

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**REZUMAT**

**HEMOSTAZA ÎN INJURIA RENALĂ  
ACUTĂ ȘI ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:**

**PROF. UNIV. DR. EUGEN MOȚA**

**STUDENT-DOCTORAND:**

**ALEXANDRU ROCȘOREANU**

**CRAIOVA**

**2018**

**1**

## Cuprins

Introducere.....	3
<b>Stadiul actual al cunoașterii.....</b>	<b>3</b>
I. Injuria renală acută.....	3
II. Boala cronică de rinichi.....	3
III. Fiziologia și fiziopatologia hemostazei.....	4
<b>Contribuția personală.....</b>	<b>4</b>
IV. Ipoteze de lucru, scopuri și obiective.....	4
V. Material și metodă.....	5
VI. Rezultate.....	5
VII. Discuții.....	7
VIII. Concluzii generale.....	9
Bibliografie selectivă.....	10

**Cuvinte cheie:** hemostază, injurie renală acută, boală cronică de rinichi, hemoragie, tromboză.

## Introducere

Perturbările hemostazei la bolnavii uremici (injurie renală acută și boală cronică de rinichi) sunt o preocupare majoră în nefrologie, în unitățile de terapie intensivă și în alte specialități medicale (chirurgie, cardiologie, obstetrică-ginecologie, etc.) deoarece aceste tulburări de coagulare sunt complexe, atât din punct de vedere al interpretării mecanismelor fiziopatologice care le generează, cât și din punct de vedere al manifestărilor clinice și al procedurilor terapeutice.

## Stadiul actual al cunoașterii

### I. Injuria renală acută

Prin injurie renală acută se înțelege declinul acut al funcției renale, având loc o creștere a retenției azotate însoțită sau nu de reducerea diurezei. Combinarea criteriilor RIFLE și AKIN este consemnată în ghidul KDIGO care stadializează injuria renală acută în trei stadii bazate pe creșterea creatininei serice și pe diureză. În stadiul III sunt încadrați pacienții care necesită hemodializă. (2)

Incidența injuriei renale acute în unitățile spitalicești și în clinicile de terapie intensivă este în continuă creștere. Aproximativ 4-5% din pacienții internați în clinicile de terapie intensivă necesită terapie de substituție a funcției renale și până la două treimi din pacienții din aceste clinici dezvoltă un anumit grad de afectare renală acută care ar putea fi încadrat în criteriile RIFLE. (3, 4)

### II. Boala cronică de rinichi

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită prin anomalii ale structurii sau ale funcției renale, persistente mai mult de 3 luni, evidențiate prin raportul albumină/creatinină urinară  $\geq 30\text{mg/g}$  și alte anomalii ale unor investigații de laborator sau scăderea ratei filtrării glomerulare (RFG) sub  $60\text{ ml/min/1.73m}^2$ . (52)

Una din zece persoane din întreaga lume are boală cronică de rinichi, în conformitate cu primul raport global (Global Kidney Health Atlas) detaliat privind furnizarea de îngrijire pentru

boala renală. (54) În România, prevalența estimată a bolii cronice de rinichi este de 6,7%, conform studiului PREDATORR din 2013. (55)

Tulburările hemostazei, în special hemoragiile, sunt frecvent întâlnite în boala cronică de rinichi, mai ales în stadiile avansate. Patogenia sindromului hemoragipar ține în principal de disfuncția plachetară, nu numai din punct de vedere al numărului de trombocite, dar și al funcției acestora. Intervin și alți factori patogenici implicați în mecanismul coagulării (factori vasculari și factori ai coagulării). (102) Hipercoagularea este mai puțin întâlnită decât sindromul hemoragipar în stadiul 5 al bolii cronice de rinichi. Ca factori patogenici ce contribuie la hipercoagulare sunt mai frecvent menționați: sindromul nefrotic și proteinuria și hipercoagularea din circuitul extracorporeal (agregarea trombocitelor, creșterea factorilor de coagulare I și VIII, inhibarea fibrinolizei, etc.). (110)

