



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

CATEDRA DE UROLOGIE ȘI NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

Pavel Banov

Emil Ceban

**EVALUAREA METABOLICĂ
ȘI IMPACTUL RECURENȚEI
TRATAMENTULUI METAFILACTIC
ÎN LITIAZA URINARĂ**

Monografie

Chișinău, 2022

CZU 616.62-003.7-07-08

B 26

Consiliul de Management al Calității al USMF „Nicolae Testemițanu”;
proces-verbal nr. 06 din 30.05.2022

Autori:

Pavel Banov – dr. șt. med., conferențiar universitar

Emil Ceban – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Recenzenți:

Jana Bernic – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Ion Dumbrăveanu – dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Redactor: Lidia Serghienco-Ciobanu

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Banov, Pavel.

Evaluarea metabolică și impactul recurenței tratamentului metafilactic în litiaza urinară: Monografie / Emil Ceban, Pavel Banov; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală. – Chișinău: S. n., 2022 (Print-Caro). – 140 p.: fig., tab.

Bibliogr.: p. 126-140 (184 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-164-86-3.

ISBN 978-9975-164-86-3

© Pavel Banov, Emil Ceban, 2022

Tipar executat la tipografia Print Caro, str. Columna, 170

CUPRINS

ABREVIERI.....	4
INTRODUCERE.....	5
<i>Capitolul 1.</i>	
VIZIUNI MODERNE PRIVIND ETIOPATOGENIA, DIAGNOSTICUL ȘI METAFILAXIA LITIAZEI URINARE (REVISTA LITERATURII)	10
<i>Capitolul 2.</i>	
ANALIZA CARACTERISTICILOR CLINICO-STATUTARE ALE PACIENȚI- LOR CU UROLITIAZĂ RECIDIVANTĂ	52
<i>Capitolul 3.</i>	
ANALIZA COMPARATIVĂ A PARAMETRIILOR CLINICO-BIOCHIMICI AI PACIENȚILOR CU UROLITIAZĂ RECIDIVANTĂ	67
<i>Capitolul 4.</i>	
ARGUMENTAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI METAFILACTIC AL LITIAZEI URINARE RECIDIVANTE ÎN BAZA EVALUĂRII METABOLICE	96
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI.....	124
BIBLIOGRAFIE.....	126

ABREVIERI

BCR – boala cronică renală	NB – nanobacterii
CP – ceruloplasmină	NL – nefrolitiază
CT – tomografie computerizată	NO – oxid nitric
DAM – dialdehida malonică	PLT – pielolitotomie
DASH – (Dietary Approaches to Stop Hypertension) „Abordarea dietetică pentru stoparea hipertensiunii”	PNC – pielonefrită cronică
ESWL – (<i>Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy</i>) litotripsia extracorporeală cu unde de șoc	RIR – renografia radioizotopică
FTIR – spectrometrie în infraroșu cu transformata Fourier	RRVS – radiografia renovezicală simplă
GPO – glutatation peroxidază	GFR – rata filtrării glomerulare
GR – glutatation reductază	eGFR – rata filtrării glomerulare estimată
GST – glutatation-S-transferază	POL – peroxidare lipidică
HU – unități Haunsfield	SAO – sistemul antioxidant
IR – infraroșu	PTH – parathormon
Ig – imunoglobulină	SOD – superoxid-dismutază
IL – interleukine	Th – Limfocit T-helper
ITU – infecția tractului urinar	Ts – Limfocit T-supresor
IMC – Indicele Masei Corporale	UFC – Unități de Formare a Colonilor
JPU – joncțiunea pieloureterală	USG – ultrasonografie
LR – litiază renală (urolitiază)	URS – ureteroscopie

INTRODUCERE

Urolitiază, actualmente, ocupă unul dintre locurile de frunte în structura maladiilor urologice, fiind calificată ca o importantă problemă medico-demografică [1,2,9,10].

Pe parcursul ultimelor decenii, pe mapamond se înregistrează o creștere progresivă a incidenței urolitiazăi (H-G. Tiselius, O. Ackermann, 2004; V. Romero, 2010; C.D. Scales, 2012; Dean Assimos, 2012; Brian R. Matlaga, 2012, E. Ceban, 2013) [14,44,57,122,149,154,179].

Conform literaturii de specialitate, 1-5% din populația de pe glob suferă de urolitiază, incidența patologiei, însă, variază în funcție de zona geografică. Riscul de apariție a urolitiazăi la adulți este mai înalt în emisfera vestică (5-9% în Europa, 12% – în Canada și 13-15% – în SUA) decât în cea estică (1-5%), deși o incidență maximă s-a înregistrat în unele țări asiatice precum Arabia Saudită (20,1%) [114,146,183]. Prevalența acestei maladii este de circa 10% în populația Republicii Moldova (Protocolul Clinic Național, 2020). Incidența urolitiazăi, de asemenea, depinde atât de distribuția rasială, cât și de statutul socio-economic al populației cercetate [2,14, 29,114,146].

Este cunoscut faptul că urolitiază afectează mai frecvent persoanele de vârstă medie (25-50 de ani), apte de muncă, deși în ultimii ani se menționează o extindere a acestui interval de vârstă. Sexul masculin este afectat mai frecvent, cu o rată de 52-60%. Raportul bărbați-femei este de 3:1 sau 2:1 [2, 9,14,15, 27, 54], unii autori constatând și cifre mult mai ponderale, care sunt datorate abuzului alimentar, regimului extenuant de muncă. La aceasta concură și afecțiunile uretro-prostatice, precum și alți factori ce deter-

mină prevalența crescută a litiazei la bărbați. Conform estimărilor recente, se constată nivelarea acestui raport. Este necesar de a consemna că acest fenomen nu se produce prin scăderea incidenței maladiei date la bărbați, ci din contul creșterii afectării sexului feminin prin urolitiază [2, 11, 14, 81, 114, 157]. Menționăm, că în Republica Moldova raportul se schimbă în favoarea femeilor, ceea ce se explică prin prezența la acestea a litiazelor infecțioase și prin ponderea celor metabolice [2, 9, 10, 13].

Pacienții cu urolitiază constituie până la 30-45% în structura pacienților urologici tratați la nivel spitalicesc [2, 10,14,15,54].

Creșterea anuală a incidenței urolitiazei în țările economic dezvoltate constituie 2-2,5% (Germania, SUA ș.a.), în Federația Rusă acest indice variază de la 1% la 3%, în Japonia în ultimii 10 ani s-a înregistrat o creștere a prevalenței urolitiazei de la 4,0% până la 5,4%, ceea ce corespunde cu o creștere de 35% [81, 89, 91]. Conform datelor lui Brikowski T. H. et al (2008), în SUA se prognozează creșterea incidenței urolitiazei cu 7-10% anual [66]. În Republica Moldova, de asemenea, se atestă creșterea incidenței și prevalenței urolitiazei, care din anul 2005 până în prezent a devenit prima în structura maladiilor din clinicile urologice, lăsând în urma sa așa patologii ca cele inflamatorii și adenomul de prostată [9, 13, 14, 15].

În anii `80-`90 ai secolului trecut, metodele de bază de tratament al urolitiazei au fost reprezentate prin metode conservatoare și tehnici chirurgicale [44, 149].

La momentul actual, un progres semnificativ constituie, de rând cu litotripsia extracorporeală cu unde de șoc (ESWL), implementarea în practica clinică a tehnicilor endourologice moderne. Aceste metode ocupă unul dintre locurile de top în procesul curativ. În prezent, în majoritatea țărilor dezvoltate ponderea operațiilor deschise este redusă la minimum, constituind până la 1,5-2%, în Federația Rusă același indice este de 2-3% [2,13,44, 149].

Până în prezent a fost acumulată o experiență semnificativă în tratamentul urolitiaziei. Succesul tratamentului este determinat în mare parte de tactica și de metoda curativă aleasă. Metodele aplicate și combinarea lor în tratamentul multimodal al patologiei conduc la obținerea unei eliminări totale a concremențelor (Stone-free) [44, 183, 187].

Cu toate acestea, o revistă detaliată a literaturii de specialitate denotă că cercetările științifico-practice efectuate în domeniul urologiei și, în mod special cele consacrate bolii litiazice renale, focalizează atenția asupra procesului de diagnostic și tratament, acordând mai puțină importanță cauzei formării dereglărilor metabolice și în special profilaxiei și metafilaxiei recidivelor maladiei [2, 14, 15, 32, 116, 117, 125, 158, 159, 169, 172, 184]. Analizând literatura de specialitate consacrată profilaxiei și metafilaxiei urolitiaziei publicate recent în baza de date electronice „PubMed”, se atestă creșterea numărului de lucrări publicate în acest domeniu în ultimii 5 ani [2].

Particularitatea esențială și una dintre problemele majore în tratamentul urolitiaziei este indicele înalt al recidivelor maladiei. Astfel, după tratamentul aplicat și eliminarea completă a concremențelor, probabilitatea recidivelor după 5 ani atinge cota de 50% [2, 15, 66, 116, 117, 125, 158, 159, 169, 187]. Conform datelor unor autori (2011) [2, 32, 35], recidivarea urolitiaziei timp de 3-7 ani la pacienții care nu au fost supuși măsurilor de metafilaxie și supraveghere în dinamică s-a observat la 64-78,5% din cazuri.

Meneses J.A. et al. (2012), în studiul său a arătat, că la pacienții cu urolitiază recidivantă, care n-au efectuat măsuri metafilactice, atât rata recidivelor, cât și apariția Bolii Cronice Renale a fost mai mare, comparativ cu pacienți supuși metafilaxiei [2, 126]. Recidivarea urolitiaziei conduce la pierderea parțială sau totală a capacității funcționale renale, care poate progresa până la insuficien-

ță renală cronică și la invalidizarea acestor pacienți cu scăderea capacității lor de muncă și a calității vieții lor [14,15,51].

Diversitatea cauzelor de litogeneză și a formelor clinice de urolitiază, compoziția chimică, localizarea, infecția urinară complică efectuarea profilaxiei și metafilaxiei în această patologie, care în măsura posibilităților urmează a fi abordată individual, fiecare caz în parte.

Există mai multe cercetări consacrate profilaxiei și metafilaxiei urolitiaziei, care demonstrează eficacitatea înaltă în combaterea acestei maladii cu o rată de succes până la 40-50% [2, 32, 116, 172, 187].

În Ghidurile Asociației Europene de Urologie (2004-2020), conform recomandărilor lui Hans-Göran Tiselius și Christian Türk, măsuri speciale, cum ar fi evaluarea metabolică și prevenirea recurenței urolitiaziei, se indică numai pacienților cu risc major de recidivă prin tratament medicamentos aprobat individual [179]. Siener R. (2011) susține și el necesitatea evaluării metabolice și a tratamentului medicamentos metafilactic la pacienții cu risc crescut de recurență a bolii [163].

Strohmaier W.L. atrage atenția asupra faptului că evaluarea metabolică este un „predictor insugestiv” al riscului de recidivă [171,172], menționând că valorile indicilor metabolici ai sângelui și urinei nu diferă semnificativ între pacienții cu sau fără recidivă.

Până la momentul actual nu există o poziție unitară în privința tipului și volumului optim de manipulații medicale care ar trebui efectuate după extragerea concremențelor [1, 2, 32].

Lotan Y. și colab. [2, 117, 116, 17] apreciază indicele înalt de cost-eficacitate a metafilaxiei aplicate pacienților care își schimbă modul de viață, consumă zilnic mai multe lichide și adoptă un regim alimentar echilibrat, afirmație la care aderă și alți autori de prestigiu în domeniu [115].

Tema abordată cel mai frecvent în cadrul dezbaterilor consacrate măsurilor de profilaxie a recidivelor urolitiazii este eficiența economică a evaluării dereglărilor metabolice și a metafilaxiei medicamentoase ulterioare. Datele literaturii de specialitate cu referire la acest subiect sunt adesea radical contradictorii [1, 14, 66, 116, 117, 124, 125, 158, 159, 169, 172, 184]. S-a constatat că tratamentul medicamentos este mult mai costisitor decât cel comportamental, dar poate reduce semnificativ formarea calculilor renali. Marea Britanie constituie o excepție în profilaxia urolitiazii, unde terapia dietetică este abordată ca fiind cea mai rentabilă. Costul tratamentului chirurgical este relativ scăzut, comparativ cu cel medicamentos [116].

La fel, nu există date certe cu referire la estimarea riscului apariției repetate a litiazii urinare, prognostic care ar trebui să se bazeze pe o abordare individuală ținând cont de vârstă, modalitatea apariției maladiei, tehnica folosită la extragerea calculilor, indicatorii analizelor de laborator[1] ș.a.

Se impune, deci, necesitatea de elaborare a unei noi viziuni în organizarea profilaxiei recidivelor de boală litiazică renală. Multe din fațetele acestei probleme complexe și de mare actualitate nu sunt elucidate pe deplin în literatura de specialitate, și asta în condițiile creșterii ponderii maladiei în lume și în Republica Moldova [1].

Cele expuse reiterează importanța medico-socială a acestei probleme și constituie un argument de forță pentru efectuarea unor cercetări științifice suplimentare, prin care să reușim elaborarea unor programe de conduită curativă și preventivă cât mai adecvate pentru acești pacienți.

Capitolul 1

VIZIUNI MODERNE PRIVIND ETIOPATOGENIA, DIAGNOSTICUL ȘI METAFILAXIA LITIAZEI URINARE (REVISTA LITERATURII)

Litiaza renală (LR), cunoscută și ca litiază urinară sau urolitiază, este o maladie cu definiție complexă, care include: dereglarea metabolismului unui șir de substanțe litogene și a transportului acestora prin intestin, rinichi și căile urinare; modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice și biologice ale urinei, apoi și interpunerea unor altor diverse condiții favorabile formării cristalelor și calculilor renali [1,2, 9, 14, 15].

În structura maladiilor urologice litiaza renală se distinge pe primele poziții în toate regiunile globului pământesc, fiind calificată drept o problemă cu importante implicații medico-demografice [2, 9, 14, 15, 23].

Litiaza renală este una dintre cele mai frecvent întâlnite maladii urologice, care se determină la cel puțin 5-12% din populație, cu o rată de 70% printre pacienții de vârste socialmente productive (20-50 de ani) [2, 9, 14, 15, 23].

Pe parcursul ultimelor decenii, pe întreg globul pământesc se înregistrează o creștere progresivă a incidenței urolitiazii [14, 44, 57, 122, 149, 154, 159]. În prezent se estimează că în țările înalt dezvoltate 400 mii de persoane din 10 milioane suferă de LR. Anual se înregistrează 85000 de cazuri noi de LR, dintre care 62000 se manifestă cu caracter recidivant [78].

După datele unor autori, 8,9% dintre bărbați și 3,2% dintre femei dezvoltă pe parcursul vieții boala urolitiazică [14,157]. În rândul bărbaților este mai frecventă litiaza pe bază de urați (18,2%), iar la femei – cea pe bază de fosfați (24,5%) [2,14].

Litiaza reduce durata medie a vieții, fenomen ce se determină la 5-20% din totalul de bolnavi, iar în 50-67% din cazuri boala recidivează [2, 14, 95, 103].

Majoritatea cercetătorilor consemnează faptul că după primul episod de migrare sporadică a calculului din rinichi există posibilitatea de recidivare a patologiei în următorii 5 ani, șansă care variază între 27 și 50% [2,14,23,121].

Incidența LR este monitorizată de către savanți o perioadă îndelungată de timp, pe parcursul căreia s-au constatat divergențe ce țin de morbiditatea prin LR în diferite spații geografice [2,14, 23,153]. În unele cazuri s-a descoperit o interdependență între incidența bolii și factorii climaterici, care s-au asociat cu geneza medicală și geografică a patologiei. Cert este că boala se produce prin aportul unui complex de factori etiologici – cauze exogene și endogene care acționează combinat. Cu cât mai mulți factori acționează în același timp, cu atât este mai complexă patogenia LR și mai nefavorabil prognosticul bolii, din cauza recidivărilor frecvente și prin creșterea rapidă a masei calculoase renale [88,113].

Riscul de apariție a urolitiaziei la adulți este în general mai înalt în emisfera vestică (5-9% – în Europa, 12% – în Canada, 13-15% – în SUA), comparativ cu cea estică (1-5%), deși incidența bolii este maximă în unele țări asiatice, cum ar fi Arabia Saudită (20,1%) [2, 14, 114, 146, 183]. Incidența urolitiaziei depinde, de asemenea, de apartenența rasială și de statutul socio-economic al populației cercetate [2, 9, 54, 114, 146]. În populația Republicii Moldova prevalența acestei maladii este de circa 10% [13-15,29].

Este cunoscut faptul că boala afectează predilect intervalul de vârstă 25-50 de ani, adică persoane de maxim randament socio-

economic. În ultimii ani se atestă o extindere a acestui cadru. Sexul masculin este afectat mai frecvent – cu o rată de 52-60%. Raportul bărbați:femei este de 3:1 sau 2:1 [2,13-15,54,154], unii autori constată, însă, o pondere masculină mult mai elevată grație abuzului alimentar, regimului excesiv de muncă, afecțiunilor uretro-prostatice și altor factori care determină prevalența crescută a litiazei printre bărbați. Conform datelor recente se constată nivelarea acestui raport. Este necesar de a consemna faptul că această nivelare nu semnifică o scădere a incidenței urolitiazeei la bărbați, ci din contră – o elevare a afectării sexului feminin [81, 114, 157]. Și în Republica Moldova raportul se modifică în favoarea femeilor, fapt ce derivă din prezența litiazelor infecțioase și din ponderea înaltă a celor metabolice [2, 13-15].

În țările economic dezvoltate (Germania, SUA ș.a.) incidența urolitiazeei este în creștere anuală cu 2-2,5%, în Federația Rusă acest indice variază de la 1 la 3%, în Japonia, în ultimii 10 ani, prevalența urolitiazeei a sporit cu 4,0 până la 5,4%, ceea ce corespunde cu o creștere de 35% [81, 89, 91]. Conform datelor lui Brikowski T. H. et al. (2008), în SUA se prognozează creșterea incidenței urolitiazeei cu 7-10% anual [2,66]. În Republica Moldova, de asemenea, se atestă creșterea incidenței și prevalenței urolitiazeei, care din anul 2005 până în prezent a devenit prima în structura maladiilor urologice, lăsând în urmă așa patologii urologice cum ar fi cele inflamatorii și adenomul de prostată [9,13,14,15].

Creșterea morbidității prin LR depășește semnificativ sursele alocate pentru tratamentul acestei maladii [14, 95], iar pierderea temporară sau permanentă a capacității de muncă și a productivității muncii din cauza acestei maladii a devenit o problemă cu serioase implicații economice [2, 14].

Litiaza renală deține locul trei în structura cauzelor de deces al pacienților cu maladii urologice [2, 14]. Se estimează că 28,4% dintre nefrectomiile sunt determinate de LR complicată, care, dacă

este bilaterală, se poate agrava cu obstrucții severe și insuficiență renală acută sau cronică [103,123]. În ultimii ani și în Republica Moldova a crescut vădit numărul nefrectomiilor pe motiv de litiază renală [2, 13-15].

Deși problema calculilor renali are un istoric milenar, nu se poate afirma că există o concepție unitară despre geneza LR. Date referitor la LR se întâlnesc încă în lucrările lui Hipocrate, Galen, Celsius, Avicena. Galen, de exemplu, afirma corelația dintre litogeneza în tractul urinar și rasă, climă, obiceiurile alimentare, consumul de alcool, reumatism și compoziția urinei. Unanim este doar considerentul că urolitiaza este o maladie polietologică, iar demararea litogenezei poate fi indusă de unul sau mai mulți factori, dar numai în cazul când coexistă condiții patogenetice favorabile [2].

Geneza calculilor urinari se abordează de pe două poziții – cazuală și patogenetică. Prima include factorii etiologici ai LR. Cea de-a doua – patogenetică, explică condițiile fizico-chimice de formare a calculilor, precum și acele condiții care contribuie la litogeneza. Într-un țesut renal sănătos nu se pot forma calculi [117].

Urolitiaza este o maladie multifactorială, cu baza etiopatogenetică regăsită în interacțiunea genotip-mediul ambiant [91]. În urma multiplelor studii efectuate au fost deduși cei mai importanți factori de dezvoltare a LR.

Printre factorii de risc se consideră influența mediului ambiant, modificările funcționale și patologice ale organelor și sistemelor din întregul organism sau prezența proceselor patologice renale ce preced litogeneza.

Factorii mediului ambiant includ: compoziția chimică a soluției, a plantelor, gradul de mineralizare a apei, clima, condițiile de muncă și de viață, precum și stilul de viață sedentar care induce dereglarea metabolismului de calciu și fosfor.

Factorii endogeni includ: modificările funcționale și patologice la nivel renal și în căile urinare, infecțiile tractului urinar,

afecțiunile tractului gastrointestinal, imobilizarea de lungă durată în tratamentul fracturilor, hiperfuncția glandelor paratiroide și predispoziția genetică [2].

În etiologia urolitiazii nu se exclude și aportul altor factori, cum ar fi: avitaminoza A și D, supradozarea vitaminei D [144], intoxicația cu parathormon în cazul hiperparatiroidismului primar, intoxicația bacteriană în cazul infecțiilor urinare și generale, precum și modificarea de ordin genetic a structurilor tubulare ale nefronului [2].

Conform unor ipoteze, unii dintre acești factori sunt persistenți, iar alții pot deveni un impuls pentru litogeneză, pentru ca ulterior să dispară. Nu este stabilit încă dacă formarea calculilor de diferită compoziție se supune aceluiași legi. Adesea, un calcul de dimensiuni mici se autoexpulzează după o colică renală și nu mai recidivează. La alt pol se situează calculii de dimensiuni mari, care ocupă tot sistemul pielo-caliceal cu recidivări frecvente și care devin o problemă specială în tratamentul nefrolitiazii cu grave consecințe patologice pentru parenchimul renal și organism în general. Modificările produse prin aceștia afectează grav funcția renală, fapt ce a oferit acestui tip de calculi o unitate nosologică aparte – nefrolitiază coraliformă (NC) [2, 13-15, 142].

Cercetările științifice au demonstrat legătura dintre litogeneză, sex și vârsta bolnavului. LR se întâlnește mai des la persoanele cu vârsta cuprinsă între 25-50 de ani. Un factor de risc deja stabilit pentru maladia urolitiazică este sexul masculin [171,172]. Bărbații suferă de LR de 2-2,5 ori mai des decât femeile [2,139], iar frecvența maximă de îmbolnăviri se produce în decadele 4-5 ale vieții [139]. Femeile prezintă un risc pentru LR mai mic, comparativ cu bărbații, fapt determinat de un nivel scăzut de suprasaturare a urinei [173], precum și de efectul inhibitor al estrogenilor asupra secreției oxalaților și formării în rinichi a depozitelor de cristale [139].

Factorii sociali pot influența direct sau indirect asupra etiologiei urolitiazii. Pe primul loc se află hipodinamia. Cauzele acesteia

pot fi caracteristicile individuale ale unei persoane sau o necesitate profesională. Aici pot fi incluse profesiile ce implică sedentarism, nivelul insuficient al culturii pentru educația fizică în rândul populației, apoi și hipodinamia impusă de dizabilități fizice, maladii și invaliditate [2, 44, 179].

Progresarea LR este dependentă de interacțiunea factorilor generali și locali [44,139]. Factorii generali sunt cei ce implică modificările țesutului renal [139]; modificările patologice ale căilor urinare și ale urodinamicii [2, 139, 173]; dereglarea microcirculației la nivel renal și prezența infecției [169]; modificarea compoziției urinei, creșterea excreției de substanțe litogene [95]; dereglarea echilibrului dintre inhibitorii și inductorii cristalogenezei [139]; decalajele severe ale pH-ului urinar [179] etc. Factorii de ordin local sunt afecțiunile tubulare renale – membranopatiile tubulare, ce induc modificarea schimbului de macromolecule din urină având capacitatea de a modula procesul de cristalogeneză. Sub influența factorilor patologici adiționali este posibilă formarea de microliți și fixarea acestora de suprafața uroteliului. Ulterior, microliții pot îndeplini rolul de „centru litogen” pentru formarea calculului urinar [61].

Cercetările morfologice, efectuate la nivel subcelular, au permis extinderea posibilităților de cercetare a nefronului, care asigură filtrația, reabsorbția și excreția. Rezultatele ultimilor ani sugerează cercetătorilor prezența unor modificări de genotip „ce răspund” de stabilitatea proceselor de formare a urinei, fapt ce, indiscutabil, necesită a fi luat în calcul [48].

Din totalul factorilor etiologici ai LR o importanță majoră au, desigur, factorii genetici, care pot deveni cauza membranopatiilor tubulare ereditare poligenice, enzimopatiilor congenitale și dobândite, tubulopatiilor și nefropatiilor metabolice, precum și a unor forme poligenetice de dereglări ale metabolismului substanțelor litogene [44, 88, 113]. Participarea factorilor genetici în litogeneză este demonstrată prin asocierea predispoziției ereditare pentru

aparitia LR cu markeri genetici, în special cu antigenii sistemii HLA [32]. Majoritatea dintre aceste modificări sunt determinate genetic sau de către factorii mediului ambiant (*tabelul 1.1*) [2].

Tabelul 1.1

Cauzele genetice ale urolitiazii

Tipul calculilor	Patologii	Mck Nr.	Defectul metabolic sau fiziologic indus	Produsul genei defecte	Locusul genei	Tipul moștenirii
Calciu oxalat și/sau calciu fosfat						
Calci	Hipercalciurie familială idiopatică	143870	Posibil, este de-reglată absorbția calciului	Nedeterminat	Xq33-qter?	Autosomal-dominantă
Calci	Boala Dent's/ Nefrolitiază X-lincată/ rahitism X-lincat, recisiv, hipofosfatemic, de tip III	300009, 310468, 307800	Nedeterminat	CLCN5 (McK 300008)	Xp11.22	Recisivă, X-lincat
Oxalați	Nefrolitiază calciu-oxalică idiopatică	167030	Posibil, este de-reglat transportul membranelor al oxalatului	Nedeterminat	Nedeterminat	Autosomal-dominantă/poligenică
Oxalați	Hiperoxalurie primară de tip I	259900	Sinteza crescută a oxalatului (și glicolatului)	Alanin-glicozilat-aminotransferaza (EC2.6.1.44,G630A)		Autosomal-recisivă
Oxalați	Hiperoxalurie primară de tip II	260000	Sinteza crescută a oxalatului (și a L-gliceratului)	Glicoxilat-reductaza/D-gliceratglicohidrogenaza (EC1.1.1.29/1.1.1.26)	9q11	Autosomal-recisivă
Purine						
Acid uric	Sindromul Lesh-Nyhan	308000	Sinteza crescută a acidului uric	Hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza (EC 2.4.2.8)	Xq26-27.2	Recisivă, X-lincat
Acid uric	Hiperactivitatea fosforibozilpirofosfat sintetazei-1	311850	Sinteza crescută a acidului uric	Fosforibozil-pirofosfat sintetaza-1 (EC 2.7.6.1)	Xq22-24	Recisivă, X-lincat
Xantină	Xantinurie	278300	Oxidarea scăzută a xantinei	Xantin oxidaza/ xantin dehidrogenaza (EC 1.2.3.2/1.2.1.37)	2q22.3-p22.2	Autosomal-recisivă
2,8-dihidroxi-adenină	Deficitul adeninfosforibozil-tranferazei	102600	Sinteza crescută a 2,8-dihidroxiadeninei	Adenin-fosforibozil-tranferaza (EC 2.4.2.7)	16q22.2-23.2	Autosomal-recisivă
Cisteină						
Cisteină	Cisteinurie tip I	220100	Reabsorbția scăzută a cisteinei (și a altor aminoacizi bazici)	BAT/SLC3A1 (transportor de aminoacizi bazici, McK104614)	2q16.3	Autosomal-recisivă
Cisteină	Cisteinurie tip III	600918	Reabsorbția scăzută a cisteinei (și a altor aminoacizi bazici)	Nedeterminat	19q13.1	Autosomal-recisivă

În catalogul genetic McKusick's On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [98] sunt descrise mai mult de 30 de situații, în cadrul cărora urolitiază este principala manifestare clinică sau poartă un caracter de simptom în tabloul clinic general al maladiei.

Însă determinarea contribuției genetice în LR este dificilă din cauza specificului plurietiologic. Acest fapt este demonstrat în special în cazul formării calculilor compuși total sau parțial din oxalat de calciu. Există o mulțime de parametri care contribuie la cristalizarea oxalatului de calciu în rinichi sau în tractul urinar, cum ar fi: concentrația crescută a oxalatului de calciu în urină și a promotorilor cristalizării (urații), concomitent cu o concentrație scăzută a inhibitorilor cristalizării (citratul, uromodulina (McK 191845), osteopoietina (McK 166490), nefrocalcina) [2].

Un rol important în litogeneză îi revine pielonefritei cronice calculoase. Adesea, cauza esențială a urolitiazii „aseptice” este un proces inflamator-infecțios ascuns [5,11,14,17,18,155]. Un factor etiopatogenic comun al pielonefritei și urolitiazii pot fi tubulopatiile congenitale sau cele dobândite [40, 41, 91]. Pielonefrita este o cauză etiologică majoră în recurența litiazii [18, 44]. Este necesar de a consemna sub acest aspect că cu cât este mai activ procesul inflamator, cu atât mai intensă este excreția substanțelor litogene, iar sub acțiunea bacteriilor producătoare de urează se formează „calculii infecțioși” [2,13-15, 18, 139].

În urma degradării ureei are loc alcalinizarea urinei și formarea calculilor fosfatici din struvit sau din apatite de carbonat [48]. Deși există date referitor la faptul că formarea oxalatului de calciu nu este determinată obligator de activitatea vitală bacteriană [67, 77], în ultima perioadă de timp s-a constatat că nanobacteriile intracelulare pot crea un înveliș din fosfați, care poate servi drept suport pentru cristalizarea și creșterea ulterioară a calculilor [34, 105, 121]. Specificul acestor microorganisme este capacitatea de a forma focare de cristalizare pentru fosfații de calciu. Astfel, se începe procesul de mineralizare cu lezarea ulterioară a uroteliului tubilor colector și a papilelor renale.

Nanobacteriile (NB) au fost depistate pentru prima dată în anul 1988, de către Robert Folk, geolog la Universitatea din Texas,

când cerceta mineralele izvoarelor termale de sulf din vecinătatea Romei [34,139]. Cu ajutorul microscopiei electronice, R. Folk a cercetat bacteriile ce aveau o formă ovoidă și prismatică, fiind depistate în centrul substanțelor neorganice. NB aveau un înveliș din apatite de carbonat, ce le servea drept mediu favorabil de dezvoltare, care nu numai că poate proteja bacteriile de mediul ambiant, dar și un timp îndelungat le poate feri de vizorul cercetărilor bacteriologice.

NB sunt depistate la un număr mare de persoane în ser și în urină. Conform diverselor surse, NB au fost izolate din serul sanguin, urină, din piatra dentară și dintr-un șir de țesuturi moi. Formațiunile din apatită ale calculilor renali și cele din cultura NB au o structură foarte asemănătoare. Teoria respectivă despre formarea calculilor este bazată pe identificarea NB în calculii renali și anume în culturile din acești calculi. La animalele de laborator a fost demonstrată formarea calculilor după introducerea NB în rinichi, iar acestui tip de bacterii i-a fost atribuit tropismul renal. Astfel s-a constatat formarea de calculi renali la iepuri, după ce acestora li se injectau NB în rinichi. NB au capacitatea de a forma colonii litogene, ce conțin depozite intra- și extracelulare de calciu, care distrug celulele și diferite culturi de celule. Un moment important este formarea în funcție de doză a calculilor renali, care devine evidentă după o lună de la injectarea translombară a NB. NB au capacitatea de adeziune, invazie și deteriorare a celulelor de la nivelul tubilor colector și al zonei papilelor renale.

Ipoteza implicării NB în formarea calculilor renali este confirmată și prin observările lui Carr și Randall [2,139]. Carr (1954) a fost cel care a descris fragmentele sub formă de depozite de fosfat de calciu din vasele limfatice și din tubii colector. Aceste depozite induc nucleerea heterogenă a oxalatului în zona tubilor colector și mai jos, astfel, fiind un factor de risc pentru formarea „plăcilor Randall”. Randall a descris plăcile ce conțin calciu în papilele renale

și, conform ipotezei propuse de el, formarea calculilor renali demarează cu aceste plăci ca urmare a leziunilor tisulare primare.

Nanocristalele de apatită se formează pe învelișul muco-proteic al NB. Cristaluria conduce la crearea conglomeratelor urinare de ioni ca urmare a prezenței focarelor active de cristalizare patologică sau prin scăderea concentrației inhibitorilor cristalizării. NB transportă cristalele de apatită din sânge în țesutul renal, astfel rolul lor major în procesul de cristalizare devine evident [2,48, 112]. Procesul de biomineralizare este inhibat de către unele antibiotice și antimetaboliți, gamma-radiație, în doze ce previn replicarea NB. Creșterea NB este deprimată de către inhibitorii sintezei acizilor nucleici (5-fluorouracil, citozină, arabinozoidă ș.a), tetraciclina, trimetoprim, sulfametoxazol, nitrofurantoină, ampicilină și aminoglicozide. *In vitro* creșterea NB este inhibată de citrați și bisfosfonați. Bisfosfonații și agenții chelatori, fie individual sau în combinație cu un antibiotic, pot fi eficienți atât în tratamentul calcificărilor anormale la pacienții care formează calculi, cât și în tratamentul antiaterogen [2].

Actualmente există date suficiente pentru a afirma tropismul renal al NB, acestea provocând nucleerea și creșterea cristalelor de apatită, ulterior inducând patologie renală pe calea deteriorării epiteliului tubular, biomineralizării și, posibil, a obstrucției tubulare și a infecției cronice, care în final conduc la dereglarea regenerării tisulare și la litogeneză. A fost stabilit faptul că unele tulpini de NB prezintă citotoxicitate *in vitro* pentru celulele mamiferelor, pătrunzând în interior prin endocitoză [2].

Astfel, autorii conchid, că există necesitatea tratamentului antibacterian, orientat spre eradicarea NB din organele urinare și, prin aceasta, spre profilaxia recidivelor litiazei urinare după extragerea calculilor [2,33].

Teorii vizând litogeneza, patogenia și dereglările metabolice în litiaza renală

În ultimii 150 de ani au fost formulate mai multe teorii ale litogenezei și toate până în ziua de astăzi au argumente „pro” și „contra” [28,40,41,44,87].

