

- zitorii, hipertensiunea arterială (HTA) în 10% cazuri, insuficiența renală – 1-5%.
- Glomerulonefrita focală și segmentală se exprimă prin proteinurie (rareori sindrom nefrotic), hematurie moderată, HTA – 10% și evoluează rar spre insuficiență renală – 10-20%.
  - Glomerulonefrita membranoasă se manifestă prin sindrom nefrotic, rareori însoțit de hematurie, HTA – 50%, insuficiență renală – 10-15%.
  - Glomerulonefrita difuz proliferativă se recunoaște prin prezența proteinuriei peste 3,5 g/24h, hematuriei, cilindrilor hematici, leucociturie, HTA – 25-40%, insuficiență renală – 22-75%
  - Glomerulonefrita mezangială evoluează cu proteinurie mică, hematurie minimă, leucociturie, HTA – 10%, insuficiența renală se dezvoltă în 1-13% bolnavi. În cursul nefropatiei lupice, pot să apară sindroame tubulare renale, care sunt rareori pe primul plan.

Conform datelor contemporane există corelații certe dintre modificările imunității umorale și celulare și prezența modificărilor renale în LES(3,4), precum și prezența antigenelor HLA, ce codifică nu numai forma, dar și prognosticul bolii (2,3,4). Datele obținute în studiul nostru sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate. Diagnosticul formei anatomo-clinice de nefropatie lupică se va face pe baza datelor clinice, de laborator și a examenului histopatologic.

### Concluzii

1. Din cadrul afecțiunilor viscerale în LES se evidențiază rolul important al lupus-nefritei, ce se întâlnește frecvent în cadrul acestei maladii și substanțial influențează prognosticul maladiei.
2. Apariția HTA, creșterea creatininei serice, agravarea proteinuriei cu trecere în sindrom nefrotic, diminuarea substanțială a nivelului limfocitelor T-teofelin sensibile și CIC în asocierie cu frecvența sporită a antigenului HLA B8(RRI-IIă2,65), HLA – A10(RRI-IIă2,71) și asocierilor A1A11 (RRI-IIă9,78), A2B16 (RRI-IIă5,91), B8B40 (RRI-IIă7,98) sunt elementele prognosticului nefavorabil și impun un tratament mult mai agresiv, cu includerea corticoterapiei, imunosupresoarelor și plasmaferezei.

### Bibliografia

1. N. Ursea »Nefrologie clinică«, București, 2001
2. I. Romoșan » Rinichiul. Ghid diagnostic și terapeutic«, București, 1999
3. R. Păun »Medicină internă. Reumatologie«, volumul II, București, 1999
4. В. А. Насонова »Ревматические болезни«, Москва, 1997

## MODIFICĂRILE ANTITROMBINEI III LA PACIENȚII CU DIFERITE VARIANTE DE NEFRITĂ LUPICĂ

Tatiana Beleuță

Catedra Medicină Internă Nr.1 USMF "N. Testemițanu"

### Summary

*The clinical and laboratory properties of hemostasis disturbances the patients with different variants of the lupus nephritis and the correction possibilities with antiagregants and anticoagulation drugs we studied. The bleeding syndrome was found to 64,7% patients with lupus nephritis and in 17,6% cases this one were associated with the thrombotic syndrome. This results show the presence of DIC syndrome in patients with lupus nephritis which is manifested with thrombohemorrhagic syndrome and decreased antithrombin III activity. These date indicate the necessity of study hemostasis system and the association of the antiagregants and anticoagulation drugs to the basis treatment of the patients with lupus nephritis.*

### Actualitatea

Nefrita lupică este o patologie tipică de geneză imunoinflamatorie, mecanismele apariției, dezvoltării și progresării căreia sunt diferite. Pe parcursul progresării lupusului eritematos sistemic (LES), la o mare parte din pacienți se determină dereglări hemostazeologice, care sunt extrem de variate și sunt prezentate de toate stadiile sindromului coagulării intravasculare diseminate (CID) (1,4,6,9).

În cursul evoluției LES la 60-75% din pacienți se depistează leziuni renale (9,10). Pe măsura progresării nefritei lupice, paralel cu factorii imuni, o însemnătate deosebită se atribuie dereglărilor hemocoagulării (8,10). Asocierea inflamației imune cu hemocoagularea se realizează prin intermediul endotelului vascular. În urma activăției endotelului de către complexe imune și produșii reacțiilor imunoinflamatorii apar dereglări funcționale ale pereților vasculari cu pătrunderea în sânge a trom-

boplastinei tisulare, factorului Willebrand, dereglarea sintezei prostaciclinei, perturbări în sistemul fibrinolitic. De interacțiunea factorilor sistemelor de coagulare și fibrinolitice în spațiul parietal sistemic și patul vascular renal-local depinde gradul dereglărilor coagulării intravasculare (5,10).

