

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.613-003.7-089.879

GALESCU ANDREI

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL DESCHIS
AL LITIAZEI CORALIFORME
PRIN NEFROLITOTOMIE ȘI VARIANTELE EI**

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2015

Teza a fost elaborată la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific: Ceban Emil, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Referenți oficiali: Bernic Jana, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Tode Viorel, doctor în științe medicale, profesor universitar. Constanța,
România

Componența Consiliului științific specializat:

Ghidirim Gheorghe, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
academician al AȘM

Dumbrăveanu Ion, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Gudumac Eva, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM

Curajos Boris, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Tagadiuc Olga, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Mustea Anatol, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Scutelnic Ghenadie, doctor în științe medicale

Susținerea tezei va avea loc la **08 iulie 2015, ora 14-00** în ședința Consiliului științific specializat D 50 321.22-02 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, Chișinău, MD-2004) și la pagina web a C.N.A.A. www.cnaa.md.

Autoreferatul a fost expediat la 06 iunie 2015.

Secretar științific

al Consiliului științific specializat:

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Dumbrăveanu Ion

Conducător științific:

Doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Ceban Emil

Autor:

Galescu Andrei

© Andrei Galescu, 2015

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Cu toate că problema urolitiazii este cunoscută din antichitate, ea rămâne actuală și în prezent. Rolul urolitiazii în urologia modernă este greu de subestimat, deoarece această nozologie ocupă locul 2 printre patologiiile urologice [1,2]. Sub litiază coraliformă se subînțeleg calculi ramificați, care ocupă mare parte din sistemul renal colector (ocupă bazinetul și proiemină în una sau mai multe calice) [1]. Litiiza coraliformă reprezintă una din forme frecvente ale nefrolitiazii. Ponderea acestei patologii în totalul pacienților cu urolitiază variază de la 17% până la 40% [3]. Lowsley O. [4] demonstrează ca litiiza coraliformă reprezintă o problemă serioasă și dificilă datorită următorilor factori: incidența sporită, afectarea bilaterală frecventă, rata înaltă a recidivelor, dezvoltarea ocultă, cauzând afectarea masivă a parenchimului și funcției renale la momentul diagnosticării. Deoarece litiiza coraliformă afectează preponderent persoane în vârstă aptă de muncă, această nozologie ocupă locul trei de invalidizare a pacienților urologici, cedând doar maladiilor oncologice și infecției urinare [5,6,7,8].

Patogenetic, pentru litiiza coraliformă este caracteristic rolul sporit al infecției urinare, care se determină la majoritatea pacienților afectați [2,9]. În acest context este necesar de menționat că rezultatele uroculturii pot fi esențial diferite în comparație cu rezultatele însemnării din interiorul calculului, ceea ce condiționează ineficacitatea tratamentului antibacterian și astfel limitează considerabil capacitățile terapeutice de prevenire a evoluției progrediente a nefrolitiazii, precum și crește semnificativ riscul complicațiilor locale [10,11]. Prezența calculului renal masiv blochează atât fluxul urinar local, ceea ce crește presiune în căile urinare în amonte, cât și contribuie la redistribuția fluxului sanguin renal dinspre medulară spre corticala renală ceea ce micșorează filtrația glomerulară [12].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. În prezent există mai multe tehnici de tratament al litiazii coraliforme. Pe parcursul ultimelor decenii în terapia astfel de pacienți predomină tehnici miniinvazive, în special, nefrolitotomia percutană, uneori cuplată cu alte procedee chirurgicale. În același timp, în anumite condiții, rămâne necesară aplicarea metodelor deschise de tratament chirurgical al litiazii coraliforme. Indicațiile relative către tratamentul chirurgical deschis includ prezența calcului coraliform cu implicarea sau compresia mai multor calice, precum și prezența altor complicații locale [2,3,6]. Chirurgia deschisă permite înlăturarea totală a masei calculoase într-o singură etapă și la necesitate corectarea ulterioară a anomaliilor anatomice [1,2,13]. Nefrolitotomia, ca

procedeu chirurgical major, rămâne cea mai sigură metodă de tratament chirurgical deschis în managementul ratei “stone free” într-o etapă chirurgicală, al acestor pacienți [13,14].

Scopul lucrării. Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical deschis al litiazei coraliforme prin implementarea explorărilor imagistice moderne de evaluare și selectarea variantei optimale de nefrolitotomie.

Obiectivele lucrării

1. Studiarea particularităților clinice și analiza rolului metodelor imagistice de investigație în selectarea metodelor de tratament chirurgical deschis în litiaza coraliformă;
2. De a stabili rolul parametrilor sistemului oxidativ-antioxidant și a mediatorilor bioactivi în corelație cu fazele inflamației în fiziopatologia litiazei renale coraliforme peri- și postoperator;
3. Evaluarea comparativă a metodelor de tratament chirurgical deschis aplicate în litiaza coraliformă și stabilirea indicațiilor către fiecare metodă de tratament chirurgical;
4. De a analiza modificările anatomiei ecografice renal structurale în dependență de tactica și tehnica chirurgicală a litiazei coraliforme;
5. Supravegherea evolutivă a probelor funcționale renale și a modificărilor inflamatorii la pacienți cu litiază renală coraliformă peri- și după tratament chirurgical, cât și a factorilor de risc la etapele de tratament conform tehnicilor chirurgicale aplicate în tratamentul litiazei renale coraliforme.

Metodologia cercetării științifice. Studiul științific complex s-a bazat pe un set de metode științifice generale și particulare. Metodele general-logice au fost utilizate pentru completarea revistei literaturii de specialitate și formularea concluziilor la sfârșitul capitolelor, precum și concluziilor și recomandărilor generale. Evaluarea clinico-paraclinică a pacienților și analiza fișelor de observație reflectă implementarea astfel de metode ca observația directă și indirectă. Studiul comparativ al eficacității diferitor metode chirurgicale în tratamentul litiazei coraliforme corespunde implementării metodelor științifice ca comparația și experimentul. Metoda de calculare a fost utilizată în evaluarea statistică a datelor științifice acumulate în cadrul studiului actual.

Metodele statistice, utilizate în această lucrare științifică, se califică ca metodele științifice particulare și au ajutat în evaluarea modificărilor morfo-funcționale, produse de litiaza coraliformă înainte de intervenția chirurgicală, după intervenția chirurgicală, precum și în monitorizarea dinamică, peste 3 și 12 luni după intervenția chirurgicală. Am utilizat metoda t-Student, metoda ANOVA, metoda Kolmogorov-Smirnov, corelația simplă (metoda Spearman) și Data mining: Classification and Regression Trees.

Metodele speciale, utilizate în studiu comparativ, au inclus 3 tipuri de intervenții chirurgicale deschise (nefrolitotomia, pielolitotomia și nefrectomia) și 4 variante de nefrolitotomie (cu și fără oprirea fluxului sanguin, cu utilizarea suturilor etajate sau anatomice), metodele diagnosticului de laborator (probele biologice de rutină ca analiza generală de sânge, analiza generală de urină, determinarea concentrației de uree și creatinină în ser ș.a.), metodele diagnosticului instrumental (ultrasonografia abdominală și renală, scintigrafia renală dinamică, urografia intravenoasă, renografia izotopică). În cadrul lucrării științifice actuale am efectuat un studiu științific complex comparativ retro- și prospectiv: au fost evaluate modificările renale morfo-funcționale în urma diferitor intervenții chirurgicale la externare, peste 3 și 12 luni de supraveghere.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost științific fundamentată selectarea variantei optime de nefrolitotomie deschisă la pacienții cu litiază coraliformă. Studiul științific actual a demonstrat rolul diferitor complicații locale și generale ale litiazei coraliforme în selectarea metodei de tratament chirurgical deschis. De asemenea, a fost precizat rolul unui număr mare de factori proinflamatorii, precum și a dereglărilor echilibrului oxidativ-antioxidant la pacienții cu litiază coraliformă. Tratamentul prin nefrolitotomie a fost mai eficient în reducerea nivelului factorilor inflamatori și antioxidanți în comparație cu alte variante de intervenții chirurgicale deschise. Evaluare dinamică a modificărilor morfofuncționale ale rinichiului operat a contribuit la optimizarea selectării tratamentului chirurgical deschis prin diferite variante de nefrolitotomie la pacienții cu litiază coraliformă. A fost demonstrat faptul că nefrolitotomia fără aplicarea pensei vasculare cu oprirea fluxului sanguin și aplicarea suturilor etajate ameliorează la distanță funcția, puțin afectează morfologie renală, și în același timp sunt asociate cu cel mai mic număr de complicații postoperatorii.

Semnificația teoretică. În cadrul lucrării științifice prezente a fost precizată ponderea diferitor factori clinici și evolutivi, precum și rezultatelor investigațiilor imagistice în selectarea tacticii chirurgicale deschise la pacienții cu litiază coraliformă. Din punct de vedere teoretic a fost propusă o abordare metodologică care permite evaluare dinamică morfo-funcțională a rinichilor operați prin diferite variante de nefrolitotomie.

Valoarea aplicativă a lucrării. Se recomandă utilizarea nefrolitotomiei deschise în caz de inaccesibilitate fizică sau imposibilitate tehnică de implementare a metodelor urologice miniinvazive *vis-a-vis* de alte metode chirurgicale deschise. Din variantele studiate ale nefrolitotomiei (cu / fără clamparea pedicului vascular; cu aplicarea suturilor etajate/ anatomice) se recomandă alegerea variantei fără clampare a pedicului vascular și cu aplicarea suturilor etajate.

Rezultatele științifice principale, înaintate spre susținere:

1. Evaluarea morfologiei și funcției renale, precum și a manifestărilor clinice, paraclinice și imagistice permite alegerea metodei optime de tratament chirurgical deschis al litiazei coraliforme;
2. Există corelație directă între dimensiunile calcului, durata procesului patologic și nivelul citokinelor proinflamatorii la pacienții cu litiază coraliformă;
3. Modificările echilibrului oxidativ-antioxidant corelează cu severitatea procesului inflamator și se micșorează evident după înlăturarea calcului coraliform;
4. Nefrolitotomia fără clamparea pedicului vascular și cu aplicarea suturilor etajate asigură modificări morfologice minime în comparație cu alte metode la distanța de 3 și 12 luni după intervenție chirurgicală întreprinsă în cadrul tratamentului litiazei coraliforme;
5. Lipsa clampării pedicului renal, precum și aplicarea suturilor etajate reprezintă factorii de minimizare a traumatismului chirurgical în cadrul nefrolitotomiei, efectuate pentru tratamentul litiazei coraliforme, ceea ce se confirmă prin deteriorarea minimă a funcției rinichiului operat;
6. Varianta intervenției chirurgicale deschise, selectată pentru tratamentul litiazei coraliforme, influențează caracterul și probabilitatea dezvoltării complicațiilor intraoperatorii și postoperatorii precoce.

Implementarea rezultatelor științifice. Varianta preferabilă ale tratamentului litiazei coraliforme prin nefrolitotomie deschise a fost implementată în procesul didactic și curativ la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, IP USMF „N.Testemițanu” și Clinica de Urologie, Dializă și Transplant renal a IMSP Spitalul Clinic Republican. Au fost înregistrate 6 acte de implementare în practică a rezultatelor.

Aprobarea rezultatelor științifice. Cercetările științifice, efectuate în cadrul tezei de doctorat, au fost prezentate la diferite evenimente științifice naționale, congrese, foruri științifice internaționale și naționale:

- Al IV-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal cu participare internațională (Chișinău, 2006);
- 2nd International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera, Moldova (Chișinău, 2010);
- Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal cu participare internațională (Chișinău, 2011);
- 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera, Moldova (Chisinau, 2012);

- “Experts in Stone Disease”, 1st Conference, ESD 2012 (Dubai, Emiratele Arabe Unite, 2012);
- Al XXIX-lea Congres Național al Societății Romane de Urologie. Romuro (București, România, 2013);
- 31st World Congress of Endourology (New Orleans, USA, 2014).

Rezultatele lucrării au fost discutate și aprobate:

- La ședința Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 2 din 29.12.2014);
- În cadrul ședinței Seminarului științific de profil 321.13. Chirurgie; 321.14. Chirurgie pediatrică; 321.22. Urologie și andrologie; 321.24. Transplantologie a Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (proces verbal nr. 1 din 25.02.2015).

Publicații la tema tezei. Rezultatele cercetărilor științifice care stau la baza tezei au fost publicate în 19 lucrări științifice, în reviste științifice recenzate (3 ca monoautor). Au fost obținute 6 acte de implementare de metode noi în practică, o inovație și un brevet de invenție.

Volumul și structura tezei. Teza conține 140 de pagini, inclusiv: introducere, patru capitole, bibliografie (149 de surse). Materialul tezei este ilustrat cu 9 tabele, 152 de figuri și 4 anexe.

Cuvinte-cheie: litiaza coraliformă, funcția renală, inflamație, echilibrul oxidativ-antioxidant, tratamentul chirurgical deschis, nefrolitotomie, suturi.

