

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
”DR. CAROL DAVILA”
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
BUCUREȘTI**

TEZĂ DE DOCTORAT

**INFECȚIILE PACIENȚILOR HEMODIALIZAȚI
CRONIC**

- REZUMAT -

**Doctorand
Daniela Pricop**

**Conducător științific
Prof. Dr. Doc. Nicolae Ursea**

BUCUREȘTI - 2007

PARTEA GENERALĂ

I. STATUSUL IMUN AL PACIENȚILOR HEMODIALIZAȚI CRONIC

În timp ce mortalitatea prin infecții în populația generală a scăzut, la pacienții hemodializați ea se menține ridicată, fiind a doua cauză de deces, după afecțiunile cardiovasculare. Această incidență crescută a infecțiilor este explicată prin statusul imun modificat al pacienților hemodializați, uremia fiind o stare de imunodeficiență care se manifestă la toate nivelele imunității, atât **înnăscute** cât și **dobândite**, la care se adaugă modificări induse de procedura de hemodializă.

1. MODIFICARILE IMUNITĂȚII ÎNNĂSCUTE LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI

Barierile anatomice

Integritatea cutanată este întreruptă prin punționarea repetată a căii de abord vascular și prezența cateterelor de dializă. Infecția având drept punct de plecare calea de abord ocupă primul loc printre infecțiile pacienților dializați [52]. **Xerosis cutis**, cea mai frecventă anomalie a pielii la pacienții uremici, produsă datorită scăderii secreției glandelor sudoripare, împreună cu **pruritul uremic** predispun la infecții și încetinirea vindecării plăgilor [287]. **Leziunile de calciflaxie** se pot infecta și pot fi punct de plecare a infecțiilor sistemice [50]. Produșii de glicare avansați și cei de oxidare lipidică inhibă lactoferina și lizozimul [407]. Examele histologice au evidențiat la nivelul pielii pacienților dializați modificări ale microvascularizației cu îngroșarea membranei bazale, activarea celulelor endoteliale și infiltrat inflamator cronic, cu predominanța mastocitelor, leziuni care contribuie la încetinirea vindecării leziunilor [393]. **Flora normală rezidentă de la nivelul pielii** (stafilococi coagulazo-negativi, difterioizi) este atașată de straturile profunde ale pielii și în mod normal este rezistentă la îndepărtare prin măsurile de igienă obișnuite. Folosirea frecventă a antisepticelor la pacienții dializați modifică echilibrul normal al pielii. **Portajul nazal cronic de Stafilococ aureu** la pacienții hemodializați este mult mai frecvent decât în populația generală și crește riscul bacteriemiei plecate de la abordul vascular [238].

Comportamentul monocitelor la pacienții hemodializați [52,219,415]

O caracteristică a monocitelor pacienților uremici este producția crescută de **citokine proinflamatorii** (IL-1, IL-6 și TNF α), producție care se accentuează în hemodializă prin stimularea monocitelor indusă de activarea complementului de către membrana de dializă. Atât uremia cât și hemodializa sunt stări inflamatorii cronice având drept consecințe pe termen lung: amiloidoza, ateroscleroză progresivă și disfuncție imunitară [253].

Interleukina 1 produsă de monocite ca răspuns la activare, induce febră, inflamație și activează limfocitele T helper cu creșterea secreției de IL-2. Antagonistul receptorului de IL-1, denumit **IL-1Ra**, antiinflamator natural care se leagă de același receptor ca și IL-1, prezintă concentrații serice mai mari la pacienții uremici nedializați dar și al celor hemodializați comparativ cu subiecții sănătoși [324]. Concentrațiile de **TNF- α** , unul dintre cele mai puternice citokine proinflamatorii ca și a receptorilor acestuia p55 și p75 (eliminați renal) cresc paralel cu severitatea IRC [422]. La pacienții hemodializați producția crescută de TNF α duce la nivele serice de p55 și p75 de 10 ori mai mari decât la subiecții sănătoși [422].

IL-6 este o polipeptidă secretată de monocitele activate dar și de macrofage, fibroblaști, adipocite și celule endoteliale ca răspuns la diferiți stimuli (TNF α , IL-1 β , endotoxine bacteriene, exercițiu fizic și stres oxidativ) [318]. Nivelul IL-6 este crescut la majoritatea pacienților cu IRC, cauzele fiind reprezentate de pierderea funcției renale (rinichiul intervenind în eliminarea sau metabolizarea IL-6), uremia *per se* (inclusiv consecințele sale ca hiperhidratarea, stresul oxidativ și susceptibilitatea la infecții) și procedura de dializă (bioincompatibilitatea membranelor de dializă, dilalizatul non steril și backfiltrarea). Creșterea IL-6, mai modestă în timpul dializei se accentuează la 2 ore după terminarea dializei [53]. Consecințele clinice ale creșterii IL-6 sunt accelerarea aterosclerozei, malnutriția proteino-calorică, IL-6 fiind un puternic predictor al mortalității [380].

IL-12 secretată de monocite crește activitatea celulelor NK și producția de γ -interferon a limfocitelor T helper. Celulele mononucleare periferice ale pacienților dializați cu membrane decuprofan secretă cantități crescute de IL-12 comparativ cu pacienții uremici nedializați și subiecții sănătoși [276]. Secreția continuă IL-12 este în contrast cu producția scăzută în condiții de stimulare și explică nivelul redus al γ interferonului ca și activitatea citolitică redusă a limfocitelor NK [453]. Nivelele crescute ale citokinelor proinflamatorii TNF α , IL-6, IL-1 β și IL-13 sunt asociate cu mortalitatea în timp ce nivelele de IL-2, IL-4 și IL-12 care reflectă îmbunătățirea funcțiilor limfocitelor T sunt asociate cu supraviețuirea [216]. Secreția de citokine în uremie este declanșată atât de endotoxine, care au o concentrație crescută în serul pacienților uremici [302] cât și de substanțe non-endotoxice [272].

La pacienții uremici dializați există **monocitoză** a cărei cauză nu este cunoscută. În condiții normale sub 10% din monocitele circulante sunt activate (CD14+/CD16+). La pacienții hemodializați numărul monocitelor **CD14+/CD16+** este mai mare (18%-24%) [306, 341], ele fiind responsabile de secreția crescută de citokine proinflamatorii observate la pacienții hemodializați [306, 341]. După începerea hemodializei se produce o **monocitopenie** (evidentă după 15 minute de la conectare) dar revine la normal după 120 de minute [95]. Întrucât primul pat vascular capilar întâlnit de la întoarcerea de la dializor este cel pulmonar, sechestrarea monocitelor se produce în capilarele pulmonare. Spre deosebire de un proces inflamator local în care activarea monocitelor și celulelor endoteliale este un proces simultan, în cazul hemodializei aderarea monocitelor activate este separată de cea endotelială și monocitele nu se pot atașa puternic de endoteliu, de aceea ele reapar în circulație. Pentru că expresia moleculelor de adeziune este mai crescută la subpopulația CD14+/CD16+, ele sunt sechestrate preferențial și reapar în circulație mai târziu [366]. Durata monocitopeniei este corelată cu activarea complementului. Membranele sintetice activează în mai mică măsură complementul [95]. Cu toate acestea, membranele de poliamidă care produc cea mai mică activare a complementului induc o producție de citokine comparabilă cu cele de hemofan. Monocitele CD14+/CD16+ ar putea fi folosite ca marker de inflamației sau de bio(in)compatibilitate mai sensibil decât complementul [366]. În contrast cu concentrația serică crescută a citokinelor proinflamatorii, după stimularea cu lipopolizaharide (LPS), s-a observat o scădere a producției de citokine atât la pacienții uremici nedializați cât și la cei dializați [95]. La pacienții dializați aceste modificări se corelează cu durata terapiei prin dializă, perioadele lungi de dializă cu membrane incompatibile ducând la disfuncția progresivă monocitară și imunodeficiență [211]. Activarea monocitelor de către LPS se realizează prin interacțiunea LPS cu receptorul CD14. **Expresia bazală a CD14** la nivelul monocitelor pacienților hemodializați este **redușă** comparativ cu cei nedializați și subiecții sănătoși [95]. Nivelele serice de CD14 solubil sunt în schimb crescute [394]. **Receptorii Toll like 4**, receptori de semnalizare de pe suprafața monocitelor necesită prezența unei alte molecule MD2. Serul uremic conține substanțe care se leagă de MD2 și blochează transmiterea semnalului indus de LPS la nucleu, unde se produce activarea factorului nuclear NF κ B și consecutiv secreția de citokine proinflamatorii [16]. **Expresia TLR4 este scăzută** la pacienții uremici și mai ales la cei hemodializați, modificarea fiind cu atât mai accentuată cu cât durata dializei este mai lungă și dacă se utilizează membrane mai puțin biocompatibile [16].

Monocitele sunt celule prezentatoare de antigen profesionale; după prelucrarea antigenului, ele îl prezintă limfocitelor T. Recunoașterea antigenului de către LT este realizată de receptorul TCR în asociere cu CMH II dar pentru activarea LT este necesară o stimulare suplimentară realizată de interacțiunea moleculelor B-7.2 și B-7.1 de pe monocite cu receptorul CD28 de pe limfocitul LT helper [160]. Moleculele B-7.2 sunt exprimate pe monocite în mod constitutiv în timp ce moleculele B-7.1 sunt exprimate în urma stimulării imunologice și reprezintă un costimul secundar de confirmare [235]. Legarea moleculelor B-7 de CD28 duce la creșterea producției de IL-2 care prin mecanism auto și paracrin duce la amplificarea activării limfocitului T și expansiune clonală. Expresia scăzută a B-7.2 duce la scăderea producției de IL-2. Adăugarea de anticorpi anti CD28 restabilește producția de IL-2 [149]. La pacienții cu IRC s-a constatat o **proliferare**

scăzută a limfocitelor T după stimularea antigenică, cu producții scăzute de IL-2 și expresie crescută a receptorilor pentru IL-2 [149]. Suplimentarea exogenă de IL-2 poate restabili activarea limfocitară [278]. În prezența monocitelor de la subiecți sănătoși răspunsul proliferativ al limfocitelor T este normal, indicând că defectul este localizat la nivelul monocitelor [149]. Activarea limfocitelor T *in vitro* în prezența monocitelor uremice poate fi normalizat prin suplimentarea semnalelor costimulatoare prin anticorpi antiligand B-7 sau CD28 [149]. Costimularea pentru activarea limfocitelor T este importantă mai ales pentru LT naive și mai puțin pentru cele cu memorie [363]. Nonresponsivitatea la patogeni sau vaccinare a pacienților uremici apare mai ales în situațiile în care pacientul întâlnește prima dată acest antigen sau dacă mai există celule cu memorie disponibile. Aceasta ar putea explica diferențele de răspuns între vaccinarea antihepatită B și antitetanus a pacienților dializați. S-a observat că 84% dintre pacienții care au răspuns la vaccinarea antihepatită B au răspuns și la vaccinarea antitetanică, în timp ce 50% dintre cei nonresponsivi la vaccinarea antihepatită B au răspuns la vaccinarea antitetanică [150]. Un alt aspect al deficienței de costimulare B-7.2 este legat de profilul citokinic indus de activarea limfocitului T. Limfocitul LTh1 produce nivelele crescute de γ -interferon și activează imunitatea celulară, în timp ce limfocitul LTh2 produce nivele crescute de IL-4 și stimulează limfocitul B crescând producția de anticorpi [245]. Scăderea activării limfocitelor T naive printr-o costimulare B-7.2 redusă duce la o inhibare preponderentă a IL-4 deci a producției de anticorpi și deci un **dezechilibru Th1/Th2 în favoarea Th1** [140]. Monocitele pacienților hemodializați produc nivele crescute de IL-12, unul dintre cei mai importanți factori care determină diferențierea LT helper spre LTh1 [64]. Atât uremia cât și hemodializa cu membrane incompatibile duc la **accelerarea apoptozei monocitelor** [64,264]. Apoptoza este mediată prin FasL [342]. După dializă procentul celulelor apoptotice scade indiferent de membrana de dializă sau de modalitatea de dializă (intermitentă, zilnică) [17,171].

Comportamentul celulelor dendritice la pacienții hemodializați

Încă din stadii inițiale ale IRC are loc o scădere a numărului celulelor dendritice circulante [173]. Această scădere se corelează cu răspunsul la vaccinarea antihepatită B, pacienții cu IRC severă prezentând un răspuns mai slab la vaccinare comparativ cu cei cu funcție renală mai puțin alterată [94]. La pacienții hemodializați are loc o **scădere atât a numărului celulelor dendritice plasmacitoide cât și a celor mioeloid**, fapt explicat prin efectul supresiv al unor toxine uremice nondializabile asupra măduvei (similar trombocitopeniei din IRC) sau prin accelerarea apoptozei (similar monocitelor) și prin redistribuția lor periferică [264].

Comportamentul neutrofilelor la pacienții hemodializați [414, 441]

Inflamația este rezultatul echilibrului dintre factorii pro și antiinflamatori, aspect este cel mai bine reflectat de rolul dual al neutrofilelor, care combină acțiunea antiinfecțioasă cu cea proinflamatorie. Hemodializa cu membrane de cuprofan induce o **neutropenie** severă în primele 15 minute de la inițierea dializei, efect fiind dependent de activarea complementului [210]. Neutropenia este corelată cu gradul activării complementului, măsurarea C3a a arătat o creștere importantă în primele 10-15 minute de la inițierea dializei [172]. Activarea complementului duce la creșterea adezivității neutrofilelor la suprafețe străine [220] și activarea lor. Modificările expresiei selectinelor și β -integrinelor la nivelul neutrofilelor explică interacțiunea acestora cu endoteliul vascular [230,377]. Pentru că neutrofilele sunt relativ rigide comparativ cu eritrocitele și pentru că circulația capilară pulmonară este prima întâlnită după compartimentul venos al circuitului extracorporeal, are loc sechestrarea neutrofilelor la nivel pulmonar, explicând disfuncția pulmonară și hipoxia din timpul dializei. Membranele de polisulfonă și poliacrilonitril induc o activare mai scăzută a complementului și deci neutropenia și hipoxia sunt mai reduse [79,183,195]. Reutilizarea capilarelor duce de asemenea la o activare mai redusă a complementului [80]. Neutropenia este tranzitorie și este explicată prin down-reglarea receptorilor pentru C5a de la nivelul neutrofilelor, internalizarea acestor receptori, reducerea nivelului plasmatic al C5a sub pragul necesar interacțiunii între neutrofile și celula endotelială [89]. În timpul dializei cu membrane de cuprofan expresia receptorilor de pe suprafața neutrofilelor de tip CR1 și Mac-1 este crescută, de aceste modificări fiind răspunzătoare anafilatoxinele C3a și C5a [22, 232]. Expresia CD 11b este crescută în timpul dializei cu membrane de cuprofan (maximă la 15 minute de la inițierea dializei) dar nu și în cazul utilizării dializoarelor de polisulfonă [398]. Folosirea unui dializor de cuprofan reutilizat nu a produs această modificare [399]. Scăderea expresiei L-selectinelor (responsabile de *rolling*-ul leucocitar) și creșterea expresiei β 2 integrinelor (Mac-1) ar putea explica disfuncția imunitară la pacienții dializați cu membrane de cuprofan [397]. Expresia selectinelor și β 2-integrinelor nu s-a modificat dacă s-au utilizat membrane de polisulfonă [230, 397]. Generarea intermediarilor reactivi ai oxigenului în timpul dializei cu cuprofan este un alt mecanism care modifică expresia selectinelor și a integrinelor [346]. Heparina crește expresia integrinelor contribuind la leucopenie. Leucopenia și degranularea neutrofilelor sunt mai reduse dacă se utilizează heparine fracționate, dar pentru ambele tipuri de heparină sunt dependente de doză, de aceea se recomandă folosirea heparinelor cu greutate moleculară mică și în doză cea mai mică [231,234].

Funcția fagocitară a neutrofilelor este **suprimată** în timpul dializei cu membrane de cuprofan [426], în contrast cu lipsa modificărilor dacă se utilizează membrane care nu activează complementul. Răspunsul glicolitic și producerea de specii reactive ale oxigenului în primele 12 săptămâni de la începerea dializei este mai mică dacă se utilizează membrane de cuprofan (comparativ cu polisulfonă) și poate explica riscul crescut de infecții [425]. Toxinele uremice cu greutate moleculară mică ca p-cresolul și compușii guanidinici inhibă funcția neutrofilelor [176,180]. Proteinele inhibitorii ale granulocitelor GIP-1 și GIP-2 cu structură asemănătoare lanțurilor ușoare de imunoglobuline au acțiune de inhibare a preluării glucozei de neutrofile, dar și asupra chemotactismului, metabolismului oxidativ și distrugerii intracelulare a bacteriilor [165,178].

Degranularea neutrofilelor, reflectată prin nivelul mieloperoxidazei, elastazei sau lactoferinei, apare în timpul hemodializei independent de activarea complementului (membranele de polimetilmetacrilat care activează doar în mică măsură complementul produc o degranulare la fel de importantă ca membranele de cuprofan)[182]. Reutilizarea dializorului scade activarea complementului dar nu și degranularea neutrofilelor [181]. Degranularea neutrofilelor depinde de conținut intracelular de calciu și de prezența sau absența proteinelor inhibitorii ale degranulării. Blocanții de calciu care scad calciu citosolic scad degranularea [166] chiar dacă activarea complementului se produce. Nivelele crescute de calciu intracelular induse de hiperparatiroidism pot duce la degranulare [438]. Utilizarea citratului ca anticoagulant în locul heparinei prin efectul chelator al calciului a redus degranularea neutrofilelor [41]. Activarea și agregarea neutrofilelor și trombocitelor indusă de membrana de dializă este redusă prin folosirea citratului [161], ca și stresul oxidativ, reflectat prin scăderea nivelului LDL oxidate în ciuda persistenței nivelului crescute de LDL colesterol [161]. Inhibarea degranulării neutrofilelor în timpul dializei cu citrat ar putea reduce și formarea produșilor de oxidare proteică, implicați în ateroscleroză [44].

Proteinele inhibitorii ale degranulării, reprezentate de angiogenină și factorul D al complementului au un nivel crescut în IRC [27,409]. În timpul hemodializei cu membrane de cuprofan nivelul lor este nemodificat, în schimb utilizarea de dializoare high-flux PMMA sau PAN produce o scădere a acestor proteine, explicând degranularea neutrofilelor cu aceste membrane slab activate de complement [358]. La dozele uzuale folosite în hemodializă, heparina are efect de stimulare a funcțiilor granulocitelor (adeziune, agregare, degranulare și metabolism oxidativ). Acest efect este mai accentuat pentru heparina nefracționată comparativ cu cea cu greutate moleculară mică [231].

La pacienții uremici rata **apoptozei neutrofilelor** este crescută comparativ cu pacienții dializați [354], toxicitatea uremică fiind mecanismul principal responsabil [354]. Serul uremic crește expresia Fas și FasL, accelerând apoptoza [196, 251]. La pacienții hemodializați studiile au arătat o creștere [447] sau scădere [175] a apoptozei, diferențele fiind date de momentul recoltării neutrofilelor deoarece la debutul ședinței de hemodializă ele sunt deficiente comparativ cu neutrofilele de la sfârșitul ședinței de dializă. Apoptoza neutrofilelor nonuremice este accelerată în prezența membranelor de cuprofan dar nu și în prezența membranelor de polisulfonă [223]; accelerarea apoptozei se realizează prin activarea complementului pe cale clasică, prin legarea componentei C1q de imunoglobuline IgG. Aceste imunoglobuline anti-polizaharide se găsesc în ser în mod natural [249] și ele se leagă de membrana de cuprofan, activând calea clasică a complementului cu depozitarea C3b la nivelul membranei. Ulterior are loc activarea explozivă a complementului și pe cale alternă [223]. Existența acestor

anticorpi preformați în cantități diferite ar explica sindromul de prima utilizare a dializorului cu severitate diferită de la pacient la pacient. Apoptoza indusă de complement este dependentă de complexul de atac al membranei (MAC) și activarea caspazelor [298], mecanismul fiind asemănător cu cel al perforinelor. Apoptoza neutrofililor este crescută în prezența proteinelor glicozilate și a produșilor proteici oxidați rezultați în urma stresului oxidativ indus de uremie, iar dializa cu membrane high-flux producând eliminarea prin adsorbție sau convecție a acestora ameliorează apoptoza [358]. Lanțurile ușoare inhibă apoptoza [84].

Comportamentul complementului în hemodializă [415, 428, 429]

Membranele artificiale nu au mecanismele protective de control ale activării complementului ca cele existente pe suprafețele celulelor umane și de aceea permit apariția convertazelor C3 și C5 după **depozitarea C3** pe suprafața lor [374]. Membranele artificiale mimează structuri naturale (de exemplu peretele celular bacterian). Cuprofanul, cu structură polizaharidică poate activa complementul așa cum o fac și alte structuri polizaharidice (zimozan, inulina, endotoxine). Complementul este **activat** la contactul cu membrana de cuprofan pe cale alternă. Activarea este maximă la 15 minute, valorile revenind la normal spre sfârșitul dializei. Rezultatul este formarea anafilatoxinelor C3a și C5a care activează monocitele și neutrofilele, inducând neutropenie și monocitopenie, cele mai vizibile efecte ale activării complementului. După dializă, la pacienții hemodializați cu membrane de cuprofan, activarea complementului este suprimată prin nivelul crescut al inhibitorilor (factorul H) [310]. Grupările hidroxil din structura membranelor celulozice contribuie la activarea complementului, în timp ce structurile de tip SO4 favorizează atașarea factorului inhibitor H [81]. Mascarea grupărilor hidroxil a dus la obținerea de membrane sintetice care activează mai slab complementul, deci sunt mai biocompatibile [178]. Unele membrane (PAN, metilsulfone) prezintă și capacitatea de a adsorbi C3a; cantitatea de C3a din faza fluidă este mai redusă deși activarea complementului este la fel de importantă ca în cazul celulozei [167]. Membranele high-flux au permeabilitate mare pentru C3a, C5a și factorul D al complementului [167]. Complementul poate fi activat și de LPS, peptidoglicani și fragmente DNA eliberate din bacteriile care pot contamina dializantul. Produșii bacterieni penetrează mai puțin membranele sintetice datorită capacității lor adsorbitive [167]. Îmbunătățirea biocompatibilității impune utilizarea unui dializant cu puritate cât mai înaltă și a membranelor sintetice high-flux care activează în mai mică măsură complementul și elementele celulare, având și proprietăți de adsorbție a impurităților și citokinelor inflamatorii și o mai bună eliminare a moleculelor medii. Mortalitatea globală și cea de cauză infecțioasă a fost mai mică la cei dializați cu membrane mai biocompatibile [36]. Heparina crește activarea complementului pe cale alternă prin favorizarea interacțiunii factorului B cu C3b [82]. Legarea vitaminei E de polimerul dializorului reduce stresul oxidativ, ameliorează leucopenia indusă de membrană, scade eliberarea mieloperoxidazei și ameliorează disfuncția endotelială [145].

Comportamentul limfocitelor natural-killer (NK)

La pacienții hemodializați **numărul celulelor NK (CD3-/CD56+) ca și al NK activate (CD3-/CD16+)** este **crescut** dar **capacitatea citolică a NK este scăzută** dacă se utilizează membrane de cuprofan [54, 453]. Funcția celulelor NK este corelată cu vârsta iar utilizarea unor membrane biocompatibile la pacienții peste 65 de ani poate restabili într-o oarecare măsură capacitatea lor citolică [148].

2. MODIFICĂRILE IMUNITĂȚII ADAPTATIVE LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI

Și la nivelul imunității adaptative **imunodeficiența** uremică este asociată cu semne de **activare** celulară [102]. La pacienții uremici există **limfopenie** [131,274]. Perturbarea **imunității mediate celular** este cauza principală a disfuncției imunitare din uremie, susținută prin: supraviețuirea prelungită a grefelor de piele [92], anergia cutanată [435], incidența crescută a infecțiilor virale, tuberculozei și neoplaziilor [265], limfopenie, răspunsul scăzut la mitogeni *in vitro* [101] și răspunsul scăzut la vaccinare cu antigene timodependente (vaccinarea antihepatită B, tetanus, difterie) [225,382], dar normal la vaccinare timoindependentă (antipneumococică) [349]. Răspunsul scăzut la vaccinare împotriva hepatitei B este constatată încă din stadii inițiale ale IRC și el este și mai scăzut la pacienții hemodializați [101]. Lipsa de răspuns la vaccinare antihepatită B este în concordanță cu proliferarea scăzută *in vitro* a LT și producția scăzută de IL-2 [101]. **Deficitul de costimulare** datorat expresiei reduse a moleculelor costimulatoare CD86 de la nivelul celulelor prezentatoare de antigen este cauza deficitului funcțional al LT [421]. În contrast cu răspunsul scăzut la stimulare reflectat prin producția scăzută de γ interferon și IL-2 [416], LT ale pacienților hemodializați prezintă **semne de activare** evidențiate prin numărul mare de celule care exprimă IL-2R (CD25) și concentrație plasmatică mare de CD25 în forma solubilă [421]. Această activare este prezentă din stadii inițiale ale IRC și este accentuată de dializă [102]. Biodisponibilitatea scăzută a IL-2 explică comportamentul LT în uremie [76], în acest sens s-a constatat că adăugarea de injecții de IL-2 ameliorează răspunsul la vaccinare antihepatită B [268]. În uremie s-a evidențiat nu numai o deficiență cantitativă a LT cu scăderea proliferării și producției de IL-2 dar și o deficiență calitativă, reflectată prin pattern-ul citokinic care realizează diferențierea LT helper în LTh1 și LTh2. La pacienții hemodializați activarea LT duce la **predominența LTh1 față de LTh2**. Aceasta modificare explică răspunsul umoral scăzut la vaccinare timodependentă. Predominența LTh1 explică și reducerea activității bolii lupice (unde predomină activitatea LTh2) la pacienții ajunși în dializă spre deosebire de continuarea activității granulomatozei Wegener caracterizată prin activarea LTh1 [365]. IL-12 produsă în cantitate mare de către monocitele pacienților hemodializați, este unul dintre cei mai puternici determinanți ai diferențierii LT helper către LTh1 [365]. În IRC numărul limfocitelor T naive și a celor cu memorie este scăzut, fapt care se datorează fie accelerării apoptozei fie activării și diferențierii accelerate a LT în celule cu memorie [450]. Pacienții dializați sunt expuși în mod repetat stimulilor antigenici ce duc la un turnover limfocitar accelerat, cu epuizarea celulelor naive și a celor cu memorie [266, 274, 445]. Celulele LT cu memorie ca și LTh1 sunt mai predispuse la apoptoză [13, 288]. Cauzele apoptozei accelerate sunt uremia *per se*, stresul oxidativ (limfopenia este invers corelată cu nivelul malonilaldehidei) [423], hiperparatiroidismul (asemănător fagocitozei deficitare datorată nivelului crescut de calciu în citosol)[102].

Imunitatea umorală este deprimată în IRC și la pacienții hemodializați, dar nivelul imunoglobulinelor serice este normal [102]. Frecvența crescută a autoanticorpilor (anti-IL1a, IL-6, antifosfolipidici, anti-tiroidieni, anti-LDL oxidate, antiendoteliali, antiactină, antidesmină, antivimentină) ca și prezența anticorpilor anti-oxid de etilenă sugerează o stare de activare a LB [102]. La hemodializați s-au evidențiat nivele crescute ale CD23 (receptorul de afinitate scăzută a Ig E) și CD23 solubil (CD23 este o citokină multifuncțională cu rol de cofactor în activarea LT) [102]. Limfopenia constatată la hemodializați este mai accentuată pentru LB, explicată prin susceptibilitatea crescută a acestora la apoptoză prin mecanism *Fas* dar și prin dereglarea represorului apoptozei, *Bcl-2*, exprimat în timpul maturării limfocitare și implicat în controlul și reglarea dezvoltării limfocitare [131].

CONCLUZII

Anomaliile imunologice la pacienții hemodializați sunt complexe, fiind prezente atât la nivelul imunității nespecifice cât și specifice. Unele dintre aceste anomalii sunt anterioare inițierii hemodializei, altele sunt exacerbate sau inițiate de procedura de hemodializă. Deficitul imunității se manifestă preponderent la nivelul imunității celulare, prin intervenția factorilor legați de hemodializă. Paradoxal, în hemodializă incompetența celulelor sistemului imun este simultană cu semne de activare celulară, datorate interacțiunii complexe ale organismului uman cu componentele sistemului de dializă, această stare de alertă repetată la fiecare dializă, ducând la scăderea eficienței mecanismelor imunitare în fața unei alte agresiuni. Prevalența mare a infecțiilor la pacienții hemodializați este consecința directă a modificărilor imunologice și indirect a bioincompatibilității. Strategiile de creștere a imunității pacienților hemodializați vizează intervenții la nivelul sistemului imunitar și ameliorarea bioincompatibilității. Strategiile de imunointervenție cuprind prevenirea activării celulare, a producerii de mediatori ai inflamației și a citokinelor proinflamatorii, prevenirea producției de oxidanți în timpul hemodializei, ameliorarea funcțiilor celulelor prezentatoare de antigen, a cooperării acestora cu limfocitele, suplimentarea IL-2 pentru activarea limfocitară corespunzătoare, suplimentarea interferonului. Ameliorarea bioincompatibilității impune utilizarea unei membrane care să interacționeze cât mai puțin cu sistemele celulare și solubile sanguine și a unui dializant ultrapur.

II. ETIOPATOGENIA ȘI FORMELE CLINICE ALE INFECȚIILOR PACIENȚILOR HEMODIALIZAȚI

1. INFECȚIILE BACTERIENE

Deși progresele în terapia de substituție a funcției renale sunt incontestabile, mortalitatea pacienților hemodializați cronic se menține ridicată. O posibilă explicație ar fi creșterea numărului de pacienți vârstnici și diabetici incluși în hemodializă, aceștia având o patologie cardiovasculară severă. Bolile cardiovasculare sunt principala cauză de deces a pacienților hemodializați totalizând 40-50%. Infecțiile reprezintă **a doua cauză de deces** a pacienților hemodializați, după bolile cardiovasculare [412], totalizând 20-30%. Riscul relativ de deces prin infecții s-a corelat cu vârsta, scorul de comorbidități și cu nivelul albuminei serice. Septicemiile și pneumoniile reprezintă 75 % dintre decesele pacienților hemodializați produse de infecții [412]. Rata anuală de deces prin septicemie și pneumonie a pacienților hemodializați cronic este mult mai mare decât în populația generală la toate grupele de vârstă; la grupa de vârstă de 65-74 de ani ea este de 100 respectiv de 10 ori mai mare decât în populația generală [136]. Un singur episod de septicemie a crescut rata mortalității de 7 ori la 6 luni de la inițierea dializei, ulterior rata mortalității scade dar este de 2 ori mai ridicată la 5 ani [136].

Infecțiile reprezintă o importantă **cauză de morbiditate și de spitalizare** a pacienților hemodializați cronic. Vârsta înaintată și diabetul au reprezentat factori independenți de risc pentru septicemie la pacienții cu IRC, iar la hemodializați nivelul scăzut al albuminei serice, accesul vascular temporar și reutilizarea dializorului se corelează cu riscul de septicemie [188], sugerând că ameliorarea stării de nutriție și evitarea abordului vascular temporar ar putea reduce riscul de septicemie. Renunțarea la reutilizarea capilarelor a dus la creșterea supraviețuirii pacienților [322]. Pacienții hemodializați spitalizați pentru septicemie au prezentat risc crescut pentru infarct miocardic, insuficiență cardiacă și accidente vasculare cerebrale și periferice la 6 luni și 5 ani după spitalizarea inițială, sugerând că septicemia este asociată cu risc crescut de evenimente cardiovasculare și deces. Tipul infecțiilor care au necesitat internarea a determinat rata de deces, fiind cea mai mare pentru endocardita infecțioasă și septicemiile cu punct de plecare neprecizat și cea mai mică pentru infecțiile de tract urinar [10,244].

ETIOPATOGENIE

În patogenia infecțiilor pacienților hemodializați intervin trei factori principali care interacționează: imunitatea gazdei, virulența bacteriană și procedura de hemodializă *per se*.

