1,5 kg în timpul primului trimestru de sarcină, apoi 0,4 kg săptămânal;**
- **Menținerea TA la nivelul 120-140/ 70-90 mmHg fără episoade hipo- sau hipertensive:**
 - ✓ α -Metil-dopa reprezintă preparatul antihipertensiv de primă alegere;
 - ✓ Clofelina, α -adrenoblocanții și Hidralazina de asemenea nu au efecte teratogene, dar au mai multe efecte adverse ca α -metil-dopa și pot provoca episoade hipotensive, în special hipotensiune ortostatică;
 - ✓ MgSO₄ este rezervat cazurilor de preeclampsie;
 - ✓ În urgență hipertensivă sunt mai multe opțiuni: Hidrazina i.v. (1-3 mg/oră) sau Labetalol i.v. (20 mg) sau Nifedipină p.o. 10-20 mg repetat;
 - ✓ Inhibitorii enzimei de conversie, blocanți ai receptorilor angiotensinei II, blocanți ai canalelor de calciu și β -adrenoblocanții nu se recomandă la gravide.
- **Profilaxia preeclampsiei: aspirină 80 mg/zi începând de la al 2-lea trimestru al sarcinii;**
- **Tratamentul antianemic:**
 - ✓ În general, în majoritatea cazurilor este necesar de majorat doza de ESA, atenție suplimentară la efectul lor potențial prohipertensiv;
 - ✓ Valorile-țintă: hemoglobina – 110-120 g/l, hematocritul – 33-35%;
 - ✓ Este necesară și compensarea deficitului de fier secundar creșterii dozei de eritropoietină;
 - ✓ Valorile-țintă pentru evaluarea compensării deficitului de fier: saturația transferinei > 20%, concentrația feritinei 200-300 μ g/l, ponderea eritrocitelor hipocrome < 10%.

Managementul lăuziei: particularitățile la pacientele sub dializă:

- Pacientele prezintă riscul de naștere prematură, care poate fi în anumită măsură amânată cu ajutorul β -adrenomimeticilor și $MgSO_4$ (atenție la valorile tensionale și la riscul hipermagneziemiei);
- Se recomandă inițierea lăuziei în termen de 36 săptămâni, termenul limita fiind 38 de săptămâni;
- Se preferă nașterea *per vias naturalis*, operația cezariană fiind rezervată pacientelor cu complicații obstetricale;
- În caz de dializă peritoneală procedeul de substituție a funcției renale poate fi continuat cu volumul minor de soluție de dializă la distanță de 24 ore după intervenția chirurgicală. În caz contrar pacienta este transferată pe 1-2 săptămâni la hemodializă.

23. Particularitățile terapiei de substituție a funcției renale la vârstnicii cu insuficiență renală cronică terminală

Vârstnici: aspectele epidemiologice specifice IRC terminale

- În practica centrelor de dializă pacienții sunt considerați vârstnici când vârsta lor depășește 65 de ani, bătrâni – după atingerea vârstei de 75 de ani;
- În țările economic dezvoltate pacienții vârstnici constituie 30-50% din toți pacienții centrelor de dializă. Ponderea lor crește în dinamică, sporind cu circa 1/3 fiecare 10 ani. Pacienții bătrâni constituie actualmente în diferite țări 2-15% din persoanele, care primesc terapie de substituție a funcției renale;
- Supraviețuirea la dializă în țările economic dezvoltate: pacienții în vârstă 65-75 de ani – 20% timp de 5 ani, bolnavii în vârstă > 75 de ani – 10% timp de 5 ani.

Vârstnici: aspectele etiologice specifice IRC terminale

- *Afectarea arterelor renale* (ex. aterosclerotică) și *nefropatiile obstructive* reprezintă cauzele cele mai frecvente de IRC terminală la vârstnici conform datelor americane (SUA);
- În registrele europene suplimentar sunt și alte 2 cauze frecvente de IRC terminală în populația vârstnică: *diabetul zaharat* și *glomerulonefritele*;
- Cauzele majore de letalitate în această populație dializată sunt: stopul cardiac, infarctul miocardic acut și accidente cerebro-vasculare.

Vârstnici: alegerea metodei de substituție a funcției renale în IRC terminală

- **Dializa peritoneală** și **hemodializa** au eficiență identică la pacienți vârstnici, însă, rezultatele obținute diferă evident în funcție de experiența centrului de dializă în acordarea modalității concrete de substituție a funcției renale, precum și de funcționarea serviciilor sociale în regiune. Pentru managementul optim al pacienților vârstnici dializați centrul de dializă trebuie să asigure acordarea atât a hemodializei cât și a dializei peritoneale de înaltă calitate în funcție de necesitățile și posibilitățile bolnavilor cu IRC terminală.
- **Hemodializa** este metoda de substituție a funcției renale de primă intenție la vârstnici incapabili să efectueze dializă peritoneală sau fără un ajutor susținut din partea rudelor. Fistula arterio-venoasă reprezintă accesul vascular preferat. Cateterul jugular / subclavian reprezintă o opțiune temporară de acces vascular;
- **Dializa peritoneală** este indicată pacienților, care:
 - ✓ Nu pot suporta procedeul de hemodializă din diferite cauze medicale sau personale;
 - ✓ Pacienților cu cardiopatie ischemică sau disritmii;

- ✓ Persoanelor care locuiesc departe de centre de dializă și se confruntă cu alte probleme logistice.
- ✓ Contraindicațiile majore pentru efectuarea dializei peritoneale la vârstnici includ: bridele intraabdominale postchirurgicale, diverticuloza, boala vasculară periferică severă, obezitatea majoră, herniile intratabile chirurgical, polichistoza renală sau hepatică cu chisturi mari, orbirea sau alte cauze, ce împiedică autoîngrijirea și autodeplasarea;
- Efectuarea metodelor de substituție a funcției renale în condiții de casă nu se recomandă în caz de:
 - ✓ Singurătate;
 - ✓ Depresie cronică severă;
 - ✓ Malnutriție;
 - ✓ Condiții igienice precare;
 - ✓ Proveniența din păturile social vulnerabile.

Aspectele particulare ale alimentației la pacienți vârstnici dializați:

- Aportul caloric: 30-35 kcal/kg/zi;
- Aportul proteic: 1 g/kg/zi (cel puțin 60% de proveniență animală) + pierderi cu dializatul (pacienții la dializă peritoneală);
- Supliment cu vitaminele grupei B și Acidul folic (în special la pacienții tratați prin dializă peritoneală).

Vârstnici: problemele particulare în IRC terminală:

- **Complicațiile cardiovasculare** sunt net mai frecvente în comparație cu persoane mai tinere și solicită un tratament mai agresiv și mai complex;
- La vârstnici este relativ crescut riscul dezvoltării **amiloidozei pacientului dializat** (acumulare difuză aβ₂-microglobulinei). Această complicație poate fi parțial prevenită prin aplicarea filtrelor cu membrane biocompatibile high-flux sau ultrafiltrației, care elimină substanțele macromoleculare mai bine în comparație cu hemodializa convențională;
- La pacienți vârstnici mai frecvent în comparație cu persoanele dializate mai tinere se dezvoltă episoade de **hipotensiune intra- și interdialitică**. Această particularitate evolutivă este cauzată de viteza diminuată de eflux din spațiul interstițial în timpul dializei, cardiopatiile cronice asociate cu insuficiență cardiacă congestivă și disritmiile, neuropatia vegetativă. Accesele hipotensive sunt mai frecvente în caz de utilizare a hemodializei acetate și membranelor celulozice. Rol preventiv au de asemenea monitorizarea atentă a masei uscate, valorile sodiului în dializat > 140 mmol/l, adăugarea glucozei la soluția de dializă (200 mg/dl) și introducerea intradialitică a soluțiilor de aminoacizi;
- În populația vârstnică sunt mai frecvent întâlnite **complicațiile infecțioase**, cauzate de imunodepresia legată de vârstă;
- **Tulburările gastro-intestinale** de asemenea sunt mai des întâlnite la pacienți vârstnici și sunt cauzate de procesul fiziologic de îmbătrânire și efectele adverse ale medicamentelor administrate. Anorexia, provocată de dereglările gastrointestinale, contribuie la dezvoltarea și progresia malnutriției, care este asociată cu prognosticul nefavorabil. Este necesară o monitorizare atentă a statusului nutrițional;
- Mult mai frecvente sunt **reacțiile adverse la medicamentele administrate**, o atenție deosebită trebuie să fie acordată pacienților care primesc tratament cu sedative, hipnotice, analgezice, antibiotice și antihipertensive. Este sporit și riscul de supradozaj. În general, la vârstnici și, în special, la bătrâni doza de medicamente este scăzută cu 25%;

- **Dereglările la nivelul sistemului nervos și stările depresive** sunt mai frecvente și mai profunde la vârstnici și influențează vădit complianța pacienților la tratamentul administrat. Demența reprezintă o problemă serioasă la pacienți bătrâni (cauzele cele mai frecvente fiind demența vasculară (este necesară confirmarea prin CT și angio-CT cerebrală) și boala Alzheimer). Pentru evaluarea statusului mintal este recomandată scara MMS (Mini Mintal Status);
- **Tratamentul antianemic** cu ESA și cu preparatele de fier este similar cu cel aplicat la persoane mai tinere și influențează evident calitatea vieții a pacienților.

Problema dializei neadecvate la vârstnici:

- **Dializa neadecvată este mai frecvent atestată la vârstnici în comparație cu persoane mai tinere;**
- Dializa peritoneală este mai frecvent inadecvată în comparație cu hemodializa datorită monitorizării deficitare din partea personalului medical;
- **Cauzele dializei neadecvate la vârstnici:**
 - ✓ Parametrii biologici pseudonormale pentru pacientul dializat, condiționați de micșorarea masei musculare și malnutriție cronică;
 - ✓ Întreruperea periodică a ședințelor de dializă (tolerantă clinică sau psihologică scăzută față de procedeu de dializă);
 - ✓ Deficiența abordului vascular;
 - ✓ Lipsa creșterii dozei de dializă la pacienții cu scăderea progresivă a funcției renale restante;
- Calcularea incorectă a masei uscate, numărului și duratei de cicluri în timpul dializei peritoneale, duratei ședințelor de dializă.

Probleme sociale la pacienții vârstnici dializați:

- **Sunt agravate de:**
 - ✓ Comorbiditățile existente;
 - ✓ Dispariția treptată a legăturilor sociale precedente și limitarea activităților sociale (pensionarea, IRC terminală și tratamentul ei, decesul rudelor și prietenilor);
 - ✓ Imposibilitatea sau limitarea posibilităților de autodeservire și autodeplasare.
- **Se manifestă prin:**
 - ✓ Singurătate;
 - ✓ Depresia (sindromul „burn-out”: anorexia, înrăutățirea statusului nutrițional, iritabilitatea sporită, insomnia, complianța scăzută la tratament medicamentos, scurtarea sau evitarea ședințelor de dializă);
 - ✓ Complianță scăzută față de procedurile de substituție a funcției renale;
 - ✓ Agravarea evoluției IRC terminale, dezvoltarea precoce și progresia rapidă a complicațiilor ei.
- **Pot fi ameliorate cu ajutorul:**
 - ✓ Contactelor cu personalul medical din centrele de dializă/rețelei medicale primare și lucrătorii sociali (în centrul de dializă și la locul de trai);
 - ✓ Contactelor cu alți pacienți dializați;
 - ✓ Implicării active a pacienților dializați în diferite activități sociale.
 - ✓ Statutul social al pacientului vârstnic este important pentru alegerea modalității de substituție a funcției renale, precum și a condițiilor acordării ajutorului medical (în staționar, ambulatoriu, la locul de trai).

24. Particularitățile terapiei de substituție a funcției renale la diabetici cu insuficiență renală cronică terminală

Particularitățile epidemiologice ale IRC terminale la diabetici:

- Actualmente prevalența pacienților cu diabet zaharat în centrele de dializă din țările economic dezvoltate constituie 30-40% (70-360 pacienți dializați cu DZ la un milion de locuitori). Diabeticii reprezintă 15-40% din pacienți nou internați în centrele de dializă;
- Proteinuria se dezvoltă la 40% pacienți cu DZ timp de 10 ani după debutul maladiei de bază. La 50% peste 10 ani după debutul proteinuriei este diagnosticată IRC terminală.

Particularitățile etiopatogenetice ale IRC terminale la diabetici:

- Majoritatea diabeticilor, tratați prin dializă, suferă de DZ tip II („insulino-independent”) – 90% din toți diabeticii dializați, creșterea vertiginoasă a numărului de diabetici dializați pe parcursul ultimelor decenii este constituită anume din bolnavii cu DZ tip II. În special, sunt afectați afroamericani, latinos și indienii indigeni (riscul de 2-4 ori mai mare ca la populație caucaziană). Prevalența în țările Europei de Sud este relativ scăzută în comparație cu Europa Occidentală și Centrală;
- Pacienții dializați cu nefropatie diabetică, provocată de DZ tip I („insulinodependent”), reprezintă o minoritate fără nici o creștere recentă. Se observă o prevalență relativ crescută a diabeticilor dializați cu DZ tip I în țările Europei de Nord;
- Este important de diferențiat DZ tip I și DZ tip II în vederea viitorului transplant de rinichi și pancreas. Diferențierea poate fi realizată prin testarea nivelului de C-peptidă (este net scăzut în DZ tip I, în schimb fiind normal sau sporit în DZ tip II).

Tabelul 77.

Abordarea clinică a proteinuriei ± IRC la pacienți cu DZ

Nefropatie diabetică	Tabloul clinic	Alte glomerulopatii suprapuse DZ
Pacienții cu DZ, proteinurie și IRC suferă de nefropatie diabetică	Atitudinea clinică	25-50% pacienți cu DZ au proteinurie și IRC legate de alte patologii decât nefropatia diabetică
Debutul este insidios cu progresie treptată, în special în caz de corecție adecvată a DZ. Durata cunoscută a nefropatiei este de obicei > 5 ani	Debutul și evoluția	Debutul frecvent este brusc și glomerulopatia are o evoluție rapid progresivă necătând la tratamentul adecvat al diabetului. Tratamentul patologiei în cauză poate fi eficient.
Proteinurie, care se mărește progresiv în dinamică, cu câțiva ani precedă dezvoltarea IRC	Raportul apariției IRC și proteinuriei	Frecvent pacienții prezintă simultan IRC și proteinurie modestă (< 1,0/zi)
Practic totdeauna prezentă (în special în DZ tip II)	Retinopatie diabetică	Frecvent absentă
Caracteristică	Neuropatie diabetică	Nu este caracteristică
Caracteristică	Afectarea mai multor organe-țintă	Nu este caracteristică

Notă: Diagnosticul diferențial între nefropatia diabetică și alte glomerulopatii este important pentru administrarea corectă a tratamentului patogenetic, precum și pentru evaluarea prognosticului pacienților dializați. IgA-nefropatia și glomerulonefrita membranoasă sunt cauze relativ frecvente ale proteinuriei și IRC la pacienții cu DZ tip II.

Particularitățile evolutive ale IRC terminale la diabetici în comparație cu alte grupurile de pacienți dializați:

- Este caracteristică calitatea redusă a vieții;
- Mai frecvent se dezvoltă complicații uremice;
- Suplimentar la majoritatea pacienților există complicațiile specifice diabetului zaharat;
- Este net crescut riscul complicațiilor infecțioase, care trebuie să fie diagnosticate și tratate la timp și adecvat;
- Cu toate că pe parcursul ultimelor decenii au fost realizate succese incontestabile în majorarea supraviețuirii pacienților diabetici la dializă, durata lor așteptată de viață, indiferent de metoda de substituție a funcției renale aplicată, rămâne inferioară pacienților cu IRC terminală cauzată de alte patologii;
- Longevitatea relativ scăzută (cu 20-25%) a diabeticilor dializați este în mare parte legată de rata sporită a complicațiilor cardiovasculare (accident vascular cerebral, infarctul acut al miocardului și arteriopatiile periferice aterosclerotice);
- În general, pacienții cu DZ tip I au un prognostic mai bun în comparație cu bolnavii cu DZ tip II: supraviețuirea de 2 ani este 85% vs. 65%. De asemenea, studii statistice au demonstrat că pacienții în vârstă < 50 ani au o longevitate mai mare fiind tratați prin dializă peritoneală, iar la cei în vârstă > 50 ani anume tratamentul prin hemodializă a fost asociat cu un prognostic mai favorabil (USA).

Modalitățile de substituție a funcției renale la pacienții diabetici dializați:

- Actualmente hemodializa reprezintă metoda cea mai frecvent utilizată de substituție a funcției renale la diabetici cu IRC terminală;
- Rolul dializei peritoneale scade datorită controlului glicemic insuficient, precum și deficitului de supraveghere la locul de trai;
- Sunt preferabile modalitățile de substituție a funcției renale, aplicate ambulatoriu sau în staționar (numărul excesiv de comorbidități și complicații IRC și DZ solicită o monitorizare dinamică atentă);
- Transplantul renal și în special renal + pancreatic este o opțiune de tratament în creștere evidentă în ultimele decenii;
- Păstrarea cât mai îndelungată a diurezei restante prin utilizarea strategiilor nefroprotectorii standard influențează pozitiv calitatea vieții a pacientului.

Particularitățile accesului vascular la diabetici cu IRC terminală:

- Crearea fistulei arterio-venoase clasice radio-cefalice în regiunea radiocarpeană este o soluție preferată, dar des imposibilă din cauza modificărilor aterosclerotice avansate și afectării venelor superficiale în urma infuziilor intravenoase precedente multiple;
- Selectarea locului optim pentru crearea fistulei arterio-venoase native trebuie să fie precedată de o evaluare dopplerografică detaliată. Pentru determinarea calcifierilor posibile ale arterelor se practică obligatoriu examenul radiologic. În practica curentă treimea superioară a antebrațului mâinii nondominante reprezintă cea mai frecventă localizare pentru o fistulă arterio-venoasă reușită;
- Alte opțiuni recomandate de acces vascular: proteza vasculară, cateterul subclavian/ jugular.

Particularitățile efectuării ședințelor de dializă la pacienți diabetici dializați:

- Regimul activ de dializă (cel puțin 3 ori pe săptămână câte 4 ore) cu menținerea Kt/V pentru uree > 1,3 și ratei de reducere a ureei > 70% ameliorează supraviețuirea și calitatea vieții a pacienților;
- Instabilitatea hemodinamică intradialitică este cauzată de efluxul diminuat din spațiul interstițial în spațiul intravascular. Hipotensiunea intradialitică se dezvoltă chiar la pacienții evident supraîncăreți cu lichid și cu HTA interdialitică severă.
- Factorii care contribuie la dezvoltarea hipotensiunii intradialitice sunt:
 - ✓ ICC secundară CPI și miocardiodistrofiei diabetice;
 - ✓ Anemia;
 - ✓ Hipoalbuminemia;
 - ✓ Neuropatia autonomă diabetică;
 - ✓ Disritmiile și episoade de hipoxemie la dializă acetată și în caz de aplicare a membranelor celulozice majorează riscul episoadelor hipotensive la diabeticii dializați.
- Ședințele de dializă trebuie să fie efectuate cu eliminarea treptată a lichidului suplimentar, controlul volumetric și tensional atent, cu utilizarea buferului de bicarbonat și altor metode de prevenire a hipotensiunii intradialitice.
- Utilizarea membranelor biocompatibile high-flux (ex. polisulfon high-flux vs. celofan) face posibilă eliminarea proteinelor glicozilate, ameliorând astfel evoluția micro- și macroangiopatiei diabetice.

Dializă peritoneală la diabetici cu IRC terminală:

- Inițial a fost considerată o modalitate de substituție a funcției renale de primă intenție în această grupă de pacienți;
- Utilizarea dializei peritoneale la pacienți diabetici cu IRC terminală scade treptat începând din anii 90 datorită supraviețuirii reduse și imposibilității de compensare adecvată a dereglărilor metabolice (uremice și diabetice) la pacienții cu DZ. Însă, unii autori consideră că tehnici și soluții noi de dializă peritoneală pot modifica situația actuală în domeniu;
- **Avantajele comparative ale dializei peritoneale *vis-a-vis* de hemodializă:**
 - ✓ Lipsa necesității formării accesului vascular și utilizării anticoagulanților;
 - ✓ Stabilitate hemodinamică în timpul ședinței de dializă și prevenirea dezvoltării HTA interdialitice;
 - ✓ Compensare mai reușită a diselectrolitemiilor;
 - ✓ Prezervare mai bună a funcției renale restante;
 - ✓ Costul redus și posibilitate de aplicare în afară de centrul de dializă.
- **Dezavantajele comparative ale dializei peritoneale *vis-a-vis* de hemodializă:**
 - ✓ Pierdere continuă masivă de proteine, care este greu de compensat în populațiile cu tendințe inerente spre malnutriție;
 - ✓ Riscul net sporit de complicații infecțioase;
 - ✓ Absorbția necontrolabilă a glucozei din cavitatea peritoneală (150-300 g pe zi și necesită ajustarea regimului alimentar și insulinoterapiei);
 - ✓ Absorbția sporită a proteinelor glicozilate din cavitate peritoneală, care corelează negativ cu prognosticul pacienților;
 - ✓ Efectul toxic (hipertonicitate, aciditate, bufer nefiziologic - lactat) al soluțiilor de dializă, bazate pe glucoză asupra mezoteliocitelor și fagocitozei peritoneale;

- ✓ Scăderea treptată a permeabilității membranei peritoneale, care cu timpul reduce eficiența procedurii de dializă.
- Regimul recomandat de dializă: Kt/V pentru uree $> 2,0-2,2$ și clearance-ul total al creatininei $> 60-70 \text{ l} / 1,73 \text{ m}^2 / \text{săptămână}$ (inclusiv funcția renală restantă). În caz de malnutriție suprafața corporală și lichidul total pot fi estimate incorect după formule standard;
- Dializa peritoneală automatizată este asociată cu riscul mai mic de peritonită în comparație cu variantele convenționale de dializă, care este în general mai frecventă la diabetici dializați.

Soluții de dializă peritoneală recomandate la diabeticii cu IRC terminală:

- **Problema principală: semnificativ majorează costul procedurii de dializă peritoneală;**
- Soluțiile de dializă peritoneală, bazate pe icodextrină (polimer nedegradabil coloidal) sunt lipsite de majoritatea neajunsurilor soluțiilor hipertonicice cu glucoză, însă, pentru eficiența maximă necesită o durată mai lungă a ciclului de dializă;
- Soluțiile de dializă peritoneală bazate pe glicerol pot provoca creșterea glicerolului plasmatic și trigliceridemic;
- Soluțiile echilibrate în baza glicerolului/ poliglicozei și aminoacizilor au un efect benefic asupra metabolismului glucidic și proteic;
- Buferul de bicarbonat sau mixt (bicarbonat/ lactat) scade toxicitatea soluțiilor față de membrana peritoneală.

Alimentația diabeticului dializat:

- La momentul inițierii procedurii de dializă majoritatea pacienților suferă de malnutriție. Factori contributivi sunt: efectul direct al uremiei și dereglărilor metabolice în cadrul DZ, complicațiile DZ și IRC terminale cu dizabilități secundare, depresia cronică;
- Nivelul albuminei, prealbuminei și creatininei la începutul și pe parcursul tratamentului de substituție a funcției renale sunt indici prognostici importanți ai mortalității diabeticii dializați;
- Aportul caloric $> 35 \text{ kcal/kg/zi}$;
- În caz de pareză gastrointestinală poate fi necesară alimentația suplimentară, inclusiv enterală și parenterală;
- Aportul proteic $> 1,2 \text{ g/kg/zi}$;
- Aportul de glucide: 50-60% din necesitățile calorice normative;
- Aportul de lipide: sunt preferabili acizii grași polinesaturați;
- La soluția de dializă se adaugă glucoză reieșind din raportul 1,5-2 g/l pentru a compensa pierderi peridialitice (30-40 g de glucoză/ ședință de dializă)

Particularitățile tratamentului antidiabetic la pacienții dializați cu DZ:

- Controlul antidiabetic riguros previne dezvoltarea complicațiilor diabetice și majorează supraviețuirea pacienților diabeticii dializați;
- Hipoglicemia reprezintă o complicație mai frecventă a tratamentului antidiabetic în comparație cu diabeticii nedializați. Astfel, valorile-țintă acceptate ale glicemiei *a jeun* sunt 6-12 mmol/l, iar valorile hemoglobinei glicozilate – 7-8%. Respectarea acestor parametri asigură raportul optim atât în prevenirea complicațiilor legate cu hiperglicemie, cât și în profilaxia episoadelor hipoglicemice;
- Insulinoterapia cu doza ajustată conform activității scăzute a insulinazei renale reprezintă o opțiune medicamentoasă preferabilă;

- Administrarea intraperitoneală (în afara ședințelor de dializă, a jeun – cu 30 minute înainte de mâncare) a insulinei modelează secreția lui fiziologică, asigurând controlul glicemic mai bun și diminuând frecvența episoadelor de hipoglicemie. În schimb, incidența complicațiilor infecțioase de cateter/ peritoneale poate fi relativ sporită.

Particularitățile tratamentului medicamentos și chirurgical al diabeticului dializat:

- Dezvoltarea necrozelor și gangrenelor periferice solicită necrectomii timpurii;
- Micro- și macroangiopatia diabetică necesită administrarea îndelungată a antiagreganților;
- Controlul anemiei trebuie să fie mai riguros în comparație cu contingentul general de pacienți dializați;
- Tratamentul antihipertensiv poartă riscul sporit de hipotensiune ortostatică, datorat disautonomiei diabetice. Astfel, este necesar de ajustat regimul de administrare a preparatelor antihipertensive.

25. Particularitățile terapiei de substituție a funcției renale la pacienții cu IRC terminală cauzată de maladiile ereditare și congenitale

Particularitățile epidemiologice ale IRC terminale cauzate de nefropatiile ereditare și congenitale:

- Incidența acestor patologii este relativ stabilă pe parcursul ultimelor decenii;
- Răspândirea nefropatiilor ereditare și congenitale poate fi minimizată prin evaluarea riscului și evitarea concepției sau prin diagnosticare precoce și terminarea sarcinii după indicații medicale:
 - ✓ Consultație familială și analiza genetică a părinților;
 - ✓ Screening pentru produsele genetice defective (după amniocenteză, în special, în grupurile de risc – analiza ADN etc.);
 - ✓ Evaluarea ecografică a fătului (malformațiile reno-urinare majore).
- Vârsta pacienților variază de la nou-născut (ex. sindromul nefrotic de tip finlandez) până la vârstnici (ex. polichistoza renală autozomal-dominantă de tipul II);
- Prevalența nefropatiilor ereditare și congenitale în diferite centre de dializă este 2-15%;
- Prevalența malformațiilor congenitale ale sistemului uropoietic constituie 5-15% la adulți și 20-30% la copiii, supuși tratamentului de substituție a funcției renale;
- Cele mai frecvente nefropatii ereditare și congenitale sunt: boala polichistică autozomal-dominantă, boala polichistică autozomal-recesivă, sindromul Alport, scleroza tuberoasă, boala von Hippel-Lindau, sindroamele nefrotice congenitale, hiperoxaluria primară, cistinoza, boala Fabry.

*Nefropatiile ereditare și congenitale principale
responsabile de dezvoltarea IRC terminale*

Denumirea patologiei	Prevalența	Cauza	Manifestări și complicații de bază
Boala polichistică autozomal dominantă	1:400 – 1:1.000	Mutația genului PKD1 sau PKD2, 40-75% progresează până la IRC terminală.	Hemoragie intrachistică/ ruperea/ supurația chistului renal/ hepatic, ruperea anevrismului cerebral, accidentul cerebro-vascular
Boala polichistică autozomal recesivă	1:40.000	Mutația genului de pe cromozomul 6, 15-33% progresează până la IRC terminală.	Complicații chistice, colangita cronică și boala Caroli, care progresează până la ciroza hepatică cu toate manifestările ei
Sindromul Alport	1:5.000 – 1:10.000	Variantă X-legată și autozomal recesivă, 90-100% progresează până la IRC terminală.	Hipoacuzie. Glomerulonefrita, provocată de anticorpii anti-membrană bazală glomerulară în transplant renal (3% cazuri).
Sindroamele nefrotice ereditare	1:10.000 - 1:40.000 în populațiile de risc	Mutațiile genelor proteinelor din membrana bazală glomerulară (NPHS ₁ și ₂ , ACTN ₄ .)	Predomină tabloul clinic al sindromului nefrotic și dezvoltarea IRC terminale la distanță de 3-5 ani după debut. Retard în dezvoltare.
Scleroza tuberoasă	1:10.000	Autozomal-dominantă (TSC ₁ sau ₂); 1-5% progresează până la IRC terminală	Fibrom facial, periunghiular, tuberozitate corticală, tumorile subependimale. Afectare renală: glomeruloscleroză focal-segmentară, carcinom, angioliom sau chisturi renale.
Boala von Hippel-Lindau	1:40.000	Autozomal-dominantă (genul plasat pe cromozomul 3), 5-7% suportă nefrectomie	Tumori cerebrale, retinice, feocromocitom, chisturi pancreatice și renale, carcinom renal (25% pacienți)
Hiperoxaluria primară	1:40.000 - 1:50.000	Autozomal-recesivă, hiperproducție și acumularea oxalatului; 50% IRC terminală < 25 ani	Nefrocalcinoză, nefrolitiază recurentă, IRC progresivă. Tratament: modificări dietetice, aportul sporit de lichid, administrarea Piridoxinei 5-20 mg/kg/zi.
Cistinoza	1:167.000	Autozomal-recesivă, genul CTNS a unei proteinei lizozomice, IRC terminală – la 9-12 ani	Poliurie, polidipsie, anorexie, retard în dezvoltare, sindromul tubular Fanconi, manifestările renale le precedă cele extrarenale. Tratament: Bitartrat de cisteamină, 40 mg/kg/zi.
Boala Fabry	1:40.000	Deficitul activității galactozidazei (genul α -Gal A)	Acroparesteziile, angiokeratoamele, hipohidroză, afectarea sistemului cardiovascular. Paresteziile se tratează cu Carbamazepină/ Fenitoina

Notă: Alte cauze congenitale/ ereditare ale IRC sunt încă mai rare: sindromul hemolítico-uremic familial, sindroamele ereditare cu multiple defecte genetice ca sindromul Schimke, sindromul Denys-Drash (dezvoltarea sindromului nefrotic steroid rezistent), sindromul Bardet-Biedl, sindromul Charcot-Marie-Tooth, sindromul Frasier, citopatia mitocondrială (glomerulonefrită focal-segmentară). Afectarea renală se poate dezvoltă în majoritatea patologiilor ereditare, dar de obicei nu reprezintă o problemă clinică de bază.

**Malformațiile congenitale principale ale sistemului uropoietic
ce pot fi complicate cu dezvoltarea IRC terminale**

Denumirea patologiei	Cauza	Manifestări
Reflux vezico-ureteral	Disfuncția mecanismului de valvă la nivelul joncțiunii vezico-ureterale; poate fi autozomal-dominant	Rinichii frecvent sunt hipoplastici și displastici chiar în absența infecțiilor urinare precedente. În caz de asociere a glomerulosclerozei focal segmentare se poate dezvolta sindromul nefrotic
Obstrucție congenitală a căilor urinare	Extrinsecă (vase aberante) sau intrinsecă, la nivelul pielo-ureteral sau uretero-vezical, pe parcursul ureterului (valvă ureterală posterioară)	Se pot asocia cu alte malformații congenitale ale zonei urogenitale (cloacei, diverticul vezical), se dezvoltă reflux vezico-ureteral secundar, megaureter
Vezica urinară neurogenă	Mielodisplazia sau disrahia spinală la nivelul lombar sau sacral, boala Friedreich, agenezia sacrală	Se complică cu reflux vezico-ureteral, infecții urinare recidivante și dezvoltarea progresivă a IRC
Agenezia, aplazia, hipoplazia renală, distopiile renale	Acțiunea factorilor mediului extern pe parcursul primului trimestru de sarcină	Frecvent se asociază cu alte malformații congenitale

Particularitățile principale de management al IRC terminale cauzate de nefropatiile ereditare și congenitale

- Transplantul renal reprezintă metoda de tratament de primă intenție la pacienți;
- În cazuri de afectare renală izolată evoluția transplantului renal este favorabilă (lipsește riscul recidivei). Excepție: riscul reapariției carcinomului renal în sindromul von Hippel-Lindau;
- În unele din nefropatiile congenitale și ereditare solicită efectuarea binefrectomiei pentru asigurarea funcționării optime a transplantului renal (scleroză tuberoasă, boala von Hippel-Lindau, sindroamele nefrotice congenitale în caz de supurația chisturilor, hemoragii intrachistice repetate sau nefrolitiază în boala polichistică autozomal-dominantă și autozomal-recesivă), efectuarea cât mai precoce a transplantului renal (hiperoxaluria primară) sau continuarea tratamentului maladiei de bază (cistinurie);
- În caz de malformații congenitale complexe (reflux vezico-ureteral primar și secundar, vezică neurogenă congenitală) înainte de transplantul renal pot fi necesare operații reconstructive complexe;
- La pacienții cu nefropatii ereditare și congenitale în orice perioada evolutivă pot surveni complicațiile specifice maladiei de bază (renale și extrarenale, *tabelul 79*), care solicită o evaluare timpurie corectă și tratamentul adecvat;
- În anumite circumstanțe clinice nefrectomia poate fi necesară pentru ameliorarea prognosticului și calității vieții a pacientului: dezvoltarea cancerului renal, supurația chisturilor, hemoragii repetate intrachistice, ruperea repetată a chisturilor cu sindrom algic puternic, nefrolitiază, reflux vezico-urinar cu infecții repetate;
- Selectarea modalităților de substituție a funcției renale:
 - ✓ Supraviețuirea pacienților cu IRC terminală cauzată de nefropatiile ereditare și congenitale este similară cu populație dializată generală pentru hemodializă și dializă peritoneală;
 - ✓ Dializa peritoneală nu se recomandă pacienților cu rinichii măriți în dimensiuni din cauza toleranței reduse a metodei de substituție a funcției renale aplicate;
 - ✓ Dializa peritoneală este recomandată copiilor cu IRC terminală cauzată de sindroamele nefrotice congenitale;
- În caz de dezvoltare a IRC terminale în timpul copilăriei se ține cont de particularitățile respective ale tratamentului de substituție a funcției renale.

