

tivitatea plasmatică a reninei, iar valorile presiunii arteriale au corelat mai bine cu retenția hidrosalină.

### Concluzii

Rolul activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron este major la etapele inițiale de dezvoltare și de progres al bolii cronice de rinichi. Blocarea medicamentoasă a acestui sistem la pacienții cu boala cronică de rinichi ușoară sau medie poate

asigura încetinirea, stoparea sau chiar inversia modificărilor patologice la nivelul renal. În același timp, la pacienții cu boală cronică de rinichi avansată, mai ales în stadiul insuficienței renale cronice terminale, se observă „dezorganizarea” activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ceea ce reduce semnificativ eficiența intervențiilor medicamentoase asupra lui în populație respectivă.

### Bibliografie

1. BATISTA DA SILVA A., BATISTA DA SILVA A., HERKENHOFF F., Retinopatia hipertensiva: Revisao // Arq. Bras. Oftalmol., 2002;65:487-93.
2. VOGT L., KOCKS M.J., LAVERMAN G.D., NAVIS G., Renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. Specific involvement of intra-renal angiotensin-converting enzyme activity in therapy resistance? // Minerva Med., 2004 Oct;95(5):395-409.
3. TOKMAKOVA M.P., SKALI H., KENCHIAH S. ET AL., Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study // Circulation, 2004 Dec 14;110:3667-73.
4. DZAU V., Significance of the vascular renin angiotension pathway // Hypertension, 8:553, 1986.
5. SEGURA J., CAMPO C., RUILOPE L.M., Influence of chronic kidney disease development and renin-angiotensin system inhibition on cardiovascular prognosis // Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents., 2005 Jan;3(1):55-60.
6. SCHULTZE G., PIEFKE S., MOLZAHN M., Blood pressure in terminal renal failure. Fluid spaces and the renin-angiotensin-system // Nephron., 1980;25(1):15-24.
7. KANEDA H., MATSUMOTO J., HARUYAMA T., MURATA T., ABE K., Elevated plasma renin activity in patients with acute pyelonephritis // Tohoku J. Exp. Med., 1978 Jun;125(2):169-76.
8. SORENSEN S.S., DANIELSEN H., JESPERSEN B., PEDERSEN E.B., Hypotension in end-stage renal disease: effect of postural change, exercise and angiotensin II infusion on blood pressure and plasma concentrations of angiotensin II, aldosterone and arginine vasopressin in hypotensive patients with chronic renal failure treated by dialysis // Clin. Nephrol., 1986 Dec;26(6):288-96.
9. KANEDA H., MATSUMOTO J., HARUYAMA T., MURATA T., ABE K., Elevated plasma renin activity in patients with acute pyelonephritis // Tohoku J. Exp. Med., 1978 Jun;125(2):169-76.
10. SORENSEN S., DANIELSEN H., JESPERSEN B., PEDERSEN E., Hypotension in end-stage renal disease: effect of postural change, exercise and angiotensin II infusion on blood pressure and plasma concentrations of angiotensin II, aldosterone and arginine vasopressin in hypotensive patients with chronic renal failure treated by dialysis // Clin. Nephrol., 1986 Dec;26(6):288-96.
11. KATZ F.H., ROMFH P., SMITH J., Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man // J. Clin. Endocrinol. Metab., 40:125-134, 1975.
12. SATO A., FUNDER J., SARUTA T., Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis // Am. J. Hypertens., 1999 Sep;12(9 Pt 1):867-73.
13. ARRIZABALAGA P., MONTOLIU J., MARTINEZ VEA A., ANDREU L., LOPEZ PEDRET J., REVERT L., Increase in serum potassium caused by beta-2 adrenergic blockade in terminal renal failure: absence of mediation by insulin or aldosterone // Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc., 1983;20:572-6.
14. VETTER W., ZARUBA K., ARMBRUSTER H., BECKERHOFF R. ET AL., Control of plasma aldosterone during hemodialysis in patients with terminal renal failure // Nephron, 1977;18(2):114-23.
15. RADO J., BOER P., Regulations of plasma aldosterone in young hyperkalemic patients with stable chronic renal failure // Endokrinologie, 1979 Apr;73(2):173-85.