### **III. Fiziologia și fiziopatologia hemostazei**

Hemostaza este un fenomen biologic de protecție a organismului împotriva accidentelor hemoragice și trombotice. (108) Atât manifestările clinice hemoragipare, cât și cele trombotice sunt asociate patologiei renale. În ambele cazuri intervin factori imunologici și factori de risc ce țin de disfuncția renală, în care substanțele patologice retenționate acționează pe endoteliul vascular și pe trombocit. (102, 185)

## **Contribuția personală**

### **IV. Ipoteze de lucru, scopuri și obiective**

Scopurile principale ale lucrării au fost:

1. Determinarea efectelor injuriei renale acute (hemodializată și nehemodializată) și ale bolii cronice de rinichi în stadiul terminal asupra hemostazei;
2. Determinarea efectelor terapiei de substituție renală prin hemodializă și a altor tratamente aplicate asupra hemostazei;

Obiective principale ale cercetării au fost:

1. Analiza separată a fiecărui sindrom de disfuncție renală (injuria renală acută și boala cronică de rinichi) în ceea ce privește afectarea hemostazei și evidențierea elementelor clinice și fiziopatologice comune și a celor ce le diferențiază;
2. Evaluarea impactului pe care factorul etiologic al disfuncției renale îl are asupra hemostazei;
3. Evaluarea impactului pe care perturbările hemostazei îl au asupra evoluției și prognosticului pacienților cu disfuncție renală;
4. Analiza evoluției pacienților ce au necesitat hemodializă, comparativ cu cei nehemodializați ;

## **V. Material și metodă**

Au fost efectuate două studii observațional-prospective. Primul studiul a fost efectuat analizând pacienți cu injurie renală acută, aceștia fiind împărțiți în două loturi: un lot a inclus bolnavi supuși hemodializei și un lot martor a inclus pacienții care nu au necesitat hemodializă și care au fost tratați medical, lotul incluzând forme clinice mai puțin severe de injurie renală acută. De asemenea, în cadrul celui de-al doilea studiu am analizat și un lot de pacienți cu boală cronică de rinichi stadiul 5 aflați în program de hemodializă.

Au fost înregistrate date referitoare la fiecare pacient (vârsta, sex, valori ale unor analize paraclinice, complicații hemoragice sau trombotice, comorbidități, etiologia injuriei renale acute, tratament prin hemodializă) care au fost incluse în baze de date și tabele separate pentru fiecare lot de pacienți. Ulterior, au fost înregistrate o serie de categorii de complicații prin afectarea hemostazei. Pentru stabilirea corelațiilor între diverși parametri am utilizat funcția „regression” (Microsoft Excel), testul ANOVA și testul T al lui Student, utile pentru compararea mediilor pentru două sau mai multe loturi, cu determinarea valorilor p și R pătrat.

## **VI. Rezultate**

Primul studiu a inclus 81 de cazuri de injurie renală acută hemodializată și 111 cazuri de injurie renală acută nehemodializată, iar în cel de-al doilea studiu al fost urmărit 218 pacienți cu boală cronică de rinichi stadiul 5 în program de hemodializă.

În cadrul primului studiu, pacienții au fost clasificați în funcție de factorul etiologic ce a cauzat injuria renală acută: sepsis sever și șoc septic, posttraumatice, postoperatorii, pancreatite, toxice, leptospiroză, nefropatii cronice acutizate. Astfel, în primul lot de pacienți, sepsis-ul sever

și șocul septic au reprezentat principala cauză de producere a injuriei renale acute (34,56%), în timp ce în al doilea lot injuria renală acută de etiologie septică a fost prezentă în doar 17,11% din cazuri. În schimb, în acest lot, principala cauză de producere a disfuncției renale acute a fost reprezentată de dezechilibrele hidroelectrolitice (non-septice).

S-a observat o diferență importantă în ceea ce privește rata de complicații hemoragice la cele două loturi din cadrul primului studiu. Astfel, în primul lot de pacienți, complicațiile hemoragice au fost prezente în 59,25% din cazuri, iar în al doilea lot acestea au fost prezente la doar 15,31% din pacienți. De asemenea, o diferență semnificativă s-a înregistrat în ceea ce privește complicațiile hemoragice la cazurile de etiologie septică. Procentul acestor complicații a fost de 96,42% în primul lot și de numai 5,26% în cel de-al doilea.

