

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.613.-003.7-084(043)

BANOV PAVEL

**MANAGEMENTUL CONTEMPORAN ÎN METAFILAXIA
UROLITIAZEI RECIDIVANTE**

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2017

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

Conducător științific:

Ceban Emil, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

Bernic Jana – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF „N. Testemițanu”

Axenti Alin – doctor în științe medicale, șef secție Urologie, IMU

Componenta Consiliului științific specializat:

Tănase Adrian, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

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

Curajos Boris, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Pricop Cătălin, doctor în științe medicale, profesor universitar (Romania)

Mustea Anatol, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Scutelnic Ghenadie, doctor în științe medicale

Spînu Cornel, doctor în științe medicale

Susținerea tezei va avea loc la **12 iulie 2017, ora 14⁰⁰** în ședința Consiliului științific specializat D 50.321.22-01 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004).

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

Autoreferatul a fost expediat la 12 iunie 2017.

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Dumbrăveanu Ion

Conducător științific:

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Ceban Emil

Autor:

Banov Pavel

© Banov Pavel, 2017

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Pe parcursul ultimilor decenii incidența urolitiază se atestă în creștere progresivă a (Scales 2012; Dean Assimios, 2012; Brian R. Matlaga 2012, E. Ceban 2013) și peste tot în lume în structura maladiilor urologice aceasta se postează pe poziții de întâietate, fiind calificată drept o importantă problemă medico-demografică [1,8,9].

Conform literaturii de specialitate, 1-5% din populația de pe glob suferă de urolitiază, dar incidența patologiei variază funcție de zona geografică [1,5,15]. Astfel riscul de apariție a urolitiază la adulți este mai înalt în emisfera vestică (5–9% în Europa, 12% - în Canada și 13–15% - în SUA) decât în cea estică (1–5%), deși incidența maximă a maladiei s-a înregistrat în unele țări asiatice cum ar fi Arabia Saudită (20,1%) [1,5,15]. În populația Republicii Moldova prevalența litiază renale este de circa 10% (Protocolul Clinic Național, 2009) [6], iar incidența se prezintă dependentă de distribuția rasială, precum și de statutul socio-economic al populației cercetate [2,12,15].

Este cunoscut faptul că urolitiază afectează mai frecvent persoanele de vârstă medie (25-50 ani), apte de muncă, deși în ultimii ani se menționează o extindere a acestui interval de vârstă. Sexul masculin este afectat mai frecvent, cu o rată de 52 – 60 %. Raportul bărbați-femei este de 3:1 sau 2:1 [1,3,7,8,12], unii autori constatând discrepante și mai ponderale, care sunt datorate abuzului alimentar, regimului extenuant de muncă, la care se adaugă afecțiunile uretro-prostatice, precum și alți factori ce determină prevalența crescută a litiază la bărbați. Conform estimărilor recente, se constată nivelarea acestui raport. De consemnat, că fenomenul urmărit nu rezidă din scăderea incidenței maladiei la bărbați, ci din afectarea mai frecventă a sexului feminin [2,13,15]. De consemnat că și în Republica Moldova raportul se preschimbă în favoarea femeilor, ceea ce se explică prin prezența la acestea a litiazălor infecțioase și prin ponderea litiază metabolice [1-3].

În țările economic dezvoltate incidența urolitiază crește anual cu cca 2-2,5% (Germania, SUA ș.a.), în Federația Rusă acest indice variază de la 1 la 3%, în Japonia în ultimii 10 ani s-a înregistrat o creștere a prevalenței urolitiază de la 4,0 până la 5,4%, ceea ce corespunde cu o creștere de 35% [7,8,10]. Conform datelor lui Brikowski T. H. et al (2008), în SUA se prognozează creșterea incidenței urolitiază cu 7-10% anual. Și în Republica Moldova se atestă în creștere atât incidența, cât și prevalența urolitiază, care din anul 2005 până în prezent s-a postat pe prima poziție în structura maladiilor tratate în clinicile urologice, lăsând în urmă maladiile inflamatorii și adenomul de prostată [1,2].

În decadele 8 și 9 ale secolului trecut metodele de bază pentru tratamentul urolitiază erau reprezentate de îngrijirile conservative și intervențiile chirurgicale [1,5,15]. Un progres semnificativ s-a atins mai recent prin implementarea în practica clinică a litotriției extracorporeale cu unde de șoc (ESWL) și în special a tehnicilor endourologice moderne. Aceste tehnici au ajuns să fie cele preferate în procesul curativ, iar în majoritatea țărilor dezvoltate ponderea operațiilor deschise a fost redusă la minimum, constituind cca 1,5 - 2%, în Federația Rusă acest indice este de 2-3% [8,10,15].

Specialiștii în domeniu au acumulat o experiență semnificativă în tratamentul urolitiază, dar succesul tratamentului este determinat în mare parte de tactica și de metoda curativă aleasă. Metodele aplicate și combinarea lor reușită în tratamentul multimodal al patologiei rezultă cu eliminarea totală a concremențelor (stone-free) [4]. O revistă detaliată a literaturii de domeniu estimează, însă, că cercetările științifico-practice efectuate în domeniul urologiei și, în mod special cele consacrate bolii litiazice renale, se focalizează asupra procesului de diagnostic și

tratament, fiind acordată mai puțină importanță cauzelor de formare a concrementelor, dereglărilor metabolice și în special profilaxiei și metafilaxiei recidivelor maladiei [7,15]. Analizând publicațiile recente consacrate profilaxiei și metafilaxiei urolitiază în baza de date electronică PubMed, am consemnat faptul că în ultimii 7 ani sunt tot mai numeroase lucrările ce abordează aceste subiecte.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare

Particularitatea esențială și una dintre problemele majore în tratamentul urolitiază este indicele înalt al recidivelor maladiei. Astfel după tratamentul aplicat și eliminarea completă a concrementelor, probabilitatea recidivelor după 5 ani atinge cota de 50% [4,6,15]. Conform unor studii [12], pe parcursul a 3-7 ani postcurativi 64 – 78,5% dintre pacienții care nu au urmat măsuri de metafilaxie și supraveghere în dinamică au produs recidive de litiază renală.