## ROLUL INFECȚIILOR CRONICE VIRALE LA PACIENȚII CU BOALA CRONICĂ DE RINICHI

### THE ROLE OF CHRONIC VIRAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Petru Cepoida**

*Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican*

#### Summary

Chronic viral infections (herpesviridae, hepatitis B and C) can be responsible for previously inexplicable increase in lethality of the patients with advanced chronic kidney disease, especially treated by dialysis or kidney transplant. This hypothesis is supported both by literature review and presented empirical data.

## Introducere

Boala cronică de rinichi (BCR) este o problemă medico-socială importantă. Conform datelor epidemiologice actualmente în lume există 300-500 mln de persoane cu această patologie. Insuficiența cronică renală terminală reprezintă complicația majoră a BCR: pe plan global tratamentul de substituție a funcției renale sunt supuși peste 2,000,000 de pacienți. În același timp riscul letal sporit la pacienții renali nu poate fi explicat complet prin intervenția factorilor cunoscuți de risc letal, ceea ce fundamentează căutarea factorilor patologici noi.

## Obiectiv

Prezentarea și discuția ipotezei privind rolul infecțiilor virale cronice în letalitatea crescută a pacienților cu boală cronică de rinichi, în special în stadiul insuficienței renale cronice terminale.

## Material și metode

Am studiat literatura de specialitate și baza de date Medline utilizând motorul de căutare PubMed privind articolele relevante temei abordate. Utilizând formula de căutare (herpes OR cytomegalovirus OR Epstein OR „hepatitis C” OR „hepatitis B”) AND (dialysis OR „kidney transplantation” OR „renal transplantation”) și impunând restricțiile „Human”, „Title” și „ultimate 10 years” am depistat în total 320 de articole. De asemenea, în această lucrare științifică este utilizată schema de clasificare a factorilor de risc la pacienții, prezentată de A. Covic în cadrul ERA-EDTA Summer School (Venus, România, 2008). Suplimentar la dovezile teoretice expuse în continuare, prezint rezultatele celor 3 studii, care au evaluat consecințele prezenței infecției virale cronice hepatice la pacienții dializați și după transplant renal. În primul studiu au fost evaluați parametrii biochimici la pacienții dializați. Acest studiu a inclus 87 de pacienți din Centrul de Dializa și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican, aflați la dializă programată pe parcursul anului 2007. Lotul studiat include 33 (37,9%) femei cu vârstă medie 45,6±12,7 ani și 54 (62,1%) bărbați cu vârstă medie 43,9±15,4 ani. Al doilea studiu retrospectiv include 85 de pacienți, cărora le-a fost efectuată operația „transplant renal” în Centrul de Dializă și Transplant Renal, Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 1994-2003. Intervalul de vârstă a fost cuprins între 19 și 59 de ani, vârsta medie fiind 32,3±10,8 ani. Al treilea studiu deschis prospectiv a analizat efectul tratamentului cu Repretină® în doza de 6,000 UI pe săptămână timp de 12 săptămâni asupra calității vieții la 20 pacienți dializați: 11 (55%) bărbați și 9 (45%) femei.

## Rezultate

Studiile epidemiologice efectuate au demonstrat că patologia cardiovasculară (ex. boala ischemică a cordului, hipertensiunea arterială), infecțiile locale și sistemice și procesele neoplazice sunt 3 cauze principale de letalitate a unui pacient cu insuficiența renală cronică avansată [Figura 1] Această situație nu este influențată în continuare de tipul de substituție renală selectată pentru tratament (hemodializă, dializă peritoneală, transplantul renal). Ca și analogia cu sindromul metabolic „X” noi putem numi consecințele uremiei „sindromul metabolic Y”. Dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare este în primul rând determinată de stare de hipervolemie cronică, cum a fost demonstrat într-o lucrare sintetică, în care au fost studiate