Teoria catarală a bazinetului renal (Meckel von Hemsbach, 1856) susține importanța procesului infecțios în litogeneză.

Teoria matricei (Ebstein, Nicolayer, 1884) incriminează desquamarea epitelului în procesul cataral al bazinetului renal.

Teoria cristalizării (Ulzman, 1890) pledează pentru o cristalizare patologică.

Teoria coloidă (Schaade, Lichtwitz, 1900-1910) consideră că coloizii protectori trec din forma liofilă în liofobă, creând condiții pentru apariția cristalizării patologice.

Teoria protein-ionică (Единый Ю.Г. и соавт., 1989) susține că geneza formării calculilor este reprezentată de insuficiența proteolizei în urină, rezultând astfel apariția matricei calculului, precum și dezvoltarea unui nivel pH al urinei optimal pentru sedimentare și litogeneză.

Printre multiplele teorii ale „genezei formale”, principale sunt considerate trei (Pak C.Y.C., 1978; Goldwasser B et al., 1986) [2,133,134,157].

Teoria saturației și cristalizării [teoria nucleației și suprasaturației] consideră litogeneza drept un proces fizico-chimic de precipitare a sărurilor litogene din urina suprasaturată. În același timp, se presupune că microcristalul, sau un corp străin, din urina suprasaturată provoacă creșterea calculilor în formă cristalină [2, 133,134, 157].

Teoria inhibitorie explică formarea calculilor prin dereglarea proprietăților inhibitorii cu dereglarea echilibrului dintre inhibitorii și catalizatorii cristalizării substanțelor litogene [2, 133, 134, 157].

Teoria matricei presupune că debutul procesului litogen este sedimentarea substanțelor organice, care, jucând un rol de centre de cristalizare (nucleoli), inițiază cristalizarea substanțelor neorganice [2,133, 134,187]. În așa mod, partea organică (matricea), care formează 2-5% din masa totală a calculului [95], servește drept nucleu pentru formarea calculilor în stare cristaloidă.

Sub influența diverselor combinații de factori exogeni, endogeni și genetici are loc dereglarea metabolismului în lichidele organismului, însoțită de creșterea nivelului substanțelor litogene (calciu, acid uric ș.a.) în serul sangvin. Acest fenomen induce sporirea excreției substanțelor date pe cale renală, prin urmare are loc suprasaturarea urinei [77-79]. În soluția suprasaturată se urmărește sedimentarea substanțelor saline sub formă de cristale, ce poate servi ulterior la formarea microliților, iar ulterior, pe fundalul sedimentării a noi cristale, se formează calculii renali. Însă urina devine suprasaturată și pe fundalul modificării regimului alimentar sau al condițiilor climaterice, dar formarea calculilor nu are loc. Prezența doar a suprasaturației urinei nu este suficientă pentru litogeneză [2, 133, 134,167].

O anumită atribuție la urolitiază are și vitamina B₆ (piridoxina). În organismul uman piridoxina este fosforilată și intră în componența unor enzime. Rolul endogen patogenetic al acestei vitamine se limitează la influența acesteia asupra metabolismului acidului oxalic. Este cunoscut faptul că, în cadrul tratării hiperoxalemiei cu piridoxină, nivelul acestui acid în sânge și în urină scade [2,179,167]. Vitamina B₆ participă activ în metabolismul unor aminoacizi, nu este exclusă influența acesteia și asupra metabolismului purinic.

Rolul vitaminei C, ce are o importanță vitală, în etiologia urolitiazii nu este prea mare. Însă, a fost demonstrat, că supradozarea acidului ascorbic (mai mult de 1-3 g în 24 de ore) conduce la oxalaturie pe fundalul biosintezei endogene: transformarea aci-

dului ascorbic în oxalic. Drept urmare, hipervitaminoza C indusă medicamentos este, într-o anumită măsură, un factor de risc pentru litogeneza pe bază de oxalat. Astfel, terapia cu vitamina C trebuie bine monitorizată [2, 133,134,157].

Vitamina D, și în special metabolizii săi – vitamina D₂ (ergocalciferol) și D₃ (colecalfiferol) – sunt reglatori importanți ai metabolismului calciului și fosforului în organismul uman. Vitamina D sporește activitatea glandelor paratiroide, crește absorbția calciului în intestinul subțire și astfel crește concentrația calciului în sânge și excreția acestuia cu urina. În cursul unei hipervitaminoze îndelungate (6 luni-2 ani) se instalează modificări ireversibile în parenchimul renal. Din cauza suprasolicitării și transportului defectuos al calciului și fosforului se dezvoltă nefrocalcinoza, cu depozitarea substanțelor saline în stratul cortical și în aparatul tubular al rinichiului, în focare de la dimensiuni neînsemnate până la focare mari. La unii bolnavi se observă calcificarea papilelor renale, calculi caliceali și se dezvoltă o urolitiază tipică cu formarea calculilor din fosfați de calciu [2, 133,134,157].

Unele substanțe chimice și medicamente pot servi drept factori etiologici sau patogenetici pentru urolitiază. Unele dintre acestea provoacă dereglări metabolice în organism, prin care se produce acumularea substanțelor litogene în urină (acid uric, oxalic, calciu, fosfați ș.a.). Altele acționează nemijlocit asupra țesutului renal și provoacă dereglări „locale”. Ca urmare a acțiunii substanțelor chimice asupra papilelor renale au loc procese degenerative și fixarea sărurilor urinare. Distrugerea concomitentă a stratului epitelial ce tapetează papila induce necroza, unde ulterior se va iniția cristalizarea sărurilor urinare [48]. În Franța, anual, se depistează circa 2000 de calculi urinari induși medicamentos [78].

Pentru dezvoltarea maladiei urolitiazice sunt necesari și alți factori, cum ar fi dereglarea eliminării urinei, infecția căilor urinare ș.a.

În afară de aceasta, în urină există substanțe, care au proprietatea de a menține solviții în formă dizolvată și de a preveni cristalizarea lor, cum ar fi: citratul, magneziul, zincul, pirofosfatul anorganic, glicozaminoglicanii, nefrocalcina, proteina Tamm-Horsvall etc. [30,48]. Nefrocalcina este o proteină care se formează în tubii proximali ai ansei Henle. Dacă aceasta are o structură moleculară anormală, conduce la formarea de calculi renali [2,48].

Litogeneza implică multiple procese, complexe și interdependente, care au loc în căile urinare. Cele mai recunoscute teorii ale litogenezei consideră următorii factori:

- concentrația ionilor litogeni în urină;
- deficitul inhibitorilor cristalizării și agregării cristalelor;
- prezența în urină a activatorilor litogenezei;
- importanța schimbărilor locale.

Formarea calculilor este rezultanta acțiunii tuturor factorilor enumerați mai sus, dar calculii se formează doar în urina suprasaturată, iar acest proces depinde de pH-ul urinar, puterea ionică, concentrația ionilor și prezența inhibitorilor cristalizării [2,48,87].

Urina umană este un mediu biologic activ, compus din proteine, fermenți, hormoni, săruri ale diverșilor acizi ș.a. Acest sistem este în stare de sol, care este întreținut de fermenții proteolitici, iar cristalizarea fermenților este încetinită de inhibitori. La preschimbarea pH-ului urinar și la suprasaturarea cu săruri are loc dereglarea echilibrului și trecerea proteinelor din stare de sol în stare de gel, din contul diminuării activității fermenților proteolitici. Reducerea activității de inhibiție conduce la cristalizarea sărurilor. Fluctuația pH-ului urinar atinge valori considerabile, care sunt în corelație cu starea organismului, – de la valori relativ scăzute de dimineață, imediat după trezire, până la valori mari în perioada de după masă.

Puterea ionică a urinei depinde de concentrația și sarcina ionilor conținuți în ea. Starea lor în soluție este determinată de

activitatea, care la rândul ei depinde de puterea ionică. Cu cât este mai mare concentrația a doi ioni cu sarcini opuse, cu atât mai mare este probabilitatea de legare a acestora. În cazul unei concentrații scăzute a ionilor soluția este nesaturată și în ea se poate dizolva o cantitate suplimentară de electrolit. Odată cu atingerea anumitor concentrații, sau mai bine zis a unei anumite activități ionice, soluția devine saturată. În absența fazei solide, concentrația ionilor poate crește și se instalează starea numită suprasaturație metastabilă. În același timp, se poate începe formarea cristalelor pe contul nucleelor de cristalizare heterogene. La creșterea ulterioară a concentrației ionilor se atinge limita-prag de sedimentare. Soluția devine nestabilă și în ea în orice moment poate demara formarea omogenă a nucleelor de cristalizare [2,48].

Cristalizarea poate fi inhibată de diverse substanțe prezente în urină – inhibitorii cristalizării. Aceste substanțe diminuează concentrația ionilor liberi, care participă la constituirea cristalelor.

Specialiștii consideră aportul următorilor inhibitori ai litogenezii:

1. Inhibitori cu masa moleculară mică:
 - ionii de sodiu;
 - ionii de magneziu;
 - citratul;
 - sulfatul;
 - pirofosfatul;
 - diverse microelemente.
2. Inhibitori cu masa moleculară mare:
 - glicozaminoglicanii;
 - glicoproteidele;
 - proteina Tamm Horsfal (uromodulina) [30,48];
 - nefrocalcina;
 - fragmentul din protrombina XI.

Aceste substanțe diminuează concentrația ionilor de hidrogen ce participă la formarea cristalelor. Substanțele date acționează atât în procesul de sedimentare, cât și în cel de creștere a cristalelor deja formate. Ionii de sodiu fixează oxalații, sulfații și ionii de calciu. Pirofosfatul neorganic are un efect inhibitor asupra precipitării atât a fosfatului, cât și a oxalatului de calciu. Magneziul inhibă precipitarea oxalatului de calciu, citratul – pe cea a calciului oxalat și fosfat. Pe seama citratului, pirofosfatului și magneziului revin $\frac{3}{4}$ din activitatea inhibitoare generală în cazul precipitării fosfatului și oxalatului de calciu. Proprietățile inhibitoare ale urinei sunt determinate în mare parte de interacțiunile ce scad saturația, în timp ce pentru inhibarea creșterii și agregării cristalelor un rol de bază au anionii cu sarcină mare [2,48].

Activatori ai litogenezei sunt toți acei factori care ajută la apariția și creșterea nucleului de cristalizare în condiții de suprasaturație a urinei [30,44,48].

Conform teoriei formării nucleelor de cristalizare, calculii renali se formează în urina suprasaturată. Însă în cazul excrețării unei cantități mari de ioni prin urină sau în caz de deshidratare, nu întotdeauna se formează calculi urinari, iar cantitatea de electroliți în urina nictemerală la bolnavii de urolitiază nu este suficient de înaltă pentru a provoca formarea calculilor. Conform altei teorii, cauza formării calculilor urinari este deficitul de inhibitori ai cristalizării. Însă la multe persoane cu deficitul acestor factori, calculii nu se formează niciodată, precum nici surplusul de inhibitori ai cristalizării nu întotdeauna previne litogeneza [48,122].

Componentul cristalin deține o bună parte din calcul. Cristalizarea este un proces în mai multe etape, ce include formarea nucleului de cristalizare, creșterea cristalelor și agregarea lor. Nucleu de cristalizare pot fi proteinele, cristalele, corpii străini, fragmentele de pietre. Formarea heterogenă a nucleului de cristalizare cu o creștere epitaxială, energetic este mai avantajoasă, fiind posibilă

într-o urină mai puțin suprasaturată și se întâlnește mai frecvent. Un asemenea model de formare a nucleului este caracteristic pentru calculii ce cresc într-o anumită direcție. Cristalul unei substanțe poate servi în calitate de nucleu pentru cristalizarea altuia, cu condiția unei rețele cristaline similare. Un exemplu tipic al unui asemenea model este cristalizarea oxalatului de calciu pe nucleul format din cristalul acidului uric.

În funcție de structura calculului, matricii organice îi revin 2-10% din greutatea lui. De obicei, matricea organică constă dintr-o proteină cu o cantitate mică de hexoze și hexozamine. Așa-numitele „pietre matriceale” se formează după operații pe rinichi și pe fundalul infecțiilor cronice ale tractului urinar. Nu este cunoscut pe deplin rolul matricii organice în formarea pietrelor obișnuite și matriceale. Posibil, aceasta se produce în calitate de centru de agregare a cristalelor sau de fixare a cristalelor mici, împiedicând dezlipirea lor [48].

De ce cristalele mici se rețin în căile urinare superioare și nu se elimină cu urina? Se prezumă, dar este puțin probabil, că acestea dereglează penetrabilitatea tubilor distali și colectori, iar ca rezultat apare retenția de urină ce favorizează creșterea ulterioară a cristalelor și formarea de calculi. Acest mecanism al litogenezei are loc în rinichiul spongios. Rinichiul spongios este o maladie frecventă. Pentru ea este caracteristică dilatarea chistică a tubilor colectori și majorarea riscului de urolitiază. LR se întâlnește la 50% dintre bolnavii cu această maladie [2,122].

În opinia multor autori, printre cauzele ce provoacă dereglările funcțiilor renale, un rol important au enzimopatiile congenitale și dobândite, în cadrul cărora are loc afectarea tubilor distali și proximali (tubulopatii), și malformațiile congenitale ale căilor urinare, ceea ce conduce la formarea și eliminarea urinei „incomplete” și joacă un rol major în litogeneză. Tubulopatiile implică tulburări dismetabolice organice sau disfuncții ale tubilor renali, ca rezultat al insuficienței sau lipsei unui anumit ferment. Cele mai

frecvente tubulopatii, ce induc litogeneza, sunt oxaluria, cistinuria, aminoaciduria, galactozemia și fructozemia. Mai rar sunt invocate lactozemia și afecțiunile rahitice [40,41]. Este necesar de a consemna că anumite tipuri de tubulopatii pot fi achiziționate în urma maladiilor renale și hepatice suportate (pielonefrită, glomerulonefrită, colecistită, hepatită ș.a.). Se pot întâlni tubulopatii congenitale asociate cu cele achiziționate. Drept rezultat, în diferite perioade, în unul și același rinichi se pot forma calculi cu structură diferită sau în rinichi diferiți la unul și același bolnav.

Cea mai frecventă formă de tubulopatie este oxaluria. Spre un caracter ereditar ne indică modificările similare prezente la rudele bolnavului.

Formarea calculilor din calciu și fosfați adesea este legată de hiperfuncția glandelor paratiroidiene, ca urmare a modificării metabolismului fosfo-calcic cu dereglarea reabsorbției fosfaților și sedimentarea oxalaților în țesutul renal.

Uraturia se întâlnește la 25% dintre bolnavii cu LR, frecvent și la rudele acestora, cu precădere la bărbați. Este caracteristică eliminarea cu urina a aminoacizilor (2,5-5,7g/24 h). La aminoaciduria specifică este atribuită cistinuria, glicinuria ș.a.

Printre manifestările tubulopatiilor enumerăm: plachetele papilare, tubii calcificați și calcinatele tisulare renale. Cea mai atractivă teorie a litogenezei prin modificări locale este teoria „patologiei papilare”, propusă de A. Randall în 1936 [87]. Autorul a presupus, că sub influența factorilor nocivi, îndeosebi a toxinelor bacteriene, în regiunea papilelor apare o tendință puternică de calcifiere a submucoasei. Placa formată de calcificat dereglează în totalitate integritatea epiteliului și începe să contacteze cu urina în lumenul calicelui. Astfel, apar condiții pentru formarea calculilor caliceali ce acoperă papila asemenea unui scut. În alte cazuri, conform opiniei autorului, demararea litogenezei este determinată nu de calcificarea intrapapilară, dar de sedimentarea sărurilor în partea dis-

tală a tubilor colector și în orificiile lor din membranele poroase. Orice substanță, în caz de cristalurie semnificativă, poate servi drept început pentru formarea nucleului de cristalizare, care se va atașa asemeni unui dop pe lumenul tubului colector. Confirmarea teoriei date poate avea loc prin cercetarea ultrasonografică și tabloul endoscopic, frecvent întâlnit în cercetarea papilei renale. În cadrul examenului USG în proiecția calicelui se determină o hiperecogenitate de 2-5 mm, fără o umbră ecogenă, însă uneori cu o fâșie hiperecogenă, iar în partea superioară apare o formațiune lichidă sau așa-numitul „evantai” hipocogenic, de 2-3 mm în diametru. Endoscopic se determină un concrement submucos pe tavanul calicelui [105].

Adesea se atestă nefrocalcinoza, produsă prin dereglările metabolismului calcic cu creșterea nivelului de excreție a acestuia. Pe fundalul de nefrocalcinoză are loc sedimentarea sărurilor de calciu în celulele endoteliale ale tubilor neafecțați, în spațiile interstițiale și în lumenul tubular cu formarea „tubilor calcificați” [48]. În cadrul nefrocalcinozei secundare are loc sedimentarea sărurilor de calciu în țesutul renal deja supus diverselor procese degenerative – „calcificarea țesutului renal”. Formarea calculilor este caracteristică pentru acidoza tubulară distală. Se deosebesc trei tipuri de acidoză tubulară: distală, proximală și hiperkaliemie tubulară distală. În acidoza tubulară distală dereglările sunt determinate de reabsorbția accentuată sau de insuficiența secreției ionilor de hidrogen în tubii distali. Ca urmare, scade excreția ionilor de hidrogen și crește excreția potasiului și sodiului. Cauza acidozei proximale este dereglarea reabsorbției bicarbonatului în tubii proximali. Acidoza tubulară distală hiperkaliemică apare pe fundalul insuficienței renale cronice și al hipoaldosteronismului, caracterizându-se prin acidoză și hiperkaliemie. Suspectarea unei acidoze distale tubulare hiperkaliemice este necesară în cazul unei anamneze eredocolaterale agravate, hipocitratăriei accentuate, rinichiu-

lui polichistic, nefrocalcinozei și al unui pH à jeun mai mare de 6,0 în absența unei infecții urinare.

În așa mod, plăcile papilare, tubii calcificați, calcificatele în țesutul renal și secreția sporită a fermenților celulari în urină se implică substanțial în litogeneză. Stresul oxidativ deteriorează celulele tubulare și conduce la dezvoltarea calcificării intercelulare. Substanțele citoprotectoare previn dezvoltarea stresului oxidativ [48]. Acestea sunt: antagoniștii calciului, captatorii de radicali liberi (spre exemplu seleniul) și extractele din plante medicinale. Potențiază dezvoltarea stresului oxidativ hiperglicemia, dereglările metabolismului lipidic, dereglările circuitului sangvin renal.

Toate teoriile litogenezei au în comun condițiile de bază și anume suprasaturarea urinei cu substanțe litogene [2].

Dereglările de bază ale metabolismului la bolnavii cu nefrolitiază sunt: hiperuricemia, hiperuricuria, hiperoxaluria, hipercalciuria, hiperfosfaturia și modificările acidității urinare.

La substanțele conținute în urină și care au un rol important în litogeneză se atribuie:

Calciul – intră în componența majorității calculilor renali. Din toată cantitatea de calciu conținută în plasma sangvină, aproximativ 60% este supusă ultrafiltrației, iar 40%, în special proteinații și compușii complecși, nu trec prin membrana glomerulară. Aproximativ 98-99% din calciul filtrat este reabsorbit și numai 1-2% este eliminat cu urina. În prezența unui nivel adecvat al calciului în plasmă, reabsorbția lui are loc exclusiv în tubii contorți proximali, iar în caz de hiperkaliemie reabsorbția are loc în tubii distali și în ducturile colectoare. În asemenea cazuri este posibilă depistarea depozitării calciului în tubii contorți proximali și în ducturile colectoare, proces numit nefrocalcinoză. Hormonul glandelor paratiroide joacă un rol important în reglarea metabolismului calcic. Se consideră că parathormonul acționează nemijlocit la nivelul celulelor tubilor contorți distali, sporind reabsorbția calciului. Atunci

când calciuria este cauzată de afectarea renală, nivelul de calciu ionizat în plasmă este redus, iar în cazul calciuriei de cauză extra-renală acest nivel este elevat. Ionii de calciu, la rândul lor, influențează reabsorbția altor ioni, sporind eliminarea sodiului, clorului, fosforului, hidrogenului, apei și atenuând în același timp secreția de potasiu [132,137,140,144].

În caz de calculi calcici se pot depista următoarele modificări: hipercalciurie, hiperuricozurie, oxalurie, hipocitraturie. Hipercalciuria, ca unica modificare în cazul cercetărilor biochimice ale urinei, se atestă la 12% dintre bolnavi, în combinație cu alte modificări – la 18%, cu hiperuricozuria – la 16%, cu oxaluria – la 16% și cu hipocitraturia – la 10% [95]. La o treime dintre bolnavi examinările biochimice ale urinei nu determină modificări [137,87].

La dezvoltarea hipercalcemiei și hiperfosfatemiei, hipercalciuriei și hiperfosfaturiei acționează pozitiv următorii factori:

- absorbția majorată a calciului și fosforului din tractul gastrointestinal (mecanism absorbtiv);
- dereglarea metabolismului în țesutul osos sub influența parathormonului (mecanism resorbtiv);
- dereglarea reabsorbției renale a calciului și fosforului (mecanism reabsorbtiv).

Există o corelație strânsă între funcția renală și metabolismul calciului în ambele direcții. Pe de o parte, starea funcțională renală determină condițiile de eliminare a calciului și poate provoca modificări bine cunoscute în metabolismul acestuia, în special în scheletul uman (depoul calcic al organismului). Pe de altă parte, caracterul metabolismului calcic în organism, aprovizionarea cu săruri de calciu și intensitatea mobilizării acestora din oase determină gradul de eliminare a lor pe cale renală. În lichidele corpului uman calciul se află în special sub formă ionizată și de compuși complecși cu proteine (formă ce nu se supune dializei). O mică parte este legată de acizii slabi (citric, carbonic, fosforic). Aceste

săruri, deși se supun dializei, disociază ionic într-o măsură mică. Corelația dintre aceste trei forme depinde de un șir de factori, în special de nivelul pH-ului, al rezervei bazice și de conținutul proteic. Acidoza sporește cantitatea de calciu ionizat. Alcaloza favorizează scăderea acestui nivel datorită formării calciului legat cu proteine și sedimentarea sărurilor de calciu. O importanță primordială pentru gradul de eliminare al calciului cu urina are nivelul calcemiei. În caz de funcție normală a rinichilor, hipercalcemia este asociată cu hipercalciuria. Scăderea nivelului de calciu în sânge mai jos de 7 mg% conduce la dispariția sărurilor de calciu din urină. Hipercalciuria, întâlnită la un nivel normal de calciu în sânge, trebuie considerată drept o încercare a organismului de a compensa afluxul crescut de săruri de calciu exogen sau endogen ori ca o consecință a condițiilor excretorii renale [148,162].

Solubilitatea calciului în urină, deci și eliminarea acestuia, depinde de anumiți factori, dar în primul rând de nivelul pH-ului urinar și de prezența aici a citraților [166]. La scăderea pH-ului urinar și creșterea nivelului de sare al acidului uric, legarea calciului cu acești ioni se dereglează, ceea ce provoacă formarea de cristale. În caz de acidoză cronică, nivelul calciului ionizat sangvin crește, iar în consecință crește și filtrarea lui în glomerulii renali. În urma pierderii însemnate a ionilor bazici, ce neutralizează echivalenții acizi din urină, în asemenea stare se determină o eliminare a unor cantități mai mari de ioni de calciu [87]. Eliminarea calciului pe cale renală corelează cu metabolismul fosforului, datorită interdependenței acestor substanțe în procesele biologice din țesutul osos. Mai mult decât atât, prezența diverselor procese degenerative sau inflamatorii în rinichi favorizează sedimentarea locală a sărurilor de calciu. Prin urmare, gradul de calciurie depinde de trei momente:

- de intensitatea resorbției intestinale a sărurilor de calciu;

- de caracterul metabolismului calcic în organism, în special de interdependența dintre procesele biologice ale osteoblaștilor și ale osteoclaștilor din țesutul osos;
- de condițiile funcționale ale sistemului excretor, în special de starea funcțională a tubilor renali [33,87].

Resorbția intestinală de calciu în mare parte depinde de vitamina D și de rația alimentară. Restructurarea osoasă continuă este reglată de factori neurotrofici, hormonal (parathormonul, hormonul somatotrop, glucocorticoizii, androgenii și estrogenii) și de factori vaso-circulatori și umorali [33,140,87].

Diferite etape ale metabolismului calcic sunt interdependente, astfel că resorbția majorată a sărurilor de calciu în tractul gastro-intestinal, în caz de echilibru calcic normal, sporește excreția renală a calciului, dar și o excreție exagerată de calciu cu urina sporește resorbția acestuia în intestin. Modificările în verigile finale ale lanțului metabolismului calcic influențează asupra vitezei de depozitare și mobilizare a calciului în țesutul osos [33,140,87].

La bolnavii cu forma oxalică a urolitiazii se deosebesc două caracteristici ale procesului de cristalizare: decelerarea fazei de nucleere și cea de accelerare a agregării cristalelor formate. Dereglarea nucleerii la pacienți are o legătură directă cu concentrația înaltă a calciului în urină, a fracțiilor ionizate de acid uric, oxalați și cu nivelul jos de citrați. Dereglarea agregării cristalelor este determinată de concentrațiile mici de glicozaminoglicani și magneziu. La bărbați, pentru urolitiază pe bază de oxalați se atestă ca fiind caracteristice ambele defecte ale cristalizării, la femei – doar încetinirea fazei de nucleere [166,167].

Oxalații – produși finali ai metabolismului normal, sunt puțin solubili în apă. În mod normal, numai 10-15% dintre oxalații urinari parvin cu produsele alimentare, restul sunt de origine endogenă. Cu toate acestea, dieta influențează nivelul de oxalați în urină. După absorbție, din intestinul subțire oxalații nu sunt supuși

metabolismului, fiind eliminați practic integral prin tubii proximali. Absorbția oxalaților din intestin depinde de conținutul de calciu. Cea mai mare parte de oxalat, ce ajunge în colon, este distrusă de bacterii [67,99,162].

Fosfații – fac parte din sistemul tampon al sângelui și în urină se leagă de calciu. Hidroxiapatitele formează partea minerală a țesutului osos (aproximativ 85%), fluorapatita este partea minerală a dinților, iar derivații complecși organici ai fosforului intră în componența encefalului și a nervilor periferici. Conținutul total de fosfor, în cazul greutateii corporale de 70 kg, este de 19,000 mmol, sau de aproximativ 600 g ori 270 mmol/kg (8,5 g/kg). Restul de 15% intră în componența celulelor sub formă complexă de esteri fosforici în diferite stadii ale metabolismului de carbohidrați (spre exemplu, glucoză-6-fosfat). De asemenea, în cadrul acizilor nucleici, cum ar fi riboza și dioxidribozofosfatul, în componentele transportatoare și de stocare a energiei, cum ar fi ATP-ul și creatinfosfatul sub formă de fosfat anorganic. Concentrația fosfatului seric sau plasmatic este în medie de 1,25 mmol/l, cu deviații încadrate în intervalul de 0,85-1,45 mmol/l. Concentrațiile de fosfor anorganic sunt mai variabile, comparativ cu concentrația de calciu anorganic. Reglarea metabolismului fosforic în organism se realizează de către aceiași factori hormonal care influențează metabolismul calciului: parathormonul, calcitonina și vitamina D. Până la 80% din fosfatul filtrat este reabsorbit de epiteliul tubilor renali proximali. Aceste procese sunt influențate de un șir de factori, care adesea induc hiperfosfaturia:

- suprasolicitarea organismului cu alimente bogate în fosfați. În mod normal, o persoană, pe zi, ingerează cu alimentele de la 20 până la 80 mmol fosfați, 70% din cantitatea dată este în final absorbită. Folosirea adaosurilor alimentare cu calciu (Ca(OH)_2 , lactatul de calciu, gluconatul de calciu, citratul de calciu) favorizează

sedimentarea fosforului în compuși complecși și reduce absorbția acestuia;

- hipertireoza;
- hiperhidratarea organismului;
- hipercalcemia;
- tulburări ale echilibrului acido-bazic (alcaloza);
- infecțiile tractului urinar (*Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* ș.a.);
- predispoziția ereditară.

În mod normal, urina conține doar compuși fosfatici anorganici în cantități mici (~ 1 g/zi). La adulți, eliminarea fosfaților cu urina depinde de conținutul de fosfor în dietă (carne, produse lactate, legume). O cantitate mică de fosfați, ce trec prin filtrul glomerular, vor fi reabsorbiți în principal în tubii renali proximali. Acest proces este inhibat de parathormon (PTH). Drept urmare, fosfații din componența hidroxiapatitei, calciului fosfat amorf și carbonapatitei sunt partea componentă de bază a calculilor renali în hiperparatiroidism. Excreția fosfaților este influențată de: a) vitamina D, care are proprietăți similare hormonului paratiroidian; b) cortizon, care induce fosfaturia prin reducerea reabsorbției și c) acidoză, care crește excreția de fosfați. Fosfaturia poate fi ereditară la unii pacienți. Fosfaturiile dobândite sunt în principal de natură neurogenă sau rezultă în urma unei maladii primare a stomacului. Fosfaturia adevărată trebuie diferențiată de cea falsă, apariția căreia se datorează infecției cu *Proteus* [33,95,137,170].

Acidul uric – un metabolit al bazelor purinice. Acesta este un compus supus complet ultrafiltrării renale.

Acidul uric deja filtrat este aproape complet reabsorbit în tubul proximal, iar în eliminarea uraților în urină joacă un rol semnificativ excreția acestui acid prin tubii distali. Reabsorbția este un proces enzimatic activ. În mediul acid, acidul uric este prezent în formă nedisociată, iar în cel alcalin – sub formă de urați solubili. Cu urina se elimină aproximativ 10% din acidul uric, care s-a fil-

trat prin glomeruli. În cadrul unei disfuncții metabolice rare a adeninei, insuficienței adeninfosforiboziltransferazei, în urină apare 2,8-dihidroxiadenina, care este slab solubilă și servește drept substrat de formare pentru calculi [33,48,187].

Sodiul – rareori face parte din componența calculilor, dar joacă un rol important în patogeneza urolitiazii, deoarece reglează cristalizarea sărurilor de calciu din urină. Mai mult de 99,5% din sodiul filtrat prin glomeruli este reabsorbit de-a lungul întregii lungimi distale a nefronului. În cantități mari sodiul este prezent în nucleul calculilor urinari și, posibil, favorizează sedimentarea și agregarea cristalelor. O concentrație sporită de sodiu în alimentație crește excreția calciului și o scade pe cea a citratului cu urina. Toate acestea contribuie la formarea cristalelor de oxalat de calciu. Aceste procese sunt datorate în mare parte creșterii nivelului de bicarbonat în urină și scăderii nivelului acestuia în ser. Restricția sodiului în alimentație, de obicei, previne reformarea calculilor urinari [33,50,148,167].

Citratul – un component esențial al ciclului Krebs, un inhibitor puternic al cristalizării, factorul principal care reglementează formarea de calculi pe bază de calciu. În plasmă acidul citric este, în principal, sub formă de anion trivalent [Citate³⁻]. Concentrația extracelulară (plasmatică) a citratului este foarte mică, fiind determinată în special de sărurile de calciu, sodiu și magneziu. Absorbția intestinală este o sursă importantă de citrat, iar ficatul și rinichii sunt principalele organe, unde are loc metabolismul și excreția. Interesul urologilor pentru citrat se explică prin rolul său de inhibare în cadrul LR și anume LR calcice. Legarea acidului citric cu calciul reduce riscul de precipitare al oxalatului de calciu și al fosfatului de calciu. Mecanismul de inhibare este sumat în suprimarea proceselor de cristalizare și de formare a compușilor complecși datorită cărora are loc scăderea saturației sărurilor de calciu. Citratul este filtrat liber la nivel glomerular. La om, aproxima-

tiv 10-35% din citratul filtrat este excretat cu urina. Citratul este principalul anion organic din urină. Citratul reabsorbit se metabolizează complet până la CO_2 și H_2O , ceea ce asigură până la 10% de oxidare urinară. Astfel, citratul urinar este citratul care se filtrează și nu a fost reabsorbit. Prin urmare, cantitatea de citrat urinar este determinată în principal de reabsorbție și în măsură mai mică de filtrare, deoarece concentrația plasmatică de citrat este mică [33,63,95,167].

Hipocitraturia, ca un posibil factor cauzal al nefrolitiaziei, este prezentă în 19-63% din cazurile de LR. La acești pacienți, eliminarea nictemerală a citratului prin urină constituie mai puțin de 350 mg. Este cunoscut faptul că citratul este un inhibitor al cristalizării fosfatului de calciu și al oxalatului. Citratul ingerat este metabolizat până la bicarbonat, din aceste considerente fiind folosit ca remediu de alcalinizare al urinei și de sporire a nivelului de citrat în urină. Toate tulburările metabolice ce cresc consumul de citrat reduc excreția acestuia cu urina. La acestea se referă: acidoza, diareea sau malabsorbția, efortul fizic, excesul alimentar de acizi, scăderea nivelului de potasiu, postul, acidoza tubulară renală distală, pe fundalul unui tratament de lungă durată cu diuretice tiazidice și cu androgeni. În cazul infecțiilor tractului urinar citratul din urină este utilizat de bacterii. Estrogenii, alcaloza și regimul alimentar promovează alcalinizarea urinei, iar tratamentul cu hormonul de creștere (somatotropina), cu parathormon și cu vitaminele grupului B va spori excreția urinară de citrat [33,170]. Citratul se leagă de calciu, reduce concentrația ionilor liberi și scade puterea ionică a soluției, la fel, el previne formarea de cristale de calciu prin reducerea nivelului sării monosodice a acidului uric, care neutralizează inhibitorii de cristalizare. În cazul hipocitraturiei (excreția citratului cu urina este mai mică de 320 mg/24 h), calculii tubulari se formează, de regulă, pe fundalul unei acidoze tubulare distale, al unui tratament cu diuretice tiazidice sau al unei

diarei cronice și foarte rar – în absența unei patologii. Ingerarea limonadei crește excreția de citrat cu aproximativ 150 mg/zi, fapt care permite sistarea administrării citratului de potasiu sau micșorarea dozei [33,95,169].

