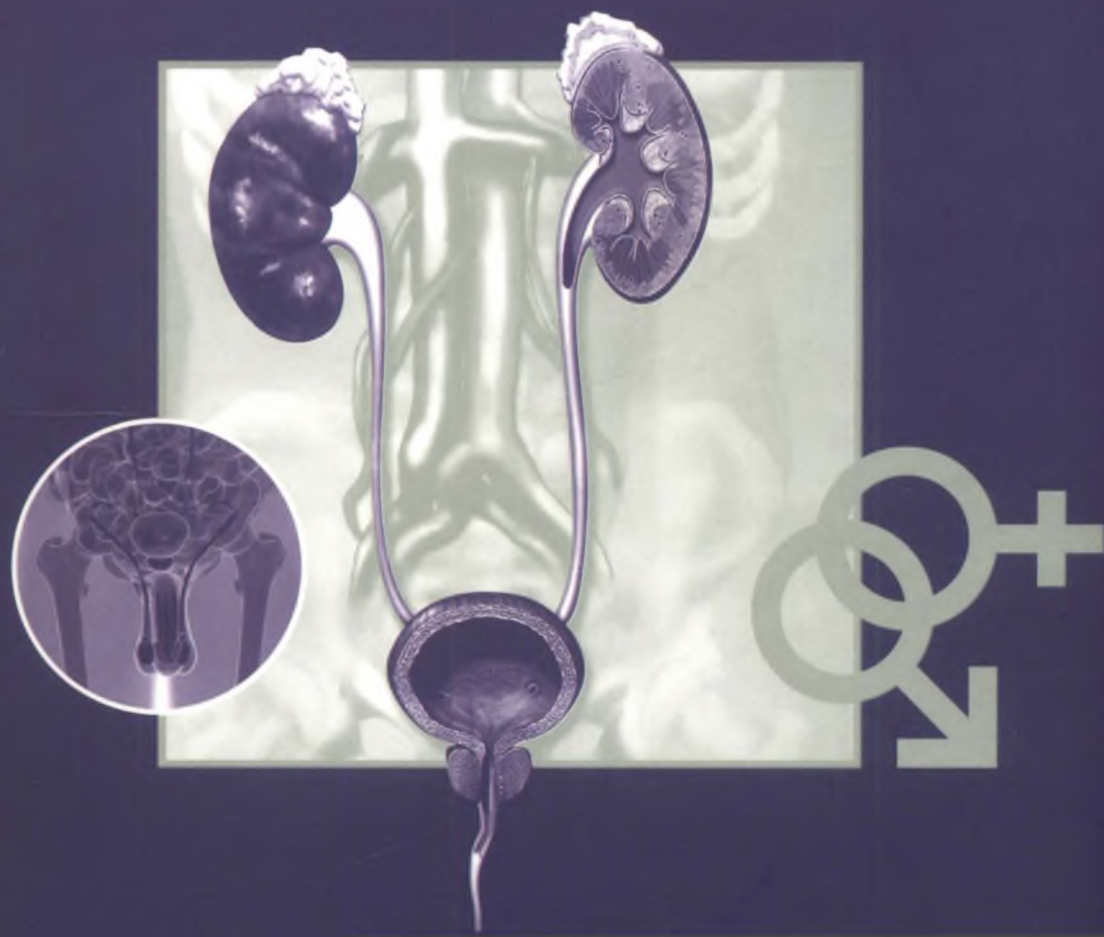


UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

CATEDRA DE UROLOGIE ȘI NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

UROLOGIE ANDROLOGIE NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

Sub redacția Prof. Dr. Emil Ceban



13. TERAPIA DE SUBSTITUȚIE A FUNCȚIEI RENALE. HEMODIALIZA. TRANSPLANTUL RENAL

Adrian Tănase

Din metodele contemporane de substituție a funcției renale fac parte:

A. Metodele de epurație extrarenală

a) Intermitente:

1. Hemodializa (HD);
2. Hemofiltrarea (HF);
3. Hemodiafiltrarea (HDF);
4. Ultrafiltrarea izolată (UF);
5. Hemoperfuzia (hemosorbția) (HP) și hemodiaperfuzia (HDP);
6. Plasmafereza (PF).

b) Continue:

1. Hemofiltrarea arterio-venoasă continuă (CAVH);
2. Hemofiltrarea veno-venoasă continuă (CVVH);
3. Hemodiafiltrarea veno-venoasă continuă (CVVHD);
4. Hemodiafiltrarea arterio-venoasă continuă (CAVVHD).

