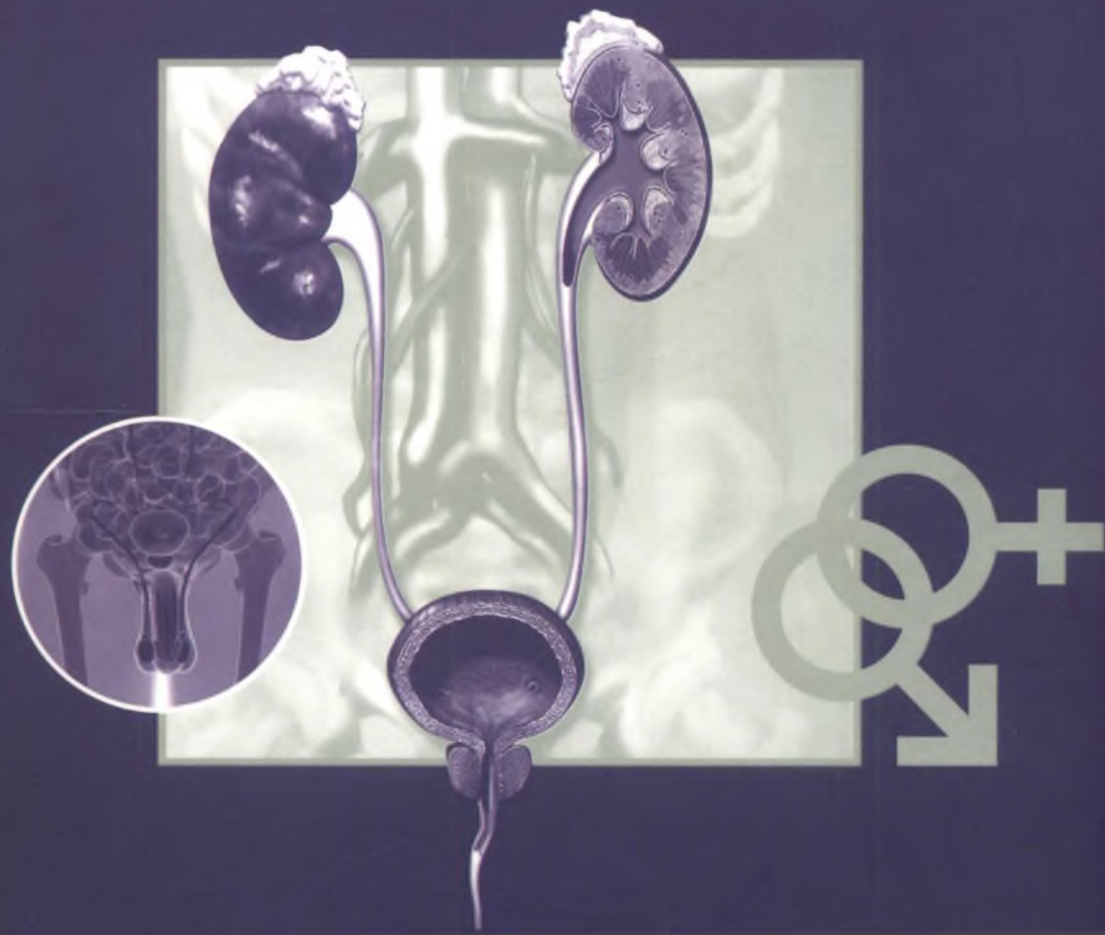


UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

CATEDRA DE UROLOGIE ȘI NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

UROLOGIE ANDROLOGIE NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

Sub redacția Prof. Dr. Emil Ceban



12. BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Adrian Tănase

Definiții și stadializare

Boala cronică de rinichi (BCR) a fost definită de NKF-KDOQI (National Kidney Fundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative din SUA), în anul 2002, ca „o afectare renală persistentă (cu durata mai mare de trei luni) și/sau o reducere persistentă a funcției renale (rata filtrării glomerulare <60 ml/min/1,73 m², de asemenea cu durata mai mare de trei luni), indiferent de etiologie”.

Cu toate că această definiție a fost acceptată și implementată de toți specialiștii și instituțiile medicale, terminologiile anterioare utilizate în practica medicală persistă până în prezent. Astfel, *insuficiența renală cronică* (IRC) reprezintă „o incapacitate a rinichilor de a-și satisface multiplele funcții din cauza distrugerii lent progresive a populației de nefroni” (Gh. Gluhovschi).

O altă noțiune, utilizată în cadrul cursului de urologie și nefrologie chirurgicală, este: *boala cronică renală terminală*, ce se definește ca „stadiul tardiv al BCR (IRC) în care, fără tratament de substituție a funcției renale sau transplant renal, supraviețuirea pacientului este imposibilă. Astfel de pacienți au filtrația glomerulară (RFG) sub 15 ml/min. Dacă filtrația glomerulară scade sub 5 ml/min, atunci starea pacientului se agravează rapid și progresiv, indiferent de metodele conservative aplicate. Acest indice servește drept indicație absolută pentru dializă”.

În conformitate cu KDOQI (2002) și ISN (2005), BCR este clasificată în cinci stadii (tabelul 12.1).

Tabelul 12.1. Clasificarea BCR (KDOQI, 2002; ISN, 2005)

Stadiul	Descrierea	Rata filtrării glomerulare (ml/min/1,73 m ²)
1	Afectare renală cu RFG normală sau crescută	≥ 90
2	Afectare renală cu scădere ușoară a RGF	89-60
3	Scădere moderată a RFG	59-30
4	Scădere severă a RFG	29-15
5	BCR terminală	<15 (sau dializă)

Factorii de risc care favorizează dezvoltarea și menținerea BCR sunt expuși în tabelul 12.2.

Tabelul 12.2. Factorii de risc în progresarea BCR

Factorii de risc renali	Factorii de risc cardiaci	Factorii de risc generali
Diabetul zaharat	Obezitatea	Vârsta
HTA	Hiperlipidemia	Rasa (persoanele de culoare)
Administrarea cronică de AINS	Tabagismul	Dieta cu conținut sporit de proteine

În studiile și recomandările KDIGO (2012), BCR este definită ca „de-reglări renale funcționale sau structurale, care persistă mai mult de trei luni și afectează sănătatea pacientului, iar BCR este clasificată în funcție de cauză, categoria RFG și categoria albuminuriei”.

Conform recomandărilor KDIGO (2012), criteriile pentru BCR (oricare din ele prezente timp de >3 luni) sunt următorii markeri (unul sau mai mulți) ai afectării rinichiului:

- Albuminuria >30 mg/24 de ore; ACR (rata albuminuria/creatinina) ≥30 mg/g (>3 mg/mmol);
- Dereglări ale sedimentului urinar;
- Dereglări electrolitice sau ale echilibrului acidobazic;
- Modificări patologice histologice (biopsia renală);
- Dereglări structurale vizualizate imagistic;
- Transplant renal în anamneză.

