

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.613-003.7-089.879

ANDREI GALESCU

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

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific

Emil Ceban

doctor habilitat

în științe medicale

conferențiar universitar

Autor:

Andrei Galescu

Chișinău, 2015

FOAIA PRIVIND DREPTUL DE AUTOR

© Andrei Galescu, 2015

CUPRINS

ADNOTARE (Română, Rusă, Engleză).....	4
LISTA ABREVIERILOR	7
ÎNTRUDUCERE.....	8
1. ACTUALITĂȚI ÎN CONDUITA PACIENȚILOR CU LITIAZĂ CORALIFORMĂ.....	14
1.1. Litiaza coraliformă: aspecte generale, etiopatogenetice și evaluarea diagnostică.....	14
1.2. Tratamentul litiazei coraliforme la etapa actuală	22
1.3. Rezultatele tratamentului litiazei coraliforme.....	40
1.4. Concluzii la capitolul 1.....	45
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	46
2.1. Prezentarea generală a cercetării	46
2.2. Metodele de cercetare	51
2.3. Prelucrarea matematică și statistică a materialului.....	53
2.4. Concluzii la capitolul 2.....	54
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE LITIAZEI CORALIFORME.....	55
3.1. Manifestările clinico-paraclinice ale litiazei coraliforme.....	55
3.2. Statusul inflamator la pacienții cu litiază coraliformă	62
3.3. Modificările patologice ale echilibrului oxidativ-antioxidant la pacienții cu litiază coraliformă.....	68
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	76
4. EFICACITATEA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL LITIAZEI CORALIFORME	77
4.1. Particularitățile tratamentului chirurgical al litiazei coraliforme.....	77
4.2. Modificările parametrilor probelor funcționale renale în cadrul tratamentului chirurgical al litiazei coraliforme	87
4.3. Schimbările anatomiei ecografice renale postoperatorii la pacienții cu litiază coraliformă	100
4.4. Concluzii la capitolul 4.....	111
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	112
BIBLIOGRAFIE	115
ANEXE.....	126
Anexa 1. Fișa de examinare (chestionar)	126
Anexa 2. Acte de implementare în practică	130
Anexa 3. Certificat de inovație	136
Anexa 4. Brevet de invenție	137
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	138
CURRICULUM VITAE	139

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, suturi. **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 monitorizarea proprietăților renale morfofuncționale în perioada postoperatorie. **Metodologia studiului științific:** În cadrul tezei a fost efectuat un studiu retro- și 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-paraclini 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 al 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 5 propuneri de raționalizare.

АННОТАЦИЯ

Галеску Андрей

«Открытое 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 ретро- и 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 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 5 рационализаторских предложений.

SUMMARY

Galescu Andrei

„ Open 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 retro- and 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 5 rationalization purposes in practical activity of the urological department.

LISTA ABREVIERILOR

AGE – produşii finali de glicare
BCR – boala cronică de rinichi
CP – ceruloplazmină
CT – tomografie computerizată
DAM – dialdehida malonică
FCC – frecvenţa contracţiilor cardiace
GPO – glutatation peroxidază
GR – glutatation reductază
GST – glutatation-S-transferază
Ig – imunoglobulină
IL – interleukină
IRC – insuficienţă renală cronică
IRM – investigaţie prin rezonanţă magnetică
NAF – nefrolitotomia cu suturi anatomice, fără clampare a pedicului vascular
NAV – nefrolitotomia cu suturi anatomice, cu clampare a pedicului vascular
NEF – nefrolitotomia cu suturi etajate, fără clampare a pedicului vascular
NE – nefrectomia
NEV – nefrolitotomia cu suturi etajate, cu clampare a pedicului vascular
NLT – nefrolitotomie
NO – oxid nitric
PLT – pielolitotomie
PPOA – produşii proteici ai oxidării avansate
SOD – superoxiddismutază
TA – tensiune arterială
TNF- α – factorul necrozei tumorale α
USG – ultrasonografie
LC – litiază coraliformă

ÎNTRUDUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

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 [100,130]. 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) [100]. Litiaza coraliformă reprezintă una din formele frecvente ale nefrolitiazii. Ponderea acestei patologii în totalul pacienților cu urolitiază variază de la 17% până la 40% [144]. Lowsley O. [82] demonstrează că litiaza 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 litiaza 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 [22].

Patogenetic, pentru litiază coraliformă este caracteristic rolul sporit al infecției urinare, care se determină la majoritatea pacienților afectați [80,130]. În acest context este necesar de menționat că rezultatele uroculturii pot fi esențial diferite în comparație cu rezultatele examenului bacteriologic din interiorul calcului, 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 [35]. Prezența calcului renal masiv blochează atât fluxul urinar local, ceea ce crește presiunea în căile urinare în amonte, cât și contribuie la redistribuția fluxului sanguin renal dinspre medulară spre corticala renală ceea ce micșorează filtrația glomerulară [70]. Astfel, chiar și în absența infecțiilor repetate ale tractului urinar sunt create condiții pentru progresie silențioasă a litiazii coraliforme. În prezent există mai multe tehnici de tratament al litiazii coraliforme. Pe parcursul ultimilor decenii în terapia astfel de pacienți predomină tehnici miniinvazive, în special, nefrolitotomia percutană, uneori asociată cu alte procedee chirurgicale. Dar, 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 [100,144]. Chirurgia deschisă permite înlăturarea totală a masei calculoase într-o singură etapă și la necesitate corectarea ulterioară a anomaliilor anatomice [100,130]. Nefrolitotomia, ca procedeu chirurgical major, rămâne cea mai sigură metodă de tratament chirurgical deschis în managementul ratei “stone free” într-o etapă chirurgicală [87].

Scopul lucrării

Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical deschis al litiazei coraliforme prin implementarea explorărilor imagistice moderne de evaluare și selectarea variantei optime 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 prospectiv: au fost evaluate modificările renale morfo-funcționale în urma diferitor intervenții chirurgicale la externare, peste 3 și 12 luni de supraveghere.

Problema principală a cercetării științifice realizate constă în fundamentarea științifică a alegerii optime ale variantei de nefrolitotomie deschisă la pacienții cu litiază coraliformă. De asemenea de evidențiat factorii de risc pentru intervenția chirurgicală prin nefrolitotomie aplicată în tratamentul litiazei coraliforme, precum și analiza modificărilor inflamatorii și funcționale la acești pacienți.

Ipotezele, care au fost formulate pentru soluționarea etapizată a problemei științifice principale cuprind:

1. Evaluarea diagnostică complexă contribuie la selectarea metodei de tratament chirurgical deschis al litiazei coraliforme;
2. Monitorizarea dinamică a schimbărilor funcției renale oferă posibilitatea de selectare a celei mai eficiente variante de nefrolitotomie deschisă la pacienții cu litiază coraliformă;
3. Modificările inflamatorii corelează cu severitatea procesului patologic renal, provocat de litiaza coraliformă;
4. Schimbările patologice în echilibrul oxidativ-antioxidant la pacienții cu litiază coraliformă reflectă evoluția litiazei renale coraliforme;
5. Evoluția modificărilor morfologice ale structurilor renale anatomice permit precizarea metodei optime de nefrolitotomie deschisă la pacienții cu litiază renală coraliformă;
6. Riscul dezvoltării complicațiilor postoperatorii depinde de varianta aplicată de nefrolitotomie și astfel poate contribui la alegerea metodei de tratament chirurgical.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute

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. Evaluarea 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 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.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

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 evaluarea dinamică morfo-funcțională a rinichilor operați prin diferite variante de nefrolitotomie. Practic se recomandă utilizarea nefrolitotomiei deschise în caz de inaccesibilitate fizică sau imposibilitate tehnică de implementarea 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 clamparea pedicului vascular și cu aplicarea suturilor etajate.

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 (Bucharest, Romania, 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).

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

Sumarul compartimentelor 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.

Partea introductivă este consacrată elucidării actualității problemei științifice propuse pentru studiu. De asemenea, în acest compartiment sunt prezentate scopul și obiectivele tezei, este descrisă metodologia cercetării științifice, precizată problema științifică principală și ipotezele, care solicită dovada științifică pentru soluționarea acestei probleme. Suplimentar, este prezentată noutatea lucrării științifice efectuate, importanța teoretică și valoarea ei aplicativă. În continuare sunt concretizate și rezultatele studiului, prezentate pentru susținere.

Revista literaturii se bazează de peste o sută de lucrări de valoare în domeniu, majoritatea aparținând medicinei bazate pe dovezi și sunt publicate în străinătate. Peste 70% din lucrările analizate au fost publicate în ultimii 10 ani și peste 30% - în ultimii 5 ani. Conform obiectivelor tezei în acest capitol au fost analizate problemele aspectelor etiopatogenetice și evaluarea diagnostică, starea tratamentului chirurgical și miniinvaziv al litiazei coraliforme la etapa actuală, precum și rezultatele imediate și la distanță ale managementului urologic al acestei entități nozologice.

În capitolul „Material și metode” sunt prezentate loturile studiate în funcție de metoda chirurgicală aplicată: după nefrolitotomie (sunt evaluate comparativ 4 variante în funcție de clampare / fără clampare a pedicului vascular, utilizarea suturilor anatomice sau etajate la etapa finală a intervenției chirurgicale). Pentru evaluarea modificărilor inflamatorii și schimbărilor în echilibrul oxidativ-antioxidant a fost analizată o grupă suplimentară de pacienți. De asemenea, în acest compartiment al tezei sunt expuse metodele de investigații și de prelucrare statistică ale materialului cercetat.

Capitolul 3. elucidează manifestările clinico-paraclinice ale litiazei coraliforme, statusul inflamator și modificările patologice ale echilibrului oxidativ-antioxidant la pacienții cu litiază coraliformă. De asemenea, au fost evaluate modificările inflamatorii și prooxidante înainte și după operația efectuată, precum și în funcție de variantă intervenției chirurgicale.

În primul subcapitol al Capitolului 4. sunt discutate particularitățile tratamentului chirurgical al litiazei coraliforme, în special, factorii de risc al complicațiilor intraoperatorii și postoperatorii precoce. Următorul subcapitol evaluează modificările morfologice ale rinichiului operat la distanța de 3 și 12 luni după intervenția chirurgicală efectuată. Ultimul compartiment al acestui capitol este consacrat evaluării aprofundate ale schimbărilor dinamice a parametrilor funcției renale în perioadă postoperatorie precoce și tardivă.

În continuare, în baza materialului acumulat și analizat au fost formulate concluziile și recomandările generale orientate la optimizarea managementului urologic al pacienților cu litiază coraliformă.

1. ACTUALITĂȚI ÎN CONDUITA PACIENȚILOR CU LITIAZĂ CORALIFORMĂ

1.1. Litiaza coraliformă: aspecte generale, etiopatogenetice și evaluarea diagnostică

Urolitiaza este problema cunoscută din antichitate. Mai mult, modificările caracteristice pentru urolitiază sunt raportate și din localuri arheologice preistorice. În același timp, pe parcursul istoriei tratamentul litiazei a fost limitat la ameliorarea sindromului algic în timpul colicii renale și uneori la administrarea medicamentelor și lichidelor, care eventual ar putea stimula calculii mici. Simultan, litiază renală a fost o patologie practic intractabilă până la secolul XX, când au apărut tehnologiile medicale moderne [52,114,123,124].

În prezent incidența frecventă a bolii cu preponderență în țările în curs de dezvoltare determină un cost economic semnificativ pentru societate ceea ce justifică eforturile vizând profilaxia și tratamentul modern al calculilor. Litiaza urinară impune costuri mari anuale în sistemul de sănătate cu o incapacitate de muncă extrem de mare [100,130].

Frecvență nefrolitiază reprezintă o estimare între 1,0 % și 4,0 % din populația generală fiind foarte rar întâlnită la persoanele tinere și afectează preponderent persoanele de vârstă productivă, având o pondere de 70 % la pacienții între decadele patru și șase ale vieții, dintre care până la 11% din pacienții tratați devin invalizi [119].

Incidența litiazei urinare este de circa trei ori mai mare la bărbat față de femei [143]. Prevalența litiazei urinare este estimată între 2% și 3%, iar probabilitatea ca pe parcursul vieții un bărbat să dezvolte urolitiază până la vârsta de 70 ani este de 1 la 8. În ultimii ani tot mai mult se observă o creștere a incidenței urolitiază și aceasta se datorează atât ca rezultat a creșterii frecvenței acestei boli dar și îmbunătățirea calității de diagnostic mai ales pentru litiaza asimptomatică [22,100].

Litiaza coraliformă reprezintă una din forme răspândite ale nefrolitiază și se definește de AUA (American Urological Association) (prima definiție se datează cu anul 1991, când a fost creat primul grup de lucru specializat în domeniu) în felul următor: calculi ramificați, care ocupă mare parte din sistemul renal colector [100]. În majoritatea cazurilor calculii coraliformi ocupă bazinetul și proiemină în una sau mai multe calice. Dacă ramificațiile unui calcul coraliform ocupă toate calicele rinichiului afectat, atunci se vorbește despre litiaza coraliformă completă, în restul cazurilor – despre cea parțială [100,130]. În acest context este important de menționat că definițiile prezentate sunt convenționale și că la momentul actual nu există o diferențiere clară între calcul coraliform parțial și total.

Litiază coraliformă reprezintă una din cele mai frecvente forme ale nefrolitiaziei. Ponderea acestei patologii în totalul pacienților cu urolitiază variază de la 17% până la 40% [144]. Litiaza coraliformă ocupă locul trei de invalidizare a pacienților urologici, cedând doar maladiilor oncologice și infecției urinare [22]. Studiile epidemiologice, precum seriile mari de pacienți în cercetările științifice de cohortă au demonstrat că cel mai frecvent litiaza coraliformă se determină în cadrul nefrolitiaziei bilaterale [144,148]. De asemenea, un număr de lucrări pledează pentru o incidență mai mare la bărbați, cu realizarea raportului circa 4 : 1 vis-à-vis de femei [144].

Lowsley O. [82] demonstrează ca litiază 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. Alt factor, specific calculilor coraliformi, care determină gravitatea procesului, este afectarea bilaterală a rinichilor. Conform datelor Kracht H. și Büscher H. [72] calculii coraliformi se dezvoltă bilateral în 10 – 18% cazuri, S. Koga et al. [71] – 13% cazuri. Calculii coraliformi uneori pot crește de dimensiuni impresionante. Cel mai masiv concrement înlăturat pe cale chirurgicală (greutatea de 2,2 kg) a fost descris de Mitchell – Heggs F. [89].

Pe parcursul anilor pentru litiaza coraliformă au fost elaborate mai multe clasificări, care au depins de posibilitățile tehnice, diagnostice și de tratament la etapa dată [21]. Inițial litiaza coraliformă a fost clasificată în litiază coraliformă parțială – este determinată prin calcul bazinetal care se extinde în cel puțin două grupuri de calice. Litiază coraliformă totală – definită prin calcul renal coraliform care ocupă bazinetul și majoritatea calicelor, ocupând cel puțin 80% din volumul sistemului calice-bazinet. Lam H. et al (1992) [74,75] consideră această clasificare neadecvată, deoarece nu relevă obiectiv volumul masei calculoase. În continuare este prezentată clasificarea litiaziei coraliforme după Moores W. și O’Boyle P. [90], care este frecvent utilizată de către medicii urologi.

Tabelul 1.1.

Clasificarea litiaziei coraliforme

Tip A	Calcul care ocupă întreg sistemul pielocaliceal (piesă unică)
Tip B	Calcul care ocupă bazinetul și două grupe caliceale
Tip C	Calcul care ocupă bazinetul și o grupă caliceală
Tip D	Calcul coraliform într-un grup caliceal (ramificați în toate calicile secundare ale grupului caliceal)
Tip E	Calcul care ocupă întreg bazinetul și originea tijelor caliceale (fără masa litiazică)
Tip F	Calcul care ocupă pelonul inferior la pacienți cu duplicitate pieloureterală

Di Silverio et al.[42] propune o altă clasificare a LC și în dependență de aceasta și tactica ulterioară de tratament: „not bulky” – concremente cu densitatea scăzută care ocupă sistemele calice-bazinetele mici nedilate (tratament prin ESWL); „pyelic bulky” – cu masă calculoasă preponderent în bazinetul renal și cu ramificații mici în calice renale, densitatea calculului este mare la nivelul bazinetului și descrește semnificativ în porțiunea caliceală (tratament prin NLP și ESWL); „peripheral bulky” – litiază coraliformă cu majoritatea masei calculoase situate în calicele renale, densitatea calculului fiind mai mare la nivelul calicelor, sistemul colector este dilatat (tratament deschis sau ESWL repetate) și „Giant” – calcul coraliform cu densitate sporită, cu concremente masive în bazinet și calice, sistemul colector este dilatat (metodele deschise de tratament).

Clasificările lui Proca (1984) și K. B. Хырцев (1993) au mai mult interes istoric. Este necesar de rezumat că nu există o clasificare a litiazei coraliforme unanim acceptată de către medicii urologi la etapa actuală. Toate clasificările redată mai sus au fost adaptate de către autori la dotarea clinicii cu utilaje medicale diagnostice și de tratament al litiazei coraliforme.

Urolitiază coraliformă, precum și complicațiile ei poate fi descrisă în termenii clasificării Asociației Europene de Urologie, acceptată și de specialiștii autohtoni, fiind fixată în Protocolul Clinic Național „Urolitiază” [124]. Conform acestei clasificări se evidențiază anumite caracteristici, care și descriu specificul litiazei individuale. Indicatorii, care stau în baza acestei clasificări sunt:

- **Etiologie:** urolitiază primară sau secundară, în cadrul altor maladii;
- **Etapa evolutivă:** calcul primar, rezidual (cu specificare: *după intervenție chirurgicală, după litotritie etc.*), recidivant;
- **Dimensiunile calculilor:** mici (micronefrolitiază) < 0,5 cm în diametru; medii = 0,5-2,0 cm; mari > 2,0 cm; calcul coraliform;
- **Vizualizarea radiologică:** calcul roentgen-pozitiv (radiopac); calcul roentgen-negativ (radiotransparent).
- **Localizarea calculilor:** rinichi (nefrolitiază): din dreapta, din stânga; caliceal, bazinetal, coraliform; ureter (ureterolitiază): din dreapta, din stânga; treime superioară, medie, inferioară; vezică urinară (litiază vezicii urinare); altă localizare.
- **Compoziția chimică a calculilor:** necunoscută; mixtă; oxalați; urați; fosfați; alte (ex. din cistină, din struvită (infecțioase), din carbonați, din sulfamide etc.).

Din punct de vedere chimic litiază coraliformă cel mai frecvent este compusă din struvită (magneziul amoniu fosfat) sau din apatita carbonatului de calciu. Compoziția chimică poate fi și mixtă. Au fost raportate cazuri de calculi coraliformi formați din acidul uric și cistină. Spre

deosebire de componentele chimice sus-numite, calculii din fosfați și din oxalat de calciu rar evoluează spre litiază coraliformă. Calculi coraliformi se mai numesc în literatură de specialitate și “infecțioși” deoarece studiile bacteriologice au determinat o asociere strânsă cu germenii infecțioși, care produc urează – enzima, ce scindează ureea în amoniul și hidroxidă, asigurând astfel substanțe chimice, care intră în componența viitorului calcul în condiții de abundență a fosfatului și magneziului în urina alcalinizată [19]. Infecția urinară contribuie multifactorial la apariția și progresia litiazei: formarea biofilmului patogen, nucleilor proteice de cristalizare primară, iar calculul, la rândul lui protejează bacteriile de eliminare din tractul urinar – fapt dovedit prin cultivarea germenilor infecțioși din calculul de struvită [93]. Astfel, se încheie cercul vicios cu perpetuarea continuă a infecției și formării progresive a calculului renal, când fiecare puseu de infecție precipitează cristalizarea sărurilor urinare, ceea ce permite persistența germenilor infecțioși.

Studiul rolului cristalelor sărurilor urinare a fost efectuat în articolul lui Shapur N. et al. [110]. Autorii au analizat prin intermediul metodei de difracție a razelor Roentgen la 286 de calculi renali. Autorii au demonstrat că cristalele oxalatului de calciu, care sunt de dimensiuni mari, sunt asociate cu formarea calculilor mici cu densitate înaltă. În schimb, cristalele mici de fosfat și urat și în special de struvită, se asociază cu dezvoltarea nefrolitiazei cu calculi masivi, ceea ce și explică predominarea acestor săruri în componența calculilor coraliformi.

Un număr mare de studii a evidențiat zeci de factori, care pot contribui la dezvoltarea și agravarea litiazei, inclusiv celei coraliforme. Toți factorii pot fi divizați în 2 grupe mari: “generale”, care sunt valabile pentru toate tipurile de litiază, și “specifice”, care determină un risc sporit de dezvoltare și progresie a maladiei în anumite forme de litiază [124]

- **Factorii generali de risc** [131]: patologiiile ereditare „litogene” și antecedentele familiale de urolitiază; maladiile litogene; staza urinară; medicamentele litogene; hidratarea insuficientă; consumul insuficient de fructe și legume; consumul excesiv de proteine, în special animaliere; infecțiile repetate ale tractului urinar.
- **Factorii specifici de risc:**
 - o **Calculi, care conțin calciu:** sedentarismul, suplimentele de calciu între mese, suplimentele vitaminei D, alimentația bogată în oxalați (ex. spanacul, sfeclă roșie, nucile);
 - o **Calculi, care conțin urați:** sedentarismul, chimioterapia, acidificarea urinei;
 - o **Calculi, care conțin cistină:** cistinuria, acidificarea urinei;
 - o **Calculi, care conțin struvită:** ITU repetate;
 - o **Calculi, care conțin oxalați:** hiperoxaluria, hiperuricozuria asociată;

- o **Calculi, care conțin fosfați:** IRC, dereglările metabolismului calciu-fosforic, aportul insuficient de calciu.

Mecanismul patogenetic al dezvoltării litiazei coraliforme determină și particularitățile tabloului clinic al litiazei coraliforme. Cel mai frecvent se înregistrează o evoluție asimptomatică sau oligosimptomatică până la dezvoltarea complicațiilor, inclusiv infecțiile urinare recidivante, hipertensiunea arterială și insuficiența renală cronică [125,144]. Calculul se formează la nivelul calicelor cu dezvoltare consecutivă spre bazinet cu concreșterea calculilor izolați la nivelul lui. Astfel, litiaza coraliformă rareori produce dereglări ale pasajului de urină, inclusiv colica renală. În schimb, infecțiile urinare repetate sunt frecvente, dar numai în cazuri izolate au o evoluție gravă. De obicei pacientul raportează tabloul clinic al infecției urinare ușoare, care se repetă după influența factorilor, care afectează reactivitatea organismului. Simultan, pacienții pot raporta semne de astenizare generală, inclusiv slăbiciunea generală, fatigabilitatea sporită, performanță de muncă redusă, tendința spre sete [22].

Analizele de laborator sunt capabile să determine modificările caracteristice pentru infecția urinară asociată la circa 12% din pacienți [144]. Sumarul de urină demonstrează prezența leucocituriei, asociată sau nu cu bacteriurie, frecvent asimptomatică. În caz de puseu infecțios acut pot fi determinați cilindrii leucocitari. Urocultura este frecvent pozitivă și este caracteristică prezența bacteriilor, care produc urează, iar ponderea *E. coli* este, în schimb, redusă. Hematuria poate fi micro- și macroscopică și este, probabil, manifestarea urologică cea mai frecventă a litiazei coraliforme. Macrohematuria reprezintă până la 20% din complicații acute ale litiazei coraliforme [144]. Hematuria la pacienții cu litiază coraliformă nu este legată cu lezarea directă a pielonului sau calicelor cu calcul, ci se dezvoltă “per arrosio” [124].

În analiza generală de sânge pot fi depistate modificări anemice și schimbări proinflamatorii, inclusiv leucocitoză cu deviere spre stânga, apariția granulației toxice, majorarea vitezei de sedimentare a hematiilor. Modificările biochimice includ creșterea valorilor serice ale ureei și creatininei la pacienții cu insuficiență renală cronică [58]. În caz de o infecție urinară asociată se determină creșterea reactanților fazei acute de inflamație.

Compoziția chimică a calculilor, precum și prezența infectării lor contribuie la înțelegerea patogenezei litiazei coraliforme [12]. În studiul lui Shafi H. et al. [108], care a inclus 42 de pacienți cu litiază coraliformă cu repartizare egală după gender, a fost analizată urocultura și examenul bacteriologic al calculilor coraliformi înlăturați. Cu toate că această formă de urolitiază mai este numită “infecțioasă”, urocultura pozitivă a fost depistată numai la 35,5% din pacienți, iar însemnătatea reușită din concremente a fost depistată la 22,2% din bolnavi studiați. Numai la 40,5% din pacienți bacteriile din calcul coraliform au corespuns cu bacterii determinate

în urocultură. Cu toate că *E. coli* rămâne cea mai frecventă cauză a infectării concrementelor, fiind depistată în 50% cazuri, ponderea acestei infecții este cu mult redusă în comparație cu lotul total al pacienților cu infecții urinare, la care acest microorganism se determină cu rată de peste 90%. Spre deosebire de studii bacteriologice generale la pacienții cu infecții ale tractului urinar în lotul pacienților cu urolitiază coraliformă *Ureaplasma urealyticum* a fost depistată la 62,5% din uroculturi pozitive. Referitor la componența calculilor investigați, autorii au determinat predominarea oxalatului de calciu la majoritatea pacienților, urmată de acidul uric și struvită. Diferențe în componența calculilor la populația evaluată poate fi responsabilă pentru variațiile examenului bacteriologic. În concluzia autorilor studiul bacteriologic, precum și analiza componenței chimice a calculilor contribuie la o realizare mai reușită a complexului de măsuri preventive în perioada postoperatorie [108].

Pacienții cu urolitiază coraliformă sunt investigați utilizând tot arsenal diagnostic al imagisticii moderne, inclusiv: ecografia, radiografia reno-vezicală simplă, urografia intravenoasă, tomografia computerizată. Utilitatea metodelor imagistice sus-numite depinde de dimensiunile calculilor, componența concrementelor și complicațiile deja instaurate ale urolitiază coraliforme [22,100,130,124].

Ecografia reprezintă metoda diagnostică cu raportul ridicat cost-eficiență. De asemenea, această metodă imagistică este practic lipsită de eventuale complicații și poate fi implementată indiferent de vârsta sau gravitatea stării pacientului investigat. Ecografia renală este frecvent prima metodă diagnostică care depistează prezența litiazei coraliforme la pacienții oligosimptomatici sau asimptomatici. Se vizualizează o formațiune hiperecogenă, care mimează conturul bazinetal, cu umbră ecografică. Suplimentar, la pacienții cu urolitiază coraliformă se determină modificările caracteristice pentru pielonefrită cronică asociată (deformarea sistemului calice-bazinet, modificările ecogenității parenchimului renal) [24] și insuficiență renală cronică (hiperecogenitatea parenchimului renal subțiat cu ștergerea delimitării între componentele parenchimului renal). Ecografia este capabilă să determine și complicațiile locale ale litiazei coraliforme. La pacienții cu dereglările fluxului urinar se evidențiază hidronefroza. În caz de calculi mari, care ocupă tot bazinetul, precizarea schimbărilor patologice la nivelul parenchimului renal prin intermediul ecografiei este afectată de umbra acustică produsă de calcul masiv [47,105].

Ecografia renală cuplată cu examenul ultrasonor în regimul Doppler este capabilă să determine zone oligovasculare, adiacente calcului coraliform, ajutând astfel în selectarea accesului mai puțin traumatic în cadrul nefrolitotomiei percutane [13]. Această opțiune a fost

propusă încă în anii 1980, dar pe parcursul ultimului deceniu a devenit o realitate datorită ameliorării tehnicii ultrasonografice [5].

Isac W. et al. a studiat problema ghidajului ecoscopic sau fluoroscopic în timpul nefrolitotomiei percutane. Acest studiu prospectiv randomizat a inclus 159 de pacienți, care a fost ghidată ecoscopic (40%) sau radiologic (60%) [64]. Grupele studiate au fost omogene referitor la componența-gender, dimensiunile calcului coraliform, numărul calicelor afectate. Pacienții cu nefrolitotomie percutană ghidată ecoscopic au avut în medie durata mai mică de intervenție chirurgicală 3,2 minute versus 16,1 minute ($p < 0,001$), precum și mai puține căi de acces (1,03 versus 1,22) ($p < 0,01$). Pacienții cu ghidaj radiologic au avut masa ponderală în medie mai mare. Studiul comparativ nu a depistat diferență statistic semnificativă în piererile sanguine, necesitatea în hemotransfuzii, durata intervenției chirurgicale și complicațiile postoperatorii. În același timp, în caz de ghidaj fluoroscopic a fost caracteristică stoparea prematură a procedurii chirurgicale (8% versus 0%), precum și necesitatea în efectuarea procedurilor chirurgicale suplimentare (12,5% versus 3,2%). În concluzie, autorii consideră că ghidajul ecoscopic este superior celui radiologic, în special ținând cont de iradiere semnificativă a pacienților în timpul ghidajului fluoroscopic.

Scintigrafia renală dinamică și renografia renală reprezintă metodele diagnostice de elecție pentru aprecierea funcției renale [95]. Acest parametru poate fi unul important în alegerea nefrectomiei sau rezecției polului inferior al rinichiului afectat. În același timp, studiile scintigrafice nu sunt capabile să determine caracteristicile, forma și dimensiunile calcului, ceea ce cu mult reduce valoarea lor practică [22,144].

Radiografia renală simplă ajută în precizarea existenței calculilor renali radioopaci, care se localizează în proiecția rinichiului afectat. Deoarece litiază coraliformă este de obicei cauzată de calculi radiopozitivi, ei sunt bine evidențiați de această metodă diagnostică [25]. De asemenea, este posibil de diferențiat nefrocalcinoza și nefrolitiază. Grupul lui Smith A. [116] a testat valoarea prognostică a radiografiei simple în prezicerea reușitei nefrolitotomiei percutane. Rata eliminării complete a calcului coraliform în urma nefrolitotomiei percutane a corelat cu dimensiunile calcului, numărul de calculi, prezența intervențiilor chirurgicale antilitiazice în antecedente. În baza datelor acumulate de autorii metodei a fost elaborată o scară nomografică specială. Astfel, în baza datelor clinice și radiologice preoperatorii pot fi selectați pacienți pentru nefrolitotomie percutană sau intervențiile chirurgicale deschise [22,48].

Urografia intravenoasă permite determinarea dimensiunilor și formei calculilor atât radiopozitivi (este vizualizat direct), cât și radionegativi (se observă ca un defect de umplere după contrastare a sistemului calice-bazinet). Suplimentar la dimensiunile și poziția rinichiului,

dimensiunile, forma și localizarea calculului – parametrii determinați și de ecografia renală, precum și radiografia renală simplă, urografia intravenoasă este capabilă să demonstreze și funcția renală. Ținând cont de dereglările frecvent asociate a funcției renale, se recomandă efectuarea clișeele radiologice întârziate. Scintigrafia renală dinamică, care în special este capabilă să determine funcția renală și este mai puțin informativă în privința caracterizării litiazei urinare, în acest sens este mai puțin informativă și se utilizează mai des pentru aprecierea dereglărilor de evacuare și funcției restante a rinichilor afectați. Această metodă este importantă în evaluarea complexă preoperatorie a pacienților cu alergii la substanțe de contrast, utilizate în urografie intravenoasă. Este important de menționat că nu există sensibilizare încrucișată între preparatele radiofarmaceutice de iod, utilizate în scintigrafia renală dinamică, și substanțele de contrast bazate pe iod, utilizate pentru urografia intravenoasă [124].

Tomografia computerizată la pacienții, care suferă de litiază coraliformă, se bucură de sensibilitate și specificitate sporită în determinarea eventualelor complicații purulente și necrotice ale litiazei coraliforme în comparație cu alte metode imagistice. De obicei această investigație nu este necesară pentru cazuri simple, când metodele imagistice mai puțin sofisticate sunt suficiente pentru o evaluare diagnostică corectă a pacienților cu nefrolitiază. Pielonefrita emfizematoasă, care în peste 90% din cazuri se dezvoltă la pacienții cu nefrolitiază, de obicei coraliformă, în asocieră cu diabetul zaharat, reprezintă una dintre indicații pentru efectuarea tomografiei computerizate și investigației prin rezonanță magnetică. O altă indicație importantă reprezintă depistarea calculilor restanți în urma manoperilor și procedurilor chirurgicale. S-au raportat în studii științifice că tomografia computerizată spiralată fără contrast reprezintă standardul diagnostic în evaluarea calculilor restanți la pacienții cu litiază coraliformă [96].

Studiul savanților brazilieni (2013) [59] a demonstrat că tomografia computerizată cu rezoluție înaltă este capabilă să determine accesul cel mai bun în efectuarea nefrolitotomiei percutane. Acest studiu include 16 pacienți cu calculi coraliformi compleți, ceea ce a constituit circa 8% din toate nefrolitotomii percutane efectuate în centrul specializat. Ca standard de aur a fost utilizată nefroscopia intraoperatorie. Parametrii studiați au inclus lungimea intrării în calice (<2,5 cm), unghiul între calice și bazinet (> 100-120°) și lungimea infundibulului (<0,65 cm), al doilea indicator având cea mai mare valoare predictivă pentru realizare a accesului adecvat în timpul intervenției chirurgicale.

Хасигов В. [146] a analizat rolul tomografiei computerizate în selectarea pacienților pentru nefrolitotomie percutană. Examenul tomografic a permis să clasifice calculi coraliformi conform recomandărilor europene, formând 2 grupe: SN1+ SN2 (31,7%) și SN3+SN4 (68,3%) (în total 120 de pacienți). Cu toate că ambele grupe s-au caracterizat prin rată mică de conversie

spre operații deschise (sub 3%), procentul reușitei chirurgicale a fost semnificativ diferit în ambele grupe studiate ($p < 0,01$): 94,7% în grupa I și numai 63,4% - în grupa II, ceea ce încă o dată subliniază eficacitatea sporită a nefrolitotomiei deschise la pacienții cu calculi coraliformi compleți. De asemenea, durata intervenției chirurgicale a fost de circa de 2 ori mai mare la pacienții din grupa II. Acest studiu demonstrează suplimentar aplicabilitatea tomografiei computerizate în selectarea metodei de tratament chirurgical al litiazei coraliforme.

În articolul lui Li H. et al. [77] a fost analizat rolul pronostic și de facilitare a actului chirurgical, anume nefrolitotomiei percutane, al reconstrucției tridimensionale ale calculului coraliform. Studiul a fost realizat pe pacienți cu calculi coraliformi compleți, parțiali și multipli. Reconstrucția tridimensională a calcului a fost efectuată în baza tomografiei computerizate cu rezoluție înaltă fără contrast și cu contrastare în fază arterială, venoasă și de excreție cu ajutorul programei Mimics 12.1. Această abordare în realizarea modelării 3D a permis nu numai reconstrucția calcului, dar și interrelațiile lui cu arterele și venele, căile urinare și alte structuri anatomice ale rinichiului. Implementarea modelării 3D a permis realizarea eliminării complete a calculilor coraliformi 93,3% după procedeul inițial și 100% după două proceduri. Nici la un pacient (23 persoane) nu au fost înregistrate complicații. Pentru intervențiile chirurgicale a fost caracteristică durata mai mică a actului operator ($75,6 \pm 13,4$ minute) și pierderi sanguine minore ($1,2 \pm 0,3$ g/l).

Prognosticul pacienților cu litiază coraliformă este nefavorabil. Prezența calculului coraliform în sistemul calice-bazinet afectează urodinamica și contribuie evident la persistența infecției urinare, astfel creând condiții pentru refluxul urinei infectate în tubulii colectorii, ceea ce servește drept baza pentru nefrită interstițială infecțioasă (pielonefrită cronică secundară), uneori complicată și de pusee de pielonefrită acută [71]. Se determină următoarele complicații ale litiazei coraliforme: infecțioase și legate cu disfuncție renală. Complicațiile infecțioase cuprind modificările patologice de la cel mai puțin importante (bacteriurie asimptomatică, pielonefrita cronică) până la potențial letale (pielonefrita acută, pielonefrita emfizematoasă, sepsis urologic, șoc septic). Complicațiile disfuncției renale de obicei sunt secundare progresiei pielonefritei cronice, care se complică cu hipertensiunea arterială și insuficiența renală cronică. De asemenea, datorită terenului organic afectat și potențialului de bloc infrarenal la pacienții cu litiază coraliformă este evident sporit riscul dezvoltării insuficienței renale acute.

1.2. Tratamentul litiazei coraliforme la etapa actuală

Tratamentul litiazei coraliforme presupune înlăturarea calculului coraliform, ceea ce permite eradicarea infecției urinare, normalizarea urodinamicii și ameliorarea funcției renale [100]. În acest context este importantă înlăturarea completă a calcului coraliform: prezența

fragmentelor restante în majoritatea cazurilor se complică cu recidiva urolitiazii coraliforme [120]. Atât recomandările AUA (American Urological Association), cât și cele EAU (European Urology Association) au identificat 4 metode de tratament al litiazii coraliforme: nefrolitotomia percutană, combinația nefrolitotomiei percutane și litotriției prin unde de șoc, litotriția și chirurgia clasică (deschisă) [100,130]. Ghidurile sus-numite au propus următoarea stratificare conform gradului de suport științific existent: procedeul standard (metoda este practic unanim preferată vis-a-vis de alte metode bazându-se pe rezultatele convingătoare a diferitor studii științifice), procedeul recomandat (rezultatele favorabile ale metodei sunt bine cunoscute și servesc drept bază pentru opinia pozitivă a majorității experților, care o preferă vis-a-vis de alte metode) și procedeul opțional (alternativele nu au suport științific suficient, iar preferința față de metoda citată este dubioasă). Aceste recomandări se aplică față de un pacient standard [100], care suferă de litiaza coraliformă bilaterală cu ambii rinichi funcționali sau a unicului rinichi cu funcția normală, cu componența chimică standardă a calcului (se exclud pietre din cistină și urați), fără comorbidități și variante anatomice clinic semnificative.

Prima abordare-standard, susținută de datele științifice existente, subliniază faptul că orice litiaza coraliformă trebuie să fie activ tratată din momentul depistării, deoarece pentru această maladie este caracteristică o evoluție progredientă cu afectarea la o etapă sau altă a funcției renale și dezvoltarea consecutivă a insuficienței renale cronice terminale, în special în caz de afectări patologice bilaterale [71]. Suplimentar, în plan de prognostic este importantă dezvoltarea complicațiilor infecțioase, inclusiv sepsisului și șocului septic [128]. Un număr de studii științifice a demonstrat că litiaza coraliformă este asociată cu riscul letal net sporit [107]. Tratamentul conservator expres nu este recomandat decât la pacienți cu comorbidități clinic semnificative, care previn efectuarea corecției chirurgicale ale patologiei urinare. Tratamentul conservator de regulă cuprinde antibioterapie conform antibiosensibilității uroculturii, administrarea inhibitorilor de urează, fitoterapeuticelor, antiinflamatorilor ș.a [124,147]. Cercetările științifice prospective au demonstrat că timp de un an funcția renală se deteriorează la circa o treime din pacienți aflați sub tratament conservator [128]. A doua abordare-standard presupune informarea pacientului în privința metodelor accesibile de tratament, despre laturile lor pozitive și negative [100].

În plan de management al litiazii coraliforme este necesar de menționat că nu există tratamentul standard al litiazii coraliforme. Metodele chirurgicale sus-numite (nefrolitotomia percutană, litotriția cu unde de șoc, combinația lor, nefrolitotomia anatrofică (metoda deschisă) și nefrectomia) reprezintă abordări recomandabile la anumite subgrupe de pacienți [13,26,49].

Istoric nefrolitotomia percutană a devenit o tehnică populară pentru înlăturare a calculilor coraliformi în țările occidentale în anii 1980, ceea ce s-a întâmplat după prima înlăturare reușită a calcului renal prin tubul nefrostomic în 1976 [83]. Răspândirea ei în practică zi de zi a fost legată cu invazivitate mai mică în comparație cu metodele deschise și în același timp cu rezultatele mai bune în comparație cu litotriția cu unde de șoc [21,48,51]. Nefrolitotomia percutanată se efectuează în poziție culcată în 2 etape: abordul chirurgical și înlăturarea calculilor [15]. Accesul este de obicei ghidat radiologic și se efectuează prin polul inferior al rinichiului [136]. Astfel pot fi eliminați calculii coraliformi sau fragmentele lor din practic orice parte a sistemului calice-bazinet, în cazuri mai complicate (ex. deformare semnificativă a sistemului calice-bazinet sau malformațiile congenitale / variantele rare ale normei) [12]. Traiectul de acces în continuare este dilatat cu introducerea consecutivă a nefroscopului, care distruge calculi coraliformi cu dispozitiv pneumatic sau bazat pe ultrasunet. Distrugerea calcului cu soluții chimice active sau mecanic la momentul actual practic nu se utilizează [23]. De asemenea, nefroscoapele flexibile amenajate cu dispozitivele laser sau electrohidraulic. Deoarece complicații acute mai des se dezvoltă la pacienții cu căile largi de acces, există tendință spre utilizare a nefrostoamelor mai mici cu rolul în creșterea stendării ureterului rinichiului operat (în astfel de cazuri nefrostomia postoperatorie poate fi evitată la o parte din pacienți) [54,84,126].

Nefrolitotomia percutană este unanim recomandată ca metoda chirurgicală de prima elecție în caz de litiază coraliformă [13,20]. Probabil, numai pacienții cu calculi coraliformi compleți nu pot fi operați inițial prin această metodă. Această metodă este preferabilă în comparație cu operațiile deschise din cauza invazivității reduse. Rata eliminării complete a calculilor este mult mai înaltă în comparație cu litotriția extracorporală [36,88]. Raportul între ratele de succes al tratamentului prin nefrolitotomia percutană și litotriție atinge „3” în caz de calculi coraliformi mari [88]. Apariția nefrolitotomiei percutane ca metodă de prima elecție în tratamentul pacienților cu litiază coraliformă este legată cu dezvoltarea urologiei endoscopice moderne, în special a nefroscopiei. Metoda a devenit fezabilă după introducerea în practica clinică a nefroscoapelor flexibile cu diferite părți lucrătoare, care au permis variabilitatea în abordarea calculilor coraliformi. Calculul este de obicei distrus cu ajutorul laserului bazat pe Holmium printr-un număr de accese percutanate, selectate în funcție de particularitățile anatomice ale rinichiului și calculului coraliform, iar fragmentele restante se elimină din bazinet cu ajutorul nefroscopului. Nefroscopul flexibil, are o funcție suplimentară – distrugerea directă a calculilor în sistemul calice-bazinet, ceea ce mișorează numărul de accese percutanate, reducând astfel invazivitatea intervenției chirurgicale. Studiile cele mai reușite au atins plafonul de eliminare completă a calculilor de 95% cu realizarea mediei de procedură egale cu 1,6 per

pacient [136]. Distrugerea calcului coraliform se realizează de asemenea prin intermediul ultrasunetului sau dispozitivelor pneumatice, există și posibilitate de asociere a ambilor metode [98].

Di Grazia E. și La Rosa P. (2013) [41] au demonstrat pe un lot de 30 de pacienți că suplimentar la poziționare obișnuită a pacientului (culcat pe spate) poate fi utilizată și poziționarea bolnavului pe abdomen cu desfacerea picioarelor, ceea ce permite o accesibilitate superioară a rinichiului și calculilor în comparație cu cea în metodă obișnuită. Rata succeselor și complicațiilor nu a fost diferită în comparație cu tehnica chirurgicală clasică și în același timp a permis realizarea nefrolitotomiei percutane la pacienții cu anomalii congenitale (ex. rinichiul în potcoavă) și alte cazuri, când este necesară efectuarea mai multor traiecte de acces.

În succesul intervenției chirurgicale este importantă și selectarea calicelui de acces pentru efectuarea nefrolitotomiei percutane [46]. De obicei este utilizat accesul prin calicele inferior. Însă, studiul Falahatkar S. (2013) a demonstrat că accesul prin calicele mediu la pacienții culcați pe spate asigură durata mai mică de intervenție chirurgicală, durata mai mică de spitalizare și pierderile sanguine mai mici. Suplimentar, a fost demonstrat faptul că grupa pacienților tratați prin accesul prin calicele renal mediu a avut o rată mai mare de eliminare completă a calculilor (89,6% versus 79,6%, $p < 0,05$), ca și rata mai mică de complicații (7,4% versus 14,8%) [46].

Problema similară a fost analizată în studiul Chanprasopon P. et al. [32], care a analizat evoluția postoperatorie la 92 de pacienți cu dimensiunile calcului peste 2 cm (calcul coraliform parțial sau complet). Accesul în timpul nefrolitotomiei percutane a fost realizat prin calicele superior, mediu sau inferior cu ajutorul nefroscopului flexibil. La pacienții cu acces prin calicele superior au fost înregistrați calculi restanți, lezarea pelvisului și infecția urinară complicată cu sepsis. În caz de accesare a calcului coraliform prin calicele mediu a fost înregistrat un caz de infecție urinară secundară. Cel mai frecvent complicațiile au fost constatate la pacienții cu acces operator prin calicele inferior, fiind înregistrate hemoragie renală, infecția urinară secundară și calculi restanți.

Tefekli A. et al. [127] au analizat indicațiile pentru realizarea accesului pentru nefrolitotomie percutană prin calicele superior în cadrul unui studiul prospectiv global - Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES), care a acumulat date privind tratamentul litiazei coraliforme din 96 de centre. În studiul au fost incluși 4494 de pacienți. Datele analizate au demonstrat că pacienții operați prin acces prin calicele renal superior au avut calculi coraliformi mai mari, iar intervenția chirurgicală s-a caracterizat printr-o durată mai mare de timp în comparație cu cazuri cu acces realizat prin calicele inferior. În caz de acces realizat prin polul renal superior a fost constatată frecvența mai mare de eliminare completă a

concrementelor (81,6% versus 77,1%, $p < 0,05$), dar și o rată sporită de complicații intra- și postoperatorii, în special al hidrotoraxului. Autorii au rezumat că pacienții cu calculi coraliformi compleți reprezintă grupa pacienților care cel mai mult beneficiază de nefrolitotomie percutană realizată prin calicele superior.

Lucarelli G. et al. au comparat rezultatele nefrolitotomiei percutane la pacienții cu litiază coraliformă în funcție de poziționarea pacientului în timpul operației: culcat pe spate sau pe abdomen [83]. Acești autori în revista literaturii au demonstrat că ambele poziții au avantaje și dezavantaje specifice, dar în general, se caracterizează prin reușita similară a actului chirurgical. Materialul studiat le-a permis să indice că poziționarea pe spate este asociată cu riscuri anestiziologice mai mici în timpul procedurii chirurgicale și asigură accesul atât retrograd, cât și anterograd la tractul urinar. Rezultate similare au fost prezentate în lucrarea lui Wang Y. et al. [133], într-un studiu monocentric, care a cuprins 152 de pacienți.

Altă opțiune de eficientizare a nefrolitotomiei percutane reprezintă neutilizarea nefrostomiei după procedeul nefrolitotomiei percutane [27]. Analiza multivariantă efectuată de grupa de studiu lui Garofalo M. et al. [50] a demonstrat că această metodă poate fi cu succes aplicată la pacienții cu litiază coraliformă cu respectarea anumitor condiții: lipsa hemoragiei clinice semnificative în urma procedurii curative primare, absența perforației în urma nefrolitotomiei percutane, efectuarea nefrolitotomiei percutane utilizând numai un acces transrenal, prezența calculului rezidual, care solicită efectuarea nefroscopiei retrograde pentru îndepărtare a concrementului restant. Dacă aceste indicații au fost respectate, analiza multivariantă nu a determinat diferența între cele două grupe în rata eliminării complete a calculilor, pierderi de sânge, necesitate în hemotransfuzii și frecvența dezvoltării complicațiilor. În același timp pentru grupa pacienților fără nefrostome în perioada postoperatorie a fost caracteristică o scurtare statistic semnificativă a timpului mediu de spitalizare (3,3 versus 4,6 zile, $p < 0,001$), precum și dozei medii de preparate analgezice (1,6 versus 2,1 doze, $p < 0,01$). În analiză multivariată reducerea timpului de spitalizare a fost independent asociată cu absența febrei postoperatorii, numărul de transfuzii, dezvoltarea hidronefrozei postoperatorii. Aceste date indică aplicabilitatea procedurii de nefrolitotomie percutană fără nefrostomie postoperatorie la grupele selectate de pacienți.

Datele privind beneficiile conduitei pacienților după nefrolitotomie percutană fără nefrostomie sunt confirmate și de un studiu extensiv, realizat în Marea Britanie [7], care a inclus 1028 de proceduri de nefrolitotomie percutană, 30% din ele fiind efectuate la pacienții cu litiază coraliformă. Studiul lui Armitage J. et al. nu a depistat diferențe în rata eliminării complete a calculilor și dezvoltării complicațiilor între loturile pacienților cu și fără nefrostomie după

nefrolitotomie percutană. În același timp, durata spitalizării pacienților fără nefrostome postoperatorii a fost statistic semnificativ mai mică în comparație cu lotul bolnavilor cu nefrostome.

Shahrour K. et al. [109] au evaluat evoluția postoperatorie a pacienților după rezolvarea litiazei coraliforme după nefrolitotomie cu utilizarea unui singur traect de acces. În acest studiu au fost incluși 351 de pacienți operați pe parcurs a 10 ani într-o clinică urologică specializată. În analiza corelațională a fost evaluată influența unui număr mare de factori pre- și intraoperatori asupra evoluției postoperatorii a pacienților. La pacienți au fost efectuate 1-2 proceduri curative, ceea ce a permis realizarea ratei de eliminare completă a calculilor egală cu 76%. Studiul statistic a precizat următorii factori, care au determinat evoluție nefavorabilă în perioadă postoperatorie: nivelul creatininei serice înainte de intervenția chirurgicală, prezența și gradul hipertensiunii arteriale, prezența calcului coraliform complet, dimensiunile mari ale calcului coraliform, litotriția cu unde de șoc în antecedente, localizarea calcului la nivelul polului superior. Ultimii trei indicatori au păstrat valoarea predictivă și în testul multifactorial. La pacienții din grupele de risc sus-menționați, probabil, este necesar din start de planificat mai multe căi de acces, iar utilitatea litotriției înainte de nefrolitotomie percutană este discutabilă începând cu primele ghiduri în domeniu [100].

Problema unui număr mare de accese pentru realizarea nefrolitotomiei percutane a fost studiată în articolul lui Cho H. et al. [33]. În cadrul acestui studiu a fost evaluată evoluția intra- și postoperatorie a 109 de pacienți cu litiază coraliformă complexă, la 30 de pacienți a fost necesară efectuarea mai multor accese pentru înlăturare a calcului coraliform. Ambele grupe au fost omogene din punct de vedere a indicatorilor demografici. La pacienții cu mai multe traiecte nefrostomice în majoritatea cazurilor a fost prezent calcul coraliform complet. În caz de mai multe traiecte nefrolitotomice la 2/3 din pacienți a fost solicitată efectuarea a 2 traiecte de acces, la 9 – 3 traiecte de acces și la unul – 4 traiecte de acces. În analiza statistică ulterioară nu a fost determinată diferență veridică între grupe referitor la rata eliminării complete a calculilor coraliformi, timpul de intervenție chirurgicală, frecvența hemotransfuziilor, pierderi sanguine în timpul intervenției chirurgicale, procentul complicațiilor, durata spitalizării sau creșterea postoperatorie a creatininei serice. În schimb, la pacienții cu mai multe traiecte de acces au fost mai des solicitate proceduri secundare (53,3% versus 24,1%, $p < 0,01$). În perioadă de monitorizare timp de 2 ani autorii nu au observat diferențe evolutive între ambele grupe studiate. Autorii au concluzionat că siguranța și eficacitatea nefrolitotomiei prin mai multe traiecte la pacienții cu calculi coraliformi complexi nu diferă statistic semnificativ în comparație cu nefrolitotomie percutană cu un traect de acces la pacienții cu concremente coraliforme parțiale.