Principalul anticoagulant fiziologic este antitrombina III (AT III), proteină plasmatică, care produce o inactivare progresivă asupra trombinei, ramasă în exces după ce aceasta și-a realizat acțiunea specifică asupra fibrinogenului. AT III acționează lent și participă la această inactivare în 75% (3,7). Scăderile importante ale nivelului AT III antrenează instalarea unei trombofilii. Luând în considerație rolul important al AT III, noi ne-am propus evaluarea acestui parametru, în funcție de afectarea renală în cadrul LES. Prezintă interes, la fel, modificările nivelului AT III până și după aplicarea tratamentului cu preparate anticoagulante și antiagregante.

### Obiectivele lucrării

Studierea nivelului antitrombinei III la pacienții cu diferite variante de nefrită lupică și modificările ei după aplicarea tratamentului cu preparate anticoagulante și antiagregante.

### Material și metode

În studiu au fost incluși 78 pacienți cu LES (73 femei și 5 bărbați) în vârstă de la 16 până la 62 ani, media  $37,5 \pm 4,5$  ani. Durata medie a bolii a fost  $4,6 \pm 1,7$  ani. Diagnosticul s-a confirmat cu cel puțin 4 criterii ARA (American Rheumatology Association, 1982). Evoluție acută s-a determinat la 10 pacienți, subacută la 22 și cronică la 46 bolnavi.

La momentul examinării nefrita lupică a fost determinată la 34 (43,6%) pacienți (31 femei și 3 bărbați), care au constituit I lot de studiu. După severitatea afectării renale, pacienții acestui lot au fost repartizați în 3 grupe: 1-a gr. - 21 bolnavi de nefrită lupică activă cu sindrom urinar izolat, 2-a gr. - 8 bolnavi de nefrită lupică activă cu sindrom nefrotic, 3-a gr. - 5 bolnavi de nefrită lupică activă rapid progresantă. În al II lot de studiu au fost incluși 44 pacienți cu LES fără afectare renală, ce au constituit 56,5% din cazuri. Pacienților cu nefrită lupică s-a administrat tratament cu preparate corticosteroide (prednisolon), citostatice (ciclofosamidă). Analizând dereglările componentelor vasculotrombocitar și coagulant al hemostazei, la fel și perturbările fibrinolitice, pacienților s-a administrat tratament cu preparate anticoagulante (heparină, sincumar) și antiagregante (pentoxifilină). Pacienților lotului II de studiu li s-a administrat tratament cu prednisolon și în 46% cazuri tratament anticoagulant.

Nivelul AT III s-a determinat după metoda A.Hensen, E.Loeliger în modificarea K.M. Бишевский (7).

### Rezultatele obținute

Analizând manifestările clinice ale dereglărilor hemostatice, la 22 (64,7%) din 34 pacienți cu nefrită lupică (lotul I) am depistat sindromul hemoragic, spre deosebire de lotul II de studiu, la care acest sindrom a fost doar la 6 (13,6%) din 44 bolnavi. Frecvența și intensitatea acestui sindrom, care s-a manifestat cu echimoze, epistaxis, erupții peteșiale și hemoragii pe mucoase (gingivale și metroragii), corela cu severitatea afectării renale. La 6 bolnavi, ce au constituit 17,6% din pacienții cu nefrită lupică, dintre care 4 - aveau nefrită lupică cu sindrom nefrotic și 2 - nefrită lupică rapid progresantă, sindromul hemoragic se asocia cu tromboze, comparativ - 2 (4,5%) cazuri în lotul pacienților fără afectare renală. La 2 din acești 6 pacienți s-au diagnosticat tromboze ale ramurilor arterei pulmonare. La 1 bolnav cu sindrom nefrotic și la 2 pacienți cu nefrită lupică rapid progresantă s-a constatat tabloul clinic al sindromului CID acut cu hemoragii variate.

Modificările nivelului AT III în dependență de manifestările renale până și după tratament sunt elucidate în tabelul următor:

Pacienții cu LES (nr.)	AT III (%) până la tratament	AT III (%) după tratament
Cu nefrită lupică (34)		
cu sindrom urinar izolat (21)	102±1,4	114±0,8
cu sindrom nefrotic (8)	88±1,2*	101±1,8
rapid progresantă (5)	75±1,2*	81±0,6**
Fără nefrită lupică (44)	118±1,2	116±0,2

Notă:  $p < 0,05$

\* - veridicitatea statistică de diferență între lotul I și lotul II până la tratament

\*\* - veridicitatea statistică în funcție de afectarea renală până și după tratament

Comparând nivelul AT III la pacienții cu LES, în funcție de prezența afectării renale, am determinat variații statistice semnificative la bolnavii de nefrită lupică cu sindrom nefrotic și nefrită rapid progresantă, comparativ cu lotul pacienților fără patologii nefrotice ( $p < 0,05$ ).