Cele mai importante funcții care sunt suprimate în BCR și formează „sindromul uremic” sunt:

✓ **Funcția excretorie:**

- Alterarea capacității de concentrare a urinei;
- Alterarea capacității de diluare a urinei;
- Modificări ale echilibrului hidroelectrolitic;
- Modificări acidobazice;
- Alterarea capacității de epurare a rinichilor de substanțe azotoase și toxine uremice, care duce la o autointoxicare a organismului.

✓ **Funcția de sinteză:**

- Insuficiența sintezei de eritropoietină;
- Insuficiența de sinteză a 1,25 (OH)2D3.

Epidemiologia bolii cronice de rinichi

Datele epidemiologice privind incidența și prevalența BCR în ultimii 25-30 de ani sunt diverse și neuniforme. Acest fenomen este legat de implementarea pe larg a metodelor de substituție a funcției renale în stadiul terminal al BCR. Astfel, în anii 1970-1983, mai mulți autori au estimat incidența BCR terminale de la 20 la 125 de bolnavi la 1 milion locuitori. Acumularea anuală a pacienților aflați la dializă, precum și supraviețuirea lor durabilă, conduc la majorarea treptată numărului pacienților cu BCR. În cadrul cursului de urologie (pentru studenți și rezidenți), se vor aborda preponderent datele statistice referitor la incidența și prevalența numărului de pacienți tratați prin metodele principale ale terapiei de substituție în caz de BCR terminală (hemodializa, dializa peritoneală, transplantul renal). Astfel, la finele anului 2013 (conform FMC), în lume au fost înregistrați circa 3.200.000 pacienți cu BCR terminală (BCRT), inclusiv: la hemodializă – 2.250.000 pacienți, la dializă peritoneală – 272.000, iar pacienți cu transplant renal – 678.000. Populația globală în anul de referință a constituit 7,1 miliarde.

Conform datelor statistice, rata de creștere anuală a pacienților cu BCRT a constituit 6%, inclusiv: la hemodializă – 6-7%, la dializă peritoneală – 8%, a pacienților cu Tx – 4-5%, comparativ cu rata de creștere a populației pe glob de 1,1%. Registrele naționale și cele europene au publicat, la finele anului 2013, o prevalență a pacienților supuși tratamentului de substituție renală în BCRT (dializa + transplantul renal) de peste 1000 pacienți/1 milion locuitori în Austria, Belgia, Croația, Franța, Grecia, Germania. În același an, prevalența la dializă a constituit în SUA – 1420, în Japonia – 2500 pacienți/1 mil. locuitori. În conformitate cu datele registrului european (ERA-EDTA, 2017), la finele anului 2017, în țările europene **incidența** terapiei renale de substituție a constituit în medie 127 pacienți la 1 mil. locuitori (Ucraina – 37, Rusia – 67, Belarus – 100, România – 187, Portugalia – 230, Cehia – 232, Grecia – 252). **Prevalența** terapiei de substituție în țările europene, în același an, a constituit în medie 854 pacienți la 1 mil. locuitori.

În Republica Moldova, studiile privind epidemiologia IRC terminale au fost efectuate în anii 1983-1988 și au obținut următoarele rezultate (A. Tănase, 1988): 212 cazuri la 1 mil. locuitori de toate vârstele, începând cu 15 ani; 131,6 cazuri la 1 mil. locuitori cu vârsta în limitele 15-60 de ani; 94,3 cazuri la 1 mil. locuitori cu vârsta 15-50 de ani. Acești indici au fost estimați în baza adresărilor la medici, a controlului medical și a mortalității generale.

Datele statistice privind prevalența terapiei de substituție în R. Moldova (hemodializa + transplantul renal) în ultimii ani au crescut grație deschiderii unor noi secții de dializă și reluării intervențiilor chirurgicale odată cu crearea Agenției de Transplant. Astfel, terapia renală de substituție (HD+Tx) a constituit 129,5 pacienți la 1 mil. locuitori în anul 2012 (120 cu hemodializă și 9,5 cu transplant renal), iar la finele anului 2019, acești indici s-au majorat până la 251/1 mil. locuitori, inclusiv la dializă 221/1 mil. locuitori, iar pacienți cu transplant renal în viață – 30,3/1 mil. locuitori.

Etiologia BCR

Cele mai frecvente cauze ale BCR raportate cu 20-30 de ani în urmă au fost: glomerulonefritele cronice (40-60%), nefropatiile interstițiale (20-23%), inclusiv pielonefritele cronice (12-17%), nefropatiile vasculare (10%), polichistoza renală (7-8%), nefropatiile ereditare (sindromul Alport) – 1-2%, bolile metabolice (diabetul zaharat, amiloidoza) – 13-15%. În ultimii 10-15 ani, structura cauzelor ce au condus la declanșarea BCR s-a schimbat esențial în baza mai multor factori: epidemiologici, economici, factori de risc, de vârstă etc. Astfel, cele mai răspândite maladii ce se complică cu BCR în prezent sunt diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, nefropatiile vasculare, apoi urmează glomerulonefritele, nefritele interstițiale (pielonefrita), polichistoza renală ș.a.

În tabelul 12.3 sunt expuse datele cu privire la prevalența BCRT în funcție de cauză, la finele anului 2011 în SUA (conform The United States Renal Data System – USRDS).

Tabelul 12.3. Prevalența BCRT în funcție de cauză în SUA, a. 2011 (USRDS)

Diabetul zaharat	44,9%
Hipertensiunea arterială	28,9%
Glomerulonefritele	5,6%
Polichistoza renală	1,6%
Alte boli urologice	1,3%
Alte cauze	13,1%
Necunoscute	4,5%

În Europa, datele statistice privind prevalența BCRT în funcție de cauză sunt neuniforme, însă se mențin tendințele caracteristice etapei actuale. În conformitate cu Registrul Renal European creat de ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association), la finele anului 2017, structura BCRT a fost următoarea (tabelul 12.4):

Tabelul 12.4. Prevalența BCRT în funcție de cauză (ERA-EDTA, Annual Report, 2017)

Glomerulonefritele	16,1-26,5%
Diabetul zaharat	10,1-25,4%
Hipertensiunea arterială	4,0-25,0%
Pielonefritele	3,6-13,9%
Polichistoza renală	3,2-11,8%
Boala renală vasculară	0,2-7,2%
Necunoscute*	0,1-27,7%
Altele	0-6,2%

Notă: * – cauza nu a fost determinată.

Cauzele BCRT conform datelor statistice ale Serviciului de Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova

Registrul pacienților cu BCRT aflați la tratament cu hemodializă ambulatorie în secțiile din sistemul parteneriatului public-privat, Compania *BB-Dializa* (650 de pacienți, anul 2020), oferă următoarele date: glomerulonefrite cronice – 30%; diabet zaharat – 25%; hipertensiune arterială – 20%; pielonefrite cronice - 10%; boli genetice (polichistoza etc.) – 10%; altele – 5%.