Meneses J.A. et al. (2012) au apreciat faptul, că la pacienții cu urolitiază recidivantă care nu au efectuat măsuri metafilactice atât rata recidivelor, cât și dezvoltarea Bolii Cronice Renale au fost mai importante decât în cazul pacienților supuși metafilaxiei [10]. Recurențele bolii litiazice duc la pierderea parțială sau totală a capacității funcționale renale, care poate progresa până la insuficiență renală cronică și la invalidizare, care înseamnă scăderea capacității de muncă și indicatori inferiori de calitate a vieții [4]. Diversitatea cauzelor de litogeneză și a formelor clinice de urolitiază, compoziția chimică, localizarea, infecția urinară asociată complică efectuarea profilaxiei și metafilaxiei în această patologie, care, în măsura posibilităților, se cere a fi abordată individual.

Există mai multe cercetări consacrate profilaxiei și metafilaxiei urolitiază, care demonstrează eficacitatea lor înaltă în combaterea acestei maladii, asigurând o rată de succes de până la 40-50% [13-20]. În Ghidurile Asociației Europene de Urologie (2004 - 2016), conform recomandărilor lui Hans-Göran Tiselius și Christian Türk, măsurile speciale, cum ar fi evaluarea metabolică și prevenirea recurenței urolitiază, se indică numai pacienților cu risc major de recidivă prin tratament medicamentos aprobat individual [15]. Siener R. (2011) pledează și el pentru necesitatea evaluării metabolice și a tratamentului medicamentos metafilactic la pacienții cu risc crescut de recurență a bolii [12,15]. Există și alte opinii, cum ar fi cea expusă de Strohmaier W.L. (2012), care susține că evaluarea metabolică este un ”predictor insugestiv” al riscului de recidivă [14], menționând că valorile indicilor metabolici ai sângelui și urinei nu se diferă semnificativ la pacienții cu și fără recidivă. Astfel, până la momentul actual nu există o poziție unitară în privința tipului și volumului optim de manipulații medicale care ar fi de efectuat după extragerea concrementelor [1, 2, 15].

Lotan Y. și colab. (2012) apreciază indicele înalt de cost-eficacitate a metafilaxiei aplicate pacienților ce își schimbă modul de viață, consumă zilnic mai multe lichide și adoptă un regim alimentar echilibrat, afirmație la care aderă și alți autori de prestigiu în domeniu [11]. Tema cel mai frecvent abordată în cadrul dezbaterilor consacrate măsurilor de profilaxie a recidivelor urolitiază este eficiența economică a evaluării dereglărilor metabolice și a metafilaxiei medicamentoase ulterioare. Datele literaturii de specialitate cu referire la acest subiect sunt adesea total contradictorii [12-15]. S-a constatat că tratamentul medicamentos este mult mai costisitor decât cel comportamental, dar poate reduce semnificativ formarea calculilor renali. Marea Britanie este o excepție în profilaxia urolitiază, unde terapia dietetică este abordată ca fiind cea mai rentabilă. Costul tratamentului chirurgical este relativ scăzut comparativ cu cel medicamentos [11].

Nu există date certe nici cu referire la estimarea riscului apariției repetate a litiazei urinare, pronostic care ar trebui să se bazeze pe o abordare individuală ce ține cont de vârstă, modalitatea de apariție a maladiei, tehnica folosită la extragerea calculilor, indicatorii analizelor de laborator.

Se impune deci elaborarea unei viziuni unitare în organizarea profilaxiei recidivelor de boală litiazică renală, iar multe dintre fațetele acestei probleme complexe și de mare actualitate rămân a fi elucidate insuficient în literatura de specialitate, și asta în condițiile ponderii în creștere a maladiei în lume și în Republica Moldova [1-3,6,10,15].

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

Scopul cercetării

Îmbunătățirea rezultatelor tratamentului antirecidivant la pacienții cu urolitiază recurentă prin elaborarea și implementarea unui algoritm de conduită diagnostică și tratament medico-comportamental metafilactic științific argumentat.

Obiectivele cercetării

Pentru realizarea scopului cercetării au fost trasate următoarele obiective:

1. Studiarea aspectelor clinico-paraclinice ale recurențelor de litiază urinară survenite la pacienții asistați prin pielolitomie, ESWL și URS;
2. Identificarea factorilor litogeni și evaluarea riscului de recidivă a maladiei prin cercetări minuțioase vizând modul de viață, alimentația, angajarea anatomică a calculului renoureteral, statusul inflamator, valorile stresului oxidativ și parametrii sistemului antioxidant funcție de vârstă și apartenența de sex a pacienților cu urolitiază recidivantă.
3. Efectuarea unei cercetări complexe în baza componenței chimice a calculilor și a dereglărilor metabolice prezente la pacienții cu urolitiază recidivantă în scopul determinării cauzelor de apariție a recurențelor bolii și a posibilităților de pronostic al acestora;
4. Analiza recidivelor patologiei în funcție de metoda de tratament aplicată litiazei primare precum și în raport de aplicarea sau neglijarea curelor de tratament antirecidivant;
5. Elaborarea criteriilor de selectare a pacienților cu urolitiază recurentă pentru diferite modalități de tratament antirecidivant și modelarea unui algoritm de indicații metafilactice individuale în dependență de tipul litiazei, dereglările metabolice de context, componența chimică a calculului, metoda de tratament aplicată și punctarea unor recomandări practice științific argumentate de profilaxie și metafilaxie a urolitiazei recidivante.