Problema finalizării actului chirurgical în urma nefrolitotomiei percutane a fost analizată la pacienții cu litiază coraliformă în studiul lui Cormio L. et al. [39], care au analizat rezultatele trialului CROES. Grupele analizate conform strategiei de finalizare a nefrolitotomiei percutane au fost omogenizate conform încărcării litiazice, dimensiunii și numărului de accese operatorii, prezența hemoragiilor postoperatorii. Grupa pacienților numai cu nefrostomie percutană postoperatorie s-a caracterizat prin durată mai mare de spitalizare în comparație cu grupa pacienților fără nefrostomie postoperatorie, la care eliminarea eventualelor fragmente restante a fost realizată prin intermediul stendului ureteral ($p < 0,001$). De asemenea, la grupă cu nefrostomie și fără stend a fost înregistrată durată mai mare a intervenției chirurgicale ($p < 0,05$).

Nefrolitotomia percutană reprezintă metoda de primă elecție a tratamentului litiazei coraliforme la copii. Studiul lui Veeratterapillay R. et al. [132], care se bazează pe analiza a 32 de cazuri a demonstrat că problema litiazei poate fi rezolvată complet prin intermediul unui traiect nefrostomic la 75% pacienți, iar la restul pacienților a fost necesară efectuarea a mai multor traiecte nefrostomice. În total, a fost realizată rata de eliminare completă a calculilor egală cu 91%. La pacienții operați nu au fost determinate complicații post- și intraoperatorii, de asemenea, nu au fost constatate hemoragii clinic semnificative. Autorii conclud că nefrolitotomia percutană reprezintă o metodă sigură și eficientă în rezolvarea litiazei coraliforme la copii.

Okeke Z. et al. [94] au evaluat eficacitatea și siguranța nefrolitotomiei percutane la pacienții vârstnici în comparație cu lotul bolnavilor mai tineri. Acest studiu a demonstrat că pentru pacienții mai vârstnici (au fost comparați pacienții în vârstă peste 70 de ani și până la 70 de ani) a fost caracteristică durată mai mare de spitalizare și dezvoltarea mai frecventă a complicațiilor intra- și postoperatorii. În același timp, autorii nu au observat diferență statistic veridică în rata eliminării complete a calculilor coraliformi. Aceste date sugerează că riscurile operatorii la lotul pacienților vârstnici sunt asociate cu comorbiditățile preexistente, ci nu cu tehnica chirurgicală.

În caz de efectuare a nefrolitotomiei percutane pacienților li se efectuează tratamentul antibacterian profilactic. Gravas S. et al. [57] a studiat eficacitatea tratamentului preventiv conform datelor studiului CROES, care a inclus 5803 de pacienți. Grupele de pacienți studiați au fost omogene cu excepția vârstei mai mare a grupei fără antibioprolifaxie, ponderii sporite a efectuării nefrolitotomiei în poziție culcat pe abdomen și ratei mai mici de stendare postoperatorie. Analiza efectuată a demonstrat că antibioprolifaxie chiar la pacienții fără urocultură pozitivă înainte de intervenție chirurgicală previne dezvoltarea infecției urinare secundare manifestate prin sindromul febril (2,5% versus 7,4%, $p < 0,05$), este asociată cu o rată

redușă a complicațiilor postoperatorii (1,9% versus 22%, $p<0,0001$), precum și cu o rată relativ sporită de eliminare completă a calculilor renali (86,3% versus 74,4%, $p<0,01$).

Avantajele nefrolitotomiei percutanate cuprind vizualizarea directă a calcului coraliform, ceea ce asigură posibilitatea de înlăturare a lui, precum și eventualelor fragmente în marea majoritate a cazurilor. Succesul tratamentului poate fi apreciat direct, iar evoluția postoperatorie poate fi evaluată în mod repetat [27,100]. De asemenea, pentru nefrolitotomia percutană este caracteristică durata mică a perioadei de spitalizare, până la 5 zile. Acest timp se modifică în funcție de ziua înlăturării stendului ureteral / nefrostoamelor și prezența maladiilor asociate. Durata mai mare de spitalizare este caracteristică pentru pacienți cu evoluție complicată sau în cazuri complexe, care solicită evaluările repetate și / sau proceduri chirurgicale secundare. Nefrostomele la pacienții cu evoluție favorabilă sunt înlăturate peste 1-2 zile după intervenție chirurgicală [97].

Ca și orice metodă de tratament nefrolitotomia percutană are și anumite dezavantaje: caracterul invaziv, ceea ce condiționează riscul sporit de complicații infecțioase și mărește durata spitalizării, și modul de ghidare, care presupune iradierea pacientului, ceea ce nu este întotdeauna fezabilă, în special, la pacienții obezi [28,130]. De asemenea, nefroscopul nu totdeauna poate înlătura calculii sau fragmentele lor, mai ales mici, cu localizări dificile, condiționând efectuarea mai multor accese pentru nefroscopie și majorând astfel riscul operator. Necesitatea aparatajului performant și specializării îndelungate a personalului medical la fel scade accesibilitatea acestei metode de tratament [130].

Litotriția cu unde de șoc reprezintă metoda cea mai răspândită în tratamentul urolitiazelor din cauza caracterului non-invaziv, lipsei necesității de spitalizare în majoritatea cazurilor și accesibilității financiare. De asemenea, timpul de însușire a metodei este semnificativ mai mic în comparație cu alte procedee chirurgicale și endoscopice, utilizate în tratamentul litiazelor coraliforme. Principiul litotriției este crearea unei unde de șoc acustic, care se focalizează pe calcul, care trebuie să fie zdrobit în rezultatul procedurii curative [61]. În cadrul unei sesiuni terapeutice se utilizează uneori mii de impulsuri, suficiente pentru distrugerea calculului. Dimensiunile mari, precum și forma variată a calcului îngreunează semnificativ elaborarea regimului reușit de litotriție. Aceste particularități micșorează semnificativ reușita potențială a metodei și solicită efectuarea mai multor sesiuni repetate, necesare pentru zdrobirea calculului și elementelor lui amplasate în calicele renale până la fragmente suficient de mici pentru eliminare cu urina din rinichiul afectat. Însă, mai ales la pacienții adulți acest obiectiv deseori rămâne irealizabil și este necesară conversie spre schemă combinată de tratament. Altă problemă este asociată cu necesitatea mai multor sesiuni și utilizarea undelor de șoc cu intensitate înaltă, precum și

dificultățile reale în focalizare repetată a undei de șoc pe regiunile și fragmentele diferite ale calculului coraliform. În rezultat, la pacienții cu litiază coraliformă este mult sporit riscul dezvoltării complicațiilor litotriției, inclusiv hematomul perirenal. Cu toate că metoda desinestătător este neinvazivă, procedurile litotriției trebuie să fie asociate cu instalarea stendului ureteral la pacienții cu litiază coraliformă, având drept scop asigurarea eliminării fragmentelor calculilor zdrobiți [61]. Astfel, ținând cont de eventualele complicații raportul cost / beneficiu al litotriției cu unde de șoc la pacienții cu litiază coraliformă poate fi mai mic în comparație cu alte metode de tratament.

La momentul actual se elaborează metodele speciale destinate micșorării stresului mecanic indus de ultrasunet în cadrul sesiunilor curative. S-a dovedit că administrarea Alopurinolului poate reduce eliberarea radicalilor liberi cu micșorarea leziunii renale în urma procedurii curativ [78]. Ameliorarea distrugerii calculilor, precum și afectarea mai redusă a parenchimului renal poate fi realizată și prin modificarea formei sau caracteristicilor emițătorului undelor acustice [118,139]. Într-un număr de studii a fost demonstrat faptul că și frecvența mai redusă a emiterii impulsurilor acustice asociată cu creșterea duratei sesiunii terapeutice la fel contribuie la o distrugere mai completă a calculilor coraliformi. Această metodă poate fi suplimentată de „pretratare” cu impulsuri acustice cu intensitate mică, care produc vasoconstricția țesutului iradiat și contribuie la minimizarea afectării structurilor renale [79]. Astfel se realizează nefroprotecția în cadrul sesiunii litotritice.

Cu toate că studiile din anii 1990 au demonstrat un nivel destul de înalt de eliminare a calculilor coraliformi după litotriția cu unde de șoc, această metodă nu se recomandă ca metoda de tratament de prim plan. Se consideră, că în majoritatea cazurilor pacienții tratați prin această metodă, litiaza coraliformă a avut forma parțială, cu afectare unei din calice și fără compromitere completă a bazinei [3]. Mai mult, înainte de efectuarea procedurii curativ este necesară asigurarea drenării adecvate a căilor urinare rinichiului prelucrat, de obicei prin intermediul unui stend ureteral. Litotriția ca opțiune de tratament poate fi considerată la pacienții cu starea anatomică normală a sistemului renourinar, care asigură eliminarea fragmentelor de calculi coraliformi [100]. Prezența unui calcul coraliform relativ mic reprezintă o condiție pentru utilizarea acestei metode. Suprafața calculului sub 500 mm² a fost asociată cu rata de eliminare completă mult mai mare în comparație cu calculi coraliformi mai mari [74]. Calculii din cistina sunt aceicalculi, care pot fi abordați cu ajutorul litotriției cu rata înaltă de succes [115]. Este important de menționat că în caz de fragmente restante, acestea se elimină prin stend sau cu ajutorul nefrolitotomiei percutane. Nu se recomandă litotriția la pacienții cu dimensiunile calculului peste 25 mm: în astfel de cazuri rata eliminării complete a calculului coraliform este

minoră, pacientul necesită mai multe procedure consecutive și frecvent solicită la etapă finală implementarea altor metode de corecție chirurgicală [115].

Ținând cont de limitările metodei, populația pediatrică reprezintă una sugerată pentru tratamentul litiazei coraliforme prin litotriție cu unde de șoc [81]. La copii rata succesului poate atinge plafonul de 80%, similară cu nefrolitotomia percutană. Se consideră că vârsta copilului, dimensiunile renale, calculul, coraportul și funcționarea structurilor anatomice aparatului renourinar la fel contribuie la succesul final al intervenției. În același timp, este necesar de reținut posibilitatea dezvoltării efectelor mecanice adverse și influența lor asupra dezvoltării ontogenetice a rinichiului tratat [66,81]. Totalitatea momentelor pozitive și negative sus-numerate plasează litotriția cu unde de șoc în poziție de opțiune de tratament la copii [100].

Spre deosebire de copii, ghidul American Urological Association expres nu recomandă monoterapia litiazei coraliforme prin litotriție de șoc la pacienți adulți, iar în caz de calculi coraliformi compleți acest procedeu curativ este contraindicat [100]. Studiile efectuate au arătat că atât riscul complicațiilor, cât și rata succesului terapeutic diferă semnificativ la pacienții cu litiază coraliformă completă și incompletă [18]. În general, încercări de monoterapie a litiazei coraliforme cu unde de șoc, s-au soldat în studii cu un număr mare de complicații clinic semnificativ: calculii restanți, care uneori formează steinstrasse și provoacă colica renală, potențează dezvoltarea infecțiilor urinare și chiar sepsisului uronefrogen la o parte din pacienți. Nu sunt neglijabile și complicațiile mecanice, demonstrate în experimente pe animale, dar și întâlnite în experiență clinică a departamentelor specializate: hematomul perinefrol, cavitarea și stresul acustic al parenchimului renal, care activează sintetizarea radicalilor liberi și cauzează vasoconstricție cu reducerea irigației parenchimului renal [69,137].

Combinăția litotriției cu unde de șoc și nefrolitotomia percutană este rezervată cazurilor de litiază coraliformă de dimensiuni medii. La astfel de pacienți inițial se efectuează încercări de litotriție, iar nefrolitotomia percutanată reprezintă intervenția chirurgicală finală, care este axată la înlăturarea calculilor restanți în rezultatul litotriției [40]. Litotriția extrem de rar se utilizează ca procedeu terapeutic final în litiază coraliformă, deoarece rata eliminării complete a calculilor în astfel de cazuri este de numai 23% [106]. Litotriția poate fi implementată ca procedeu chirurgical final în tratamentul litiazei coraliforme numai la pacienții cu calculi restanți inaccesibili prin nefroscopie. Inițial, tratamentul chirurgical combinat al litiazei coraliforme presupunea algoritmul „sandwich” cu alternanța diferitor metode de tratament invaziv și non-invaziv [107]. Ideea acestei combinații constă în combinarea punctelor forte a ambelor metode: distrugerea calcului masiv prin intermediul nefrolitotomiei percutane este completată cu litotriția cu unde de șoc orientată la înlăturarea fragmentelor mai mici, sau greu accesibile. Ca prima etapă

s-a implementat nefrolitotomia percutană cu distrugerea calcului coraliform completată în continuare cu litotriția cu unde de șoc. Fragmentele restante au fost eliminate prin intermediul nefroscopiei. Ultimul procedeu nu a fost întotdeauna implementat în practica clinicilor specializate, ceea ce și a fost parțial răspunzător pentru rezultate modeste ale eliminării calculilor renali la pacienții tratați prin această schemă [100]. La momentul actual înlăturare calculilor coraliformi prin intermediul litotriției cu unde de șoc și nefroscopiei flexibile reprezintă baza terapiei combinate ale litiazei coraliforme. Această combinație are rezultate comparabile cu nefrolitotomia percutană.

În ultimul timp în clinicele specializate se practică și altă variantă de tratament combinat, care presupune efectuarea consecutivă a nefrolitotomiei percutane și litotriția ureteroscopică. În lucrarea lui Kan R. et al. [67] pe o serie din 11 pacienți a fost demonstrat beneficiul litotriției ureteroscopice la pacienții după nefrolitotomie percutană, cu înlăturarea fragmentelor calcului zdrobit în timpul intervenției chirurgicale primare. În opinia autorilor această abordare micșorează invazivitatea totală a înlăturării calcului coraliform și în același timp nu este asociată cu complicații suplimentare.

Nefrolitotomia retrogradă reprezintă metoda de elecție în tratamentul anumitor tipuri de calculi coraliformi. În studiului lui Подойницын А. [145] a fost demonstrată aplicabilitatea acestui procedeu în managementul pacienților cu litiaza coraliformă caracterizată SN2 conform clasificării Asociației Europene de Urologie (2009). În studiul prospectiv ulterior a 42 de cazuri tratate prin această metodă autorii raportează rata de eliminare a calculilor egală cu 85,6%, apreciată la distanță de 3 luni din momentul intervenției chirurgicale. În concluzia autorilor, la pacienții eligibili cu litiază coraliformă nefrolitotomia retrogradă reprezintă o procedură chirurgicală miniinvazivă, asociată cu spitalizarea scurtă și lipsa necesității procedurilor suplimentare.

Această metodă se utilizează mai frecvent ca complementară la pacienții cu rinichiul unic complicat cu litiază coraliformă. În cercetarea lui Lai D. [73], care a cuprins 20 de pacienți, a fost demonstrată eficacitatea și caracterul invaziv minor a combinației nefrolitotomiei percutane și nefrolitotomiei retrograde la pacienții cu rinichi solitar. La majoritatea pacienților au fost diagnosticați calculi coraliformi compleți, cu încărcare litiazică egală cu $1099,9 \pm 843,95 \text{ mm}^2$. La necesitate, după intervenția chirurgicală primară care s-a complicat cu fragmentele persistente ale calculilor renali, nefroscopia retrogradă a fost repetată peste 5-7 zile. În final, a fost realizată rata de eliminare completă a calculilor la nivel de 90% cu pierderi sanguine în timpul intervenției chirurgicale între 12 și 140 ml. La 25% din pacienți peste o lună după intervenția chirurgicală efectuată a fost determinată ameliorarea statistic semnificativă a funcției renale. Într-un alt studiu

al litiazei coraliforme au fost evaluați 24 de pacienți cu calcul amplasat în rinichi unic [140]. La 2/3 din pacienți a fost calcul coraliform complet și la 1/3 – parțial. Inițial a fost exercitată nefrolitotomia percutană printr-un singur traiect de acces. Peste 3-5 zile acest procedeu a fost completat prin ureteronefroscopie retrogradă. Această abordare a litiazei coraliforme a permis realizarea eliminării complete a calcului coraliform la 83,3% pacienți. Caracterul miniinvaziv al procedurilor curative a permis limitarea sângerărilor cu reducere totală a hemoglobinei numai cu 1,1-3,7 g/l. Astfel, numai 3 persoane au avut nevoie de hemotransfuzii. În urma intervențiilor chirurgicale s-a înregistrat ameliorarea funcției renale: în medie creatinina serică a scăzut de la $1,7 \pm 0,5$ mg/dl până la $1,3 \pm 0,4$ mg/dl ($p < 0,05$). Autorii au rezumat că această metodă este sigură și eficientă în rezolvarea litiazei coraliforme a unicului rinichi.

Cel mai mare studiu privind utilitatea distrucției calcului coraliform cu utilizarea ureteroscopului flexibil a fost publicat în anul 2013 de către grupul autorilor americani [34]. Această cercetare științifică include 145 de pacienți cu calculi cu diametrul peste 2 cm înrolați în studiu între anii 2000 și 2011. La 36 de pacienți au fost preoperator diagnosticați calculi coraliformi parțiali cu diametrul mediu 37 mm. După distrugere inițială a calcului cu ajutorul laserului cu holmium a fost efectuată ureteroscopie repetată de control. La pacienții cu calculi coraliformi parțiali a fost realizată rata cea mai mică de eliminare completă a concrementului, 81%, ceea ce a fost semnificativ mai mică în comparație cu calculii ureterali proximali (97%), renali intrapelvici (94%) sau amplasați în calicele inferior (83%). În același timp, este necesar de menționat că această rată nu a fost semnificativ mai mică în comparație cu rezultatele nefrolitotomiei percutane sau nefrolitotomiei anatrofice realizate în metaanalize, prezentate în ghidul european și american [100,130]. Numai în 3 cazuri ($\approx 8\%$) a fost necesară conversie spre nefrolitotomie percutană din cauza inaccesibilității fragmentelor de calculi sau stenozei infundibulare. La 4 pacienți a fost constatată infecția urinară acută secundară și într-un caz – macrohematurie. Nu au fost înregistrate complicații intraoperatorii. În general, autorii lucrării au conchis că distrucția și extracția fragmentelor concrementului este posibilă cu ajutorul ureteroscopului flexibil multifuncțional, inclusiv la pacienții cu calculi coraliformi parțiali. Acest studiu justifică implementarea litotomiei retrograde la anumite populații de pacienți.

Pentru prima dată nefrotomia tipică a fost efectuată de chirurgul italian Domenico Marchetti în 1696, în orașul Padova. Însă termenul de „nefrotomie” a fost aplicat abia în 1744 de către chirurgul Schurig. În 1968 de către Smith M. [117] a fost introdus termenul de nefrolitotomie anatrofică. Ei sunt primii autori care propun efectuarea inciziei nefrotomice pe un plan relativ avascular al rinichiului, între arterele segmentale anterioare și posterioare. Această tehnică permite evitarea traumatizării vaselor renale cu atrofia ulterioară a parenchimului renal –

de aici și termenul de „nefrolitotomie anatrofică”. În descrierea clasică a acestei metode, se efectua mobilizarea completă a rinichiului, se efectua o RRVs, pentru aprecierea anatomiei și poziției calculului. Apoi se efectua mobilizarea selectivă a arterei renale și ramurilor ei. Se determina sectorul avascular prin clamparea temporară a ramurii segmentale posterioare a arterei renale și administrarea intravenoasă a soluției Albastru de Metilen. Ca rezultat segmentul anterior renal se colora în albastru, demarcând astfel planul avascular. Efectuarea inciziei nefrotomice pe acest sector, păstrează maximal parenchimul renal și minimizează hemoragia intraoperatorie [142].

Pentru evitarea mobilizării selective a vaselor, unii autori au propus unele modificări la procedeul chirurgical descris de Smith A. [117]. Redman J. et al [102] relatează despre prezența relativ constantă a segmentului avascular și identifică linia Brodel. Autorul propune efectuarea inciziei nefrotomice pe această linie, preventiv aplicând o pensă vasculară pe pediculul renal, fără delimitarea selectivă a vaselor. Mai recent, Morey F. et al. [92], au propus o altă modificare a nefrolitotomiei anatrofice. Pentru a păstra maximal funcția renală, autorul propune incizia capsulei renale la nivelul suprafeței convexe laterale a rinichiului, iar incizia parenchimului renal la 1-2 cm posterior de capsulotomie. Acest sector corespunde planului avascular, permite accesul rapid și direct la sistemul colector. Conform autorului, avantajele acestei metode cuprind nesuprapunerea liniilor de sutură între parenchim și capsulă și accesul direct la sistemul colector.

Unele surse propun instalare unui tub „U” de nefrostomie, pentru irigarea continuă a sistemului colector cu antiseptice, antibiotice sau substanțe litolitice. Această metodă nu a avut succes, din cauza complicațiilor septice și dereglărilor electrolitice, cauzate de irigarea continuă a sistemului colector. Assimios et al 2001 propun administrarea intravenoasă a soluției Manitol cu 10 min înainte de ischemie, pentru a minimaliza riscul afectării parenchimului renal în timpul ischemiei [8]. O problemă aparține în aceste procedee, este prezentată de durata ischemiei renale. Studii patofiziologice și histochimice în consecvența ischemiei renale, în raport cu funcția renală (atât în ischemia „caldă” cât și la refrigerarea rinichiului), ne oferă următoarele date.

În urma studiilor in vivo și in vitro, precum și conform experienței clinice existente în domeniu putem concluda că pentru a evita modificări patologice permanente în rinichi, ischemia „caldă” nu trebuie să depășească 30 – 40 minunte, iar având drept scop evitarea scăderii tranzitorie a funcției renale, ischemia „caldă” nu trebuie să depășească 20 min [37,101]. Unele studii comparative, au demonstrat ca dacă, temperatura rinichiului supus ischemiei este mai mică de 10°C, atunci ischemia poate fi tolerată până la 12 ore [68]. Odată cu aplicarea hipotermiei regionale, în cazul pielonefrolitotomiilor și nefrolitotomiilor, scade semnificativ riscul traumatizării parenchimului renal și durata operației poate fi prelungită cu câteva ore.

Un factor important în efectuarea acestor operații, este aplicarea suturilor pe parenchimul renal. Unii autori preferă aplicarea suturilor în „II” și suturi ordinare auxiliare pe parenchimul renal [55]. În contrast alți autori sunt împotriva aplicării suturilor „II” pe parenchimul renal, deoarece aceste suturi pot provoca sectoare de necroză periferică în parenchim. Acești autori sunt adepții aplicării suturilor doar pe capsula renală [82]. Alții au folosit suturile în „II” doar pentru a apropia marginile plăgii [56].

Marshall V. [85] au efectuat 50 de nefrolitotomii pentru litiază coraliformă și au aplicat suturi separate pe arterele și venele parenchimale (de la 30 la 60 de ligaturi) și nu au observat sectoare de infarcte. Inițial ei aplicau și câte 6 – 8 suturi în „II”, apoi s-au dezis de ele și aplicau suturi doar pe capsula renală. În 47 cazuri din 50 a fost instalată și nefrostoma. De asemenea un interes sporit reprezintă necesitatea suturării separate a sistemului colector. Boyce W. [17], insistă asupra suturării separate a sistemului colector. Teoretic suturarea sistemului colector poate preveni extravazații de urină. Melissourgos et al 2002 consideră ca suturarea separată a sistemului colector, are riscul de a compromite aportul sanguin, prin ligaturarea vaselor din jurul infundibulelor caliceale. Autorul propune doar suturarea parenchimului, fără suturarea separată a sistemului colector [87].

Rocco F. et al [104]. afirmă că respectând cu strictețe reperele anatomice, operațiile deschise sunt cele mai efective în tratamentul litiazei coraliforme. Rezultatele de durată a acestor procedee sunt satisfăcătoare, deoarece într-o etapă poate fi înlăturată complet masa calculoasă, prevenind astfel fragmentele reziduale și infecția cronică din rinichi. Inciziile nefrotomice, mai ales pe parenchimul renal păstrat necesită o experiență mare a chirurgului, deoarece înlăturarea completă a concremențelor și suturarea sigură a parenchimei renale, poate mări durata ischemiei și a hemoragiei intraoperatorii.

Operațiile deschise au fost până la anii 1980 „standardul de aur” al tratamentului pacienților cu litiază coraliformă [48]. În continuare acest tip de rezolvare a litiazei coraliforme a fost înlocuit de nefrolitotomia percutană, litotriția, nefroscopia și combinația lor datorită invazivității reduse și rezultatelor comparabile sau mai bune. Este important de menționat că operațiile deschise reprezintă o minoritate la pacienții cu diferite forme de litiază: aceste intervenții chirurgicale se efectuează numai la 2% din pacienți cu litiaza căilor urinare, iar ponderea acestor operații scade până la 1% în clinicele specializate [69,86]. Au fost propuse următoarele metode de tratament al litiazei coraliforme: pielolitotomie extinsă, nefrotomie radiară și nefrolitotomie anatrofică [16,100].

Chirurgia clasică deschisă de obicei se efectuează prin metoda nefrolitotomiei anatrofice cu deschiderea sistemului pielo-caliceal și înlăturarea consecutivă a calcului coraliform cu

suturare în continuare a rinichiului operat [48,100,130]. Nefrolitotomia anatrofică se exercită în felul următor: pacientul este poziționat pe flancul opus rinichiului operat prin incizia standard cu rezecția coastelor inferioare la necesitate. Linia inciziei renale anatrofice este vizualizată prin administrarea albastrului de metilen în artera segmentară posterioară, incizia fiind făcută în condiții de hipotermie ischemică. După înlăturarea calcului coraliform lipsa fragmentelor este confirmată imagistic. Poate fi suplimentată de operații reconstructive, care normalizează funcția sistemului colector (ex. în caz de o stenoză infundibulară asociată). Operația devine mai complicată la pacienții cu intervenții chirurgicale urologice anterior suportate. Suplimentar la eventualele complicații locale se pot dezvolta și probleme neurologice, somatice și vegetative. Durata recuperării este aproximativ 6 săptămâni, ceea ce este semnificativ mai mult în comparație cu alte metode de tratament chirurgical al litiazei coraliforme [48,100,130].

Cu toate că nefrolitotomia percutană este preferabilă în comparație cu chirurgia deschisă în litiază coraliformă, este important de menționat că există și indicații pentru nefrolitotomia anatrofică. Studiile științifice efectuate au demonstrat că nefrolitotomia percutană asigură rata similară a eliminării complete a calculilor coraliformi cu nefrolitotomia anatrofică și în același timp evită astfel de complicații ca necesitatea efectuării inciziilor mari asociate cu hernii postoperatorii. De asemenea, durata perioadei postoperatorii după nefrolitotomie percutană este mult mai mică în comparație cu nefrolitotomie anatrofică [141]. Calculii coraliformi de dimensiuni mari, în special în prezența modificărilor patologice ale sistemului renourinar, ce pot afecta evident eliminarea calcului, reprezintă indicații pentru tratament chirurgical deschis [100]. Obezitatea și anomaliiile scheletului la fel afectează posibilitățile nefrolitotomiei și litotritiei cu unde de șoc și sugerează intervențiile chirurgicale clasice pentru rezolvarea litiazei coraliforme [4]. Nefrectomia la astfel de pacienți are un rol preventiv în evitarea complicațiilor infecțioase acute și la distanță.

Există o bază științifică solidă, care fundamentează implementarea operațiilor deschise la pacienții cu calculi coraliformi extrem de mari, peste 2500 m². La astfel de pacienți rata eliminării complete a calculilor coraliformi a fost 68% în caz de operație deschisă și numai 54% (diferență statistică semnificativă) în caz de nefrolitotomie percutană [74]. Alți autori au demonstrat că dimensiunile mari ale calcului asociate cu deformarea sistemului calice-bazinet influențează semnificativ eliminarea calculilor în urma procedurii chirurgicale înțrprins și astfel pacienții cu calculi mari au nevoie de nefrolitotomie anatrofică pentru realizarea rezultatului optimal al tratamentului [9]. De asemenea, nefrolitotomia anatrofică permite efectuarea manoperelor reconstructive asupra pielonului renal și ureterului, ceea ce poate contribui la prevenirea formării calculilor de novo. La momentul actual a fost deja demonstrată fezabilitatea efectuării

nefrolitotomiei laparoscopice [36]. Astfel, se micșorează evident traumatismul actului chirurgical deschis cu păstrarea avantajelor acestei abordări chirurgicale [68]. Suplimentar, laparoscopia poate fi utilizată pentru nefrectomie la pacienții cu lipsa funcției rinichiului afectat [111]. Pielonefrita xantogranulomatoasă sau alte procese inflamatorii renale asociate cu implicarea în proces patologic a structurilor perirenale trebuie să fie operate deschis [100].

În cazuri complicate, cu disfuncție renală avansată asociată, pielonefrita emfizematoasă, pielonefrita xantogranulomatoasă sau în caz de complicații purulente se acceptă și nefrectomie. Obstrucția incurabilă a căilor urinare de asemenea poate direcționa gândul medicului-curant spre nefrectomie. Ultima metodă poate fi sugerată și în caz de urolitiază coraliformă unilaterală cu manifestări algice semnificative, macrohematurie repetată, infecții urinare recidivante pe fondal de funcție păstrată a rinichiului contralateral [100,124].

Ghidul european a precizat indicațiile pentru efectuarea tratamentului deschis al litiazei coraliforme [133], fără indicarea puterii de recomandare. Astfel, indicațiile pentru tratament chirurgical deschis al litiazei coraliforme cuprind: calculi coraliformi masivi (compleți); eșecul altor metode de tratament, inclusiv nefrolitotomiei percutane, litotriției cu unde de șoc, ureteroscopiei; prezența modificărilor patologice avansate ale structurilor sistemului pielocaliceal (stenoza infundibulară, strictura ureterală, calcul în diverticulul caliceal, în special anterior); obezitatea gradul III-IV, malformațiile și modificările posttraumatice ale scheletului coloanei vertebrale și picioarelor; comorbiditățile, necesitatea efectuării intervențiilor chirurgicale concomitente, prezența indicațiilor pentru efectuare a nefrectomiei parțiale sau complete, dorința pacientului (după nereușita procedurilor miniinvazive precedente sau preferințele bolnavului), anomaliile renale majore, când accesul chirurgical poate fi dificil. În aceeași sursă este menționat faptul că abordare *vis-a-vis* de chirurgie deschisă la copii este similară celei existente la adulți [133].

Ghani K. et al. (2013) [53] a elaborat o tehnică specială pentru efectuarea nefrolitotomiei anatrofice robotice pentru a asigura invazivitate minimă în înlăturarea calculilor coraliformi simultan cu refrigerare (realizarea temperaturii până la 9°C cu ischemia rece timp de 60 de minute). Dimensiunile medii ale calculilor coraliformi înlăturați au fost circa 12,9 cm³. Pierderile sângelui au fost în medie 100 ml. În evoluția postoperatorie a pacienților operați nu au fost înregistrate complicații ale procedurii chirurgicale. La 2 din 3 pacienți au fost depistați calculi restanți.

Efectuarea laparoscopică a nefrolitotomiei anatrofice reprezintă altă metodă de minimizare a invazivității actului chirurgical [36]. Simforoosh N. cu colaboratorii lui [113] a demonstrat eficacitatea acestei abordări pe o serie din 25 de pacienți, la 2/3 din ei fiind depistați

calculi coraliformi compleți cu dimensiunile medii 61.5 ± 11.5 mm, cu o distribuire egală după partea de localizare. După acest procedeu rata eliminării complete a calculilor coraliformi a fost 88%, care a crescut până la 92% după un procedeu de litotriție cu unde de șoc. Experiența lui Aminsharifi A. [6], care a efectuat nefrolitotomia anatrofică transperitoneală la 10 pacienți a demonstrat că această tehnică chirurgicală este asociată cu o durată totală sporită (în medie circa 3 ore și 12 minute) a intervenției chirurgicale, în schimb, fiind înregistrat timpul relativ mai redus al ischemiei (32 de minute) în comparație cu chirurgia clasică. La un pacient a fost intraoperator lezată splină, ceea ce a condiționat efectuarea splenectomiei având drept scop controlul hemoragiei intraabdominale secundare. În urma operației a fost realizată rata de eliminare completă a calculilor coraliformi egală cu 80%. Concluziile acestor grupe de autori sunt confirmate și de studiul lui Richard P. et al. [103] care au demonstrat siguranța și eficacitatea intervențiilor laparoscopice în realizarea nefrolitotomiei și pielolitotomiei la pacienții cu calculi coraliformi, fiind confirmat și de alte studii [16].

Studiul lui Agrawal V. et al. [1] demonstrează eficacitatea și siguranța operațiilor laparoscopice, inclusiv pielolitotomiei și ureterolitotomiei în populația pediatrică. Lotul studiat a cuprins 22 de proceduri, care au avut o evoluție complicată numai în 3 cazuri (câte un caz de urinom, lezare a omentului și nereușita chirurgicală). Metoda a fost caracterizată ca recomandabilă pentru calculi cu dimensiuni peste 1 cm.

Există un număr de metode, de asemenea numite și „proceduri adjuvante”, care se utilizează în anumite clinici specializate, dar la momentul actual încă nu au fost aprobate pentru implementare pe scară largă din cauza testărilor insuficiente în condiții clinice. Nefrostomia reprezintă partea componentă a managementului pacientului prin intermediul nefrolitotomiei percutane și reprezintă un procedeu adjuvant în caz de litotriție cu unde de șoc, facilitând eliminarea fragmentelor calculilor coraliformi zdrobiți [124].

Chemoliza calcului coraliform este o metodă de mult timp cunoscută, dar care nu este aprobată nici în ghidul european, nici în cel american [100,130]. Irigarea suprafeței calculoase poate fi exercitată primar sau în cadrul unei intervenției chirurgicale secundare (ex. după distrugere nefroscopică sau prin nefrolitotomie). Se utilizează diferite soluții chimice special pregătite, ex. Renacidina. Această metodă necesită un antrenament special al personalului medical și de obicei solicită spitalizare prelungită, ce semnificativ crește costul total al tratamentului. Pentru chemoliză sunt de obicei eligibili pacienții cu contraindicații pentru nefrolitotomie percutanată. În ghidul European Urology Association [133] această problemă este discutată mult mai detaliat în comparație cu ghidul american [100], cu precizarea condițiilor de aplicare practică a diferitor soluții chemolitice. În ghidul european cu gradul „A” de

recomandare (egală cu recomandare „standard” în ghidul american) se propune utilizarea în timpul chemolizei a cel puțin 2 tuburi nefrostomice având drept scop prevenirea eliminării lichidului chemolitic în vezică urinară și reducerea riscului de realizare a presiunii intrarenale excesive în timpul procedurii curative [133]. Suplimentar, este preferabilă utilizarea sistemelor de irigare cu control asupra presiunii și fluxului lichidului chemolitic [124].

Calculii coraliformi din struvită se recomandă a fi dizolvați cu soluție de Hemiacidrină 10% cu pH 3,5-4,0 sau cu Suby's G. Această metodă se aplică în tratamentul combinat cu litotriție cu unde de șoc. Procedul citat este asociat cu riscul sporit de stop cardiac, provocat de hipermagneziemie (magneziul intră în componența substanței chemolitice și se reabsoarbe din rinichi în timpul procedurii curative) [38,112]. Calculi coraliformi din brușită la fel pot fi dizolvați cu Hemiacidrină sau Suby's G. Se implementează pentru distrugerea calculilor restanți [62]. În chemoliza calculilor citstinici se utilizează THAM (trihidroximetil-aminometan) în concentrație 0,3-0,6 mol/l cu pH 8,5-9,0 și N-acetilcisteină (200 mg/l). De asemenea, de obicei se implementează pentru liza fragmentelor restante. Timpul de prelucrare este cu mult sporit în comparație cu calculi din urați [11]. În cazul calculilor coraliformi din urați la fel se utilizează THAM [129], cu toate că este preferabilă chemoliza perorală [63].

În analiza efectuată de către Kachrilas S. et al. (2013) [65], care a inclus 58 articole (15 reviste de literatură și 43 cercetări științifice) suplimentată de o serie personală din 29 de pacienți a fost demonstrată eficacitatea practică a chemolizei după nefrolitotomia percutană. Acest procedeu a fost considerat de elecție pentru pacienții cu risc sporit pentru procedurile chirurgicale suplimentare. Soluția Suby G administrată conform protocolului clinicii a fost eficientă după o procedură la 55,1% pacienți. Restul pacienților, cu calculi reziduali, a solicitat efectuarea litotriției cu unde de șoc. În studiul prospectiv autorii au demonstrat că riscul litiazei recidivante a fost minim la pacienții cu dizolvare completă a calculului coraliform (6%), fiind destul de înalt la pacienții cu fragmentele restante, care au solicitat tratament prin litotriție în perioada postoperatorie precoce (37,5%).

Pentru dizolvarea calculilor urați este necesară alcalinizarea urinei care este realizată prin administrarea bicarbonatului de sodiu și citratului. pH-ul urinei trebuie să fie între 7,0 și 7,2, iar efectul chemolitic poate fi potențiat prin administrarea concomitentă a Alopurinolului. Este foarte importantă, eventual prin stendare. pH-ul urinei trebuie să fie monitorizat în timpul tratamentului. Doza medicamentului se ajustează conform pH-ului urinar, care poate fi apreciat cu dipstick în regim regulat, inclusiv în urină matinală. Pacientul trebuie să fie informat despre importanța complianței în realizarea tratamentului de durată. Toate aceste recomandări poartă puterea de recomandare „A” [133,134].

Ureterosopia de asemenea se practică la pacienții cu litiază coraliformă [44,76] și poate fi utilizată ca monoterapie în caz de calculi (non-coraliformi) relativ mici. În litiază coraliformă poate fi combinată cu nefrolitotomia percutană în cazuri mai complicate. Răspândirea pe larg a acestei metode este în anumită măsură încetinită de necesitatea procedurilor invazive repetate, care semnificativ cresc durata totală a tratamentului [100]. La momentul actual nefroscopia flexibilă împreună cu ureterosopia flexibilă se utilizează în tratamentul combinat al litiazei coraliforme, mai ales în cazuri de anomalii congenitale sau dobândite ale structurilor anatomice renale. Capacitatea de penetrare în localizări dificile cu mult majorează eficacitatea procedurii curative, evitând la o parte din pacienți necesitatea mai multor accese și procedurilor repetate. Amenajarea nefroscopului cu cameră permite vizualizarea și controlul manoperilor terapeutice în timp real și astfel cu mult ameliorează calitatea actului chirurgical. De asemenea, acest dispozitiv permite controlul asupra caracterului definitiv al eliminării calcului și fragmentelor lui [133].

1.3. Rezultatele tratamentului litiazei coraliforme

Problema evaluării eficacității tratamentului administrat este una din problemele centrale ale medicinei moderne, deoarece anume rezultatul comparației tratamentului a grupelor omogene de pacienți servește drept baza pentru concluzii „pro” și „contra” unui sau altui metode de tratament. În anii 1991-1994 American Urological Association a propus un număr de indicatori pentru aprecierea eficacității tratamentului litiazei coraliforme. Acești indicatori au inclus [100]: numărul mediu de proceduri, care suportă pacientul în cadrul metodei testate de tratament (primare, secundare, adjuvante), procentul pacienților, la care au dispărut calculi (a.n. stone-free rate) și procentul pacienților, la care s-au dezvoltat complicații acute în urma aplicării măsurilor primare de tratament (a.n. complication rate). Luând în considerare caracterul manoperilor chirurgicale efectuate la pacienții cu litiază coraliformă complicațiile acute pot fi clasate în infecțiile acute ale tractului urinar (pielonefrită acută – seroasă, purulentă, necrotică), supurațiile plăgii, disfuncțiile renale (în special, insuficiența renală acută). Letalitatea reprezintă un indicator cel mai „greu” în grupa complicațiilor. De asemenea, în metodologia americană transfuziile de sânge se numără. Baza metodologică pentru calcularea indicatorilor a fost elaborată de Eddy D. [43].

Eliminarea completă a calcului reprezintă rezultatul principal așteptat al tratamentului chirurgical și astfel comparația conform acestui indicator este, probabil, cea mai importantă măsură în evaluarea eficacității metodei recomandate de tratament. Nefrolitotomia percutanată a condus la eliminarea completă a calcului în medie la 78% (variații: 74%-83%) din persoane operate. Combinația nefrolitotomiei percutante și litotritiei cu unde de șoc a rezolvat complet problema litiazei coraliforme în medie la 66% (variații: 60%-72%) din pacienți. Rata cea mai

mică de eliminare a calcului a fost înregistrată în cazul litotriției extracorporale, fiind numai 58% (variații între rezultatele studiilor științifice: 45%-64%). Rata eliminării complete a calcului în urma intervenției chirurgicale deschise a scăzut de la 82% până la 71% (variații: 56%-84%) în 2004 în comparație cu 1994 [100]. Datele prezentate nu permit o evaluare definitivă a eficacității comparative diferitor metode chirurgicale în rezolvarea litiazei coraliforme din cauza heterogenității grupelor de pacienți operați prin intermediul diferitor metode operatorii. Corectitudinea acestei idei este ilustrată prin dinamica negativă a mediei operațiilor de succes efectuate prin metoda deschisă și metoda combinată din 1994 până la 2004: această schimbare se explică prin modificarea algoritmului de conduită a pacientului cu litiază coraliformă. După adoptarea ghidului din 1995 metoda combinată și cea deschisă au fost rezervată pacienților celor mai complicați, ceea ce și a determinat reducerea reușitei chirurgicale.

Succesul litotriției cu unde de șoc depinde mult de dimensiunile calcului coraliform și este semnificativ mai înalt în caz de calcul coraliform parțial [74]. Situația similară se observă și în cazul nefrolitotomiei percutane, când rata medie a succesului procedurii chirurgicale a fost în medie egală cu 74% în caz de calcul coraliform parțial și numai 65% - în caz de calcul coraliform complet.

Din punct de vedere al numărului de proceduri pe prim plan se află intervențiile chirurgicale deschise: numărul procedurilor primare este egal cu 1,0, celor secundare și adjuvante – numai cu 0,2. Rezultatele nefrolitotomiei percutanate nu sunt prea diferite, cu valorile medii egale cu 1,3, 0,4, și 0,2 corespunzător. Litotriția a fost asociată cu numărul cel mai mare de proceduri: primare – 2,8, secundare – 0,2 și adjuvante – 0,6. În caz de metodă combinată numărul mediu al procedurilor primare a fost cel mai mare – 3,0, iar celor adjunctive – 0,3 [100]. Analiza cifrelor prezentate demonstrează influență semnificativă a algoritmului de tratament și metodologiei implementate, care și explică numărul mediu sporit de proceduri chirurgicale la pacienții operați atât prin nefrolitotomie percutană cât și prin metoda combinată.

Dimensiunile calcului coraliform, precum și raportul lui cu sistemul calice-bezinet reprezintă factori importanți, care influențează numărul de proceduri curative în caz de litotriție cu unde de șoc: ultimul a fost în medie egal cu 2,1 în caz de calcul coraliform parțial și 3,7 – în caz de calcul coraliform complet.

Studiul complicațiilor corecției chirurgicale ale litiazei coraliforme a inclus 22 de complicații diferite. Rata complicațiilor chirurgicale a fost aproximativ egală indiferent de metodă implementată: 15% (7%-27%) în caz de nefrolitotomie percutană, 14% (9%-20%) – în caz de metodă combinată, 19% (11%-30%) – în caz de litotriție cu unde de șoc și 13% (4%-27%) – la pacienții operați deschis [100]. Variațiile procentului pacienților cu complicații clinic

semnificative, care diferă 2-7 ori în funcție de lotul pacienților operați și metoda concretă chirurgicală demonstrează potențialul ameliorării rezultatelor tratamentului chirurgical prin preselecția corectă a pacienților, precum și implementarea optimală a procedurilor chirurgicale. Transfuziile au fost raportate în studii științifice a metodei „nefrolitotomie percutană” și „combinată”. Numai 17%-18% din pacienți au solicitat efectuarea transfuziilor de sânge și componentelor lui [100], în caz de litotritie cu unde de șoc. Din metaanaliza din anul 1994 American Urological Association a determinat necesitatea transfuziilor sanguine la plafonul 20-25% pentru intervențiile chirurgicale deschise.

Letalitatea chirurgicală este relativ mică, sub 1-2% indiferent de metoda chirurgicală implementată și este în majoritatea cazurilor cauzată de maladiile asociate sau complicații septice instalate în urma procedurii chirurgicale efectuate. Tan P. et al. [122] au demonstrat că rata complicațiilor serioase este proporțională dimensiunilor calcului în raport cu dimensiunile renale: cu cât mai mare este calculul coraliform, cu atât mai mare este riscul dezvoltării complicațiilor grave. Aceste date sugerează că tratamentul chirurgical al litiazei coraliforme trebuie să fie efectuat cât mai rapid după diagnosticarea patologiei în cauză.

Recidiva calcului coraliform este o problemă frecventă. Studiile prospective au demonstrat că calculul recidivează în medie peste 40 de luni după înlăturare completă la fiecare al 4-lea pacient [121]. Cel mai rar recidivează calculi din struvită / carbonat de calciu [80]. În restul cazurilor este necesar de efectuat analiza componenței chimice a calcului și de întreprins măsuri preventive referitor la normalizarea dereglărilor metabolice, care condiționează atât dezvoltarea calcului coraliform, cât și recidivarea lui [100]. Este necesar de ținut cont de faptul că pacienții cu calculi coraliformi „infecțioși” rămân sub risc înalt de infecții urinare repetate, chiar după eliminarea completă a calcului coraliform [121]. La pacienții cu modificările structurale la nivelul căilor urinare după înlăturarea calcului coraliform din struvită se recomandă tratamentul preventiv cu acidul acetohidroxamic [138].

El-Nahas A. și colaboratori [45] au analizat factorii, care influențează rata de eliminare completă a calculilor în urma nefrolitotomiei percutane și riscul dezvoltării complicațiilor intra- și postoperatorii. Studiul prezentat a inclus 241 de pacienți. Analiza statistică a permis evidențierea unui număr de factori de prognostic defavorizat privind eliminarea: prezența calculilor coraliformi compleți și prezența calculilor intracaliceali secundari. Rata complicațiilor intra- și postoperatorii a corelat direct cu experiența specialistului în domeniu, care a efectuat procedeul curativ. Riscul dezvoltării infecției urinare acute în perioadă postoperatorie este semnificativ mai mare la pacienții cu urocultură pozitivă înainte de intervenția chirurgicală.

Akman T. et al. [2] au analizat factorii, care influențează recidiva urolitiazii și modificările funcției renale după nefrolitotomia percutană. Acest studiu prospectiv a cuprins 265 de pacienți cărora li s-a efectuat 272 de intervenții chirurgicale. Perioadă de monitorizare postoperatorie a fost peste 12 luni la toți pacienții, în medie – $37,3 \pm 25,4$ luni ($M \pm SD$). Funcția renală conform clasificării KDOQI a rămas neschimbată pe parcursul perioadei de supraveghere la 66,8% pacienți, s-a îmbunătățit la 12,8% și s-a înrăutățit la 20,4% bolnavi. Analiza multifactorială a determinat că aceste modificări au corelat numai cu schimbările funcției renale în perioadă postoperatorie precoce, încă în timpul spitalizării. Recidivele urolitiazii au fost înregistrate la 31,2% pacienți și se manifestă la distanță peste 3 luni după intervenția chirurgicală. Pentru 2/3 din cazuri cu calculi reziduali a fost caracteristică majorarea dimensiunilor fragmentelor restante. Riscul sporit al recidivelor urolitiazii și creșterea calculilor renali restanți au fost asociate cu infecțiile urinare repetate și diabetul zaharat.

Gutierrez J. et al. [60] au analizat factorii, care influențează dezvoltarea infecțiilor urinare acute secundare și în general sindromului febril în perioada postoperatorie, după nefrolitotomie percutană la pacienții cu litiază coraliformă. În studiul au fost incluși peste 5000 de pacienți din 96 de centre specializate între anii 2007 și 2009. Studiul efectuat reprezintă o cercetare științifică prospectivă cu înrolare consecutivă a pacienților, care au corespuns criteriilor de includere (urocultură pozitivă în perioadă preoperatorie, tratamentul antibacterian conform antibiosensibilității înainte de intervenția chirurgicală, prezența febrei $> 38,5^{\circ}\text{C}$ în perioadă postoperatorie). Uroculturile preoperatorii au fost pozitive la 16,2% pacienți, E. coli fiind depistată la circa 40% din bolnavi cu urocultură pozitivă. Prezența uroculturii pozitive în perioadă preoperatorie a fost asociată cu un risc sporit de dezvoltare infecției urinare acute în perioadă postoperatorie (18,2% versus 8,8%). Sindromul febril a fost mai frecvent diagnosticat la pacienții cu urocultura pozitivă pentru agenți bacterieni gram-negativi (aproape de 2 ori). Analiză statistică prin regresie multiplă a demonstrat că prezența uroculturii pozitive preoperator (factorul de risc egal cu 2,12), calcului coraliform (factorul de risc egal cu 1,59), nefrostomiei înainte de intervenție chirurgicală (factorul de risc egal cu 1,61) și diabet zaharat (factorul de risc egal cu 1,38) au fost asociate cu riscul sporit al infecției urinare acute secundare în perioada postoperatorie.

Borghi et al. (2002) au efectuat un studiu randomizat, pentru aprecierea recidivelor LU, la două loturi de pacienți. În primul lot de studiu era administrată o dietă limitată de calciu (până la 400mg/zi) și al doilea lot, o dietă săracă în proteine și sodiu, dar cu aport normal de calciu. Rata recurențelor a fost de două ori mai mare la primul lot, față de pacienții cu un aport sporit de calciu [14]. Studii recente au demonstrat ca un factor semnificativ de risc al litogenezei este

reprezentat de obezitate. Prevalența, riscul apariției și recidivei litiazei coraliforme este în corelație directă cu greutatea și indexul masei corporale, la ambele sexe, magnitudinea asociației fiind mai mare la femei. Totuși mecanismul prin care aceste modificări intervin la nivelul etiopatogenetic nu este încă suficient descifrat [135].

Având drept scop prevenirea dezvoltării repetate a calculilor renali după corecție chirurgicală se realizează un complex de măsuri preventive [124], inclusiv:

- Combaterea factorilor de risc și tratamentul adecvat al maladiilor „litogene”;
- Consumul sporit de lichid, până la 8-10 pahare pe zi;
- Consumul crescut de fibre;
- Consumul redus de carne de vită, de porc și de pasăre;
- Consumul adecvat al produselor bogate în calciu (produse lactate, pește), cu realizarea aportului zilnic al acestui microelement la nivel de 1-1,5 g/zi;
- Excluderea/ minimizarea aportului produselor alimentare bogate în oxalați;
- Dieta hiposodată, cu aport zilnic de sare de bucătărie la nivel de 3-5 g/zi;
- Fitoterapie îndelungată preventivă în grupul cu risc sporit;
- medicație preventivă specifică în funcție de compoziția chimică presupusă a calculilor;
- Tratatamentul adecvat al maladiilor potențial litogene.

Pe parcursul ultimilor decenii în terapia astfel de pacienți predomină tehnici miniinvasive, 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 litiazei coraliforme. 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.

Importanța medico-socială indiscutabilă, varietatea clinică și evolutivă, alterarea evidentă a calității vieții, costul înalt al managementului diagnostic și chirurgical subliniază actualitatea litiazei coraliforme ca patologie urologică, ce solicită optimizarea conduitei, în special în ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical deschis al litiazei coraliforme prin implementarea explorărilor imagistice moderne de evaluare și selectarea variantei optime de nefrolitotomie.