B. Metodele de epurație intracorporală – diverse metode de dializă peritoneală (DP).

C. Transplantul renal – este metoda radicală de tratament a bolii cronice de rinichi terminale.

Hemodializa

Hemodializa reprezintă *aplicarea aparatului „rinichi artificial”* și cuprinde procesele fizico-chimice care au loc de-a lungul membranei semi-permeabile a dializatorului, care separă sângele bolnavului de o soluție hidroelectrolitică, rezultatul final fiind epurarea organismului de toxinele acumulate și obținerea reechilibrării hidroelectrolitice și acidobazice a bolnavului (figura 13.1).

Schimburile care au loc între sânge și soluția de dializă se bazează pe următoarele procese fizico-chimice: *ultrafiltrarea, convecția, difuziunea și osmoza*:

- *Ultrafiltrarea* reprezintă procesul de transport al fluidelor (lichidelor)

prin membrana semipermeabilă în urma diferenței (gradientului) de presiune aplicată asupra membranei.

- *Convecția* este un fenomen ce însoțește ultrafiltrarea și reprezintă trecerea prin membrană – concomitent cu fluidele – a substanțelor dizolvate (solvite) în aceste fluide.

- *Difuziunea* se datorează gradientului de concentrație în sânge și soluția de dializă și reprezintă trecerea substanțelor dintr-o parte a membranei dialitice în altă parte, până la egalarea concentrațiilor.

- *Osmoza* reprezintă procesul fizico-chimic prin care este atrasă apa dintr-un mediu cu osmolaritate scăzută într-un mediu cu osmolaritate crescută.

În timpul hemodializei, din organism, prin dializor, sunt înlăturați metaboliții azotați cu greutate moleculară mică (ureea, creatinina, acidul uric etc.), unele polipeptide cu greutate moleculară mică sau medie (500-2000 dalton), hormoni (insulina, glucagonul, parathormonul), electroliții (Na, K, Mg, Ca, fosfații, sulfatii) și apa.

În diferite țări, hemodializa constituie de la 50% la 100% din metodele de substituție aplicate în caz de IRC terminală, în rest se aplică dializa peritoneală și transplantul renal.

Indicațiile de inițiere a dializei urgente la pacienții cu LRA (după A. Covic ș.a.):

- hiperhidratare refractară la tratamentul conservator;
- hiperpotasemia ($k > 6,5$ mmol/l) sau niveluri ale potasiului seric ce cresc rapid;
- semne ale uremiei, inclusiv poliserozită, neuropatie, fenomene de intoleranță digestivă sau deteriorarea statusului mental;
- acidoză metabolică ($\text{pH} < 7,1$);
- anumite intoxicații alcoolice sau medicamentoase.

Indicațiile hemodializei la pacienții cu BCR terminală (NKF-DOQI). În conformitate cu clasificarea BCR (KDOQI, 2002; ISN, 2005), tratamentul cu dializă este indicat în st. V – faza terminală a BCR, $\text{FG} < 15$ ml/min.

Indicațiile și contraindicațiile hemodializei în conformitate cu ghidurile elaborate de Fundația Americană a Rinichiului (National Kidney Foundation Dialysis Outcome Quality Initiative – NKF-DOQI):

Indicațiile hemodializei

1. Absolute:

- pericardită uremică;

- encefalopatie uremică (convulsii, comă);
- hiperhidratare refractară la diuretice;
- hiperkaliemie severă;
- HTA refractară la tratamentul antihipertensiv;
- diateză hemoragică severă;
- greață ce împiedică alimentația;
- acidoză refractară.