Analizând toate aspectele clinice de complicații hemoragice din ambele loturi ale primului studiu, s-a observat o diferență înalt semnificativă ( $p = 0,00725$ ) în favoarea prezenței acestor complicații la pacienții hemodializați.

În ceea ce privește complicațiile trombotice, nu s-au înregistrat tromboze importante la pacienții cu injurie renală acută (trombi evidențiați prin ecografie a venelor importante, trombi intracavitari evidențiați prin ecocardiografie sau alți trombi cu diverse localizări evidențiați prin examen CT cu substanță de contrast), putându-se concluziona că anticoagularea profilactică a fost foarte eficientă. În schimb, au fost puse în evidență doar microtromboze (prezente în cadrul sindromului de coagulare intravasculară diseminată), vizualizate la examenul histopatologic al unor piese prelevate de la pacienți decedați cu injurie renală acută hemodializați.

În al doilea studiu, la pacienții cu boală cronică de rinichi au fost înregistrate complicații hemoragice la 42,2% din cazuri, dar majoritatea hemoragiilor au fost legate de abordul vascular pentru hemodializă, hemoragiile severe fiind prezente într-un număr redus. La acest lot de pacienți s-au înregistrat și complicații trombotice, la 14,22% din pacienți fiind necesară întreruperea hemodilazei înainte de durata normală de 4 ore a ședinței. Având în vedere faptul că majoritatea pacienților (98,62%) au efectuat câte 3 ședințe de hemodilază pe săptămână și că numărul total de ședințe înregistrat în studiu în decursul unui an a fost de 31392, putem considera că rata complicațiilor a fost redusă.

În ceea ce privește hemoragiile, acestea au fost clasificate în două categorii (ușoare/moderate și severe), modalitatea de repartiție a pacienților într-unul dintre aceste grupuri

fiind detaliată în capitolul „Material și metodă”. Hemoragiile severe au fost predominante doar în lotul cu injurie renală acută hemodializată, în care au reprezentat un procent de 56,25% din totalul hemoragiilor, fiind prezente în procent de 23,52% la cei nehemodializați și 34,78% la pacienții cu boală cronică de rinichi.

Mortalitatea a fost semnificativă doar în cazul lotului de pacienți cu injurie renală acută la care a fost necesară hemodializa, lot în care 43,2% din pacienți au decedat. Cea mai ridicată rată a deceselor s-a înregistrat în cazul pacienților cu injurie renală acută postoperatorie (60%) și a celor cu pancreatite acute severe (58,33%). De asemenea, în acest lot a existat o corelație semnificativă ( $p = 0,01$ ) între rata de complicații hemoragipare și rata deceselor pentru categoriile etiologice analizate de injurie renală acută. În cazul celorlalte două loturi, ratele mortalității au fost mai mici de 10%, neputându-se efectua o analiză statistică amănunțită a pacienților decedați.

## **VII. Discuții**

### **Studiul 1: Afectarea hemostazei în injuria renală acută**

Factorul etiologic, așa cum rezultă din materialul analizat și din datele din literatură, acționează prin mecanisme multiple. Factorii etiologici sunt complecși și au suport fiziopatologic diferit în funcție de etiopatogenia injuriei renale acute, dar și de forma clinică a injuriei renale acute. Astfel, formele de injurie renală acută severe (stadiul III RIFLE) ce au fost hemodializate au avut un impact mai important asupra hemostazei (rata de complicații hemoragipare 59,25%) comparativ cu cele din lotul de bolnavi nehemodializați (complicații hemoragipare 15,31%). Mai intervin și alți factori cum ar fi diverse proceduri terapeutice, diverse intervenții chirurgicale pentru rezolvarea cauzei care a declansat injuria renală acută sau hemodializa.