Magneziul. În cadrul unei diete obișnuite, cu urina se elimină 20-50% din valoarea totală a magneziului excretat. Deficitul de magneziu în rația alimentară este un factor de risc pentru dezvoltarea LR. Magneziul este activatorul multor enzime, el influențează excreția acidului oxalic și crește solubilitatea fosfatului de calciu. Magneziul, de asemenea, reglează stabilitatea urinară sub formă de soluție suprasaturată și astfel previne cristalizarea. Concentrația de magneziu variază în limite destul de restrânse, iar când acesta este în deficit din cauza dietei apar tulburările metabolice, sindromul de malabsorbție și afectarea funcției renale. În experimentul, ce a urmărit absența magneziului în rația alimentară, s-a conchis faptul că magneziul contribuie la formarea calculilor de oxalați. Mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Totodată, suplimentarea alimentară profilactică cu magneziu la oamenii sănătoși este inutilă [148,166].

Sulfații anorganici din plasmă provin în principal din scindarea endogenă și din aminoacizii parveniți alimentar: cistină, cisteină, metionină etc. În cazul unei concentrații plasmatiche normale și a unor rinichi sănătoși, aproape toată cantitatea de sulfați filtrați este reabsorbită. Sulfații previn formarea de calculi urinari prin legarea calciului. Sulfații din compuși, în general, sunt incluși în asemenea substanțe urinare, cum ar fi condroitinsulfatul și heparansulfatul [33,95,166].

Pe lângă inhibitorii cristalizării enumerați mai sus, există și alte substanțe cu un rol important în acest proces, precum sunt o parte din proteine, uropontinul și pirofosfatul. Pentru compușii organici inhibarea cristalizării este asociată cu secvența N-terminală a aminoacizilor și cu un conținut ridicat de resturi ale aminoaci-

zilor, în special de aspartat. Mai mult, fluorurile, de asemenea, inhibă cristalizarea și formarea de calculi urinari [166].

Compoziția chimică a calculilor urinari și evaluarea metabolică în metafilaxia urolitiazii recidivante

Considerând anionul predominant în structura chimică, deosebim calculi urinari: din oxalați, fosfați, urați și alte tipuri. Analiza calculilor urinari oferă informații importante despre tulburările metabolice prezente în organism [56,179,187].

Se remarcă faptul că calculii din whewellit, de obicei, se depistează la pacienții cu normocalciurie și hiperoxalurie, iar varianta weddelitul este mai des combinată cu hipercalciuria [179,184, 188]. La 40-60% dintre pacienții cu calculi din acid uric apare hiperuricurie, hipercalciurie și scăderea pH-ului urinar. Struvitul și apatita carbonică în 90% din cazuri sunt asociate infecțiilor urinare [111,140.]. S-a demonstrat că majorarea cu peste 15% a cantității de apatită carbonică în calculii din fosfați se datorează unei infecții urinare cauzată de bacterii producătoare de ureează și mai puțin de 10% – de tulburări metabolice. Brușita (Brushite) se întâlnește în condiții de hipercalciurie și în hiperparatiriodism, iar vitlochita (Whitlockite) – în caz de infecții urinare provocate de bacterii neproducătoare de ureează.

Considerând că toate teoriile de formare a calculilor au în comun prezența suprasaturației urinare cu substanțe litogene, de importanță primordială este identificarea și evaluarea tulburărilor metabolice prezente la pacienții cu litiază renală.

Succesul tratamentului în urolitiază depinde, în mare parte, de identificarea factorilor etiologici, aprecierea stadiului de patogeneză și de tipul de formare al calculilor. Aproximativ 85% dintre pacienții cu LR comportă diferite perturbări metabolice, care suscită o abordare diferențială în funcție de parametrii metabolismului bazal al organismului și de schimbările fizico-chimice urinare,

pentru diferite tipuri de calculi [86].

Rezultatele analizei calculilor urinari pot furniza informații importante cu privire la tulburările metabolice și pot ajuta ordonarea tratamentului optim [177,179]. Corelația dintre compoziția calculilor urinari, pe de o parte, și schimbările metabolice în organism, pe de alta, a fost observată în 84% din cazuri. Existența unei relații strânse între biochimia urinei și compoziția calculilor urinari confirmă importanța clinică a cercetării compoziției calculilor [173].

Considerând prevalența semnificativă a urolitiazii printre bolile renale, diagnosticul precoce și prevenirea eficientă a recurențelor se impun drept sarcini primordiale în urologia modernă [1-3,177]. În diagnosticul urolitiazii este importantă nu numai stabilirea prezenței, localizării, mărimii și a configurației calculilor, dar, de asemenea, identificarea cauzei de formare a calculilor urinari, a condițiilor ce predispun la formarea acestora și la recidivarea bolii.

La un pacient concret descifrarea subtilă a mecanismelor de litogeneză și comensurarea tulburărilor metabolice oferă sugestii de valoare pentru ordonarea sau revederea programelor de metafilaxie [33,40,145].

Investigațiile obligatorii în cazul bolnavilor cu LR trebuie să includă:

- examinarea sedimentului urinar la prezența eritrocitelor, leucocitelor, bacteriilor, sărurilor și determinarea pH-ului urinar;
- studiul creatininei și al clearance-ului creatininei plasmatice endogene necesare pentru a determina starea funcției renale;
- analiza bacteriologică a urinei cu determinarea microflorei și a sensibilității la antibiotice, pentru a identifica prezența și tipul infecției urinare.

Prin testele clinice de sânge pot fi puse în evidență anemiile de origine renală sau ca urmare a insuficienței renale. În faza

activă a pielonefritei se determină leucocitoză, cu modificarea formulei leucocitare.

Leucocituria este estimată nu numai prin analiza generală de urină, dar și din evidențele probelor Kakovski-Addis și Niciporenco.

Cristalele de sare pot fi detectate în mod sporadic și depind adesea de natura alimentației. Analizele bacteriologice ale urinei și determinarea sensibilității florei la antibiotice oferă posibilitatea de a efectua un tratament etiotrop al pielonefritei calculoase – una din cauzele LR recidivante. Analizele biochimice determină în serul sangvin și în urina nictemerală nivelul calciului, fosforului neorganic, acidului uric și al magneziului. Sunt bine venite și cercetările urinei la prezența oxalaților și a aminoacizilor (cisteina) [33,41].

În paralel cu cercetările clinice generale în urolitiază se indică ca gest diagnostic și practicarea metodelor moderne de determinare a compoziției calculilor [35,37,46].

Astfel, studiul compoziției primare, precum și al structurii macro-, microcristalice și atomice a calculilor renali este un segment inerent pentru examinarea pacienților cu LR [31,33,155, 179]. Metodele de apreciere a compoziției calculilor urinari sunt divizate în fizice și chimice.

Metodele fizice destul de frecvent folosite în analiza calculilor renali sunt spectrofotometria cu raze infraroșii (IR) și difractometria cu raze X [155]. Metoda spectrofotometriei cu IR se bazează pe înregistrarea spectrelor de absorbție a probei în diapazonul infra-roșu [110]. Avantajele metodei includ utilizarea unei cantități minime de substanță testată și rapiditatea obținerii spectrelor cu o specificitate suficientă. Studiile spectrofotometrice IR și cu raze X permit efectuarea unor analize calitative și cantitative, adică să determine din ce substanță și în ce cantități este alcătuit fiecare calcul urinar. Pentru a efectua o analiză calitativă, spectrele experimentale

sunt comparate cu spectrele înregistrate pe compușii de referință. Avantajul acestor metode constă în utilizarea unei cantități minime de substanță cercetată. Avantajul studiilor radiografice, comparativ cu cele spectroscopice IR, este abilitatea de a diferenția formele cristaline ale conexiunilor, care sunt construite din aceleași molecule, dar diferit „ambalate” în cristal. Cu toate acestea, metoda examinată nu poate identifica conexiunile în stare amorfă.

În acest caz, identificarea mostrei de testat este realizată prin suprapunerea spectrului său cu spectrograma de referință chimică standard a materiei minerale pure. Însă, în cazurile în care calculii urinari investigați au compoziție mixtă, identificarea se face pe spectrele de amestecuri sintetice ale substanțelor de referință luate în diferite proporții și combinații [2,31,48,187].

Este cunoscut faptul că densitatea microstructurală joacă un rol de prognosticare a dezintegrării calculului (în unități relative HU). Se determină proprietatea dată prin tomografie computerizată și prin studierea compoziției chimice [27,31].

În baza studiului calculilor urinari, prin metode radiologice de microanaliză, de microscopie electronică de baleiaj și analiză cu raze X, tomografie computerizată, au fost identificate 4 grupuri de calculi:

- calculi de intensitate mare (mai mult de 1200 HU): componentele predominante ale fragmentelor de calculi sunt whewellit (50%), cu un amestec de clor-apatită, whitlochit (whitlockite) și hidroxiapatită (10-15% din conținut);

- calculi de densitate medie (800-1200 HU): componentele predominante sunt reprezentate de struvit (10-30%), apatită (30-40%) și whewellit (20-30%);

- calculi cu o densitate scăzută (400-800 HU): componentele predominante sunt reprezentate de struvit și whitlochit (whitlockite), precum și apatită și struvit. În unele exemplare a fost detectat și whewellit (până la 20%);

- calculi cu o densitate sub 400 HU – săruri ale acidului uric.

Apropo, la acest subiect de referință, Strohmaier W.L. (2013) consideră că analiza chimică este o metodă învechită de cercetare a calculilor renali [171,172].

Indiferent de pozițiile diferitor cercetători, cert este că pentru un diagnostic exhaustiv al cauzelor litogenezei, pentru aprecierea dereglărilor metabolice și instituirea activităților metafilactice se impune o examinare completă a pacientului, în special studiul parametrilor biochimici, serici și urinari cu determinarea compoziției calculului și identificarea efectivă a factorilor de risc litogen.

Puncte de reper în elaborarea măsurilor de prevenire a recurențelor de litiază urinară

Metafilaxia – din lat. *meta* – în spate, după ce, după ceva și *filasso* – a păzi, a pune paznici – ar trebui să fie înțeleasă ca un tratament după debutul bolii. Adică, din momentul depistării la pacient a LR ar trebui să înceapă metafilaxia urolitiazeei, care presupune crearea unor condiții pentru normalizarea tulburărilor metabolice, prin ajustarea dietei și administrarea medicației [44,157,179,183].

Metafilaxia presupune un set de măsuri de îmbunătățire a stării organismului, medicația acțiunii litolitice și litokinetice, corectarea tulburărilor metabolice, toate având drept scop evitarea recidivării bolii [157,187].

Mulți autori indică asupra necesității măsurilor preventive generale, având în vedere factorii etiologici în dezvoltarea diferitor forme de LR [48,86].

Prezentarea tardivă a pacientului la medic, de regulă, în caz de colică renală, îngreunează procesul de obținere a unei anamneze complete și sugestive. Toate aceste argumente denotă despre faptul că tratamentul medicamentos poate fi direcționat spre corectarea dereglărilor metabolice deja evidente – hipercalcemie, hiperuricozurie, hiperoxalurie ș.a. În practica curentă examinarea indicilor de laborator la un bolnav cu LR, în marea majoritate a ca-

zurilor, se limitează la examenul sumar al urinei, analiza biochimică a sângelui și urinei și determinarea structurii chimice a calculului urinar *in vitro* [125].

La pacienții la care deja există calculi, farmacoterapia este eficientă în puține cazuri, adesea în asemenea cazuri sunt indicate manipulații invazive sau intervenția chirurgicală [169].

Luând în considerare faptul că metodele chirurgicale și cele conservatoare nemedicamentoase adesea nu întrerup evoluția LR, mai mulți autori consideră oportună medicația cu accent pe metabolism, iar drept bază pentru alegerea terapiei să fie depistarea schimbărilor metabolice [168].

Principiul general al impactului este reducerea selectivă a concentrațiilor anumitor substanțe litogene în cazul excreției lor crescute în urină. Acest lucru se realizează în următoarele moduri:

- restricții alimentare corespunzătoare [105];
- diminuarea absorbției lor în intestin, deci în caz de hipercalcemie de absorbție sunt indicați fosfații neutri [48,187] și hidroclortiazida, care scade atât absorbția calciului din intestin, cât și excreția lui în tubii renali [48];
- prin diminuarea sintezei endogene a substanțelor litogene: în hiperuricozurie, în special la asocierea cu hiperuricemie, se indică alopurinolul și analogii săi [88]; pentru blocarea sintezei oxalaților, în caz de hiperoxalurie, se indică piridoxina [125,187];
- tratarea procesului patologic cauzat de creșterea excreției de substanțe slab-solubile se efectuează prin: tratamentul chirurgical al hiperparatiroidismului, tratamentul afecțiunilor intestinale – în hiperoxalurie, tratamentul afecțiunilor sangvine – în caz de hiperuricurie [48,87,88,187].

În profilaxia formării calculilor urinari tratamentul medicamentos se utilizează un timp îndelungat. Pentru corectarea dereglărilor metabolice sunt folosite medicamente, cum ar fi diureticele tiazidice, sărurile de citrat, alopurinolul. Toate s-au dovedit a

fi eficiente. Mai mult decât atât, litogeneza poate scădea atunci când sunt utilizate băuturi bogate în citrați, cum ar fi limonada [48,87,88,187].

În ultimii ani a crescut interesul pentru medicamentele ce contribuie la expulzarea calculilor. Tratamentul medicamentos de expulzie s-a dovedit a fi mai ieftin, comparativ cu tactica observațională și tratamentul ulterior [1-3]. Cel mai des, pentru a stimula eliminarea calculilor din uretere sunt utilizate alfa-adrenoblocantele. Ele pot facilita eliminarea calculilor, scurtează timpul eliminării și reduc senzația de durere. Blocantele canalelor de calciu, de asemenea, pot contribui la eliminarea mai rapidă a calculilor [1-3,48,125].

În ultimii 35 de ani a fost înregistrat un progres semnificativ în înțelegerea fiziopatologiei litogenezei și a cristalizării sărurilor formatoare de calculi, în diagnosticarea diferențială a diferitor tipuri de formare a calculilor și, deci, în prevenirea recidivelor.

C.Y. Pak (2008), studiind etiologia metabólico-dietetică a hipocitraturiei, a demonstrat că administrarea citratului cât și hiper-citraturia sunt factori care contribuie la alcalinizarea urinei și previn formarea calculilor de acid uric [133,134].

Reducerea consumului alimentar de oxalați poate conduce la o scădere a excreției urinare de oxalat și, în consecință, la o scădere a formării de calculi. Din aceste considerente, pacienților cu calculi renali compuși din oxalat de calciu le este recomandat să diminueze oxalații în alimente. S.R. Khan și colab. (2013) au testat chiar această ipoteză într-un studiu pe șobolani, în urma căruia s-a constatat că oxalații alimentari pot provoca hiperoxalurie și depunerea de cristale în rinichi, fapt soldat cu dereglarea funcției acestora [105]. De altfel, eliminarea oxalaților din rația alimentară nu reduce doar nivelul de oxalat în urină, dar, de asemenea, scade cantitatea de cristale saline în rinichi și îmbunătățește funcția lor [32,77].

În elaborarea noilor abordări pentru reducerea oxalatului în

urină, Silva S. (2008) și colab. [163,164] și-au centrat atenția pe anaerobul intestinal obligator *Oxalobacter formigenes*, care are proprietatea de a distruge oxalații. Studiile pe animale și om au arătat că colonizarea intestinală cu *Oxalobacter formigenes* poate reduce nivelul de oxalați în urină, dar nu este clar efectul acestui microb asupra litogenezei. Această problemă trebuie să fie investigată mai detaliat. Mai mult decât atât, bacteriile lactice pot fi o alternativă destul de eficientă a *Oxalobacter formigenes*, deoarece ele, la fel, metabolizează oxalații [77,102].

Potrivit mai multor autori, 25-75% dintre pacienții cu LR primară manifestă recidiva bolii, care survine peste 10-20 de ani [44, 78,179]. Natura modificărilor metabolice la acești pacienți nu diferă esențial de cea a pacienților cu urolitiază de caracter recurent. Astfel, doar evaluarea parametrilor metabolici nu permite identificarea pacienților la care se va produce recidiva sau a celor care au nevoie de un tratament medical de lungă durată [2].

Pacienților cu calculi, după jugularea unui atac acut de colică renală, le este recomandat să consume cantități mari de lichide și să evite încălcarea prevederilor dietetice. Însă, în declanșarea unei LR recidivante concură concomitent mult mai mulți factori (de exemplu, micșorarea diurezei și hiper calciuria).

Încă de pe timpuri, dezvoltarea litiazei renale a fost asociată cu o viață îndestulată și cu factorii de alimentare ce îi corespund. Între timp, au fost depistați și factorii de risc dietetici specifici, cum ar fi consumul crescut de proteine animale, aportul redus de potasiu, scăderea consumului de lichide și, în mod surprinzător, consumul redus de calciu. Fără a face trimitere la ipoteza emisă anterior despre existența unei legături directe dintre obezitate și LR, a fost dezvăluit faptul că cei trei indicatori principali (IMC, aportul caloric, activitatea fizică) sunt factori de risc independenți. Activitatea fizică moderată reduce riscul de a dezvolta o hipertensiune arterială și diabet zaharat, precum și o LR adesea asociată

acestor stări [50,167].

Toți factorii alimentari, cum se consideră, operează prin schimbarea compoziției urinei. În sprijinul acestei idei vine și constatarea cum că suprasaturarea urinei și riscul de apariție a urolitiazii sunt scăzute la pacienții cu dietă similară celei denumite „Abordarea dietetică pentru stoparea hipertensiunii” (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)). Dieta respectivă este caracterizată printr-un conținut sporit de fructe și legume, o cantitate moderată de produse lactate degresate și un conținut sărac în proteine animale [128,175,187].

Considerând aceste observații, concluzionăm că obiceiurile alimentare pot explica atât obezitatea, cât și calculii renali, pentru că persoanele obeze consumă mult mai multe alimente și, probabil, într-un amestec mai puțin sănătos (de exemplu, mai puține fructe și legume și mai multă carne roșie). În concordanță cu ipoteza că dieta este legătura-cheie dintre obezitate și calculi, în rândul bărbaților și femeilor cu un IMC (Indexul Masei Corporale) depășit au fost documentate și nivelele elevate în urină de oxalați, de acid uric, sodiu și fosfați. Tot în acest grup s-a observat că volumul de urină se arată crescut în tandem cu IMC, compensând majorarea volumului de substanțe dizolvate, astfel că per ansamblu suprasaturarea cu oxalați de calciu nu sporește. Același studiu indică faptul că pH-ul urinar s-a prezentat mai redus printre persoanele cu un IMC mai important. Această constatare este în concordanță cu observația care relevă interdependența dintre obezitate, rezistența la insulină și o amoniogeneză scăzută, un pH urinar mic și un risc crescut de calculi urici. Se pare, însă, că lanțul patogenetic de la obezitate la schimbarea compoziției urinei și formarea unui calcul este mult mai complex decât se prezintă la prima vedere [112, 128].

La acești bolnavi exercițiile fizice au un efect benefic asupra sănătății sistemului osos, nefrolitiaza fiind mult timp asociată cu osteoporoza, dar în practică tratamentul conservator (nonfarma-

cologic) pentru pacienții cu calculi, de multe ori, este centrat aproape în exclusivitate pe dietă, specialiștii pledând pentru necesitatea unui aport crescut de lichide, o cantitate normală de calciu în dietă, una mai mică de sodiu, un aport moderat de proteine și reducerea oxalaților alimentari [112]. Rezultatele raportate de către Sorensen și colab. (2014) sugerează, că recomandările pentru o activitate fizică moderată pot fi suplimentate cu dieta [167]. Tot mai numeroase sunt și dovezile care susțin că obezitatea și consumul cantităților mari de alimente, în special bogate în fructoză și purine, sunt asociate cu un risc crescut de formare a calculilor [85,129,174,175].

Urolitiaza recurentă este o povară semnificativă atât pentru pacient, cât și pentru sistemul de sănătate în întregime. Accesul limitat la noile medicamente și refuzul pacienților de a primi produse medicamentoase a sporit interesul pentru soluții dietetice și pentru implementarea unor noi strategii terapeutice. În pofida entuziasmului inițial pentru terapia cu „limonadă”, studiile suplimentare au arătat că mai eficiente sunt băuturile ce conțin citrat de potasiu și nu acidul citric, deoarece acesta are efecte alcalinizante mai pronunțate și de creștere a citraților urinari.

Mai recent s-au propus și metode alternative, cum ar fi utilizarea de probiotice, care pot reduce nivelul de oxalați în urină și astfel se pot utiliza pe punctul unei metode eficiente de tratament pentru hiperoxaluria primară și nutrițională, chiar pentru nefrolitiaza idiopatică cu oxalat de calciu. În baza studiului efectuat, Tracy C.R. și al. au ajuns la concluzia că indicațiile dietetice și terapia cu probiotice sunt o direcție promițătoare de prevenire a urolitiazii recurente, dar acestea trebuie combinate cu tratamentul chirurgical și cel medicamentos [181].

Datele experimentale indică asupra faptului că ingerarea unei cantități mari de lichide scade saturația urinară cu fosfat de calciu, oxalat de calciu și cu săruri monosodice ale acidului uric, de aseme-

nea, crește pragul de cristalizare a oxalatului de calciu [133,134].

Într-un studiu prospectiv, randomizat L. Borghi și colab. [64] au evaluat efectele rehidratării orale cu apă minerală la 199 de pacienți primar diagnosticați cu calculi de calciu idiopatici. În decurs de 5 ani recidivele au apărut la 27% dintre pacienții din grupul de control și la 12% dintre pacienții supuși acestei terapii.

Studiile epidemiologice au arătat că 80% din totalitatea calculilor renali sunt formați din săruri de calciu (75% – oxalat de calciu). Considerând că urolitiaza este determinată de tulburări metabolice importante, dieta este o componentă indispensabilă a tratamentului, în special în ceea ce privește prevenirea recidivelor [46].

Recomandările nutriționale de bază stipulează sporirea consumului de apă, un aport de calciu fiziologic și rezonabil, restricționarea moderată a aportului de sodiu și proteine animale, precum și limitarea aportului de vitamina C (mai puțin de 2 grame pe zi). O dietă săracă în oxalați și purine ar trebui recomandată în tulburările metabolice corespunzătoare [46,64,175].

Punctul de vedere modern asupra tratamentului pacienților cu diferite forme de urolitiază reflectă aspectele de bază ale patogenezei, însă acesta necesită concretizări, deoarece nu ia în considerare schimbările din starea metabolică, prezența tulburărilor metabolice stabile și instabile și procesele patologice. Argumentarea logică pentru un tratament conservator al LR în urma analizei biochimice de urină se bazează pe presupunerea că normalizarea indicilor previne recidiva litiazei, iar terapia specială aleasă este mai eficientă și mai sigură. Metodele de prevenire trebuie să fie bazate nu doar pe datele examenului clinic și biochimic, dar, de asemenea, și pe rezultatele metodelor moderne de spectrometrie IR [4,14,15,133,157], ce permit atât evaluarea severității bolii existente, cât și prognosticarea ulterioară a procesului patologic.

Momentul esențial și una dintre problemele majore în tratamentul urolitiază este indicele înalt al recidivelor maladiei. Astfel,

după tratamentul aplicat și după eliminarea completă a concremențelor, probabilitatea recidivelor după 5 ani atinge cota de 50% [115,116,158,159,169].

Conform datelor unor autori [32,35], recidivarea urolitiazii în decurs de 3-7 ani la pacienții care nu au fost supuși măsurilor de metafilaxie și supraveghere în dinamică s-a observat în 64-78,5% din cazuri.

Meneses J.A. et al. (2012) au constatat că la pacienții cu urolitiază recidivantă, pentru care nu au efectuat măsuri metafilactice, atât rata de recidive cât și incidența Bolii Cronice Renale au fost mai elevate decât la pacienții supuși metafilaxiei [125]. Recidivele urolitiazii conduc la pierderea parțială sau totală a capacității funcționale renale, stare care poate progresa până la insuficiență renală cronică și la invalidizarea acestor pacienți [14,15,51].

Diversitatea cauzelor de litogeneză și a formelor clinice de urolitiază, structura chimică a concremențului, localizarea acestuia, infecția urinară complică efectuarea profilaxiei și a metafilaxiei, care invariabil trebuie să fie abordată individual [2,3].

Există mai multe cercetări consacrate profilaxiei și metafilaxiei urolitiazii, care demonstrează eficacitatea înaltă a acestora în combaterea recurențelor cu o rată de succes de până la 40%-50% [116,159,172].

În Ghidurile Asociației Europene de Urologie (2004-2022), conform recomandărilor lui Hans-Göran Tiselius, măsurile speciale, cum ar fi evaluarea metabolică și prevenirea recurenței urolitiazii, trebuie să fie acordate numai pacienților cu risc major de recidivare prin tratament medicamentos aprobat individual [179]. Siener R. (2011), la fel, pledează pentru necesitatea evaluării metabolice și a tratamentului medicamentos metafilactic la pacienții cu risc crescut de recidivare [159].

O altă poziție, expusă de Strohmaier W.L. (2012), atenționează, că evaluarea metabolică este un „predictor slab” în prognoza-

rea riscului de recidivă [173], menționând că valoarea indicilor metabolici studiați ai sângelui și urinei nu diferă semnificativ între pacienții cu și fără recidive.

Până la momentul actual nu există o părere unică în privința tipului și volumului manipulațiilor medicale care ar fi optimal de efectuat după extragerea calculilor.

Lotan Y. și coaut., în lucrările lor [115,116,173], confirmă indicele înalt de cost-eficacitate a metafilaxiei la pacienții care își schimbă modul de viață, cresc efectiv cantitatea lichidului consumat zilnic și mențin un regim alimentar echilibrat, ceea ce evidențiază și alți autori de specialitate [115,116,124].

Tema abordată cel mai frecvent în cadrul dezbaterilor consacrate problemei de profilaxie a recidivelor urolitiazii este gradul de eficiență economică a evaluării dereglărilor metabolice și a metafilaxiei medicamentoase ulterioare. Datele din literatura de domeniu sunt adesea total contradictorii [66,87,115,116,187]. Astfel, s-a constatat că tratamentul medicamentos este mult mai costisitor decât cel comportamental, dar acesta diminuează semnificativ formarea calculilor renali. Marea Britanie este o excepție în profilaxia urolitiazii, unde terapia dietetică se consideră abordarea cea mai rentabilă. Costul tratamentului chirurgical este relativ scăzut, comparativ cu cel medicamentos [115,116].

La fel, nu există date concrete referitor la estimarea riscului apariției repetate a litiazii urinare, prognostic care ar trebui să se bazeze pe o abordare individuală, ținând cont de vârstă, modalitatea apariției maladiei, tehnica folosită pentru extragerea calculilor, indicii analizelor de laborator ș.a. [2,3].

Așadar, putem afirma că devine o necesitate elaborarea unei viziuni noi în organizarea profilaxiei recidivelor urolitiazii, mai ales că există rezerve solide pentru ordonarea și punerea în valoare a unor programe eficiente de prevenire a maladiei în lume și, respectiv, în Republica Moldova.

Actualitatea indiscutabilă a acestei probleme ne-a determinat să efectuăm cercetări științifice avizate și de profunzime sub acest aspect în vederea elaborării unei conduite de prevenție cât mai eficientă pentru pacienții respectivi.

Capitolul 2

ANALIZA CARACTERISTICILOR CLINICO-STATUTARE ALE PACIENȚILOR CU UROLITIAZĂ RECIDIVANTĂ

Materialul de studiu prospectiv l-au constituit 160 de pacienți cu litiază renală (urolitiază), tratați în Clinica Catedrei de Urologie și Nefrologie Chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, secția Urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, cărora li s-au aplicat cure de tratament metafi-lactic și investigații suplimentare la necesitate.

Criterionii de includere servesc pacienții cu litiază renală recidivantă, care au semnat acordul de participare în studiu. Criterionii de excludere sunt persoanele care au refuzat semnarea acordului de participare în studiu, persoane diagnosticate cu Boală Renală Cronică K-DOQI gr.IV-V și/sau cu alte maladii concomitente grave.

Dintre cei 160 de bolnavi incluși în studiul prospectiv 54 (33,8%) erau bărbați și 106 (66,2%) – femei (*figura 2.1*).

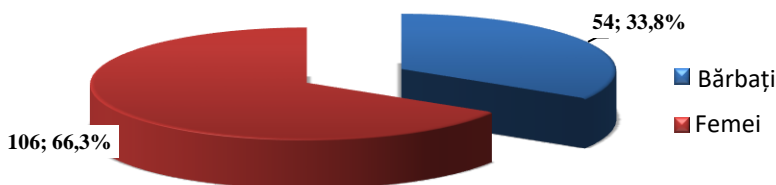


Figura 2.1. Repartizarea pacienților după structura de gender (n; %).

Conform repartiției pe vârste, 10,6% din cazuri au constituit grupa de vârstă 18-30 de ani, 65,5% – 31-60 de ani și 23,8% – grupa de peste 60 de ani (*tabelul 2.1*).

Tabelul 2.1
Distribuția pe sexe și grupe de vârstă a pacienților din lotul general de studiu

Grupe de vârstă	Bărbați		Femei		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
18-30 de ani	6	3,8%	11	6,9%	17	10,6%
31-60 de ani	38	23,7%	67	41,8%	105	65,6%
Peste 60 de ani	10	6,3%	28	17,5%	38	23,8%
Total:	54	33,8%	106	66,2%	160	100%

Din datele redate în *tabelul 2.1* rezultă că litiiza renală afectează preponderent intervalul de vârstă între 40 și 60 de ani, proporția acestora fiind de 65,5% (105 cazuri din 160), ceea ce confirmă impactul social al patologiei, care afectează perioada cea mai productivă a vieții. Parametrii de ansamblu ai loturilor de cercetare sunt incluși în *tabelul 2.2*.

Tabelul 2.2
Caracteristicile clinico-statutare de ansamblu ale loturilor de cercetare

Parametri considerați		Lotul I	Lotul II	Lotul III	Total	χ^2 (DF)	P
Apartenența de gender	Bărbați	19	14	21	54	2,631 (2)	0,268
	Femei	39	38	29	106		
Total		58	52	50	160		
Vârsta (ani)	18-30	6	6	5	17	0,259 (4)	0,992
	31-60	39	35	31	105		
	Peste 60	13	11	14	38		
Total		58	52	50	160		
Tratamente aplicate	ESWL	21	21	20	62	0,259 (4)	0,992
	PLT	25	21	20	66		
	URS	12	10	10	32		
Total		58	52	50	160		

Notă: ESWL – Litotripsia cu unde de șoc, PLT – Pielolitotomie, URS – Ureteroscopie, DF – Degree of Freedom.

Din datele *tabelului 2.2* desprindem, că loturile examinate sunt omogene ca distribuție pe sexe, vârstă și metoda de tratament aplicat anterior, deci sunt comparabile, diferențele statistice între loturile de studiu sunt ne semnificative ($p > 0,05$).

Datele cu privire la nivelul anatomic de angajare a calculului în rinichi și ureter (partea dreaptă sau stângă) sunt prezentate în *tabelele 2.3 și 2.4*.

Analizând datele din *tabelul 2.3*, rezultă că litiaza renală se situa pe stânga în 68 de cazuri, ceea ce a constituit 42,5%, și pe dreapta – în 87 de cazuri, ceea ce a constituit 54,4%. La doar 5 pacienți (3,1%) s-a constatat caracterul bilateral al patologiei.

Tabelul 2.3

Repartizarea pacienților în funcție de partea afectată

Partea afectată	Numărul pacienților	%
Dreaptă	87	54,4
Stângă	68	42,5
Bilateral	5	3,1
Total	160	100

Conform datelor din *tabelul 2.4*, la 95 de pacienți calculii s-au localizat la nivelul rinichilor, ceea ce a constituit 59,4%, la nivelul ureterelor – la 65 de pacienți, ceea ce a constituit 40,6%. În baza evidențelor reflectate de *tabelul 2.4* se determină, că predomină localizarea calculilor la nivelul bazinetului renal (80 de pacienți sau 50,0%), precum și la nivelul treimii inferioare a ureterului (53 de pacienți sau 33,0%).

Datele studiului actual au confirmat prezența calculilor solitari la 148 (92,5%) de pacienți, câte 2 calculi s-au depistat la 10 (6,3%) pacienți și calculi multipli – la alți 2 (1,3%) pacienți (*tabelul 2.5*).

Distribuția calculilor urinari în funcție de dimensiuni este prezentată în *tabelul 2.6*.

Tabelul 2.4

Poziționarea calculilor la nivel renal și ureteral

Localizare	Nr. pacienți	
	abs.	%
Rinichi	95	59,4
Calice	4	2,5
Bazinet	80	50,0
JPU	5	3,1
Coraliform	6	3,8
Ureter	65	40,6
1/3 superioară	6	3,8
1/3 medie	6	3,8
1/3 inferioară	53	33,0
Total	160	100

Notă: JPU - joncțiunea pielo-ureterală.

Tabelul 2.5

Prezentarea numerică a calculilor renali

Caracteristica calculilor	Nr. pacienți	
	abs.	%
Solitar	148	92,5
Doi calculi	10	6,2
Multipli (>2)	2	1,3
Total	160	100

Tabelul 2.6

Caracteristica calculilor în funcție de dimensiune

Dimensiunea calculilor	Număr pacienți	
	abs.	%
Calculi < 2 cm	123	76,8
Calculi ≥ 2 cm	31	19,4
Calculi coraliformi	6	3,8
Total	160	100

Conform datelor tabelului 2.6, majoritari au fost calculii renali <2 cm, constatați la 123 de pacienți (76,8%), calculi cu dimensiuni

de peste 2 cm s-au apreciat în 31 de cazuri (19,4%). În caz de litiază multiplă a fost luat în considerare calculul renal cu cele mai mari dimensiuni; calculii coraliformi au fost depistați la 6 pacienți (3,8%).

Prezentarea imagistică a calculilor este redată în *tabelul 2.7*.

Tabelul 2.7

Distribuția cazurilor în funcție de aspectul radiologic al calculilor

Calculi	Nr. pacienți	
	abs.	%
Calculi radiotranparenți	38	23,7
Calculi radioopaci	122	76,3
Total	160	100

Deducem cum că calculii radiotranparenți s-au atestat numai la 38 de pacienți (23,8%).

Cercetarea datelor anamnestice a constatat, că marea majoritate a pacienților nu respectă regimul fiziologic de alimentație și suferă de diferite alte afecțiuni (*tabelul 2.8*).