A. Imunitatea gazdei

Uremia se asociază cu alterarea mecanismelor imunitare, ceea ce crește riscul infecțios. Atât mecanismele imunității înăscute cât și dobândite sunt afectate [69,184,198,237].

Toxicitatea uremică

Fosfații, potasiul, fenolii, acidul uric, parathormonul, spermina, spermidina, angiogenina, lanțurile ușoare de imunoglobuline și compușii guanidiniici au fost incriminați în alterarea imunității [69, 184, 198]. S-au descris două substanțe cu greutatea de 28000 și respectiv de 9500 Daltoni, ultima cu structură asemănătoare $\beta 2$ microglobulinei, cu proprietăți inhibitorii granulocitare [165,180]. P-cresolul, compus fenolic lipofilic, ce se leagă de structuri proteice, inhibă utilizarea glucozei de către neutrofile [423]. Radicalii liberi produși de celulele imunocompetente exercită efecte toxice: hipocloritul reacționează cu toxinele retenționate în uremie (spermina, spermidina, taurina) și produce cloramina care are persistență și toxicitate crescută [396,441]. Uremia deprimă producția de oxid nitric prin acumularea de inhibitori endogeni ai sintezei de NO (dimetilarginina), în timp ce dializa prin efectul de activare a complementului indus de membrană poate crește producția de NO [420]. Majoritatea dintre acești compuși retenționați în uremie este incomplet eliminată de procedurile dialitice actuale.

Fierul

Încărcarea cu fier se datorează excesului de fier administrat, hemolizei și excesului de transfuzii. Granulocitele pacienților care prezintă supraîncărcare cu fier au capacități fagocitare, oxidative și de distrucție bacteriană scăzute; episoadele de bacteriemie au fost de 3 ori mai frecvente la pacienții care au avut feritina serică peste 1000 mg/l [60]. *In vitro* s-a demonstrat că funcțiile granulocitelor pacienților uremici cu indici normali ai metabolismului fierului sunt reduse în prezența fierului dextran [164]. În plus, fierul stimulează creșterea și virulența bacteriană [316]. Utilizarea parenterală a fierului este un factor important implicat în creșterea incidenței infecțiilor bacteriene la pacienții hemodializați. După administrarea eritropoietinei și îmbunătățirea statusului fierului s-a constatat o ameliorare a fagocitozei [430]. Desferioxamina, utilizată pentru reducerea încărcării cu fier, produce alterări ale răspunsului imun, favorizând infecțiile cu mucormycosis [40].

Anemia renală

La pacienții hemodializați cronic producția de dioxid de carbon de către granulocitele stimulate este corelată cu valoarea hematocritului [427]. *Eritropoietina* are efect benefic asupra funcțiilor granulocitelor dar și asupra limfocitelor, cu normalizarea subpopulațiilor limfocitare, a producției de citokine și a răspunsului la vaccinare [85].

Mineralele și vitaminele

În IRC nivele serice ale cadmiului, mercurului și cuprului sunt crescute iar cel al zincului e scăzut. Terapia de suplimentare a zincului poate ameliora imunitatea mediată celular și îmbunătăți răspunsul la vaccinare [45]. Deficiența vitaminelor E, C și a acidului folic poate altera răspunsul imun [100], dar aceste vitamine sunt suplimentate de regulă la pacienții hemodializați. În schimb, deficiența vitaminei D are repercursiuni nu numai asupra metabolismului fosfocalcic ci și asupra altor procese dependente de vitamina D. Receptori pentru 1,25 di-HO D3 au fost identificați pe monocite, limfocitele B și T [335]. La nivelul monocitelor și macrofagelor vitamina D3 acționează ca o citokină, de aceea deficiența de vitamina D3 poate duce la alterări în răspunsul imun [335]. Purinele sunt inhibitori ale activităților dependente de vitamina D [185] și scăderea concentrațiilor lor ar putea avea efect favorabil asupra nivelului și activității biologice a calcitriolului [424].

Malnutriția

O proporție importantă (40-70%) a pacienților hemodializați prezintă malnutriție. Aceasta crește riscul de infecții și accelerează ateroscleroza, cei doi factori determinanți ai ratei ridicate de morbiditate și mortalitate la pacienții hemodializați cronic. Este dificil de stabilit cât din alterarea imunității se datorează uremiei și cât se produce datorită malnutriției sau hemodializei *per se*, dar asocierea acestor factori la pacienții hemodializați contribuie la incidența crescută la infecții. Statusul nutrițional este un predictor al mortalității independent de prezența sau absența răspunsului inflamator [337]. Parametrii nutriționali reprezentați de albumina serică, colesterol și trigliceride s-au corelat pozitiv cu numărul total de limfocite și numărul CD4 [356]. Numărul și funcțiile limfocitelor B și nivelul imunoglobulinelor sunt mai puțin influențate de malnutriție [444].

Portajul cronic și transmiterea nosocomială

Stafilococul aureu, cel mai frecvent germene implicat în infecțiile pacienților hemodializați se găsește în mod natural la nivelul mucoasei nazale, faringe, rect și perineu. El poate coloniza pielea și se poate transmite de la o persoană la alta. Rata de portaj în populația generală este de 25% în timp ce la pacienții hemodializați portajul poate atinge 75%. Eliminarea portajului cronic de *Stafilococ aureu* a redus incidența infecțiilor la pacienții hemodializați [39]. Coportajul de enterococi glicopeptid rezistenți și stafilococ aureu metilicilinoză rezistent (MRSA) poate favoriza transferul de material genetic cu apariția de enterococi rezistenți atât la metilicină cât și la Vancomicină [282].

Alte cauze

Sindromul de hiperhidratare interdialitic, pneumonia sau pleurita uremică, calcificările metastatice pulmonare, hipoxemia intradialitică sunt factori de risc suplimentari pentru infecțiile pulmonare care ocupă al doilea loc ca frecvență la pacienții hemodializați. Deficiențele sistemului imunitar nelegate de uremie: vârsta înaintată, diabetul, medicamentele imunosupresoare, infecția HIV contribuie la creșterea incidenței infecțiilor și a gravității acestora.

B. Virulența bacteriană

Factorii de virulență bacteriană sunt reprezentați de factorii de *colonizare și aderență* bacteriană, invazinele, capsulele și componenți de suprafață, endotoxinele, exotoxinele, sideroforii [199]. Aderența bacteriană este importantă în infecțiile cateterelor de hemodializă. *Stafilococul aureu* și *Pseudomonasul* aderă de proteinele prezente pe suprafața cateterului (fibronectina), în timp ce stafilococii coagulazonegativi pot adera direct de polimerii cateterului de hemodializă [158]. Bacteriile secretă substanțe care cresc expresia genelor de virulență cât și polizaharide extracelulare care formează un biofilm. Acesta protejează populația bacteriană de sistemul imunitar al gazdei și de acțiunea antibioticelor [334]. Bacteriile din interiorul biofilmului au caracteristici proliferative și adaptative diferite de cele ale populației inițiale, rezultat al comunicării interbacteriene (*quorum sensing*).

C. Procedura de hemodializă

În timpul hemodializei pacienții sunt expuși riscului de infecție, sursele fiind reprezentate de piele (prin disrupția integrității barierei cutanate), dializant, sistemul de tratare a apei și reutilizarea dializoarelor.

Calea de abord

Fistula arteriovenoasă are cel mai mic risc infecțios, inițierea dializei pe fistulă reducând de 1,75 de ori riscul de deces [317]. Conform recomandărilor DOQI, 40% dintre pacienți ar trebui dializați pe fistulă arteriovenoasă și sub 10% pe catetere venoase centrale [304,383]. Funcționarea mai frecventă a fistulei arteriovenoase în dializa zilnică nu a crescut incidența infecțiilor cu punct de plecare de la nivelul fistulei [383]. Rata infecțiilor nu ar trebui să depășească 1% pentru fistule și 10% pentru grefele arteriovenoase (DOQI)[452].

Grefele arteriovenoase au o rată de infecție de 10-22% față de 1-4% pentru fistule și 25-30% pentru catetere [8,236]. Factorii de risc pentru infecție sunt reprezentați de igiena precară, vârsta înaintată, diabetul, leziuni ale pielii, localizarea femurală, portajul cronic de *S.aureu*, durata de utilizare și numărul intervențiilor chirurgicale corectoare. Comparativ cu cateterele venoase centrale tunelizate rata de infecție este aproximativ egală și ar putea reprezenta o alternativă de abord mai ales că și permeabilitatea este similară [267]. Lipsa de monitorizare a pacienților în serviciile nefrologice, diagnosticul tardiv al suferinței renale în stadiul final al IRC, creșterea numărului de pacienți vârstnici, obezi, diabetici, cu probleme vasculare, fac ca aproximativ 70% dintre pacienți să înceapă dializa pe cateter venos central și aproape 30% să utilizeze catetere ca formă de acces permanent, cifre care s-au dublat față de 1996 [452]. În producerea infecțiilor de cateter sunt implicate 4 mecanisme: colonizarea cateterului cu floră tegumentară pericater, colonizarea intraluminală prin contaminarea capăcelor, înșămânțarea cateterului de la un focar de la distanță și mai rar contaminare intraluminală de la soluțiile infuzate [197].

Cateterele temporare de dializă sau nontunelizate sunt utilizate pentru abordul vascular de urgență. Ele pot fi implantate în venele jugulare, venele subclavii sau femurale. Datorită riscului de infecție ele nu ar trebui folosite mai mult de 3 săptămâni pentru cateterele jugulare și maxim 5 zile pentru cele femurale. Deși riscul infecțios este mai mic în abordul subclavicular, acesta este de evitat datorită riscurilor mari de stenoză ce ar putea compromite abordul nativ [206]. Incidența bacteriemiei pentru abordul jugular este de 5,4% după 3 săptămâni și 10,5% după 4 săptămâni. Cateterele femurale au cea mai mare rată de infecție, incidența bacteriemiei fiind de 3,1% după o săptămână și 10,5% după 2 săptămâni [312]. În aproximativ 44% din cazuri bacteriemia a fost precedată de infecția orificiului de ieșire, riscul de bacteriemie crescând cu 1,9% după 1 zi la 13,4% la 2 zile și respectiv la 20% după 1 săptămână de la evidențierea infecției orificiului de ieșire.

Cateterele tunelizate, dezvoltate inițial pentru abordul de durată scurtă și medie, au devenit treptat o cale de abord permanent pentru hemodializa cronică datorită creșterii numărului de pacienți cu probleme de abord vascular nativ [316]. Numărul lor s-a dublat în perioada 1996-2000 conform statisticii USRDS [410]. Durata medie de utilizare a cateterelor tunelizate a fost de 10,5 luni până la 30 luni [58, 238, 289]. Incidența medie a bacteriemiei legate de cateter este de 3-5 episoade/1000 zile-cateter [108]. Localizările preferate pentru cateterele tunelizate sunt venele jugulare interne și venele subclavii datorită riscului infecțios mai redus, sau dacă ele nu sunt permeabile se poate utiliza implantarea în venele iliace externe [258]. Cateterele din polivinilclorid și polietilenă au o trombogenicitate mai mare comparativ cu cele din silicon sau poliuretane, ceea ce face ca riscul colonizării bacteriene să fie mai mare [34]. Cateterele cu dublu lumen au un risc mai mare de infecție decât cele cu lumen simplu [270,437].

Dispozitivele implantabile se pot monta în aceleași localizări ca și cateterele și sunt constituite din 2 canule cu un traiect subcutanat implantate într-o venă centrală similar cateterului tunelizat și care se termină cu două valve ce permit introducerea fistulinelor obișnuite, situate tot subcutanat; ele sunt confecționate din titan și silicon. Avantajele sistemului sunt reprezentate de flux sanguin crescut, rata de tromboză și de infecție scăzute [285].

Consecințele bacteriemiei plicate de la catetere sunt grave, fiind reprezentate de *recurența* bacteriemiei (rata de recurență este de 18-66%), *metastaze septice* la distanță și *deces* (6,3%) [403]. Dintre metastazele septice la distanță cele mai frecvente sunt osteomielitele, artritele septice și endocarditele, dar pot exista și alte localizări (hepatice, pulmonare și endoftalmice). Endocarditele septice au avut în 50% localizare mitrală, 25% aortică și 25% tricuspidiană și au prezentat o mortalitate mare (30%) [214]. Cel mai frecvent germene implicat în determinările septice osoase și endocardice este *Stafilococul aureu*. De altfel etiologia cea mai frecventă este reprezentată de *S. aureu* și *S. epidermidis*, urmată de germeii gram negativi și fungi.

Lichidul de dializă

Contaminarea microbiologică a concentratului de dializă, a sistemului de tratare a apei și a aparatului de dializă poate duce la bacteriemie. Concentratul de bicarbonat pentru dializă este frecvent contaminat bacterian comparativ cu cel acid indiferent de forma solidă sau lichidă [5]. Principala sursă de contaminare a apei este reprezentată de stagnarea apei în sistemul de distribuție și circuitul hidraulic al aparatului de dializă. Temperaturile ridicate, nutrienții lichidului din circuitul aparatului de dializă, porțiunile de flux redus, backfiltrarea și perioadele de

pauză (nocturnă) favorizează creșterea bacteriană, cu formarea de biofilm [62,63]. Pirogenii eliberați din biofilm nu includ numai endotoxine ci și fragmente DNA bacteriene care se leagă de receptorii Toll-like de pe monocite și induc formarea de citokine care declanșează răspunsul inflamator [357]. Fragmentele DNA bacteriene nu sunt îndepărtate din dializantul contaminat prin ultrafiltrare. Utilizarea dializantului ultrapur a dus la absența biofilmului în aparatul de dializă [319]. Bacteriemiile cu punct de plecare dializantul contaminat sunt frecvent cu germeni gram negativi și apar simultan la mai mulți pacienți din centrul de dializă [313].

Reutilizarea capilarelor

Bacteriile nu pot trece prin membranele capilarelor, dar pot infecta compartimentul sanguin în timpul reprocesării și pot da naștere la septicemii cu microorganisme din apă [218]. Contaminarea O-ringurilor de la căpăcelele dializoarelor în timpul procesării a produs mai multe episoade de septicemie în unele centre de dializă [25,31]. Datorită modificărilor membranelor celulozice în timpul reprocesării, bacteriile pot trece prin membrane, în timp ce membranele sintetice high-flux sunt mai puțin permeabile chiar și la endotoxine, ele având și proprietăți adsorbitive [218]. Endotoxinele sau exotoxinele pot trece prin membranele de dializă sau pot contamina dializoarele în timpul reprocesării, producând reacții pirogenice în timpul dializei. Frecvența acestora a fost de 10-13% [21]. Etiologia infecțiilor legate de reutilizarea capilarelor este dominată de germenii gram negativi și mai ales *Pseudomonas* [218]. Bacteriile nontuberculoase fac parte din flora normală a apei de rețea utilizată pentru dializă și există riscul apariției infecțiilor cu aceste microorganisme (*Mycobacterium fortuitum*, *chelonae* și *M. chelonae-like*) [42,65]. Cauzele cele mai frecvente ale infecțiilor legate de reprocesarea dializoarelor au fost alegerea nepotrivită a agentului germicid sau a concentrațiilor acestuia, utilizarea apei de rețea în loc de apă de osmoză sau de apă de dializă necorespunzătoare standardelor.

DIAGNOSTICUL ȘI FORMELE CLINICE ALE INFECȚIILOR

Pacienții hemodializați prezintă frecvent infecții dar în fața unui pacient dializat cu sindrom infecțios problema care se pune este dacă infecția este legată de calea de abord sau de procedura dialitică. Datorită riscului de infecții, calea de abord reprezintă "călăul lui Ahile" pentru hemodializă. Infecțiile nelegate de calea de abord vascular pot avea diferite localizări, cele pulmonare fiind mai frecvente și cu evoluție mai gravă [197].

Infecțiile căii de abord

Fistula nativă arteriovenoasă

Infecția se poate manifesta cu semne locale reprezentate de roseață, edem, secreție seroasă sau purulentă la locurile de puncție. Prezența febrei fără o altă cauză evidentă poate indica o bacteriemie cu punct de plecare de la nivelul fistulei [295]. Majoritatea infecțiilor sunt produse de germeni gram pozitivi (*S. aureus* și *coagulzonegativi*). Este necesară evidențierea germenului prin hemoculturi.

Grefele arteriovenoase

Infecția la nivelul grefei trebuie suspiciată în prezența semnelor locale reprezentate de durere, eritem, căldură, secreție seroasă sau purulentă la nivelul locurilor de puncție recente sau mai vechi, sau ulceratii cutanate. Uneori sunt prezente doar febră, leucocitoză sau stare septică neexplicată [295]. Este necesară recoltarea de culturi din plagă de la nivelul grefei și hemoculturi. Agenții etiologici sunt similari cu cei ai infecțiilor fistulelor arteriovenoase. Grefele trombozate pot fi o sursă silențioasă de infecție iar pentru diagnostic se poate utiliza scintigrafia cu leucocite marcate cu In111 (sensibilitate de 100%, specificitate de 75%) [24] sau cu Tc-HMPAO [333].

Cateterile venoase centrale

Pentru a evidenția că sursa bacteriemiei este cateterul, este necesar ca unul dintre criteriile următoare să fie prezente:

- cultură semicantitativă (>15 CFU/ segment de cateter) sau cantitativă (> 100 CFU/ segment de cateter) și același germene (specie și antibiogramă) izolat din segmentul cateterului și din vena periferică [112].
- hemoculturi cantitative simultane din cateter și vena periferică > 5 cateter vs sânge periferic
- hemocultura din cateter pozitivă cu 2 ore mai repede vs de cea din vena periferică [277].

Factorii de risc pentru bacteriemiile legate de cateter sunt reprezentați de prezența cateterului, episoade bacteriemice anterioare, terapia imunosupresoare și nivelul hemoglobinei [177]. Chiar dacă este montat în cele mai stricte condiții de igienă colonizarea vârfului cateterului poate fi demonstrată în 15% după 24 de ore [112]. Incidența bacteriemiilor este mai mică decât rata colonizării, fiind de 10-30% din rata colonizării [112]. Colonizarea cateterelor netunelizate se face de obicei periluminal (extraluminal), pe când pentru cateterile tunelizate principala cale de contaminare este cea endoluminală, situație în care orificiul de ieșire al cateterului are aspect normal, dar la manipularea cateterului (intradialitic) apar febră și frisoane [112].

Infecțiile căii de abord pot produce **metastaze septice** la distanță care trebuie căutate în momentul în care se confirmă bacteriemia. Ele sunt descrise în 20-30% din bacteriemiile, având o gravitate deosebită și o mortalitate de 6-18%.

Endocardita infecțioasă este o complicație frecventă la pacienții hemodializați cronic, fiind de 10-18 ori mai frecventă decât în populația generală, datorită folosirii mai frecvente a cateterelor pentru dializa cronică. Cel mai frecvent agent etiologic este *Stafilococcus aureus* (40-80%) urmat de *Enterococcus*. Cel mai frecvent vegetațiile au fost localizate pe valva mitrală (50%), urmate de localizarea pe valva aortică (43%) și tricuspidă (19%). Dintre pacienții cu endocardită, 74% au fost dializați pe cateter tunelizat, 13% pe grefa arteriovenoasă, 9% au utilizat Life-Site și doar 4% pe fistulă arteriovenoasă. Diagnosticul endocarditei este precizat de ecografia transtoracică în 13 % din cazuri și de ecografia transesofagiană în 87% din cazuri [1]. Complicațiile endocarditei includ embolii septice care se pot localiza în creier, articulații, ficat, plămâni, splină [375]. Mortalitatea este mare (25-45%), factorii asociați cu decesul fiind reprezentați de hipoalbuminemie, localizarea mitrală și prezența emboliilor septice [307].

Artritele septice au apărut cu o frecvență de 2% fiind localizate în general supradiafragmatic și favorizate de calcificările articulare și capsulele retractile [372]. Alte complicații septice sunt osteomielitele vertebrale [66], abcese epidurale [308], endoftalmite (mai ales în septicemiile cu *S. aureus* și *Candida*), embolii pulmonare septice, produse prin embolizarea unui tromb atrial infectat în prezența unui cateter jugular tunelizat [3].

Bacteriemiile legate de cateter produse de *Pseudomonas* au apărut cu o frecvență de 8% și au avut o evoluție favorabilă prin îndepărtarea cateterului, în contrast cu rata mare de mortalitate a septicemiilor cu punct de plecare visceral [153]. Bacteriemiile cu gram negativi (*Ps. aeruginosa*, *cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter*, *Enterobacter cloacae*) au fost descrise în unele centre de dializă având punct de plecare reprocesarea dializoarelor [218].

2. TUBERCULOZA

Tuberculoza este a doua cauză de mortalitate infecțioasă din lume. Raportat la populația generală incidența tuberculozei la pacienții hemodializați este de 10-25 de ori mai mare [247]. Mortalitatea prin tuberculoză la pacienții dializați este ridicată, în unele studii de până la 37,5% față de 6,5% în populația generală [247].

Diagnosticul este dificil datorită simptomelor nespecifice, suprapuse cu cele ale uremiei și ratei mari de anergie la testarea cutanată [284]. Sunt frecvente formele diseminate și extrapulmonare (pleurale, meningită, peritoneale, ganglionare, osoase, articulare) (până la 80 %) [146]. Formele pulmonare pot coexista cu cele extrapulmonare. Cele mai frecvente simptome au fost nespecifice (febră intermitentă, anorexia, scăderea ponderală). Anergia pacienților hemodializați la testul PPD este foarte ridicată ajungând în unele studii până la 40-50% comparativ cu 5 % în populația generală [286,369,392,430]. În cazul unei prime testări negative pacienții pot fi retestați cu doze suplimentare. Îndurația

medie a fost de 13mm. Nu s-a găsit nici o corelație între pozitivitatea testului și imaginea radiografică pulmonară. Datorită anergiei, testul subevaluează prevalența infecției latente la pacienții hemodializați dar testul PPD și radiografia pulmonară sunt recomandate anual la hemodializați [146]. Noile metode ELISA de determinare a γ -interferonului din sângele total ca răspuns al limfocitelor T la antigenelor specifice pentru *M. tuberculosis*, respectiv ESAT-6 (early secretory antigenic target 6) sau tehnicile de *flowcitometrie* de măsurare a limfocitelor T reactive la ESAT-6 sunt specifice pentru *M. tuberculosis*, iar ultimul fiind un test *in vitro* nu este afectat de starea de imunodepresie indusă de uremie[233,367]. Nivelul CA-125 peste 10^3 U/ml a avut o sensibilitate de 84% și o specificitate de 91% pentru tuberculoză, fiind o metodă noninvasivă și utilă în diagnostic [213]. Datorită frecvenței mari a formelor extrapulmonare determinarea *M. tuberculosis* DNA-ului, utilizând *PCR* (polymerase chain reaction) poate fi utilă, metoda având o specificitate de 100% și o sensibilitate de 97% [286]. Testele serologice de detectare prin metoda imunografică a anticorpilor antiantigene glicolipidice tuberculoase (TBGL) și antilipoarabinomannan (LAM) pot fi utile în diagnosticul infecției latente[111,201] deși nu s-a putut stabili o corelație între IDR la PPD și aceste teste serologice [446].

Tuberculoza activă apare la pacienții hemodializați mai frecvent în primii ani de la inițierea dializei, iar durata medie de la apariția simptomelor până la diagnostic este de 36 de zile; evoluția nefavorabilă s-a corelat cu o durată lungă a simptomatologiei înainte de diagnostic, în medie 50 zile [392].

3. INFECȚIILE VIRALE

Importanța problemei

Infecțiile cu virusurile hepatice B și C reprezintă cele mai importante infecții virale ale pacienților hemodializați, virusurile hepatice B și C reprezentând agenți etiologici principali ai hepatitelor virale în dializă. Transfuziile de sânge au reprezentat principala sursă de infecție pentru pacienții hemodializați înaintea introducerii terapiei cu eritropoietină; după introducerea acestei terapii, transfuziile au devenit o sursă minoră cu toate că intervențiile invazive de diagnostic și terapie mai produc încă sângerări importante în contextul uremiei. Tratamentul infecțiilor virale B și C este dificil, datorită eficacității limitate a medicamentelor existente și efectelor secundare frecvente. Dacă pentru virusul hepatic B există vaccin, pentru virusul C încă nu există. Infecțiile virale B și C reprezintă o problemă importantă în vederea efectuării unui transplant renal.

Prevalența infecțiilor cu virusurile hepatice B și C diferă în funcție de aria geografică, dar raportat la populația generală este mult mai mare indicând că infecția apare în timpul perioadei de dializă. [51,189].

INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATIC B

În România, în anul 2000 prevalența pentru atg HbS a fost de 21,6% în Transilvania [426] și 17% în Moldova [88]. Reducerea transfuziilor de sânge, screeningul donatorilor, screeningul pacienților hemodializați, separarea pacienților atg HBs pozitivi, respectarea precauțiilor universale și vaccinarea împotriva hepatitei B au dus la scăderea incidenței infecției cu VHB în centrele de dializă [72] și doar ocazional au mai apărut cazuri de infecție cu VHB legate de nerespectarea măsurilor de prevenție [191].

La pacienții hemodializați infecția cu VHB evoluează cu inflamație hepatică redusă, în schimb fibroza poate fi avansată și deci riscul evolutiv poate fi mare. Datorită creșterii duratei de supraviețuire, este posibil ca redutabilele complicații reprezentate de ciroza și carcinomul hepatocelular să se dezvolte. Riscul apariției de cancer hepatic este mai mare la hemodializați comparativ cu populația generală [250]. Cirroza hepatică crește riscul de deces la pacienții hemodializați de 35 de ori [256]. Comparativ cu pacienții transplantați, cursul infecției cu VHB în dializă este mai puțin agresiv.

Clinica infecției cu VHB

Pacienții hemodializați cu VHB prezintă foarte rar simptome tipice de hepatită, de obicei sunt anicterici și au creșteri modeste ale transaminazelor. Persistența atgHBs se corelează cu nivelul transaminazelor [120]. Severitatea leziunilor hepatice reflectă intensitatea răspunsului imun la persoanele imunocompetente. În cazul unui răspuns inadecvat, cum este cazul uremiei, infecția persistă [120]. Nu se poate face o corelație între nivelul transaminazelor și severitatea leziunilor hepatice. Nivelul transaminazelor este în general mai puțin crescut ca în populația generală și de aceea la hemodializați limita valorilor normale este sub 20 UI/l sau creșterea de 0,75 este anormală [163].

Diagnosticul infecției cu VHB se face prin determinarea antigenului HBs la inițierea dializei și apoi la 6 luni sau de câte ori există o suspiciune. Trebuie ținut cont că după vaccinare împotriva hepatitei B, antigenul HBs poate fi prezent în sânge și să fie detectat încă 4 săptămâni de la vaccinare [248]. Determinarea încărcăturii virale la pacienții atg HBs pozitivi prin testele cantitative (hibridizare, *PCR*) a evidențiat nivele de ADN HBV de $4,6 \cdot 10^3 (4,10^2 - 4,10^3)$ copii/ml), relative stabile în decursul timpului [119]. Această încărcătură virală este redusă comparativ cu pacienții infectați cu VHB dar fără IRC ($6,5 \cdot 10^2$ copii/ml). Cauzele nu sunt clare dar posibile explicații ar fi: trecerea ADN-HBV în compartimentul dializantului, distrucția genomului în timpul procedurii de dializă, durata de viață mai lungă a interferonului față de pacienții neuremici ($9,6 \pm 2,9$ ore vs $5,3 \pm 1,3$ ore) și creșterea producției de γ -interferon în timpul dializei. Aceste constatări au făcut ca gradul de infecțiozitate stabilit anterior ca fiind mare al acestor pacienți să fie reconsiderat. *Antigenul HBe*, marker al replicării virale, este relativ rar găsit în serul bolnavilor atg HBs pozitivi, lucru confirmat prin *PCR*. Cu ajutorul tehnicilor moleculare noi s-a constatat că există pacienți atg HbS negativi dar cu HBV detectabil [309], dar de rutină nu se recomandă însă utilizarea detectării ADN-HBV. Tehnicile sensibile de *PCR* au demonstrat că unii pacienți pot avea nivele foarte mici de ADN-HBV în ficat și în sânge în ciuda prezenței anticorpilor HBs. Uneori se poate produce reactivarea infecției; această seroconversie denumită *reversă* a fost descrisă și la pacienți hemodializați în unele situații de accentuare a imunodepresiei (infecție cu HIV, corticoterapie, chemoterapie, alte infecții cronice) [141]. Coinfecția cu virusul C scade activitatea VHB și ar putea explica cazurile fals negative de infecție cu VHB [309]. Biopsia hepatică este indicată la toți pacienții hemodializați care prezintă replicare virală, dacă terapia antivirală este acceptată de pacient [126]. La pacienții hemodializați se recomandă dacă este posibil abordul transjugular și profilaxia cu deamino-D-arginină pentru disfuncția plachetară din uremie [127]. Riscul de carcinom hepatocelular trebuie avut în vedere de aceea se recomandă dozarea la 6 luni a α -fetoproteinei și efectuarea anuală a ecografiei abdominale [126].

INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATIC C

În țara noastră cel mai frecvent este genotipul 1[281].

La pacienții hemodializați prevalența variază cu aria geografică dar este mai mare decât în populația generală [74]. În SUA prevalența este între 10-20%, în țările nordice este de sub 5%, în timp ce în țările mediteraneene este de peste 20% [322].

Factorii de risc pentru infecția cu VHC la pacienții hemodializați sunt reprezentați de numărul de unități de sânge transfuzate și durata terapiei hemodialitice [74, 322, 416]. Calea de transmitere prin sânge și derivați a reprezentat principala cauză înainte de 1992 când nu se efectua testarea pentru VHC. După introducerea testelor ELISA de generația a doua și a treia, riscul de transmitere a HCV prin sânge a scăzut [322]. La pacienții hemodializați, în 30-60% din cazuri, modul de infecție nu poate fi identificat [321]. Prevalența HCV se corelează cu durata dializei astfel încât la peste 20 de ani de dializă prevalența este de peste 80% [321]. Transmiterea nosocomială în cadrul unității de dializă este principala cale de transmitere; în centrele cu prevalența peste 20% incidența anuală poate ajunge la 3-5%. Izolarea pacienților HCV pozitivi în unele centre a dus la scăderea incidenței aproape la 0 [37].

Clinica infecției cu virusul hepatic C

La pacienții hemodializați infecția cu VHC este în general asimptomatică. Istoria naturală a bolii care în mod obișnuit se întinde pe mai multe decenii este dificil de apreciat la pacienții hemodializați, deoarece speranța lor de viață este mai mică [263]. Riscul de carcinom

hepatocelular la pacienții dializați este mai mare datorită infecțiilor cu VHB și VHC [250]. Carcinomul hepatocelular a fost cauza de deces la 5,5% dintre pacienții HCV pozitivi față de 0% la pacienții HCV negativi. Ciroza a fost cauza de deces la 8,8% dintre pacienții HCV pozitivi față de 0,4% din pacienții HCV negativi [250]. Valorile aminotransferazelor la pacienții hemodializați cu hepatită C sunt mai mici decât la populația nonuremică [263], pacienții viremici au valori mai mari decât cei HCV negativi, dar valorile pot fi între limitele normalului. La pacienții hemodializați cu VHC leziunile de fibroză avansată sunt frecvente și nu există o corelație cu viremia și nivelul transaminazelor [261,291].

Diagnosticul infecției cu HCV se realizează prin evidențierea anticorpilor anti-HCV, care este un test screening efectuat la inițierea dializei și ulterior la 6 luni. Rezultate fals pozitive pot apărea prin stimularea policlonală a limfocitelor B în contextul unor infecții (HIV) sau al unor boli autoimune [381], fapt care poate fi eliminat prin utilizarea testelor de generație nouă [170]. Pot apărea rezultate fals negative, fiind raportate cazuri cu anticorpi antiHCV negativi și ARN pozitiv [2]. Este recomandat ca toți pacienții care vor efectua un transplant renal să efectueze testul ARN HCV [168]. În cazul testului HCV pozitiv este necesară determinarea viremiei prin tehnica PCR.