2. *Relative* (în câteva zile sau săptămâni):

- uremie simptomatică, inclusiv encefalopatie uremică;
- toxine dializabile (intoxicații medicamentoase);
- neuropatie periferică;
- ascită cu boală hepatică;
- stomatită, gastrită, duodenită, pancreatită;
- prurit intens;
- anemie cu răspuns slab la eritropoetină;
- diateză hemoragică medie;
- hiperparatiroidism secundar necontrolabil prin tratament;
- tulburări de memorie și cognitive;
- infecții;
- depresii.

3. *Indicații de planificare a unei terapii de substituție renală* (câteva săptămâni, luni):

- scădere ponderală;
- pierderea masei musculare;
- oprirea creșterii la copii;
- anorexie persistentă;
- reducerea concentrației de albumină serică;
- aport proteic scăzut ($<0,8$ g/kg/zi);
- RFG <15 ml/min).

Contraindicațiile hemodializei

1. *Absolute*:

- alergie la heparină;
- imposibilitatea abordului vascular;
- hipotensiune arterială ce nu răspunde la vasopresoare;
- leziuni organice cerebrale.

2. *Relative*:

- neoplazii;
- boli psihice majore;

- sindrom hemoragic genetic sau dobândit (hemofilie);
- boli de sistem decompensate;
- insuficiență cardiacă decompensată;
- insuficiență pulmonară severă pe fond de pneumoscleroză, bronșectazie;
- hemoragie cerebrală recentă;
- ulcer gastroduodenal hemoragic, ulcere hemoragice intestinale;
- ciroză hepatică cu encefalopatie;
- tuberculoză cavernoasă pulmonară;
- infarct miocardic recent.

Hemofiltrarea

Hemofiltrarea este metoda de ultrafiltrare a sângelui prin dializor cu o permeabilitate crescută pentru fluide – coeficient de ultrafiltrare înalt (figura 13.2). Se poate extrage până la 8-10 litri lichid pe oră. Tot ultrafiltratul extras e necesar să fie înlocuit cu un *substituent* – soluție electrolică ce conține sărurile indispensabile (Na, K, Ca, Cl).

• *Avantaje*: controlul TA la pacienții cu HTA rezistentă la HD; extragerea cantităților mari de lichide la pacienții hiperhidratați; clearance bun pentru moleculele medii; corectarea unor hiperlipidemii (trigliceridele).

• *Dezavantaje*: clearance scăzut pentru metaboliții azotați (uree, creatinină).

Hemodiafiltrarea

Hemodiafiltrarea reprezintă principiul de îmbinare a două metode extracorporale: hemodializa + hemofiltrarea. Moleculele mici se înlătură prin hemodializă prin difuziune, iar moleculele medii – prin ultrafiltrare în cursul hemofiltrării.

Există diverse forme de hemodiafiltrare, însă cel mai frecvent sunt utilizate:

1) metoda *clasică* de hemodiafiltrare, când lichidul înlăturat este înlocuit cu soluții de substituție în pungi. Volumul de lichid infuzat ajunge până la 8-10 litri;

2) hemodiafiltrarea *on-line* este metoda când lichidul de substituție – substituentul este extras din dializat și trecut prin ultrafiltre ce asigură sterilitatea soluției introduse în organismul pacientului.

Indicații:

1. Bolnavi cu retenție hidrosalină mărită între dialize;
2. Pacienți cu hipotensiune severă în cursul dializei;
3. Pacienți cu hipertensiune severă în cursul dializei;

4. HTA rezistentă la terapie;
5. Polineuropatie severă;
6. Copii cu debitul fistulei a/v scăzut.

Plasmafereza

Plasmafereza este metoda de separare a elementelor sângelui de plasmă, cu reîntoarcerea plasmelor proprii purificate sau de donator înapoi în organism. Distingem plasmafereza efectuată prin metoda *fracționară* (*centrifugare*) și cu *plasmofiltre* – dializator cu o permeabilitate mare a membranei, ce reține substanțe cu greutatea moleculară de 3-4 mil. daltoni (eritrocitele).