simultan modificările hemodinamice organice și funcționale, centrale și periferice, la nivelul patului vascular somatic, visceral și microcirculator [1]. În aceeași lucrare a fost cercetată acțiunea modificărilor în sistemul renină-angiotensină-aldosteron și ale dereglărilor metabolismului fosfocalcic. Analiza multifactorială a demonstrat rolul independent al reducerii filtrației glomerulare în dezvoltarea acestor modificări [1]. Acțiunea bolii cronice de rinichi se manifestă la nivelul funcțional chiar din primele stadii (I-II) ale BCR, iar prezentarea organică a acestor modificări patologice debutează odată cu dezvoltarea insuficienței renale cronice (BCR st. III-IV) [1]. Afectarea sistemului cardiovascular la pacienții renali este precoce, independentă de alți factori de risc cardiovascular convenționali și non-convenționali (s-a studiat rolul anemiei, proteinuriei, inflamației) și are caracter generalizat cu afectarea simultană a tuturor compartimentelor acestui sistem (Figura 2) [1].

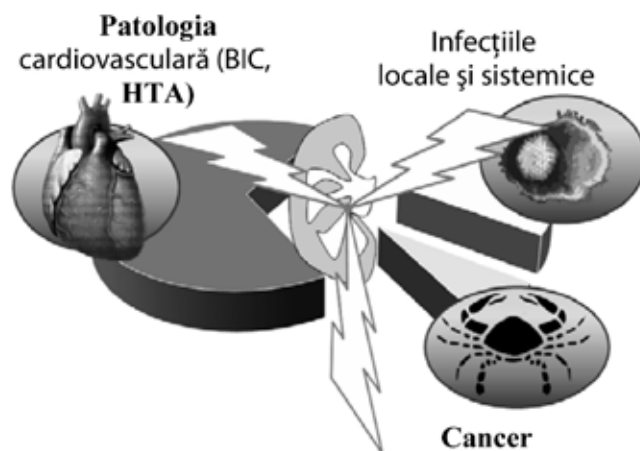


Figura 1. Cauzele de deces al pacientului supus substituției funcției renale

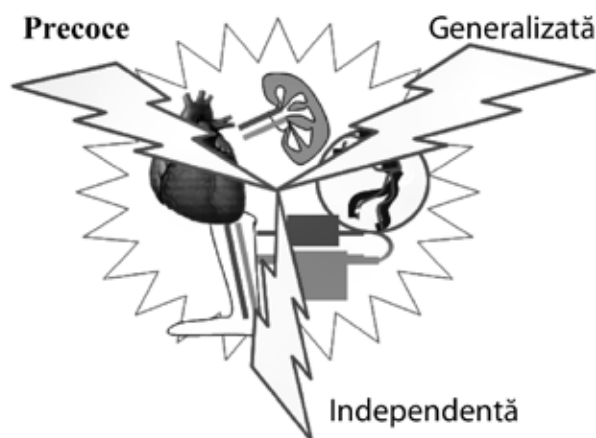


Figura 2. Caracteristica afectării sistemului cardiovascular la pacienții renali

Una din probleme importante ale conduitei pacienților cu IRC terminală sub dializă este numărul redus de intervenții terapeutice, care s-a dovedit a fi eficace în creșterea longevității pacienților, cu toate că aceste opțiuni terapeutice se bucură de succes științific confirmat la pacienții non-uremici. Din punct de vedere al științei bazate pe dovezi, boala cronică de rinichi reprezintă o poveste de trialuri eșuate la pacienții dializați. Studiile efectuate nu au reușit să demonstreze eficiența următoarelor abordări terapeutice: intensificarea regimului de hemodializă

[2] și dializă peritoneală [3], administrarea statinelor și fibrinogenelor [4,5], tratamentul cu acidul folic în prevenirea complicațiilor coronariene [10,12], administrarea IECA [11], tratamentul cu fixatori de fosfor [13], bisfosfonați [15], donatori de oxid nitric [19], eritropoietină [6-9]. La momentul actual în arsenalul terapeutic rămân următoarele medicamente și strategii de tratament cu eficacitate dovedită: medicația antihipertensivă (blocantele receptorilor angiotensinei II, β-adrenoblocantele) [14,16], preparatele activate ale vitaminei D (calcitriol și alfa calcidiol) [17] și antioxidanții [18,20].