Prevalența medie a infecției duale cu virusurile hepatice B și C este de 3-6% dar cu limite între 3% și 30% [187]. Pacienții cu infecție simultană VHB și VHC au o evoluție mai severă și un răspuns slab la interferon [353].

INFECȚII CU ALTE VIRUSURI

Virusul hepatic D (VHD)

VHD este un virus defectiv care produce infecții numai la persoanele infectate cu VHB. Prevalența este sub 1% în populația generală și peste 10% la pacienții dializați. Superinfecția cu VHD duce la agravarea evoluției hepatitei cu VHB. Testarea anti HVD nu este de rutină la pacienții hemodializați [353].

Virusul hepatic A

Pacienții hemodializați mai în vârstă și cei infectați cu alte virusuri hepatice fac forme mai severe de hepatită A și de aceea se poate efectua vaccinarea lor, mai ales că titrul de anticorpi după vaccinare este asemănător cu cel al persoanelor sănătoase, fără reacții adverse [134].

Virusul hepatic E

Virusul hepatic E are o distribuție globală și produce epidemii hidrice de hepatita icterică. Transmisia este fecal-orală, dar unele studii au sugerat și o transmisie parenterală [20]. Nivelul anticorpilor la hemodializați a fost mai crescut raportat la populația generală [118, 336, 386, 391, 408].

Infecția cu virusul TT

Un nou virus DNA, denumit TT (TTV) a fost descris ca și cauză a hepatitelor postransfuzionale non A-G. La pacienții hemodializați care prezintă risc crescut pentru infecțiile transmise sanguin s-a găsit o prevalență de 19%, chiar mai mare la cei politransfuzati [57]. Prevalența TTV la pacienții politransfuzati cu boala hepatică de etiologie neprecizată a fost de 25-46% [293] și unele au fost cazuri de hepatite fulminante [293]. Pacienții hemodializați cu infecție cu TTV fără alte coinfecții virale au prezentat valori normale ale transaminazelor [57]. Detectarea TTV în fecale a sugerat și o transmisie fecal-orală [311]. Lipsa unor teste pentru evidențierea anticorpilor fac ca să nu se poată face o estimare reală a infecției cu TTV [328].

Virusul hepatic G

Virusul hepatic G este un flavivirus descris în 1996, înrudit cu cel al hepatitei C. El mai este denumit GB virus tip C. Poate produce hepatita acută dar rolul în cronicizare nu este cunoscut. Diagnosticul se face prin determinarea viremiei prin tehnica PCR și a anticorpilor anti E2. Perioada de viremie este lungă (de ani de zile) până la apariția anticorpilor și de aceea pentru diagnostic sunt necesare determinarea simultană a viremiei și anticorpilor [262]. Deși produce viremie persistentă nu produce inflamație hepatică. Unele studii arată că coinfecția cu HGV încetinește progresia în hepatita C [262]. Prevalența la pacienții hemodializați este mare, între 17-19% [262, 411], comparativ cu 2 % din populația generală. În rândul donatorilor de sânge prevalența este de asemenea mare și deci transfuziile ar putea fi un factor implicat în transmisia HGV la pacienții hemodializați, la fel ca pentru virusul hepatic C. Spre deosebire de acesta, durata dializei nu pare să aibă vreo importanță. Răspunsul la interferon pare să fie bun și să nu fie legat de cel al VHC [124]. O prevalență ridicată a fost găsită și în rândul personalului medical din centrele de dializă până la 24%, spre deosebire de cea a virusului C la care prevalența este de sub 1% [147].

Infecția cu herpesvirusuri

Depresia imunitară a pacienților hemodializați poate favoriza persistența sau reactivarea virusurilor latente cum sunt cele din familia Herpesvirusurilor (virusul Epstein Barr, herpes simplex, varicelo-zosterian, citomegalovirus) [213]. Răspunsul umoral la aceste infecțiile virale a fost comparabil cu cel al subiecților sănătoși [209]. Dacă semnificația acestor infecții nu este deosebită la pacienții hemodializați cronic răspunsul imunologic fiind în esență normal [373], în cazul efectuării unui transplant renal activarea infecțiilor latente datorită tratamentului imunosupresor poate avea repercursiuni asupra supraviețuirii grefei și pacientului. Infecția cronică cu citomegalovirus poate fi un factor de risc pentru trombozarea fistulei arteriovenoase, titrul anticorpilor anti CMV Ig G a fost mult mai mare la pacienții care au prezentat cel puțin un episod de tromboză a fistulei, posibil prin declanșarea unui proces inflamator în peretele vascular, cu hiperplazie intimă [157].

Infecția cu virusul HIV

Datorită riscului mare de infecții la pacienții infectați cu HIV, fistula arteriovenoasă trebuie efectuată din timp, boala renală având de obicei o evoluție rapidă. Acești pacienți trebuie vaccinați împotriva hepatitei B. Răspunsul la eritropoietină este bun. Supraviețuirea la un an a pacienților dializați infectați cu HIV a fost de 53%, (față de 83% a pacienților cu alte cauze de IRC) [215]. Supraviețuirea s-a corelat cu numărul CD4+ peste 200 /mm³, nivelul albuminemiei >3 g/dl și cu tratamentul antiretroviral. Infecțiile oportuniste au fost principala cauză de deces (54%) [215].

Diagnosticul infecției cu HIV se face în mod uzual prin determinarea anticorpilor antiHIV. Determinarea prin *flow-citometrie* a populației CD4+ care este infectată de virus este esențială pentru prognostic: la un număr < 200/mm³ riscul de deces este de 19 ori mai mare decât la un număr > 350/mm³ [215]. Hemodializa produce activarea limfocitelor CD4+ și a monocitelor mai ales în cazul utilizării de membrane mai puțin biocompatibile. Deoarece s-a constatat o creștere a încărcăturii virale în timpul hemodializei cu cuprophane [216] s-a sugerat că pacienții HIV pozitivi care nu sunt sub tratament specific să fie dializați cu membrane mai biocompatibile. Nu sunt necesare măsuri suplimentare de izolare a pacienților cu HIV, în afara măsurilor uzuale și dezinfectia cu hipoclorit de sodiu a echipamentului și suprafețelor atinse frecvent. Tratamentul antiretroviral trebuie continuat, cu ajustări ale dozelor de medicamente corespunzător gradului de insuficiență renală [214].

4. INFECȚIILE FUNGICE [154]

Față de populația generală riscul infecțiilor fungice la pacienții hemodializați este de aproximativ 10 ori mai mare [219]. 80% din infecțiile fungice au fost produse de specii de *Candida*, urmate de *Cryptococcus* (6%) și *Coccidioidomycosis* (4%) [219]. Infecțiile fungice au apărut mai ales în primii ani de dializă, diabetul, sexul feminin și malnutriția au reprezentat principalii factori de risc. Speciile de *Candida* produc biofilm la nivelul cateterelor și pot realiza infecții sistemice [220]. Rata de infecție a cateterelor venoase centrale cu *Candida* este de aproximativ 10% din totalul infecțiilor. Speciile cele mai frecvente sunt *Candida albicans* (63%), *Candida glabrata* și *parapsilosis* [154]. Fungii din biofilm au o rezistență crescută la acțiunea antimicotice. Mortalitatea este mare (între 25-38%). În cazul cateterelor de hemodializă tunelizate aplicarea unguentelor cu antibiotice la nivelul orificiului de ieșire reduce rata colonizării microbiene dar poate

favoriza colonizarea cu specii de *Candida*. Majoritatea pacienților care au prezentat infecții cu *Candida* ale grefelor arteriovenoase au fost anterior tratați cu antibiotice, clinica fiind reprezentată de stare septică și/sau fistulă cutanată la locul grefei.

Pacienții hemodializați sunt de asemenea predispuși la infecția cu *Mucormycosis*, cel mai important factor favorizant fiind desferioxamina, utilizată pentru tratamentul supraîncălcării cu fier și aluminiu [40]. Desferioxamina acționează ca un siderofor și stimulează creșterea și patogenitatea agentului etiologic. Clinic se prezintă ca o stare septică în 44% din cazuri, manifestări rinocerebrale (31%) și alte localizări (25%). Mortalitatea fără tratament este de 86% și se menține ridicată la 72% din cazuri chiar în cazul tratamentului cu Amfotericina B [40].

III. TRATAMENTUL ACTUAL AL INFECȚIILOR PACIENȚILOR HEMODIALIZAȚI CRONIC

1. TRATAMENTUL INFECȚIILOR BACTERIENE

Profilaxia

Având în vedere frecvența mare a infecțiilor la pacienții hemodializați, statusul lor de imunodepresie, rezistența bacteriană din ce în ce mai mare și condițiile speciale ale procedurii de hemodializă, tratamentul eficient vizează în primul rând prevenția, realizată atât prin măsuri generale de control a infecțiilor aplicabile tuturor pacienților cât și măsuri speciale pentru calea de abord și procedura de hemodializă. Într-un mediu în care mai mulți pacienți efectuează dializa simultan, riscul de transmitere a infecțiilor, direct sau indirect prin echipamente și dispozitive medicale, medicamente, suprafețe și mâinile personalului este mare [73].

- Niciun dispozitiv medical nu elimină riscul de infecție. De aceea fistula arteriovenoasă, care prezintă cel mai mic risc de infecție a devenit "gold standard"-ul căii de abord. Inițiativa denumită "fistula first", presupune diagnosticul precoce al insuficienței renale cronice, prezentarea în servicii de nefrologie pentru a colabora cu echipa de chirurgie vasculară în vederea efectuării fistulei arteriovenoase când rata filtrării glomerulare este mai mică de 30ml/min [98]. În situațiile când abordul vascular nativ este precar trebuie luată în considerare dializa peritoneală ca metodă de substituție, de preferat hemodializei pe cateter venos tunelizat [197].

- Implantarea și manipularea cateterelor trebuie să se efectueze în condiții de asepsie. Conform recomandărilor DOQI, cateterele de hemodializă temporare nu trebuie utilizate mai mult de 3 săptămâni pentru cele jugulare și 1 săptămână pentru cele femurale [207]. Dacă se apreciază că durata de utilizare a cateterului este mai mare de 3 săptămâni se recomandă implantarea unui cateter tunelizat [303], întrucât incidența bacteriemiei legate de cateter este mai mică; impregnarea cateterelor și a cuff-urilor cu diverse dezinfectante (clorhexidină, argint-sulfadiazină) sau antibiotice (minociclina sau rifampicina) a redus colonizarea și episoadele de bacteriemie dar prezintă dezavantajul costului ridicat [77,339].

- Îngrijirea cateterelor de către personal instruit poate reduce de 8 ori frecvența bacteriemiei legate de cateter [341]. Dezinfecția cu soluție de clorhexidină sau PVP (polivinilpirolidonă) sau utilizarea unguentelor cu mupirocină sau polisporină a redus rata bacteriemiei [341,364,86,243]. Dezavantajele ar fi legate posibilitatea apariției rezistenței la utilizarea mupirocinei [190] sau favorizarea dezvoltării infecțiilor fungice [203].

- Tehnica utilizării soluțiilor de umplere a cateterelor "lock solutions" vizează împiedicarea formării biofilmului prin aderența bacteriilor și fungilor la catetere și/sau derivatele proteice de pe suprafața acestora [110]. Soluțiile utilizate cuprind un agent antimicrobian și un agent anticoagulant. Agenții antimicrobieni folosiți sunt taurolidina, EDTA, gentamicina, vancomicina, cefazolina, minociclina sau combinații ale acestora , linezolid, eperezolid. Ca agenți anticoagulanți sunt folosiți heparina, citratul trisodic. Combinarea antibioterapiei sistemice cu tehnica "locking" a permis eradicarea bacteriemiei în 50 % din cazuri [226] sau chiar 100% [61].

- Eradicarea portajului cronic de *S.aureu* poate fi utilă pentru reducerea episoadelor de bacteriemie la pacienții purtători de catetere, dar recontaminarea este frecventă (58% dintre pacienții tratați cu mupirocină devin recontaminați după 4-6 luni) [43].

- Vaccinarea antistafilococică utilizând vaccin format din polizaharidele capsulare de tip 5 și 8 ale *S. aureu*, conjugate cu exotoxina A a *Ps. aeruginosa* a dus la formarea de anticorpi protectivi în 80% din cazuri pentru tipul 5 și în 75 % din cazuri pentru tipul 8, dar titrul protector scade în timp (aproximativ după 40 de săptămâni) [133, 370].

- Deoarece infecțiile pulmonare ocupă locul al doilea după cele ale abordului vascular, se recomandă vaccinarea antipneumococică, cu rapel la 3-5 ani, iar cea vaccinarea antigripală anual. Răspunsul la vaccinare este bun [19].

- Utilizarea rhG-CSF pentru ameliorarea disfuncției neutrofilelor la pacienții hemodializați ar putea accelera vindecarea infecțiilor [6].

- Utilizarea judicioasă a antibioticelor este importantă pentru prevenirea rezistenței bacteriene. La pacienții hemodializați cele mai importante bacterii rezistente la antibiotice sunt: *S. aureu* rezistent la metilicilină (MRSA), *S. coagulazo-negativ* rezistent la metilicilină, *Enterococul* rezistent la vancomicină (VRE) și bacteriile gram negative ce pot avea o rezistență plurimicrobiană (*Ps. aeruginosa*, *Str. maltophillicia*, *Acinetobacter*).

- Pentru că infecțiile bacteriene ale pacienților hemodializați pot avea punct de plecare apa utilizată pentru hemodializă, este necesară respectarea normelor de utilizare și control ale apei, dializantului, aparatului de hemodializă și cele legate de reutilizarea dializoarelor.

- Creșterea imunității pacienților implică: efectuarea unei dialize adecvate, cu membrane cât mai biocompatibile, ameliorarea stării de nutriție, suplimentarea cu vitamina D [19] și zinc, corectarea anemiei și utilizarea judicioasă a preparatelor de fier [115]. Se recomandă utilizarea celor mai mici doze eficiente de fier (25-100 mg) ținând cont de efectul acestuia de favorizare a infecțiilor [316]. În cazul unei bacteriemii utilizarea fierului trebuie oprită temporar pînă la rezolvarea infecției.

Tratamentul infecțiilor căii de abord

Infecția fistulei arteriovenoase

- Infecția extinsă a fistulei se tratează cu o endocardită bacteriană subcutată cu antibioterapie parenterală timp de 6 săptămâni. În caz de embolie septică sau tromboza fistulei este necesară excizia fistulei [59,137, 294].

- Infecția locurilor de puncție se tratează cu antibioterapie parenterală timp de 2 săptămâni în absența febrei și bacteriemiei și 4 săptămâni dacă acestea sunt prezente [137]. Locurile de puncție a fistulei trebuie schimbate [137] . În prezența bacteriemiei crearea unei noi fistule este contraindicată, ea trebuind amânată 3-4 săptămâni după rezoluția semnelor locale și generale și completarea tratamentului [137, 269].

Infecția grefelor arteriovenoase

- Pentru infecție cu aspectul unei ulceratii superficiale sau a unei celulite este de obicei suficientă antibioterapia parenterală 2-4 săptămâni.

- Infecția localizată la locurile de puncție sau infecția unui pseudoanevrism se tratează cu antibioterapie parenterală și excizia segmentară cu refacerea continuității cu o nouă grefă și un nou tunel subcutanat [316,360].

- Infecția extinsă necesită excizia totală iar drept cale de abord se utilizează un cateter tunelizat implantat după 48 de ore. O noua grefă sau fistulă se va efectua la membrul opus după terminarea tratamentului [294].

Infecția cateterelor de dializă

Implică tratamentul infecției dar și managementul cateterului, deoarece la acești pacienți cateterul reprezintă de cele mai multe ori unica opțiune de abord a dializei.

- În cazul infecției cateterelor non-tunelizate (temporare), acestea trebuie scoase [115].

- În cazul cateterelor tunelizate care prezintă *infecția orificiului de ieșire* se recoltează culturi din orificiul de ieșire și hemoculturi și se inițiază antibioterapie empirică; aceasta se administrează timp de 2 săptămâni în absența bacteriemiei și 4 săptămâni în prezența ei [115]. În prezența *infecției tunelului subcutanat* cateterul trebuie scos [115]. În caz de *bacteriemie*, se recoltează hemoculturi și tratamentul trebuie

inițiat prompt. La pacienții cu simptome severe și instabili clinic sau cei care rămân simptomatici peste 36 de ore de la inițierea terapiei, cateterul trebuie scos. Dacă cateterul nu este scos, pe lângă terapia generală se poate utiliza și antibioterapia locală de “locking” după fiecare dializă, existând însă riscul de dezvoltare a metastazelor septice [115]. În cazul în care există bacteriemie cu simptome minime, fără infecția clinică a orificiului de ieșire sau a tunelului sau dacă febra cedează după inițierea antibioterapiei, se poate recurge la schimbarea cateterului pe ghid și continuarea antibioterapiei încă 3 săptămâni. Metoda este avantajoasă prin prezervarea accesului vascular și printr-o rată relativ redusă de eșec a tratamentului (18%)[280]. La toți pacienții cu infecții legate de calea de abord trebuie să se recolteze 2 hemoculturi dintr-o venă periferică înainte de inițierea antibioterapiei [115]. Antibioterapia inițială trebuie să acopere *Stafilococii* și bacteriile gram negative, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterococii*, mai ales la pacienții cu sepsis sever. Se recomandă că antibioterapia pentru stafilococi să fie din grupa derivaților de metilicilină pentru a evita dezvoltarea rezistenței la glicopeptide. Vancomicina se utilizează de prima intenție dacă se cunoaște incidența mare a MRSA sau pacientul este purtător de MRSA. Pentru bacteriile gram negative se recomandă administrarea de cefalosporină și/sau aminoglicozid [351].

2. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI

Profilaxia

Incidența mare a tuberculozei la pacienții hemodializați și frecvența crescută a formelor extrapulmonare, dificil de diagnosticat, impun luarea în considerare a măsurilor profilactice. Trebuie tratați profilactic pacienții care au testare pozitivă sau sunt convertori recenți, cei care locuiesc în zona endemică sau au avut contact apropiat cu un bolnav cu tuberculoză activă sau cei care au imagini pulmonare sugestive de leziuni vechi tuberculoase [201,202]. Profilaxia se poate efectua cu izoniazidă în doză de 15 mg/kg de 2-3 ori pe săptămână, după dializă, cu protecție de peste 60% după 6 luni. Dacă există rezistență la izoniazidă se poate utiliza profilaxia cu rifampicină zilnic 6 luni sau rifampicină și pirazinamidă timp de 2 luni.

Tratamentul tuberculozei active

Se realizează conform recomandărilor CDC și WHO [279, 385, 389, 412].

Dintre tuberculostatice izoniazida, rifampicina și etambutolul, nu sunt dializabile, în timp ce cicloserina și pirazinamida sunt dializabile (aproximativ 45%). Se recomandă administrarea medicamentelor după ședința de dializă, în felul acesta realizându-se și supravegherea administrării [254]. Isoniazida și rifampicina sunt metabolizate hepatic și nu necesită ajustarea dozelor [279]. *Isoniazida* poate fi responsabilă de ototoxicitate la pacienții hemodializați [12]. *Pirazinamida* este de asemenea metabolizată hepatic dar unii dintre metaboliți (acidul pirazinoic și 5-hidroxi-pirazinamida) se cumulează și pot da efecte toxice (mai ales gastrointestinale și hepatice) [385]. *Etambutolul* se elimină renal în proporție de 80% și doza trebuie redusă [275]. *Levofloxacină*, eliminată renal în proporție de 87% nu este dializabilă și necesită de asemenea reducerea dozelor la pacienții hemodializați. *Aminoglicozidele* se utilizează în doze reduse, prezentând risc crescut de toxicitate vestibulară și auditivă. Tratamentul pacienților hemodializați cu tuberculoză activă trebuie completat înaintea efectuării transplantului renal iar dacă el nu a fost terminat trebuie completat posttransplant dar trebuie să se țină seama de efectul de scădere a concentrației cicloserinei indus de rifampicină [385].

3. TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU VIRUSURILE HEPATICE B ȘI C

Profilaxia generală

Respectarea măsurilor generale de control a infecțiilor a dus la scăderea prevalenței și incidenței infecțiilor cu virusurile hepatice în centrele de dializă [73]. Aceste măsuri cuprind precauții pentru toți bolnavii din centru privind: igiena personală, testarea de rutină pentru hepatită B și C, vaccinarea împotriva hepatitei B a pacienților și a personalului medical și urmărirea seroprotecției postvaccinare a pacienților. Testarea pentru HVD și HIV nu este recomandată de rutină [73]. Pacienții antigen HBs pozitivi vor efectua dializa pe aparate separate și în săli separate. Nu se recomandă izolarea pacienților HCV pozitivi dar se recomandă respectarea măsurilor generale de control a infecțiilor.

Profilaxia infecției cu virusul hepatic B

Vaccinarea împotriva hepatitei B se realizează utilizând un vaccin obținut prin tehnologia ADN recombinant și care conține de atg HBs, adsorbit pe hidroxid de aluminiu (0,5 ml) și conținând thimerosal (1:20000) ca și conservant. Pentru pacienții hemodializați doza este de 40 μg administrat intramuscular în mușchiul deltoid la 0, 1 și 6 luni sau în schema lungă la 0, 1, 2 și 6 luni. Comparativ cu persoanele cu status imunitar normal, proporția de pacienți hemodializați care dezvoltă anticorpi protectivi este mai mică chiar dacă dozele sunt de 4 ori mai mari. Pentru schema cu 3 doze, titrul de anticorpi protectivi s-a obținut în medie la 64% iar pentru cea cu 4 doze la 86% [106]. La persoanele imunocompetente nu este necesară determinarea titrului de anticorpi, dar la hemodializați aceasta trebuie efectuată la 1-3 luni de la ultima doză; rapelul e necesar dacă titrul anticorpilor scade sub 10 mUI/ml.

Metode de creștere a răspunsului la vaccinare la pacienții hemodializați:

- Adăugarea lunară a unor doze de 40 micrograme de vaccin pe lângă cele din vaccinarea standard, la 4, 5 și 6 luni a dus la creșterea seroconversiei de la 33% la 85%, iar seroprotecția s-a menținut 1 an [106].
- Administrarea intradermică de doze repetate de vaccin (16 doze a 5 μg/săptămânal timp de 12 săptămâni) a dus la seroconversie de 100% față de 84% utilizând schema obișnuită intramusculară [116]. Titrul anticorpilor protectivi a fost înregistrat la 96 % dintre pacienții cu administrarea intradermică a vaccinului față de 84% la administrarea intramusculară [75].
- Administrarea a 500000 de UI de *IL-2 recombinată* (r-Hu IL-2) în mușchiul deltoid la 4 ore de la doza de vaccin antihepatită B deși nu a putut evidențiat o creștere a responsivității, a dus la creșterea capacității proliferative a LT helper [268].
- Administrarea de 60 mg de aspartat de zinc la sfârșitul fiecărei dialize timp de 8 săptămâni a dus la creșterea titrului de anticorpi după vaccinarea antihepatită B [46].
- Utilizarea *adjuvantului ASO4* în cadrul unui nou tip de vaccin antihepatită B (Fendrix), care stimulează imunitatea celulară și umorală prin creșterea activității celulelor prezentatoare de antigen, a crescut durata seroprotecției la 36 de luni la 73%, față de 52 % la vaccinul standard [122,405].
- Administrarea înaintea vaccinării antihepatită B a două doze de *GM-CSF* care stimulează celulele dendritice și monocitele, a dus la obținerea de anticorpi protectivi la toți pacienții vaccinați [424].
- *AM3*, proteină /polizaharidă din *Candida utilis*, administrată oral ameliorează imunitatea înăscută prin stimularea fagocitozei și creșterea numărului limfocitelor natural-killer, a producției de IL-12 și γ-interferon. AM3 s-a administrat în doze de 3g/zi timp de o lună înaintea vaccinării antihepatită B [325].
- *Levamisolul*, imunomodulator al imunității celulare și umorale, administrat în doză de 80 mg după fiecare dializă timp de 4 luni a dus la creșterea ratei de seroconversie după vaccinarea inițială și în cazurile nonresponive [212].
- *Timopentinul*, pentapeptid din structura timopoietinei (hormon timic) cu proprietăți imunostimulante a fost folosit ca adjuvant pentru ameliorarea răspunsului imun [314].
- Vaccinul cu *triplu antigen* (care conține pe lângă antigenul HBs și pre-S1 și pre-S2) are o acțiune imunostimulantă mai puternică și pare să inducă o seroconversie mai mare la pacienții care au răspuns slab la vaccinarea cu antigen HBs [454].

Rata de succes a vaccinării fiind mai redusă la pacienții hemodializați se recomandă ca aceștia să fie vaccinați în stadii mai puțin avansate ale IRC [94]. După vaccinare cu 4 doze a 20 µg la 0,1,2 și 6 luni, 86% dintre pacienții cu creatinina sub 4 mg/dl au dezvoltat anticorpi protectivi, în timp ce dacă creatinina este peste 4 mg/dl doar 37 % au dezvoltat anticorpi protectivi [94].

În afară de modalitățile de creștere a ratei de seroconversie și a seroprotecției prin modificări care țin de vaccinare, îmbunătățirea statusului imun poate duce la creșterea răspunsului la vaccinarea antihepatită B. Administrarea de doze mici de *eritropoietină* produce efecte imunomodulatoare prin creșterea nivelului de IL-2 independent de efectul asupra anemiei [290]. *Malnutriția* influențează negativ răspunsul la vaccinarea antihepatită B, pacienții nonresponsivi având o morbiditate și mortalitate mai mare, de aceea lipsa de răspuns la vaccinare poate fi considerat un factor de risc pentru pacienții hemodializați [129]. Efectuarea unei *dialize adecvate*, cu membrane cât mai compatibile poate influența răspunsul la vaccinare prin ameliorarea statusului imun [224].

În situațiile de înțepare accidentală a personalului medical din hemodializă se recomandă profilaxia imediată cu imunoglobulină antiVHB 1000 UI și administrarea de vaccin antihepatită B în doză de 10 µg [68].

Tratamentul infecției cu virusul hepatic B

Decizia de tratament necesită demonstrarea replicării virale, a activității hepatitei prin nivele de transaminaze crescute (de 1,5 ori peste valoarea normală) și biopsie hepatică care să evidențieze cel puțin inflamație și/sau fibroză moderată [126]. Pentru evidențierea replicării virale se recomandă utilizarea testului *PCR* pentru că nivelele viremiei <10⁶ copii/ml dau un test de hibridizare negativ; prezența antigenului Hbe deși denotă replicare virală poate fi negativ în prezența unei mutații *precocore*.

Tratamentul hepatitei cronice VHB se poate realiza cu unul dintre medicamentele: interferon, lamivudina și adefovir, fiecare putând fi utilizate de prima intenție [242].

Interferonul alfa

Doza recomandată este de 5 milioane unități (MU) /zi sau de 10 MU de 3 ori /săptămână, subcutanat, iar durata tratamentului este de 16 săptămâni pentru pacienții Hbe pozitivi și de 48 săptămâni pentru cei Hbe negativi [242].

La peste 50% dintre pacienții hemodializați tratamentul este întrerupt datorită efectelor secundare; această proastă toleranță se datorește farmacocineticii modificate a interferonului al cărui clearance este de 2 ori mai mic la pacienții hemodializați [99,347]. Nu există studii privind utilizarea peginterferonului în tratamentul hepatitei B la hemodializații cronice, dar probabil că dozele de peginterferon ar trebui să fie mai mici..

Lamivudina

Doza de lamivudină la pacienții dializați doza este de 150 mg în prima zi și apoi de 25 mg/zi, fără să fie nevoie de suplimentarea dozei după dializă [242]. În cazul coinfecției cu HIV nu este necesară reducerea dozei [242]. Reacțiile adverse sunt în general ușoare dar studiile la pacienții hemodializați sunt puține [229,359].

Adefovir Dipivoxil este un prodrug al adefovirului iar doza la pacienții hemodializați este de 10 mg săptămânal, după dializă [242]. Nu există studii cu adefovir la pacienții hemodializați.

Entecavirul a dat rezultate mai bune decât lamivudina după unele studii [227]. La hemodializați doza ar fi de 0,1mg/zi după dializă, dar nu sunt studii la pacienții hemodializați.

Tratamentul infecției cu virusul hepatic C

Nu există vaccin împotriva hepatitei C la ora actuală, de aceea respectarea măsurilor de precauție generală sunt foarte importante. Obiectivele tratamentului la pacienții hemodializați sunt reprezentate de reducerea progresiei bolii hepatice și eradicarea infecției cu VHC în vederea transplantului renal. Tratamentul pretransplant reduce riscurile legate de infecția cu virusul C, inclusiv cel de diabet posttransplant și glomerulonefrita indusă de HCV [90,323]. Supraviețuirea grefei și a pacientului la 10 ani de la transplant a fost cu 25% respectiv 10% mai mare la cei fără infecție cu virusul C comparativ cu cei infectați [323]. În plus la pacienții transplantați viremia crește sub tratamentul imunosupresor, iar tratamentul infecției cu virusul C nu se poate face întrucât interferonul poate declanșa rețetul și deci este contraindicat, iar ribavirina administrată singură deși are efect biochimic nu are efect asupra viremiei și histologiei hepatice [90]. Nivelele normale ale transaminazelor nu exclud o potențială severă boală hepatică [14]. Doza de **peginterferon** utilizată la pacienții hemodializați este de 135 µg săptămânal dar reacțiile adverse sunt relativ frecvente necesitând întreruperea tratamentului la peste 30% dintre pacienți și făcând dificilă interpretarea rezultatelor [117]. **Ribavirina** este contraindicată la pacienții hemodializați datorită riscului de producere de anemii hemolitice severe. Totuși unii autori au administrat ribavirina monitorizând nivelului ei plasmatic cu ajutorul HPLC (high performance liquid chromatography) [48,390], doza medie utilizată fiind de 170-300 mg. Răspunsul virusologic susținut a fost de 25-40% [384]. Mecanismele răspunzătoare pentru un răspuns viral susținut relativ bun la pacienții hemodializați în pofida statusului de imunodepresie nu sunt clare, dar pot fi avute în vedere: încărcătura virală relativ mică, restabilirea imunității de către interferon, creșterea activității interferonului în timpul dializei [159]. Clearance-ul interferonului la hemodializați este redus cu jumătate față de pacienții nonuremici [147]. Unele studii au arătat că, chiar dacă nu există un răspuns viral susținut, tratamentul produce o îmbunătățire histologică sau o încetinire a evoluției spre ciroză și o scădere a apariției cancerului hepatocelular [143]. La persoanele coinfectate cu HIV hepatita C evoluează mai sever și se poate încerca tratament cu peginterferon (ribavirina produce acidoză lactică la persoanele HIV pozitive care iau zidovudină) [384]. Terapia cu alte tipuri de interferon (interferon alfacon denumit și “consensus interferon”, primul interferon de tip I obținut prin bioinginerie) și cu inhibitori de protează și helicază a virusului C este în studiu [121].

PARTEA SPECIALĂ

OBIECTIVUL LUCRĂRII

Analiza infecțiilor pacienților hemodializați cronic, în mod special infecțiile abordului vascular și infecțiile cronice virale cu virusurile hepatice B și C.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienții investigați

Lotul de studiu a fost reprezentat de 189 de pacienți cu insuficiență renală terminală din județul Maramureș care au efectuat hemodializă cel puțin 3 luni în Centrul de Hemodializă Baia Mare în perioada septembrie 1994-decembrie 2006. Numărul pacienților tratați prin hemodializă a crescut în fiecare an (**Figura 1**).

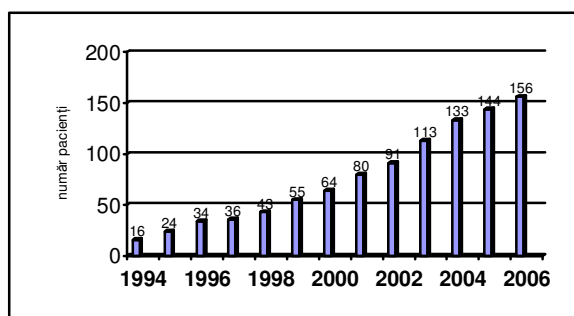


Figura 1. Dinamica numărului de pacienți hemodializați în perioada 1994-2006

Caracteristicile pacienților

Lotul studiat a fost format din 114 bărbați (60,3%) și 75 femei (39,7%). Majoritatea pacienților (60,3%) au provenit din mediul rural.