Metodologia cercetării științifice

Studiul a inclus 160 de subiecți cu diagnosticul de urolitiază recidivantă selectați dintre pacienții ce s-au tratat în secția urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican în perioada 2010-2014, 110 dintre care au fost supuși tratamentului metafilactic monitorizat pe parcursul a 36 de luni prin controale reluate la fiecare 6 luni și la necesitate. 50 de pacienți care nu s-au pretat tratamentului metafilactic au servit drept lot de control. Pacienții încadrați în curele de tratament metafilactic au fost repartizați în două loturi: primul lot (n=58) – asistat în program de metafilaxie specializată și lotul doi (n=52) – tratat în regim de metafilaxie generală.

În baza studiului transversal, prin colectarea minuțioasă a anamnezei, a datelor clinico-paraclinice, imagistice intra- și post-operatorii au fost determinați factorii favorizanți și cei de risc pentru recurențele bolii litiazice. Eficacitatea tratamentelor metafilactice gen specializat și general a fost apreciată pe itinerarul studiului clinic prospectiv.

Noutatea și originalitatea științifică

În premieră pentru Republica Moldova s-a efectuat un studiu clinic multilateral axat pe profilaxia și metafilaxia urolitiazăi recidivante. În baza cercetărilor proprii au fost identificați factorii ce favorizează apariția recurențelor de urolitiază: modul de viață, sexul și vârsta pacienților, componența chimică a calculilor, localizarea calculului reno-ureteral, dereglările urodinamice și inflamatorii. S-a demonstrat cum că boală litiazică revine mai frecvent la pacienții cu indici elevați ai stresului oxidativ, cu declinul sistemului antioxidant și cei cu imunodeficiențe. În manieră inedită, folosind spectrometria în infraroșu cu transformata Fourier, au fost determinate particularitățile componenței chimice a calculilor urinari la pacienții cu urolitiază recidivantă din Republica Moldova. Prin metoda Kaplan-Meier s-a prognozat timpul de apariție a recidivei litiazăi urinare la pacienții incluși în studiu. În baza investigațiilor clinico-paraclinice și de laborator complexe au fost identificate dereglările metabolice particulare pacienților cu litiază urinară recidivantă și s-a argumentat eficacitatea tratamentului metafilactic în această patologie.

În premieră națională a fost modelat „patternul generalizat” care a demonstrat valoarea metafilaxiei în anticiparea recidivelor, inclusiv prin stabilizarea nivelului de creatinină și reglarea funcției rinichilor la pacienții cu litiaza recidivantă. Au fost argumentate o serie de criterii de conduită post tratament medico-chirurgical al pacienților cu urolitiază recidivantă și s-a elaborat un algoritm de recomandări și măsuri efective de metafilaxie generală și individuală a litiazăi urinare recurente.

Problema științifică soluționată de studiu constă în identificarea factorilor ce condiționează dezvoltarea recidivelor de litiază urinară și elaborarea în temeiul acestor evidențe a unui algoritm de conduită diagnostică și tratament medico-comportamental metafilactic, aplicat pacienților cu urolitiază recidivantă, inovație care a permis diminuarea recurențelor bolii.

Semnificația teoretică

A fost demonstrată valoarea evaluării clinico-paraclinice complexe a pacienților în vederea prognozării recidivei urolitiazăi și a selectării metodei metafilactice adecvate. În temeiul bilanțului metabolic și al modificărilor imunologice, prin studierea stresului oxidativ și a stării sistemului antioxidant, prin cercetarea componenței chimice a calculilor la pacienții cu litiază urinară recidivantă a fost argumentată eficacitatea tratamentului metafilactic al urolitiazăi recurente.

Valoarea aplicativă a lucrării

Pe suportul probelor care certifică compoziția chimică a calculului, dereglările metabolice și în funcție de metoda de tratament aplicată anterior a fost elaborată metodologia de conduită și algoritmul de tratament metafilactic diferențiat al pacienților cu calculi reno-ureterali recidivanți. Atât programul de metafilaxie generală, cât și cel de regim individual au diminuat efectiv atât rata de recidive, cât și riscul de recurențe ale bolii litiazice.

Criteriile elaborate și recomandate de autori pentru efectuarea tratamentului metafilactic antirecidivant diferențiat al pacienților cu urolitiază scad morbiditatea, stabilizează funcția renală și previn complicațiile ce duc la declinul capacității de muncă, pierderea organului sau la invalidizarea acestor pacienți.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Prin analiza datelor proprii s-au determinat factorii de risc în apariția recurenței urolitiază în spațiul țării noastre.
2. În baza rezultatelor de estimare a eficienței curative și a cauzelor de recidivă a urolitiază s-au elaborat scheme optime de investigații necesare pentru metafilaxia urolitiază.
3. Cercetările efectuate au demonstrat, că recurența litiază urinare la pacienții supuși tratamentului are o pondere similară, indiferent de metoda de tratament aplicat.
4. S-au elaborat metodologia de conduită și algoritmul de tratament diferențiat metafilactic al pacienților cu calculi reno-ureterali recidivanti, în dependență de compoziția chimică a calculului, dereglările metabolice și metoda de tratament aplicată anterior.

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele de fond ale studiului au fost valorificate în activitatea curativă a Clinicii de Urologie și Nefrologie Chirurgică a IMSP Spitalul Clinic Republican din Republica Moldova și se aplică în procesul didactic la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice

Cercetările științifice efectuate în cadrul tezei au fost prezentate la nivelul diferitor evenimente științifice naționale și internaționale: 32nd Congress of the Societe Internationale D'Urologie (Fukuoka, 2012); 2nd Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS) (Copenhagen, 2013); Simpozionul Societății Urologilor din Republica Moldova ”Actualități în profilaxia și metafilaxia urolitiază și metodele minim-invazive de tratament în practica urologică” (Chișinău, 2013); Conferința cu participare internațională a Societății Urologilor din Republica Moldova ”Diagnosticul, tratamentul și profilaxia urolitiază” (Chișinău, 2014); al VI-lea Congres de Urologie, Dializa și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2015); 4th Istanbul Urolithiasis Day (Istanbul, 2015); 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors ”MedEspera” (Chișinău, 2016); al XXXII-lea Congres al Asociației Române de Urologie (București, 2016); Conferințele Științifice anuale ale IP USMF ”Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2010; 2014; 2015; 2016); 10th International Warsaw Invention Show IWIS 2016, Warsaw, 2016; Simpozionul Societății Urologilor din Republica Moldova ”Tratamentul fitoterapeutic în urologie” (Chișinău, 2017).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 14 din 23.12.16) și la ședința Seminarului Științific de Profil de „Chirurgie; Chirurgie pediatrică; Urologie și andrologie; Transplantologie” (proces verbal nr. 10 din 12.04.17).