În conformitate cu datele statistice ale Secției de hemodializă și transplant a SCR „Timofei Moșneaga”, în anul 2019 structura pacienților cu BCRT în funcție de cauză, spitalizați pentru tratament cu dializă, a fost repartizată similar celor mai răspândite maladii (în descreștere): diabet zaharat, glomerulonefrite, pielonefrite, hipertensiune arterială, polichistoză renală și altele.

Cauzele BCRT la copii diferă de cele înregistrate la adulți. Astfel, în conformitate cu datele registrului european (ERA-EDTA, 2017), incidența și prevalența copiilor (0-19 ani) supuși terapiei renale de substituție (hemodializă + transplant renal) sunt următoarele (tabelul 12.5):

Tabelul 12.5. Cauzele BCRT la copiii (vârsta 0-19 ani) supuși terapiei renale de substituție în unele țări din Europa, incidența și prevalența la 1 mil. locuitori (ERA-EDTA Registry, annual report, 2017)

Cauzele	Incidența, la 1 mil. locuitori	Prevalența, la 1 mil. locuitori
Anomalii congenitale ale rinichilor și tractului urinar	2,5	20,5
Glomerulonefrite	1,4	8,7
Boală chistică renală	0,8	6,1
Nefropatii ereditare	0,7	6,1
Insuficiență renală ischemică	0,1	1,0
Sindromul hemolitico-uremic	0,2	2,0
Disfuncții metabolice	0,2	1,4
Vasculite	0,1	0,5
Altele	1,0	6,4
Necunoscute	1,2	6,8

Patofiziologia BCR

Teoria nefronului restant a lui Bricker:

- În afecțiunile glomerulare difuze, distrucția glomerulară este însoțită de atrofia sistemului tubular ce aparține glomerulului lezat;
- În afecțiunile tubulo-interstițiale, destrucțiile tubulare sunt însoțite de scăderea RFG pe glomerulul ce aparține tubului lezat, și secundar - de atrofia glomerulului.

Atât în prima, cât și în a doua situație, nefronul afectat este scos din funcțiune. Nefronii rămași intacti se adaptează și funcționează pentru menținerea homeostazei, preponderent pentru formarea urinei, însă fără funcțiile corespunzătoare.

Patogeneza BCR este expusă în schema reprezentată în figura 12.1 (după Meyer și colab., modificată de Brenner, 1997).

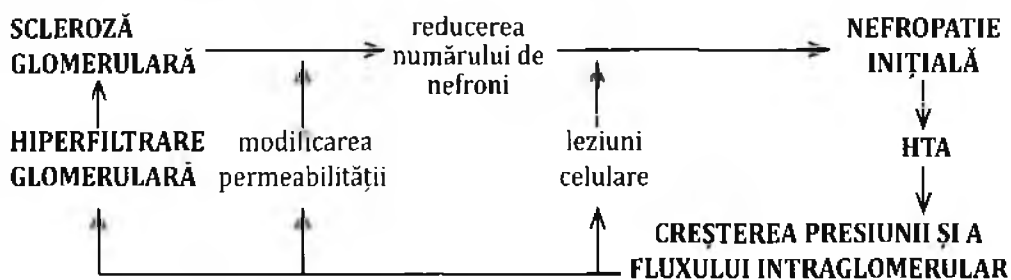


Figura 12.1. Patogeneza BCR (după Meyer și colab., modificată de Brenner, 1997)

Alterarea funcției excretorii a rinichiului și consecințele ei în cursul BCR

1. *Alterarea capacității de concentrare a rinichiului:* eliminare de urină izohipostenurice 1010-1007.
2. *Alterarea capacității de diluare a urinei:* urină cu osmolaritate minimă 40-50 mosm/l.
3. *Tulburarea echilibrului hidroelectrolitic.* Valorile de Na rămân normale chiar și în stadiile avansate de BCR, deoarece excreția lui fracționată este păstrată, indiferent de aldosteron și HTA sistemică. *Hipokaliemia*, cauze: pierderi prin vărsături, diaree, abuz de diuretice; aport scăzut alimentar, administrarea unor doze mari de glucoză, alcaline. *Hiperkaliemia*, cauze: exces alimentar, transfuzii de sânge, hiperatabolism (infecții), oligurie, anurie.

Echilibrul hidric:

- 1) hiperhidratare hipotonă (intoxicație cu apă) – se caracterizează prin anemie, hematocrit scăzut, Hb scăzută, proteine scăzute, hiponatriemie (edeme, absența setei, cefalee, agitații, convulsii, grețuri, vărsături);
- 2) hiperhidratare izotonă (extracelulară) – Hb, eritrocite, proteine scăzute. Cauze: dietă cu exces de sare, insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic. Clinic – edeme, ascită, edem pulmonar, presiune venoasă mărită;
- 3) deshidratare izotonă – Er, Hb, proteine crescute. Cauze: pierderi de sare, reducerea consumului de sare, exces de diuretice. Clinic – astenie, tahicardie, hipotensiune ortostatică, tegumente uscate.

4. *Tulburarea echilibrului acidobazic.* Rinichiul menține echilibrul acidobazic prin reabsorbția aproape integrală a bicarbonatului filtrat, excreția de hidrogen ioni (H^+) sub forma acizilor organici și a amoniului. În BCR, în urma alterării funcției renale survine *acidoza metabolică*. Pentru acidoză sunt caracteristice: pH sangvin sub 7,38; bicarbonatul plasmatic sub 20 mEq/l; excesul de baze sub 3 mmol/l.

5. *Retenția azotată și a toxinelor uremice.* În cursul BCR, produsele catabolismului proteic (ureea, creatinina, acidul uric) cresc în sânge și în țesuturi, provocând „retenția azotată”. Ureea este cel mai abundent din produșii de catabolism proteic în sânge, norma = 5,3-8,3 mmol/l (20-40 mg%), și în urină – norma = 20-40 g/24 ore. Circa 90% din uree este eliminată de rinichi (prin filtrare glomerulară, reabsorbție și secreție tubulară). La omul sănătos, sursa de formare a ureei o constituie aportul proteic exogen (100 g proteine = 35 g uree) și catabolismul proteic endogen (norma = 5-20 g/24 de ore). În IRC, valorile ureei în sânge sunt crescute și, în funcție de stadiul de avansare, ating cifre destul de mari – 20-40 mmol/l și mai mult. *Creatinina* este unul dintre cei mai veridici indici care caracterizează funcția renală. La persoanele adulte, concentrația creatininei este de 58-110 $\mu\text{mol/l}$ (0,7-1,2 mg%). Eliminarea creatininei se realizează aproape în totalitate prin filtrare glomerulară, de aceea valoarea *filtrării glomerulare (FG)* reprezintă *clerance-ul creatininei* și este indicele funcției renale. În normă, FG = 80-110 ml/min. În BCR, creatininemia crește până la 400-600 $\mu\text{mol/l}$ și mai mult. În stadiul terminal al BCR, concentrația creatininei poate atinge cifre de 1000-2000 $\mu\text{mol/l}$. Din alte toxine uremice, a căror concentrație crește în sângele pacientului uremic, pot fi enumerate: acidul uric, alte guanidine, acizii fenolici, poliaminele, parathormonul, moleculele medii, polipeptidele, β_2 -microglobulina, alumiul și a. Ureea are o toxicitate mică, însă alte substanțe sunt toxice, dar mecanismul intoxicației nu este încă cunoscut (PTH, aldosteron, STH, factorul natriuremic, moleculele medii, alte toxine uremice).