BIBLIOGRAFIE

1. Advisory Committee on Peritonitis Management of the International Society for Peritoneal Dialysis, *Peritoneal dialysis related peritonitis. Treatment recommendations up-date* // Peritoneal Dialysis International, 1996; 16, 557-73;
2. Afthentopoulos I., Passadakis P., Oreopoulos D., Bargman J., *Sclerosing peritonitis in continuous ambulatory dialysis patients, one center's experience and review of the literature* // Advances in Renal Replacement Therapy, 1998; 5, 157-67;
3. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante. *Recommandations pour la pratique clinique, indications de l'epuration extra renale dans l'insuffisance renale chronique terminale* // Nephrologie, 1997, 18, 199-275;
4. Ahmed K., Kopple J., *Nutrition in maintenance hemodialysis patients* // In: Kopple J., Massry S., (eds) *Nutritional Management of Renal Disease*. William & Wilkins, Baltimore, 1996; pp. 563-600;
5. Aronoff G., Berns J., Brier M., et al., *Drug prescribing in renal failure* // 4th ed. Philadelphia: American College of Physicians; 1999, 322 pp.;
6. Ashley C., Morlidge C., *Introduction to renal therapeutics* // Pharmaceutical Press, London, Chicago; 2008, 321 pp.;
7. Ashley C, Currie A., *The Renal Drug Handbook* // 2nd edn. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2004.
8. Avram M., Sreedhara R., Fein P. et al., *Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters* // American Journal of Kidney Diseases, 2001; 37, (Suppl. 2), S77-80;
9. Avram M., *Dialysis in diabetic patients: three decades of experience, from 1964 to 1997* // In *Diabetic Renal-Retinal Syndrome* (ed. E.A. Friedman and F.A. L'Esperance Jr.), Kluwer Ac. Publishers, Dordrecht, 1998, pp. 67-78;
10. Avram M., Goldwasser P., Burrell D. et al., *The uremic dyslipidemia. A cross sectional and longitudinal study* // American Journal of Kidney Diseases, 1992; 20, 324-35;
11. Badea R., Duda S., Mircea P., Stamatian F., *Tratat de ultrasonografie clinică*, vol. I și vol. II // România, București., 2007, Editura Medicală, 724 pp.
12. Bagon J., Vernaev H., De Muilder X. et al., *Pregnancy and dialysis* // American Journal of Kidney Diseases, 1998; 31, 756-65.
13. Bailie G., *Therapeutic dilemmas in the management of peritonitis* // Perit. Dial. Int., 2005; 25: 152-156;
14. Bailie G., Johnson C., Mason N., Peter W., *Peritoneal Dialysis. A guide to medication use.* // Nephrology Pharmacy Associates, New-York, 2006, 52 pp.;
15. Bauer L., *Applied clinical pharmacokinetics* // 2nd edition, McGraw Hill, Medical, New-York, 2008, pp. 52-83;
16. Becker G.J., Kincaid-Smith P., *Reflux nephropathy: the glomerular lesion and progression of renal failure* // Pediatric Nephrology, 1993; 4, 365-9;
17. Bergstrom J., Fiirst P., Alvestrand A., et al., *Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis* // Kidney Int. 1993; 44: 1048-1057;
18. Berthoux F., Gellert R., Jones E. et al., *Epidemiology and demography of treated end-stage renal failure in the elderly, from the European Renal Association (ERA-EDTA) Registry* // Nephrology Dialysis Transplantation, 1998; 13, (Suppl. 7), 65-8;

19. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al., *Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/ SCCM Consensus Conference Committee. American College of Ches Phycicians/ Society of Critical Care Medicine // Chest*, 1992; 101 (6): 1644–55;
20. Brennan J., Ronan A., Goonewardena S., Blair J., et al., *Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of Intravascular volume status in the outpatient hemodialysis // Clinic J. Am. Soc. Nephrol.*, 1: 749–753, 2006;
21. Broyer M., Tete M.J., *Complications tardives de la cystinose, a propos de 33 cas ayant depasse 18 ans // Annales de Pediatrie*, 1995; 42, 635–41;
22. Brookhyser J., Wiggins K., *Medical nutrition therapy in pregnancy and kidney disease // Advances in Renal Replacement Therapy*, 1998; 5, 53–63;
23. Brown E., *Peritoneal dialysis versus hemodialysis in the elderly // Peritoneal Dialysis International*, 1999; 19, 311–12;
24. Bruchfeld A., Stähle L. et al., *Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection—a pilot study // J. Viral. Hepat.*, 2001 Jul;8(4):287-92;
25. Cepoia P., Tănase A., *The role of chronic viral hepatotropic infections in dialyzed population // Archives of the Balkan Medical Union*, volume 43, Number 3 – supplement, vol. 1 – articles, September 2008, pp. 102-104;
26. Chan T.M., Ho S.K., Tang C.S., Tse K.C., Lam M.F., Lai K.N., Yung S., *Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. // Nephrology (Carlton)*. 2007 Feb;12(1):11-7;
27. Chertow G., Burke S., Raggi P., *Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in haemodialysis patients // Kidney Int*. 2002; 62: 245–252;
28. Christophe J., van Ypersele de Strihou C., Pirson Y., *Complications of autosomal dominant polycystic kidney disease in 50 hemodialysed patients. A case-control study // Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 1996; 11, 1271–6;
29. Clark W., Rocco M., Collins A., *Quantification of hemodialysis: analysis of methods and the relevance to patient outcome // Blood Purification*, 1997; 15, 92–111;
30. Chantrel, F., Enache, I., Bouiller M. et al., *Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis // Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 1999; 14, 129–36;
31. Codreanu I., Cepoia P., Evdochimov L. et al., *Particularitățile tratamentului antihipertensiv la pacienții dializați // Arta Medica*, ediție specială, 2007, Materialele Conferinței științifice dedicate jubileului de 190 de ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican, Chișinău, 26.12.2007; pp. 79-82;
32. Coli L., La Manna G., Dalmastrì V. et al., *Evidence of profiled hemodialysis efficacy in the treatment of intra-dialytic hypotension // International Journal of Artificial Organs*, 1998; 21, 389–402;
33. Daugirdas J., *Dialysis hypotension, a hemodynamic analysis // Kidney International*, 1991; 39, 233–46;
34. Daugirdas J., Blake P., Ing T., *Handbook of Dialysis // 4th edition*, Wolters Kluwer health, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, 744 pp.;
35. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Crit. Care. Med*. 2008; 36:296–327;
36. Dheenan S., Henrich W., *Preventing dialysis hypotension: a comparison of usual protective maneuvers // Kidney International*, 2001; 59, 1175–81;

37. Dietel T., Filler G., Grenda R., Wolfish N., *Bioimpedance and inferior vena cava diameter for assessment of dialysis dry weight* // *Pediatric Nephrology*, 2000; 14, 903–7;
38. Drozdowska B., Pluskiewicz W., *Quantitative Ultrasound in Diagnosis of Metabolic Bone Diseases* // *Current Medical Imaging Reviews*, 2005, 1, p. 67-74
39. Ewig S., de Roux A., Bauer T., Garcia E., Mensa J., Niederman M., Torres A., *Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia* // *Thorax* 2004; 59: 421-7;
40. Feriani M., Dell'Aquila R., La Greca G., *The treatment of diabetic end-stage renal disease with peritoneal dialysis* // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 1998; 13, (Suppl. 8), 53–6;
41. Foley R., Palfrey P., Saran M., *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal Disease* // *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: S112–S119;
42. Foley R., Parfrey P., Harnett J., et al. *Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease: prevalence, associations and prognosis* // *Kidney Int.* 1995; 47: 186-192;
43. Giatras I., Levy D., Malone F. et al., *Pregnancy during dialysis: case report and management guidelines* // *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998; 13, 3266–72.
44. Gnash S., Stack A., Levin N. et al., *Association of elevated serum phosphate, calcium-phosphate product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic haemodialysis patients* // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 2131–2138.
45. Gotch F., *Prescription criteria in peritoneal dialysis* // *Peritoneal Dialysis International*, 1994; 14, (Suppl. 3), S83–87;
46. Greenberg A., Cheung A., Coffman Th., Falk R., Jennette J., *Primer on kidney diseases* // 2nd edition, Ional Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, USA, 1998, 542 pp.;
47. Gubler M., *Congenital nephrotic syndrome* // In *Inherited Disorders of the Kidney* (ed. S.H. Morgan and J.P. Grunfeld), Oxford University Press, Oxford, 1998; pp.177–91;
48. Harnett J., Foley R., Kent G. et al., *Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors* // *Kidney Int.* 1995; 47: 884-890;
49. Held Ph., Port F., Wolfe R. et al., *The dose of hemodialysis and patient mortality* // *Kidney International*, 1996; 50, 550–6;
50. Hou S., *Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease* // *American Journal of Kidney Diseases*, 1999; 33, 235–52;
51. Hudson J., *Improved strategies for the treatment of renal osteodystrophy* // *J. Pharm. Pract.*, 2002; 15: 456–471;
52. Imamura R., Ichimaru N., Moriyama T. et al., *Long term efficacy of simvastatin in renal transplant recipients treated with ciclosporin or tacrolimus* // *Clin. Transplant.*, 2005; 19: 616–621;
53. Jamil B., McMahon L., Savige J. et al., *A study of long-term morbidity associated with autosomal-recessive polycystic kidney disease* // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 1999; 14, 205–9;
54. Jacobs C., *Optimal treatment strategies in end-stage kidney failure* // Oxford University Press, New York, 2002, 311 pp.;
55. Jadoul M., Poignet J-L., Geddes C., et al., *The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicenter study* // *Nephrol. Dial. Transplant*, 2004, 19: 904-909;
56. Janssen M., van de Kuy A., ter Wee P. et al., *Aluminium hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent haemodialysis patients* // *Clin. Nephrol.*, 1996; 45: 111–119;

57. Johnson C., *Dialysis of drugs* // Madison, University of Wisconsin-Madison, CKD Insights, LLC, 2008, 56 pp.:
58. Joint Specialty Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, and the Royal College of General Practitioners. *Chronic Kidney Disease in Adults: UK*
59. Guidelines for Identification, Management and Referral // London, Royal College of Physicians, 2006.
60. Kaefer M., Diamond D., *Vesicoureteral reflux* // In Pediatric Urology Practice (ed. E.T. Gonzalez and S.B. Bauer), Lippincott Williams & Wilkins, 1999; Baltimore.pp.463–86;
61. Kashtan C., Michael A., *Alport syndrome* // Kidney International, 1996; 50, 1445–63;
62. Kimmel P., *Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcome* // American Journal of Kidney Diseases, 1999; 35, 4, (Suppl. 1), S132–40;
63. Konner K., *Primary vascular access in diabetic patients: an audit* // Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2000; 15, 1317–25;
64. Kosoglou T., Stalkevich P., Johnson-Leanos A. et al., *Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions* // Clin. Pharmacokinetics, 2005; 44: 467–494.
65. Kuchle C., Fricke H., Schiffel H., *High-flux hemodialysis postpones clinical manifestations of dialysis-related amyloidosis* // American Journal of Nephrology, 1996; 16, 484–88;
66. Lang S., Bergner A. et al., *Preservation of residual renal function in dialysis patients. Effects of dialysis technique related factors* // Peritoneal Dialysis International, 2001, 21, 52–7;
67. Latos, D.L., *Chronic dialysis in patients over age 65* // Journal of the American Society of Nephrology, 1996; 7, 637–46;
68. Lerner G., Warady B., Sullivan E., Alexander S., *Chronic dialysis in children and adolescents. The 1996 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* // Pediatric Nephrology, 1999; 13, 404–17;
69. Leypoldt J., Cheung A., Carroll C. et al., *Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival* // American Journal of Kidney Diseases, 1999; 33, 349–55;
70. Lifton R., Somlo S., Giesch G., Seldin D., *Genetic diseases of the kidney* // 1st edition, Academic Press, Elsevier, New York, USA, 2009, 813 pp.;
71. Lindsay R., Bradfield E., Rothera C. et al., *A comparison of methods for the measurement of hemodialysis access recirculation and access blood flow rate* // ASAIO J. 1998; 44:62–67;
72. Locatelli F., Alijama P., Barany P. et al., *Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure* // Nephrol. Dial. Transplant, 2004; 19 (Suppl 2): 1–47;
73. Locatelli F., Valderrabano F., Hoenich N. et al., *Progress in dialysis technology: membrane selection and patient outcome* // Nephrology Dialysis Transplantation, 2000; 15, 1133–39;
74. Malluche H., Hakim R., Sayegh M., *Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation* // Germany, Dustri-Verlag, 2004, 1518 pp.;
75. Man N., Ciancioni C., Perrone B. et al., *Renal biofiltration* // Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs, 1989; 35, 8–13;
76. Maruyama H., Shimada H., Obayashi H. et al., *Requiring higher doses of erythropoietin suggests pregnancy in dialysis patients* // Nephron, 1998; 79, 413–19
77. Maiorca R., Cancarini G., Brunori G. et al., *Comparison of long-term survival between hemodialysis and peritoneal dialysis* // Advances in Peritoneal Dialysis, 1996; 12, 79–88;

78. McDonald R., Watkins S., Avner E., *Polycystic kidney disease* // In Pediatric Nephrology (ed. T.M. Barratt, E.D. Avner, and W.E. Harmon), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999; pp. 459–74;
79. Miles A., Friedman E., *Managing co-morbid disorders in the uremic diabetic patient* // Seminars in Dialysis, 1997; 10, 225–30;
80. Moreno F., Aracil J., Perez R., Valderrabano F., *Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease related anemia with erythropoietin* // American Journal of Kidney Diseases, 1996; 27, S48–56;
81. National Kidney Foundation, *K/DOQI Clinical Practice guidelines for vascular access: update* // American Journal of Kidney Diseases, 2000; 37, (Suppl. 1), S137–81;
82. National Kidney Foundation, *K/DOQI Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy: update 2000* // American Journal of Kidney Diseases, 2001; 37, (Suppl. 1), S27–33;
83. National Kidney Foundation, *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease* // Am. J. Kidney Dis., 2003; 42 (Suppl 3): S1–S201;
84. National Kidney Foundation, *K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. evaluation of protein-energy nutritional status* // American Journal of Kidney Diseases, 2000; 35, (Suppl. 2), S17-S36;
85. National Kidney Foundation, *K/DOQI Management of protein and energy intake in maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis patients* // American Journal of Kidney Diseases, 2000; 35, (Suppl. 2), S40–6;
86. National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy* // National Kidney Foundation, New York, 1997;
87. Neumann H., Zbar B., *Renal cysts, renal cancer and von Hippel-Lindau disease* // Kidney International, 1997; 51, 16–26;
88. NICE. *Anaemia management in people with chronic kidney disease* // NICE Guideline. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2006;
89. Okundaye I., Hou S., *Management of pregnancy in women undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis* // Advances in Peritoneal Dialysis, 1996; 12, 151–55.
90. Olyaei A., De Mattos A., Bennett W., *Principles of drug usage in dialysis patients* // in Nissenson A., Fine R. (eds). *Dialysis therapy*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002;
91. Parfrey P., Foley R., Harnett J. et al., *Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia* // Nephrol. Dial. Transplant, 1996;11: 1277-1285;
92. Pasadakis P., Oreopoulos D., *Continuous ambulatory peritoneal dialysis in 224 diabetics with end-stage renal disease: evidence of improved survival over the past 10 years* // In *Diabetic Renal-Retinal Syndrome* (ed. E.A. Friedman and F.A. L'Esperance Jr.), Kluwer Ac. Publishers, Dordrecht, 1998, pp.89–115;
93. Piraino B., Bailie G., Bernardini J., et al., *Peritoneal dialysis-related infections treatment recommendations: 2005 update* // Perit. Dial. Int., 2005; 25:107-131;
94. Pirson Y., Christophe J., Goffin E., *Outcome of renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease* // Nephrology Dialysis Transplantation, 1996; 11, (Suppl. 6), 24–8;
95. Pop T. (sub redacție), *Ecografia clinică diagnostică și intervențională* // România, București, Editura Medicală, 1998, 708 pp.;
96. Powe N., Jaar B., Furth S. et al., *Septicemia in dialysis patients, incidence, risk factors and prognosis* // Kidney International, 1999; 55, 1081–90;

97. Renal Association. *Special arrangements for children with renal disease* // In Treatment for adult patients with renal failure. Recommended standards and audit measures. Royal College of Physicians, London, 1995, pp. 30–31;
98. Ritz E., Rychlik I. et al., *End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions* // American Journal of Kidney Diseases, 1999; 34, 795–808;
99. Ronco C., Levin N., *Advances in Chronic Kidney Disease, 9th International conference on Dialysis, January 24-26, 2007, Austin, Texas* // Karger, Blood Purification, 2007; vol. 25, 1, 156 pp.;
100. Schiff H., Fisher R., Lang S., Mangel E., *Clinical manifestations of AB-amyloidosis, effects of biocompatibility and flux* // Nephrology Dialysis Transplantation, 2000, 15, 840–5;
101. Schillinger F., Montagnac R., *Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis* // Nephrology, Dialysis, Transplantation, 1996; 11, 481–5;
102. Schneditz D. Krivitski N., *Vascular Access Recirculation: Measurement and Clinical Implications* // in Ronco C, Levin NW (eds): Hemodialysis Vascular Access and Peritoneal Dialysis Access. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2004, vol. 142; 254-268;
103. Scolari F., Manca N., Sandrini S., et al. *Herpes virus infection prevalence in regular haemodialysis patients—a comparative evaluation of complement fixation, indirect immunofluorescence and Elisa tests*. Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc. 1985; 21:317-20;
104. Sherman M., Shafran S., Burak K., et al., *Management of chronic Hepatitis C: Consensus guidelines* // Can. J. Gastroentrol., 2007; 21 (suppl C): 25C-34C;
105. Sherman R., Kapoian T., *The role of recirculation in access monitoring* // ASAIO J. 1998;44:40–41;
106. Singh A., Williams G., *Textbook of nephro-endocrinology* // 1st edition, Academic Press, Chicago, 2008; 572 pp.;
107. Spisni C., Stingone A., Di Vito R. et al., *Serum epidemiological trial on the prevalence of the anti-cytomegalovirus antibodies in patients under substitutive treatment with hemodialysis and CAPD*. Nephron. 1992; 61(3):373-4;
108. Stehman-Breen C., Sherrard D., Gillen D. et al., *Determinants of type and timing of initial permanent hemodialysis vascular access* // Kidney International, 2000; 57, 639–45;
109. Suzuki H., Kimmel P., *Nutrition and kidney disease: a new era* // Contributions to Nephrology, vol. 155, Ronco C. (ed), Karger, Basel, Switzerland, 2007, 139 pp.;
110. Tănase A., Bivol E., Cepoida P., *Boala cronică de rinichi: clasificarea și abordările noi în management* // Arta Medica, ediție specială, 2007, Materialele Conferinței științifice dedicate jubileului de 190 de ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican, Chișinău, 26.12.2007; pp. 249-253;
111. Tănase A., Cepoida P., *Strategiile contemporane de prevenire a bolii cronice de rinichi* // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (științe medicale), 2 (16), 2008, Chișinău, pp. 202-205;
112. Tănase A., Evdochimova L., Cepoida P. et al., *Infecțiile cronice virale hepatice B și C la pacienții dializați* // Arta Medica, ediție specială, al 2-lea Congres de Gastroenterologie din Republica Moldova cu participare internațională (05.2008), pp. 136-140;
113. Tănase A., Cepoida P., Sali V., Kalinina L., *Biochemical modifications in dialysed patients with chronic hepatic infections B and C* // Revista Română de Medicină de Laborator, vol. 11, nr.2, iunie 2008, supliment, p. 39;

114. Tattersall J., Doyle S., Greenwood R., Farrington K., *Cinetic modelling and underdialysis in CAPD patients // Nephrology Dialysis Transplantation*, 1993; 8, S35–38;
115. Taylor C., Abdel-Rahman E., Zimmerman S., Johnson C. *Clinical pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis // Clin Pharmacokinet.* 1996;31:293-308;
116. Tom A., McCauley L., Bell L. et al., *Growth during maintenance hemodialysis, impact of enhanced nutrition and clearance // Journal of Pediatrics*, 1999; 134, 464–71;
117. Troidle L., Finkelstein F., *Peritonitis in APD: a therapeutic conundrum? // Perit. Dial. Int.*, 2005; 25:142-145;
118. Tsakiris D., Simpson H., Jones E. et al., *Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry // Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 1996; 11, (Suppl. 7), 4–20;
119. Twardowsky Z., *Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients // Blood Purification*, 1989; 7, 95–108;
120. Twardowski Z., Khanna R., *Peritoneal dialysis access and exit site care // In Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed. R. Gokal and K.D. Nolph), Kluwer, Dordrecht, 1994; pp. 271–314.
121. US Renal Data System: *1999 Annual Data Report // National Institute of Health, National Institute of Diabetes and digestive and Kidney Diseases*, Bethesda MD, April 1999;
122. US Renal Data System: *Annual Data Reports (1989–2000) // National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, Bethesda MD.
123. US Renal Data System: *1999 Annual data report. Pediatric end-stage renal disease // American Journal of Kidney Disease*, 1999; 34, (Suppl. 1), S102–13;
124. Vassalotti J., Falk A., Teodorescu V., Uribarri J., *The multidisciplinary approach to hemodialysis vascular access at the Mount Sinai Hospital // The Mount Sinai Journal of Medicine*, 2004, Vol. 71 No. 2, p. 94-102.
125. Verrina E., Brendolan A., Gusmano R., Ronco C., *Chronic renal replacement therapy in children, which index is best for adequacy? // Kidney International*, 1998; 54, 1690–6;
126. Wallot M., Bonzel K. et al., *Calcium acetate versus calcium carbonate as oral phosphate binder in pediatric and adolescent hemodialysis patients // Pediatric Nephrology*, 1996; 10, 625–30;
127. Warady B., Alexander S., Hossli S. et al., *Peritoneal membrane transport function in children receiving long-term dialysis // Journal of the American Society of Nephrology*, 1996; 7, 2385–91;
128. Watson P., Watson I., Batt R., *Total body water volumes for males and females estimated from simple anthropometric measurements // American Journal of Clinical Nutrition*, 1980; 33, 27–39;
129. Winchester, J., *Peritoneal dialysis in older individuals // Geriatric Nephrology and Urology*, 1999; 9, 147–52;
130. Winn M., Conlon P., Lynn K. et al., *Clinical and genetic heterogeneity in familial focal segmental glomerulosclerosis // Kidney International*, 1999; 55, 1241–6;
131. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure // Nephrology Dialysis Transplantation*, 1999; 14, (Suppl. 5), S1–50;
132. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., „Диагностический ультразвук. Уронефрология”, практическое руководство // Российская Федерация, Москва, Издательство „Стром”, 2002, 248 стр.

133. Квятковский Е.А., Квятковская Т.А., *„Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек“* // Украина, Днепропетровск, Издательство „Новая Идеология“, 2005, 318 стр.
134. Никитина Ю.М., Труханова А.И. (под редакцией), *„Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике“* // Российская Федерация, Иваново, Издательство „МИК“, 2004, 496 стр.
135. Пилотович В.С., Калачик О.В., *Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии* // Москва, «Медицинская литература», 2009, 270 стр.

CAPITOLUL V

TRANSPLANTUL RENAL

1. Introducere

Datele generale privind transplantul renal

- **Transplantul renal** este tratamentul optim al insuficienței renale cronice terminale, care asigură o calitate a vieții net superioară metodelor artificiale de suplینire a funcției renale, precum și o adaptare socială perfectă.
- Transplantul renal este **metoda radicală** de tratament a IRC. În conformitate cu legislația în vigoare, privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane, în Republica Moldova transplantul poate fi aplicat cu folosirea rinichilor atât de la donatorul viu, cât și de la donatorul cadavru.
- Operația de transplantare se întreprinde în conformitate cu testele de histocompatibilitate ale antigenilor sistemului HLA între donator și recipient (primitor). Antigenii HLA sunt divizați în 2 clase: clasa I - HLA-A, B și C; clasa II - HLA - DR, DQ și DP, cei mai importanți antigeni sunt A, B și DR. Cu cât coincidența numărului de antigeni este mai mare, cu atât probabilitatea acceptării de către recipient a rinichiului donator este mai bună.
- Deoarece numărul de pacienți dializați crește cu 7-10 % anual, iar tratamentul prin substituție renală este foarte costisitor și în același timp nu asigură calitatea scontată a vieții, transplantul renal reprezintă o opțiune recomandată de tratament pentru pacienți cu insuficiență renală cronică terminală. Astfel, pe parcursul ultimilor 30 de ani tratamentul IRC terminale cu ajutorul transplantului renal a devenit o tactică terapeutică favorizată în toată lumea. Pe plan global actualmente sunt circa 500.000 de persoane cu transplant renal izolat și combinat cu alte organe.
- În circa 20% cazuri transplantul renal se efectuează de la donatori vii, în restul cazurilor se utilizează rinichiul cadaveric. Funcționarea îndelungată a transplantului renal este în mare parte asigurată de succesul tratamentului imunosupresor. Scopul final al tratamentului imunosupresor este menținerea funcției transplantului și creșterea longevității pacienților. Administrarea tratamentului imunosupresor solicită atât echilibrarea eventualelor efecte adverse, cât și o imunosupresie adecvată.

2. Abordarea actuală a problemei

Starea actuală a transplantului renal pe plan global

- Se atestă un deficit de organe pentru transplant, care actualmente acoperă necesitățile existente numai la 25-30% din pacienții cu IRC terminală, care sunt candidații potențiali pentru un transplant renal;
- Durata de așteptare a organului este în creștere continuă. În prezent, în majoritatea țărilor unde este implementat activ transplantul renal, durata de aflare în lista de așteptare oscilează între 1 și 3 ani;
- Este dovedită o supraviețuire superioară a recipientului și rinichiului transplantat în caz de efectuare a transplantului înainte de inițierea substituției artificiale a funcției renale (a pacienților cu FG \approx 20 ml/min). Secundar deficitului în organe de transplant această strategie se realizează numai la \approx 5% din pacienți cu transplant renal pe plan global;

- Elaborarea și implementarea în practică a diverselor remedii medicamentoase permite aplicarea regimurilor imunosupresive individualizate, ceea ce scade semnificativ rata rețetului acut și încetinește dezvoltarea nefropatiei cronice a transplantului;
- Implementarea activă a profilaxiei și terapiei antiinfecțioase pe fundalul tratamentului imunosupresor individualizat scade frecvența complicațiilor posibile, reduce semnificativ riscul pierderii precoce a transplantului renal.

Bazele implementării sistematice a transplantului renal

- Elaborarea legislației în domeniul transplantului de organe;
- Crearea Agenției de transplant;
- Elaborarea programelor speciale naționale privind implementarea transplantului de organe;
- Participarea în programele de schimb de organe naționale și internaționale.

Pașii importanți în implementarea transplantului renal

- Elaborarea tehnicilor chirurgicale de prelevare și transplantare;
- Elaborarea soluțiilor performante de conservare a organului prelevat;
- Elaborarea metodelor de minimizare a conflictului imunologic:
 - ✓ Sistemul ABO;
 - ✓ Sistemul HLA;
 - ✓ Evaluarea PRA.
- Aplicarea imunosupresoarelor eficiente, ameliorarea profilaxiei și terapiei antiinfecțioase (antivirale, antifungice și antibacteriene), managementul complicațiilor terapiei medicamentoase;
- Evaluarea diagnostică a afecțiunilor transplantului renal (ex. biopsia ecoghidată, doppler-ecografia, etc.).

Indicii principali privind eficiența implementării transplantului renal

- **Numărul de pacienți transplantați la un milion de locuitori.** Acest parametru cel mai bine reflectă accesibilitatea transplantului în țară. Cele mai bune date sunt în Spania și SUA, 46 și 47 pacienți la un milion de locuitori, respectiv. În majoritatea țărilor industrial dezvoltate acest indice variază de la 25 până la 35 pacienți la un milion de locuitori;
- **Prevalența pacienților cu transplant renal funcțional la un milion de locuitori** este 347 în Suedia, 334 în Spania, 334 în SUA, 331 în Irlanda, 153 în Franța, 161 în Germania, 64 în Polonia. Acest indice reflectă atât activitatea chirurgicală propriu-zisă, cât și eficiența supravegherii și tratamentului la etapa posttransplant;
- **Proporția pacienților cu transplant renal funcțional din numărul total de pacienți cu IRC terminală.** Cele mai bune rezultate sunt caracteristice pentru Irlanda (73%) și Suedia (53%). Ponderea TR funcțional printre toate cazurile de IRC terminală este de 28% în SUA și 23% în Germania. Acest indice în linii generale reflectă rolul transplantului renal printre toate modalitățile de substituție a funcției renale la pacienții cu IRC terminală. Evident, cu cât mai eficient este sistemul național de transplant, cu atât mai mare este ponderea pacienților cu transplant renal în comparație cu cei tratați prin metode artificiale de substituție renală. Însă, acest parametru este influențat de durata existenței, precum și nivelul acoperirii populației cu sistemul de transplant și de dializă. Proporția pacienților cu transplant renal este influențată și de particularitățile culturale sau religioase ale societății. În unele țări ideea „transplantului per se” nu este acceptabilă;

- **Ponderea pacienților în lista de așteptare pentru un transplant renal vis-a-vis de toți pacienții cu IRC terminală.** Acest indice reflectă necesitățile absolute în transplant renal pentru fiecare țară aparte și este mai puțin informativ datorită lipsei criteriilor unanim acceptate de includere în lista de transplant. El este influențat de structura demografică și etiologia insuficienței renale cronice terminale la populația dializată, dimensiunile bazei de organe pentru transplant, posibilitățile tehnice și organizatorice ale sistemului național de transplant. În general, cu cât mai bine este organizat sistemul de transplant renal, cu atât mai mare este acest indice. Variațiile sunt considerabile: 70% în Norvegia, 25% în Germania și 20,2% în SUA. Luarea deciziei de includere a pacientului în lista de așteptare se bazează pe următoarele criterii raționale:
 - ✓ Riscul letal pentru recipient < 5%;
 - ✓ Probabilitatea supraviețuirii transplantului timp de un an > 85-90%
 - ✓ Transplantul nu se efectuează în cazurile când riscul letal în urma operației de transplant este superior celui în caz de continuare a dializei, sau la pacienții cu probabilitatea supraviețuirii transplantului net inferioară în comparație cu populația generală.

Clasificarea țărilor în funcție de eficiența sistemului de transplant renal

- Țările cu prevalența înaltă a IRC terminale, care pot asigura cu transplant renal majoritatea bolnavilor: Spania, Austria, Suedia, Norvegia, Belgia;
- Țările cu prevalența înaltă a IRC terminale, care pot asigura cu transplant renal numai o parte de bolnavi: Germania, Franța, Italia și SUA;
- Țările cu prevalența înaltă a IRC terminale, care nu practică transplantul renal: Japonia;
- Țările cu prevalența moderată a IRC terminale: Marea Britania, Irlanda, Olandă;
- Țările cu prevalența redusă a IRC terminale de obicei au programele de transplant limitate.

Protecția legală a drepturilor donatorului cadaveric

- Sistemul „consimțământului prezumptiv” (sistemul francez). Orice persoană care întrunește criteriile de donator cadaveric poate fi utilizată ca donator, dacă pe parcursul vieții nu a stipulat expres refuzul de participare în programe de transplant:
 - ✓ Avantajul principal este numărul potențial mai mare de organe, accesibile pentru transplant;
 - ✓ Crearea posibilității de abuz în domeniu și sursă potențială de conflict cu rudele donatorului cadaveric cu mediatizare consecutivă nefastă și deteriorarea atitudinii societății față de procedura de transplant.
- Sistemul „consimțământului informat” (sistemul anglo-saxon). Persoana, care întrunește criteriile de donator cadaveric poate fi utilizată ca donator, numai în cazul când pe parcursul vieții a exprimat definitiv acordul la participare în programe de transplant și rudele sunt de acord cu prelevarea organelor pentru transplant:
 - ✓ Necesitatea de a lucra insistent cu societatea și rudele donatorilor potențiali, fapt ce contribuie la un climat favorabil pentru un transplant ca urmare a unei transparențe evidente a prelevării de organe, țesuturi sau celule umane;
 - ✓ Dezavantajul principal constă în limitarea semnificativă a numărului de organe accesibile datorită particularităților culturale și/ sau religioase a societății.

Deficitul permanent și în creștere a organelor pentru un transplant renal condiționează apariția problemelor de alocare a organelor, ce conține două nivele de conflict:

- Conflictul între justețea și utilitatea alocării transplantului;
- Conflictul între cerințele individuale și interesele centrelor de transplant.

Principiile de bază ale alocării organelor pentru transplant

- Principiul utilității presupune utilizarea optimă a numărului limitat de organe pentru transplant cu asigurarea supraviețuirii maxime a transplantului;
- Principiul justeții sau echității presupune beneficiul maxim al individului, luând în considerare durata aflării în lista de așteptare, gravitatea suferinței pacientului, riscul letalității precoce fără transplant, etc.;
- Echilibrarea acestor principii este totdeauna o problemă dificilă, care actualmente este rezolvată în majoritatea țărilor prin aplicarea algoritmilor sofisticate automatizate de luare a deciziei, care funcționează operând cu bazele mari de date despre candidați pentru un transplant renal;
- Principiul transparenței luării deciziilor privind alocarea de organe prevede existența unor reguli clare privind alocarea transplantului renal.

3. Organizarea serviciului de transplant renal: implicații pentru Republica Moldova

Ca prim pas în implementarea Strategiei naționale în domeniul transplantologiei este crearea unei rețele eficiente de transplant, care va asigura:

- Identificarea donatorului;
- Prelevarea de organe;
- Alocarea organelor pentru transplant;
- Transplantarea propriu-zisă a organului prelevat;
- Monitorizarea postoperatorie a transplantului.

Chiar în cadrul programelor de transplantare cele mai reușite sunt donate nu mai mult de 1/3 de organe potențial accesibile, ceea ce duce la majorarea duratei de așteptare și esențial micșorează efectul pozitiv potențial așteptat al programului de transplant asupra societății medicale și societății în întregime

Incapacitatea de a soluționa problemele organizatorice duce la așa numitul „Sindromul Pittsburg”: „existența unei echipe de transplantologi instruiți perfect puțin influențează situația cu un transplant de organe din cauza unui acces limitat la organele pentru transplant”



Figura 67. Organizarea „ciclului vital” de transplant

Particularitățile Republicii Moldova în lumina strategiilor de transplant

- Țara este relativ mică;
- Populația este relativ mică;
- Existența unei legi privind transplantul de organe
- Existența echipei de transplantologi;
- Finanțarea este limitată;
- Actualmente nu există o comunitate în domeniul transplantologiei;
- Nu există o legătură directă cu autoritățile locale și naționale executive în privința problemelor în domeniul transplantologiei;
- La momentul actual nu există acoperire informațională suficientă în domeniul transplantologiei.

Implicațiile practice ale particularităților naționale pentru elaborarea strategiilor de transplant:

- Țară cu suprafață și populație relativ mici, impune necesitatea creării unei Agenții Naționale de Transplant. Efectiv, se recomandă funcționarea unui singur Centru de Transplant Renal în Chișinău (concentrare maximă a potențialului tehnico-material și uman). În continuare se recomandă crearea a 3 subdiviziuni ale Agenției care vor coordona strategia în domeniul transplantului la nord (Bălți), în centru (Chișinău) și la sud (Cahul);
- Toate centrele de transplant trebuie să treacă consecutiv prin următorii pași:
 - ✓ Crearea rețelelor eficiente pentru identificarea donatorilor potențiali;
 - ✓ Formarea unei sau a mai multor echipe pentru prelevarea organelor;
 - ✓ Instituirea rețelei pentru alocarea transplantului în baza listei de așteptare și bazei de date centralizate;
 - ✓ Organizarea echipelor capabile de a efectua transplantul propriu-zis;
 - ✓ Formarea specialiștilor responsabili pentru monitorizarea postoperatorie.
- Prezența specialiștilor antrenați este un punct forte pentru R.Moldova, însă activitatea lor limitată pe parcursul ultimilor ani solicită reantrenarea lor, precum și majorarea numărului (sunt necesare cel puțin 2 echipe) prin formarea specialiștilor noi în domeniu;
- De asemenea, este necesară formarea specialiștilor în domeniul organizării și logisticii transplantului, care la moment lipsesc în țară;
- Legea nou adoptată crează o bază pentru formarea rețelelor de transplant, elaborarea ghidurilor și protocoalelor naționale în domeniu;
- Problema finanțării transplantologiei naționale de la bun început trebuie să fie asigurată printr-un program special național cu trecere ulterioară la finanțarea din partea Companiei Naționale de Asigurări. Succesul unei astfel de abordări a problemei ne demonstrează experiența altor țări;
- Promovarea metodelor și tehnicilor noi în domeniul transplantologiei;
- Crearea societății viabile de Transplantare reprezintă un pas extrem de important în facilitarea implementării strategiilor de transplant. De la început această societate trebuie să îmbine următoarele elemente:
 - ✓ Comunitate profesională;
 - ✓ Comunitate de pacienți;
 - ✓ Comunitatea reprezentanților media.
- Comunitatea de pacienți trebuie să cuprindă atât recipientii, cât și donatorii de transplant, eventual membrii familiilor donatorilor cadaverici. Crearea unei NGO corespunzător poate

esențial ajută în organizarea lucrului cu donatorii potențiali, ameliorarea calității vieții lor, facilitează contactele cu mass-media și să obțină finanțare suplimentară din sursele non-bugetare.

- Acoperirea informațională este de asemenea un component extrem de important al triadei sociale în implementarea strategiei de transplant la nivelul societății ad integrum. Ca prim pas poate fi implementat un program privind iluminarea în masă a populației despre starea actuală, problemele și modelul de soluționare a lor în domeniul transplantologiei. Problemele organizatorice și logistice pot fi facilitate prin crearea unei mese rotunde neformale sau unui NGO, ex. "Prietenii transplantului";
- Într-un număr de cazuri implementarea practică a strategiilor de transplant poate fi cu mult facilitată de autoritățile locale și naționale prin puterea executivă și legislativă. Astfel, este logică existența persoanelor cu menire de a asigura un contact fructuos cu ambele ramuri ale puterii sau a unei structuri respective.

4. Prognosticul. Factorii de risc și măsurile profilactice.

Eșecul tratamentului prin transplant renal poate fi condiționat de următoarele cauze principale:

- Problemele tehnice;
- Rejetul acut;
- Disfuncția cronică a transplantului (rejetul cronic);
- Recidivul maladiei renale primare în rinichiul transplantat;
- Mortalitatea în urma cauzelor extrarenale.