Publicații la tema tezei

Rezultatele științifice înregistrate pe itinerarul prezentei cercetări au fost raportate în 41 de publicații științifice (19 articole și 22 teze), inclusiv 8 de monoautorat, 11 fiind inserate în ediții naționale și 30 internaționale, 1 brevet de invenție.

Volumul și structura tezei

Lucrarea este expusă pe 163 de pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 4 capitole de studii originale, concluzii, recomandări practice. Indicele bibliografic citează 193 de surse. Materialul iconografic include 25 figuri și 38 tabele, 16 anexe.

Cuvinte cheie: *urolitiază, litogeneză, risc litogen, metafilaxie, putere predictivă, recidivă, management.*

CONȚINUTUL DE FOND AL TEZEI

1. VIZIUNI MODERNE CE ȚIN DE ETIOPATOGENIA, DIAGNOSTICUL ȘI METAFILAXIA LITIAZEI RENALE (REVISTA LITERATURII)

În capitolul respectiv autorul face o trecere în revistă a literaturii de specialitate care abordează diferite aspecte ale problematicii în care s-a ancorat ca tematică și propriul studiu disertațional: aspectele ce țin de epidemiologia urolitiazii, teoriile cunoscute despre cauzele litogenezei, factorii de risc ai litiazii urinare recidivante, tratamentul metafilactic general și specific, eficacitatea tratamentului antirecidivant al urolitiazii, aspectele de cost-beneficiu al acestor activități și managementul modern al bolii. Revista literaturii de domeniu denotă faptul că litiaza renală este o nozologie care se dezvoltă sub acțiunea unui număr mare de factori exo- și endogeni, extrem de variabili la diferiți pacienți, ceea ce complică evident managementul individual și profilaxia primară a acestei patologii multifactoriale. Autorii citați sunt unanimi în afirmația că managementul litiazii renale este o problemă complexă, în special în cazul urolitiazii recidivante și că în realizarea programelor de prevenție este logică punerea accentului pe tratamentul metafilactic, care va reieși invariabil din descifrarea structurii și compoziției calculului, injuriile anatomice și funcționale ale aparatului reno-urinar, precum și din bilanțul dereglărilor metabolice depistate.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

Materialul de studiu l-au constituit datele investigațiilor clinice și de laborator asupra 160 de pacienți cu litiază renală, care au urmat tratamente de staționar și în regim de ambulator la Clinica Catedrei de Urologie și Nefrologie Chirurgică a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și în Secția Urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 2010 - 2014.

Examenul clinico-biochimic s-a efectuat la 110 din numărul total de pacienți luați în cercetare și a inclus atât metode generale de examinare, cât și investigații moderne de laborator cu determinarea compoziției calculilor prin spectrometrie în infraroșu.

Cercetările de performanță au fost efectuate în laboratoarele din cadrul Spitalului Clinic Republican, la Laboratorul de Biochimie IP USMF "Nicolae Testemițanu" și Laboratorul "Synevo". Analiza compoziției chimice a calculilor a fost efectuată la Institutul de Chimie al AȘM, la Laboratorul de biochimie al UMF "Gh. Popa", Iași, România.

Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetul de Bioetică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (19.04.2013), Chișinău, Republica Moldova.

Pacienții incluși în studiul prospectiv au fost supuși și unui studiu transversal (extragerea datelor din fișa medicală a bolnavului de staționar), fig. 2.1.

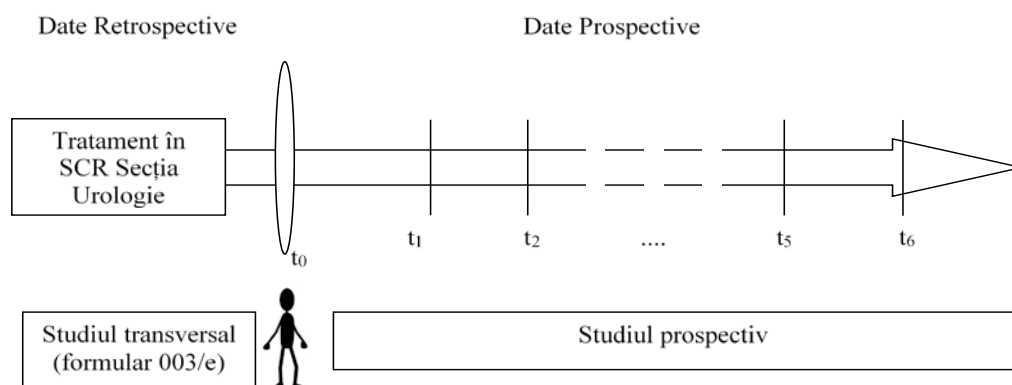


Fig. 2.1 Metodologia studiului.