Conform ghidurilor Societății Americane de Afereză (ASFA, 2016), afecțiunile în care poate fi aplicată plasmafereza sunt grupate în patru categorii:

- *Categoria I* – afecțiuni pentru care plasmafereza este acceptată ca terapie de primă linie, fie ca tratament primar de sine stătător, fie în asociere cu alte modalități de tratament.
- *Categoria II* – afecțiuni pentru care plasmafereza este acceptată ca terapie de linia a doua, fie ca tratament de sine stătător, fie în asociere cu alte moduri de tratament.
- *Categoria III* – rolul optim al terapiei cu plasmafereza nu este stabilit, luarea deciziilor ar trebui să fie individualizată.
- *Categoria IV* – afecțiuni în care dovezile publicate demonstrează sau sugerează că plasmafereza este inefficientă sau dăunătoare.

În funcție de tehnicile utilizate și mecanismele de acțiune, distingem următoarele **tipuri de afereză**:

- schimb terapeutic de plasmă (TPE);
- eritrocitaferază, schimb de celule roșii din sânge (RBC);
- trombocitaferază;
- leucocitaferază;
- afereză selectivă bazată pe filtrare;
- fotocitofereză extracorporală (ECP);
- imunoadsorbție (IA);
- afereză LDL;
- citaferază adsorbțivă;
- cartuş β_2 -microglobulină;
- schimb de plasmă de volum mare (HVP);
- reofereză.

Indicații selective pentru efectuarea plasmaferezei (ASFA, 2016):

- encefalomielită, demielinizare acută;
- insuficiență hepatică acută;
- amiloïdoză sistemică;
- glomerulonefrită rapid progresivă;
- sindromul Goodpasture;
- anemie autoimună hemolitică;
- resuscitarea șocului provocat de combustii;
- transplant cardiac;
- transplant renal: rejet mediat prin anticorpi; desensibilizare HLA, ABO incompatibilitate;
- hipercolesterolemie familială;
- sindromul HELLP: hemoliză (hemolysis), nivel crescut al enzimelor hepatice (elevated liver enzymes), trombocitopenie (low platelet count);
- transplantarea celulelor hemapoetice stem: ABO incompatibile, desensibilizare HLA;
- trombocitopenie/tromboză heparin-indusă;
- transplant de ficat/plămâni;
- malarie;
- scleroză multiplă;
- nefropatie mielomatoasă;
- purpură posttransfuzională;
- psoriazis;
- sclerodermie;
- sepsis cu insuficiență multiorganică;
- sindrom hemolítico-uremic;
- vasculite imune;
- granulomatoza Wegener;
- purpura Henoch Schonlein;
- lupus eritematos sistemic;
- purpură trombotică trombocitopenică.

Hemoperfuzia (hemocarboperfuzia, hemosorbția)

Aceasta este metoda de perfuzie a sângelui printr-un cartuș (tub, vas, coloană) cu adsorbanti, preponderent cărbune activat. La suprafața sorbentului se fixează diferite substanțe toxice: creatinină, acizi organici, acid uric, indican, fenoli, molecule medii, medicamente, toxine exogene, metale grele etc. În LRA și BCR, hemoperfuzia se aplică concomitent cu

hemodializa în tratamentul unor complicații asociate – poliserozite, hiperbilirubinemii, psihoze, intoxicații cu medicamente etc.

- **Plasmosorbție** – metoda de adsorbție a plasmei separate după plasmafereză.

- **Limfosorbție** – metoda de adsorbție a limfei prin sorbent după colectarea ei într-un vas steril.

- **Imunosorbție** – metoda de trecere a plasmei printr-o coloană de materiale acoperită cu anticorpi sau antigeni, ce sunt adsorbiți pentru a diminua concentrația lor în sânge.

- **Enterosorbție** – folosirea sorbenților per os (otrăviri, intoxicații, uremie etc.).