Studiind rezultatele obținute, în dependență de tratamentul aplicat am semnalat, că nivelul inițial al AT III la bolnavii de nefrită lupică activă cu sindrom urinar izolat a fost -  $102 \pm 1,4\%$ , după tratament -  $114 \pm 0,8\%$ ; la bolnavii de nefrită lupică activă cu sindrom nefrotic, concentrația AT III inițial a fost -  $88 \pm 1,2\%$ , după tratament -  $101 \pm 1,8\%$ . La bolnavii de nefrită lupică activă rapid progresantă devierile acestui parametru au fost statistic veridice, la care inițial nivelul A III a fost  $75 \pm 1,2\%$  și după tratament -  $81 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,05$ ). AT III la lotul pacienților cu LES fără afectare renală, până la tratament a fost  $118 \pm 1,2\%$  și după tratament -  $116 \pm 0,2\%$ . În urma aplicării medicației anticoagulante s-a determinat o tendință spre normalizare al nivelului AT III în toate grupele de pacienți, însă mai semnificativă la pacienții cu nefrită lupică activă rapid progresantă.

Analiza eficacității tratamentului complex a determinat ameliorarea datelor clinice și de laborator, restabilirea totală sau parțială a funcției renale, prin micșorarea ureei (1 gr. -  $7,22$  mmol/l, după tratament -  $4,56$  mmol/l; 2 gr. inițial -  $14,24$  mmol/l, după tratament -  $9,48$  mmol/l; 3 gr. -  $16,36$  mmol/l și după tratament -  $13,24$  mmol/l) și creatininei (1 gr. -  $62$  mkmol/l, după tratament -  $48$  mkmol/l; 2 gr. inițial -  $120$  mkmol/l, după tratament -  $88$  mkmol/l; 3 gr. -  $186$  mkmol/l și după tratament -  $144$  mkmol/l).

### Discuții

Procesele coagulării intravasculare interpretează un rol important în progresarea nefritei lupice, remarcând o frecvență înaltă al sindromului CID la pacienții cu afectare renală progresantă, care după relatările diferitor autori se întâlnește în 28-76% cazuri (2,6,10). Aceste date s-au confirmat și în cercetările noastre, în care sindromul CID s-a manifestat cu stări hemoragice de diferită intensitate în 64,7% cazuri la pacienții cu nefrită lupică, spre deosebire de bolnavii fără leziuni renale, unde sindromul hemoragic s-a depistat în 13,6%. Este important, că incidența și intensitatea acestui sindrom corela cu severitatea afectării renale. La fel, asocierea sindromului trombotic cu cel hemoragic s-a depistat mai frecvent la pacienții cu afecțiuni nefrotice - 17,6%, comparativ cu - 4,5% cazuri, la bolnavii fără aceste manifestări.

Studiul efectuat denotă o scădere al nivelului AT III, mai importantă la bolnavii cu leziuni renale, proces care indică o consumare al anticoagulantului circulant, ce antrenează instalarea unei trombofilii. Luând în considerație aceste date, putem conchide, că nivelul AT III poate servi drept marker de laborator, ce ne semnalează prezența sindromului CID.

Rezultatele obținute indică necesitatea cercetării complexe a sistemii de hemostază, în special, al nivelului AT III și asocierea tratamentului de bază cu corecția dereglărilor hemostazeologice cu preparate antiagregante și anticoagulante. Restabilirea totală sau parțială a funcției renale și normalizarea parametrilor hemostatici în urma tratamentului complex la pacienții cu nefrită lupică s-a obținut în 41% cazuri. Prin urmare, rezultă justificarea utilității includerii medicației antiagregante și anticoagulante în tratamentul complex al nefritei lupice, în special, în cazurile detectării markerilor prezenței coagulării intravasculare diseminate.

### Concluzii

Scăderea semnificativă a nivelului antitrombinei III la pacienții cu nefrită lupică este un marker sensibil de laborator, ce semnalează prezența sindromului coagulării intravasculare diseminate, care este un factor important în patogenia dezvoltării nefritei lupice. Aceste rezultate indică necesitatea cercetării complexe a sistemii de hemostază și asocierea tratamentului de bază cu corecția dereglărilor hemostazeologice cu preparate anticoagulante și antiagregante.