Tabelul 2.8

Comorbiditățile apreciate la pacienții din studiu

Comorbidități	Vârsta pacienților (ani)						Total		χ^2	P
	18-30 n=17		31-60 n=105		Peste 60 n=38					
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Boli ale glandei tiroide	1	5,9	7	6,7	3	7,9	11	6,9	0,095	0,954
Pielonefrită cronică	3	17,6	35	33,3	14	36,8	52	32,5	2,069	0,355
Anomalii ale organelor sistemului (tractului) urinar	2	11,8	15	14,3	5	13,2	22	13,8	0,093	0,954
Maladii gastrointestinale (gastrite, boală ulceroasă, colite ș.a.)	5	29,4	46	43,8	12	31,6	63	39,4	2,539	0,281
Obezitate	3	17,6	22	21,0	7	18,4	32	20,0	0,178	0,915
Diabetul zaharat	1	5,9	9	8,6	5	13,2	15	9,4	0,954	0,61
Afecțiuni cardiovasculare	0	0,0	39	37,1	12	31,6	51	31,9	9,298	0,01
Gută	0	0,0	9	8,6	3	7,9	12	7,5	1,561	0,458

Conform datelor prezentate în *tabelul 2.8*, pacienții de vârstă aptă de muncă (30-60 de ani) suferă de boli ale sistemului cardiovascular semnificativ mai frecvent decât alte grupe de vârstă ($\chi^2(2) = 9,298$; $p < 0,05$). Dintre bolile asociate tractului gastrointestinal predomină gastrita cronică și colita ($\chi^2(2) = 2,539$; $p > 0,05$).

În toate grupele de vârstă s-a constatat o mare pondere de pacienți cu obezitate, cu malformații congenitale ale tractului urinar și cu pielonefrită cronică (*tabelul 2.8*).

Ne-am confruntat frecvent cu absența datelor despre comorbidități în fișele de staționar ale pacienților precum și despre frecvența recidivelor urolitiaziei.

Pacienții originari din mediul rural (cu activitate fizică moderată) au constituit 58,1% (93 de cazuri), iar cei din mediul urban (cu activitate fizică redusă) – 41,9% (67 de cazuri).

Factorii de ordin social, apoi și rezultatele examenelor efectuate au fost luate în considerare atât în timpul tratamentului, cât și atunci, când au fost elaborate măsurile de metafilaxie.

Metodele de studiu

Toți pacienții au fost supuși unei evaluări clinice complexe, care a inclus: examenul de laborator (studiul parametrilor de rutină și analiza biochimică a sângelui, examenul general de urină și bacteriologia urinei), examenul imagistic (ultrasonografia, radiografia cu raze X, metode imagistice cu radioizotopi). Pentru pacienții din grupul de bază s-a efectuat analiza chimică și spectrometria infraroșie a calculilor eliminați. Întreg complexul de investigații de laborator s-a efectuat atât în timpul tratamentului în staționar, cât și la etapele de supraveghere ambulatorie.

Evaluarea clinică. Examenul complex al pacienților cu litiază renală recidivantă s-a efectuat în conformitate cu prevederile Protocolului Clinic Național „Urolitiază la adult” [123]. Tratamentul aplicat a fost analizat în dinamică, atribuind un aspect prospectiv studiului efectuat.

Au fost studiate antecedentele relevante, acuzele pacienților, rezultatele investigațiilor instrumentale și cele de laborator. La analiza antecedentelor nefrolitiază au fost în special evaluate durata maladiei, evoluția ei în dinamică și factorii posibili de risc, care ar fi putut concura la dezvoltarea ei. În tabloul clinic s-a atras atenție la expresivitatea sindromului algic, la prezența colicii renale, hidronefrozei și severității acesteia; s-a estimat prezența și gravitatea sindroamelor de inflamație generală și locală, manifestările complicațiilor induse de urolitiază.

Lucrarea actuală a fost realizată cu implementarea unor metode diagnostice speciale: „evaluarea metabolică” – examinarea specială a sângelui și urinei pentru depistarea dereglărilor metabolice la pacienții cu urolitiază recidivantă, analiza chimică și spectroscopia infraroșie a calculilor renali extrași, tomografia computerizată cu aprecierea densității calculilor (HU), aprecierea stării sistemului antioxidant și a stresului oxidativ.

Testele de laborator

Analiza generală a sângelui a fost efectuată la toți pacienții din studiu. Hemoleucograma s-a realizat la analizorul automat PCE 210 ERMA. Au fost apreciate leucocitele, limfocitele, monocitele, granulocitele, eritrocitele, hemoglobina, hematocritul, volumul mediu de eritrocite, într-un Er, repartiția eritrocitelor, trombocitele, trombocritul, volumul trombocitar mediu, indicele de distribuție a trombocitelor, leucocite nesegmentate, segmentate și viteza de sedimentare a hematiilor. Formula leucocitară a fost calculată de către medicul-laborant conform metodelor standard.

Analiza generală a urinei și a sedimentului urinar a fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu, accentul fiind pus pe reacția urinei, prezența proteinuriei, leucocituriei și eritrocituriei, cât și pe aprecierea sărurilor în sedimentul urinar.

Analiza specializată a urinei a inclus: excreția zilnică de electroliți, creatinina, ureea, acidul uric etc., investigate prin mijloace

convenționale. În caz de elevare a indicilor creatininei, ureei, acidului uric, calciului, a urmat determinarea obligatorie a excreției nictemerale a acestora.

Analiza biochimică a sângelui (ureea, creatinina, bilirubina etc.) a fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu. Parametrii biochimici: bilirubina serică totală și fracțiile ei, creatinina, ureea, proteina totală, glicemia au fost apreciate la analizatorul biochimic automat CIBA-Corning 500 Expres 1351415 sau semiautomat STAR-DUSR AC-1541382666. Amilaza, ALT (alanin-aminotransferaza), AST (aspartat-aminotransferaza), fosfataza alcalină au fost apreciate prin metoda cinetică cu ajutorul analizatorului STAR-FAX330034990 (4138246) ver.11.09sert3.3.51-1907, concentrația de sodiu și potasiu – în conformitate cu metodologia standard aprobată în Laboratorul biochimic al IMSP SCR.

Ionograma (K și Na) a fost apreciată la microanalizatorul biologic Alkali Tip OP-266/i (Firma Radelkis).

Parametrii coagulogramei: indicele protrombinic după Quik (1980), fibrinogenul după Ruthberg (1961), timpul tromboplastinei parțial activate după Bergerhat (a. 1954), timpul de coagulare după Lee-White (1913), timpul trombinic și activitatea fibrinolitice au fost determinați la coagulometrul Thrombotimer.

Determinarea proteinelor totale (dupa Lowry). Se operează conform procedurii descris de Gudumac V. și coaut. Principiul metodei se bazează pe capacitatea derivaților de cupru ai proteinelor de a reduce reactivul Folin cu formarea unor produși colorați ai reacției.

Examenul bacteriologic al urinei (urocultura). Uroculturile se indicau după următoarele criterii: leucociturie >10-15 în câmpul de vedere, prezența infecției cronice urinare. Examenul bacteriologic al urinei s-a efectuat utilizând metoda de însămânțare pe mediu nutritiv (5% agar-sânge), cu determinarea ulterioară a gradului de bacteriurie după numărul de colonii. Pentru a determina

sensibilitatea microflorei la antibiotice au fost utilizate metode capabile să evalueze capacitatea de inhibiție a microflorei din urină pe diferite medii nutritive, utilizând discuri de hârtie standard plasate în cutia Petri.

Probele funcționale renale. Această investigație s-a indicat pentru aprecierea funcției renale la pacienții cu patologie renoureterală. Rata filtrării glomerulare (eGFR) a fost calculată utilizând formula CKD-EPI (2009).

Metode de laborator speciale s-au utilizat pentru depistarea dereglărilor metabolice la pacienți cu urolitiază recidivantă, apoi și pentru evaluarea imunității celulare și umorale, pentru aprecierea gravității procesului inflamator, determinarea parametrilor stresului oxidativ și a modificărilor din sistemul antioxidant.

Evaluarea metabolică practică la pacienții cu urolitiază recidivantă a inclus aprecierea mai multor parametri ai sângelui și urinei pentru depistarea dereglărilor metabolice care contribuie la recidivarea urolitiaziei.

Sânge: ureea, creatinina, acidul uric, ionograma – Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; Na^+ ; K^+ ; Ph^{2+} ; Cl^- ; gazele sângelui, hormonul paratiroidian (PTH).

Urina: volumul per 24 de ore, ureea, creatinina, acidul uric, citratul urinar, oxalatul urinar, cistina, amoniacul, ionograma – Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; Na^+ ; Cl^- ; Ph nonorganic.

Metodele de explorare imagistică

Evaluarea complexă a litiazei renale a solicitat efectuarea examinărilor imagistice atât prin metode imagistice convenționale, cât și prin tehnici sofisticate de vizualizare și evaluare a funcției renale.

Ecografia renală s-a efectuat la ultrasonograful firmei Philips (Philips HD3 Ultrasound Equipment). Este o investigație cu raport cost-beneficiu sporit și, fiind neinvazivă, permite efectuarea repetată la unul și același pacient. Această tehnică imagistică este utilă pentru precizarea modificărilor anatomice renale: poziția, forma, dimensiunile, grosimea parenchimului, starea sistemului pieloca-

liceal, inclusiv dezvoltarea hidronefrozei și gradul acesteia, prezența complicațiilor distructive. De asemenea, ecografia poate diagnostica prezența calculilor renali, numărul de concremente, poziția lor în rinichi, dimensiunile. Examenul ultrasonografic (USG) a fost metoda obligatorie de investigație a pacienților cu urolitiază, atât a celor din staționar, cât și a pacienților care au fost asistați și monitorizați în regim de ambulatoriu și în perioada de observație dinamică.

Radiografia reno-vezicală. Implementarea metodei a fost limitată la o parte dintre pacienții cu forma cunoscută a litiazei renale. În cadrul examinării urologice radiografia reno-vezicală se efectuează înainte de urografia intravenoasă, frecvent – cu interpretarea simultană cu această investigație. Radiografia reno-vezicală permite depistarea calculilor radioopaci (ca număr și dimensiuni, amplasare și modificări ale formei renale).

Urografia intravenoasă. Această investigație permite contrastarea sistemului renourinar, îmbinând evaluarea caracteristicilor anatomico-funcționale ale rinichilor examinați. Suplimentar la semnele radiologice depistate cu ajutorul radiografiei reno-vezicale simple, urografia intravenoasă permite diagnosticarea prezenței și particularităților calculilor radionegativi, existența și gradul hidronefrozei, prezența pielonefritei cronice secundare sau asociate, grosimea parenchimului renal, prezența complicațiilor distructive, modificările funcției renale și particularitățile urodinamicii. Procedul a fost efectuat după injectarea intravenoasă a substanței de contrast triiodat (Omnipac, Urografin, Verografîn ș.a.), în doza de 0,5-1 ml/kg, realizând apoi cel puțin 3 clișee repetate (peste 5-7 min., 12-15 și peste 25-30 min.).

Radioscopia s-a efectuat preoperator – cu scopul vizualizării calculilor și în timpul procedurii ESWL – pentru aprecierea rezultatului de tratament prin fragmentarea calculului.

Renografia cu radioizotopi/Scintigrafia renală dinamică. Renografia izotopică permite evaluarea funcției renale și a caracteristi-

cilor urodinamicii. Scintigrafia renală dinamică este mai sigură în evaluarea acestor parametri și suplimentar determină dimensiunile și localizarea renală a calculilor. În procesul diagnostic a fost utilizat preparatul radiofarmaceutic ^{131}I -hipuran în doză medie de 0,36 mbk („Duameg”, Federația Rusă), ulterior înlocuit cu ^{131}I -hipuran furnizat de „Nycomed Amersham plc”, Marea Britanie). În ultimii ani evaluarea scintigrafică în majoritatea cazurilor s-a efectuat prin nefrografia dinamică, folosind $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA sau MAG3.

Tomografia computerizată (CT) – permite determinarea dimensiunilor, poziției și formei renale. Este posibilă aprecierea modificărilor structurilor renale (grosimea parenchimului, starea sistemului pielo-caliceal, existența și gradul hidronefrozei, prezența complicațiilor distructive). Această opțiune imagistică este eficientă în diagnosticul pozitiv al litiazei renale, în determinarea numărului, dimensiunilor și a localizării concremenților renali. La necesitate, tomografia computerizată a fost completată cu introducerea substanței de contrast. Reconstrucția tridimensională a permis o evaluare mai precisă a structurilor anatomice și a litiazei renale, contribuind la optimizarea accesului pentru intervenția chirurgicală. Studiul densitometric a avut ca scop precizarea formei litiazei, oferind informații utile pentru practicarea diferențiată a ESWL sau a metodelor de tratament deschis.

Analiza calculilor prin spectroscopia în infraroșu cu transformata Fourier (FTIR) s-a efectuat pentru aprecierea componenței chimice a calculilor urinari cu ajutorul spectrometrului automatizat IR Fourier Spectrum (modelul FTIR Spectrum 100, firma „Perkin Elmer”) la Institutul de Chimie al AȘM prin metodă standard (*figura 2.4*). Cu acest scop, un fragment din concremenul extras în timpul intervenției chirurgicale se pulveriza într-un mojar de porțelan. O porțiune din pulberea obținută – 2-3 mg se amesteca cu 6-8 mg de KBr într-un mojar de agat, iar amestecul obținut se presa într-o tabletă (comprimat). Tableta se monta în spectrometru și se măsurau

spectrele infraroșii ale luminii emise. Analiza rezultatelor spectroscopiei s-a efectuat cu ajutorul bazelor de date „FTIR library ureeastone Golden Gate și DRIFT”.



Figura 2.4. Spectrometrul FTIR Spectrum 100, firma „Perkin Elmer”®.

Complementar, s-a apelat și la metode instrumentale de rutină, cum ar fi electrocardiografia, radiografia cutiei toracice și examenul ecografic complex al organelor cavității abdominale.

Metodele de tratament specializat

Intervenții chirurgicale

Litotripsia extracorporeală cu unde de șoc s-a practicat la 62 (38,8%) de pacienți înrolați în studiu cu ajutorul litotriptorului Modulith SLK Storz Medical (Germania), produs în 2010 și echipat cu sistem dublu de localizare și ghidaj fluoroscopic și ecografic cu generarea electromagnetică a undelor de șoc (*figura 2.5*).

Manipulări endourologice s-au efectuat la 32 (20,0%) de pacienți cu ajutorul utilajului de la compania Karl Storz și Wolf (Germania). La efectuarea ureterolitotripsiei de contact s-a utilizat litotriptorul de contact pentru litotripsie pneumatică Swiss LithoClast 2 (Richard Wolf) (*figura 2.6*).



Figura 2.5. Litotriptorul Modulith SLK Storz Medical (Germania).



Figura 2.6. Sistem pentru litotripsie pneumatică Swiss LithoClast 2 (Richard Wolf).

Tratamentul chirurgical deschis al calculilor urinari a fost aplicat la 66 (41,25%) dintre pacienții incluși în studiu. Indicații pentru intervenții deschise s-au considerat calculii mari și voluminoși, calculii coraliformi, calculii complicați cu obstrucția căilor urinare și cu infecție urinară.

Un indice foarte important a fost constituit de persistența îndelungată a calculilor în rinichi și, în ultimă instanță, de posibilitățile clinicii întru aplicarea metodelor contemporane, și de preferința pacientului.

Operațiile tradiționale deschise – pielolitotomia, ureterolitotomia – au fost realizate prin metode clasice.

Genurile de intervenții chirurgicale efectuate pacienților din loturile de studiu sunt prezentate în *tabelul 2.2*.

Metodele complementare de tratament. În majoritatea cazurilor, pacienții din toate loturile de studiu, cu scop profilactic sau pentru tratamentul pielonefritei cronice, al infecției urinare, au necesitat un volum medicamentos corespunzător, cât și terapie simptomatică. Au fost efectuate diferite manipulații miniendourologice, așa ca cistoscopia și cateterismul sau stentarea ureterală.

Tratamentul metafilactic s-a constituit din recomandări de caracter general (*tabelul 2.9*) și specializat, conform rezultatelor evaluării metabolice și a dereglărilor depistate (*figura 2.7*).

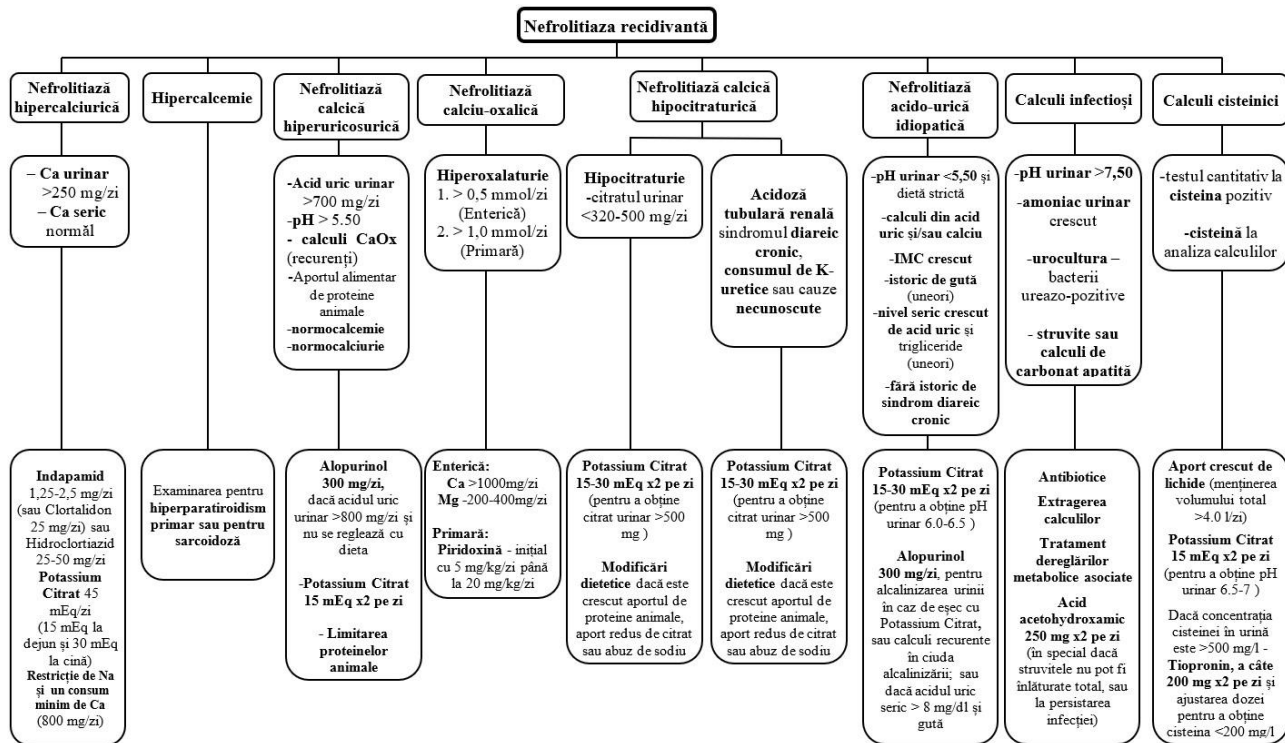


Figura 2.7. Algoritmul tratamentului metafilactic specializat.

Tabelul 2.9

Tratamentul metafilactic general

Consum de lichide (regim hidric)	Volumul - 2,5-3,0 L/24 h
	Divizarea uniformă a dozelor de lichide
	Băuturi cu pH neutru
	Diureză: 2,0 -2,5 L/24 h
	Densitatea urinei: <1010
Regim dietetic	Dietă echilibrată (evitarea consumului excesiv de vitamine)
	Bogat în legume și fibre vegetale
	Conținut normal de calciu: 1-1,2 g/zi
	Conținut limitat de sare 4-5 g/zi
	Conținut limitat de proteine animale: 0,8-1,0 g/kg/zi
Modificarea stilului de viață pentru a diminua factorii de risc generali	IMC de nivel normal
	Activitate fizică adecvată
	Echilibrarea pierderilor excesive de lichide

Capitolul 3

ANALIZA COMPARATIVĂ A PARAMETRILOR CLINICO-BIOCHIMICI AI PACIENȚILOR CU UROLITIAZĂ RECIDIVANTĂ

Rezultatele metodelor de cercetare clinico-instrumentală și de laborator

Din numărul total de pacienți înrolați în cercetare (160), 138 (86,3%±2,7%) au fost internați în staționar în regim de rutină și doar 22(13,7%±2,7%) dintre ei – după indicații urgente – colică renală sau manifestări ale pielonefritei calculoase (*figura 3.1*).

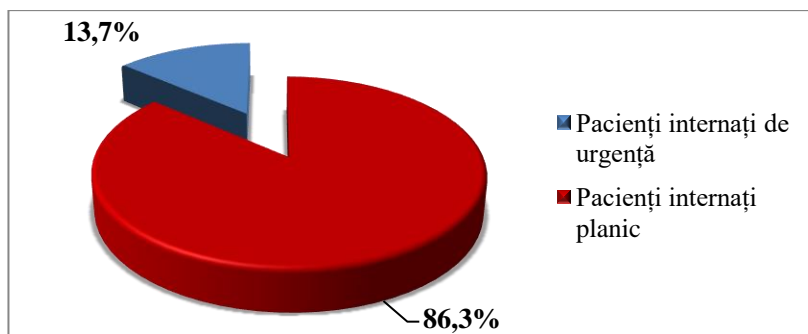


Figura 3.1. Distribuția pacienților cu urolitiază recidivantă în funcție de regimul de internare (n=160/100%).

Conform rezultatelor obținute, toți pacienții internați pentru indicații urgente au manifestat colică renală sau pusee acute de pielonefrită calculoasă.

Manifestarea clinică a urolitiazii s-a definit ca un sindrom algic localizat în regiunea lombară de partea rinichiului afectat. Sindromul algic a fost înregistrat la toți 160 de pacienți ($100\% \pm 0\%$).

La 73 din 160 ($45,6\% \pm 3,9\%$) de pacienți s-au atestat diferite deviații clinice ale analizei generale de sânge. Rezultatele hemoleucogramei atestă anemie hipocromă cauzată de hematurie în 10% (16 pacienți) din cazuri, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) de la 15 până la 48 mm/h – la 24,4% (39 de pacienți) și devierea formulei leucocitare spre stânga – în 11,3% (18 pacienți) din cazuri (*figura 3.2*).

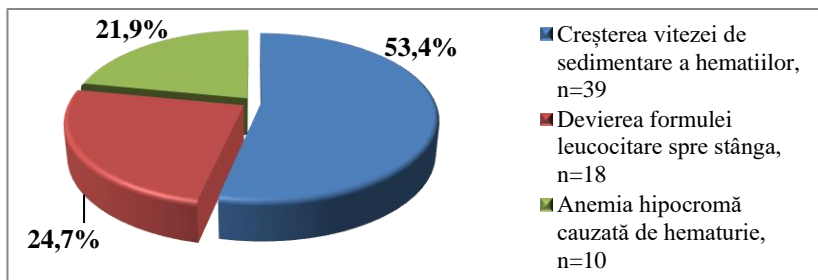


Figura 3.2. Schimbări în analiza generală a sângelui la pacienți cu urolitiază recidivantă (%).

La pacienții cu urolitiază recidivantă s-au analizat cu deosebită atenție dereglările ce țin de gradul proteinuriei, leucocituriei și eritrocituriei în cadrul analizei generale și a testelor urinei după Neciporenco, ultima probă fiind practică la 67 de pacienți ($41,9\% \pm 3,9\%$).

În *figura 3.3* este prezentată distribuția pacienților după gradul leucocituriei.

Din *figura 3.3* rezidă faptul că pacienții cu urolitiază recidivantă au avut diferite grade de leucociturie. Cei mai mulți pacienți ($31,3\% \pm 5,7\%$) au avut numărul de leucocite de la 4 001 până la 10 000; $26,9\% \pm 5,4\%$ dintre pacienți au avut un număr leucocitar sub 4 000; $22,4\% \pm 5,1\%$ au prezentat leucociturie de peste 100 001, iar la alți $19,4\% \pm 4,8\%$ acest indicator s-a încadrat în intervalul de 10 001-100 000.

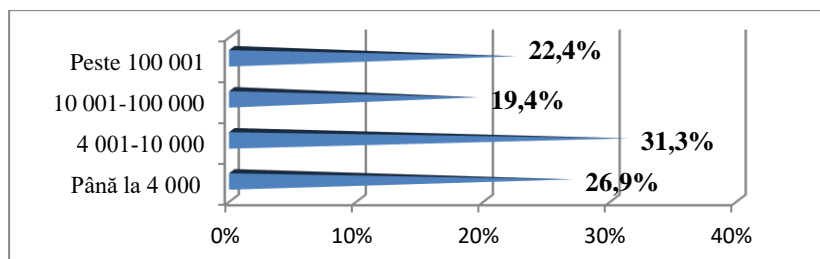


Figura 3.3. Gradul de leucociturie la pacienții cu urolitiază recidivantă (conform probei Neciporencu, %).

Semnificația examenului bacteriologic al urinei la pacienții cu urolitiază recidivantă

Bacteriologia urinei s-a efectuat la 98 de pacienți. Rezultatele obținute atestă bacteriurie prezentă la 83 de pacienți (84,7%±3,6%). Distribuția pacienților după gradul bacteriuriei apreciate la aceștia este prezentată în *tabelul 3.1*.

Tabelul 3.1

Distribuția pacienților după gradul bacteriuriei

Titrul bacteriuriei, UFC/ml	Numărul de pacienți cu bacteriurie	
	abs.	%
Bacteriurie cu titrul 103	26	31,3
Bacteriurie cu titrul 104	15	18,1
Bacteriurie cu titrul 105	17	20,5
Bacteriurie cu titrul > 105	25	30,1
Total	83	100

Notă: Unități de Formare a Coloniilor în 1 ml de urină (UFC/ml)

Interpretând rezultatele din *tabelul 3.1*, observăm că bacteriuria reală (UFC/ml cu 105 + cu > 105) a fost descoperită la 50,6% dintre pacienți, urocultura s-a prezentat fără creștere în 15,3% din cazuri (15 pacienți).

Este necesar de a menționa că analiza bacteriologică a urinei a fost efectuată în paralel cu testarea sensibilității microorganismelor

la preparate antibacteriene. În cadrul acestei probe s-a evaluat sensibilitatea individuală a tulpinilor de germeni la preparatele antibacteriene, ceea ce a ameliorat semnificativ eficiența tratamentului antibacterian și antirecidivant la pacienții cu nefrolitiază recidivantă.

Microflora urinei. Rezultatele cercetării au relevat că *Escherichia coli* a fost cel mai frecvent agent patogen identificat în urina pacienților cu urolitiază recidivantă (figura 3.4). Din totalitatea pacienților cu urocultură pozitivă (n=83) *Escherichia coli* a fost depistată la 23, ceea ce a constituit $27,7 \pm 4,9\%$. Pe locul doi s-au poziționat asocierile de microorganisme ($24,1 \pm 4,7\%$), depistate la 20 de pacienți investigați. Pe locul trei s-a distins *Proteus* (12 pacienți – $14,4 \pm 3,9\%$). Pe locurile patru și cinci s-au poziționat ca incidență *Pseudomonas aeruginosa* (7 pacienți – $8,4 \pm 3,1\%$;) și *Streptococcus* (7 pacienți – $8,4 \pm 3,1\%$). *Klebsiella* și alte microorganisme au însumat câte $6,1 \pm 2,6\%$ fiecare. *Enterobacter* a fost izolat la 4 pacienți – $4,8 \pm 2,4\%$.

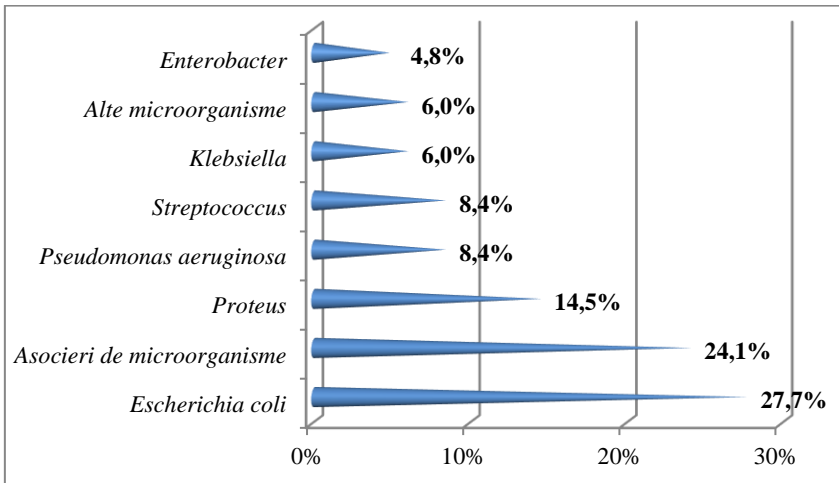


Figura 3.4. Speciile de germeni prezenți în urina pacienților cu urolitiază recidivantă și ponderea acestora (%).

Pentru tactica de tratament antirecidivant este foarte importantă specificarea florei gram-pozitive, gram-negative sau mixte. Rezultatele acestei trieri atestă următoarele (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2

Specii microbiene prezente în urina pacienților cu urolitiază recidivantă (%)

Specii microbiene	Numărul de pacienți cu urolitiază recidivantă (%)			
	Gram-negativă		Gram-pozitivă	
	%	abs.	%	abs.
<i>Escherichia coli</i>	27,7	23		
<i>Proteus</i>	14,5	12		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,4	7		
<i>Klebsiella</i>	6,0	5		
<i>Enterobacter</i>	4,8	4		
<i>Streptococcus</i>			8,4	7
<i>Asocieri de microorganisme</i>	n/a		n/a	
<i>Alte microorganisme</i>	n/a		n/a	
<i>Total</i>	61,4	51	8,4	7

Notă: n/a – nu se aplică.

Rezultatele obținute (tabelul 3.2) atestă predominarea florei gram-negative (n=51), ceea ce constituie 61,4% din totalul pacienților cu bacteriurie și urolitiază recidivantă. Flora gram-negativă se atestă, deci, de 7,3 ori mai frecvent decât cea gram-pozitivă (n=7, 8,4%), oferind o informație prețioasă pentru ordonarea programelor de metafilaxie a urolitiazii recidivante în formula de algoritm curativ propus.

Analiza clinică a evocat faptul că bacteriile gram-pozitive (*Streptococcus*) sunt predominante la pacienții cu infecții urinare necomplicate. Prezența masivă a bacteriilor gram-negative a tradus formele grave de urolitiază (nefrolitiază coraliformă, calculi renali recidivanți).

Conform rezultatelor testării bacteriologice a urinei la pacienții cu urolitiază, de altfel și cu alte infecții urinare, cel mai frecvent s-au depistat *Escherichia coli* și *Proteus spp.* (în special *Proteus mirabilis*), care au însumat 27,7% (23 de pacienți) și, respectiv, 14,5% (12 pacienți). Frecvent s-au depistat și alte bacterii gram-negative, precum *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter spp.* – 8,4% și, respectiv, 4,8% din cazuri. Astfel, în urolitiază ponderea bacteriilor gram-negative a depășit 60%, comparativ cu infecțiile necomplicate ale tractului urinar. Ponderea elevată a altor bacterii gram-negative în total depistate mai frecvent în studiul nostru, comparativ cu *E. Coli*, este relativă și, probabil, argumentată prin selectarea germenilor bacterieni antibioretistenți drept consecință a curelor antibacteriene repetate în antecedente – o conduită terapeutică specifică în urolitiază recidivantă.

Bacteriile gram-pozitive precum *Streptococcus spp.* (cu predilecție *Str. faecalis*) și *Staphylococcus spp.* (în special *St. aureus*), de asemenea, au constituit o frecvență caracteristică pentru infecțiile urinare necomplicate – 8,4 și, respectiv, 3,6%, ambii germeni manifestând antibioretistență multiplă.

Este necesar de a menționa în acest context frecvența sporită a asocierilor bacteriene identificate la pacienții cu litiază renală – 24,1% (20 de cazuri). Prezența asocierilor bacteriene reflectă atât potențialul de cronicizare a infecției bacteriene pe fundalul dereglărilor imunității specifice și nespecifice, cât și dezvoltarea antibioretistenței, care permite supraviețuirea germenilor după cure repetate de tratament antibacterian.

Analiza rezultatelor uroculturii în funcție de tipul de microorganisme izolate și metoda de tratament aplicată (*figura 3.5*) a demonstrat ponderea *Escherichia coli* sau absența creșterii microbiene la pacienții tratați prin metoda ESWL.

Concomitent, la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale deschise sau prin ureteroscopie, pe lângă *Escherichia coli*, deseori

s-au confirmat creșteri tipice infecției nosocomiale (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*), precum și asocieri microbiene, care nemijlocit au agravat evoluția procesului patologic la această categorie de pacienți. Analiza statistică nonparametrică a datelor obținute nu a relevat diferențe statistic semnificative între frecvența de detectare a diferitor tipuri de tulpini microbiene și metodele de tratament chirurgical aplicate pentru litiaza renală recurentă (χ^2 -Pearson (DF) = 21,25 (16); p = 0,18).

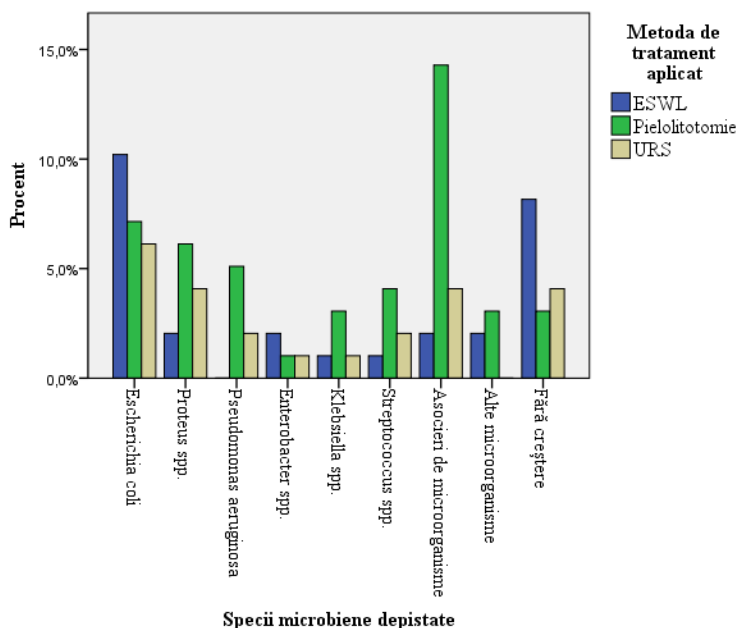


Figura 3.5. Pondere microflorei depistate în urina pacienților cu litiază urinară recidivantă prezentată în funcție de tratamentul aplicat (n=98) χ^2 -Pearson (DF) = 21,25 (16); p=0,18.