Factorii care determină prognosticul transplantului renal:

- Tipul donatorului:
 - ✓ Rinichiul cadaveric;
 - ✓ Rinichiul de la donator în viață, inclusiv rudă apropiată, gemenii monovitelini. În general transplantul de la donator viu este asociat cu un prognostic mai bun, în comparație cu transplantul de rinichi cadaveric. Acest fapt poate fi legat cu timpul redus de ischemie și lipsa necesității de conservare a organului.
- Coincidența genetică:
 - ✓ Coincidența grupei de sânge AB0 și factorului rezus;
 - ✓ Coincidența alelelor HLA (de la 0 – "complete mismatch" – până la 6);
- Sensibilizarea precedentă:
 - ✓ Nivelul de anticorpi antilimfocitari;
 - ✓ Sarcinile, transfuziile de sânge, transplanturile precedente măjorează evident riscul de sensibilizare preexistentă;
- Diferențe de rasă:
 - ✓ La persoanele de culoare, în special de rasă negroidă, dereglările autoimune sunt mai frecvente, se caracterizează printr-o evoluție mai gravă și sunt mai frecvent rezistente la tratamentul imunosupresor. La aborigenii indieni "latinos" și persoanele de rasă galbenă aceste modificări ale statusului imun sunt mai puțin pronunțate;
 - ✓ Pacienții de rasă albă ("caucazienii" în terminologia americană) au prognosticul cel mai favorabil după un transplant renal;
- Vârsta recipientului;
- Vârsta donatorului;

- ✓ Rinichiul de la donator în vârstă > 55 de ani prognosticul este relativ defavorizat din cauza posibilității ridicate de existență a unei nefropatii subclinice nediate, precum și diminuării fiziologice a funcției renale, legate cu vârstă. Începând cu vârstă de 40 de ani omul anual pierde ≈ 1% din nefronii funcționali;
- ✓ Rinichiul de la donator în vârstă < 15 ani. Mai frecvent se întâlnesc dificultăți tehnice în timpul operației și se dezvoltă complicații postchirurgicale. Funcția transplantului poate fi insuficientă pentru un recipient adult. În același timp, în caz de un transplant renal reușit la copil funcția renală poate să avanseze ulterior, adoptându-se cerințelor organismului în creștere;
- ✓ Rinichiul de la donator în vârstă 15-55 de ani este optim pentru menținerea îndelungată a funcției transplantului renal;
- Restabilirea întârziată a funcției transplantului după operație;
- Durata timpului de ischemie rece;
- Prezența, severitatea și numărul episoadelor de rețet acut;
- Prezența și evoluția nefropatiei cronice de transplant (rețet cronic);
- Durata tratamentului de substituție artificială a funcției renale (hemodializă, dializă peritoneală) înainte de efectuare a transplantului renal;
- Etiologia IRC terminale:
 - ✓ Un număr de nefropatii au tendință spre recidivare după un transplant renal (ex. vasculitele de sistem, glomerulonefrita focal-segmentară, glomerulonefrita membrano-proliferativă, sindromul hemolitic-uremic - formele congenitale și varianta diareică dobândită, maladiile autoimune și metabolice de sistem, etc.);
 - ✓ Alte nefropatii nu recidivează sau recidivează foarte rar (ex. IgA-nefropatia, polichistoza renală, malformațiile congenitale (după o corecție chirurgicală corespunzătoare).

Profilaxia în transplantul renal

- **Măsuri generale:**
- Organizarea adecvată și asigurarea funcționării optime a serviciului de transplant;
- Efectuarea transplantului, respectând beneficiul maxim al recipientului și donatorului ("alegerea unui donator ideal pentru un recipient ideal"):
 - ✓ Examenul clinic-paraclinic detaliat al recipientului și donatorului înainte de intervențiile chirurgicale;
 - ✓ Minimizarea riscului de conflict imunologic;
 - ✓ Evitarea incongruenței transplantului renal și recipientului (dimensiunile relativ mici ale rinichiului transplantat vis-a-vis de parametrii recipientului);
 - ✓ Evitarea diferenței mari în vârstă între donator și recipient, în special în transplantul cu rinichi cadaveric;
 - ✓ În caz de un transplant cu rinichi marginali se recomandă transplantare unimomentană a 2 rinichi.
- Efectuarea transplantului renal preemptiv, înainte de inițierea substituției artificiale a funcției renale (este în special importantă la copii și diabetici);
- Pregătirea adecvată a recipientului pentru transplant renal (vaccinările, tratamentul infecțiilor virale cronice, lichidarea tuturor focarelor de infecție, controlul asupra maladiilor asociate: ex. tratamentul ulcerului peptic, nefrectomia în boala polichistică autozomal-dominantă, colecistectomia sau by-pass coronarian pretransplant, etc.);

- Monitorizarea și tratamentul adecvat al maladiilor asociate după un transplant renal.
- **Prevenirea bolii cronice de rinichi la pacienții cu transplant renal:**
 - ✓ Implementarea strategiilor nefroprotectoare medicamentoase (ex. administrarea IECA, BRA II, blocanților canalelor de calciu nondehidropiridinice, statinelor) și nonmedicamentoase (ex. dieta cu aportul limitat de proteine, abandonarea fumatului, dieta hiposodată, normalizarea ponderală, corecția dietetică a metabolismului glucidic etc.);
 - ✓ Prevenirea recidivelor nefropatiei primare: continuarea tratamentului nefropatiei primare după un transplant renal în caz de risc sporit de recurență (ex. tratament steroid în nefrita lupică, normalizarea glicemiei);
 - ✓ Individualizarea regimului imunosupresor.
- **Prevenirea efectelor adverse ale tratamentului medicamentos și chirurgical**
 - ✓ Supravegherea adecvată cu ajustarea la necesitate a parametrilor regimului imunosupresiv;
 - ✓ Asigurarea compliancei bune a pacientului la tratament imunosupresor administrat;
 - ✓ Minimizarea administrării preparatelor potențial nefrotoxice;
 - ✓ Efectuarea transplantului renal de către echipe cu experiența mare în domeniu;
 - ✓ Traumatizarea minimă a rinichiului transplantat în timpul ischemiei rece și calde.

5. Clasificare

Proveniența organului de transplant:

- **Transplantul cu rinichi cadaveric:** este o opțiune de transplant renal cel mai frecvent utilizată pe plan global (de la 50% până la 100% în diferite țări). Posibilitatea de transplant cadaveric este asigurată de existența unei baze de date, care deseori poartă denumirea de „bancă de organe”, și în care este introdusă informația privind toți candidații pentru un transplant renal, incluși în lista de așteptare. La apariția posibilității transplantului este ales recipientul cu probabilitate minimă de conflict imunologic cu donatorul și cu durata cea mai mare de așteptare. Echipa interdisciplinară este constituită din coordonatori de transplant (organizarea transplantului), neurochirurgi/neurologi (determinarea morții donatorului), medici de laborator (aprecierea eventualului conflict imunologic), chirurghi-transplantologi (efectuarea prelevării și transplantului propriu-zis), anesteziști (evaluarea preoperatorie a receptorului de organ și participarea în efectuarea transplantului renal), nefrologi (aprecierea indicațiilor/contraindicațiilor pentru un transplant renal, elaborarea regimului de tratament), Rinichiul cadaveric poate fi donat ca rezultat al:
 - ✓ Morții cerebrale cu funcția cardiacă păstrată (rezultatele transplantului sunt relativ mai bune). Cele mai frecvente cauze ale decesului sunt accidente cerebro-vasculare, hemoragiile și traumatismele cranio-cerebrale. Moartea cerebrală este determinată de neurolog/ neurochirurg în conformitate cu protocolul adoptat (lipsa activității electroencefalografice, a reflexelor, legate cu activitatea corticală, lipsa perfuziei cerebrale, determinate cu ajutorul angiografiei clasice sau angio-CT, etc.). Datorită finității transplantului cadaveric ca problemă etică și legală este recomandată colaborarea cu medicii-legiști;
 - ✓ Morții secundare stopului cardiac. În caz de acest tip de donator cadaveric timpul de la oprirea inimii și până la efectuarea transplantului influențează esențial prognosticul grefei renale;
 - ✓ Donatorii marginali sunt donatori cadaverici, care incomplet corespund criteriilor pentru donare (ex. hipertensivi, în vârstă > 55 de ani, cu maladiile somatice asociate). Rinichii de la

donatori marginali de obicei sunt oferiți pacienților cu risc crescut pentru transplant (ex. vârstnici). De asemenea, în ultimul timp se practică transplantul ambilor rinichi unui recipient de la donator marginal. Această strategie de tratament s-a dovedit a fi comparabilă ca eficiență cu transplantul unui rinichi de la donator „ideal”. În același timp este evident mărită oferta de organe pentru transplant.

• **Transplantul cu rinichi de la donator viu:**

- ✓ Acest tip de transplant poate fi programat și realizat în condiții optime, ceea ce asigură calitatea superioară a grefonului și prognosticul mai favorabil în comparație cu transplantul cadaveric. De asemenea, durata ischemiei renale în caz de un transplant de la donator viu este minimă, ceea ce limitează riscurile ischemiei transplantului și dezvoltării sindromului de ischemie/ reperfuzie la pacient. La începutul secolului XXI ponderea transplantului de la donator viu oscilează semnificativ de la o țară la altă: de la 3% (Polonia) până la 50% (Norvegia).
- ✓ Donatorul viu înrudit, de obicei, rudele de gradul întâi (mamă, tată, frați și surori, foarte rar copii). Este efectuat în caz de acord familial și lipsei conflictului imunologic (compatibilitatea AB0, rezus, HLA, PRA < 20%). Reprezintă modalitatea cea mai frecventă de transplant de la donator viu. Însă, disponibilitatea donatorilor vii înrudiți este limitată în țările dezvoltate și în cele cu o economie în tranziție (datorită situației demografice precare);
- ✓ Transplantul „în domino” este recomandat în cazul când donatorii potențiali a candidaților pentru transplant sunt puțin compatibili, dar, în schimb, sunt bine compatibili cu alt candidat potențial. Atunci se efectuează un transplant renal „încrucișat” ;
- ✓ Donatorul viu înrudit emoțional sau etic este o persoană care este de acord să doneze organul candidatului pentru un transplant renal, nefiind în același timp rudă de gradul întâi (ex. prieten bun, soț/soție, verișor/ verișoară sau o rudă mai îndepărtată). În ultimul timp anume acest tip de donație de organe se întreprinde ca o sursă potențială de ameliorare a deficitului de organe. Compatibilitatea insuficientă cu eventualul recipient umbrește semnificativ prognosticul transplantului, dar în caz de utilizare a strategiilor moderne individualizate de imunosupresie oferă posibilități de realizare a supraviețuirii transplantului, comparabile cu cea la transplanturi cadaverice.

Donator viu neînrudit (plătit) reprezintă o încălcare gravă a legislației de transplant în majoritatea țărilor și este calificat drept „trafic de ființe umane” și „trafic de organe”. Însă, în unele state se mai practică atât pentru conaționali, cât și pentru cetățenii altor țări.

Starea pacientului înainte de operația transplant renal:

- Transplantul renal de obicei se efectuează la pacienții cu IRC terminală deja tratată prin diferite metode de substituție artificială a funcției renale (90-97% din toate transplanturile renale);
- Transplantul renal preemptiv. Se efectuează la pacienți cu BCR stadiul IV sau V înainte de inițierea tratamentului de substituție artificială a funcției renale. Asigură un prognostic cel mai bun în sensul supraviețuirii pacientului și duratei funcționării transplantului în comparație cu alte modalități de transplant. În același timp, răspândirea reală (până la 5-7% de transplanturi) este limitată datorită deficitului de organe pentru un transplant renal;
- Retransplantul renal. Se efectuează la pacienți cu nefropatie cronică a transplantului complicată cu BCR stadiul V. Răspândirea este limitată datorită deficitului de organe pentru transplant.

Numărul de organe transplantate:

- Transplantarea unui singur rinichi;

- Transplantul renal a 2 rinichi (de obicei de la donatori marginali);
- Transplantul renal combinat cu transplantul altor organe (cel mai frecvent – cu transplantul de pancreas sau de ficat).

Abordul chirurgical:

- Transplantul renal prin abord chirurgical convențional:
 - ✓ Transplantul renal clasic în fosa iliaca dreaptă (mai frecvent) sau stângă cu anastomozarea vaselor renale cu vasele iliace interne ipsilaterale și implantarea ureterului în vezica urinară. Rinichii proprii ai pacientului rămân intacti. Tehnica chirurgicală cea mai răspândită;
 - ✓ Transplantul renal asociat sau precedat de nefrectomie/binefrectomie a rinichilor nativi ai receptorului (ex. boala polichistică autozomal-dominantă cu rinichi gigantici);
- Transplantul renal laparoscopic:
 - ✓ Avantajele: efectul cosmetic, sindromul algic postoperator mai puțin pronunțat și mai scurt, durata mai scurtă de spitalizare;
 - ✓ Dezavantajele: durata mai mare a intervenției chirurgicale, riscul sporit de greșeli tehnice perioperatorii, funcția inițială mai slabă a transplantului.

6. Indicații și contraindicații

Insuficiența renală cronică terminală reprezintă indicația de bază pentru transplantul renal

Evaluarea riscului de transplant renal

- Aprecierea indicațiilor și contraindicațiilor *vis-a-vis* de transplantul renal:
 - ✓ Contraindicații absolute față de transplantul renal:
 - Neoplaziile, în special, cu metastaze (pe fundalul tratamentului imunosupresiv durata așteptată a vieții pacientului este redusă);
 - Infecția HIV/SIDA (tratamentul imunosupresiv crește semnificativ riscul complicațiilor infecțioase, evoluția transplantului este agravată și de interacțiunea cu preparatele antiretrovirale);
 - Infecțiile active (tuberculoză, osteomielită, sepsis etc.);
 - Orice maladie extrarenală sau complicațiile ei, care minimizează beneficiul transplantului renal sau chiar accelerează moartea pacientului după transplant. Speranța de viață < 1 an;
 - Boli psihice majore, care determină lipsa de compliance față de tratamentul administrat;
 - Contraindicații imunologice: *mismatch* în sistemul ABO, *mismatch* complet în sistemul HLA, *cross-match* pozitiv între limfocitele donatorului și serul recipientului.
 - ✓ Contraindicații relative față de transplantul renal:
 - Prezența unuia sau mai multor factori de risc. Diferența principală între complicațiile relative și absolute constă în faptul că cele relative în majoritatea cazurilor pot fi corijate cu reevaluarea consecutivă a posibilității de transplant renal.
- Determinarea factorilor de risc:
 - ✓ Stabilirea etiologiei nefropatiei, care a determinat dezvoltarea IRC terminale, în special, riscului de recidivă și necesitatea tratamentului etiologic/ patogenetic/ simptomantic al maladiei renale și manifestărilor ei extrarenale;
 - ✓ Evaluarea riscului cardiovascular: accidente cardiovasculare în antecedente, macro- și microangiopatiile periferice, durata existenței și evoluția hipertensiunii arteriale. Corecția modificărilor patologice înainte de transplant renal (ex. by-pass coronarian în caz de CPI);

- ✓ Aprecierea riscului dezvoltării/ acutizării proceselor infecțioase (ex. infecțiile virale cronice hepatice B și C, procesele infecțioase cronice ca bronșita cronică, bronșiectazii). Înainte de transplant renal este necesară lichidarea focarelor de infecție bacteriană sau eradicarea infecției virale;
- ✓ Dereglările gastrointestinale preexistente (ex. diverticuloză intestinală);
- ✓ Soluționarea problemelor organelor urogenitale (ex. problema polichistozei renale cu rinichi gigantici, malformațiilor congenitale, urolitiazii);
- ✓ Evaluarea statusului mintal al pacientului: utilizarea de droguri, complianța la tratamentul imunosupresiv.

Tabelul 80.

Evaluarea comparativă a transplantului renal și substituției artificiale a funcției renale

Transplantul	Indicii	Substituția artificială a funcției renale
Practic normală	Calitatea vieții	Rămâne redusă
Nu diferă de persoanele sănătoase	Adaptarea socială	Este limitată datorită regimului de dializă
Completă, fără tratament medicamentos suplimentar	Corecția manifestărilor IRC terminale	Incompletă, este necesar tratament suplimentar cu eritropoietină, vit.D activate, somatotropină (la copii)
Se restabilesc	Libido și fertilitate	Rămân reduse
Lipsește	Retardul în creștere	Persistă
Se normalizează	Performanța de muncă	Este micșorată
Este mai mic	Costul total al tratamentului	Este mai înalt
Riscul infectării nu diferă de populația generală	Infecțiile cu transmitere parenterală	Risc sporit
Lipsește	Necesitatea în donatori de sânge	Lipsește
Prezente	Efectele adverse ale tratamentului imunosupresor	Lipsesc

7. Evaluarea imunologică a transplantului renal

Cercetarea imunologică prevede efectuarea următoarelor investigații:

- **Evaluarea compatibilității conform grupului de sânge AB0:**
 - ✓ Incompatibilitatea antigenilor sistemului AB0 în majoritatea cazurilor rezultă în rejet hiperacut;
 - ✓ Compatibilitatea conform sistemului de sânge rezus nu este obligatorie, deoarece acești antigeni nu sunt exprimați la nivelul rinichiului;
 - ✓ În caz de un transplant de rinichi cadaveric sistemul AB0 este prioritar vis-a-vis de sistemul HLA;
 - ✓ Teoretic, în caz de imunosupresie adecvată, bariera sistemului AB0 poate fi întrecută, însă în general rezultatele de transplant renal sunt mai bune în caz de compatibilitate AB0.
- **Compatibilitatea conform sistemului HLA (complexul major de histocompatibilitate):**
 - ✓ Antigenii sistemului HLA se află pe suprafața celulelor nucleate și sunt responsabili pentru determinarea self-non-self în organism. Antigenii sistemului HLA reprezintă un factor major

în reușita finală a procedurii de transplant. Cu cât coincidența antigenilor HLA este mai mare, cu atât mai mare este probabilitatea unui transplant reușit.

- ✓ În transplantologie de obicei sunt tipizate 2 regiuni (clase) al HLA. Primei regiuni corespund locusurile A, B și C. Deoarece locusurile B și C sunt frecvent asociate, se acceptă determinarea numai a 2 locusuri: A și B. A doua regiune conține 6 locusuri: DR, DQ, DO, DM, DN și DP. Importanța clinică în transplantologie au locusurile DR, DQ și DP. Deoarece locusurile DR și DQ sunt frecvent asociate, se acceptă determinarea numai a 2 din ele: DR și DP. Fiecare locus din cea de a doua regiune conține cel puțin 3 gene diferite. Astfel, varietatea acestei regiuni este extrem de mare. În determinarea compatibilității transplantului renal, compatibilitatea este apreciată conform celor 6 antigeni principali – 2A, 2B și 2DR. Dacă acești antigeni nu corespund, atunci se vorbește despre „mismatch”.
- ✓ Tipizarea HLA se efectuează prin 2 metode:
 - Metoda serologică se bazează pe utilizarea unui panel de anticorpi citotoxici de referință specifici pentru fiecare antigen al sistemului HLA de pe suprafața celulelor;
 - Utilizarea tehnicii PCR a ADN-ului uman este o metodă mai modernă și precisă, însă mai costisitoare.
- **PRA (panel reactiv antibodies – spectrul de anticorpi reactivi):**
 - ✓ În mod normal anticorpii citotoxici anti-HLA lipsesc în serul majorității persoanelor sănătoase. În același timp, anticorpii citotoxici sunt prezenți la 40-50% din candidații pentru un transplant renal. Determinarea anticorpilor citotoxici: dacă acești anticorpi sunt îndreptați împotriva antigenilor HLA ale donatorului, aceasta reprezintă o contraindicație majoră pentru un transplant renal fiindcă riscul de rejet hiperacut este extrem de înalt;
 - ✓ Serul candidaților reacționează cu limfocitele dintr-un panel de referință provenit de la 30-60 de persoane sănătoase cu diverse genotipuri HLA. Dacă reacția a avut loc cu 50% din limfocite, atunci ponderea anticorpilor citotoxici este 50%. Dacă nivelul anticorpilor citotoxici este < 20%, atunci riscul rejetului acut este considerat relativ mic. La pacienții cu PRA > 70-80% riscul pierderii transplantului renal este foarte înalt. Gradul de imunizare se modifică cu timpul și astfel toți candidații pentru transplant renal trebuie să fie reevaluați o dată la 3 luni sau mai frecvent.
 - ✓ Sursele de imunizare a pacienților uremici:
 - Transfuziile de sânge;
 - Transplantări anterioare;
 - Sarcină în antecedente.
 - ✓ Metodele utilizate:
 - Microtoxicitate dependentă de complement. Sensibilitatea metodei este mai redusă față de antigenii clasei II. Metoda nu detectează anticorpii non fixatori de complement;
 - Pentru depistarea anticorpilor non fixatori de complement sunt utilizate alte metode, ca ELISA, flow-citometria, teste anti-globulină sau teste care utilizează ca celule-țintă linii limfoblastoide sau limfocite B.
- **Cross-match:**
 - ✓ Reprezintă cel mai important test imunologic efectuat pretransplant. Acest test se efectuează înaintea transplantului renal pentru a determina existența în serul recipientului a anticorpilor față de antigenii primei clase de HLA ale donatorului – fapt, asociat cu risc foarte înalt de rejet hiperacut și astfel reprezintă o contraindicație absolută pentru transplant. Pentru efectuarea cross-match-ului sunt necesare limfocite T din splină, ganglionii ori sângele

donatorului. Limfocitele T ale donatorului sunt expuse serului recipientului cu evaluarea prezenței lizei lor în continuare. Pentru determinarea anticorpilor citotoxici față de antigenii HLA ai clasei II sunt utilizați limfocitele B, iar din serul recipientului sunt prealabil înlăturați eventuale anticorpi anti-clasa I HLA. Prezența anticorpilor anti-clasa II HLA reprezintă o contraindicație relativă pentru transplant renal.

8. Evaluarea pretransplant a recipientului

Examenul complex al recipientului și pregătirea lui pentru un transplant renal

- Luând în considerare faptul că **maladiile cardiovasculare** reprezintă cauza principală de morbiditate și mortalitate a pacienților după transplant renal, iar riscul dezvoltării lor este de 10-20 de ori mai mare decât în populația generală, este important a exclude patologia cardiovasculară clinic semnificativă la eventualul recipient.
 - ✓ Anamnestical: evaluarea factorilor principali de risc cardiovascular ca vârsta, HTA, dislipidemia (colesterolul HDL scăzut <40 mg/dl, colesterolul LDL crescut >160 mg/dl), diabetul zaharat, sedentarismul, antecedentele familiale de boli cardiovasculare la vârsta tânără, fumatul etc.;
 - ✓ Electrocardiograma, de obicei asociată cu testul de efort;
 - ✓ Ecocardiografia exclude valvulopatiile, cardiomiopatiile, patologia pericardului, modificările ischemice (ex. diskinezia peretelui ventricular în urma infarctului de miocard). De asemenea, în special la persoanele în vârstă > 45-50 de ani, se recomandă asocierea testelor farmacologice sau de efort.
 - ✓ Pacienților cu risc cardiovascular sporit se recomandă efectuarea angiografiei coronariene;
 - ✓ În centrele transplantologice cu experiență se practică transplantul și la pacienți cu risc cardiovascular sporit. Însă, înainte de a-l efectua la pacient trebuie să fie normalizate valorile tensionale cu bună compliantă față de tratament, iar în caz de CPI – obligatoriu se efectuează by-pass coronarian (la pacienții uremici riscul restenozei este net inferior în comparație cu angioplastia coronariană).
- **Examenul neurologic și psihiatric** sunt obligatorii, evitând situațiile de compliantă redusă datorită modificărilor cerebrale somatice sau funcționale. De asemenea, se apreciază gradul și reversibilitatea encefalopatiei mixte a pacientului uremic.
- Pacienții cu **nefropatie diabetică** pentru a fi incluși în lista candidaților de transplant trebuie să realizeze indicii recomandați de compensare a suferinței metabolice conform datelor profilului glicemic și nivelului hemoglobinei glicozilate. De asemenea, pentru reușita mai bună a transplantului se recomandă selecția pacienților cu leziuni minime ale organelor-țintă, evitând cele cu leziuni ireversibile (ex. cecitate). Selecția pacientului pentru transplant renal, precum și conduita lui posttransplant este efectuată împreună cu medicul-specialist **endocrinolog**. La diabetici sunt și niște particularități în evaluarea diagnostică.
 - ✓ Pacienților cu diabet zaharat în vârstă > 40-45 de ani este obligatorie efectuarea coronarografiei pentru a evita riscul potențial indus de o cardiopatie ischemică cu evoluție subclinică;
 - ✓ De asemenea, pacienților diabetici se recomandă efectuarea preemptivă a transplantului, la realizarea filtrației 15-30 ml/min, înainte de manifestare a tabloului clinic complet de uremie.
- **Infecțiile bacteriene și virale** reprezintă a doua ca incidență cauză a morbidității și mortalității pacientului după transplantul renal. Din cauza implementării unor regimuri de imunosupresie

intensivă este evident crescut riscul contractării și manifestării atât a infecțiilor banale cât și a celor oportunistice. Pentru a minimiza efectele nedorite ale imunopresiei este necesar de implementat activ un set de măsuri:

- ✓ Lichidarea focarelor de infecție: celor bacteriene (colecistita cronică, tuberculoza, abcesele dentare, infecțiile urinare cronice în acutizare, infecțiile căilor de abord (vascular sau peritoneal) pentru dializă. Între lichidarea focarului de infecție sau terminarea tratamentului unei infecții acute intercurrente și transplant renal trebuie să treacă cel puțin o lună, cu toate că perioada de siguranță recomandată se întinde până la 3 luni;
- ✓ Se recomandă eradicarea infecțiilor cronice virale ca hepatita B sau C (interferoni pegilate și ribovirină), prezența infecțiilor cronice hepatice B și C semnificativ umbrește prognosticul pacientului după transplant renal. În acest context nu se recomandă transplant renal la pacienți cu infecție virală hepatică activă (conform datelor PCR ADN și ARN viral), citoliză hepatică persistentă;
- ✓ Prevenirea dezvoltării infecțiilor primare după transplant renal: repetarea vaccinărilor convenționale, vaccinare antipneumococică, antigripală și împotriva hepatitei B;
- ✓ Efectuarea tratamentului profilactic al unor infecții cronice virale cu potențial de manifestare în condiții de imunodepresie după transplant renal. De exemplu, este recomandat tratamentul cu ganciclovir sau valganciclovir al infecției citomegalovirotice, în special în caz de donator sero-pozitiv și recipient sero-negativ.
- **Neoplaziile** reprezintă a treia cauză de mortalitate și de morbiditate la pacientul după transplant renal. Acest fapt este legat atât cu riscul sporit de dezvoltare a neoplaziilor în cadrul bolii cronice de rinichi cât și efectele adverse a unor medicamente imunopresorii, care acționează asupra ciclului celular. Persoanele în vârstă > 50 de ani, cu istoricul familial agravat din punct de vedere oncologic, cu transplant sau neoplazii tratate în antecedente reprezintă grupul de risc sporit, care necesită o evaluare diagnostică aprofundată înainte de transplant renal.
- **Sistemul respirator** este evaluat cu ajutorul radiografiei pulmonare și spirometriei, la necesitate fiind aplicate și metode diagnostice mai sofisticate. Prezența determinărilor patologice la nivelul bronhopulmonar evident crește riscul complicațiilor perioperatorii și riscul intervenției chirurgicale: infecții, insuficiența respiratorie, care necesită utilizarea ventilației asistate. În grupul de risc intră pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, boli pulmonare interstițiale, bronșiectazii, pacienții cu VEMS < 25%. Orice patologie cronică bronhopulmonară trebuie să fie compensată înainte de transplantul renal.
- **Evaluarea tractului gastrointestinal** este necesară din cauza incidenței crescute a afectării lui la pacienți uremici. Ulcerele active reprezintă o contraindicație relativă a transplantării din cauza riscului de complicații secundare corticoterapiei în doze mari și astfel trebuie să fie tratate înainte de operația de transplant. De asemenea, se exclud neoplaziile colonului, riscul cărora este sporit la pacienți uremici. Colelitiiza trebuie să fie tratată radical înainte de operația de transplant renal. De asemenea, afecțiunile hepatobiliare și pancreatice trebuie să fie tratate și compensate înainte de transplant renal. Luând în considerare efectele adverse hepatotoxice a mai multor remedii imunopresive este fundamentată examinarea mai aprofundată a funcțiilor hepatice cu eventuală administrare a tratamentului hepatoprotector la necesitate.
- **Afecțiunile sistemului urogenital** trebuie să fie tratate înainte de implementarea transplantului renal. De la momentul încetării tratamentului și patologiei asociate până la efectuarea transplantului renal se recomandă o perioadă de așteptare timp de 1-2 luni. La pacienții cu probleme urologice care pot influența procedeul chirurgical perioperator sau evoluția

transplantului postoperator, se recomandă corecția lor chirurgicală (malformațiile congenitale), inclusiv nefrectomie (ex. boala polichistică autozomal-dominantă). Este importantă și evaluarea chisturilor renale secundare, frecvente la pacienții dializați, pentru a exclude potențialul carcinom renal.

- **Sistemul hematopoietic:** este importantă evitarea anemiei și leucopeniei la pacienți-candidați pentru transplant renal. Corecția lor se efectuează convențional, în cadrul tratamentului complex al pacientului dializat.

Evaluarea nefropatiilor din punctul de vedere al potențialului de recurență în rinichiul transplantat

- Glomeruloscleroza focal-segmentară este asociată cu un un risc înalt de recidivă, incidența recurenței fiind până la 15-50%. Recipienții fără factori de risc au o rată de recurență de 10-20%, cei cu factori de risc – 25-50%. Factorii de risc de recurență cuprind:
 - ✓ Glomerulosecleroza focal-segmentară la copii (în special < 5 ani) și tineri;
 - ✓ Avansare rapidă spre uremie (în special în caz de interval între diagnosticul pozitiv al suferinței și momentul dezvoltării IRC terminale < 3 ani);
 - ✓ Manifestările clinice grave;
 - ✓ Asociere la glomeruloscleroză focal-segmentară a manifestărilor mezangio-proliferative în biopsat.
- Problema interpretării recurenței la pacienți cu glomerulonefrita membranoasă este una dificilă, deoarece această variantă histologică a fost descrisă ca patologie *de novo* a transplantului. Se apreciază că la adulți recidiva glomerulonefritei membranoase pe transplant se întâlnește în 20-25% din cazuri. Recidiva acestei variante morfologice de glomerulonefrită la copii este rară;
- IgA nefropatia recidivează relativ frecvent pe transplant renal, confirmarea histologică atestând recurența maladiei la circa 1/3 – 2/3 din pacienți. În același timp traducerea modificărilor histologice în manifestările patologice clinic semnificative se înregistrează numai la 5-10% persoane;
- Glomerulonefrita membranoproliferativă tip I recidivează la 10-20% din pacienții după transplant renal. Riscul recurenței glomerulonefritei membranoproliferative tip II este mult mai mare, atingând 80% conform rezultatelor biopsiei transplantului renal;
- Riscul recurenței glomerulonefritei, provocate de anticorpi anti-membrană bazală glomerulară este până la 30%, majoritatea cazurilor evoluând rapid spre IRC terminală;
- Recidivarea nu este caracteristică pentru nefropatia lupică;
- Destul de frecvent recidivează purpura Schonlein-Henoch, în circa 50% din cazuri. În același timp recurența are valoare clinică numai la 20% din pacienți;
- Atât amiloidoza primară, cât și cea secundară pot recidiva cu incidența 10-40%, în funcție de activitate a maladiei de bază;
- Sindromul hemolítico-uremic mai des recidivează în transplant la copii, în special în variantă diareică și în caz de condiționare ereditară;
- Vasculitele c-ANCA și p-ANCA pozitive recidivează la 10-20% din pacienți și în caz de recădere relativ rapid evoluează spre IRC terminală.
- Nefropatia diabetică recidivează la majoritatea pacienților după transplant renal timp de 5 ani după operație. Însă, luând în considerare evoluția ei lentă în majoritatea cazurilor, această complicație rar poartă risc suplimentar pentru pacient.

9. Evaluarea pretransplant a donatorului

9.1. Evaluarea donatorului viu

Evaluarea donatorului viu impune următoarele investigații obligatorii:

- Determinarea compatibilității conform antigenilor sistemului ABO;
- Cross-match al leucocitelor recipientului și donatorului potențial;
- Determinarea coincidenței antigenilor conform sistemului HLA.
- **Evaluare generală**
 - ✓ Anamneza (lipsa bolii cronice de rinichi și altor determinări psihice și somatice grave), confirmată în cadrul unui examen fizic detaliat după organe și sisteme, inclusiv determinarea obligatorie a valorilor tensionale;
 - ✓ Investigațiile de laborator: analiza generală de sânge (completă), protrombină (este recomandat INR), timp de tromboplastină parțial activată, uree, creatinină, acid uric, sodiu, potasiu, calciu, fosfați, bicarbonați, glicemie a jeun, proteină generală și albumină, ALT, AST, amilază, lipază, fosfatază alcalină, bilirubină (directă, indirectă, totală), lipidogramă desfășurată (colesterolul total, colesterolul-LDL, -VLDL, -HDL, trigliceridele);
 - ✓ Investigațiile instrumentale: Radiografia pulmonară în proiecții standard, se recomandă efectuarea spirometriei, în special la pacienții suspecți la o patologie pulmonară preexistentă. Electrocardiografia, suplimentată de ecocardiografie, care este obligatorie la donatorii în vârstă peste 50 de ani, la pacienți cu HTA ușoară, fumători sau la prezența altor factori de risc cardiovascular sporit.
- **Evaluarea structurii și funcției renale**
 - ✓ Analiza generală de urină, urocultura, determinarea filtrației glomerulare și proteinuriei (este recomandată și determinarea albuminuriei) nictemerale, proba de concentrare sau proba Zimnițki.
 - ✓ Ultrasonografia abdominală, cu examinare aprofundată renală și a vezicii urinare;
 - ✓ Urografia intravenoasă și scintigrafia renală dinamică pentru evaluarea ratei de filtrare glomerulară și a funcționalității fiecărui rinichi.
- **Suplimentar se determină:**
 - ✓ Proba Mantou, serologia pentru lues (MRS), teste virusologice pentru HIV/SIDA, infecțiile virale cronice hepatice, Cytomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus herpes simplex, herpes zoster, toxoplasma;
 - ✓ La femei: examenul ginecologic;
 - ✓ La bărbați: examinarea prostatei (>45 de ani), determinarea PSA (>50 ani);
 - ✓ La donatorii potențiali cu istoric familial de diabet zaharat se recomandă test de toleranță la glucoza.

Contraindicațiile donării de la persoanele în viață

Boli renale	Alte criterii de excludere
<ul style="list-style-type: none"> • Anatomice: <ul style="list-style-type: none"> - Trei sau mai multe artere renale. • Antecedente patologice: <ul style="list-style-type: none"> - Boala cronică de rinichi (inclusiv urolitiază și chisturi renale cu funcția normală); - Istoric familial de boală polichistică și alte nefropatii ereditare. • Patologia renală actuală: <ul style="list-style-type: none"> - Filtrația glomerulară diminuată conform valorilor normale ale vârstei; - Hematuria, inclusiv microhematuria, cu excepția situației când evaluarea urologică și biopsia renală sunt normale; - Displazia fibromusculară bilaterală. 	<ul style="list-style-type: none"> • Imunologice: <ul style="list-style-type: none"> - Incompatibilitate în sistemul ABO; - Cross-match pozitiv; - Mismatch complet HLA. • Biologice: <ul style="list-style-type: none"> - Vârsta <18 ani sau > 55-60 de ani; - Sarcina. • Patologice <ul style="list-style-type: none"> - HTA medie sau severă; - Diabetul zaharat; - Obezitate; - Infecția HIV - Infecțiile cronice virale hepatice în stadiul replicativ; - Alte infecții severe acute sau cronice în acutizare; - Hipercoagulabilitate; - Obezitate majoră; - Boli somatice severe asociate; - Boli psihice și toxicomania; - Administrarea cronică a nefrotoxicelor.

9.2. Evaluarea donatorilor cadaverici

- Pacienții cu leziuni cerebrale/ cardiace ireversibile, cu probabilitate înaltă de progresare spre moarte cerebrală/ respectiv stopul cardiac, sunt potențialii donatori de rinichi.

Centrele de transplant acceptă în medie numai 50-75% din organele oferite pentru transplant din cauza prezenței contraindicațiilor absolute și relative.

- **Contraindicațiile absolute:**

- ✓ Neoplazii, cu excepția tumorilor cerebrale noninvazive, cancerelor cutanate non-melanomice, nemetastazante și a cancerului de col uterin in situ;
- ✓ Infecția HIV/SIDA și pacienții din populațiile cu risc sporit pentru această infecție;
- ✓ Infecțiile diseminate netratabile sau septicemiile cu punct de plecare neprecizat;
- ✓ Transplantul de la pacienți cu infecțiile cronice virale hepatice B și C recipientului seronegativ pentru aceste infecții.

- **Contraindicațiile relative (eventuală sursa de organe de transplant de la donatori „marginali”):**

- ✓ Vârștnici;
- ✓ Boli vasculare severe;
- ✓ HTA;
- ✓ Diabet zaharat;
- ✓ Nefropatiile cronice și acute (ex. în caz de afectare unilaterală poate fi utilizat rinichiul controlateral).

Actualmente nu există o strategie de consens în privința utilizării donatorilor marginali.

10. Etiologia și patogeneza

- Cu toate că etiologia IRC terminale la pacienți-candidați pentru transplant renal este în linii generale similară cu cei aflați la substituție artificială a funcției renale prin dializă.

Este important de menționat că după efectuarea transplantului renal marea majoritate a pacienților se află sub tratament imunosupresiv. Excepție face numai transplantul renal de la gemeni-monovitelini. De asemenea, la majoritatea pacienților filtrația glomerulară este sub 90 ml/min, asociată cu modificările patologice ale funcției și/ sau structurii transplantului conform datelor examinărilor instrumentale și de laborator. Astfel, circa 80-90% din pacienți suferă de BCR chiar din primul an după transplant renal, și ponderea lor crește cu timpul.