### Bibliografie

1. Ayoub O., Aljurf M., Al Nounou R., Chaudhri N.A. Systemic lupus erythematosus presenting with haemorrhagic manifestation. *Clinical & Laboratory Haematology*, 1999, 21(6), p. 413-416.
2. Bick R.L. Disseminated Intravascular Coagulation: Objective Clinical and Laboratory Diagnosis, Treatment and Assessment of Therapeutic Response. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 22, 1, 1996, p.66-8.
3. Enache F., Stuparu M., Diagnosticul de laborator în hemostază. Ed. ALL, București, 1998.
4. Many A., Langevitz P., Shahar E. et al. The spectrum of coagulation disorders in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995, vol. 4, supp. 2, p. 147.
5. Poltnev A.S., Pribitcov Yu.N. Pathogenesis of vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995, vol. 4, supp. 2, p. 37.
6. Аршинов А.В. и соав. Оценка нарушений гемостаза у больных системной красной волчанкой. *Тер. Архив*. 1999, №5, с.38-40.

7.Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Минск. Беларусь, 1991.

8.Прудникова Л.З., Алекберова З.С., Насонов Л.Е. Тромбоэмболические осложнения у больных системной красной волчанкой. Тер. Архив. 1989, №7, с.98-100.

9.Тареева И.Е. и соав. Нарушения гемостаза при нефрите у больных с системной красной волчанкой. Тер. Архив. 1988, №6, с.3-7.

10.Тареева И.Е. и соав. Нарушения гемостаза при волчаночном нефрите. Тер. Архив. 1992, №11, с.49-52.

## MANAGEMENTUL APLICĂRII ERITROPOETINEI UMANE (EPREX) LA PACIENȚII DIALIZAȚI

*Lilia Postolachi, A.Tănase, Vera Sali, I.Codreanu*

*Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF "N.Testemițanu",  
Centrul de Hemodializă și Transplant Renal, SCR, Chișinău*

### Summary

*A frequent and hazardous complication of endstage renal diseases ESRD is anemia. In our study we administered recombinant human erythropoietin (Eprex), Epoetin- , Janssen Cilag, to 65 anemic patients with ESRD, who were undergoing hemodialysis. Eprex was given subcutaneously three times weekly after dialysis, and Ht, Er, Hb; predialysis levels of creatinine and blood urea nitrogen, blood protein level, ferrokinetics, and blood pressure were monitored. Our results demonstrate that Eprex is effective, can restore the Ht to normal in many patients with the need for transfusions with their risks of immunologic sensitization and infection. The treatment with Eprex permit to include and maintain the patients in the waiting list for transplantation in a good condition.*

### Actualitatea

Anemia este o consecință inevitabilă a Insuficienței Renale Cronice (IRC), fiind provocată de o deficiență a eritropoetinei (EPO) în urma ratării rinichilor bolnavi (N.Muirhead, 1997). EPO este un hormon glicoproteic, produs de rinichi, ca răspuns la hipoxie, cu o greutate moleculară de circa 34000 daltoni și care circulă în plasmă legată cu fracțiunea κ-2 globulinică. Până la 90 % din EPO este produsă de rinichi și doar 10% este secretată extrarenal (la adult în ficat și posibil în splină). Astfel, în IRC anemia este unul din simptomele esențiale, care determină o serie de factori importanți cum ar fi: reducerea aportului și a consumului de oxigen, creșterea debitului cardiac cu hipertrofia ventriculului stâng, reducerea funcției endocrine, imunitare, etc. (N.Ursea, 1995; 2000). Realizările biotehnologice performante contemporane au permis de a obține EPO umană pe cale genetică prin tehnica ADN recombinant (Epo-r-U). Utilizarea clinică largă a Epo-r-U a permis de a reduce esențial morbiditatea și mortalitatea pacienților cu IRC, inclusiv în procesul tratamentului cu hemodializă sau dializă peritoneală (D.Tsakiris, 1999).

În lucrare sînt prezentate rezultatele folosirii Eprexului în tratamentul anemiei la bolnavii cu IRC la hemodializă programată.

### Obiectivele lucrării

În scopul determinării eficacității EPO în tratamentul anemiei la pacienții cu IRC aflați la hemodializă (HD) programată, au fost studiate rezultatele aplicării medicamentului Eprex (Epoetin-α), firma Cilag, ampule a câte 2000 un, la 65 pacienți cu IRC.

### Material și metode

Studiului au fost supuși 3 loturi de pacienți: primele 2 loturi au constituit pacienți cu anemie pronunțată la care sa administrat Eprex în decurs de 9 luni (doza medie 4000 un x 3 ori/săptămînă, s/c) și lotul 3 (de control) cu anemie moderată, fără tratament cu EPO. Din loturile cu EPO, 1-l a constituit pacienții fără complicații asociate la dializă, iar lotul 2 – pacienți cu diferite patologii asociate: miocardiopatie, polineuropatie uremică, poliartrită, poliserozite, osteoporoză, gastro-bulbită erozivă, angiopatie, tireotoxicoză, edem pulmonar, etc. Caracteristica generală a loturilor examinate este prezentată în Tabela 1.