2.1. Volumul eșantionului. Pentru asigurarea reprezentativității – desemnarea numărului necesar de pacienți pentru cercetare - a fost utilizată următoarea formulă :

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad |2.1|$$

unde: P_0 = Proporția pacienților cu urolitiază recidivantă deduși din totalitatea de pacienți cu urolitiază evaluați timp de 3 ani. Conform specialiștilor în domeniu (Strohmaier W.L. 2012), rata acestora ar fi în medie de 30,0% ($P_0=0.3$); P_1 = Proporția pacienților din lotul de cercetare, la care apare rezultatul studiat mai rar – 5,0% ($P_1=0.05$); $P = (P_0 + P_1)/2=0.175$; Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$; Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 0.1, coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$; f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1). Introducând datele în formula 2.2, am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2 \cdot (1.96 + 1.28)^2 \cdot 0.175 \cdot 0.825}{(0.3 - 0.05)^2} = 54 \quad |2.2|$$

Așadar, numărul minim necesar de pacienți la începutul studiului era de 54, însă pentru reprezentativitatea datelor am admis câte 60 de pacienți în fiecare lot de cercetare.

Conform scopului și obiectivelor lucrării, pacienții au fost repartizați în loturi de cercetare, pentru a se evalua eficacitatea măsurilor de metafilaxie în funcție de gradul severității clinico-paraclinice de evoluție a bolii urolitiazice și de tratamentul chirurgical efectuat.

Repartizarea pacienților pe loturi s-a efectuat prin metoda de randomizare cu stratificarea după indicele de gender și după metoda de tratament aplicat (fig. 2.2).

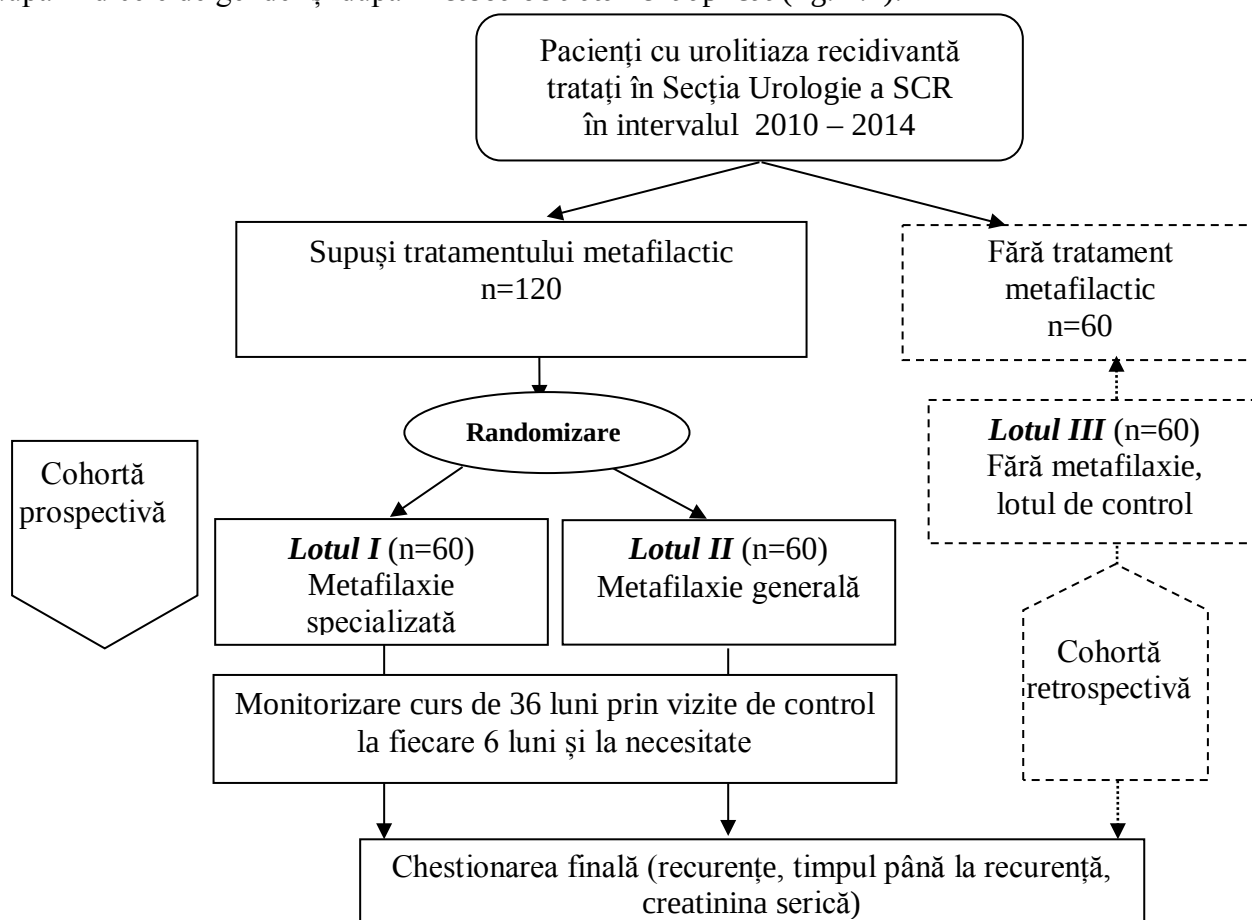


Fig. 2.2. Design-ul de ansamblu al studiului

În același timp, a fost realizată o evaluare retrospectivă a rezultatelor examenului clinic general și a tratamentului litiazei renale recidivante, care s-a efectuat în temeiul datelor extrase din fișa medicală a bolnavului de staționar (formular 003 / e).

La finele studiului numărul minim necesar de pacienți pentru asigurarea reprezentativității fără proporția de pacienți care au abandonat studiul a constituit cifra de 49, conform formulei:

$$n = \frac{2 \cdot (1.96 + 1.28)^2 \cdot 0.175 \cdot 0.825}{(0.3 - 0.05)^2} = 48,5 = 49 \quad |2.3|$$

Conchidem, astfel, că datele obținute sunt reprezentative, deoarece numărul de pacienți care au finisat studiul în toate loturile cercetate a fost de peste 49.

Lotul I a inclus 58 de pacienți din totalul celor investigați, cărora li s-a efectuat și o evaluare metabolică complexă, după care le-au fost prescrise recomandări individuale pentru tratamente metafilactice.