Din punct de vedere patogenetic, leziunile transplantului pot fi clasificate în felul următor:

• Procesele patologice de novo:

1. Leziunile mecanice, chimice și fizice ale grefonului în timpul operației de transplant renal, inclusiv limfocele, urocele, fistula arterio-venoasă, traumatizarea directă a grefonului etc.;
2. Nefropatiile imunopatologice:
 - Provocate de reacția imunopatologică la aloantigeni (cel mai frecvent determinanți antigenici ai HLA): rețet acut și rețet cronic, rețetul celular și umoral de transplant;
 - Cauzate de reacția imunopatologică la alți antigeni decât cei din sistemul HLA (ex. glomerulonefrita membranoasă *de novo*).
3. Nefropatiile postmedicamentoase: toxicitate directă (ex. inhibitorii calcineurinei);
4. Infecțiile banale (ex. ITU) și oportunistice (citomegalovirică, cu virus Epstein-Barr, parvovirus etc.);
5. Obstrucția infrarenală;
6. Tulburările irigării renale: stenoza arterei renale a transplantului, tromboza arterelor/ venelor transplantului, sindromul de ischemie/ reperfuzie.

• Recidiva nefropatiilor preexistente:

1. Cauzate de procesele imunopatologice: glomeruloscleroza focal-segmentară, IgA-nefropatia, lupus nefrită, vasculitele de sistem cu afectarea vaselor mici (poliangiita microscopică, sindromul Churge-Strauss etc.), sindromul Goodpasture;
2. Cauzate de infecție și procese imunopatologice secundare: amioloidoza renală, secundară supurațiilor cronice; glomerulonefritele, cauzate de infecțiile cronice virale hepatice B și C;
3. Cauzate de dereglările metabolismului: diabetul zaharat, hiperoxaluria.

• Complicațiile extarenale ale BCR (*consultați capitolele respective*)

11. Morfopatologia

- Biopsia cu cercetarea ulterioară morfopatologică a biopatului reprezintă standardul de aur în evaluarea disfuncției transplantului renal. Rezultatele biopsiei influențează clinic semnificativ conduita pacientului în 40-60% din cazuri.

Biopsia prin Aspirație cu Ac Fin (FNAB)

• Avantaje

- ✓ Expres diagnostică afecțiunii (disfuncții);
- ✓ Aplicare din ziua 2-3 postoperator;
- ✓ Aplicare multiplă (6-8 ori/lună);
- ✓ Specifică și sensibilă în NTA, RA, NCyA, infecție regenerarea după NTA, RA;
- ✓ Diagnostic afecțiunii îmbinate;

- **Dezavantaje**

- ✓ Metodă informativă numai în perioada postoperatorie precoce (4-6 săptăm.);
- ✓ Nu este specifică și sensibilă p/o tardiv;
- ✓ Nu este specifică în RA tardiv și refracter la tratament;
- ✓ Nu este specifică și sensibilă în alte afecțiuni, inclusiv cele cronice.

În rinichiul transplantat poate să se dezvolte un spectru larg de procese patologice. În prezent cea mai acceptată clasificare a modificărilor patologice la nivelul rinichiului transplantat a fost elaborată într-un orașel canadian Banff. Această clasificare este în proces continuu de perfecționare.

Histopatologia Transplantului Renal

(I) Criteriile de diagnostic pentru biopsii

- **Norma;**
- **Rejet hiperacut;**
- **Schimbări de "hotar" (borderline changes - "very mild acute rejection");**
- **Rejet acut:**
 - ✓ Gradul I: minimal (infiltrare interstițiu > 25%, tubulită moderată- > 4 cel/tub sau 10 cel.tubulare);
 - ✓ Gradul II: moderat (infiltrare interstițiu semnificativă, tubulită severă - > 10 cel/tub și/sau arteriită intimă minimă sau moderată;
 - ✓ Gradul III: sever (arteriită intimă severă și/sau arteriită transmurală cu fibrinoid/necroză media.
- **Infarct sau hemoragie interstițială recentă;**
- **Nefropatie cronică transplant:**
 - ✓ Gradul I: fibroză interstițială și atrofie tubulară minimală;
 - ✓ Gradul II: fibroză interstițială și atrofie tubulară moderată;
 - ✓ Gradul III: fibroză interstițială și atrofie tubulară severă.

(II) Alte schimbări neconsiderate ca rejet

- Modificări limfoproliferative post-transplant (infiltrare plasmacitoidă atipică la nivelul interstițiului, tubilor, vaselor, glomerulilor);
- Schimbări nonspecifice (inflamație interstițială fără tubulită; infiltrate nodulare, perivasculare);
- Necroză Tubulară Acută (necroză celule, edem, regenerare, edem interstițial);
- Nefrită interstițială acută (neutrofilă, eozinofilă, etc.);
- Nefrotoxicitate Cyclosporinică:
 - ✓ tubi – vacuolizare izometrică, incluziune eozinofilică, microcalcificări;
 - ✓ vase – hialinoză nodulară arterială, microangiopatie trombotică, ocluzie artere;
 - ✓ interstițiu – fibroză striată (vărgată);
 - ✓ glomeruli – colaps ischemic sau scleroză, hiperplasia aparat juxtamedular.
- Afectare subcapsulară chirurgicală;
- Afectare acută endotelială pretransplant;
- Papilită necrotică;
- Glomerulonefrită de novo;
- Recurența maladiilor (glomerulonefrită, diabet, etc.);
- Maladii preexistente (nefroscleroză, nefrite);
- Altele (tromboză vase, infecție virală, CMV, obstrucție, reflux, limfocel, urinom).

**Diagnosticul patologiei transplantului renal
(rejet acut, schimbări de hotar și toxicitatea ciclosporinei)**

Codificare	Gradare	Descriere
g	0, 1, 2, 3	Glomerulită: absentă, minimă, moderată, severă; (g3 - celule mononucleare în capilare glomerul)
i	0, 1, 2, 3	Infiltrare celule mononucleare în interstițiu: absentă, minimă, moderată, severă (i3 >50% parenchimă inflamație)
t	0, 1, 2, 3	Tubulită: absentă, minimă, moderată, severă (t3 > 10 celule mononucleare per tub sau 10 celule tubulare cu tubulită severă)
v	0, 1, 2, 3	Arteriită intimă absentă, minimă, moderată, severă (v3 - arteriită severă intimă și/sau arteriită transmurală și/sau hemoragii, infarct recent)
ah	0, 1, 2, 3	Hialinoză nodulară arterei aferente cu îngroșare: absentă, minimă, moderată, severă-NCyA (ah3 - îngroșare severă PAS-pozitivă)

Tabelul 83

Nefropatie cronică de transplant

Codificare	Gradare	Descriere
cg	0, 1, 2, 3	Glomerulopatie cronică: absentă, minimă, moderată, severă
ci	0, 1, 2, 3	Fibroză interstițială: absentă, minimă, moderată, severă, deseori cu inflamație celule mononucleare
ct	0, 1, 2, 3	Atrofie tubulară, dispariție tubi: absentă, minimă, moderată, severă
cv	0, 1, 2, 3	Îngroșare fibroasă intimă, deseori cu fragmentare elastica: absentă, minimă, moderată, severă (cv3 - ocluzie completă; cg + cv indică rejet cronic)

Implicațiile morfolopatologice privind evaluarea prognostică a pacientului:

- Endarterita este asociată cu un prognostic mai defavorizat în comparație cu leziunile tubulointerstițiale în rejetale celular acut. De asemenea, cazuri cu endarteriită răspund mai rău la tratamentul steroid decât tipurile I și III;
- Rejetale acut umoral este asociat cu prognosticul mai defavorizat în comparație cu rejetale acut celular;
- Prezența difuză a C4d în biopatul studiat evident umbrește prognosticul pacientului.

Frecvent, chiar după o biopsie și cercetare morfologică reușită a biopatului este dificil de stabilit diagnosticul de „rejet cronic” din cauza prezentării histologice asemănătoare a rejetale cronic, nefropatiei cronice, provocate de toxicitatea inhibitorilor calcineurinei, modificărilor vasculare, secundare HTA și modificărilor patologice provocate de pielonefrita cronică/reflux. Pentru caracteristica acestor modificări cronice, care sunt puțin specifice Banff a propus termenul nefropatie cronică/ sclerozantă a transplantului (chronic/ sclerosing allograft nephropathy). Nefropatie cronică a transplantului nu înlocuiește entitățile nosologice sus-menționate, dacă sunt prezente semnele histologice specifice pentru ele. Semnele histologice considerate specifice rejetale cronic de transplant sunt:

- Fibroza intimei vasculare, asociată cu infiltrat inflamator (microscopia optică);
- Dedublarea membranei bazale glomerulare (microscopia optică);
- Prezența Cd4 la nivelul capilarelor peritubulare (microscopia optică + imunofluorescență);
- Dispariția fenestrării epiteliale (microscopia electronică).

Clasificarea rejetului cronic de transplant renal (National Institute of Health):

- Prezența anticorpilor specifice pentru antigenii donatorului în serul recipientului;
- Prezența Cd4 la nivelul capilarelor peritubulare, dar fără leziuni determinate cu ajutorul simplei microscopii optice (fără imunofluorescență) și fără deteriorare a funcției grefonului;
- Prezența modificărilor patologice, determinate cu ajutorul microscopiei optice;
- Rejetul cronic clinic manifest (tendința spre proteinurie și azotemie, care progresează în dinamică).

Experiența proprie în biopsia transplantului

- **Biopsia prin aspirație cu ac fin (FNAB): pacienți – 78, biopsii – 182 (anii 1991-1999);**
- **Diagnostic - 250 epizoade, nr /%:**
 - ✓ Necroză tubulară acută (NTA) – 113/ 45,4%;
 - ✓ Rejet acut (RA) – 55/ 21,8%;
 - ✓ Regenerare după NTA – 28/ 11,2%;
 - ✓ Stare după tratarea RA – 9/ 3,4%;
 - ✓ Nefrotoxicitate Cyclosporinei A – 30/ 12%;
 - ✓ Infecție (bacteriană, virotică) – 7/ 2,8%;
 - ✓ Normă – 4/ 1,7%;
 - ✓ Rezultat negativ – 4/ 1,7%.
- **Diagnostic - afecțiuni combinate (31,1%):**
 - ✓ RA + NTA - 14,8%;
 - ✓ RA + NCyA - 7,8%;
 - ✓ RA + infecție - 3,9%;
 - ✓ NTA + NCyA - 2,3%;
 - ✓ RA + NTA + NCyA - 2,3%.
- **Incidența complicațiilor după biopsia transplantului renal;**
- FNAB (182 de cazuri):
 - ✓ hematurie – 6 cazuri;
 - ✓ tranzitorii – 4 cazuri;
 - ✓ macrohematurie – 1 caz.
 - ✓ macrohematurie cu cheaguri, oligurie 6 ore, rezolvată conservativ – 1 caz.
- Biopsie prin puncție (65 de cazuri);
 - ✓ complicații – 3 cazuri;
 - ✓ hematurie moderată tranzitorie – 2 cazuri;
 - ✓ hemoragie pararenală (afectare vasului la nivelul peritoneului, rezolvată prin intervenție chirurgicală) – 1 caz.

12. Examenul clinic și monitorizarea posttransplant

12.1. Principiile examenului clinic și monitorizării pacientului posttransplant renal

- Pacientul este monitorizat începând de la perioada preoperatorie, intraoperatoriu, imediat postoperatoriu și în continuare zilnic în timpul aflării în clinică;
- După externare, funcția transplantului renal se apreciază de două ori pe săptămână timp de o lună, apoi săptămânal în luna următoare, iar în continuare cel puțin lunar până la sfârșitul primului an după transplant renal. În continuare se recomandă evaluare funcției transplantului cel puțin o dată în 3-6 luni pe viață;
- Evaluarea mai aprofundată, cu aplicarea metodelor instrumentale și de laborator (*mai detaliat sunt prezentate în subcapitolul 12.3.*) se recomandă pretransplant, în primele zile posttransplant, înainte de externare, la 3, 6 și 12 luni pe parcursul primului an după transplantul renal. Apoi – o dată în 6-12 luni (sau mai des, ținând cont de funcția transplantului) pe viață.

Alterarea funcției transplantului sau dezvoltarea complicațiilor fundamentează o evaluare aprofundată clinică, instrumentală și de laborator a pacientului;

- Fiecare evaluare a pacientului cuprinde scurt istoric medical și evoluția posttransplant renal, examenul fizic cu cercetarea detaliată a tuturor organelor și sistemelor cu scopul depistării precoce a eventualelor complicații renale și extrarenale;
- Reieșind din evaluarea clinico-paraclinică sunt ajustate regimul și dieta pacientului, tratamentul imunosupresiv, antihipertensiv, hipolipemiant, antianemic etc.;
- Suplimentar sunt supravegheați pacienții care necesită monitorizarea continuă a concentrației medicamentelor imunosupresorii în sânge, din grupurile de risc sporit (ex. vârstnici, copii, gravide, pacienții sub imunosupresie severă, bolnavii cu infecții virale cronice).

12.2. Complicațiile transplantului renal

Funcționarea întârziată a grefei:

Menținerea mai mult de 1 săptămână posttransplant a unui nivel al creatininei serice de peste 4 mg% (> 360 μmol/l). Cauzele sunt multiple:

- **Necroza tubulară acută** reprezintă cauza cea mai frecventă de funcționare întârziată a grefei. Riscul NTA este sporit (NTA) depinde de o serie de factori legați de donator (vârsta, cauza morții cerebrale, patologia asociată), de pregătirea donatorului, de recoltarea și prezervarea organului, starea primitorului de transplant;
- Tratamentul necrozei tubulare acute posttransplant include:
 1. NTA uneori poate fi prevenit în urma tratamentului de inducție a toleranței imunologice. În special eficienți sunt anticorpții anti-ICAM-1;
 2. Efectul profilactic are administrarea preoperatorie a blocanților canalelor de calciu;
 3. Administrarea de diuretice de ansă (furosemid > 1-2 mg/kg i.v.) în caz de hipervolemie;
 4. Evitarea administrării imunosupresivelor cu efect vasoconstrictiv (inhibitorii calcineurinei);
 5. Efectul pozitiv al dopaminei în doze 1-5 μg/kg/min („doze renale”), analogilor de prostaglandină E și factorului natriuretic nu este confirmat de studii efectuate.
- **Rejetul hiperacut** se dezvoltă imediat după transplantare și condiționează pierdere ireversibilă a transplantului. Pacienții sunt oligoanurici, prezintă febră și sensibilitate a grefei, lipsa funcției lui la scintigrafia dinamică;

- **Rejetul acut accelerat** este provocat de factorii umorali și se dezvoltă în primele zile după transplant. Testul cross-match negativ practic exclude probabilitatea dezvoltării rejetului hiperacut și acut accelerat;
- **Rejetul acut precoce** mediat celular poate fi detectat la sfârșitul primei săptămâni de la transplantare, mai frecvent fiind diagnosticat mai târziu.
- **Complicațiile vasculare precoce** includ trombozele arteriale sau venoase și condiționează în majoritatea cazurilor pierderea definitivă a transplantului. Sunt mai frecvente la pacienții cu stări de hipercoagulabilitate sau vasculite de sistem. Clinic, se caracterizează printr-o dezvoltare bruscă a oligoanuriei și evoluție rapidă spre uremie, fiind asociate cu durere la nivelul grefei, precum și cu creșterea lui în dimensiuni. Sunt caracteristice trombocitopenie prin consum, hiperpotasiemie și majorarea nivelului de LDH. Diagnosticul este confirmat cu ajutorul investigației Doppler și scintigrafiei renale dinamice;
- **Complicațiile urologice precoce** la această etapă evolutivă includ obstrucțiile sau fistulele urinare de la ureterocistostomie sau ca urmare a necrozelor de ureter. Manifestările clinice cuprind funcția redusă a transplantului, durere în vecinătatea grefei și creșterea eliminărilor din plaga operatorie. Diagnosticul de fistulă urinară este suspiciat în prezența colecțiilor perinefretice sau drenajului persistent.

Disfuncția acută a grefei (de obicei în primele 2-3 luni după transplant renal)

- **Rejetul acut** reprezintă o afecțiune inflamatorie sistemică, implicând atât imunitatea celulară, cât și pe cea umorală. RA se manifestă clinic prin febră, frisoane, artralгии; reducerea diurezei, dureri sau sensibilitate la nivelul grefei, creșterea durtății acesteia, iar paraclinic prin retenție azotată acută (similar IRA);
- **Riscul rejetului depinde de:**
 1. Antigenii grupelor sanguine;
 2. Antigenii HLA;
 3. Sensibilizarea precedentă cu antigeni, similari antigenilor donatorului,
 4. Efectuarea transplantului renal în antecedente,
 5. Durata păstrării grefonului înainte de transplant (timpul ischemiei rece și calde).
- **Rejet acut** (incidența 40-50%) se dezvoltă pe parcursul primelor săptămâni după transplant, însă riscul este quasiconstant în caz de un tratament imunosupresor deficitar. Din punct de vedere patogenetic rejetul acut reprezintă un răspuns imunopatologic mediat celular, fiind asociat și cu o reacție vasculară (tromboze multiple în consecința sindromului local de coagulare disimnată) în cazuri mai grave. Evoluția poate fi intermitentă în pusee acute repetate. Tabloul clinic cuprinde durere în proiecția transplantului, febră, deteriorarea funcției renale, modificările în analiza generală de urină (proteinurie, hematurie). Ecografic, se determină diminuarea fluxului sangvin prin transplant, creșterea indicelui pulsatil și de rezistență.
- **Insuficiența renală acută** poate fi prerenală, renală și postrenală, fiind cauzată de același factori ca și în alte grupuri de pacienți. Manifestările clinice și tratamentul recomandat nu sunt specifice;
- **Infecția citomegalovirotică** se poate manifesta similar cu rejetul acut, iar pentru confirmare solicită un studiu serologic sau efectuarea PCR pentru ADN viral. De cele mai dese ori se dezvoltă în caz de transplant al organului de la donator seropozitiv pacientului seronegativ.
- **Nefrotoxicitatea acută** poate fi indusă de Ciclosporina A sau Tacrolimus prin vasoconstricție renală reversibilă, care este dependentă de doză și se produce predominant la nivelul arteriolei

afere. Manifestările clinice inițiale corespund IRA prerenale cu potențial de asociere a IRA renale în caz de continuare a tratamentului imunosupresor în doze precedente. Toxicitatea la ciclosporină este în majoritatea cazurilor reversibilă timp de 24-48 de ore de la reducerea dozei. Nefrotoxicitatea, indusă de tacrolimus de obicei este ireversibilă.

Complicațiile legate cu intervenția chirurgicală de transplant renal:

- Fistule urinare;
- Stenoze ureterale;
- Tromboză arterială și/ sau venoasă;
- Stenoze de arteră renală;
- Limfocele;
- Urocele sau ureterocele.

Disfuncția tardivă a grefei (> 1 an după transplantul renal) poate fi cauzată de:

- Rejet acut, rejet cronic, HTA, imunosupresie insuficientă, toxicitatea medicamentoasă, recurența maladiei de bază, dezvoltarea unei nefropatii de novo, infecția citomegalovirotică, obstrucție infrarenală, incongruența între dimensiunile relativ mici ale rinichiului și pacientului.
- **Rejetul cronic** reprezintă o insuficiență renală progresivă lentă determinată de factori imunologici, care se dezvoltă la distanța în medie peste 2-5 ani după implantarea grefei renale. Pacienții se tratează similar cu BCR, cu particularități generate de ajustarea regimului de imunosupresie. Rejetul cronic este una din componentele disfuncției cronice de grefon. Rejetul cronic reprezintă cauza cea mai frecventă de eșec al transplantului renal. Evoluția rejetului cronic este progredientă cu pierderea treptată progresivă a funcției rinichiului transplantat.

Complicațiile de bază ale tratamentului imunosupresor:

- Infecțiile comunitare/ nosocomiale (bacteriene, infecțiile cronice virale hepatice B și C) și oportunistice (herpes zoster, herpes simplex, cytomegalovirus, Epstein-Barr, fungice, protozoice) (*toate imunosupresoarele*);
 - ✓ **Infecțiile din prima lună posttransplant:**
 - Infecții ale recipientului anterioare transplantului tratate incorect sau netratate fără afectare inițială a transplantului;
 - Infecții ale donatorului anterioare transplantului: sepsis nedignosticat la donatorul de transplant sau transmiterea unei infecții localizate în organul transplantat. Sunt asociate cu riscul înalt de supurație a plăgii postoperatorii și dezvoltarea rapidă a complicațiilor septice;
 - Infecțiile bacteriene sau fungice din cauza contaminării intra- sau postoperatorii a plăgii (nerespectarea regulilor de aseptică/ antiseptică) sau infecțiile pulmonare. Aceste infecții sunt cauzate de aceleași tulpine bacteriene, ca și la pacienți fără imunodepresie.
 - **Rol preventiv** au un examen amănunțit al recipientului și donatroului de transplant pretransplant, administrarea tratamentului antibacterian profilactic recipientului și respectarea regulilor stricte de asepsie/antisepsie în timpul intervenției chirurgicale.
 - ✓ **Infecțiile peste 1-6 luni posttransplant:**
 - Evoluția trenantă a infecțiilor din prima lună, susținută de probleme urologice coexistente sau survenite *post hoc*;

- Reactivarea unei infecții virale cronice (mai frecvent) sau infecție virală primară (infecția citomegalovirotică, infecțiile cronice virale hepatice B sau C, infecțiile cu virusul Epstein-Barr, virusul herpes, herpes zoster).
- Infecții cu germeni oportuniști ca *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus spp.*, *Nocardia spp.*, *Toxoplasma gondii*, fungi. Aceste infecții sunt secundare unei imunosupresiei excesive;
- **Profilaxia** constă în tratamentul adecvat al infecțiilor din prima lună după transplant renal, ajustarea individualizată a regimului de imunosupresie și administrarea tratamentului preventiv anticitomegalovirotic (ex. Ganciclovir, Aciclovir, Valganciclovir) și împotriva infecțiilor oportunistice (doze mici de Trimethoprim – Sulfamethoxazol).

✓ **Infecțiile peste 6 luni de la transplant:**

- Pacienții cu grefa funcțională și regimul optim de imunosupresie fără infecții virale cronice (70-80% din pacienți). Riscul dezvoltării și eventualul spectru bacterian sunt similare populației generale;
- Pacienții cu grefa funcțională și regimul optim de imunosupresie cu infecții virale cronice (10-20% din pacienți). Aceste infecții în lipsa tratamentului corespunzător contribuie la dezvoltarea complicațiilor renale (ex. infecția citomegalovirotică) sau extrarenale (ex. afectarea ficatului în infecțiile cronice virale hepatice). De asemenea, în această grupă de pacienți este mult crescut riscul neoplaziilor: carcinom hepatocelular (infecțiile virale cronice hepatice) și dereglările limfoproliferative cauzate de infecția cu virusul Epstein-Barr;
- Grupa pacienților cu deficitul funcției transplantului și administrarea imunosupresivelor în doze înalte (≈ 10% din pacienți) sunt supuși unui risc sporit de infecții oportunistice. Pentru acești pacienți se recomandă continuarea profilaxiei cu trimethoprim-sulfamethoxazol și prevenirea infecțiilor fungice prin administrarea fluconazolului.
- Supresia măduvei roșii cu dezvoltarea anemiei, leucopeniei și/ sau trombocitopeniei (*medicația citostatică, mai des Azatioprină și Micofenolat mofetil*);
- Dezvoltarea dereglărilor limfoproliferative (*medicația citostatică*);
- Mortalitatea cardiovasculară crescută, cauzată de HTA, obezitate, dislipidemiile și CPI cu complicațiile lor sistemice (*prednisolon*);
- Diabet zaharat *de novo* (*prednisolon, tacrolimus*);
- Osteoporoza și fracturile patologice (*prednisolon*);
- Nefrototoxicitatea (*inhibitorile calcineurinei, Rapamicină, Ortoclone*) cu dezvoltarea disfuncției cronice a transplantului;
- Hepatotoxicitatea (*Azatioprină, Ciclofosfamidă*).

Alte complicații, care se dezvoltă mai rar sau sunt mai puțin importante, cuprind:

- Hirsutismul;
- Alopecia;
- Tremorul;
- Dereglările gastrointestinale;
- Depresia (rar psihoze);

Astfel de complicații deseori sunt temporare și dispar la ajustarea dozelor de preparate imunosupresoare.

12.3. Examinările instrumentale și de laborator la pacienți cu transplant renal

Rezultatele patologice ale examinărilor instrumentale și de laborator la pacienți după transplant renal pot fi consecința:

- Complicațiilor din partea transplantului renal;
- Manifestărilor maladiei de bază;
- Influenței maladiilor asociate.

Biopsia transplantului reprezintă standardul de aur pentru evaluarea modificărilor patologice. Valoarea practică și interpretarea ei sunt discutate în subcapitolul „Morfopatologie”.

Analizele de laborator se efectuează pre- și posttransplant, repetat la necesitate în timpul spitalizării, înainte de externare, la orice altă spitalizare, în fiecare lună până la 3 luni, apoi o dată în 3 luni până la un an, apoi o dată în 6 luni sau mai des, conform tabloului clinic și complicațiilor eventuale survenite.

Analiza generală de urină

- Sedimentul urinar se utilizează pentru precizarea diagnosticului de ITU, diagnosticarea rejetului cronic sau acut, recidiva sau apariția unei nefropatii de novo. Sunt monitorizate astfel de semne ca leucociturie, hematurie, cilindri granuloși, leucocitari, eritocitari, ceroși, lipidici, cristaluria. De asemenea, sunt studiate și modificările biochimice în urină, inclusiv cercetarea amilazei, corpurilor cetonică, glicozurie și urobilinuria în grupurile respective de risc.

Proba Neciporenko

- Cuantificarea hematiilor, leucocitelor și cilindrilor în urina, este mai corectă și reproductibilă, decât simplul sumar de urină.

Proteinuria nictemerală

- Proteinuria masivă ≥ 3 g/zi (+ lipidurie) (sindromul nefrotic); proteinuria 1 - 3 g/zi (mai des în glomerulonefrite); proteinuria < 1 g/zi (majoritatea cazurilor de IRC avansată).

Filtrația glomerulară

- Se determină în baza clearance-ului de proteină și de uree. Oferă posibilitate de determinare a gradului de afectare al funcției de filtrație (în prezența diurezei nictemurale cel puțin 500 ml). Este importantă în evaluarea caracterului adecvat/ neadecvat al dializei.

Proba Zimnițki

- Permite compararea volumului de diureză diurnă și nocturnă (depistare obiectivă a nicturiei), precum și stabilirea valorilor de densitate relativă a urinei pe parcursul zilei;
- Ajută în evaluare a gradului de afectare funcției tubulare în cadrul nefropatiei.

Analiza generală a sângelui

- Interpretarea analizei generale a sângelui este guvernată conform regulilor generale. Importantă este menționarea eozinofiliei (stări alergice, inclusiv nefrita interstițială postmedicamentoasă), leucocitozei, în special cu deviere spre stânga (infecțiile bacteriene acute sau în acutizare, rejetul acut de transplant), celulele plasmatică și granulația toxică (intoxicație severă, sepsis), limfocitoza, monocitoza (infecții virale acute sau cronice în acutizare, tuberculoză), celulele blastice (stările patologice limfoproliferative). Creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor se

determină în diferite procese inflamatorii, tumorale sau necrotice, inclusiv rejetul acut de transplant.

Examinări biochimice ale sângelui

- Minimumul de investigații biochimice include creatinina, ureea (evaluarea funcției transplantului), sodiul, potasiul, calciul (total și ionizat) (gradul dezechilibrului electrolitic), bilirubina (directă, indirectă, totală), fosfataza alcalină, ALT, AST (leziunile hepato-biliare), amilaza, lipaza (pancreatită).
- Lipidograma (inclusiv trigliceridele, colesterolul total, colesterolul-LDL, -VLDL, -HDL) se aplică pentru evaluarea dislipidemiilor și riscului cardiovascular;
- Glicemia, inclusiv profilul glicemic și hemoglobină glicozilată la necesitate, sunt importante pentru monitorizarea evoluției diabetului zaharat;
- Creatinfosfokinaza (inclusiv fracțiile MM, MB și BB), troponina cardiacă, LDH, GGTP, acidul uric, fierul precum și alți indici biochimici se recomandă în funcție de complicație instaurată .

Examinările imunologice sunt efectuate înainte și după transplant renal, în continuare se recomandă repetarea lor o dată pe an

- Cercetarea imunologică, specifică pentru evaluarea candidatului pentru transplant și donatorului de transplant sunt discutate în *subcapitolul 7*;
- Determinarea HbsAg, anti-HbsAg (HBV), anti-HCV, anti-HbC IgG+M, anti-HDV sunt predestinate monitorizării eventualei patologii hepatice asociate;
- Analiza SIDA și examinarea MRS pentru lues fac parte din conduita de rutină;
- Factorul Rezus și grupa de sânge AB0 sunt necesare pentru efectuarea transfuziilor din componentele de sânge;
- Proteinogramă desfășurată se utilizează pentru evaluarea severității și caracterului procesului patologic;
- Complexele imune circulante, populațiile limfocitare, determinate cu anticorpii monoclonali, IgG, IgM, IgA, IgE în sânge, activitatea hemolitică a complementului (CH-50), ASL-O, ASG, factorul reumatoid, acizi sialici, PCR, LE celule, anti-ADN (uni- și dublucatenar), cANCA, pANCA și alte cercetări sunt recomandate pentru precizarea diagnosticului etiologic și evoluției maladiei de sistem. Se efectuează după consultația reumatologului.

Coagulograma

- Obligatoriu: protrombină (este recomandat INR), timpul coagulării, fibrinogenul. Se efectuează pre- și postoperatoriu, la necesitate fiind repetate. În continuare sunt testate o dată în 6-12 luni;
- Facultativ (se efectuează la necesitate): activitatea fibrinolitică, TCR, timpul trombinic, testul cu sulfat de protamină/etanol/determinare directă a produselor de degradare a fibrinogenului (diagnosticul sindromului CID);
- La pacienți cu patologie cardiovasculară monitorizarea parametrilor coagulogramei se efectuează conform recomandărilor privind maladia în cauză.

Determinarea echilibrului acido-bazic

- Este recomandată pacienților care se află în SATI și în caz de avansare a BCR pe transplant;
- Necesitățile de compensare a dereglărilor metabolice;
- Acidoza cu $pH \leq 7,2$ poate servi indicație pentru aplicarea procedurilor de substituție a funcției renale de urgență;

Oxigenarea sângelui și lactatul seric

- Sunt obligatorii în șoc, indiferent de etiologia lui, deoarece caracterizează nivelul de perfuzie tisulară. Se efectuează și se monitorizează în SATI.

Examinările culturale

- Urocultura, hemocultura, însămânțarea din alte țesuturi și lichide biologice pentru depistarea infecțiilor primare și secundare. Se efectuează cu o determinare obligatorie a antibiogramei. Suplimentar la examinările clasice bacteriologice și bacterioscopice, se recomandă cercetarea prezenței și activității infecțiilor cronice virale (anticorpi și PCR) (citomegalovirus, herpesvirus, virusul Epstein-Barr), infecțiilor fungice și altor germeni, caracteristice pentru infecțiile oportunistice;
- La necesitate (după consultația specialiștilor respectivi) se efectuează: helminții în mase fecale, BK prin flotație și prin PCR, cercetarea disbacteriozei intestinale, evaluarea disbacteriozei vaginale, alte examinări culturale și microscopice (ex. plasmodium malariae, iersinioză etc.).

Electrocardiografia

- Se efectuează pre- și postoperatoriu, înainte de externare (eventual cu implicarea probelor cu efort fizic sau testelor farmacologice). În continuare se efectuează o dată în 6-12 luni sau în caz de suspiciune clinică la dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare;
- Diagnosticarea complicațiilor cardiovasculare la pacient după transplant renal: infarctul miocardic acut, cardiopatia ischemică, disritmiile.

Radiografia/ fluorografia toracică

- Se efectuează pre- și postoperatoriu, înainte de externare. În continuare se efectuează o dată în 6-12 luni sau în caz de suspiciune clinică la dezvoltarea complicațiilor cardiorespiratorii;
- Este importantă pentru diagnosticarea complicațiilor cardiace și respiratorii: pericarditei, miocarditei, efuziunilor pleurale, pneumoniilor comunitare, nosocomiale, provocate de germeni oportuniști și dezvoltate în perioada postoperatorie, hemoragiei pulmonare, embolismului pulmonar.

Ultrasonografia

Se efectuează pre- și posttransplant, fiind repetată săptămânal (sau mai frecvent) în prima lună, apoi lunar până la 3-6 luni, apoi o dată în 3 luni (până la 1-2 ani în funcție de starea pacientului). Poate fi recomandată de urgență pentru a evalua complicațiile posibile ale transplantului renal

Aplicațiile ultrasonografiei în transplantologia renală nu se limitează la evaluarea pacientului după transplant renal. Această metodă găsește o aplicare în cadrul pregătirii donatorilor eventuali pentru transplant renal. Sunt evaluate structura, dimensiunile, vascularizația rinichilor, excluse afectarea renală, precum și patologiile concomitente.

Principiile generale de evaluare a rinichiului transplatat cuprind:

- Determinarea particularităților intervenției chirurgicale efectuate, în special, determinarea numărului de anastomoze vasculare efectuate cu cercetarea atentă a locului anastomozei;
- Examinarea fluxului sangvin până la capsula renală pentru a exclude eventualele stenoze și anevrisme;
- Aprecierea dinamică a dimensiunilor rinichiului și structurii parenchimului. Dimensiunile renale se apreciază în proiecție sagitală cu fixarea celor maxime. Pentru evitarea subestimării

dimensiunilor transplantului se recomandă efectuarea baleiajului în aceeași proiecție. De asemenea, este monitorizată și starea sistemului calice-bazinet;

- În baza datelor examenului ultrasonografic se recomandă calcularea volumului renal după formula $\frac{1}{2} \times$ (lungime \times grosime \times lățime), cu aprecierea lui în dinamică, având drept scop diferențierea hipertrofiei funcționale de rețetul acut de transplant renal.
- Compresiunea excesivă a rinichiului cu transductorul în timpul investigației poate distorsiona tabloul imagistic de irigare renală.
- După transplantare, organismul pacientului, precum și rinichiul transplantat suportă un număr de **modificări adaptive**:
 - ✓ Evoluția normală a transplantului renal include o hipertrofie funcțională. Hipertrofia funcțională este în medie 15% din volumul inițial la sfârșitul săptămânii a doua și 30% din volum la sfârșitul săptămânii a treia;
 - ✓ Cortexul renal apare mai gros în raport cu stratul medular;
 - ✓ Este caracteristică diminuarea ecogenității parenchimului renal, fapt ce condiționează o vizualizare bună a piramidelor renale;
 - ✓ Poate fi depistată o dilatație ușoară și hipotonia sistemului calice-bazinet, secundară insuficienței funcționale a transplantului în urma stresului operator. La distanță de 1-2 săptămâni, în caz de evoluție pozitivă, dimensiunile aparatului pielocaliceal revin la cele normale. Pentru o apreciere corectă dinamică ulterioară, astfel de modificări trebuie să fie documentate: dimensiunile sistemului pielocaliceal trebuie să fie măsurate în două proiecții perpendiculare, iar imaginea rinichiului transplantat – memorizată sau fotografiată;
 - ✓ Restabilirea completă a fluxului sangvin în sistemul vascular al transplantului renal are loc timp de 1-2 săptămâni. Pe parcursul primelor zile indicele de rezistență deseori atinge 0,9-1,0, dar suportă o tendință clară spre diminuare spre sfârșitul primei săptămâni. La sfârșitul săptămânii a doua valorile indicelui de rezistență trebuie să fie $\leq 0,9$.

Depistarea rețetului de transplant renal în aprecierea complexă a hemodinamicii renale din punct de vedere istoric se referă la începuturile aplicării practice a dopplerografiei vaselor renale.

- **Criza de rețet acut de transplant renal** reprezintă un proces imuno-inflamator, care condiționează dezvoltarea edemului tisular difuz la nivelul rinichiului afectat;
 - ✓ Ecoscopic rinichiul se majorează în dimensiuni cu $\geq 20\%$ în comparație cu valorile hipertrofiei funcționale. Stratul cortical poate avea o ecogenitate sporită sau micșorată, cu ștergerea diferențierii cortico-medulare, piramidele renale se majorează în dimensiuni – fapt constatat atunci când dimensiunile lor depășesc grosimea stratului cortical adiacent;
 - ✓ După administrarea diureticelor în proba acută piramidele se mai majorează în dimensiuni cu involuție timp de 24 de ore. Secundar poate să dezvolte dilatarea sistemului calice-bazinet. Ecogenitatea sinusului renal central este diminuată și ultimul apare distorsionat;
 - ✓ La circa 60% din pacienți se determină colecții lichidiene perirenale sub formă de crescent;
- Într-un studiu recent sensibilitatea și specificitatea ridicate în confirmare ecografică a rețetului acut de transplant sub tratamentul de susținere cu prednisolon, azatioprină și ciclosporină au demonstrat următorii indici:
 - ✓ Volumul renal $\geq 270 \text{ cm}^3$;
 - ✓ Indicele de rezistență a arterei renale $\geq 0,87$. Însă, creșterea indicelui de rezistență este caracteristică numai pentru cazuri cu o evoluție gravă a rețetului de transplant. În formele medii și ușoare acest indice rămâne neschimbat sau uneori chiar se micșorează. Se

efectuează diagnosticul diferențial cu ischemia postoperatorie, cu necroza tubulară acută și cu uropatia obstructivă.