Legenda: ESWL - litotripsie cu unde de șoc, PLT - pielolitomie, URS - ureteroscopie.

Pornind de la ipoteza că după intervenția chirurgicală microorganismele se depistează la pacienți cu o frecvență egală, indiferent de metoda chirurgicală aplicată, am testat la pacienții cu uro-

litiază recidivantă un algoritm inedit de determinare a intervenției cu nivel minimal de UFC în urină (cu microflora urinei minimă).

Din totalitatea microorganismelor depistate în urina pacienților cu urolitiază recidivantă, au fost selectate microorganismele mai informative, evidențe care ulterior au servit ca bază pentru argumentarea alegerii metodei de tratament cu microfloră minimă în urină.

Microorganismele informative și gradul de expresie sunt prezentate în *tabelul 3.3*.

Tabelul 3.3

Selecția microorganismelor informative

Denumirea metodei de tratament aplicat	Microorganisme informative				
	<i>Escherichia coli</i>	Alte microorganisme	Asocieri de microorganisme	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>
1. Ureteroscopie	3	2			
2. Litotripsie	7				
3. Pielolitomie	3	2	5	2	2
Total	13	4	5	2	2

Notă: Semnificația tuturor diferențelor statistice apreciate este $p < 0,05$.

Rezultatele testului de selecție a metodei de intervenție chirurgicală cu floră microbiană minimă sunt prezentate în *tabelul 3.4*.

Rezultatele cercetării au relevat că microorganisme minime s-au observat după metoda de litotripsie cu o frecvență de depistare a microorganismelor la 27,9% dintre pacienți. Un număr maxim de microorganisme s-au depistat după metoda de pielolitomie, ceea ce a constituit 40,7%. Deci, la pacienții tratați prin pielolitomie, comparativ cu pacienții la care a fost aplicată litotripsia extracorporeală, numărul de microorganisme a fost mai mare cu 45,9%.

Tabelul 3.4

Rezultatele detecției Metodei de Intervenție Chirurgicală cu floră patogenă minimă

Metoda de tratament aplicat	Frecvența în urină a diferitor microorganisme după intervenția chirurgicală					Σ	Medie	Metoda cu MO minime	Metoda cu MO maxime
	<i>Escherichia Coli</i>	Alte MO	Asocieri de MO	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>				
1. URS	18,8%	12,5%	0,0%	3,1%	3,1%	37,5%	7,5%		
2. ESWL	16,4%	3,3%	3,3%	3,3%	1,6%	27,9%	5,6%	*	
3. PLT	10,4%	20,9%	4,5%	3,3%	1,6%	40,7%	8,1%		*

Notă: MO – microorganisme, URS – ureteroscopie, ESWL – litotripsie cu unde de șoc, PLT – pielolitomie.

Evaluând datele obținute, am conchis următoarele:

- titrelor sporite de *E. coli*, *Proteus* au fost specifice formelor grave de urolitiază (nefrolitiază coraliformă, calculi renali recidivanți);
- titrelor sporite de floră nosocomială s-au depistat la pacienții care în timpul tratamentului de staționar au suportat și metode mai agresive de tratament, inclusiv cistoscopie cu cateterizarea ureterului, ureteroscopie, pielolitomie.

Din anamneza pacienților din lotul I și II de studiu (n=110) s-a depistat, că 15 (13,6%) dintre aceștia aveau istoric familial de urolitiază (figura 3.6). Ca patologie concomitentă, pielonefrita cronică a fost diagnosticată la 40 (36,3%) de pacienți, diabetul zaharat – la 12 (10,9%), obezitatea – la 24 (21,8%), afecțiuni ale sistemului cardiovascular s-au constatat la 31 (28,2%) de pacienți. Anomalii ale sistemului urinar (bazinet și/sau ureter dublat, sindrom Froley etc.) s-au depistat prezente la 14 pacienți cu urolitiază, ceea ce a constituit 12,7%, în timp ce 2 pacienți (1,8%) aveau rinichi unic.

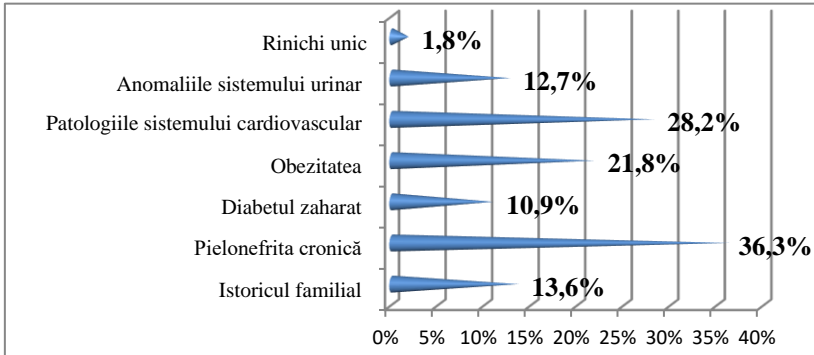


Figura 3.6. Ponderea comorbidităților apreciate la pacienții cu urolitiază recidivantă (n=110).

Particularitățile imagistice apreciate la pacienții cu urolitiază recidivantă

Radiografia panoramică a sistemului urinar (radiografie reno-vezicală simplă – RRVS) a vizualizat calculi renali sau ureterali în majoritatea cazurilor – calculi radioopaci, care au constituit 76,2% (n=122). Calculii radiotransparenți exclud posibilitatea depistării prin RRVS și dintre aceștia au fost detectați la 38 de pacienți, ceea ce a constituit o pondere de 23,8%. Calculi cu radiocontrastare redusă au fost depistați la 19 pacienți (11,9%), dintre care 15 aveau calculul unilateral și 4 prezentau urolitiază bilaterală.

Urografia excretorie, efectuată la 118 pacienți din studiu (73,8%), a furnizat informații importante despre starea sistemului pielocaliceal al rinichiului, despre gradul severității modificărilor definite de retenția urinei, precum și date despre urodinamica căilor urinare superioare.

Examinarea a depistat în 92 (57,5%) de cazuri tipuri extrarenale și mixte de bazinet, iar tipul intrarenal era prezent la 68 (42,5%) de pacienți.

Ultrasonografia a fost practică la toți pacienții. Cât privește capacitățile diagnostice ale examenului cu ultrasunete, acesta este,

indiscutabil, de mare valoare la nivel prespitalicesc în timpul screening-ului pacienților cu suspecție la urolitiază. Astfel, semne de ectazie pielo-caliceală moderată s-au constatat ecografic la majoritatea pacienților – 69 (43,1%) din totalul de 160.

Rezultatele urografiei excretorii și ale examenului ultrasonografic au permis determinarea gradului de modificări patologice survenite în sistemul pielo-caliceal ca urmare a retenției de urină (tabelul 3.5).

Conform datelor prezentate în tabelul 3.5, absența dilatării a fost constatată în 65 (40,6%) de cazuri, dilatarea unor anumite grupuri de calice – în 44 (27,5%) de cazuri, dilatarea tuturor grupurilor de calice – în 35 (21,9%) de cazuri și dilatarea întregului sistem pielo-caliceal – în 16 (10,0%) cazuri.

Tabelul 3.5

Distribuția pacienților în funcție de gradul modificărilor patologice ale sistemului pielo-caliceal cauzate de retenția urinei

Gradul dilatării	Nr. pacienți (n=160)	
	abs.	%
Absența dilatării	65	40,6
Dilatarea unor anumite grupuri de calice	44	27,5
Dilatarea tuturor grupurilor de calice	35	21,9
Dilatarea întregului sistem pielo-caliceal	16	10,0

Informativitatea diagnostică a parametrilor diurezei nictemerale, compoziției biochimice și minerale a urinei și sângelui la bolnavii cu litiază renală

Pentru a identifica tulburările metabolice, care concură la litogeneză, la 58 de pacienți (100%), care au constituit grupul I de studiu, au fost examinate proprietățile fizico-chimice și biochimice ale urinei și sângelui acestora.

În *tabelul 3.6* sunt prezentate deviațiile indicilor sangvini ce caracterizează procesele de formare a calculilor la pacienții cu urolitiază recidivantă.

Tabelul 3.6

Indicatorii compoziției minerale a sângelui la pacienții cu urolitiază recidivantă

Indice	Valori de referință	Lotul de studiu, n=58 (mean±SD)	P
Calciu total, mmol/L	2,2-2,5	2,40±0,12	<0,001
Calciu ionizat, mmol/L	1,1- 1,4	1,30±0,12	<0,001
Acid uric, μmol/L	90-480	332,6±132,3	=0,015
Fosfor, mmol/L	0,81-1,45	1,14 ±0,12	=0,517
Magneziu, mmol/L	0,8- 1,2	0,94 ±0,14	<0,001

Conform datelor din *tabelul 3.4*, valoarea medie a calciului seric total a constituit 2,40±0,12 mmol/L (mediana – 2,4 mmol/L) cu variații între 2,21-2,60 mmol/L.

Valori normale de calciu seric total (2,2-2,5 mmol/l) s-au înregistrat în 41 de cazuri, ceea ce a constituit 70,7%, în restul de 17 (29,3%) cazuri fiind înregistrate valori sporite.

În opinia mai multor cercetători, cel mai veridic și specific indicator de diagnostic la pacienții cu urolitiază recidivantă este calciul ionizat. Conform datelor din *tabelul 3.4*, nivelul mediu al calciului ionizat a constituit 1,30±0,12 mmol/L (mediana – 1,34 mmol/L, cu variații între 1,11 și 1,52 mmol/L). Nivelul calciului ionizat a fost în limitele normei (1,1-1,4 mmol/L) la 41(70,7%) de pacienți. În celelalte 17 (29,3%) cazuri nivelul calciului ionizat a depășit valorile de referință.

Studierea nivelului de acid uric în sânge a relevat creșterea semnificativă a acestui indicator – 332,6±132,3 μmol/L (mediana – 330,0 μmol/L, variații între 95 și 547 μmol/L; p = 0,015). Luând în considerare standardele valorilor de laborator (90-480 μmol/L), numai la 11(19,0%) pacienți a fost prezentă o creștere de acid uric

în sânge. La restul de 47 (81,0%) de pacienți acest indice a fost în limitele valorilor de referință (*tabelul 3.6*).

Nivelul fosforului seric, prezentat ca valori statistice în *tabelul 3.6*, a fost egal în medie cu $1,14 \pm 0,12$ mmol/L (mediana – 1,14 mmol/L, cu variații între 0,90-1,40 mmol/L). La toți pacienții investigați (n=58) acest indice s-a încadrat în limite normale.

Valorile medii ale magneziului seric (*tabelul 3.6*) au constituit $0,94 \pm 0,14$ mmol/L (mediana egală cu 0,95 mmol/L, oscilații între 0,7 și 1,18 mmol/L). Valori normale ale magneziului în sânge (0,8-1,2 mmol/L) s-au atestat la 48 (82,8%) de pacienți. Ceilalți 10 (17,2%) pacienți investigați aveau magneziul sangvin sub limitele normale.

Analiza clinico-biochimică a urinei, ca parte componentă a protocolului de cercetări efectuate la pacienții cu urolitiază recidivantă (lotul I), s-a abordat ca unul dintre cele mai importante teste de laborator, deoarece concentrația principalelor substanțe și compuși chimici cu potențial litogen determină condițiile de formare a matricei calculului.

În acest context, toți pacienții din lotul I (58), după intervenția de eliminare a concremențelor din tractul urinar, au fost supuși unei examinări detaliate a urinei, și anume: s-au titrat ureea, creatinina, acidul uric, citratul urinar, oxalatul urinar, amoniacul și s-a cercetat ionograma (Ca²⁺; Mg²⁺; Na⁺; Ph nonorganic). Toți parametrii au fost cercetați în urina eliminată în 24 de ore (*tabelul 3.7*).

Diureza diurnă este un indicator obiectiv al metabolismului hidric în organism și al gradului de stres al mecanismelor de concentrare în aparatul renal tubular. Indicatorii diurezei diurne la pacienții cu urolitiază recidivantă au fost reduși cu 15,9% în comparație cu persoanele sănătoase. Volumul urinei în 24 de ore (*tabelul 3.7*) a constituit $1,26 \pm 0,4$ L (mediana – 1,3L) cu oscilații între 0,6 și 2,0 L, și este semnificativ mai redus, comparativ cu valorile de referință ($p < 0,01$). Conform cercetărilor noastre, dimi-

nuarea volumului de lichide ingerate în timpul zilei constituie un factor de risc autentic în formarea calculilor urinari.

Tabelul 3.7

Analiza factorilor cu potențial litogen la pacienții cu urolitiază recidivantă

Indicii considerați	Valori de referință	Valorile lotului studiat (mean±SD)	P
Volumul urinar 24 de ore, L	1,46±0,3	1,26±0,4	<0,01
pH urinar	5,8 – 7,2	6,46±1,06	>0,05
Densitatea urinei	1010 – 1025	1027,2±9,9	<0,01
Ureea, mmol/24h	167 – 584	466,9±62,4	<0,01
Creatinina, mmol/24h	5,3 – 17,7	16,2±6,09	<0,01
Acidul uric, mmol/24h	1,48-4,43	3,88±1,05	<0,05
Citratul urinar, mg/24h	380 – 600	427,3±127,7	<0,01
Oxalatul urinar, mg/24h	< 44	47,4±15,5	<0,05
Amoniacul urinar, μmol/L	15 – 55	31,9±4,16 (n=9)	>0,05
Calciul, mmol/24h	2,5 – 7,5	6,4±1,1	>0,05
Sodiul (Na), mmol/24h	40 – 220	136,4±64,6	>0,05
Potasiul, mmol/24h	25 – 125	64,7±32,61	=0,046
Magneziul, mmol/24h	2,4-8,6	4,6±1,2	>0,05
Fosforul urinar, mmol/24h	13-42	30,9±11,2	>0,05

Nota: p – semnificația diferențelor statistice între lotul I (n=58) și valorile de referință conform testului „one sample t-test”.

Densitatea relativă a urinei (*tabelul 3.7*) în cele două loturi studiate a fost semnificativ mai mare – 1027,2±9,9 (mediana – 1026, cu variații între 1011 și 1043), comparativ cu valorile de referință (p<0,01).

Unul dintre principalii factori care mențin starea metastabilă a sărurilor în urină este concentrația de ioni de hidrogen în urină, exprimată în pH. La pacienții investigați, media pH-lui urinar (*tabelul 3.7*) a constituit 6,46±1,06 (mediana – 6,3, variații între 4,3 și 8,4). Pentru a cerceta unele mecanisme de formare a urolitiazii renale, indicii pH-metriei urinare au fost utilizați ca factori de primă linie în litogeneză.

Valorile optime ale pH-ului urinar pentru cristalizarea sărurilor litogene în funcție de natura acestora sunt următoarele:

- pentru acidul uric și urați – 4,0-5,5;
- pentru sărurile acidului oxalic – 6,0-6,8;
- pentru acidul fosforic – cele $\geq 7,0$.

În urma cercetărilor asupra parametrilor litogeni ai pacienților cu urolitiază recidivantă am obținut următoarele evidențe de laborator:

În lotul I la toți cei 58 de pacienți excreția urinară a oxalatului de calciu a fost în medie cu 7,7% peste valoarea de referință. S-a depistat creșterea semnificativă ($p < 0,05$) a nivelului de oxalat urinar – $47,4 \pm 15,5$ mg/24h (mediana – 46,4 mg/24h, cu variații între 21,62 și 74,12 mg/24h; vezi *tabelul 3.5*). Raport cantitativ normal al excreției de oxalat (< 44 mg/24h) s-a atestat la 26 (44,8%) de pacienți, la alți 32 (55,2%) s-au înregistrat fluctuații importante ale excreției de oxalați.

Nivelul fosforului urinar (vezi *tabelul 3.7*) a fost egal în medie cu $30,9 \pm 11,2$ mmol/24h (mediana – 28,76 mmol/24h, cu variații între 14,26-60,24 mmol/24h; $p > 0,05$). La 10 pacienți (17,3%), dintre care 3 bărbați (5,2%) și 7 femei (12,1%), cu urolitiază recidivantă au fost depistate valori ale excreției fosforului ce depășeau cifrele de referință. La majoritatea dintre aceștia hiperfosfaturia a fost falsă și s-a dovedit a fi legată cu infecția tractului urinar.

La pacienții din studiu s-a apreciat majorat semnificativ ($p < 0,05$) nivelul mediu de acid uric în urină – $3,88 \pm 1,05$ mmol/24h (mediana – 3,97 mmol/24h, variații între 1,68 și 6,24; *tabelul 3.7*).

La majoritatea pacienților ($n = 42$) cu urolitiază excreția zilnică de acid uric a fost în limitele normei – de 1,48 la 4,43 mmol/24 de ore, ceea ce constituie 72,4%. Doar la 16 pacienți (27,6%) din lotul I – 6 bărbați (10,3%) și 10 femei (17,3%), indicatorii nivelului de excreție au depășit limitele normei.

Citratul urinar (vezi *tabelul 3.7*) este cel mai important inhibitor fiziologic al proceselor de cristalizare a sărurilor litogene în

urină. Indiferent de compoziția chimică a calculului, la pacienții incluși în studiu citratul urinar a constituit, în medie, $427,3 \pm 127,7$ mg/24h (mediana – 413,5 mg/24h; variații de 245,4-779,1), ceea ce anunță nivele semnificativ reduse, comparativ cu valorile de referință ($p < 0,01$).

Amoniacul urinar (vezi *tabelul 3.7*), de regulă, marker al dereglărilor catabolismului aminoacidic și patologiei hepatice, crește peste limitele normei și în infecția renală cronică. A fost atestat crescut la 9 pacienți din lotul I, la valori de $31,9 \pm 4,16$ $\mu\text{mol/L}$ (mediana – 37,8 $\mu\text{mol/L}$, variații între 27,9 și 69,2 mmol/24h).

Ionograma urinară a fost efectuată la toți pacienții din lotul I ($n=58$). Nivelul mediu al calciului urinar (vezi *tabelul 3.7*), componentul principal al majorității calculilor urinari, a constituit la aceștia $6,4 \pm 1,1$ mmol/24h (mediana – 6,5 mmol/24h, variații între 3,11-9,32 mmol/24h).

Excreție normală de calciu ($< 7,5$ mmol/24h) s-a apreciat la 52 de pacienți (89,7%). În 10,3% din cazuri nivelul de calciu din urină a fost crescut semnificativ peste valorile de referință.

Nivelul sodiului urinar (vezi *tabelul 3.7*) s-a înregistrat de $136,4 \pm 64,6$ mmol/24h (mediana – 133,5 mmol/24h) cu oscilații între 40,0 și 248,0 mmol/24h.

Nivelul mediu al potasiului urinar (*tabelul 3.7*) a fost egal cu $64,7 \pm 32,61$ mmol/24h (mediana – 65,4 mmol/24h, cu oscilații între 18,1 și 116,7 mmol/24h), fiind apreciat ca semnificativ redus, comparativ cu valorile de referință ($p=0,046$).

Prezența cantitativă a magneziului în urina diurnă prezintă un interes deosebit, deoarece ionii de magneziu sunt inhibitori activi ai cristalizării calculilor urinari, în special, în cazul celor constituiți din calciu. Nivelul mediu al magneziului urinar (vezi *tabelul 3.7*) a atins $4,6 \pm 1,2$ mmol/24h (mediana – 4,62 mmol/24h, variații între 1,4 și 7,37 mmol/24h). Numai într-un singur caz (1,7%) excreția magneziului a fost sub limitele normei.

Concentrația medie a ureei urinare (*tabelul 3.7*) la pacienții cu urolitiază recidivantă a constituit $466,9 \pm 62,4$ mmol/24h (mediana – 463,5 mmol/24h, fiind apreciate variații între 326,0-598,0 mmol/24h).

Titrele medii ale creatininei urinare au constituit $16,2 \pm 6,09$ mmol/24h (mediana – 16,65 mmol/24h, cu variații între 6,7 și 26,6 mmol/24h). Acești indicatori au fost apreciați semnificativ ($p < 0,01$) majorați, comparativ cu valorile de referință.

Este necesar de a menționa faptul că evaluarea metabolică de spectru larg a fost efectuată peste o lună după extragerea calculului urinar. Pe parcursul acestei perioade pacienții cu urolitiază recidivantă au administrat tratament postoperator standardizat și s-au aflat la dietă antilitogenică generală, ceea ce, probabil, a influențat favorabil asupra indicilor metabolici cercetați.

Din cele apreciate pentru statutul urinar al compușilor de bază, ce influențează litogeneza, la pacienții cu urolitiază recidivantă s-a făcut remarcată creșterea activatorilor concomitent cu micșorarea inhibitorilor litogenezei.

Sensibilitatea și predictibilitatea metodelor studiate au fost cotate în funcție de semnificația informației furnizate.

Este necesar de a remarca faptul că sensibilitatea evaluării metabolice în monovariante ca, de exemplu, nivelul de concentrație a oxalatului pentru forma cu oxalat de calciu în boala urolitiazică sau nivelul de concentrare a acidului uric pentru forma acidourică, este semnificativ mai mică, comparativ cu cercetarea metabolică complexă, sumară, care asigură un nivel mult mai înalt de certitudine.

Utilizarea complexă a metodelor de evaluare metabolică în formele recidivante și complicate ale bolii urolitiazice are o sensibilitate de 87,7%, în timp ce așa-numitele monovariante sunt de sensibilitate comparativ redusă:

- determinarea conținutului de calciu în urina pacienților cu calculi din oxalat are o sensibilitate de 75,7%;

- determinarea acidului oxalic în urina pacienților cu calculi din oxalat de calciu are o sensibilitate de 72,7%;
- determinarea concentrației de acid fosforic în urina pacienților cu calculi din fosfat de calciu are o sensibilitate de 77,7%;
- determinarea concentrației de acid uric în urina pacienților cu litiază de formă acidourică are o sensibilitate de 76,8%.

O atenție deosebită suscită metodele cu previzibilitate pozitivă, care în esență oferă posibilitatea de a prognoza recidivarea și severitatea evolutivă a bolii litiazice.

Astfel am apreciat că predictibilitatea pozitivă a evaluării conținutului de acid oxalic sub formă de oxalat de calciu a constituit 80,0%, valoarea predictivă a nivelului de acid fosforic, sub formă de fosfat de calciu, atinge 70,0%, iar evaluarea nivelului de acid uric în forma acidourică a bolii urolitiazice are o forță predictivă de 90,9%.

Utilizând în urolitiază recurentă/recidivantă evaluarea cantitativă a conținutului tuturor substanțelor litogene, se atinge o predictibilitate pozitivă de 75,0%.

Am considerat ca fiind justificată folosirea acestor parametri pentru evaluarea de eficacitate a tratamentului preventiv, urmărind atent și fluctuațiile temporare ale substanțelor litogene la pacienții cu urolitiază recidivantă.

Prin evaluarea complexă a parametrilor clinici și a celor de laborator ai bolii urolitiazice, am modelat un gen de gradație/scară de prioritate a acestora (conform datelor de analiză factorială și a matricei de corelație).

Astfel, s-a configurat următoarea gradație de pondere predictivă a indicatorilor evaluați:

1. pH – 0,983;
2. Acid uric – 0,876;

3. Acid oxalic – 0,833;
4. Acid fosforic – 0,819;
5. Nivelul bacteriuriei – 0,811.

Evaluarea componenței chimice a calculilor urinari

În paralel cu ampla testare de laborator a pacienților din lotul I, prin care s-a determinat severitatea evolutivă a urolitiazii recidivante, s-a efectuat și o evaluare complexă a tuturor pacienților (n = 110) din lotul I (n = 58) și lotul II (n = 52), care a vizat tipul de formare a calculului. În acest scop, a fost determinată compoziția calculilor extrași după litotripsie, ureteroscopie și operațiile tradiționale prin metoda de spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier și a chimiei umede. În *tabelul 3.8* sunt prezentate rezultatele evaluării tipului de formare a calculului conform analizei chimice și a spectrometriei FTIR.

Tabelul 3.8

Componența chimică a calculilor urinari în funcție de tipul de formare

Tip de calcul	N (%)	Componența chimică a calculilor	N (%)
Calciu oxalic	43 (39,1%)	Whewellit	27 (24,6%)
		Weddelit	16 (14,5%)
Fosfatic	23 (20,9%)	Hidroxiapatită	9 (8,2%)
		Struvit	13 (11,8%)
		Brushit	1 (0,9%)
Uric	28 (25,5%)	Acid uric	28 (25,5%)
Mixt	16 (14,5%)	Whewellit + carbonat de apatită	3 (2,7%)
		Whitlokite + proteină	5 (4,5%)
		Whewellit + struvită	4 (3,6%)
		Whewellit + acid uric	4 (3,6%)
Total	110 (100,0%)		110 (100,0%)

Cel mai frecvent au fost determinați calculii formați din oxalat de calciu – în 43 (39,1%) de cazuri, cei formați din oxalat de calciu monohidrat (whewellit) – în 27 (24,6%) de cazuri și cei constituiți din oxalat de calciu dihidrat (weddelit) – în 16 (14,5%) cazuri (*tabelul 3.8*). Calculi din acid uric s-au depistat în 28 (25,5%) de cazuri. Calculi fosfați s-au constatat în 23 (20,9%) de cazuri, aceștia fiind constituiți din hidroxilapatită în 9 (8,2%) cazuri, calculi din fosfat amoniaco-magnezian (struvit) au fost apreciați în 13 (11,8%) cazuri, calcul de brushit – în 1 (0,9%) caz.

În 16 (14,5%) cazuri au fost depistați calculi de compoziție mixtă, care conțin whewellit și carbonat de apatită – 3 (2,7%) cazuri, whitlockit și proteină – 5 (4,5%) cazuri, whewellit și acid uric – 4 (3,6%) cazuri. Alte tipuri de calculi micști s-au întâlnit rar (*tabelul 3.8*).

Într-o analiză comparativă a parametrilor biochimici de urină cu rezultatele FTIR-spectrofotometrie/analiza chimică a calculilor, a fost depistată o dependență între un nivel ridicat de substanțe litogenice în urina pacienților cu forme recurente de urolitiază și compoziția minerală a calculului, detaliu care permite evaluarea metabolică complexă cu determinarea tipului de tulburări metabolice și a severității urolitiazii.

Cu scopul de a preciza corelația dintre densitatea calculului și compoziția chimică, la toți calculii extrași sau eliminați spontan s-a efectuat analiza spectrală cu raze infraroșii și analiza chimică a compoziției acestora. Rezultatele cercetării sunt prezentate în *tabelul 3.9*, unde este specificată structura chimică și densitatea medie.

Calculii oxalați (39,1%) au o densitate mare ($1245 \pm 273,4$ HU), cei fosfați (20,9%) sunt de densitate medie ($679,5 \pm 289,5$ HU), cei urați (25,5) prezintă o densitate mică ($289,5 \pm 87,7$ HU). Rezultatele afișate atestă, că indicii de densitate a calculilor sunt de valoare esențială pentru abordarea tactică și alegerea algoritmului de tratament al urolitiazii recidivante.

Tabelul 3.9

**Indicii densității calculilor în funcție de compoziția lor chimică
(n=110)**

Structura chimică a calculului	Calculi urinari		Densitatea medie în unități HU
	abs.	%	
Oxalați	43	39,1%	971,6 - 1518,4
Fosfați	23	20,9%	480,6 - 969,2
Urați	28	25,5%	201,8 - 478,2
Mixști	16	14,5%	389,2 - 1253,4

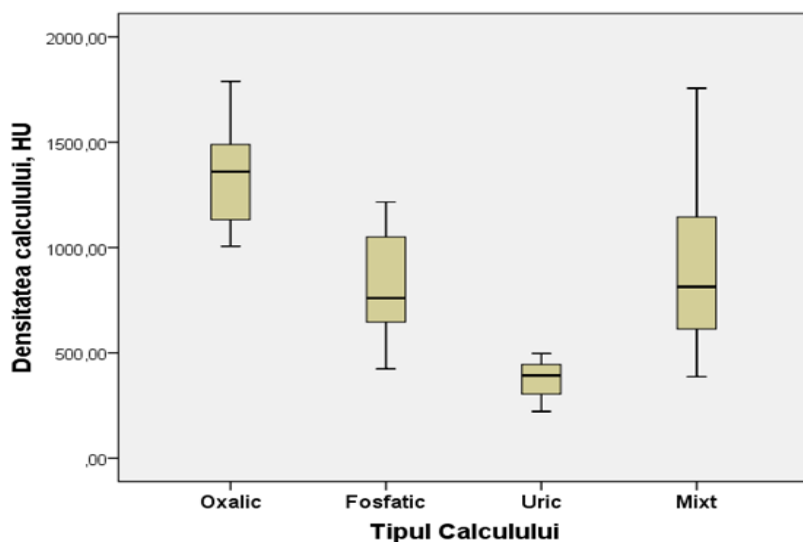


Figura 3.7. Densitatea Haunsfield a calculilor urinari estimată în funcție de tipul structurii chimice.

Din figura 3.7, reiese o corelație fidelă între densitatea calculilor și structura chimică. O corelație statistic semnificativă puternică s-a dedus între valorile densității Haunsfield apreciate la TC și tipul componentei chimice a calculilor urinari: Spearman's $\rho(110) = 0,714$; $p < 0,001$. În cazul calculilor urinari non-micști această corelație devine foarte solidă: Spearman's $\rho(94) = 0,882$;

$p < 0,001$. Rezultatele obținute atestă posibilitatea utilizării valorilor densității Haunsfield, determinate la TC, pentru prognozarea componenței chimice a calculilor urinari și, eventual, pentru alegerea algoritmului de evaluare metabolică a pacienților cu urolitiază recidivantă.

Interpretarea dezechilibrelor metabolice apreciate la pacienții cu litiază renală

Cercetările complexe practicate la cei 58 de pacienți din lotul I au depistat la majoritatea dintre ei diverse tulburări metabolice. Spectrul și magnitudinea acestor dezechilibre metabolice la pacienții cu urolitiază recidivantă sunt prezentate în *tabelul 3.10*.

Tabelul 3.10

Expresia dereglărilor metabolice apreciate la pacienții cu urolitiază recidivantă

Dereglări metabolice	n	%	95% CI Lower	95% CI Upper
Hipohidratare (diureza <1000 ml/24h)	21	36,2	23,99%	49,88%
Hiper calciurie	6	10,3	3,89%	21,17%
Hiper calcemie	7	12,1	3,71%	20,49%
Hipocitraturie	24	41,4	28,60%	55,07%
Hiper oxalurie	32	55,2	41,54%	68,26%
Hiper fosfaturie	10	17,2	8,59%	29,43%
Hiper uraturie	16	27,6	16,66%	40,90%
Hiper ureaurie	4	6,9	1,91%	16,73%
Hipomagneziurie	5	8,6	2,86%	18,98%

Diureza diurnă este un indiciu obiectiv al tipului de metabolism hidric în organism și al gradului de tensiune a mecanismelor de concentrare a aparatului tubular renal. Deficitul de apă

(un solvent principal în corpul uman) crește concentrația de săruri eliminate prin urină din organism. Concentrațiile mari de săruri în urină conduc la cristalizarea acestora și la constituirea de concremente. În cadrul investigării complexe a 58 de pacienți din lotul I, volumul diurezei diurne >1 L s-a apreciat la 21 (36,2%; 95% CI 23,99-49,88%) de pacienți. Conform cercetărilor noastre, reducerea consumului diurn de lichide este un factor de risc semnificativ în formarea calculilor renali.

Ionii de calciu sunt prezenți în majoritatea calculilor urinari, iar hipercalcemia s-a observat la 6 (10,3%; 95% CI 3,89-21,17%) pacienți. Tipul absorbitiv de hipercalcemie a fost detectat la 2 (33,3%) pacienți, resorbativ – la 2 (33,3%), renal – la 1 (16,7%) și idiopatic – la încă 1 (16,7%) pacient.

Hipercalcemie s-a constatat la 7 (12,1%) pacienți din lotul I. La un pacient hipercalcemia s-a combinat cu tipul absorbitiv de hipercalcemie, la alți 2 – cu tipul resorbativ de hipercalcemie, iar cu tipul idiopatic de hipercalcemie – la încă un pacient. Hipercalcemie asociată cu majorarea calciului ionizat s-a constatat la 3 (5,2%) pacienți.

Hiperoxalurie s-a detectat la 32 (55,2%; 95% CI 41,54-68,26%) de pacienți. La 16 (27,6%; 95% CI 16,66-40,90%) pacienți a fost depistată hiperuraturia. Hiperuratemie s-a depistat la 11 pacienți (19,0%; 95% CI 9,87-31,41%), care în majoritatea cazurilor (10 pacienți, 90,9%) s-a asociat cu hiperuraturie. Hiperuraturie s-a depistat la 4 (6,9%; 95% CI 1,91-16,73%) pacienți.

Hiperfosfaturie s-a constatat la 10 (17,2%; 95% CI 8,59-29,43%) pacienți, dar numai la 2 (20,0%) dintre aceștia era prezentă și hipofosfatemia. Considerând interrelațiile intime dintre calciu (hipercalcemia a fost detectată la 7 pacienți) și fosfor, putem presupune cu certitudine ($t = 3,18$; $p < 0,01$) că hiperfosfaturie veritabilă aveau doar 2 pacienți din lotul I. La majoritatea dintre aceștia

(8; 80%) hiperfosfaturia a fost falsă și s-a asociat cu infecțiile tractului urinar.

Nivelele elevate de citrat și de magneziu în diureza diurnă prezintă un interes aparte, deoarece ionii de citrat și magneziu sunt inhibitori activi ai cristalizării calculilor urinari, îndeosebi ai celor constituiți din calciu. Hipocitraturia a fost diagnosticată la 24 (41,4%) de pacienți (95% CI 28,60-55,07%), iar hipomagneziuria – la 5 (8,6%; 95% CI 2,86 – 18,98%) pacienți.

Interpretarea dezechilibrelor imunologice apreciate la pacienții cu litiază renală

Formarea calculilor în țesutul renal determină invariabil dereglări importante ale urodinamicii din sistemul calice-bazinetal cu un efect negativ asupra epiteliului căilor urinare și ca rezultat calculul devine unul dintre factorii importanți în declanșarea proceselor inflamator-infecțioase cronice din rinichi.