6. *Tulburări endocrine și metabolice.* Se manifestă prin schimbări ale metabolismului lipidic: creșterea trigliceridelor, a β -lipoproteidelor. Modificările metabolice favorizează apariția aterosclerozei „accelerate” la uremici și hemodializați. Se modifică metabolismul glucidic cu toleranță la glucoză și hiperinsulinism. Crește secreția de renină, scade sinteza de eritropoietină (anemie) și a metabolitului activ al vitaminei D (deregări fosfocalcice).

Morfopatologie

• *Macroscopic.* Dimensiunile și forma rinichilor depind de nefropatia de bază: de exemplu, aceștia sunt mici, simetrici, cu margini regulate în glomerulopatii și nefroangioscleroză. În boala polichistică, diabetul zaharat, amiloidoză, rinichii își păstrează dimensiunile normale sau sunt măriți.

• *Microscopic.* Indiferent de leziunea inițială, toate elementele parenchimalului renal sunt lezate progresiv. Se remarcă hialinoza glomerulelor până

la distrucția lor completă, atrofia tubulară, fibroza interstițială, endarterita obliterantă. În stadiile terminale, țesutul renal este înlocuit cu țesut fibrosclerozant, fapt ce determină aspectul de scleroză renală. În unele forme persistă un anumit număr de nefroni sănătoși, care se adaptează la noua situație metabolică și asigură funcția renală restantă.

În ultimii ani, la pacienții cu BCR sunt depistate tot mai frecvent chisturi renale dobândite și carcinoame renale. De obicei, chisturile renale sunt mai mici de 1 cm, însă unele din ele pot depăși câțiva cm. Conform unor cercetări (*Oxford Handbook of Dialysis*, 2001), prevalența chisturilor dobândite în BCR constituie circa 10% până la tratament cu dializă, 40% peste trei ani și 90% peste 10 ani de la începutul dializelor. Din numărul pacienților cu BCR aflați la tratament cu dializă, la 1,5% sunt depistate carcinoame renale, iar la cei aflați la tratament peste 10 ani, frecvența este de 5%. La circa 80% din ei, carcinomul este asociat cu chisturile renale. Dezvoltarea hematuriei, hematoamelor retroperitoneale, rupturilor chistice este foarte posibilă în aceste cazuri.

Modificările clinice ale organelor și sistemelor în BCR

I. Modificări pulmonare:

1. *Edemul pulmonar uremic (EPU) numit și pulmon fluid.* Cauze: hiperhidratarea, insuficiența ventriculului stâng, creșterea permeabilității capilarelor. Radiologic – opacitate crescută a zonelor hilare, cu accentuarea desenului bronhopulmonar.

2. *Pneumonita uremică.* Este o formă avansată de EPU și apare mai frecvent în nefroscleroza malignă, nefrita lupică, septicemii.

3. *Calcificări pulmonare.* Pot fi diagnosticate doar prin metode izotopice. Radiologic – imagine asemănătoare cu EPU acut. Cauza: hiperparatiroidismul.

4. *Afectarea pleurală (până la 50% din pacienți):* pleurite seroase, hemoragice, fibrinoase cu epanșamente pleurale (după pleurocenteze).

II. Modificări cardiovasculare. În cazul asocierii acestor modificări, mortalitatea este de 10 ori mai mare decât în populația generală.

1. *Hipertensiunea arterială (HTA).* Forme ușoare – 50%, forme severe – 70%. Mecanismul:

a) *Retenție salină și hidrică.* Crește volumul plasmatic al debitului cardiac și rezistența periferică. Crește conținutul de Na în celulele endoteliale și, ca urmare – răspunsul vascular la factorii de presiune.

b) Activitatea crescută a sistemului renin-angiotensină II cu efect vasopresor. Vasopresiunea provoacă reducerea fluxului plasmatic renal și iarăși se activează sistemul renin-angiotensină.

c) Scăderea mediatorilor neurohormonali cu efect vasodilatator: prostaglandinele, sistemul KKK, dopamina ș.a.

2. *Cardiopatia ischemică*. Cauze: HTA, hiperlipidemia secundară, fumatul, creșterea factorului VIII de coagulare, activarea plachetară în timpul dializelor, activarea complementului.

3. *Miocardul în uremie: miocardiopatie uremică*. Morfologic - hipertrofie cardiacă, calcificări miocardice și vasculare, depuneri interstițiale. Clinic - blocul atrioventricular (AV) cu caracter progresiv, tulburări de conducere intraventriculară, ritm divers, insuficiență cardiacă. Efectul fistulei arteriovenoase asupra încărcării hemodinamice.

4. *Afectarea pericardului în uremie*. Afecțiunea este destul de frecventă. Mecanismul nu este cunoscut, dar se explică prin: depozite de uree și acid uric cu reacție inflamatorie septică; intervenția mecanismului imunitar - imunoglobuline, complecși imuni circulanți; intervenția mecanismelor toxice cu implicarea PTH și a moleculelor medii; intervenția infecțiilor prezente în organism. Forme: 1) pericardite cu lichid; 2) constrictive subacute; 3) cronice constrictive. Clinic - dureri, fricții, febră, insuficiență cardiacă, uneori până la tamponadă.

III. Modificări gastrointestinale. Se întâlnesc la circa 60% din pacienții cu BCR. Leziunile gastrointestinale nu se corelează cu gradul funcției renale, acidoza sau azotemia, dar se corelează cu boala cauzatoare a BCR: HTA severă, glomerulonefrite (GN) acute sau cronice.

1. *Leziuni bucale și faringiene: gingivostomatită uremică.*

2. *Leziuni esofagiene: eroziuni cu hematoame intramurale.*

3. *Leziuni gastroduodenale.* Circa 5% din pacienți decedează de hemoragii digestive superioare (HDS). Gastrite și duodenite uremice se întâlnesc la 50% din pacienți. HDS sunt legate cu intoxicația cu Al, cu secrețiile mărite gastrointestinale de hormoni la pacienții cu BCR: gastrina, colecistochinina.