1.4. Concluzii la capitolul 1.

1. Studiul literaturii de specialitate a demonstrat că litiază coraliformă este o problemă medico-socială majoră, care produce cheltueli importante afectând în special populația aptă de muncă. Cu toate că această patologie a fost cunoscută din antichitate, numai pe parcursul ultimilor 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 referitor la problema 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 3-4 ani după intervenție chirurgicală. Nu sunt protocoale standardizate pentru evaluarea dinamicii postoperatorii după înlăturare a calcului coraliform, ceea ce îngreunează evident analiza datelor existente la momentul actual.
2. Abordările contemporane ale litiazei coraliforme cuprind nefrolitotomia percutanată, litotriția cu unde de șoc, tratamentele combinate (asocierea nefrolitotomiei, litotriției și nefroscopiei curative în diferite consecvențe) și operațiile deschise (nefrolitotomie anatrofică sau nefrectomie). 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, adresând de obicei pacienților „non-standard”.
3. Optimizarea managementului litiazei coraliforme poate fi realizată prin soluționarea a mai multor probleme asociate: precizare în continuare a factorilor etiologici și patogenetici responsabili pentru dezvoltarea și progresia urolitiazei, 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 nefroscopie curativă sau litotriție, elaborarea măsurilor de protecție a țesutului renal în caz de procedurile repetate de litotriție.
4. Analiza mai eficientă a informației privind litiaza coraliformă este îngreuiată de un număr redus de trialuri prospective controlate, lipsa metodelor standardizate de precizare a particularităților anatomice ale rinichiului, precum și specificului calcului coraliform tratat, lipsa metodelor standardizate de fixare și de apreciere a complicațiilor acute și la distanță a litiazei coraliforme, raportate, a pacienților operați și procedurilor chirurgicale implementate și dezvoltarea chestionarului special pentru aprecierea calității vieții la pacienții cu litiază coraliformă.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Prezentarea generală a cercetării

Studiul actual include 150 de pacienți cu litiază coraliformă, care 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. Numărul necesar de pacienți cu litiaza coraliformă tratați chirurgical pentru a determina prognosticul lor s-a calculat după următoarea formula: $n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2$, unde: d – distanța (cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată), $d=5,0\%$ ($d=0.05$), $(1 - \alpha)$ – nivelul de încredere. Pentru 95.0% de veridicitatea rezultatelor obținute $Z\alpha=1.96$, P – Conform datelor bibliografice prognosticul nefavorabil se întâlnește în 11.0% [22]. Introducând datele în formula am obținut: $n = 0.11 \times 0.89 (1.96/0.05)^2 = 150$.

În total, în cadrul lucrării actuale, am evaluat 4 grupe 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 păstrarea rinichiului afectat de litiază coraliformă. Pentru a studia particularitățile diferitor variante de nefrolitotomie această grupă de pacienți a fost suplimentar împărțită 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. Acești pacienți au fost evaluați în depistarea factorilor de risc pentru evoluție postoperatorie complicată a LC. 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 nefrolitotomie în 6 cazuri, iar alte variante de rezolvare chirurgicală a litiazei coraliforme au fost aplicate la 11 pacienți.

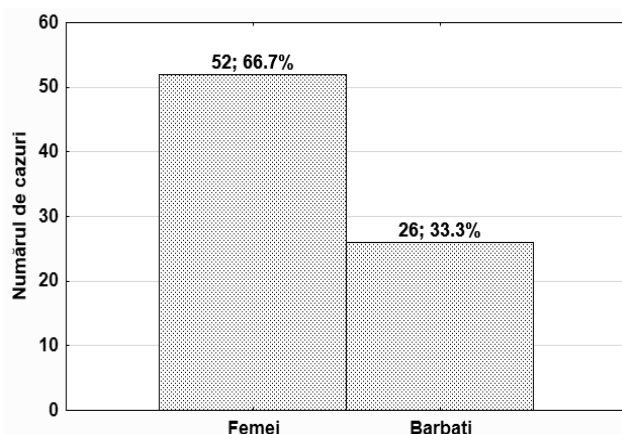


Figura 2.1. Distribuția pacienților conform sexului – nefrolitomie

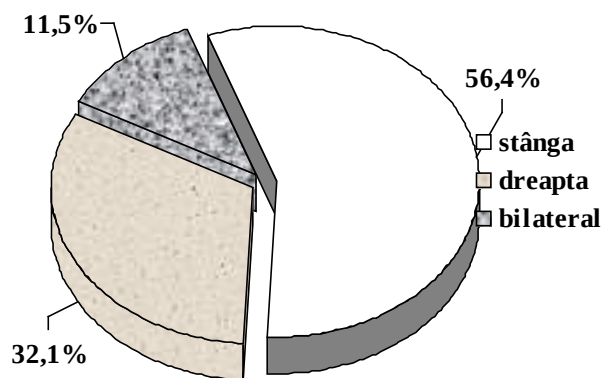


Figura 2.2. Distribuția pacienților conform localizării calcului coraliform – nefrolitotomie

Lotul I (pacienții tratați prin nefrolitotomie) a cuprins 52 (66,7%) de femei și 26 (33,3%) de bărbați (Figura 2.1.). În 44 (56,4%) cazuri litiaza coraliformă a fost localizată pe stânga, în 25 (32,1%) cazuri – pe dreapta și la 9 (11,5%) pacienți – bilateral (Figura 2.2.). Vârsta medie a pacienților a fost egală cu $49,13 \pm 1,25$ de ani ($M \pm m$), oscilând de la 23 până la 72 de ani, vârsta mediană fiind 50 de ani. Pe Figura 2.3. este prezentată repartizarea pacienților tratați prin nefrolitotomie conform vârstei. Se observă, că majoritatea pacienților au fost în vârstă de la 40 până la 60 de ani (circa 2/3 din pacienți tratați prin nefrolitotomie). Durata totală de spitalizare a fost egală în medie cu $16,19 \pm 0,54$ zile-pat, cu mediana egală cu 15 zile, variații de la 7 până la 37 de zile. Durata spitalizării postoperatorii a fost egală cu $12,32 \pm 0,48$ zile-pat, cu valorile mediane egale cu 11 zile-pat și variații de la 5 până la 32 de zile-pat. Suprafața calcului coraliform a variat de la $2,12 \text{ cm}^2$ până la $51,67 \text{ cm}^2$, cu valorile medii egale cu $13,07 \pm 1,00 \text{ cm}^2$ și mediana egală cu $10,4 \text{ cm}^2$. Pe Figura 2.4. este prezentată distribuția calculilor operați conform suprafeței. În majoritatea cazurilor suprafața calcului înlăturat a fost între 5 și 15 cm^2 (71,1% din pacienți tratați prin nefrolitotomie).

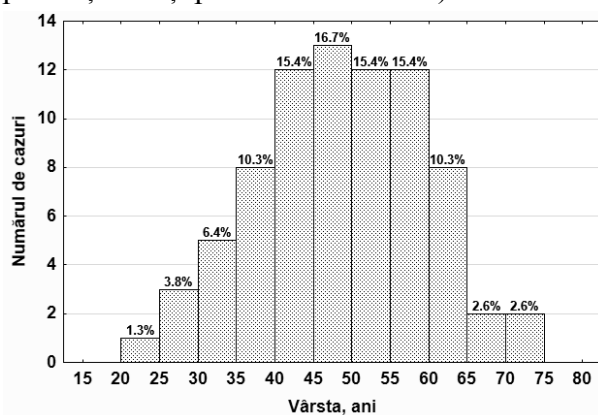


Figura 2.3. Distribuția pacienților conform vârstei – nefrolitotomie

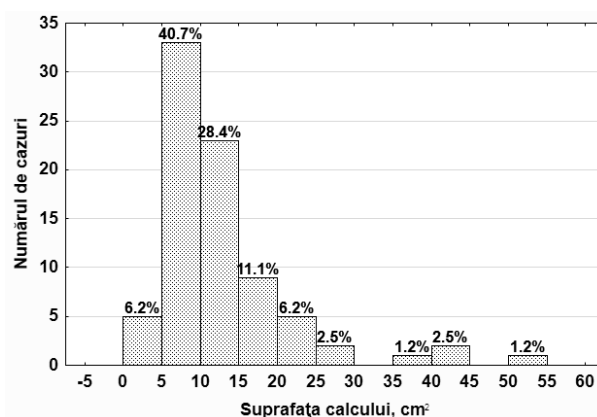


Figura 2.4. Distribuția pacienților conform suprafeței calcului – nefrolitotomie

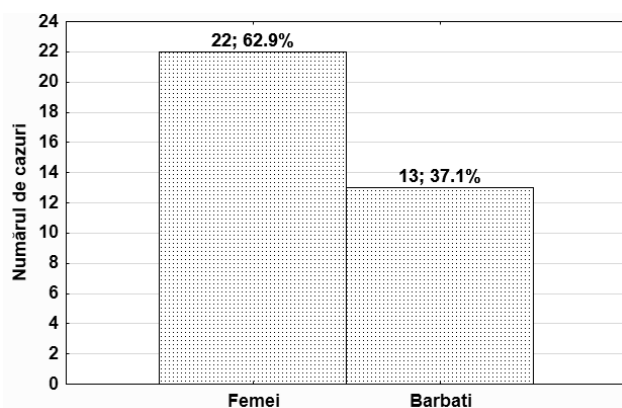


Figura 2.5. Distribuția pacienților conform sexului – pielolitotomie

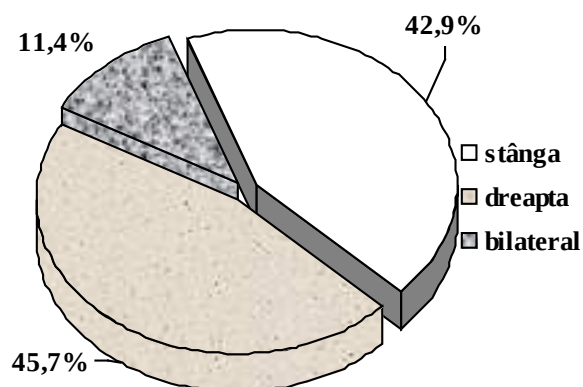


Figura 2.6. Distribuția pacienților conform localizării calcului coraliform – pielolitotomie

Lotul II (pacienții tratați prin pielolitotomie) a cuprins 22 (62,9%) de femei și 13 (37,1%) de bărbați (Figura 2.5.). În 16 (45,7%) cazuri litiaza coraliformă a fost localizată pe dreapta, în 15 (42,9%) cazuri – pe stânga și la 4 (11,4%) pacienți – bilateral (Figura 2.6.). Vârsta medie a pacienților a fost egală cu $47,43 \pm 2,04$ de ani ($M \pm m$), oscilând de la 21 până la 68 de ani, vârsta mediană fiind 52 de ani. Pe Figura 2.7. este prezentată repartizarea pacienților tratați prin pielolitotomie conform vârstei. Este evident, că majoritatea pacienților au fost în vârstă de la 35 până la 60 de ani (circa 3/4 din pacienți tratați prin pielolitotomie). Durata totală de spitalizare a fost egală în medie cu $14,54 \pm 0,77$ zile-pat, cu mediana egală cu 14 zile, variații de la 7 până la 32 de zile. Durata spitalizării postoperatorii a fost egală cu $10,83 \pm 0,64$ zile-pat, cu valorile mediane egale cu 11 zile-pat și variații de la 3 până la 26 de zile-pat. Suprafața calcului coraliform a variat de la $2,92 \text{ cm}^2$ până la $40,84 \text{ cm}^2$, cu valorile medii egale cu $14,61 \pm 1,43 \text{ cm}^2$ și mediana egală cu $11,2 \text{ cm}^2$. Pe Figura 2.8. este prezentată distribuția calculelor operate conform suprafeței. În majoritatea cazurilor suprafața calcului înlăturat a fost între 5 și 25 cm^2 (88,6% din pacienți tratați prin pielolitotomie).

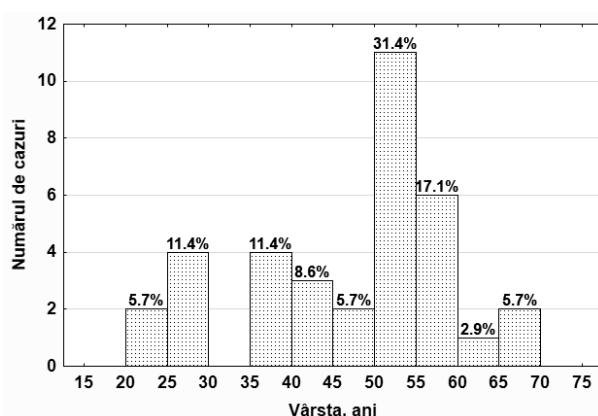


Figura 2.7. Distribuția pacienților conform vârstei – pielolitotomie

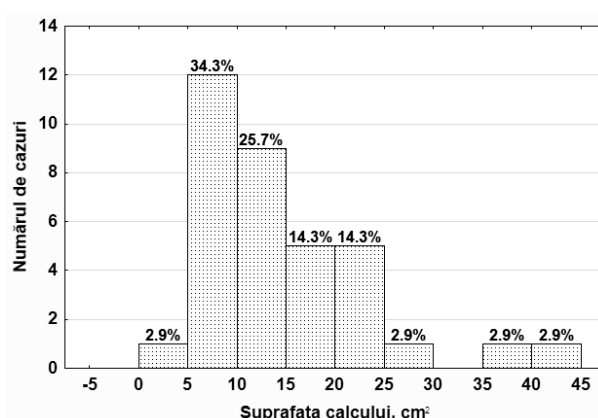


Figura 2.8. Distribuția pacienților conform suprafeței calcului – pielolitotomie

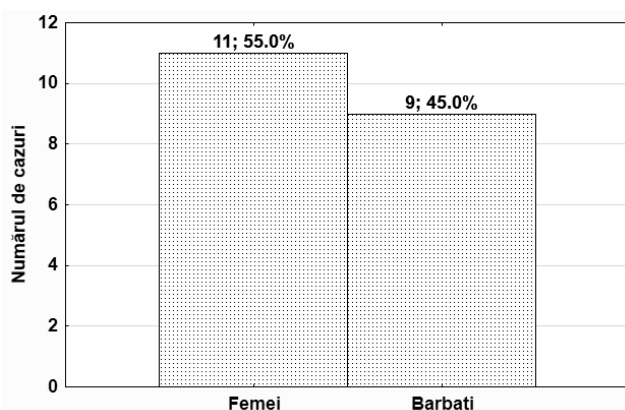


Figura 2.9. Distribuția pacienților conform sexului – nefrectomie

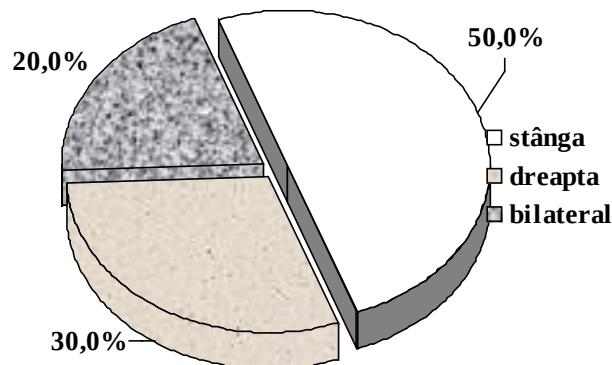


Figura 2.10. Distribuția pacienților conform localizării calcului coraliform – nefrectomie

Lotul III (pacienții tratați prin nefrectomie) a cuprins 11 (55%) femei și 9 (45%) bărbați (Figura 2.9.). În 10 (50%) cazuri litiaza coraliformă a fost localizată pe stânga, în 6 (30%) cazuri – pe dreapta și la 4 (20%) pacienți – bilateral (Figura 2.10.). Vârsta medie a pacienților a fost egală cu $49,80 \pm 1,25$ de ani ($M \pm m$), oscilând de la 40 până la 68 de ani, vârsta mediană fiind 50 de ani. Pe Figura 2.11. este prezentată repartizarea pacienților tratați prin nefrectomie conform vârstei. Se observă, că majoritatea pacienților au fost în vârstă de la 40 până la 55 de ani (circa 2/3 din pacienți tratați prin nefrectomie). Durata totală de spitalizare a fost egală în medie cu $15,15 \pm 0,59$ zile-pat, cu mediana egală cu 14 zile, variații de la 12 până la 21 de zile. Durata spitalizării postoperatorii a fost egală cu $11,35 \pm 0,40$ zile-pat, cu valorile mediane egale cu 11 zile-pat și variații de la 8 până la 15 zile-pat. Suprafața calcului coraliform a variat de la $6,31 \text{ cm}^2$ până la $45,93 \text{ cm}^2$, cu valorile medii egale cu $15,55 \pm 2,21 \text{ cm}^2$ și mediana egală cu $12,8 \text{ cm}^2$. Pe Figura 2.12. este prezentată distribuția calculelor operate conform suprafeței. În majoritatea cazurilor suprafața calcului înlăturat a fost într 5 și 20 cm^2 (90% din pacienți tratați prin nefrectomie).

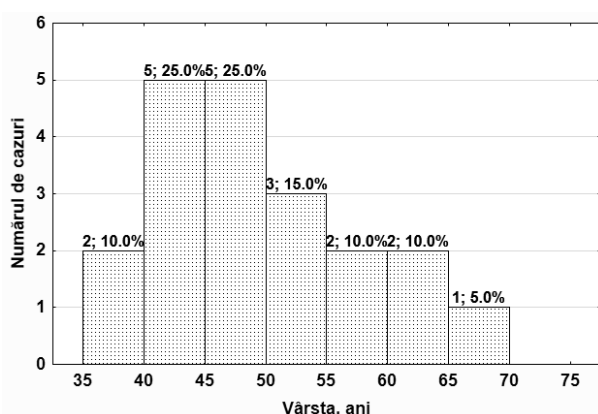


Figura 2.11. Distribuția pacienților conform vârstei – nefrectomie

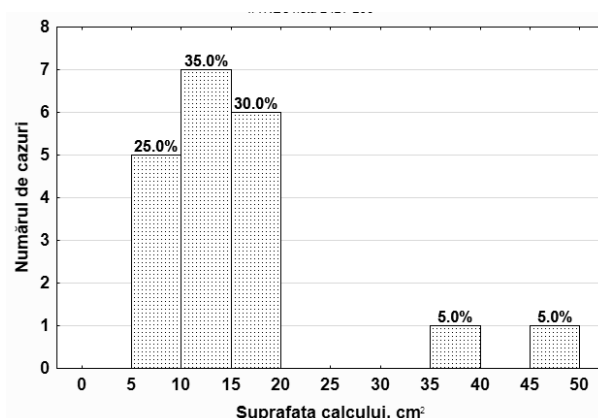


Figura 2.12. Distribuția pacienților conform suprafeței calcului – nefrectomie

Studiul statistic suplimentar a demonstrat lipsa diferenței între cele 3 loturi studiate privind vârsta pacienților ($49,13 \pm 1,25$ de ani vs $47,43 \pm 2,04$ de ani vs $49,80 \pm 1,25$ de ani) ($p > 0,05$), componența gender (66,7% vs 62,9% vs 55% femei) ($p > 0,05$) și dimensiunile ($13,07 \pm 1,00 \text{ cm}^2$ vs $14,61 \pm 1,43 \text{ cm}^2$ vs $15,55 \pm 2,21 \text{ cm}^2$) ($p > 0,05$) calculilor operați. Astfel, grupele indicate de pacienți sunt omogene și pot fi analizate în studiul comparativ ulterior.

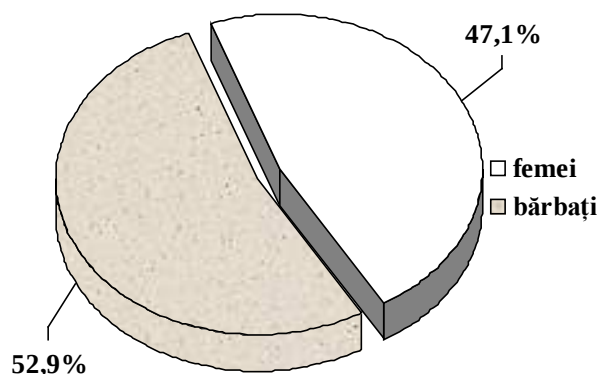


Figura 2.13. Distribuția pacienților conform sexului – lotul IV

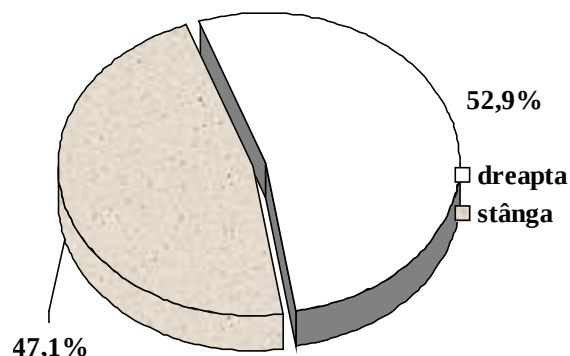


Figura 2.14. Distribuția pacienților conform localizării calcului coraliform – lotul IV

În lotul IV, care a fost utilizat pentru precizarea modificărilor proinflamatorii și în sistemul oxidativ-antioxidant, au fost incluși 17 pacienți, 8 (47,1%) femei și 9 (52,9%) bărbați (Figura 2.13.). În 9 (52,9%) cazuri concrementul coraliform a fost localizat pe dreapta și în 8 (47,1%) cazuri – pe stânga (Figura 2.14.). Vârsta medie a pacienților examinați a fost egală cu $51,29 \pm 2,48$ de ani, cu mediana egală cu 51 de ani și variații de la 34 până la 67 de ani. Cum este demonstrat pe Figura 2.15. pacienții au fost relativ uniform distribuiți în toate perioadele vârstnice. Dimensiunile medii ale concrementului coraliform au fost egale cu $12,77 \pm 1,77 \text{ cm}^2$, mediana a fost egală cu 12 cm^2 și calculii operați au variat în dimensiuni între $4,05 \text{ cm}^2$ până la 30 cm^2 . Figura 2.16. ilustrează faptul, că la majoritatea bolnavilor suprafața calculilor a fost între 5 și 15 cm^2 la 64,7% din pacienții investigați.

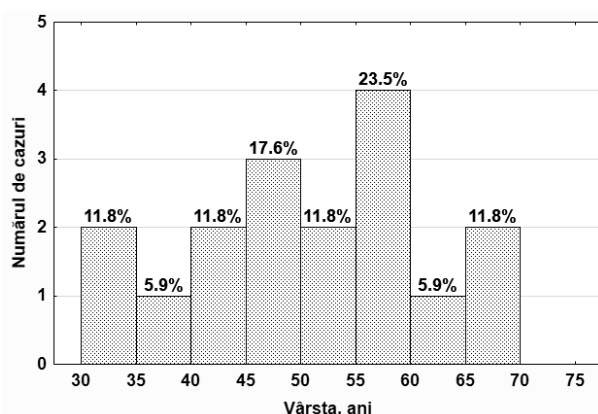


Figura 2.15. Distribuția pacienților conform vârstei – lotul IV

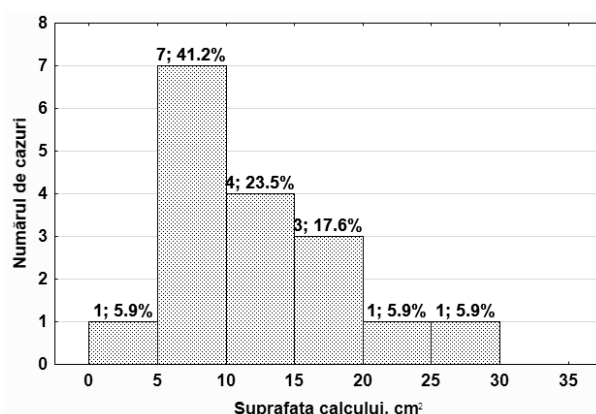


Figura 2.16. Distribuția pacienților conform suprafeței calcului – lotul IV

2.2. Metodele de cercetare

Examenul complex al pacienților cu litiază coraliformă a fost efectuat în conformitate cu prevederile Protocolului Clinic Național „Urolitiaza la adult” [124]. 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 (înainte de externare), la distanță de 3 și 12 luni după intervenție chirurgicală asupra 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 pacienții cu litiază coraliformă, la un lot din 17 pacienți (lotul IV).

Pentru acumularea datelor primare, de către noi a fost elaborat un chestionar (anexa 1). În compartimentul antecedentelor a fost precizată prezența ureterohidronefrozei, pielonefritei cronice, colicelor renale, hematuriei, infecției urinare active, febrei la internare în secția Urologie IMSP Spitalul Clinic Republican. Suplimentar, au fost analizați factorii de risc anesteziologic ca prezența hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice, diabetului zaharat, precum și caracterul funcției renale restante. De asemenea, am analizat următoarele caracteristice ale litiazei coraliforme: caracterul parțial sau total, localizarea (pe stânga, pe dreapta, bilateral), caracterul primar sau recidivant al litiazei, numărul de calculi, dimensiunile calcului, suprafața calcului, durata cunoscută a maladii, caracterul radiopozitiv/ radionegativ al litiazei coraliforme. La o parte din pacienți a fost determinată compoziția calcului.

Metodele convenționale de diagnostic de laborator au fost efectuate la toți pacienții și au inclus analiza generală de sânge, analizele biochimice ale sângelui (creatinina, ureea, potasiu, sodiu înainte și după intervenție chirurgicală) și analiza generală de urină [58]. În mod consistent au fost efectuate probele renale funcționale (Reberg-Tareev). La pacienții din lotul IV a fost apreciată concentrația următoarelor citochinelor: interleucinei 1 β (IL-1 β), interleucinei 6 (IL-6), interleucinei 10 (IL-10), factorului necrozei tumorale $-\alpha$ (TNF- α) (metoda ELISA, kit-uri DIA Source). La acești bolnavi a fost evaluată prin metoda spectrofotometrică și starea sistemului antioxidant și nivelul stresului oxidativ, au fost testați nivelul produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA), ceruloplasminei (CP), dialdehidei malonice (DAM), oxidului nitric (NO), fructozaminei, grupele sulfhidrilice (SH) ale proteinelor serice, S-nitrozotiolilor,

activitatea glutatation peroxidazei (GPO), glutatation-S-transferazei (G-S-T), superoxiddismutazei (SOD) și catalazei.

Evaluarea diagnostică complexă a litiazei coraliforme a fost completată de utilizarea diferitor metode imagistice, inclusiv: radiografiei renovezicale, urografiei intravenoase, scintigrafiei renale dinamice și ecografiei renale. Aceste metode de diagnostic instrumental au fost utilizate la toți pacienți examinați. Radiografia renovezicală a fost utilă în depistarea calculilor radioopace și caracteristicilor lor, în evaluarea dimensiunilor, amplasării și modificărilor formei renale. Urografia intravenoasă oferă posibilitate de evaluare morfo-funcțională dinamică a pacienților cu litiază coraliformă. Suplimentar la datele furnizate de renografie renovezicală această metodă diagnostică contribuie la evaluarea calculilor radionegativi, prezența și severitatea hidronefrozei și pielonefritei eventual asociate, caracteristicile anatomice și funcționale ale rinichilor afectați. Urografia intravenoasă s-a efectuat în urma introducerii intravenoase a urografinei în doză de 0,5-1 ml/kg. Radiografiile au fost efectuate la distanță de 5-7 minute, 12-15 minute și 25-30 de minute după introducerea substanței de contrast. Funcția renală a fost suplimentar evaluată prin intermediul scintigrafiei renale dinamice sau renografiei izotopice. Ca preparat radiofarmaceutic a fost utilizat ^{131}I -hipuran („Nycomed Amersham plc”). Metodele radiologice și radioizotopice au fost aplicate înainte de intervenție chirurgicală urologică. Ecografia renală a fost efectuată înainte de operație, după operație înainte de externare, distanță de 3 și 12 luni după intervenție chirurgicală. Reprezintă metoda diagnostică cu raport cost/ beneficiu maxim în evaluare complexă a pacienților cu litiază coraliformă, determinând poziția, forma și dimensiunile renale, grosimea parenchimului, starea sistemului pielocaliceal. De asemenea, ecografia poate diagnostica prezența calcului renal, poziția lui în rinichi, dimensiunile, numărul concremenților renali.

În cadrul studiului dat funcția renală a fost testată în dinamică cu ajutorul metodei Reberg-Tareev, iar modificările renale structurale – prin intermediul ecografiei renale. Pentru calcularea a volumului renal am utilizat formula eliptoidă [10]: $VR = \text{Lungime} \times \text{Grosime} \times \text{Lățime} \times \pi/6$. Doarece piramidele renale practic nu participă în procesul de filtrație și reabsorbție am determinat volumul parenchimului renal funcțional (VPR) în baza recomandărilor literaturii de specialitate [31] ca diferența între două formațiuni eliptoide: rinichiul (volumul renal se calculează după formula sus-menționată) și volumul sistemului pielocaliceal împreună cu piramidele renale (VSP): $VR - VSP = VPR$. Astfel, volumul sistemului pielocaliceal poate fi calculat ca $VSP = (\text{Lungime} - 2 \times \text{grosimea parenchimului renal}) \times (\text{Grosime} - 2 \times \text{grosimea parenchimului renal}) \times (\text{Lățime} - 2 \times \text{grosimea parenchimului renal}) \times \pi/6$ [31]. Modificările dinamice ale volumului renal și parenchimului renal au fost calculate atât în cifre absolute, cât și

în valori relative, raportate la dimensiuni inițiale, preoperatorii, ale rinichilor afectați de litiază coraliformă.

Studiul literaturii de specialitate a fost completat cu analiza bazei de date PubMed pe site-ul National Center for Biotechnology Information. Căutare în baza de date a fost exercitată cu ajutorul cuvântului cheie „staghorn” cu 2 limitări: amplasarea cuvântului-cheie în titlul articolului și editarea articolului pe parcursul ultimilor 10 ani din momentul căutării. Această căutare a returnat 141 de articole relevante. În contextul lucrării științifice actuale este important de subliniat că numai 6 lucrări au fost calificați ca trialuri și numai 7 – ca revistele literaturii de specialitate. Aspectul științific și practic al lucrării a fost elaborat având la baza prevederile și ideile expuse în ghidurile EAU (European Association of Urology) și AUA (American Urological Association). A doua căutare a materialului de studiu a fost efectuată cu formulă de căutare „(staghorn OR coral OR coraliform) AND stone” cu 2 limitări: publicații, care conțin rezumate accesibile și au fost editate pe parcursul ultimilor 5 ani. Studiul informației acumulate a fost utilizat atât în revista literaturii de specialitate, cât și în prelucrarea datelor obținute în cadrul lucrării științifice actuale.

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, care au permis determinarea mediei și mediane parametrilor analizați, valorile maxime și minime ale variabililor studiați, devierea standard și eroarea standard. Diferența între rezultatele parametrilor investigați în diferite eșantioane studiate au fost considerate statistic veridice când valorile „p” au fost sub 0,05. Deoarece în cadrul lucrării științifice actuale au fost analizate relații cauzale între rezultatele intervenției chirurgicale și factorii demografici, patologici, precum și procedeele iatrogene, am utilizat metoda corelației simple (metoda Spearman) și analiza Data mining: Classification/ Regression Trees. Prima metodă permite determinarea dependenței directe între 2 parametri studiați. A doua metodă statistică este capabilă să precizeze aportul diferitor factori evolutivi, demografici și patologici asupra rezultatelor actului chirurgical. Studiul comparativ al modificărilor indicatorilor principali studiați (morfologia și funcția renală; modificările sistemului antioxidant și stresului oxidativ) s-a efectuat cu ajutorul metodei ANOVA (metoda t-Student modificată). În unele cazuri am apelat la metoda Kolmogorov-Smirnov. Analiza dinamică a modificării indicatorilor studiați s-a efectuat cu ajutorul metodelor ANOVA-Kendall (dinamică generală pentru mai mult de 2 puncte

temporale) și Sign (prezența dinamicii statistic veridice între valorile unui și același parametru în 2 puncte temporare).

2.4. Concluzii la capitolul 2.

1. Analiza atât materialului acumulat, cât și metodelor utilizate în examinare a pacienților cu litiază coraliformă confirmă posibilitate de realizare a obiectivelor lucrării. Examenul clinic, instrumental și de laborator efectuat în mod evident contribuie la definirea rolului evaluării diagnostice complexe în selectarea metodei de tratament chirurgical. Cercetarea unui spectru larg de indicatori al sistemului oxidativ-antioxidant (activitatea glutatation peroxidazei, glutatation-S-transferazei, superoxiddismutazei și catalazei, concentrația produșilor proteici de oxidare avansată, ceruloplasminei, dialdehidei malonice, oxidului nitric, fructozaminei, grupele sulfhidrilice ale proteinelor serice și S-nitrozotiolilor), precum și citochinelor proinflamatorii (interleucinei 1 β , interleucinei 6, interleucinei 10, factorului necrozei tumorale $-\alpha$) permit o evaluare adecvată a procesului inflamator și dereglărilor proceselor de oxidare la pacienții cu litiază coraliformă. De asemenea, modificările lor în rezultatul diferitor tipuri de intervenție chirurgicală, sunt suficiente pentru constatarea contribuției abordului chirurgical la modificările postoperatorii proinflamatorii și oxidative.
2. Pentru precizarea modificărilor renale structurale după diferite variante de rezolvare chirurgicală și concretizarea schimbărilor funcției renale în dependență de metodă chirurgicală aplicată pentru soluționarea litiazei coraliforme am studiat 3 loturi distincte de pacienți, tratați cu ajutorul diferitor metode chirurgicale deschise (nefrolitomie, pielolitomie, nefrectomie). Suplimentar, grupa pacienților tratați prin nefrolitomie a fost împărțită în 4 subloturi în funcție de efectuarea actului chirurgical cu clampare/fără clampare a vaselor renale, precum și modul de suturare a parenchimului renal (cu suturi anatomice sau etajate). Cercetarea pacienților în cauza s-a efectuat înainte și după operație în timpul spitalizării și în continuare, în regim ambulatoriu, peste 3 și 12 luni. Metoda Reberg-Tareev, utilizată pentru precizarea modificărilor funcției renale, și determinarea dimensiunilor renale prin intermediul ultrasonografiei, utilizată pentru evaluare dinamică a morfologiei renale în perioadă postoperatorie, pot fi considerate adecvate pentru realizarea obiectivelor propuse în cadrul lucrării științifice actuale. Depistarea factorilor de risc pentru evoluție postoperatorie complicată a litiazei coraliforme se bazează pe determinarea contribuției metodei chirurgicale utilizate, dimensiunilor calcului coraliform, duratei cunoscute a maladii, vârstei pacienților, funcției renale perioperatorii, precum și altor indicatori la dezvoltarea complicațiilor postoperatorii, influența lor asupra duratei perioadei postoperatorii, pierderilor sanguine intraoperatorii ș.a.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE LITIAZEI CORALIFORME

3.1. Manifestările clinico-paraclinice ale litiazei coraliforme

În cadrul acestui subcapitol vor fi discutate particularitățile manifestărilor clinice, imagistice și de laborator al litiazei coraliforme. Această analiza se bazează pe datele prelevate din cercetare a 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 sindromul astenic. De asemenea, la o parte din pacienții studiați au fost înregistrate și unele complicații ale litiazei renale. Sindromul algic local a fost raportat de 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 cu dereglări de micție asociate cu eliminarea „nisipului” și acutizarea durerilor lombare din 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 (Figura 3.1.). Printre complicațiile extrarenale ale litiazei coraliforme a predominat hipertensiunea arterială secundară, depistată la 10 (7,5%) pacienți (Figura 3.2.).

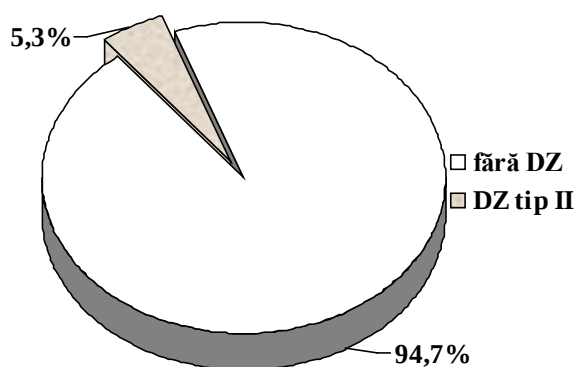


Figura 3.1. Distribuția pacienților conform prezenței diabetului zaharat

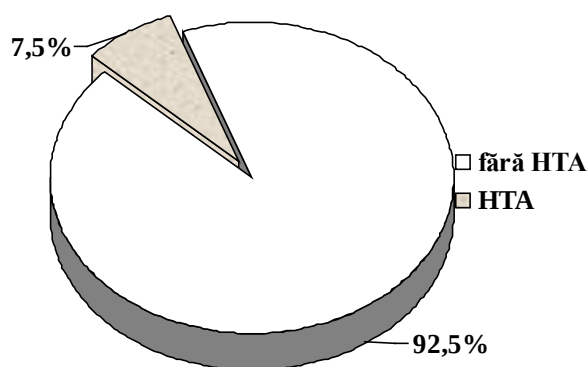


Figura 3.2. Distribuția pacienților conform prezenței hipertensiunii arteriale

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 renouretrali 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. Numărul mediu de eritrocite a fost egal cu $4,39 \pm 0,05 \times 10^{12}/l$ (mediana a fost egală cu $4,4 \times 10^{12}/l$), cu variații între 2,9 și $5,5 \times 10^{12}/l$. Repartizarea pacienților este prezentată pe Figura 3.3. Nivelul mediu al hemoglobinei a fost egal cu $131,25 \pm 1,63$ g/l (mediana a fost egală cu 132 g/l), cu oscilații între 91 și 167 g/l. Leucocitoza a fost relativ rară, nivelul mediu de leucocite în sânge a fost egal cu $7,49 \pm 0,69 \times 10^9/l$ (mediana a fost egală cu $6,5 \times 10^9/l$), cu variații între 3,2 și $35,5 \times 10^9/l$. Procentajul neutrofilelor nesegmentate a variat între 0 și 29%, fiind în medie egal cu $2,86 \pm 0,37\%$ (mediana a fost egală cu 2%). Nivelul mediu al kaliului a fost egal cu $4,33 \pm 0,13$ mmol/l (mediana a fost egală cu 4,1 mmol/l) cu oscilații între 4 și 5 mmol/l. Nivelul mediu al natriului a fost egal cu $143,64 \pm 0,72$ mmol/l (mediana – 144,0 mmol/l) cu variații 140-147 mmol/l.

Pentru majoritatea pacienților a fost caracteristic nivelul normal al ureei. Concentrația medie a ureei serice înainte de operație a fost egală cu $6,21 \pm 0,21$ mmol/l (mediana a fost egală cu 5,8 mmol/l), oscilații între 1 și 18,2 mmol/l. Nivelul mediu al creatininei serice înainte de operație a fost egal cu $96,44 \pm 5,59$ μ mol/l (mediana a fost egală cu 86 μ mol/l) cu variații acestui indicator al funcției renale între 37 și 568,3 μ mol/l. Pe Figura 3.4. este prezentată repartizarea pacienților cu litiaza coraliformă după stadiul bolii cronice de rinichi înainte de operație. Marea majoritate a pacienților au avut funcția renală normală – 83 (62,4%) de bolnavi. Încă 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. Aceste date sunt reflectate și în probele renale funcționale, care au demonstrat rata medie de filtrație glomerulară egală cu $81,54 \pm 2,27$ ml/min (mediana a fost egală cu 81,2 ml/min) și variații înregistrate au fost între 8,93 ml/min și 139 ml/min. Reabsorbția tubulară înainte de operație a fost egală cu $96,25 \pm 0,24\%$ (mediana a fost egală cu 96,67%), cu variații între 85,19% și 99,8%.

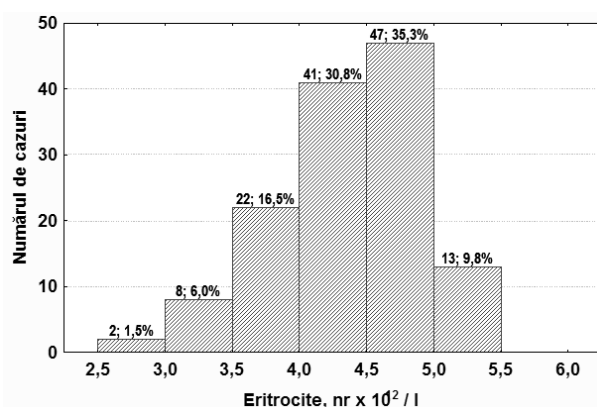


Figura 3.3. Distribuția pacienților conform numărului de eritrocite înainte de operație

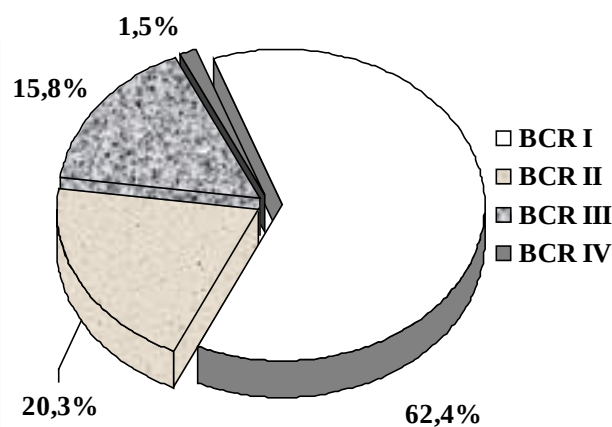


Figura 3.4. Distribuția pacienților conform stadiului BCR înainte de operație

După intervenție chirurgicală efectuată se observă apariția anemiei la o parte din pacienți, chiar în caz de transfuzii sanguine efectuate. Numărul eritrocitelor a devenit egal cu $3,75 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$ (mediana a fost egală cu $3,75 \times 10^{12}/l$), cu variații între $2,7$ și $4,8 \times 10^{12}/l$, ceea ce a fost semnificativ mai mic în comparație cu valorile preoperatorii ($p < 0,001$). Nivelul mediu al hemoglobinei a devenit egal cu $108,21 \pm 2,06$ g/l (mediana a fost egală cu 107 g/l), cu oscilații între 80 și 149 g/l. Aceste date au fost de asemenea statistic semnificativ mai reduse în comparație cu nivelul hemoglobinei în perioada preoperatorie ($p < 0,001$). Leucocitoza a devenit mai frecventă, ceea ce este, probabil, legat cu modificările inflamatorii datorate traumatismului operator. Nivelul mediu de leucocite în sânge a fost egal cu $9,35 \pm 0,46 \times 10^9/l$ (mediana a fost egală cu $8,6 \times 10^9/l$), cu variații între 3,6 și $18,1 \times 10^9/l$. Devierea spre stânga a fost înregistrată la un număr mai mare de pacienți. Procentajul neutrofilelor nesegmentate a variat între 0 și 19%, fiind în medie egal cu $4,44 \pm 0,71\%$ (mediana a fost egală cu 2%). Nivelul mediu al kaliului a fost egal cu $4,63 \pm 0,68$ mmol/l (mediana a fost egală cu 4,0 mmol/l) cu oscilații între 3,9 și 6 mmol/l. Nivelul mediu al natriului a fost egal cu $142,67 \pm 2,55$ mmol/l (mediana a fost egală cu 142,0 mmol/l) cu oscilații între 136 și 150 mmol/l.

În perioada postoperatorie se observă o tendință certă spre ameliorare a funcției renale. Nivelul mediu al ureei s-a micșorat până la $5,50 \pm 0,20$ mmol/l (mediana a fost egală cu 5,07 mmol/l), oscilații între 1,2 și 14,9 mmol/l. Nivelul mediu al creatininei serice după de operație a fost egal cu $77,01 \pm 3,46$ $\mu\text{mol/l}$ (mediana a fost egală cu 70,5 $\mu\text{mol/l}$) cu variații acestui indicator al funcției renale între 32,07 și 397,1 $\mu\text{mol/l}$. 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 ($\Delta\text{creatininei} \approx -17,62 \pm 1,70$ $\mu\text{mol/l}$ și $\Delta\text{ureei} \approx -0,70 \pm 0,15$ mmol/l). Peste 3 luni după operație se observă majorarea nivelului mediu seric atât ureei cât și creatininei. Repartizarea pacienților conform nivelului de uree și creatinină peste 3 luni este prezentată pe Figurele 3.5. și 3.6.

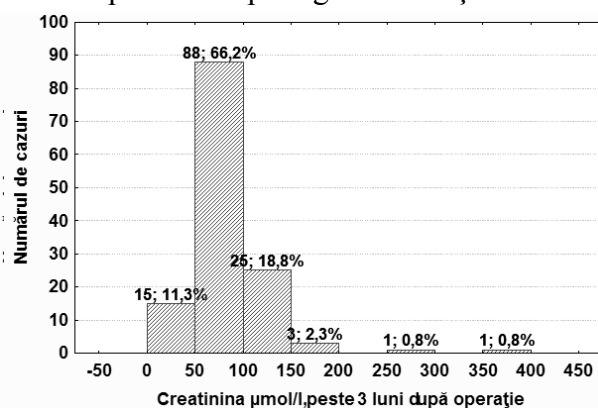


Figura 3.5. Distribuția pacienților conform creatininei serice peste 3 luni după operație

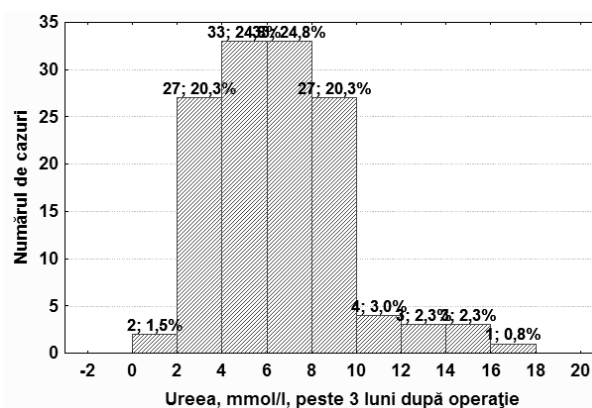


Figura 3.6. Distribuția pacienților conform ureei serice peste 3 luni după operație

Se observă, că valorile normale ale creatininei au fost înregistrate la 103 (77,5%) de pacienți (Figura 3.5.), iar ureei – la 95 (70,4%) de bolnavi (Figura 3.6.). Predominarea procentului pacienților cu valorile relativ crescute ale ureei vis-a-vis de cele ale creatininei reflectă componentul hipercatabolic al uremiei la pacienții cu litiază coraliformă. Valorile medii ale creatininei peste 3 luni după operație au fost $83,87 \pm 3,75 \mu\text{mol/l}$ (mediana a fost egală cu $76 \mu\text{mol/l}$) și oscilații de la $35,8 \mu\text{mol/l}$ până la $399,6 \mu\text{mol/l}$. Concentrația medie a ureei peste 3 luni după intervenție chirurgicală a fost egală cu $6,61 \text{ mmol/l}$ (mediana a fost egală cu $5,08 \text{ mmol/l}$), variații înregistrate au fost cuprinse între $1,2 \text{ mmol/l}$ și $14,9 \text{ mmol/l}$. La distanță de 3 luni după operație rata medie a filtrației glomerulare a fost egală cu $84,78 \pm 2,55 \text{ ml/min}$ (mediana a fost egală cu $83,7 \text{ ml/min}$), variațiile acestui parametru au fost cuprinse între 10 și $168,8 \text{ ml/min}$. Reabsorbția medie la această etapă temporală a fost în medie egală cu $95,92 \pm 0,24\%$ (mediana a fost egală cu $96,3\%$) cu oscilații incluse între $85,3\%$ și $99,82\%$.

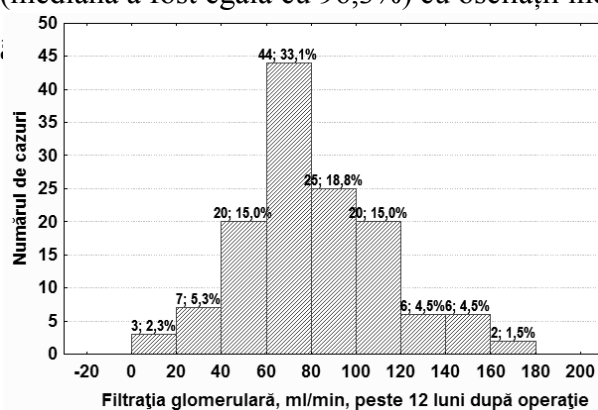


Figura 3.7. Distribuția pacienților conform filtrației glomerulare peste un an după operație

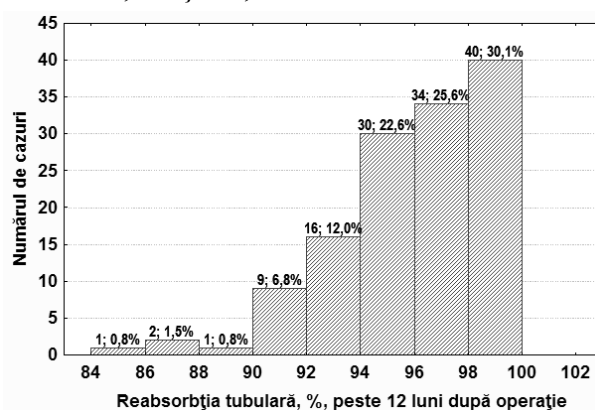


Figura 3.8. Distribuția pacienților conform reabsorbției tubulare peste un an după operație

Pe Figurele 3.7. și 3.8. este prezentată repartizarea pacienților operați conform ratei de filtrație glomerulară și reabsorbția tubulară respectiv, la distanță de un an după intervenție chirurgicală. Reieșind din datele prezentate putem constata că la acest moment 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 $88,63 \pm 4,17 \mu\text{mol/l}$ cu oscilații de la $33 \mu\text{mol/l}$ până la $395,5 \mu\text{mol/l}$. Concentrația medie a ureei peste 12 luni după intervenție chirurgicală a fost egală cu $7,43 \text{ mmol/l}$ cu variații înregistrate au fost cuprinse între $2,5 \text{ mmol/l}$ și $20,3 \text{ mmol/l}$. La distanță de 12 luni după operație rata medie a filtrației glomerulare a fost egală cu $80,97 \pm 2,67 \text{ ml/min}$ variind de la $11,7$ până la 160 ml/min . Reabsorbția medie la această etapă temporală a fost în medie egală cu $95,98 \pm 0,25\%$ cu oscilații incluse între $85,5\%$ și $99,9\%$.

Investigațiile imagistice au fost utile în determinarea dimensiunilor, localizării și tipului calcului coraliform. La 2/3 din pacienți am determinat cu ajutorul imagisticii moderne litiaza coraliformă parțială, la restul bolnavilor – totală (Figura 3.9.). La 69 (51,9%) de pacienți calcul coraliform a fost localizat din stânga, la 47 (35,3%) bolnavi – din dreapta și în 17 (12,8%) cazuri – bilateral. Calculi radionegativi au fost depistați la 16 (12%) pacienți, cei radiopozitivi au fost constatați la 117 (88%) pacienți (Figura 3.10.).