- ✓ Sporirea vitezei fluxului sangvin în vena renală secundară șuntării parțiale a sângelui arterial;
- ✓ Rejetul renal poate să se manifeste prin ruptura transplantului, care se apreciază cu certitudinea când este ≥ 2 cm.
- ✓ Rejetul acut de transplant renal trebuie să fie diferențiat cu necroza tubulară acută, tromboza venei renale, stenoza și ocluzia arterei renale.
- **Limfocелеle** reprezintă o altă complicație a transplantului renal. Cel mai frecvent limfocелеle se localizează între polul inferior al transplantului și vezica urinară. Ultrasonografic, se determină un chist cu conținut anecogen.
- **Obstrucția căilor urinare** se constată în baza dilatației progresive a sistemului calice-bazinet, precum și de reflux urinar la diferite nivele, fixat cu ajutorul investigației dopplerografice speciale. Drenarea căilor urinare în caz de obstrucție clinic semnificativă susținută, de asemenea, poate fi efectuată sub controlul ultrasonografic.
- **Rejetul cronic** nu are manifestări ecografice patognomonice. Dimensiunile renale deseori sunt normale, uneori cu o tendiță ușoară spre micșorare. Poate crește semnificativ ecogenitatea stratului cortical. Pentru o apreciere corectă a nivelului de irigare a transplantului este necesar de combinat mai mulți parametri dopplerografici, din care fiecare are o sensibilitate relativ joasă, iar specificitate înaltă în determinarea acestei complicații a transplantului renal. Pot fi luate în considerare următoarele valori ale indicilor dopplerografici: indicele de rezistență $\geq 0,75$, scăderea vitezelor sistolice și diastolice arteriale maxime și apariția fluxului diastolic invers. Dereglările caracteristice pentru rejetul cronic pot fi mai corect apreciate cu ajutorul analizei fluxului sangvin prin arterele interlobulare (cartare doppler). Studiul multiplanar al vaselor intrarenale oferă o posibilitate de diferențiere a sclerozării parenchimului renal în urma rejetului cronic (mozaicismul regiunilor cu irigare normală și scăzută a țesutului renal), stenozei arterei renale (diminuarea globală a fluxului sangvin renal) și tromboza anastomozei asociată cu arterele accesorii patente ale transplantului.
- **Formarea fistulei arterio-venoase renale** se manifestă prin mozaicismul tabloului dopplerografic în regiunea nemijlocit adiacentă fistulei, care este datorat vibrației țesuturilor juxtapuse sub influența fluxului arterio-venos de viteză înaltă. Artera se caracterizează prin indicele de rezistență jos și fluxul sangvin rapid, iar vena implicată are un flux turbulent pulsatil.
- **Stenoza arterei transplantului renal** se manifestă prin viteza sistolică arterială maximă $\geq 1,5-2$ m/sec, turbulența poststenotică, scăderea rezistenței în arterele renale mai mici și dopplerograma de tip "tardus parvus", raportul dintre vitezele maxime arteriale sistolice la nivelul arterei renale *vis-à-vis* de artera iliacă adiacentă ≥ 2 , indicele de rezistență la nivelul arterelor intrarenale $\leq 0,55$. Stenoza în majoritatea cazurilor se dezvoltă distal de la locul anastomozei. Modificările dopplerografice similare pot fi determinate în torsiunea vaselor hilului renal, care se diferențiază prin prezența "semnului umbilicării". Cartarea Doppler color este eficientă în calitate de metodă screening, iar IRM poate fi solicitată numai pentru evaluarea eventualei cauze a stenozei.

Abordarea sistemică a aplicărilor examenului ultrasonografic la pacienții după transplant renal este prezentată în tabelul 84.

Aplicările ultrasonografiei la pacienții după transplant renal

Modalitate de cercetare	Indicații	Scopul	Acțiuni recomandate
Ultrasonografia renală	Se efectuează săptămânal (o lună după transplant), apoi o dată în 3 luni (un an după transplant), apoi o dată în 6 luni	Evaluarea dinamică a modificărilor adaptive în transplant renal, precum și depistarea precoce a complicațiilor transplantului renal (ex. rețet cronic)	Ajustarea managementului pacientului în funcție de modificările ultrasonografice determinate
Ultrasonografia renală de urgență	Suspecție la rețet de transplant, trauma transplantului	Diagnosticul pozitiv și diferențial al rețetului acut de transplant, stenozei sau ocluziei a. renale, trombozei v. renale	Instituirea tratamentului imunosupresiv activ sau înlăturarea transplantului (ex. posttraumatic)
Ultrasonografia abdominală	Se efectuează anual	Evaluarea și monitorizarea modificărilor patologice ale organelor abdominale	Ajustarea managementului cu ameliorarea ulterioară a calității vieții
Ultrasonografia abdominală de urgență	Suspecție la o patologie abdominală acută	Excluderea/ confirmarea prezenței unei patologii abdominale acute	Tratamentul chirurgical corespunzător
Ecocardiografia	Se efectuează anual	Evaluarea și monitorizarea cardiomiopatiei uremice: SIV, PPVS, IMMVS, PSVD, FS, FE, funcția diastolică, dimensiunile cavităților cardiace	Tratamentul cardiomiopatiei uremice și disfuncției diastolice – IECA, BRA II, BAB, BCC, diuretice
Ecocardiografia de urgență	Suspecție la pericardită uremică, edem pulmonar, hipervolemie, IMA	Acumulare de lichid în pericard, sporirea PSVD, debitului cardiac, suprasolicțarea compartimentelor drepte ale cordului	Pericardiocenteză; Complexul de măsuri îndreptate la micșorarea VSC; Tratamentul IMA
Ultrasonografia oaselor falangiene	Se efectuează anual (la copii – obligatoriu)	Evaluare și monitorizare a gradului de compensare a modificărilor în metabolismul fosfo-calcic	Administrarea preparatelor de calciu și vitaminei D, optimizarea tratamentului imunosupresiv
Ultrasonografia arterelor magistrale	Se efectuează anual (în vârstă ≥ 60 de ani, în dislipidemii, în DZ, sub tratament imunosupresiv îndelungat – obligatoriu)	Evaluare și monitorizare a modificărilor: grosimea intimei, mediei arteriale, prezența plăcilor aterosclerotice	Promovarea mai agresivă a modificărilor stilului de viață, tratamentul antiaterosclerotic (după testarea lipidelor plasmatiche), ajustarea tratamentului patologiei de bază

Notă: IMMVS – indice de masă al ventriculului stâng, SIV – septul interventricular, PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng, PSVD – presiune sistolică în ventriculul drept, FS – fracție de scurtare, FE – fracție de eiecție, DZ – diabet zaharat, VSC – volumul sângelui circulant, IECA – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, BRA II – blocații receptorilor A1 al angiotensinei II, BAB – β -adrenoblocații, BCC – blocații canalelor de calciu, IMA – infarct miocardic acut

- CT și IRM, eventual cu contrast se aplică în diagnosticarea maselor de volum benigne și maligne cu diferite localizări și complicații cerebro-vasculare la pacienți după transplant renal. Recurgerea la aceste metode este relativ rară și este guvernată de indicații clinice *ad hoc*.

13. Conduita generală posttransplant

Abordarea generală a tratamentului medicamentos pacientului cu transplant renal:

- Principiile regimului și dietei sunt similare celor prezentate în capitolul privind boala cronică de rinichi;
- Abordarea fiecărui pacient este complexă, cu individualizarea regimului de tratament, inclusiv celui imunosupresiv;
- Este importantă asigurarea complianței sporite a pacientului la regim medicamentos selectat;
- Supravegherea și minimizarea efectelor adverse ale tratamentului medicamentos;
- Monitorizarea nivelului unor preparate imunosupresive, în special, în cadrul tratamentului de menținere;
- Evaluarea și monitorizarea interacțiunilor medicamentoase;
- Spitalizările de urgență se recomandă în caz de instalare a complicațiilor acute și cronice ale transplantului renal ;
- Se recomandă spitalizări de plan cel puțin o dată pe an chiar în caz de funcție normală a transplantului. În caz de funcție redusă a transplantului se recomandă spitalizările o dată în 6 luni în caz de BCR stadiul III, o dată în 3 luni în caz de BCR stadiul IV;
- Externarea din spital se efectuează în caz de compensare a complicațiilor cronice și lichidarea consecințelor complicațiilor acute, când pacientul este capabil de autodeservire sau poate fi deservit de către rude sau lucrătorii sociali;
- În caz de progresie a bolii cronice de rinichi până la stadiul V (insuficiență renală cronică temrinală) se recomandă reinițierea tratamentului de substituție a funcției renale prin hemodializă sau dializă peritoneală.

14. Tratamentul imunosupresiv

Tratamentul imunosupresiv în transplantul renal are 2 obiective principale: prevenirea rejetului de transplant (terapia de inducție, terapia inițială, terapia de menținere) și tratamentul rejetului acut (figura 68).

Tratamentul de inducție Tratamentul de inițiere Tratamentul de menținere Tratamentul rejetului acut Tratamentul de menținere

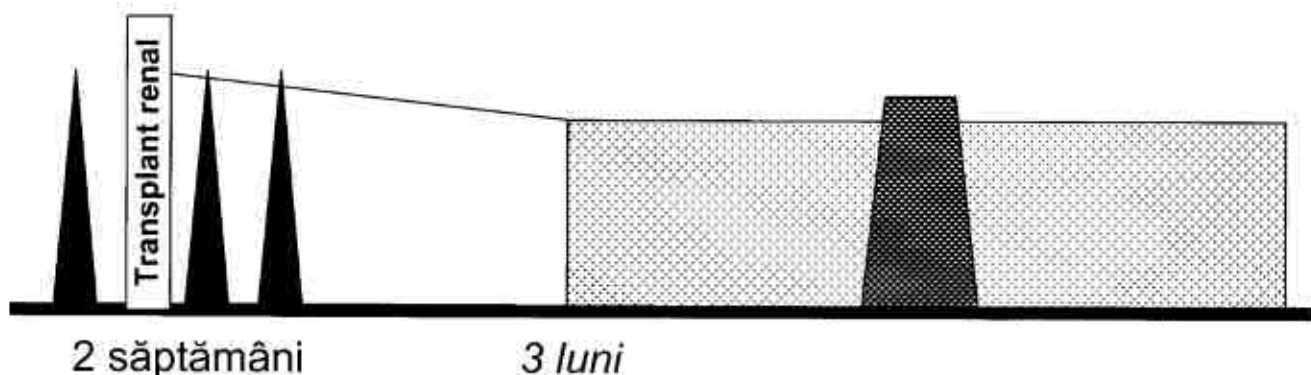


Figura 68. Etapele tratamentului imunosupresiv după transplant renal

Obiectivele tratamentului imunosupresiv în transplantul renal

- Prevenirea rejetului acut și cronic cu deteriorarea funcției de transplant și pierderea ulterioară a transplantului;
- Optimizarea regimului imunosupresiv cu realizarea volumului minim necesar de imunosupresie:
 - ✓ Micșorarea severității efectelor adverse;
 - ✓ Micșorarea toxicității medicamentoase și nefropatiilor cronice secundare.
- Creșterea supraviețuirii pacientului și transplantului renal;
- Imunosupresie eficientă din punctul de vedere al rezultatelor clinice și costului;
- Ameliorarea compliancei pacientului;
- Ameliorarea calității vieții pacientului;
- Inducția toleranței imunologice.

Tratamentul imunosupresor de inducție se începe imediat pre- sau postoperatoriu și durează 2 săptămâni, având scopul prevenirea rejetului fulminant și acut, se bazează pe:

- Imunoglobulina antitimocitară (ATG);
- Imunoglobulina antilimfocitară (ALG);
- Anicorpus monoclonal muromonab-CD3 (= OKT 3).
- Se utilizează mai ales în SUA, mai rar în Uniunea Europeană datorită efectelor adverse frecvente clinic semnificative.

Tratamentul imunosupresor inițial se începe imediat postoperatoriu și durează până la 3 luni, este îndreptat la prevenirea rejetului acut, include:

- **Terapia tri- sau bicomponentă** (Ciclosporina (Sandimmun®, Neoral®) – inhibitorul calcineurinei + corticosteroid ± Azatioprina – un preparat cu proprietăți antiproliferative). Se administrează în toate cazurile, cu excepția donatorului – gemene monovitelin.
- Un număr mic de centre nefrologice aplica schema de **monoterapie** cu inhibitorii calcineurinei (ICN).
- Regimul imunosupresor modern este bazat pe preparatele din grupa inhibitorilor calcineurinei: Basiliximab / Daclizumab + Ciclosporină/ Tacrolimus.
- Alegerea preparatului se efectuează în funcție de profilul efectelor adverse.
- Mofetil micofenelat se recomandă în cazuri de risc înalt de nefrotoxicitate a preparatelor din grupa ICN sau în loc de Azatioprină.
- Sirolimus se recomandă în cazuri de risc înalt de nefrotoxicitate și intoleranța altor preparate din grupa ICN.

Tratamentul imunosupresor de menținere se începe după terminarea tratamentului imunosupresor inițial și este cu durata nedeterminată.

- Preparatele imunosupresoare administrate sunt similare celor din regimul terapiei inițiale, însă în doza mai mică și pot fi modificate în funcție de instalarea complicațiilor postmedicamentoase, intoleranței sau a rejetului acut.

Tratamentul imunosupresor al rejetului acut de transplant este solicitat în caz de rejet acut de transplant, este necesară o ajustare calitativă și cantitativă a regimului imunosupresor. Se administrează:

- Corticosteroizi, de obicei în doze mari, uneori în puls-terapie,

- Corticosteroizii se asociază cu doze înalte ale inhibitorilor calcineurinei.
- În rejet acut steroid-rezistent se recomandă puls-terapia cu doze înalte de tacrolimus, ALG, ATG sau anticorpi muromonab-CD3.

Preparatele imunosupresive utilizate în transplantul renal

Inhibitorii calcineurinei:

- **Ciclosporina A (Sandimmun®, Neoral®)**
- Mecanismul de acțiune: După formarea complexului cu ciclofilină blochează acțiunea calcineurinei și sinteza IL-2, secundar – și procesele de proliferare și diferențiere limfocitară.
- Posologie: Biodisponibilitatea variază semnificativ de la o persoană la altă. Doza de menținere este selectată individual în baza monitorizării. În practica clinică de obicei se utilizează determinarea curbei de concentrație după trei concentrații: C_0 , C_2 și C_6 sau variantele mai simplificate cu determinarea numai a C_0 sau C_2 (ultima este considerată mai precisă);
- Efectele adverse principale sunt nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, neurotoxicitatea, HTA, dereglărilor electrolitice, dislipidemie, hiperuricemia, microangiopatia trombotică, hipertricoza, hiperplazia gingivală;
- Pentru ajustarea corectă a dozei de Ciclosporină este important de ținut cont de interacțiunile medicamentoase:
 - ✓ Crește nivelul Ciclosporinei A: blocați ai canalelor de calciu (Diltiazem, Verapamil, nicardipină), antibioticele (Eritromicină, Ticarcilină, Doxiciclină, Fluxonazol, Ketoconazol), Metoclopramidă, Colchicină, Tamoxifen, hormonii sexuali, Tacrolimus;
 - ✓ Reduc nivelul Ciclosporinei A: antibioticii (Nafcilină, Trimetoprim-Cotrimoxazol injectabil, Isoniazidă, Rifampicină), anticonvulsive (Fenitoîn, Fenobarbital, Carbamazepină, Primidon), Omeprazol, Sulfpirazonă;
 - ✓ Majorează nefrotoxicitatea fără a influența nivelul seric al Ciclosporinei: aminoglicozide, antivirale (Ganciclovir, Aciclovir), AINS.

Preparatele generice ale Ciclosporinei A

Conform definiției Food and Drug Administration preparatele generice au formula chimică similară cu preparatul original, realizează efectele farmacologice la același nivel cu același biodisponibilitate, cu aceeași putere și sunt comercializate în aceeași doză, ca și preparatul original.

- Avantajele preparatelor generice ale Ciclosporinei A:
 - ✓ Produsul original este cunoscut, preparatele generice au formula chimică similară;
 - ✓ Costul redus datorită investițiilor mai mici la fiecare etapă de la producție până la implementare clinică;
 - ✓ Procedul de înregistrare este mai ușor în comparație cu preparatul original.
- Dezavantajele preparatelor generice ale Ciclosporinei A:
 - ✓ Înregistrarea mai ușoară a preparatului nu totdeauna asigură calitatea de facto similară a produsului final generic cu cel original;
 - ✓ Conform definiției, metoda de producere este considerată irelevantă, dar nu totdeauna este cazul;
 - ✓ Se presupune că bioechivalența preparatului generic și original, demonstrată la voluntarii sănătoși, poate fi direct tradusă ca echivalența efectului terapeutic la pacienți.
- Abordarea problemei de comparație a produselor originale și generice ale Ciclosporinei A:
 - ✓ „Problem-oriented approach”:

- Calitatea produsului final: la momentul actual nu există date din trialuri care să demonstreze eficiența clinică egală a preparatelor generice și celui original în toate situațiile clinice după transplant renal;
- Cu toate că procesul de producție este considerat irelevant, chiar preparatele originale Neoral® și Sandimmune® au biodisponibilitate diferită;
- Cu toate că se presupune că bioechivalența la voluntarii sănătoși este egală echivalenței clinice la pacienți, în realitate din cauza varietății semnificative de absorbție intestinală *profilul farmacodinamic și farmacocinetic diferă semnificativ între pacienții după transplant renal și voluntarii sănătoși.*
- ✓ **Abordarea din punctul de vedere al bioechivalenței:**
 - Trialuri clinice comparative (9 studii) au demonstrat eficiența clinică similară cu preparatele originale ale Ciclosporinei A numai a 2 preparate generice – Equoral® și Gengraf®;
 - Unicul studiu de bioactivitate a demonstrat că efectele Equoralului și Neoralului asupra limfocitelor T sunt similare;
 - Cercetări farmacocinetice (27 studii) au demonstrat că majoritatea preparatelor generice fiind bioechivalente la voluntarii sănătoși nu sunt bioechivalente preparatelor originale ale Ciclosporinei A la pacienți după transplant renal, cu puține excepții: Gengraf®, Equoral®, Cysporin®, Arpimmune ME® și Zinograf ME®.
- **Recomandările clinice privind utilizarea preparatelor generice ale Ciclosporinei A la etapa actuală:**
 - ✓ În prezent nu există date științifice suficiente pentru a stipula eficiența egală a preparatelor generice și originale ale Ciclosporinei A la pacienții pe parcursul primului an după transplant renal (supraviețuirea transplantului este 78% vs 88% conform rezultatelor metaanalizei);
 - ✓ Unele din preparatele generice pot fi recomandate pacienților stabili după transplant renal după efectuarea cercetării clinice a eficienței clinice în populația concretă a pacienților după transplant renal (ex. sunt necesare studii clinice aparte la vârstnici, diabetici, copii, gravide, persoanele de culoare);
 - ✓ Concentrația C₂ a Ciclosporinei A poate fi utilizată ca markerul surrogat al AUC la pacienți stabili după transplant renal;
 - ✓ Deciziile de trecere de la preparatele originale ale Ciclosporinei A la preparatele generice trebuie să fie bazate pe cercetările efectuate la pacienți cu transplant renal, ci nu la voluntarii sănătoși. Bioechivalența nu totdeauna se traduce în eficiența clinică egală.
- **Tacrolimus (Prograf®);**
- **Mecanismul de acțiune:** Formarea unui complex heterodimeric cu FKBP cu blocarea consecutivă a calcineurinei și sintezei IL-2. De asemenea este blocată trecerea limfocitelor din faza G₀ (celula inactivă) în faza G₁ (celula activată) a ciclului celular;
- **Posologie:** Doza de menținere este 150-300 μg/kg/zi. Un număr de studii au demonstrat eficiența superioară *vis-a-vis* de Ciclosporina A în prevenirea rejetului acut;
- **Spectrul reacțiilor adverse** este în general similar cu Ciclosporina A. Spre deosebire de Ciclosporină A nu provoacă hipertricoză și hipertrofie gingivală. Toxicitatea nu este încrucișată cu Ciclosporina A, permițând astfel schimbul de preparate în caz de dezvoltare a efectelor adverse.

Inhibitorii sintezei purinelor:

- **Azatioprină (Imuran®);**
- Mecanismul de acțiune: metabolizii hepatici ai Azatioprinei (6-mercaptopurină și acid 6-thioinosinic) inhibă sinteza purinelor și blochează integrarea lor în ARN și ADN. Astfel, este micșorată activarea și proliferarea celulară. Efectul administrării Azatioprinei la pacienți cu afecțiuni hepatice este greu de prognozat, fiind posibile atât hepatotoxicitatea cât și imunosupresia insuficientă.
- Posologie: dozele de menținere sunt de 1-3 mg/kg/zi.
- Efectele adverse includ supresia medulară reversibilă la suspendarea sau la ajustarea dozei de preparat, hepatotoxicitate, toxicitate pancreatică.
- **Micofenolat mofetil (Cellcept®);**
- Mecanismul de acțiune: formarea acidului micofenolic la nivel hepatic duce la inhibiția selectivă reversibilă a inozin-monofosfat-dehidrogenazei, blocând sinteza guanozinei și secundar – sinteza de ARN și ADN. Este mai eficient ca Azatioprina în prevenirea rejetului acut pe parcursul primului an după transplant renal. Însă, supraviețuirea transplantului la distanță de 4-5 ani este similară cu schemele, bazate pe Azatioprină.
- Posologie: Doza de menținere este 2 - 3 g/zi.
- Efectele adverse principale includ dereglările gastrointestinale, dezvoltarea infecțiilor, inclusiv cele oportunistice și riscul sporit de apariție a neoplaziilor. Nefrotoxicitatea este mai mică în comparație cu inhibitorii calcineurinei.

Inhibitorii complexului TOR (1 și 2)

- **Sirolimus (Rapamicină, Rapamun®);**
- Mecanismul de acțiune: prin interacțiunea cu complexul TOR inhibă trecerea celulei din faza G1 (celula activată) în faza S (sinteza ADN), efectul fiind sinergic cu inhibitorii calcineurinei;
- Posologie: Inițial – 6 mg după transplant renal, apoi – 2 mg/zi sub controlul concentrației în ser.
- Efectele adverse principale cuprind dislipidemia, trombocitopenia, leucopenia și afectarea pulmonară. Nefrotoxicitatea este minimă în comparație cu inhibitorii calcineurinei.

Imunosupresante nespecifice

- **Corticosteroizii: Prednisolon, Prednison, Metilprednisolon;**
- Mecanismul de acțiune: Efectul antiinflamator este realizat în toate fazele inflamației, fiind asigurat de activarea receptorilor nucleari specifici, care prin diferiți mesenjeri secundari exercită acțiune antiinflamatorie și antiproliferativă, micșorând sinteza, împiedicând eliberarea, activarea sau potențând scindarea substanțelor biologice active proinflamatorii (ex. histamină, kinine, prostaglandine, leucotriene și tromboxan), și chemochinelor (influența asupra migrației, distribuției și funcției leucocitelor periferice). Inhibă proliferarea fibroblastică și sinteza componentelor matricii extracelulare, reducând fibroza locală;
- Posologia corticosteroizilor se schimbă în funcție de etapa de tratament. Dozele inițiale sunt ≈ 1-2 mg/kg cu diminuare în continuare și trecere la doze de susținere timp de 3 luni după transplant renal (5-10 mg/zi). Raportul de doze este 1 : 1 : 0,8 pentru Prednisolon : Prednison : Metilprednisolon corespunzător. În terapia de susținere pot fi administrați în doză dublă peste o zi, păstrând efectele pozitive și diminuând cele adverse. În rejetul acut de transplant se administrează în puls-terapie, doza fiind până la 10-15 mg/mg/zi;

- Au o mulțime de efecte adverse (ex. HTA, dislipidemii, obezitate, dereglările toleranței la glucoză, psihoze, dereglări trofice ale mucoaselor și tegumentelor, inclusiv ulcer duodenal/gastric, osteoporoză, fracturi patologice etc.), în special în caz de tratament îndelungat. Apariția preparatelor imunosupresive noi actualmente oferă o posibilitate reală de minimizare a rolului steroizilor în regimurile imunosupresive contemporane, în special după utilizarea terapiei de inducție cu anticorpi antilimfocitari.

Anticorpii antilimfocitari

- Anticorpii policlonali (interacționează cu câțiva antigeni limfocitari):
 - ✓ Thymoglobulină;
 - ✓ Atgam;
- Anticorpii monoclonali (interacționează cu unul din antigenii limfocitari):
 - ✓ OKT-3 (Orthoclone®, anticorpii față de CD3);
 - ✓ Blocanții receptorilor IL-2:
 - Daclizumab (Zenapax®) – anticorpii humanizați;
 - Basiliximab (Simulect®) – anticorpii chimerici;
 - Pentru realizarea efectului imunosupresiv este necesară coadministrarea cu inhibitorii calcineurinei. Lipsa creșterii riscului de dezvoltare a neoplaziilor, infecțiilor (banale și oportuniste) și absența sindromului de eliberare masivă a citokinelor sunt avantajele evidente în comparație cu alte preparate, bazate pe anticorpii antilimfocitari.
 - ✓ În curs de testare clinică sunt anticorpii anti-ICAM-1, anti-VCAM-1, anti-CD4, anti-LFA-1.
- Mecanismul de acțiune constă în micșorarea numărului și/sau activității limfocitelor care participă în realizarea reacției imunologice față de antigenii din transplant renal. Acest mecanism se realizează prin promovarea fagocitozei celulelor-țintă de către macrofage, citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi, liza celulară, mediată de complement, activarea apoptozei celulare, împiedicarea activării complexelor macromoleculare membranare, necesare pentru activarea răspunsului imun și/sau interacțiunea celulară;
- Se utilizează în tratamentul de inducție a toleranței imunologice.

15. Bazele tratamentului patogenetic și simptomatic la pacienții după transplant renal

- Principiile de tratament, precum și arsenalul terapeutic nu diferă esențial de la cele expuse în capitole BCR și IRC terminală;
- Necesitatea de evaluare a interacțiunilor medicamentoase între preparatele utilizate pentru tratament imunosupresor și cel patogenetic/simptomatic reprezintă un specific evident al tratamentului medicamentos la pacienți după transplant renal;
- Evitarea polipragmaziei este foarte importantă pentru prevenirea reacțiilor alergice;
- În tratamentul antihipertensiv sunt preferabile IECA, BRA II, diuretice și blocanții nedehidropiridinice ale canalelor de calciu;
- Tratament antianemic cu ESA este recomandat începând cu $FG < 45$ ml/min;
- Statinele reprezintă baza tratamentului dislipidemiilor;
- Corecția diabetului zaharat: se recomandă transplantul combinat de rinichi și de pancreas, iar după transplantul izolat de rinichi este preferată administrarea insulinei pentru corecție metabolică;
- Tratamentul osteoporozei: se administrează bifosfonați, calciu și preparatele vitaminei D.

Medicația imunosupresivă după transplantul renal

Denumirea preparatului	Mecanismul de acțiune	Indicații	Posologie
Prednisolon	Modelarea sintezei proteice cu efecte antiproliferative și anti-inflamatorii	<i>Tratamentul imunosupresor inițial, de menținere</i> (bi- sau triterapie clasică) <i>Tratamentul rejetului acut de transplant renal</i>	1 mg/kg/zi timp de 3 luni cu micșorarea ulterioară a dozei puls-terapie în doză 10-15 mg/ kg corp, 3 zile consecutive
Azatioprină	Dereglarea sintezei ADN	<i>Tratamentul imunosupresor inițial, de menținere</i> (bi- sau triterapie clasică)	3-5 mg/kg/zi prima zi, apoi 1-3 mg/kg/zi – doza de menținere
Ciclofosfamidă	Dereglarea sintezei ADN	<i>Tratamentul imunosupresor inițial, de menținere</i> (bi- sau triterapie)	2-3 mg/kg/zi cu reducerea rapidă (toxicitate !)
Ciclosporina A	Inhibiția directă a T-limfocitelor	<i>Tratamentul imunosupresor inițial, de menținere</i> (bi- sau triterapie clasică)	15 mg/kg înainte de transplant, apoi 8-20mg/kg (sânge - 200-300 mg/ml)
Globulină antilimfocitară (ALG)	Inhibiția directă a limfocitelor	<i>Tratamentul imunosupresor de inducție; tratamentul rejetului acut</i>	Prima doză ± 24 ore de la efectuarea transplantului; 15 mg/kg 8-14 zile, apoi peste o zi până la 21 de doze administrate
Globulină antitimocitară - ATGAM	Inhibiția directă a limfocitelor	<i>Tratamentul rejetului acut</i>	
Basiliximab	Anticorpii monoclonali cu specificitate pentru CD-25	<i>Tratamentul imunosupresor inițial</i> (tri- sau biterapie) la copii și adulți (la pacienții cu nivelul anticorpilor reactanți sub 80%)	20 mg x 2 ori/zi; la copiii cu masa < 35 kg: 10 mg x 2 ori/zi cura de tratament include 2 doze
Daclizumab	Anticorpii monoclonali cu specificitate pentru CD-25	<i>Tratamentul imunosupresor inițial</i> (tri- sau biterapie) la copii și adulți cu nivelul redus de imunizare	Prima doză cu 24 ore înainte de transplant 1 mg/ kg corp, 5 doze la interval de 2 săptămâni
Tacrolimus	Inhibitor calcineurinei	<i>Tratamentul imunosupresor inițial</i> (tri- sau biterapie, ca înlocuitor a unui din componenți) în caz de rezistența la Ciclosporină și doze înalte de prednisolon	Per os 150-300 μg/kg corp/zi, îndelungat corecția dozei în funcție de concentrația serică
Sirolimus	Imunodepresiv non-inhibitor de calcineurină	<i>Tratamentul imunosupresor inițial</i> (tri- terapie, asociat cu ciclosporină și Prednisolon), continuare în cadrul <i>terapie de menținere</i> numai la diminuarea treptată a dozei de Ciclosporină, până la suspendarea Ciclosporinei coadministrare cu Prednisolon este obligatorie	Per os 6 mg – imediat după transplant, apoi cu 2 mg/ zi; corecția dozei în funcție de concentrația serică: 4-12 ng în caz de asociere cu Ciclosporină și 12-20 ng după suspendarea ei
Mofetil micofenelat	Promedicament cu biodisponibilitate mărită; inhibă sinteza purinelor	<i>Tratamentul imunosupresor inițial, de menținere și controlarea episoadelor de rejet acut</i> (triterapie, asociat cu ciclosporină și Prednisolon)	Prima doză ≤ 72 ore după transplant, administrare îndelungată Adulți: 1 g x 2 ori/zi; Copii, 2-18 ani: 600 mg/m ² / zi

16. Transplantul renal în cadrul unui transplant multiorgan

Caracteristica epidemiologică a transplantului renal în cadrul transplantului multiorgan

- Este o opțiune rară de tratament;
- Sunt puține studii prospective cu evaluarea eficacității la distanță a acestui tip de transplant;
- Cel mai frecvent tip de transplant combinat este transplantul renal + pancreas, care este urmat de transplantul renal + hepatic. În dinamică crește necesitatea în transplant renal datorită nefrotoxicității tratamentului imunosupresor după transplant de cord. Cazuri unice au fost raportate în transplant combinat de pulmon + rinichi.

Indicațiile transplantului renal în cadrul unui transplant multiorgan

- Insuficiența renală cronică terminală, cauzată de o patologie extrarenală:
 - ✓ Transplant renal + pancreas la copii cu DZ tip I;
 - ✓ Hepatitele virale cronice B și C cu glomerulonefrită și IR secundară;
 - ✓ Nefropatie cronică complicată cu IRC terminală în urma transplantului hepatic (toxicitatea regimului imunosupresor cu inhibitorii calcineurinei sau traumatismul renal intraoperatoriu);
 - ✓ Nefropatie cronică complicată cu IRC terminală în urma transplantului cardiac (toxicitatea regimului imunosupresor cu inhibitorii calcineurinei).
- Insuficiența renală cronică terminală, care a cauzat dezvoltarea secundară a deficitului funcției unui organ:
 - ✓ Insuficiența hepatică secundară hepatitei virale B sau C contractate în cadrul tratamentului imunosupresor după transplant renal;
- Afectarea multiorganică în cadrul unei maladii de sistem:
 - ✓ Boala polichistică autozomal-dominantă cu afectarea simultană a rinichilor și ficatului;
 - ✓ Hiperoxaluria primară (rinichi + ficat);
 - ✓ Fibroza chistică (pulmon + rinichi).

Modalitățile de transplant multiorgan la pacienți cu IRC terminală

- Transplantul simultan de organe: ex. transplantul renal + pancreas;
- Transplantul consecutiv de organe (este mai rar efectuat): ex. transplantul renal, urmat în continuarea cu transplant de pancreas.

Tipuri de transplant renal în cadrul unui transplant multiorgan

- Transplantul renal + transplant de pancreas;
- Transplantul renal + transplant hepatic;
- Transplant renal + transplant de cord;
- Transplant renal + transplant pulmonar.

Transplantul renal + transplant de pancreas: aspecte generale

- Indicație majoră: diabet zaharat tip I cu avansarea rapidă a complicațiilor diabetice în pofida tratamentului cu insulină;
- Supraviețuirea (pacientului / transplantului renal / transplantului de pancreas) timp de 1 an este 96% / 89% / 88% și timp de 5 ani – 89% / 80% / 78%.
- Transplant simultan de rinichi + pancreas:
 - ✓ De obicei donatorul este unul și același individ;

- ✓ Se recomandă efectuarea transplantului înainte de inițierea tratamentului de substituție a funcției renale: la pacienți cu creatinina serică ≈ 3 mg /dl sau cu FG ≈ 40 ml/min (SUA) sau la bolnavi cu FG ≤ 30 ml/min (Eurotransplant).
- Transplant de pancreas după transplant renal:
 - ✓ Pacienți după transplant combinat de rinichi + pancreas, cu malfuncția transplantului de pancreas;
 - ✓ Pacienți după transplant renal cu funcția stabilă, asociat cu DZ tip I și FG ≥ 40 ml/min.

Avantajele transplantului combinat de rinichi și pancreas *vis-a-vis* de transplantul renal

- Supraviețuirea pacientului în caz de transplant combinat de rinichi + pancreas este superioară în comparație cu monotransplantul renal cadaveric;
- În caz de transplant combinat de rinichi + pancreas este micșorat riscul recidivei nefropatiei diabetice;
- În caz de păstrare a funcției de transplant pancreatic ≥ 10 ani este posibilă o reversie parțială a nefropatiei diabetice a rinichilor nativi ai recipientului;
- În cercetările prospective a fost înregistrată o reversie parțială a cardiomiopatiei mixte la pacienți cu durata funcționării transplantului ≥ 2 ani;
- A fost depistată diminuarea/ dispariția manifestărilor neuropatiei periferice senzo-motorii ușoare și moderate. În caz de disautonomie și neuropatie senzo-motorie severă ameliorarea este modestă;
- Este caracteristică stabilizarea retinopatiei diabetice proliferative, ca și la pacienții cu simplul transplant renal.

Contraindicații principale față de transplant renal + pancreas

- DZ cu nivelul normal/ sporit de C-peptidă;
- Cardiopatie cronică intratabilă;
- Neoplaziile cu < 2 ani după înlăturarea tumorii;
- Macroangiopatie avansată;
- Lipsa de complianță, în special cauzată de dereglările psihice.

Tehnica chirurgicală și complicațiile principale în transplant simultan renal + pancreas

- Drenarea obligatorie a vezicii biliare (Sollinger);
- Se recomandă drenarea enterală;
- Complicații principale în perioada postoperatorie precoce: sindromul algic, hemoragie, stricturile uretrei, pierderi de bicarbonate ≥ 10 g/zi;
- Alte complicații: insuficiența anastomozei ductului pancreatic (până la 30-40%), infecție de plagă, peritonită, pancreatita de rejet, tromboza arterelor, care aprovizionează cu sânge transplantul pancreatic;
- Problemele tehnice sunt răspunzătoare pentru $\approx 8\%$ malfuncții de transplant pe parcursul primului an după operație;
- Hiperinsulinemie (lipsa pasajului hepatic, deficit de funcție a insulinazei renale). Drenarea sângelui venos din transplant în sistemul portal oferă o posibilitate de evitare a astfel de complicații;

Rejetul în transplantul simultan renal + pancreas

- Actualmente incidența rejecției refractare cu pierderea transplantului: 2% / primul an în transplantul combinat de rinichi + pancreas și 7% / primul an în transplantul de pancreas după transplantul renal;
- Diagnosticul rejecției transplantului pancreatic izolat este dificil, dar de obicei are loc rejecția simultană a transplantului renal și pancreatic;
- Monitorizarea nivelului de lipază și amilază în plasmă și urină;
- „Standardul de aur” al rejecției – biopsia pancreatică, care poate fi efectuată percutan, laparoscopic, cistoscopic (pacienții cu vezica biliară drenată), duodeno-/ intestinoscopic (pacienții cu drenajul intestinal).