CONȚINUTUL LUCRĂRII

1. ACTUALITĂȚI ÎN CONDUITA PACIENȚILOR CU LITIAZĂ CORALIFORMĂ

Studiul literaturii de specialitate a demonstrat că litiaza coraliformă este o problemă medico-socială majoră, care produce cheltuieli importante afectând în special populația în vârstă aptă de muncă. Cu toate că această patologie a fost cunoscută din antichitate, numai pe parcursul ultimelor 2 decenii au fost elaborate ghidurile de conduită a pacienților cu litiază coraliformă, fundamentate de medicină bazată pe dovezi. Referitor la suportul științific al recomandărilor existente în domeniu, este necesar de subliniat că numărul studiilor problemei litiazei coraliforme este în creștere continuă, cu toate că trialuri randomizate prospective, efectuate cu toate rigorile medicinei moderne sunt relativ puține. De asemenea, nu există informații suficiente privind prognosticul pacienților operați la distanță de peste câțiva ani după intervenția chirurgicală. Nu sunt protocoale standardizate pentru evaluarea evoluției postoperatorii după înlăturarea calculului coraliform, ceea ce îngreunează evident analiza datelor existente la momentul actual.

Abordările contemporane ale litiazei coraliforme cuprind nefrolitotomia percutanată, litotriția cu unde de șoc, schemele combinate și operațiile deschise. La momentul actual consensual se recomandă tratamentul chirurgical activ al litiazei coraliforme, nefrolitotomia percutanată fiind metoda de tratament de prima elecție. Indicațiile altor metode sunt mai restrânse, adresată de obicei pacienților „non-standard”. Ameliorarea managementului litiazei coraliforme poate fi realizată prin soluționarea mai multor probleme asociate: precizarea în continuare a factorilor etiologici și patogenetici responsabili pentru dezvoltarea și progresia urolitiazii, determinarea și tratamentul preventiv al factorilor potențiali responsabili pentru recidivarea litiazei, eficientizarea tehnicilor endoscopice și litotriției cu unde de șoc referitor la înlăturarea calculilor mari, elaborarea și implementarea practică a medicamentelor care va facilita distrugerea și eliminarea calculilor, în special după nefroscopia curativă sau litotriție, elaborarea măsurilor de protecție a țesutului renal în caz de proceduri repetate de litotriție. Analiza mai eficientă a informației privind litiaza coraliformă este îngreunată de un număr redus de trialuri prospective controlate, lipsa metodelor standardizate de precizare a particularităților anatomice ale rinichiului, precum și specificului calculului coraliform tratat, lipsa metodelor standardizate de fixare și de apreciere a complicațiilor acute și la distanță a litiazei coraliforme, raportate standardizat pacienților operați și procedurilor chirurgicale implementate. În același timp, este necesar de menționat că nefrolitotomia deschisă reprezintă una din metodele importante în managementul litiazei coraliforme.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Prezentare generală a materialului de studiu

Studiul actual include 150 de pacienți cu litiază coraliformă, care au fost împărțiți în câteva loturi distincte. În acest context este necesar de menționat că toți pacienții citați cu litiază coraliformă au fost operați în clinica Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, secția Urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican între anii 2001 și 2010. După tratamentul chirurgical efectuat nu a fost înregistrat nici un deces sau necesitate de tratament de susținere prin dializă.

În total, în cadrul lucrării actuale, am evaluat 4 loturi distincte de pacienți. Rolul diferitor metode de evaluare diagnostică a fost studiată în baza lotului general din 133 de pacienți. Litiaza coraliformă la acești pacienți a fost rezolvată prin diferite metode chirurgicale deschise: nefrolitotomie (lotul I), pielolitotomie (lotul II) și nefrectomie (lotul III). Lotul pacienților tratați prin nefrolitotomie a inclus 78 de persoane, numărul celor tratați prin pielolitotomie a fost egal cu 35 de persoane. Nefrectomia s-a efectuat la 20 de pacienți cu litiază coraliformă, incluși în studiul științific actual. Ultimele 2 loturi au fost utilizate pentru compararea rezultatelor tratamentului chirurgical prin nefrolitotomie vis-a-vis de intervențiile chirurgicale cu și fără păstrare a rinichiului afectat de litiază coraliformă.

Pentru a studia particularitățile diferitor variante de nefrolitotomie acest lot de pacienți a fost suplimentar împărțit în 4 subloturi în funcție de utilizarea/neutilizarea clampării pedunculului renal în timpul operației, precum și caracterul suturilor aplicate (anatomice/etajate). Astfel, în cercetarea științifică ulterioară au fost utilizate următoarele subloturi: NAF (nefrolitotomie, suturi anatomice, fără pensă vasculară) – 15 persoane, NAV (nefrolitotomie, suturi anatomice, cu pensă vasculară) – 10 pacienți, NEF (nefrolitotomie, suturi etajate, fără pensă vasculară) – 16 pacienți și NEV (nefrolitotomie, suturi etajate, cu pensă vasculară) – 37 de pacienți. Grupele menționate de pacienți au fost comparate în studiul prospectiv al modificărilor renale structurale și funcționale în urma intervenției chirurgicale întreprinse. De asemenea, pacienții din loturile I, II și III au fost evaluați în depistarea factorilor de risc pentru evoluția postoperatorie complicată a litiazei coraliforme.

Ultimul lot (lotul IV) include 17 de pacienți cu litiază coraliformă, la care a fost cercetată activitatea proinflamatorie și starea sistemului oxidativ-antioxidant. Tratamentul chirurgical aplicat a fost nefrolitotomia în 6 cazuri, iar alte variante de rezolvare chirurgicală a litiazei coraliforme au fost aplicate la 11 pacienți.

2.2. Metodele de studiu

Examenul complex al pacienților cu litiază coraliformă a fost efectuat în conformitate cu prevederile Protocolului Clinic Național „Urolitiaza la adult” [14]. Am studiat antecedentele relevante, acuzele pacienților, rezultatele investigațiilor instrumentale și cele de laborator. A fost evaluată eficacitatea tratamentului chirurgical la 133 de pacienți, împărțiți în 3 loturi în funcție de intervenția chirurgicală întreprinsă: nefrolitotomie, pielolitotomie sau nefrectomie. Înainte de intervenția chirurgicală s-a efectuat studiul transversal, care în continuare a fost completat de o evaluare prospectivă a bolnavilor examinați. În rezultat, studiul științific actual al modificărilor postoperatorii, structurii și funcției renale s-a efectuat în 4 etape consecutive: examenul preoperatoriu (a asigurat datele de reper pentru evaluare comparativă în studiul prospectiv ulterior), postoperatoriu (la externare) și la distanță de 3 și 12 luni după intervenția chirurgicală aplicată litiazei coraliforme. În cadrul lucrării științifice actuale în premieră în Moldova a fost evaluată concentrația citochinelor și starea sistemului antioxidant, precum și stresul oxidativ la pacienți cu litiază coraliformă, la un lot din 17 pacienți (lotul IV).

2.3. Prelucrarea matematică și statistică a materialului

Datele pacienților au fost transferate în baza electronică de date, prelucrate în continuare cu ajutorul programei speciale Statistica 7.0. În total au fost utilizați peste 200 de parametri direct determinați la pacienții examinați și peste 100 de parametri derivați. În cadrul tezei am utilizat metodele statistice de bază, metoda corelației simple (metoda Spearman) și analiza Data mining: Classification/ Regression Trees. Diferența între rezultatele parametrilor investigați în diferite eșantioane studiate au fost considerate statistic veridice când valorile „p” au fost sub 0,05.

3. ABORDARE COMPLEXĂ A PROBLEMEI DE LITIAZĂ CORALIFORMĂ

3.1. Manifestările clinico-paraclinice ale litiazei coraliforme

În cadrul acestui subcapitol sunt discutate particularitățile manifestărilor clinice, imagistice și de laborator al litiazei coraliforme. Această analiza se bazează pe datele prelevate din cercetarea pacienților cu litiază coraliformă din lotul I, II și III, în total – 133 de pacienți.

Acuzele pacienților au inclus sindromul algic local, sindromul inflamator local și dereglările micției, sindromul inflamator general și sindrom astenic. De asemenea, la o parte din pacienții studiați au fost înregistrate și unele complicații ale litiazei renale. Sindromul algic local a fost raportat la 72 (54,1%) din pacienți investigați. Majoritatea pacienților (95 (71,4%)) au prezentat acuze la slăbiciune generală și fatigabilitate sporită. Sindromul inflamator general a fost prezent numai în 14 (10,5%) bolnavi, cel local – la 19 (14,3%) bolnavi. Febra la internare a fost raportată numai de 6 (4,5%) pacienți. Ultimul cel mai frecvent s-a prezentat ca dereglările

mictiei asociate cu eliminarea „nisipului” și acutizarea durerilor lombare pe partea afectată de litiază coraliformă. Colica renală a fost determinată la 8 (6%) pacienți. Macrohematurie a fost raportată de 4 (3%) pacienți. Infecția urinară a fost diagnosticată la 11 (8,3%) bolnavi. Printre factorii de risc ai infecțiilor urinare este necesar de menționat că diabetul zaharat a fost diagnosticat la 7 (5,3%) pacienți. Printre complicațiile extrarenale ale litiazei coraliforme a predominat hipertensiunea arterială secundară, depistată la 10 (7,5%) pacienți.

În majoritatea cazurilor nefrolitiază a avut geneza primară (94% din pacienți investigați) și numai în 8 (6%) cazuri a fost dovedită forma secundară a nefrolitiază. Rata litiazei recidivante la fel a atins plafonul de 6% pacienți înrolați în studiul actual. Calculi renoutrali au fost determinați la 2 (1,5%) bolnavi. Compoziția calcului nu a fost determinată în 63 (47,4%) cazuri. Calculi micști au fost determinați la 6 (4,5%) pacienți, concremenții din oxalați – la 33 (24,8%), din fosfați – la 16 (12%) pacienți și din urați – la 15 (11,3%) bolnavi.

Concentrația medie a ureei serice înainte de operație a fost egală cu $6,21 \pm 0,21$ mmol/l. Nivelul mediu al creatininei serice înainte de operație a fost egal cu $96,44 \pm 5,59$ μ mol/l. Marea majoritate a pacienților au avut funcția renală normală – 83 (62,4%) de bolnavi. Însă la 27 (20,3%) de pacienți s-a determinat funcția renală scăzută, dar fără semne de insuficiență renală. Insuficiența renală cronică ușoară, echivalentă cu BCR st. III, a fost determinată la 21 (15,8%) de pacienți. Insuficiența renală cronică mai gravă (BCR st. IV) a fost raportată numai la 2 pacienți. În perioada postoperatorie se observă o tendință certă spre ameliorare a funcției renale. Valorile postoperatorii ale creatininei și ureei au fost semnificativ mai mici în comparație cu cele preoperatorii ($p < 0,001$ în ambele cazuri), ceea ce indică ameliorare esențială a funcției renale (Δ creatininei $\approx -17,62 \pm 1,70$ μ mol/l și Δ ureei $\approx -0,70 \pm 0,15$ mmol/l).

Peste un an după operație am constatat că insuficiența renală cronică a fost caracteristică pentru 30 (22,6%) de pacienți, ceea ce indică tendință spre reducere a funcției renale restante după operație. Funcția tubulară a fost mai des afectată decât cea glomerulară – un fapt, explicabil din punct de vedere a patogenezei litiazei renale. Reducerea funcției tubulare a fost constatată la 93 (69,9%) de pacienți peste un an după operație. Valorile medii ale creatininei peste un an după operație au fost $88,63 \pm 4,17$ μ mol/l, iar ureei – 7,43 mmol/l.

Ecografia renală completată cu urografia intravenoasă a permis diagnosticarea astfel de complicații ale litiazei coraliforme ca hidronefroză (74 (55,6%) de pacienți) și pielonefrită cronică secundară (100 (75,2%) de bolnavi). Lungimea medie a rinichiului afectat a fost egală cu $10,78 \pm 0,08$ cm, lățimea renală medie – cu $5,17 \pm 0,04$ cm, grosimea renală medie – cu $3,97 \pm 0,03$ cm, iar grosimea medie a parenchimului renal – cu $1,37 \pm 0,02$ cm. Volumul mediu total al rinichiului afectat de litiază a fost egal cu $117,66 \pm 2,46$ cm³ și volumul mediu al parenchimului

renal rinichiului afectat a fost egal cu $101,72 \pm 1,46 \text{ cm}^3$. Pe parcurs a celor 12 luni de supraveghere toate dimensiunile renale în medie s-au micșorat, inclusiv grosimea parenchimului renal cu $-0,24 \pm 0,01 \text{ cm}$, volumul renal total – cu $-15,61 \pm 0,60 \text{ cm}^3$ și volumul parenchimului renal – cu $-14,01 \pm 0,55 \text{ cm}^3$.

În continuare am studiat cu ajutorul metodei Data mining: Classification and Regression trees importanța relativă a diferitor indicatori, obținuți prin intermediul diferitor metode imagistice, în alegerea metodei de tratament deschis al litiazei renale coraliforme. Rezultatele studiului statistic sunt prezentate pe Figurile 1 și 2.