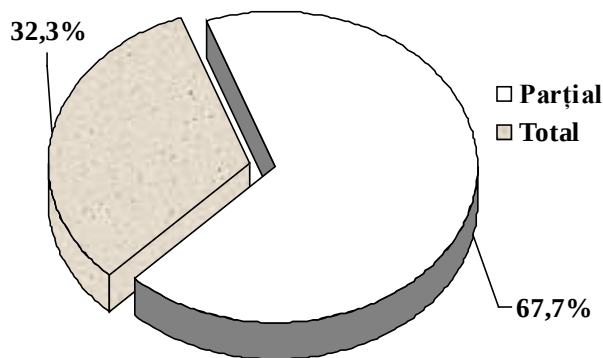


Figura 3.9. Distribuția pacienților conform tipului de calcul coraliform

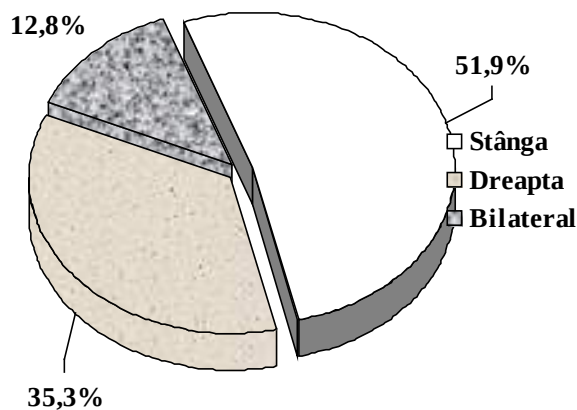


Figura 3.10. Distribuția pacienților conform localizării nefrolitiaziei

Dimensiunile medii ale calcului coraliform au fost egale cu $3,43 \pm 0,09$ cm, mediana – cu 3,00 cm, variații între 1,5 și 6,8 cm. În lotul cu dimensiunile calcului între 1,6 și 2,5 cm au fost 29 (21,8%) de pacienți, cu dimensiunile calcului între 2,6 și 4,5 cm – 90 (67,7%) de pacienți și cu lotul cu dimensiunile calcului peste 4,5 cm – 13 (9,8%) pacienți. Repartizarea pacienților conform dimensiunilor concremenților coraliformi este prezentată pe Figura 3.11. Se observă, că aproximativ o treime din pacienți au suferit de urolitiază cu dimensiunile calcului între 2,5 și 3,0 cm. La marea majoritate a pacienților studiați am diagnosticat un calcul coraliform – 108 (81,2%) de pacienți (Figura 3.12.). 2 sau 3 calculi au fost diagnosticați la 21 (15,8%) și 4 (3%) pacienți, în majoritatea cazurilor – cu litiază coraliformă bilaterală. În 8 cazuri din cele citate imagistic sau intraoperatoriu am determinat prezența a 2 calculi coraformi parțiali într-un rinichi

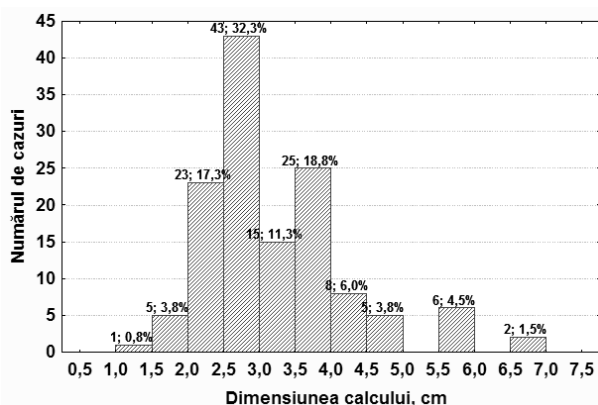


Figura 3.11. Distribuția pacienților conform tipului de calcul coraliform

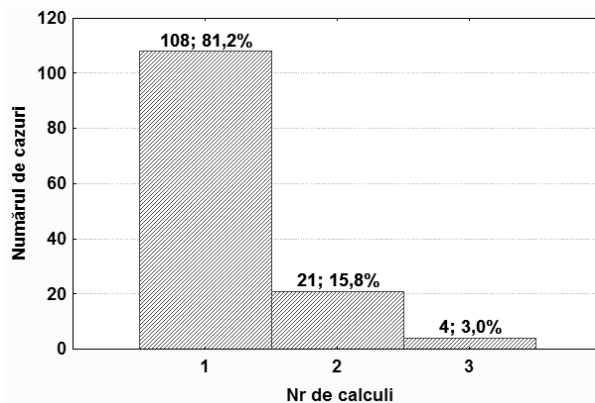


Figura 3.12. Distribuția pacienților conform localizării nefrolitiaziei

Ecografia renală completată cu urografia intravenoasă a permis diagnosticarea astfel de complicații ale litiazei coraliforme ca hidronefroza și pielonefrită cronică secundară. Hidronefroza a fost o complicație relativ frecventă, nefiind depistată la 74 (55,6%) pacienți. La 34 (25,6%) de pacienți a fost diagnosticată hidronefroza gradul I, la 21 (15,8%) – gradul II și în 4 (3%) cazuri – gradul III (Figura 3.13.). Pielonefrita cronică secundară a fost și mai frecventă, fiind diagnosticată la 100 (75,2%) de bolnavi (Figura 3.14.). Însă, faza evolutivă de acutizare a fost relativ rară, fiind raportată numai la 14 (10,5%) bolnavi. Mai des s-a întâlnit faza de remisiune (15 (11,3%) pacienți) și remisiune incompletă (71 (53,4%) de bolnavi). Remisiune incompletă de regulă s-a manifestat printr-un sindrom urinar izolat cu leucociturie moderată, dar fără manifestări clinice relevante unei infecții urinare active.

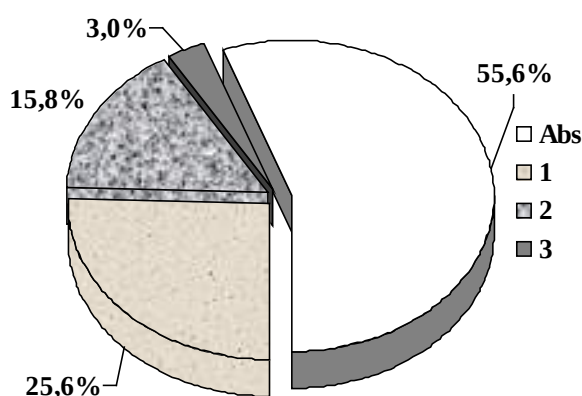


Figura 3.13. Distribuția pacienților conform gradului de hidronefroza

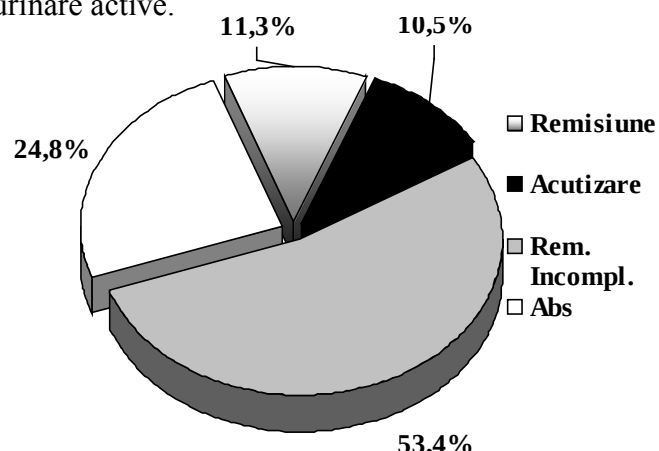


Figura 3.14. Distribuția pacienților conform prezenței pielonefritei cronice

Ecografia renală a permis determinarea astfel de parametri ca lungimea, lățimea și grosimea rinichiului afectat de litiază coraliformă. De asemenea, a fost determinată și grosimea parenchimului renal, volumul renal total, precum și volumul parenchimului renal. Lungimea medie a rinichiului afectat a fost egală cu $10,78 \pm 0,08$ cm (mediana a fost egală cu 10,63 cm), cu variații între 8,78 și 13,64 cm. Lățimea medie a rinichiului afectat a fost egală cu $5,17 \pm 0,04$ cm (mediana a fost egală cu 5,09 cm), cu oscilații între 4,27 și 6,36 cm. Grosimea medie a rinichiului afectat a fost egală cu $3,97 \pm 0,03$ cm (mediana a fost egală cu 3,97 cm), cu spectru de modificări între 3,48 și 5,06 cm. Grosimea medie a parenchimului renal a fost egală cu $1,37 \pm 0,02$ cm (mediana a fost egală cu 1,43 cm), variind de la 0,45 până la 1,71 cm. Volumul mediu total al rinichiului afectat de litiază a fost egal cu $117,66 \pm 2,46$ cm³ (mediana a fost egală cu 110,77 cm³), cu variații între 70,27 și 223,29 cm³. Volumul mediu al parenchimului renal rinichiului afectat a fost egal cu $101,72 \pm 1,46$ cm³ (mediana a fost egală cu 98,78 cm³), cu variații între 33,28 și 149,93 cm³. Pe parcurs a celor 12 luni de supraveghere toate dimensiunile renale în medie s-au micșorat, inclusiv grosimea parenchimului renal cu $-0,24 \pm 0,01$ cm, volumul renal total – cu $-15,61 \pm 0,60$ cm³ și volumul parenchimului renal – cu $-14,01 \pm 0,55$ cm³.

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. Indicatorii studiați au inclus: gradul de hidronefroză (USG renală și urografia intravenoasă), numărului de calculi (diagnosticul ultrasonografic și urografic), dimensiunile calculului (aceeași metode), prezența/absența pielonefritei cronice (aceeași metode), tipul calculului coraliform (parțial/ total), caracterul vizualizării radiologice ale concrementului coraliform (radiopozitiv/ radionegativ), caracterul curbei renografice (bloc/ încetinire eliminării/ normală; diagnosticare cu ajutorul renografiei izotopice), aprecierea scintigrafică a funcției renale (normală/ scăzută/ lipsește). Figura 3.15. ilustrează ponderea diferitor semne imagistice în alegere între variantele de tratament deschis al litiazei coraliforme (nephrectomie, pielolitomie și nefrolitomie). În continuare, pe Figura 3.16. este vizualizată ponderea semnelor imagistice sus-menționate în alegerea variantei de nefrolitomie (cu/ fără pensa vasculară; finalizare cu suturile etajate/ anatomice).

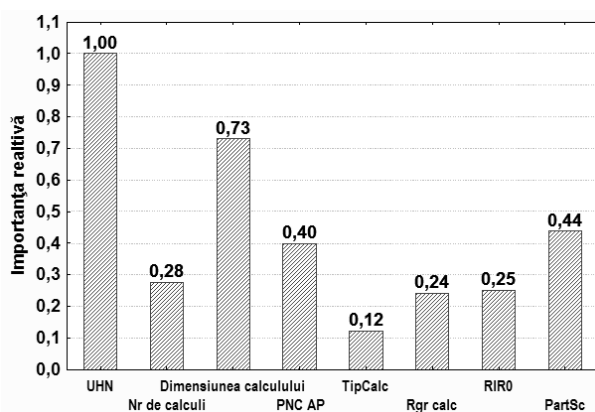


Figura 3.15. Importanța relativă a rezultatelor investigațiilor imagistice și tipul de operație

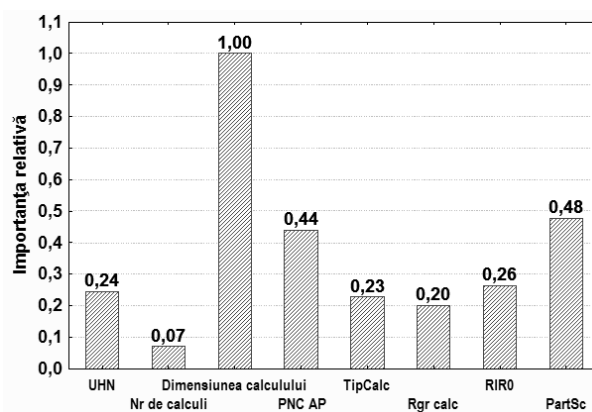


Figura 3.16. Importanța relativă a rezultatelor investigațiilor imagistice și varianta nefrolitotomiei

Prezența hidronefrozei a fost caracteristică pentru pacienții supuși pielolitotomiei și, mai rar, nephrectomiei (importanța $\approx 1,00$). Astfel de pacienți, cu hidronefroza avansată și/ sau funcție renală scăzută, mai rar au fost supuși nefrolitotomiei. Funcția renală absentă sau semnificativ scăzută din partea afectată (importanța $\approx 0,44$) au fost indicații cele mai frecvente pentru recurgere la nephrectomie, mai ales în prezența unui proces local infecțios avansat (importanța $\approx 0,40$) (Figura 3.15.). Blocul renal, depistat renografic sau scintigrafic, la pacienții cu litiaza coraliformă, de obicei a implicat amplasare unei părți semnificative ale calculului la nivelul pelonului și acești pacienți mai des au fost supuși pielolitotomiei. Calculi mari (importanța $\approx 1,00$) cresc riscul hemoragiei în caz de nefrolitomie fără clamparea vaselor. Prezența pielonefritei cronice (importanța $\approx 0,44$) și funcției renale scăzute (nephroscleroză) (importanța $\approx 0,44$) împiedică suturarea conform staturilor anatomice (Figura 3.16.).

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 [29,30]. Acest studiu se bazează pe examinările efectuate pe un lot din 17 pacienți cu litiază coraliformă, descris în subcapitolul 2.1. Ca lotul de comparație au fost utilizate date de la 15 pacienți practic sănătoși, fără litiază renală. Evaluarea imunității celulare a fost exerciată înainte de intervenție chirurgicală. Au fost studiați următorii parametri: procentul total și numărul absolut al T-limfocitelor, procentul total și numărul absolut al T-limfocitelor active, procentul total și numărul absolut al T-limfocitelor morule, procentul total și numărul absolut al T-limfocitelor supresorilor, procentul total și numărul absolut al T-limfocitelor helperilor, procentul total și numărul absolut al B-limfocitelor. Rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1.

Parametrii imunității celulare la bolnavii cu litiază renală coraliformă

Indice	Lotul de comparație nr = 15 X±ES	Lotul de studiu nr = 17 X±ES	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

Studiul comparativ al imunității celulare a determinat prezența imunodeficienței la pacienții, care suferă de litiază coraliformă. Această stare se caracterizează prin micșorarea numărului total de T-limfocite (44,52±1,5% vs 63,8±2,2% (p<0,05)), reducerea ponderii de T-limfocite active (19,05±1,4% vs 28,1±0,7% (p<0,05)) și T-limfocite-helperii (25,42±2,4% vs 44,8±2,8% (p<0,05)) pe fondalul creșterii a ponderii T-limfocitelor cu proprietăți supresoare (25,42±2,4% vs 14,2±1,3% (p<0,01)). În același timp, procentul T-limfocitelor morule

($26,3 \pm 4,1\%$ vs $17,40 \pm 1,4\%$ ($p > 0,05$)), precum și B-limfocitelor ($20,64 \pm 1,8\%$ vs $22,0 \pm 3,5\%$ ($p > 0,05$)) a rămas practic neschimbat. Datele prezentate demonstrează efectul imunosupresor al inflamației cronice cauzate de litiază renală în special asupra ramurei celulare ale imunității specifice. Modificările înregistrate ale imunității celulare sunt probabil legate cu dereglările diferențierii T-limfocitelor, care se petrec secundar schimbărilor echilibrului de citokine.

Numărul redus total al T-limfocitelor a fost determinat la 14 din 17 (82,4%) pacienți investigați, la restul bolnavilor – 3 persoane – am înregistrat valorile normale ale numărului total de T-limfocite. În caz de T-limfocite active am determinat ponderea lor redusă la 7 (4,1%) pacienți, valorile normale – la 9 (52,9%) bolnavi și valorile sporite – numai într-un caz. Pentru T-limfocite morule a fost caracteristică punerea normală, care a fost determinată în 14 (82,4%) cazuri. Valorile scăzute au fost depistate numai la 3 (17,6%) pacienți, dar în aceste cazuri rezultatul a fost semnificativ mai mic în comparație cu valorile normale. Nivelul sporit al T-limfocitelor supresoare a fost determinat la 9 (52,9%) pacienți, nivelul redus – la 2 (11,8%) și ponderea lor normală a fost diagnosticată la 6 (35,3%) bolnavi. Numărul redus de T-limfocite helperii a fost diagnosticat la 9 (52,9%) pacienți, în 6 (35,3%) cazuri acest indice a fost normal și la 2 (11,8%) bolnavi am depistat ponderea relativ crescută a T-limfocitelor cu proprietăți helper. Ponderea normală a B-limfocitelor am determinat la 13 din 17 pacienți (76,5%), numărul lor sporit sau redus a fost constatat la câte 2 (11,8%) pacienți.

Pentru pacienții cu litiază coraliformă a fost caracteristică tendință spre hipergamaglobulinemie cauzată de valorile relativ sporite ale imunoglobulinei G (Tabelul 3.2.). În contextul temei discutate este necesar de menționat că am determinat valorile relative crescute ale tuturor claselor de imunoglobuline, dar creșterea a fost cea mai evidentă referitor la valorile imunoglobulinei G: $19,65 \pm 2,1$ g/l vs $13,54 \pm 2,8$ g/l ($p < 0,001$). Diferența în concentrația IgA și IgM a fost la fel statistic semnificativă, dar nu a fost atât de pronunțată: $3,19 \pm 0,5$ g/l vs $2,15 \pm 0,4$ g/l ($p < 0,01$) și $2,11 \pm 0,4$ g/l vs $1,12 \pm 0,2$ g/l ($p < 0,05$) respectiv.

Tabelul 3.2.

Parametrii imunității umorale la bolnavii cu litiază renală coraliformă

Indici	Lotul de comparație nr=15, g/l	Lotul studiat nr = 17, g/l	Valori crescute, nr	Valori reduse, nr	Valori normale, nr
IgG	$13,54 \pm 2,8$	$19,65 \pm 2,1$	11	0	6
IgA	$2,15 \pm 0,4$	$3,19 \pm 0,5$	6	1	10
IgM	$1,12 \pm 0,2$	$2,11 \pm 0,4$	5	1	11

Ținând cont de faptul că anume valorile imunoglobulinelor G au fost esențial sporite în lotul studiat, este evident că majoritatea pacienților examinați au demonstrat o concentrație sporită a astfel de imunoglobuline la 11 din 17 pacienți (64,7%). Valorile reduse ale IgG nu au fost înregistrate în lotul cercetat, iar cele normale au fost raportate la 6 (35,3%) pacienți. Concentrația sporită a IgA a fost depistată la 6 (35,3%) pacienți, valorile reduse – numai la un pacient, iar cele normale au fost constatate la 10 (58,8%) pacienți. Concentrația normală a imunoglobulinelor M a fost determinată la 11 (64,7%) pacienți, valorile sporite – la 5 (29,4%) persoane, iar cele reduse – numai la un bolnav.

Modificările imunității nespecifice la pacienții cu litiază coraliformă au fost evaluate printr-o analiză complexă a proteinelor serice. A fost cercetat nivelul proteinei C reactive, precum și concentrația α_1 , α_2 și β -globulinelor în sângele bolnavilor cu urolitiază. Nivelul mediu al proteinei C reactive în litiază coraliformă fără infecție urinară activă a fost egală cu $9,56 \pm 4,9$ mg/l, iar în caz de acutizare a pielonefritei cronice acest parametru a atins plafonul de $26,45 \pm 9,15$ mg/l. Am determinat tendință spre creștere a nivelului de β -globuline: $9,9 \pm 4,5\%$ în remisie și $12,6 \pm 3,2\%$ în acutizare a pielonefritei secundare. Nivelul α_1 -globulinelor a fost egal în medie cu $4,2 \pm 2,3\%$ în remisiune și cu $6,0 \pm 0,9\%$ în acutizare. Nivelul α_2 -globulinelor a fost egal în medie cu $10,1 \pm 3,6\%$ 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 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 au fost examinate 15 pacienți, iar în perioadă postoperatorie – 13 persoane. Înainte de operație concentrația interleukinei-1 β a fost egală cu $49,03 \pm 8,42$ pg/ml, variind de la 13,45 până la 112,9 pg/ml și mediana egală cu 42,38 pg/ml. Inițial, concentrația factorului necrozei tumorale α a fost egală cu $10,13 \pm 1,94$ pg/ml, oscilând de la 5,36 pg/ml până la 33,48 și cu mediana egală cu 6,93 pg/ml. Valorile inițiale ale interleukinei-6 au fost mai ridicate: media a fost egală cu $64,90 \pm 38,11$ pg/ml, variații de la 15,15 pg/ml până la 594,98 pg/ml și mediana egală cu 18,52 pg/ml. Concentrația medie inițială a interleukinei 10 a fost egală cu $21,31 \pm 1,67$ pg/ml, mediana a fost egală cu 19,08 pg/ml, iar rezultatele analizelor de laborator au variat de la 16,71 pg/ml până la 41,68 pg/ml. După intervenția chirurgicală efectuată am determinat o reducere ușoară a concentrației citokinelor studiate. În perioada postoperatorie concentrația interleukinei-1 β a devenit egală cu $46,65 \pm 5,95$ pg/ml, variind de la 15,35 până la 94,05 pg/ml, iar mediana a devenit egală cu 44,48 pg/ml. Postoperator, concentrația factorului

necrozei tumorale α a devenit egală cu $12,93 \pm 1,43$ pg/ml, oscilând de la 6,53 pg/ml până la 21,54 și cu mediana egală cu 14,19 pg/ml. După intervenția chirurgicală efectuată concentrația interleukinei-6 s-a micșorat semnificativ, până la valorile medii egale cu $51,49 \pm 7,47$ pg/ml, variații de la 15,98 pg/ml până la 111,05 pg/ml și mediana egală cu 48,76 pg/ml. Concentrația medie inițială a interleukinei 10 a devenit egală cu $19,40 \pm 0,77$ pg/ml, mediana – cu 18,67 pg/ml, iar spectrul rezultatelor a variat de la 14,31 pg/ml până la 24,58 pg/ml. Analiza statistică prin Sign-test a demonstrat că schimbările postoperatorii au fost nesemnificative pentru concentrația interleukinei-1 β ($p \approx 0,14$), factorului necrozei tumorale α ($p \approx 0,55$), interleukinei 10 ($p \approx 0,26$). În același timp, schimbările concentrației postoperatorii ale interleukinei 6 au fost statistic semnificative ($p \approx 0,04$). Caracterul relativ mic al modificărilor concentrației citokinelor studiate este, probabil, legată cu faptul că traumatismul chirurgical și procesele reparative consecutive par să contribuie la majorarea nivelului de citokine, astfel, menținând nivelul lor inițial sporit.

Pacienții încadrați în studiul actual au fost operați prin pielolitotomiei în 9 cazuri și nefrolitotomiei în 6 cazuri. Influența variantei de intervenție chirurgicală asupra parametrilor inflamatorii a fost evaluată direct prin intermediul metodei statistice Kolmogorov-Smirnov. Ambele grupe au fost statistic omogene din punct de vedere a valorilor pre- și postoperatorii a citokinelor proinflamatorii. În același timp, am depistat diferențe statistic veridice între aceste grupe de pacienți referitor la modificarea concentrației interleukinei-1 β în perioada postoperatorie: $+21,03 \pm 25,46$ pg/ml ($M \pm SD$) (PLT) vs $-27,84 \pm 25,31$ pg/ml (NLT) ($p < 0,05$). Aceeași metodă statistică a permis evidențierea faptului că nivelul inițial al interleukinei-1 β a fost mai mare la pacienții cu litiază coraliiformă totală în comparație cu cea parțială: $55,93 \pm 25,26$ pg/ml ($M \pm SD$) vs $38,69 \pm 41,73$ pg/ml ($p < 0,05$). Restul parametrilor inflamatorii studiați nu a fost diferit în funcție de tipul litiazei coraliiforme. Analiza statistică a prezenței sindromului inflamator general asupra valorilor inițiale și modificărilor citokinelor evaluate a adus un număr de rezultate, care corelează cu particularitățile patogenetice ale acestui sindrom (Tabelul 3.3.):

Tabelul 3.3.

Modificările citokinelor în funcție de prezența sindromului de inflamație generalizată

Parametru	fără SIRS, nr=6 ($M \pm SD$)	SIRS, nr=9 ($M \pm SD$)	Veridicitate statistică
Interleukina 1 β , pg/ml	$76,40 \pm 33,25$	$30,79 \pm 15,26$	$p < 0,05$
TNF-a, pg/ml	$14,60 \pm 10,75$	$7,14 \pm 1,56$	$p < 0,05$
Interleukina 6, pg/ml	$116,64 \pm 234,38$	$30,40 \pm 21,27$	$p < 0,05$
Interleukina 10, pg/ml	$21,51 \pm 4,07$	$21,17 \pm 7,92$	$p > 0,05$

Factorii cu influență potențială asupra nivelului și modificărilor citokinelor la pacienții cu litiază coraliformă au fost studiate prin intermediul metodei statistice Data mining / Classification / Regression Trees models. În analiza statistică am utilizat următorii factori: vârsta, suprafața calcului, prezența calculilor multipli, prezența uroculturii pozitive/negative, prezența semnelor sindromului de inflamație generalizată (SIRS, interpretată ca acutizarea pielonefritei cronice secundare asociate urolitiazii), precum și tipul litiazei coraliforme (parțial sau total).

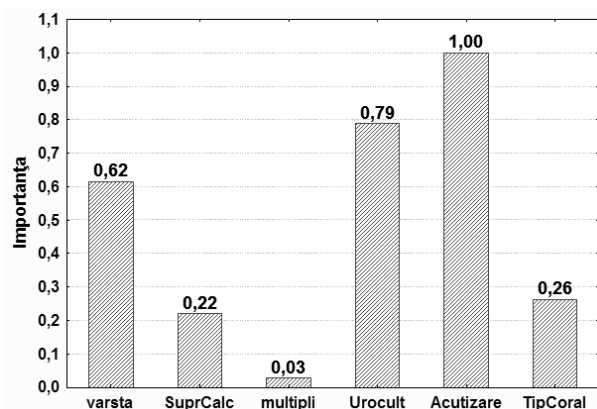


Figura 3.17. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației interleukinei 1 β

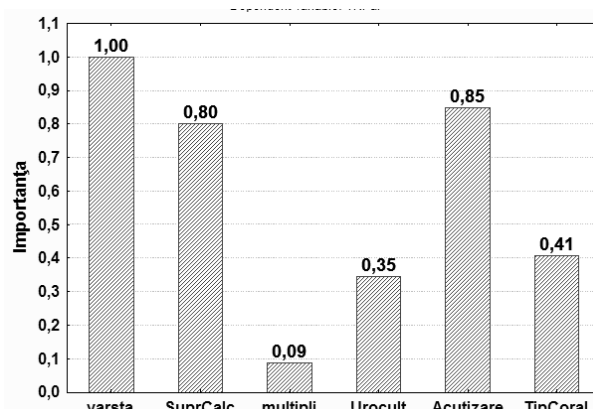


Figura 3.18. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației factorului necrozei tumorale α

Studiul factorilor cu eventuală influență asupra valorilor inițiale ale interleukinei 1 β a demonstrat rolul esențial al SIRS (importanța $\approx 1,00$) și uroculturii pozitive (importanța $\approx 0,79$), urmate de vârsta pacientului (importanța $\approx 0,62$). Influența suprafeței și tipului calcului a fost relativ minoră (importanța $\approx 0,22$ și $\approx 0,26$ respectiv) (Figura 3.17.). Vârsta mai tânără a fost asociată cu un nivel relativ sporit al TNF- α (importanța $\approx 1,00$), urmată în continuare de prezența SIRS (importanța $\approx 0,85$) și suprafața calcului coraliform (importanța $\approx 0,80$). La creșterea nivelului de TNF- α au contribuit prezența uroculturii pozitive (importanța $\approx 0,35$), precum și variantă totală a calcului coraliform (importanța $\approx 0,41$) (Figura 3.18.).

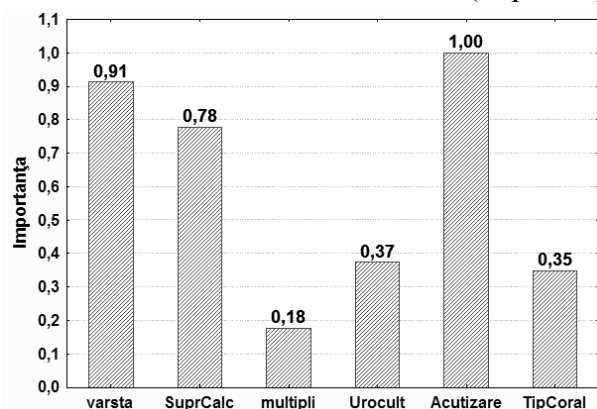


Figura 3.19. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației interleukinei 6

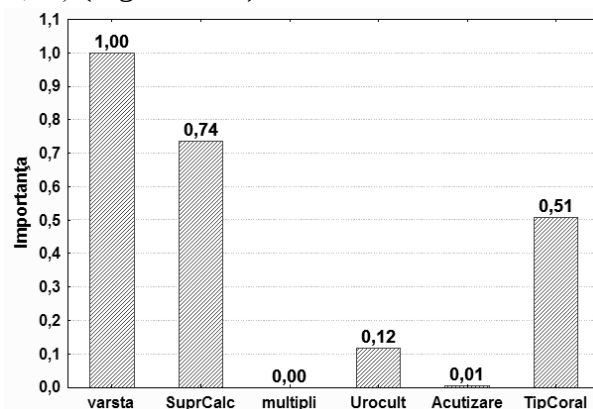


Figura 3.20. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației interleukinei 10

Nivelul interleukinei 6 a fost în primul rând influențat de prezența SIRS (importanța $\approx 1,00$), vârsta mai tânără a pacienților înrolați în studiu (importanța $\approx 0,91$) și suprafața calcului coraliform (importanța $\approx 0,78$) (Figura 3.19.). Concentrația interleukinei 10 a fost influențată de vârsta pacientului studiat (importanța $\approx 1,00$; valorile mai înalte au fost înregistrate la pacienții mai tineri), suprafața calcului (importanța $\approx 0,74$) și tipul calcului coraliform (importanța $\approx 0,51$; valorile mai înalte au fost înregistrate la pacienții cu litiază coraliformă totală) (Figura 3.20.).

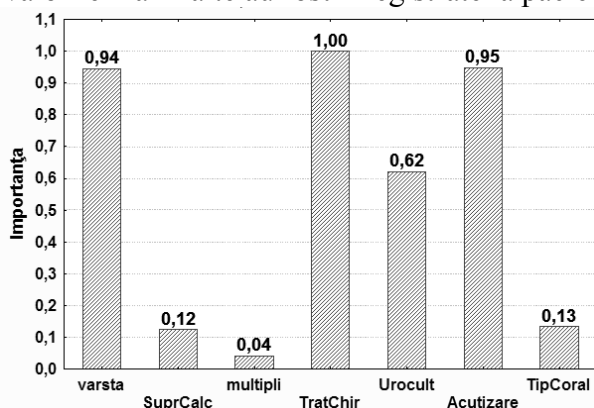


Figura 3.21. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației interleukinei 1 β

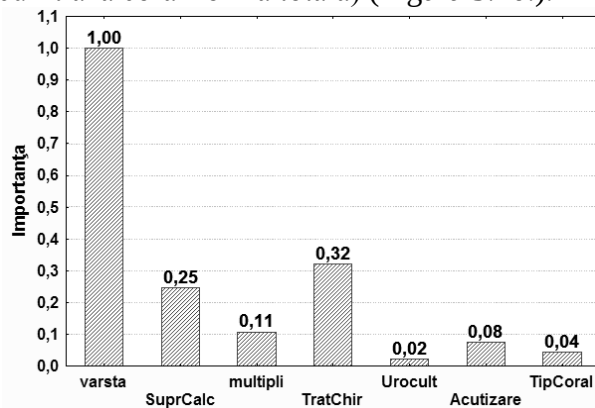


Figura 3.22. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației factorului necrozei tumorale α

Caracterul tratamentului chirurgical (importanța $\approx 1,00$) a fost factorul cel mai important în determinarea modificărilor concentrației interleukinei 1b în perioada postoperatorie. Alți factori cu influență majoră au cuprins vârsta mai tânără (importanța $\approx 0,94$), prezența uroculturii pozitive (importanța $\approx 0,62$), precum și prezența sindromului de inflamație generală preoperatoriu (importanța $\approx 0,95$) (Figura 3.21.). Vârsta (importanța = 1,00) și caracterul tratamentului chirurgical (importanța $\approx 0,32$) au fost factorii cei mai importanți în determinarea modificărilor TNF- α după intervenție chirurgicală suportată (Figura 3.22.). Caracterul tratamentului chirurgical, prezența calculilor multipli și vârsta pacienților au influențat modificările concentrației de interleukina 6 (Figura 3.23.). Vârsta, suprafața calcului și caracterul tratamentului chirurgical au influențat esențial modificările interleukinei 10 (Figura 3.24.).

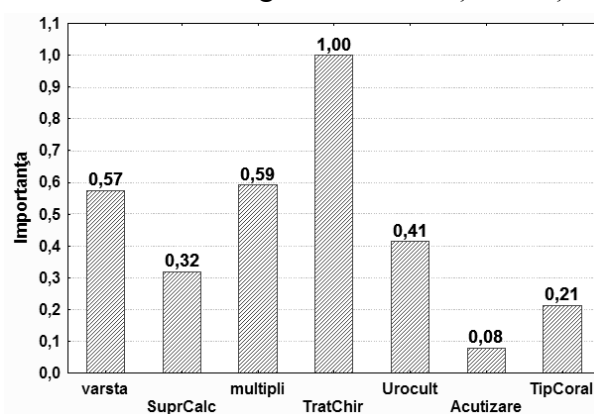


Figura 3.23. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației interleukinei 6

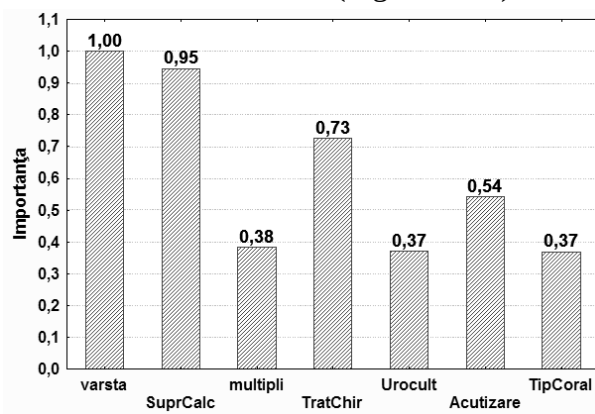


Figura 3.24. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației interleukinei 10

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

Am evaluat 13 parametri care caracterizează funcționarea sistemului antioxidant și severitatea stresului oxidativ la 16 pacienți cu litiază coraliformă. Acești parametri au fost studiați înainte și după intervenție chirurgicală și astfel reflectă atât modificările impuse de litiază coraliformă, cât și rezultatele tratamentului chirurgical. Modificările preoperatorii ale stresului oxidativ, precum și în sistemul antioxidant sunt prezentate în Tabelul 3.4.

Tabelul 3.4.

Modificări preoperatorii în sistemul antioxidant și severitatea stresului oxidativ

Parametru studiat	Media	Mediana	Valorile minime	Valorile maxime	Devierea standard	Eroarea standard
Dialdehida malonică, $\mu\text{mol/l}$	21,76	18,28	12,32	50,07	9,59	2,40
Activitatea superoxid-dismutazei, $\mu\text{mol/l}$	745,90	651,87	412,08	1119,54	256,35	64,09
Oxidul nitric, $\mu\text{mol/l}$	80,50	79,83	58,13	118,58	14,22	3,55
Fructozamina, $\mu\text{mol/l}$	220,81	214,62	136,34	414,52	66,61	16,65
Activitatea catalazei, $\mu\text{mol/l}$	11,98	10,21	4,50	48,65	10,98	2,75
Ceruloplasmina, $\mu\text{mol/l}$	422,39	406,73	316,80	699,83	94,54	23,63
PPOA, $\mu\text{mol/l}$	100,21	94,52	56,61	144,87	26,95	6,74
Glutation reductaza, $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$	472,27	348,34	178,64	1964,99	416,85	104,21
Glutation peroxidaza, $\mu\text{mol/l}$, $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$	343,06	267,95	113,68	974,37	229,35	57,34
Glutation-S-transferaza, $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$	99,76	78,57	24,81	355,61	75,82	18,96
Raportul grupelor SH, $\mu\text{mol/g}$	6,67	6,00	3,40	16,02	3,14	0,79
S-nitrozotiolii, $\mu\text{mol/l}$	3,61	3,69	1,91	4,67	0,83	0,21
Produșii de glicare avansată, mkg/ml	593,32	541,33	318,22	1307,25	221,53	55,38

Studiul statistic efectuat că nivelul mediu al dialdehidei malonice a fost egal cu $21,76 \pm 2,40 \mu\text{mol/l}$ cu mediana egală cu $18,28 \mu\text{mol/l}$. Analizele de laborator au demonstrat că activitatea superoxiddismutazei înainte de operație a fost în medie egală cu $745,90 \pm 64,09 \mu\text{mol/l}$, iar mediana a fost egală cu $651,87 \mu\text{mol/l}$. Concentrația medie a oxidului nitric înainte de operație a fost egală cu $80,05 \pm 3,55 \mu\text{mol/l}$ și mediana egală cu $79,83 \mu\text{mol/l}$. Nivelul fructozaminei în ser a fost egal cu $220,81 \pm 16,65 \mu\text{mol/l}$, iar mediana a fost egală cu $214,62 \mu\text{mol/l}$. Examenul de laborator a demonstrat că activitatea medie a catalazei a fost la plafonul $11,98 \pm 2,75 \mu\text{mol/l}$ cu mediana egală cu $10,21 \mu\text{mol/l}$. Înainte de intervenție chirurgicală am determinat nivelul ceruloplasminei egal cu $422,39 \pm 23,63 \mu\text{mol/l}$ și mediana a fost egală cu $406,73 \mu\text{mol/l}$. Concentrația produșilor proteici de oxidare avansată a fost în medie egală cu $103,39 \pm 4,2 \mu\text{mol/l}$ și mediana egală cu $94,52 \mu\text{mol/l}$. Activitatea glutathion-reductazei a fost în medie egală cu $472,27 \pm 104,21 \text{ nmol/ s * l}$, mediana acestui parametru a fost egală cu $348,34 \text{ nmol/ s * l}$. De asemenea, am determinat valorile inițial reduse ale glutathion peroxidazei (GPO), care au fost în medie egale cu $343,06 \pm 57,34 \text{ nmol/ s * l}$. Mediana acestui parametru a fost egală cu $267,95 \text{ nmol/ s * l}$. Nivelul mediu al glutathion-S-transferazei a fost egal cu $99,76 \pm 18,96 \text{ nmol/ s * l}$. Mediana glutathion-S-transferazei a fost egală cu $78,57 \pm 14,14 \text{ nmol/ s * l}$. Raportul grupelor sulfhidrilice ale proteinei în lotul studiat au fost în medie egal cu $6,67 \pm 0,79 \mu\text{mol/g}$ proteină. Mediana acestui indicator a fost egală cu $6,00 \mu\text{mol/g}$ proteină. În cadrul studiului actual am determinat nivelul S-nitrozotiolilor care a fost în medie egal cu $3,61 \pm 0,21 \mu\text{mol/l}$. Mediana concentrației S-nitrozotiolilor a fost egală cu $3,69 \mu\text{mol/l}$. Nivelul mediu al produșilor de glicare avansată (AGE) a fost egal cu $593,32 \pm 55,38 \text{ mkg/ml}$. Mediana produșilor de glicare avansată a fost $541,33 \text{ mkg/ml}$.

În perioada postoperatorie nivelul mediu al dialdehidei malonice a fost egal cu $14,48 \pm 1,11 \mu\text{mol/l}$ cu mediana egală cu $14,11 \mu\text{mol/l}$. Studiul dinamic a determinat activitatea medie postoperatorie a superoxiddismutazei egală cu $846,38 \pm 27,31 \mu\text{mol/l}$, iar mediana a devenit egală cu $865,01 \mu\text{mol/l}$. Concentrația medie a oxidului nitric după operație a fost egală cu $107,92 \pm 3,17 \mu\text{mol/l}$ și mediana egală cu $110,44 \mu\text{mol/l}$. Nivelul fructozaminei în ser a devenit egal cu $163,76 \pm 11,92 \mu\text{mol/l}$. Examenul de laborator a înregistrat postoperatoriu activitatea medie a catalazei egală cu $10,24 \pm 1,13 \mu\text{mol/l}$ cu mediana egală cu $9,76 \mu\text{mol/l}$. După operație nivelul ceruloplasminei a devenit egal cu $394,92 \pm 18,31 \mu\text{mol/l}$. Concentrația produșilor proteici de oxidare avansată a fost în medie egală cu $83,96 \pm 6,99 \mu\text{mol/l}$ și mediana acestui parametru a devenit egală cu $82,46 \mu\text{mol/l}$. Activitatea glutathion-reductazei a devenit în medie egală cu $429,84 \pm 34,99 \text{ nmol/ s * l}$, iar mediana acestui parametru a devenit egală cu $410,86 \text{ nmol/ s * l}$. Valorile medii inițial reduse ale glutathion peroxidazei (GPO) s-au ridicat postoperatoriu până la

721,65±222,21 nmol/ s * l. Nivelul mediu al glutation-S-transferazei a devenit egal cu 77,53±14,60 nmol/ s * l. Raportul grupelor sulfhidrilice ale proteinei în lotul studiat în perioadă postoperatorie a devenit în medie egal cu 3,24±0,31 µmol/g proteină. După intervenție chirurgicală efectuată nivelul S-nitrozotiolilor a devenit în medie egal cu 3,81±0,16 µmol/l. Nivelul mediu al produșilor de glicare avansată (AGE) după operație efectuată a devenit egal cu 405,12±39,32 mkg/ml. Modificările postoperatorii în sistemul antioxidant, precum și schimbările secundare ale stresului oxidativ sunt prezentate în Tabelul 3.5..

Tabelul 3.5.

Modificări postoperatorii în sistemul antioxidant și severitatea stresului oxidativ

Parametru studiat	Media	Mediana	Valorile minime	Valorile maxime	Devierea standard	Eroarea standard
Dialdehida malonică, µmol/l	14,48	14,11	8,74	28,22	4,44	1,11
Activitatea superoxid-dismutazei, µmol/l	846,38	865,01	611,01	1119,01	109,24	27,31
Oxidul nitric, µmol/l	107,92	110,44	86,80	127,10	12,67	3,17
Fructozamina, µmol/l	163,76	153,35	114,00	309,96	47,70	11,92
Activitatea catalazei, µmol/l	10,24	9,76	5,26	19,37	4,50	1,13
Ceruloplasmina, µmol/l	394,92	387,54	276,92	536,53	73,23	18,31
PPOA, µmol/l	83,96	82,46	45,93	140,21	27,98	6,99
Glutation reductaza, nmol/s*l	429,84	410,86	232,23	678,81	139,97	34,99
Glutation peroxidaza, µmol/l, nmol/s*l	721,65	462,83	146,16	3865,02	888,84	222,21
Glutation-S-transferaza, nmol/s*l	77,53	57,89	16,54	223,29	58,39	14,60
Raportul grupelor SH, µmol/g	3,24	3,10	1,85	7,06	1,24	0,31
S-nitrozotiolii, µmol/l	3,81	3,92	2,72	5,05	0,63	0,16
Produșii de glicare avansată, mkg/ml	405,12	410,85	48,80	632,13	157,27	39,32

Pentru precizarea caracterului modificărilor postoperatorii în starea sistemului antioxidant am analizat comparativ rezultatele testării pre- și postoperatorii prin intermediul metodei Sign-test. În dinamică, s-a micșorat statistic semnificativ concentrația dialdehidei malonice ($p < 0,01$) (Figura 3.25.). În același timp, modificările concentrației superoxiddismutazei nu au fost statistic veridice ($p > 0,05$). Am determinat majoritatea statistic veridică a nivelului de oxid nitric ($p < 0,01$) (Figura 3.26). Referitor la fructozamina, am observat tendință spre micșorare a acestei substanțe în serul sanguin în perioada postoperatorie, dar modificările înregistrate nu au fost statistic veridice ($p \approx 0,12$). Nesemnificativ s-a micșorat activitatea catalazei ($p \approx 0,60$).

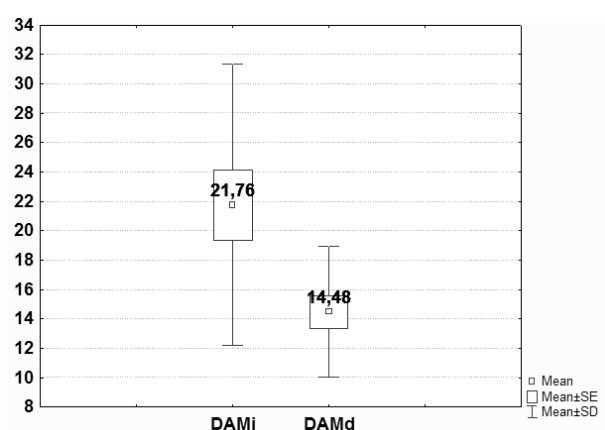


Figura 3.25. Modificările concentrației diadehidei malonice.

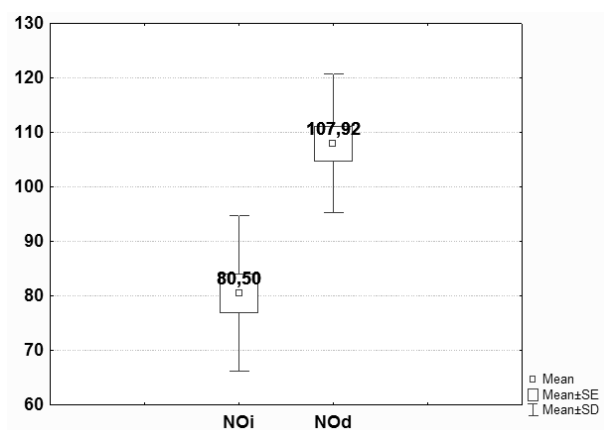


Figura 3.26. Modificările concentrației oxidului nitric

Testul Sign a determinat o reducere statistic veridică în perioada postoperatorie a nivelului de producții proteice ai oxidării avansate ($p < 0,01$) (Figura 3.27.). Nivelul glutathion reductazei nu s-a modificat semnificativ după intervenție chirurgicală suportată ($p > 0,05$). Spre deosebire de indicatorul precedent, am asistat la o tendință certă spre creștere a glutathion peroxidazei în perioadă postoperatorie ($p \approx 0,12$), derivaților glicării avansate ($p \approx 0,10$), precum și a glutathion-S-transferazei ($p \approx 0,11$). În perioadă postoperatorie s-a micșorat statistic semnificativ raportul grupelor sulfhidrilice ($p < 0,001$) (Figura 3.28.). Nivelul derivaților nitrozotiolici a rămas practic neschimbat ($p > 0,05$).

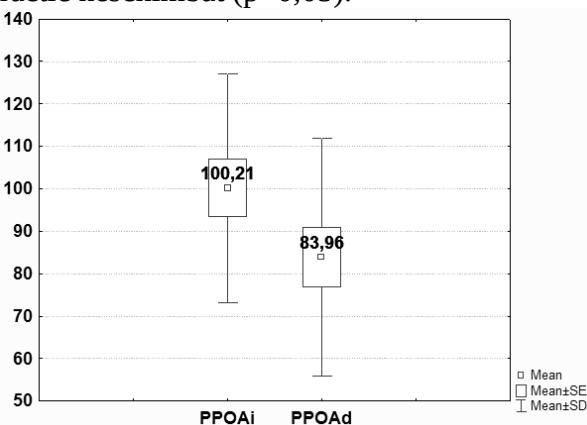


Figura 3.27. Modificările concentrației produșilor proteici ai oxidării avansate

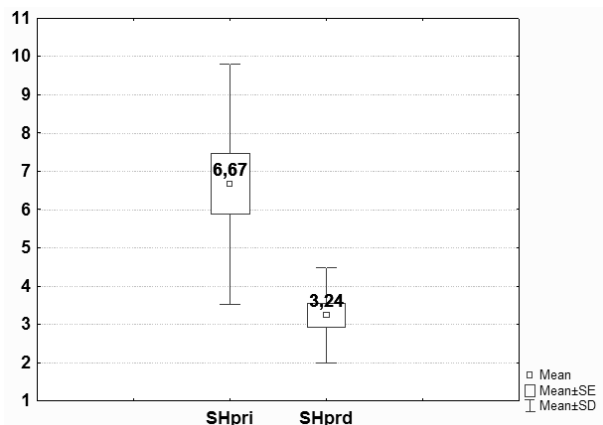


Figura 3.28. Modificările raportului grupelor sulfhidrilice

În Tabelul 3.6. sunt prezentate modificările stresului oxidativ și stării sistemului antioxidant după intervenție chirurgicală.

Tabelul 3.6.

Modificările absolute în sistemul antioxidant și severitatea stresului oxidativ

Parametru studiat	Media	Mediana	Valorile minime	Valorile maxime	Devierea standard	Eroarea standard
Δ Dialdehida malonică, $\mu\text{mol/l}$	-8,17	-7,15	-38,15	10,33	10,72	2,77
Δ Activitatea superoxid-dismutazei, $\mu\text{mol/l}$	80,60	159,86	-383,29	490,23	316,57	81,74
Δ Oxidul nitric, $\mu\text{mol/l}$	28,06	29,45	-19,38	48,83	18,66	4,82
Δ Fructozamina, $\mu\text{mol/l}$	-52,92	-53,44	-208,82	31,40	64,07	16,54
Δ Activitatea catalazei, $\mu\text{mol/l}$	-1,88	-0,45	-38,29	9,76	11,18	2,89
Δ Ceruloplasmina, $\mu\text{mol/l}$	-26,59	-3,76	-313,79	161,04	117,43	30,32
Δ PPOA, $\mu\text{mol/l}$	-18,15	-18,84	-68,83	49,42	27,61	7,13
Δ Glutation reductaza, $\text{nmol/s}^* \text{l}$	-33,35	-17,86	-1625,58	428,72	486,64	125,65
Δ Glutation peroxidaza, $\mu\text{mol/l}$, $\text{nmol/s}^* \text{l}$	391,91	243,59	-828,22	3442,79	934,20	241,21
Δ Glutation-S-transferaza, $\text{nmol/s}^* \text{l}$	-23,16	-16,54	-305,99	157,13	105,36	27,20
Δ Raportul grupelor SH, $\mu\text{mol/g}$	-3,67	-3,29	-12,51	-0,88	2,67	0,69
Δ S-nitrozotiolii, $\mu\text{mol/l}$	0,19	0,24	-1,54	2,25	1,10	0,29
Δ Producții de glicare avansată, mkg/ml	-189,88	-149,40	-851,58	123,67	257,79	66,56

Printre modificările postoperatorii merită de menționat creștere semnificativă a activității superoxid-dismutazei în medie cu $80,6 \pm 81,74 \mu\text{mol/l}$, precum și a concentrației oxidului nitric în medie cu $28,06 \pm 4,82 \mu\text{mol/l}$. În același timp, nivelul fructozaminei s-a micșorat în medie cu $-52,92 \pm 16,54 \mu\text{mol/l}$, concentrația dialdehidei malonice – cu $-8,17 \pm 2,77 \mu\text{mol/l}$, producții proteice de oxidare avansată – cu $-18,15 \pm 7,13 \mu\text{mol/l}$. Semnificativ, în medie cu $391,91 \pm 241,21 \text{nmol/s}^* \text{l}$, s-a majorat activitatea glutacion peroxidazei.

Analiza statistică prin metoda Data mining: General Classification / Regression Tree models permite determinarea factorilor cu influență potențial majoră asupra modificărilor diferitor indicatori ai sistemului antixodant și severității stresului oxidativ. Ca factorii determinanți am analizat vârsta pacienților, nivelul citokinelor proinflamatorii interleukina 1 β , interleukina 6, interleukina 10 și factorul necrozei tumorale α , concentrația izoprostanului, suprafața concrementului operat, prezența pielonefritei cronice, prezența uroculturii pozitive în perioadă preoperatorie. În determinarea influenței acestor factori asupra modificărilor postoperatorii ai parametrilor studiați ai stresului oxidativ și stării sistemului antioxidant am adăugat influența metodei chirurgicale aplicate (pielolitomie sau nefrolitomie).

Rezultatele analizei statistice ale celor 13 parametri care caracterizează funcționarea sistemului antioxidant și severitatea stresului oxidativ sunt expuse în Tabelul 3.7.

Tabelul 3.7.