Etiologia insuficienței renale cronice este dominată de nefropatii glomerulare (54,5%), iar locul al doilea este ocupat de nefropatiile interstițiale (20%). Este de remarcat că locul al treilea (17 pacienți, respectiv 9%) este ocupat de pacienții diabetici. Între 1994 și 2006 numărul pacienților diabetici introduși în program de hemodializă cronică a crescut de 8 ori, situația fiind în concordanță cu tendința mondială de creștere a numărului pacienților diabetici în general dar și a prevalenței acestora în hemodializă. Pacienții diabetici sunt acceptați în programul de dializă dacă nu au putut fi incluși în programul de dializă peritoneală datorită prezenței unor contraindicații. Polichistoza renală ocupă locul al patrulea (7,9%), numărul pacienților fiind în creștere datorită lipsei consilierii genetice. Vasculitele au reprezentat 3,7% din totalul nefropatiilor, 5 pacienți prezentând anticorpi ANCA pozitivi. Nefropatiile vasculare reprezintă 2,1% din totalul nefropatiilor, procentul fiind mai mic decât cel raportat în alte statistici, deoarece pacienții mai vârstnici au fost incluși mai frecvent în programul de dializă peritoneală dacă nu au existat contraindicații. Un număr de 3 pacienți (1,6%) au prezentat mielom multiplu, la toți pacienții boala fiind diagnosticată cu ocazia afecțiunii renale. 2 pacienți au prezentat insuficiență renală secundară intoxicației cu ciuperci și nu au reluat funcția renală.

Vârsta pacienților

Din totalul de 189 de pacienți hemodializați în perioada 1994-2006, la sfârșitul studiului sunt în viață 136 de pacienți (72%) și au decedat 53 de pacienți (28%). Vârsta medie a pacienților la inițierea hemodializei a fost de $50,8 \pm 11,1$ ani, iar durata medie a tratamentului prin hemodializă a fost de $4,7 \pm 3,6$ ani.

Indicele de masă corporală (BMI)

Valoarea medie a indicelui de masă corporală la pacienții din lotul studiat a fost de $24,5 \pm 5$, corespunzător unei bune stări de nutriție. Majoritatea pacienților (46%) au avut un indice de masă corporală corespunzător unei nutriții bune. Proporția pacienților malnutriți a fost de 19,6%, asemănătoare cu valoarea raportată în literatură (între 15-70 %). Malnutriția reprezintă un factor de risc important în morbiditatea și mortalitatea globală dar și infecțioasă a pacienților hemodializați. Proporția de 17,5% a pacienților supraponderali și 16,9% a celor obezi este mai mică decât cea raportată în ultimii ani, mai ales în SUA. În contrast cu ceea ce se întâmplă în populația generală unde pacienții cu indice corporal peste 30 (obezi) au risc de deces mai mare, la pacienții hemodializați studiile au arătat că pacienții supraponderali au o supraviețuire mai bună, fenomen denumit "epidemiologie inversă". Dar la pacienții supraponderali și obezi dificultățile în efectuarea abordului vascular pot duce la reducerea dozei de dializă, cu un risc mai mare de subdializă și de deces.

Infecțiile cu virusurile hepatice B și C la inițierea hemodializei

Infecțiile cu virusurile hepatice B și C au fost prezente la 9,5% dintre pacienți (17 pacienți). Ele au fost depistate prin evidențierea antigenului HBs și respectiv a anticorpilor HCV. Testele au fost efectuate la inițierea hemodializei și ulterior anual. Un număr de 14 pacienți (7,82%) au prezentat la inițiere antigen HBs pozitiv. Procentul este relativ ridicat, posibil pentru că infecția populațională este mare. Pacienții HBs pozitivi sunt hemodializați pe aparate de hemodializă diferite de pacienții HBs negativi. Din anul 1998 pacienții au fost vaccinați antihepatită B la inițierea hemodializei. Un număr de 3 pacienți (1,67%) au prezentat la inițierea hemodializei anticorpi față de virusul C, la 2 dintre ei infecția cu VHC fiind cauza nefropatiei glomerulare care a produs insuficiența renală. Pacienții cu anticorpi HCV pozitivi nu sunt separați de pacienții HCV negativi.

Tratamente ale IRC terminale anterioare hemodializei

Un număr de 15 pacienți (7,8%) au urmat anterior hemodializei alte tratamente de substituție a funcției renale, respectiv 8 pacienți (4,16%) au fost transplantați, iar 7 pacienți (3,64%) au fost convertiți din dializă peritoneală.

Acești pacienți sunt în general mai tineri, vârsta medie la inițierea hemodializei după rețetă fiind de $33,5 \pm 13,3$ ani (între 19-50 ani). Deoarece 5 pacienți au mai avut o perioadă de hemodializă anterior transplantului, aceștia mai aveau abordul vascular anterior. Niciunul dintre pacienți nu a urmat tratament imunosupresor după începerea dializei. În cazul pacienților care au fost convertiți din dializă peritoneală, vârsta medie a acestora la inițierea hemodializei a fost de $53,6 \pm 14,2$ ani (între 21-70 ani). Deoarece pacienții convertiți din dializă peritoneală au fost mai vârstnici, cu HTA severă sau diabet zaharat și la care metoda dializei peritoneale a fost indicată ca primă intenție apăsându-se un abord vascular dificil pentru hemodializă, mortalitatea acestor pacienți a fost mare, cauzele principale de deces ale acestor pacienți au fost reprezentate de septicemii cu punct de plecare de la calea de abord reprezentată de catetere. Este posibil ca în viitor pe măsură ce numărul pacienților dializați peritoneal se va măări, la eșecul metodei, acești pacienți să crească numărul pacienților hemodializați cu dificultăți de abord vascular.

Starea clinică la inițierea tratamentului

Evaluarea stării bolnavilor s-a făcut pe criterii clinice ușor de reconstituit retrospectiv: prezența pericarditei uremice, a insuficienței cardiace congestive, a comei uremice, a anemiei severe (hemoglobină sub 6 g/dl), izolate sau asociate. La inițierea hemodializei, 43,92% dintre pacienți au avut o stare generală alterată, situație explicabilă prin lipsa de monitorizare a pacienților în ambulator sau datorită prezentării la specialistul nefrolog în stadii tardive ale insuficienței renale, obligând la dializa cu un abord vascular de urgență (cateter). Durata medie de la diagnosticul bolii renale până la inițierea hemodializei pentru pacienții aflați pe lista de așteptare a centrului a fost $2,3 \pm 1,1$ ani. La acești pacienți abordul vascular (fistula arteriovenoasă) s-a efectuat în medie cu 87 zile anterior începerii hemodializei.

Tehnica hemodializei

Pacienții au efectuat în medie $12 \pm 0,7$ ore de hemodializă săptămânal (între 8-15 ore). Astfel 86,2% dintre pacienți au efectuat 12 ore de hemodializă săptămânal, 11,1% au efectuat peste 12 ore, iar 2,7% dintre pacienți au efectuat mai puțin de 12 ore pe săptămână. Majoritatea pacienților au utilizat membrane sintetice, dar un număr de 12 pacienți (6,3%) au utilizat și membrane celulozice. Dializa cu bicarbonat s-a utilizat la majoritatea pacienților, dar un număr de 13 pacienți (6,7%) au fost dializați utilizând ca alcalinizant și acetatul. De 10 ani se utilizează doar membrane sintetice și hemodializa cu bicarbonat. Debitul pompei de sânge: 200- 280 ml / min. De menționat că în cazul

cateterelor debitul maxim oferit în condiții optime este de 220ml/ min. Apa utilizată pentru hemodializă a corespuns din punct de vedere chimic și bacteriologic la toate analizele lunare efectuate.

Calea de abord vascular

- **Cateterile de hemodializă** utilizate au fost de tip nontunelizat (catetere temporare) sau tunelizat.

Acestea din urmă sunt utilizate din anul 2000. La lotul de 189 de pacienți s-au utilizat în medie $1,196 \pm 1,1$ catetere/ pacient (între 0 și 6 catetere / pacient). Din totalul pacienților, 82% (150 pacienți) au utilizat catetere, care au reprezentat principala cale de abord vascular la inițierea dializei. Cateterile temporare au fost utilizate la 73,5% (139 pacienți) iar cele tunelizate la 8,5% (16 pacienți). Restul de 18% dintre pacienți (34 pacienți) nu au avut niciodată nevoie de cateter, ei având fistulă arteriovenoasă de la inițierea hemodializei. Procentul pacienților care au fost pregătiți pentru hemodializă prin efectuarea fistulei arteriovenoase este relativ mic, sub valoarea de 50% recomandată de DOQI. Lotul studiat a fost caracterizat prin utilizarea predominantă a cateterelor cu localizare subclaviculară (117 catetere, respectiv 78 %), urmată de localizarea jugulară (29 catetere, respectiv 19,33 %) și cea femurală (4 catetere, respectiv 2,67 %). Localizarea predominantă a cateterelor temporare a fost cea subclaviculară datorită fie dificultăților de inserție la nivel jugular care au ținut de pacient, dar mai ales preferințelor majorității terapeuților intensivi pentru această cale mai ușoară din punct de vedere tehnic și cu complicații mai puține. Localizarea femurală a fost în general evitată, fiind utilizată doar la 4 pacienți, în cazul eșecului cateterizării venelor superioare. Durata de menținere a cateterelor temporare necomplicate a fost mare, în medie de 51,3 zile pentru cateterile subclaviculare, 50,8 zile pentru cele jugulare și respectiv 51,75 zile pentru cele femurale, peste cea recomandată de DOQI (21 zile pentru cateterile jugulare, 5 zile pentru cele femurale). Motivația a fost legată de starea clinică alterată de la inițierea dializei, pacienții necesitând o perioadă mai lungă de recuperare și de dificultățile de colaborare cu chirurșii pentru efectuarea fistulei arteriovenoase. Cateterile tunelizate au fost inserate pe jugulara internă și au fost menținute în medie 430,7 zile, cea mai lungă perioadă fiind de 1789 zile. Cateterile sunt utilizate drept cale de abord curentă la 14,28% dintre pacienți; 10,58% sunt catetere tunelizate și 3,7% catetere temporare, cu localizare la nivel jugular (11,1%), subclavicular (2,68%) și femural (0,5%). Prevalența cateterelor utilizate a crescut nu numai datorită creșterii numărului de pacienți din centru ci prin creșterea numărului cateterelor tunelizate utilizate drept abord permanent pentru dializă (10,58%). Acest procent peste cel recomandat de DOQI (10%), numărul pacienților care folosesc acest tip de cateter pentru abord a crescut de peste 4 ori în ultimii 4 ani.

- **Fistula arteriovenoasă**

Anterior inițierii hemodializei 18% dintre pacienți au avut fistulă iar 67,2% au efectuat fistula după începerea hemodializei; un procent de 14,8% vor efectua fistula în următoarea perioadă sau sunt dializați pe catetere tunelizate. Numărul fistulelor anterioare / pacient a fost de $0,5 \pm 0,8$ (între 0 - 4 fistule). Fistula este utilizată drept cale de abord curentă la 85,2% dintre pacienți. Numărul pacienților dializați pe fistulă a scăzut de la un procent de 98% în 1994 la sub 70% în 2006, motivația fiind reprezentată de creșterea numărului de pacienți cu probleme de abord vascular, a pacienților diabetici incluși în program de hemodializă cronică, posibila selecție a pacienților dializați înainte de 1990 și dificultăților de colaborare cu chirurșul vascular.

Portajul nazal de *S. aureus*.

Staphylococcus aureus este cel mai frecvent germene implicat în bacteremiile legate de calea de abord vascular, iar portajul nazal de *S. aureus* constituie rezervorul de infecție. La pacienții hemodializați el poate să ajungă până la 75 %. La lotul studiat portajul nazal de *S. aureus* a fost de 36,86 %, mai mare decât cel raportat în populația generală. Culturile au fost efectuate la începerea tratamentului prin hemodializă și ulterior numai dacă s-au înregistrat probleme ale abordului vascular (infecția cateterului sau fistulei). Tratamentul de eradicare a portajului nu s-a aplicat decât ocazional la unii pacienți cu infecția cateterelor, deoarece studiile au arătat că rata de recolonizare după o perioadă relativ scurtă de timp este mare. La personalul medical portajul nazal de *S. aureus* a fost de 20 %.

Factorii de comorbiditate cardiovasculară

Deși perfecționarea tehnicii a permis includerea în tratamentul de substituție al funcției renale a unui număr tot mai mare de pacienți, prognosticul pe termen lung și calitatea vieții vor depinde de o serie de factori care țin mai puțin de uremia depășită *per se* și mai mult de condițiile patologice cumulate la pacienții respectivi (factorii de comorbiditate). Factorii de comorbiditate cardiovasculară (cei mai importanți în determinarea ratei de mortalitate și morbiditate la pacienții hemodializați) la inițierea tratamenului prin hemodializă au fost reprezentați de:

- HTA (67,7% din pacienți la inițierea hemodializei). Hipertensiunea severă înainte de începerea hemodializei este un factor de risc major cardiovascular și după începerea hemodializei. De asemenea afectarea cardiovasculară are impact negativ asupra duratei de viață a fistulei arteriovenoase.
- Afectarea cardiacă a fost prezentă la 48,67% dintre pacienți iar 8,99 % au prezentat un infarct miocardic.
- Accidentele vasculare cerebrale au fost prezente la 15,87%, în majoritatea hemoragice (11% dintre pacienți). Incidența accidentelor cerebrale vasculare este mai mare decât cea raportată de alte studii, posibil prin controlul insuficient al PA la pacienții din lotul de studiu.
- Boala vasculară periferică (BVP) este prezentă la 17,89 % dintre pacienți, valoare apropiată de cea raportată de alte studii.

Afectarea hepatică a pacienților din lot a fost urmărită clinico-biologic și ecografic. Au fost consemnate hepatomegalia, semnele de hipertensiune portală și prezența ascitei. La lotul studiat 70,9 % dintre pacienți nu au avut niciun fel de modificări ecografice, 14,8% au avut hepatomegalie, 12,1% au avut semne de hipertensiune portală și 2,1% dintre pacienți au prezentat ascită.

Parametrii biochimici investigați la lotul studiat sunt prezentați în **Tabelul I**.

Tabelul I. Parametrii biochimici

Parametrii	Valoare	Limite
Hemoglobina medie (g/dl)	$9,57 \pm 1,43$	5,5 - 13,8
Fibrinogen mediu (md/dl)	670	180 - 1400
Albuminemia (g/dl)	$3,4 \pm 0,5$	2,5 - 3,9
Colesterol mediu (mg/dl)	190	99 - 270
Calcemie medie (mg/dl)	$8,5 \pm 0,7$	6,3 - 11
Fosfatemie medie (mg/dl)	$7 \pm 1,5$	3,2 - 10,5

Anemia a reprezentat o problemă importantă, fapt reflectat de numărul mare de transfuzii administrat pacienților. *Eritropoetina* s-a administrat la 60,4% dintre pacienți ca de altfel și preparatele de fier. Anemia influențează imunitatea pacienților, eritropoetina având efecte benefice și asupra funcțiilor limfocitare independent de nivelul de corectare al anemiei. Pe de altă parte numărul mare de pacienți anemici poate fi datorat numărului mare de pacienți purtători de catetere. Starea inflamatorie determinată de prezența cateterului și de infecțiile abordul vascular pot duce la scăderea răspunsului la eritropoetină. În lipsa posibilității de determinare a proteinei C reactive, ca marker al inflamației a fost dozat *fibrinogenul*, acesta având valoarea medie de 670 mg/dl. *Albuminemia* și *colesterolul* sunt considerați indicatori, cu valoare variabilă, a stării de nutriție. Valorile medii obținute la lotul studiat au fost de $3,4 \pm 0,5$ g/dl, respectiv 190 mg/dl. În ceea ce privește controlul metabolismul fosfocalcic, se poate observa că acesta a fost nesatisfăcător, cu *fosfatemie* peste 5,5 mg/dl la 85,2% dintre pacienți și un *produs fosfocalcic* de peste 55 la 63 % dintre pacienți. *Calcemia* medie a fost de $8,5 \pm 0,7$ mg/dl, aproape 50 % dintre pacienți având

calcemia sub 8,4 mg/dl. Dozarea *PTH* s-a putut efectuat la 20 de pacienți iar paratiroidectomia s-a efectuat la 9 pacienți. Complanța pacienților la tratamentul cu chelatori a fost redusă (45%), durata medie a terapiei fiind de $1,33 \pm 2$ ani; chelatorii pe bază de aluminiu au fost folosiți la 6,5% dintre pacienți, cei pe bază de calciu la 44% și sevelamer hidrocilorid la 3% dintre pacienți. Vitamina D s-a administrat la 45% dintre pacienți.

Parametrii investigați

- Cauzele de mortalitate
- Indicatorii de morbiditate și mortalitate de cauză infecțioasă (numărul spitalizărilor pentru infecțiile legate de calea de abord și numărul infecțiilor nelegate de calea de abord vascular)
- Tipul, incidența și natura germenilor implicați în infecțiile abordului vascular în funcție de tipul abordului vascular
- Portajul de *Stafilococ aureu*
- Prevalența și incidența infecțiilor cu virusurile hepatice B și C, nivelul transaminazelor, semne ecografice (hepatomegalie, semne de hipertensiune portală și ascită) și influența asupra morbidității și mortalității
- Factorii de comorbiditate cardiovasculară (HTA, infarct miocardic, cardiopatie ischemică, accidente vasculare cerebrale, boală vasculară periferică) la pacienții cu infecții.

Metode

Studiu retrospectiv, folosind fișe de cercetare. Fișele au fost completate: la inițierea tratamentului, cu ocazia fiecărui examen periodic lunar sau internări și la încheierea tratamentului prin hemodializă. Datele au fost analizate folosind pachetul de programe *Epi Info Versiunea 6.01* și *Graphpad*. Tratarea statistică a inclus: testul Chi2, ANOVA, regresia liniară. Supraviețuirea (pacienților, căii de abord) a fost evaluată prin metoda actuarială.

REZULTATE

1. CAUZELE DE MORTALITATE

Pentru a vedea impactul pe care l-au avut diferitele tipuri de infecții asupra supraviețuirii pacienților din lotul de studiu, acesta a fost împărțit în 2 grupe: grupa pacienților care supraviețuiesc la momentul terminării studiului și grupa pacienților decedați. La sfârșitul studiului sunt în viață 136 de pacienți (71,96%) și au decedat 53 de pacienți (28,04%), ceea ce înseamnă că în perioada de 13 ani, 3 din 10 pacienți hemodializați au decedat.

Pacienții care supraviețuiesc (n = 136)

Vârsta medie a pacienților supraviețuitori este de $49,4 \pm 13$ ani (între 21-71 ani), cu o durată medie a tratamentului prin hemodializă de $4,8 \pm 3,8$ ani (între 0-29 ani). Vârsta medie a acestor pacienți la inițierea hemodializei a fost de $46,2 \pm 12,7$ ani (între 13-70 ani). În grupa supraviețuitorilor ponderea cea mai mare este reprezentată de pacienții între 50 și 65 de ani. Nu a existat o selecție a pacienților în funcție de vârstă, dar speranța de viață în județul Maramureș este mai mică decât media pe țară și în primii ani de la deschiderea centrului persoanele peste 65 ani refuzau hemodializa. Cei mai mulți pacienți hemodializați care supraviețuiesc au o vechime în dializă de până la 5 ani, iar cel mai vechi pacient urmează tratamentul de 29 de ani

Pacienții decedați (n = 53)

Măsură a supraviețuirii, rata mortalității la lotul studiat în perioada 1994-2006 a fost de 6,33/ 100 ani pacient sau o rată anuală de 2,15%. În studiul HEMO rata mortalității anuale a fost de 16,6% iar conform studiului DOPPS mortalitatea anuală globală în hemodializă a fost de 20% în SUA, 15,6% în Europa și 6,6 % în Japonia. Valoarea relativ redusă a mortalității globale la lotul studiat se datorează selecției pacienților care s-a efectuat la început datorită posibilităților limitate din punct de vedere al dotării tehnice. Pe măsură ce numărul aparatelor a crescut, pacienții nu au mai fost selectați din punct de vedere al factorilor de comorbiditate iar rata mortalității a crescut (8,8% în 2006). Șansa de supraviețuire a pacienților este prezentată în **Figura 2**.

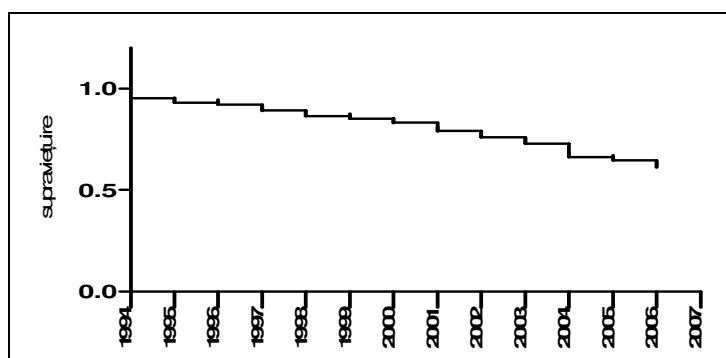


Figura 2. Supraviețuirea cumulativă a pacienților 1994-2006

Vârsta medie la inițierea hemodializei a pacienților decedați a fost de $54,5 \pm 10,5$ ani (între 25- 70 ani). Vârsta medie la inițierea hemodializei a pacienților decedați a fost mai mare decât a celor care supraviețuiesc și cei mai mulți au decedat după o perioadă de dializă de până la 5 ani. Durata medie a tratamentului prin hemodializă a fost de $4,56 \pm 3,8$ ani (între 0 –14 ani). Cauza principală de deces indiferent de vârsta la inițierea hemodializei a fost reprezentată de evenimentele cardiovasculare iar locul al doilea este ocupat de infecții (**Figura 3**).

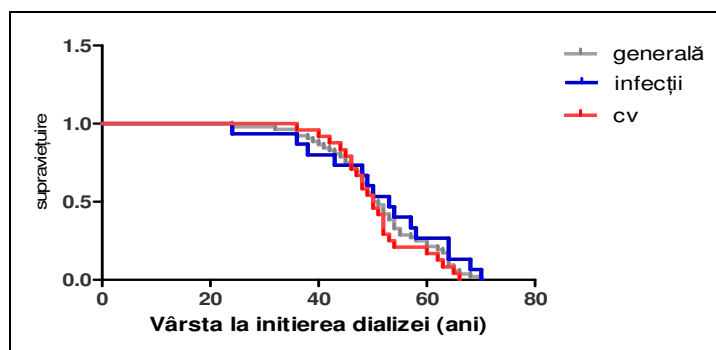


Figura 3. Supraviețuirea pacienților în funcție de vârsta la inițierea dializei din punct de vedere al mortalității generale, cardiovasculare și infecțioase

Analizând riscul de deces a pacienților în funcție de durata dializei am constatat că pacienții cu o durată a dializei sub 12 luni au avut un risc relativ de deces de 1,765 mai mare comparativ cu cei care au avut o durată a dializei peste 12 luni (RR 1,765, 95% CI 1,044- 2,985, $p = 0,075$). După 12 luni, riscul de deces a scăzut treptat cu creșterea duratei dializei (**Figura 4**), în concordanță cu alte studii ce au demonstrat că durata dializei reprezintă un factor cu o influență semnificativă asupra supraviețuirii pacienților hemodializați, independent de vârsta de la debutul dializei, nivelul albuminei serice și nivelul presiunii arteriale diastolice. Fiecare an de dializă crește mortalitatea cu 6%, relație observată în primii 6- 8 ani de hemodializă, ulterior riscul de mortalitate nu mai crește semnificativ cu durata dializei.

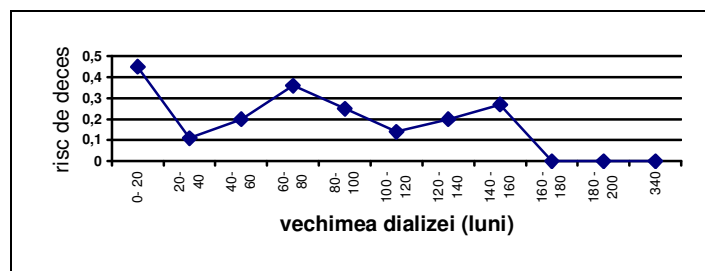


Figura 4. Risc de deces în funcție de durata dializei

Principalele cauze de deces ale pacienților sunt prezentate în **Tabelul II**.

Primul loc a fost ocupat de cauzele cardiovasculare (49%), în concordanță cu datele raportate în literatură. În cadrul cauzelor cardiovasculare cele mai multe au fost accidentele vasculare cerebrale, majoritatea fiind hemoragice (10 pacienți), favorizate de controlul nesatisfăcător al PA și administrarea anticoagulantelor în timpul hemodializei. Infecțiile au ocupat locul al doilea ca și cauză de deces (32,1%), fiind reprezentate de: septicemii (26,4%) (toate având punct de plecare abordul vascular), pneumonii (3,8%) iar la un pacient (1,9%) decesul a survenit ca urmare a unui abces cerebral debutat în perioada de transplant renal.

Se remarcă că locul al treilea este ocupat de neoplazii (9,4%), frecvența acestora la hemodializați fiind mai mare decât în populația generală, explicată parțial și prin imunodepresia acestor pacienți, având drept consecință și scăderea imunității antitumorale. Neoplaziile au fost reprezentate de leucemie acută mieloblastică (1 pacient), neoplasm sigmoidian (1 pacient), neoplasm bronhopulmonar (1 pacient), osteosarcom (1 pacient) și mielom multiplu (1 pacient). Șocul hemoragic a fost cauză de deces la 2 pacienți (3,8%) prin ruptura fistulei arteriovenoase secundar infecției acesteia. Se poate remarca și existența a unui număr de 5 cazuri de suicid (5,7%), depresia la pacienții hemodializați fiind frecventă.

Tabelul II. Cauzele de deces la lotul studiat (n = 53)

Cauza de deces	Număr	%
Accidente vasculare cerebrale	14	26,4
Infarct miocardic	5	9,4
Moarte subită	5	9,4
Stenoză aortică	2	3,8
Total cauze cardiovasculare	26	49
Septicemii	14	26,4
Pneumonii	2	3,8
Abces cerebral	1	1,9
Total cauze infecțioase	17	32,1
Șoc hemoragic	2	3,8
Neoplazii	5	9,4
Suicid	3	5,7
Total	53	100

La lotul studiat în cei 13 ani, riscul relativ de deces de cauză cardiovasculară a fost de 1,533 ori mai mare față de cel de cauză infecțioasă (RR = 1,533, CI 95%: 0,8246 – 2,851). Se observă că în primii 3 ani mortalitatea infecțioasă și cea cardiovasculară a fost 0; explicația ar putea fi dată de faptul că în acești ani au fost hemodializați pacienți preluați din alte centre, relativ stabili, cu o vechime de peste 3 ani, toți având calea de abord reprezentată de fistula arteriovenoasă funcțională. În anii următori mortalitatea generală a crescut.

Riscul mediu de deces prin infecții a fost de $0,275 \pm 0,448$ (95% CI 0,2109- 0,3394, CV 162,75%). Numărul deceselor de cauză infecțioasă a crescut după anul 2000 (când am început să utilizăm cateterile tunelizate drept cale de abord curentă), numărul deceselor prin infecții fiind de 1,2 ori mai mare în perioada 2000-2006 față de perioada 1994-2000. Riscul de deces prin infecții și cauze cardiovasculare este prezentat în **Figura 5** ($p 0,1922$, NS; RR 0,6537, 95% CI 0,3451-1,238).

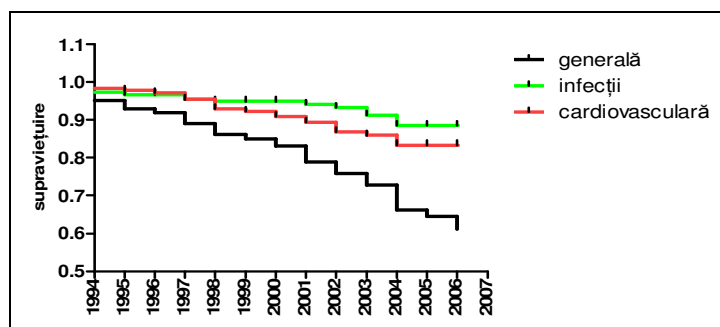


Figura 5. Supraviețuirea cumulativă după cauza decesului

Comparând cele două grupe de pacienți supraviețuitori și decedați se observă că nu au fost diferite din punct de vedere al caracteristicilor legate de sex sau domiciliu. Vârsta medie la inițierea hemodializei a fost însă mai mare la pacienții care au decedat, dar diferența nu a fost semnificativă statistic, deși studiile din literatură raportează o șansă mai mică de supraviețuire la acești pacienți. Pacienții cu nefropatii interstițiale au supraviețuit în proporție semnificativ mai mare (34,3% vs 9,5%, $p = 0,00512$). Tratamentul anterior dializei și nici durata acestuia nu au influențat șansa de supraviețuire în hemodializă. Deși nesemnificativ statistic, numărul de pacienți supraponderali și obezi decedați a fost mai mare față de cel al supraviețuitorilor (15,1% vs 17,6%, $p = 0,002$). Explicația ar putea fi reprezentată de problemele mari de abord vascular ale acestor pacienți supraponderali și obezi, care erau în majoritate și diabetici. La aceștia problemele de abord vascular au avut drept consecință subdializa și deci un risc de deces mai mare. La lotul studiat problemele de abord vascular au fost mai frecvente la pacienții care au decedat, în sensul că numărul cateterelor anterioare a fost mai mare și numărul de pacienți care au avut o fistulă arteriovenoasă drept cale de abord curentă mai mic. Numărul cateterelor folosite drept cale de abord curentă a fost de asemenea semnificativ mai mare la pacienții care au decedat: 20,8% dintre pacienții decedați au utilizat cateter tunelizat drept cale definitivă de dializă înaintea decesului (vs 7,4%, $p = 0,008$). Supraviețuirea pacienților în funcție de calea de abord vascular este prezentată în Figura 6.

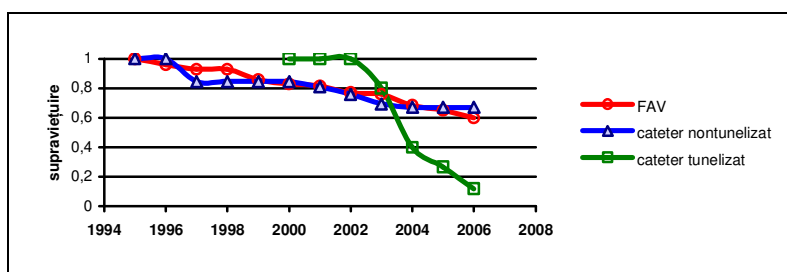


Figura 6. Supraviețuirea pacienților în funcție de calea de abord

Șansa de supraviețuire a fost mai mare pentru cei dializați pe fistule arteriovenoase față de cei care au avut drept cale de abord curentă cateterul tunelizat. Riscul de deces a fost de 1,45 ori mai mare la cei cu cateter tunelizat față de cei cu fistule (RR 1,44, 95% CI 1,05- 2,37, $p = 0,0417$). Utilizarea cateterelor temporare nu a influențat semnificativ riscul de deces (posibil prin rata mare de utilizare a cateterelor subclaviculare care au avut cel mai mic risc de infecție), în contrast cu alte studii în care accesul temporar a constituit factor de risc pentru septicemie și deces. Pe lângă factorii de comorbiditate cardiovasculară, riscul mai mare de infecții severe al cateterelor tunelizate a contribuit la riscul mai mare de deces a pacienților din lotul studiat. De altfel studiile din literatură au arătat și relația inversă, în sensul că infecțiile severe ale pacienților hemodializați (septicemiile) cresc riscul de evenimente cardiovasculare (infarct miocardic, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, boală vasculară periferică) la 6 luni și 5 ani de la episodul infecțios. La lotul studiat 30% din pacienții cu catetere tunelizate care au prezentat septicemii au decedat prin evenimente cardiovasculare în 27,27% din cazuri, în medie după 33 luni de la episodul infecțios. Pacienții decedați au avut un număr semnificativ mai mare de spitalizări în general și un număr mai mare de spitalizări pentru infecții legate de abordul vascular. Media spitalizărilor a fost de $1,43 \pm 1,5$ / pacient, asemănătoare cu cea raportată de USRDS (1,9 internări/ pacient), semnificativ mai mare (dublă) la pacienții decedați. Spitalizările pentru infecții ale abordului vascular au fost și ele aproape de două ori mai multe ($0,7 \pm 1$ vs $0,25 \pm 0,5$ internări/ pacient, $p = 0,000162$). Numărul mediu al spitalizărilor nelegate de calea de abord vascular nu au fost diferite la pacienții decedați față de supraviețuitori ($0,28 \pm 0,7$ vs $0,39 \pm 0,7$ internări/ pacient, $p = NS$).