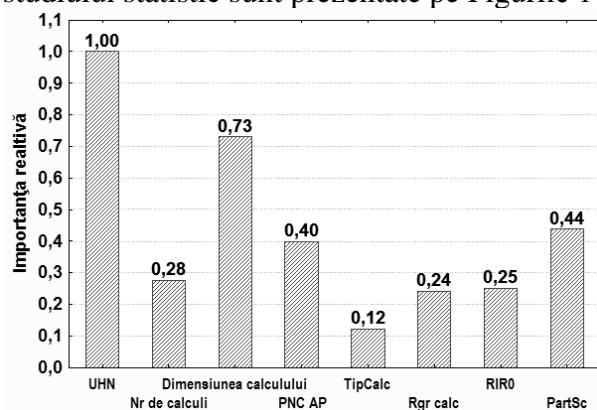


Figura 1. Importanța relativă a rezultatelor investigațiilor imagistice și tipul de operație

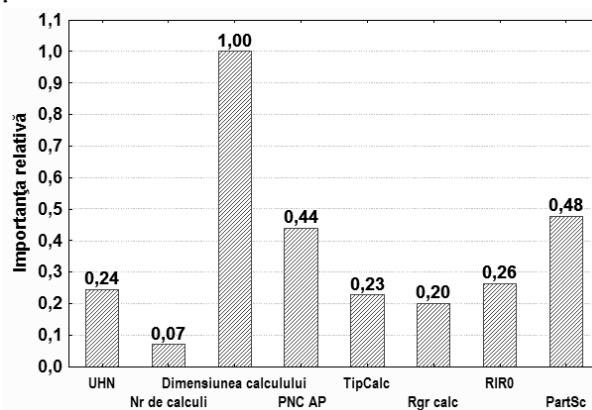


Figura 2. Importanța relativă a rezultatelor investigațiilor imagistice și varianta nefrolitotomiei

Rezultatele investigațiilor imagistice în special orientează urologul privind selectarea metodei de tratament. În caz de hidronefroză, confirmată ultrasonografic sau urografic, mai frecvent se efectuează pielolitomia. Lipsa funcției rinichiului afectat, determinată scintigrafic sau urografic, poate servi drept indicație pentru nefrectomie. Blocul renal, depistat renografic sau scintigrafic, la pacienții cu litiaza coraliformă, de obicei a implicat amplasarea unei părți semnificative ale calculului la nivelul pelonului și acești pacienți mai des au fost supuși pielolitotomiei. Calculi mari cresc riscul hemoragiei în caz de nefrolitotomie fără clamparea vaselor. Prezența pielonefritei cronice și funcției renale scăzute (nefroscleroză) împiedică suturarea conform staturilor anatomice.

3.2. Statusul inflamator la pacienții cu litiază coraliformă

Evaluarea statutului inflamator la pacienții cu litiază renală coraliformă cuprinde determinarea modificărilor imunității celulare, umorale și nespecifice. Acest studiu se bazează pe examinările efectuate pe un lot din 17 pacienți cu litiază coraliformă, descris în subcapitolul 2.1. Ca lot de control au fost utilizate date de la 15 pacienți practic sănătoși, fără litiază renală. Analiza imunității pacienților cu litiază coraliformă a evidențiat prezența unei imunodeficiențe celulare care se caracterizează printr-o micșorare a numărului total de T-limfocite, în special, pe

contul T-limfocitelor active și T-limfocitelor helperi. În același timp, ponderea T-limfocitelor cu proprietăți supresoare crește practic de 1,5 ori. Numărul B-limfocitelor rămâne practic neschimbat (Tabelul 1).

Tabelul 1

Parametrii imunității celulare la bolnavii cu litiază renală complicată

Indice	Lotul de control nr = 15 M±m	Lotul de studiu nr = 17 M±m	p
T total, %	63,8±2,2	44,52±1,5	<0,05
T total, abs	1456,5±57,8	928,12±49,6	<0,05
T active, %	28,1±0,7	19,05±1,4	<0,05
T active, abs	490±18,2	378,34±23,7	<0,05
T morule, %	26,3±4,1	17,40±1,4	>0,05
T morule, abs	394,6±54	351,28±28,5	>0,05
T supresor, %	14,2±1,3	24,96±1,1	<0,01
T supresor, abs	266,5±29	522,11±43,1	<0,01
T helper, %	44,8±2,8	25,42±2,4	<0,05
T helper, abs	506,7±86,3	475,62±37,5	<0,05
B limfocite, %	22,0±3,5	20,64±1,8	>0,05
B limfocite, abs	402,5±112	412,30±50,2	>0,05

Evaluarea nivelului gamma-globulinelor și fracțiilor de imunoglobuline a demonstrat prezența activării policlonale ale imunității umorale cu creșterea în special al concentrației imunoglobulinelor G. Aceste modificări, probabil, sunt condiționate de prezența focarului infecțios cronic la nivelul rinichiului afectat de litiază coraliformă (Tabelul 2).

Tabelul 2

Parametrii imunității umorale la bolnavii cu litiază renală complicată

Indice	Lotul de control nr=15 g/l	Lotul studiat nr = 17 g/l	Valori crescute		Valori reduse		Valori normale	
			Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
IgG	13,54±2,8	19,65±2,1	11	64,7	0	0	6	35,3
IgA	2,15±0,4	3,19±0,5	6	35,3	1	5,9	10	58,8
IgM	1,12±0,2	2,11±0,4	5	29,4	1	5,9	11	64,7

Modificările imunității nespecifice la pacienții cu litiază coraliformă au fost evaluate printr-o analiză complexă a proteinelor serice. Nivelul mediu al proteinei C reactive în litiază coraliformă fără infecție urinară activă a fost egală cu 9,56±4,9 mg/l, iar în caz de acutizare a pielonefritei cronice acest parametru a atins plafonul de 26,45±9,15 mg/l. Am determinat tendință spre creștere a nivelului de β-globuline: 9,9±4,5% în remisiune și 12,6±3,2% în acutizare a pielonefritei secundare. Nivelul α1-globulinelor a fost egal în medie cu 4,2±2,3% în remisiune și cu 6,0±0,9% în acutizare. Nivelul α2-globulinelor a fost egal în medie cu 10,1±3,6%

în remisiune și cu $13,5 \pm 1,7\%$ în acutizare. Astfel, practic pentru toate fracțiile proteice, dar, în special, pentru α 1-globuline și proteina C-reactivă au fost caracteristice valorile sporite în comparație cu cele normale, mai ales în caz de prezența unei infecții urinare asociate.

Suplimentar la indicatorii imunității specifice și nespecifice în cadrul studiului actual am evaluat modificările pre- și postoperatorii ale concentrației citokinelor proinflamatorii: IL-1 β (interleukina 1 β), TNF- α (factorul necrozei tumorale α), IL-6 (interleukina-6) și IL-10 (interleukina-10). Înainte de operație concentrația interleukinei-1 β a fost egală cu $49,03 \pm 8,42$ pg/ml, iar după intervenție chirurgicală – cu $46,65 \pm 5,95$ pg/ml. Inițial, concentrația factorului necrozei tumorale α a fost egală cu $10,13 \pm 1,94$ pg/ml, iar postoperatoriu – cu $12,93 \pm 1,43$ pg/ml. Valorile inițiale ale interleukinei-6 au fost mai ridicate: media a fost egală cu $64,90 \pm 38,11$ pg/ml, micșorând până la $51,49 \pm 7,47$ pg/ml după intervenție chirurgicală. Concentrația medie inițială a interleukinei 10 a fost egală cu $21,31 \pm 1,67$ pg/ml cu o reducere postoperatorie până la $19,40 \pm 0,77$ pg/ml.

Nivelul citokinelor proinflamatorii a fost invers cu vârsta pacienților și a corelat direct cu dimensiunile calcului coraliform, dar, în special, cu prezența sindromului de inflamație generalizată și infecție urinară activă. Nefrolitotomia cu aplicare a suturilor etajate a fost asociată cu o descreștere mai pronunțată a citokinelor proinflamatorii, eventual, datorită reducerii duratei intervenției chirurgicale și minimizării traumatismului actului chirurgical (Tabelul 3).

Tabelul 3

Importanța relativă a diferitor factori *vis-a-vis* de concentrația citokinelor proinflamatorii

Parametrul studiat	Vârsta	Suprafața calcului	Calculi multipli	Urocultura pozitivă	SIRS	Tipul calc. coral.	Tratamentul chirurgical
Interleukina-1 β	0,62	0,22	0,03	0,79	1,00	0,26	-
TNF- α	1,00	0,80	0,09	0,35	0,85	0,41	-
Interleukina-6	0,91	0,78	0,18	0,37	1,00	0,35	-
Interleukina-10	1,00	0,74	0,00	0,12	0,01	0,51	-
Δ Interleukina-1 β	0,94	0,12	0,04	0,62	0,51	0,13	1,00
Δ TNF- α	1,00	0,25	0,11	0,02	0,08	0,04	0,32
Δ Interleukina-6	0,57	0,32	0,59	0,41	0,08	0,21	1,00
Δ Interleukina-10	1,00	0,95	0,38	0,37	0,54	0,37	0,73

3.3. Modificările echilibrului oxidativ-antioxidant la pacienții cu litiază coraliformă

Studiul modificărilor stresului oxidativ și dereglărilor în sistemul antioxidant a demonstrat creșterea concentrației de substanțe cu efect prooxidant înainte de operație asociată cu reducerea activității enzimelor cu proprietăți antioxidante. După intervenția chirurgicală efectuată se observă o tendință certă spre restabilirea raporturilor normale între elementele sistemului antioxidant și concentrația substanțelor cu efect prooxidant. (Tabelul 4).

Tabelul 4

Modificări pre- și postoperatorii în sistemul antioxidant și severitatea stresului oxidativ

Parametrul studiat	Media - 1	Eroarea standard -1	Media - 2	Eroarea standard -2
Dialdehida malonică, $\mu\text{mol/l}$	21,76	2,40	14,48	1,11
Activitatea superoxid-dismutazei, $\mu\text{mol/l}$	745,90	64,09	846,38	27,31
Oxidul nitric, $\mu\text{mol/l}$	80,50	3,55	107,92	3,17
Fructozamina, $\mu\text{mol/l}$	220,81	16,65	163,76	11,92
Activitatea catalazei, $\mu\text{mol/l}$	11,98	2,75	10,24	1,13
Ceruloplasmina, $\mu\text{mol/l}$	422,39	23,63	394,92	18,31
PPOA, $\mu\text{mol/l}$	100,21	6,74	83,96	6,99
Glutation reductaza, nmol/s^*1	472,27	104,21	429,84	34,99
Glutation peroxidaza, $\mu\text{mol/l}$, nmol/s^*1	343,06	57,34	721,65	222,21
Glutation-S-transferaza, nmol/s^*1	99,76	18,96	77,53	14,60
Raportul grupelor SH, $\mu\text{mol/g}$	6,67	0,79	3,24	0,31
S-nitrozotiolii, $\mu\text{mol/l}$	3,61	0,21	3,81	0,16
Prođușii de glicare avansată, mkg/ml	593,32	55,38	405,12	39,32

Evaluarea eventualelor factori cu influență asupra echilibrului oxidativ-antioxidant a evidențiat un rol important al citokinelor proinflamatorii (factorul necrozei tumorale α , interleukina 1β , interleukina 6 și interleukina 10), vârstei pacientului evaluat, precum și dimensiunilor calcului coraliform (Tabelul 5).

Tabelul 5

Importanța relativă a diferitor factori *vis-a-vis* de stresul oxidativ și sistemul antioxidant

Parametrul studiat	Vârsta	IL-1b	TNF α	IL6	IL10	Izopr.	SuprC	PNC	Urocult
Dialdehida malonică	1,00	0,47	0,43	0,91	0,23	0,22	0,09	0,29	0,01
Activitatea superoxid-dismutazei	0,15	1,00	0,60	0,76	0,78	0,36	0,42	0,55	0,10
Oxidul nitric	0,60	1,00	0,90	0,60	0,61	0,40	0,46	0,05	0,23
Fructozamina	0,63	0,97	0,43	0,58	0,60	0,60	0,42	0,03	1,00
Activitatea catalazei	0,91	0,80	0,84	0,41	1,00	0,86	0,41	0,10	0,10
Ceruloplasmina	0,88	0,21	0,44	1,00	0,47	0,30	0,30	0,36	0,14
PPOA	0,19	0,19	0,28	0,81	1,00	0,11	0,49	0,17	0,16
Glutation reductaza	0,36	0,29	0,27	1,00	0,83	0,97	0,31	0,16	0,11
Glutation peroxidaza	0,34	0,34	0,66	0,77	1,00	0,37	0,50	0,01	0,11
Glutation-S-transferaza	1,00	0,33	0,51	0,43	0,35	0,46	0,49	0,51	0,00
Raportul grupelor SH	0,77	0,83	0,92	0,57	0,34	0,59	1,00	0,92	0,31
S-nitrozotiolii	0,48	0,39	0,88	1,00	0,36	0,47	0,55	0,05	0,13
Prođușii de glicare avansată	0,25	0,26	0,30	1,00	0,25	0,23	0,15	0,01	0,23

4. REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL LITIAZEI CORALIFORME

4.1. Particularitățile tratamentului chirurgical al litiazei coraliforme

Înainte de intervenția chirurgicală pacienților cu urolitiază li s-a administrat tratament uroantiseptic cu diferite remedii antibacteriene, în 74 (94,87%) cazuri. Pacienților respectivi li s-a administrat tratament cu fluorochinolone, cefalosporine și peniciline protejate, tetraciclone și diferite uroantiseptice. Tratamentul urolitic a fost încercat la 47 (60,26%) pacienți. Deoarece pacienții respectivi au fost operați în mod planic, necesitatea tratamentului anagezic a fost minoră (numai un caz). În schimb, tratamentul spasmolitic a fost indicat relativ des, în 69 (88,46%) cazuri. Tratamentul fizioterapeutic a fost recomandat la 53 (67,95%) de bolnavi.