Șocul septic și sepsisul sever au cel mai constant și evident impact asupra balanței coagulării, precum și șocul posttraumatic și postoperator. În aceste situații, este perturbată hemostaza încă din debut prin declanșarea coagulării intravasculare diseminate. Sunt consumați factorii coagulării, cu impact atât local asupra endoteliului vascular, cât și la nivel sistemic. (211)

Evoluția și prognosticul pacienților cu injurie renală acută care au necesitat hemodializă a fost influențată de complicațiile hemoragice. Mortalitatea generală de orice cauză înregistrată în lotul de pacienți cu injurie renală acută stadiul III RIFLE a fost de 43,2% pe parcursul spitalizării, fiind corelată cu rata hemoragiilor. Comparativ cu datele din literatura de specialitate, mortalitatea înregistrată a avut o rată mai mare decât cea înregistrată într-o metaanaliză ce a inclus mai mult de 49000 de pacienți stadializați în funcție de criteriile RIFLE (mortalitate în stadiul „Failure” de 37%), dar se situează sub limita maximă citată în literatură, de 62%. (222, 223) În schimb, mortalitatea pacienților cu injurie renală acută în stadiile I și II din clasificarea RIFLE a fost situată la limita inferioară a celei găsită în datele publicate anterior. (1,22)

### **Studiul 2: Afectarea hemostazei în boala cronică de rinichi stadiul 5**

În boala cronică de rinichi mecanismele ce afectează hemostaza țin în principal de sindromul uremic și implică trei componente: o componentă o reprezintă endoteliul vascular, o altă componentă foarte importantă ține de trombocite (modificări ca număr și ca funcție trombocitară), iar o ultimă componentă ține de factorii de coagulare.

Componenta vasculară constă în fragilitatea vaselor, însoțită de creșterea permeabilității endoteliului vascular. Sistemul vascular este afectat în boala cronică de rinichi în special în formele avansate ale bolii (stadiile 4 și 5) datorită retenției unor factori metabolici consecutivi excreției renale scăzute. Componenta trombocitară este reprezentată de scăderea numărului acestora, care însă nu este evidentă în toate cazurile. Modificarea calității trombocitelor (așa-numita trombastenii) este mai importantă decât scăderea numărului. Are loc o scădere a interacțiunii dintre trombocite și endoteliu ce duce la perturbări ale adezivității și agregării. (67)

Riscul de tromboembolism poate însoți boala cronică de rinichi în stadiile avansate. Riscul trombofil include mai mulți factori: tulburarea metabolismelor lipidic și glucidic, hipertensiunea arterială, deficitul de anticoagulanți (proteina C și proteina S), prezența anticoagulantului lupic, creșterea adeziunii plachetare, creșterea concentrației factorului VIII, factorului von Willebrand, tulburarea fibrinolizei. (67)

La pacienții cu boală cronică de rinichi comorbiditățile frecvent asociate pot influența de asemenea echilibrul coagulării. În lotul analizat, disfuncția hepatică a fost prezentă la 15,12% din



pacienți, diabetul zaharat a fost prezent la 22,01% din pacienți, iar afecțiunile cardiace ce au impus administrarea tratamentului anticoagulant sau antiagregant s-au întâlnit la 42,19% din cazuri.

### **VIII. Concluzii generale**

1. Perturbările de hemostază (hemoragice și trombotice) se întâlnesc atât la cazurile de injurie renală acută, cât și la cazurile de boală cronică de rinichi, dar în procente diferite și prin mecanisme fiziopatologice diferite în foarte multe cazuri;

2. La cazurile de injurie renală acută în care pacienții au fost tratați prin hemodializă, manifestările hemoragice au fost înregistrate la peste 50% din cazuri, spre deosebire de pacienții nehemodializați, la care incidența perturbărilor de hemostază a fost mult mai redusă; astfel, considerăm că hemodializa are un rol important în afectarea hemostazei;

3. În cazul pacienților cu boală cronică de rinichi în stadiul terminal în program de hemodializă manifestările hemoragice au survenit în procent de aproximativ 40% în decursul unui an, fiind într-un număr relativ redus comparativ cu numărul total de ședințe de hemodializă efectuate în total;