Portajul de *S. aureus* nu a fost diferit la cele două grupe, arătând că factorii care țin de prezența cateterelor de hemodializă au o influență mai mare asupra riscului infecțios și evoluției nefavorabile decât portajul de *S. aureus*.

Septicemiile cu punct de plecare de la calea de abord vascular au fost mai frecvente la decedați (32,1% vs 3,4%, $p < 0,0001$), lucru previzibil în condițiile în care la o proporție importantă de pacienți decedați abordul nativ a fost epuizat și s-au utilizat catetere drept cale de abord curentă. Toate decesele prin septicemie s-au datorat *S. aureus*, iar frecvența metastazelor septice a fost și ea semnificativ crescută la pacienții decedați față de supraviețuitori (11,3% vs 0,7%, $p < 0,0001$). Doar 2 pacienți (1,5%) din grupa celor care au supraviețuit au prezentat septicemii, și au avut metastaze septice cu localizare pleuropulmonară, pacienții fiind dializați la acel moment pe catetere temporare.

Fibrinogenul a fost semnificativ mai mare la pacienții decedați (792 ± 248 vs 671 ± 151 mg/dl, $p < 0,0001$). Sintetizat ca proteină de fază acută, fibrinogenul este mai crescut la pacienții hemodializați față de populația generală. Fibrinogenul crește în procese inflamatorii legate de hemodializă, inclusiv infecțiile accesului vascular, caracteristici necorespunzătoare ale dializantului, bioincompatibilitatea membranelor de hemodializă, dar și în hiperhidratare și nivelul lui este corelat cu riscul cardiovascular.

Și ceilalți parametri biochimici au prezentat diferențe semnificative între cele două grupe. Deși în general pacienții din lotul studiat au avut avut valori relativ mici ale hemoglobinei, sub cea recomandată *Normele Europene de Bună Practică a Dializei*, pacienții decedați au avut hemoglobina medie mai mică ($9 \pm 1,3$ vs $9,7 \pm 1,4$ g/dl, $p = 0,002$) și au primit mai multe transfuzii ($7,4 \pm 13,2$ vs $2,69 \pm 2$ unități de masă eritrocitară, $p = 0,00012$). Anemia constituie un factor de risc cardiovascular nontradițional, corelat cu supraviețuirea. Deși datele din literatură relevă o relație directă între riscul de mortalitate generală și hipocalcemie, hiperfosfatemie și creșterea produsului fosfocalcic peste 70, la lotul studiat controlul *metabolismului fosfocalcic* a fost nesatisfăcător, de aceea calcemia și fosfatemia au avut valori asemănătoare la cele două grupe. Complanța la tratamentul cu chelatori de fosfați a fost redusă (49,3% la supraviețuitori și 34% la decedați). Valoarea *albuminiei* a fost mai mică la decedați ($2,8 \pm 0,3$ vs $3,5 \pm 0,5$ g/dl, $p = 0,00004$), de altfel studiile au arătat că nivelul albuminei serice este unul dintre factorii de risc independent pentru deces, fie că reflectă modificarea stării de nutriție sau este marker al prezenței inflamației.

Nu au existat diferențe semnificative între grupul pacienților care au supraviețuit și cel al celor care au decedat din punct de vedere al infecțiilor cu virusurile B și C anterioare hemodializei. Nici din punct de vedere al infecțiilor virale contractate în timpul tratamentului prin hemodializă nu au existat diferențe, semnificând că la lotul studiat mortalitatea nu s-a datorat infecțiilor cu virusurile hepatice B și C. Valoarea medie a transaminazei glutamico-oxalacetice (GOT) a fost mai mare la grupul pacienților care au decedat ($23,9 \pm 16$ vs $17,5 \pm 11,7$ UI/l, $p = 0,003$), semnificând o posibilă suferință hepatică fie în contextul decompensării cardiace sau al stării septic, ambele situații mai frecvente la cei decedați.

Hepatomegalia a fost mult mai frecventă la pacienții decedați, fără semne de hipertensiune portală (HTP), aceasta putând fi interpretată tot ca o consecință a decompensării cardiace, hiperhidratării prin subdializă sau stării septic.

Din aceste date rezultă că în centrul de hemodializă pacientul cu risc mare de deces a fost un pacient supraponderal sau obez, cu abord vascular precar sau epuizat și hemodializat pe un cateter tunelizat, care prezintă risc de deces printr-un eveniment cardiovascular (accident vascular cerebral sau infarct) sau prin septicemie plecată de la calea de abord.

2. SPITALIZĂRILE PENTRU INFECȚII

Morbiditatea realizată de infecțiile pacienților hemodializați a fost urmărită mai ales prin analiza internărilor, dar și prin studierea protocoalelor de hemodializă. În cadrul lotului studiat, 58 de pacienți (30,9%) nu au avut nici o spitalizare. Restul de 131 pacienți (69,1%) au necesitat spitalizare cu o medie de $1,8 \pm 1,9$ internări / pacient (între 1-10 internări) sau 0,13 internări/an pacient. Pe perioada studiată (1994-2006) numărul internărilor de a crescut de aproximativ 6 ori, ca și numărul internărilor datorate infecțiilor (Figura 7). Această creștere nu s-a datorat numai creșterii numărului de pacienți hemodializați ai centrului ci a fost reală datorită creșterii incidenței afecțiunilor cardiovasculare cu vechimea dializei și a celor infecțioase legate mai ales de utilizarea cateterelor tunelizate.

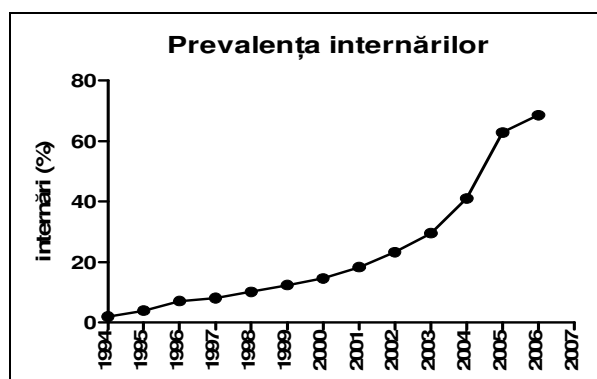


Figura 7. Prevalența internărilor pentru infecții în perioada 1994- 2006

Deoarece calea de abord vascular este unul dintre factorii principali în producerea infecțiilor, spitalizările pentru motive infecțioase au fost împărțite în 2 grupe: cele care au avut punct de plecare calea de abord vascular și cele nelegate de aceasta (Tabelul III).

Tabelul III. Spitalizările pentru infecții

	Nr. internări (n = 345)	%	Nr. pacienți (n = 189)	%	Nr. decese (n = 53)	%
Infecții ale căii de abord	65	18,84	51	26,9	14	7,4
Alte infecții	69	20	42	22,3	4	2,11
Total infecții	134	38,84	93	49,2	18	9,54

Din totalul de 189 de pacienți 93 pacienți respectiv 49,2% au fost spitalizați pentru cel puțin un episod infecțios și spitalizările pentru infecții au reprezentat 38,84% din totalul internărilor, rezultat asemănător cu cel al studiului HEMO în care 42,4% dintre pacienți au suferit cel puțin o spitalizare pentru motive infecțioase. Acest procent mare este explicat prin gravitatea mare pe care o au infecțiile la pacienții hemodializați, mai ales prin frecvența mare a septicemiilor. Rata anuală a internărilor pentru infecții a fost de 29,88%, apropiată de cea raportată în studiul HEMO (35 %). 7,4 % din pacienți au decedat prin infecții ale căii de abord vascular (HR 1,567, 95% CI 0,955- 2,569). Supraviețuirea pacienților din punct de vedere al riscului infecțios este prezentată în Figura 8. Pe perioada studiului numărul deceselor prin infecțiile abordului a crescut de 1,1 ori.

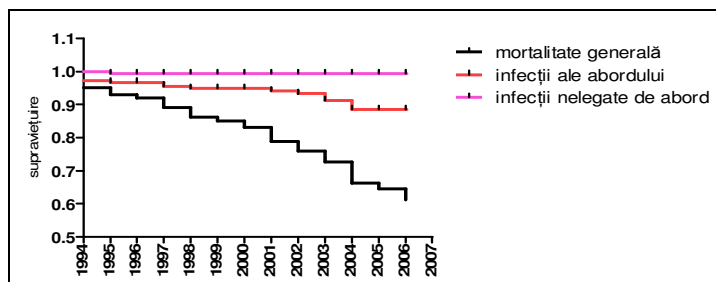


Figura 8. Supraviețuirea cumulativă a pacienților din punct de vedere al infecțiilor

Spitalizările legate de infecțiile căii de abord vascular au fost prezente la un număr de 51 de pacienți, cu o medie de $0,38 \pm 0,75$ internări/pacient, sau 0,02 internări/ an pacient (Tabelul IV).

Tabelul IV. Numărul de spitalizări pentru infecții legate de abord

Număr de spitalizări legate de infecțiile abordului (n = 65)	Număr de pacienți (n= 51)	%
0	138	49
1	41	21,6
2	7	3,7
3	2	1,0
4	1	0,5

Spitalizările pentru infecții ale căii de abord vascular au reprezentat 48,5% din totalul internărilor de cauză infecțioasă, valoare mai mare decât cea raportată de studiul HEMO (21%), posibil datorită ponderii mai mari a cateterelor la lotul studiat (14% față de 7,6% în studiul HEMO).

Septicemiile au fost prezente la 22 pacienți ceea ce reprezintă 11,6 % din totalul pacienților, responsabile de 23,9% din internările de cauză infecțioasă și de decesul a 14 pacienți (7,4%). La toți pacienții septicemiile au avut ca punct de plecare calea de abord vascular, reprezentată de fistule arteriovenoase venoase la 4 pacienți (2,11%) și cateterele de dializă la 18 pacienți (9,52%). Decesele prin septicemie au avut ca punct de plecare fistula arteriovenoasă la 3 pacienți (1,5%) și cateterele de hemodializă la 11 pacienți (5,82%).

Deși după inițierea hemodializei cateterul a reprezentat doar 14 % din accesul vascular, infecțiile cateterelor au reprezentat 78,43% din totalul spitalizărilor pentru infecțiile căii de abord vascular, procent mai mare decât cel din studiul HEMO, datorită ponderii mai mari a cateterelor (14%), față de 7,6% în studiul HEMO.

Metastazele septice au fost prezente la 18 pacienți (9,5%), fiind datorate exclusiv *S. aureu* și au avut localizare articulară la 7 pacienți (3,7%) (comparativ cu 2 % în alte studii), pulmonară la 13 pacienți (6,9%) și discită la 1 pacient (0,5%). Deși endocardita infecțioasă este o complicație relativ frecventă a bacteriemiei cu *S. aureu* (acesta este descris ca agent etiologic al endocarditei infecțioase în 40- 80 % din cazuri) iar rata mortalității este mare, nu s-a putut confirma prin ecografie transtoracică nici un caz de endocardită infecțioasă iar ecografia transesofagiană nu a fost disponibilă decât în două cazuri. Ecografia transtoracică efectuată de rutină precizează diagnosticul doar în 13% din cazuri. Clinic a existat suspiciunea la cel puțin 5 pacienți, care au decedat.

Hemoculturile au fost pozitive la un număr de 42 de pacienți (22,2 %). Germenii implicați au fost reprezentați de *Staphylococcus aureus* în 90,9% din cazuri, urmat de *Pseudomonas aeruginosa* (4,5%) și *Klebsiella* (4,5%).

Staphylococcus aureus este de departe în toate studiile principalul agent etiologic al infecțiilor pornite de la calea de abord vascular. Bacteremiile cu *S. aureu* au avut o evoluție gravă, toate decese prin septicemie fiind datorate *S. aureu*. Conform antibiogramelor nu au existat cazuri de *MRSA* și doar la 3 pacienți la care s-a mai înregistrat un episod de bacteriemie cu *S. aureu* în antecedente s-a utilizat Vancomicină. Bacteremiile cu *gram negativi* au fost înregistrate doar la pacienții care au utilizat catetere tunelizate și au avut o evoluție favorabilă după suprimarea cateterelor, în concordanță cu datele din literatură care arată un prognostic mai favorabil al bacteriemiei cu *Pseudomonas* la pacienții cu catetere comparativ cu situațiile în care sursa bacteriemiei este o infecție viscerală sau urosepsis. La toți pacienții s-a îndepărtat cateterul știut fiind că antibioticele nu pătrund în biofilmul produs de aceste bacterii; un nou cateter a fost implantat peste câteva zile. În toate cazurile s-a utilizat combinație de antibiotice (cefalosporină și aminoglicozid) timp de minim 3 săptămâni.

Spitalizările pentru infecțiile nelegate de calea de abord vascular au fost prezente la un număr de 42 de pacienți, cu o medie de spitalizare de $0,36 \pm 0,7$ internări/ pacient sau 0,02 internări/an pacient (**Tabelul V**).

Tabelul V. Numărul spitalizărilor nelegate de calea de abord

Număr de spitalizări pentru infecții nelegate de calea de abord vascular (n= 69)	Număr pacienți (n = 42)	%
0	145	77,8
1	26	13,8
2	12	6,3
3	5	2,6
4	1	0,5

Spitalizările pentru infecții nelegate de calea de abord vascular au reprezentat 51,49% din totalul internărilor pentru motive infecțioase, procent mai mic decât cel raportat în studiul HEMO (79%). Pe perioada studiului numărul spitalizărilor pentru infecții nelegate de calea de abord vascular a crescut de 4 ori, dar mortalitatea dată de aceste infecții a fost redusă (2,11%) și nu a înregistrat creștere pe perioada studiului.

Infecțiile nelegate de calea de abord vascular au fost reprezentate de infecții respiratorii (11,52% pacienți; 0,15 internări/an pacient), tuberculoză (3,70 % dintre pacienți; 0,10 internări/an pacient), infecții urinare (3,1%, 0,14 internări/ an pacient), hepatitele acute virale (1,05% pacienți; 0,07 internări/ an pacient), infecții ale piciorului diabetic (1,5% pacienți; 0,10 internări/ an pacient) și abces cerebral (0,5% pacienți; 0,07 internări/ an pacient).

Se observă (**Figura 9**) în cazul infecțiilor nelegate de calea de abord vascular că frecvența cea mai mare au avut-o **infecțiile respiratorii**, ele ocupând locul al doilea ca și cauză de internare după septicemie. La un număr de 3 pacienți au existat 2 episoade de pneumonii. Infecțiile respiratorii au fost responsabile de decesul a 2 pacienți, care prezentau însă și leziuni de bronhopneumopatie cronică obstructivă și silicoză. În restul cazurilor evoluția a fost favorabilă.

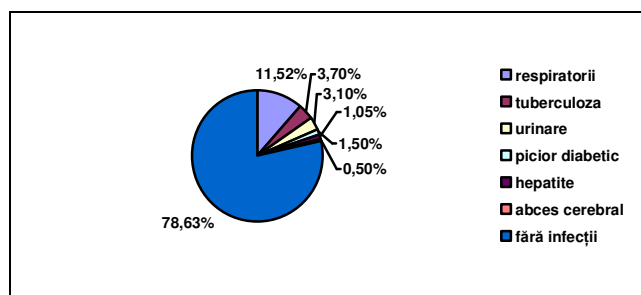


Figura 9. Tipul și prevalența infecțiilor nelegate de calea de abord

În lotul de studiu se poate remarca prevalența **tuberculozei** de 3,7%. Toate cazurile au apărut în primii 2 ani de la inițierea hemodializei. Prevalența tuberculozei la pacienții hemodializați este mult mai mare raportat la populația generală, prezentând și o mortalitate mare (în unele studii până la 37 % față de 6,5 % în populația generală). În lotul de studiu nu s-a înregistrat nici un deces din cauza tuberculozei. Diagnosticul a fost pus în medie după 27 zile. Cele mai frecvente manifestări clinice au fost febră la 31%(4 pacienți), scădere ponderală la 54%(7 pacienți), hemoptizie la 15% (2 pacienți). Localizarea tuberculozei a fost pulmonară (5 pacienți), articulară (1 pacient) și peritoneală (la un pacient transferat din dializă peritoneală pentru febră și deficit de ultrafiltrare). Evoluția tuturor cazurilor a fost favorabilă, aplicându-se tuberculostatice în doze corespunzătoare gradului de insuficiență renală timp de 9 luni.

Infecțiile urinare au fost răspunzătoare de 0,14 internări/an pacient și au avut o evoluție favorabilă.

Infecțiile piciorului diabetic au condus la toți cei 3 pacienți la amputații.

Hepatitele acute virale nu au avut particularități și au avut o evoluție favorabilă; 2 au fost hepatite B postransfuzionale și 2 au fost hepatite acute C. În cazul hepatitei B la toți pacienții s-a realizat seroconversia s în medie după 20 luni. **Abscesul cerebral** a fost înregistrat la un pacient reintrodus în hemodializă din transplant renal, etiologia nu a putut fi precizată iar evoluția a fost nefavorabilă.

3. INFECȚIILE CĂII DE ABORD VASCULAR

Pe parcursul studiului infecțiile căii de abord vascular au înregistrat o creștere, cea mai evidentă fiind pentru infecțiile legate de utilizarea cateterelor temporare (Figura 10).

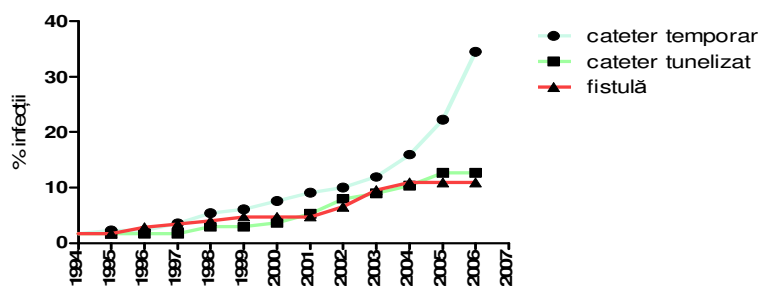


Figura 10. Dinamica infecțiilor în funcție de tipul de abord

Fistula arteriovenoasă reprezintă calea de abord de preferat atât din punct de vedere al eficienței dializei cât și din punctul de vedere al complicațiilor infecțioase. Pentru a vedea implicațiile tipului de abord asupra mortalității și morbidității, pacienții din lotul de studiu au fost grupați după calea de abord în 2 grupe: pacienți care nu au avut catetere anterioare ci doar fistule, însemnând că ei au început hemodializa utilizând fistula arteriovenoasă ($n = 39$) și pacienți care au avut catetere anterioare ($n = 150$). Numărul pacienților care au început hemodializa pe fistulă arteriovenoasă a reprezentat 20,63 % din totalul pacienților. Această valoare este mai mare decât cea din SUA (15 % din pacienți au început hemodializa pe fistulă arteriovenoasă în 2003), dar mai mică decât în Marea Britanie (48%), sau în Japonia, Franța, Italia sau Germania (60-83%).

Nu au existat diferențe între cele două grupe în ceea ce privește repartitia după sex sau domiciliu. Vârsta medie la inițierea hemodializei a fost comparabilă pentru cele 2 grupe studiate, dar la pacienții din grupa de vârstă 50-65 de ani, un număr mai mare au început hemodializa pe cateter decât pe fistulă (45,3% vs 18%, $p 0,00184$).

Cel mai mare număr de pacienți care au fistulă pregătită pentru dializă au fost din grupa 30-50 de ani (56,4%) aceștia fiind monitorizați constant în stadiul predialitic.

Pacienții cu nefropatii interstițiale au avut mai frecvent fistule la inițierea hemodializei față de pacienții cu alte nefropatii (30,8% vs 16,3%, $p 0,036$), evoluția mai lentă spre insuficiență renală a creat timpul necesar pentru efectuarea și maturarea fistulei. Deși nu a atins semnificație statistică, procentul pacienților diabetici care au început dializa pe fistulă arteriovenoasă este mic comparativ cu numărul pacienților care utilizează catetere. Deși am efectuat fistule arteriovenoase la 3 dintre cei 17 pacienți diabetici ele nu s-au putut utiliza datorită faptului că au necesitat un timp de maturare mai lung decât cel estimat.

Durata medie a tratamentului prin hemodializă la pacienții care au început hemodializa pe fistulă arteriovenoasă și supraviețuiesc este de $7,2 \pm 6,3$ ani față de $5,35 \pm 3,5$ ani la pacienții care supraviețuiesc la sfârșitul studiului dar au început hemodializa pe cateter (Figura 11). Diferența semnificativă statistic se păstrează și pentru pacienții decedați, cei care au început hemodializa pe fistulă au trăit în medie $6,16 \pm 4,4$ ani față de $4 \pm 3,5$ ani cât au trăit cei care au început hemodializa pe cateter (Figura 11).

Pacienții care încep hemodializa pe fistulă arteriovenoasă sunt mai bine monitorizați, încep hemodializa cu o stare de nutriție mai bună, într-o stare clinică mai bună și sunt mai bine tratați (corectarea anemiei, controlul metabolismului fosfocalcic, controlul PA). Prezența cateterului denotă de obicei fie descoperirea bolii în stadiu avansat de insuficiență renală, fie imposibilitatea efectuării unei fistule arteriovenoase sau necesitatea așteptării maturării acesteia un timp mai lung fie afectare vasculară periferică severă. Localizarea cateterelor subclavicular la cea mai mare parte a pacienților (78,11%) a reprezentat un risc suplimentar de compromitere a fistulei prin stenozele secundare.

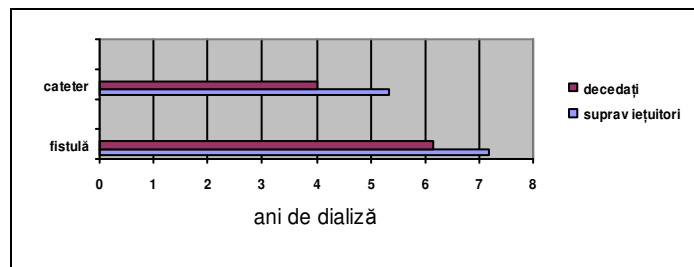


Figura 11. Vechimea dializei în funcție de calea de abord la inițierea dializei

Tratamentul anterior urmat de pacient (transplant renal sau dializă peritoneală) nu a influențat tipul căii de abord (fistulă sau cateter) pe care a avut-o pacientul la inițierea hemodializei, șansele de a avea o fistulă fiind egale pentru pacienții dializați peritoneal anterior respectiv cei transplantați.

Deși nu a atins semnificația statistică, procentul pacienților care au început hemodializa pe cateter a fost mai mare pentru pacienții obezi, cu alte cuvinte aceștia au șanse mai mici să înceapă dializa pe fistulă arteriovenoasă datorită dificultăților tehnice chirurgicale sau bolii vasculare periferice mai severe (19,2% vs 7,7% p 0,08).

Cei 150 de pacienți care au început hemodializa pe cateter au avut în medie $1,5 \pm 1,1$ catetere. Unii pacienți au avut mai multe catetere (21 pacienți, 26,1%). Pe parcursul studiului prevalența cateterelor folosite de pacienții hemodializați a crescut de la 4,25 % în 1994 la 44,56% în 2006, ceea ce reprezintă o creștere de aproape 10 ori, explicând și tendința de creștere a infecțiilor de abord. Mai importantă decât creșterea numărului cateterelor anterioare este creșterea înregistrată la numărul cateterelor utilizate drept cale de abord curentă. Numărul acestora a crescut de la 0,5% în 1994 la 31,75% în 2006. Din anul 2000, de când au fost disponibile cateterul tunelizat, până în 2006 numărul lor a crescut de 5 ori. Creșterea este o consecință a creșterii numărului pacienților cu pat vascular precar (diabetici, obezi), a utilizării în procent mare al cateterelor subclaviculare dar și a dificultăților de colaborare cu echipa de chirurgie vasculară. Cateterul nontunelizat au fost utilizate la 89,3 % dintre pacienți, iar cele tunelizate la 10,7%. Doar la 2 pacienți (1,07%) cateterul tunelizat au fost folosite drept abord temporar, apreciindu-se o perioadă mai lungă de maturare a fistulei arteriovenoase.

Localizarea cateterelor a fost subclaviculară la 78,5% dintre pacienți; la 19,3% dintre pacienți localizarea a fost jugulară și numai la 2,67% cateterul a fost localizat femural. Cateterul a fost menținut în medie 100 ± 155 zile, cu limite 7-1000 zile sau mediana de 56 de zile. Șansa de a efectua hemodializa pe fistulă drept cale de abord curentă a fost egală indiferent care a fost calea de abord de la inițierea hemodializei (83,83 % vs 92,3%, p NS), dar pacienții care au utilizat catetere la inițierea dializei au prezentat ulterior mai multe probleme de abord vascular reflectate prin numărul mai mare de fistule comparativ cu pacienții care au avut început hemodializa pe fistulă arteriovenoasă ($0,58 \pm 0,8$ vs 0, p 0,017). 7,7% dintre pacienții care au avut fistulă la începerea hemodializei sunt în prezent hemodializați pe catetere față de 16 % în cazul pacienților care au început hemodializa pe cateter. Diferența nu este semnificativă statistic dar procentul de 12 % a cateterelor tunelizate drept cale de abord curentă semnifică problemele dificile legate de abordul vascular a acestor pacienți. Numărul total al spitalizărilor ca și cel al spitalizărilor pentru infecții ale abordului a fost mai mare pentru pacienții hemodializați pe cateter la inițierea dializei ($2 \pm 1,9$ vs $1,15 \pm 1,4$, p 0,0018 respectiv $0,45 \pm 0,8$ vs $0,128 \pm 0,3$, p 0,012). Inflamația indusă de prezența cateterului chiar în absența infecției poate avea drept consecință malnutriția și accelerarea aterosclerozei (sindromul MIA) sau scăderea răspunsului la eritropoietină deci un grad mai mare de anemie. Nivelul mediu al hemoglobinei a fost comparabil la cele două grupe ($9,8 \pm 1,2$ vs $9,5 \pm 1,4$ g/dl, p NS), dar numărul pacienților ce au necesitat transfuzii de masă eritocitară pentru corectarea anemiei a fost mai mare la cei cu catetere la debut.

Fibrinogenemia a fost mai mare la cei cu catetere (719 ± 195 vs 657 ± 177 mg/dl, p = 0,04), prezența cateterului reprezentând un stimul inflamator. Nivelul albuminei serice a fost mai scăzut la pacienții dializați pe cateter ($3,3 \pm 0,3$ vs $4,1 \pm 0,4$) dar nu a atins semnificație statistică (p = 0,07). Nu au existat diferențe în ceea ce privește prevalența infecțiilor cu virusurile hepatice B sau C, iar portajul de *Stafilococ aureu* a fost asemănător (25,1 % pentru pacienții hemodializați pe catetere vs 23,1 % pacienți care nu au avut niciodată cateter, p NS). Deși pacienții cu fistule la debut au fost monitorizați, ambele grupe au prezentat un control nesatisfăcător din punct de vedere al metabolismului fosforic (calcemie $8,4 \pm 0,9$ vs $8,59 \pm 0,6$ mg/dl, p NS, respectiv fosfatemie $7,126 \pm 1,6$ vs $7 \pm 1,5$ mg/dl, p NS). Pacienții la care inițierea hemodializei s-a efectuat pe cateter nu au avut comorbidități mai severe decât cei care au început hemodializa pe fistulă, calea de abord de la inițiere semnificând mai degrabă monitorizarea și îngrijirea pacienților în stadiul preuremic și respectiv starea clinică la inițierea dializei. Cauzele prin care au decedat pacienții hemodializați nu au fost influențate de calea de abord inițială, cu excepția suicidului care a fost mai frecvent la pacienții cu fistulă.

3.1 Infecțiile cateterelor de hemodializă

3.1.1. Frecvența, etiologia și evoluția infecțiilor cateterelor de hemodializă

În lotul studiat un număr de 150 de pacienți au utilizat catetere de hemodializă. Numărul total al cateterelor a fost de 215, dintre care 182 au fost catetere temporare, iar 33 au fost catetere tunelizate. Numărul total al zilelor de cateter a fost de 23 541, dintre care 9327 zile pentru cateterul temporar și 14 214 pentru cele tunelizate. Numărul zilelor de cateter tunelizat este foarte mare comparativ cu cel al cateterelor temporare, cateterul tunelizat fiind folosit o perioadă de 8,32 ori mai lungă decât cele tunelizate (14 214 vs 9327 zile, p 0,0001, RR 8,263, 95%CI 5,708- 11,963).

Formele clinice ale infecțiilor cateterelor (infecția orificiului de ieșire, infecția tunelului subcutanat pentru cele tunelizate, bacteriemia și septicemia) sunt prezentate în **Figura 12**.

La cateterul temporar infecția clinică a orificiului de ieșire a fost în medie de 3 episoade /1000 zile cateter, fiind mai mare pentru cele jugulare (3,5 episoade/1000 zile cateter) față de cele subclaviculare (2,1 /1000 zile cateter) și cele femurale (3 episoade /1000 zile). *S. aureu* a fost identificat la 65% din infecțiile orificiului de ieșire, *S. epidermidis* la 14%, iar 21% au fost culturi negative.

La cateterul tunelizat infecția orificiului de ieșire a fost prezentă la 48% dintre catetere iar cea a tunelului subcutanat la 15,15%. Toate au avut ca etiologie *S. aureu* și au avut evoluție favorabilă cateterul fiind îndepărtat în toate cazurile.

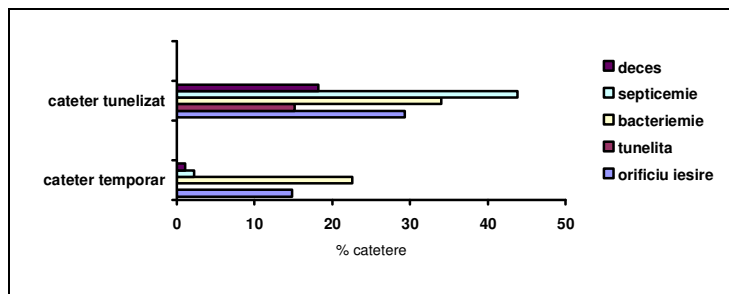


Figura 12. Formele clinice ale infecțiilor catetereilor

Numărul episoadelor de bacteriemie a fost de 3,66 episoade/1000 zile cateter pentru cateterele subclaviculare, față de 4,77 episoade/1000 zile cateter pentru cateterele jugulare și 4,84 episoade/1000 zile cateter pentru cateterele femurale. Cateterele suclaviculare au avut cea mai mică rată de infecție dintre cateterele temporare. Comparativ cu acestea riscul de infecție al catetereilor jugulare a fost de 1,2 ori mai mare ($p = 0,0044$; RR 1,217, 95% CI 1,0632-1,3937) iar al celor femurale de 3,6 ori mai mare ($p < 0,0001$; RR 3,65; 95% CI 1,9249-6,944). Pentru cateterele tunelizate rata de infecție a fost de 2,34 episoade/1000 zile cateter. Față de cateterele temporare cu cel mai mic risc infecțios (cateterele subclaviculare), riscul de infecție al catetereilor tunelizate a fost de 1,5 ori mai mic ($p = 0,0001$; RR 1,559; 95% CI 1,4656-1,639) (**Figura 13**). Riscul relativ de bacteriemie a fost de 8,48 ori mai mare pentru cateterele tunelizate și respectiv de 9,87 ori pentru cateterele nontunelizate, comparativ cu fistula arteriovenoasă. Cateterele tunelizate (toate în jugulara internă) au avut o durată de utilizare medie fără infecție de 8,6 ori mai lungă și un risc infecțios de 1,5 ori mai mic decât cateterele subclaviculare, respectiv de 14,2 ori mai lungă și cu un risc infecțios de 2 ori mai mic decât cateterele jugulare nontunelizate.