4. *Leziuni intestinale. În intestinul subțire* scade resorbția de Ca, glucoză. **În colon** se atestă mai puține afecțiuni, dar se întâlnesc colite ischemice, limfoame, perforații și hemoragii. **În pancreas** - pancreatite cronice, nivel scăzut de amilaze cu steatoree. **În ficat** - hepatită cronică sau acută.

Hepatite virotice: o frecvență crescută a hepatitei B (10-30%) și hepatitei C, care este de șapte ori mai mare la acești bolnavi (70-80%). Hepatocitele în ficat sunt încărcate cu Fe și Al. **Ascita** are următoarele cauze: hepatopatii cronice, insuficiență cardiacă și alte cauze necunoscute. Ascita cedează doar după transplantare de rinichi.

IV. Modificări endocrine. După Mujais și col., aceste modificări sunt provocate de creșterea hormonilor plasmatici prin alterarea catabolismului renal și a celui extrarenal, prin alterări ale sistemelor de feedback (insulină, PTH, calcitonină, aldosteron ș.a.), prin scăderea eritropoietinei, 1,25(OH)2D3 și T4. *Tiroida* – reducerea triiodtironinei paralel cu creșterea IRC. Axul hipofizo-cortico-suprarenal este puțin modificat. Crește hormonul somatotrop, iar la dializa cu acetat acesta scade. Testosteronul, extreogenii și progesteronul se reduc, fapt ce duce la sterilitate, scăderea libidoului, disminoree, metroragii diverse, impotență la bărbați. Eritropoietina renală este scăzută, cea hepatică se mărește, dar nu face față situației. *Vitamina D*: la om rinichiul este unicul organ care, prin intermediul 25 (OH)D3-1 alfa hidroxilazei, activează 25(OH)D3 la 1,25(OH)2D3, care este un produs biologic activ și favorizează: 1) reabsorbția intestinală de Ca și P; 2) mobilizarea Ca și P în oase; 3) reabsorbția Ca și P la nivel renal. În IRC, sinteza de 1,25(OH)2D3 este diminuată, ceea ce duce la hiperfosfatemie uremică și consecințe nedorite.

V. Modificări hematologice în BCR

1. *Anemia*. Este mai ușoară în rinichii polichistici, BCR hipertensivă și mai severă la pacienții cu bi-nefrectomie, în sindromul nefrotic, în hiperparatiroidismul secundar. Durata medie de viață a Er este scăzută. Cauze: 1) deficitul sintezei eritrocitare, hemoliza parțială la unii pacienți dializați; 2) răspunsul neadecvat al sistemului eritropoietic la valorile scăzute de eritropoietină; 3) deficitul de Fe din cauza dereglării absorbției la nivel gastrointestinal și în urma pierderilor de sânge; 4) deficitul de acid folic; 5) infecții diferite; 6) agravarea hemolizei microangiopatie.

2. *Splenomegalia*. Cauze: hipertrofia macrofagelor splenice, stimularea limfocitelor splenice, hepatopatii cronice.

3. *Alterarea coagulării*. Complicațiile hemoragice decurg paralel cu intoxicația uremică și se întâlnesc până la 30%. Formele: echimoze, purpură, epistaxis, sângerări din punctii cu injectare; hemoragii digestive, intracraniene, în pericard, pleură, retroperitoneale, în capsula hepatică. Cauza: modificări în interacțiunea trombocit-endotelium. Alterarea consumului de

protrombină, generarea tromboplastinei. Evitarea – trecerea la dializa peritoneală, folosirea heparinizației extracorporale, folosirea anticoagulanților ce nu provoacă hemoragii.

VI. Modificări imunitare în cursul BCR. Scăderea imunității specifice (celulare, umorale) și a celei nespecifice. Predispunere la infecții, inclusiv tuberculoză, cancere.

VII. Modificări ale metabolismului fosfocalcic – osteopatia uremică
Afectarea echilibrului fosfocalcic, a metabolismului vitaminei D, a funcției PTH și schimbările scheletului constituie manifestări majore ale uremiei.

Hiperparatiroidismul: hiperplazia și hipersecreția glandei paratiroide. Micșorarea Ca în sânge și majorarea P duc la creșterea secreției PTH pentru a mobiliza echilibrul acestora. La o IRC avansată se mențin constante hipocalcemia, hiperfosfatemia și hiper-PTH. Ca rezultat, PTH va scoate Ca din oase pentru a mări concentrația lui în sânge. Scăderea sintezei de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ la nivel renal va duce la reducerea reabsorbției de Ca în intestine și la alterarea oaselor, miopatie proximală, alterarea colagenului osos. Deoarece PTH nu poate reacționa asupra oaselor, va crește această rezistență și sinteza PTH va continua. În oase se va dezvolta osteomalacia, ce se caracterizează prin osteită fibroasă. **Clinic**, în oase vor fi dureri profunde, la nivelul șoldului, în genunchi, picioare, fracturi spontane, necroze și ulcerații cutanate la nivelul degetelor, prurit, miopatie proximală – oboseală musculară în picioare, calcificări corneene, anemie refractară la eritropoietina recombinantă, artrite, rupturi spontane de tendoane, deformații scheletice, întârzierea creșterii, mai ales la copii. Radiologic, în oase se observă: reabsorbția subperiostală, formare de os nou pe periost, chisturi osoase, osteoscleroză. Depuneri de Ca extraosos – la nivelul vaselor, periarticular, viscerale în cord, pulmon și rinichi.

VIII. Modificări neurologice

1. Modificări ale sistemului nervos central. Se înregistrează: alterarea memoriei, tulburări psihice, ale capacității de concentrare, intelectului; oboseală, apatie, tulburări de somn, de vorbire și vedere. **Clinic:** survin hemoragii intracraniene, edem cerebral. Este semnificativă acțiunea alumiului și PTH asupra creierului, scăderea metabolismului cerebral.

2. Modificări ale sistemului nervos periferic. Neuropatia uremică – mixtă senzitivo-motorie, cu parestezii și hiperparestezii „în ciorap”

ale membrelor inferioare. Treptat, aceste schimbări se deplasează proximal în sus până la membrele superioare. Se atestă sindromul „picioarelor neliniștite” (Restless-Leg-Syndrom).

3. Modificări ale sistemului nervos vegetativ. Acestea se manifestă prin scăderea sudorației, modificarea reacției pupilei, hipotensiune de di-aliză.

IX. Modificări de tip reumatologic:

1. Miopatie uremică – scăderea activității musculare;
2. Bursite uremice;
3. Rupturi spontane de tendoane;
4. Artrită septică și artrită indusă de cristalozii.