Figura 3. Factorii de risc la pacienții dializați (după A. Covic, 2008)

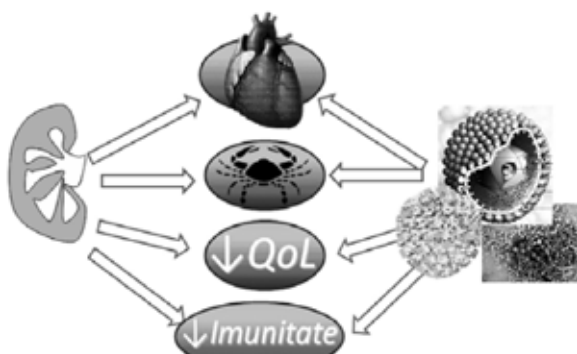


Figura 4. Influența comparativă a infecțiilor virale cronice și uremiei

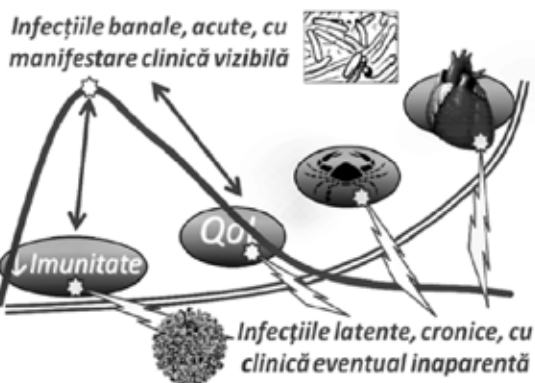


Figura 5. Contribuția comparativă a infecțiilor acute și cronice la letalitatea pacienților dializați

În astfel de situație căutarea factorilor de risc letal necunoscuți, care ar putea explica morbiditatea și mortalitatea sporită la pacienții uremici, este un pas logic [Figura 3]. Dacă analizăm consecințele posibile ale infecțiilor virale cronice și efectelor patologice ale uremiei, care nu sunt pe deplin expli-

cate, putem observa, că ambii factori contribuie la dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare, cancerului, micșorează calitatea vieții și precipitează dezvoltarea imunodeficienței [21-25]. Proprietățile comune ale acestor infecții includ: capacitatea de afectare multisistemică, prevalența sporită la pacienții cu BCR, în special dializați, afectarea profundă a statusului imun, asocierea cu dereglările metabolismului lipidic și promovarea aterosclerozei [1-5]. La momentul actual nu este clar rolul lor patologic și nu există un management convențional.

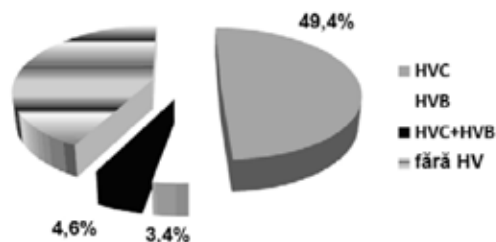


Figura 6. Incidența hepatitelor virale cronice în Centrul de Dializă și Transplant renal IMSP SCR (2007)

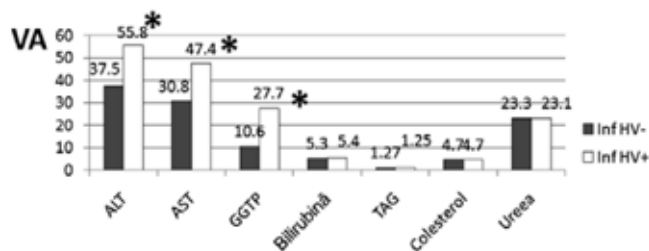


Figura 7. Valorile parametrilor biochimici și prezența infecției virale cronice hepatice (2007)