Un rol etiopatogenic destul de important în formarea calculilor revine pielonefritei cronice [15,18]. În 92% din cazuri (100% în litiaza coraliformă) prezența calculilor se asociază în permanență cu atacuri de pielonefrită. Mai mult, s-a demonstrat că de activitatea procesului inflamator din pielonefrita cronică depinde acclerarea secreției de substanțe litogene [14,15].

Cercetările actuale nu au reușit să demonstreze în totalitate verigile patogenetice ale disfuncțiilor imune ce se asociază la diferite etape de evoluție a urolitiazii și pielonefritei cronice. O atenție deosebită, însă, se acordă reacțiilor imunopatologice și corecției acestora.

Infecția, dieta și condițiile mediului ambiant se numără printre cei mai importanți factori exogeni implicați în lanțul patogenetic al dezvoltării litiazii renale. Predispoziția genetică și starea sistemului imun ca factori de ordin endogen se implică esențial în majorarea sau diminuarea riscului de dezvoltare și progresiune a nefrolitiazii.

Realizarea reacției imune la germenii infecțioși este definită de imunitatea specifică (celulară și umorală) și nespecifică, astfel că măsurarea concentrației de substanțe biologice active permite o evaluare mai precisă a intensității și caracterului răspunsului imun la un stimulator extern. În cadrul lucrării științifice prezentate s-au evaluat toate componentele denumite ale răspunsului imun, deoarece dezechilibrul imun prezent la pacienții cu urolitiază reprezintă o țintă de tratament puțin studiată, iar corecția acestuia este potențial capabilă să tempereze progresiunea bolii primare și să prevină dezvoltarea recidivelor după soluționarea litiazei renale primare.

Studiul imunității celulare și umorale s-a proiectat pe un lot din 58 de pacienți (lotul I) cu litiază renală recidivantă. Ca valori de referință au fost utilizate normativele Laboratorului Imunologic al IMSP Spitalul Clinic Republican. Rezultatele evaluării imunității celulare sunt prezentate în *tabelul 3.11*.

Tabelul 3.11

Indicatorii imunității celulare și umorale testați la pacienții cu urolitiază recidivantă

Indicii (%)	Norma	Lotul de studiu n=58	p
T-totale	65,3±1,6	53,5±1,2	p<0,001
T-active	27,6±0,5	18,2±0,7	p<0,001
T-morule	27,0±3,0	17,6±0,8	p<0,001
T-supresori	12,3±1,5	19,2±1,4	p<0,01
T-helperi	44,0±2,0	34,5±1,6	p<0,001
limfocite B	14,0±0,7	10,8±0,3	p<0,001
Ig G, g/l	12,4±0,3	9,68±0,32	p<0,001
Ig A, g/l	2,7±0,15	1,2±0,03	p<0,001
Ig M, g/l	1,8±0,07	3,96±0,02	p<0,001
iL-1β, pg/ml	24,6±1,5	68,6±1,5	p<0,001
iL-2, pg/ml	2,4±0,12	3,6±0,36	p<0,01

Notă: p – semnificația statistică a diferențelor dintre lotul studiat și valorile normative conform testului Kolmogorov-Smirnov.

Din cele prezentate în *tabelul 3.11*, la pacienții cu urolitiază recidivantă în faza activă a pielonefritei cronice calculoase se distinge reducerea semnificativă a populației de limfocite T (de la $65,3 \pm 1,6$ până la $53,5 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$), în principal din contul limfocitelor T-helperi (de la $44 \pm 2,0$ până la $34,5 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$). S-a testat semnificativă și creșterea numărului de T-supresori (de la $12,3 \pm 1,5$ până la $19,2 \pm 1,4\%$, $p < 0,01$).

Concentrația de limfocite B s-a apreciat micșorată de 1,3 ori în comparație cu norma (de la $14,0 \pm 0,7$ până la $10,8 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$), de IgA – de 2,3 ori (de la $2,7 \pm 0,15$ până la $1,2 \pm 0,03$ g/l, $p < 0,001$), de IgG – de 1,3 ori (de la $12,4 \pm 0,3$ până la $9,68 \pm 0,32$ g/l, $p < 0,001$), precum și o creștere a valorilor plasmaticice de Ig M (de la $1,8 \pm 0,07$ până la $3,96 \pm 0,02$ g/l, $p < 0,001$). Indicii obținuți pentru interleukina 1β depășeau valorile normale de 2,7 ori (de la $24,6 \pm 1,5$ până la $68,6 \pm 1,5$, $p < 0,001$), iar valorile interleukinei 2 – de 1,5 ori (de la $2,4 \pm 0,12$ până la $3,6 \pm 0,36$, $p < 0,01$).

Rezultatele studiului efectuat asupra pacienților cu urolitiază recidivantă ne atestă prezența imunodeficienței severe, cu incapacitatea funcțională a celulelor T și B, ceea ce argumentează suplimentarea formulei de tratament al pielonefritei cronice calculoase cu terapie imunomodulatorie eficientă.

Studiile efectuate ne-au convins de faptul că litiaza renală recidivantă este asociată cu tulburări semnificative ale imunității celulare, umorale și nespecifice, iar majorarea quasiconstantă a concentrației de substanțe biologice active proinflamatorii în serul sangvin reflectă o stare de inflamație cronică. Aceste modificări se prezintă mai exprimate la nivelul verigii celulare și celei umorale a imunității. Aprecierea statutului imun la această categorie de pacienți ghidează aprecierea tacticii medicamentoase de tratament în perioada postoperatorie. Dereglările statutului imun se traduc cu slăbirea semnificativă a imunității celulare cu scăderea nivelului de IgA și IgG și creșterea valorilor serice de IgM, de interleukine 1β și 2, de-

ficiențe care necesită suplimentar terapia de bază cu antibiotice și o terapie imunomodulatorie de factură contemporană.

Stresul oxidativ și starea sistemului antioxidant la pacienții cu litiază renală recidivantă

Cercetările biochimice efectuate la pacienții, care suferă de litiază renală recidivantă, au oferit informație importantă privind modificările intensității oxidării cu radicali liberi și ale activității sistemului antioxidant (tabelul 3.12).

Tabelul 3.12

Parametrii stresului oxidativ și activitatea sistemului antioxidant la pacienții cu urolitiază recidivantă

Indice	Lotul martor	Lotul de studiu n=58	p
NO ($\mu\text{mol/l}$)	80,94 \pm 1,39	81,42 \pm 2,09	+0,6%, p>0,05
DAM ($\mu\text{mol/l}$)	13,31 \pm 0,68	20,57 \pm 1,67	+70%, p<0,001
AGE ($\mu\text{g/ml}$)	550,53 \pm 26,5	567,65 \pm 33,89	+3%, p>0,05
Ceruloplasmina ($\mu\text{mol/l}$)	353,57 \pm 11,2	408,27 \pm 14,19	+14%, p<0,01
SOD ($\mu\text{mol/s.l}$)	863,88 \pm 19,7	809,74 \pm 42,22	-7%, p<0,05
Catalaza ($\mu\text{mol/s.l}$)	11,39 \pm 1,00	10,77 \pm 1,31	-5%, p>0,05
GR (nmol/s.l)	475,77 \pm 26,8	511,59 \pm 65,61	+8%, p>0,05
GPO (nmol/s.l)	549,98 \pm 49,9	443,43 \pm 58,04	-20%, p<0,05
G-S-T (nmol/s.l)	119,09 \pm 9,09	106,13 \pm 14,14	-13%, p<0,05
SH-grupe proteice ($\mu\text{mol/g prot.}$)	7,58 \pm 0,34	7,29 \pm 0,62	-6%, p<0,01
S-nitrozotiolii ($\mu\text{mol/l}$)	3,84 \pm 0,09	3,74 \pm 0,12	-3%, p>0,05

Notă: p – semnificația statistică a diferențelor dintre loturi conform testului Kolmogorov-Smirnov.

Analiza comparată a indicatorilor stresului oxidativ și activitatea sistemului antioxidant la pacienții cu urolitiază recidivantă și în lotul martor (n=30, clinic sănătoși), în baza testelor neparametrice Kolmogorov-Smirnov și Mann-Whitney, a demonstrat prezența diferențelor statistic veridice între loturile studiate.

Rezultatele cercetării relevă o intensitate crescută a stresului oxidativ la pacienții cu litiază renală recidivantă, comparativ cu valori normale, demonstrată prin acumularea importantă a produsului final al peroxidării lipidelor – a dialdehidei malonice (+70%, $p < 0,001$) și diminuarea glupelor – SH proteice (-6%, $p < 0,01$). Compensator se majorează nivelul antioxidantului neenzimatic – al ceruloplasminei cu 14% ($p < 0,01$), cu scopul menținerii potențialului redox normal în condițiile maladiei studiate.

Creșterea menționată nu poate echilibra epuizarea compartimentului enzimatic al SAO identificat la pacienții cu urolitiază. S-a stabilit o diminuare statistic concludentă a activității SOD (-7%, $p < 0,05$) și nesemnificativă a catalazei (-5%, $p > 0,05$), enzime care asigură eliminarea primară a radicalului superoxid și a peroxidului de hidrogen și limitează, în acest mod, producerea celui mai nociv radical – hidroxilul.

De asemenea, s-a constatat diminuarea importantă a activității enzimelor implicate în neutralizarea peroxizilor organici – glutationperoxidazei (-20%, $p < 0,05$) și a glutation-S-transferazei (-13%, $p < 0,05$), ce se soldează cu micșorarea capacității de eliminare a produșilor peroxidării lipidelor în membrane și lichidele biologice și acumularea lor.

Astfel, putem concluziona, că în verigile patogenetice ale urolitiază se poate include cu certitudine stresul oxidativ cu peroxidarea lipidelor, în special, a acizilor grași polinesaturați, ce se poate solda cu deteriorarea semnificativă a membranelor biologice și distrugerea organelor și/sau a celulelor. Procesul se amplifică datorită deteriorării oxidative a proteinelor, ce are repercu-

siuni severe asupra funcției organului, evoluției și probabilității dezvoltării complicațiilor, inclusiv, ale celor cu potențial fatal ca insuficiența renală acută sau cronică. Diminuarea activității enzimelor antioxidante (SOD, GPO și G-S-T) aprofundează dereglările menționate anterior, prin incapacitatea organismului de a contracara efectele distructive ale stresului oxidativ.

Astfel, după extragerea calculului renal la pacienții cu urolitiază recidivantă se mai mențin dereglări în sistemul POL-SAO, fapt demonstrat de oscilațiile indicilor de laborator ai oxidării cu radicali liberi. Concomitent are loc un dezechilibru al nivelului și activității componentelor neenzimatice și enzimaticice ale sistemului antioxidant cu scăderea potențialului de protecție antiradicalică și antiperoxidică a rinichilor și organismului în ansamblu. Aceste modificări constituie un fundament molecular solid pentru recidivarea urolitiaziei.

Capitolul 4

ARGUMENTAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI METAFILACTIC AL LITIAZEI URINARE RECIDIVANTE ÎN BAZA EVALUĂRII METABOLICE

Principiile formulei de metafilaxie aplicată la pacienții cu litiază recidivantă

În acest capitol este prezentată analiza comparativă a eficacității măsurilor de tratament și a celor profilactice destinate prevenirii recidivelor de litiază urinară la pacienții investigați cu diferite tipuri de dereglări metabolice în baza rezultatelor investigațiilor complexe metabolice și clinice.

Cu acest scop s-a efectuat analiza rezultatelor tratamentului și supravegherea ulterioară pe parcursul a 3 ani la 110 pacienți cu litiază urinară. În baza cercetărilor clinice generale, pacienților din lotul II (n=52) li s-a recomandat tratament metafilactic general, iar celor din lotul I (n=58) (după efectuarea unui șir de investigații, inclusiv determinarea componenței chimice a concremențelor, identificarea conținutului în urină a substanțelor litogene, determinarea tipului de dereglare a metabolismului) – un complex de măsuri curativ-profilactice individualizate, cu controlul în dinamică la jumătate de an.

Concomitent, în baza datelor din fișele de observație a bolii, s-a efectuat aprecierea rezultatelor tratamentului a 50 de pacienți din lotul de control, cu recidive ale litiazei urinare, cărora li s-a efectuat tratament staționar, inclusiv chirurgical, în secția Urologie

a SCR, și li s-au indicat recomandări similare în baza examinării clinice generale, dar pe care nu le-au respectat cu rigurozitate.

Anterior analizei metafilaxiei bolii litiazice urinare după tipurile ei concrete, noi am punctat unele principii generale ale terapierilor antilitogene și antirecidivante, care includ:

- determinarea factorilor etiologici și patogenezei bolii cu considerarea tipului litogenezei anterior efectuării tratamentului conservator;
- aprecierea stării fizico-chimice a urinei după conținutul în ea a substanțelor litogene cu aprecierea tipului de litogeneză – calciului, fosfaților, oxalaților, citratului, acidului uric, magneziului, tipului cristaluriei, valorii pH, infecției, volumului noctemeral al urinei și a altor parametri;
- date referitor la componența chimică a calculilor urinari înlăturați (analiza specifică);
- limitarea aportului de substanțe litogene cu alimente și lichide consumate conform tipului concret de litogeneză, adică dieta terapeutică și regimul lichidian corespunzător;
- includerea în dietă a componentelor ce opun rezistență tipului concret de litogeneză;
- influențarea metabolismului prin intermediul dietoterapiei, medicamentelor și a altor remedii curativ-profilactice care micșorează concentrația substanțelor litogene în serul sangvin și în urină;
- influențarea transportului substanțelor litogene în tubii renali prin mărirea excreției lor cu urina;
- controlul individualizat în dinamică a eficacității tratamentului cu estimarea rezultatelor pozitive și negative.

Grupul medicamentelor, utilizate în toate formele urolitiaziei, a inclus:

1. angioprotectoare și antiagregante;

2. diuretice, antiinflamatoare, medicamente ce contribuie la eliminarea calculilor urinari și preparate medicamentoase de origine vegetală;
3. antibacteriene (administrare individuală conform urocul-turii);
4. spasmolitice;
5. inhibitori ai xantinoxidazei.

În baza rezultatelor obținute, principiile principale ale trata-mentului medicamentos antirecidivant al bolii litiazice urinare la pacienții din studiu au inclus:

1. În hipercalciurie:

- a) Dieta: limitarea aportului de calciu cu alimentele; limitarea consumului proteinelor de origine animală; limitarea apor-tului de sare; mărirea cantității fibrelor vegetale și a lichidului (nu mai puțin de 2 litri).
- b) Tratamentul medicamentos. Corespunzător tipului de hi-percalciurie au fost recomandate următoarele preparate medicamentoase:
 - Tipul absorbtiv al hipercalciuriei: diuretice tiazide (hidro-clortiazidă, 1-2 comprimate 0,025 pe zi); ortofosfați (ortofosfat de potasiu, comprimate 1,0 în 150 ml apă de 3-4 ori pe zi); preparate ale magneziului (panangin, asparcam, câte un comprimat de două ori pe zi); amestecuri alcalinizatoare citrate (blemaren, uralit U ș.a.).
 - Tipul renal al hipercalciuriei: diuretice tiazide (hidroclorti-azidă, 1-2 comprimate 0,025 pe zi); preparate ale acidului etidronic (xidifon, doza nictemerală 10 mg/kg/corp); preparate ale mag-neziului (panangin, asparcam, câte un comprimat de două ori pe zi); amestecuri alcalinizatoare citrate (blemaren ș.a.).
 - Tipul resorbtiv al hipercalciuriei: preparate din grupul amino-bisfosfonaților (aledronat sodic – „Apo-Aledronat”, per os 70 mg/săptămână sau 35 mg/săptămână) cu sau fără vitamina D₃ (ergocalciferol, 2800 UI pe zi per os).

2. În hiperoxalurie:
 - a) Dieta: limitarea consumului produselor cu conținut sporit de acid oxalic; limitarea consumului proteinelor de origine animală; mărirea consumului de lichide – nu mai puțin de 2 litri pe zi.
 - b) Tratamentul medicamentos: preparate ale magneziului (panangin, asparcam, câte un comprimat de două ori pe zi); amestecuri alcalinizatoare citrate (blemaren ș.a.); vitamina B₆ (piridoxină, câte un comprimat 0,04 de 2 ori pe zi).
3. În hiperuricozurie:
 - a) Dieta: limitarea produselor cu conținut sporit de baze purinice; limitarea consumului produselor cu conținut sporit de acid oxalic; mărirea consumului de lichide – nu mai puțin de 2 litri pe zi.
 - b) Tratamentul medicamentos: inhibitori ai xantinoxidazei (alopurinol, doza nictemerală 100-300 mg); amestecuri alcalinizatoare citrate (blemaren ș.a.).
4. În hiperfosfaturie și nefrolitiază infecțioasă:
 - a) Dieta: limitarea consumului de alimente ce favorizează alcalinizarea urinei. Preponderent s-a indicat dieta ce favorizează acidificarea urinei: alimente din carne de pasăre, pește.
 - b) Tratamentul medicamentos. Tratament antibacterian (preparatul antibacterian și doza acestuia s-au selectat individual, corespunzător sensibilității la antibacteriene a microflorei izolate din urină); metionină (tablete 0,25-0,5 în doza zilnică de 1,5 g).
5. În hipocitraturie: tratamentul medicamentos – amestecuri alcalinizatoare citrate (blemaren sau uralit U).
6. În hipomagnezurie: tratamentul medicamentos – preparate ale magneziului (panangin, asparcam, câte un comprimat de două ori pe zi).

Tuturor pacienților din lotul I (n=58) li s-a indicat tratament dietetic individualizat, cu considerarea tipului existent al dereglării metabolismului. Concomitent, a fost necesar de a ne convinge, că dieta recomandată este acceptabilă pentru pacient și că el va putea efectua corectările necesare în alimentare. Noi am recomandat pacienților diete diversificate, încercând să limităm consumul exagerat al alimentelor, ca rezultat al metabolismului cărora se eliberează o cantitate mare de substanțe litogene ce prezintă un factor de risc pentru tipul respectiv al litogenezei.

A fost elaborat algoritmul măsurilor curativ-diagnostice pentru curația pacientului cu boală litiazică recidivantă, în care o atenție deosebită s-a acordat modificărilor infecțios-inflamatoare.

După 6 luni de evidență ambulatorie a pacienților din lotul I (n=58) și lotul II (n=52), normalizarea analizelor urinei în perioada postoperatorie s-a determinat la 67 (60,9%) de pacienți, iar leucocituria moderată (până la 50 în câmpul de vedere) – la 35 de pacienți.

Rezultate nesatisfăcătoare s-au determinat la 8 pacienți (7,3%).

La toți pacienții s-au efectuat cure terapeutice antirecidivante cu uroantiseptice, preparate antiinflamatoare nesteroidiene și cu diuretice vegetale pe fundal de aport lichidian de 2-2,5 litri, cu durata de 3-4 luni și periodicitatea de 2-3 ori pe an.

La adresarea pacienților repetată s-a indicat examinarea, inclusiv cercetarea analizelor de urină, iar în caz de depistare a modificărilor s-a recomandat vizitarea nefrologului.

Colaborarea dintre specialiști permite depistarea manifestărilor minimale, preclinice ale recidivei pielonefritei cronice și efectuarea în timp util a tratamentului adecvat, precum și, la necesitate, a metodelor suplimentare de examinare a pacientului. Această abordare indiscutabil a minimizat influența procesului inflamator cronic asupra litogenezei la pacienții studiați.

Aprecierea eficienței măsurilor de metafilaxie la pacienții cu litiază recidivantă

Conform obiectivelor de suport ale studiului, au fost observate subcurativ 3 loturi de pacienți: lotul I (n=58) a beneficiat de metafilaxie specializată, lotul II (n=52) – de metafilaxie generală și lotul III (n=50) – pacienți care nu au urmat programe de metafilaxie a urolitiazii.

Loturile cercetate au inclus rate diferite de femei și bărbați cu litiază recidivantă.

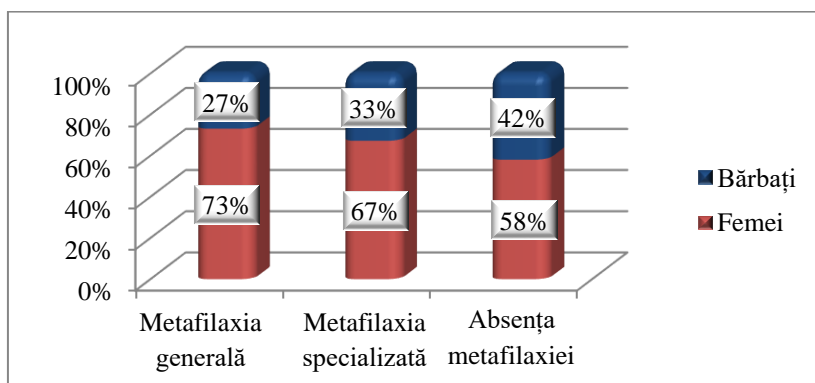


Figura 4.1. Cota femei/ bărbați în cele 3 loturi de pacienți cu litiază recidivantă (%).

Din figura 4.1 rezultă că sexul feminin a predominat în lotul ce a urmat îngrijiri de metafilaxie generală – $73,1 \pm 6,2\%$, urmează lotul cu metafilaxie specializată – cu $67,2 \pm 6,2\%$. În lotul ce nu a urmat programe de metafilaxie femeile au fost mai puține numeroase – $58,0 \pm 7,0\%$.

Precum au arătat rezultatele cercetării (figura 4.1), cei mai mulți bărbați s-au referit la lotul cu metafilaxie absentă ($42,0 \pm 7,0\%$), ceea ce înseamnă că bărbații mai rar se pretează programelor de prevenție (metafilaxie) și tot aceștia nu execută prescripțiile medicale (au o „compliance” inferioară). Lotul ce a urmat

indicațiile de metafilaxie specializată a inclus $32,8 \pm 6,2\%$ dintre bărbați. Cei mai puțini bărbați au fost în lotul cu metafilaxie generală ($26,9\% \pm 6,2\%$).

Loturile au fost comparate în funcție de frecvența recurențelor de litiază renală, respectând criteriul apartenenței de gender și aplicând testul t-Student. Rezultatele sunt prezentate în *tabelul 4.1*.

Diferențele statistice dintre frecvența litiazei recidivante la pacienții de sex feminin și cei de sex masculin s-au prezentat în felul următor: în lotul cu metafilaxie specializată – $p < 0,001$; în lotul cu metafilaxie generală – $p < 0,001$. În lotul privat de metafilaxie frecvența litiazei la sexul feminin și sexul masculin nu a prezentat diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$).

Tabelul 4.1

Frecvența litiazei recidivante comparată după gender, %

Loturi	Sexul		Probabilitatea unui prognostic exact
	feminin	masculin	
Metafilaxie specializată	$67,2 \pm 6,2$	$32,8 \pm 6,2$	$p < 0,001$
Metafilaxie generală	$73,1 \pm 6,2$	$26,9 \pm 6,2$	$p < 0,001$
Absența metafilaxiei	$58,0 \pm 7,0$	$42,0 \pm 7,0$	$p > 0,05$
Total	$66,3 \pm 3,7$	$33,7 \pm 3,7$	$p < 0,001$

Per ansamblu, studiul raportat a constatat că litiaza recidivantă se determină semnificativ mai frecvent la sexul feminin ($66,3\% \pm 3,7\%$) decât la sexul masculin ($33,7\% \pm 3,7\%$).

Analiza distribuției pe vârste a pacienților cu litiază renală

Cercetările au stabilit că vârsta medie a pacienților cu litiază recidivantă a constituit $50,0 \pm 1,1$ ani ($M \pm \mu$). Vârsta medie a pacienților din diferite loturi este prezentată în *tabelul 4.2*.

Din *tabelul 4.2* deducem că pacienții care nu au efectuat metafilaxie au avut o vârstă medie de $50,7 \pm 1,9$ ani, cei cu îngrijiri de metafilaxie specializată – de $50,1 \pm 1,8$ ani, iar lotul de pacienți cu metafilaxie generală avea în medie vârsta de $49,3 \pm 2,0$ ani.

Tabelul 4.2

Vârsta medie a pacienților cu litiază recidivantă ($M \pm \mu$)

Loturile examinate	Vârsta, ani
Metafilaxie specializată	50,1±1,8
Metafilaxie generală	49,3±2,0
Absența metafilaxiei	50,7±1,9
Total	50,0±1,1

Cercetarea nu a consemnat, deci, diferențe veridice între media de vârstă a pacienților din cele trei loturi examinate ($p > 0,05$).

Analiza rezultatelor metafilaxiei conform criteriului rural/urban (figura 4.2).

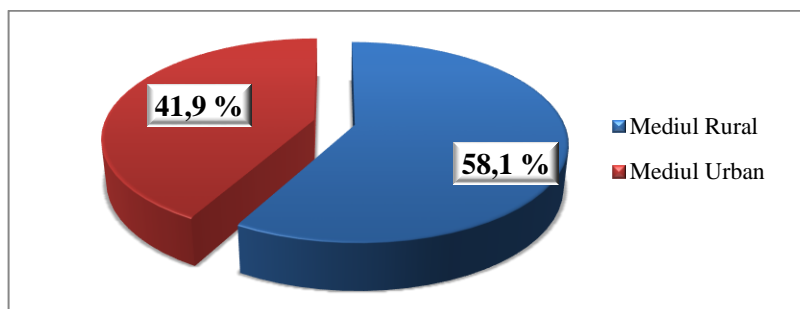


Figura 4.2. Mediul de reședință al pacienților cu litiază recidivantă, %.

Precum denotă rezultatele cercetării, 58,1±3,9% dintre pacienții cu litiază recidivantă locuiesc în mediul rural. Proporția de pacienți din mediul urban a fost de 41,9±3,9%, orășeni fiind de 1,4 ori mai puțini în studiu decât pacienți provenind din mediul rural.

Analiza diferenței statistice dintre loturile rurale și urbane de studiu în baza testului t-Student a demonstrat o diferență statistic semnificativă. S-a mai dedus că litiaza recidivantă prevalează veridic la pacienții din mediul rural ($p < 0,001$).

Repartizarea pacienților din cele 3 loturi de studiu după mediul de trai este prezentată în *tabelul 4.3*.

Rezultatele cercetării au arătat, că la pacienți din spațiul rural predomină semnificativ îngrijirile de metafilaxie generală ($p < 0,05$) și absența metafilaxiei ($p < 0,001$).

În lotul cu program de metafilaxie specializată pacienții rurali și pacienții urbani au fost reprezentați în număr egal ($p > 0,05$).

Tabelul 4.3

Mediul de reședință al pacienților cu litiază recidivantă și asistență metafilactică aplicată la diferite loturi (%)

Loturi de îngrijire metafilactică	Aria de reședință		Probabilitate a prognozei exacte
	rurală	urbană	
Metafilaxie specializată	53,4±6,5	46,6±6,5	$p > 0,05$
Metafilaxie generală	59,6±6,8	40,4±6,8	$p < 0,05$
Absența metafilaxiei	62,0±6,9	38,0±6,9	$p < 0,001$
Total	58,1±3,9	41,9±3,9	$p < 0,001$

Repartizarea pacienților cu urolitiază recidivantă asistată în programe de metafilaxie conform zonei economico-geografice este redată în *figura 4.3*.

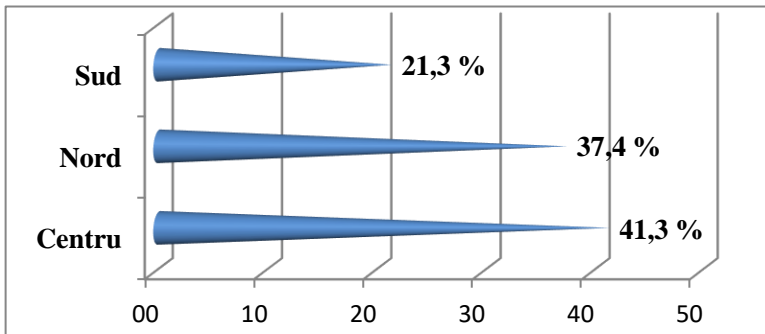


Figura 4.3. Prezentarea pe zone economico-geografice ale RM a pacienților cu litiază recidivantă asistați în regim metafilactic (%).

Din cele apreciate rezultă, că cei mai mulți dintre pacienții asistați pentru litiază recidivantă – $41,3\pm 3,9\%$ sunt locuitori ai Zonei de Centru a țării. Urmează pacienții proveniți din Zona de Nord ($37,4\pm 3,8\%$) și cei din Zona de Sud – $21,3\pm 3,2\%$.

Prezentarea pacienților după Zona de reședință și programele de metafilaxie aplicată este redată în *tabelul 4.4*.

Tabelul 4.4

Zona de reședință a pacienților cu litiază recidivantă din loturile cu diferite programe metafilactice (%)

Loturi de cercetare	Zona de reședință		
	Centru	Nord	Sud
Metafilaxie specializată	$39,7\pm 6,4$	$31,0\pm 6,1$	$29,3\pm 6,0$
Metafilaxie generală	$44,2\pm 6,9$	$44,2\pm 6,9$	$11,6\pm 4,4$
Absența metafilaxiei	$40,0\pm 6,9$	$38,0\pm 6,9$	$22,0\pm 5,9$
Total	$41,3\pm 3,9$	$37,4\pm 3,8$	$21,3\pm 3,2$

Din Zona de Centru au provenit cei mai mulți pacienți: care nu s-au pretat programelor de metafilaxie ($40,0\pm 6,9\%$) și pacienți cu metafilaxie specializată ($39,7\pm 6,4\%$). Pacienții la care s-au aplicat programe de metafilaxie generală s-au prezentat în proporții egale, aceștia locuind în Zona de Centru ($44,2\pm 6,9\%$) și în Zona de Nord ($44,2\pm 6,9\%$) a țării.

Analiza rezultatelor metafilaxiei conform Indicelui Masei Corporale

Clasificarea internațională a Indexului Masei Corporale include 6 clase, greutatea normală fiind încadrată în limitele de la 18,5 până la 24,9.

Rezultatele de estimare a Indexului Masei Corporale în cele 3 loturi de pacienți cu urolitiază recidivantă sunt prezentate în *tabelul 4.5*.

Tabelul 4.5

Indicele Masei Corporale determinat la pacienții cu litiază recidivantă

Loturi cercetate	Indicele Masei Corporale, kg/m ²	Interpretare
Metafilaxie specializată	29,3±0,9	Suprapondere
Metafilaxie generală	28,4±0,8	Suprapondere
Absența metafilaxiei	27,8±0,9	Suprapondere
Total	28,5±0,5	Suprapondere

Calcululele acestui indice au stabilit că toți pacienții cu litiază recidivantă sunt supraponderali, iar diferențele dintre valorile ponderale ale pacienților cu metafilaxie specializată și pacienții cu metafilaxie generală nu sunt concludente statistic ($p > 0,05$). Nu a fost sugestivă nici comparația Indicelui Masei Corporale la pacienții cu metafilaxie specializată și la pacienții cu absența metafilaxiei – $p > 0,05$, ca și cea dintre pacienții cu metafilaxie generală și cei cu metafilaxie ignorată ($p > 0,05$). Din cele consemnate rezultă că toate 3 loturi de pacienți, indiferent de măsurile de profilaxie aplicate, au fost constituite din persoane supraponderale. Se profilează astfel o posibilă ipoteză științifică cum că masa supraponderală este legată cu litogeneza și recurențele calculilor reno-ureterali.

Rezultatele de monitorizare a metafilaxiei în funcție de tipul litiazei au constatat evidențele prezentate în *tabelul 4.6*.

Tabelul 4.6

Tipurile de calculi pe care îi comportă pacienții cu litiază recidivantă din loturile de studiu (%)

Loturi	Calcul			
	Oxalic	Uric	Fosfatic	Mixt
Metafilaxie specializată	34,5±6,2	22,4±5,5	25,9±5,7	17,2±5,0
Metafilaxie generală	44,2±6,9	28,8±6,3	15,4±5,0	11,5±4,4
Total	26,9±3,5	17,5±3,0	14,4±2,8	10,0±2,4

Lotul III (pacienții fără metafilaxie) nu a fost inclus în acest tabel, deoarece componența chimică a calculilor la aceștia din urmă nu a fost determinată. Cauza principală a acestei lacune a fost faptul că lotul martor a fost cercetat retrospectiv, iar datele au fost extrase din fișa medicală a bolnavului de staționar (formular 003 / e).

Totalizând rezultatele cercetărilor sub acest aspect, putem afirma că după frecvența tipurilor de calculi pe primul loc se poziționează litiaza oxalică ($26,9\% \pm 3,5\%$). Pe locul doi este frecvența litiazei urice ($17,5\% \pm 3,0\%$), urmată de litiaza fosfatică ($14,4\% \pm 2,8\%$) și apoi de calculii micști ($10,0\% \pm 2,4\%$).

Calcululele diferențelor statistice dintre lotul cu metafilaxie specializată și lotul cu metafilaxie generală efectuate prin testul t-Student sunt prezentate în *tabelul 4.7*.

Tabelul 4.7

Tipurile litiazei reno-ureterale apreciate în cele 2 loturi de pacienți cu urolitiază recidivantă (%)

Tipul litiazei	Loturi de studiu		Probabilitatea prognozei exacte
	metafilaxie specializată	metafilaxie generală	
Oxalic	$34,5 \pm 6,2$	$44,2 \pm 6,9$	$p > 0,05$
Uric	$22,4 \pm 5,5$	$28,8 \pm 6,3$	$p > 0,05$
Fosfatic	$25,9 \pm 5,7$	$15,4 \pm 5,0$	$p > 0,05$
Mixt	$17,2 \pm 5,0$	$11,5 \pm 4,4$	$p > 0,05$

Deci, pentru frecvența calculilor extrași de la pacienții cu metafilaxie specializată și de la cei cu metafilaxie generală nu s-au relevat diferențe veridice. Adică, în cele două loturi calculii s-au depistat cu o frecvență identică.

Rezultatele comparate pentru frecvența de aplicare a diferitor metode chirurgicale în cele trei loturi de studiu sunt prezentate în *tabelul 4.8*.

Tabelul 4.8

Metodele de intervenții chirurgicale și genurile de metafilaxie aplicată în loturile de pacienți cu litiază recidivantă (%)

Loturile de studiu	Metoda de soluție chirurgicală		
	Litotripsie	Pielolitotomie	Ureteroscopie
Metafilaxie specializată	36,2±6,3	43,1±6,5	20,7±5,3
Metafilaxie generală	40,4±6,8	40,4±6,8	19,2±5,5
Absența metafilaxiei	40,0±6,9	40,0±6,9	20,0±6,9
Total	38,8±3,9	41,3±3,9	20,0±3,2

Din *tabelul 4.8* reiese, că cele 3 metode de intervenții chirurgicale s-au practicat cu o frecvență egală în loturile examinate ($p > 0,05$).