X. Modificări cutanate

1. Hiperpigmentarea cutanată: depuneri de urocromi sau metaboliți pigmentari pe piele. La pacienții dializați are loc hipersecreția de melanină ca rezultat al nivelului crescut de MSN (hormon stimulant al melanocitelor).
2. Calcificări cutanate.
3. Prurit uremic; apare la 70-80% din pacienții cu BCR. Cauze: modificări ale metabolismului Ca, atrofia glandelor sudoripare și sebacee, care generează modificări cutanate de tip necrotic și hipohidrotic; neuropatia uremică; nivele crescute de vitamina A etc.

Diagnosticul bolii cronice de rinichi

Diagnosticul BCR poate fi efectuat în baza *manifestărilor clinice* descrise mai sus, precum și a simptomelor caracteristice patologiei: habitusul pacientului (paloarea pielii, edeme), HTA, vomă, prurit, crampe nocturne la picioare, hemoptizii, hemoragii gastrointestinale, poliurie, oligurie. Este importantă identificarea cauzei nefropatiei în BCR (glomerulonefrită, pielonefrită, urolitiază, diabet zaharat, nefropatii ereditare sau congenitale, gută, colagenoză etc.). *Examenul de laborator* poate determina destul de precis starea de uremie paralel cu afectarea organelor și a sistemelor în BCR: anemie moderată, hipoizostenurie, uremie (cifre ridicate ale ureei și ale creatininei plasmatice). *Investigațiile instrumentale* vor depista un șir de schimbări caracteristice: ecografie – micșorarea dimensiunilor rinichilor; în special a cortexului renal, dilatarea sistemului calice-bazinet (cauzată de glomerulopatii și pielonefrite), curbe caracteristice la renograma cu izotopi (scăderea amplitudinii de secreție și de excreție a radiofarmaceuticului până la tipul afuncțional). În unele cazuri este necesar de a diferenția BCR de LRA.

Evoluția BCR

Evoluția BCR se datorează distrugerii lent-progresive a populației de nefroni, în contextul în care rinichiul nu poate regenera această populație. Odată instalată, BCR evoluează constant către uremie și, în absența tratamentului extracorporal de substituție, decesul este inevitabil. Însă rapiditatea de progresare a BCR depinde de o serie de factori care agravează decurgerea patologiei: obstacolul în căile excretorii (urolitiaza), hipertensiunea arterială, gradul de anemizare, infecțiile, administrarea medicamentelor nefrotoxice, insuficiența cardiacă, hipovolemia. De asemenea, un rol important îl are nefropatia de bază: polichistoza renală (prezența sau absența inflamațiilor chistice); nefropatiile interstițiale, care au o evoluție mai lentă decât glomerulopatiile cronice și nefroangioscleroza.

Factorii principali care determină rapiditatea evoluției BCR pot fi grupați în felul următor:

1. Natura bolii renale cauzale:

- *Evoluție rapidă* - glomerulonefrite extracapilare, membranoproliferative; asocierea sindromului nefrotic, a hipertensiunii arteriale;
- *Evoluție mai lentă* - glomerulonefritele extramembranoase, nefropatiile interstițiale (pielonefrita cronică, nefropatia analgezică, obstructivă), polichistoza renală, angioscleroza benignă.

2. Intervenția factorilor de agravare. O parte din factorii descriși mai sus pot fi reversibili numai într-o anumită măsură. Necorijarea lor la timp are drept consecință alterarea definitivă a funcției renale.

3. Reactivitatea organismului are o importanță mare în evoluția BCR, lucru ce nu poate fi precizat și prognozat.

4. Tratamentul prescris poate modifica, în anumite limite, evoluția BCR.

Tratamentul bolii cronice de rinichi

Tratamentul conservator al BCR poate fi etiologic, patogenetic și simptomatic și are următoarele scopuri:

- Tratamentul epizoadelor de acutizare a BCR și al complicațiilor care generează aceste epizoade de acutizare.
- Încetinirea ratei de alterare a funcției renale în scopul aplicării cât mai târzii a metodelor de epurare extrarenală și a transplantului renal.
- Împiedicarea apariției simptomelor uremiei.

1. Regimul igienodietetic. Acest regim prevede în primul rând *măsurile cu caracter general*: limitarea eforturilor fizice, profilaxia infecțiilor intercurrente, modularea administrării medicamentelor în conformitate cu calea de eliminare a lor și efectul lor asupra rinichilor. Excluderea medicamentelor nefrotoxice, reducerea dozelor de folosire. Sunt contraindicate vaccinările care, de regulă, agravează evoluția BCR. Se vor evita intervențiile chirurgicale, iar în cazul efectuării lor, se va ține cont de hidratarea adecvată cu aplicarea diureticilor (furosemid).

Regim dietetic cu scăderea aportului de proteine. În formele ușoare de BCR (creatinina serică 2-5 mg%) – aport proteic de 0,6 g/kg/zi cu supliment de Ca până la 1 g/zi. În formele severe de BCR au fost propuse diferite tipuri de regimuri hipoproteice: 1) regimul Giovannetti-Maggiore: reducerea proteinelor la 20-25 g/zi cu conținut mare de aminoacizi esențiali (ouă, carne, lapte); 2) regimul Moore-Bergstrom: proteine 20-25 g/zi de calitate mixtă sau 0,3 g/kg/zi cu supliment de aminoacizi esențiali preponderent indicați pe cale orală (valină, leucină, fenilalanină, lizină etc.). În mod obligatoriu supliment de Ca 1g/zi. Regimul hipoproteic va fi compensat de aportul glucidic – 340-460 g/zi sub formă de zahăr, fructe, legume, paste făinoase. În acest caz se va ține cont de nivelul glicemiei și a potasiei (pericol de hiperkaliemie). Aportul lipidic – 80-90 g/zi cu raport egal 1:1 grăsimi vegetale și grăsimi animale. Aportul de lichide trebuie să fie în raport cu diureza. În faza de reducere a diurezei, aportul oral de lichide se va face după formula: *aport de lichide = diureza + pierderi respiratorii (500-700 ml) + alte pierderi (diaree, vărsături) + 500 ml pentru fiecare grad de febră peste 38°C (dacă există).*

2. Combaterea acidozei. În formele ușoare și cele medii de BCR, acidoza se va corecta cu administrare orală de substanțe bazice – amestec de săruri de citrat (fără K), lactat, acetat, gluconat de Na, 15-25 g/zi; bicarbonat de Na 1-2,5 g/zi (cu precauție la bolnavii cu HTA, sindrom nefrotic și insuficiență cardiacă). Spălături gastrice și intestinale (clistire) cu 1-2% bicarbonat de Na. În acidozele severe, însoțite de grețuri și vărsături, se trece la tratamentul prin perfuzie cu soluții de bicarbonat, citrat în conformitate cu formula: $\text{ml NaCO}_3 \text{ 4-5\%} = (-\text{BE}) \times \text{GC} : 2$, unde: (-BE) – deficitul alcalin, GC – greutatea corporală. Înainte de administrarea sol. NaCO₃, în mod obligatoriu se va administra gluconat de Ca 10% – 10 ml în scopul evitării sindromului convulsiv.

3. Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice. BCR poate evolua sub diferite forme de hidratare, printre care distingem următoarele:

a) *Hiperhidratarea extracelulară (izotonă).* Această formă se manifestă cu sindrom edematos, frecvent asociat cu insuficiență cardiacă. Se va reduce aportul de Na alimentar, se administrează diuretice – furosemid (100-200 mg), sub controlul Na, K și al diurezei. Dacă tratamentul nu este efektiv, se indică hemodializa cu ultrafiltrare.

b) *Hiperhidratarea hipotonă (intoxicație cu apă).* În acest caz se limitează consumul de lichide și de Na, se administrează doze mari de furosemid (500-1000 mg). La necesitate, se aplică dializa cu ultrafiltrare.

c) *Deshidratarea hipotonă extracelulară.* Se indică infuzare de ser fiziologic.

d) *Tulburările echilibrului K.* *Hipokaliemia* ($K < 3$ mkmol/l) se întâlnește în BCR ca urmare a pierderilor extrarenale (vomă, diaree) sau renale (exces de diuretice). Corectarea hipokaliemiei se va face pe cale orală (3-6 g KCl/zi) sau în perfuzie. *Hiperkaliemia* – $K > 5,5$ mkmol/l cu avansare în unele cazuri până la 6,5-7,5 mkmol/l. Se vor exclude alimentele bogate în potasiu, se administrează preparate de Ca, sorbitol. În cazuri mai severe se folosește soluție de glucoză 10-40% cu insulină, hidrocarbonat de natriu. Hiperkaliemia cu dereglări severe cardiace (bradicardie, aritmie) necesită includerea de urgență a dializei.

4. Tratamentul anemiei în BCR. Tratamentul anemiei în BCR prevede menținerea hemoglobinei la un nivel constant și conservarea eritropoietinei restante. Se vor administra preparate de Fe, acid folic, vitamine, anabolice, iar la necesitate – transfuzie de masă eritrocitară. Un rol important în prevenirea anemizării îl are tratamentul energetic al infecțiilor care complică BCR. Atât în perioada predialitică, cât și în timpul tratamentului cu dializă se administrează eritropoietină umană recombinantă (Eprex, Recormon) în doze terapeutice eficiente – 150 UI/kg/săptămână în trei doze egale i/v sau s/cutanat (în medie – 4000-6000 UI x 3 ori/săptămână) cu menținerea valorilor Hb de 10-12 g%.

5. Tratamentul osteopatiei renale (tulburărilor metabolismului fosfocalcic). Tratamentul prevede reducerea sintezei de parathormon prin normalizarea fosforului și a calciului seric, care sunt responsabili de mineralizarea oaselor. Corectarea se va face prin:

a) *menținerea fosfatemiei în limitele normei* – regim hipoproteic care este concomitent și hipofosfatic; utilizarea de chelatori de fosfați – carbonat de Al sau Ca, hidroxil de Al, acetat de Ca;

b) creșterea aportului de Ca - administrarea orală de Ca 1-1,5 g/zi; carbonat de Ca, lactat de Ca, citrat de Ca. Atât Ca, cât și P necesită o monitorizare de 3-4 ori pe săptămână;

c) tratamentul cu derivați de vitamina D - se folosește preponderent concomitent cu dializa în cazul hipocalcemiei sau hiper-PTH. Se indică derivați ai vitaminei D: vit. D2 și D3 între 10000-50000 UI/zi; dihidrotahisterol - 0,25-1,5 mg/zi; calcifediol, calcitriol, 1,25 (OH)₂-D3 și alți derivați. În unele situații, când terapia administrată nu scade secreția de PTH, este indicată *paratiroidectomia subtotală*.

6. Tratamentul complicațiilor cardiovasculare

• *Hipertensiunea arterială*. În formele ușoare de BCR, tratamentul poate fi limitat la micșorarea aportului de Na și administrarea dozelor mici de diuretice (furosemid 20-40 mg). Dacă TA nu cedează, se indică: beta-blocante (atenolol, propanolol ș.a.), blocante ale canalelor de Ca (antagoniști de Ca): nifedipină, verapamil, diltiazem. Inhibitorii enzimelor de conversie (IEC) - captopril, enalapril ș.a. - se indică preponderent la pacienții cu HTA aflați la tratament cu dializă. La pacienții cu creatininemie moderată, IEC reduc FG și contribuie la creșterea valorilor azotului restant.

• *Insuficiența cardiacă*. În perioada de până la dializă, se indică preparate din degețel-roșu cu eliminare extrarenală (digitoxină, digoxină, 0,4-0,5 mg/săptămână). În timpul tratamentului cu dializă se indică preponderent nifedipină sau nitroglicerină. La asocierea *aritmilor*, se administrează verapamil.

• *Pericardita uremică*. Această afecțiune apare la pacienții cu IRC tratați conservator, precum și în timpul dializei. Pericardita uremică, de facto, este o indicație pentru începerea dializei. Din medicamente se administrează corticosteroizi (prednisolon, metipred) sau antiinflamatoare nesteroidiene (indometacină, metindol etc.), concomitent cu antibiotice. Însă tratamentul medicamentos fără dializă este puțin eficient. În cazurile progresării acumulării de lichid în pericard până la tamponadă, este indicată puncția pericardului, pericardocenteza, fenestrația pericardului sau pericardectomia.

7. Tratamentul antiinfecțios în BCR. Infecția reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate în BCR, fiind motivul pentru indicații directe de tratament antiinfecțios, preponderent cu antibiotice (tabelul 12.6). Se vor evita antibioticele cu acțiune nefrotoxică (amfotericina B, neomicina, cefaloridina, cefalotina, streptomycină, kanamicina, amikacina, gentamicina). Antibioticele care necesită reducerea do-

zei terapeutice sunt: tetraciclina, lincomicina, clindamicina, chinolonele, biseptolul.