Infecția cronică virală hepatică B și, în special, C se asociază frecvent la pacienții dializați. Hepatita virală B se apreciază la 5-10% pacienți dializați vs 1-5% în populație generală; hepatita virală C se determină la 20-70% pacienți dializați vs 2-5%; herpesvirusii de tipul 1,2,3 – în 90-100%, de tipul 4,5,6 – în 80-90% vs 40-50% în populație generală. O astfel de asociere este facilitată de transfuzii multiple, manopere chirurgicale, deficite în respectarea normelor de aseptică și antiseptică, iar frecvența ei se majorează concomitent cu creșterea duratei tratamentului cronic prin dializă. Cu toate că la majoritatea pacienților dializați manifestările clinice ale infecției hepatice virale sunt limitate, o astfel de asociere deteriorează evident prognosticul pacienților infectați. Infecțiile cronice virale hepatice B și C la pacienții cu transplant renal poartă un risc sporit de dezvoltare a rejetului acut, precum și de activare a procesului patologic în ficat (Figura 8).

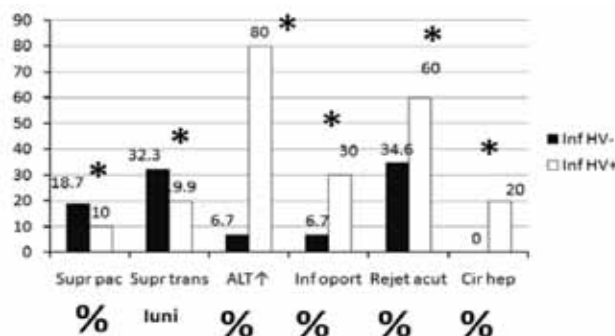


Figura 8. Analiza comparativă a riscului

Posibilitățile controlului procesului patologic sunt limitate datorită efectelor adverse ale medicației convenționale antivirale la pacienții cu transplant renal. Strategia de minimizare a efectelor nedorite ale infecțiilor cronice virale hepatice se bazează pe tratamentul complex antiviral înainte de efectuarea transplantului renal.

În același timp prezența infecției virale cronice poate deteriora evident rezultatul implementării măsurilor terapeutice altfel eficace. ANOVA, t-test pentru variabile dependente și analiza corelațională cu titrul anticorpilor către HCV a demonstrat că ameliorarea indicelui de sănătate generală nu este mai puțin pronunțată la pacienții cu hepatita cronică virală C, care a fost prezentă la 14 din 20 pacienți înrolați în studiu. Evaluarea corelației între titrul anticorpilor anti-HCV și modificarea indicelui de sănătate generală a determinat existența unei corelații inverse. Ameliorarea acestui indice a fost observată la 4 din 6 (66,7%) pacienți fără anticorpii antiHCV și la numai la 6 din 14 (42,9%) ( $p < 0,05$ ) pacienți cu anticorpii anti-HCV prezenți, iar înrăutățirea lui – la 1 (16,7%) pacienți fără anticorpii antiHCV și la 6 (42,9%) ( $p < 0,05$ ) pacienți cu prezența anticorpilor antiHCV (Figura 9).

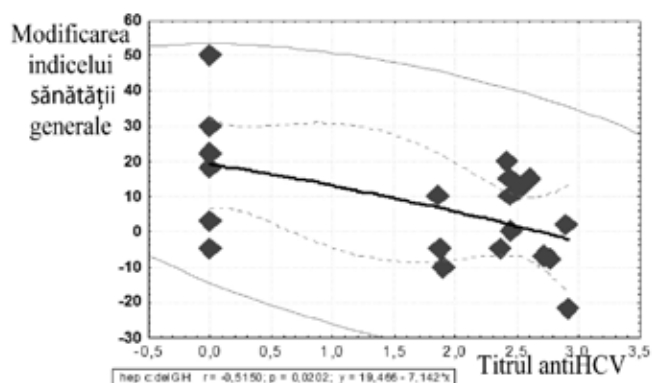


Figura 9. Modificările indicelui de sănătate generală sub tratament cu  $\beta$ -eritropoietina timp de 12 săptămâni în funcție de titrul antiHCV

### Concluzie

Infecțiile virale cronice (herpetice, cauzate de virusii hepatitei B și C) pot fi răspunzătoare pentru creșterea anterior inexplicabilă a letalității pacienților cu insuficiența renală cronică avansată, în special tratată prin diferite metode de substituție a funcției renale. Această ipoteză este susținută atât prin datele literaturii de specialitate, cât și studiile empirice prezentate.