- *Lotul II* a încadrat 52 de pacienți cu calculi recidivanți, cărora după tratamentul de staționar li s-au indicat măsuri generale de prevenire a recidivei de urolitiază.

- *Lotul III* a inclus 50 de pacienți cu urolitiază recidivantă, care au fost chestionați după 3 ani de la tratamentul urolitiază în secția Urologie a SCR și au răspuns că nu au îndeplinit recomandările de prevenție a bolii. Aceștia din urmă au constituit lotul de control.

2.2. Caracteristica generală a loturilor cercetate

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

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

Parametrii de ansamblu ai loturilor de cercetare sunt incluși în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Caracteristicile clinico-statutare de ansamblu ale loturilor de cercetare

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

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

Din datele tabelului 2.1 desprindem, că loturile examinate sunt omogene ca distribuție pe sexe, vârstă și metoda de tratament aplicat anterior, deci sunt comparabile, iar diferențele statistice între loturile de studiu sunt insemnificative ($p > 0,05$).

2.3. Metodele de cercetare aplicate

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

Evaluarea clinică. Examenul complex al pacienților cu litiază renală recidivantă s-a efectuat în conformitate cu prevederile Protocolului Clinic Național „Urolitiază la adult” [6]. Tratamentul aplicat a fost analizat în dinamică, atribuind un aspect prospectiv studiului efectuat.

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

Am elaborat și implementat câteva scenarii diagnostice speciale: ”evaluarea metabolică” – examinarea specială a sângelui și urinei pentru depistarea dereglărilor metabolice la pacienții cu urolitiază recidivantă, analiza chimică și spectroscopia infraroșie a calculilor renali extrași, tomografia computerizată cu aprecierea densității calculilor (HU), aprecierea stării sistemului antioxidant și a stresului oxidativ.

Evaluarea metabolică practică la pacienții cu urolitiază recidivantă a inclus aprecierea mai multor parametri ai sângelui și urinei, pentru depistarea dereglărilor metabolice care contribuie la recidivarea urolitiază. Sânge: ureea, creatinina, acidul uric, ionograma – Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; Na^{+} ; K^{+} ; Ph^{2+} Cl^{-} ; gazele sângelui, hormonul paratiroidian (PTH). Urina: volumul per 24 ore, ureea, creatinina, acidul uric, citratul urinar, oxalatul urinar, cistina, amoniacul, ionograma – Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; Na^{+} ; Cl^{-} ; Ph nonorganic. Pentru aprecierea modificărilor imunității celulare a fost aplicată metoda clasică de formare a rozetelor cu eritrocite de ovine. Au fost apreciați următorii parametri: limfocitele T-active, T-totale, T-morule, T-helperi (Th), T-supresoare (Ts), indicele Th/Ts, limfocitele B. Imunitatea umorală a fost evaluată prin determinarea cantitativă a IgG, IgA și IgM prin metoda de imunodifuziune în gel (Mancini). Studiul a fost efectuat în Laboratorul imunologic al IMSP Spitalul Clinic Republican.

Statutul inflamator general a fost evaluat prin determinarea nivelului de citokine și substanțe biologice active proinflamatorii: interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 2 (IL-2). Studiul s-a desfășurat la nivelul Laboratorului Imunologic al IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Intensitatea stresului oxidativ și modificările sistemului antioxidant au fost examinate prin determinarea următorilor indici biochimici specifici: nivelul dialhidei malonice (DAM), produșii proteici de oxidare avansată (PPOA), produsele finale de glicare avansată (AGE), oxidul nitric (NO), glutatión reductaza (GR), glutatión peroxidaza (GPO), glutatión-S-transferaza (GST), activitatea superoxidismutazei (SOD), activitatea catalazei, ceruloplasminei (CP), grupările tiolice ale proteinelor (GTP).

Analiza calculilor prin spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier (FTIR) s-a efectuat pentru aprecierea componenței chimice a calculilor urinari cu ajutorul spectrometrului

automatizat IR Fourier Spectrum (modelul FTIR Spectrum 100 firmei „Perkin Elmer”) la Institutul de Chimie al AȘM prin metoda standard.

2.4. Metodele de tratament specializat

Intervenții chirurgicale

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

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

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

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

Tratamentul metafilactic s-a constituit din recomandări de caracter general și specializat, conform rezultatelor evaluării metabolice și funcție de dereglările depistate.

2.5. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Procesarea statistică a rezultatelor cercetării a fost efectuată cu utilizarea metodelor statistice parametrice și non-parametrice pentru a evidenția diferențele semnificative dintre valorile apreciate în cele 3 loturi de eșantion. Semnificația datelor obținute a fost estimată în funcție de distribuirea, omogenitatea, numărul de probe și legătura dintre grupele examinate. În calitate de criteriu de semnificație statistică a fost considerată valoarea $p \leq 0,05$. Relațiile corelative au fost determinate în funcție de tipurile datelor. Estimarea scorurilor prognostice s-a efectuat prin metoda regresiei logistice. Eficacitatea comparativă a tratamentelor aplicate în loturi a fost precizată cu ajutorul indicilor Kaplan-Meier, OR (Odds Ratio) – rata de șansă, RR (Relative Risk) – riscul relativ, NNT (number needed to treat) – numărul necesar de pacienți tratați pentru evitarea unui eveniment (recurență). Pentru acești indici au fost calculate intervale de încredere (ÎI) sau confidență.

3. ANALIZA COMPARATĂ A PARAMETRILOR CLINICO-BIOCHIMICI LA PACIENȚII CU UROLITIAZĂ RECIDIVANTĂ

3.1. Relevanța probelor de cercetare clinico-instrumentală și de laborator

Din numărul total de pacienți 138 ($86,3 \pm 2,7\%$), au fost spitalizați în regim de rutină și doar 22($13,7 \pm 2,7\%$) – după indicații urgente: pe motiv de colică renală sau manifestarea pielonefritei calculoase.