Metodele de hemocorecție moleculară, utilizate în terapia intensivă a sepsisului

- Hemofiltrarea (hemodiafiltrarea):
 - ✓ *Membrane cu dimensiunea <20,000 Da*
 - permeabilitate joasă (<12,000 Da);
 - permeabilitate înaltă (<20,000 Da);
 - ✓ *Membrane superpermeabile până la 100 kDa*
 - Plasmafereză, plasmofiltrare în cascadă;
 - Adsorbție (selectivă, neselectivă);
 - Îmbinarea plasmafereză + adsorbție;
 - Metode mixte:

Dializa hepatică

La începutul anilor 1990, cercetătorii germani J. Stange și S. Mitzner au propus o metodă nouă de tratament al insuficienței hepatice acute – MARS (Molecular adsorbent recirculation system), cu denumirea de „dializă hepatică” sau „dializă albuminică”. Dializa hepatică reprezintă „o tehnică modernă de epurare extracorporală a substanțelor cu toxicitate sistemică și hepatică legate de albumină” (A. Covic). Principiul metodei constă în utilizarea soluției de albumină umană de 20% care, prin intermediul unei membrane semipermeabile, elimină toxinele hidrofobe prezente în insuficiența hepatică, ce nu pot fi eliminate prin metode deja cunoscute ca hemodializa sau hemodiafiltrarea (figura 13.3).

Un alt sistem este aparatul *Prometheus*, care se bazează pe separarea fracționară a plasmei și adsorbția ulterioară a toxinelor legate de albumină. Dializa hepatică este metoda de tratament a insuficienței hepatice acu-

te, precum și de menținere a organismului ca o etapă spre transplantul de ficat.

Dializa peritoneală

Dializa peritoneală (DP) reprezintă metoda de tratament al 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 fizi-co-chimice: *difuziunea, ultrafiltrarea și osmoza* (figura 13.4).

Tipurile de dializă peritoneală:

1. *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.

2. *Dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD)* – se utilizează cel mai frecvent cu pungi ambalate sterile, care se schimbă de 4-5 ori pe zi, ambulatoriu, noaptea, a câte 2 litri.

3. *Dializa peritoneală continuă ciclică* – ciclic, cu aparatul, din 3 în 3 ore se recirculează lichidul, fiind schimbat după 15 ore de folosire.

4. *Dializa intermitentă nocturnă* – pacientul este conectat la dializă seara, iar schimbul de lichide se face cu aparatul noaptea de la 3 până la 8 ori.

Indicațiile și contraindicațiile pentru dializa peritoneală

(după A. Covic)

Indicațiile:

- BCR terminală, indiferent de vârstă;
- preferința pacienților pentru DR sau refuzul pentru HD;
- singura alternativă pentru pacienții la care accesul vascular pentru HD este dificil sau imposibil;
- copiii mici și sugarii la care menținerea accesului vascular pentru HD este dificil.

Contraindicațiile:

Absolute:

- Imposibilitatea realizării accesului peritoneal;
- Refuzul dializei de către pacient;
- Disfuncția membranelor peritoneale;
- Tulburări neuropsihice severe ale pacientului (demență);
- Defecte majore neoperabile ale peretelui abdominal (hernii, eventrații).

Relative:

- Hernii hiatale, parietale, hemoroizi;
- Obezitate extremă;
- Malnutriție severă;
- Pacienți cu acuitate vizuală redusă sau cu afecțiuni locomotorii neuromusculare sau articulare;
- Boli respiratorii cronice;
- Rinichi polichistici giganti, discopatie lombară;
- Boli intestinale cronice inflamatorii sau ischemice;
- Infecții ale peretelui abdominal și ale pielii, stomii digestive sau urinare;
- Alte contraindicații (depresie, lipsa complianței etc.).

Transplantul renal

Transplantul renal este **metoda radicală** de tratament al BCR terminale. În conformitate cu *Legea Republicii Moldova Privind transplantul de organe, celule și țesuturi umane* (nr. 42 din 06.03.2008), transplantul renal poate fi efectuat cu folosirea rinichilor atât de la donatorul viu (înrudit sau neînrudit), cât și de la donator cadavru. Prelevarea de organe, celule și țesuturi umane de la cadavru poate fi efectuată în baza constatării morții ireversibile a creierului (moarte cerebrală).

În Republica Moldova, începând cu anul 2011, toate activitățile legate de transplantul renal sunt reglementate și dirijate de Agenția de Transplant, unitate componentă a Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. În cazul existenței unui donator compatibil de rinichi în viață, dreptul de a efectua intervențiile de prelevare și transplantare este acordat de Comisia de Avizare pe lângă MSMPS.