### Bibliografie

- CEPOIDA P, Modificările hemodinamice la pacienții cu pielonefrită cronică în diferite stadii de insuficiență renală cronică // Teza de doctor în medicină, Chișinău, Republica Moldova, 2007, 130 pp.
- EKNOYAN G, BECK G, CHEUNG A. ET AL., Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis // N. Engl. J. Med., 2002 Dec. 19;347(25):2010-9.
- PANIAGUA R., AMATO D., VONESH E. ET AL., Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial // J. Am. Soc. Nephrol., 2002 May;13(5):1307-20.
- WANNER C., KRANE V., MÄRZ W. ET AL., German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis // N. Engl. J. Med. 2005 Jul 21;353(3):238-48.
- WANNER C., KRANE V., MÄRZ W. ET AL., Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie (4D) Study Group. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. Kidney Blood Press Res. 2004;27(4):259-66.
- AVRAM M., BLAUSTEIN D., FEIN P. ET AL., Hemoglobin predicts long-term survival in dialysis patients: a 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin // Kidney Int. Suppl., 2003 Nov;(87):S6-11.
- HOODA A., KIM S., KANNA B., Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) study // Am. J. Kidney Dis., 2007 Oct;50(4):687-8.
- SZCZECZ L., BARNHART H., INRIG J. ET AL., Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes // Kidney Int., 2008 Sep;74(6):791-8
- TSURUYA K., HIRAKATA H., Anemia as a risk factor for CKD and CVD // Nippon Rinsho. 2008 Sep;66(9):1786-93.
- ZANNAD F., KESSLER M., LEHERT P. ET AL., Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscipril and implications for future studies // Kidney Int., 2006 Oct;70(7):1318-24.
- VIANNA A., MOCELIN A., MATSUO T. ET AL., Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events // Hemodial. Int., 2007 Apr;11(2):210-6.
- SUKI W., Dialysis Clinical Outcomes Revisited Investigators. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial // J. Ren. Nutr., 2008 Jan;18(1):91-8.
- TAKAHASHI A., TAKASE H., TORIYAMA T. ET AL., Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis—a randomized study // Nephrol. Dial. Transplant., 2006 Sep;21(9):2507-12.
- MILLER P., Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? // Semin. Dial., 2007 May-Jun;20(3):186-90.
- CICE G., FERRARA L., D'ANDREA A. ET AL., Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial // J. Am. Coll. Cardiol., 2003 May 7;41(9):1438-44.
- TENG M., WOLF M., OFSTHUN M. ET AL., Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study // J. Am. Soc. Nephrol., 2005 Apr;16(4):1115-25.
- BOAZ M., SMETANA S., WEINSTEIN T. ET AL., Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial // Lancet, 2000 Oct 7;356(9237):1213-8.
- UZUN H., KONUKOGLU D., BESLER M. ET AL., The effects of renal replacement therapy on plasma, asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and C-reactive protein levels // Clin. Invest. Med., 2008;31(1):E1-7.
- SAHIN G., YALCIN A., AKCAR N., Effect of N-acetylcysteine on endothelial dysfunction in dialysis patients // Blood Purif., 2007;25(4):309-15.
- DUCCLOS J., Hepatitis C virus viremia and Herpes zoster virus infection in a patient in hemodialysis treated with erythropoietin // Rev. Med. Chil., 1995 Feb; 123(2):225-8.
- FABRIZI F., TAKKOUCHE B., LUNGI G., DIXIT V., MESSA P., MARTIN P., The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies // J. Viral. Hepat., 2007 Oct;14(10):697-703.
- RESIK S., ENAMORADO A., TALLO Y. ET AL., Prevalence of antibodies against herpes simplex virus, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in a group of patients after hemodialysis // Rev. Cubana Med. Trop., 1999 Sep-Dec;51(3):172-6.
- 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.
- 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.