Tabelul 12.6. Intervențiile terapeutice recomandate în diferite stadii ale BCR (după A. Covic, 2011)

Stadiul BCR	Consecințe metabolice	Intervenții terapeutice
1. Afectare renală cu RFG ≥ 90		<ul style="list-style-type: none"> • Controlul strict al glicemiei • Controlul strict al TA • Medicație specifică bolii renale cauzale: <ul style="list-style-type: none"> - Imunosupresie în glomerulonefrite; - Evitarea agenților nefrotoci; - Depistarea și reducerea factorilor de risc cardiovasculari; - Oprirea fumatului; - Măsuri de încetinire a progresării și de reducere a proteinuriei: blocarea sistemului renină-angiotensină
2. Afectare renală cu RFG = 60-90	<ul style="list-style-type: none"> • Începe să crească PTH seric • FGF23* 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimarea progresării prin monitorizarea RGF la 6-12 luni; evaluarea și tratamentul comorbidităților
3. RFG = 30-60	<ul style="list-style-type: none"> • Reducerea absorbției calciului (RFG <50) • Scade activitatea lipoproteinlipazelor • Malnutriție • Debutul hipertrofiei ventriculului stâng • Debutul anemiei (deficit de eritropoietină) 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea și tratamentul complicațiilor • Monitorizarea dietei • Controlul anemiei (eritropoietină, Fe) • Controlul hiperfosfatemiei (dietă, chelatori intestinali) • Controlul hipocalcemiei (Vit D) • Evitarea malnutriției
4. RFG = 15-30	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperfosfatemie • Acidoză metabolică • Tendință la hiperkaliemie • Creșterea trigliceridelor plasmatice 	<ul style="list-style-type: none"> • Restricție dietetică de potasiu • Alcalinizante (bicarbonat de sodiu) • Alegerea modalității de dializă • Crearea căii de abord vascular pentru hemodializă
5. RGF <15	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom uremic • Boală cardiovasculară 	<ul style="list-style-type: none"> • Inițierea dializei

Notă: * – factor de creștere a fibroblastelor.

Dintre antibioticele ale căror doze nu se reduc în BCR fac parte: ampicilina, oxacilina, penicilina G, dicloxacilina, doxiciclina, cefalosporinele (cu excepția celor menționate), eritromicina, rifampicina, ceftriaxonul. Se va ține cont de conținutul de K sau Na în antibioticul administrat. Dintre preparatele antimicotice, în BCR sunt bine tolerate ketoconazolul și fluconazolul (cer ajustare în funcție de RFG).

Recomandările actuale privind inițierea terapiei renale de substituție în BCR (KDIGO, 2012, *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*)

Sugerăm inițierea dializei atunci când sunt prezenți unul sau mai mulți dintre următorii factori:

- simptome sau semne care pot fi atribuite insuficienței renale (polise-rozită, acidoză sau perturbări electrolitice, prurit uremic etc.);
- incapacitate de a controla starea volumului sau a tensiunii arteriale;
- deteriorare progresivă a stării nutriționale, refractară la intervenția alimentară;
- tulburări cognitive (modificări ale structurii și funcției cerebrale, care provoacă afectarea capacității de a învăța, a orientării, judecării, memoriei și a capacităților intelectuale).

Aceste simptome și stări apar în intervalul RFG între 5 și 10 ml/min/1,73 m².

(5.3.2). Transplantul renal preemptiv (efectuarea intervenției până a începe dializa) de la donator în viață la adulți trebuie luat în considerare atunci când RFG este <20 ml/min/1,73 m² și există dovezi de BCR progresivă și ireversibilă în ultimele 6-12 luni.

Bibliografie selectivă

1. CAMERON, S.; DAVIDSON, A.; GRUNFELD, J.; et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Vol. 2, 3. Oxford University Press, 1992.
2. CIOCÎLTEU, A. *Nefrologie*. Vol. II. București: Infomedica, 1997.
3. COVIC, A. *Hemodializa. Principii teoretice și practice*. Iași: Demiurg, 2010. 571 p.
4. COVIC, A. *Nefrologie. Principii teoretice și practice*. Iași: Demiurg, 2011. 799 p.
5. *ERA-EDTA Registry. Annual Report, 2017*.
6. GHERMAN-CĂPRIORĂ, M. *Nefrologie*. Cluj-Napoca, 1998. 228 p.

7. GLUHOVSCHI, Gh. *Nefrologie clinică*. Timișoara: Helicon, 1997.
8. *Insuficiența renală acută*. Protocol clinic național. Chișinău, 2008.
9. *Insuficiența renală cronică la adult*. Protocol clinic național. Chișinău, 2008.
10. *Insuficiența renală cronică sub dializă*. Protocol clinic național. Chișinău, 2008.
11. ISN Official Journal, Kidney International Supplements *KDIGO Clinical practice guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in CKD*. 2008, vol. 73, suppl. 109, 107 p.
12. ISN Official Journal, Kidney International Supplements *KDIGO Clinical practice guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD*. 2009, vol. 76, suppl. 113, 109 p.
13. ISN Official Journal, Kidney International Supplements *KDIGO Clinical practice guideline for Anemia in CKD*. 2012, vol. 2, issue 2, 64 p.
14. ISN Official Journal, Kidney International Supplements *KDIGO Clinical practice guideline for the Management of BP in CKD*. 2012, vol. 2, issue 5, 85 p.
15. ISN Official Journal, Kidney International Supplements *KDIGO Clinical practice guideline for Lipid Management in CKD*. 2013, vol. 3, issue 3, 56 p.
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. In: *Kidney International*. 2012, vol. 2, suppl. 1, 138 p.
17. KOCH, K.M.; STEIN, G. *Pathogenetic and therapeutic aspects of chronic renal failure*. USA, 1997. 242 p.
18. LEVY, J.; MORGAN, J.; BROWN, E. *Oxford Handbook of Dialysis*. 2001, Oxford University Press. 395 p.
19. MAHER, J. *Replacement of Renal Function by Dialysis. A textbook of dialysis*. 1990, Kluwer Academic Publishers, 3-d edition. 1188 p.
20. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. In: *Am. J. Kidney Dis.* 39:S1-S000, 2002 (suppl. 1).
21. Official Journal of the International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. In: *Kidney International*. 2012, vol. 3, is. 1, 163 p.
22. Societatea Română de Nefrologie. *Raportul Registrului Renal Român*, 2017.
23. TĂNASE, A. *Diagnosticul afecțiunilor și complicațiilor precoce și tardive după transplantarea renală*: rez. tz. dr. hab. med. Chișinău, 1996. 41 p.
24. TĂNASE, A.; CEPOIDA, P. *Insuficiența renală*. Chișinău, 2009. 380 p.

25. TĂNASE, A.; CEPOIDA, P.; GAIBU, S. ș.a. Terapia renală de substituție a bolii cronice de rinichi în Republica Moldova. In: *Arta Medica*. 2019, nr. 1, pp. 11-13.
26. TĂNASE, A.; RUSNAC, T. *Maladiile nefro-urinare la copil*. Chișinău, 2001. p. 242-263.
27. *Urologie și nefrologie chirurgicală: curs de prelegeri*. Sub red. A. Tănase. Chișinău, 2005. 222 p.
28. URSEA, N. *Tratat de nefrologie*. Vol. 1-2. București, 1994.
29. ТАНАСЕ, А. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и организация специализированной медицинской помощи при терминальных состояниях: автореф. канд. дисс. 1988, Киев, 16 с.