Manifestarea clinică a urolitiazii s-a definit ca și *sindrom algic* localizat în *regiunea lombară* de partea rinichiului afectat. Sindromul algic s-a înregistrat prezent la toți 160 de pacienți.

La 73 din 160 ($45,6 \pm 3,9\%$) de pacienți s-au atestat diferite deviații clinice ale analizei generale de sânge. Indicii hemoleucogramei atestă anemie hipocromă cauzată de hematurie în

10% (16 pacienți) de cazuri, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) 15-48 mm/h – la 24,4% (39 de pacienți) și deviere stângă a formulei leucocitare – în 11,3% (18 pacienți) de cazuri

Cu maximă atenție la pacienții cu urolitiază recidivantă s-au analizat dereglările ce țin de gradul de proteinurie, leucociturie și eritrociturie, apreciate în cadrul analizei generale și la testarea urinei după Neciporenko, ultima probă fiind practică la 67(41,9±3,9%) de pacienți. Astfel, la pacienții cu urolitiază recidivantă s-au atestat diferite grade de leucociturie. Cei mai mulți dintre aceștia (31,3±5,7%) au avut numărul de leucocite de la 4 001 până la 10 000; 26,9±5,4% de pacienți au avut un număr leucocitar de sub 4 000; 22,4±5,1% au prezentat leucociturie de peste 100 001, iar la alți 19,4±4,8% acest indicator s-a încadrat în intervalul de 10 001 – 100 000.

3.2. Semnificația examenului bacteriologic al urinei la pacienții cu urolitiază recidivantă

Bacteriologia urinei s-a efectuat la 98 de pacienți. Rezultatele obținute atestă bacteriurie reală (UFC/ml cu 10^5 + cu $> 10^5$) la 83 (50,6%) de pacienți, urocultura s-a prezentat fără creștere în 15,3% de cazuri (15 pacienți).

Microflora urinei. Rezultatele cercetării au relevat că *Escherichia coli* a fost cel mai frecvent agent patogen identificat în urina pacienților cu urolitiază recidivantă. Din totalitatea pacienților cu urocultură pozitivă (n=84) *Escherichia coli* a fost depistată la 23, ceea ce a constituit 27,7±4,9 %. Pe locul doi s-au poziționat asocierile de microorganisme (24,1±4,7%), depistate la 20 de pacienți investigați. Pe locul trei s-a distins *Proteus* (12 pacienți - 14,4±3,9%). Pe locurile patru și cinci s-au poziționat ca incidență *Pseudomonas aeruginosa* (7 pacienți - 8,4±3,1%;) și *Streptococcus* (8,4±3,1%; 7 pacienți). *Klebsiella* și alte microorganisme au însumat câte 6,1±2,6% fiecare. *Enterobacter* s-a izolat de 4 pacienți - 4,8±2,4 %.

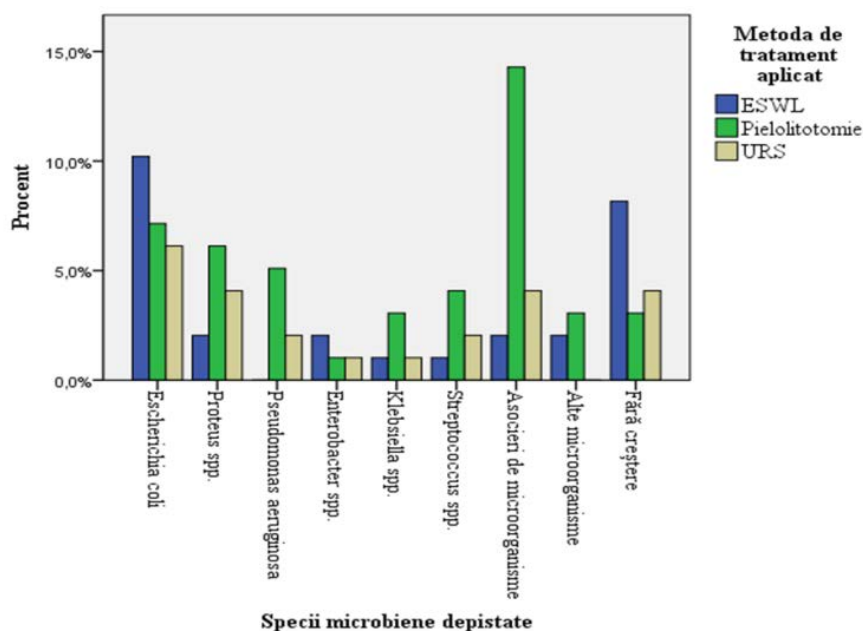


Fig. 3.1. Ponderea microflorei depistate în urina pacienților cu litiază urinară recidivantă în funcție de tratamentul aplicat
Legenda: ESWL – litotritie cu unde de șoc, PLT – pielolitomie, URS – ureteroscopie

Analiza rezultatelor uroculturii în funcție de tipul de microorganisme izolate și metoda de tratament aplicat (Figura 3.1) a demonstrat ponderea *Escherichia coli* sau absența creșterii microbiene la pacienții tratați prin metoda ESWL. În schimb la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale deschise sau prin ureteroscopie, pe lângă *Escherichia coli*, deseori s-au confirmat creșteri tipice infecției nozocomiale (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*), precum și asocieri microbiene, care au complicat efectiv evoluția procesului patologic la această categorie

de pacienți. Analiza statistică nonparametrică a datelor obținute nu a relevat diferențe statistice semnificative între frecvența de detectare a diferitor tipuri de tulpini microbiene și metodele de tratament chirurgical aplicate pentru litiaza renală recurentă (χ^2 Pearson(DF)=21,25(16); p=0,18).