La pacienții supuși nefrolitotomiei pentru litiază coraliformă durata totală medie a spitalizării a fost $16,19 \pm 0,54$ zile-pat și durata medie a spitalizării postoperatorii – $12,32 \pm 0,48$ zile-pat. Analiza statistică prin metoda ANOVA nu a depistat diferențe statistic veridice între diferite variante de nefrolitotomie privind durata medie a spitalizării ($16,1 \pm 1,64$ zile-pat (NAV) vs $16,11 \pm 1,78$ zile-pat (NEV) vs $16,27 \pm 1,06$ zile-pat (NAF) vs $16,38 \pm 1,43$ zile-pat (NEF) ($p > 0,05$)), precum și a perioadei postoperatorii ($12,5 \pm 1,45$ zile-pat (NAV) vs $12,32 \pm 0,69$ zile-pat (NEV) vs $11,80 \pm 0,79$ zile-pat (NAF) vs $12,69 \pm 1,33$ zile-pat (NEF) ($p > 0,05$)). Factorii cu influență asupra duratei de spitalizare sunt prezentate în Figura 3. Durata media a nefrolitotomiei a fost egală cu $66,23 \pm 1,59$ min, cu mediana egală cu 60 de minute și variații între 40 și 120 de minute. Analiza statistică a determinat o tendință spre micșorare a duratei de intervenție chirurgicală în caz de utilizare a suturilor etajate: $74,5 \pm 6,39$ de minute (NAV, 10 pacienți) vs $70 \pm 4,34$ de minute (NAF, 15 pacienți) vs $64,05 \pm 1,96$ de minute (NEV, 37 de pacienți) vs $62,4 \pm 2,14$ de minute (NEF, 16 pacienți) ($p \approx 0,19$). Factorii cu influență asupra duratei timpului de operație sunt prezentate pe Figura 4.

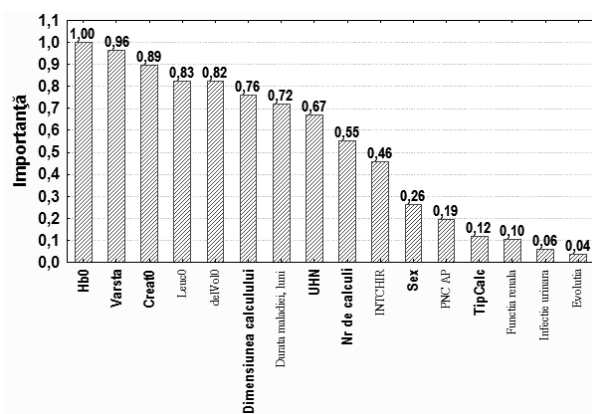


Figura 3. Factorii de influență asupra duratei totale de spitalizare

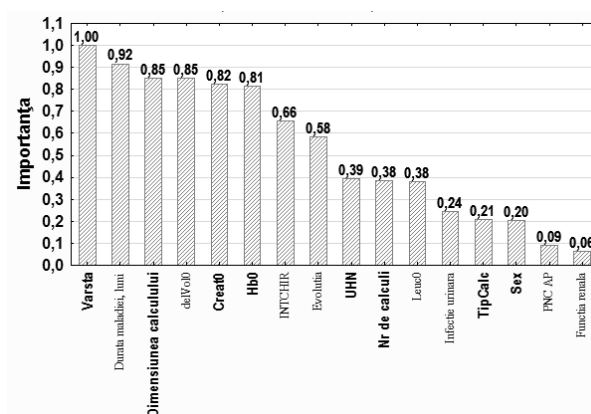


Figura 4. Factorii de influență asupra duratei de operație

Volumul hemoragiei intraoperatorii a fost în medie egal cu $81,99 \pm 11,67$ ml, cu mediana egală cu 30 ml și variații de la 10 până la 400 ml. Volumul hemoragiei intraoperatorii a fost influențat în mare parte de dimensiunile calcului coraliform (importanța $\approx 1,00$) și volumul parenchimului renal (importanța $\approx 0,93$). Influența acestor factori se explică prin necesitatea majorării volumului de operație (în caz de calcul masiv), precum și prin gradul de păstrare a irigației renale sanguine.

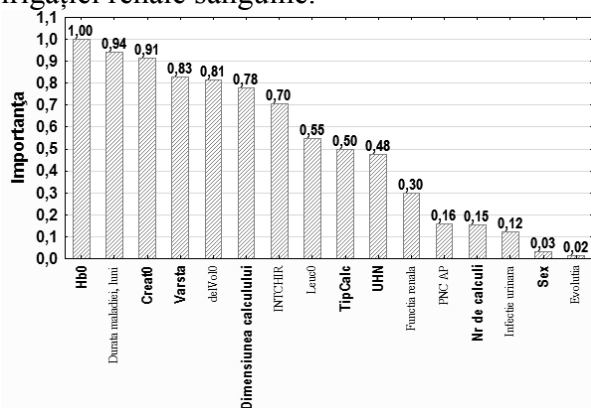


Figura 5. Factorii de influență asupra riscului de dezvoltare a hemoragiei postoperatorii

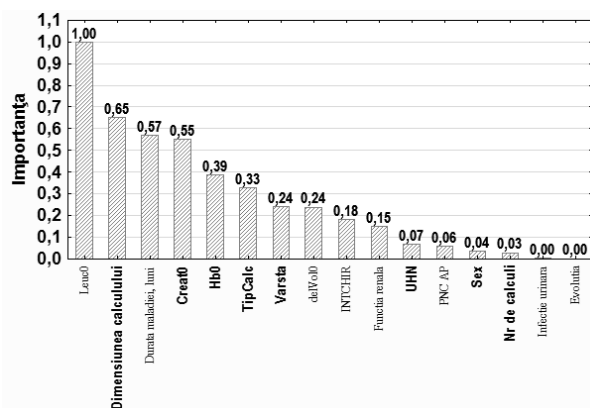


Figura 6. Factorii de influență asupra cicatrizării primare/ secundare ale plăgii postoperatorii

Hemoragie postoperatorie a fost diagnosticată la 4 din 78 (5,13%) din pacienți operați prin nefrolitotomie. Nivelul redus al hemoglobinei (importanța $\approx 1,00$) și durata mai mare cunoscută a maladii (importanța $\approx 0,94$) au fost factorii cei mai nefavorabili în prognozarea dezvoltării hemoragiei postoperatorii. Alți factori cu imbold important cuprind ceconcentrația sporită a creatininei plasmatic (importanța $\approx 0,91$), vârsta înaintată a persoanei operate (importanța $\approx 0,83$), volumul redus al parenchimului renal restant (importanța $\approx 0,81$), dimensiunile calcului coraliform, varianta implementată de nefrolitotomie (importanța $\approx 0,78$) și prezența sindromului inflamator generalizat apreciat ca leucocitoză (importanța $\approx 0,70$) (Figura 5). Prezența sindromului inflamator general și local manifestat înainte de intervenție chirurgicală a avut un rol sporit în cicatrizare *per secundum* în perioadă postoperatorie (importanța $\approx 1,00$) (Figura 6). Dimensiunile calcului, care au solicitat mărirea volumului de operației și, secundar, al traumatismului postchirurgical la fel au contribuit la creșterea riscului de infectare consecutivă a plăgii și cicatrizării *per secundum* (importanța $\approx 0,65$).

Pe Figura 7 sunt prezentați factorii de risc relativ sporit al dezvoltării diferitor complicații postoperatorii (ex. supurația plăgii postoperatorii, hemoragie postoperatorie ș.a.). În total, complicațiile postoperatorii au fost înregistrate la 8 din 78 (10,25%) de pacienți supuși nefrolitotomiei în cadrul studiului dat. La momentul externării modificare relativă a concentrației creatininei serice (Figura 8) au fost influențate în primul rând de concentrație inițială a creatininei (importanța $\approx 0,87$), vârsta pacientului (importanța $\approx 1,00$) și funcția renală păstrată la

examenul scintigrafic (importanța $\approx 0,86$). Influența tipului de intervenție chirurgicală este relativ înaltă (importanța $\approx 0,82$). Alți factori importanți cuprind nivelul leucocitozei, care reflectă gradul de inflamație generală (importanța $\approx 0,80$). Durata cunoscută a maladii (importanța $\approx 0,72$), volumul parenchimului renal funcțional (importanța $\approx 0,66$).

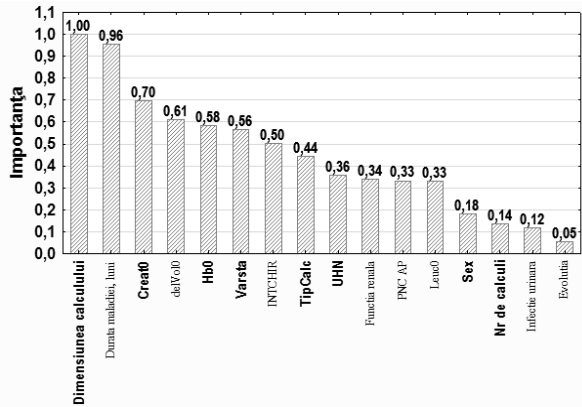


Figura 7. Factorii de influență asupra riscului dezvoltării complicațiilor postoperatorii

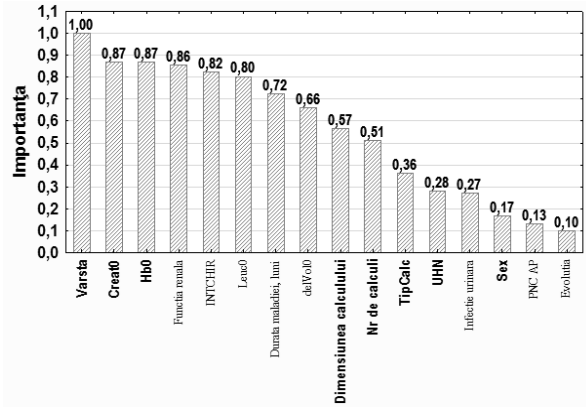


Figura 8. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale concentrației de creatinină serică la externare

Modificările relative (%) ale filtrației glomerulare peste 3 luni după intervenție chirurgicală au fost în primul rând influențate de nivelul filtrației glomerulare inițiale (importanța $\approx 1,00$) (Figura 9). Volumul parenchimului renal (importanța $\approx 0,79$), leucocitoză (importanța $\approx 0,62$), dimensiunile calculului (importanța $\approx 0,56$), infecția urinară (importanța $\approx 0,51$) și vârsta (importanța $\approx 0,54$) au demonstrat o contribuție mai mică la modificările procentuale ale filtrației glomerulare peste 3 luni după operație. Modificările relative ale filtrației glomerulare la distanță de 12 luni după operație au fost influențate de funcția renală păstrată (importanța $\approx 1,00$), determinate scintigrafic, nivelul filtrației glomerulare inițiale (importanța $\approx 0,45$) și volumul inițial al parenchimului renal (importanța $\approx 0,43$). Contribuția tipului de intervenție chirurgicală a fost relativ mai mică (importanța $\approx 0,24$) (Figura 10).

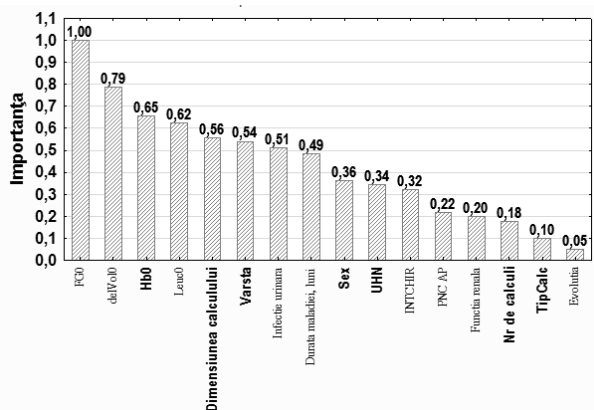


Figura 9. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale filtrației glomerulare peste 3 luni după operație

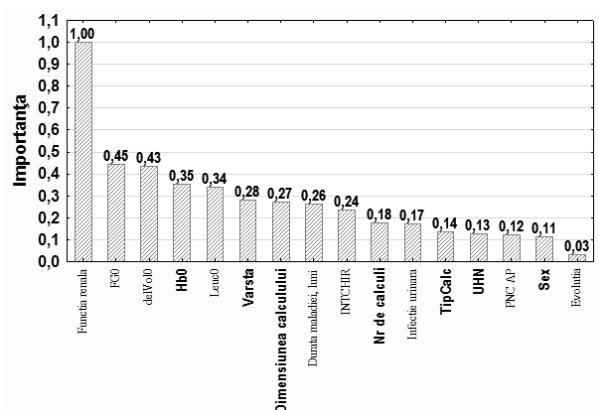


Figura 10. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale filtrației glomerulare peste 12 luni după operație

Volumul inițial al parenchimului renal (importanța $\approx 1,00$), tipul de intervenție chirurgicală (importanța $\approx 0,86$) și durata cunoscută a maladiei (importanța $\approx 0,83$) au fost factori predictivi principali în prognozarea modificărilor absolute ale volumului parenchimului renal peste 12 luni după nefrolitotomie. Pe prim plan ca importanța a fost varianta nefrolitotomiei referitor la modificare relativă a volumului parenchimului renal peste 12 luni după intervenție chirurgicală (importanța $\approx 1,00$). De asemenea, a fost important și volumul inițial al parenchimului renal (importanța $\approx 0,69$).