Modalitățile de selectare a primitorilor (lista de așteptare), precum și alte activități în domeniul transplantului renal sunt efectuate în baza protocoalelor clinice naționale, a procedurilor operaționale standardizate și a ghidurilor internaționale de bună practică.

Operația de transplantare se întreprinde în conformitate cu testele de histocompatibilitate ale antigenelor sistemului HLA între donator și recipient (primitor). Antigenele HLA sunt divizate în două clase: clasa I – HLA-A, B și C; clasa II – HLA – DR, DQ și DP. În transplantul de rinichi, cele mai importante antigene sunt B, DR și DQ. Cu cât coincidența numărului de antigene este mai mare (cross-match), cu atât probabilitatea acceptării de către recipient a rinichiului donator este mai bună.

Contraindicațiile majore pentru efectuarea unui transplant renal:

1. Tumorile maligne;
2. Infecțiile cronice, inclusiv infecția semnificativă urinară, hepatitele virale active (B,C), tuberculoza, infecția VIC;
3. Diverse complicații (insuficiența cardiacă și cea pulmonară, infarctul miocardic, ulcerele acute sau cronice ale tractului digestiv), afecțiunile psihice;
4. Procesele inflamatorii acute sau cronice netratate (în cavitatea bucală, abdomen, prostată, ovare etc.).

Investigațiile necesare pentru pregătirea pacienților către operația de transplant renal:

Operația de TR poate fi efectuată pacienților cu BCR terminală care se află la tratament cu hemodializă programată (dializa peritoneală) sau care încă nu sunt încadrați în dializă (transplantul preemptiv). Pentru ca pacienții să fie incluși în „lista de așteptare pentru transplant”, este necesar de a efectua o serie de investigații și consultații:

1. Radiografia toracelui, EKG, ecocardiografia, ecografie rinichilor și a abdomenului, gastroduodenoscopia, radiografia oaselor bazinului și ale mâinilor, ecografia Doppler a vaselor (la necesitate).
2. Hemograma desfășurată, urograma, urocultura, ureea, creatinina, bilirubina, aminotransferaze, colesterol, trigliceride, lipoproteide, ionograma, proteine totale, glicemia, PSA (bărbați >50 ani).
3. Tipizarea imunologică a recipientului în conformitate cu testele de compatibilitate ale sistemului HLA.
4. Consultul și examenul medicilor-specialiști: stomatolog, urolog, ginecolog (pentru femei), proctolog, otorinolaringolog, oftalmolog.

În cazul depistării unor complicații sau maladii concomitente, este necesar de efectuat tratamentul corespunzător, inclusiv cu asanarea tuturor focarelor de infecție (dinți cariati, hemoroizi, tonsilite, hepatite, ulcere gastrointestinale etc.).

Transplantul renal la adulți se realizează în fosa iliacă pe dreapta sau pe stânga, în abord retroperitoneal. Metoda clasică prevede următoarele: rinichiul recoltat de pe partea stângă (de la donator) se transplantează în fosa iliacă dreaptă, iar cel recoltat din dreapta – în fosa iliacă stângă. Abordul extraperitoneal pentru operația de transplant renal se face prin incizie iliaco-înghinală Gibson. Se anastomozează inițial vasele renale – artera și vena – cu vasele iliace ale recipientului (primitorului), apoi ureterul – ne-

oureterocistoanastomoza. Luând în considerare faptul că pacientul-recipient deja pe „masa de operație” începe să primească doze masive de imunosupresori, este necesar de a respecta minuțios procedeele antiseptice pe tot parcursul intervenției chirurgicale.

În perioada postoperatorie pot surveni unele complicații, care sunt de origine imunologică sau neimunologică. Dintre complicațiile imunologice, cele mai frecvente sunt *rejetul acut* de compatibilitate și *nefropatia cronică* (rejetul cronic) a rinichiului transplantat. Din alte complicații fac parte cele chirurgicale (hemoragii, tromboza vaselor), urologice (fistule urinare, urinom), infecțioase (bacteriene, virotice etc.) și consecințele tratamentului imunosupresiv (diabetul zaharat steroid, ulcere acute steroide, cancerul, nefropatia ciclosporinică etc.).