Rejecția acută în transplantul simultan renal + pancreas: particularitățile tratamentului imunosupresor

- Incidența rejecției acute în tratamentul cu Ciclosporină A + Azatioprină + Prednisolon a fost 60-80%;
- Regimul imunosupresor, bazat pe Tacrolimus și Mofetil micofenolat este mai eficient, incidența rejecției acute este ≈ 20%;
- Tratamentul de inducție cu anticorpi mono- sau policlonali antilimfocitari micșorează incidența rejecției acute la pacienții care primesc tratamentul imunosupresor, bazat pe Ciclosporina A;
- Dozele preparatelor imunosupresive administrate sunt similare celor utilizate în terapia transplantului renal.

Transplantul combinat de rinichi și ficat: aspecte generale

- IRC terminală asociată cu insuficiența hepatică secundară infecției cronice hepatice virale B reprezintă indicația cea mai frecventă pentru transplantul combinat de rinichi și ficat;
- La momentul actual nu există o conduită unanim acceptată, recomandările existente sunt bazate pe experiența centrelor izolate de transplant;
- Se recomandă tratamentul antiviral pretransplant, direcționat la eradicarea infecției virale hepatice;
- Nu se recomandă efectuarea transplantului combinat de rinichi și de ficat (ca și transplantului izolat hepatic) la pacienți cu ciroză hepatică în stare gravă (ex. Child-Pugh C), în special la pacienții care necesită internare în SATI (riscul înalt de complicații în perioada perioperatorie);
- Pacienților, care se află la tratament de substituție artificială a funcției renale și care concomitent suferă de ciroză hepatică se recomandă evaluare a cât mai precoce a necesității transplantului renal;
- Efectuarea transplantului combinat se recomandă a fi executată într-un centru transplantologic cu experiență în domeniu;
- Tratamentul imunosupresor în caz de transplant combinat hepato-renal este similar terapiei recomandate pentru transplant hepatic izolat.

Indicații pentru transplantul combinat de rinichi și ficat

- IRC terminală secundară (glomerulonefrită extracapilară/ membranoasă/ membranoproliferativă + vasculită crioglobulinemică de sistem) sau asociată infecției cronice virale hepatice B sau C, complicate cu ciroză hepatică;
- Boala polichistică autozomal-dominantă, cu afectare simultană a ficatului și rinichilor;

- Ciroza hepatică secundară infecțiilor cronice a căilor biliare/ boala Caroli complciate cu amiloidoza renală în stadiul insuficienței renale cronice terminale;
- Nefronoftiză/ complexul polichistoză medulară asociate cu malformațiile congenitale ale ficatului;
- Asocierea formei juvenile de polichistoză hepatică cu boala Caroli/ malformații chistice a ficatului;
- Hiperoxaluria tip I și tip II (defectul metabolic este localizat în ficat, afectarea renală este secundară nefrolitiazeei recidivante/ blocului tubular acut cu cristale de oxalat);
- Dereglările metabolice rare: acidemia metilmalonice, tezaurismoze, complicate cu glomeruloscleroză focal-segmentară, deficitul α 1-antitripsinei asociată cu o glomerulopatie;
- Pacienții cu nefropatie cronică secundară problemelor tehnice în timpul efectuării transplantului hepatic sau cauzată de nefrotoxicitatea inhibitorilor calcineurinei / diabetului zaharat posttransplant / HTA posttransplant;
- Notă: sindromul hepatorenal este reversibil în caz de transplant hepatic. Nu se recomandă transplantul combinat hepato-renal la acești pacienți.

Transplantul combinat de cardio-renal: aspecte generale

- Experiența actuală în domeniu se limitează la cazuri unice și serii mici (< 10 pacienți) raportate;
- Nu există recomandări generale;
- Supraviețuirea timp de 2 ani este 67%;
- Tratamentul imunosupresor în caz de transplant combinat cardio-renal este similar terapiei recomandate pentru transplant hepatic izolat.

Indicații pentru transplantul combinat cardio-renal

- Pacienții tineri cu cardiomiopatii hipertensive/ ischemice/ idiopatice;
- Amiloidoza sistemică cu afectarea simultană a rinichilor și cordului;
- IRC terminală secundară toxicității inhibitorilor calcineurinei (8-10% pacienți după transplant cardiac la distanță > 10 ani după operație).

Transplantul combinat cardio-renal: aspecte generale

- Experiența actuală în domeniu se limitează la cazuri unice raportate de centrele transplantologice izolate;
- Nu există recomandări generale;
- Indicații: fibroza chistică pulmonară, complicată cu amiloidoză renală sau glomeruloscleroză focal-segmentară;
- Odată cu majorarea numărului de pacienți cu transplant pulmonar va crește prevalența nefropatiei cronice, care, eventual, va necesita transplant renal.

17. Particularitățile transplantului renal la copii

Particularitățile transplantului renal la copii: aspecte generale

- Transplantul renal reprezintă tratamentul de primă elecție la copii datorită posibilităților net superioare de adaptare socială, calității vieții crescute și longevității sporite;
- Transplantul renal rămânea funcțional timp de 2 ani la 56% copii în vârstă 10-19 ani și la 62% copii în vârstă de 0-9 ani (SUA, 1999);
- Supraviețuirea pacienților este peste 90% timp de 5 ani;

- Supraviețuirea pacientului și menținerea mai îndelungată a transplantului renal funcțional este caracteristică pentru transplantul de la donator viu în comparație cu transplantul renal cadaveric;
- Se recomandă transplantul renal înainte de dezvoltarea insuficienței renale cronice terminale (pre-emptive transplantation). Cel mai frecvent această recomandare își găsește aplicare practică în țările nordice: 30-50% de transplantări renale;
- Este caracteristică ponderea crescută a transplantului de la donatori-rude apropiate. Însă ponderea acestei surse de transplant renal variază semnificativ între diferite țări și centre de transplant: de la 16% până la 80%;
- Durata aflării în lista de așteptare este mai scurtă în comparație cu adulții, luând în considerare grupa vârstnică.

Particularitățile pregătirii pentru un transplant renal la copii

- **Pacientului și părinților lui le sunt explicate momentele principale, legate cu procedeele transplantului, necesitatea supravegherii regulate în dinamică, administrării tratamentului imunosupresor de menținere, precum și rezultatele adverse ale acestui tratament.**
- **Opțiunile diagnostice:**
 - ✓ Evaluarea aprofundată a sistemului urogenital, inclusiv cistografie micțională;
 - ✓ Cercetarea serologică: citomegalovirus, virus Ebstein-Barr, infecția hepatică virală C, toxoplasmoză. Diagnosticul pozitiv de HIV/SIDA este în general contraindicație pentru transplantul renal;
 - ✓ Excluderea coagulopatiilor cauzate de mutațiile factorului Leiden (V), trombinei (II) și de hiperhomocistinemie.
- **Opțiunile terapeutice și chirurgicale:**
 - ✓ 1-2 transfuzii de sânge sub tratament cu Ciclosporina A (pentru a preveni sensibilizarea pacientului) înainte de transplant renal cadaveric ameliorează rezultatele imediate și la distanță ale acestei operații;
 - ✓ Tratamentul preventiv al patologiei sistemului urogenital;
 - ✓ Administrarea obligatorie a vaccinurilor: variola, rujeola, rubeola, poliomielită, hepatita B;
 - ✓ Administrarea preventivă a heparinelor cu masă moleculară mică înainte de operația de transplant renal și continuată timp de 3 săptămâni după efectuarea transplantului renal previne dezvoltarea trombozei transplantului și oferă posibilitatea utilizării rinichilor cadaverici de copii;
 - ✓ În caz de HTA severă rezistentă sau în sindromul nefrotic grav refractar la tratament se recomandă nefrectomie din stânga preoperatoriu, urmată de nefrectomie pe dreapta în timpul efectuării transplantului renal;
 - ✓ În sindromul nefrotic grav refractar la tratament antiproteinuric este net crescut riscul trombozei arterei transplantului. Se recomandă nefrectomie cu efectuarea dializei peritoneale simultan cu restituție a pierderilor de proteine cu infuziile repetate de albumină timp de 3-4 săptămâni;
 - ✓ La copii cu sindrom convulsiv, care sunt la tratament de menținere cu fenobarbital, hidantoină, carbamazepină, se recomandă modificarea terapiei anticonvulsive cu administrarea preparatelor ca clonazepam sau acidul valproic. Ultimele medicamente nu activează metabolismul microzomial hepatic a corticosteroizilor și ciclosporinei.

Managementul perioperator al transplantului renal la copii

- În general, se recomandă transplantul de rinichi de la rude apropiate;
- Sunt preferați rinichii cadaverici de la adulți *vis-a-vis* de rinichii cadaverici de la copii, ultimii fiind asociați cu rata crescută de tromboză a transplantului. Aplicarea profilaxiei cu heparine cu masă moleculară mică soluționează această problemă. Creșterea progresivă a filtrației glomerulare odată cu avansarea pacientului în vârstă reprezintă avantajul principal al transplantului renal cadaveric de la un donator pediatric;
- Se recomandă utilizarea transplanturilor cu coincidența după HLA după un număr maxim de alele, dar din cauza perioadei mai scurte de așteptare pot fi utilizați rinichii cu coincidența incompletă după alelele HLA. În același timp, dacă a fost înregistrată discrepanța completă după alelele HLA, atunci nu se recomandă efectuarea transplantului renal din cauza prognosticului nefavorabil;
- În timpul intervenției chirurgicale este foarte importantă menținerea hemodinamicii stabile, care este realizată prin monitorizarea funcției cardiace, presiunii arteriale și venoase centrale. La copii cu insuficiență cardiacă se recomandă monitorizarea suplimentară a hemodinamicii centrale, utilizând cateterul Swan-Ganz. Respirația asistată prelungită este uneori necesară pacienților cu implantarea rinichilor relativ mari comparativ cu dimensiunile pacientului;
- Supravegherea pacientului pediatric: săptămânal timp de 6 luni, apoi fiecare 2 săptămâni încă 6 luni, apoi o dată la 3-4 săptămâni timp de 2-4 ani, în continuare o dată la 2 luni.

Tratamentul medicamentos postoperatoriu

- Regimul imunosupresor este în general similar celui aplicat la adulți;
- În prezent nu există un protocol „ideal” de tratament imunosupresor posttransplant în cazul copiilor. Cercetările clinice efectuate, totuși, au demonstrat anumite momente importante în selectarea medicației imunosupresive:
 - ✓ Regimul imunosupresor „clasic” cuprinde administrarea îndelungată a Ciclosporinei A, corticosteroizilor și Azatioprinei. Steroizii sunt rapid titrați până la realizarea dozei de menținere $\approx 5-10 \text{ mg/ m}^2/\text{zi}$ a suprafeței corporale. Corticosteroizii pot fi administrați în doză dublă alternant, o dată la 2 zile.
 - ✓ Corticosteroizii sunt asociați cu retardul în creștere, astfel se recomandă aplicarea regimului imunosupresor lipsit de corticosteroizi sau bazat pe dozele minime de corticosteroizi. Este importantă diagnosticarea timpurie și tratamentul activ al complicațiilor tratamentului steroid, inclusiv: hemoragie gastrointestinală acută, diabetul zaharat, necroza aseptică a colului femural, sindromul Cushing iatrogen, acnee, osteoporoză;
 - ✓ Administrarea Tacrolimusului în loc de Ciclosporina A și Micofenolatului de Mofetil în loc de Azatioprină cu abandonarea rapidă a corticosteroizilor în perioada postoperatorie este considerată ca o opțiune viabilă de tratament imunosupresor la copii;
 - ✓ Luând în considerare rata relativ sporită de rejeț la copii, se recomandă aplicarea obligatorie a terapiei de inducție cu ATL, OKT-3 sau anticorpi anti-IL-2 (Basiliximab, Dacluzimab);
- Cu scop profilactic este administrat un număr de preparate medicamentoase:
 - ✓ Tratament antihipertensiv;
 - ✓ Preparatele vitaminei D și calciu în caz de tratament steroid. Dozele corticosteroizilor $\leq 5 \text{ mg/ m}^2/\text{zi}$ puțin influențează procesul de creștere;
 - ✓ Aciclovir/ ganciclovir/ valaciclovir/ valganciclovir în caz de risc sporit de activizare a infecției citomegalovirotice sau cu virusul Epstein-Barr (tratamentul propriu-zis cu dozele

adecvate, inclusiv și administrate parenteral la pacienți cu confirmarea activării infecției/ infecției acute prin PCR ADN-ului viral);

- ✓ Profilaxia cu Trimetoprim se efectuează în grupurile cu risc sporit de infectare cu *Pneumocystis carinii*;
- ✓ Amfotericina B are un efect protectiv împotriva infecțiilor fungice.
- Este necesară ajustarea dozelor de medicamente conform vârstei, masei și/sau suprafeței corporale a copilului;
- O parte de medicamente inofensive la adulți, sunt contraindicate la copii.

Complicațiile transplantului renal la copii

- Necroza tubulară acută, fistula urinară și tromboza vaselor transplantului renal sunt relativ frecvente, în special la copii în vârstă de 2-5 ani;
- Rejetul acut reprezintă complicația principală a transplantului renal. Simptomatologia clasică include: febră, durerea în regiunea transplantului, oliguria și diminuarea filtrației glomerulare. Simptomele inițiale ale rejetului cuprind: creșterea valorilor tensionale, majorarea nivelului de creatinină plasmatică, proteinurie și tendință spre anemie. Este necesară investigația ultrasonografică a transplantului, eventual cu aplicarea Doppler-ului vascular. Diagnosticul de rejet se confirmă prin puncție-biopsie a transplantului. Tratamentul de bază al rejetului acut include administrarea puls-terapiei cu corticosteroizi (ex. Metilprednisolon 1 g/ 1,73 m²), urmată de ajustarea tratamentului imunosupresor (ex. transferul pacientului de la Ciclosporina A la Tacrolimus, de la Azatioprină la Micofenolat mofetil, creșterea dozei de menținere a steroizilor);
- Rejetul cronic reprezintă complicația principală la distanță. Factorii de risc sporit cuprind:
 - ✓ Rejetul acut și numărul de crize de rejet acut în antecedente;
 - ✓ Valorile scăzute ale filtrației glomerulare la distanță de un an după efectuarea transplantului renal;
 - ✓ Neefectuarea tratamentului imunosupresor de inducție;
 - ✓ Doza insuficientă de preparate imunosupresive, ex. concentrația a jeun a Ciclosporinei A < 100 ng/l (înainte de administrarea dozei consecutive matinale);
 - ✓ Persoanele de culoare.
- Recidiva nefropatiei reprezintă cauza pierderii transplantului renal la ≈ 10% pacienți. Cu risc sporit de recidivă sunt asociate următoarele nefropatii:
 - ✓ Glomeruloscleroza focal-segmentară (riscul recidivei ≈ 30%);
 - ✓ Glomerulonefrita membranoproliferativă (riscul recidivei ≈ 30%);
 - ✓ Sindromul hemolítico-uremic (de obicei, postdiareic);
 - ✓ IgA-nefropatia (rar).
- În context clinic, este important de diagnosticat la timp dezvoltarea neoplaziilor, care sunt în special frecvente în urma unui tratament imunosupresor intensiv. Din punct de vedere clinic cele mai frecvente sunt dereglările mieloproliferative (limfoame și hemoblastoze).

18. Particularitățile transplantului renal la gravide

Particularitățile transplantului renal în sarcină: aspecte generale

- Cu toate că sarcina la pacientele tratate prin hemodializă/ dializă peritoneală este o raritate, numărul pacientelor după transplant renal, care devin însărcinate este actualmente în creștere;
- Transplantul renal funcțional restabilește fertilitatea, libido-ul și activitatea sexuală a pacientelor cu IRC terminală în antecedente;
- În literatura de specialitate sunt referințe la sarcini reușite repetate (până la 6), nașterea gemenilor și tripleților;
- Pacientelor cu transplant renal este caracteristică rata sporită de avort spontan și mortalitatea sporită a nou-născuților.

Influența sarcinii asupra funcției transplantului renal

- Sarcina de sine stătător nu afectează funcția transplantului renal, dacă sunt respectate următoarele condiții:
 - ✓ Valorile creatininei serice înainte de concepție sunt $\leq 130 \mu\text{mol/l}$;
 - ✓ Proteinuria înainte de sarcină este $\leq 1 \text{ g/zi}$;
 - ✓ Lipsiște HTA (TA $\leq 140/90 \text{ mm Hg}$);
 - ✓ Absența semnelor de rejet;
 - ✓ Tratamentul imunosupresor de menținere este stabil și bine tolerat;
- Este caracteristică creșterea nivelului de creatinină serică în timpul sarcinii, care revine la valorile inițiale timp de 3 luni după nașterea copilului;
- Înrautățirea tranzitorie sau permanentă a funcției transplantului renal și/sau apariția/ agravarea proteinuriei pe parcursul sarcinii a fost înregistrată la 15% paciente;
- Proteinuria nictemerală $> 1 \text{ g}$ și / sau creatinina serică $> 135 \mu\text{mol/l}$ înainte de sarcină frecvent reflectă rejetul cronic de transplant, care trebuie să fie confirmat prin puncție-biopsie a transplantului;
- Sarcina nu se recomandă în primele 2 luni după efectuarea transplantului renal din cauza riscului crescut de complicații postoperatorii precoce și rejetului acut de transplant. Se recomandă perioada > 2 ani, în special, > 5 ani după transplant cu evoluția lui stabilă, pentru a minimiza riscul gravidității.

Tratamentul imunosupresor în timpul sarcinii

- **Corticosteroizii** reprezintă unul din componentele principale în tratamentul imunosupresor al pacienților după transplant renal:
 - ✓ Trec prin bariera placentară, raportul de concentrație în sângele fătului în comparație cu sângele matern este $\approx 1 : 10$;
 - ✓ Majorează riscul de diabet zaharat gestațional și de HTA;
 - ✓ Pot condiționa dezvoltarea insuficienței cortico-suprarenale la nou-născut;
 - ✓ Se acceptă ca terapie imunosupresivă de menținere și chiar în calitate de puls-terapie în rejetul acut de transplant;
 - ✓ În timpul lăuziei și câteva zile după naștere pacientei trebuie să-i fie administrate doze sporite de corticosteroizi.
- **Azatioprina** timp de 40 de ani a fost utilizată în tratamentul suferințelor autoimune și transplantului renal, reprezintă unul din medicamentele principale în "triada clasică":
 - ✓ A fost demonstrat un efect teratogen cert la animale;

- ✓ Malformațiile congenitale secundare tratamentului în timpul sarcinii au fost extrem de rar raportate la oameni. Studiul exhaustiv în domeniu a demonstrat că riscul dezvoltării malformațiilor congenitale la om este mic sau absent;
- ✓ La nou-născuți semnificativ mai des sunt determinate leucopenie și trombocitopenie. Riscul acestor complicații este minim, dacă nivelul leucocitelor în sângele matern se menține $> 7,5 \times 10^9/l$.
- **Ciclosporina A** este un component important al tratamentului imunosupresor după transplant renal:
 - ✓ Acest medicament se caracterizează printr-o farmacinetică foarte complexă, care suplimentar este modificată de sarcină:
 - Diminuarea hematocritului, cu majorare consecutivă a cantității de medicament în plasmă;
 - Tendința spre creștere a nivelului plasmatic de Ciclosporina A datorită inhibiției metabolismului ei în ficat sub acțiunea concentrației sporite de estogeni și progesteron;
 - Tendința spre diminuarea concentrației plasmatice de Ciclosporina A, cauzată de creșterea volumului de distribuție (masa corporală sporită a gravidelor);
 - Modificările variate ale farmacocineticii Ciclosporinei A se reflectă în variabilitatea crescută a concentrației acestui medicament în sânge. Utilizarea izolată a concentrației minime a Ciclosporinei A determinate înainte de concepție sau o dată în timpul sarcinii este considerată insuficientă, pentru realizarea obiectivelor clinice este necesar de construit profilul farmacocinetic deplin (ex. C_0 , C_2 , C_6 , C_{12}) sau de a efectua o testare repetitivă a concentrației Ciclosporinei A 1-2 ori/ lună în ultimele 2 trimestre ale sarcinii;
 - Cercetările științifice efectuate au demonstrat o tendință spre micșorare a nivelului de Ciclosporină A în sânge.
 - ✓ Monitorizarea regulată și ajustarea dozei de Ciclosporină A evită majoritatea complicațiilor, inclusiv dezvoltarea rejetului acut;
 - ✓ Ciclosporina A trece prin placentă și raportul de concentrația ei în sângele fetal și matern oscilează de la 1:3 până la 1 : 1;
 - ✓ Ciclosporina A nu este asociată cu o incidență crescută a anomaliilor congenitale;
 - ✓ Administrarea Ciclosporinei A în timpul sarcinii a fost asociată cu rata sporită de preeclamsie (toxicoza gravidității, până la 29% cazuri), reducerea masei nou-născuților ($\approx 50\%$ cazuri) și naștere prematură (54% nou-născuți). Funcția renală la copil nu este afectată. Creșterea incidenței efectelor adverse este înregistrată la gravide cu DZ, deficitul funcției transplantului renal (creatinina sângelui > 3 mg/dl) și HTA persistentă.
- **Tacrolimus (FK 506)** este un medicament relativ nou, după mecanismul de acțiune apropiat de Ciclosporina A și înlocuiește ultima în regimuri cu minimalizarea tratatamentului cu corticosteroizi:
 - ✓ Efectele adverse principale la gravide sunt similare altor grupuri de pacienți și includ: agravarea HTA, dezvoltarea sau agravarea DZ, dereglările neurologice și digestive;
 - ✓ Experiența în utilizarea acestui preparat în timpul sarcinii este limitată;
 - ✓ Complicațiile principale în timpul sarcinii includ: naștere prematură (59%), hipotrofia nou-născutului (10%);
 - ✓ La nou-născut a fost diagnosticat un număr de complicații tranzitorii: hiperkaliemie, hipoxie, disfuncție renală.

- **Micofenolat mofetil** este superior Azatioprinei în prevenirea rejetului acut:
 - ✓ Cele mai frecvente sunt complicațiile digestive (diaree, grețuri, vomă), urmate de cele imunologice (leucopenie și infecții secundare);
 - ✓ În experimente pe animale a fost determinat efectul teratogen în dozele comparativ mai joase, în comparație cu cele utilizate în tratament imunosupresor posttransplant;
 - ✓ Nu se recomandă administrarea la gravide.
- **Anticorpri monoclonali** (ex. OKT-3 sau muromonab CD3) sunt utilizați în rejetul acut sau inducția toleranței înainte de efectuarea transplantului renal:
 - ✓ Experiența este foarte limitată la gravide, eficiența în prevenirea rejetului de transplant în timpul sarcinii este modestă. Însă, la nou-născuți nu au fost observate malformații congenitale sau alte complicații postmedicamentoase;
 - ✓ Trece prin bariera placentară, nu este exclus efectul teratogen.

Alte modalități de tratament la gravide cu transplant renal

- **Tratamentul antihipertensiv** adecvat este un component extrem de important în managementul complex al pacientei. IECA și BRA II sunt contraindicate. BCC și β -adrenoblocanți pot fi utilizați limitat. Se recomandă preparatele cu acțiune centrală (ex. Metildopa, Clofelină etc.) și α -adrenoblocanții;
- **Ganciclovir/ aciclovir/ valganciclovir/ valaciclovir** poate fi utilizat la paciente cu boala CMV, herpes simplex/ zoster sau Epstein-Barr (confirmare prin PCR, culturală și/sau histologică);
- În tratamentul toxoplasmozei (provoacă malformații congenitale invalidizante) se utilizează **sulfadiazină, piremetamină și spiromicină**;
- La paciente care suferă de infecție cronică virală hepatică B infectarea copilului are loc în majoritatea cazurilor în timpul nașterii. Obligativ, pe parcursul primelor 48 de ore după naștere nou-născutului se administrează γ -globulină hiperimună umană sau γ -globulină anti-hepatita B, urmată de vaccinare;
- Riscul transmiterii infecției virale hepatice C de la mamă anti-HCV pozitivă este 5-20%. La momentul actual nu există opțiuni viabile de profilaxie.

În timpul lăuziei și câteva zile după naștere se recomandă majorarea dozelor de corticosteroizi.

Simultan cu monitorizarea funcției transplantului pacienta este supusă controlului obstetrico-ginecologic regulat ca pacienta cu patologia gravidității.

Sarcina la pacientele după transplant combinat de rinichi + pancreas

- Experiența în acest subiect este foarte limitată;
- Controlul glicemic în timpul sarcinii este adecvat;
- Riscul infecțiilor materne este relativ sporit în comparație cu sarcina la paciente cu transplant renal izolat;
- Este caracteristică nașterea prematură și masa corporală mai mică a copilului la naștere.

19. Particularitățile transplantului renal la vârstnici

Particularitățile transplantului renal la vârstnici: aspecte generale

- În majoritatea centrelor transplantologice nu se acceptă transplantul renal la pacienții în vârstă > 60-65 de ani. Această politică în trecut era fundamentată de deficitul de organe de transplant,

care rămâne o problemă persistentă, și de durata așteptată a vieții pacienților vârstnici, care minimizează beneficiul personal și social al acestui procedeu destul de scump;

- Actualmente abordarea problemei transplantului renal la vârstnici este în curs de schimbare datorită îmbătrânirii populației dializate: în mai multe centre occidentale de dializă vârstnicii constituie 30-50% și ponderea lor este în creștere permanentă. În același timp costul tratamentului pacienților cu ajutorul transplantului renal este net inferior în comparație cu aplicarea procedeeleor de substituție artificială a funcției renale;
- Dificultățile managementului medical al pacienților vârstnici după transplant renal sunt în mare parte depășite în baza lărgirii și avansării posibilităților de tratament medicamentos și opțiunilor chirurgicale pe parcursul ultimelor decenii;
- Actualmente vârsta pacientului 60-75 de ani nu reprezintă o contraindicație absolută pentru efectuarea transplantului renal. În același timp la pacienții în vârstă > 75 de ani lipsește dovadă științifică a beneficiului adus de transplant renal;
- Ponderea pacienților vârstnici supuși transplantului renal în centrele transplantologice occidentale crește în dinamică: fiind practic absente până la jumătatea anilor 1980, numărul lor a crescut de la 2-4% la începutul anilor 1990 până la 8-10% (în unele țări până la 30% - ex. Norvegia) la începutul secolului XXI;
- În general, timpul de așteptare a transplantului la pacienții vârstnici este mai scurt în comparație cu adulți mai tineri datorită utilizării mai frecvente a organelor donatorilor marginali;
- Factorii care influențează rata transplantului renal la pacienții vârstnici:
 - ✓ Activitatea generală a centrelor de transplant;
 - ✓ Numărul candidaților la transplant în listele de așteptare;
 - ✓ Evaluarea complexă a beneficiilor psihologice, sociale și economice de transplant renal.
- Componentele principale ale unui management de succes al transplantului de rinichi la pacienți vârstnici:
 - ✓ Existența unui centru transplantologic activ, cu experiență bogată și specialiști bine antrenați;
 - ✓ Posibilitatea de monitorizare adecvată posttransplant și de individualizare a tratamentului imunosupresor;
 - ✓ Alegerea științific fundamentată a candidaților vârstnici pentru transplant renal. În afara coincidenței antigenice este în special importantă absența patologiilor somatice grave și minimizarea riscului cardiovascular (absența HTA, hipertrofiei ventriculului stâng, obezității, diabetului zaharat, tabagismului, dislipidemiilor, antecedentelor familiare de moarte prematură din cauze cardiovasculare). În caz de rezultate patologice ale ECG (testul de toleranță farmacologică sau de efort), stress-test cu ajutorul scintigrafiei cardiace cu Tl și / sau EcoCG se recomandă efectuarea coronarografiei. La necesitate se recomandă corectarea pretransplant a CPI prin angioplastie sau by-pass coronarian. Pentru aprecierea macroangiopatiei periferice obligatoriu se efectuează Doppler iliac și carotidian. Obligatoriu se exclud patologiile urologice (ex. adenomul de prostată) și ginecologice (ex. prolapsul organelor genitale), care pot provoca obstrucția sau malfuncția sistemului uropoietic. Trebuie să fie diagnosticate și tratate entitățile nosologice frecvente la vârstnici: litiază biliară și diverticuloza intestinală;
 - ✓ Crearea condițiilor sociale și psihologice optime pentru reintegrare a pacientului în societate.

Problemele principale în acceptarea populației vârstnice ca drept candidați pentru un transplant renal

- Mortalitatea sporită (de 14 ori pe parcursul primului an și de 4 ori pe parcursul celui de-al doilea an) a pacienților vârstnici după transplant renal în comparație cu populația generală, ajustată conform vârstei. În același timp 57% din pacienții vârstnici cu transplant renal au avut durata reală a vieții egală cu cea așteptată, în comparație cu $\approx 50\%$ la pacienți în vârstă de 20-60 de ani, indicând astfel că beneficiul procedurii de transplant în sensul prelungirii vieții pacienților nu este mai mic în comparație cu adulții;
- În general, timpul de semivieți a pacienților după transplant renal scade simultan cu avansarea în vârstă, micșorând astfel beneficiul economic și social al acestei modalități de substituție a funcției renale: ≈ 30 de ani la pacienții în vârstă < 45 de ani, $\approx 16,5$ ani la pacienții în vârstă $< 46-60$ de ani și fiind numai ≈ 10 ani la pacienți în vârstă > 60 de ani.
- În schimb, supraviețuirea pacienților vârstnici după transplant renal este superioară celei pacienților vârstnici la dializă. Mortalitatea generală a pacienților vârstnici dializați a fost 23,2% pe an, 10% pe an printre cei vârstnici, incluși în lista de așteptare pentru transplant (sunt în general lipsite de complicații uremice grave și maladiile asociate severe) și numai 7,4% pe an printre cei după transplant renal. Într-un studiu canadian diferența de mortalitate între pacienții dializați incluși în lista de așteptare și cei cărora a fost efectuat transplant renal a fost mai semnificativă: 29,4% versus 5,4% pe an. Cercetările statistice au demonstrat că riscul de moarte a pacienților dializați incluși în lista de așteptare, în comparație cu cei cărora l-a fost efectuat transplant renal este de 2 ori mai mare;
- Durata medie de funcționare a transplantului renal este mai mică la pacienți vârstnici în comparație cu populația mai tânără: timp de un an – 80% versus 90%, timp de 2 ani – 64% versus 73% și timp de 5 ani – 43% versus 61% (mijlocul anilor 1990);
- Rezultatele relativ mai rele ale transplantului renal la pacienți vârstnici în comparație cu cei mai tineri pot fi parțial explicate printr-o tendință spre utilizarea organelor de la donatori marginali, de la donatori în vârstă > 55 ani.

Mortalitatea și morbiditatea pacienților vârstnici după un transplant renal

- Maladiile cardiovasculare și în primul rând infarctul acut de miocard și accidentele cerebro-vasculare reprezintă cauzele principale de mortalitate la pacienții vârstnici după transplantul renal, ceea ce corespunde populației generale după ajustarea la vârstă. Riscul cardiovascular este ≈ 2 ori mai mare la pacienții vârstnici în comparație cu persoane mai tinere cu transplant renal;
- Rata complicațiilor infecțioase este net sporită la vârstnicii după transplant renal în comparație cu pacienții dializați, aflați în lista de așteptare, și este legată cu imunosupresia iatrogenă asociată transplantului renal. Superimpunerea tratamentului imunosupresor asupra stării imunodeficitare, legate cu vârstă, mult agravează evoluția pacientului posttransplant. Riscul infecțiilor acute la pacienții vârstnici este de 6 ori mai mare în comparație cu pacienții mai tineri cu transplant renal. În același timp riscul dezvoltării rejetului acut de transplant este de 1,5-2 ori mai mic la vârstnici;
- Este relativ sporită incidența neoplaziilor la vârstnici după transplant renal, nosologiile lider fiind cancer de piele și limfoame. Riscul dezvoltării neoplaziilor este de 3 ori mai mare în comparație cu pacienții mai tineri cu transplant renal.

Contraindicațiile de bază față de un transplant renal la pacienții vârstnici

- Procesul infecțios activ, rezistent la tratamentul administrat;
- Patologia cardiovasculară simptomatică (ex. CPI CF \geq II, ICC CF \geq II NYHA);
- BPCO cu insuficiență respiratorie gr. \geq II;
- Antecedente de un proces neoplasic non-dermatologic timp de 5 ani după eradicarea lui sau o tumoare malignă existentă;
- Patologiile psihiatrice.

Modalitățile de optimizare a managementului transplantului renal la pacient vârstnic

- Limitarea utilizării corticosteroizilor în tratamentul imunosupresor al pacienților vârstnici. În caz de implementare reușită a acestei politici este micșorată substanțial rata complicațiilor infecțioase, precum și altor complicații ale tratamentului steroid (diabet zaharat, sindromul Cushing iatrogen, cataracta etc.);
- Tendința spre bi- sau monoterapie (ex. cu Ciclosporina A, cu Tacrolimus);
- Înlocuirea preparatelor mai vechi cu cele noi, care sunt mai eficiente și utilizarea cărora se asociază cu mai puține efecte adverse: Mofetil micofenolat în loc de Azatioprină, Tacrolimus în loc de Ciclosporina A.
- Lărgirea arsenalului de combinații imunosupresive și administrarea lor individualizată (T+CS, T+MMF+CS, T+AZA+CS). În caz de administrare MMF în cadrul tratamentului imunosupresor la vârstnici a fost înregistrată rata relativ sporită de complicații infecțioase;
- Administrarea tratamentului imunosupresor de inducție cu anticorpii mono- și policlonali poartă riscul de imunosupresie exagerată la vârstnici și se efectuează cu precauții;
- Profilaxia antiinfecțioasă activă, inclusiv vaccinare (ex. versus pneumococ) și revaccinare. La pacienții CMV-seronegativi se recomandă tratamentul profilactic cu ganciclovir.
- Asigurarea unei compliance adecvate a pacientului la tratamentul administrat;
- Combaterea activă a factorilor modificabili de risc cardiovascular pre- și posttransplant;
- Corectarea pretransplant a maladiilor asociate, frecvente la persoanele vârstnice (ex. CPI, adenom de prostată, prolapsul organelor genitale, litiiza biliară, diverticuloza intestinală, herniile abdominale etc.).

20. Particularitățile transplantului renal la diabetici

Particularitățile transplantului renal la pacienții cu diabet zaharat: aspecte generale

- Transplantul renal nu a fost recomandat pacienților cu IRC terminală cauzată de DZ până în anii 1980 din cauza supraviețuirii net inferioare a pacienților și transplantului la diabetici. Supraviețuirea transplantului timp de 10 ani a fost 32%, supraviețuirea pacienților a fost 40% într-o serie din 265 de diabetici cu transplant renal (1966-1989, Minnesota);
- Situația s-a schimbat esențial în anii 1980, având următoarele cauze:
 - ✓ Introducerea Ciclosporinei A în regimurile imunosupresive a majorat semnificativ supraviețuirea transplantului și a micșorat de 2 ori incidența rejetului acut, care necesită tratament cu doze mari de corticosteroizi și titrarea lor îndelungată în continuare. Corticosteroizii, la rândul lor au contribuit la agravarea dereglărilor metabolice, decompensarea DZ, avansarea aterosclerozei, dezvoltarea nefropatiei transplantului și acutizarea infecțiilor urogenitale. Acești factori contribuiau la pierdere precoce a transplantului și decesul pacientului;

- ✓ Creșterea vertiginoasă a numărului de pacienți cu DZ, aflați la tratament de substituție artificială a funcției renale;
- ✓ Implementarea în practica medicală a transplantului combinat de rinichi și de pancreas, în special, după aprobarea tratamentului „clasic” cu Ciclosporină A + Azatioprină + Prednisolon;
- ✓ Apariția medicamentelor imunosupresive noi, care au oferit posibilitate de a minimiza sau în unele cazuri de a evita tratamentul steroid;
- ✓ S-a ameliorat evident eficiența strategiilor de control glicemic la pacienții diabetici cu apariția preparatelor antidiabetice noi și a programelor speciale de sporire a complianței diabeticii la regim, dietă și tratamentul recomandat.
- Implementarea practică a medicamentelor imunosupresive noi și optimizarea managementului diabetului zaharat a ameliorat semnificativ evoluția transplantului renal la diabetici. Supraviețuirea pacienților cu transplant timp de 5 ani s-a majorat de la 60% până 70%, cu toate că supraviețuirea timp de 5 ani a pacienților cu transplant renal în urma IRC terminale, cauzate de glomerulonefrită, este actualmente > 90%.
- Rezultate mai bune au fost realizate în caz de transplant de la donatori vii înrudiți;
- Orice modalitate de transplant (de rinichi de la donator viu, de rinichi cadaveric, de transplant combinat renal + pancreas) la pacienții cu IRC terminală cauzată de DZ este asociată cu supraviețuirea sporită în comparație cu pacienții dializați aflați în lista de așteptare.