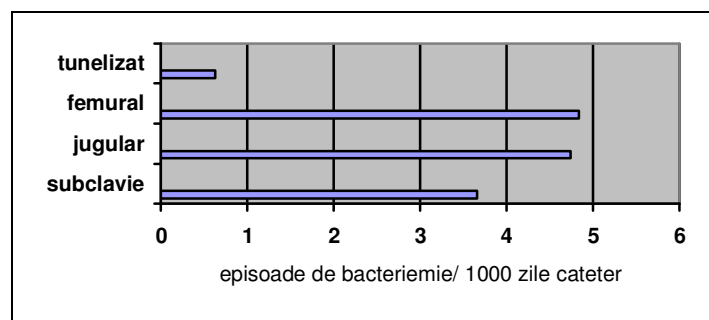


Figura 13. Episoadele de bacteriemie în funcție de tipul cateterului

Cateterele subclaviculare s-au infectat în proporție de 18,79% (28 catetere infectate din 149), în medie după 49 de zile sau cu o mediană de 123 zile. Supraviețuirea catetereilor subclaviculare din punct de vedere al infecțiilor este prezentată în **Figura 14**. Portajul de *S. aureu* la pacienții cu catetere subclaviculare a fost de 23,4%. Infecția orificiului de ieșire a fost prezentă la 57,4 % dintre cateterele cu bacteriemie.

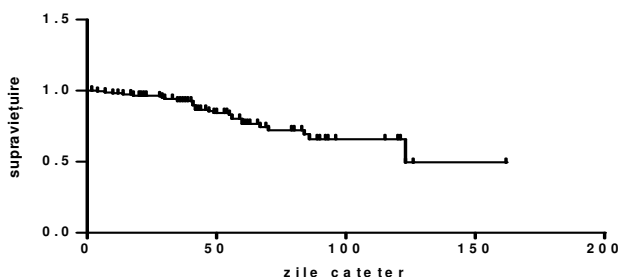


Figura 14. Supraviețuirea catetereilor subclaviculare (n = 123) din punct de vedere al bacteriemiei

Cateterele jugulare s-au infectat în proporție de 24,1% (7 catetere din 29), în medie după 30 de zile și 50 % dintre catetere au supraviețuit fără infecție peste 90 de zile (**Figura 15**). Infecția orificiului de ieșire a fost prezentă la 73,4% din cateterele infectate. Portajul de *S. aureu* a fost prezent la 31% din pacienți.

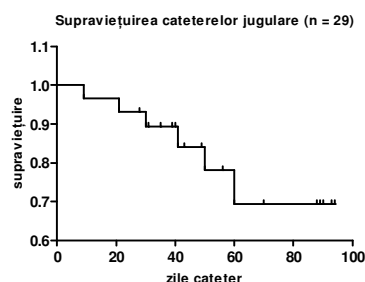


Figura 15. Supraviețuirea catetereilor jugulare (n = 29) din punct de vedere al bacteriemiei

Cateterile femurale s-au infectat în proporție de 25%, în medie după 9 zile (**Figura 16**). Restul cateterelor au fost menținute fără infecție până la 90 de zile. Infecția orificiului de ieșire a fost prezentă la 62,5% din cateterile infectate.

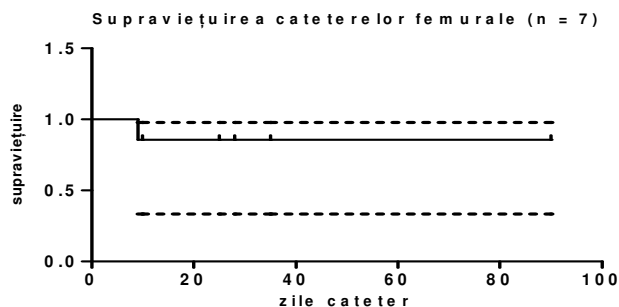


Figura 16. Supraviețuirea cateterelor femurale (n = 7) din punct de vedere al infecției

Infecțiile au fost prezente la 27,27% dintre cateterile tunelizate (9 catetere), în medie după 426 de zile, sau cu o mediană de 1700 de zile (**Figura 17**). Portajul de *S. aureu* a fost prezent la 21,2% dintre pacienți. La 90 de zile 14 % din catetere au fost infectate, iar la 1 an 42% din catetere s-au pierdut datorită infecției. Recomandările DOQI pentru cateterile tunelizate prevăd ca rata infecției cateterelor tunelizate să fie sub 10% la 3 luni și sub 50% la 1 an.

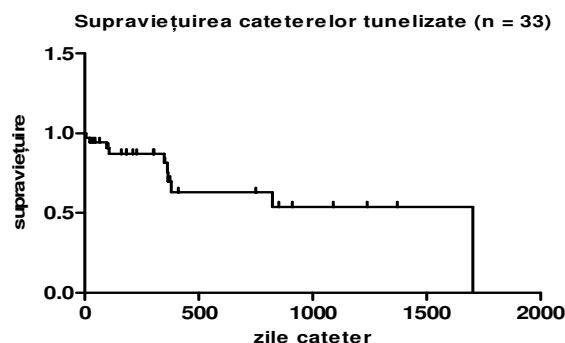


Figura 17. Supraviețuirea cateterelor tunelizate (n = 33) din punct de vedere infecțios

În cazul cateterelor temporare toate septicemiile a fost produse de *S. aureu*. În cazul cateterelor tunelizate etiologia a fost dominată de *S. aureu*, dar au existat și bacteriemii cu germeni gram negativi (*Klebsiella* 2 pacienți, *Pseudomonas aeruginosa* 2 pacienți).

Septicemiile au apărut la 2,11% dintre pacienții cu catetere temporare și 1,05% au decedat. Dintre cei cu catetere tunelizate 6,34% din pacienți au prezentat sepsis și 3,17% au decedat.

Metastazele septice au apărut la 9,5% dintre pacienții cu catetere, cu următoarea localizare: pulmonară (6,9%), articulare (3,7%), discite (0,5%).

Tipul agentului etiologic și momentul scoaterii cateterelor infectate au reprezentat factori decisivi pentru evoluție. Toate decesele au fost datorate *S. aureu*. Pacienții cu catetere temporare decedați prin septicemie (2 pacienți) au prezentat și infecția orificiului de ieșire și cateterile au fost îndepărtate după 3 zile.

La pacienții cu catetere tunelizate în niciun caz nu s-a încercat salvarea acestora cu tehnica "locking". Cateterile au fost schimbate imediat după diagnosticul bacteriemiei fără să se aștepte negativarea hemoculturii la 60% din pacienți, în restul cazurilor datorită aprecierii dificultăților de reimplantare a cateterelor acestea nu au fost îndepărtate. Recurența bacteriemiei cu *S. aureu* a fost de 30%, toți pacienții fiind și purtători nazal de *S. aureu* și a apărut în medie după 17 zile. Pacienții la care cateterul nu a fost schimbat și cei cu recurența bacteriemiei au decedat în medie după 23 zile de la diagnosticul septicemiei. Pacienții care au prezentat bacteriemie cu germeni gram negativi au avut o evoluție favorabilă, în concordanță cu datele din literatură. Dintre cei 20 de pacienți la care cateterile tunelizate au reprezentat calea de abord curentă la momentul decesului, 11 pacienți au decedat, cauzele de deces fiind cele cardiovasculare la 5 pacienți și respectiv septicemiile la 6 pacienți. Durata medie de utilizare a cateterului a fost de 408 zile la pacienții care au decedat de cauze cardiovasculare și respectiv 188,3 zile la cei decedați prin septicemii.

3.1.2. Tratamentul infecțiilor cateterelor de hemodializă

Insertia cateterelor de hemodializă s-a efectuat în condiții sterile. Nu am utilizat antibioterapie profilactică după insertia cateterului. Îngrijirea cateterelor de hemodializă s-a efectuat numai de către personalul din hemodializă, instruit în prealabil. Manipularea cateterului s-a efectuat utilizând mască și echipament steril. La fiecare ședință de hemodializă s-a efectuat inspecția orificiului de ieșire și s-au notat modificările apărute. Pansamentul s-a efectuat în sala chirurgicală iar personalul și pacienții au purtat mască și mănuși sterile. Dezinfecția s-a efectuat cu Betadină și s-a aplicat pansament uscat nonocluziv. Nu s-a utilizat tratament local cu antibiotice. După fiecare ședință de hemodializă s-a administrat soluție de heparină în concentrație de 1000 UI/ml, într-un volum egal cu cel al lumenului ramurilor cateterului specificat de producător.

3.1.2.1. Tratamentul infecțiilor cateterelor nontunelizate (temporare)

În prezența **infecției clinice a orificiului de ieșire** indiferent de absența semnelor sistemice toate cateterile au fost extrase, iar implantarea unui nou cateter (dacă fistula arteriovenoasă nu era punționabilă) s-a efectuat în alt loc după 1-2 zile. Dacă pacientul a avut anterior un cateter cu antecedente de infecție sau a fost purtător de *S. aureu* inspecția orificiului de ieșire și pansamentul s-au efectuat zilnic și nu doar la ședința de hemodializă, fiind cunoscut că riscul de bacteriemie crește cu fiecare zi.

Deoarece prezența febrei la un pacient purtător al unui cateter nu semnifică obligatoriu infecția acestuia, dacă pacientul purtător al cateterului nontunelizat a prezentat febră în absența semnelor clinice de infecție a orificiului de ieșire s-a inițiat antibioterapie i.v. după recoltarea a două

hemoculturi dintr-o venă periferică. Dacă în 36-48 de ore starea clinică nu s-a ameliorat cateterul a fost extras, iar antibioterapia a fost continuată conform schemei inițiale până la obținerea rezultatului hemoculturilor.

Dacă **bacteriemia** a fost confirmată, cateterul a fost extras iar antibioterapia a fost continuată încă cel puțin 2 săptămâni. Un nou cateter a fost inserat într-o altă localizare în medie după 3 zile.

Nicio antibiogramă nu a relevat prezența MRSA. Antibioterapia de prima intenție a fost reprezentată de combinația oxacilină 2 g zilnic și gentamicină 80 mg la 2 zile (32%), ceftazidim 2 g zilnic (24%), ceftriaxonă 2 g (24%) și respectiv ceftazidim 2 g/zi și gentamicină 80 mg /2 zile (20%). 95% dintre tulpinile de *S. aureu* izolate au fost sensibile la antibioterapia inițială. Antibioterapia inițială a fost continuată în aceste cazuri.

Vancomicina nu a fost folosită de primă intenție. Ea a fost utilizată în doză de 500 mg săptămânal în combinație cu Amikacină 250 mg după ședința de dializă la 3,6% dintre pacienți. Vancomicina a fost utilizată doar dacă pacientul a prezentat antecedente de infecție severă a unui cateter anterior (1,6%) și la cei cu septicemie (2,01%).

Dacă fistula arteriovenoasă a prezentat cel puțin 3 săptămâni vechime și a prezentat dezvoltare bună ea a fost puncționată chiar înaintea terminării perioadei de maturare. Evoluția infecțiilor cateterelor temporare a fost favorabilă cu excepția a 1,05% dintre pacienți care au decedat. Factorii de risc pentru deces au fost reprezentați de: starea clinică alterată la inițierea hemodializei (p 0,03), vârsta pacienților (65 ani vs 48,3 ani, p 0,003), sângerarea prelungită la locul de inserție al cateterului favorizată de tulburările de coagulare în contextul uremiei severe (p,0023), infecția orificiului de ieșire (p 0,04), întârzierea scoaterii cateterului după apariția infecției orificiului de ieșire (5,3 zile vs 2,7 zile, p 0,01), utilizarea cateterului (în condițiile unui pat vascular precar) drept cale de abord de necesitate (hemoragie digestivă, sindrom coronarian acut) pentru administrarea altor terapii parenterale (p 0,001) și cu localizarea metastazelor septice la nivel articular (p 0,0012). Evoluția nefavorabilă nu s-a corelat cu prezența diabetului zaharat sau localizarea cateterului.

3.1.2.2. Tratamentul infecțiilor cateterelor tunelizate

Infecția orificiului de ieșire a fost prezentă la 48% dintre cateterile tunelizate în timp ce bacteremiile au fost înregistrate doar la 27,27%. După recoltarea de culturi de la nivelul orificiului de ieșire și a 2 hemoculturi, a fost inițiat tratamentul infecției orificiului de ieșire care a constat în administrarea de antibiotice oral. Astfel s-au utilizat de primă intenție oxacilină 3 g/zi (37,5%), cefuroxim 500 mg/zi (25%), amoxicilină 2 g/zi (25%) și rifampicină 600 mg/zi (6,25%). După obținerea rezultatului culturii, tratamentul a fost continuat la 87% dintre pacienți și a fost modificat la 13% la care s-a administrat cefuroxim 500 mg. Durata tratamentului a fost de 19 zile. Vindecarea s-a obținut în 43,75% din cazuri. Recidivele au fost prezente la 12,5% dintre catetere, asociate cu portajul de *S. aureu* la 98% din cazuri. În cazul recidivelor pe lângă antibioterapie s-a administrat și tratament al portajului de *S.aureu*. La 56,5% dintre cateterile tunelizate infecția orificiului de ieșire a fost urmată de bacteriemie în medie după 45 de zile. Factorii de risc pentru bacteriemie au fost reprezentați de diabetul zaharat (p 0,001), obezitatea (p 0,004), infecția cateterului anterior (p 0,004) și portajul de *S. aureu* (p 0,0027).

Infecția tunelului subcutanat a fost prezentă la 15% dintre cateterile tunelizate. După recoltarea de culturi toate cateterile au fost îndepărtate, iar un nou cateter s-a implantat după 3 zile în același loc dar cu schimbarea traiectului tunelului și a orificiului de ieșire. Infecția tunelului subcutanat a apărut numai la pacienți diabetici (p 0,0001), purtători de *S. aureu*. S-a administrat ca antibioterapie Ceftriaxon 2 g (6%), Ceftazidim (6%) și Rifampicină 600 mg (3%) timp de 3 săptămâni. Evoluția a fost favorabilă în toate cazurile.

În cazul **bacteremiilor**, antibioticele utilizate de primă intenție au fost reprezentate de ceftazidim 2g și gentamicină 80 mg la 3 zile la toți pacienții. Răspunsul a fost apreciat după 48 ore. La 9 pacienți starea clinică s-a ameliorat și în absența infecției orificiului de ieșire cateterul a fost schimbat pe ghid menținând același traiect după 3 zile iar antibioterapia a fost continuată încă 3 săptămâni sau până la negativarea hemoculturilor. La 3 pacienți a apărut recurența bacteriemiei cu același germene, toți pacienții fiind purtători de *S. aureu*. La aceștia s-a aplicat pe lângă antibioterapie cu vancomicină 500 mg săptămânal și gentamicină 80 mg la 2 zile și eradicarea portajului de *S. aureu*. Cei 6 pacienți cu evoluție spre septicemie dintre care 3 au decedat au fost cei la care datorită dificultăților de inserție a cateterelor anterioare extragerea cateterului a fost întârziată peste 5 zile. Factorii de risc pentru evoluția nefavorabilă au fost reprezentați de etiologia stafilococică (p 0,001), portajul de *S. aureu* (p 0,003), antecedente de infecție a cateterelor de hemodializă (p 0,0017), infecția concomitentă sau recentă a orificiului de ieșire (p 0,004), manipularea mai frecventă a cateterelor în timpul dializei datorită malfuncției (p 0,05). Evoluția nefavorabilă nu s-a corelat cu etiologia diabetică, vârsta pacienților sau durata de utilizare a cateterului.

3.2 Infecția fistulelor arteriovenoase

Din totalul de 244 de fistule arteriovenoase efectuate pacienților, infecția fistulelor a fost prezentă în 16 cazuri, ceea ce reprezintă 4,91%, valoare peste cea recomandată de DOQI (sub 1%).

La lotul studiat fistulele arteriovenoase au avut un risc de infecție de 5,33 ori mai mic decât cateterile tunelizate (p = 0,0003, RR 5,339; 95% CI 2,395- 11,905) și respectiv de 4,11 ori mai mic față de cateterile nontunelizate (p 0,0001, RR 4,115; 95% CI 2,192-7,724). Supraviețuirea cumulativă a fistulelor arteriovenoase în funcție de riscul infecțios este prezentată în **Figura 18**; anual s-au pierdut în medie 1,8% din fistule din cauza infecțiilor.

Infecția fistulelor s-a produs perioperator la 1,22% și tardiv la 3,68% din pacienți. Infecția fistulelor a fost localizată la 2,86%. Infecția s-a complicat cu ruptura fistulei la 2,45 % dintre pacienți și deces prin șoc hemoragic la 1,63%. Septicemiile au fost diagnosticate la 2,04% din pacienți, având o evoluție nefavorabilă cu deces la 1,05%. Clinic s-au manifestat doar prin sindrom febril. În cazul septicemiilor cu punct de plecare fistula arteriovenoasă hemoculturile au fost efectuate doar în 3 cazuri și agentul etiologic a fost identificat doar într-un caz (*S. aureu*). Tratamentul infecțiilor a constat în administrarea de antibioterapie i.v.(ceftriaxon 1g/zi și gentamicină 80 mg la 2 zile) timp de 21 de zile și excizia chirurgicală a fistulei. O nouă fistulă a fost efectuată în medie după 4 săptămâni la brațul opus.

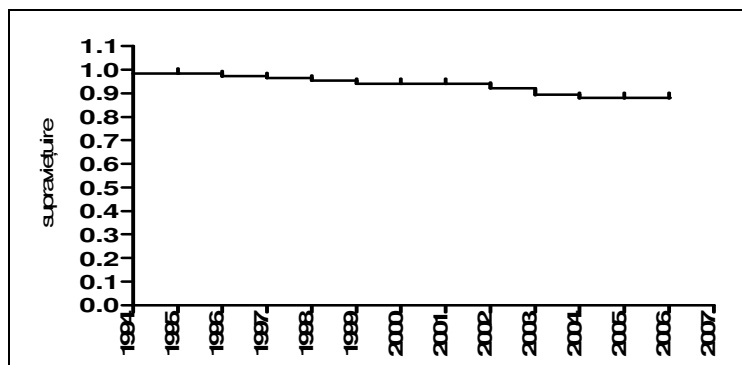


Figura 18. Supraviețuirea fistulelor arteriovenoase din punct de vedere infecțios

4. PORTAJUL CRONIC DE S. AUREU

Portajul nazal a fost determinat la inițierea dializei și ulterior doar în cazul în care pacientul a prezentat infecția căii de abord. Prevalența poate suferi modificări în sensul că, la fel ca în populația generală, portajul de *S. aureu* poate fi intermitent sau permanent. Portajul nazal de *S. aureu* a fost prezent la 70 de pacienți (36,86%) din lotul studiat, în concordanță cu studiile din literatură care au găsit o prevalență de 2 ori mai mare la pacienții hemodializați față de populația generală; aceleași studii arată că 75 % din pacienții hemodializați sunt purtători de *S. aureu* la nivelul tegumentelor. Nu au existat diferențe semnificative între pacienții cu portaj și cei fără portaj de *S. aureu* din punct de vedere al sexului pacienților, al vârstei lor sau al mediului și statutului social. Portajul de *S. aureu* nu a fost mai frecvent la pacienții care au urmat alte tratamente anterioare hemodializei și nici pacienții dializați peritoneal nu au avut un portaj mai mare. Portajul nu a fost mai mare nici la pacienții diabetici, deși sunt studii care arată o prevalență mai mare la acești pacienți. Deși pacienții supraponderali și cei obezi sunt mai frecvent purtători de *S. aureu*, la lotul studiat nu am găsit o diferență între cele două grupe de pacienți din punct de vedere al indicelui de masă corporală. Pacienții purtători de *S. aureu* nu au avut un număr mai mare de catetere sau fistule decât cei fără portaj, dar durata de utilizare a catetereilor a fost mai scurtă la pacienții purtători de *S. aureu* ($60,3 \pm 124$ vs 80 ± 150 zile, $p = 0,04$) datorită infecției. La acești pacienți momentul de puncționare al fistulei arteriovenoase a fost anterior perioadei recomandate de maturare a fistulei de 4-6 săptămâni (între 15 și 27 de zile). Pacienții cu portaj nazal de *S. aureu* au prezentat un număr mai mare de spitalizări pentru infecții legate de calea de abord vascular (81% vs $44,7\%$, $p = 0,0002$), portajul și întreruperea barierei cutanate fiind două condiții care asociate au crescut riscul bacteriemiei mai ales în cazul catetereilor, prin proprietățile *S. aureu* de a coloniza dispozitivele medicale. Numărul pacienților cu episoade de bacteriemie a fost semnificativ crescut la cei purtători de *S. aureu* ($44,7\%$ vs $14,8\%$, $p = 0,002$), *S. aureu* fiind etiologia dominantă. De asemenea la pacienții cu portaj de *S. aureu* a fost mai mare și numărul celor care au prezentat septicemie ($21,3\%$ vs $8,5\%$, $p = 0,01$), metastaze septice (17% vs 7% , $p = 0,007$) și evoluție nefavorabilă cu deces ($33,3\%$ vs $23,7\%$, $p = 0,007$). Pacienții cu portaj de *S. aureu* nu au fost mai anemici decât cei fără portaj ($9,7 \pm 1,3$ vs $9,5 \pm 1,4$ g/dl, p NS), dar ca o consecință a infecțiilor mai multe și mai severe a acestor pacienți un procent mai mare de pacienți au fost tratați cu eritropetină ($72,3\%$ vs $56,3\%$, $p = 0,00002$). Preparatul de fier nu au fost administrate pacienților în timpul episoadelor infecțioase, datorită efectului fierului de a favoriza creșterea microbiană. Eradicarea portajului s-a efectuat doar la pacienții cu cateter tunelizat infectat utilizând rifampicină 600 mg/zi 5 zile/ lună 3 luni, dar rata de reinfecție a fost de 100%. Deoarece eradicarea portajului este dificil, vaccinarea antistafilococică nefiind disponibilă și cu eficiență limitată, la pacienții cu catetere de hemodializă am insistat pe respectarea măsurilor de igienă și purtarea măștilor. Personalul din centrul de hemodializă a prezentat portaj nazal de *S. aureu* în proporție de 20%, fapt ce poate contribui suplimentar la creșterea incidenței infecțiilor cu *S. aureu*.

5. INFECȚIILE VIRALE

La lotul studiat prevalența infecțiilor cu virusurile hepatice B și C este prezentată în **Figura 19**.

După inițierea hemodializei prevalența infecției cu virusul C (28%) este mai mare decât cea a infecției cu virusul B (15,3%), situație inversă comparativ cu inițierea hemodializei.

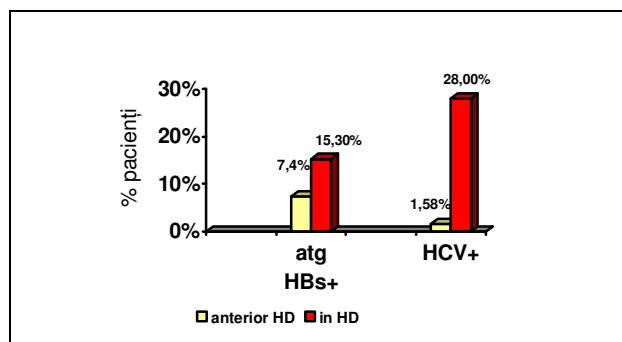


Figura 19. Prevalența infecțiilor cu virusurile hepatice B și C.

5.1. Infecția cu virusul hepatic B

La lotul studiat infecția cu virusul hepatic B corespunde unei prevalențe ridicate (peste 8%), asemănătoare cu cea raportată în România (între 17- 21%). Prevalența infecției cu virusul hepatic B a crescut de la 7,4% înainte de inițierea hemodializei la 15,3% după începerea tratamentului, un rol având administrarea de masă eritrocitară la un număr mare de pacienți datorită fie condiției clinice severe, fie lipsei posibilității de administrare a Eritropoetinei.

Analizând incidența anuală a cazurilor anual se observă că tendința este de scădere, datorită vaccinării antihepatită B începute în 1998 și reducerii riscului de transmisie prin preparate de sânge (**Figura 20**). Pacienții atg HBs pozitivi sunt dializați pe aparate separate, în camere separate, totuși infecția cu VHB nu a putut fi eliminată posibil datorită unei respectări suboptimale a măsurilor generale de prevenție (de exemplu utilizarea sticlucelor multidoză). Durata medie până la infecție după începerea hemodializei este de $1,3 \pm 1,1$ ani, mult mai scurtă decât în cazul infecției cu VHC ceea ce înseamnă că pacienții s-au infectat relativ aproape de inițierea tratamentului prin hemodializă. Tuturor pacienților nou infectați li s-au administrat preparate de sânge. Totuși numărul de transfuzii administrate nu a reprezentat un risc semnificativ pentru infecția cu VHB, lucru explicat prin faptul că majoritatea pacienților atgHBs pozitivi s-au infectat înainte de începerea dializei.

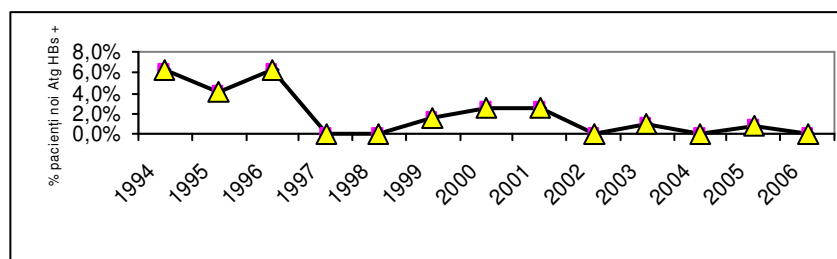


Figura 20. Incidența anuală a atg HBs

Nu au existat diferențe între grupul pacienților HBs pozitivi și cei negativi din punct de vedere al repartției după sex, vârsta la inițierea hemodializei, etiologia bolii renale, sau durata tratamentului prin hemodializă și prevalența infecțiilor virale anterioare inițierii hemodializei. Au existat însă diferențe din punct de vedere al indicelui de masă corporală, în sensul că pacienții infectați cu VHB au avut un indice corporal semnificativ mai mic față de cei neinfecțați ($20,2 \pm 5,4$ vs $24,5 \pm 5$, $p 0,00298$). Călea de abord în hemodializă, anterioară sau curentă nu a reprezentat risc pentru infecția cu VHB.

Forma de infecție cu virusul hepatic B a fost acută în două cazuri, restul fiind forme cronice. Pacienții cu forme acute au prezentat evoluție favorabilă, cu seroconversie după o medie de 22 de luni. Din cei 17 pacienți doar 4 au prezentat hepatită cronică activă, 3 fiind pozitivi pentru antigenul Hbe. 2 pacienți au evoluat spre ciroză hepatică (ambii devenind infectați după inițierea hemodializei) și au avut o durată a tratamentului prin hemodializă de 6 și respectiv 9 ani. Ei au decedat prin cauze nelegate de boala hepatică (AVC, respectiv suicid). 4 dintre pacienții cu atg HBs pozitiv au prezentat și infecție cu virusul hepatic C contractată după începerea dializei. Infecția cu virusul hepatic C poate scădea activitatea virusului hepatic B. Viremia DNA HBV a fost efectuată într-un singur caz și valoarea a fost de 1 500 000 copii/ml, biopsia hepatică indicând leziuni de hepatită cronică activă severă dar pacientul a refuzat terapia antivirală.

Valorile medii ale aminotransferazelor au fost semnificativ mai mari la pacienții atg HBs pozitivi decât la cei atg HBs negativi ($GPT 42,6 \pm 33$ vs $21,2 \pm 10$ UI/l, $p 0,049$), existând o relație directă dintre portajul de atg HBs și nivelul transaminazelor. Studiile au arătat însă că valorile normale pentru populația uremică sunt mai mici decât la populația generală și s-a sugerat că valoarea maximă admisă ca normală pentru pacienții hemodializați să fie de 20 UI/l. De aceea valorile doar ușor mai mari ale aminotransferazelor la pacienții atg HBs pozitivi din lotul de studiu față de valorile normale ale laboratorului (35 UI/l) pot semnifica o creștere mai mare de 1,5 ori și deci un indicator de activitate al bolii hepatice.

Hepatomegalia, semnele de HTP și ascita nu au fost mai frecvente la pacienții infectați cu virusul hepatic B, față de pacienții neinfecțați, explicabil prin faptul că o parte dintre pacienții neinfecțați cu virusul hepatic B sunt infectați cu virusul hepatic C. A existat o corelație între valorile transaminazelor și hepatomegalie, 68% dintre pacienții cu hepatomegalie au prezentat transaminaze crescute, față de 12% care nu au avut hepatomegalie și au prezentat transaminaze crescute. În grupa pacienților atg HBs pozitivi, valorile medii ale hemoglobinei au fost puțin mai mari decât la lotul de pacienți neinfecțați ($9,68 \pm 1,57$ vs $9,57 \pm 1,43$ g/dl, p NS), deși au existat un număr mai mic de pacienți tratați cu eritropoietină (58,72% vs 74,6 %, $p 0,03$). Această observație este în concordanță cu studiile care au arătat că nivelul eritropoietinei endogene este mai mare la pacienții infectați cu VHB iar răspunsul la eritropoietina exogenă este comparabil cu pacienții neinfecțați la doze mai mici. Preparatele de fier au fost administrate la un număr mai mic de pacienți (34,7% vs 47,55%, $p 0,0145$) respectiv la cei care s-a putut doza feritina (cu rezerva că feritina serică nu este un marker bun pentru conținutul hepatic de fier pentru că poate fi eliberată din depozitele hepatice în cazul activării bolii hepatice).

Numărul pacienților HBs pozitivi decedați a fost de 5,88%. Deși este cunoscut că riscul de deces prin complicații ale infecției virale este mare, niciunul dintre decesele pacienților nu s-a datorat cirozei hepatice sau carcinomului hepatocelular, posibil pentru că aceste complicații sunt tardive și timpul necesar pentru apariția lor depășește speranța de viață a pacienților hemodializați. **Durata până la deces a pacienților atg HBs pozitivi** a fost de $5,6 \pm 2,4$ ani, iar cauzele de deces nu au fost diferite de ale pacienților HBs negativi. Supraviețuirea pacienților cu atg HBs pozitiv a fost mai bună comparativ cu cei cu atg HBs negativi (care includ și pacienții HCV pozitivi) ($p 0,0343$) (**Figura 21**). Pacienții HBs pozitivi au avut mediana de 50 de ani (vs 46 pentru cei HBs negativi, $R 1,087$, 95%CI 0,5027-1,671; $HR 0,4888$, 95% CI 0,2520- 0,9483).