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

Parametru 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
Produșii de glicare avansată	0,25	0,26	0,30	1,00	0,25	0,23	0,15	0,01	0,23

Vârsta (importanța $\approx 1,00$), concentrația interleukinei 6 (importanța $\approx 0,91$) și, în mai mică măsură, nivelul interleukinei 1 β (importanța $\approx 0,47$) și factorului necrozei tumorale α (importanța $\approx 0,43$) au fost factorii cu influența principală asupra nivelului dialdehidei malonice. Valorile sporite ale acestor parametri au fost asociate cu o afectare mai pronunțată a sistemului

antioxidant și majorarea stresului oxidativ. Activitatea superoxiddismutazei a fost în primul rând influențată de nivelul interleukinei 1 β (importanța $\approx 1,00$), precum și de alte citokine proinflamatorii – factorul necrozei tumorale α (importanța $\approx 0,60$), interleukina 6 (importanța $\approx 0,76$) și interleukina 10 (importanța $\approx 0,78$). De asemenea, este necesar de menționat contribuția dimensiunilor mai mari ale calcului coraliform (importanța $\approx 0,42$) și prezența pielonefritei cronice secundare (importanța $\approx 0,55$). Situația similară putem menționa referitor la nivelul oxidului nitric, când putem menționa contribuția majoră a interleukinei 1 β (importanța $\approx 1,00$), factorul necrozei tumorale α (importanța $\approx 0,90$), interleukina 6 (importanța $\approx 0,60$) și interleukina 10 (importanța $\approx 0,61$). Ultimul indicator al stresului oxidativ a fost influențat și de vârsta pacienților studiați (importanța $\approx 0,60$), precum și de dimensiunile calcului coraliform (importanța $\approx 0,46$). Nivelul fructozaminei a fost influențat de prezența uroculturii pozitive (importanța $\approx 1,00$), nivelul sporit al interleukinei 1 β (importanța $\approx 0,97$), factorului necrozei tumorale (importanța $\approx 0,43$), interleukinei 6 (importanța $\approx 0,58$) și interleukinei 10 (importanța $\approx 0,60$). În contextul temei discutate este necesar de menționat contribuție semnificativă a vârstei (importanța $\approx 0,63$), nivelului de izoprostan (importanța $\approx 0,60$) și dimensiunilor concrementului (importanța $\approx 0,42$). Activitatea catalazei a fost influențată de nivelul interleukinei 10 (importanța $\approx 1,00$) (corelație pozitivă) și vârsta pacienților (importanța $\approx 0,91$) (corelație inversă). Un rol important au avut și interleukina 1 β (importanța $\approx 0,80$), factorul necrozei tumorale (importanța $\approx 0,84$), interleukina 10 (importanța $\approx 0,41$), dimensiunile calcului coraliform (importanța $\approx 0,41$) și concentrația izoprostanului (importanța $\approx 0,86$). Valorile sporite ale ceruloplasminei au fost asociate cu concentrație sporită a interleucinei 6 (importanța $\approx 1,00$), vârsta mai tânără (importanța $\approx 0,88$) și nivelul sporit al interleukinei 10 (importanța $\approx 0,47$) și factorului necrozei tumorale α (importanța $\approx 0,44$). Interleukina 10 (importanța $\approx 1,00$) și interleukina 1 β (importanța $\approx 0,81$) au fost factorii principali asociați cu valorile sporite ale produșilor proteici de oxidare avansată. De asemenea, este necesar de menționat rolul important al dimensiunilor calcului coraliform (importanța $\approx 0,49$). Nivelul redus al glutathion reductazei a fost asociat cu valorile sporite ale interleukinei 6 (importanța $\approx 1,00$), interleukinei 10 (importanța $\approx 0,83$) și izoprostanului (importanța $\approx 0,97$). Patru factori au contribuit în mod direct la activitate redusă a glutathion reductazei la pacienții cu litiază coraliformă înainte de intervenție chirurgicală: interleukina 6 (importanța $\approx 0,77$), factorul necrozei tumorale α (importanța $\approx 0,66$), interleukina 10 (importanța $\approx 1,00$) și dimensiunile calcului coraliform (importanța $\approx 0,50$). Activitatea glutathion-S-transferazei a fost influențată de vârsta pacienților operați (importanța $\approx 1,00$), concentrația factorului necrozei tumorale α (importanța $\approx 0,51$) și dimensiunile calcului coraliform (importanța $\approx 0,49$). Contribuția altor factori a fost esențial mai

mică. Raportul scăzut al grupelor sulfhidrice a fost influențat de suprafața mai mare ale calcului coraliform (importanța $\approx 1,00$), concentrația factorului necrozei tumorale α (importanța $\approx 0,92$), interleukinei 1 β (importanța $\approx 0,83$) și vârsta mai mare a pacientului examinat (importanța $\approx 0,77$). Concentrație sporită a nitrozotiolilor și produșilor de glicare avansată a fost asociată cu nivelul sporit al interleukinei (importanța $\approx 1,00$ pentru ambii indicatori).

În Tabelul 3.8. este prezentată influența relativă a diferitor factori asupra modificărilor dinamice ale indicatorilor stresului oxidativ, precum și parametrilor de funcționare a sistemului antioxidant.

Tabelul 3.8.

**Importanța relativă a diferitor factori *vis-a-vis* de modificările postoperatorii
ale stresului oxidativ și sistemului antioxidant**

Parametru studiat	Vârsta	IL-1b	TNF α	IL6	IL10	Izopr.	SuprC	PNC	TratCh	Urocult
Δ Dialdehida malonică	0,87	0,48	1,00	0,49	0,17	0,16	0,16	0,22	0,21	0,09
Δ Activitatea superoxid-dismutazei	0,87	0,66	1,00	0,83	0,48	0,74	0,64	0,20	0,54	0,00
Δ Oxidul nitric	0,76	0,55	0,76	1,00	0,32	0,31	0,06	0,07	0,02	0,03
Δ Fructozamina	0,68	0,38	1,00	0,23	0,80	0,61	0,61	0,06	0,01	0,29
Δ Activitatea catalazei	0,95	0,75	0,20	0,55	0,19	1,00	1,00	0,08	0,04	0,75
Δ Ceruloplasmina	0,90	0,54	1,00	0,40	0,56	0,25	0,28	0,03	0,02	0,06
Δ PPOA	0,19	0,74	0,49	1,00	0,90	0,19	0,25	0,49	0,29	0,12
Δ Glutation reductaza	0,67	0,67	1,00	0,75	0,59	0,59	0,50	0,28	0,25	0,36
Δ Glutation peroxidaza	0,22	1,00	0,79	1,00	0,28	0,19	0,09	0,03	0,00	0,06
Δ Glutation-S-transferaza	0,49	0,33	1,00	0,49	0,55	0,49	0,05	0,19	0,27	0,01
Δ Raportul grupelor SH	1,00	0,71	0,76	0,84	0,17	0,54	0,61	0,76	0,28	0,41
Δ S-nitrozotiolii	0,93	0,31	1,00	0,45	0,44	0,44	0,13	0,05	0,19	0,00
Δ Produșii de glicare avansată	0,30	1,00	0,31	1,00	0,16	0,32	0,18	0,15	0,01	0,15

3.4. Concluzii la capitolul 3.

1. Pacienții cu litiază coraliformă solicită o investigație clinică, imagistică și de laborator complexă pentru determinare a metodei chirurgicale preferabile, precum și minimizarea complicațiilor nemijlocite ale actului chirurgical. De asemenea, indicatorii clinici și paraclinici analizați contribuie la precizarea prognosticului pacientului operat. Rezultatele investigațiilor imagistice în special orientează urologul privind selectarea metodei de tratament. În caz de hidronefroză, confirmată ultrasonografic sau urografic, mai frecvent se efectuează pielolitomie. 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 amplasare unei părți semnificative ale calcului la nivelul pielonului și acești pacienți mai des au fost supuși pielolitomiei. Calculi mari cresc riscul hemoragiei în caz de nefrolitomie fără clamparea vaselor. Prezența pielonefritei cronice și funcției renale scăzute (nefroscleroză) împiedică suturarea conform straturilor anatomice.
2. 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. 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. Evaluarea fracțiilor proteice de asemenea au determinat schimbările caracteristice pentru suprapunerea procesului inflamator cronic și acut. 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.
3. 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 antixodidante. După intervenție chirurgicală efectuată se observă o tendință certă spre restabilirea raporturilor normale între elementele sistemului antioxidant și concentrația substanțelor cu efect prooxidant. Evaluarea eventualelor factori cu influență asupra echilibrului oxidativ-antioxidant a evidențiat un rol important al citokinelor proinflamatorii (factorul necrozei tumorale α , interleukina 1 β , interleukina 6 și interleukina 10), vârstei pacientului evaluat, precum și dimensiunilor calcului coraliform.

4. EFICACITATEA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL LITIAZEI CORALIFORME

4.1. Particularitățile tratamentului chirurgical al litiazei coraliforme

Înainte de intervenție chirurgicală pacienților cu urolitiază s-a efectuat tratament uroantiseptic cu diferite remedii antibacteriene, în 74 (94,87%) cazuri (Figura 4.1.). Pacienților respectivi s-a administrat tratament cu fluorochinolone, cefalosporine și peniciline protejate, tetraciline și diferite uroantiseptice. Tratamentul urolitic a fost încercat la 47 (60,26%) pacienți (Figura 4.2.). 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. Cateterismul uretral a fost utilizat la 1 pacient. În urma tratamentului efectuat nici la un pacient nu a fost necesară instalarea sondei „JJ”. Blocade cu sol. Novocaină la fel nu au fost niciodată efectuate.

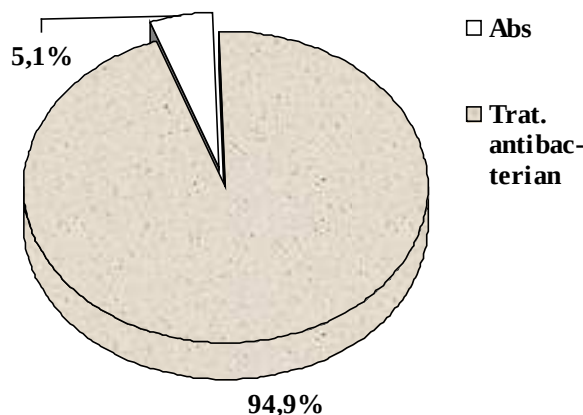


Figura 4.1. Tratamentul antibacterian preoperatoriu

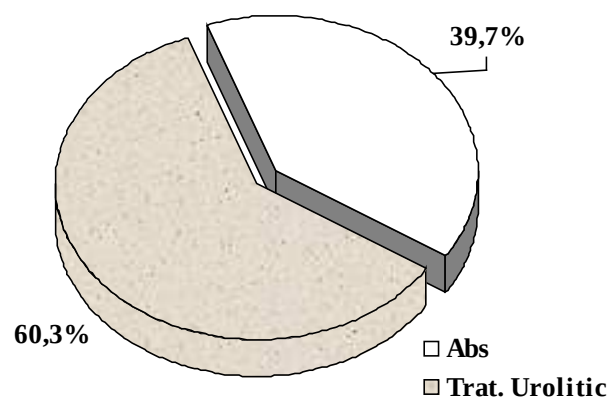


Figura 4.2. Tratamentul urolitic preoperatoriu

În continuare a fost analizată influența diferitor variante de nefrolitotomie asupra evoluției postoperatorii a pacienților operați prin intermediul acestei metode. În special, a fost analizat riscul dezvoltării complicațiilor, precum și dependența între modificările renale morfo-funcționale și diferiți factori, inclusiv variantă aplicată de nefrolitotomie. Determinarea ponderii relative a diferitor factori de risc s-a efectuat prin metoda Data mining: Classification and Regression trees. Factorii cu influență potențială au inclus nivelul inițial de hemoglobină (Hb0), vârsta pacienților (Varsta), nivelul inițial de creatinină serică (Creat0), gradul de leucocitoză în sânge (Leuc0), volumul inițial al parenchimului renal (delVol0), dimensiunea calcului, durata maladiei (luni), gradul hidronefrozei (UHN), numărul de calculi, varianta nefrolitotomiei deschise (INTCHIR), sexul, prezența/ absența pielonefritei cronice (PNC AP), tipul calcului (TipCalc), funcția renală la examenul scintigrafic (păstrată/ scăzută), infecția urinară activă (prezentă/ absentă) și evoluție (primară/ recidivantă).

Durata de spitalizare reprezintă un indicator important în comparația eficacității economice a diferitor metode de tratament. Luând în considerație că în majoritatea cazurilor pregătirea pacienților pentru intervenție chirurgicală planificată poate fi efectuată în regim ambulatoriu, durata totală a spitalizării depinde direct de particularitățile reconvalescenței pacientului operat, tradusă în durata spitalizării postoperatorii. 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) ($p > 0,05$)).

Durata totală de spitalizare în analiza statistică Data mining a fost influențată de nivelul hemoglobinei (importanța $\approx 1,00$), vârsta pacientului (importanța $\approx 0,96$), concentrația serică a creatininei (importanța $\approx 0,89$), nivelul leucocitozei (importanța $\approx 0,83$), volumul parenchimului renal (importanța $\approx 0,82$), dimensiunile calcului coraliform (importanța $\approx 0,76$) și durata maladiei (importanța $\approx 0,72$). Mai puțin importante au fost astfel de indici ca gradul de hidronefroză (importanța $\approx 0,67$), numărul de calculi (importanța $\approx 0,55$) și tipul nefrolitotomiei efectuate (importanța $\approx 0,46$). Analiza factorilor importanți de risc demonstrează importanța compensării bune a pacientului înainte de intervenție chirurgicală (vârsta înaintată presupune existența maladiilor asociate, anemia și procesul infecțios manifestat prin leucocitoză trebuie să fie compensate prealabil), precum și necesitatea operației timpurii (durata cunoscută a maladiei), înainte de dezvoltare a complicațiilor litiazei renale (nefroscleroza, insuficiența renală, hidronefroză). În același timp, tipul intervenției chirurgicale întreprinse a influențat durata totală de spitalizare mai puțin în comparație cu factorii legați cu pacient și maladie în cauză (Figura 4.3.).

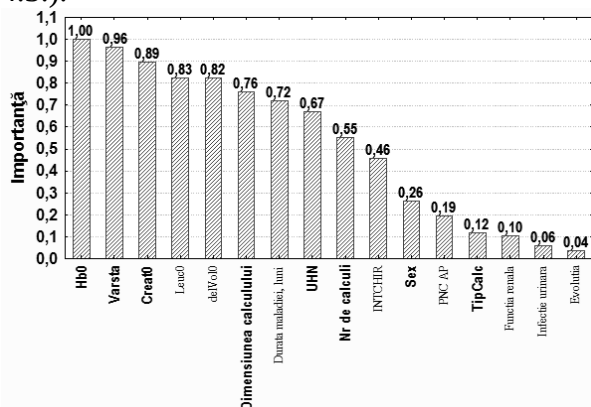


Figura 4.3. Factorii de influență asupra duratei totale de spitalizare

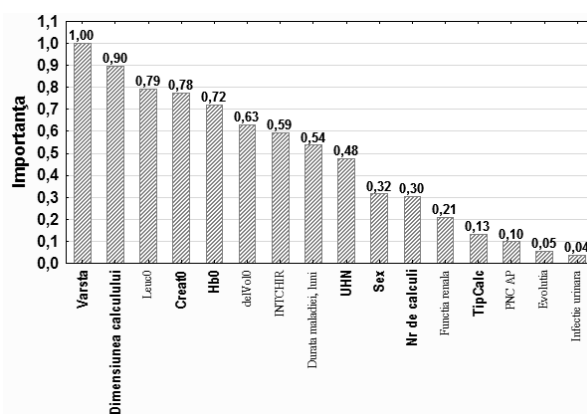


Figura 4.4. Factorii de influență asupra duratei de spitalizare postoperatorie

Cu toate că rolul variantei de nefrolitotomie a fost mai mare în determinarea duratei medii a perioadei postoperatorie în comparație cu durata totală medie a spitalizării (importanța $\approx 0,59 > 0,46$), pe prim plan au fost factorii legați cu pacient și particularitățile evoluției litiazei coraliforme: vârsta (importanța $\approx 1,00$) (probabil, influența acestui parametru s-a realizat prin numărul sporit de maladii asociate, precum și riscul sporit de disfuncții secundare), nivelul leucocitozei (importanța $\approx 0,79$) și gradul anemizării pacientului (importanța $\approx 0,72$); dimensiunile calcului (importanța $\approx 0,90$), concentrația creatininei plasmatice (importanța $\approx 0,78$) și volumul parenchimului rinichiului afectat (importanța $\approx 0,63$) (Figura 4.4.).

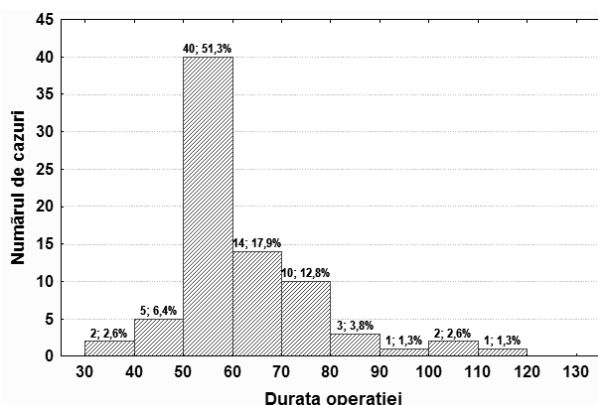


Figura 4.5. Distribuția pacienților supuși nefrolitotomiei conform duratei de operație

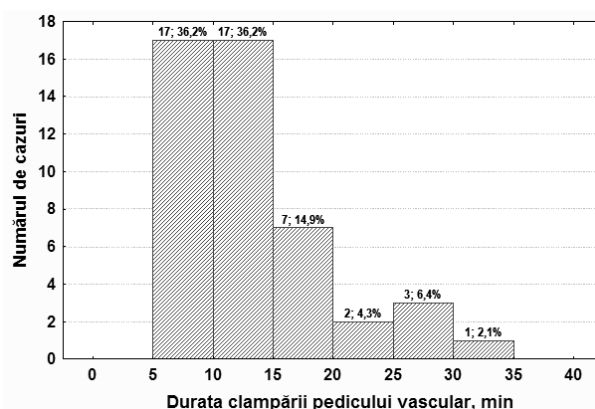


Figura 4.6. Distribuția pacienților supuși nefrolitotomiei conform duratei de operație

Pe Figura 4.5. este demonstrată distribuția pacienților operați prin nefrolitotomie în funcție de durata intervenției chirurgicale. Se observă, că aproape jumătate de intervenții chirurgicale au avut durata între 50 și 60 de minute. Durata medie 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) ($p \approx 0,19$).

De asemenea, datele prezentate sugerează că durata medie a operațiilor fără clampare a pedicului vascular a fost mai mică, în medie cu 2-4 minute în comparație cu operațiile asociate cu utilizarea pensei vasculare. Durata medie de clampare a pedicului renal vascular a fost egală cu $14,15 \pm 0,95$ minute, cu mediana egală cu 12 minute și oscilații între 7 și 35 minute. Cum este demonstrat pe Figura 4.6. în majoritatea operațiilor durata clampării a fost sub 15 minute (34 pacienți – 72,4% cazuri). Aplicarea suturilor etajate a fost asociată cu tendință certă spre o durată mai mică a clampării pedicului vascular în comparație cu utilizare a suturilor anatomice: $13,46 \pm 1,03$ minute versus $16,7 \pm 2,28$ minute ($p \approx 0,16$).

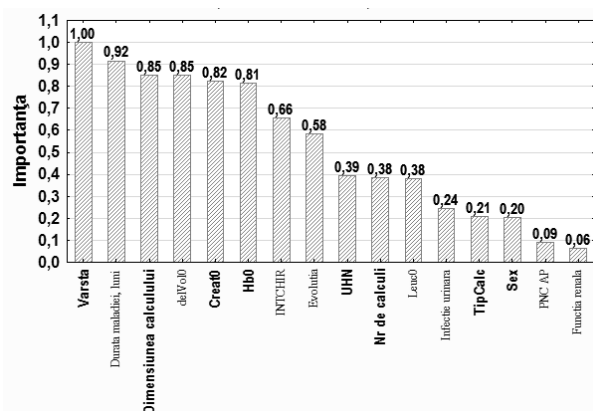


Figura 4.7. Factorii de influență asupra duratei de operație

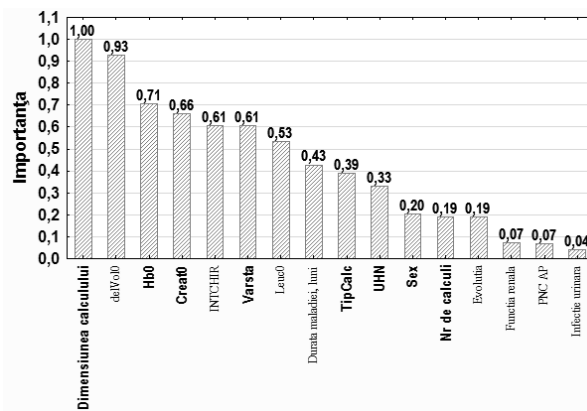


Figura 4.8. Factorii de influență asupra volumului hemoragiei intraoperatorii

Durata mai mare ale intervenției chirurgicale a fost în primul rând influențată de vârsta pacienților (importanța $\approx 1,00$), durata cunoscută a maladii (importanța $\approx 0,92$) și dimensiunile calcului (importanța $\approx 0,85$). Alți factori cu influență majoră au inclus: volumul parenchimului renal (importanța $\approx 0,85$), concentrația creatininei serice (importanța $\approx 0,82$) și gradul de anemie (importanța $\approx 0,81$), urmate de tipul nefrolitotomiei (importanța $\approx 0,66$) (Figura 4.7.). Astfel, pe prim plan au fost factori, care depind de pacientul, particularitățile evolutive și complicațiile litiazei coraliforme.

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. Alți factori importanți includ gradul anterior de anemizare a pacientului operat (importanța $\approx 0,71$), prezența insuficienței renale (importanța $\approx 0,66$), nivelul leucocitozei (importanța $\approx 0,53$), vârsta (importanța $\approx 0,61$) și varianta nefrolitotomiei (importanța $\approx 0,61$) (Figura 4.8.).

Nefrostomia a fost efectuată la 31 din 78 (39,74%) de pacienți operați prin diferite variante de nefrolitotomie. Durata medie a nefrostomiei a fost egală cu $10,97 \pm 0,45$ zile, cu mediana egală cu 11 zile pat și oscilații de la 1 până la 15 zile. În majoritatea cazurilor nefrostoma a persistat 10-12 zile (22 (70,97%) pacienți). Urina din rinichiul operat a apărut peste $1,37 \pm 0,19$ zile, mediana fiind o zi și variații între 0 și 9 zile. La majoritatea pacienților restabilirea diurezei din rinichiul operat a fost până la 2 zile (70 (89,7%) de pacienți). Volumul mediu inițial al urinei pe zi a fost egal cu $289,75 \pm 39,43$ ml, cu mediana egală cu 200 ml și oscilații de la 0 până la 1200 ml. Diureza în prima zi după pornire a urinei din rinichiul afectat a fost până la 200 ml la aproximativ jumătate din pacienți examinați (38 (48,7%) de bolnavi).

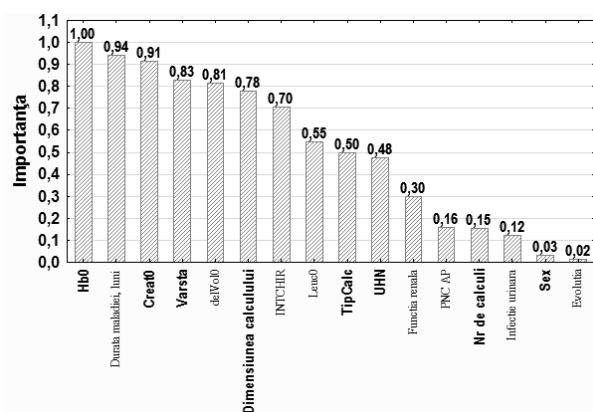


Figura 4.9. Factorii de influență asupra riscului de dezvoltare a hemoragiei postoperatorii

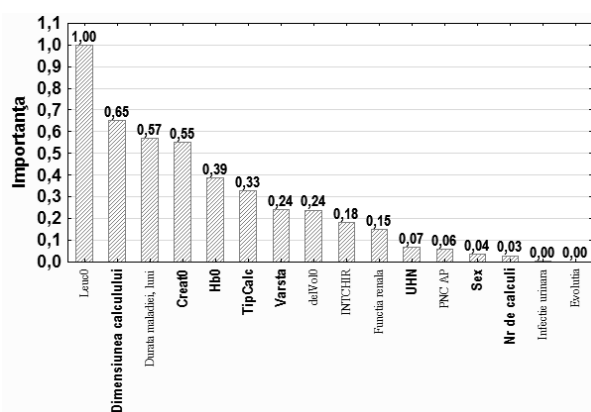


Figura 4.10. Factorii de influență asupra cicatrizării primare/ secundare ale plăgii postoperatorii

Hemoragie postoperatorie a fost diagnosticată la 4 din 78 (5,13%) din pacienți operați prin nefrolitotomie. Nivelul redus al hemoglobinei a fost factorul cel mai nefavorabil în prognozarea dezvoltării hemoragiei postoperatorii (importanța $\approx 1,00$). Probabil, anemizare prealabilă cauzată de litaiză renală reflecta modificări locale distrofice avansate, care, după intervenție chirurgicală efectuată, mai frecvent se complică prin hemoragii *per arrosio*. Această ordine de idei se confirmă și prin ponderea relativ înaltă a duratei cunoscute a maladii în prognozarea dezvoltării hemoragiei în perioadă postoperatorie (importanța $\approx 0,94$). Alți factori cu imbold important cuprind concentrația sporită a creatininei plasmatice (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 4.9.). Printre variante de nefrolitotomie cu riscul sporit al dezvoltării hemoragiei postoperatorii au fost asociate operații cu suturi anatomice.

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 4.10.). Efectiv, prezența unei infecții serioase înainte de operație crește evident riscul supurației plăgii postoperatorii. Dimensiunile calcului, care au solicitat mărirea volumului operației și, secundar, al traumatismului postchirurgical la fel au contribuit la creșterea riscului de infectare consecutivă a plăgii și cicatrizării *per secundum* (importanța $\approx 0,65$). Durata sporită a maladii influențează în mod nefavorabil probabilitatea cicatrizării primare ale plăgii (importanța $\approx 0,57$). Prezența insuficienței renale avansate tradusă prin nivelul sporit al creatininei serice micșorează forțele adaptive ale organismului și mărește riscul supurațiilor postoperatorii cu cicatrizare secundară *per secundum* (importanța $\approx 0,55$). Varianta nefrolitotomiei nu a influențat în mod semnificativ dezvoltarea cicatrizării secundare (importanța $\approx 0,18$).

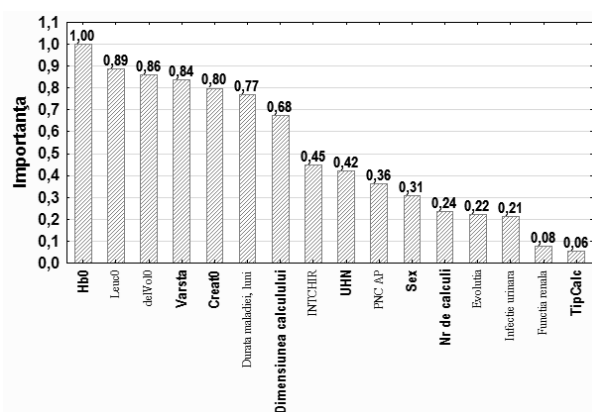


Figura 4.11. Factorii de influență asupra riscului de dezvoltare a febrei în perioadă postoperatorie

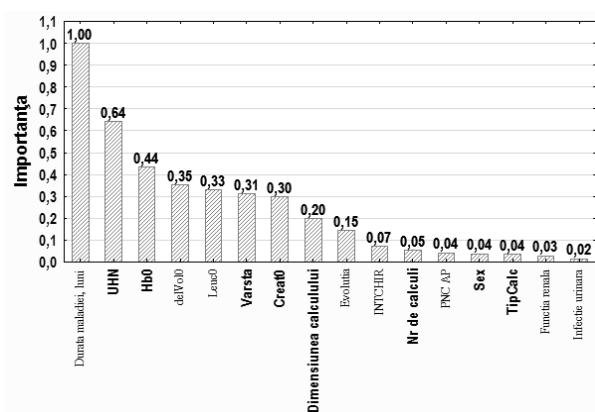


Figura 4.12. Factorii de influență asupra rezultatului tratamentului chirurgical

Febra postoperatorie a fost diagnosticată la 38 (48,72%) de pacienți. Mai frecvent această problemă a fost depistată la pacienții anemizați (importanța $\approx 1,00$) și cu un proces inflamator generalizat înainte de operație manifestată prin leucocitoză (importanța $\approx 0,89$) (Figura 4.11.). Mai frecvent febra în perioada postoperatorie se dezvoltă la pacienții cu funcția renală păstrată (nivelul normal al creatininei) (importanța $\approx 0,80$) asociată și cu volumul normal al parenchimului renal (importanța $\approx 0,86$) și vârsta mai tânără a pacienților operați (importanța $\approx 0,84$). Toți factori enumerați sunt asociate cu păstrarea forțelor locale de protecție și astfel cresc eliberarea citokinelor proinflamatorii, care și sunt responsabile pentru dezvoltarea febrei în perioada postoperatorie. Durata relativ redusă cunoscută a maladii este asociată cu păstrarea activității imunității locale și astfel condiționează apariția febrei în perioada postoperatorie (importanța $\approx 0,77$). Dimensiuni relativ mai mari ai calcului cauzează un traumatism chirurgical mai mare și creșterea zonei de inflamație locală, ceea ce consecutiv crește risc de dezvoltare a febrei în perioada postoperatorie (importanța $\approx 0,68$). Varianta nefrolitotomiei are o importanță minoră în comparație cu alți factori în dezvoltarea febrei în perioada postoperatorie (importanța $\approx 0,45$).

Nefrolitotomia efectuată a oferit posibilitate de rezolvare completă a litiazei coraliforme în 76 din 78 de cazuri (97,44%). Numai în 2 (2,56%) cazuri la evaluare postoperatorie am depistat prezența calculilor reziduali. Studiul statistic efectuat a permis evidențierea unui număr de factori patologici, care au fost asociate cu riscul sporit de existență a calculilor reziduali: durata maladii (importanța $\approx 1,00$), precum și prezența și gradul hidronefrozei (importanța $\approx 0,64$) (Figura 4.12.). Tipul nefrolitotomiei nu a influențat în mod evident rezolvare parțială a litiazei (importanța $\approx 0,07$). Studiul efectuat încă o dată a demonstrat importanța corecției timpuriei a litiazei coraliforme, altfel modificări locale structurale și funcționale împiedică în mod evident eliminare completă a fragmentelor calculului renal.

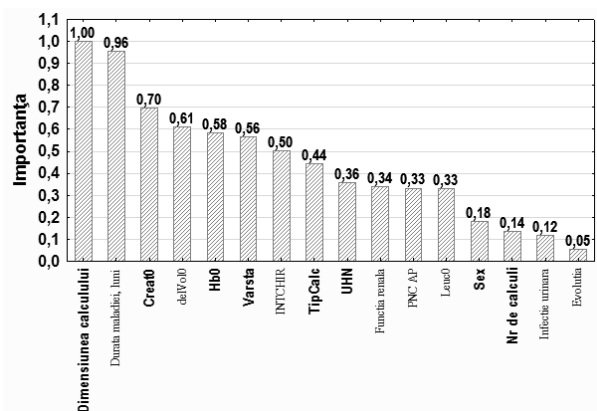


Figura 4.13. Factorii de influență asupra riscului dezvoltării complicațiilor postoperatorii

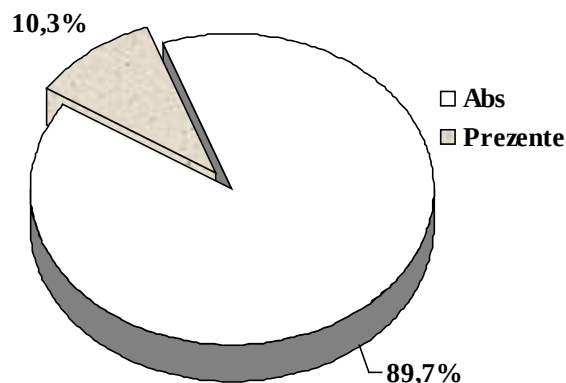


Figura 4.14. Rata complicațiilor postoperatorii

Pe Figura 4.13. sunt prezentate 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 (Figur 4.14.). Printre factori cei mai importanți cu rol predictiv în dezvoltarea complicațiilor postoperatorii se numără dimensiunile calcului coraliform înlăturat (importanța $\approx 1,00$) și durata cunoscută a maladii (importanța $\approx 0,96$). Ținând cont de faptul că, în general, dimensiunile calcului corelează în mod direct cu durata cunoscută a maladii aceste date pot fi interpretate ca recomandare pentru intervenție chirurgicală timpurie la pacienții cu litiază coraliformă. Nivelul sporit al creatininei, ca manifestare a insuficienței renale cronice, micșorează capacitățile adaptive ale organismului uman și astfel contribuie la un risc sporit al dezvoltării complicațiilor postoperatorii (importanța $\approx 0,71$). În aceeași ordine de idei se înscrie și influența volumului relativ redus al parenchimului renal (importanța $\approx 0,61$). Gradul sporit de anemizare (importanța $\approx 0,58$) și vârsta înaintată (importanța $\approx 0,56$) de asemenea cresc rata dezvoltării complicațiilor postoperatorii. În același timp, rolul variantei de nefrolitotomie a fost relativ mai mic (importanța $\approx 0,50$), subliniind faptul că tipul de operației mai puțin influențează riscul dezvoltării complicațiilor postoperatorii.

Analiza statistică ulterioară este orientată la evidențierea factorilor cu potențial de influență asupra funcției și morfologiei renale după intervenție chirurgicală efectuată. Ținând cont că populație examinată a fost neomogenă după dimensiunile și funcția renală și influența valorilor inițiale ale acestor parametri asupra indicatorii absoluți, am luat decizie de a determina influența factorilor potențiali cauzali asupra modificării relative, procentuale, ale indicatorului funcțional sau structural respectiv: modificările ureei și creatininei la externare, schimbările filtrației și reabsorbției renale la distanță de 3 și 12 luni față de valorile inițiale absolute ale acestor indicatori.

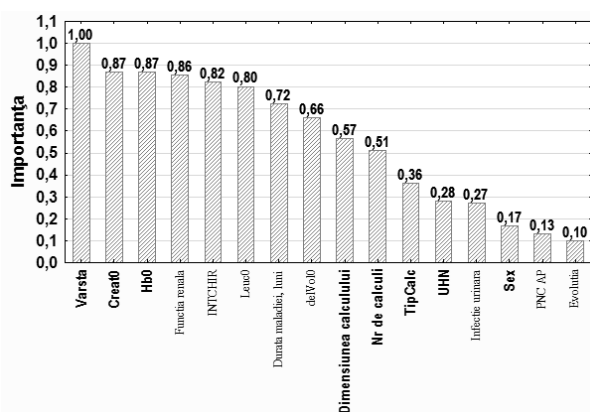


Figura 4.15. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale concentrației de creatinină serică la externare

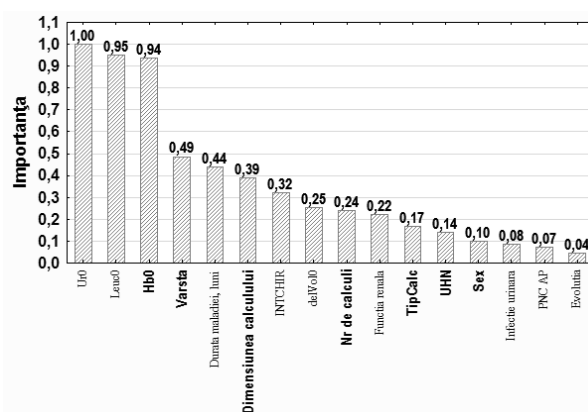


Figura 4.16. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale concentrației de uree serică la externare

La momentul externării modificare relativă a concentrației creatininei serice 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 maladiei (importanța $\approx 0,72$), volumul parenchimului renal funcțional (importanța $\approx 0,66$), dimensiunile (importanța $\approx 0,57$) și numărul de calculi (importanța $\approx 0,51$) (Figura 4.15.). Situație asemănătoare se observă și în caz de analiză a factorilor, care influențează modificările concentrației relative (%) a ureei la momentul externării (Figura 4.16.). Rolul predictiv cel mai important au avut concentrație absolută a ureei la internare (importanța $\approx 1,00$), nivelul leucocitozei (importanța $\approx 0,95$) și concentrația hemoglobinei (importanța $\approx 0,94$). Mai mică a fost contribuția astfel de factori ca vârsta (importanța $\approx 0,49$), durata cunoscută a maladiei (importanța $\approx 0,44$), dimensiunile calcului (importanța $\approx 0,39$) și tipul de nefrolitotomie (importanța $\approx 0,32$).

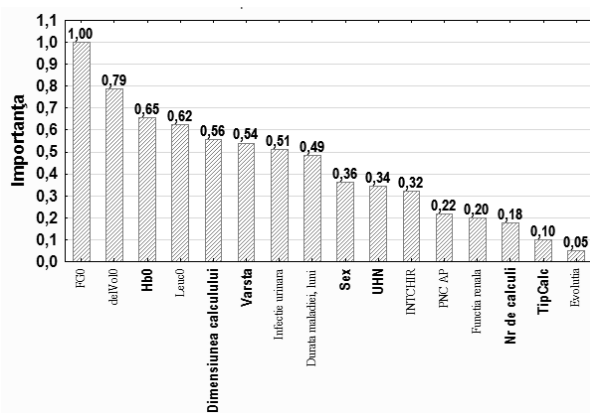


Figura 4.17. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale filtrației glomerulare peste 3 luni după operație

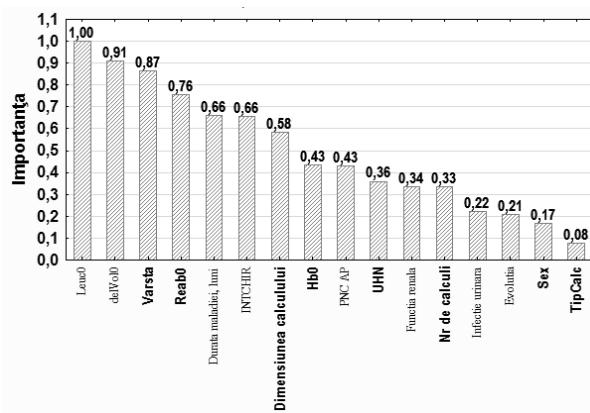


Figura 4.18. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale reabsorbției tubulare peste 3 luni după operație

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 4.17.). Volumul parenchimului renal (importanța $\approx 0,79$), leucocitoză (importanța $\approx 0,62$), dimensiunile calcului (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. Gradul de inflamație generală (importanța $\approx 1,00$), manifestată prin leucocitoză, vârsta pacienților operați (importanța $\approx 0,87$) și volumul parenchimului renal (importanța $\approx 0,91$) au fost identificați ca factori cu importanță majoră referitor la modificările relative ale reabsorbției renale peste 3 luni după operație. Alți indicatori cu contribuție semnificativă au fost reabsorbția renală inițială (importanța $\approx 0,76$), durata cunoscută a maladiei (importanța $\approx 0,66$), dimensiunile calcului coraliform (importanța $\approx 0,58$) și varianta nefrolitotomiei (importanța $\approx 0,66$) (Figura 4.18.).

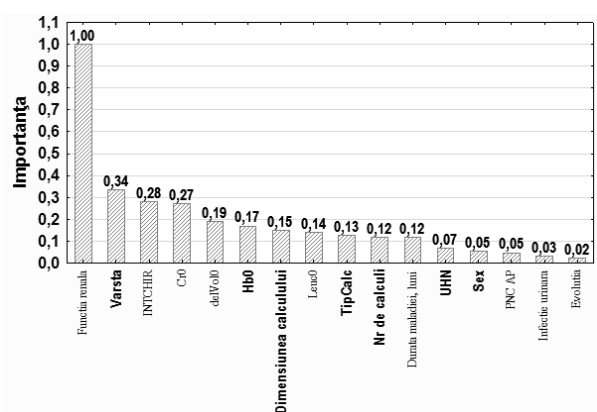


Figura 4.19. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale concentrației de creatinină serică peste 12 luni după operație

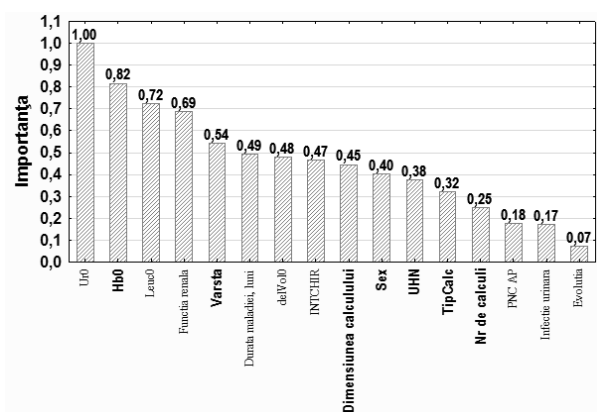


Figura 4.20. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale concentrației de uree serică peste 12 luni după operație

Modificarea nivelului creatininei serice peste 12 luni după intervenție chirurgicală a fost influențată de funcția renală inițială, evaluată scintigrafic, (importanța $\approx 1,00$), de vârsta pacienților (importanța $\approx 0,34$), tipul de intervenție chirurgicală (importanța $\approx 0,28$) și nivelul inițial de creatinină (importanța $\approx 0,27$) (Figura 4.19.). Întrădevăr, modificările relative ale nivelului creatininei au fost în medie minore pe contul pacienților cu funcție renală normală. Modificările relative ale nivelului de uree peste un an după nefrolitotomie au fost influențate de nivelul inițial de uree (importanța $\approx 1,00$), nivelul inițial de hemoglobină (importanța $\approx 0,82$) și leucocite (importanța $\approx 0,72$). De asemenea, modificările nivelului de uree peste 12 luni după operație au fost influențate de funcția renală determinată scintigrafic (importanța $\approx 0,69$), vârsta pacienților (importanța $\approx 0,54$), volumul inițial al parenchimului renal (importanța $\approx 0,48$). Mai mică a contribuția tipului de nefrolitotomie (importanța $\approx 0,47$) (Figura 4.20.).

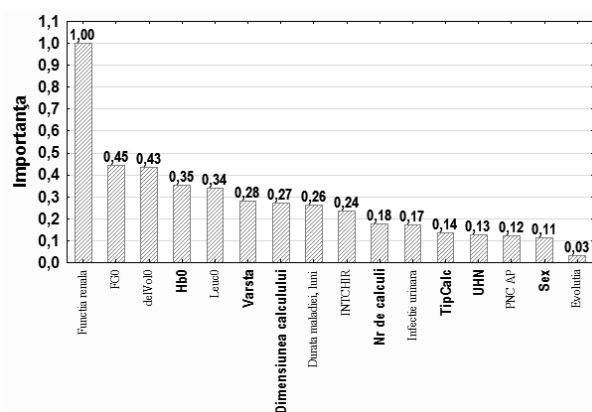


Figura 4.21. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale filtrației glomerulare peste 12 luni după operație

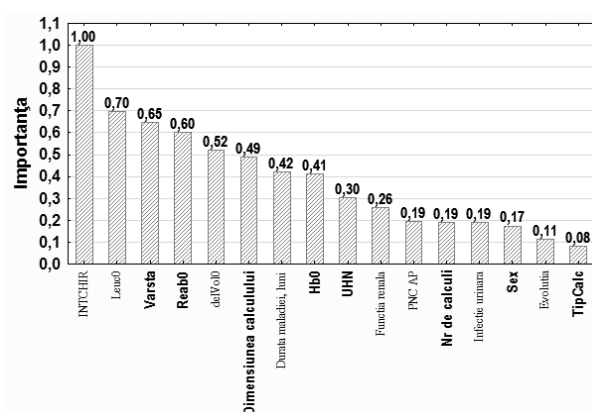


Figura 4.22. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale reabsorbției tubulare peste 12 luni după operație

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 4.21.). În același timp, rolul variantei de intervenție chirurgicală a fost cel mai important pentru preservare a reabsorbției renale (importanța $\approx 1,00$). Acest indice a fost urmat consecutiv de nivelul leucocitozei (importanța $\approx 0,70$), vârsta pacienților operați (importanța $\approx 0,65$) și nivelul inițial al reabsorbției renale (importanța $\approx 0,60$) (Figura 4.22.). 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 (Figura 4.23.). Pe prim plan ca importanță a fost varianta nefrolitotomiei referitor la modificare relativă a volumului parenchimului renal peste 12 luni după intervenție chirurgicală (importanța $\approx 1,00$) (Figura 4.24.). De asemenea, a fost important și volumul inițial al parenchimului renal (importanța $\approx 0,69$).

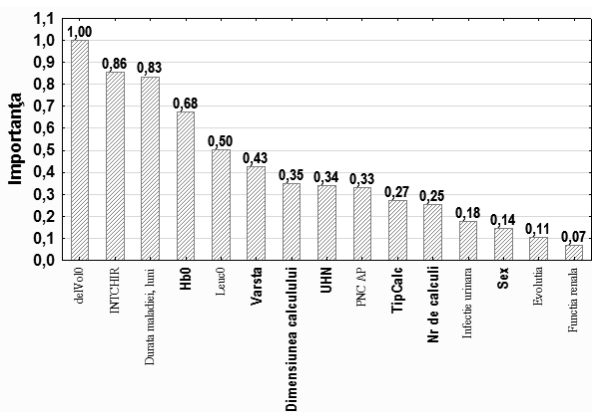


Figura 4.23. Factorii de influență asupra modificării absolute ale volumului parenchimului renal peste 12 luni după operație

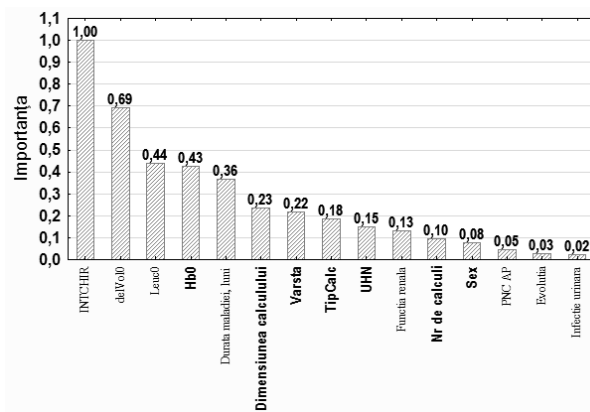


Figura 4.24. Factorii de influență asupra modificării relative (%) ale volumului parenchimului renal peste 12 luni după operație

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 prospectiv 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)) ($p \approx 0,11$) (Figura 4.25.) 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)) ($p \approx 0,17$) (Figura 4.26.).

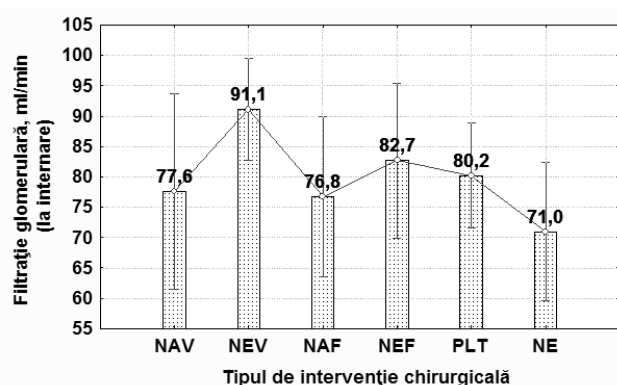


Figura 4.25. Rata filtrației glomerulare preoperator

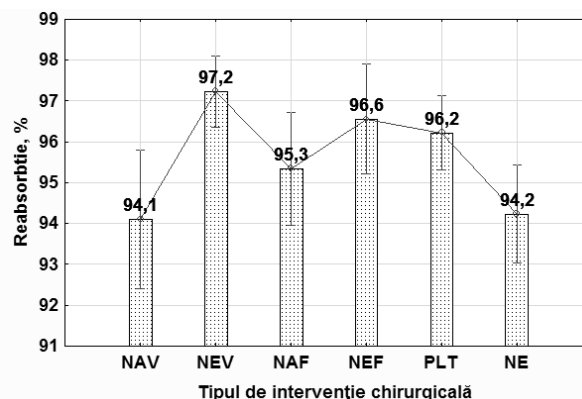


Figura 4.26. Reabsorbția tubulară preoperator

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)) ($p \approx 0,02$) (Figura 4.27.). Modificările absolute ale concentrației mediei de creatinină serică nu au fost statistic diferite în acest studiu comparativ ($-8,71 \pm 5,37 \mu\text{mol/l}$ (NAV) vs $-17,0 \pm 1,66 \mu\text{mol/l}$ (NEV) vs $-22,84 \pm 4,99 \mu\text{mol/l}$ (NAF) vs $-19,29 \pm 3,15 \mu\text{mol/l}$ (NEF) vs $-20,05 \pm 4,82 \mu\text{mol/l}$ (PLT) vs $-13,78 \pm 4,41 \mu\text{mol/l}$ (NE)) ($p \approx 0,48$). În același timp,

schimbările relative ale nivelului mediu de creatinină plasmatică au demonstrat o reducere mult mai mică la pacienții din grupele NEV, NAF, NEF și PLT: $(-7,33 \pm 4,76\%$ (NAV) vs $-20,97 \pm 2,01\%$ (NEV) vs $-21,07 \pm 3,95\%$ (NAF) vs $-22,21 \pm 3,84\%$ (NEF) vs $-17,1 \pm 1,84\%$ (PLT) vs $-10,86 \pm 3,66\%$ (NE)) ($p \approx 0,01$). 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: $6,86 \pm 0,63$ mmol/l (NAV) vs $4,37 \pm 0,26$ mmol/l (NEV) vs $5,17 \pm 0,52$ mmol/l (NAF) vs $5,28 \pm 0,39$ mmol/l (NEF) vs $5,12 \pm 0,4$ mmol/l (PLT) vs $7,99 \pm 0,52$ mmol/l (NE)) ($p \approx 0,001$) (Figura 4.28.). Am observat o creștere statistic semnificativă a valorilor absolute ale ureei la pacienții după nefrectomie $-0,67 \pm 0,51$ mmol/l (NAV) vs $-1,09 \pm 0,22$ mmol/l (NEV) vs $-1,28 \pm 0,45$ mmol/l (NAF) vs $-1,20 \pm 0,34$ mmol/l (NEF) vs $-1,02 \pm 0,22$ mmol/l (PLT) vs $1,43 \pm 0,39$ mmol/l (NE) ($p \approx 0,001$). La restul pacienților, în special în caz de nefrolitotomie fără pensă vasculară, nefrolitotomie cu pensă vasculară și aplicarea suturilor etajate, precum și în caz de pielolitotomie am depistat o ameliorare statistic veridică a concentrației ureei serice. Situația asemănătoare am determinat în analiza modificărilor relative ale concentrației ureei serice la externare, raportate la valorile ei inițiale: $-4,68 \pm 7,34\%$ (NAV) vs $-18,41 \pm 3,71\%$ (NEV) vs $-8,10 \pm 12,44\%$ (NAF) vs $-18,24 \pm 5,27\%$ (NEF) vs $-15,54 \pm 3,29\%$ (PLT) vs $29,69 \pm 7,66\%$ (NE) ($p \approx 0,001$).

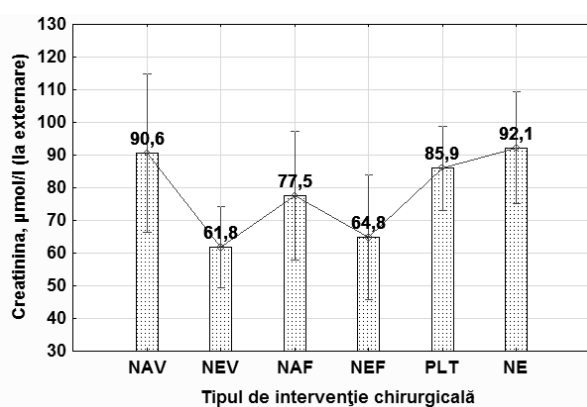


Figura 4.27. Concentrația creatininei postoperator

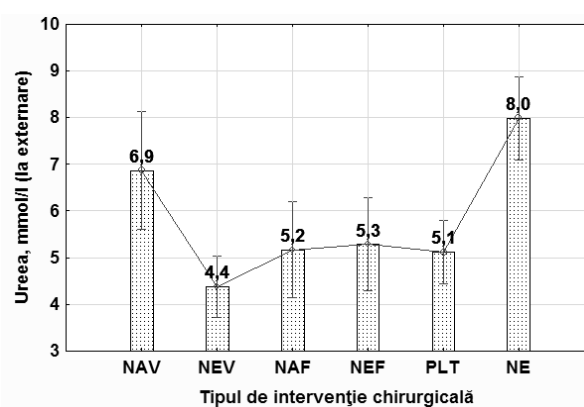


Figura 4.28. Concentrația ureei postoperator

Peste 3 luni după intervenție 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) ($p \approx 0,003$) (Figura 4.29.). 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 (nefrolitotomia cu / fără pensă vasculară cu utilizarea suturilor etajate). În contextul problemei studiate este necesar de menționat că în toate grupe de pacienți am observat creșterea valorilor medii ale creatininei în comparație cu concentrația lui medie

inițială: $11,58 \pm 3,42 \mu\text{mol/l}$ (NAV) vs $3,43 \pm 0,91 \mu\text{mol/l}$ (NEV) vs $9,43 \pm 3,01 \mu\text{mol/l}$ (NAF) vs $3,08 \pm 2,13 \mu\text{mol/l}$ (NEF) vs $6,77 \pm 1,47 \mu\text{mol/l}$ (PLT) vs $12,19 \pm 2,62 \mu\text{mol/l}$ (NE) ($p \approx 0,003$). În același timp, această creștere a fost minimă în grupele pacienților NEV și NEF. Datele absolute se confirmă și prin cele relative: $12,95 \pm 3,10\%$ (NAV) vs $5,63 \pm 1,46\%$ (NEV) vs $11,06 \pm 3,12\%$ (NAF) vs $3,32 \pm 2,77\%$ (NEF) vs $8,22 \pm 1,61\%$ (PLT) vs $14,55 \pm 3,15\%$ (NE) ($p \approx 0,01$).