4.2. Modificările parametrilor probelor funcționale renale în cadrul tratamentului chirurgical al litiazei coraliforme

Efectul intervenției chirurgicale efectuate asupra funcției renale în perioada postoperatorie este una din principalele probleme studiate în cadrul lucrării științifice actuale. În studiul comparativ proseptiv au participat pacienții după nefrolitotomie (NAV – 10 bolnavi, NEV – 37 de bolnavi, NAF – 15 bolnavi, NEF – 16 bolnavi) (lotul 1), după pielolitotomie (PLT – 35 de bolnavi) (lotul 2) și după nefrectomie (NE – 20 de bolnavi) (lotul 3). Înainte de intervenție chirurgicală efectuată grupele selectate pentru studiu au fost omogene din punct de vedere concentrației de creatinină serică ($99,3 \pm 12,9 \mu\text{mol/l}$ (NAV) vs $78,8 \pm 3,43 \mu\text{mol/l}$ (NEV) vs $100,3 \pm 10,8 \mu\text{mol/l}$ (NAF) vs $84,1 \pm 3,5 \mu\text{mol/l}$ (NEF) vs $106,0 \pm 14,2 \mu\text{mol/l}$ (PLT) vs $105,9 \pm 12,6 \mu\text{mol/l}$ (NE)) ($p \approx 0,25$), concentrație de uree în sânge ($7,54 \pm 0,88 \text{ mmol/l}$ (NAV) vs $5,46 \pm 0,29 \text{ mmol/l}$ (NEV) vs $6,45 \pm 0,74 \text{ mmol/l}$ (NAF) vs $6,48 \pm 0,30 \text{ mmol/l}$ (NEF) vs $6,14 \pm 0,46 \text{ mmol/l}$ (PLT) vs $6,56 \pm 0,64 \text{ mmol/l}$ (NE)) ($p \approx 0,19$), ratei de filtrație glomerulară ($77,6 \pm 9,8 \text{ ml/min}$ (NAV) vs $91,1 \pm 4,1 \text{ ml/min}$ (NEV) vs $76,7 \pm 7,8 \text{ ml/min}$ (NAF) vs $82,7 \pm 5,0 \text{ ml/min}$ (NEF) vs $80,2 \pm 4,6 \text{ ml/min}$ (PLT) vs $71,0 \pm 5,1 \text{ ml/min}$ (NE)) ($p \approx 0,11$) și reabsorbție tubulară ($95,4 \pm 1,03\%$ (NAV) vs $97,2 \pm 0,36\%$ (NEV) vs $96,2 \pm 0,83\%$ (NAF) vs $96,6 \pm 0,46\%$ (NEF) vs $96,0 \pm 0,54\%$ (PLT) vs $95,3 \pm 0,60\%$ (NE)) ($p \approx 0,17$).

La momentul externării, însă, deja au fost diferențe statistic veridice între grupe de pacienți investigați. Spre exemplu, nivelul mediu al creatininei serice a fost statistic mai mic în grupele NEF și NEV în comparație cu alte grupe de pacienți operați ($90,6 \pm 11,0 \mu\text{mol/l}$ (NAV) vs $61,8 \pm 2,9 \mu\text{mol/l}$ (NEV) vs $77,5 \pm 7,9 \mu\text{mol/l}$ (NAF) vs $64,8 \pm 3,5 \mu\text{mol/l}$ (NEF) vs $85,9 \pm 9,9 \mu\text{mol/l}$ (PLT) vs $92,1 \pm 9,6 \mu\text{mol/l}$ (NE)) ($p \approx 0,02$). Situația similară am observat și în evaluarea nivelului ureei la externare. Am determinat la momentul externării nivelul mediu mai redus al ureei la pacienții din grupele NEF, NEV și PLT: $6,86 \pm 0,63 \text{ mmol/l}$ (NAV) vs $4,37 \pm 0,26 \text{ mmol/l}$ (NEV) vs $5,17 \pm 0,52 \text{ mmol/l}$ (NAF) vs $5,28 \pm 0,39 \text{ mmol/l}$ (NEF) vs $5,12 \pm 0,4 \text{ mmol/l}$ (PLT) vs $7,99 \pm 0,52 \text{ mmol/l}$ (NE)) ($p \approx 0,001$).

Peste 3 luni după intervenția chirurgicală de corecție am observat următoarele valori ale creatininei plasmatice: $102,2 \pm 12,73 \mu\text{mol/l}$ (NAV) vs $65,2 \pm 3,17 \mu\text{mol/l}$ (NEV) vs $86,9 \pm 9,92 \mu\text{mol/l}$ (NAF) vs $67,9 \pm 5,12 \mu\text{mol/l}$ (NEF) vs $92,7 \pm 10,12 \mu\text{mol/l}$ (PLT) vs $104,3 \pm 10,04 \mu\text{mol/l}$ (NE) ($p \approx 0,003$). Se observă valorile semnificativ mai mari ale creatininei în grupele NAV și NE, valorile medii mărite în grupele NAF și PLT și concentrație semnificativ mai mică în grupele NEF și NEV. Am determinat diferența statistic veridică între valorile ureei serice în grupele comparate la distanță de 3 luni după intervenție chirurgicală efectuată. A fost confirmată concentrație relativ redusă a ureei serice la pacienții din grupele NAF, NEF, PLT și în special în subplotul NEV. Valorile ureei serice în această perioadă de timp au fost relativ mărite la pacienții din grupa NAV și maxime – în subplotul PLT: $7,80 \pm 0,69 \text{ mmol/l}$ (NAV) vs $5,21 \pm 0,35 \text{ mmol/l}$ (NEV) vs $6,24 \pm 0,69 \text{ mmol/l}$ (NAF) vs $5,34 \pm 0,52 \text{ mmol/l}$ (NEF) vs $6,11 \pm 0,45 \text{ mmol/l}$ (PLT) vs $9,96 \pm 0,70 \text{ mmol/l}$ (NE) ($p \approx 0,001$).

Tendința înregistrată la distanță de 3 luni după operație s-a continuat și la următoare etapă, când pacienții au fost evaluați peste 12 luni după intervenție chirurgicală efectuată. Nivelul creatininei serice peste 12 luni după operație în funcție $115,5 \pm 15,96 \mu\text{mol/l}$ (NAV) vs $67,6 \pm 3,57 \mu\text{mol/l}$ (NEV) vs $96,2 \pm 12,39 \mu\text{mol/l}$ (NAF) vs $69,4 \pm 7,05 \mu\text{mol/l}$ (NEF) vs $94,0 \pm 10,56 \mu\text{mol/l}$ (PLT) vs $114,4 \pm 10,52 \mu\text{mol/l}$ (NE) ($p \approx 0,001$). Spre deosebire de situație observată la distanță de 3 luni după tratament chirurgical, această creștere a fost minimă în grupele operate cu utilizarea suturilor etajate și după pielolitomie. Modificările maxime am observat la pacienții din subplotul NAV și după nefrectomie.

Peste 3 luni am observat o tendință spre apariție a diferenței statistic veridice între loturile studiate ($p \approx 0,08$) vis-a-vis de rata filtrației glomerulare: $83,3 \pm 13,0 \text{ ml/min}$ (NAV) vs $95,9 \pm 4,8 \text{ ml/min}$ (NEV) vs $78,3 \pm 8,8 \text{ ml/min}$ (NAF) vs $83,5 \pm 4,9 \text{ ml/min}$ (NEF) vs $83,8 \pm 4,7 \text{ ml/min}$ (PLT) vs $72,5 \pm 5,3 \text{ ml/min}$ (NE). Astfel, a fost determinată rata relativ scăzută a filtrației glomerulare la pacienții care au suportat nefrectomie. Spre deosebire de valorile filtrației glomerulare, valorile reabsorbției tubulare la distanță de 3 luni după intervenție chirurgicală au fost statistic diferite în comparația diferitor loturi de pacienți: $94,5 \pm 0,97\%$ (NAV) vs $96,9 \pm 0,35\%$ (NEV) vs $95,8 \pm 0,82\%$ (NAF) vs $96,3 \pm 0,51\%$ (NEF) vs $95,9 \pm 0,51\%$ (PLT) vs $94,7 \pm 0,69\%$ (NE) ($p \approx 0,05$). Păstrarea cea mai bună a funcției tubulare a fost caracteristică pentru subploturi NEV și NEF, iar afectarea ei maximă – la bolnavii din subploturi NAV și NE.

Analiza statistică efectuată demonstrează că peste un an după operație se constată valorile net mai reduse ale filtrației glomerulare la pacienții din grupele NE și NAV: $69,5 \pm 9,48 \text{ ml/min}$ (NAV) vs $93,5 \pm 4,76 \text{ ml/min}$ (NEV) vs $69,3 \pm 8,8 \text{ ml/min}$ (NAF) vs $83,8 \pm 6,4 \text{ ml/min}$ (NEF) vs $84,5 \pm 5,59 \text{ ml/min}$ (PLT) vs $63,5 \pm 4,81 \text{ ml/min}$ (NE) ($p \approx 0,005$). Diferența în valorile reabsorbției

tubulare peste 12 luni după operației au fost cea mai consistentă în comparație cu alți indicatori analizați. Statistica de bază a demonstrat următoarele valori medii pe grupe: 94,1±0,96% (NAV) vs 97,2±0,34% (NEV) vs 95,3±0,83% (NAF) vs 96,6±0,52% (NEF) vs 96,2±0,51% (PLT) vs 94,2±0,68% (NE)(p≈0,01). Ca și în altă perioadă analizată, 3 luni, păstrarea cea mai bună a funcției tubulare a fost caracteristică pentru subloturi NEV și NEF, iar afectarea ei maximă – la bolnavii din subloturi NAV și NE.

Analiza Spearman a evidențiat un număr mare de corelații directe și inverse între parametrii studiați. Spre exemplu, modificările relative (în %) ale nivelului de creatinină serică peste 12 luni după operație au corelat cu valorile absolute ale creatininei după operație ($r \approx 0,41$; $p < 0,01$), modificările absolute și relative ale creatininei după operație (la externare) ($r \approx 0,79$; $p < 0,01$ și $r \approx 0,87$; $p < 0,001$), nivelul creatininei ($r \approx 0,39$; $p < 0,05$) și modificările lui absolute și relative la distanță de 3 luni după operație ($r \approx 0,74$; $p < 0,01$ și $r \approx 0,75$; $p < 0,001$). Modificările relative ale ratei de filtrație glomerulară au demonstrat prezența corelațiilor inverse cu aceleași indicatori: cu nivelul creatininei plasmatice la momentul externării ($r \approx -0,22$; $p < 0,05$), modificările lui relative ($r \approx -0,43$; $p < 0,01$), nivelul absolut ($r \approx -0,38$; $p < 0,05$) și modificările relative ale concentrației creatininei ($r \approx -0,59$; $p < 0,01$) peste 3 luni după operație. Modificările reabsorbției renale au demonstrat corelații inverse mai puternice cu modificări relative ale concentrației ureei ($r \approx -0,17$; $p < 0,05$) decât creatininei ($r \approx -0,24$; $p < 0,05$) la externare.

4.3. Schimbările anatomiei ecografice renale postoperatorii la pacienții cu litiază coraliformă

Pentru a studia efectul intervenției chirurgicale efectuate asupra modificărilor morfologiei renale în perioada postoperatorie am examinat în studiul prospectiv pacienții după nefrolitotomie (NAV – 10 bolnavi, NEV – 37 de bolnavi, NAF – 15 bolnavi, NEF – 16 bolnavi) (lotul 1) și după pielolitotomie (PLT – 35 de bolnavi) (lotul 2). Pacienții după nefrectomie (NE – 20 de bolnavi) (lotul 3) nu au participat în acest substudiu din considerente evidente. Pentru evaluarea modificărilor morfologiei renale am utilizat 4 indicatori direcți (lungimea, lățimea și grosimea rinichiului afectat de litiază coraliformă, precum și grosimea parenchimului renal) și 2 indicatori derivați (volumul renal total și volumul parenchimului renal). Parametrii ecografici au fost determinați înainte de operație și la distanță de 3 și 12 luni. Analiza statistica ANOVA efectuată înainte de intervenție chirurgicală efectuată a demonstrat că grupele comparate au fost inițial omogene conform celor 6 indicatori studiați. Lungimea medie a rinichiului afectat de litiază coraliformă a fost inițial egală cu 10,29±0,22 cm (NAV) vs 10,74±0,13 cm (NEV) vs 10,83±0,30 cm (NAF) vs 10,79±0,27 cm (NEF) vs 10,96±0,17 cm (PLT) ($p \approx 0,55$). Lățimea medie renală a fost la internare egală cu 5,02±0,14 cm (NAV) vs 5,18±0,06 cm (NEV) vs 5,18±0,11 cm (NAF)

vs $5,20 \pm 0,11$ cm (NEF) vs $5,20 \pm 0,08$ cm (PLT) ($p \approx 0,88$). Grosimea medie renală a fost inițial egală cu $3,85 \pm 0,08$ cm (NAV) vs $3,97 \pm 0,04$ cm (NEV) vs $3,97 \pm 0,08$ cm (NAF) vs $3,92 \pm 0,07$ cm (NEF) vs $4,04 \pm 0,06$ cm (PLT) ($p \approx 0,54$). Grosimea medie a parenchimului renal la începutul studiului a fost egală cu $1,43 \pm 0,08$ cm (NAV) vs $1,42 \pm 0,03$ cm (NEV) vs $1,32 \pm 0,06$ cm (NAF) vs $1,39 \pm 0,05$ cm (NEF) vs $1,32 \pm 0,04$ cm (PLT) ($p \approx 0,33$). Volumul mediu renal total la începutul studiului a fost egal cu $105,10 \pm 6,71$ cm³ (NAV) vs $116,50 \pm 3,51$ cm³ (NEV) vs $118,96 \pm 8,43$ cm³ (NAF) vs $117,32 \pm 7,86$ cm³ (NEF) vs $122,59 \pm 4,94$ cm³ (PLT) ($p \approx 0,44$) (Figura 11). Volumul mediu al parenchimului renal inițial a fost egal cu $94,73 \pm 5,21$ cm³ (NAV) vs $103,77 \pm 2,34$ cm³ (NEV) vs $100,19 \pm 4,24$ cm³ (NAF) vs $102,06 \pm 4,00$ cm³ (NEF) vs $99,98 \pm 4,08$ cm³ (PLT) ($p \approx 0,73$) (Figura 12).