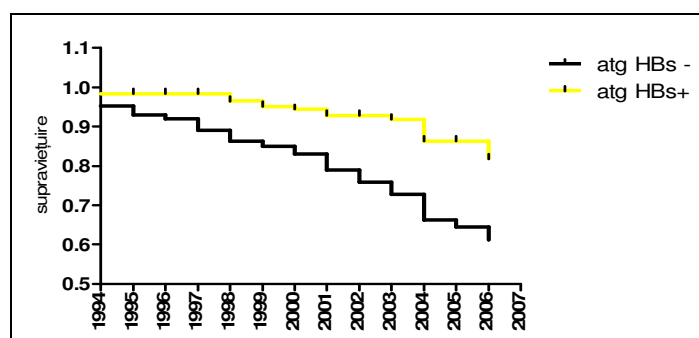


Figura 21. Supraviețuirea pacienților atgHBs + și atgHBs-

5.2. Infecția cu virusul hepatic C

A fost prezentă la 53 de pacienți din lotul studiat, ceea ce reprezintă o prevalență de 28%. 94,33% dintre pacienți au contractat infecția după inițierea hemodializei. Prevalența medie a infecției cu VHC raportată de EDTA-ERA a fost de 17,7%, dar cu variație geografică importantă, fiind cea mai mare în țările Europei de Est și cele mediteraneene. Incidența medie anuală a fost de 1,7% cu aceeași distribuție geografică. S-a evidențiat o tendință de scădere a prevalenței și incidenței hepatitei C în centrele de hemodializă din unele țări (Belgia, Franța, Italia, Suedia, Ungaria, UK, Spania), dar în altele, prevalența și incidența infecției cu VHC continuă să rămână ridicată. Este și cazul României în care a fost raportată o prevalență de până la 70%, cu o incidență anuală de până la 25%, aparent fără tendința de scădere, deși riscul de transmitere prin transfuzii de sânge a fost mult diminuat prin utilizarea eritropoietinei și verificarea mai sensibilă a donatorilor de sânge la centrele de transfuzii. Aceasta indică o transmitere nosocomială ca mecanism principal de răspândire a infecției, lucru de așteptat în condițiile creșterii rapide a numărului de pacienți tratați prin hemodializă și deci a aglomerării centrelor de hemodializă. Incidența anuală în centrul de hemodializă este prezentată în **Figura 22**.

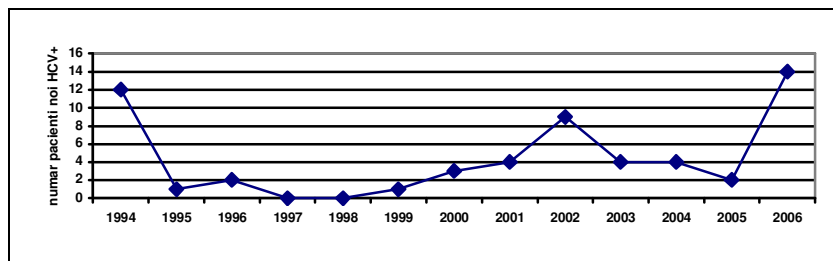


Figura 22. Incidența anuală a infecției cu virusul hepatic C

Se observă două vârfuri ale incidenței infecției cu virusul hepatic C, unul în anul 1995 și celălalt în 2006. În primul caz numărul mare de pacienți HCV pozitivi este rezultatul numărului mare de transfuzii pe care le-au primit acești pacienți la inițierea hemodializei (în aceea perioadă eritropoetina nefiind disponibilă) dar și transmiterii nosocomiale mai puțin cunoscută la acel moment, ceea ce a făcut ca și măsurile de prevenție să fie mai puțin aplicate. Vechimea medie pentru pacienții dializați preluați în 1995 de la alte centre a fost de $6,5 \pm 4,4$ ani (între 2-13 ani). În anul 2006 incidența mare a infecției cu VHC este datorată mai probabil transmiterii nosocomiale, în condițiile aglomerării centrului prin creșterea numărului de pacienți nou tratați și a vechimii pacienților deja aflați în hemodializă și mai puțin administrării de preparate de sânge.

Numărul de unități de masă eritrocitară administrat pacienților s-a corelat cu riscul de infecție cu VHC ($3,4 \pm 3,3$ vs $5,6 \pm 13,4$, p 0,00234). Nu au fost diferențe între numărul pacienților tratați cu eritropoetină și fier la cele două grupe de pacienți iar hemoglobina medie a fost comparabilă ($9,8 \pm 1,5$ vs $9,46 \pm 1,8$ g/dl, p NS).

Incidența infecției cu VHC în funcție de vechimea dializei este prezentată în **Figura 23**. Vechimea medie a pacienților HCV pozitivi a fost de $8,9 \pm 5,5$ ani, în concordanță cu studiile din literatură care arată că prevalența infecției HCV crește cu durata tratamentului prin hemodializă (până la 80 % dintre pacienți sunt infectați după 20 de ani de hemodializă conform unor studii).

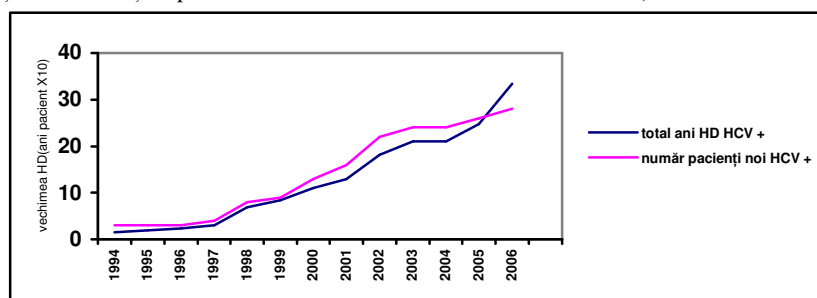


Figura 23. Incidența infecției cu virusul hepatic C în funcție de vechimea dializei

Prevalența pacienților infectați cu VHC este mai mare pentru pacienții care se întorc în hemodializă din transplant renal ($13,2\%$ vs $0,7\%$, p 0,0006) față de cei care ajung în hemodializă prin conversie din dializă peritoneală, fapt datorat transfuziilor anterioare, transmiterii nosocomiale sau prin intermediul grefei.

Ponderea nefropatiilor glomerulare a fost mai mare explicată și prin faptul că infecția cu HCV poate duce la diferite forme de afectare glomerulară. Niciunul dintre pacienții diabetici nu a prezentat infecție cu VHC, deși unele studii (DOPPS) au arătat că pacienții diabetici au o prevalență mai mare a infecției cu HCV. Nu au existat diferențe între grupa de pacienți infectați cu VHC și cei neinfecțiați din punct de vedere al căii de abord pentru hemodializă, riscul pacienților de a dobândi infecția cu VHC crescând cu durata hemodializei, prin transmitere nosocomială și nu prin manipularea căii de abord cum se întâmplă în cazul infecțiilor bacteriene. La lotul studiat **vechimea medie în hemodializă** a pacienților HCV pozitivi a fost de $8,9 \pm 5,5$ ani față de numai $4,4 \pm 2,8$ ani la cei negativi (p 0,005). Numărul spitalizărilor a fost mai mare la pacienții HCV pozitivi, dar nu pe seama infecțiilor care nu au fost mai frecvente, ci datorită problemelor legate de boala hepatică și datorită faptului că pacienții HCV pozitivi având o vechime mai mare în hemodializă au prezentat mai multe probleme legate mai ales de patologia osoasă (8 din cei 9 pacienți paratiroidectomizați au fost pacienți HCV pozitivi, cu durata dializei peste 7 ani).

La lotul studiat au fost 2 cazuri de hepatită acută cu icter, restul fiind infecții cronice. Un procent mic dintre pacienți au dezvoltat ciroză hepatică (2 pacienți), dar ambii pacienți (cu o vechime în dializă de 10 și respectiv 13 ani) au fost infectați anterior hemodializei; niciunul nu a decedat în urma complicațiilor bolii hepatice. Este posibil ca numărul cirozelor hepatice să fie subestimat clinicobiologic, deoarece s-a demonstrat că gravitatea bolii hepatice se poate stabili cu certitudine doar prin biopsie hepatică. Hepatomegalia a fost prezentă la 41,5% dintre pacienții HCV pozitivi, hipertensiunea portală la 28,3% iar ascita la 7,5%. Din cei 53 de pacienți infectați HCV pozitivi 64,5% au prezentat intermitent valori crescute ale **aminotransferazelor**. Comparativ cu cei neinfecțiați, pacienții HCV pozitivi au prezentat un nivel mediu al transaminazelor mai mari decât cei neinfecțiați (GPT $30,3 \pm 18,6$ vs $22,6 \pm 15,6$ UI/l, p 0,000345), creșterea aminotransferazelor fiind un indicator bun de infecție fără însă să existe corelație cu severitatea afectării hepatice. Aminotransferazele au fost doar ușor crescute peste limitele normale (în concordanță cu observațiile din literatură care au arătat valori mai mici ale aminotransferazelor la pacienții hemodializați comparativ cu populația non uremică. 31,5% dintre pacienții HCV pozitivi care au avut hepatomegalie au prezentat și aminotransferaze crescute, în timp ce 16% dintre pacienții fără hepatomegalie au prezentat aminotransferaze crescute .

Viremia a fost determinată la un număr de 5 pacienți, candidați pentru transplant renal, care prezentau valori normale ale transaminazelor, valorile viremiei fiind de peste 1 500 000 copii/ml, deci o încărcătură virală mare. Biopsia hepatică a fost efectuată la un singur pacient cu transaminaze crescute, arătând leziuni de hepatită activă (scor Knodell 6). Tratamentul acestor pacienți a fost efectuat cu interferon pegilat alfa-2a în doză de 135 μ săptămânal și a fost terminat doar la 1 pacient, la ceilalți 3 terapia a fost întreruptă (după aproximativ 4 luni) datorită efectelor secundare (pancitopenie la 2 pacienți, depresie severă la 1 pacient) sau întreruperii hemodializei prin transplant renal (1 pacient). Din cei 4 pacienți care nu au putut completa tratamentul 2 au prezentat un răspuns virusologic precoce.Ei fost transplantați și după o evoluție medie de 2,5 ani cu transplant renal au o evoluție favorabilă. Pacientul care a completat tratamentul a prezentat răspuns virusologic precoce și susținut.

Durata medie până la deces a pacienților HCV pozitivi a fost de $7,8 \pm 3,6$ ani, față de numai $2,7 \pm 2,4$ ani la cei negativi, semnificând că pacienții HCV pozitivi au o vechime mai mare a dializei (p 0,0002). Nu au existat diferențe referitoare la cauzele de deces între pacienții HCV pozitivi și cei negativi cu excepția frecvenței mai mari a accidentelor vasculare cerebrale ($31,6\%$ vs $23,5\%$, p 0,004). **Supraviețuirea pacienților HCV pozitivi** la lotul studiat (**Figura 24**) nu a fost diferită de cea a pacienților neinfecțiați, niciunul dintre pacienți infectați nu a decedat prin complicații legate de boala hepatică (p 0,6963, HR 0,9267 95% CI 0,6321-1,358). Cei 2 pacienți (3,77%) din lot care au prezentat ciroză hepatică, au fost infectați anterior dializei, posibil prin preparate de sânge și au o vechime medie a dializei de 10 și respectiv 13 ani, ultimul având nefropatie glomerulară asociată infecției cu VHC și care a urmat tratament antiviral anterior dializei, fără răspuns.

Deoarece progresia spre ciroză este silențioasă până în stadii avansate hepatică, pacienții având valori normale ale aminotransferazelor, ciroza hepatică poate rămâne nediagnosticată dacă nu se efectuează biopsie hepatică. La lotul de studiu ea a fost efectuată doar la 1 pacient aflat pe lista de așteptare pentru transplant renal.

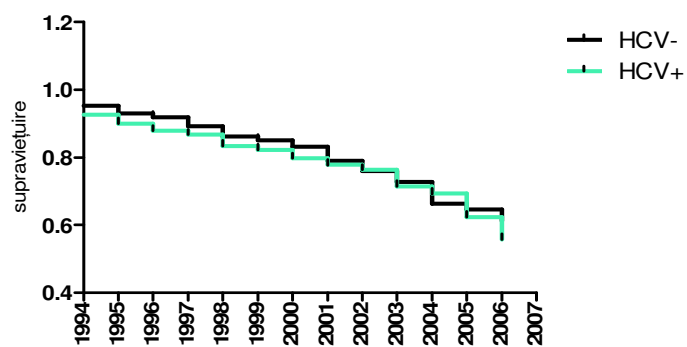


Figura 24. Curbele de supraviețuire a pacienților HCV + și HCV-

CONCLUZII

I. Caracteristicile lotului studiat

1. Numărul pacienților în program de hemodializă cronică în perioada 1994-2006 a crescut de aproximativ 9 ori, proporția de pacienți diabetici a înregistrat o creștere de 3 ori în ultimii 10 ani (de la 2,63% la 9%). Pacienții diabetici, cei convertiți din dializă peritoneală (mai vârstnici și cu afectare vasculară severă) și cei cu indice de masă corporală peste 25 (34,4%) au prezentat cele mai mari dificultăți în efectuarea fistulelor arteriovenoase, fapt reflectat prin numărul semnificativ mai mare al cateterelor tunelizate prezente la acești pacienți.
2. Datorită prezentării la specialistul nefrolog în stadii tardive ale IRC procentul de pacienți care au început hemodializa pe fistulă arteriovenoasă a fost de numai 18%. Cateterile au reprezentat principalul abord la inițierea hemodializei (82%). Localizarea cateterelor nontunelizate a fost predominant subclaviculară iar timpul de menținere al cateterelor nontunelizate a fost lung (în medie de 80 ± 114 zile, cu o mediană de 43 de zile).
3. Fistula arteriovenoasă a fost folosită drept cale de abord curentă la 85,2%, dar numărul pacienților hemodializați pe fistulă a scăzut de la 98% în 1994 la sub 70% în 2006, paralel cu creșterea numărului de catetere tunelizate folosite ca abord definitiv. Cateterile tunelizate au fost folosite în proporție de 10,58 %, dar numărul pacienților care folosesc acest tip de abord a crescut de 4 ori în ultimii 4 ani, explicând creșterea frecvenței și gravității infecțiilor plecate de la abordul vascular.
4. Cauza principală de deces indiferent de vârsta de la inițierea hemodializei a fost cea cardiovasculară (54,7%), locul al doilea fiind reprezentat de infecții (26%), iar locul al treilea de neoplazii (9,4%). Riscul de deces de cauză cardiovasculară a fost de 1,57 ori mai mare față de cel de cauză infecțioasă.
5. La pacienții decedați numărul cateterelor folosite drept cale de abord curentă a fost semnificativ mai mare, diferența fiind frapantă pentru cateterile tunelizate. Dintre pacienții decedați, 20,8% au utilizat catetere tunelizate drept cale de abord definitivă înaintea decesului.

II. Spitalizările pentru infecții

1. 49,2% dintre pacienți au fost spitalizați pentru cel puțin un episod infecțios, spitalizările pentru infecții reprezentând 38,4% din totalul internărilor.
2. Spitalizările pentru infecțiile abordului vascular au reprezentat 48,5% din totalul internărilor de cauză infecțioasă.
3. Septicemiile au fost prezente la 11,6% din totalul pacienților, responsabile de 23,9% din internările de cauză infecțioasă și de decesul a 7,4% dintre pacienți. Ele au avut ca punct de plecare cateterile de hemodializă la 5,82% dintre pacienți și fistula arteriovenoasă la 1,5%. Deși cateterile au reprezentat doar 14% din accesul vascular, infecțiile cateterelor au reprezentat 78,43% din totalul internărilor pentru infecțiile abordului vascular.
4. Metastazele septice au fost prezente la 9,5% dintre pacienți și au avut localizare predominant pulmonară, urmată de localizarea articulară și vertebrală. Nu s-a evidențiat endocardită la niciunul dintre pacienți.
5. Principalul agent etiologic al infecțiilor legate de abordul vascular a fost *S. aureu*, toate cazurile de deces fiind datorate exclusiv acestuia, dar în cazul cateterelor tunelizate au existat bacteriemii cu germeni gram negativi (*Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella*), care au avut evoluție favorabilă.
6. Spitalizările pentru infecțiile nelegate de calea de abord vascular nu a înregistrat creștere pe perioada studiului iar mortalitatea acestor infecții a fost mică (2,11%).
7. Tuberculoza a avut o prevalență de 3,7% și toate cazurile au apărut în primii 2 ani de la inițierea hemodializei. Cele mai frecvente manifestări clinice au fost febra, scădere ponderală și hemoptizia. Localizarea a fost pulmonară (72%), articulară (14%) și peritoneală (14%). Evoluția tuturor pacienților a fost favorabilă.

III. Infecțiile căii de abord

1. Dacă infecțiile nelegate de calea de abord vascular nu au avut un impact deosebit asupra mortalității pacienților din lotul de studiu, septicemiile plecate de la abordul vascular au avut o mortalitate mare (7,4%), frecvența și gravitatea infecțiilor a fost diferită depinzând de tipul căii de abord vascular. Cel mai mic risc infecțios l-a avut fistula arteriovenoasă.
2. Pe lângă riscul infecțios cel mai redus, supraviețuirea pacienților a fost mai mare dacă hemodializa a fost inițiată pe fistulă.

IV. Portajul nazal de *S. aureu*

1. Numărul episoadelor de bacteriemie a fost mai mare la pacienții cu portaj indiferent de calea de abord utilizată.
2. Pacienții cu portaj de *S. aureu* nu au avut un număr mai mare de catetere de hemodializă dar durata liberă până la infecție a fost mai mică (60,3 vs 80 zile, $p = 0,04$), la acești pacienți. Puncția fistulei s-a efectuat mai repede decât perioada clasică de maturare (între 15-27 de zile).

V. Infecțiile cu virusurile hepatice B și C

1. Numărul pacienților incluși în programul de hemodializă cronică a crescut ceea ce a avut drept consecință creșterea aglomerării în centrul de dializă, lucru important pentru transmisia nosocomială a infecțiilor cu virusurile hepatice B și C.
2. Prevalența infecției cu virusul hepatic B s-a menținut ridicată, dar incidența anuală a cunoscut o scădere după anul 1999 când s-a efectuat constant vaccinarea antihepatită B. Doar 1.05% dintre pacienți cu antigen Hbs au evoluat spre ciroză hepatică, dar niciunul dintre pacienți nu a decedat din cauza cirozei hepatice sau a carcinomului hepatocelular.
3. Prevalența infecției cu virusul hepatic C a fost de 28%, cu o incidență anuală de 25% aparent fără tendință de scădere. Riscul de infecție cu virusul hepatic C s-a corelat cu numărul de unități de masă eritrocitară primite, vechimea în dializă, gradul de aglomerare al centrului și metoda anterioară de substituție a funcției renale prin transplant renal.

Numărul infecțiilor pacienților hemodializați este în creștere mai ales pe seama creșterii utilizării cateterelor, ca formă de acces temporar sau definitiv. Dacă pentru eliminarea cateterelor temporare soluția ar fi efectuarea din timp a fistulei arteriovenoase conform recomandărilor DOQI ("fistula first") printr-o mai eficientă monitorizare a pacienților cu insuficiență renală cronică de către nefrolog, eliminarea cateterelor tunelizate va fi probabil imposibilă în condițiile creșterii numărului de pacienți diabetici și vârstnici acceptați în programul de hemodializă. Șansa supraviețuirii acestor pacienți implică riscul de infecție potențial severă și deces având ca punct de plecare "calea vieții". Infecțiile cu virusurile hepatice B și C sunt importante pentru un viitor transplant renal, dar pe măsură ce supraviețuirea prin hemodializă va crește ele pot influența semnificativ mortalitatea. Deoarece tratamentul lor este dificil și cu eficiență încă redusă, respectarea măsurilor generale de prevenție a infecțiilor este de importanță majoră pentru viitor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abbott KG, Agodoa LY. Hospitalization for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the US. *Nephron*, 2002;**91**:203-209
2. Abdel-Hamid M, El Daly M, El Kafrawy S et al. Comparison of second and third-generation enzyme immunoassays for detecting antibodies to hepatitis C virus. *J Clin Microbiol*, 2002;**40**:1656-1659
3. Abid Q, Price D, Stewart MJ, Kendhall S. Septic pulmonary emboli caused by a hemodialysis catheter. *Asian Cardiovasc Thoracic Ann*, 2002;**10**(3):251-3
5. Agliata S, Airolti G, Baroni A et al. Dialysis solution. *Minerva Urol Nefrol*, 1990;**42**(1):39-42
6. Akizawa T, Shishido K, Koshikawa S. The effects and pharmacokinetics of rhG-CSF in patients with renal failure. *Artif Organs*, 1995;**19**(12):1251-7
8. Albers A et al. Infection of dialysis access. *Ren Replac Ther*, 1996;**3**:208-17
10. Allon M, Radeva M, Bailey J, Beddhu S et al. The spectrum of infection-related morbidity in hospitalized haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2005; **20**(6):1180-1186
12. Altıparmak MR, Pamuk ON, Pamuk Ge et al. Is isoniazid ototoxic in patients undergoing hemodialysis? *Nephron*, 2002;**92**:478-480
13. Alvarez-Lara MA, Carracedo J, Ramirez R et al. The imbalance in the ratio of Th1 and Th2 helper lymphocytes in uremia is mediated by an increased apoptosis of Th1 subset. *Nephrol Dial Transplant*, 2004;**19**:3084-3090
14. Al-Wakeel J, Malik Gh, Mokay AS et al. Liver disease in dialysis patients with antibodies to hepatic C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1996;**11**:2265-2268
16. Ando M, Shibuya A, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K. Reduced expression of toll-like receptors 4 contributes to impaired cytokines response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int*, 2006;**70**(2):358-362.
17. Andrikos E, Buonocristian E, D'Intimo V. Effect of daily hemodialysis on monocyte apoptosis. *Blood Purif*, 2005;**23**:79-82
19. Anttonen JA et al. Adequate seroresponse to influenza vaccination in dialysis patients. *Nephron*, 2000;**86**:56-61
21. Ardolino MJ et al. Dialyzer reuse. *Nephrol Dial Transplant*, 1993;**22**:652-656
22. Arnaout MA, Hakim RM, Todd Rf, Dana N, Colten HR. Increased expression of an adhesion-promoting surface glycoprotein in the granulocytopenia of hemodialysis. *N Engl J Med*, 1985;**312**:457-462
24. Ayus JC. Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol*, 1998;**9**:1314-1317
25. Bacteremia associated with reuse of disposable hollowfilter hemodialyzers. *MMWR*, 1986;**35**:417-8
27. Balke N, Holtkamp U, Horl WH, Tschesche H. Inhibition of degranulation of human polymorphonuclear leukocytes by complement factor D. *FEBS Lett*, 1995;**371**:300-302
31. Beck-Sange CM, Jarvis R, Bland LA et al. outbreak of gram-negative bacteraemia and pyrogenic reactions in a hemodialysis center. *Am J Nephrol*, 1980;**10**:397-403
36. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard Dc et al. Relationship of dialysis membrane and cause specific mortality. *Am J Kid Dis*, 1999;**33**:1-10
39. Boelaert JR, Van Landuyt HW, De Baere YA et al. Staphylococcus aureus infections in hemodialysis patients: pathophysiology and use of nasal mupirocin for prevention. *J Chemother*, 1995;**7**(suppl 3):49-53
40. Boelaert JR, Van Roost GF, Vergauwe PL, Verbanck JJ, De Vroey C, Segaeert MF. The role of desferrioxamine in dialysis-associated mucormycosis: report of three cases and review of the literature. *Clin Nephrol*, 1988;**29**: 261-266
41. Bohler J, Schollmeyer P, Dressel B, Dobos G, Horl WH. Reduction of granulocyte activation during hemodialysis with regional citrate anticoagulation: Dissociation of complement activation and neutropenia from neutrophil degranulation. *J Am Soc Nephrol*, 1996;**7**:234-241
42. Bolan G, Reingold AL, Carson LA et al. Infections with *M. chelonae* in patients receiving dialysis and using processed hemodialyzers. *J Inf Dis*, 1985;**152**:1013-1019
43. Bommer J, Vergetis W, Andrassy K. Elimination of Staphylococcus aureus in hemodialysis patients. *ASAIO J*, 1995;**41**(1):127-31
44. Bos JC, Grooteman MPC, van Houte AJ, Schoorl M, van Limbeck J, Nube MJ. Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: A comparison between citrate and heparin dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1997;**12**:1387-1393
45. Briggs WA, Pedersen MM, Mahajan SK, Sillix DH, Prasad AS, McDonald FD. Lymphocyte and granulocyte function in zinc-treated and zinc-deficient hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1982;**21**:827-832
46. Brodersen HP, Holtkamp W, Larbig D et al. Zinc supplementation and hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients: a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant*, 1995;**10**:1780-1783
48. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, Schwarcz R. Interferon and ribavirin therapy in dialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**:1729-1735
50. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1996;**7**:978-982
51. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*, 2003;**63**:2222-2229
52. Butterly DW, Schwab SJ. Catheter access for hemodialysis: an overview. *Semin Dial*, 2001;**14**:411-415
53. Caglar K, Peng Y, Pupim LB et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int*, 2002;**62**:1408-1416
54. Cala S, Mazuran R, Kordie D. Negative effects in uremia and cuprophane dialysis on natural killer cells. *Nephrol Dial Transplant* 1990;**5**:437-440
57. Campo N, Brizzolara R, Sinelli N et al. TT virus infections in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2000;**15**(11):1823-6
58. Canaud B, Leray-Moragues H, Garrigues V, Mion C : Permanent twin catheter a vascular option of choice for hemodialysis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1998;**13**(Suppl 7): 82-88
59. Canaud B, Kessler M, Pedrini MT et al. European Practice Guidelines-Guidelines VI.4.1. *Nephrol Dial Transplant*, 2002;**17**(suppl 7):76
60. Cantinieux B, Boelaert J, Hariga C, Fondu P. Impaired neutrophil defense against *Yersinia enterocolitica* in patients with iron overload who are undergoing dialysis. *J Lab Clin Med*, 1998;**111**:524-528
61. Capdevila I et al. Successful treatment of cuffed catheter related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant*, 1997;**8**:231-4
62. Cappelli G, Ballestri M, Perrone S et al. Biofilms invade nephrology: effects in hemodialysis. *Blood Purif*, 2000;**18**:224-230

63. Cappelli G, Tetta C, Canaud B. Is biofilm a cause of silent chronic inflammation in hemodialysis patients? A fascinating working hypothesis. *Nephrol Dial Transplant*, 2002;**17**(12):2065-2070
65. Carson LA, Bland LA, Cusik LB et al. Prevalence of tuberculous mycobacteria in water supplies of a hemodialysis center. *Appl Environ Microbiol*, 1988;**54**(12):3122-3125
66. Castaneda V, de Francisco O, Pineira ALM, Rodrigo E, Arias M. Clinical suspect about vertebral osteomyelitis back pain in patients on hemodialysis with catheter related infection. *Nefrologia*, 2004;**24**(6):583-88
68. CDC: Hepatitis B virus Recommendations of the Immunization Practice Advisory Committee. *MMWR*, 1991;**22**(RR-13);1-19
69. Cendorglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, et al: Apoptosis of leukocytes: basic concepts and implications in uremia. *Kidney Int*, 2001;**59**(Suppl 78):S197-205
72. Centers for Disease Control and Prevention: National Surveillance of Dialysis associated diseases 2002. *MMWR* July 29, 2005;**54**(RR-8):1-44
73. Centers of Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR*, 2001;**50** (RR-5):1-43
74. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: A longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology*, 1993;**17**:5-8
75. Chang PC, Schrandt van der Meer AM, van Dorp WT, van Leer E. Intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non responding hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1996;**11**:191-193
76. Chatenoud L, Dugas B, Beaurain G et al. Presence of preactivated T cells in hemodialysed patients: their possible role in altered immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986;**83**:7457-61
77. Chatzinickolau I, Finkel K, Hanna H et al. Antibiotic-coated hemodialysis catheter for the prevention of vascular catheter-related infections: A prospective, randomized study. *Am J Med*, 2003;**115**:352-357
79. Chenoweth DE, Cheung AK, Henderson LW. Anaphylatoxin formation during hemodialysis: effects of different membranes. *Kidney Int*, 1983;**24**:764-769
80. Chenoweth DE, Cheung AK, Ward DM, Henderson LW. Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Comparison of new and re-used dialysers. *Kidney Int*, 1983;**24**:770-774
81. Chenoweth DE. Complement activation produced by biomaterials. *Artif Organs*, 1988;**12**:508-510
82. Cheung AK, Parker CJ, Janatova J, Brynda E. Modulation of complement activation on hemodialysis membranes by immobilized heparin. *JASN*, 1992;**2**:1328-1337
84. Cohen G, Rudnicki M, Horl WH: Uremic toxins modulate spontaneous apoptotic cell death and essential functions of neutrophils. *Kidney Int*, 2001;**59**(suppl78):S48-S52
85. Collart FE, Dratwa M, Wittek M, Wens R: Effect of recombinant human erythropoietin on T lymphocyte subsets in hemodialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1990;**36**: M219-223
89. Craddock PR, Hammerschmidt De. Complement mediated granulocyte activation and down-regulation during hemodialysis. *ASAIO J*, 1984;**7**:50-56
90. Cruzado JV, Cassanova-Taltavull T, Torra SJ et al. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by RNA clearance. *Am J Transplant* 2003;**3**:357-360
92. Dammin GJ, Couch NP, Murray JE. Prolonged skin survival of skin homografts in uraemic patients. *Ann N Y Acad Sci*, 1957;**64**:967-976
94. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kid Dis*, 2003;**42**(6):1184-92
95. David S, Tetta C, Camussi G et al. Adherence of human monocytes to hemodialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1993;**8**(11):1223-1227
98. De Ore PB. Fistula first: managing vascular access. Vascular access management. *Program and abstracts of the American Society of Nephrology*. Renal Week 2005 November 8-13, Philadelphia, Pennsylvania
99. Degos F, Pol S, Chaix ML et al. The tolerance and efficacy of interferon alfa therapy in hemodialysis patients with HCV infection: a multicenter prospective study *Nephrol Dial transplant* 2001;**16**:1017-1023
100. Delafuente JC. Nutrients and immune responses. *Rheum Dis Clin North Am*, 1991;**17**:203-212
101. Descamps-Latscha B, Chatenoud L. T cells and B cells in chronic renal failure. *Semin Nephrol*, 1996;**16**:183-191
102. Descamps-Latscha B, herbelin A, Nguyen AT, Zingraff, Jungers P, Chatenoud L. The immune system dysregulation in uraemia. *Semin Nephrol*, 1994;**14**:253-260
106. Drachman R, Isacson M, Rudensky B, Drukker A. Vaccination against hepatitis B in children and adolescent patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1989;**4**:372-374
108. Dryden MS, Samson A, Ludlam HA, Wing AJ, Philips I. Infective complications associated with the use of Quinton Permcath for long-term vascular access in hemodialysis. *J Hosp Infect*, 1991;**19**:257-262
110. Eifff CV, Heilmann C, Peters G. New aspects in the molecular basis of polymer-associated infections due to staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999;**18**:843-846
111. Eleftheriadis T., Tsiaga P., Antoniasdi G The value of antilipoarabinomannan antibody detection in the diagnosis of latent tuberculosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005;**46**:706-712
112. Elliot TS, Moss HA, Tebbs DE et al. Novel approach to investigate a source of microbial contamination of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1997;**16**(3):210-3
115. European Best Practice Guidelines. *Nephrol Dial Transplant*, 2002;**17**:73
116. Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F. Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant*, 1997;**12**:1204-1211
117. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V. Meta-analysis : interferon for the treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;**18**:1071-1081
118. Fabrizi F, Lunghi G, Bacchini G et al Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients: A seroepidemiological study. *Nephrol Dial Transplant*, 1997;**12**(10):133-6
119. Fabrizi F, Lunghi G, Finnazzi S et al. Dynamics of HBV viral load in patients on maintenance dialysis : a prospective study. Abstract EDTA-ERA 2001, Vienna, June 24-27, 2001
120. Fabrizi F, Mangano S, Alongi G et al. Influence of hepatitis B viremia upon serum aminotransferase activity in hemodialysis populations. *Int J Artif Organs*, 2003;**26**(12): 1048-1055