4. În cazul pacienților cu injurie renală acută, etiologia disfuncției renale a avut un rol important în generarea complicațiilor hemoragice;

5. Tratamentul anticoagulant și antiagregant administrat pe termen lung în ambulator, precum și comorbiditățile asociate, au avut o contribuție importantă în determinarea complicațiilor hemoragice la pacienții cu boală cronică de rinichi;

6. Cele mai ridicate rate ale complicațiilor hemoragice la pacienții cu injurie renală acută hemodializați au fost la cei septici, în timp ce la cei tratați medicamentos hemoragiile au survenit mai frecvent în contextul pancreatitelor și postoperator;

7. Hemoragiile cu forme ușoare sau medii au fost întâlnite mai frecvent la pacienții cu boală cronică de rinichi și la cei cu injurie renală acută tratați medicamentos, în timp ce hemoragiile severe au fost mai frecvente la pacienții cu injurie renală acută hemodializați;

8. Complicațiile trombotice evidente clinic sau imagistic au survenit exclusiv la pacienții cu boală cronică de rinichi, ceea ce denotă o eficiență a tratamentului profilactic anticoagulant administrat pacienților internați;

9. Complicațiile trombotice survenite la pacienții cu boală cronică de rinichi au fost în număr relativ redus comparativ cu numărul total de ședințe de dializă efectuate;

10. La pacienții cu injurie renală acută au fost identificate doar microtromboze la examenul histopatologic al unor pacienți decedați, acestea apărând în contextul sindromului de coagulare intravasculară diseminată, când au fost uneori asociate sindroamelor hemoragipare;

11. Mortalitatea a fost ridicată la pacienții cu injurie renală acută hemodializați, în timp ce în celălalte două loturi nu a fost semnificativă;

12. Mortalitatea a fost corelată cu manifestările hemoragipare la pacienții cu injurie renală acută hemodializați;

13. Complicațiile hemoragipare au avut un impact negativ asupra evoluției intraspitalicești a unor pacienți, agravând sindromul de disfuncție renală;

### **Bibliografie selectivă**

1. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. Clin Kidney J. 2013. 6(1): 8-14.
2. Covic A. Nefrologie. Principii teoretice și practice. Casa Editorială Demiurg. Iași. 2011. ISBN: 973-152-236-4.
3. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? Crit Care Med. 2008; 36(4): S146-51.
4. Jones SL, Devonald MA. How acute kidney injury is investigated and managed in UK intensive care units—a survey of current practice. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28(5):1186-90.
22. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. Critical Care. 2008; 12: R38.

52. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology. 2013; 3(1)
54. Bello AK, Levin A, FRCPC, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. JAMA. 2017; 317(18): 1864-81.
55. Moța E, Popa SG, Moța M, et al. Prevalence of chronic kidney disease and its association with cardio-metabolic risk factors in the adult Romanian population: the PREDATORR study. International Urology and Nephrology. 2015; 47(11): 1831-8.
67. Ursea N. Tratat de Nefrologie. Ed. Fundația Română a Rinichiului. 2006.
102. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurmel K. Haemostasis in Chronic Kidney Disease. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29(1):29-40.
108. Margit S, Schramm W. Hemostazeologie clinica. Editura Bruma. Timisoara. 2001.
110. Mahmoodi BK, et al. Association of Mild to Moderate Chronic Kidney Disease With Venous Thromboembolism. Pooled Analysis of Five Prospective General Population Cohorts. Circulation. 2012; 126: 1964-71.
185. Zachee P, Vermylen J, Boogaerts MA. Hematologic aspects of end-stage renal failure. Ann Hematol. 1994; 69(1): 33-40.
211. Morère JF, Mornex F, Piccart M, et al. Thérapeutique du cancer. Springer. 2001; pg 229-243.
222. Xiong J, Tang X, Hu Z, et al. The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis. Sci Rep. 2015; 5: 17917.
223. Doyle JF, Forni LG. Acute kidney injury: short-term and long-term effects. Critical Care. 2016; 20:188.