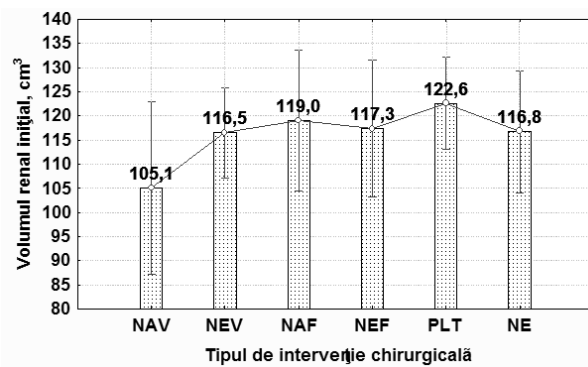


Figura 11. Volumul renal total înainte de operație

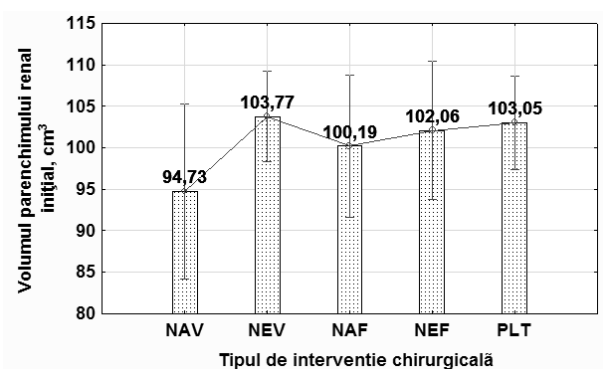


Figura 12. Volumul parenchimului renal înainte de operație

Am determinat și o reducere semnificativă a volumului renal total, în special în grupa NAV: $-15,21 \pm 2,00$ cm³ (NAV) vs $-8,89 \pm 0,48$ cm³ (NEV) vs $-11,68 \pm 1,25$ cm³ (NAF) vs $-5,56 \pm 0,32$ cm³ (NEF) vs $-5,95 \pm 0,34$ cm³ (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 13). La distanță de 3 luni după efectuare a nefrolitotomiei sau pielolitotomiei am determinat o reducere statistic semnificativă a volumului parenchimului renal mediu, cel mai pronunțat în grupele NAV și NAF, micșorare moderată în grupa NEV și minoră – în grupele NEF și PLT: $-13,53 \pm 1,68$ cm³ (NAV) vs $-8,19 \pm 0,36$ cm³ (NEV) vs $-10,11 \pm 0,83$ cm³ (NAF) vs $-4,91 \pm 0,63$ cm³ (NEF) vs $-4,45 \pm 0,30$ cm³ (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 14).

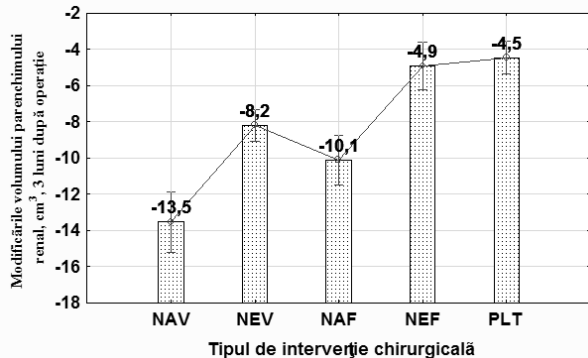


Figura 13. Modificările relative ale volumului parenchimului renal peste 3 luni după operație

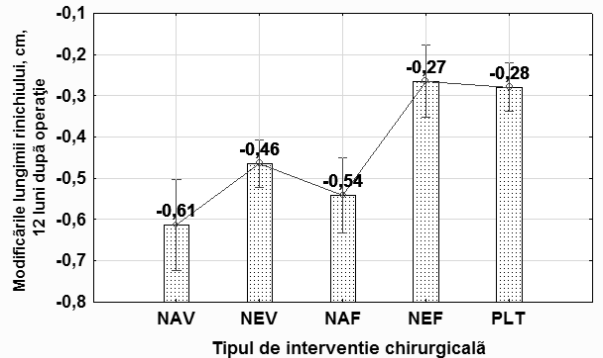


Figura 14. Modificările lungimii renale peste 12 luni după operație

La distanță de un an după efectuare a nefrolitotomiei sau pielolitotomiei am determinat o reducere statistic semnificativă a volumului parenchimului renal mediu, cel mai pronunțat în grupele NAV și NAF, micșorare moderată în grupa NEV și minoră – în grupele NEF și PLT: $-24,52 \pm 1,73 \text{ cm}^3$ (NAV) vs $-15,71 \pm 0,50 \text{ cm}^3$ (NEV) vs $-18,07 \pm 1,20 \text{ cm}^3$ (NAF) vs $-10,81 \pm 0,91 \text{ cm}^3$ (NEF) vs $-8,95 \pm 0,39 \text{ cm}^3$ (PLT) ($p < 0,001$). Aceste rezultate sunt și mai evidente dacă se analizează modificarea relativă a volumului parenchimului renal peste un an după operație în comparație cu valorile inițiale ale indicatorului studiat: $-35,51 \pm 2,41\%$ (NAV) vs $-18,17 \pm 0,66\%$ (NEV) vs $-22,63 \pm 1,79\%$ (NAF) vs $-11,77 \pm 0,76\%$ (NEF) vs $-9,90 \pm 0,53\%$ (PLT).

Modificările volumului renal total, precum modificările volumului parenchimului renal timp de 3 luni au corelat cu modificările reabsorbției tubulare în aceeași perioadă ($r \approx 0,22$ și $r \approx 0,23$; $p < 0,05$). Volumul renal total și volumul parenchimului renal peste 3 luni după operație au corelat cu rata filtrației glomerulare ($r \approx 0,24$; $p < 0,05$ și $r \approx 0,40$; $p < 0,01$ respectiv), modificările filtrației glomerulare în această perioadă ($r \approx 0,23$; $p < 0,05$ și $r \approx 0,28$; $p < 0,05$ respectiv) și reabsorbția tubulară ($r \approx 0,22$; $p < 0,05$ și $r \approx 0,34$; $p < 0,05$ respectiv). Modificările volumului renal total timp de un an au corelat cu următorii indicatori ai funcției renale, determinați în aceeași perioadă: modificările absolute ale creatininei ($r \approx -0,32$; $p < 0,05$), schimbările filtrației glomerulare ($r \approx 0,26$; $p < 0,05$), reducerea reabsorbției tubulare ($r \approx 0,30$; $p < 0,05$). Modificările absolute ale volumului parenchimului renal au demonstrat următoarele corelații: modificările concentrației creatininei ($r \approx -0,36$; $p < 0,05$), filtrației glomerulare ($r \approx 0,31$; $p < 0,05$), reabsorbției tubulare ($r \approx 0,33$; $p < 0,05$). Modificările relative ale ultimului parametru au demonstrat corelații și mai puternice cu modificările creatininei ($r \approx -0,39$; $p < 0,05$), filtrației glomerulare ($r \approx 0,36$; $p < 0,05$) (Figura 15) și reabsorbției tubulare ($r \approx 0,38$; $p < 0,05$) (Figura 16).

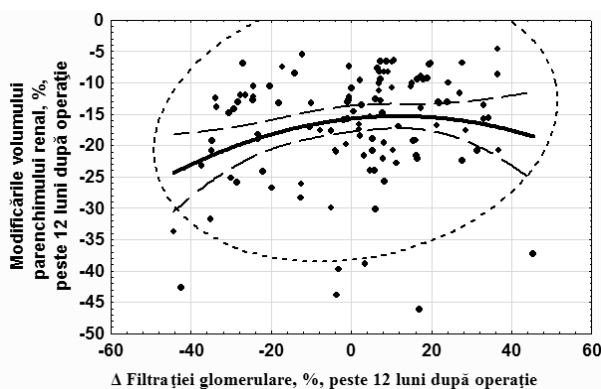


Figura 15. Corelația între modificările relative ale volumului parenchimului renal și filtrației glomerulare, %, peste 12 luni după operație

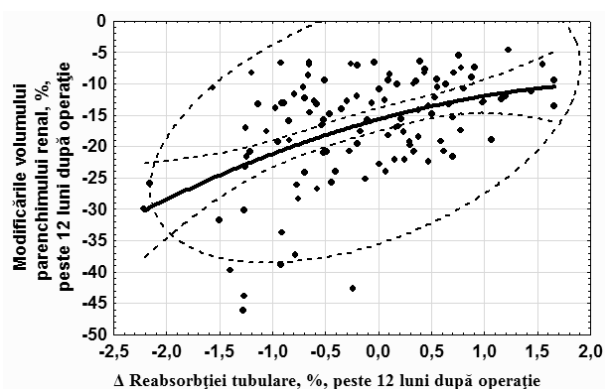


Figura 16. Corelația între modificările relative ale volumului parenchimului renal și reabsorbției tubulare peste 12 luni după operație

În continuare am analizat modificările dinamice ale anumitor modificări renale morfologice în funcție de intervenție chirurgicală efectuată. La pacienții după pielolitotomie am

determinat o tendință spre reducere a grosimii parenchimului renal: de la $1,32\pm 0,04$ cm până la $1,31\pm 0,05$ cm peste 3 luni ($p>0,05$) și până la $1,28\pm 0,04$ cm peste un an ($p<0,01$). Ca reflectare a micșorării tuturor dimensiunilor renale pe parcursul studiului actual volumul renal total al rinichiului afectat s-a micșorat de la $122,59\pm 4,94$ cm³ (inițial) până la $116,64\pm 4,78$ cm³ ($p<0,001$) peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $111,83\pm 4,66$ cm³ ($p<0,001$ pentru ambele comparații). Cele mai evidente au fost modificările volumului parenchimalului renal: de la $103,05\pm 3,32$ cm³ până la $98,60\pm 3,34$ cm³ ($p<0,001$) peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $94,11\pm 3,19$ cm³ ($p<0,001$ pentru ambele comparații) (Figura 17.). În sublotul NAV, pe parcursul studiului actual volumul renal total al rinichiului afectat s-a micșorat de la $105,10\pm 6,71$ cm³ (inițial) până la $89,89\pm 5,04$ cm³ peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $78,44\pm 5,30$ cm³ ($p<0,01$ pentru ambele comparații). Încă mai evidente au fost modificările volumului parenchimului renal: de la $94,73\pm 5,21$ cm³ (inițial) până la $81,20\pm 3,93$ cm³ ($p<0,001$) peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $70,21\pm 4,29$ cm³ ($p<0,001$ pentru ambele comparații) (Figura 18).

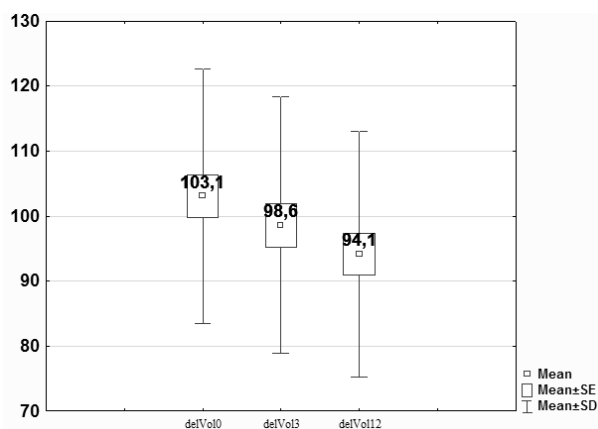


Figura 17. Modificările dinamice ale volumului parenchimului renal, cm³, după pielolitomie

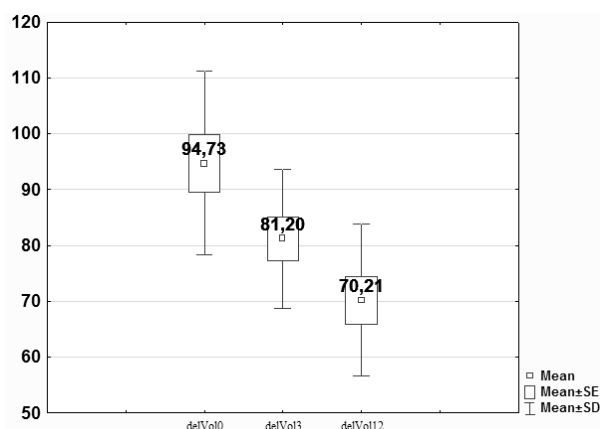


Figura 18. Modificările dinamice ale volumului parenchimului renal, cm³, după nefrolitomie (NAV)

În grupa NEF volumul renal total al rinichiului afectat s-a micșorat de la $113,32\pm 7,86$ cm³ (inițial) până la $111,76\pm 7,73$ cm³ peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $105,61\pm 7,53$ cm³ ($p<0,01$ pentru ambele comparații). Mai semnificative au fost modificările volumului parenchimului renal: de la $102,06\pm 4,01$ cm³ (inițial) până la $97,15\pm 3,76$ cm³ ($p<0,001$) peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $91,25\pm 3,41$ cm³ ($p<0,001$ pentru ambele comparații).