121. Fabrizio F, Locatelli F. Combination of interferon alfa and ribavirin in the treatment of hepatitis C: implications for the clinical nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 1999;**14**:2079-2081
122. Fabrizio F, Martin P. A new single-dose hepatitis B vaccine versus a conventional vaccine in patients with end-stage renal disease. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 2006;**2**:356-357
124. Fams X, Fernandez-Lama P, Costa J et al. Hepatitis G virus infection in a hemodialysis unit: prevalence and clinical implication. *Nephrol Dial Transplant*, 1997;**12**:956-960
126. Fehr T, Ambuhl PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 2004;**19**:1049-1053
127. Fehr T, Riehle HM, Nigg L et al. Evaluation of hepatitis B and hepatitis C virus-infected renal allograft recipients with liver biopsy and non-invasive parameters. *Am J Kidney Dis*, 2003;**42**:193-201
129. Fernandez E, Betrin MA, Gomez R, Montolin J. Response to the hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 1996;**11**:1559-63
131. Fernandez-Fresnedo G, Ramos MA, Gonzales-Pardo MC, de Francisco ALM, Lopez-Hoyos M, Arias M. B lymphopenia in uraemia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant*, 2000;**15**:502-510
133. Fing J. Staphylococcus aureus, the bane of hemodialysis: New strategies for prevention and eradication. *J Am Soc Nephrol*, 2005;**13**:899-902
134. Fleischmann EH, Kruppenbacher J, Bock HL, Weber M. Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2002;**17**:1825-1828
136. Foley RN, Guo H, Synder JJ, et al: Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. *J Am Soc Nephrol*, 2004;**15**:1038-1045
137. Fong IW, Capellan JM, Simbul M, Angel J. Infection of arteriovenous fistulas created for chronic hemodialysis. *Scand J Infect Dis*, 1993;**25**:215-221
140. Freeman GJ, Boussiotis VA, Anumanthan A. B7-1 and B7-2 do not deliver identical co-stimulatory signals, since B7-2 but not B7-1 preferentially costimulates the initial production of IL-4. *Immunity*, 1995;**2**:523-532
141. Freudiger H, Sitavanc R. Reverse seroconversion of hepatitis B in a hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;**19**:238-41
145. Galli P, Rovidati S, Chiaranitini L, Campus G, Canestrani F, Buoncrisiani U. Bioreactivity and biocompatibility of a vitamine E modified multi-layer hemodialysis filter. *Kidney Int*, 1998;**54**:580-589
146. Garcia Leoni ME, Martin Scapa C, Rodeno P, Valderrabano F, Moreno S, Bouza E. High incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1990;**9**(4):283-5
147. Gartner B, Raul H, Neutzling A et al. High prevalence of hepatitis G virus infection in dialysis staff. *Nephrol Dial Transplant*, 1999;**14**:406-408
148. Gascon A, Orfao A, Lerma JL et al. Antigen phenotype and cytotoxicity activity of natural killer cells in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;**27**(3):373-9
149. Girndt M, Kohler H, Schiedhelm-Weick E et al. T-cell activation defect in hemodialysis patients: Evidence for a role of the B7/CD28 pathway. *Kidney Int* 1993;**44**:359-365.
150. Girndt M, Pietsch M, Kohler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1995;**26**:454-460.
153. Golestaneh L, Laut J, Rosenberg S, Zhang M, Mokrzycki MH. Favourable outcomes in episodes of Pseudomonas bacteraemia when associated with tunnelled cuffed catheters (TCCs) in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2006;**21**(5):1328-1333
154. Golser SP et al. Biofilm formation by candida species on the surface of catheter materials. *Infect Immunol*, 1994;**62**:913-921
157. Grandaliano G, Teutonico A, Allegretti A, Losappio R, Mancini A, Gesualdo L, Schena FP, Pertosa G. The role of hyperparathyroidism, erythropoietin therapy and CMV infection in the failure of arteriovenous fistula in hemodialysis. *Kidney Int*, 2003;**64**:715-719
158. Gray E, Peters G, Versteegen M, Regelman W. Effect of extracellular slime substance from Staphylococcus epidermidis on the human cellular immune response. *Lancet*, 1984;**1**:365-367
159. Graziani G, Badalamenti S, Sampietro M et al. Produzione endogenade interferone alfa durante emodialisi in pazienti HCV positive. *Giorn It Nefrol* 1998;**15**(S10):191
160. Greenfield EA, Nguyen KA, KuchrooV. CD28/B7 costimulation: A review. *Crit Rev Immunol*, 1998;**18**:389-418.
161. Gritters M, Grooteman MPC, Schoorl M et al. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2006;**21**(1):153-159
163. Guh JY, Lai YH, Yang CY et al. Impact of decreased serum transaminase level on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron*, 1995;**69**:459-65
164. Guo D, Jaber BL, Perianayagam M, et al. Impact of iron dextran on polymorphonuclear cell function among hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2002;**58**: 134-142
165. Haag-Weber M, Mai B, Horl WH. Isolation of a granulocyte inhibitory protein from uraemic patients with homology of beta2-microglobulin. *Nephrol Dial Transplant*, 1994;**9**:382-388
166. Haag-Weber M, Schollmeyer P, Horl WH. Granulocyte activation during hemodialysis in the absence of complement activation: Inhibition by calcium channel blockers. *Eur J Clin Invest*, 1988;**18**:380-385
167. Hakim RM, Breillat J, Lazarus JM et al. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med*, 1984;**311**:878-882
168. Hanuka N, Sikuler E, Tovbin D et al. Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. *J Viral Hepat*, 2002;**9**:141-145
170. Hayashi PH, Flynn N, McCurdy SA et al. Prevalence of hepatitis V virus antibodies among patients infected with HIV. *J Med Virol*, 1991;**33**:177-180
173. Hesselink DA, Betjes MGH, Verkade MA et al. The effects of chronic kidney disease and renal replacement therapy on circulating dendritic cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005;**20**(9):1868-1873
175. Himmelfarb J, Mcmenemin E. Hemodialysis with incompatible membranes decreases granulocytes programmed cell death. *J Am Soc Nephrol* 1997;**8**:258A
176. Hirayama A, Noron HA, Dutra AA, Gordge MP, Neild GH, Hothersall JS. Inhibition of neutrophil superoxide production by uremic concentration of guanidino compounds. *J Am Soc Nephrol*, 2000;**11**:684-689

177. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteraemia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1998;**9**:869-876
178. Hoenich NA, Woffindin C, Mathews JN, Vienken J. Biocompatibility of membranes used in the treatment of renal failure. *Biomaterials*, 1995;**16**:587-592
180. Horl WH, Haag-Weber M, Georgopoulos A, Block LH. Physicochemical characterization of a polypeptide present in uremic serum that inhibits the biological activity of polymorphonuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990;**87**: 6353-6357
182. Horl WH, Riegel W, Schollmeyer P, Rautenberg W, Neumann S. Different complement and granulocyte activation in patients dialyzed with PMMA dialyzers. *Clin Nephrol*, 1986;**25**:304-307
183. Horl WH, Schafer RM, Heidland A. Effect of different dialyzers on proteinases and proteinase inhibitors during hemodialysis. *Am J Nephrol*, 1985;**5**:320-326
184. Horl WH: Neutrophil function and infections in uremia. *Am J Kidney Dis*, 1999;**33**: 65-68
185. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. Effects of purine derivatives on calcitriol metabolism in rats. *Am J Physiol*, 1991;**260**:F595-F601
187. Hung KJ et al. Hepatitis B and C in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1995;**24**(5): 135-139
188. Hung YM, Lee SJ: Analysis of early and late mortality of chronic hemodialysis patients in a hemodialysis center of Southern Taiwan. *Dialysis&Transplant*, 2003;**4**:198-203
189. Huraib SO. Hepatitis C in dialysis patients. *Saudi Med J*, 2003;**24**(Suppl 2):S123
190. Hurdle JG, O'Neill AJ et al. In vitro transfer of high level of mupirocin resistance from S.epidermidis to MRSA associated with failure of mupirocin prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*, 2005;**56**(6):1166-1168
191. Hutin YJ, Goldstein ST, Varma JK et al. An outbreak of hospital acquired hepatitis B virus infection among patients receiving hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999;**20**: 731-5
195. Ivanovich P, Chenoweth DE, Schmidt R et al. Symptoms and activation of granulocytes and complement with two dialysis membranes. *Kidney Int*, 1983;**24**:758-763
196. Jaber BL, Perianayagam MC, Balakrishnam VS, King AJ, Pereira BJG.Mechanisms of neutrophil apoptosis in uremia and relevance of the Fas/Fas ligand system. *J Leuk Biol* 2001;**69**:10006-1012
197. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. *Kidney Int*, 2005;**67**:2508-2519
198. Jaber BL. Cendoroglo M, Balakrishnan VS, et al: Neutrophils apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol*, 1999;**10**: 93-100
201. Jasmer RM, Payam N, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *New England J of Medicine*, 2002;**347**:1860-1866
202. John GT, Thomas PP, Thoma M et al. A double-blind randomised controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation*, 1994;**57**:1368-1384
203. Johnson DW, MacGinley R, Kay TD et al. A randomized controlled trial of topical exit-site mupirocin ointment in patients with tunnelled cuffed hemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*, 2002;**17**:1802-1807
206. K/DOQI Update 2000 Guidelines for vascular access
209. Kao TW., Hsu WA., Chen HS., Chen WY. A two year follow up study of common virus infections in hemodialysis patients in Taiwan. *Artificial Organs*, 2002 **26**(10):879-883
210. Kaplow LS, Goffinet JA. Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis, *JAMA*, 1968;**203**:1135-1137
212. Kayatas M. Levamisol treatment enhances protective antibody response to hepatitis B vaccination. *Artif Organs*, 2002;**26**(6):492-6
213. Kesarwani RC, Pandey A, Misra A, Kumar S.A. Polymerase chain reaction (PCR): its comparison with conventional techniques for diagnosis of extra-pulmonary tubercular diseases. *Indian J Surg*, 2004;**66**:84-88
214. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Fontenaille C: Bacteriemia in patients on chronic hemodialysis : a multicenter prospective study. *Nephron*, 1992; **64**:95-100
215. Kim JS, Lee EY, Kim MH et al. A study on the about timing of arteriovenous fistula for maintenance hemodialysis patients. *Korean J Nephrol*, 1999;**18**:959-964
216. Kimmel PL, Phillips TM, Siemmens DJ et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;**54**:236-244
218. Klein E, Pass T, Harding GB, Wright R, Million C. Microbial and endotoxin contamination in water and dialysate in the US. *Artif Organs*, 1990;**14**:85-94
219. Klimov VV.The functional organization of immune system in *Basic Immunology Review* 2006
220. Klock JC, Bainton DF. Degranulation and abnormal bactericide function of granulocytes produced by reversible adhesion to nylon wool. *Blood*, 1976;**48**:149-161
223. Koller H, Hochegger K, Zlabinger GJ et al .Apoptosis of human polymorphonuclear neutrophils accelerated by dialysis membranes via the activation of the complement system. *Nephrol Dial Transplant* 2004;**19**(12):3104-3111
225. Kreft B, Klouche M, Kreft R et al. Low efficiency of active immunization against diphtheria in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1997;**52**:212-216
226. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteriemia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int*, 2002;**61**: 1136-1142
229. Lapinski TW, Flisiak R, Jaroszewicz J, Michalewicz M, Rowalczuk O. Efficiency and safety of Lamivudine therapy in patients with chronic HBV infection, dialysis or after kidney transplantation. *World J Gastroenterol* 2005;**11**(3):400-2
230. Lawrence MB, Springer TA. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates.Distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell*, 1991;**65**:859-873
231. Leculier C, Couprie M, Adeleine P et al. The effect of high molecular weight and low molecular weight heparins on superoxid anion production and degranulation by human polymorphonuclear leukocytes. *Thromb Res*, 1993;**69**:519-531
232. Lee J, Hakim RM, Fearon DT. Increased expression of the C3b receptor by neutrophils and complement activation during hemodialysis. *Clin Exp Immunol*, 1984;**56**:205-214
233. Lee SS, Shim TS, Choi JE, Lee HP, Yum HK, Chin JY, Choi SJ. Diagnostic efficacy of CA125 in the diagnostic of tuberculous pneumonia. *Eur Respir J*, 2005;**26**(Suppl.49):414s
234. Leittenne P, Fouque D, Rigal D. Heparins and blood polymorphonuclear stimulation in hemodialysis: an expansion of the biocompatibility concept. *Nephrol Dial Transplant*, 2000;**15**:1631-1637

235. Lenschow DJ, Sperling AI, Cooke MP et al. Differential up-regulation of the B7.1 and B7.2 costimulatory molecules after Ig receptor engagement by antigen. *J Immunol*, 1994;**153**:1990-1997.
236. Lew I et al. Access infections. *ASAIO*, 2000;**46**:S6-S12
238. Lisa G, Kaplowitz G, Comstock JA, Landwehr DM, Dalton HP, Mayhall CG. Prospective study of microbial colonization of the nose and skin and infection of the vascular access site in hemodialysis patients. *J Clin Microbiol*, July 1988;1257-1262
239. Little MA, O Riordan A, Lucey B et al. A prospective study of complications associated with cuffed, tunneled hemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*, 2001;**16**:2194-2200
242. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B : Update of recommendations. *Hepatology* 2001;**34**: 1225-1241
244. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM: Reprocessing dialysers for multiple uses: recent analysis of death risks for patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2004;**19**:2823-2830
245. Lucey DR. Evolution of the type-1(Th1)–type-2(Th2) cytokine paradigm. *Infect Dis Clin North Am*, 1999;**13**:1-9
247. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med*, 1979;**67**(4):597-602
248. Ly D, Yec HF Jr, Brezina M, Martin P, Gitnick G, Saab S. Hepatitis B surface antigenemia in chronic dialysis patients: effect of hepatitis B immunization. *Am J Gastroenterol*, 2002;**97**(1):138-41
249. Maillet F, Kazatchkine MD. Specific antibodies enhance alternative complement pathway activation by cuprophane. *Nephrol Dial Transplant* 1991;**6**:193-197
250. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH et al. Cancer in patients with ESRD: an international collaborative study. *Lancet*, 1999;**354**:93-99
251. Majewska E, Baj Z, Sulowska Z, Rysz J, Luciak M. Effect of uremia and hemodialysis on neutrophils apoptosis and expression of apoptosis-related proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2003;**18**:1013-1025
253. Malaponte G, Bevelacqua V, Fatuzzo P, Rapisarda F. IL-1b, TNF alfa and IL-6 release from monocyte in hemodialysis patients in relation to dialytic age. *Nephrol Dial Transplant*, 2002;**17**:1964-1970
256. Marcelli D, Stannard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK. ESRD patients mortality with adjustments for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus United States. *Kidney Int*, 1996;**50**:1013-8
258. Marr KA, Kong LK, Fowler VG et al. Incidence and outcome of bacteraemia in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1998;**54**:1684-1689
261. Martin P, Carter D, Fabrizi F et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation*, 2000;**69**:1479-1484
262. Martin P, Fabrizi F, Dixit V et al. Epidemiology and natural history of hepatitis G virus infection in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 1999;**19**:535-540
263. Martin P. Spectrum of Hepatitis C in dialysis patients. *J Hepatol*, 1999;**24**:123-9
264. Martin-Malo A, Carracedo J, Ramirez R et al. Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cells apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2000;**11**:936-942
265. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeir TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet*, 1975;**1**:883-886
266. Matsumoto Y, Shinzato T, Amano I et al. Relationship between susceptibility to apoptosis and Fas expression in peripheral blood T cells from uremic patients: a possible mechanism for lymphopenia in chronic renal failure. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995;**215**:98-105
268. Mauri JM, Valles M and the collaborative group of Girona. Effect of recombinant interleukin-2 and revaccination for hepatitis B in previously vaccinated non responder chronic uremic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1997;**12**:729-732
269. McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clinic Proc*, 2000;**75**:1008-14
270. McCarthy MC, Shives JK, Robison RJ, Broadie TA. Prospective evaluation of single and triple lumen catheters in total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1987;**11**:259-262
272. Mege JL, Brunet P, Capo C, Dudssol B, Bongrand P, Berland Y. Non-endotoxin tumor necrosis factor- α inducing factors in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1994;**9**:1606-10
274. Meier P, Dayer E, Blanc E, Wauters JP. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease. *JASN*, 2002;**13**:204-212
275. Melamud A, Gregory S, Kosmorsky DO, Lee D. Ocular Ethambutol Toxicity. *Mayo Clin Proc*, 2003;**78**:1409-1411
276. Memoli B, Marzano L, Bisesti V, Andreucci M, Guida B. Hemodialysis-related lymphomononuclear release of interleukin-12 in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 1999;**10**:2171-2179
277. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ et al. Guidelines for the managements of intravascular catheters-related infections. *Clin Inf Dis*, 2001;**32**:1249-72
278. Meuer SC, Dumann H, Meyer zum Buschenfelde KH et al. Low dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HbsAg in immunodeficient non responders to hepatitis B vaccination. *Lancet*, 1989;**1**:15-18.
279. Mitwalli A., Tuberculosis in patients on maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis*, 1991;**18**:579-82
280. Mokrzycki MH, Singhal A. Cost-effectiveness of three strategies of managing tunneled, cuffed hemodialysis catheters in clinically mild asymptomatic bacteraemias. *Nephrol Dial Transplant*, 2002;**17**:2196-2203
281. Mondelli NU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C genotypes. *J Hepatol* 1999;**31**(suppl 1):65-70
282. Montecalvo MA, Shay DK, Patel P et al. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med*, 1996;**156**:1458-1462
284. Moore DAJ, Lightstone L, Javid B, Friedland JS. High rates of tuberculosis in end stage renal failure : the impact of international migration. *Em Infectious Diseases*, 2002;**8**(1):848-856
285. Moran JE, Prosl F. Totally implantable subcutaneous devices for hemodialysis access. *Contrib Nephrol*, 2004;**142**:178-192
286. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F et al. Specific detection of tuberculosis infection. *Am J Respir CCM*, 2004;**170**:59-64
287. Morton CA, Lafferty M, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1996;**11**:2031-2036
288. Moser B, Roth G, Brunner M et al. Aberrant T cell activation and heightened apoptotic turnover in end-stage renal failure patients: a comparative between non-dialysis, hemodialysis and peritoneal dialysis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003;**308**:581-585
290. Myskwsa J, Bryl E, Szolkiewicz S. Low doses of r-hu Epo raise serum IL-2 levels in hemodialysis patients. *J Nephrol*, 1996;**9**(1):30-32

291. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol*, 2000; **11**:1896-1902
293. Naoumov NV. Hepatitis C virus infection in Eastern Europe. *J Hepatol* 1999;**31**(suppl 1):84-87
294. Nassar GM, Ayus JC. Infectious complications of hemodialysis access. *Kidney Int*, 2001;**60**:1-13
295. Nassar GM. Clotted arteriovenous grafts. A silent source of infection. *Semin Dial*, 2000;**13**:1-3
298. Nauta AJ, Daha MR, Tijlma O, van de Water B, Tedesco F, Roos A. The membrane attack complex of complement induces caspase activation and apoptosis. *Eur J Immunol* 2002;**32**:783-792
302. Nisbeth U, Hallgren R, Eriksson O, Danielson BG. Endotoxemia in chronic renal failure. *Nephron*, 1987;**45**:93-7
304. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis*, 2001;**37**(1 Suppl 1):S137-81
308. Obrador GT, Levenson DJ. Spinal epidural abscess in hemodialysis patients: report of three cases and review of the literature (9 cases). *Am J Kid Dis*, 1996;**27**(1):75-83
309. Oesterreicher C, Hammer J, Koch et al. HBV and HBc genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 1995;**48**:1967-1971
311. Okamoto H, Akahane Y, Ukita M et al. Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus TTV associated with posttransfusional nonA-G hepatitis. *J Med Virol*, 1998;**56**:128-132
312. Oliver MJ, Callery SM, Schwab SJ, Churchill DN. Risk of bacteraemia for temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: A prospective study. *Kidney Int*, 2000;**58**:2543-2545
313. Outbreaks of Gram negative bacterial bloodstream infections traced to probable contamination of hemodialysis machines in Canada 1995, United States 1997, Israel 1997. *MMWR*, 1998;**47**(03):55-58
314. Page M. Meta-analysis: the adjuvant role of thymopentin on immunological response to hepatitis B vaccine in ESRD. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2003;**12**:56-59
316. Parkinnen J, von Bonsdorff L, Peltonen S. Catalytically active iron and bacterial growth in serum of hemodialysis patients after i.v. iron administration. *Nephrol Dial Transplant*, 2000;**15**:1827-1834
317. Pastan S, Soucie JM, McClellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2003;**63**(2):767-768
318. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Axelsson J, Stenvinkel P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2003;**18**:1042-1045
321. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and transplantation. *Kidney Int*, 1997;**51**:981-999
322. Pereira BJG. Hepatitis C in organ transplantation: Its significance and influence on transplantation policies. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1993;**2**:912-922
323. Pereira BJG, Natov SN, Bothout BA et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end stage renal disease. *Kidney Int* 1998;**53**: 1374-1381
324. Pereira BJG, Shapiro L, King AJ et al. Plasma level of IL beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994;**45**:890-896
325. Perez-Garcia R, Perez-Garcia A, Verbelen D et al. AM3(immunoferron) as an adjuvant to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002;**61**:1845-1852
333. Prats E. La medicina nuclear en el diagnostico de la infeccion de protesis vascular. In : Martin-Comin J. Diagnostico de la inflamacion y de la infeccion en medicina nuclear, 2005: 145-153
334. Prince AS. Biofilms, antimicrobial resistance and airway infection. *N J Engl Med*, 2002;**347**: 1110-1111
335. Provedins DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*, 1983;**221**:1181-1183
336. Pshichogiou M, Vaindilli E, Tzala I, Voudiclaris S, Boletis J. Hepatitis E in Greece. *Nephrol Dial Transplant*, 1996;**11**(6):1093-5
337. Pupim LB, Caglar H, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int*, 2004;**66**(5):2054-2060
341. Ramirez R, Carracedo J, Berdud I. Microinflammation in hemodialysis patients is related to a preactivated subsets of monocytes. *Hemodialysis International*, 2006;**10**(S1):S24-S27
342. Ranjan R, Ghah H, Su J. Monocyte apoptosis in dialysis patients is Fas ligand mediated. *Clin Nephrol*, 2002;**58**(6):423-30
346. Rosenkranz AR, Kormoczi GF, Thalhammer F et al. Novel C5-dependent mechanism of neutrophil stimulation by incompatible dialyzer membranes. *J Am Soc Nephrol*, 1999;**10**:128-135
347. Rostaing L, Chateau E, Payen JL. Pharmacokinetics of alpha IFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. *J Am Soc Nephrol*, 1998;**9**:2344-2348
349. Rytel MW, Dailey MP, Shiffman G, Hoffmann Rg, Piering WF. Pneumococcal vaccine immunization of patients with renal impairment. *Exp Biol Med*, 1986;**182**:468-473
351. Sandoe JAT et al. Enterococcal intravascular CRBI management and outcome of 61 consecutive cases. *J Antimicrobial Chemother*, 2002;**50**:577-582
353. Sangelli E, Coppola N, Messina V et al. HBV superinfection in HCV carriers, viral vaccination and clinical course. *Hepatology*, 2002;**36**(5): 1285-1291
354. Sardenberg C, Paul S, Andreoli MCC et al. Effects of uremia and dialysis modality on polymorphonuclear cell apoptosis and function. *Nephrol Dial Transplant* 2006;**21**(1):160-165
356. Sayarlioglu H, Erkoc R, Demir C, Dogan E et al. Nutritional status and immune functions in maintenance hemodialysis patients. *Hind Pub Corp*, 2005;**26**:1-4
358. Schmaldienst S, Horl WH. Degranulation of polymorphonuclear leukocytes by dialysis membranes-The mystery clears up? *Nephrol Dial Transplant*, 2000;**15**:1909-1910
359. Schmilovitz-Weiss H, Melzer F, Tur-Kaspa R, Ben-Ari Z. Excellent outcome of lamivudine treatment in patients with chronic renal failure and hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol* 2003;**37**(1):64-7
360. Schwab DP, Taylor SM, Cull DI et al. Isolated arteriovenous dialysis access graft segment infections: the results of segmental bypass and partial graft excision. *Ann Vasc Surg*, 2000;**14**:63-66
363. Schweitzer AN, Sharpe AH. Studies using antigen-presenting cells lacking expression of both B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) show distinct requirements for B7 molecules during priming versus restimulation of Th2 but not Th1 cytokine production. *J Immunol*, 1998;**161**:2762-2771.
364. Sesso R, Barbosa D, Leme II et al. Staphylococcus aureus prophylaxis in hemodialysis patients using central venous catheter: Effect of mupirocin ointment. *J Am Soc Nephrol*, 1998 ;**9**:1085-1092

365. Sester U, Sester M, Hauk M et al. T-cell follows Th1 rather than Th2 pattern in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2000;**15**:1217-1223
366. Sester U, Sester M, Heine G, Kaul H, Girdt M, Kohler H. Strong depletion of CD14+CD16+ monocytes during haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**:1402-1408
367. Sester M., Sester U., Clauer P., Heine G., Kohler H., Moll T., Tuberculin skin test underestimates a high prevalence of latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2004;**65**:1826-1834
369. Shankar MSR, Aravindan AN, Sohal PM., Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Sakhuja V, Jha V. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area : tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2005 **20**(12): 2720-2724
370. Shinefield H, Black S, Fatton A et al. Use of a staphylococcus aureus vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 2002;**346**:491-496
372. Slaughter T et al. Staphylococcus aureus septic arthritis in patients on hemodialysis treatment. *West J Med*, 1995;**163**:128-132
373. Smetana Z, Leventon-Kriss S, Broide A, Jedwab M, Smetana SS. Varicella-zoster virus immune status in CAPD and chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 1991;**11**(3):229-236
374. Smith BR, Rinder HM, Rinder CS. Interaction of blood and artificial surface. In: *Thrombosis and Hemorrhage*, Loscalzo J, Schafer AI. 3rd edition, Lippincote, Williams, Wilkins, 2002:chapter **42**
377. Sprienger TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature*, 1990;**346**:425-434
380. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6? *Kidney Int*, 2002;**61**(suppl80):103-108
381. Sterling RK, Sanyal AJ, Lukevic VA et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end-stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol*, 1999;**94**:3576-3582
382. Stevens CE, Alter MD, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Sztieness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med*, 1984;**311**:496-500
383. Stevenson KB, Hannah EL et al. Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: predicting of impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*, 2002;**39**(3): 549-55
384. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Steff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;**39**(4): 1147-1167
385. Summers KK, Hardin TC. Treatment of tuberculosis in hemodialysis patients *J Infect Dis Pharm*, 1996;**2**:37-35
386. Sylvan SP, Jacobson SH, Cristenssen B. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients. *J Med Virol*, 1998;**54**(1): 38-43
389. Takaspan H, Utas C, Oymak FS, Gulmez I, Ozesmi M. The outcome of tuberculosis in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol*, 2000;**54**(2):134-7
390. Tan CITL, Brouwer JT, Glue P et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**:193-95
391. Taremi M, Khoshbaten M, Gachkar L et al. Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients : A seroepidemiological survey in Iran. *J Med Virol*, 2002; **66**:329-34
392. Taskapan H., Utas C., Oymak FS., Gulmez I., Ozesmi M., The outcome of tuberculosis in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol*, 2000;**54**(2); 134-7
393. Taylor JE, Belch JJ, Henderson I, Stewart WK. Peripheral microcirculatory blood flow in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Int Angiol*, 1996;**15**:33-38
394. Thielemans C, Delville JP, Husson C et al. CD11b and CD45 on monocytes during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1991; **2**:352.
396. Thomas EL, Grisham MB, Jefferson MM. Myeloperoxidase-dependent effect of amines on functions of isolated neutrophils. *J Clin Invest*, 1983;**72**: 441-454
397. Thylen P, Fernvik E, Lundahl J, Hed J, Jacobson SH. Cell surface receptor modulation on monocytes and granulocytes during clinical and experimental hemodialysis. *Am J Nephrol*, 1995;**15**:392-400
398. Thylen P, Lundahl J, Fernvik E, Hed J, Svenson SB, Jacobson SH. Mobilization of an intracellular glycoprotein (Mac-1) on monocytes and granulocytes during hemodialysis. *Am J Nephrol*, 1992;**12**:393-400
399. Tielemans CL, Delville JPC, Husson CP et al. Adhesion molecules and leukocyte common antigen on monocytes and granulocytes during hemodialysis. *Clin Nephrol*, 1993;**39**:158-165
403. Tokars JJ, Miller ER, Stein G. New national surveillance system for hemodialysis associated infections: initial results. *Am J Infect Control*, 2002;**30**:288-295
405. Tong NKC et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2005;**68**:2298-2300
407. Toshio M, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. *J Am Soc Nephrol*, 2000;**11**:1744-1752
409. Tschesche H, Kopp C, Horl WH, Hempelmann U. Inhibition of degranulation of polymorphonuclear leukocytes by angiogenin and its tryptic fragment. *J Biol Chem*, 1994;**269**:30274-30280
410. U.S. Renal Data System, USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2002, Figure 4.30
411. Umfaul F, Wong DT, Underhill PA. Hepatitis G virus infection in hemodialysis patients and response of interferon treatment. *Am J Gastroenterol*, 1999;**94**(5):1423-4
412. United States Renal Data System: *USRDS 2003 Annual Data Report*, Bethesda, MD, National Institutes of Health, Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003
415. Ursea N. Tulburările imunologice în insuficiența renală cronică. *Nefrologia*, 1999; **11**: 51-60
416. Ursea N și col. Incidența markerului virusului hepatitei C și corelațiile sale cu alți parametri la bolnavii hemodializați cronic în perioada 1991-1995 în Centrul de hemodializă al Spitalului Clinic de Nefrologie "Dr. Carol Davila" București. *Al II-lea Congres Național de Nefrologie și Dializă*, Iași, 1995:116
420. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992;**339**: 572-575

422. van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Baan CC et al. TNF- α : mRNA, plasma protein levels and soluble receptors in patients on chronic hemodialysis. *Vandholder R, Patel S, Hsu CH: Effect of uric acid on plasma level of 1,25 (HO)2 D3 in renal failure. J Am Soc Nephrol*, 1993;**4**:1035-1038
 423. Vandholder R, De Smet R, Waterloos MA et al. Mechanisms of uremic inhibition of phagocyte reactive species production: characterization of the role of p-cresol. *Kidney Int*, 1995;**47**: 510-517.
 425. Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A, Hakim RM. Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: A prospective and cross sectional study. *Kidney Int*, 1991;**39**:320-327
 426. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: A review. *J Am Soc Nephrol*, 1993;**3**:1541-1554
 428. Vaziri ND, Oveisi F, Ding Y. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms and potential consequences. *Semin Nephrol*, 2004;**24**:469-473
 429. Verkade MA, van de Wetering A, Klepper M et al. Peripheral blood dendritic cells and GM-CSF as an adjuvant for hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2004;**66**:614-621
 430. Veys N, Vanholder R, Ringoir S. Correction of deficient phagocytosis during erythropoietin (EPO) treatment in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kid Dis*, 1992;**19**:358-363
 435. Wauters A, Peetermans W.E., Van den Brande P., De Moor The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2004 **19**:433-438
 437. Welch GW, McKeel DW Jr, Silverstein P, Walker HL. The role of catheter composition in the development of thrombophlebitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1974;**138**: 421-424
 438. Wenisch C, Patruta S, Daxböck F, Krause R, Horl WH. Effect of age on human neutrophil function. *J Leukoc Biol*, 2000;**67**:40-45
 441. Witko V, Nguyen AT, Deschamps-Latscha B. Microtiter plate assay for phagocyte-derived taurine-catecholamines. *J Clin Lab Anal*, 1993;**6**: 47-53
 444. Wolfson M, Strong CJ, Minturn D, Gray DK, Koopke JD. Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1984;**39**(4):547-555
 445. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;**133**:665-675
 446. Yanai M., Uehara Y., Takeuchi M., Nagura Y., Tadashi H., Hayashi K., Kumasaka K. Evaluation of serological tests for tuberculosis in hemodialysis patients *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2006;**10**(3): 278
 447. Yang JJ, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Neutrophil apoptosis and degranulation in patients dialysed with polymethylmethacrylate (PMMA) dialyzers. *J Am Soc Nephrol*, 1997;**8**:258A
 450. Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naive and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2006;**15**:138-150
 452. Young EW, Dykstra DM, Goodkin DA, Mapes DL, Wolfe RA, Held PJ. Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOOPS). *Kidney Int*, 2002;**61**(6):2266-71
 453. Zaoui P, Hakim RM. Natural killer-cell function in hemodialysis patients: Effect of dialysis membrane. *Kidney Int*, 1993;**43**:1298-1305
 454. Zuckermann JN, Zuckermann AJ, Symington I et al. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology*, 2001;**34**:798-802
- dialysis, on CAPD and with end-stage renal failure. *Clin Nephrol*, 2000;**53**:115-123