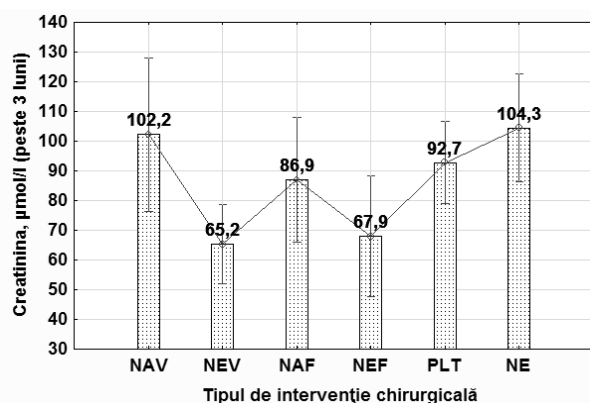


Figura 4.29. Concentrația creatininei peste 3 luni după operație

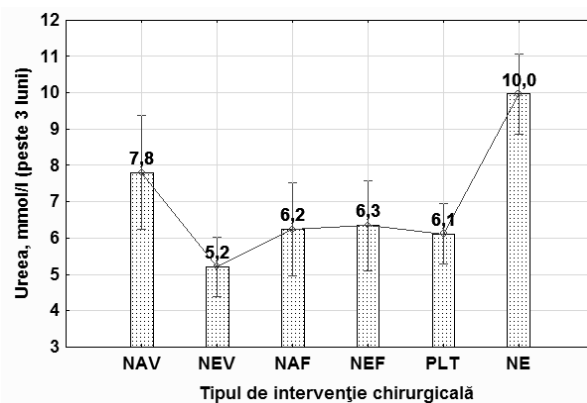


Figura 4.30. Concentrația ureei peste 3 luni după operație

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 sublotul NEV. Valorile ureei serice în această perioadă de timp au fost relativ mărite la pacienții din grupa NAV și maxime – în sublotul NE (Figura 4.30.): $7,80 \pm 0,69 \text{ mmol/l}$ (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) ($p \approx 0,001$). Ca și în caz de concentrație a creatininei serice am asistat la o tendință de creștere a concentrației absolute a ureei în sânge: $0,94 \pm 0,38 \text{ mmol/l}$ (NAV) vs $0,84 \pm 0,17 \text{ mmol/l}$ (NEV) vs $1,07 \pm 0,26 \text{ mmol/l}$ (NAF) vs $1,06 \pm 0,31 \text{ mmol/l}$ (NEF) vs $0,99 \pm 0,15 \text{ mmol/l}$ (PLT) vs $1,97 \pm 0,42 \text{ mmol/l}$ (NE) ($p \approx 0,03$).

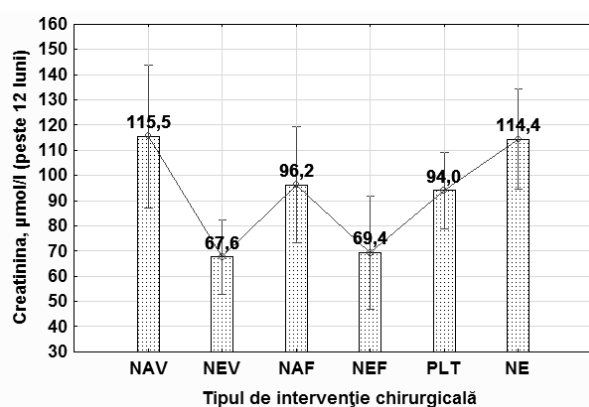


Figura 4.31. Concentrația creatininei peste 12 luni după operație

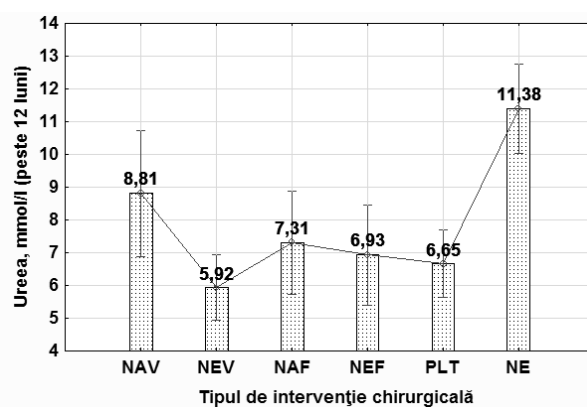


Figura 4.32. Concentrația ureei peste 12 luni după operație

Suplimentar, este necesar de menționat că creștere relativă a concentrației de uree peste 3 luni după nefrectomie a fost cea mai mare la pacienții după nefrectomie. În același timp, creștere relativă a valorilor ureei nu a fost statistic diferită după diferite variante de intervenție chirurgicală: $14,68 \pm 6,93\%$ (NAV) vs $20,32 \pm 4,68\%$ (NEV) vs $19,03 \pm 4,97\%$ (NAF) vs $22,75 \pm 6,21\%$ (NEF) vs $23,19 \pm 4,47\%$ (PLT) vs $26,21 \pm 5,67\%$ (NE) ($p \approx 0,88$).

Tendința înregistrată la distanță de 3 luni după operație s-a continuat și la următoarea 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) ($p \approx 0,001$) (Figura 4.31.). Ca și la distanță de 3 luni 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 a creatininei plasmatice în grupele NEF și NEV (nefrolitotomie cu / fără pensa vasculară cu utilizarea suturilor etajate). Cifrele prezentate ne demonstrează că peste un an după operație se observă creșterea valorilor medii de creatinină plasmatică în toate grupele studiate: $13,31 \pm 4,13 \mu\text{mol/l}$ (NAV) vs $2,40 \pm 0,92 \mu\text{mol/l}$ (NEV) vs $9,32 \pm 3,02 \mu\text{mol/l}$ (NAF) vs $1,54 \pm 2,19 \mu\text{mol/l}$ (NEF) vs $1,26 \pm 1,58 \mu\text{mol/l}$ (PLT) vs $10,07 \pm 2,41 \mu\text{mol/l}$ (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 pielolitotomie. Modificările maxime am observat la pacienții din sublotul NAV și după nefrectomie. Datele absolute prezentate sunt confirmate și de cele relative: $12,16 \pm 3,01\%$ (NAV) vs $3,36 \pm 1,23\%$ (NEV) vs $8,38 \pm 2,37\%$ (NAF) vs $0,12 \pm 2,58\%$ (NEF) vs $0,22 \pm 1,65\%$ (PLT) vs $9,89 \pm 2,05\%$ (NE) ($p \approx 0,001$). Modificările concentrației ureei între grupele studiate la distanță de 12 luni după operație sunt prezentate pe Figura 4.32.

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. Modificările absolute ale filtrației glomerulare peste 3 luni după operație demonstrează o tendință spre ameliorare a filtrației glomerulare: $6,71 \pm 4,61 \text{ ml/min}$ (NAV) vs $5,87 \pm 1,85 \text{ ml/min}$ (NEV) vs $2,56 \pm 2,39 \text{ ml/min}$ (NAF) vs $1,78 \pm 1,67 \text{ ml/min}$ (NEF) vs $4,66 \pm 1,08 \text{ ml/min}$ (PLT) vs $2,47 \pm 1,58 \text{ ml/min}$ (NE) ($p \approx 0,50$). Aceste date sunt confirmate și de modificări relative ale ratei filtrației glomerulare: $6,21 \pm 4,23\%$ (NAV) vs $6,48 \pm 1,83\%$ (NEV) vs $2,85 \pm 3,83\%$ (NAF) vs $2,89 \pm 2,31\%$ (NEF) vs $6,97 \pm 1,74\%$ (PLT) vs $3,54 \pm 2,62\%$ (NE)) ($p \approx 0,69$).

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 subloturi NEV și NEF, iar afectarea ei maximă – la bolnavii din subloturi NAV și NE. Autenticitatea statistică mai semnificativă a fost caracteristică pentru valorile absolute ale modificărilor reabsorbției tubulare: $-0,91 \pm 0,16\%$ (NAV) vs $-0,26 \pm 0,08\%$ (NEV) vs $-0,41 \pm 0,06\%$ (NAF) vs $-0,28 \pm 0,14\%$ (NEF) vs $-0,05 \pm 0,14\%$ (PLT) vs $-0,62 \pm 0,25\%$ (NE) ($p \approx 0,01$). Datele prezentate confirmă că reducere maximă a reabsorbției tubulare a fost caracteristică pentru grupa pacienților NAV și NE. În același timp, după pielolitomie funcția tubulară practic nu s-a modificat, iar după nefrolitomie cu utilizarea suturilor etajate – s-a înrăutățit nesemnificativ.

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: $69,5 \pm 9,48$ ml/min (NAV) vs $93,5 \pm 4,76$ ml/min (NEV) vs $69,3 \pm 8,8$ ml/min (NAF) vs $83,8 \pm 6,4$ ml/min (NEF) vs $84,5 \pm 5,59$ ml/min (PLT) vs $63,5 \pm 4,81$ ml/min (NE) ($p \approx 0,005$). Astfel de modificări în comparație cu situație inițială au fost cauzate de o reducere semnificativă a valorilor absolute și relative ale filtrației glomerulare în grupele respective de pacienți: $-8,11 \pm 4,15$ ml/min (NAV) vs $2,41 \pm 2,47$ ml/min (NEV) vs $-7,48 \pm 5,18$ ml/min (NAF) vs $1,15 \pm 3,26$ ml/min (NEF) vs $4,31 \pm 2,81$ ml/min (PLT) vs $-7,13 \pm 3,63$ ml/min (NE) ($p \approx 0,04$). Evaluarea modificărilor relative ale filtrației glomerulare pe parcurs a 12 luni după intervenție chirurgicală efectuată a demonstrat ameliorarea acestui parametru la pacienții din grupele NEV, NEF și PLT, precum și înrăutățirea ratei de filtrație glomerulară la pacienții din grupele NAV, NAF și NE: $-10,4 \pm 6,07\%$ (NAV) vs $3,5 \pm 2,76\%$ (NEV) vs $-9,3 \pm 6,71\%$ (NAF) vs $1,1 \pm 4,11\%$ (NEF) vs $6,4 \pm 3,46\%$ (PLT) vs $-8,1 \pm 4,71\%$ (NE) ($p \approx 0,02$) (Figura 4.33.).

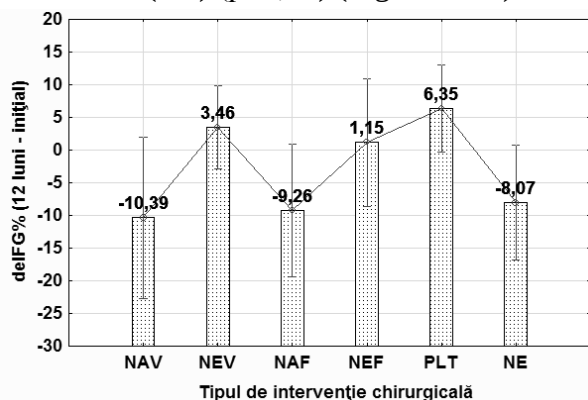


Figura 4.33. Modificările relative ale ratei de filtrație glomerulară peste un an după operație

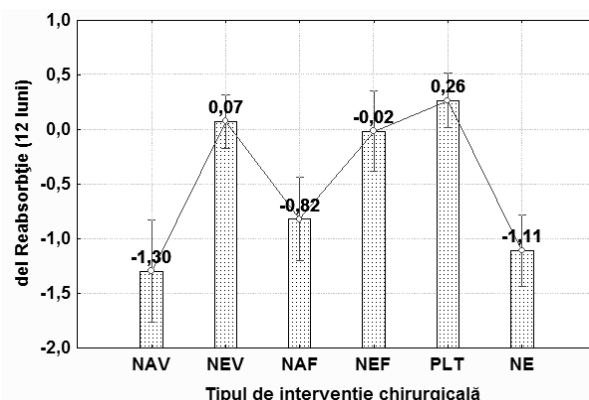


Figura 4.34. Modificările relative ale reabsorbției tubulare peste un an după operație

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: $94,1 \pm 0,96\%$ (NAV) vs $97,2 \pm 0,34\%$ (NEV) vs $95,3 \pm 0,83\%$ (NAF) vs $96,6 \pm 0,52\%$ (NEF) vs $96,2 \pm 0,51\%$ (PLT) vs $94,2 \pm 0,68\%$ (NE) ($p \approx 0,01$). 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. Diferența a fost și mai puternică în analiza modificării valorilor absolute ale reabsorbției tubulare (Figura 4.34.): $-1,29 \pm 0,19\%$ (NAV) vs $0,07 \pm 0,09\%$ (NEV) vs $-0,82 \pm 0,08\%$ (NAF) vs $-0,02 \pm 0,17\%$ (NEF) vs $-0,26 \pm 0,14\%$ (PLT) vs $-1,11 \pm 0,26\%$ (NE) ($p \approx 0,001$).

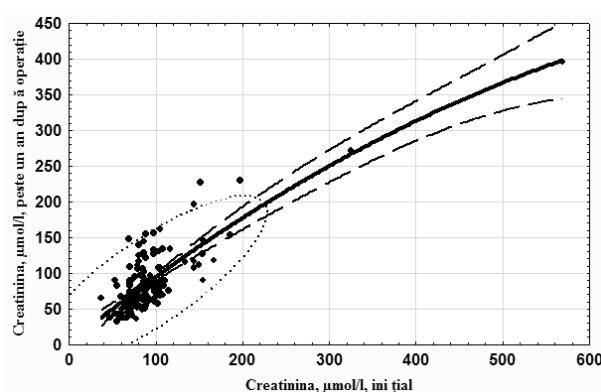


Figura 4.35. Corelația între valorile inițiale și finale ale creatininei serice

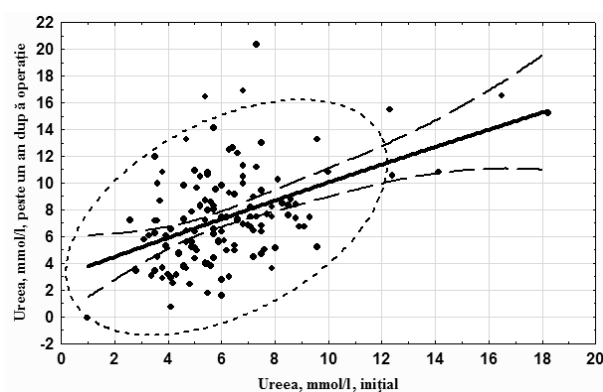


Figura 4.36. Corelația între valorile inițiale și finale ale ureei plasmatice

Analiza statistic Spearman a demonstrat că valorile creatininei ($r \approx 0,83$; $p < 0,001$), ureei ($r \approx 0,79$; $p < 0,001$), ratei de filtrație glomerulară ($r \approx 0,84$; $p < 0,001$) și reabsorbției tubulare ($r \approx 0,96$; $p < 0,001$) peste 12 luni corelează cu valorile inițiale, înainte de operație a acestor parametri (Figurele 4.35.-4.38.). Efectiv, au fost depistate corelații puternice între diferiți indicatori ai funcției renale: creatinina, ureea, filtrație glomerulară și reabsorbție tubulară în toate perioade temporale studiate.

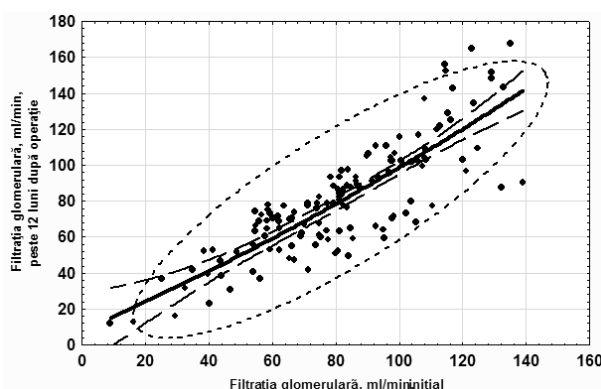


Figura 4.37. Corelația între valorile inițiale și finale ale de filtrație glomerulară

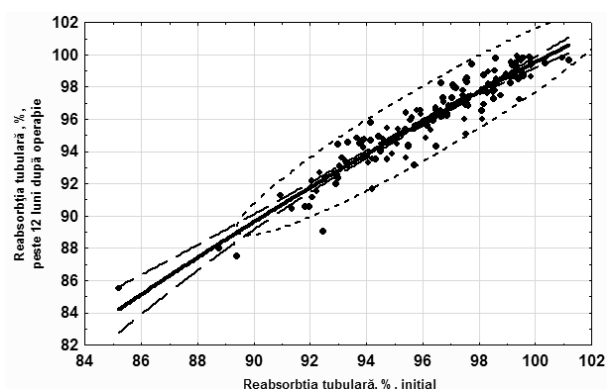


Figura 4.38. Corelația între valorile inițiale și finale ale de reabsorbție tubulară

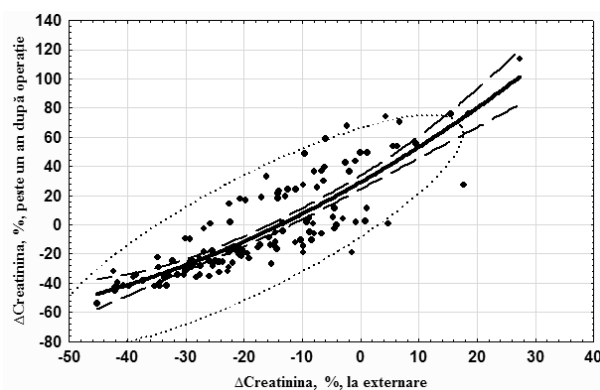


Figura 4.39. Corelația între modificările relative inițiale și finale ale creatininei serice

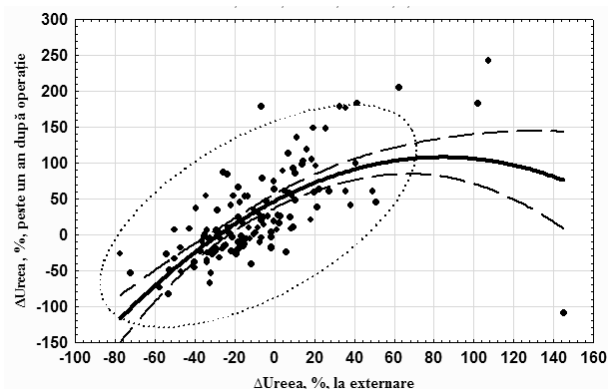


Figura 4.40. Corelația între modificările relative inițiale și finale ale ureei plasmatice

Analiza statistic Spearman a demonstrat că valorile creatininei ($r \approx 0,84$; $p < 0,001$), ureei ($r \approx 0,60$; $p < 0,001$), ratei de filtrație glomerulară ($r \approx 0,66$; $p < 0,001$) și reabsorbției tubulare ($r \approx 0,89$; $p < 0,001$) peste 12 luni corelează cu valorile inițiale, înainte de operație a acestor parametri (Figurele 4.39.-4.42.).

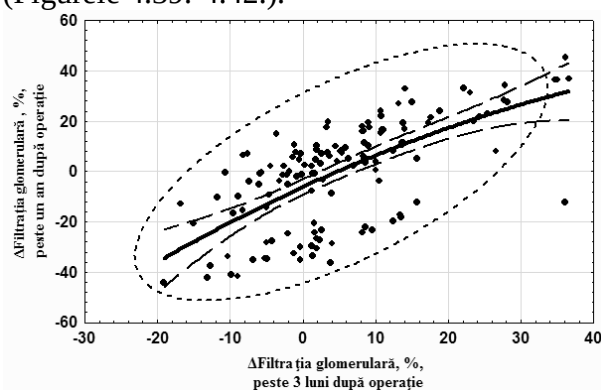


Figura 4.41. Corelație între modificările relative inițiale și finale ale filtrației glomerulare

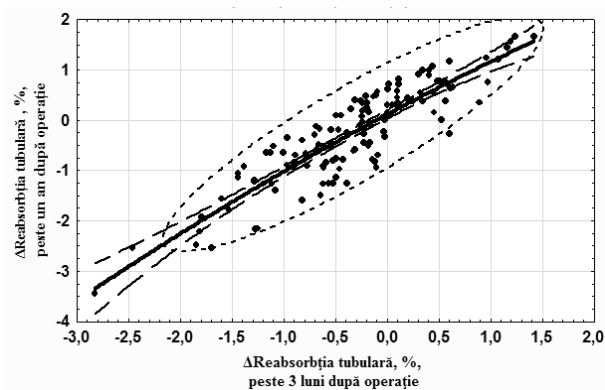


Figura 4.42. Corelație între modificările relative inițiale și finale ale reabsorbției tubulare

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.

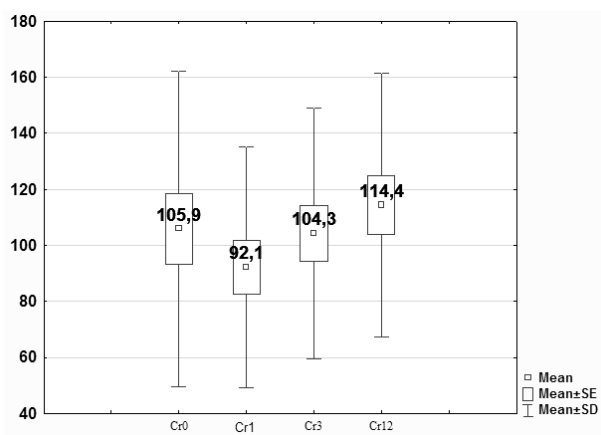


Figura 4.43. Modificările dinamice ale creatininei, $\mu\text{mol/l}$, după nefrectomie

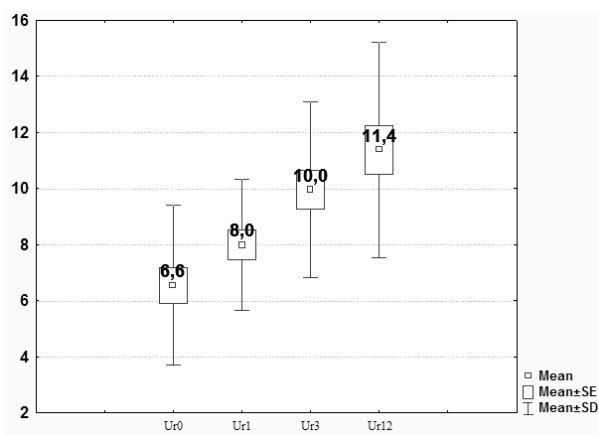


Figura 4.44. Modificările dinamice ale ureei, mmol/l , după nefrectomie

La pacienții, care au suportat nefrectomie, a fost înregistrată dinamică inițială pozitivă ale concentrației creatininei plasmatice ($p < 0,05$). Nivelul inițial al creatininei a fost egal cu $105,9 \pm 12,58 \mu\text{mol/l}$, iar după operație el s-a micșorat până la $92,14 \mu\text{mol/l}$ cu variații $47,6 - 254,7 \mu\text{mol/l}$. Peste 3 luni nivelul mediu al creatininei a crescut până la $104,3 \pm 10,0 \mu\text{mol/l}$ ($p > 0,05$ în comparație cu valorile inițiale și $p < 0,01$ vs valorile ei după externare). În continuare s-a realizat creștere a creatininei până la $114,4 \pm 10,5 \mu\text{mol/l}$ ($p \approx 0,26$ cu valorile inițiale, $p < 0,01$ cu creatinina la externare sau peste 3 luni) (Figura 4.43.). Ureea a demonstrat o creștere continuă în perioadă postoperatorie: de la $6,56 \pm 0,63 \text{ mmol/l}$ până la $7,99 \pm 0,52 \text{ mmol/l}$ la externare, $9,96 \pm 0,70 \text{ mmol/l}$ peste 3 luni și $11,38 \pm 0,86 \text{ mmol/l}$ peste un an după operație (toate modificările sunt statistic semnificative) (Figura 4.44.). Filtrația glomerulară a demonstrat o scădere statistic semnificativă în perioada 3-12 luni, de la $72,45 \pm 5,27 \text{ ml/min}$ până la $63,85 \pm 4,81 \text{ ml/min}$ ($p < 0,05$) (Figura 4.45.). În schimb, reabsorbția tubulară a fost în scădere continuă cu prezența diferențelor statistic veridice ($p < 0,01$) pentru toate perioadele studiate: $95,34 \pm 0,60\%$ vs $94,72 \pm 0,69\%$ vs $94,23 \pm 0,68\%$ (Figura 4.46.).

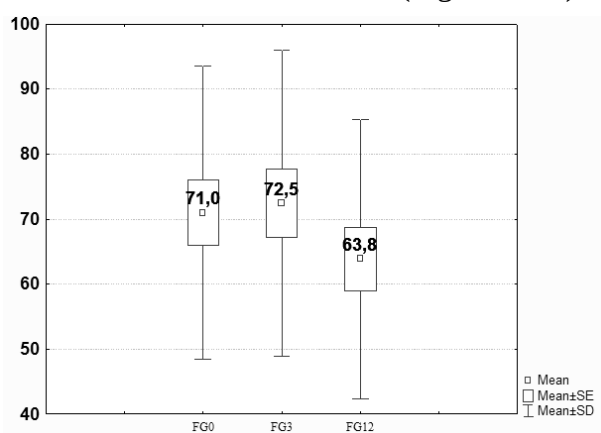


Figura 4.45. Modificările dinamice ale filtrației glomerulare, ml/min , după nefrectomie

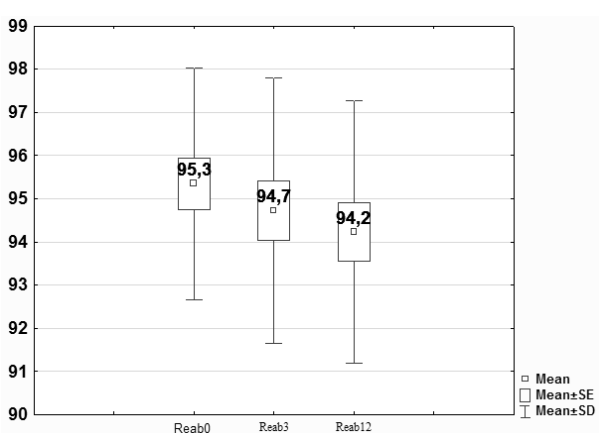


Figura 4.46. Modificările dinamice ale reabsorbției tubulare, %, după nefrectomie

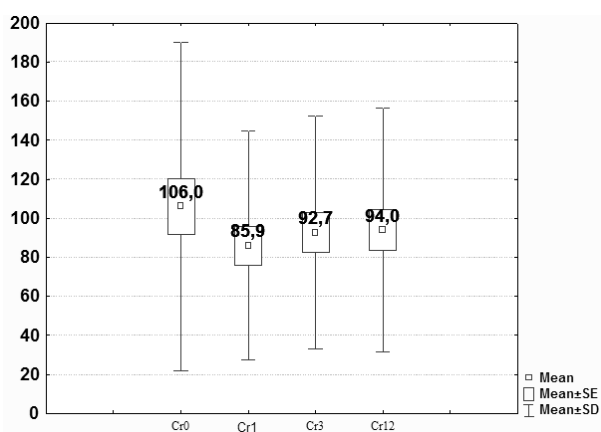


Figura 4.47. Modificările dinamice ale creatininei, $\mu\text{mol/l}$, după pielolitotomie

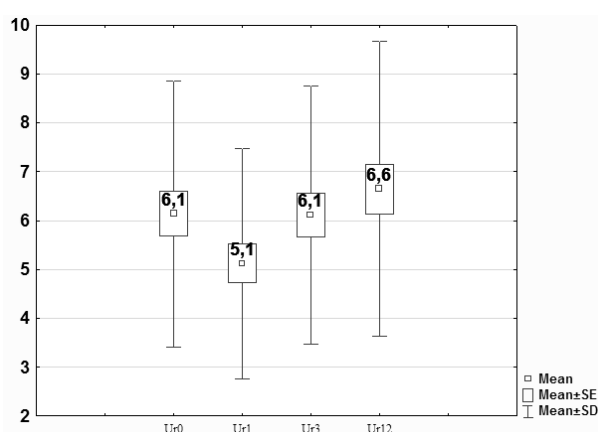


Figura 4.48. Modificările dinamice ale ureei, mmol/l , după pielolitotomie

În grupa pacienților tratați prin intermediul pielolitotomiei am observat ameliorare semnificativă a valorilor creatininei serice după operație, de la $106,0 \pm 14,22 \mu\text{mol/l}$ până la $85,9 \pm 9,90 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$). Tendința pozitivă a persistat și la distanță de 3 – $92,7 \pm 10,12 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) și 12 luni $94,0 \pm 10,56 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) – după operație (Figura 4.47.). După ameliorare inițială a concentrației ureei, de la $6,14 \pm 0,46 \text{ mmol/l}$ până la $5,12 \pm 0,40 \text{ mmol/l}$ la externare ($p < 0,01$), concentrația ureei a revenit la valorile inițiale peste 3 luni ($6,11 \pm 0,45 \text{ mmol/l}$) și chiar l-a supranivelat peste 12 luni ($6,65 \pm 0,51 \text{ mmol/l}$) ($p > 0,05$) (Figura 4.48.). Filtrația glomerulară a demonstrat o creștere statistic semnificativă în comparație cu valorile inițiale ($80,18 \pm 4,59 \text{ ml/min}$) peste 3 luni după operație ($83,84 \pm 4,73 \text{ ml/min}$) ($p < 0,01$), care a persistat și la distanță de un an după intervenție chirurgicală ($84,48 \pm 5,59 \text{ ml/min}$) ($p < 0,01$) (Figura 4.49.). Referitor la nivelul reabsorbției tubulare, putem menționa o reducere nesemnificativă ($p > 0,05$) de la $95,95 \pm 0,54\%$ până la $95,91 \pm 0,51\%$ peste 3 luni după operație chirurgicală (Figura 4.50.). În continuare, reabsorbția tubulară a realizat valorilor egale cu $96,22 \pm 0,51\%$, care sunt statistic mai buni ($p < 0,05$) în comparație cu cele demonstrate la distanță de 3 luni după operație.

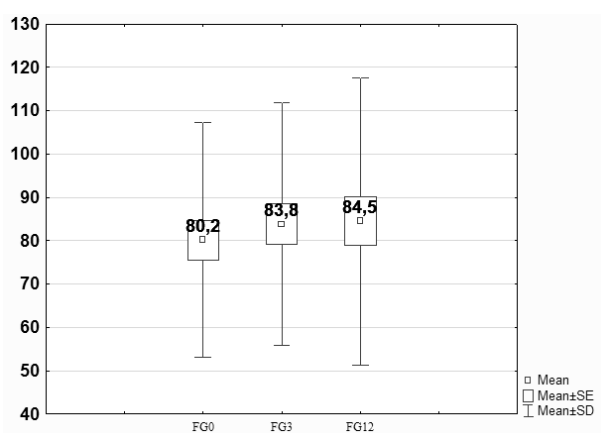


Figura 4.49. Modificările dinamice ale filtrației glomerulare, ml/min , după pielolitotomie

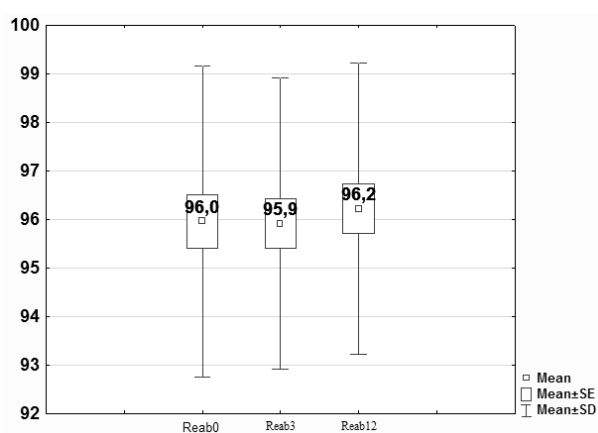


Figura 4.50. Modificările dinamice ale reabsorbției tubulare, %, după pielolitotomie

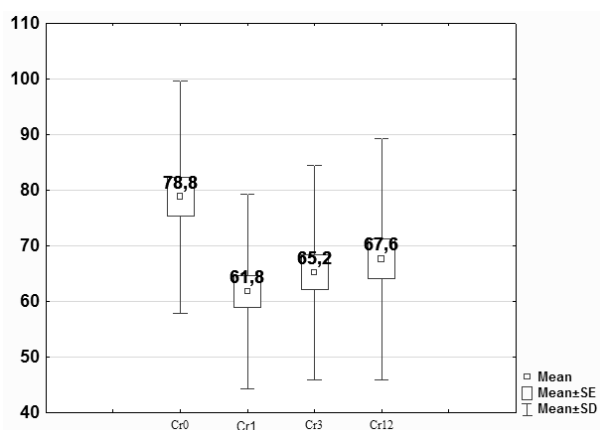


Figura 4.51. Modificările dinamice ale creatininei, $\mu\text{mol/l}$, după nefrolitotomie (NEV)

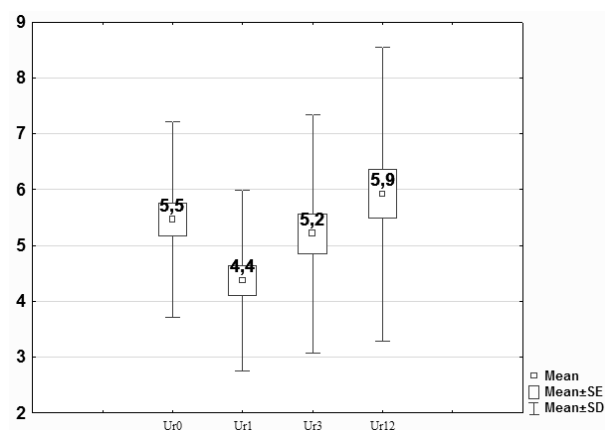


Figura 4.52. Modificările dinamice ale ureei, mmol/l , după nefrolitotomie (NEV)

În grupa pacienților tratați prin intermediul nefrolitotomiei cu aplicarea pensei vasculare și cu aplicarea suturilor etajate (NEV) am observat ameliorare semnificativă a valorilor creatininei serice după operație, de la $78,8 \pm 3,44 \mu\text{mol/l}$ până la $61,8 \pm 2,89 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Tendința pozitivă a persistat și la distanță de 3 și 12 luni după operație ($65,2 \pm 3,17 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) și $67,6 \pm 3,57 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) respectiv)(Figura 4.51.). După ameliorare inițială a concentrației ureei, de la $6,14 \pm 0,46 \text{ mmol/l}$ până la $5,12 \pm 0,40 \text{ mmol/l}$ la externare ($p < 0,001$), am observat creșterea ei peste 3 luni ($5,21 \pm 0,35 \text{ mmol/l}$) și peste 12 luni ($5,92 \pm 0,43 \text{ mmol/l}$) ($p < 0,01$ vs valorile la externare, dar ne semnificativ vs valorile inițiale) (Figura 4.52.). Filtrația glomerulară a demonstrat o ameliorare în dinamică la distanță de 3 luni după operație ($91,06 \pm 4,08 \text{ ml/min}$ vs $95,93 \pm 4,84 \text{ ml/min}$), care s-a păstrat și peste 12 luni ($93,47 \pm 4,76 \text{ ml/min}$) (Figura 4.53.). Totuși, modificările înregistrate nu au fost statistic semnificative ($p > 0,05$). Referitor la nivelul reabsorbției tubulare, putem menționa o reducere ne semnificativă ($p > 0,05$) de la $97,15 \pm 0,36\%$ până la $96,91 \pm 0,35\%$ peste 3 luni după operație chirurgicală (Figura 4.54.). În continuare, reabsorbția tubulară a realizat valorilor egale cu $97,22 \pm 0,34\%$, care au fost statistic semnificativ mai buni ($p < 0,05$) în comparație cu cele demonstrate la distanță de 3 luni după

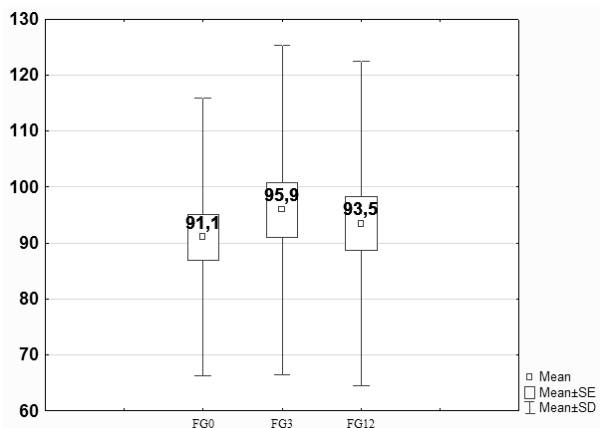


Figura 4.53. Modificările dinamice ale filtrației glomerulare, ml/min , după nefrolitotomie (NEV)

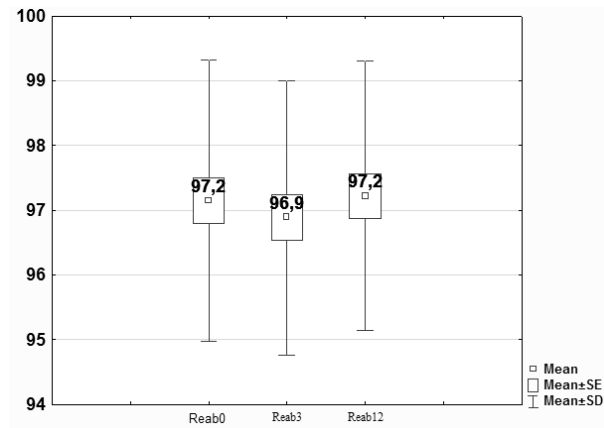


Figura 4.54. Modificările dinamice ale reabsorbției tubulare, %, după nefrolitotomie (NEV)

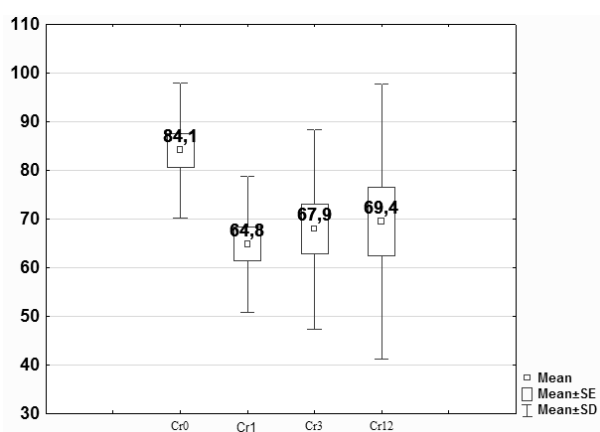


Figura 4.55. Modificările dinamice ale creatininei, $\mu\text{mol/l}$, după nefrolitotomie (NEF)

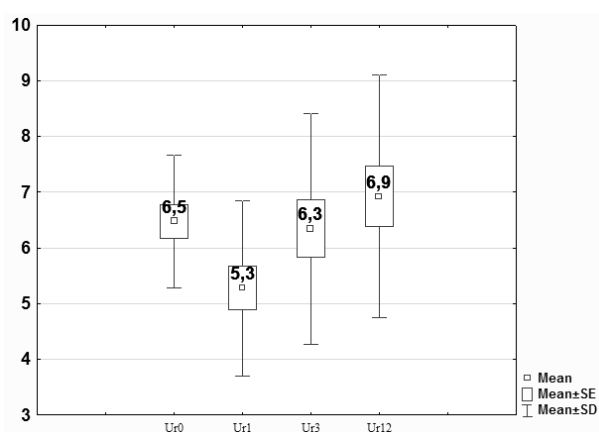


Figura 4.56. Modificările dinamice ale ureei, mmol/l , după nefrolitotomie (NEF)

În grupa pacienților tratați prin intermediul nefrolitotomiei fără pensa vasculară și cu aplicare a suturilor etajate (NEF) am observat ameliorare evidentă a valorilor creatininei serice după operație, de la $84,1 \pm 3,48 \mu\text{mol/l}$ până la $64,8 \pm 3,48 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$), care în continuare și a rămas pe acest plafon ($67,9 \pm 5,12 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) și $69,4 \pm 7,04 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) respectiv)(Figura 4.55.). Ca și în cazul NEV, după o ameliorare inițială a concentrației ureei, de la $6,48 \pm 0,30 \text{ mmol/l}$ până la $5,21 \pm 0,39 \text{ mmol/l}$ la externare ($p < 0,001$), am observat creșterea ei peste 3 luni ($6,34 \pm 0,52 \text{ mmol/l}$) și peste 12 luni ($6,93 \pm 0,54 \text{ mmol/l}$) ($p < 0,05$ vs valorile la externare, dar nesemnificativ vs valorile inițiale) (Figura 4.56.). Filtrația glomerulară a demonstrat o ameliorare în dinamică la distanță de 3 luni după operație ($82,70 \pm 5,01 \text{ ml/min}$ vs $83,48 \pm 4,90 \text{ ml/min}$), care s-a păstrat și peste 12 luni ($83,85 \pm 6,40 \text{ ml/min}$) (Figura 4.57.). De asemenea, modificările înregistrate nu au fost statistic semnificative ($p > 0,05$). Nivelul reabsorbției tubulare a demonstrat o reducere nesemnificativă ($p > 0,05$) de la $96,57 \pm 0,46\%$ până la $96,29 \pm 0,51\%$ peste 3 luni după operație chirurgicală (Figura 4.58.). În continuare, reabsorbția tubulară a realizat valorilor egale cu $96,55 \pm 0,52\%$, care nu au fost statistic semnificativ mai buni ($p > 0,05$) în comparație cu cele demonstrate la distanță de 3 luni după operație.

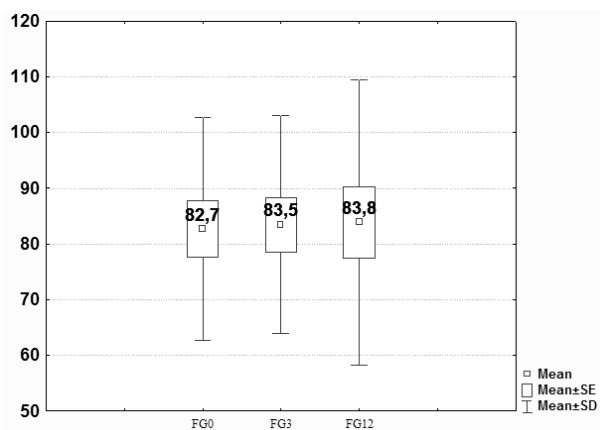


Figura 4.57. Modificările dinamice ale filtrației glomerulare, ml/min , după nefrolitotomie (NEF)

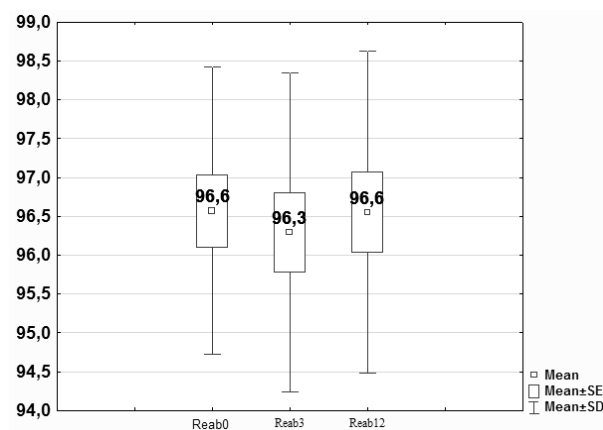


Figura 4.58. Modificările dinamice ale reabsorbției tubulare, %, după nefrolitotomie (NEF)

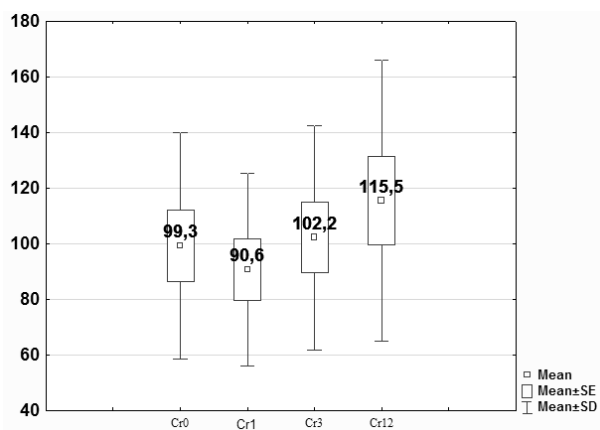


Figura 4.59. Modificările dinamice ale creatininei, $\mu\text{mol/l}$, după nefrolitotomie (NAV)

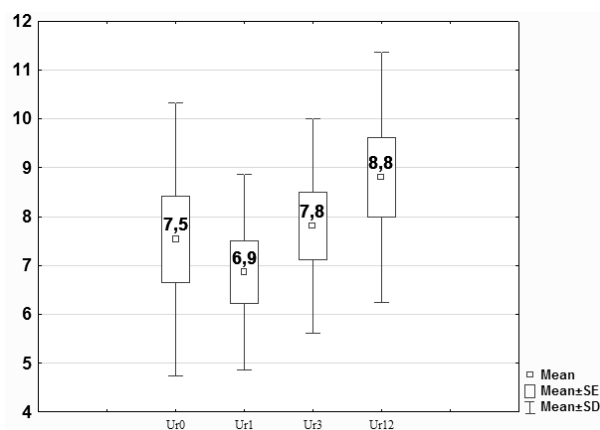


Figura 4.60. Modificările dinamice ale ureei, mmol/l , după nefrolitotomie (NAV)

În grupa pacienților tratați prin intermediul nefrolitotomiei cu pensa vasculară și cu aplicare a suturilor anatomice (NAV) am observat o ameliorare evidentă dar nu și statistic veridică a creatininei serice după operație, de la $99,3 \pm 12,89 \mu\text{mol/l}$ până la $90,6 \pm 10,98 \mu\text{mol/l}$, în continuare schimbată de o creștere statistic semnificativă peste 3-12 luni vs valori la externare ($102,2 \pm 12,73 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) și $115,5 \pm 15,96 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$) respectiv)(Figura 4.59.). Ca și în cazul alte nefrolitotomii, după o ameliorare inițială a concentrației ureei, de la $7,54 \pm 0,88 \text{ mmol/l}$ până la $6,86 \pm 0,63 \text{ mmol/l}$ la externare, am observat creșterea ei peste 3 luni ($7,80 \pm 0,69 \text{ mmol/l}$) și peste 12 luni ($8,81 \pm 0,81 \text{ mmol/l}$) ($p < 0,05$ vs valorile la externare, dar nesemnificativ vs valorile inițiale) (Figura 4.60.). Filtrația glomerulară a demonstrat o ameliorare la distanță de 3 luni după operație ($77,57 \pm 9,80 \text{ ml/min}$ vs $83,28 \pm 13,00 \text{ ml/min}$) cu înrăutățire statistic semnificativă ($p < 0,01$) consecutivă peste 12 luni ($69,46 \pm 9,48 \text{ ml/min}$) (Figura 4.61.). Nivelul reabsorbției tubulare a demonstrat o reducere continuă statistic semnificativă pe parcursul întregului studiu prospectiv ($p < 0,01$): de la $95,40 \pm 1,03\%$ până la $94,49 \pm 0,97\%$ peste 3 luni după operație și până la $94,10 \pm 0,96\%$ peste 12 luni după intervenție chirurgicală (Figura 4.62.).

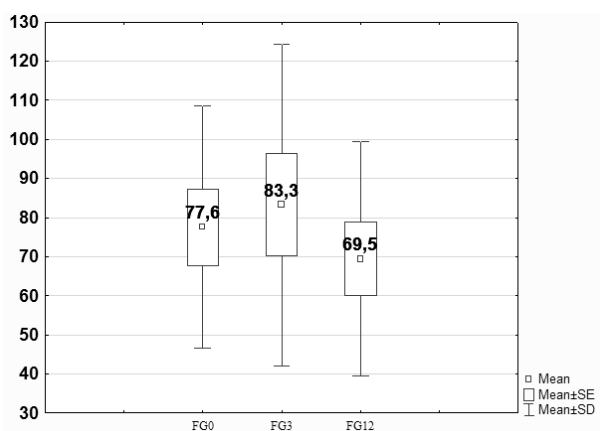


Figura 4.61. Modificările dinamice ale filtrației glomerulare, ml/min , după nefrolitotomie (NAV)

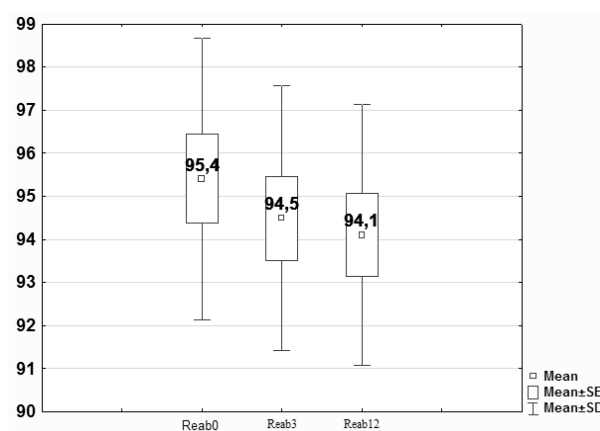


Figura 4.62. Modificările dinamice ale reabsorbției tubulare, %, după nefrolitotomie (NAV)

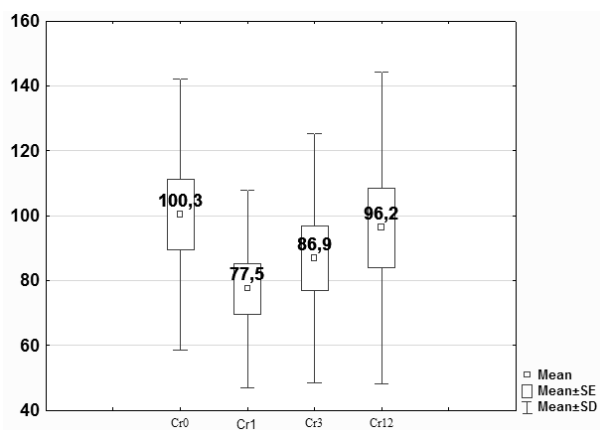


Figura 4.63. Modificările dinamice ale creatininei, $\mu\text{mol/l}$, după nefrolitotomie (NAF)

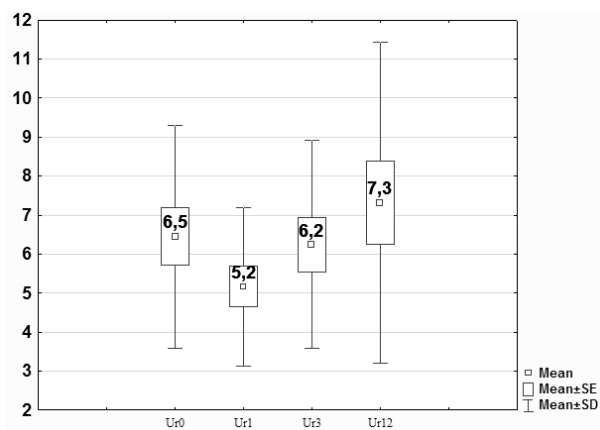


Figura 4.64. Modificările dinamice ale ureei, mmol/l , după nefrolitotomie (NAF)

În grupa pacienților tratați prin intermediul nefrolitotomiei fără pensa vasculară și cu aplicare a suturilor anatomice (NAF) am observat o ameliorare evidentă și statistic veridică ($p < 0,01$) a creatininei serice după operație, de la $100,3 \pm 10,79 \mu\text{mol/l}$ până la $77,5 \pm 7,86 \mu\text{mol/l}$, în continuare schimbată de o creștere statistic semnificativă peste 3-12 luni vs valori la externare ($86,9 \pm 9,92 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) și $96,2 \pm 12,39 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) respectiv)(Figura 4.63.). Ca și în cazul alte nefrolitotomii, după o ameliorare inițială a concentrației ureei, de la $6,45 \pm 0,74 \text{ mmol/l}$ până la $5,17 \pm 0,52 \text{ mmol/l}$ la externare, am observat creșterea ei peste 3 luni ($6,24 \pm 0,69 \text{ mmol/l}$) și peste 12 luni ($7,31 \pm 1,06 \text{ mmol/l}$) ($p < 0,05$ vs valorile la externare, dar nesemnificativ vs valorile inițiale) (Figura 4.64.). Filtrația glomerulară a demonstrat o ameliorare la distanță de 3 luni după operație ($76,76 \pm 7,83 \text{ ml/min}$ vs $78,33 \pm 8,83 \text{ ml/min}$) cu înrăutățire statistic nesemnificativă consecutivă peste 12 luni ($69,28 \pm 8,79 \text{ ml/min}$) (Figura 4.65.). Nivelul reabsorbției tubulare a demonstrat o reducere continuă statistic semnificativă pe parcursul întregului studiu prospectiv ($p < 0,01$): de la $96,16 \pm 0,83\%$ până la $95,76 \pm 0,82\%$ peste 3 luni după operație și până la $95,33 \pm 0,83\%$ peste 12 luni după intervenție chirurgicală (Figura 4.66.).