Recomandările privind transplantul renal/ transplantul combinat de rinichi + de pancreas la pacienții diabetici cu IRC terminală

- Transplantul renal/ transplantul combinat de rinichi și de pancreas reprezintă o opțiune de tratament de primă elecție pentru toți diabeticii care nu au contraindicații pentru transplant renal;
- Transplantul trebuie să fie efectuat cât mai precoce, de preferință înainte de începutul tratamentului de substituție artificială a funcției renale (ex. în caz $FG \approx 20$ ml/min);
- Transplantul renal de la donator viu este preferabil vis-a-vis de transplantul rinichiului cadaveric;
- Transplantul combinat de rinichi și de pancreas se recomandă pacienților în vârstă până la 45 de ani, cu DZ tip I;
- Sunt foarte importante profilaxia și tratamentul patologiei cardiovasculare.

BIBLIOGRAFIE

1. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante, *Recommandations pour la pratique clinique, indications de l'epuration extra renale dans l'insuffisance renale chronique terminale* // Nephrologie, 1997; 18, 199-275;
2. Arend S., Mallat M., Westendorp R. et al., *Patient survival after renal transplanttaion, more than 25 years follow-up* // Nephrology, Dialysis, Transplantation, 1997; 12, 1672-9;
3. Armenti V., Wilson G., Radomski J. et al., *Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), outcomes of pregnancy after transplantation* // Clinical Transplants, 1999; 111-19;
4. Armenti V., McGrory C., Cater J. et al., *Pregnancy outcomes in female renal transplant patients* // Transplantation Proceedings, 1998; 30, 1732-34;
5. Austen F., Burakoff S., Storm T. *Therapeutic Immunology* // Blackwell, Inc., 1996;
6. Badea R., Dudea S., Mircea P., Stamatian F., *Tratat de ultrasonografie clinică*, vol. I și vol. II. // România, București., 2007, Editura Medicală, p.724.
7. Bagolan P., Spagnoli A., Ciprandi G. et al., *A ten year experience of Brescia Cimino arteriovenous fistula in children, technical evolution and refinements* // Journal of Vascular Surgery, 1998; 27, 640-4.
8. Barrou B., Gruessner A., Sutherland D. et al., *Pregnancy after pancreas transplantation in the Cyclosporine era, Report from the International Pancreas Transplant Registry* // Transplantation, 1998; 65, 524-27;
9. Basadonna G., Matas A., Najarian J., *Kidney transplantation in diabetic patients: the University of Minnesota experience* // Kidney International Suppl, 1992; 38, S193-S196;
10. Bates W., Davies D., Welsh K. et al., *An evaluation of the Banff classification of early renal allograft biopsies and correlation with outcome* // Nephrol. Dialysis Transplant., 1999; 14: 2364-2369;
11. Baxter G.M., *Imaging in renal transplantation* // Ultrasound Q., 2003, V. 19, N 3: p. 123-138.
12. Benfield M.R., McDonald R., Sullivan E. et al., *The 1997 Annual Renal Transplantation in Children Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)* // Pediatric Transplantation, 1999; 3, 152-67;
13. Bonal J., Cleries M., Vela E. et al., *Transplantation versus hemodialysis in elderly patients* // Nephrology, Dialysis, Transplantation, 1997; 12, 261-4;
14. Brenner B., *The Kidney* // Sixth Edition, Saunders Company, 2000;
15. Broyer M., Guest G., Gagnadoux M. et al., *Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation* // Journal of Pediatrics, 120, 721-5;
16. Cameron J., *Renal transplantation in the elderly* // International Urology and Nephrology, 2000, 32, 193-201;
17. Cantarovich D., Baatard E., Baranger T. et al., *Cadaveric renal transplantation after 60 years of age. A single center experience* // Transplant. International, 1999; 7, 33-8;
18. Cantarovich D., Palneau J., Couderc J. et al., *Maintenance immunosuppression without corticosteroids following combined pancreas and kidney transplantation* // Transplantation Proceedings, 1991; 23, (4), 2224-5;
19. Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G., *Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers* Transplant International 18 (2005) 371-378;
20. Col V., Jacquet L., Squifflet J. et al., *Combined heart-kidney transplantation: report on six cases* // Nephrology Dialysis Transplantation, 1998; 13, (3), 723-7;

21. Colucci V., Quaini E., Magnani P. et al., *Combined heart and kidney transplantation: an effective therapeutic option—report of six cases* // European Journal of Cardiothoracic Surgery, 1997; 12, 654–8;
22. Colvin R., *Renal transplant pathology* // In: Jennette J., Olson J., Schwartz M., Silva F., eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;1409–1540;
23. Colvin R., *Chronic allograft nephropathy* // N. Engl. J. Med., 2003, 349:2288–2290;
24. Colvin R., *Pathology of the renal allograft* // In: *Renal Biopsy in Medical Diseases of the Kidneys*. New York: Columbia University Medical Center, 2004;
25. Crowe A., Rustom R., Gradden C. et al., *Pregnancy does not adversely affect renal transplant function* // Quarterly Journal of Medicine, 1998; 92, 631–35;
26. Danovitch G.M., *Handbook of Kidney Transplantation* // Boston, Little Brown, 1996;
27. Danovitch G.M. Cyclosporine and Tacrolimus: Which agent to choose? // *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 1997, vol. 12;
28. David-Neto E., Kakehashi E., Alves C. et al., *Bioequivalence of a new cyclosporine a formulation to Neoral* // Ther. Drug. Monit., 2004 Feb;26(1):53-7;
29. Doyle S., Matas A., Gillingham K. et al., *Predicting clinical outcome in the elderly transplant recipient* // *Kidney International*, 2000; 57, 2144–50;
30. Drachenberg C., Papadimitriou J., Klassen D. et al., *Chronic pancreas allograft rejection: morphologic evidence of progression in needle biopsies and proposal of a grading scheme* // *Transplantation Proceedings*, 1999; 31, (1–2), 614;
31. Ehrich J., Loirat C., Davison J. et al., *Repeated successful pregnancies after kidney transplantation in 102 women (report by the EDTA Registry)* // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 1996; 11, 1314–17;
32. *European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1)* // *Nephrology, Dialysis and Transplantation* (2000), voi. 15, supl.;
33. Fioretto P., Steffes M., Sutherland D. et al., *Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation* // *The New England Journal of Medicine*, 1998; 339, (2), 69–75;
34. Fogo A., Bruijn J., Cohen A. et al., *Fundamentals of renal pathology* // Springer, USA, 2006, 215 pp.;
35. Gaber A., Shokouh-Amiri M., Hathaway D. et al., *Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage* // *Annals Surgery*, 1995; 221, (6), 613–22;
36. Ghandour F., Knauss Th., Hricik D., *Immunosuppressive drugs in pregnancy* // *Advances in Renal Replacement Therapy*, 1998; 5, 31–8;
37. Goldstein D., Zuech N., Sehgal V. et al., *Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: incidence and progression* // *Transplantation*, 1997; 63, (5), 664–8;
38. Gonin J., *Maintenance immunosuppression, New agents and persistent dilemmas* // *Advances in Renal Replacement Therapy*, 2000; 7, 95–116;
39. Hariharan S., Smith R., Viero R. et al., *Diabetic nephropathy after renal transplantation. Clinical and pathological features* // *Transplantation*, 1996; 62, 632–5;
40. Hricik D., *Kidney-pancreas transplantation for diabetic nephropathy* // *Seminars in Nephrology*, 2000; 20, (2), 188–98;
41. *Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults* // *Technology Appraisal Guidance 85*, National Institute for Clinical Excellence, London, United Kingdom, 2004 (revised in 2007), 45 p.;
42. Jassal S., Opelz G., Cole E., *Transplantation in the elderly, a review* // *Geriatric Urology and Nephrology*, 1997; 7, 157–65;

43. Jeyarajah D., Gonwa T., McBride M. et al., *Hepatorenal syndrome combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant* // *Transplantation*, 1997; 64, (12), 1760–5;
44. Kahl A., Bechstein W., Lorenz F. et al., *Long-term prednisolone withdrawal after pancreas and kidney transplantation in patients treated with ATG, tacrolimus, and mycophenolate mofetil* // *Transplantation Proceedings*, 2001; 33, (1–2), 1694–5;
45. Kahl A., Bechstein W., Frei U., *Trends and perspectives in pancreas and simultaneous pancreas and kidney transplantation* // *Current Opinion Urology*, 2001; 11, (2), 165–74;
46. Kainz A., Harabacz I., Cowrick I. et al., *Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with Tacrolimus* // *Transplantation*, 2000; 70, 1718–21;
47. Knight SR, Morris PJ. *The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review* // *Transplantation*. 2007 Jun 27;83(12):1525-35;
48. Lang M., Kahl A., Bechstein W. et al., *Combined liver–kidney transplantation: long-term follow-up in 18 patients* // *Transplantation Proceedings*, 1998; 30, (5), 1865–7;
49. Lindelow B., Bergh C., Herlitz H. et al., *Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation* // *Journal of American Society of Nephrology*, 2000; 11, (5), 951–7;
50. Lo Giudice P., Dubourg L., Hadj-Aissa A. et al., *Renal function of children exposed to Cyclosporine in utero* // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2000; 15, 1575–79;
51. Lucan M., *Manual de Transplant Renal* // Cluj-Napoca, 1999, 454 p.;
52. Lufft V., Kliem V., Tusch G. et al., *Renal transplantation in older adults, is graft survival affected by age, a case control study* // *Transplantation*, 2000, 69, 790–4;
53. Manske C., Wang Y., Thomas W., *Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney–pancreas transplantation in diabetic patients* // *Lancet*, 1995; 346, (8991–8992), 1658–62;
54. Masri M.A., Stephan A., Barbari A., Rizk S., Kelany H., Kamel G., *Cyclosporine formulations: is there really a difference?* *Transplant Proc.* 2000; 32;
55. Mauyyedi S., Colvin R., *Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment* // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2002; 11:609-618;
56. Mauyyedi S., Crespo M., Collins A., et al. *Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification* // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13:779–787;
57. McGeown M., *Clinical management of renal transplantation* // 1992, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 392 p.;
58. Morales J., Campistol J., Andres A. et al., *Immunosuppression in older renal transplant patients* // *Drugs aging*, 2000; 16, 279–87;
59. Morelon E., Mamzer-Bruneel M., Peraldi M. *Sirolimus: a new promising immunosuppressive drug. Towards a rational for its use in renal transplantation* // *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 2001, voi. 16, no. 1;
60. Morris G., Jamieson N., Small J. et al., *Cadaveric transplantation in elderly patients, is it worthwhile?* // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 1991; 6, 887–92;
61. Morrissey P., Shaffer D., Monaco A. et al., *Peripheral vascular disease after kidney–pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease* // *Archives Surgery*, 1997; 132, (4), 358–61;
62. Munshi S., Visayakumar N., Taub N. et al., *Outcome of renal replacement therapy in the very elderly* // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2000; 16, 128–33;

63. Najarian J., Kaufman D., Fryd D., *Long-term survival following kidney transplantation in 100 type 1 diabetic patients* // *Transplantation*, 1989; 47, 106–13;
64. Nankivell B., Fenton-Lee C., Kuypers D. et al., *Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome* // *Transplantation* 2001; 71:515–523;
65. Nankivell B., Lau S., Chapman J. et al., *Progression of macrovascular disease after transplantation* // *Transplantation*, 2000; 69, (4), 574–81;
66. Navarro X., Sutherland D., Kennedy W., *Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy* // *Annals Neurology*, 1997; 42, (5), 727–36;
67. Niaudet P., Dudley J., Charbit M. et al., *Pretransplant blood transfusion with concomitant cyclosporine in pediatric transplantation* // *Pediatric Nephrology*, 2000; 14, 451–6;
68. Odorico J., Pirsch J., Knechtle S. et al., *A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation* // *Transplantation*, 1998; 66, (12), 1751–9;
69. Ojo A., Hanson J., Leichtman A. et al., *Long-term survival in renal transplant recipients with graft function* // *Kidney International*, 2000; 57, 307–13;
70. Opelz G., Wujciak T., Dohler B., *Collaborative Transplant Study (1999)* // *Transplantation Proceedings*, 1999; 31, 717–20.
71. Owen W., Pereira B., Saeygh M. *Dialysis and Transplantation, a companion to Brenner & Rector's The Kidney* // Saunders Company, 2000;
72. Peddi V., First M. *Early Posttransplant Care of Renal Transplant Recipients* // *Renal Transplantation Update, Seminars in Dialysis - 1999*, voi. 12, no. 5;
73. Pirenne J., Aerts R., Yoong K. et al., *Liver transplantation for polycystic liver disease* // *Liver Transplantation*, 2001; 7, (3), 238–45;
74. Pirson Y., Vandeleene B., Squifflet J., *Kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic recipients* // *Diabetes and Metabolism*, 2000; 26, (Suppl. 4), S86–9.
75. Ponticelli C., *Should renal transplantation be offered to older patients?* // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2000; 15, 315–17;
76. Proca E., Popescu A., *Transplantarea renală* // Editura medicală, București, 1993, 234 p.;
77. Racusen L., Colvin R., Solez K. et al., *Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection* // *Am. J. Transplant*, 2003; 3:708–714;
78. Ramsay-Goldman R., Schilling E., *Immunosuppressive drug use during pregnancy* // *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 1997; 23, 149–67;
79. Rayhill S., D'Alessandro A., Odorico J. et al., *Simultaneous pancreaskidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a difference in survival?* // *Annals Surgery*, 2000; 231, (3), 417–23;
80. Saudan P., Bernay Th., Leski M. et al., *Renal transplantation in the elderly, a long-term, single-center experience* // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2001; 16, 824–28;
81. Sharma A., Shekhar C., Heer M., *Comparison of generic cyclosporine microemulsion versus neoral in de novo renal transplant recipients managed by 2-hour postdose monitoring* // *Transplant Proc.*, 2006; Sep;38(7):2051-3;
82. Schaub M., Vella J., Sayegh M. *Living donors in renal transplantation* // *Up To Date*, February, 1999;
83. Scheinman J., *Recent data on results of isolated kidney or combined kidney/liver transplantation in the U.S.A. for primary hyperoxaluria* // *Journal of Nephrology*, 1998; 11, (Suppl. 1), 42–5;

84. Schindler R., Radke C., Paul K. et al., *Renal problems after lung transplantation of cystic fibrosis patients* // Nephrology Dialysis Transplantation, 2001; 16, (7), 1324–8;
85. Smets Y., Westendorp R., van der Pijl J. et al., *Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure* // Lancet, 1999; 353, (9168), 1915–19;
86. Snyderman D., *Infection in solid organ transplantation* // Transplant Infectious Disease, 1999, no. 1;
87. Sollinger H., Odorico, J.S., Knechtle, S.J. et al., *Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants* // Annals Surgery, 1998; 228, (3), 284–96;
88. Sturgiss S., Davison J., *Effect of pregnancy on the long-term function of renal allografts, an update* // American Journal of Kidney Diseases, 1995; 26, 54–6;
89. Takemoto S., Zeevi A., Feng S. et al., *National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation* // Am. J. Transplant., 2004; 4:1033-1041;
90. Tănase A., Codreanu I., Cepoida P., *Contemporary approach to the problem of generic versus original formulations administration in kidney transplant patients* // Archives of the Balkan Medical Union, volume 43, Number 3 – supplement, vol. I – articles, September 2008, pp. 60–62;
91. The EPBG Expert Group on Renal Transplantation *European best practice guidelines for renal transplantation: diabetes mellitus—simultaneous transplantation of kidney and pancreas* // Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2000; 15, (Suppl. 7), 21–2, 35–6;
92. US Renal Data System *1999 Annual Data Report* // National Institute of Health, National Institute of Diabetes and digestive and Kidney Diseases Bethesda MD, April 1999;
93. Warady B., Alexander S., Watkins S. et al., *Optimal care of the pediatric end-stage renal disease patient on dialysis* // American Journal of Kidney Diseases, 1999; 33, 567–83;
94. Warady B., Hebert D., Sullivan E. et al., *Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. Optimal Treatment Strategies in End-stage Renal Failure The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* // Pediatric Nephrology, 1997; 11, 49–64;
95. Wicks M., Hathaway D., Shokouh-Amiri M. et al., *Sustained improvement in cardiac function 24 months following pancreas-kidney transplant* // Transplant Proceedings, 1998; 30, (2), 333–4;
96. Wolff R., Ashby V., Milford E. et al., *Comparison of mortality in patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant* // New England Journal of Medicine, 1999; 341, 1725–30;
97. Zadrzil J., Jabry S., Bachleda P., Gibejová A., *Use of Equoral in de novo renal transplant recipients* // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc, Czech Repub.; 2004 Dec;148(2):171-3.

CAZUISTICA PERSONALĂ ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ



Figura 69. Momente importante ale unei intervenții chirurgicale



Figura 70. Primul transplant de la donator viu în Republica Moldova

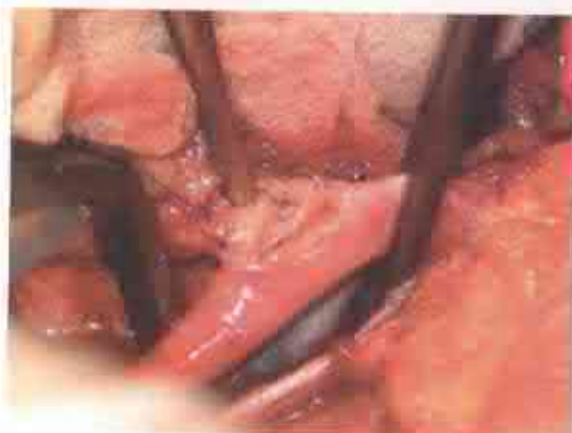
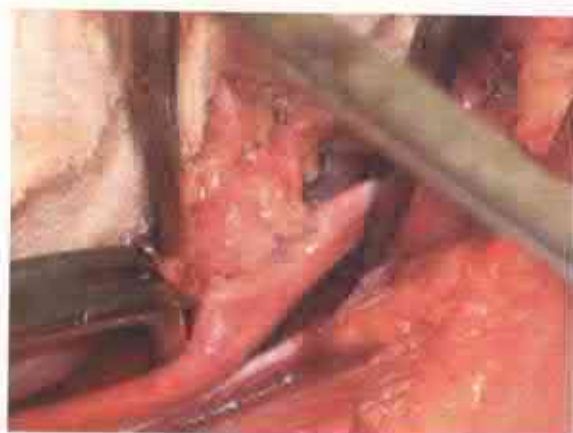
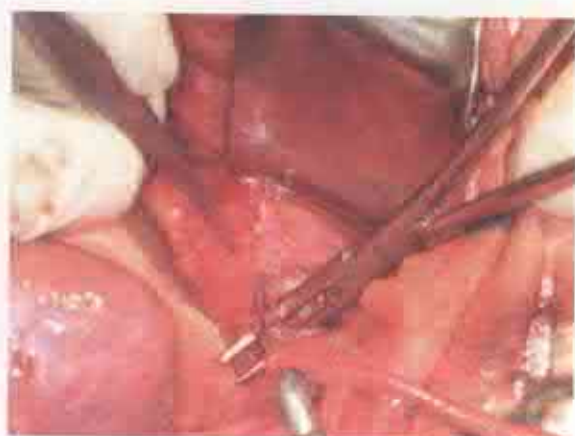


Figura 71. Momentele principale în chirurgia transplantului renal de la donator viu



Figura 72. Dializa peritoneală (CAPD)



Figura 73. Osteodistrofia renală, înainte și după intervenție chirurgicală de corecție



Figura 74. Dilatația anevrismatică la nivelul fistulei arterio-venoase



Figura 75. Fistulă arterio-venoasă complicată cu dilatații anevrismatice multiple



Figura 76. Sindrom pozițional complicat cu IRA



Figura 77. Sarcomul Capoși ca complicația tratamentului imunosupresor după transplant renal



Figura 78. CT a unicului rinichi cu reconstrucția tridimensională.
Nefrolitiază.

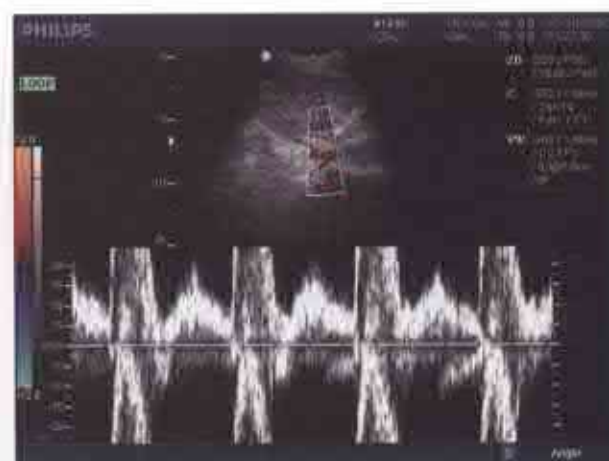
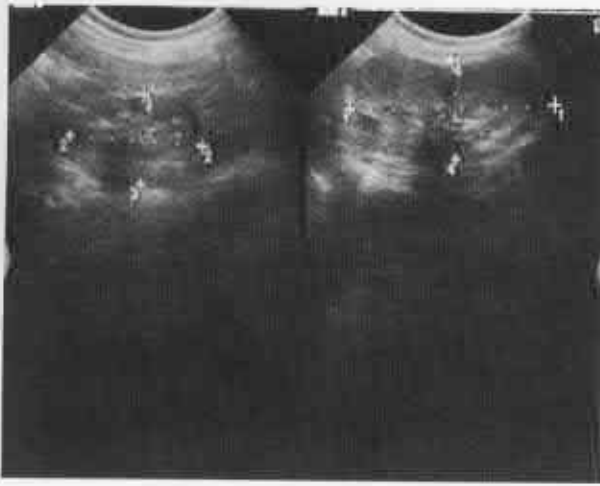


Figura 79. Examenul doppler ecografic complex al transplantului renal



**Figura 80. Pielonefrita cronică bilaterală
cu trecere în nefroscleroză.
Chisturi renale secundare**

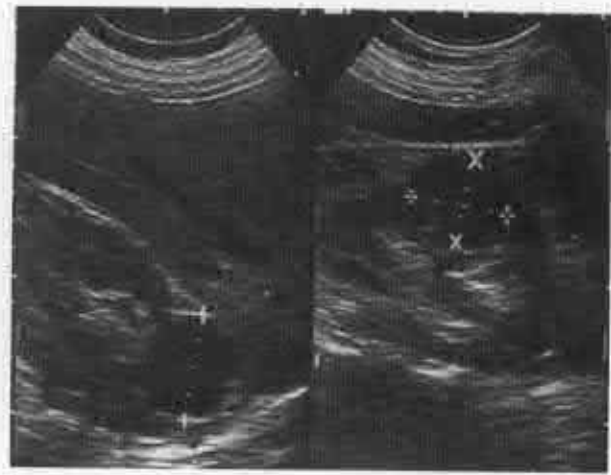
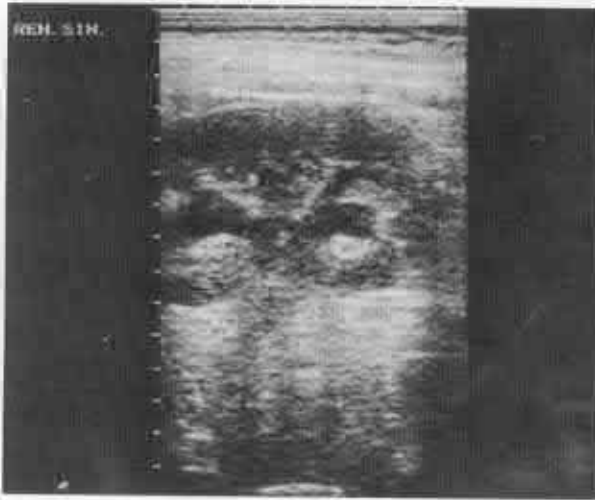
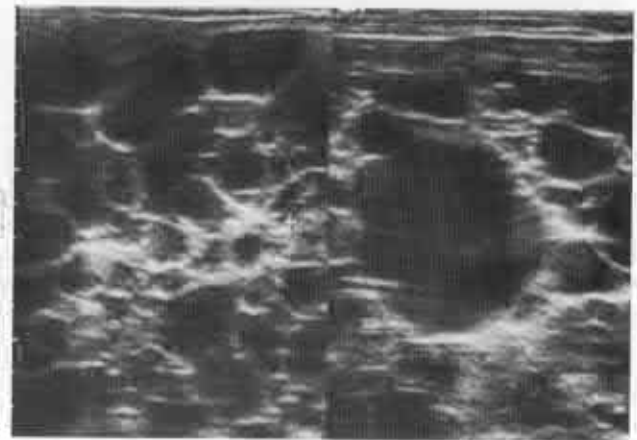


Figura 81. Chisturi renale secundare bilateral



**Figura 82. Hidrocalicoză.
Pieloectazia rinichiului stâng.**



**Figura 83. Polichistoza renală.
Chisturi gigantice multiple.**

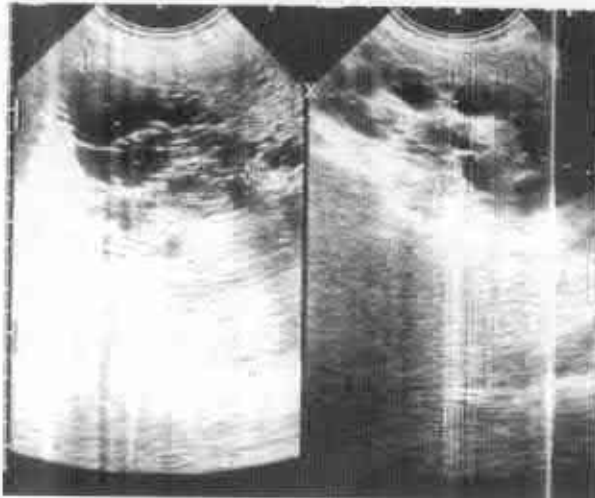


Figura 84. Boala polichistică autozomal dominantă. Polichistoza renală și hepatică



Figura 85. Sindromul Alport.
Chist renal secundar



Figura 86. Lupus eritematos de sistem. *Chist renal secundar pe dreaptă. Nefroscleroza pe stânga.*



Figura 87. Chist parapelvic pe stânga.

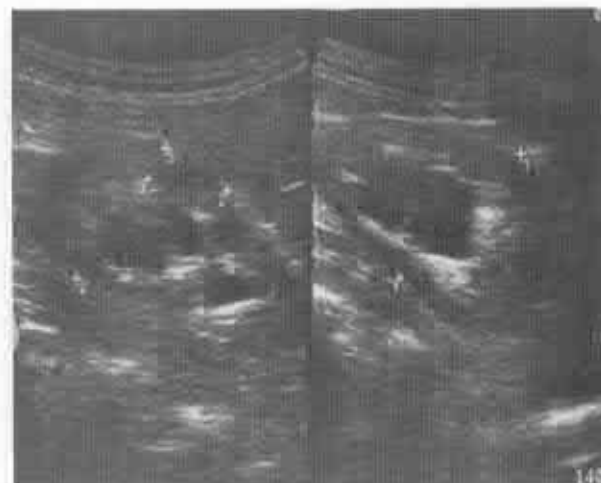


Figura 88. Hidronefroza gr. II-III bilateral.

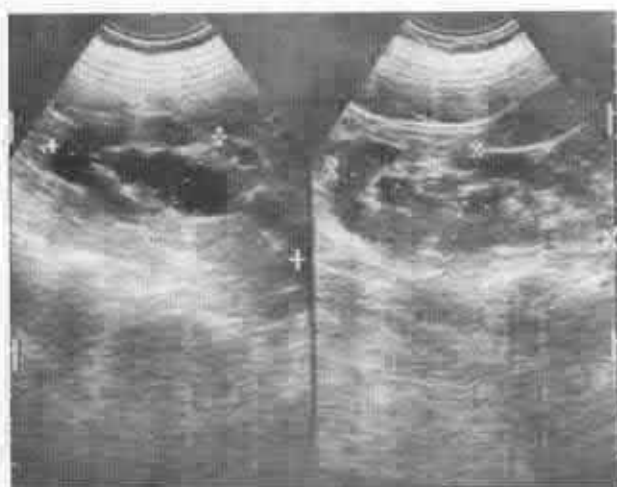


Figura 89. Hidronefroza gr III pe dreaptă.
Hidrocalicoza pe stânga.

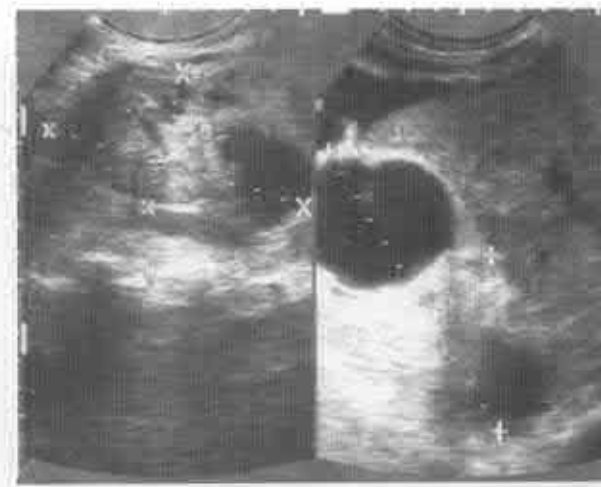


Figura 90. Stare după pielolitomie pe stânga
(nefrolitiază) Chisturi renale secundare.



Figura 91. *Stare după nefrectomie pe stânga (calcul coraliform). Calcul coraliform al unicului rinichi drept chirurgical.*



Figura 92. *Nefrolitiază pe dreaptă.*



Figura 93. *Calcul în ureterul drept.*



Figura 94. *Nefrita tubulointerstițială acută postmedicamentoasă. Insuficiența renală acută.*



Figura 95. *Glomerulonefrita acută. Insuficiența renală acută.*



Figura 96. *Carbuncul renal pe stânga. Șoc septic. Insuficiența renală acută.*



Figura 97. *Formațiune de volum al rinichiului stâng, drept indicație pentru nefrectomie. Examenul morfopatologic: carcinom renal*



Figura 98. *Formațiune de volum al rinichiului drept. Stare după nefrectomie pe stânga pentru carcinom renal.*



Figura 99. *Glomerulonefrita cronică, varianta hipertensivă.*



Figura 100. *Glomerulonefrita cronică, varianta mixtă. Nefroscleroză. Insuficiența renală cronică.*



Figura 101. *Nefropatie diabetică.*



Figura 102. *Nefroscleroza bilaterală la o pacientă cu sarcoidoză*



Figura 103. *Pielonefrita cronică pe dreaptă. Rinichiul păstrează aspect lobular (juvenil).*



Figura 104. *Hipoplazia rinichiului stâng.*



Figura 105. *Rinichiul stâng sub formă de halteră.*



Figura 106. *Hipertrofia compensatorie a unicului rinichi congenital drept. Pielonefrita cronică a unicului rinichi drept. Aplazia rinichiului stâng.*



Figura 107. *Distopia pelviană a unicului rinichiului drept hipoplasic.*



Figura 108. *Aplazia rinichiului drept. Hipertrofia compensatorie a rinichiului stâng.*

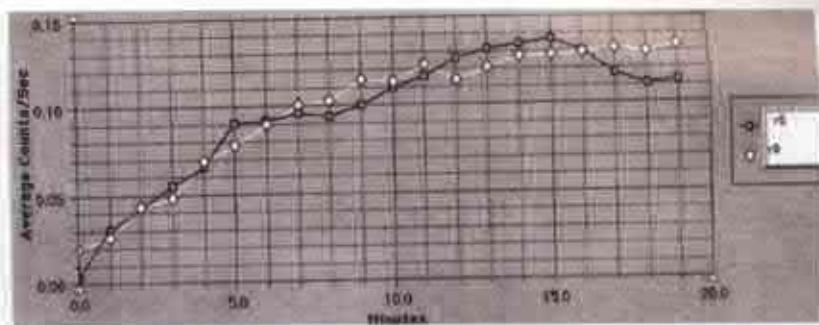
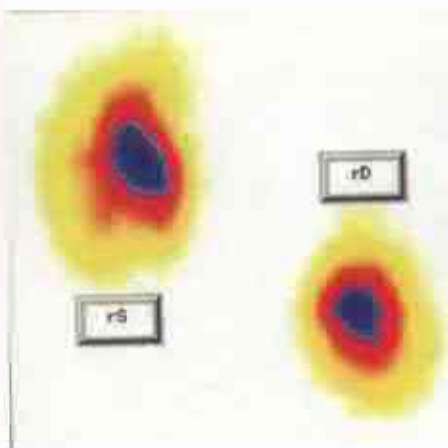


Figura 109. Pielonefrita cronică bilaterală în acutizare. Distopia lombară pe dreapta. Rinichiul drept cu rotație axială. Retenția radiotrasorului la nivel de bazinet bilateral. Curba renală obstructivă bilateral.

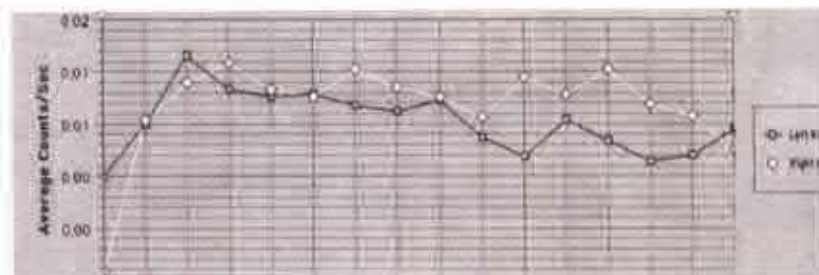
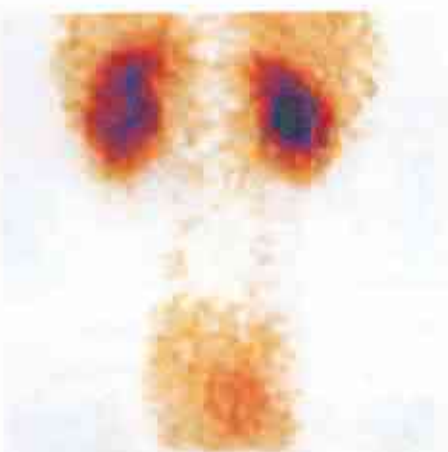


Figura 110. Pielonefrita cronică bilaterală. IRC. Acumulare extrarenală a radiotrasorului. Dereglările evacuației a radiotrasorului. Cistita. Reflux vezico-ureteral bilateral.

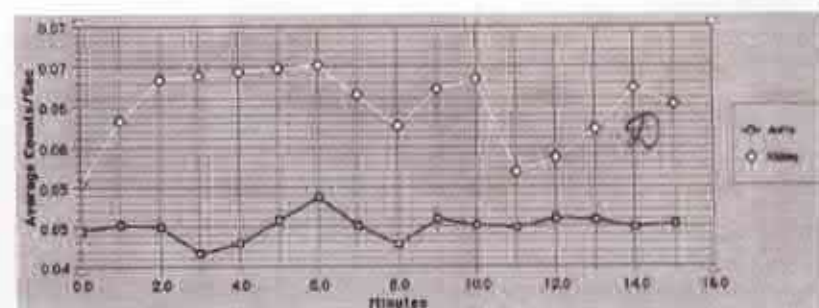
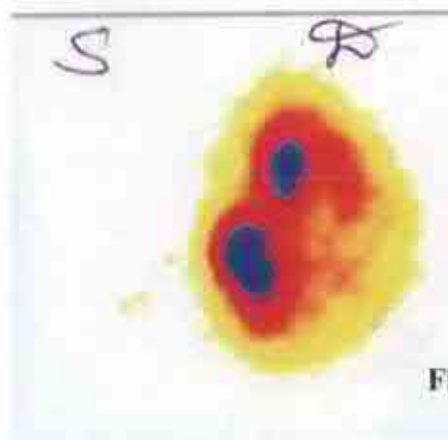


Figura 111. Stare după nefrectomie pe stânga pentru un carcinom renal. Metastaze în polul inferior al rinichiului contralateral.

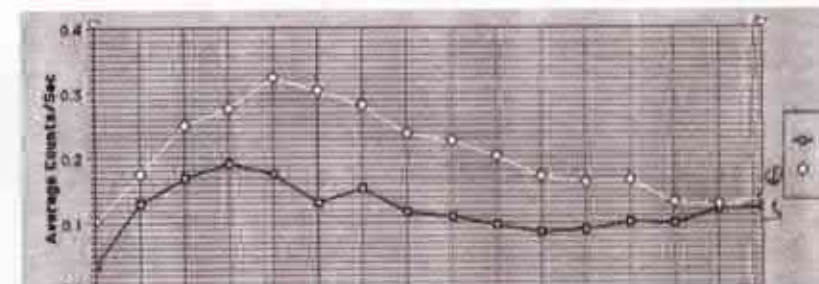


Figura 112. Pielonefrita cronică bilaterală în acutizare. Colica renală pe stânga cu diminuare tranzitorie a funcției renale.