În lotul NEV, pe parcursul perioadei de supraveghere volumul renal total al rinichiului afectat s-a redus de la $116,50\pm 3,51$ cm³ (inițial) până la $107,61\pm 3,47$ cm³ peste 3 luni după operație și până la $99,54\pm 3,45$ cm³ peste un an după operație ($p<0,001$ pentru ambele comparații)

(Figura 19). Am înregistrat următoare evoluție a volumului parenchimului renal: de la $103,77 \pm 2,34 \text{ cm}^3$ (inițial) până la $95,57 \pm 2,25 \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$) peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $88,06 \pm 2,23 \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$ pentru ambele comparații) (Figura 19).

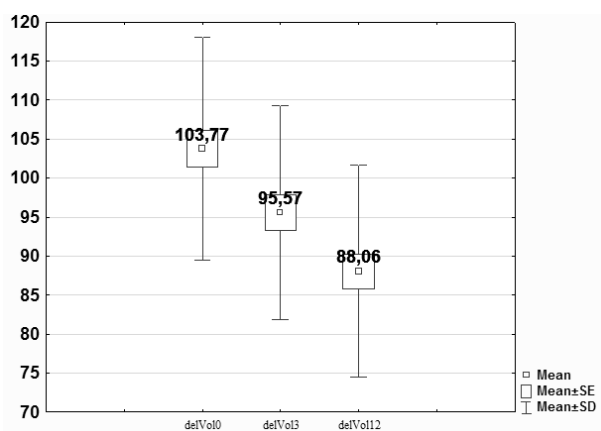


Figura 19. Modificările dinamice ale volumului parenchimului renal, cm^3 , după nefrolitotomie (NEV)

În subplotul NAF am depistat modificările secundare ale volumului parenchimului renal: de la $100,19 \pm 4,24 \text{ cm}^3$ (inițial) până la $90,08 \pm 4,07 \text{ cm}^3$ peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $82,12 \pm 3,80 \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$ pentru ambele comparații) (Figura 20).

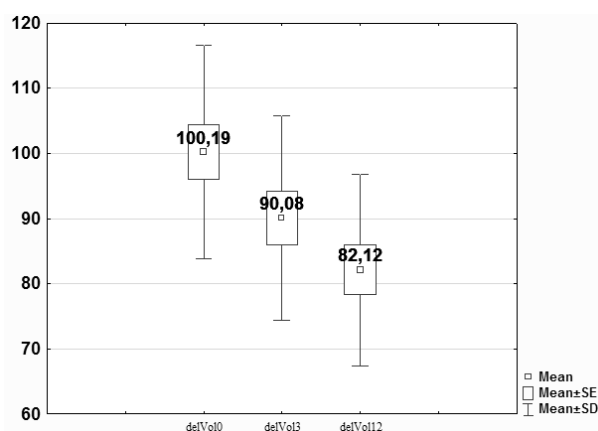


Figura 20. Modificările dinamice ale volumului parenchimului renal, cm^3 , după nefrolitotomie (NAF)

Evaluare multilaterală a funcției renale în perioada postoperatorie a demonstrat că majoritatea parametrilor studiați se ameliorează după operație efectuată. În același timp, începând cu 3 luni postoperatoriu se observă înrăutățirea funcției renale, cel mai pronunțată după nefrectomie. Cercetare dinamică imagistică a modificărilor morfologiei rinichiului operat a demonstrat că indiferent de metodă aplicată la distanță de un an după actul chirurgical se observă micșorarea dimensiunilor renale. Această reprezintă, probabil, reacție generală a rinichiului la traumatismul operator. În același timp, este necesar de menționat că modificările după pielolitotomie au fost cei mai mici, ceea ce, probabil, se explică prin traumatizare minimă a parenchimului renal în urma acestei variantei de tratament chirurgical deschis al litiizei coraliforme. De asemenea, clamparea pediculului vascular a fost asociată cu o reducere statistic mai semnificativă a funcției renale în comparație cu pacienții operați fără sistare a irigației sanguine renale. Suplimentar, este necesar de subliniat că utilizarea suturilor etajate este asociată cu o nefroscleroză secundară mai puțin pronunțată. Cum a fost demonstrat anterior, aplicarea suturilor etajate este asociată cu micșorarea timpului operației și este, eventual, asociată cu reducerea traumatismului operator. Volumul renal total și volumul parenchimului renal au demonstrat o sensibilitate mai înaltă *vis-a-vis* de modificările instalate în comparație cu astfel de indicatori clasici ca lungimea, lățimea și grosimea rinichiului afectat.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii

1. Evaluarea renală morfofuncțională cu ajutorul metodelor imagistice ca ecografia renală, urografia intravenoasă și scintigrafia renală contribuie în mod esențial la selectarea metodei optimale de tratament chirurgical deschis în baza următoarelor semne de referință: prezența și severitatea nefrosclerozei, gradul de păstrare a funcției renale, caracterul evacuării urinei din rinichi, prezența și gradul hidronefrozei, dimensiunile, tipul și amplasarea calcului coraliform.
2. Varianta tehnicii chirurgicale deschise, selectată pentru tratamentul litiazei coraliforme, a complicațiilor asociate influențează semnificativ caracterul și probabilitatea accidentelor și complicațiilor intra- și postoperatorii precoce și la distanță.
3. Nefrolitotomia fără clamparea pedicului vascular și cu aplicarea suturilor etajate asigură modificări morfologice minime în comparație cu alte variante de nefrolitotomie la distanța de 3 și 12 luni după intervenția chirurgicală întreprinsă în cadrul tratamentului litiazei coraliforme.
4. Evaluarea multifuncțională a diferitor tehnici de tratament chirurgical deschis a demonstrat o influență negativă asupra funcției renale restante la distanță de 3 (ex. reabsorbție tubulară: $95,9 \pm 0,51\%$ vs $94,7 \pm 0,69\%$) și 12 luni (ex. filtrație glomerulară: $84,5 \pm 5,59$ ml/min vs $63,5 \pm 4,81$ ml/min) este exercitată de nefrectomie, iar modificările minime sunt asociate cu pielolitotomie.
5. Studiile denotă că indiferent de metodă chirurgicală deschisă utilizată la pacienții cu litiază coraliformă se atestă după o scurtă ameliorare postoperatorie precoce o continuă alterare a funcției renale cu 5-20%, iar asocierea nefrosclerozei diagnosticată imagistic are loc începând cu 3 luni după intervenție chirurgicală suportată.
6. Modificările în sistemul oxidativ-antioxidant la pacienții cu litiază coraliformă contribuie la activarea mediatorilor inflamației, în special a citokinelor proinflamatorii (ponderea: 0,43-0,97), și corelează cu vârsta pacientului (ponderea: 0,36-1,00), dimensiunile calcului coraliform (ponderea: 0,55-0,95) și prezența uroculturii pozitive. Postoperator în intervențiile chirurgicale deschise se atestă diminuarea intensității stresului oxidativ cu restabilirea treptată a procesului antioxidant.
7. Pentru litiaza coraliformă este caracteristică imunosupresia imunității celulare asociată cu hipergamaglobulinemie polivalentă (IgA: $3,19 \pm 0,5$ vs $2,15 \pm 0,4$ g/l, IgM: $2,11 \pm 0,4$ vs $1,12 \pm 0,2$ g/l, IgG: $19,65 \pm 2,1$ vs $13,54 \pm 2,8$ g/l) în condiții unei inflamații cronice. Majorarea astfel de citokine proinflamatorii ca interleukina 1β , factorul necrozei tumorale α ,

interleukina 6 și interleukina 10 depinde de dimensiunile calcului, durata procesului patologic și prezența acutizării inflamației locale (ponderea acestor factori a variat între 0,78 și 1,00).

8. Problema științifică soluționată în teză a permis de a stabili pentru practica și știința medicală ameliorarea rezultatelor tratamentului litiazei renale prin concremente coraliforme, în urma implementării, perfecționării, aplicării comparative a tehnicilor chirurgicale deschise. Aprofundarea și dezvoltarea directoriei de cercetare oferă perspectiva indicațiilor extinse a nefrolitotomiei în tratamentul calculilor coraliformi.

Recomandări practice

1. Evaluarea clinico-paraclinică complexă ale pacienților cu litiază coraliformă cu identificarea semnelor imagistice cu potențial de orientare în selectarea metodei de tratament chirurgical deschis al nefrolitiazii: hidronefroză și/ sau bloc infrarenal (mărește probabilitatea pielitotomiei ca opțiune de tratament deschis al litiazii coraliforme), reducerea esențială a funcției rinichiului afectat (poate servi drept indicație pentru nefrectomie), nefroscleroză și/ sau pielonefrită cronică avansată (frecvent împiedică finalizarea operației cu suturile anatomice), prezența calcului coraliform total masiv (majorează probabilitatea nefrolitotomiei cu clamparea vaselor renale).
2. Printre diferite variante de nefrolitotomie se recomandă, în limita posibilităților cazului individual, recurgere la nefrolitotomie fără clamparea pedicului vascular cu finalizare ulterioară prin aplicarea suturilor etajate. Această abordare permite minimizarea traumatismului chirurgical și micșorare cu 10-20% a timpului de operație, ceea ce rezultă în rata de 2-4 ori mai mică de reducere a funcției renale, prevenind în anumită măsură dezvoltarea nefrosclerozei secundare.
3. Strategia de minimizare a riscurilor perioperatorii și de optimizare a rezultatului morfofuncțional la distanță de 3-12 luni după intervenție chirurgicală deschisă constă în intervenirea precoce, pe calculi mai mici, cu utilizarea metodelor chirurgicale asociate cu traumatismul operator minim la pacienții fără patologii asociate și complicațiile nefrolitiazii decompensate.
4. În tratamentul chirurgical deschis al LC este solicitată evaluarea morfofuncțională complexă a rinichiului operat postoperatoriu, precum și la distanță de 3 și 12 luni după intervenție chirurgicală, ceea ce va permite precizarea evoluției și prognosticului pacientului supravegheat. Se recomandă utilizarea ratei de filtrație glomerulară în calitate de indicatorul funcțional cel mai sensibil și volumului parenchimului renal în calitate de indicatorul morfologic preferabil.
5. Deoarece prezența dereglărilor imunității celulare și umorale reflectă persistența procesului inflamator cronic la nivelul rinichiului afectat se recomandă corecția acestor modificări patologice la pacienții cu litiază coraliformă inclusiv prin intermediul administrării preparatelor imunoreglatorii. Determinarea indicatorilor imunității specifice și nespecifice în astfel de situații contribuie la controlul eficacității tratamentului imunomodulator administrat.
6. La pacienții cu litiază coraliformă se recomandă corecția dereglărilor echilibrului oxidativ-antioxidant, care se păstrează inclusiv și în perioadă postoperatorie precoce. Precizarea modificărilor stresului oxidativ oferă posibilitate de optimizare a tratamentului antioxidant.

BIBLIOGRAFIE

1. 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.
2. Turk C., Knoll T., Petrik A. Et al., Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology, 2011, 104 pp.
3. Тиктинский О., Александров В., Мочекаменная болезнь, Санкт-Петербург, «Питер», 2000, 384 с.
4. Lowsley O., Kirwin T., Artificial kidney: preliminary report. J Urol. 1951 Feb;65(2):163-76
5. Ceban E., Aspecte contemporane ale etiopatogenezei și diagnosticului litiazei renale Curierul Medical, nr 5 (329) 2012, 56-63
6. Ceban E., Urolitiaza. Indicații metodice. Centrul Editorial-Poligrafic-Medicina. Chișinău, 2013, 30 p.
7. Ceban E., Tratatamentul multimodal al nefrolitiazei complicate. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău. 2014. 314 p.
8. Bernic J., Infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil. Chișinău, 2012. 363 p.
9. Lingeman J.E., Siegel Y.I., Steele B., Metabolic evaluation of infected renal lithiasis: clinical relevance. J Endourol, 9:51, 1995
10. Colella J., Kochis E., Galli B., Munver R., Urolithiasis/nephrolithiasis: what's it all about? Urol Nurs. 2005 Dec;25(6):427-48
11. Ceban E., Isac N., Galescu A. ș.a. Aspecte clinico-imunologice a pacienților cu nefrolitiază. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității consacrate celor 65 ani, 13-15 octombrie. Ediția XI. Vol.4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2010, p.118-122.
12. Knoll T., Wendt-Nordahl G., Trojan L., Wenke A., Roeder N., Alken P., Aktuelle Aspekte der Steintherapie. Aktuelle Urol. 2005 Feb;36(1):47-54.
13. Melissourgos N., Davilas E., Fragoulis A., Kiminas E., Farmakis A., Modified anatrohic nephrolithotomy for complete staghorn calculus disease -- does it still have a place? Scand J Urol Nephrol. 2002;36(6):426-30.
14. Tănase A., Ceban E., Oprea A., Cepoida P., Maximenco E., Urolitiaza la adult. Protocolul Clinic Național nr 88, Chișinău, Moldova, MS RM, T-PAR SRL, 2009, 48 p.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

- **Articole în reviste din străinătate recunoscute:**

1. Чебан Е., Галеску А., Банов П. Мястото на лекарството канефрон в комплексната терапия на пикочната литиаза. В: GP News Новини за общопрактикуващия лекар. София, България, 2011 г., 4 (131), стр.23-27, ISSN 1311-4727.