Tratamentul imunosupresiv

Operația de transplant renal poate fi efectuată numai în conformitate cu protocolul de tratament imunosupresiv, aprobat și indicat preoperatoriu, intraoperatoriu și postoperatoriu.

În prezent există trei modalități de aplicare a preparatelor imunosupresoare:

1. *Imunosupresia de inducție*: anticorpi monoclonali, policlonali: Ortoklon-3 (OKT-3); globulina antilinfocitară (ATGAM), globulina antitimo-citară, basiliximab (Simulect), daclizumab (Zenapax);

2. *Terapia de menținere a organului transplantat*:

- glucocorticosteroizi: prednisolon, metilprednisolon;
- inhibitorii de calcineurină: ciclosporina A (Sandimun, Neoral), tacrolimusul (Prograf);
- inhibitorii ai sintezei de purine: micofenolatul de mofetil (CellCept);
- azatioprina (Imuran);
- rapamicina (Sirolimus).

3. *Tratamentul episoadelor de rejet acut*.

Tratamentul imunosupresiv în transplantul renal este obligatoriu și trebuie să fie aplicat permanent, în conformitate cu schema adoptată, pentru prevenirea apariției rejetului acut și a unor afecțiuni și complicații postoperatorii atât timpurii, cât și tardive.

Toți pacienții cu transplant necesită o evidență permanentă la medicul-transplantolog, nefrolog, urolog, atât în instituția unde i s-a efectuat operația, cât și la locul de trai.



Figura 13.1. Aparat de hemodializă



Figura 13.2. Aparat pentru ultrafiltrare, hemofiltrare continuă



Figura 13.3. MARS (Molecular adsorbent recirculation system). „Dializa hepatică sau albuminică”



Figura 13.4. Cateter abdominal pentru dializa peritoneală

Bibliografie selectivă

1. Acute Renal Replacement Therapy in Pediatrics. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4061/2011/785392>
2. CERDA, J.; RONKO, C. Modalities of Continuous Renal Replacement Therapy: Technical and Clinical Considerations. In: *Seminars in Dialysis*. 2009, vol. 22, pp. 114-122.
3. GAUDRY, S.; HAJAGE, D.; SCHORTGEN F.; et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. In: *New England Journal of Medicine*. 2016, vol. 375(2), pp. 122-133.
4. <https://www.crrtonline.com/conference/support/AKI&CRRT,2018,Syllabus.pdf>
5. <https://www.kidney.org/professionals/kdoqi.2003>
6. KOCH, K.M.; STEIN, G. *Pathogenetic and therapeutic aspects of chronic renal failure*. USA, 1997. 242 p.
7. *Legea Republicii Moldova privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane*, nr. 42 din 06.03.2008. In: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, nr. 81 din 25.04.2008, art. nr. 273.
8. LEVY, J.; MORGAN, J.; BROWN, E. *Oxford Handbook of Dialysis*. Oxford University Press, 2001. 395 p.
9. MAHER, J. *Replacement of Renal Function by Dialysis. A textbook of dialysis*. Kluwer Academic Publishers, 3-d edition, 1990. 1188 p.
10. McGEOWN, M. *Clinical management of renal transplantation*. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 1992. 392 p.
11. NISSENSON, A.R.; FINE, R.N. *Dialysis Therapy*. USA, 1983. 417 p.
12. SCHWARTZ, J.; et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. In: *J. Clin. Apheresis*. 2016, vol. 31, issue 3.
13. SINESCU, I. *Transplantul renal*. București: Editura „Carol Davila”, 2009.
14. TĂNASE, A. *Diagnosticul afecțiunilor și complicațiilor precoce și tardive după transplantarea renală*: rez. tz. dr. hab. med. Chișinău, 1996. 41 p.
15. The conference of the Association of Nephrologists NIS, *Acute Kidney Injury*. Kiev, October 19-20, 2013.
16. *Transplantul renal. Donatorul în moarte cerebrală*. Protocol clinic standardizat. Chișinău, 2020.
17. *Transplantul renal. Donatorul potențial în viață*. Protocol clinic național. Chișinău, 2013 (reactualizat 2020).
18. URSEA, N. *Tratat de nefrologie*. Vol. 1-2. București, 1994.