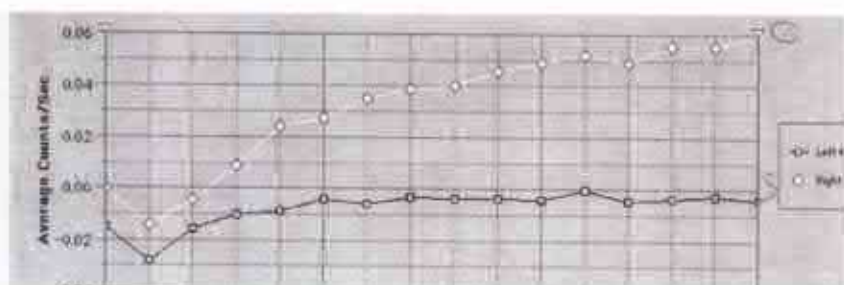


Figura 113. Pielonefrita cronică bilaterală cu nefroscleroză pe stânga. Rinichiul drept este mărit în dimensiuni, cu sistemul pielo-caliceal dedublat. Bloc renal de dreapta.

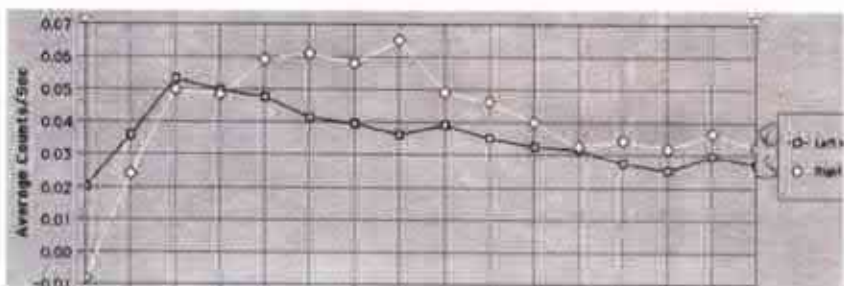
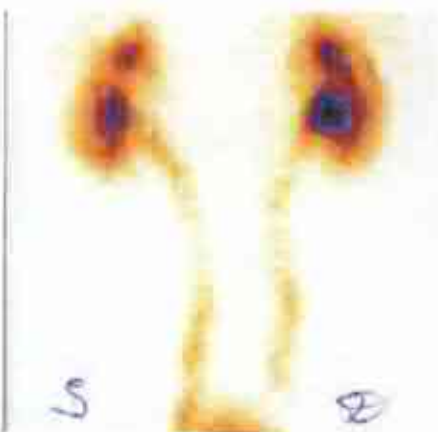


Figura 114. Rinichi de dimensiuni normale, cu forma neschimbată. Repartizarea neuniformă a radiotrasorului, bazinele sunt dilatate bilateral. Dilatarea ureterelor.

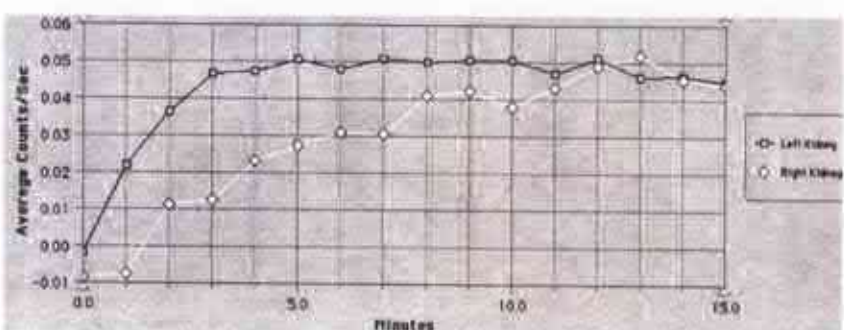
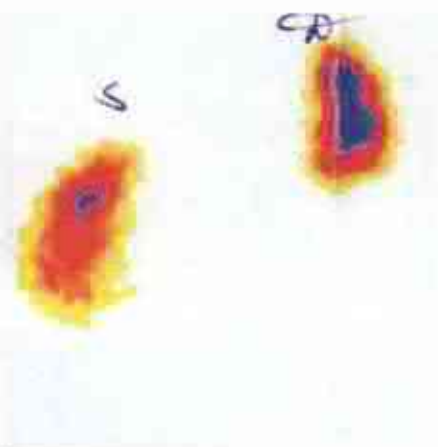


Figura 115. Distopia renală lombară pe stânga.

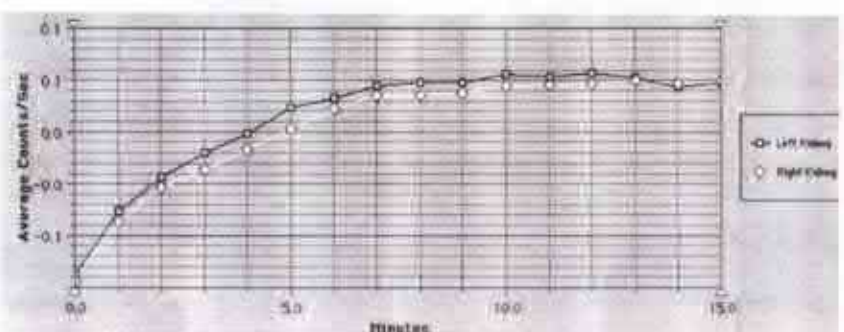
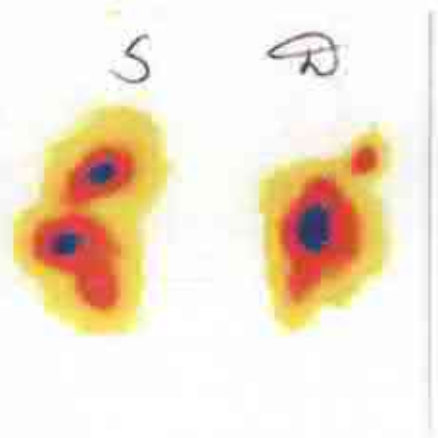


Figura 116. Prezentarea scintigrafică a polichistozei renale.

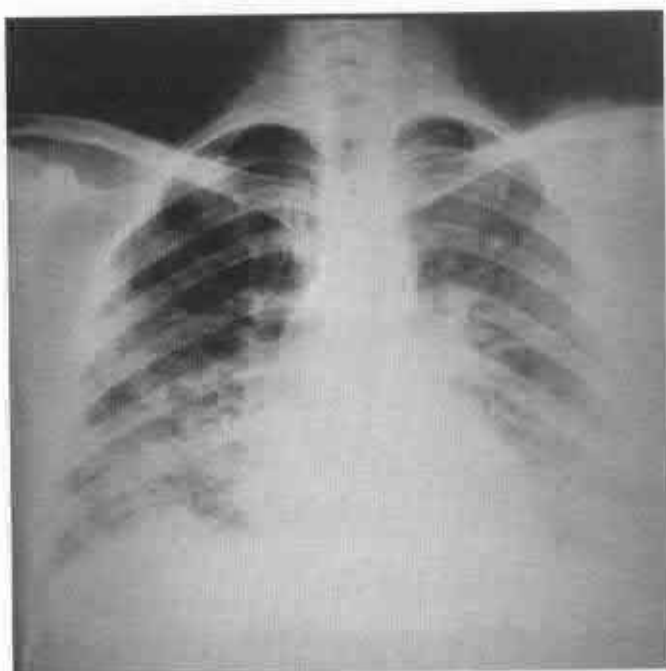


Figura 117. *Edem pulmonar interstițial în insuficiența renală cronică terminală.*



Figura 118. *Chist hidatic stacilat renal stâng.*



Figura 119. *Pielonefrită cronică bilaterală. Hidronefroză pe stânga.*



Figura 120. *Rinichi în potcoavă.*



Figura 121. *Două cazuri de nefrocalcinoză*

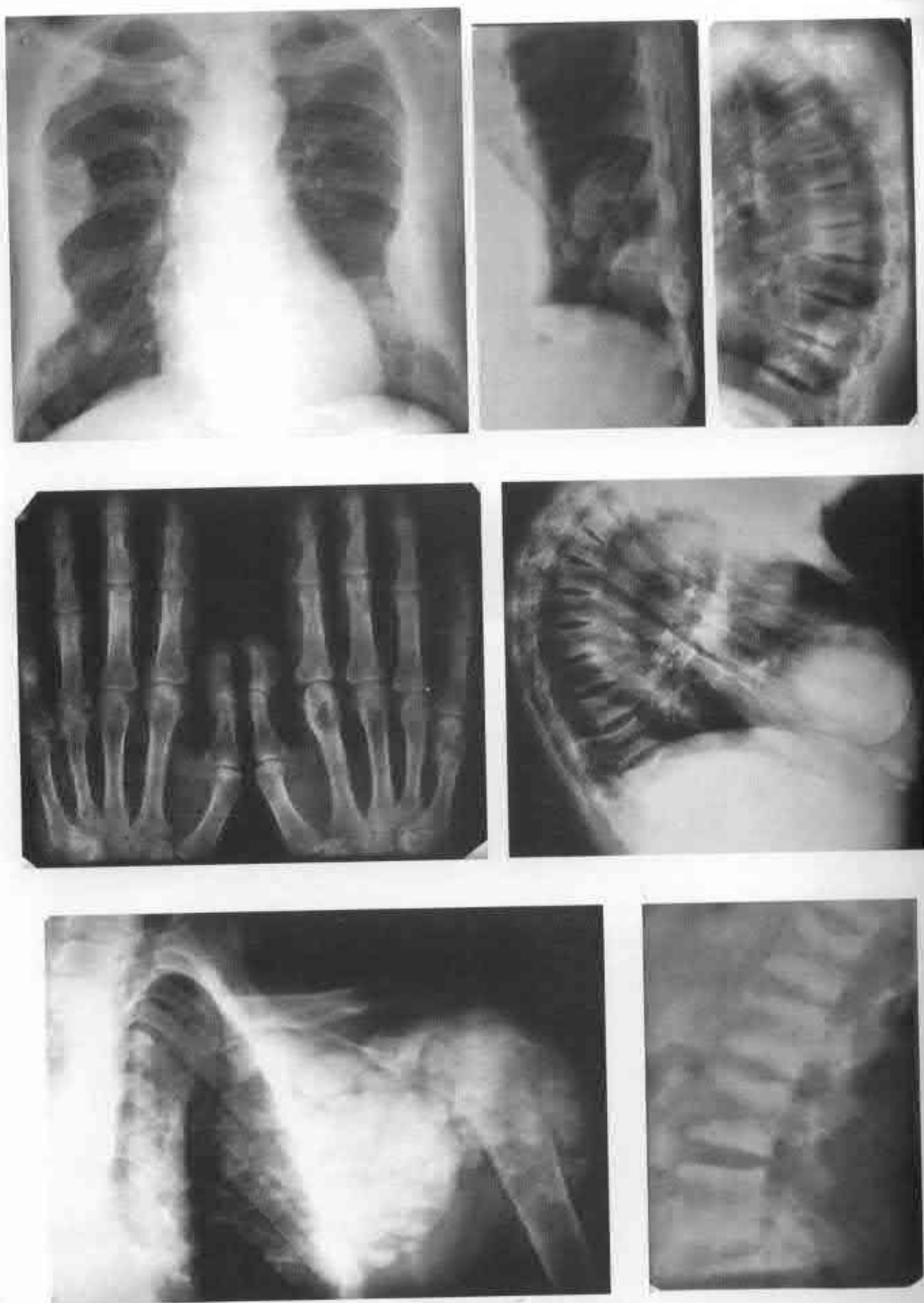


Figura 122. *Osteodistrofie renală*



Figura 123. *Nefrolitiază coraliformă*

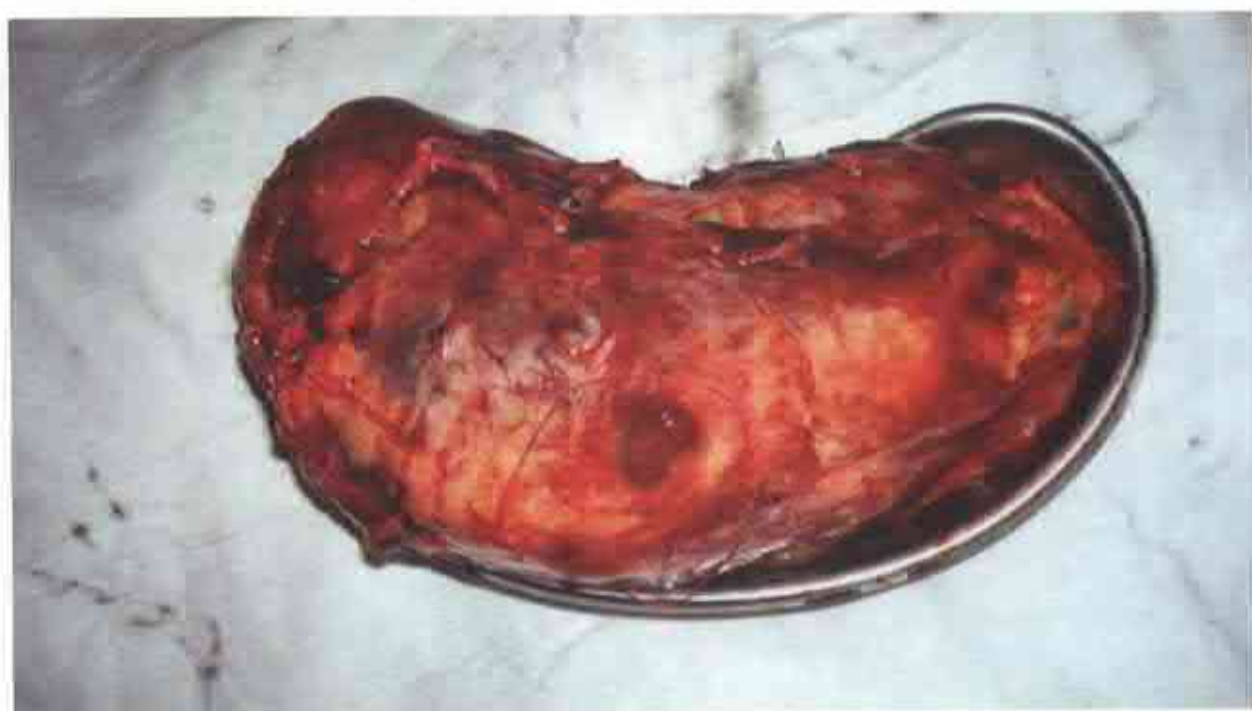


Figura 124. Polichistoză renală complicată cu pionefroză



Figura 125. Polichistoză renală complicată cu cancer renal



Figura 126. *Glomerulonefrita subacută cu formare de semilune și infiltrat interstițial*

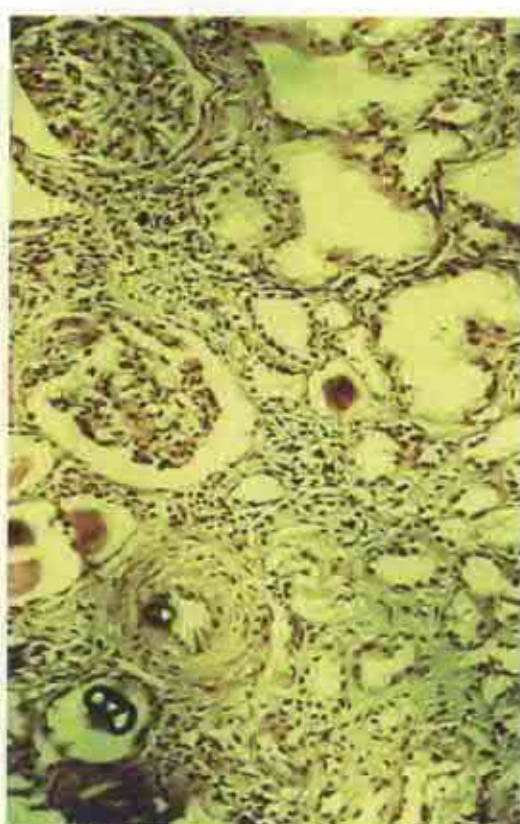


Figura 127. *Necroza tubulară acută a transplantului renal. Rinichi afuncțional. IRA.*

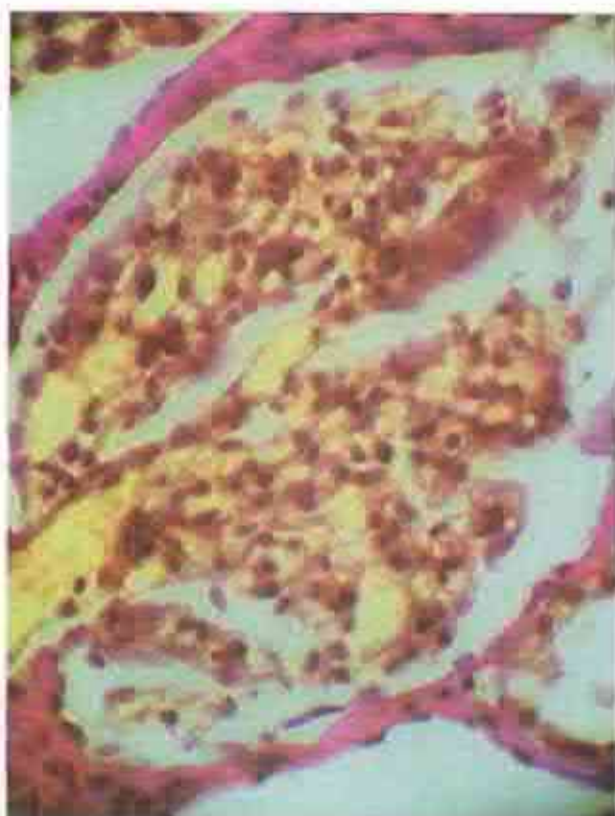


Figura 128. *Glomerulopatie cu modificări minime. Clinic – sindrom nefrotic pur.*



Figura 129. *Nefrită tubulointerstițială*

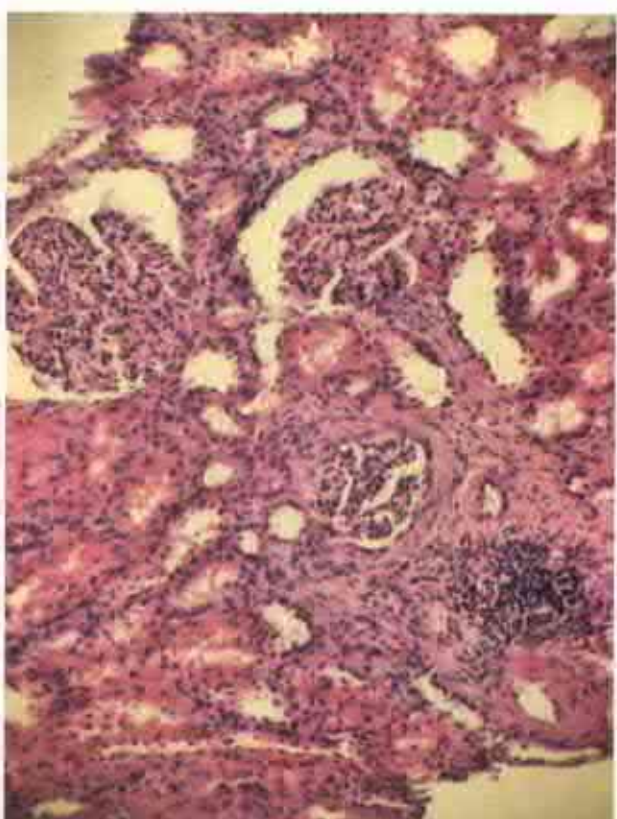
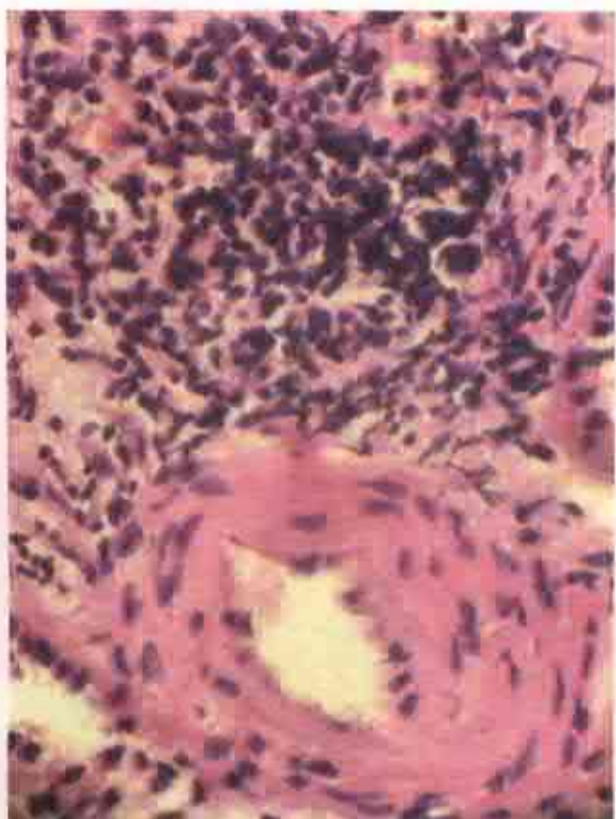
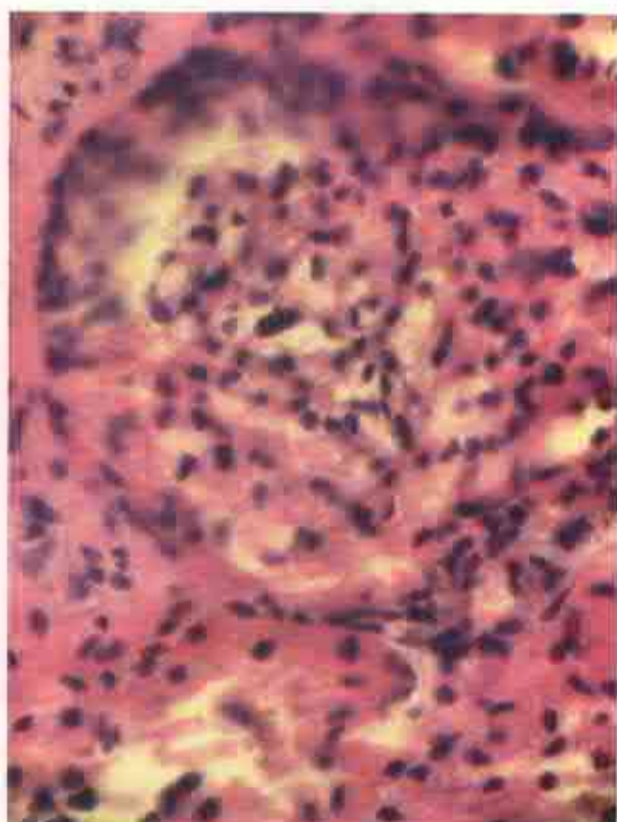
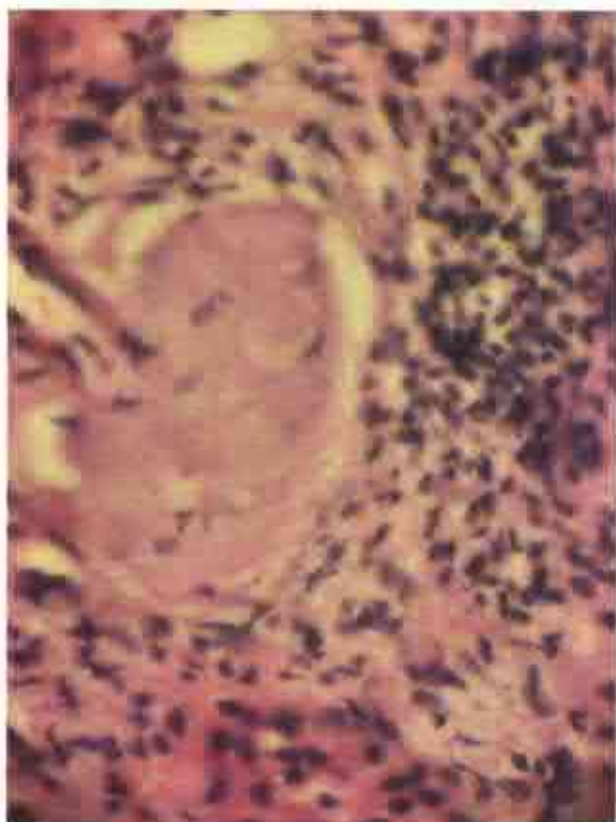


Figura 130. *Glomerulonefrită extracapilară*

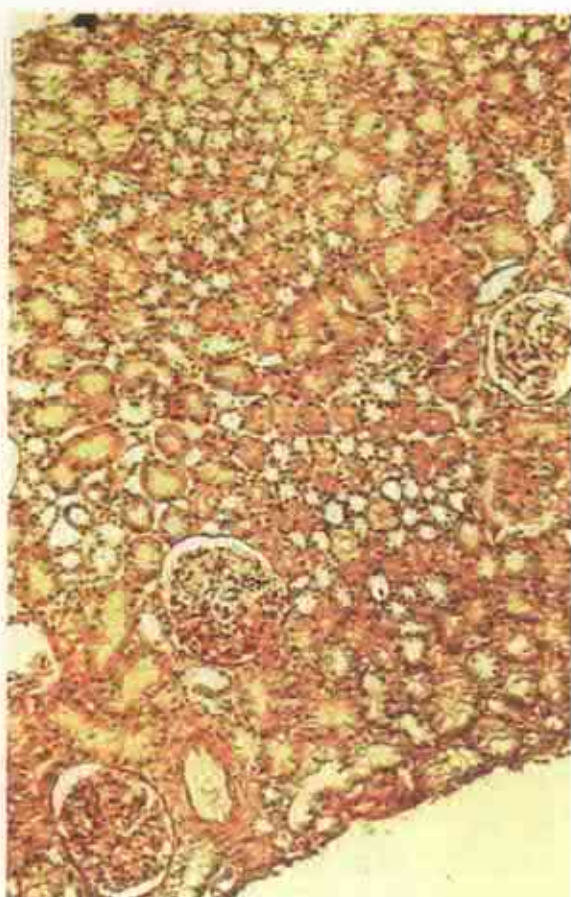


Figura 131. Aspect normal al transplantului renal

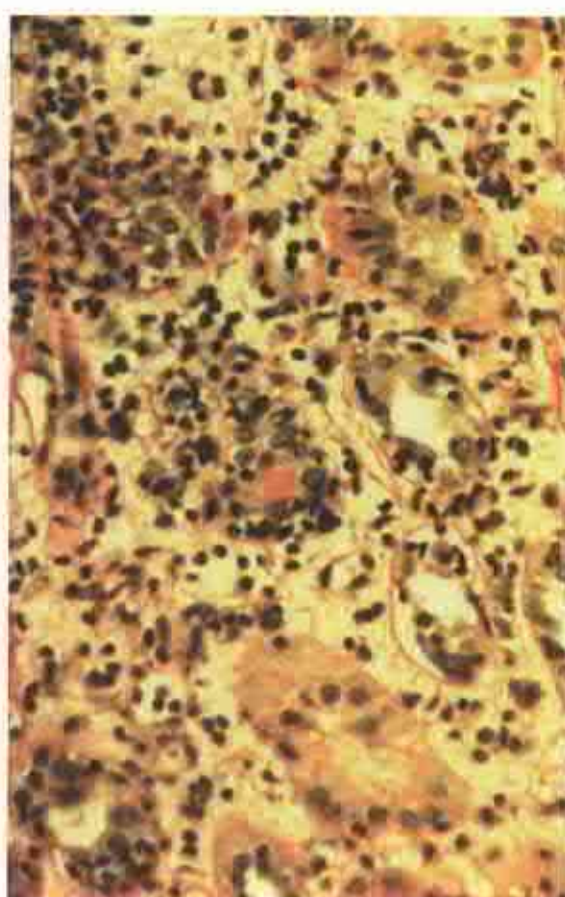


Figura 132. Rejet acut. Celulele imunocompetente în interstițiu și tubii renali

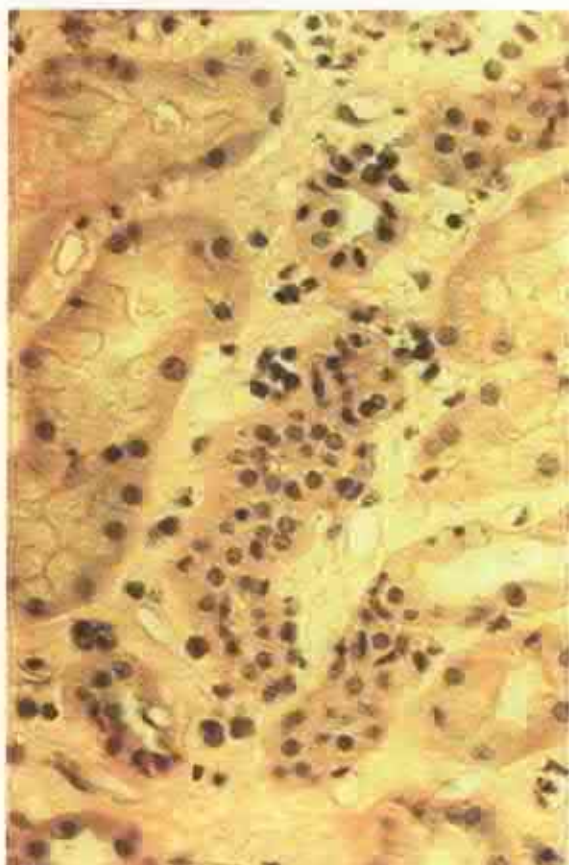


Figura 133. Rejet acut. Celulele inflamatorii în tubii renali.



Figura 134. Rejet acut. Celulele imunocompetente în jurul glomerulului.

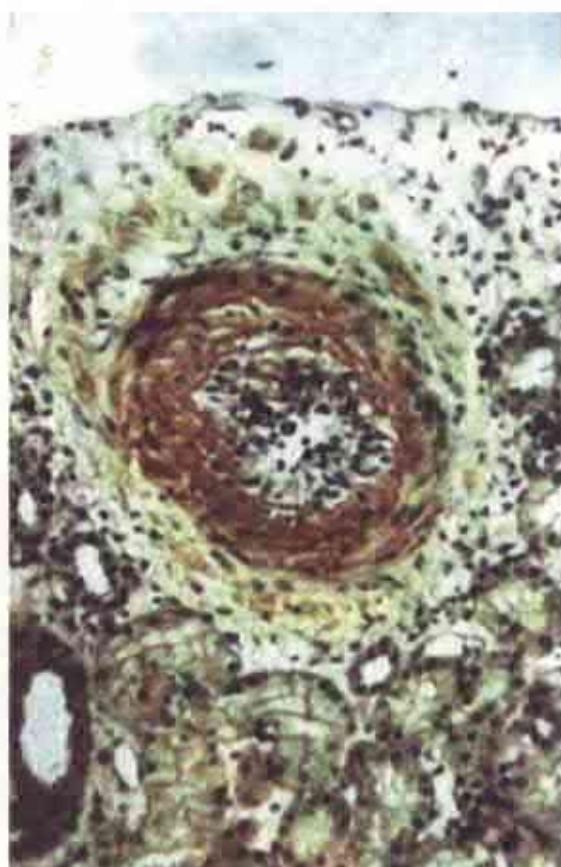


Figura 135. *Rejet acut.*
Necroza arterială subendotelială.



Figura 136. *Rejet acut.*
Inflamație și necroză vasculară.



Figura 137. *Rejet acut.*
Necroză arterială transmurală.

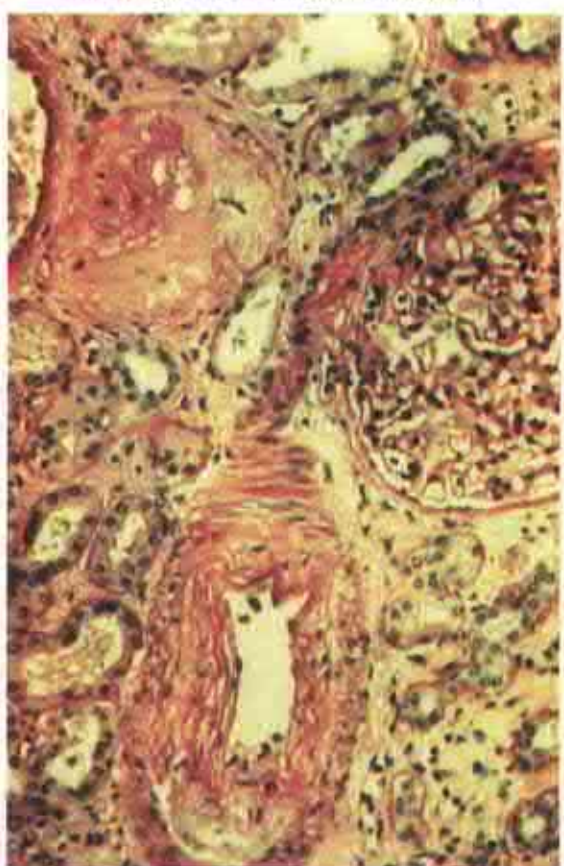


Figura 138. *Nefropatia cronică a transplantului.*
Glomeruloscleroză. Scleroza interstițială și vasculară.

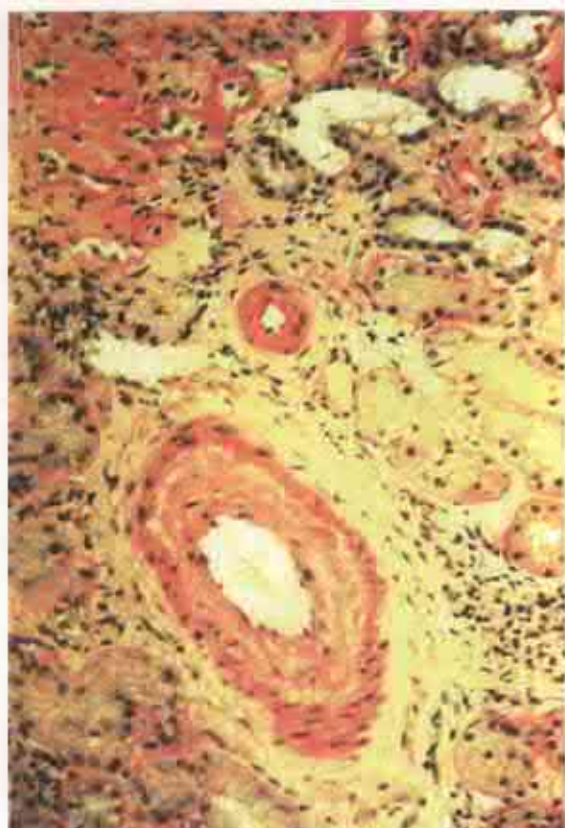


Figura 139. Nefropatia cronică a transplantului renal. Scleroza intimei și mediei vasculare.



Figura 140. Nefropatia toxică a transplantului renal, cauzată de Ciclosporina A. Hialinoză nodulară.

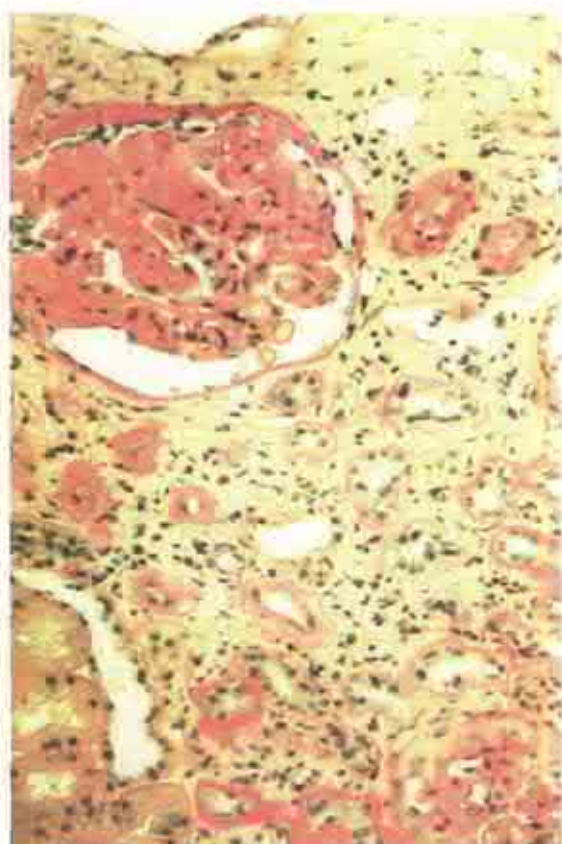


Figura 141. Toxicitatea Ciclosporinei A. Hialinoză nodulară



Figura 142. Nefropatia cronică a transplantului renal cu focare de infiltrat inflamator interstițial.