- **Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu indicarea categoriei):**

Categoria B:

2. **Galescu A.**, Ceban E. The role of open surgical treatment in staghorn lithiasis. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr.1 (33), p.290-296.

Categoria C:

3. Ceban E., Isac Natalia, **Galescu A.** ș.a. Aspecte clinico-imunologice a pacienților cu nefrolitiază. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității consacrate celor 65 ani, 13-15 octombrie. Ediția XI. Vol.4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2010, p.118-122.
4. Botnari V., Ceban E., **Galescu A.**, Tănase A. Metodologia aplicării nefrolitotomiei percutane în chirurgia rinichiului litiazic. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității consacrate celor 65 ani, 13-15 octombrie. Ediția XI. Vol.4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2010, p.128-133.
5. **Galescu A.**, Ceban E., Dumbrăveanu I. ș.a. Rolul doplerografiei în evaluarea pacienților cu litiază ureterală. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității consacrate celor 65 ani, 13-15 octombrie. Ediția XI. Vol.4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2010, p.134-138.
6. **Galescu A.** Aprecierea eficacității ultrasonografiei comparativ cu tomografia computerizată în diagnosticul litiazei urinare. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității 19-21 octombrie. Ediția XII. Vol.4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2011, p.190-195.
7. **Galescu A.** Rolul sondelor autostatice „Double J” în tratamentul litiazei reno-ureterale. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității 19-21 octombrie. Ediția XII. Vol.4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2011, p.195-199.

8. Ceban E., **Galescu A.**, Botnari V. ș.a. Canephron în terapia complexă a litiazei urinare. Materialele celui de-al V Congres de urologie, dializă și transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.66-68. ISSN: 1810-1852, Categoria C.
9. **Galescu A.**, Ceban E., Dumbrăveanu I. ș.a. Ecografia în regim Doppler pentru evaluarea pacienților cu litiaza urinară. Materialele celui de-al V Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.71-74. ISSN:1810-1852. Categoria C.
10. Calancea V., Taranov O., Tănase A., **Galescu A.** Particularități psihonevrotice ale pacienților cu urolitiază. Materialele celui de-al V Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.79-82. ISSN:1810-1852. Categoria C.
11. **Galescu A.**, Ceban E., Dumbrăveanu I. ș.a. Valoarea ecografiei în detectarea calculilor renali comparativ cu tomografia computerizată. Materialele celui de al V Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.89-92. ISSN: 1810-1852. Categoria C.
12. Ghicavîi V., **Galescu A.**, Lupașco C., Ceban E. ș.a. Necesitatea aplicării stentului ureteral după ureteroscopii cu litotriție și litextractie în litiaza ureterală. Materialele celui de al V Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.94-96. ISSN: 1810-1852. Categoria C.
13. Tănase D., Tănase A., Ceban E., Dumbrăveanu I., **Galescu A.** ș.a. Nefrostomia percutanată. Materialele celui de al V Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.99-101. ISSN: 1810-1852. Categoria C.
14. **Galescu A.** Metodologia tratamentului chirurgical deschis al litiazei coraliforme prin nefrolitotomie. Materialele celui de-al V Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.83-86. ISSN:1810-1852. Categoria C.
15. Botnari V., Ceban E., Pascaru A., **Galescu A.** ș.a. Rezultatele tratamentului prin ESWL a calculilor bazinetai. Materialele celui de al V Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.76-78. ISSN: 1810-1852. Categoria C.

16. Botnari V., Ceban E., Lupașco C., **Galescu A.** ș.a. Tratatamentul chirurgical a calculilor bazinetali prin pielolitotomie. Materialele celui de al V Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.69-71. ISSN: 1810-1852. Categoria C.

• **Teze la foruri științifice internaționale:**

17. Ceban E., **Galescu A.**, Banov P. The tubeless percutaneous nephrolithotomy- Advantages and safety. In: African Jurnal of Urology, Expert in Stone Disease 1st Conference, Dubai, December 13-15,2012. Abstract book, supplement of AFJU,Volume 18, p.32. ISSN 1110-5704.

18. **Galescu A.**, Ceban E., Oprea A. et al. The role of contemporan lithotripters in the treatment of reno-uretheral stones. In: African Jurnal of Urology, Expert in Stone Disease 1st Conference, Dubai, December 13-15,2012. Abstract book, supplement of AFJU,Volume 18, p.68-69. ISSN 1110-5704.

19. Dumbrăveanu I., **Galescu A.**, Băluțel B., ș.a. Rolul ecografiei în regim doppler în diagnosticul pozitiv și diferenciat al colicii renale. În Carte de rezumate. A XVI-a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Oradea, 30 mai- 1 iunie 2013, p. 116-117

• **Brevete de invenții:**

20. Brevet de invenție. Emil Ceban, Rudic V., Banov P., **Galescu A.** Metoda de tratament în perioada postoperatorie a pacienților cu litiază renală complicată, supuși nefrolitotomiilor. MD 520 (13) Y, MD, A61K 36/05. BOPI, nr. 6/2012, p. 29-30.

ADNOTARE

Galescu Andrei

„Tratamentul chirurgical deschis al litiazei coraliforme prin nefrolitotomie și variantele ei”

Teza de doctor în științe medicale

Chișinău, 2015

Structura tezei: lucrarea conține 140 de pagini, inclusiv introducere, 4 capitole și bibliografie (149 de referințe), 9 tabele, 152 de figuri și 4 anexe. **Cuvinte-cheie:** litiaza coraliformă, funcția renală, dimensiunile renale, inflamație, echilibrul oxidativ-antioxidant, tratamentul chirurgical deschis, nefrolitotomie, suturile. **Domeniu de studiu:** Urologie. **Scopul:** ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical deschis al litiazei coraliforme prin implementarea explorărilor imagistice moderne de evaluare și selectarea variantei optime de nefrolitotomie. **Obiectivele tezei:** definitivarea rolului examenului clinico-paraclinic în selectarea metodei de tratament, determinarea modificărilor inflamatorii și echilibrului oxidativ-antioxidant, evaluarea riscului dezvoltării complicațiilor intra- și postoperatorii, precum și monitorizare proprietăților renale morfofuncționale în perioada postoperatorie. **Metodologia studiului științific.** În cadrul tezei a fost efectuat un studiu prospectiv comparativ timp de 12 luni al diferitor variante de tratament chirurgical deschis al litiazei coraliforme, informația fiind acumulată prin înrolare consecutivă aleatorie a pacienților și comparația rezultatelor tratamentului chirurgical postoperatoriu, precum și la distanță de 3 și 12 luni. **Noutatea și originalitatea științifică.** Determinarea factorilor clinico-paraclinici și evolutivi, care influențează alegerea metodei de tratament chirurgical deschis și caracterizarea modificărilor inflamatorii și schimbărilor echilibrului oxidativ-antioxidant. Precizarea nefrolitotomiei fără aplicare a pensei vasculare și cu utilizare a suturilor etajate ca metoda optimă de tratament deschis al litiazei coraliforme. **Problema științifică soluționată.** A fost demonstrat faptul că nefrolitotomia fără aplicarea pensei vasculare și aplicarea suturilor etajate ameliorează la distanță funcția, puțin afectează morfologia renală, și în același timp este asociată cu cel mai mic număr de complicații postoperatorii. De asemenea au fost evidențiați factorii de risc pentru intervenția chirurgicală prin nefrolitotomie aplicată în tratamentul litiazei coraliforme, precum și analiza modificărilor inflamatorii și funcționale la acești pacienți. **Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** A fost demonstrat faptul că nefrolitotomia este asociată cu o reducere mai evidentă a schimbărilor inflamatorii și oxidative în comparație cu alte metode de tratament chirurgical deschis al litiazei coraliforme. Este fundamentată teoretic și recomandată practic alegerea nefrolitotomiei fără clampare a pediculului vascular și cu utilizare a suturilor etajate ca metoda optimă de tratament deschis litiazei coraliforme. **Materialul tezei** a fost publicat în 19 lucrări științifice recenzate și a fost prezentat la 6 foruri științifice naționale și internaționale. În practica secției de Urologie IMSP Spitalul Clinic Republican au fost implementate 6 propuneri de raționalizare.

АННОТАЦИЯ

Галеску Андрей

«Хирургическое лечение коралловидного нефролитиаза с помощью нефролитотомии и её вариантов»

Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук

Кишинёв, 2015

Структура диссертации: диссертация к.м.н. содержит 140 страниц, включая введение, 4 главы и список литературы (149 ссылки), 9 таблиц, 152 рисунков и 4 приложений.

Ключевые слова: коралловидный камень, функция и размеры почки, воспаление, оксидативный-антиоксидантный баланс, хирургическое лечение, нефролитотомия, швы.

Область исследования: Урология. **Цель:** Повышение эффективности хирургического лечения коралловидного нефролитиаза путём внедрением современных методов диагностики и выбора оптимально варианта нефролитотомии. **Задачи:** выяснение роли клинических и параклинических методов в выборе метода лечения, определение показателей воспаления и оксидативно-антиоксидантного баланса, оценка как риска интра- и послеоперационных осложнений, так и морфофункциональных изменений в послеоперационном периоде. **Методология исследования:** Сравнительное проспективное исследование в течение 12 месяцев разных вариантов хирургического лечения коралловидного нефролитиаза, данные были собраны путём последовательного включения пациентов и сравнения результатов лечения после операции и через 3 и 12 месяцев.

Научная новизна и оригинальность исследования: Определение клинических и параклинических факторов, которые влияют на выбор метода хирургического лечения и характеристика показателей воспаления и оксидативно-антиоксидантного баланса.

Решённая научная проблема: Выполнение нефролитотомии без остановки почечного кровообращения и применение последовательных швов улучшают функцию почек, незначительно влияют на их размеры и в то же время связаны с минимизацией риска послеоперационных осложнений. Выявлены факторы риска возникновения осложнений в хирургических вмешательствах и оценка функциональных и воспалительных изменений.

Теоретическая значимость и прикладная ценность: Показано, что нефролитотомия была связана с большим снижением провоспалительной и прооксидантной активности, чем другие хирургические методы. Рекомендуется выполнение нефролитотомии без остановки кровообращения (если возможно) и наложение последовательных швов.

Материалы диссертации были опубликованы в 19 рецензированных работах и были представлены на 6 национальных и международных научных конференциях. В практику отделения Урологии ОМСУ Республиканской Клинической Больницы были введены 6 рационализаторских предложений.

SUMMARY

Galescu Andrei

„Surgical treatment of staghorn kidney stones through nephrolithotomy and its variants”

Dissertation of Doctor in Medicine

Chişinău, 2015

Structure of the thesis: This Ph. D. thesis contains 140 pages, including introduction, 4 chapters and 149 references, 9 tables, 152 pictures and 4 appendices. **Key words:** staghorn stone, renal function, renal dimensions, inflammation, oxydative-antioxydative balance, open surgery, nephrolithotomy, sutures. **Field of study:** Urology. **Purpose:** To increase the efficiency of the open surgery in patients with staghorn stones by implementing modern imaging techniques and selecting optimal variant of nephrolithotomy. **Thesis objectives:** Determination of the role of clinical-paraclinical and imaging modifications in the selection of the open surgery method, evaluation of both the inflammatory and oxydative-antioxydative balance indices before and after surgery, assessment of the risk of development of intra- and postoperative complications as well as monitoring of the evolution of both renal morphology and function in postoperative period (at discharge and 3 and 12 months after the surgery). **Study design:** Comparative prospective study of different variants of open surgery for patients with staghorn stones. The data were obtained by consecutive enrollment of the patients and comparison of the surgery results at distance of 3 and 12 months. **Scientific novelty and originality:** Determination of clinical, paraclinical and evolutive factors that influence the selection of the surgical method in treatment of staghorn stones as well as evaluation of both inflammatory and oxydative-antioxydative balance changes in such patients. **Solved scientific problem:** Nephrolithotomy without blood flow interruption and consecutive sutures applications is associated with the following amelioration of kidney function, in lesser degree affects kidney's morphology as well as provides the lower rate of complications. It was studied risk factors' assessment for staghorn lithiasis surgery as well as for its functional and inflammatory complications. **Theoretical and practical value of the thesis:** It has been shown that nephrolithotomy is associated with more significant reduction of inflammatory and oxydative changes in comparison with other surgical treatments of staghorn stones. From practical point of view it is recommended to choose the nephrolithotomy without blood flow interruption (when it is possible) and with application of consecutive sutures. The **thesis' data** were published in 19 reviewed scientific works and were presented at 6 scientific national and international events. The author has implemented 6 rationalization purposes in practical activity of the urological department.

GALESCU ANDREI

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL DESCHIS
AL LITIAZEI CORALIFORME
PRIN NEFROLITOTOMIE ȘI VARIANTELE EI**

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 04.06.2015

Formatul hârtiei 60 x 84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tirajul: 60 ex.

Coli de tipar: 2,5

Comanda Nr. 1115

„Sibis-Grafica” SRL
022-27-48-19