Evaluarea creatininei serice la pacienții cu litiază recidivantă din loturile cercetate

Creatinina a fost indicatorul ce reflectă funcția rinichiului în mod indirect în studiul efectuat. Creșterea nivelului de creatinină la pacienți în dinamică a reflectat schimbările negative în funcția renală a acestora. Reducerea nivelului de creatinină a reflectat schimbările pozitive în funcția renală.

Rezultatele de cercetare în dinamică a creatininei serice sunt prezentate în *tabelul 4.9*.

Tabelul 4.9

Valorile creatininei serice apreciate în cele 3 loturi de pacienți cu litiază recidivantă ($\mu\text{mol/L}$)

Loturi de studiu	Valorile creatininei		Probabilitatea prognozei exacte
	inițial	după 36 de luni	
Metafilaxie specializată	89,9±2,9	90,7±2,1	$p > 0,05$
Metafilaxie generală	90,1±1,6	90,5±3,2	$p > 0,05$
Absența metafilaxiei	83,4±1,8	97,9±3,7	$p < 0,01$

Rezultatele cercetării denotă că în lotul I de pacienți (cu metafilaxie specializată) nivelul creatininei s-a menținut constant pe itinerarul îngrijirilor antirecidivante: până la metafilaxie – $89,9 \pm 2,9$ $\mu\text{mol/L}$, iar după 36 de luni – $90,7 \pm 2,1$ $\mu\text{mol/L}$ ($p > 0,05$).

În lotul II de pacienți (cu metafilaxie generală) nivelul creatininei până la metafilaxie a fost de $90,1 \pm 1,6$ și, respectiv, de $90,5 \pm 3,2$ $\mu\text{mol/L}$ – după metafilaxie ($p > 0,05$), deci s-a menținut în echilibru.

Evoluțiile acestui indicator în lotul III de pacienți (cu absența metafilaxiei) au fost prezentate în *figura 4.4*.

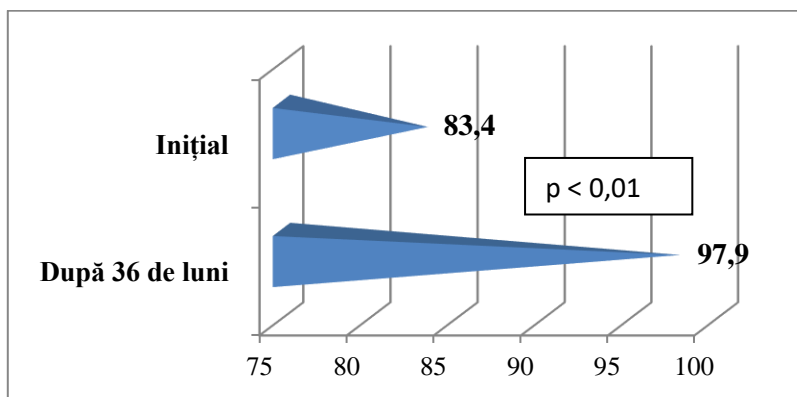


Figura 4.4. Dinamica creatininei serice, apreciată inițial și după 36 de luni, la pacienții cu litiază recidivantă fără metafilaxie, $\mu\text{mol/L}$.

Pe itinerarul cercetării s-a urmărit că în lotul III de pacienți (cu metafilaxie absentă) titrele creatininei au crescut semnificativ. După 36 de luni de supraveghere nivelul creatininei s-a majorat de la $83,3 \pm 1,8$ $\mu\text{mol/L}$ până la $97,7 \pm 3,7$ $\mu\text{mol/L}$, adică cu $17,3$ $\mu\text{mol/L}$, evoluție de semnificație statistică certă ($p < 0,01$).

Deci, programul de metafilaxie a menținut constante valorile creatininei la pacienții din lotul 1 și lotul 2, de vreme ce în absența asistenței de metafilaxie – în lotul 3 (pacienții fără metafilaxie) nivelul creatininei a fost în creștere semnificativă ($p < 0,01$).

Indicatorii de filtrație glomerulară urmăriți în dinamică la pacienții cu litiază recidivantă

Rata Filtrării Glomerulare (glomerular filtration rate – GFR) este o componentă de esență a funcției excretorii renale. Cu cât mai mare este Rata Filtrării Glomerulare, cu atât mai eficientă este funcția renală. Acest indice a fost studiat și la pacienții cu urolitiază recidivantă (*tabelul 4.10*).

Conform datelor prezentate în *tabelul 4.10*, pentru Rata Filtrării Glomerulare la pacienții care au urmat programul de metafilaxie specializată (lotul I) nu s-au înregistrat schimbări pe itinerarul celor 3 ani de monitorizare.

Tabelul 4.10

Rata Filtrării Glomerulare monitorizată în dinamica măsurilor antirecidivă la pacienții cu litiază urinară

Loturi de studiu	Rată Filtrării Glomerulare, ml/min./1,73 m ²		Probabilitatea prognozei exacte
	până la metafilaxie	după 36 de luni de metafilaxie	
Metafilaxie specializată	74,9±2,8	72,9±2,4	p > 0,05
Metafilaxie generală	71,9±2,1	73,7±2,6	p > 0,05
Absența metafilaxiei	80,0±2,9	69,8±2,9	p < 0,05

Diferența pentru acest indicator nu a fost semnificativă (p>0,05), comparativ cu lotul II (metafilaxie generală), unde Rata Filtrării Glomerulare nu s-a modificat în timp (p>0,05).

Diferențe concludente statistic s-au apreciat în lotul III de pacienți (metafilaxie absentă), unde Rata Filtrării Glomerulare s-a diminuat semnificativ (p<0,05) de la 80,0 ml/min./1,73m³ până la 69,8 ml/min./1,73m³. Prin urmare, în absența măsurilor de prevenție a recidivelor (metafilaxiei) funcția renală este în declin lent în dinamică (*figura 4.5*).

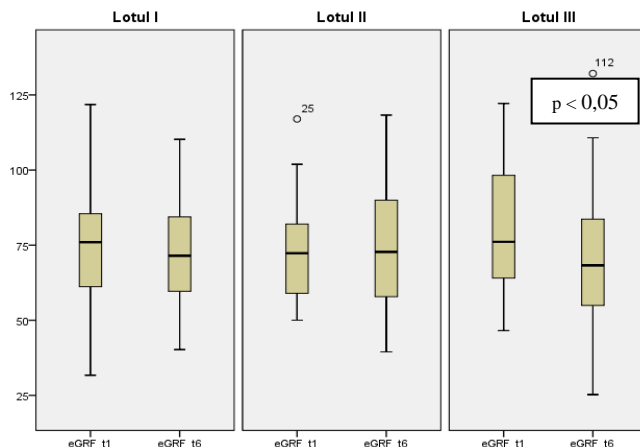


Figura 4.5. Rata Filtrării Glomerulare apreciată inițial și peste 3 ani de monitorizare în cele 3 loturi de studiu.

Frecvența recidivelor, urmărită extrem de atent la pacienții din loturile de studiu, s-a considerat drept camerton de eficiență a curelor de prevenție antirecidivantă, deoarece apariția unei recidive denotă, cel mai frecvent, ineficacitatea metafilaxiei efectuate. Cu cât mai mare este nivelul recidivelor, cu atât mai inferior se apreciază efectul metafilaxiei. Frecvența recidivelor în cele 3 loturi de pacienți supravegheați este redată în *figura 4.6*.

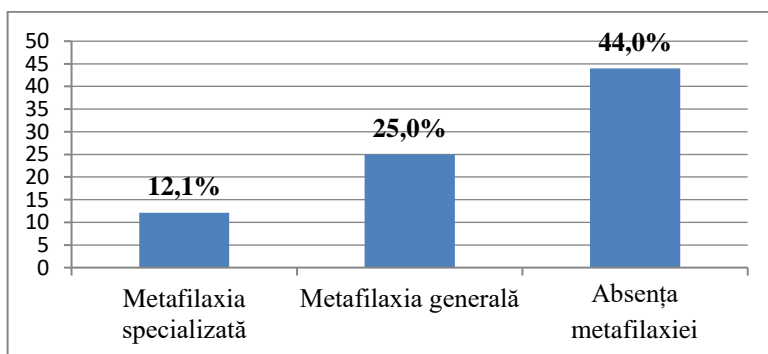


Figura 4.6. Frecvența recidivelor survenite la pacienții cu urolitiază după 3 ani de supraveghere.

Rezultatele cercetării au relevat următoarea frecvență a recidivelor calculată la 100 de pacienți în fiecare lot:

- ⇒ 12,1 pacienți în lotul cu Metafilaxie specializată
- ⇒ 25,0 pacienți în lotul cu Metafilaxie generală
- ⇒ 44,0 pacienți în lotul cu Metafilaxie absentă.

Analiza statistică a numărului de pacienți care au produs recidive în loturile studiate este prezentată în *tabelul 4.11*.

Rezultatele prezentate în *tabelul 4.11* atestă că între pacienții lotului I (Metafilaxie specializată) și pacienții din lotul II (Metafilaxie generală) nu se atestă diferențe veridice pentru frecvența recidivelor ($p > 0,05$). Mai mult, recurențele litiazei se observă cu o frecvență egală la pacienții cu Metafilaxie specializată și la cei cu măsuri generale de metafilaxie ($p > 0,05$).

Tabelul 4.11

Incidența recidivelor de urolitiază în loturile pretate programelor de metafilaxie

Nr. d/o	Denumire	Unitatea de măsură	Lotul I (Metafilaxie specializată)		Lotul II (Metafilaxie generală)		Test Student calculat (t calc.)	Semnificația statistică		Probabilitatea prognozei exacte
			Frecvența, p1	Eroarea standard (m1)	Frecvența, p2	Eroarea standard (m ²)		validă	nevalidă	
1	Recidiva litiazei	%	12,1	4,3	25,0	6,0	1,75		*	P > 0,05
			Lotul I (Metafilaxie specializată)		Lotul III (Absența Metafilaxiei)					
2			12,1	4,3	44,0	7,0	3,88	*		P < 0,001
			Lotul II (Metafilaxie generală)		Lotul III (Absența Metafilaxiei)					
3			25,0	6,0	44,0	7,0	2,06	*		P < 0,05

Notă: * - semnificația diferențelor statistice dintre cele 3 loturi de cercetare.

Concomitent s-a stabilit că frecvența recidivelor la pacienții cu Metafilaxie absentă (44,0%) a fost de 3,6 ori mai înaltă decât la pacienții din lotul cu Metafilaxie specializată (12,1 %), diferența fiind de înaltă semnificație statistică ($p < 0,001$).

Cercetarea sub acest aspect a apreciat că frecvența recidivelor (44,0±7,0%) la pacienții din lotul III (privat de Metafilaxie) a fost

de 1,8 ori mai înaltă decât în lotul II cu Metafilaxie generală ($25,0 \pm 6,0\%$; $p < 0,05$).

Așadar, pacienții cu Metafilaxie specializată și cei care au urmat prevederi generale de Metafilaxie generală au produs mult mai puține recidive decât pacienții din lotul III (fără metafilaxie).

Studierea timpului de până la apariția recurenței la pacienții cu urolitiază recidivantă

Această cercetare se face cu scopul de a răspunde la întrebarea: „La pacienții care urmează programe de metafilaxie recidiva litiazei apare mai devreme sau mai târziu decât la pacienții fără metafilaxie?”.

Rezultatele cercetării au demonstrat că pe fundalul procedurilor de metafilaxie recurențele litiazei se produc în medie peste:

- ⇒ 22,6 luni – la pacienții lotului I cu Metafilaxie specializată
- ⇒ 19,4 luni – la pacienții lotului II cu Metafilaxie generală
- ⇒ 17,5 luni – la pacienții lotului III cu Absența Metafilaxiei.

Tabelul 4.12

Timpul până la apariția recidivelor litiazei calculat din momentul începerii supravegherii

Nr. d/o	Denumire	Unitatea de măsură	Loturile comparate				Testul Student calculat (t calc.)	Diferență statistică		Probabilitatea prognozei exacte
			Lotul I, Metafilaxie specializată		Lotul II, Metafilaxie generală			Validă	Nevalidă	
			Nr. luni, T1	Eroarea standard (m1)	Nr. luni, T2	Eroarea standard (m2)				
1	Termenul de apariție a recidivei	Luni	22,6	2,7	19,4	2,3	0,90		*	$P > 0,05$
2			Lotul I, Metafilaxie specializată	Lotul III, Absența Metafilaxiei			1,54		*	$P > 0,05$
			22,6	2,7	17,5	1,9				
3			Lotul II, Metafilaxie generală	Lotul III, Absența Metafilaxiei			0,64		*	$P > 0,05$
19,4	2,3	17,5	1,9							

Notă: Diferențele statistice pentru timpul de apariție a recurenței litiazice sunt trasate între Lotul I – Metafilaxie specializată, Lotul II – Metafilaxie generală și Lotul III – Absența Metafilaxiei.

Precum denotă rezultatele, recurența litiazei se produce mai devreme la pacienții din lotul III (Absența Metafilaxiei) decât la pacienții lotului I (Metafilaxie specializată). Verificarea rezultatului obținut s-a calculat prin testarea diferenței statistice prin testul t-Student (*tabelul 4.12*).

Deci, conform datelor prezentate în *tabelul 4.12*, recidivele de litiază la pacienții cu metafilaxie și fără metafilaxie survin după perioade egale de timp.

Rezultatele de studiere asupra parametrilor, ce țin de:

- apartenența de sex,
- vârstă,
- mediul de trai (urban, rural),
- zona de reședință (Nord, Centru, Sud),
- indicele masei corporale,
- tipurile de calculi,
- metoda de intervenție chirurgicală aplicată,
- speciile microbiene izolate,
- creatinină,
- rata filtrării glomerulare,
- frecvența recidivelor,
- timpul până la declanșarea recidivelor, s-au dovedit utile și informative pentru a proiecta pattern-ul generalizat al pacientului cu litiază recidivantă în baza prelucrării statistice asupra datelor obținute în loturile de studiu.

Algoritmul de prognozare a recurențelor de urolitiază care utilizează pattern-ul generalizat

Pattern-ul generalizat reprezintă un model al pacientului, care include 3 particularități:

1. Pattern-ul este format în baza rezultatelor obținute
2. Pattern-ul include argumentarea științifică
3. Pattern-ul oferă prognozarea rezultatelor pentru colectivitatea generală (Republica Moldova).

Pentru a exemplifica aceste aserțiuni, prezentăm caracteristica parametrului de gen.

Etapa 1. Genul este o caracteristică calitativă. După calcularea indicatorului relativ, s-a dedus că frecvența sexului masculin printre pacienții cu litiază recidivantă a constituit 33,7%, eroarea standard pentru sexul masculin fiind de $\pm 3,7\%$. Adică, caracteristica calitativă (gen) a fost transformată într-o caracteristică cantitativă (frecvența litiazei la femei și bărbați).

Etapa 2. Argumentarea științifică a vizat stabilirea diferenței statistice între frecvența litiazei recidivante la sexul masculin și sexul feminin. S-a constatat, că litiaza recidivantă se înregistrează cert mai frecvent la femei ($66,3\% \pm 3,7\%$) decât la bărbați ($33,7\% \pm 3,7\%$).

Etapa 3. Rezultatul sus-numit a inclus gradul de prognozare a frecvenței sexului masculin și sexului feminin pentru colectivitatea generală. A fost stabilit că la toți pacienții cu litiază recidivantă va fi atestată predominarea maladiei la femei, versus bărbați, afirmație valabilă pe întreg teritoriul Republicii Moldova – probabilitate de peste 95% ($p < 0,05$).

După realizarea etapei a treia, s-a ajuns la concluzia că în „pattern-ul generalizat” se delimitează genul feminin. Argumentarea științifică s-a bazat pe 3 dovezi:

1. Sexul feminin predomină veridic asupra sexului masculin.
2. Prevalența sexului feminin are o valoare prognozată pentru colectivitatea generală (pacienții cu litiază recidivantă de pe întreg teritoriul Republicii Moldova).
3. Valoarea indicelui prognostic cu referire la predominarea femeilor pe întreg teritoriul Republicii Moldova este de peste 95% ($p < 0,05$).

Pattern-ul generalizat s-a evaluat la 2 loturi:

⇒ lotul de pacienți cu Metafilaxie specializată ($n = 58$)

⇒ lotul de pacienți cu Absența Metafilaxiei ($n = 50$).

Selectarea loturilor sus-numite a fost efectuată după 2 particularități:

1. Rezultatele apreciate pe 2 loturi prezintă analiza marginală, care include ori „Da” (pacienți cu Metafilaxie specializată) ori „Nu” (pacienți fără Metafilaxie), variantă simplificată pentru interpretarea rezultatelor.

2. Rezultatele pe 2 loturi au fost mai concludente decât cele 3 loturi (Metafilaxie specializată, Metafilaxie generală, Absența Metafilaxiei).

Tabelul 4.13

Rezultatele „pattern-ului generalizat” estimat în funcție de pretarea sau non-pretarea la metafilaxie a pacienților cu litiază recidivantă

Nr.	Parametru estimat	Gradația selectată			
		Metafilaxie specializată ₁	Argumentarea științifică ₁	Absența Metafilaxiei ₂	Argumentarea științifică ₂
1.	Gen	Feminin	67%	Feminin	58%
2.	Vârsta medie, ani	50,1 ani			50,7 ani
3.	Reședință	Rurală	53%	Rurală	62%
4.	Zona geografică	Centru	40%	Centru	40%
5.	Indicele Masei Corporale	Kg/Înălțimea (metri) ²	29,3 (supraponderali)		27,8 (supraponderali)
6.	Calculi	Oxalici	17%	Nu s-a efectuat	-
7.	Intervenția chirurgicală	Pielolitotomie	43%	Litotripsie	40%
8.	Specii de germeni depistați	Asocieri de microorganisme	17%	<i>Escherichia coli</i>	28%
9.	Titrul creatininei	Postmetafilaxie	Fără schimbare semnificativă		Creștere semnificativă
10.	Rata filtrării glomerulare	Dinamica după metafilaxie	Fără schimbare semnificativă		Reducere semnificativă
11.	Proporția de recidive postmetafilactice		12%		44%
12.	Timpul de recidivare	Luni	peste 22,6 luni		peste 17,5 luni

Rezultatele proiectării „pattern-ului generalizat” (*tabelul 4.13*) au relevat că la pacienții cu Metafilaxie specializată și la pacienții fără Metafilaxie următorii parametri au avut o prezență identică:

- genul (feminin-feminin);
- mediana de vârstă (50,1 ani – 50,7 ani);
- aria de reședință (rurală-rurală);
- zona de reședință (Zona de Centru s-a apreciat cu o frecvență identică);
- indicele Masei Corporale (suprapondere) a fost identic în loturile cu și fără metafilaxie;
- genul intervenției chirurgicale (pielolitotomia și litotripsia s-au efectuat cu o frecvență egală);
- tipul litiazei predominante (de ex. calculi oxalici – la pacienți cu Metafilaxie specializată) nu s-a determinat în lotul cu Metafilaxie absentă, care a fost examinat retrospectiv;
- speciile predominante (asocierile de microorganisme au fost prevalente la pacienții cu Metafilaxie specializată, iar *Escherichia coli* – la pacienții fără Metafilaxie).

Este necesar de a consemna că următorii parametri s-au prezentat diferiți la pacienții cu metafilaxie specializată și la cei fără măsuri de antirecidivă (metafilaxie).

Parametrii care s-au dovedit semnificativi pentru evaluarea rezultatelor Metafilaxiei:

Dinamică creatininei după 36 de luni de îngrijiri metafilactice

Rezultatele cercetării au arătat că în lotul pacienților cu Metafilaxie specializată nu a avut loc o schimbare semnificativă a nivelului de creatinină după 36 de luni. În lotul pacienților fără Metafilaxie nivelul de creatinină a crescut veridic.

Dinamica Ratei de Filtrare Glomerulară după 36 de luni de Metafilaxie

În urma cercetării Rata Filtrării Glomerulare nu s-a schimbat în lotul pacienților cu Metafilaxie specializată. În lotul fără Metafilaxie Rata Filtrării Glomerulare s-a redus statistic veridic.

Recidive survenite după 36 de luni de supraveghere

Rezultatele cercetării au atestat că 7 din 58 de pacienți referiți în lotul I (cu Metafilaxie specializată) sau 12,1 au dezvoltat recurența litiazei.

În lotul III (fără Metafilaxie) 22 (44,0%) din 50 de pacienți au dezvoltat recurențe de litiază.

Timpul de până la survenirea recidivei pe fond de Metafilaxie

Evaluarea statistică nu a relevat diferențe valide pentru intervalul de până la recidivele survenite la pacienții din lotul 1 (Metafilaxie specializată) și pacienții din lotul 3 (Absența Metafilaxiei).

Eficacitatea comparată a tratamentului metafilactic în funcție de rata recurențelor litiazei renale

Pe parcursul supravegherii (36 de luni) 42 de pacienți din totalul de 160 cu urolitiază recidivantă incluși în studiu au dezvoltat o recurență de litiază urinară (tabelul 4.14).

Tabelul 4.14

Rata recidivării urolitiazeei în loturile cercetate

Lotul	Recidivă	Nonrecidivă	Total	χ^2	P
	n (%)	n (%)			
Lotul I	7 (12,1%)	51 (87,9%)	58	14,2	0,0008
Lotul II	13 (25,0%)	39 (75,0%)	52		
Lotul III	22 (44,0%)	28 (56,0%)	50		
Total	42 (26,3%)	118 (73,7%)	160		

Distribuirea ratelor de recidive ale urolitiazeei în loturile cercetate a fost statistic semnificativ neomogenă ($\chi^2(2)=14,2$; $p=0,0008$).

Funcția de rată a hazardului (HR) de apariție a recurenței urolitiazeei în cele trei loturi cercetate este prezentată în figura 4.7.

După cum se prezintă pe *figura 4.7*, hazardul apariției recidivei sporește odată cu majorarea intervalului de timp de la extragerea calculului recidivant. Prin urmare, riscul apariției recidivei de urolitiază la un an după extragerea calculului este de cca 8%, la doi ani – de cca 22% și la trei ani – de aproximativ 30%.

Cea mai mică rată de recurență a urolitiazii s-a estimat la pacienții din lotul I – 12,1% (7 din 58 de pacienți). În lotul II (n=52) au produs recidive 13 (25,0%) pacienți, iar cea mai mare rată de recidive s-a constatat în lotul III – 44,0% (22 din 50 de pacienți).

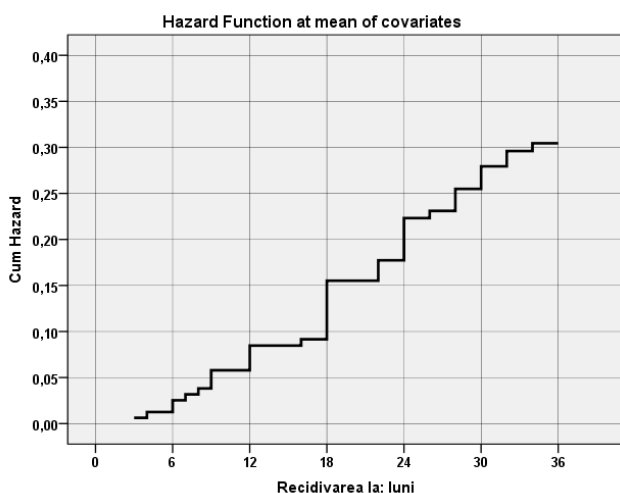


Figura 4.7. Funcția ratei hazardului (HR) de apariție a recurenței urolitiace pentru toate cele trei loturi cercetate.

Riscul relativ de apariție a recurenței urolitiazii la pacienții care după bilanțul metabolic s-au conformat recomandărilor metafilactice specializate (lotul I) a fost $RR=0,22$ (CI 95% 0,09-0,51; $\chi^2(2)=13,9$; $p=0,0001$). Datele afișate în *tabelul 4.15* demonstrează, că riscul de recidivă a urolitiazii la pacienții din lotul I este de 4,55 ori mai mic, comparativ cu lotul III, diferența fiind de semnificație statistică ($p=0,0001$).

Tabelul 4.15

Riscul relativ al recurenței urolitiazii estimat în loturile de cercetare

Lotul	RR	CI 95%	χ^2	p
Lotul I (n=58)	0,22	0,09-0,51	13,9	0,0001
Lotul II (n=52)	0,495	0,24-0,98	4,08	0,044
Lotul III (n=50)	-	-	-	-

Notă: RR - riscul relativ, CI - interval de încredință, χ^2 - chi pătrat Pearson, comparativ cu lotul III.

Riscul relativ de recurență a urolitiazii la pacienții care s-au conformat recomandărilor metafilactice generale (lotul II) a fost RR=0,495 (CI 95% 0,24-0,98; $\chi^2(2)=4,08$; p=0,044). În baza rezultatelor obținute (tabelul 4.15), s-a determinat că riscul de recidivă a urolitiazii la pacienții din acest lot (lotul II) este de 2,02 ori mai mic, comparativ cu riscul pacienților din lotul III (semnificație statistică concludentă; p=0,044).

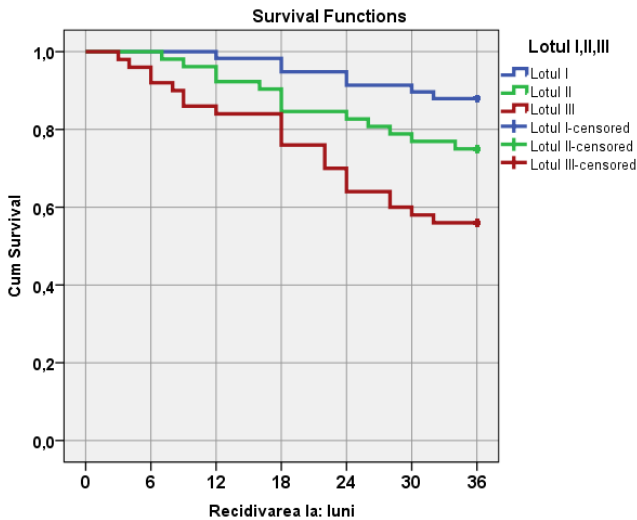


Figura 4.8. Curbele Kaplan-Meier pentru timpul de apariție a recurenței urolitiazii în loturile cercetate.

Deși nesemnificativ, riscul relativ al dezvoltării recidivelor a fost mai înalt la pacienții din lotul II, comparativ cu pacienții care au îndeplinit recomandările metafilactice specializate, fapt ce conturează eficacitatea antirecidivantă a acestor măsuri.

Utilizând curbele Kaplan-Meier, s-a comparat timpul până la apariția recidivelor de calculi urinari în loturile cercetate și în cel de control, determinându-se diferențe în funcție de metodele de tratament metafilactic aplicate (*figura 4.8*).

În loturile cercetate diferențele pentru intervalul de timp până la recurență se atestă semnificative din punct de vedere statistic, fapt semnalat și de testul Log-Rank (*tabelul 4.17*).

Tabelul 4.17

Timpul mediu până la recidivă

Loturi cercetate	Media (luni)	Devierea standard	Intervalul de încredere 95%		Testul Log-Rank (Mantel-Cox)	P
			limita inferioară	limita superioară		
Lotul I	34,379	0,648	33,110	35,649	15,067	0,0001
Lotul II	31,846	1,145	29,602	34,090		
Lotul III	27,860	1,538	24,845	30,875		
Total	31,519	0,685	30,176	32,862		

Notă: testul Log-Rank (Mantel-Cox) pentru comparație de ansamblu (globală).

Efectuând comparații pe perechi între lotul cu Metafilaxie specializată (lotul I) și cel cu Metafilaxie generală (lotul II), s-a determinat că diferențele pentru intervalul liber de recidivă a urolitiazii sunt nesemnificative – $p > 0,05$ (*tabelul 4.18*).

Pentru a exprima probabilitatea beneficiului tratamentului metafilactic general și de formulă specializată, s-a calculat numărul de pacienți care trebuie să beneficieze de tratamentele luate în studiu, adică numărul pacienților ce urmează a fi tratați (*NNT*) pentru a preveni o recidivă a urolitiazii, acesta fiind direct proporțional cu reducerea absolută a riscului de dezvoltare a recurenței litiazii urinare.

Tabelul 4.18

Rezultatele comparațiilor pe perechi pentru rata de recurențe produse

Comparații pe perechi		Lotul I		Lotul II		Lotul III	
		χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Testul Log-Rank (Mantel-Cox)	Lotul I			3,261	0,071	14,965	0,000
	Lotul II	3,261	0,071			4,261	0,039
	Lotul III	14,965	0,000	4,261	0,039		

Astfel, calcularea riscului absolut de parvenire a recidivei urolitiaziei pe parcursul a 3 ani în lotul de control a determinat că acesta ar fi de 44%. În același timp, în lotul pacienților, care au beneficiat de tratament metafilactic specializat, valoarea riscului absolut a constituit 12,07%. Prin urmare, reducerea riscului, definită ca diferență absolută între rata de recidivă a urolitiaziei la pacienții supuși tratamentului metafilactic specializat și rata evenimentului în lotul de control, constituie 31,93% (intervalul de încredere 95% (CI 95%) fiind de la 15,82% până la 48,04%). La calculare s-a obținut o valoare a acestuia egală cu 4, ceea ce înseamnă că unul din fiecare patru pacienți va beneficia de pe urma tratamentului metafilactic specializat prin absența recidivei litiaziei urinare, comparativ cu pacienții lotului de control. Intervalul de încredere (CI 95%) pentru numărul necesar de tratat (**NNT**) a constituit 2,1-6,3.

În lotul de pacienți cărora li s-a efectuat tratament metafilactic general 25% au produs recidive de urolitiază, acest procent indicând valoarea riscului absolut. Astfel, comparativ cu lotul maritor, tratamentul metafilactic general a redus riscul absolut de dezvoltare a recurențelor litiaziei urinare cu 19%, intervalul de încredere (CI 95%) pentru acest indice fiind de la 0,89% până la 37,7%. Indicele NNT pentru acest tip de tratament a constituit 6, cu un interval de încredere (CI 95%) de la 2,7 până la 11,8. Adică, mini-

num 1 din 6 pacienți cu urolitiază va beneficia efectiv (evita recurența) de pe urma tratamentului metafilactic general.

Pentru identificarea tipului de calculi care recidivează mai frecvent și pentru estimarea timpului de recidivare (*figura 4.9*) au fost utilizate metodele t-Student pentru valori relative și metoda Kaplan-Meier (testul Log-Rank). Analizele efectuate au demonstrat că mai frecvent recidivează calculii fosfați (21,7%; 5 din 23). Cea mai mică rată a recidivei s-a depistat pentru calculii oxalici (16,3%; 7 din 43). Calculii din urați și cei micști au recidivat cu o frecvență aproximativ egală – 17,9 (5 din 28) și, respectiv, 18,7% (3 din 16). Este necesar de a menționa absența diferențelor semnificative între aceste valori.

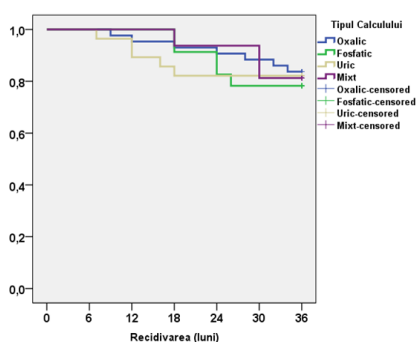


Figura 4.9. Curbele Kaplan-Meier în funcție de timpul până la recurența litiazei urinare și în funcție de tipul chimic al calculilor urinari (n=110).

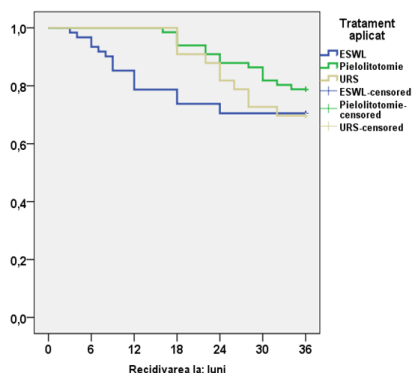


Figura 4.10. Curbele Kaplan-Meier în funcție de timpul până la apariția recurenței urolitiazee și în funcție de tratamentul aplicat (n=160).

Evaluând corelarea frecvenței recidivării și tipului intervenției chirurgicale utilizate (*figura 4.10*), s-a determinat că recurențele urolitiazee sunt mai frecvente după tratamentul endoscopic – 31,3% (10 din 32), urmează în acest top tratamentul extracorporeal cu 29,0% (18 din 62), apoi tratamentul chirurgical deschis – cu 21,2% (14 din 66), aceste diferențe fiind, însă, nesemnificative statistic.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Diagnosticul urolitiazii recidivante se fundamentează pe modificările analizei generale a sângelui – 45,6% (accelerarea VSH – 53,4%, leucocitoză neutrofilă – 24,7%, anemie hipocromă – 21,9%), pe indicatorii de leucociturie – 41,9%, bacteriurie – 84,7%, pe sporul concentrației de substanțe litogene și de activatori ai litogenezei (82,8%). S-a demonstrat că structura chimică a calculilor nu a influențat frecvența recurențelor litiazice.
2. Studiul a argumentat faptul că la pacienții din Republica Moldova factorii de risc ai dezvoltării urolitiazii recidivante sunt: apartenența la sexul feminin (66,3%), mediul rural de reședință (58,1%), indicii masei corporale crescute (69,2%), prezența procesului inflamator în căile urinare (36,3%), infecția urinară (84,7%), dereglările sistemului antioxidant și ale echilibrului dintre substanțele litogene-antilitogene, care concură conjugat la recidivarea urolitiazii.
3. Modificările sistemului antioxidant demonstrat prin oscilațiile indicilor de laborator ai oxidoreducerii (DAM – +70%, $p < 0,001$; ceruloplasmina – +14%, $p < 0,01$), precum și prin dezechilibrul componentelor non-enzimatice și enzimaticice ale sistemului antioxidant (SOD – -7%, $p < 0,05$; GPO – -20%, $p < 0,05$; G-S-T – -13%, $p < 0,05$) cu diminuarea potențialului de protecție antiradicalică și antiperoxidică constituie un suport molecular solid pentru recurența bolii litiazice.
4. Cercetările efectuate în cadrul lucrării au demonstrat, că recurența litiazii urinare are o pondere similară la pacienții supuși tratamentului anterior, indiferent de metoda de tratament aplicată (pielolitotomie – 21,2%, ESWL – 29,0% și URS – 31,3%).