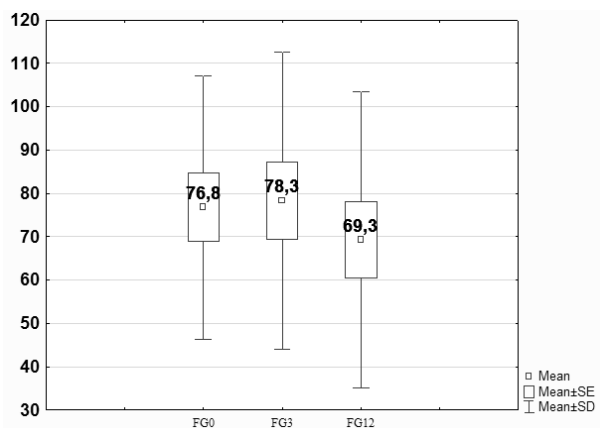


Figura 4.65. Modificările dinamice ale filtrației glomerulare, ml/min , după nefrolitotomie (NAF)

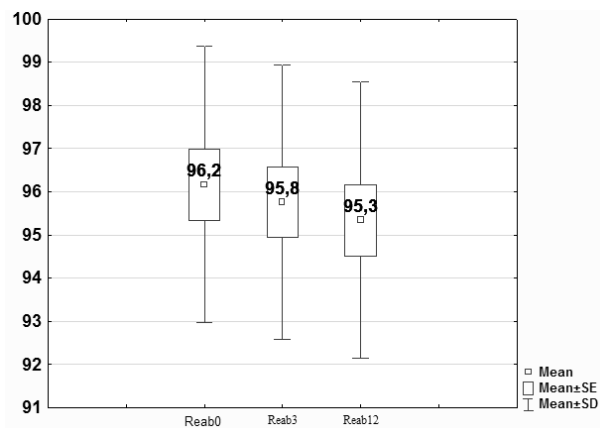


Figura 4.66. Modificările dinamice ale reabsorbției tubulare, %, după nefrolitotomie (NAF)

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 $10,29 \pm 0,22$ cm (NAV) vs $10,74 \pm 0,13$ cm (NEV) vs $10,83 \pm 0,30$ cm (NAF) vs $10,79 \pm 0,27$ cm (NEF) vs $10,96 \pm 0,17$ cm (PLT) ($p \approx 0,55$). Lățimea medie renală a fost la internare egală cu $5,02 \pm 0,14$ cm (NAV) vs $5,18 \pm 0,06$ cm (NEV) vs $5,18 \pm 0,11$ 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 4.67.). 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 4.68.).

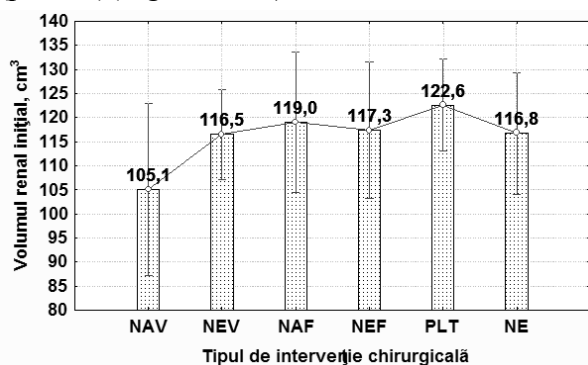


Figura 4.67. Volumul renal total înainte de operație

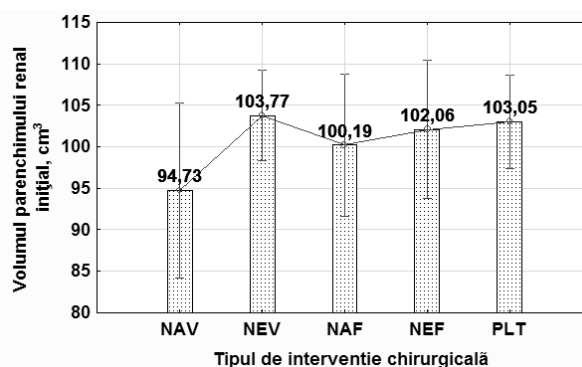


Figura 4.68. Volumul parenchimului renal înainte de operație

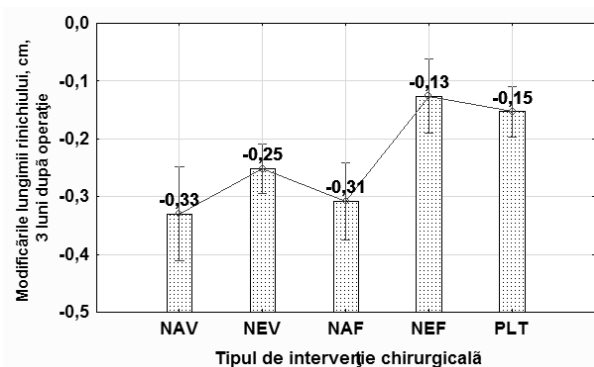


Figura 4.69. Modificările lungimii renale peste 3 luni după operație

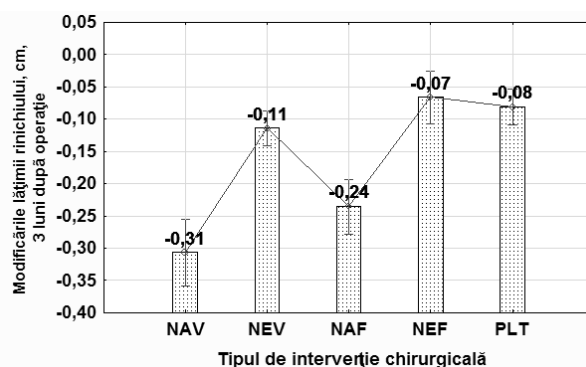


Figura 4.70. Modificările lățimii renale peste 3 luni după operație

Peste 3 luni după tratament chirurgical observăm modificările semnificative ale lungimii renale, în special în grupele NAV, NEV și NAF în comparație cu loturile NEF și PLT: $-0,33 \pm 0,08$ cm (NAV) vs $-0,25 \pm 0,02$ cm (NEV) vs $-0,31 \pm 0,04$ cm (NAF) vs $-0,13 \pm 0,02$ cm (NEF) vs $-0,15 \pm 0,01$ cm (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.69.). Reducerea lățimii renale medii la fel a fost înregistrată în toate grupele studiate la distanță de 3 luni după operație, fiind mai pronunțată în loturile NAV și NAF: $-0,31 \pm 0,04$ cm (NAV) vs $-0,11 \pm 0,01$ cm (NEV) vs $-0,24 \pm 0,04$ cm (NAF) vs $-0,07 \pm 0,01$ cm (NEF) vs $-0,08 \pm 0,01$ cm (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.70.). Referitor la modificările grosimii renale mediei peste 3 luni – a fost înregistrată o reducere maximă în sublotul NAV: $-0,21 \pm 0,04$ cm (NAV) vs $-0,13 \pm 0,01$ cm (NEV) vs $-0,12 \pm 0,02$ cm (NAF) vs $-0,10 \pm 0,01$ cm (NEF) vs $-0,08 \pm 0,01$ cm (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.71.). Dacă în grupele NEF și PLT practic nu a fost depistată modificarea grosimii medii a parenchimului renal, în loturile NEV și NAF, și, în special, NAV, am observat o reducere semnificativă a grosimii parenchimului rinichiului operat: $-0,07 \pm 0,01$ cm (NAV) vs $-0,05 \pm 0,01$ cm (NEV) vs $-0,05 \pm 0,01$ cm (NAF) vs $-0,01 \pm 0,01$ cm (NEF) vs $-0,01 \pm 0,01$ cm (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.72.). Astfel, este necesar de menționat că toate dimensiunile renale s-au micșorat semnificativ la distanță de 3 luni după operație, dar modificările maxime am observat în subloturile NAV și NAF.

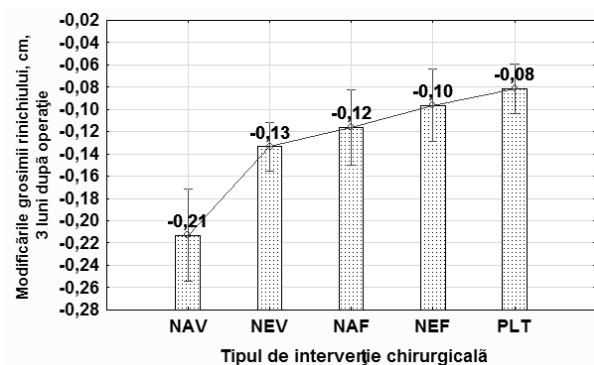


Figura 4.71. Modificările grosimii renale peste 3 luni după operație

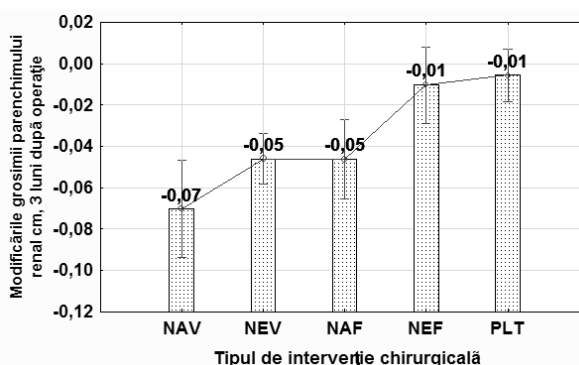


Figura 4.72. Modificările grosimii parenchimului renal peste 3 luni după operație

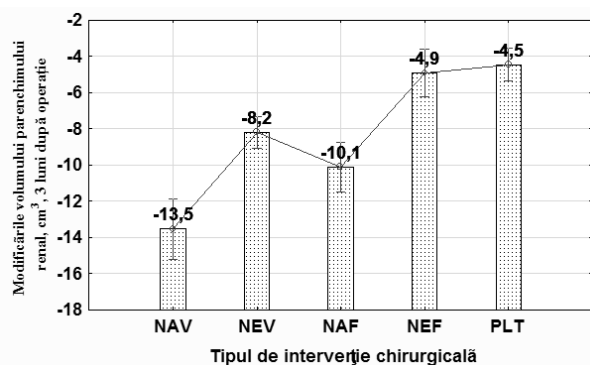


Figura 4.73. Modificările relative ale volumului parenchimului renal peste 3 luni după operație

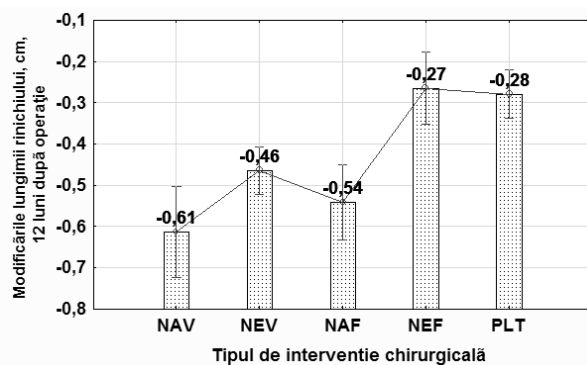


Figura 4.74. Modificările lungimii renale peste 12 luni după operație

Am determinat și o reducere semnificativă a volumului renal total, în special în grupa NAV: $-15,21 \pm 2,00 \text{ cm}^3$ (NAV) vs $-8,89 \pm 0,48 \text{ cm}^3$ (NEV) vs $-11,68 \pm 1,25 \text{ cm}^3$ (NAF) vs $-5,56 \pm 0,32 \text{ cm}^3$ (NEF) vs $-5,95 \pm 0,34 \text{ cm}^3$ (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.73.). 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: $-13,53 \pm 1,68 \text{ cm}^3$ (NAV) vs $-8,19 \pm 0,36 \text{ cm}^3$ (NEV) vs $-10,11 \pm 0,83 \text{ cm}^3$ (NAF) vs $-4,91 \pm 0,63 \text{ cm}^3$ (NEF) vs $-4,45 \pm 0,30 \text{ cm}^3$ (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.74.).

Tendința anterior menționată se păstrează și peste un an după tratament chirurgical efectuat. Lungimea renală s-a micșorat statistic semnificativ, în special în grupele NAV, NEV și NAF în comparație cu loturile NEF și PLT: $-0,61 \pm 0,11 \text{ cm}$ (NAV) vs $-0,46 \pm 0,03 \text{ cm}$ (NEV) vs $-0,54 \pm 0,03 \text{ cm}$ (NAF) vs $-0,27 \pm 0,03 \text{ cm}$ (NEF) vs $-0,28 \pm 0,02 \text{ cm}$ (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.75.). Cea mai mare reducere a lățimii renale medii peste un an după operație am observat în grupa NAV, urmată de lotul NAF: $-0,54 \pm 0,03 \text{ cm}$ (NAV) vs $-0,23 \pm 0,02 \text{ cm}$ (NEV) vs $-0,38 \pm 0,05 \text{ cm}$ (NAF) vs $-0,16 \pm 0,01 \text{ cm}$ (NEF) vs $-0,12 \pm 0,01 \text{ cm}$ (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.x.). Ca și peste 3 luni, peste un an după intervenție chirurgicală am înregistrat o reducere maximă a grosimii renale în sublotul NAV: $-0,43 \pm 0,04 \text{ cm}$ (NAV) vs $-0,27 \pm 0,02 \text{ cm}$ (NEV) vs $-0,25 \pm 0,03 \text{ cm}$ (NAF) vs $-0,20 \pm 0,02 \text{ cm}$ (NEF) vs $-0,17 \pm 0,01 \text{ cm}$ (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.76.).

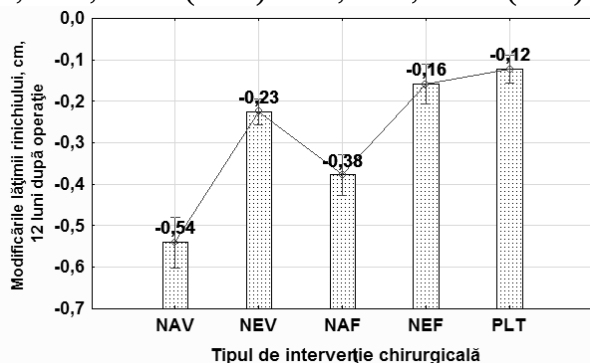


Figura 4.75. Modificările lățimii renale peste 12 luni după operație

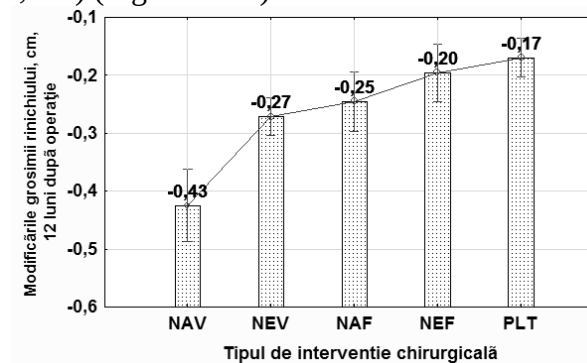


Figura 4.76. Modificările grosimii renale peste 12 luni după operație

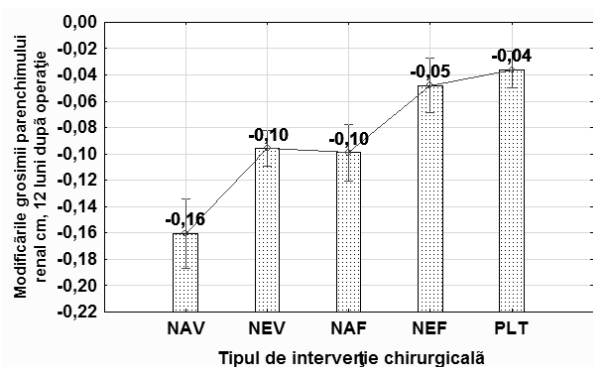


Figura 4.77. Modificările grosimii parenchimului renal peste 12 luni după operație

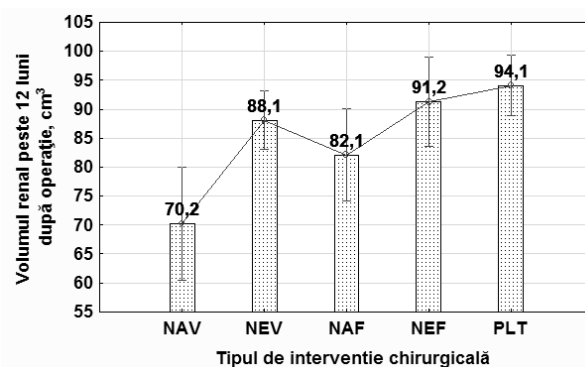


Figura 4.78. Volumul renal total peste 12 luni după operație

În loturile NEV, NAF, și, în special, NAV, am observat o reducere semnificativă a grosimii parenchimului rinichiului operat peste 12 luni după intervenție chirurgicală: $-0,16 \pm 0,02$ cm (NAV) vs $-0,10 \pm 0,01$ cm (NEV) vs $-0,10 \pm 0,01$ cm (NAF) vs $-0,05 \pm 0,01$ cm (NEF) vs $-0,04 \pm 0,01$ cm (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.77.). Volumul renal total peste 12 luni după operație a fost semnificativ mai mic în grupele NAV și NAF: $78,44 \pm 5,30$ cm³ (NAV) vs $99,54 \pm 3,45$ cm³ (NEV) vs $98,59 \pm 7,50$ cm³ (NAF) vs $105,61 \pm 7,53$ cm³ (NEF) vs $111,83 \pm 4,66$ cm³ (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.78.).

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: $-24,52 \pm 1,73$ cm³ (NAV) vs $-15,71 \pm 0,50$ cm³ (NEV) vs $-18,07 \pm 1,20$ cm³ (NAF) vs $-10,81 \pm 0,91$ cm³ (NEF) vs $-8,95 \pm 0,39$ cm³ (PLT) ($p < 0,001$) (Figura 4.79.). 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 (Figura 4.80.): $-35,51 \pm 2,41\%$ (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) ($p < 0,001$).

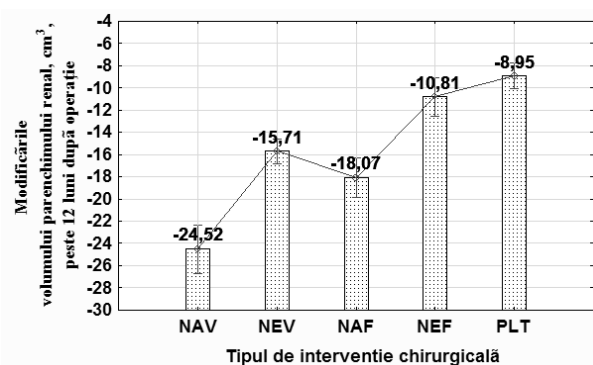


Figura 4.79. Modificările volumului parenchimului renal peste 12 luni după operație

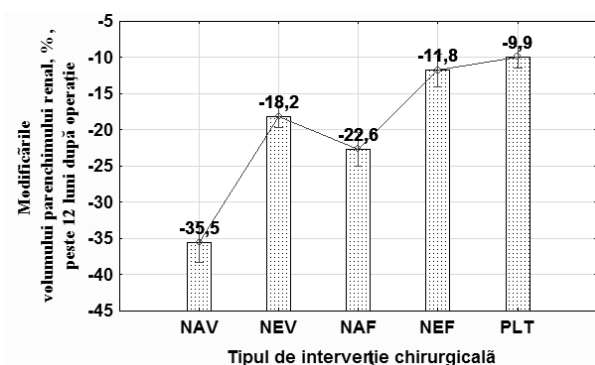


Figura 4.80. Modificările relative ale volumului parenchimului renal peste 12 luni după operație

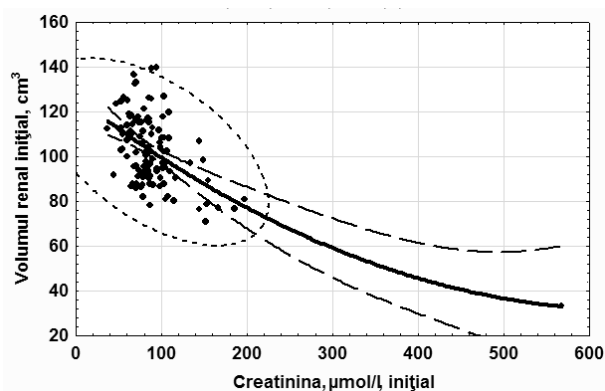


Figura 4.81. Corelație între volumul renal total inițial și nivelul creatininei la internare

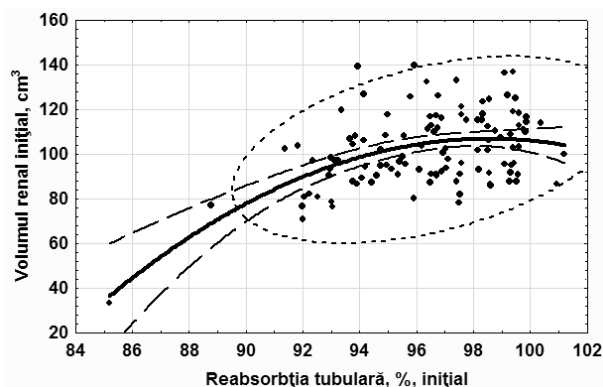


Figura 4.82. Corelație între volumul renal total inițial și reabsorbția tubulară la internare

Cercetările statistice efectuate au confirmat corectitudinea calculării volumelor renale. Cu volumul renal total inițial a corelat nivelul inițial al creatininei ($r \approx -0,22$; $p < 0,05$) (Figura 4.81.), rata filtrației glomerulare la internare ($r \approx 0,19$; $p < 0,05$) și valorile inițiale ale reabsorbției tubulare ($r \approx 0,18$; $p < 0,05$) (Figura 4.82.). Corelațiile sus-menționate au fost și mai puternice în evaluarea după metoda Spearman a volumului parenchim renal: cu valorile creatininei serice la internare ($r \approx -0,39$; $p < 0,05$), rata filtrației glomerulare ($r \approx 0,37$; $p < 0,05$) și valorile inițiale ale reabsorbției tubulare ($r \approx 0,32$; $p < 0,05$). Concentrația ureei la internare a corelat numai cu grosimea parenchimului renal ($r \approx -0,24$; $p < 0,05$) (Figura 4.83.). Valorile creatininei la externare au corelat cu indicatorii renali dimensionali: cu grosimea parenchimului renal ($r \approx -0,31$; $p < 0,05$), volumul renal total ($r \approx -0,21$; $p < 0,05$) (Figura 4.84.) și cu volumul parenchimului renal ($r \approx -0,38$; $p < 0,05$). Nivelul seric al creatininei precum și modificarea lui peste 3 luni după operație a corelat cu următorii indici morfologici: lungimea rinichiului operat ($r \approx -0,22$; $p < 0,05$ și $r \approx -0,27$; $p < 0,05$ respectiv), lățimea renală ($r \approx -0,25$; $p < 0,05$ și $r \approx -0,20$; $p < 0,05$ respectiv), grosimea renală ($r \approx -0,22$; $p < 0,05$ și $r \approx -0,21$; $p < 0,05$ respectiv), grosimea parenchimului renal ($r \approx -0,23$; $p < 0,05$), volumul renal total ($r \approx -0,27$; $p < 0,05$ și $r \approx -0,26$; $p < 0,05$ respectiv) și volumul parenchimului renal ($r \approx -0,39$; $p < 0,05$ și $r \approx -0,26$; $p < 0,05$ respectiv).

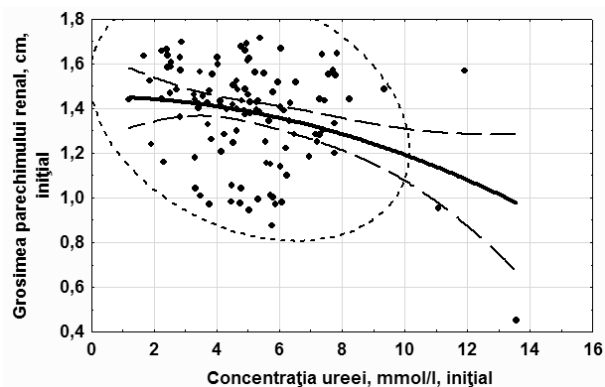


Figura 4.83. Corelație între grosimea parenchimului renal și concentrația ureei la internare

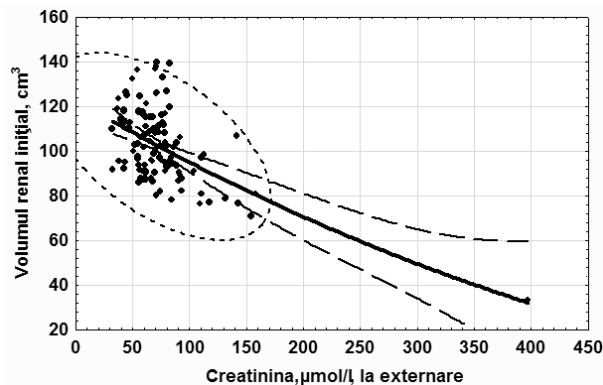


Figura 4.84. Corelație între volumul renal total inițial și concentrația creatininei la externare

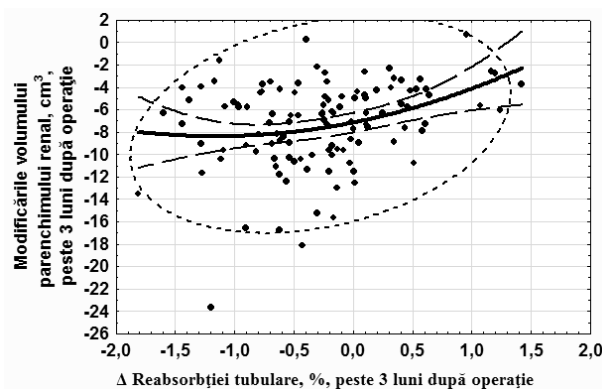


Figura 4.85. Corelație între modificările volumului parenchimului renal și schimbările reabsorbției tubulare peste 3 luni după operație

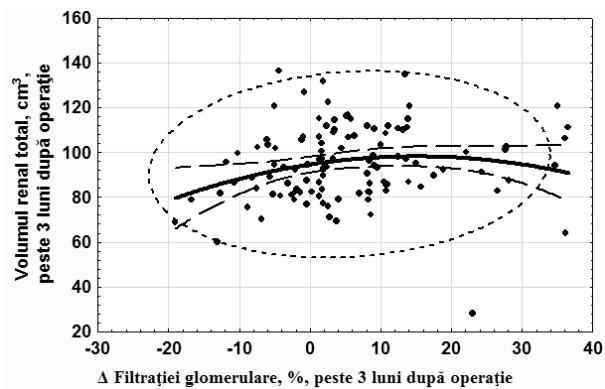


Figura 4.86. Corelație între volumul renal total și schimbările filtrației glomerulare peste 3 luni după operație

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 $r \approx 0,23$; $p < 0,05$) (Figura 4.85.). 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) (Figura 4.86.) 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 4.87.) și reabsorbției tubulare ($r \approx 0,38$; $p < 0,05$) (Figura 4.88.).

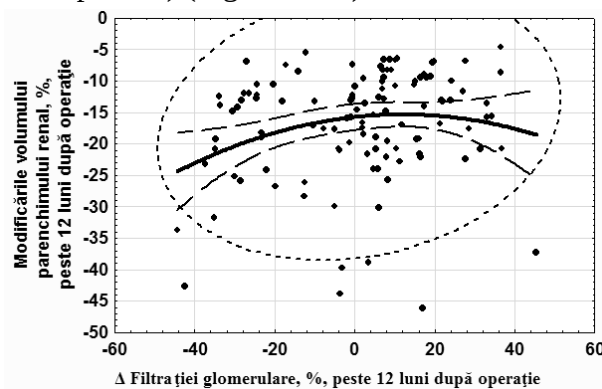


Figura 4.87. Corelație între modificările relative ale volumului parenchimului renal și filtrației glomerulare, %, peste 12 luni după operație

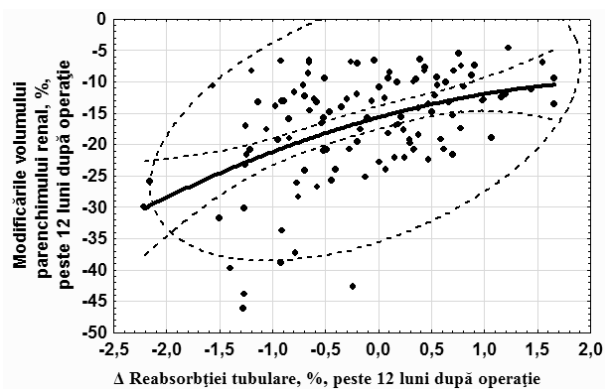


Figura 4.88. Corelație între modificările relative ale volumului parenchimului renal și reabsorbției tubulare peste 12 luni după operație

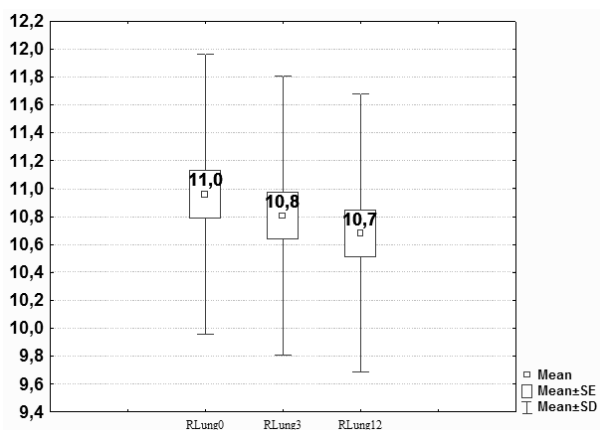


Figura 4.89. Modificările dinamice ale lungimii rinichiului, cm, după PLT

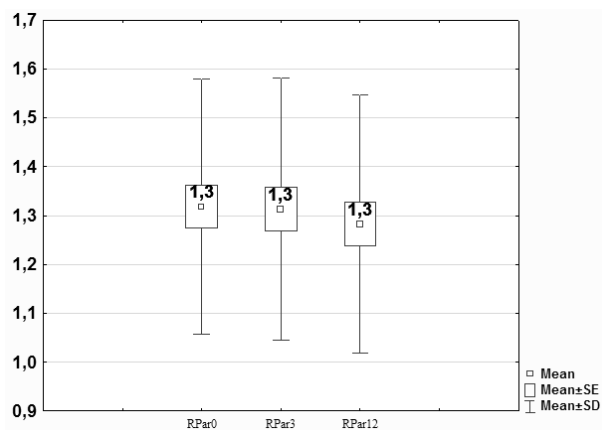


Figura 4.90. Modificările dinamice ale grosimii parenchimului renal, cm, după PLT pielolitotomie

Inițial, lungimea medie a rinichiului la pacienții, care în continuare au suportat pielolitotomie a fost egală cu $10,96 \pm 0,17$ cm (Figura 4.89.). Peste 3 luni după operație am observat micșorarea lungimii mediei a rinichiului afectat până la $10,82 \pm 0,17$ cm, iar peste 12 luni – până la $10,68 \pm 0,17$ cm. Toate diferențele temporale sunt statistic veridice ($p < 0,001$). Simultan am observat o tendință similară în reducerea lății (5,20 $\pm$ 0,08 cm vs 5,11 $\pm$ 0,08 cm vs 5,07 $\pm$ 0,08 cm) ($p < 0,001$ pentru toate comparațiile) și grosimii renale (4,04 $\pm$ 0,06 cm vs 3,96 $\pm$ 0,06 cm vs 3,87 $\pm$ 0,06 cm) ($p < 0,001$). Am determinat o tendință spre reducere 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 ($p < 0,01$) (Figura 4.90.). 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) (Figura 4.91.). Cele mai evidente au fost modificările volumului parenchimului 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 4.92.).

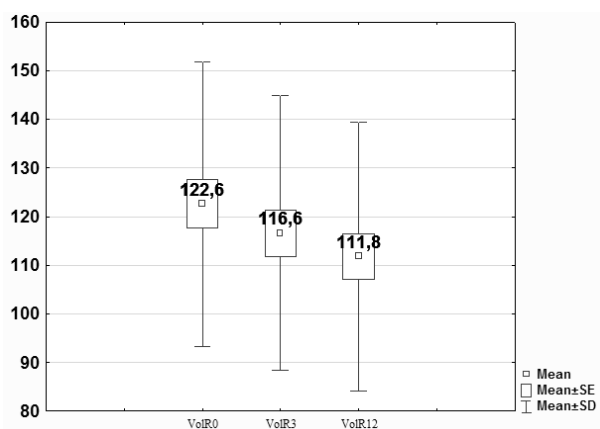


Figura 4.91. Modificările dinamice ale volumului renal, cm³, după pielolitotomie

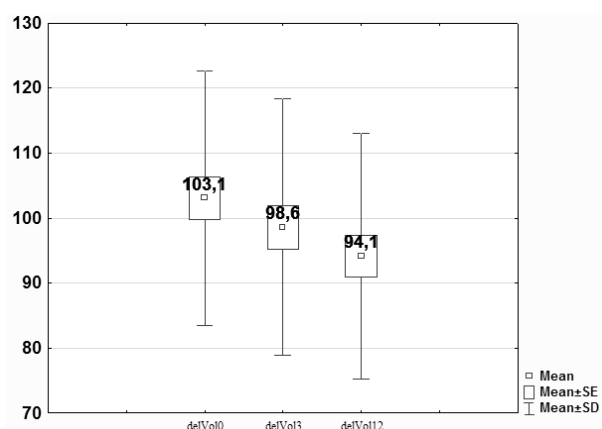


Figura 4.92. Modificările dinamice ale volumului parenchimului renal, cm³, după pielolitotomie

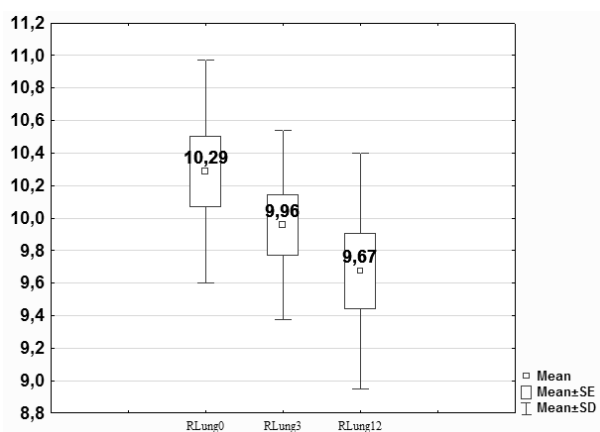


Figura 4.93. Modificările dinamice ale lungimii rinichiului, cm, după nefrolitotomie (NAV)

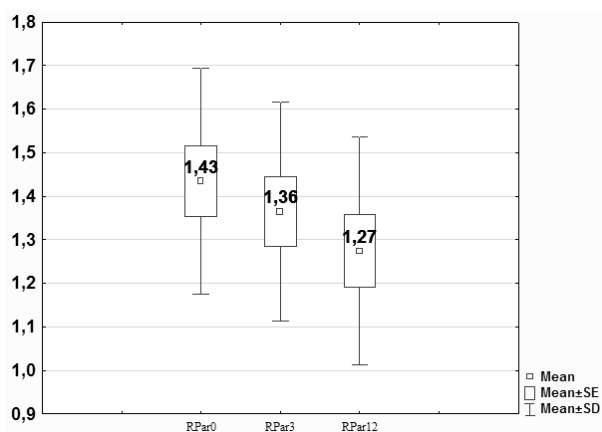


Figura 4.94. Modificările dinamice grosimii parenchimului renal, cm, după nefrolitotomie (NAV)

Pentru pacienți, care au suportat nefrolitotomie cu aplicare a pensei vasculare și utilizare a suturilor anatomice a fost caracteristică reducerea dimensională a tuturor componentelor morfologice ale rinichiului afectat (Figurele 4.93.-4.96.). Lungimea renală s-a micșorat de la $10,29 \pm 0,22$ cm până la $9,96 \pm 0,18$ cm (peste 3 luni) ($p < 0,01$) și până la $9,67 \pm 0,22$ cm (peste un an după operație) ($p < 0,01$). Lățimea și grosimea renală s-au micșorat evident: $5,02 \pm 0,14$ cm vs $4,71 \pm 0,13$ cm vs $4,48 \pm 0,13$ cm și $3,85 \pm 0,08$ cm vs $3,64 \pm 0,09$ cm vs $3,42 \pm 0,09$ cm corespunzător ($p < 0,01$ pentru toate comparațiile). Grosimea parenchimului renal s-a redus de la $1,43 \pm 0,08$ cm până la $1,36 \pm 0,08$ cm peste 3 luni ($p < 0,01$) și până la $1,27 \pm 0,08$ cm peste un an ($p < 0,01$). 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).

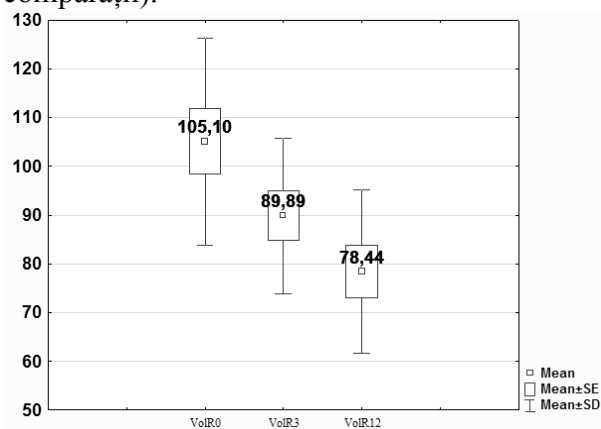


Figura 4.95. Modificările dinamice ale volumului renal, cm³, după nefrolitotomie (NAV)

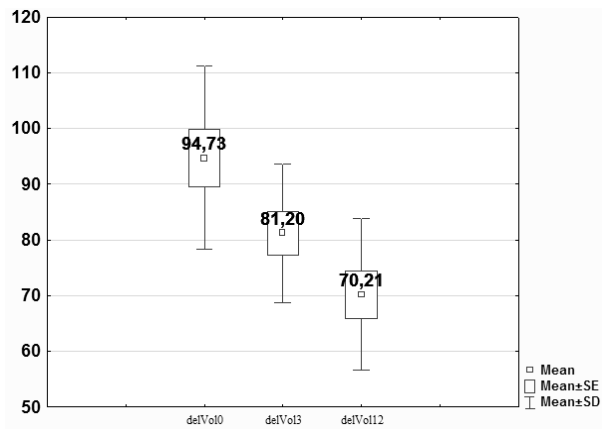


Figura 4.96. Modificările dinamice ale volumului parenchimului renal, cm³, după nefrolitotomie (NAV)

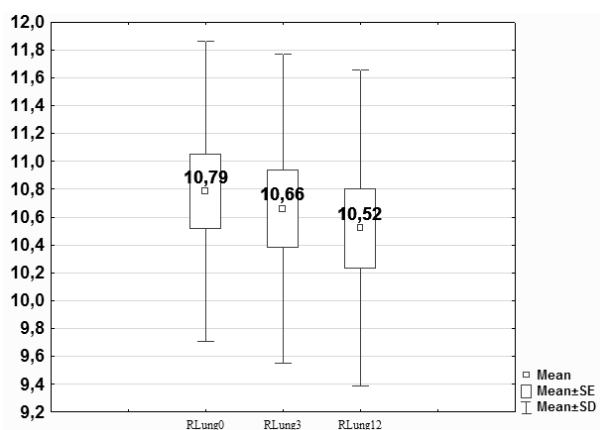


Figura 4.97. Modificările dinamice ale lungimii rinichiului, cm, după nefrolitotomie (NEF)

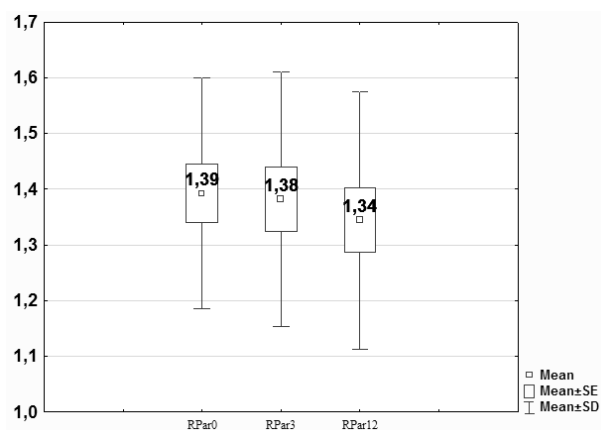


Figura 4.98. Modificările dinamice grosimii parenchimului renal, cm, după nefrolitotomie (NEF)

Pentru pacienții, care au suportat nefrolitotomie fără aplicarea pensei vasculare și cu utilizarea suturilor etajate (NEF) a fost caracteristică o tendință spre reducerea dimensională (Figurele 4.97.-4.100.). Lungimea renală s-a micșorat de la $10,79 \pm 0,27$ cm până la $10,66 \pm 0,28$ cm (peste 3 luni) ($p < 0,001$) și până la $10,52 \pm 0,28$ cm (peste un an după operație) ($p < 0,001$). Lățimea și grosimea renală de asemenea s-au micșorat esențial: $5,20 \pm 0,11$ cm vs $5,14 \pm 0,12$ cm vs $5,05 \pm 0,12$ cm și $3,92 \pm 0,07$ cm vs $3,82 \pm 0,07$ cm vs $3,73 \pm 0,07$ cm corespunzător ($p < 0,001$ pentru toate comparațiile). Grosimea parenchimului renal s-a modificat de la $1,39 \pm 0,05$ cm până la $1,38 \pm 0,06$ cm peste 3 luni ($p > 0,05$) și până la $1,34 \pm 0,06$ cm peste un an ($p < 0,001$). Pe parcursul studiului actual 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).

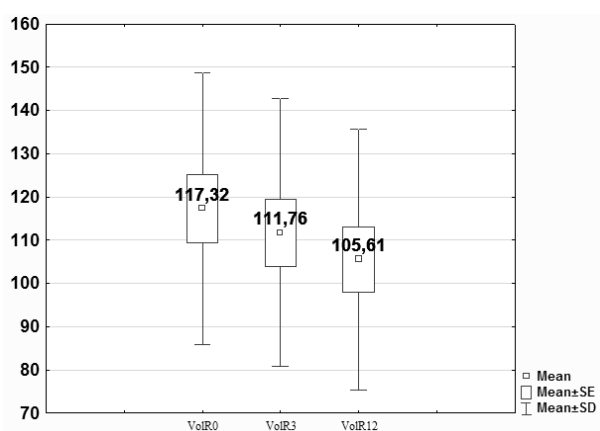


Figura 4.99. Modificările dinamice ale volumului renal, cm³, după nefrolitotomie (NEF)

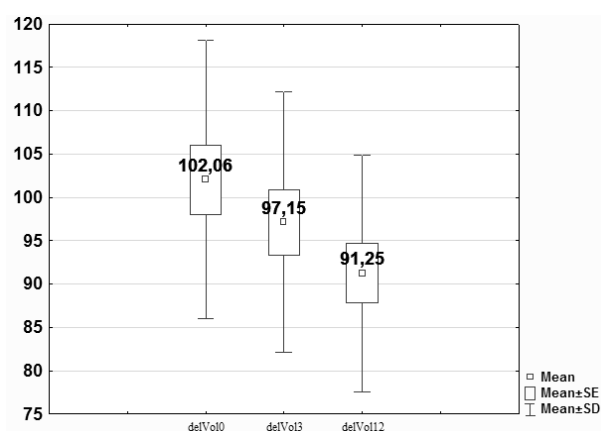


Figura 4.100. Modificările dinamice ale volumului parenchimului renal, cm³, după nefrolitotomie (NEF)

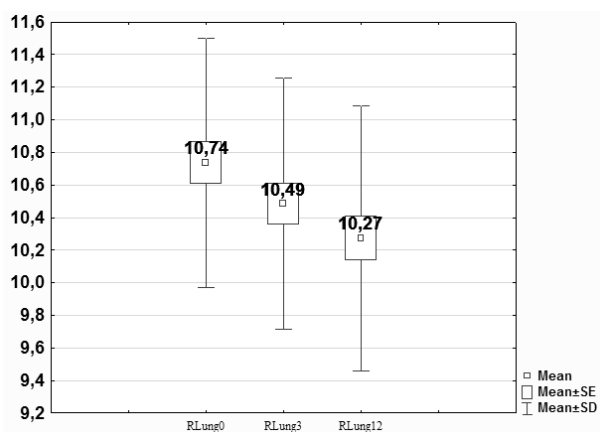


Figura 4.101. Modificările dinamice ale lungimii rinichiului, cm, după nefrolitotomie (NEV)

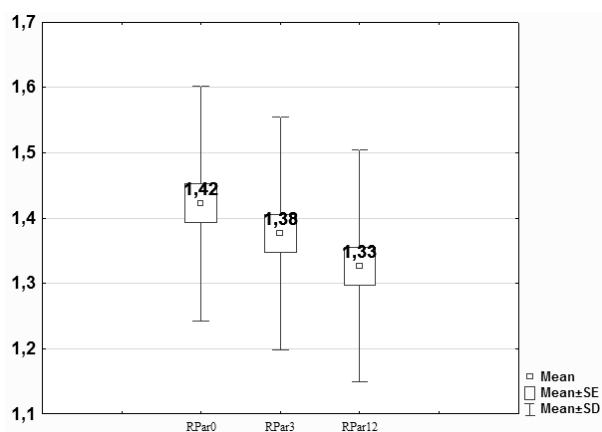


Figura 4.102. Modificările dinamice grosimii parenchimului renal, cm, după nefrolitotomie (NEV)

În lotul pacienților operați prin nefrolitotomie cu aplicare a pensei vasculare și utilizare a suturilor etajate (lotul NEV) lungimea renală s-a micșorat de la $10,74 \pm 0,13$ cm până la $10,49 \pm 0,13$ cm (peste 3 luni) ($p < 0,001$) și până la $10,27 \pm 0,13$ cm (peste un an după operație) ($p < 0,001$) (Figura 4.101.). Lățimea și grosimea renală de asemenea s-au micșorat esențial: $5,18 \pm 0,06$ cm vs $5,06 \pm 0,06$ cm vs $5,05 \pm 0,12$ cm și $4,95 \pm 0,06$ cm vs $3,83 \pm 0,04$ cm vs $3,69 \pm 0,05$ cm corespunzător ($p < 0,001$ pentru toate comparațiile). Grosimea parenchimului renal s-a modificat de la $1,42 \pm 0,03$ cm până la $1,38 \pm 0,03$ cm peste 3 luni ($p > 0,05$) și până la $1,33 \pm 0,03$ cm peste un an ($p < 0,001$) (Figura 4.102.). 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 4.103.). Am înregistrat următoare evoluție a volumului parenchimului renal: de la $103,77 \pm 2,34$ cm³ (inițial) până la $95,57 \pm 2,25$ cm³ ($p < 0,001$) peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $88,06 \pm 2,23$ cm³ ($p < 0,001$ pentru ambele comparații) (Figura 4.104.).

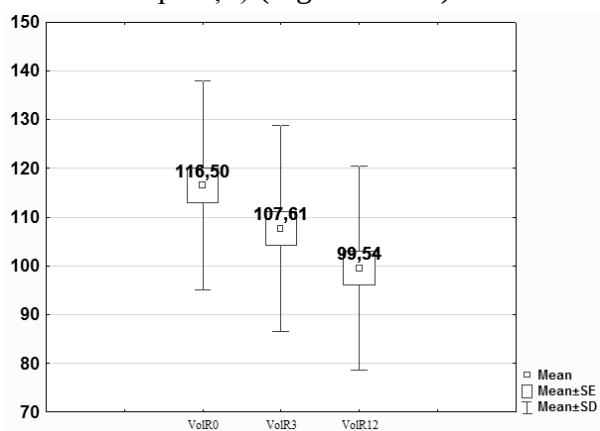


Figura 4.103. Modificările dinamice ale volumului renal, cm³, după nefrolitotomie (NEV)

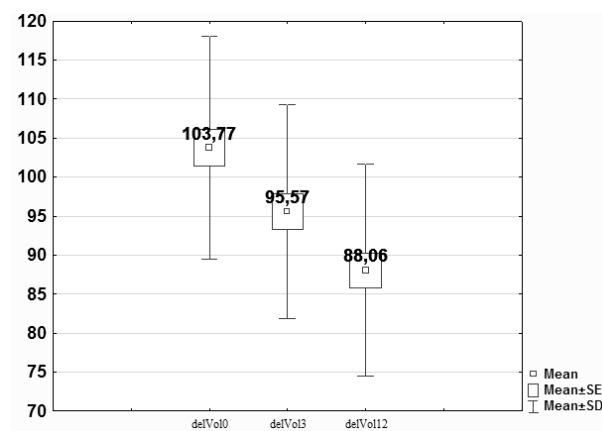


Figura 4.104. Modificările dinamice ale volumului parenchimului renal, cm³, după nefrolitotomie (NEV)

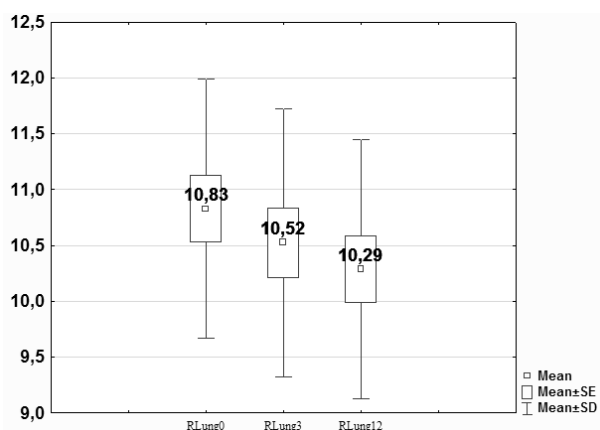


Figura 4.105. Modificările dinamice ale lungimii rinichiului, cm, după nefrolitotomie (NAF)

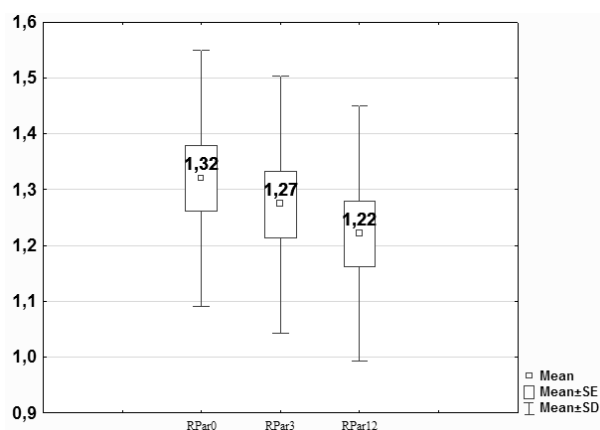


Figura 4.106. Modificările dinamice grosimii parenchimului renal, cm, după nefrolitotomie (NAF)

În lotul bolnavilor, care au fost supuși nefrolitotomiei fără aplicare a pensei vasculare și cu utilizare a suturilor anatomice (NAF), am determinat reducerea lungimii renale de la $10,83 \pm 0,30$ cm până la $10,52 \pm 0,31$ cm (peste 3 luni) ($p < 0,001$) și până la $10,29 \pm 0,30$ cm (peste un an după operație) ($p < 0,001$) (Figura 4.105.). Astfel de tendințe au fost caracteristice și pentru lățimea și grosimea renală: $5,18 \pm 0,11$ cm vs $4,94 \pm 0,12$ cm vs $4,80 \pm 0,12$ cm și $3,97 \pm 0,08$ cm vs $3,86 \pm 0,08$ cm vs $3,73 \pm 0,10$ cm corespunzător ($p < 0,001$ pentru toate comparațiile). În grupa studiată grosimea parenchimului renal s-a redus de la $1,32 \pm 0,06$ cm până la $1,27 \pm 0,06$ cm peste 3 luni ($p < 0,001$) și până la $1,22 \pm 0,06$ cm peste un an ($p < 0,001$) (Figura 4.106.). Volumul renal total al rinichiului afectat a fost în descreștere continuă pe parcursul perioadei de supraveghere: $118,96 \pm 8,42$ cm³ vs $107,29 \pm 7,89$ cm³ vs $98,59 \pm 7,50$ cm³ ($p < 0,001$ pentru ambele comparații) (Figura 4.107.). S-au asociat și modificările secundare ale volumului parenchimului renal: de la $100,19 \pm 4,24$ cm³ (inițial) până la $90,08 \pm 4,07$ cm³ peste 3 luni după operație și, în continuare, până la $82,12 \pm 3,80$ cm³ ($p < 0,001$ pentru ambele comparații) (Figura 4.108.).

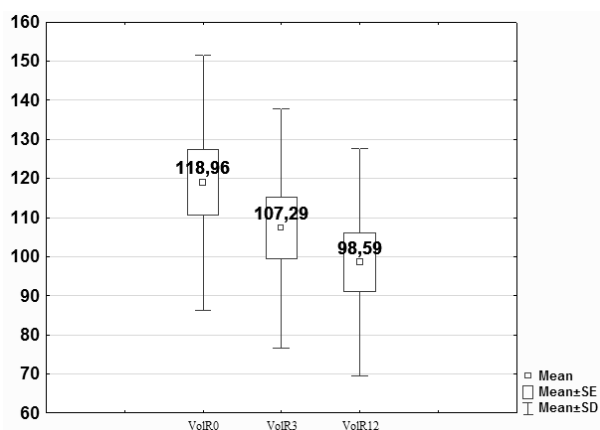


Figura 4.107. Modificările dinamice ale volumului renal, cm³, după nefrolitotomie (NAF)

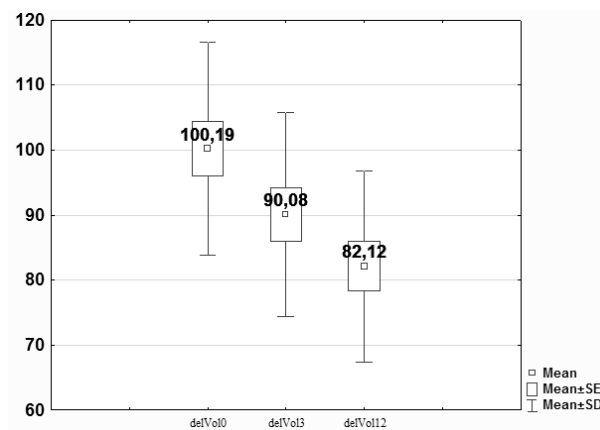


Figura 4.108. Modificările dinamice ale volumului parenchimului renal, cm³, după nefrolitotomie (NAF)

4.4. Concluzii la capitolul 4.

1. Analiza factorilor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor intra- și postoperatorii au demonstrat importanța vârstei și particularităților hemostaziologice în riscul dezvoltării hemoragiilor postoperatorii și volumul hemoragiei intraoperatorii. Durata intervenției chirurgicale și, în special, durata clampării vaselor renale au fost în mare măsură dependente de metoda chirurgicală aplicată, precum și de prezența complicațiilor locale ca hidronefroză, nefroscleroză și infecție urinară activă. Rata complicațiilor locale, rezolvarea completă sau parțială a cazului și cicatrizarea primară sau *per secundum* au fost dependente de durata cunoscută a maladii, dimensiunile calcului operat și prezența complicațiilor locale preexistente ale litiazei renale. Toți factori sus-numiți, dar, în special, vârsta și complicațiile urolitiei, au fost responsabile pentru majorarea timpului de spitalizare și, astfel, creșterea prețului tratamentului chirurgical al litiazei coraliforme. Metoda chirurgicală aplicată nu a influențat în mod evident durata totală a spitalizării, precum și durata perioadei postoperatorii. În același timp, pe când vârsta și valorile inițiale ale parametrilor funcției renale au fost principali în determinare evoluției postoperatorii ale funcției renale la momentul externării, în continuare modificările nivelului de creatinină, uree, rata filtrației glomerulare și reabsorbției tubulare au fost guvernate în primul rând de metodă chirurgicală aplicată.
2. 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 pielolitomie 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 litiazei 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 litiază 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 nefrolitiaziei: hidronefroză și/ sau bloc infrarenal (mărește probabilitatea pielitotomiei ca opțiune de tratament deschis al litiaziei 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 nefrolitiaziei 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 supraviețuit. 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. Agrawal V., Bajaj J., Acharya H., Laparoscopic management of pediatric renal and ureteric stones. *J. Pediatr. Urol.*, 2013, Apr;9(2): 230-3.
2. Akman T., Binbay M., Kezer C. et al., Factors affecting kidney function and stone recurrence rate after percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: outcomes of a long-term follow up. *J. Urol.*, 2012, May;187(5):1656-61.
3. Al-Busaidy S., Prem A., Medhat M., Pediatric staghorn calculi: the role of extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with special reference to ureteral stenting. *J. Urol.*, 2003, 169:629.
4. Alifano M., Venissac N., Chevallier D., Mouroux J., Nephrobronchial fistula secondary to xantogranulomatous pyelonephritis. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, 68:1836.
5. Alken P., Thuroff J., Riedmiller H. et al., Doppler sonography and B-mode ultrasound scanning in renal stone surgery. *Urology*, 1984 May;23(5):455-60.
6. Aminsharifi A., Hadian P., Boveiri K., Laparoscopic anatomic nephrolithotomy for management of complete staghorn renal stone: clinical efficacy and intermediate-term functional outcome. *J. Endourol.*, 2013, May; 27(5): 573-8.
7. Armitage J., Irving S., Burgess N., Percutaneous nephrolithotomy in the United kingdom: results of a prospective data registry. *Eur. Urol.*, 2012, Jun; 61(6): 1188-93.
8. Assimos D., Anatomic nephrolithotomy. *Urology*, 2001, Jan;57(1):161-5.
9. Assimos D., Wrenn J., Harrison L., McCullough D., Boyce W., Taylor C. et al., A comparison of anatomic nephrolithotomy and percutaneous nephrolithotomy with and without extracorporeal shock wave lithotripsy for management of patients with staghorn calculi. *J. Urol.*, 1991, 145:710.
10. Bakker J., Olree M., Kaatee R. et al., Renal volume measurements: Accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology*, 1999, 211: 623–628.
11. Bernardo N., Smith A., Chemolysis of urinary calculi. *Urol. Clin. North Am.*, 2000 May; 27(2):355-65.
12. Bernic J., Infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil. Chișinău, 2012. 363 p.
13. Boja R., Chirurgia Percutanată Reno-Ureterală. România, Constanța, 2000, 414 p.
14. Borghi L., Meschi T., Schianchi T., Allegri F., Guerra A., Maggiore U., Novarini A., Medical treatment of nephrolithiasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2002 Dec; 31(4): 1051-64,
15. 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.
16. Botnari V., Ceban E., Lupașco C., Galescu A. ș.a., Tratatamentul chirurgical a calculilor bazinetați 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.
 17. Boyce W., Elkins I., Reconstructive renal surgery following anatomic nephrolithotomy: followup of 100 consecutive cases. *J. Urol.*, 1974, Mar;111(3): 307-12.
 18. Brown S., Munver R., Delvecchio F., Kuo R., Zhong P., Preminger G., Microdialysis assessment of shock wave lithotripsy-induced renal injury. *Urology*, 2000, 56:364.
 19. Bruce R., Griffith D., Retrospective follow-up of patients with struvite calculi. In: Smith L., Robertson W., Finlayson B., editors. *Urolithiasis Clinical and Basic Research*. New York: Plenum Press. 1981, p. 191.
 20. Bucuraș V., Botoca M., Boiborean P. et al. PCNL vs. Open surgery in the treatment of staghorn calculi. În: *Eur. Urol. Suppl.*, 2011, 10 (9) p. 188.
 21. Bumbu G., Berechet M., Isoc G. et al., *Urologie. Ghid Ilustrat de tehnici chirurgicale*. Editura Medicală București, 2013, vol. I, II, 950 p.
 22. Ceban E., Tratatamentul multimodal al nefrolitiazii complicate. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău. 2014. 314 p.
 23. Ceban E., Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazii renale complicate. În: *Curierul Medical*, 2012, Dec.; 6(330): 64-74.
 24. Ceban E., Particularitățile managementului contemporan la pacienți cu pielonefrită cronică calculoasă. În: *Curierul Medical* Vol.56 Nr.1 2013,p.12-19.
 25. Ceban E., Rolul radiografiei de ansamblu și urografiei intravenoase în diagnosticul multimodal al nefrolitiazii complicate. În: *Curierul Medical* Vol. 56, Nr.6 (330),2013,p.8-15.
 26. Ceban E., Tratatamentul multimodal al nefrolitiazii complicate. Monografie. Chișinău. 2013. 216 p.
 27. Ceban E., Tratatamentul diferențiat al calculilor ureterali. USMF “N. Testemițanu” Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2003, p. 3-4.
 28. Ceban E., *Urolitiază. Indicații metodice*. Centrul Editorial-Poligrafic-Medicina. Chișinău, 2013, 30 p.

29. 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.
30. Ceban E., Rudic V., Banov P., Galescu A., Brevet de invenție. 520 (13) Y, MD, A61K 36/05. Metoda de tratament în perioada postoperatorie a pacienților cu litiază renală complicată, supuși nefrolitotomiilor. Chișinău 2011.
31. Cepoida P., Modificările hemodinamice la pacienții cu pielonefrită cronică în diferite stadii de insuficiență renală cronică. Teza de d.ș.m., Chișinău, 2007, 130 p.
32. Chanprasopon P., Kongchareonsombat W., Leenanupunth C., Kijvikai K., Viseshsindh W., The best calyceal tract approach for treating renal stones with percutaneous nephrolithotomy. J. Med. Assoc. Thai., 2013 May;96(5):575-9.
33. Cho H., Lee J., Kim S., Hwang T., Hong S. Percutaneous nephrolithotomy for complex renal calculi: is multi-tract approach ok? Can. J. Urol., 2012, Aug;19(4): 6360-5.
34. Cohen J., Cohen S., Grasso M., Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. BJU Int., 2013 Mar; 111(3 Pt B): E127-31.
35. Colella J., Kochis E., Galli B., Munver R., Urolithiasis/nephrolithiasis: what's it all about? Urol. Nurs., 2005, Dec;25(6): 427-48
36. Coman I., Duca S., Chirurgia urologică laparoscopică. În: Editura medicală universitară ”Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România, 2002, 236 p.
37. Choong S., Whitfield H., Duffy P. et al., The management of paediatric urolithiasis. B.J.U. Int., 2000, Nov;86(7): 857-60.
38. Collins S., Ortiz J., Maruffo F. et al., Expedited struvite-stone dissolution using a high-flow low-pressure irrigation system. J. Endourol., 2007 Oct;21(10):1153-8.
39. Cormio L., Gonzalez G., Tolley D., Exit strategies following percutaneous nephrolithotomy (PCNL): a comparison of surgical outcomes in the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) PCNL Global Study. World J. Urol., 2012 Jul 1; 31(5): 1239–1244
40. Denstedt J., Clayman R., Picus D., Comparison of endoscopic and radiological residual fragment rate following percutaneous nephrolithotripsy. J. Urol., 1991, 145:703.
41. Di Grazia E., La Rosa P., Split-leg percutaneous nephrolithotomy: A safe and versatile technique. Arch. Ital. Urol. Androl., 2013, Jun 24;85(2):82-5.
42. Di Silverio F., Gallucci M., Alpi G., Staghorn calculi of the kidney: classification and therapy. Br. J. Urol., 1990, May;65(5): 449-52.

43. Eddy D., Hasselblad V., Shachter R., A Bayesian method for synthesizing evidence: the confidence profile method. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, 1990, 6:31.
44. El-Anany F., Hammouda H., Maghraby H., Elakkad M., Retrograde ureteropyeloscopic holmium laser lithotripsy for large renal calculi. *Br. J. Urol.*, 2001, 88:850.
45. El-Nahas A., Eraky I., Shokeir A. et al., Factors affecting stone-free rate and complications of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stone. *Urology*, 2012, Jun;79(6): 1236-41.
46. Falahatkar S., Kazemnezhad E., Moghaddam K. et al., Middle calyx access in complete supine percutaneous nephrolithotomy. *Can. Urol. Assoc. J.*, 2013, May;7 (5-6):E306-10.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Garofalo M., Pultrone C., Schiavina R. et al., Tubeless procedure reduces hospitalization and pain after percutaneous nephrolithotomy: results of a multivariable analysis. *Urolithiasis*. 2013, Aug;41(4):347-53.
51. Geavlete P., Optimizing shock wave lithotripsy in the 21st century: Editorial Comment. *Eur. Urol.* 2007; 52(2)352-3.
52. Geavlete P., Georgescu D., Muțescu R. Litiaza urinară (Noțiuni generale) în *Tratat de Urologie*. (sub Redacția Sinescu I., Gluck G.). Editura Medicală, București, România, 2009, pp. 1025-1089.
53. Ghani K., Rogers C., Sood A. et al., Robotic anatomic nephrolithotomy with renal hypothermia for treating staghorn calculi *J. Endourol.*, 2013 Jul 16. [Epub ahead of print]
54. Ghicavi 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.

55. Goodwin W., Cockett A., Surgical treatment of multiple, recurrent, branched, renal (staghorn) calculi by pyelonephro-ileo-vesical anastomosis. *J. Urol.*, 1961, Mar;85: 214-22.
56. Granberg C., Baker L., Urolithiasis in children: surgical approach. *Pediatr. Clin. North Am.*, 2012, Aug;59(4): 897-908.
57. Gravas S., Montanari E., Geavlete P. et al., Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. *J. Urol.*, 2012 Sep; 188(3): 843-7.
58. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. *Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică.* Chișinău, 2010 104 p.
59. Guglielmetti G., Danilovic A., Torricelli F., Coelho R., Mazzucchi E., Srougi M., Predicting calyceal access for percutaneous nephrolithotomy with computed tomography multiplanar reconstruction. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013 Jun; 68(6).
60. Gutierrez J., Smith A., Geavlete P. et al., Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy. *World J. Urol.*, 2012 Feb 25.
61. Hatzianandreu E., Carlson K., Mulley A., Jr., Weinstein M., Costeffectiveness study of the extracorporeal shock-wave lithotripter. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, 1990, 6:623.
62. Hesse A., Heimbach D., Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J. Urol.*, 1999 Oct;17(5):308-15.
63. Honda M., Yamamoto K., Momohara C. et al., Oral chemolysis of uric acid stones. *Hinyokika Kiyo*, 2003 Jun;49(6):307-10.
64. Isac W., Rizkala E., Liu X., Noble M., Monga M., Endoscopic-guided versus fluoroscopic-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a comparative analysis. *Urology*. 2013, Feb; 81(2): 251-6.
65. Kachrilas S., Papatsoris A., Bach C., Bourdounis A., Zaman F., Masood J., Buchholz N., The current role of percutaneous chemolysis in the management of urolithiasis: review and results. *Urolithiasis*. 2013, Aug;41(4):323-6.
66. Kaji D., Xie H., Hardy B., Sherrod A., Huffman J., The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal growth, function and arterial blood pressure in an animal model. *J. Urol.*, 1991, 146:544.
67. Kan R., Fu K., Wong B., Ho K., Yiu M., Percutaneous nephrostomy, nephrolithotomy and combined ureteroscopic lithotripsy using the supine approach. *Hong Kong Med. J.*, 2013, Apr; 19(2):142-9.
68. Kaouk J., Gill I., Desai M., Banks K., Raja S., Skacel M. et al., Laparoscopic anatomic nephrolithotomy: feasibility study in a chronic porcine model. *J. Urol.*, 2003, 169:691.

69. Kerbl K., Rehman J., Landman J., Lee D., Sundaram C., Clayman R., Current management of urolithiasis: progress or regress? J. Endourol., 2002, 16:281.
70. 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.
71. Koga S., Arakaki Y., Matsuoka M., Ohyama C., Staghorn calculi--long-term results of management. Br. J. Urol., 1991, Aug;68(2): 122-4.
72. Kracht H., Büscher H., Formation of staghorn calculi and their surgical implications in paraplegics and tetraplegics. Paraplegia. 1974 Aug;12(2): 98-110.
73. Lai D., He Y., Dai Y., Li X., Combined minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery for staghorn calculi in patients with solitary kidney. PLoS One. 2012;7(10): e48435.
74. Lam H., Lingeman J., Barron M., Newman D., Mosbaugh P., Steele R., Knapp P., Scott J., Nyhuis A., Woods J., Staghorn calculi: analysis of treatment results between initial percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with reference to surface area. J. Urol., 1992, May;147(5): 1219-25
75. Lam H., Lingeman J., Russo R., Chua G., Stone surface area determination techniques: a unifying concept of staghorn stone burden assessment. J. Urol., 1992, Sep;148(3 Pt 2):1026-9.
76. Landman J., Venkatesh R., Lee D., Rehman J., Ragab M., Darcy M. et al., Combined percutaneous and retrograde approach to staghorn calculi with application of the ureteral access sheath to facilitate percutaneous nephrolithotomy. J. Urol., 2003, 169:64.
77. Li H., Chen Y., Liu C., Li B., Xu K., Bao S., Construction of a three-dimensional model of renal stones: comprehensive planning for percutaneous nephrolithotomy and assistance in surgery. World J. Urol., 2012, Dec, 8-12.
78. Li B., Zhou W., Li P., Protective effects of nifedipine and allopurinol on high energy shock wave induced acute changes of renal function. J. Urol., 1995, 153:596.
79. Lingeman J., Delius M., Evan A. et al., Bioeffects and physical mechanisms of SW effects in SWL. In: *Stone Disease*. France: Health Publications, 2003: 249-286.
80. Lingeman J., Siegel Y., Steele B., Metabolic evaluation of infected renal lithiasis: clinical relevance. J. Endourol., 1995, 9:51.
81. Lottmann H., Traxer O., Archambaud F., Mercier-Pageyral B., Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of staghorn calculi in children. J. Urol., 2001, 165:2324.

82. Lowsley O., Kirwin T., Artificial kidney: preliminary report. *J. Urol.*, 1951 Feb; 65(2): 163-76
83. Lucarelli G., Breda A., Prone and supine percutaneous nephrolithotomy. *Minerva. Urol. Nefrol.*, 2013, Jun;65(2):93-9.
84. Maheshwari P., Andankar M., Bansal M., Nephrostomy tube after percutaneous nephrolithotomy: large-bore or pigtail catheter? *J Endourol*, 2009, 14:735.
85. Marshall V., Lavengood R. Jr, Kelly D., Complete longitudinal nephrolithotomy and the Shorr regimen in the management of staghorn calculi. *Ann. Surg.*, 1965, Sep;162(3):366-73.
86. Matlaga B., Assimos D., Changing indications of open stone surgery. *Urology*, 2002, 59:490.
87. Melissourgios 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.
88. Meretyk S., Gofrit O., Gafni O., Pode D., Shapiro A., Verstandig A. et al., Complete staghorn calculi: random prospective comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy and combined with percutaneous nephrostolithotomy. *J. Urol.*, 1997, 157:780.
89. Mitchell-Heggs F. A Monster renal calculus. *Br. J. Urol.*, 1964 Mar; 36: 48-50.
90. Moores W., O'Boyle P., Staghorn calculi of the kidneys. A Clinical review. *Eur. Urol.*, 1976; 2(5): 216-220.
91. Moran M., Abrahams H., Burday D. et al., Utility of oral dissolution therapy in the management of referred patients with secondarily treated uric acid stones. *Urology*, 2002 Feb;59(2):206-10.
92. Morey A., Nitahara K., McAninch J., Modified anatrohic nephrolithotomy for management of staghorn calculi: is renal function preserved? *J. Urol.*, 1999, Sep;162 (3 Pt 1): 670-3.
93. Nemoy N., Staney T., Surgical, bacteriological, and biochemical management of infection stones. *J.A.M.A.*, 1971, 215:1470.
94. Okeke Z., Smith A., Labate G. et al., Prospective comparison of outcomes of percutaneous nephrolithotomy in elderly patients versus younger patients. *J. Endourol.*, 2012 Aug; 26(8): 996-1001.
95. Oprea A., Evaluarea funcției renale după litotriția Extracorporeală. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău. 2001. 146 p.

96. Pearle M., Watamull L., and Mullican M., Sensitivity of non-contrast helical CT and KUB compared with flexible nephroscopy for detecting residual fragments after percutaneous nephrostolithotomy. *J. Urol.*, 1999, 162:23.
97. Pietrow P., Auge B., Lallas C., Santa-Cruz R., Newman G., Albala D. et al., Pain after percutaneous nephrolithotomy: impact of nephrostomy tube size. *J. Endourol.*, 2003, 17:411.
98. Pietrow P., Auge B., Zhong P., Preminger G., Clinical efficacy of a combination pneumatic and ultrasonic lithotrite. Randomized Controlled Trial. *J. Urol.*, 2003, 169:1247.
99. Piper N., Dalrymple N., Bishoff J., Incidence of renal hematoma formation after ESWL using the new Dornier Doli-S lithotripter. *J. Urol.*, 2001, 165:377A.
100. 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.
101. Ramakrishnan P., Al-Bulushi Y., Medhat M. et al., Modified anatomic nephrolithotomy: A useful treatment option for complete complex staghorn calculi. *Can. J. Urol.*, 2006 Oct;13(5): 3261-70.
102. Redman J., Bissada N., Harper D., Anatomic nephrolithotomy: experience with a simplification of the Smith and Boyce technique. *J. Urol.*, 1979, Nov;122(5):595-7.
103. Richard P., Bettez M., Martel A., Ponsot Y., Sabbagh R., Laparoscopic management of a large staghorn stone. *Can. Urol. Assoc. J.*, 2012 Jun;6(3): E121-4.
104. Rocco F., Casu M., Carmignani L., Trinchieri A. et al., Long-term results of intrarenal surgery for branched calculi: is such surgery still valid? *Br. J. Urol.*, 1998, Jun; 81(6): 796-800.
105. Sasu B., Cepoida P., Chiaburu L., Catrangu N., Maximenco E., Pielonefrita cronică la adult. Protocolul Clinic Național nr 89, Chișinău, Moldova, MS RM, T-PAR SRL, 2009, pp. 52.
106. Segura J., Patterson D., LeRoy A., Combined percutaneous ultrasonic lithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy for struvite staghorn calculi. *World J. Urol.*, 1987, 5:245.
107. Segura J., Preminger G., Assimos D., Dretler S., Kahn R., Lingeman J. et al., Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel summary report on the management of staghorn calculi. *J. Urol.*, 1994, 151:1648.

108. Shafi H., Shahandeh Z., Heidari B. et al., Bacteriological study and structural composition of staghorn stones removed by the anatomic nephrolithotomic procedure. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2013, Mar;24(2):418-23.
109. Shahrour K., Tomaszewski J., Ortiz T., Predictors of immediate postoperative outcome of single-tract percutaneous nephrolithotomy. *Urology*. 2012, Jul; 80(1): 19-25.
110. Shapur N., Uvarov V., Popov I. et al., Crystallite size--is it a new predictor for renal stone burden? *Urology*, 2012 Nov;80(5):980-5.
111. Shekarri B., Meng M., Lu H., Yamada H., Duh Q., Stoller M., Laparoscopic nephrectomy for inflammatory renal conditions. *J. Urol.*, 2001, 166:2091.
112. Sheldon C., Smith A., Chemolysis of calculi. *Urol. Clin. North Am.*, 1982 Feb;9(1):121-30.
113. Simforoosh N., Radfar M., Nouralizadeh A. et al., Laparoscopic anatomic nephrolithotomy for management of staghorn renal calculi. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, 2013, Apr; 23(4): 306-10.
114. Sinescu I., G. Gluck, *Tratat de Urologie*. În Editura Medicală, București, România 2008, 3520 p.
115. Slavkovic A., Radovanovic M., Siric Z., Vlajkovic M., Stefanovic V., Extracorporeal shock wave lithotripsy for cystine urolithiasis in children: outcome and complications. *Int. Urol. Nephrol.*, 2002-2003, 34:457.
116. Smith A., Averch T., Shahrour K. et al., A nephrolithometric nomogram to predict treatment success of percutaneous nephrolithotomy. *J. Urol.*, 2013, Jul;190(1):149-56.
117. Smith M., Boyce W., Anatomic nephrotomy and plastic calyrrhaphy. *J. Urol.*, 1968 May; 99(5): 521-7.
118. Sokolov D., Bailey M., Crum L., Dual-pulse lithotripter accelerates stone fragmentation and reduces cell lysis in vitro. *Ultrasound. Med. Biol.*, 2003, 29:1045.
119. Stamatelou K., Francis M., Jones C., Nyberg L., Curhan G., Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.*, 2003, May;63(5):1817-23.
120. Streem S., Geisinger M., Risius B., Zelch M., Siegel S., Endourologic Sandwich Therapy for Extensive Staghorn Calculi. *J. Urol.*, 1997, 158:342.
121. Streem S., Yost A., Dolmatch B., Combination sandwich therapy for extensive renal calculi in 100 consecutive patients: immediate, long-term and stratified results from a 10-year experience. *J. Urol.*, 1997, 158:342.
122. Tan P., Tan, E., Tung, K., Foo K., Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for selected staghorn stones. *Singapore Med. J.*, 1995, 36:53.

123. Tănase A. Urologie și nefrologie chirurgicală. În curs de prelegeri. Centrul Editorial-Poligrafic. Medicina. Chișinău. 2005, p.81 – 90.
124. Tănase A., Ceban E., Oprea A., Cepoida P., Maximenco E., Urolitiază la adult. Protocolul Clinic Național nr 88, Chișinău, Moldova, MS RM, T-PAR SRL, 2009, 48 p.
125. Tănase A., Cepoida P. Insuficiența renală. Chișinău, 2009. 380p.
126. 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.
127. Tefekli A., Esen T., Olbert P., Isolated upper pole access in percutaneous nephrolithotomy: a large-scale analysis from the CROES percutaneous nephrolithotomy global study. J. Urol. 2013, Feb; 189(2): 568-73.
128. Teichman J., Long R., and Hulbert J., Long-term renal fate and prognosis after staghorn calculus management. J. Urol., 1995, 153:1403.
129. Tung K., Tan E., Foo K., Chemolysis of uric acid stones. Ann. Acad. Med. Singapore, 1984, Oct;13(4):620-4.
130. Turk C., Knoll T., Petrik A. et al., Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology, 2011, 104 pp.
131. Vasilescu L., Ciochină A., Corciovă C., Efectul factorilor ambientali și individuali asupra litiazei renale. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., România, Iasi. 2011 Jan-Mar;115(1):176-80.
132. Veeratterapillay R., Shaw M., Williams R., Haslam P. et al., Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy for the treatment of paediatric urolithiasis. Ann. R. Coll. Surg. Engl., 2012, Nov; 94(8): 588-92.
133. Wang Y., Hou Y., Jiang F., Wang Y., Wang C., Percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones in patients with solitary kidney in prone position or in completely supine position: a single-center experience. Int Braz. J. Urol., 2012 Nov-Dec; 38(6): 788-94.
134. Weirich W., Frohneberg D., Ackermann D. et al., Praktische Erfahrungen mit antegrade lokalen Chemolyse von Struvit / Apatit, Harnsäure und Cystin Steine in der Niere. Urologe A., 1984 Mar; 23(2):95-8.
135. Wheat J., Roberts W., Wolf J. Jr., Multi-session retrograde endoscopic lithotripsy of large renal calculi in obese patients. Can J. Urol., 2009, Dec; 16(6): 4915-20.
136. Wong C., Leveillee R., Single upper-pole percutaneous access for treatment of >5-cm complex branched staghorn calculi: is shockwave lithotripsy necessary? J. Endourol., 2002, 16:477.

137. Willis L., Evan A., Connors B., Fineberg N., Lingeman J., Effects of SWL on glomerular filtration rate and renal plasma flow in uninephrectomized minipigs. *J. Endourol.*, 1997, 11:27.
138. Williams J., Rodman J., Peterson C., A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311:760.
139. Xi X., Zhong P., Improvement of stone fragmentation during shock-wave lithotripsy using a combined EH/PEAA shock-wave generator-in vitro experiments. *Ultrasound. Med. Biol.*, 2000, 26:457.
140. Xu G., Li X., He Y., He Z., Staged single-tract minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and flexible ureteroscopy in the treatment of staghorn stone in patients with solitary kidney. *Urol. Res.*, 2012, Dec; 40(6): 745-9.
141. Yoshimura K., Ohara H., Ichioka K., Terada N., Matsui Y., Terao A. et al., Body image alteration after flank incision: relationship between the results of objective evaluation using computerized tomography and patient perception. *J. Urol.*, 2003, 169:182.
142. Zechner O., Rummelhardt S., Technics for parenchyma-conserving nephrolithotomy. *Urologe A.*, 1984, Jan;23(1): 13-9.
143. Гуцу К., Особенности патогенеза нефролитиаза у женщин. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Киев, 1984. 15 с.
144. Тиктинский О., Александров В., Мочекаменная болезнь, Санкт-Петербург, «Питер», 2000, 384 с.
145. Подоиницын А., Трапезникова М., Уренков С., Дутов В., Иванов А., Никулина Е., Ретроградная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. *Урология* 2013 Янв-Февр;(1):82-5.
146. Хасигов В., Белоусов И., Коган М., Сравнительный анализ эффективности и безопасности чрескожной нефролитотомии при коралловидных камнях. *Урология* 2013 Янв-Февр;(1):86-8.
147. 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.
148. Яненко Э., Коралловидный нефролитиаз: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 1980. - 22 с.
149. Яненко Э. К., Борисик В. И., Сафаров Р. И., Кульга Л. Г. Профилактика и лечение осложнений ДЛТ при коралловидном нефролитиазе. 11-й Всерос. симпозиум по литотрипсии. Материалы. — Пермь, 1994. -С.255-257.

ANEXE

Anexa 1. Fișa de examinare (chestionar)

Fișa de examinare Nr. _____

Date generale: Materiale ilustrative DA NU Nr. Fișei de observație : _____

1. Lotul de studiu: I. Conservativ

II. Endoscopic:

III. Litotriția extracorporală (ESWL)

IV. Chirurgical: a. Pielolitotomie

b. Nefrolitotomie

c. Nefrectomie

d. Calicolitotomie

2. Sexul : 1. Barbați / 2. Femei

3. Vîrsta _____ (ani) 3.a. Vîrsta (grupe) _____ 1. 21 – 39/ 2. 40 – 59/ 3. 60 și > ani

4. Zilele pat ____ (zile)

5. Diagnostic concomitent 1. Ureterohidronefroza gr. I

2. Ureterohidronefroza gr.II

3. Ureterohidronefroza gr.III

6. Complicațiile la internare 1. Pielonefrita acută, cronică

2. Colica renală

3. Hematurie

4. Infecție urinară

5. Rinichi mut urografic

6. Rinichi unic

7. Funcția renală: a. Păstrată/ b. Scăzută/ c. Lipsă de funcție

7. Febra la internare : 1. Da 2. Nu

Caracteristica calculului

8. Localizarea I : 1. Caliceal 2. Bazinetal 3. Coraliform a) Total b) Parțial

9. Localizarea II : 1. Dreapta/ 2. Stînga/ 3. Bilateral

10. Calculi renoureterali: 1. Da / 2. Nu

11. Evoluția: 1. Primar 2. Secundar

12. Recidiv: 1. Da 2. Nu

13. Numarul de calculi : 1. Unu 2. Doi sau mai multi

14. Dimensiunea calculului _____ (cm)

15. Dimensiunea calculului (grupe) 1. 0,3 – 0,6 cm

2. 0,7 – 0,9 cm

3. 1,0 – 1,5 cm

4. 1,6 – 2,5 cm

5. 2,5 – 4,5 cm

6. 4,5 – 6,5 cm

7. 6,6 – 8,5 cm

8. $8,5 \geq$

16. Durata persistenței calculului ____ (luni)

17. Opacitatea calculului: 1. Rg +

2. Rg -

18. Componenta chimică a calculului : 1. Urați / 2. Oxalați/ 3. Fosfați / 4. Mixti

Metode de laborator

Analiza generala de sînge, biochimia, ionograma, Reberg-Tareev

:

	<i>Preoperator</i>	<i>externare</i>	<i>Postoperator: 3 luni</i>	<i>Postoperator: 6 luni</i>	<i>Postoperator 12 luni</i>
Eritrocite mln					
Hg					
Leucocite mii					
Leucocite nesegm. %					
Ureea					
Creatinina					
K					
Na					
Filtrația glomerulară					
Reabsorbția tubulară					

Analiza generala de urina

19. Reacția : 1. Acida/ 2. Bazica/ 3. Neutra

20. Proteinuria : 1. Da (> 0,033 g/l) / 2. Nu

21. Leucocituria: 1. Da (> 10) / 2. Nu

22. Eritrocituria: 1. Da (>4)/ 2. Nu

23. Saruri in urina: 1. Da/ 2. Nu

24. Urocultura: 1. Pozitivă Germenii depistați, titrul _____

2. Negativă 3. Nu s-a efectuat

Probe funcționale (daca "Nu", Ureea și Creatinina sîngelui)

25. Filtratia glomerulara _____ ml/min

26. Reabsorbția apei _____ %

27. Creatinina sanguina _____ mmol/l

28. Creatinina urinei _____ g/24 h

29. Ureea sanguină _____ mmol/l

Metode imagistice de diagnostic și descrierea lor:

30. R-grafia de ansamblu : 1. Da _____

2. Nu

31. Urografia i/v: 1. Da _____

2. Nu

32. Ureteropielografia retrogradă: 1. Da/ 2. Nu

33. R – scopia: 1. Da/ 2. Nu

34. Scintigrafia dinamică: 1. Da _____ 2. Nu

35. Renografia radioizotopică (RRI): 1. Da _____ 2. Nu

36. TC cu contrast: 1. Da _____

2. Nu

37. TC angiografică: 1. Da _____
2. Nu

38. Examen histologic: 1. Da Nr _____ descrierea _____
2. Nu

39. Ultrasonografia (USG): 1. Rinichi
2. Rinichi + Doppler vaselor
3. Grosimea parenchimului
4. Dimensiunile rinichiului

	preoperator	3 luni	12 luni
Volumul renal			
Grosimea parenchimei			
Volumul parenchimei			
Lungimea rinichiului			
Lăţimea rinichiului			
Volumul sistemului colector			

40. Cistoscopia: 1. Da/ 2. Nu

Metoda de tratament

I. Conservativ (Denumirea preparatului, doza, durata de tratament)

41. Antibacterial: 1. Da _____ 2. Nu
42. Uroseptice: 1. Da _____ 2. Nu
43. Urolitice: 1. Da _____ 2. Nu
44. Analgetice: 1. Da _____ 2. Nu
45. Spasmolitice: 1. Da _____ 2. Nu
46. Fizioproceduri: 1. Da _____ 2. Nu
47. Blocadă cu Novocaină: 1. Da _____ 2. Nu

II. Tratament endoscopic

48. Cateterism ureteral: 1. Da/ 2. Nu
49. Instalare de sondă „JJ” I: 1. Da/ 2. Nu
50. Instalare de sondă „JJ” II: 1. Până la URS / 2. După URS
51. Externare cu sondă „JJ”: 1. Da/ 2. Nu
52. URSR: 1. Da/ 2. Nu
53. URSA: 1. Da/ 2. Nu
54. Nefrostomia I: 1. Da/ 2. Nu
55. Nefrostomia II: 1. Până la URS/ 2. După URS/ 3. Nu s-a efectuat sau altă metodă
56. NLP: 1. Da/ 2. Nu
57. Calcul extras în pensă unică (integru): 1. Da/ 2. Nu
58. Metoda de fragmentare: 1. Ultrasonică (Sonotrod)
2. Pneumatică (Lithoclast)
3. Laser Holmium
4. Alt tip de fragmentare
59. Litoextracţia: 1. Da/ 2. Nu
60. Meatotomia: 1. Da/ 2. Nu

III. Litotriţia extracorporeală

61. Litotriţia extracorporeală (ESWL): 1. Da/ 2. Nu
62. Numărul de litotripii (şedinţe): _____

63. Litotriptor: 1. Siemens Lithostor multilar 2. Modulith SLK Storz Medical. Alte metode, denumirea

64. Numărul de impulsuri: _____ 65. Regimul impulsurilor (UC) _____

IV. Tratament chirurgical deschis:

66. I. Pielolitotomia: 1. Bazinet intrarenal a. Suturarea bazinetului
2. Bazinet extrarenal b. Fără suturarea bazinetului

- II. Nefrolitotomia: 1. Pe pensă vasculară, durata clampării ____min
a. Cu hipotermia rinichiului
2. Fără pensă vasculară b. Fără hipotermia rinichiului
c. Suturi „etajate”
d. Suturi anatomice
e. „+” Nefrostomie
f. „+” Ureteropielonefrostmie

III. Nefrolitotomia parțială

IV. Pielonefroliotomia

V. Calicolitotomia

VI. Nefrectomia

V. Tratament laparoscopic:

67. Pielolitotomia laparoscopică: 1. Abord transperitoneal/ 2. Abord extraperitoneal

68. Ureterolitotomia laparoscopică: 1. Abord transperitoneal/ 2. Abord extraperitoneal

Rezultatele tratamentului:

69. Complicațiile la tratament: 1. Hemoragie intraoperatorie/ 2. Hemoragie p/o: a. Precocă/ b. Tardivă
3. Cicatrizarea plăgii: a. Primar/ b. Secundar
4. Apariția urinei (zile p/o) _____
5. IRA
6. Fragmente restante: a. Da/ b. Nu
7. Fistula urinară lombară: a. Da/ b. Nu
8. Cistoscopia cu intubarea ureterului: a. Da / b. Nu
9. Febră după tratament: 1. Da/ 2. Nu

70. Rezultat: 1. Rezolvat complet/ 2. Rezolvat parțial

Evaluarea funcției renale în dependență de metoda aplicată:

Metoda de investigație	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
RIR				
UIV				
Scintigrafia dinamică				
Prezența infecției urinare				

A. Restabilită complet

B. Diminuată

C. Lipsa funcției

D. Ratatinarea rinichiului

Anexa 2. Acte de implementare în practică



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29.
Tel.: +373 22 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 22 72-90-33, e-mail: scr@mednet.md
http://www.scr.md

01.08.13 nr. 01/03-784



“Aprob”
Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Aplicarea BioR-ului în tratamentul complex al litiazei complicate după pielolitomiile recidivante”
2. **De cine a fost propusă:** Emil Ceban, Vasile Botnaru, Andrei Gălescu, Pavel Banov; Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie
4. **Anul implementării:** 2011
5. **Numărul investigațiilor:** 40 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii metodei :** Metoda este utilizată în tratamentul complex postoperator al pacienților cu litiază bazinetală recidivantă, complicată cu pielonefrită cronică secundară
7. **Eficacitatea implementării:** Avantajele acestei metode constau în faptul că administrarea preparatului BioR în perioada postoperatorie la pacienți cu litiaza bazinetală recidivantă complicată cu pielonefrită cronică secundară permite îmbunătățirea parametrilor funcției rinichiului operat, măresc imunitatea celulară și cea generală, îmbunătățind rezultatele tratamentului antibacterian, micșorând rata acutizărilor infecțiilor urinare și micșorarea recidivelor patologiei
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală la pacienți cu litiază bazinetală recidivantă pentru îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

 C. Lupașco



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29.
Tel.: +373 22 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 22 72-90-33, e-mail: scr@mednet.md
<http://www.scr.md>

01.08.13 nr. 03/03-487



“Aprob”
Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Metodă de hemostază intraoperatorie în tratamentul chirurgical al litiazei renale coraliforme prin nefrolitotomie bivalvă”
2. **De cine a fost propusă:** Andrei Gălescu, Emil Ceban, Constantin Lupașco;
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie
4. **Anul implementării:** 2009 - 2011
5. **Numărul investigațiilor:** 78 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată în tratamentul chirurgical deschis prin nefrolitotomie bivalvă pacienților cu nefrolitiază coraliformă
7. **Eficacitatea implementării:** Avantajele acestei metode constau în micșorarea complicațiilor, prevenirea acestora și anume a hemoragiilor intraoperatorii și postoperatorii precoc
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală la pacienți cu litiază renală coraliformă tratați chirurgical prin nefrolitotomie bivalvă

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: +373 22 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 22 72-90-33, e-mail: scr@mednet.md
http://www.scr.md

01.08.13 nr. 03/03-784



“Aprob”

Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Aplicarea suturilor etajate în tratamentul chirurgical al litiazei renale complicate”
2. **De cine a fost propusă:** Constantin Lupașco, Emil Ceban, Andrei Gălescu;
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie
4. **Anul implementării:** 2010 - 2011
5. **Numărul investigațiilor:** 42 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată în tratamentul chirurgical deschis prin nefrolitotomie pacienților cu nefrolitiază complicată
7. **Eficacitatea implementării:** Avantajele acestei metode constau în micșorare complicațiilor intraoperatorii și postoperatorii precoce cu păstrarea integrității țesutului renal și restabilirea precoce a funcției renale
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală la pacienți cu litiază renală coraliformă complicată, multiplă tratați chirurgical prin nefrolitotomie

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29.
Tel.: +373 22 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 22 72-90-33, e-mail: scr@mednet.md
<http://www.scr.md>

01.08.13 nr. 03/03-484



“Aprob”
Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Rolul hipotermiei locale intraoperatorii în nefrolitotomia bivalvă la pacienți cu calculi coraliformi”
2. **De cine a fost propusă:** Emil Ceban, Andrei Gălescu, Constantin Lupașco; Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie
4. **Anul implementării:** 2009 - 2010
5. **Numărul investigațiilor:** 12 pacienți
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată în tratamentul chirurgical deschis prin nefrolitotomie bivalvă pacienților cu nefrolitiază coraliformă
7. **Eficacitatea implementării:** Avantajele acestei metode constau în micșorarea hemoragiilor, intraoperatorii
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală la pacienți cu litiază renală coraliformă tratați chirurgical prin nefrolitotomie bivalvă ca metodă de hemostază intraoperatorie

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29.
Tel.: +373 22 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 22 72-90-33, e-mail: scr@mednet.md
http://www.scr.md

01.08.13 nr. 01/05-784



“Aprob”

Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Metodă de profilaxie a progresării Bolii Cronice Renale la pacienți cu urolitiază coraliformă bilaterală complicată, recidivantă tratați chirurgical”
2. **De cine a fost propusă:** Emil Ceban, Pavel Banov, Andrei Gălescu, Adrian Tănase; Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie, secția Dializă și Transplant Renal
4. **Anul implementării:** 2012
5. **Numărul investigațiilor:** 30 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată în tratamentul pacienților cu nefrolitiază coraliformă sau litiază complexă, recidivantă complicată cu insuficiență cronică renală
7. **Eficacitatea implementării** Avantajele acestei metode constau în faptul că administrarea preparatului BioR la pacienți cu litiaza renală recidivantă complicată cu insuficiență renală cronică permite îmbunătățirea parametrilor funcției rinichiului operat și anume: clearance-ul Ureei și Creatininei, filtrației glomerulare și reabrobției tubulare, scade perioada de reconvalescență, micșorează procesul de schlerozare a rinichului operat
De asemenea administrarea preparatului BioR permite scăderea ratei recidivelor și severității pielonefritei cronice calculoase
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală la pacienți cu litiază renală coraliformă recidivantă sau litiază complexă, infectată complicată cu insuficiență cronică renală cu schlerozare și scădere de funcție

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29.
Tel.: +373 22 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 22 72-90-33, e-mail: scr@mednet.md
<http://www.scr.md>

01.08.13 nr. 01/03-787



"Aprob"

Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „ Administrarea preparatului BioR ca remediu polifuncțional și imunomodulator în tratamentul pacienților cu litiază renală coraliformă complicată cu pielonefrită cronică calculoasă după nefrolitotomie
2. **De cine a fost propusă:** Emil Ceban, Andrei Gălescu, Pavel Banov, Adrian Tănase; Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgică, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie
4. **Anul implementării:** 2008 - 2012
5. **Numărul investigațiilor:** 78 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată în tratamentul pacienților cu nefrolitiază coraliformă sau litiază complexă, recidivantă, complicată tratați după indicații prin nefrolitotomie deschisă
7. **Eficacitatea implementării:** Avantajele acestei metode constau în faptul că administrarea preparatului BioR în perioada postoperatorie la pacienți cu litiaza renală coraliformă complicată permite îmbunătățirea parametrilor funcției rinichiului operat și anume: clearance-ul Ureei și Creatininei, filtrației glomerulare și reabrobției tubulare, scade perioada de reconvalescență, diminuează procesele sclerotice în parenchimul rinichiului operat. De asemenea administrarea preparatului BioR permite scăderea ratei recidivelor infecției tractului urinar
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală la pacienți cu litiază renală coraliformă, complicată și recidivantă pentru îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco

Anexa 3. Certificat de inovație




Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4938

Pentru inovația cu titlul
**Metoda de tratament în perioada postoperatorie
a pacienților cu litază renală complicată**

28.01.2011

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Ceban Emil, Rudic Valeriu,
Banov Pavel, Galescu Andrei**

24.02.2011

Data eliberării

L.Ș.


(Semnătura autorizată)



Anexa 4. Brevet de invenție

The certificate is a rectangular document with a decorative border. At the top center is the coat of arms of Moldova. Below it, the text reads: "REPUBLICA MOLDOVA", "AGPI AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ", and "BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ" in large, bold, red letters. The number "Nr. 520" is printed below the title. A paragraph states: "ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ". The title of the invention is "Metodă de tratament postoperator al pacienților cu litiază renală". The inventors are listed as "Titulari: CEBAN Emil, MD; RUDIC Valeriu, MD; BANOV Pavel, MD; GALESCU Andrei, MD". The deposit date is "Data depozit: 2011.12.06". A diagonal ribbon with the Moldovan flag colors (blue, yellow, and red) runs across the bottom left, featuring a circular seal with the coat of arms. The text "DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ" and "CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI" is printed above the ribbon. The signature of the General Director is on the right, and the word "CHIȘINĂU" is at the bottom center.

REPUBLICA MOLDOVA

AGPI AGENȚIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 520

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de tratament postoperator al pacienților cu litiază renală

Titulari: CEBAN Emil, MD; RUDIC Valeriu, MD;
BANOV Pavel, MD; GALESCU Andrei, MD

Data depozit: 2011.12.06

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

CHIȘINĂU

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, Andrei Galescu, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat, se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Andrei Galescu

CURRICULUM VITAE

Numele: Galescu

Prenumele: Andrei

Data nașterii: 15.03.1980

Locul nașterii: s. Bravicea, r-nul Călărași, Republica Moldova

Cetățenia: Republica Moldova, România



Studii:

- **medii:** 1986-1997 Școala medie din satul Bravicea, r-nul Călărași, RM;
- **Superioare:** 1997-2003 Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, facultatea medicină generală; **Diploma AS Nr 0015669 din 28.06.2003**
- **Postuniversitare:**
 - 2004-2008 IP USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală Rezidențiat - specialitatea „Urologie” **Diploma AL Nr 003219 din 01.10.2008**
 - 2008-2012 IP USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală Doctorantura - specialitatea „Urologie”
 - Categoria superioară la specialitatea Urologie, 2014.
- **Stagieri:**
 - 2006 – „Renal cell carcinoma and erectile dysfunction” ESU Organized Course, Chișinău, Moldova
 - 2009 – “Diagnosticul precoce și diferențiat în uro-oncologie”, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală
 - 2010 – “Hemoragia în bolile de profil chirurgical. Aspecte de diagnostic și tratament. Metodologie didactică”, Lectură. IP USMF „Nicolae Testemițanu”.
 - 2009 – “Aspecte de diagnostic și tratament al tumorilor cu diversă localizare. Metodologie didactică” Lectură, IP USMF „Nicolae Testemițanu”.
 - 2011 – „Stones, laparoscopy, non-muscle invasive bladder cancer and advanced prostate cancer”, ESU Organized Course, Chișinău, Moldova
 - 2011–Storz Medical AG an advanced ESWL aplicacion trening with lithotripter MODULITH SLK-indications of urological stones of patients by using x-ray localization and ultrasound localisation., Chișinău, Moldova
 - 2012 – “Shipping of Category A, Infectious Substance Affecting Humans Category B, Biological Substance”, Mayo Medical Laboratories, Rochester, Minnesota, USA
 - 2012 – “Transporting of dangerous goods”, Course Nr. 20-240758, Mayo Medical Laboratories, Rochester, Minnesota, USA
 - 2012 – “Training for the handling/offering for transportation of dangerous goods”, Program Nr. 058/069/08, Mayo Medical Laboratories, Rochester, Minnesota, USA
 - 2013 – “Observership Program at the Medical University of Graz from 04.02.2013 to 01.03.2013 observing the activities of the Departament of Urology”, Graz, Austria
 - 2013 – “Actualități moderne în ultrasonografie”, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Republican de Diagnosticare Medicală, Chișinău, Moldova

- 2014 – “Radiologie” Specializare pentru competență în activitate, IP USMF „Nicolae Testemițanu”.
- 2014 – “Strengthening the Transplant Agency of the Republic of Moldova and support in legal approximation in the area of quality and safety of substances of human origin”, Organ Transplantation Face to Face Training, Chișinău, Moldova.

Activitatea profesională:

- 2011 – prezent: Medic urolog, secția Endourologie IMSP, Spitalul Clinic Republican, Chișinău
- 2014 – prezent: Secretar al Comisiei de Atestare și Evaluare a medicilor urologi, andrologi și nefrologi din Republica Moldova.

Participări la științifice (naționale și internaționale):

- 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 (Bucharest, Romania, 2013);
- 31st World Congress of Endourology (New Orleans, USA, 2014).

Lucrări științifice publicate:

34 de lucrări științifice în domeniul urologiei. În baza tezei au fost publicate 19 lucrări științifice, 3 fără coautori, 1 inovație și 1 brevet de invenție.

Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice etc.

- Diplomă Gradul I, pentru prezentarea unei lucrări științifice deosebite în cadrul Conferinței Științifice Anuale a Colaboratorilor și Studenților, consacrată Anului “Nicolae Testemițanu”, cu prilejul aniversării a 80 ani de la Naștere (Chișinău, 2007)

Apartinență la societăți medicale:

- Membru Societății Urologilor din R.Moldova din 2004

Cunoaștere limbi străine: română–maternă, rusă–fluent, engleză– fluent.

Date de contact: Republica Moldova, 2025 or. Chișinău, str. C. Vîrnav 28 ap M1, tel. mobil 069578230; e-mail: andrei.galescu@gmail.com