5. Abordarea metafilactică a pacienților și algoritmul de asistență metafilactică, adaptat în premieră la condițiile Republicii Moldova, a demonstrat că diminuează frecvența recidivelor (prin programele de Metafilaxie specializată – de 5 ori, $p < 0,001$, iar prin Metafilaxie generală – de 2 ori, $p < 0,05$), stabilizează valorile creatininei și menține stabilă funcția rinichilor la pacienții cu litiază urinară recidivantă.
6. Problema științifică soluționată de studiu constă în identificarea factorilor ce determină dezvoltarea recidivelor de litiază urinară și în elaborarea în baza acestor evidențe a unui algoritm științific argumentat de conduită diagnostică și tratament medico-comportamental – metafilactic, aplicat pacienților cu urolitiază recidivantă, inovație care a permis diminuarea recurențelor bolii.

Recomandări

1. Imediat după extragerea calculilor urinari, pacienții cu urolitiază recidivantă necesită un bilanț clinico-biochimic complex din care să se deducă varianta de tratament metafilactic individual și adecvat.
2. Pentru precizarea diagnosticului etiopatogenic se recomandă determinarea cauzei litogenezei (prin investigații biochimice asupra sângelui și urinei, ecografice, radiologice, tomografice).
3. În scopul selectării managementului metafilactic adecvat și pentru prevenirea recurențelor de urolitiază, toți pacienții cu urolitiază recidivantă necesită evaluări metabolice complexe, inclusiv aprecierea compoziției chimice a calculilor.
4. Utilizarea algoritmului de conduită diagnostică și de tratament medico-comportamental metafilactic elaborat în cadrul prezentului studiu și aplicat postintervențional pacienților cu urolitiază recidivantă poate diminua efectiv frecvența recurențelor maladiei.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ceban E., Banov P., Galescu A., Bradu A.** Litiaza urinară – o provocare a medicinei contemporane, sub semnul realizărilor științifice. În: Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”. 2021, nr. 4(63), pp. 87-100. ISSN 1857-0461.10.52673/18570461.21.4-63.11.
2. **Tiselius Hans-Göran** Recurrence Prevention in Patients with Urinary Tract Stone Disease. The Scientific World Journal. 2004; 4:35-41.
3. **Romero V, Akpınar H, Assimos DG.** Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. Reviews in Urology. 2010;12,2:3e86-3e96.
4. **Türk C, Knoll T, Petrik A, Straub M.** Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2012 http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf.
5. **Chien TM, Lu YM, Li CC, Wu WJ, Chang HW, Chou YH.** A retrospective study on sex difference in patients with urolithiasis: who is more vulnerable to chronic kidney disease? Biol Sex Differ. 2021 Jun 7;12(1):40. doi: 10.1186/s13293-021-00382-3.
6. **Tănase A., Ceban E., Oprea A., Banov P.** Urolitiaza la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2020, 48 p.
7. **López M, Hoppe B.** History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. Pediatr Nephrol. 2010;25:49-59.
8. **Ramello A, Vitale C, Marangella M.** Epidemiology of nephrolithiasis. In J Nephrol. 2000;13:S65-S70.
9. **Banov P., Ceban E.** The efficacy of metaphylaxis in treatment of recurrent urolithiasis. In: Journal of Medicine and Life. 2017, vol. 10, nr. 3, p. 188-193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652268/>
10. **Siener R.** Impact of dietary habits on stone incidence. Urol Res. 2006;34:131-133.
11. **Clayton DB, Pope IV JC.** The increasing pediatric stone disease problem. Ther Adv Urol. 2011;3(1):3-12.
12. **Ceban E., Banov P.** Aspectele clinico-paraclinice și imunologice în nefrolitiaza complicată. Chișinău: Universul, 2020. 128 p. ISBN 978-9975-47-189-3.

13. **Ceban E.** Tratatamentul diferențial al calculilor ureterali. USMF „Nicolae Testemițanu”. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău: 2003, p. 3-4.
14. **Ceban E.** Tratatamentul multimodal al nefrolitiaziei complicate. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău: 2014, p. 314.
15. **Ceban E, Isac N, Galescu A et al.** Aspecte clinico-imunologice ale pacienților cu nefrolitiază. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității consacrate celor 65 de ani. Probleme clinico-chirurgicale. XI, 4. Chișinău: 2010. Octombrie. pp. 118-122.
16. **Ceban E.** Aspecte contemporane ale tratatamentului modern al litiaziei renale complicate. În: Curierul Medical. 2012. Decembrie; 6(330): 64-74.
17. **Ceban E.** Particularitățile managementului contemporan la pacienți cu pielonefrită cronică calculoasă. În: Curierul Medical. Vol.56. Nr.1, 2013. p.12-19.
18. **Banov P.** Aspecte actuale ale etiopatogeniei litiaziei renale (revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2014, nr.4 (45), p. 227-236.
19. **Banov P.** Dereglări metabolice de bază și structura chimică a calculilor în urolitiază recidivantă (revista literaturii). Materialele celui de-al VI-lea Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.26-30.
20. **Banov P.** Actualități în metafilaxia urolitiaziei recidivante (revista literaturii). Materialele celui de-al VI-lea Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.30-37.
21. **Banov P., Ceban E., Tănase A.** Eficacitatea utilizării extractului din afină în prevenirea recurenței infecțiilor recidivante ale tractului urinar inferior la femei. Materialele celui de-al VI-lea Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.72-75.
22. **Bradu A., Ceban E., Galescu A. ș.a.** Analiza complicațiilor post-ESWL în tratamentul litiaziei renoureterale. Materialele celui de-al VI-lea Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.22-24. ISSN:1810-1852.
23. **Ceban E., Rudic V., Banov P., Galescu A.** Brevet de invenție RM № 520 (13) Y, din 06.12.2011 Metoda de tratament în perioada post-operatorie a pacienților cu litiază renală complicată, supuși nefrolitotomiilor. A61K 36/05.

24. **Ceban E.** Urolitiaza. Indicații metodice. Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*. Chișinău. 2013, 30 p.
25. **Ceban E.** Rolul radiografiei de ansamblu și urografiei intravenoase în diagnosticul multimodal al nefrolitiaziei complicate. În: *Curierul Medical*, vol.56, nr.6 (330), 2013, p.8-15.
26. **Ceban E.** The treatment of the reno-ureteral calculi by extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). În: *J Med Life*. 2012 June 12; 5(2): 133–138. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3391891&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. **Ceban E.** Tratamentul multimodal al nefrolitiaziei complicate. *CEP Medicina*. Chișinău, 2013, 216 p.
28. **Ceban E., Banov P., Galescu A., Botnari V.** Oxidative stress and anti-oxidant status in patients with complicated urolithiasis. În: *Journal of Medicine and Life*. 2016, vol 9, nr. 3. On-line: <http://www.medandlife.ro/general-articles/756-oxidative-stress-and-antioxidant-status-in-patients-with-complicated-urolithiasis>
29. **Ceban E., Banov P., Ghicavii V. ș.a.** Indicatorii inflamației: interleukinele și TNF-alfa la pacienți cu urolitiază complicată pre- și postoperator. Materialele celui de-al VI-lea Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.13-15.
30. **Ceban E., Banov P., Tanase A.** Infecția urinară în urolitiază. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2014, nr. 1(52), p. 32-38.
31. **Galescu A., Ceban E., Banov P. ș.a.** Indicii imunității umorale în litiaza renală coraliformă. Materialele celui de-al VI-lea Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.15-18.
32. **Galescu A., Ceban E., Banov P. ș.a.** Parametrii imunității celulare la bolnavii cu litiază renală coraliformă. Materialele celui de-al VI-lea Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.18-20. ISSN:1810-1852.
33. **Galescu A., Ceban E., Dumbrăveanu I., Banov P. ș.a.** Ecografia în regim Doppler pentru evaluarea pacienților cu litiază urinară. Materialele celui de-al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.71-74.
34. **Tagadiuc O., Ceban E., Andronache L. ș.a.** Influența compușilor coordinați ai cuprului, precum și a combinațiilor lor cu remediul BioR asupra acțiunii hidrolazelor lizozomale renale în intoxicația cu

- propilenglicol. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Ediția a XIII-a, vol. 1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Zilele Universității, 17-19 octombrie. Chișinău, 2012, p.117-124.
35. **Tagadiuc O., Sardari V., Ceban E. ș.a.** Activitatea hidrolazelor lizo-zonale renale în intoxicația cu etilenglicol și influența unor compuși biologici activi autohtoni. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, 16-18 octombrie. Ediția a XIV-a, vol.1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău, 2013, p. 130-136.
 36. **Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al.** Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Chișinău, 2010. 104 p.
 37. **Метельская ВА, Гуманова НГ.** Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови Клини. лабор. д-ка 2005;(№6):15-18.
 38. **Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ.** Метод определения активности каталазы Лабор. Дело 1988;(N.1):16-19.
 39. **Atasayar S, Orhan H, Özgüneş H.** Malondialdehyde quantification in blood plasma of tobacco smokers and non-smokers. FABAD J. Pharm Sci. 2004;29:15-19.
 40. **Hong YL et al.** Advanced oxidation protein product accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model. J Am Soc Nephrol. 2007; N.18:528-538.
 41. **Makita Z., Vlassara H., Cerami A., Bucala R.** Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. J Biol. Chem., 1992, vol. 267, p.5133-5138.
 42. **Tungsanga K, Sriboonlue P, Futrakul P et al.** Renal tubular cell damage and oxidative stress in renal stone patients and the effect of potassium citrate treatment. Urol Res. 2005;33(1):65-69.
 43. **Muthukumar A, Selvan R.** Renal injury mediated calcium oxalate nephrolithiasis: role of lipid peroxidation. Ren Fail. 1997; 19(3):401-408.
 44. **Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE.** The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. J Urol. 2007;177:31-38.
 45. **Thamilselvan S, Khan SR, Menon M.** Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of anti-oxidants. Urol Res. 2003;31(1):3-9.
 46. **Huang HS, Ma MC, Chen J, Chen CF.** Changes in the oxidant-anti-oxidant balance in the kidney of rats with nephrolithiasis induced by ethylene glycol. J Urol. 2002;167(6):2584-2593.
 47. **Abrahamian FM, Krishnadasan A, Mower WR, Moran GJ, Talan DA.** Association of Pyuria and Clinical Characteristics With the Presence of Urinary Tract Infection Among Patients With Acute Nephrolithiasis. Ann Emerg Med. 2013 Jul 11.

48. **Abu Ghazaleh LA, Budair Z.** The relation between stone disease and obesity in Jordan. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013 May;24(3):610-4.
49. **Adams LG.** Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. *N Z Vet J.* 2013 Jul;61(4):212-6.
50. **Aghamir SM, Mojtahedzadeh M, Meysamie A, Atharikia D, Izadpanah F, Sheikhvatan M.** Comparison of systemic stress responses between percutaneous nephrolithotomy (PCNL) and open nephrolithotomy. *J Endourol.* 2008 Nov;22(11):2495-500.
51. **Ahmed MH, Ahmed HT, Khalil AA.** Renal stone disease and obesity: what is important for urologists and nephrologists? *Ren Fail.* 2012; 34(10):1348-54.
52. **Akagi S, Sugiyama H, Makino H.** Infection and chronic kidney disease. *Nihon Rinsho.* 2008 Sep;66(9):1794-8.
53. **Al-Awadi KA, Kehinde EO, Loutfi I, Mojiminiyi OA, Al-Hunayan A, Abdul-Halim H, Al-Sarraf A, Memon A, Abraham MP.** Treatment of renal calculi by lithotripsy: minimizing short-term shock wave induced renal damage by using antioxidants. *Urol Res.* 2008 Feb; 36(1):51-60.
54. **Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S, Klarenbach SW, Curhan GC, Tonelli M.** Alberta Kidney Disease Network. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ.* 2012 Aug 29;345:e5287.
55. **Amato M, Lusini ML, Nelli F.** Epidemiology of nephrolithiasis today. *Urol Int.* 2004;72 Suppl 1:1-5.
56. **Amatschek S, Haller M, Oberbauer R.** Renal phosphate handling in human – what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *Eur J Clin Invest.* 2010 Jun;40(6):552-60.
57. **Ansari MS, Gupta NP.** Impact of socioeconomic status in etiology and management of urinary stone disease. *Urol Int* 2003;70(4):255-61.
58. **Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML.** New insights into the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am.* 2013 Feb;40(1):1-12.
59. **Basiri A, Taheri M, Taheri F.** What is the state of the stone analysis techniques in urolithiasis? *Urol J.* 2012 Spring; 9(2):445-54.
60. **Bellizzi V, De Nicola L, Minutolo R, Russo D, Cianciaruso B, Andreucci M, Conte G, Andreucci VE.** Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron.* 1999;81 Suppl 1:66-70.
61. **Böhles H, Gebhardt B, Beeg T, Sewell AC, Solem E, Posselt G.** Antibiotic treatment-induced tubular dysfunction as a risk factor for renal stone formation in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2002 Jan; 140(1):103-9.
62. **Boonla C, Kriegelstein K, Bovornpadungkitti S, Strutz F, Spittau B, Predanon C, Tosukhowong P.** Fibrosis and evidence for epithelial-

- mesenchymal transition in the kidneys of patients with staghorn calculi. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8):1336-45.
63. **Bouzi H, Hayek D, Nasr D, Daudon M, Fadhel Najjar M.** Acidose tubulaire rénale héréditaire. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2011 Jul-Aug; 69(4):405-10.
64. **Breyer BN, Sen S, Aaronson DS, Stoller ML, Erickson BA, Eisenberg ML.** Use of Google Insights for Search to track seasonal and geographic kidney stone incidence in the United States. *Urology*. 2011 Aug;78(2):267-71.
65. **Candelas G, Martínez-Lopez JA, Rosario MP, Carmona L, Loza E.** Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):954-61.
66. **Chen L, Huang XB, Xu QQ, Li JX, Jia XJ, Wang XF.** Cultivation and morphology of nanobacteria in sera of patients with kidney calculi. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2010 Aug 18;42(4):443-6.
67. **Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH.** Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol*. 2013 Feb; 20(2):208-13.
68. **Ciudin A, Luque Galvez MP, Salvador Izquierdo R, Diaconu MG, de Castro AF, Constantin V, Alvarez-Vijande JR, Nicolau C, Alcaraz Asensio A.** Validation of Randall's plaque theory using unenhanced abdominal computed tomography. *Urology*. 2013 Feb;81(2):246-9.
69. **Claes DJ, Jackson E.** Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol*. 2012 Nov;27(11):2031-8.
70. **Clark DL, Connors BA, Evan AP, Willis LR, Handa RK, Gao S.** Localization of renal oxidative stress and inflammatory response after lithotripsy. *BJU Int*. 2009 Jun; 103(11):1562-8.
71. **Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot JF, Saban C, Daudon M, Liutkus A.** Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol*. 2010 Mar; 25(3):415-24.
72. **Cochat P, Rumsby G.** Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):649-58.
73. **Cordellat IM.** Hyperparathyroidism: primary or secondary disease? *Reumatol Clin*. 2012 Sep-Oct;8(5):287-91.
74. **Cupisti A.** Update on nephrolithiasis: beyond symptomatic urinary tract obstruction. *J Nephrol*. 2011 May-Jun; 24 Suppl 18:S25-9.
75. **Cury DB, Moss AC, Schor N.** Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013 Jul 29; 6:139-42.

76. **Cuttino JT Jr, Clark RL.** Urothelial microvascular response to chronic renal inflammatory disease. *Urol Radiol.* 1988;10(2):68-71.
77. **Dholakia K, Selvaraj N, Ragavan N.** Prevalence of Vitamin D Inadequacy in Urolithiasis Patients. *Cureus.* 2021 Jun 1;13(6):e15379. doi: 10.7759/cureus.15379.
78. **Demirtas A, Yildirim YE, Sofikerim M. et al.** Comparison of infection and urosepsis rates of ciprofloxacin and ceftriaxone prophylaxis before percutaneous nephrolithotomy: a prospective and randomized study. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012:916381.
79. **Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, Palsson R.** Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013 Oct; 28(10):1923-42.
80. **Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Palsson R.** Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int.* 2013 Jan; 83(1):146-52.
81. **Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G.** Pharmacologic treatment of kidney stone disease. *Urol Clin North Am.* 2013 Feb; 40(1):21-30.
82. **Eisner BH, McQuaid JW, Hyams E, Matlaga BR.** Nephrolithiasis: what surgeons need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jun; 196(6):1274-8.
83. **Emami-Naini A, Eshraghi A, Shahidi S, Mortazavi M, Seyrafiyan S, Roomizadeh P, Abtahi SH, Ghafoori HB.** Metabolic evaluation in patients with nephrolithiasis: A report from Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res.* 2012;1:65.
84. **Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roqué I Figuls M.** Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004754.
85. **Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Worcester EM.** Role of interstitial apatite plaque in the pathogenesis of the common calcium oxalate stone. *Semin Nephrol.* 2008 Mar; 28(2):111-9.
86. **Fakheri RJ, Goldfarb DS.** Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int.* 2011 Jun; 79(11):1178-85.
87. **Fanardzhian SV, Agaian MA, Agadzhanian IG, Grabskii AM.** The dynamics of pyelonephritic process activity indices after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with coral-like nephrolithiasis. *Georgian Med News.* 2008 Apr; (157):20-3.
88. **Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT.** Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jul 4.

89. **Ferrari L, Meschi M, Musini S, Frattini A, Savazzi GM.** Eziopatogenezi e gli aspetti clinici della nefrolitiasi - attualmente. *Recenti Prog Med.* 2003 Mar; 94(3):136-41.
90. **Ferrari P, Piazza R, Ghidini N, Bisi M, Galizia G, Ferrari G.** Lithiasis and risk factors. *Urol Int.* 2007; 79 Suppl 1:8-15.
91. **Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH, Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, Curhan GC.** History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA.* 2013 Joule 24;310(4):408-15.
92. **Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, Monga M, Wilt TJ.** Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2009 Jul;56(1):72-80.
93. **Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, Brasure M, Kane RL, Ouellette J, Monga M.** Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Apr 2;158(7):535-43.
94. **Fishman AI, Green D, Lynch A, Choudhury M, Eshghi M, Konno S.** Preventive effect of specific antioxidant on oxidative renal cell injury associated with renal crystal formation. *Urology.* 2013 Aug;82(2):489.e1-8.
95. **Fujita K, Mizuno T, Ushiyama T, Suzuki K, Hadano S, Satoh S, Kambayashi T, Mugiya S, Nakano M.** Complicating risk factors for pyelonephritis after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int J Urol.* 2000 Jun; 7(6):224-30.
96. **Fuster D.** Pathophysiologie und Diagnostik von Nephrokalzinose. *Ther Umsch.* 2007 May; 64(5):287-90.
97. **Gambaro G, Abaterusso C, Fabris A, Ruggera L, Zattoni F, Del Prete D, D'Angelo A, Anglani F.** The origin of nephrocalcinosis, Randall's plaque and renal stones: a cell biology viewpoint. *Arch Ital Urol Androl.* 2009 Sep; 81(3):166-70.
98. **Geavlete P., Georgescu D., Muțescu R.** Litiția urinară (Noțiuni generale) în *Tratat de Urologie* (sub redacția Sinescu I., Gluck G.). Editura Medicală, București, România. 2009, pp. 1025-1089.
99. **Gettman MT, Segura JW.** Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. *J Endourol.* 1999 Nov;13(9):653-8.
100. **Gnessin E, Chertin L, Chertin B.** Current management of paediatric urolithiasis. *Pediatr Surg Int.* 2012 Jul;28(7):659-65.
101. **Goel MC, Ahlawat R, Bhandari M.** Management of staghorn calculus: analysis of combination therapy and open surgery. *Urol Int.* 1999; 63(4):228-33.

102. **Gonzalez RD, Whiting BM, Canales BK.** The history of kidney stone dissolution therapy: 50 years of optimism and frustration with renacidin. *J Endourol.* 2012 Feb; 26(2):110-8.
103. **Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto RM, Conte A, Servera A.** Renal papillary calcification and the development of calcium oxalate monohydrate papillary renal calculi: a case series study. *BMC Urol.* 2013 Mar 11;13:14.
104. **Gross AJ, Fisher M.** Management of stones in patients with anomalously sited kidneys. *Curr Opin Urol.* 2006 Mar;16(2):100-5.
105. **Lam H. S., Lingeman J. E., Russo R. et al.** Stone surface area determination techniques: a unifying concept of staghorn stone burden assessment *J. Urol.*-1992.-V. 148, №3, Pt. 2.-P. 1026-1029.
106. **Habbig S, Beck BB, Hoppe B.** Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int.* 2011 Dec; 80(12):1278-91.
107. **Hamamoto S, Taguchi K, Fujii Y.** Molecular mechanism of renal stone formation. *Clin Calcium.* 2011 Oct; 21(10):1481-7.
108. **Healy KA, Ogan K.** Pathophysiology and management of infectious staghorn calculi. *Urol Clin North Am.* 2007 Aug; 34(3):363-74.
109. **Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser WJ et al.** Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(3):298-303.
110. **Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R et al.** (Eds). *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence.* 3rd edn. Basel, S.Karger AG; 2009. ISBN 978-3-8055-9149-2.
111. **Hiros M, Selimovic M, Spahovic H, Sadovic S.** Effects of extractor-poreal shockwave lithotripsy on renal vasculature and renal resistive index (RI). *Med Arh.* 2009;63(3):143-5.
112. **Hsi RS, Yan PL, Crivelli JJ, Goldfarb DS, Shahinian V, Hollingsworth JM.** Comparison of Selective vs Empiric Pharmacologic Preventive Therapy of Kidney Stone Recurrence With High-Risk Features. *Urology.* 2022 Feb 17:S0090-4295(22)00140-6. doi: 10.1016/j.urology.2021.12.037.
113. **Hsi RS, Yan PL, Goldfarb DS, Egbuji A, Si Y, Shahinian V, Hollingsworth JM.** Comparison of Selective Versus Empiric Pharmacologic Preventative Therapy With Kidney Stone Recurrence. *Urology.* 2021 Mar;149:81-88. doi: 10.1016/j.urology.2020.11.054.
114. **Jacobellis U.** Metaphylaxis of nephrolithiasis. *Urol Int.* 2007;79 Suppl 1:51-5.
115. **Jeong BC, Kim BS, Kim JI, Kim HH.** Effects of green tea on urinary stone formation: an in vivo and in vitro study. *J Endourol.* 2006 May; 20(5):356-61.

116. **Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R.** An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(3):c159-71.
117. **Joshi A, Gupta SK, Srivastava A.** Metabolic evaluation in first-time renal stone formers in North India: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013 Jul; 24(4):838-43.
118. **Kang DE, Maloney MM, Haleblan GE et al.** Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2007 May; 177(5):1785-8; discussion 8-9.
119. **Keddis MT, Rule AD.** Nephrolithiasis and loss of kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 Jul;22(4):390-6.
120. **Kefer JC, Turna B, Stein RJ et al.** Safety and efficacy of percutaneous nephrostolithotomy in patients on anticoagulant therapy. *J Urol* 2009 Jan; 181(1):144-8.
121. **Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D.** The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU Int* 2010 Jun; 105(12):1627-9.
122. **Kerbl K, Rehman J, Landman J et al.** Current management of urolithiasis: Progress or regress? *J Endourol* 2002 Jun;16:281-8.
123. **Khan SR.** Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res.* 2012 Apr;40(2):95-112.
124. **Khan SR.** Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol.* 2013 Mar; 189(3):803-11.
125. **Khan SR.** Stress oxidative: nephrolithiasis and chronic kidney diseases. *Minerva Med.* 2013 Feb; 104(1):23-30.
126. **Kotsiris D, Adamou K, Kallidonis P.** Diet and stone formation: a brief review of the literature. *Curr Opin Urol.* 2018 Sep;28(5):408-413. doi: 10.1097/MOU.0000000000000521.
127. **Kupajski M, Tkocz M, Ziaja D.** Modern management of stone disease in patients with a solitary kidney. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne.* 2012 Mar;7(1):1-7.
128. **Linnes MP, Krambeck AE, Cornell L, Williams JC Jr, Korinek M, Bergstralh EJ, Li X, Rule AD, McCollough CM, Vrtiska TJ, Lieske JC.** Phenotypic characterization of kidney stone formers by endoscopic and histological quantification of intrarenal calcification. *Kidney Int.* 2013 May 22.
129. **Lotan Y, Cadeddu JA, Roerhborn CG, Pak CY, Pearle MS.** Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt1):2275-81.

130. **López Martínez JM, Sierra Del Rio A, Luque Galvez MP.** Medical treatment of renal stones. *Arch Esp Urol.* 2021 Jan;74(1):63-70. English, Spanish. PMID: 33459622.
131. **Lovegrove CE, Geraghty RM, Yang B, Brain E, Howles S, Turney B, Somani B.** Natural history of small asymptomatic kidney and residual stones over a long-term follow-up: systematic review over 25 years. *BJU Int.* 2022 Apr;129(4):442-456. doi: 10.1111/bju.15522.
132. **Lu X, Gao B, Wang Y, Liu Z, Yasui T, Liu P, Liu J, Emmanuel N, Zhu Q, Xiao C.** Renal tubular epithelial cell injury, apoptosis and inflammation are involved in melamine-related kidney stone formation. *Urol Res.* 2012 Dec;40(6):717-23.
133. **Ludwig M, Sethi SK.** Novel techniques and newer markers for the evaluation of „proximal tubular dysfunction”. *Int Urol Nephrol.* 2011 Dec;43(4):1107-15. Rothstein M, Obialo C, Hruska KA. Renal tubular acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990 Dec;19(4):869-87.
134. **Mandel N, Mandel I, Fryjoff K et al.** Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. *J Urol* 2003 Jun; 169(6):2026-9.
135. **Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE.** Economic outcomes of treatment for ureteral and renal stones: a systematic literature review. *J Urol.* 2012 Aug;188(2):449-54.
136. **Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE.** Treatment of ureteral and renal stones: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Urol.* 2012 Jul;188(1):130-7.
137. **Matlaga, B.R. and Assimos, D.G.** Changing indications of open stone surgery. *Urology*, 59:490, 2002.
138. **McMahon GM, Seifter JL.** Challenges in the diagnostic and therapeutic approach to nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 Mar; 21(2):183-8.
139. **Miller NL, Humphreys MR, Coe FL, Evan AP, Bledsoe SB, Handa SE, Lingeman JE.** Nephrocalcinosis: re-defined in the era of endourology. *Urol Res.* 2010 Dec; 38(6):421-7.
140. **Miller NL, Lingeman JE.** Management of kidney stones. *BMJ* 2007 Mar 3; 334(7591):468-72.
141. **Mulay SR, Kulkarni OP, Rupanagudi KV, Migliorini A, Darisipudi MN, Vilaysane A, Muruve D, Shi Y, Munro F, Liapis H, Anders HJ.** Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion. *J Clin Invest.* 2013 Jan 2;123(1):236-46.
142. **Munday JS, McKinnon H, Aberdein D, Collett MG, Parton K, Thompson KG.** Cystitis, pyelonephritis, and urolithiasis in rats acci-

- dentally fed a diet deficient in vitamin A. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2009 Nov;48(6):790-4.
143. **Okumura N, Tsujihata M, Momohara C, Yoshioka I, Suto K, Nonomura N et al.** Diversity in Protein Profiles of Individual Calcium Oxalate Kidney Stones. *PLoS One*. 2013;8(7):1-9.
 144. **Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C, Moeding A, Stessman M, Monga M.** Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. *Urology*. 2011 May; 77(5):1054-8.
 145. **Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L.** Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders-facts and controversies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(1):63-75.
 146. **Pearle MS, Asplin JR, Coe FL et al.** (Committee 3). Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease, Denstedt J, Khoury S. eds. pp. 57-84. Health Publications 2008, ISBN 0-9546956-7-4.
 147. **Pipili C, Kiriakoutzik I, Petychaki F, Koutsovasili A.** Nephrolithiasis-related end stage renal disease. *Minerva Urol Nefrol*. 2013 Jun;65(2):101-7.
 148. **Preminger G., Assimos D., Lingeman J. et al.** Staghorn calculi. Report on the management of staghorn calculi. American Urological Association, Education and Research, inc. 2005, updated in 2009, 60 pp.
 149. **Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE et al.** Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005 Jun; 173:1991-2000.
 150. **Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG et al.** EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Guidelines on urolithiasis. *J Urol* 2007 Dec; 178(6):2418-34.
 151. **Racioppi M, Palermo G, D'Addessi A, Pinto F, Sacco E, D'Agostino D, Vittori M, Bassi PF.** Hot topics in urological health economics. A mini review. *Arch Ital Urol Androl*. 2012 Jun; 84(2):47-52.
 152. **Singh P, Knoedler JJ, Krambeck AE, Lieske JC, Bergstralh EJ, Rule AD.** Thiazide diuretic prophylaxis for kidney stones and the risk of diabetes mellitus. *J Urol* [Internet]. 2014;192(6):1700-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992333>
 153. **Rodman JS.** Struvite stones. *Nephron*. 1999;81 Suppl 1:50-9.
 154. **Rosa M, Usai P, Miano R, Kim FJ et al.** International Translational Research in Uro-Sciences Team (ITRUST). Recent finding and new technologies in nephrolithiasis: a review of the recent literature. *BMC Urol*. 2013 Feb 16;13:10.
 155. **Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC.** Chronic kidney disease in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):2069-75.

156. **Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G.** Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2013 Apr; 28(4):639-45.
157. **Sakhaee K.** Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol [Internet].* 2014;27(3):241-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24497296>.
158. **Sammon J. D., Ghani K. R., Karakiewicz P. I., Bhojani N. et al.** Temporal trends, practice patterns, and treatment outcomes for infected upper urinary tract stones in the United States. In: *Eur. Urol.*, Jul. 2013, vol. 64, no. 1, p. 85-92.
159. **Scales C.D. Jr., Smith A.C. et al.** Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):160-5.
160. **Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS:** Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):160-5.
161. **Siener R, Glatz S, Nicolay C et al.** Prospective study on the efficacy of a selective treatment and risk factors for relapse in recurrent calcium oxalate stone patients. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):467-74.
162. **Skolarikos A, de la Rosette J.** Prevention and treatment of complications following percutaneous nephrolithotomy. *Curr Opin Urol.* 2008 Mar; 18(2):229-34.
163. **Skolarikos A, Papatsoris AG.** Diagnosis and management of post-percutaneous nephrolithotomy residual stone fragments. *J Endourol.* 2009 Oct;23(10):1751-5.
164. **Song S, Thomas IC, Ganesan C, Sohlberg EM.** Twenty-four hour urine testing and prescriptions for urinary stone disease-related medications in veterans. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(12):1773-1780. doi:10.2215/CJN.03580319.
165. **Tamadon MR, Nassaji M, Ghorbani R.** Cigarette smoking and nephrolithiasis in adult individuals. *Nephrourol Mon.* 2013 Winter;5(1):702-5.
166. **Tan YK, Cha DY, Gupta M.** Management of stones in abnormal situations. *Urol Clin North Am.* 2013 Feb;40(1):79-97.
167. **Tiselius HG, Ackermann D, Alken P et al.** Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on Urolithiasis. *Eur Urol* 2011 Oct; 40(4):362-71.
168. **Tiselius H.G.** Aetiological factors in stone formation. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Kerr DN, Ritz E, Winearls CG, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 2005, pp. 1201-1223.

169. **Tiselius HG, Daudon M, Thomas K, Seitz C.** Metabolic Work-up of Patients with Urolithiasis: Indications and Diagnostic Algorithm. *Eur Urol Focus.* 2017 Feb;3(1):62-71. doi: 10.1016/j.euf.2017.03.014.
170. **Tzelves L, Berdempes M, Mourmouris P, Mitsogiannis I, Skolarikos A.** Optimal Delivery of Follow-Up Care for the Prevention of Stone Recurrence in Urolithiasis Patients: Improving Outcomes. *Res Rep Urol.* 2022 Apr 19;14:141-148. doi: 10.2147/RRU.S277498.
171. **Vasilescu L, Ciochină AD, Corciovă C.** Efectul factorilor environmentali și individuali asupra litiazei renale *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2011 Jan-Mar; 115(1):176-80.
172. **Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Soldati L.** Genetics and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2011 Sep;80(6):587-93.
173. **Vilasi A, Capasso G.** Proteomics and tubulopathies. *J Nephrol.* 2010 Nov-Dec; 23 Suppl 16:S221-7.
174. **Walker V, Stansbridge EM, Griffin DG.** Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem.* 2013 Mar;50(Pt 2):127-39.
175. **Wang Q, Hu W, Lu Y, Hu H, Zhang J, Wang S.** The impact of body mass index on quantitative 24-h urine chemistries in stone forming patients: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis.* 2018 Nov;46(6):523-533. doi: 10.1007/s00240-018-1044-z.
176. **Webb R, Jeffries M, Sawalha AH.** Uric acid directly promotes human T-cell activation. *Am J Med Sci.* 2009 Jan; 337(1):23-7.
177. **Wertheim ML, Nakada SY, Penniston KL.** Current practice patterns of urologists providing nutrition recommendations to patients with kidney stones. *J Endourol [Internet].* 2014;28(9):1127-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846196>
178. **Xu H, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM.** Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Mar;14(4):435-47.
179. **Yasui T, Suzuki S, Itoh Y, Tozawa K, Tokudome S, Kohri K.** Eicosapentaenoic acid has a preventive effect on the recurrence of nephrolithiasis. *Urol Int.* 2008; 81(2):135-8.
180. **Zanetti G, Paparella S, Trinchieri A, Prezioso D, Rocco F, Naber KG.** Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy. *Arch Ital Urol Androl.* 2008 Mar; 80(1):5-12.
181. **Zilberman DE, Preminger GM.** Long-term results of percutaneous nephrolithotomy: does prophylactic medical stone management make a difference? *J Endourol.* 2009 Oct; 23(10):1773-6.
182. **Толордава Е., Цыганова И., Алексеева Н. и др.** Микрофлора почечного камня при уролитиазе и поиск агентов для борьбы с образованием биоплёнок сформированных уропатогенными

- бактериями. Ж. «Микробиология. Эпидемиология. Иммунология». 2012, июль-авг.; (4):56-62.
183. **Диденко Л., Перепанова Т., Толордава Е., Боровая Т., Шевлягина Н., Эгамбердиев Д., Голованов С., Романова Ю.** Инфекционный генез нефролитов (электронно-микроскопическое исследование). «Урология». 2012, май-июнь; (3):4-7.
184. **Константинова О., Яненко Е.** Предсказание изменений химической формы уролитиаза. «Урология». 2011 март-апр.; (2):19-23.