Din anamnezicul pacienților referiți în loturile I și II de studiu (n=110) s-a dedus că 15 (9,6%) din aceștia aveau agravat istoricul familial pentru urolitiază. Dintre comorbidități pielonefrita cronică a fost diagnosticată la 40 (36,3%) de pacienți, diabetul zaharat – la 12 (10,9%), obezitatea – la 24 (21,8%), patologie a sistemului cardio-vascular - la 31 (28,2%). Anomalii ale sistemului urinar (bazinet și/sau ureter dublat, sindrom Froley etc.) au fost constatate la 14 pacienți cu urolitiază, ceea ce a constituit 12,7%, în timp ce 2 pacienți (1,8%) erau cu rinichi unic (fig.3.2).

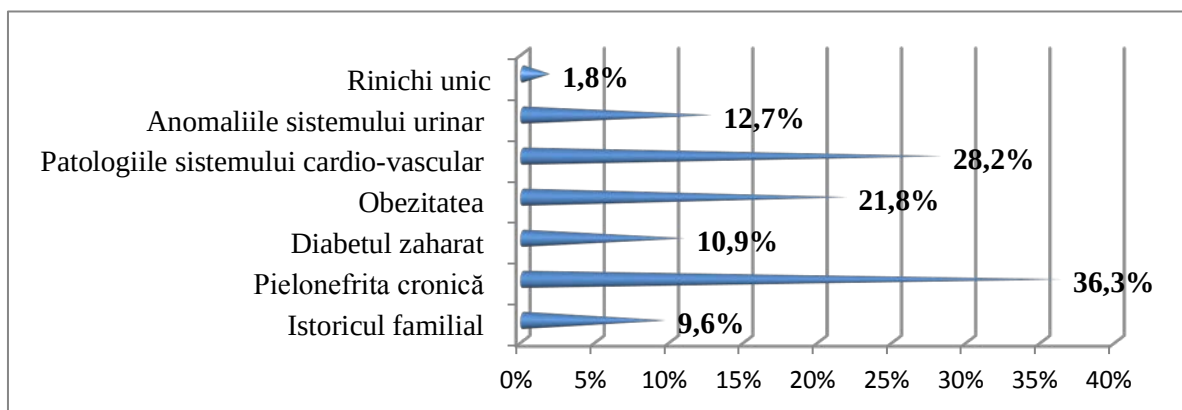


Fig. 3.2. Ponderea maladiilor concomitente la pacienți cu urolitiază recidivantă (n=110).

3.3. Particularitățile imagistice apreciate la pacienții cu urolitiază recidivantă

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

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

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

Ultrasonografia a fost practică la toți pacienții. Cât privește capacitățile diagnostice ale examenului cu ultrasunete, acesta este, indiscutabil, de mare valoare la nivelul prespitalicesc în timpul screening-ului pacienților cu suspexie de urolitiază. Astfel, semne de ectazie pielo-caliceală moderată s-au constatat ecografic la majoritatea pacienților – 69(43,1%).

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

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

În tabelul 3.1 sunt prezentate deviațiile indicilor sanguini ce caracterizează procesele de formare a calculilor la pacienții cu urolitiază recidivantă.

Tabelul 3.1. Indicatorii compoziției minerale a sângelui la pacienții cu urolitiază recidivantă

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

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

În acest context, toți pacienții din Lotul I (58), după intervenția de eliminare a concremențelor din tractul urinar, au fost supuși unei examinări detaliate a urinei, și anume: s-au titrat ureea, creatinina, acidul uric, citratul urinar, oxalatul urinar, amoniacul și s-a cercetat ionograma (Ca²⁺; Mg²⁺; Na⁺; Ph nonorganic). Toți parametrii au fost cercetați în urina eliminată curs de 24 de ore (tab. 3.2).

Tabelul 3.2. Analiza factorilor cu potențial litogen la pacienții cu urolitiază recidivantă

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

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

Utilizând în urolitiază recurentă/recidivanta evaluarea cantitativă a conținutului tuturor substanțelor litogene se atinge o predictibilitate pozitivă de 75,0%. Am considerat ca fiind justificată folosirea acestor parametri pentru evaluarea de eficacitate a tratamentului preventiv, urmărind atent și fluctuațiile temporare ale substanțelor litogene la pacienții cu urolitiază recidivantă. Prin evaluarea complexă a parametrilor clinici și celor de laborator ai bolii urolitiazice am modelat un gen de gradație/scară de prioritate a acestora (conform datelor de analiză factorială și a matricei de corelație).

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

1. pH - 0,983; 2. Acidul uric - 0,876; 3. Acidul oxalic - 0,833; 4. Acid fosforic - 0,819;
5. Nivelul bacteriuriei - 0,811.

3.5. Evaluarea componenței chimice a calculilor urinari

În paralel cu ampla testare de laborator a pacienților din Lotul I, prin care s-a determinat severitatea evolutivă a urolitiazii recidivante, s-a procedat și o evaluare complexă a tuturor pacienților (n=110) din Lotul I (n=58) și Lotul II (n=52) care a vizat tipul de formare a calculului. În acest scop a fost determinată compoziția calculilor extrași prin litotripsie, ureteroscopie și operații tradiționale aplicând metoda de spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier și metoda chimiei umede. În tabelul 3.3 sunt prezentate rezultatele evaluării tipului de formare a calculului conform analizei chimice și a spectrometriei FTIR.

Tabelul 3.3. Componența chimică a calculilor urinari raportată la tipul de formare

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

Din analiza comparată a parametrilor biochimici ai urinei cu rezultatele FTIR - spectrofotometrie/analiza chimică a calculilor s-a dedus o dependență între nivelul ridicat de substanțe litogenice în urina pacienților cu forme recurente/recidivante de urolitiază și compoziția minerală a calculului, detaliu care permite evaluarea metabolică complexă cu determinarea tipului de tulburări metabolice și a severității urolitiazii.

Cu scopul de a preciza corelația între densitatea calculului și compoziția chimică, la toți calculii extrași sau eliminați spontan s-a efectuat analiza spectrală cu raze infraroșii și analiza chimică a compoziției acestora. Rezultatele cercetării sunt prezentate în fig. 3.3, unde este specificată structura chimică și densitatea medie.

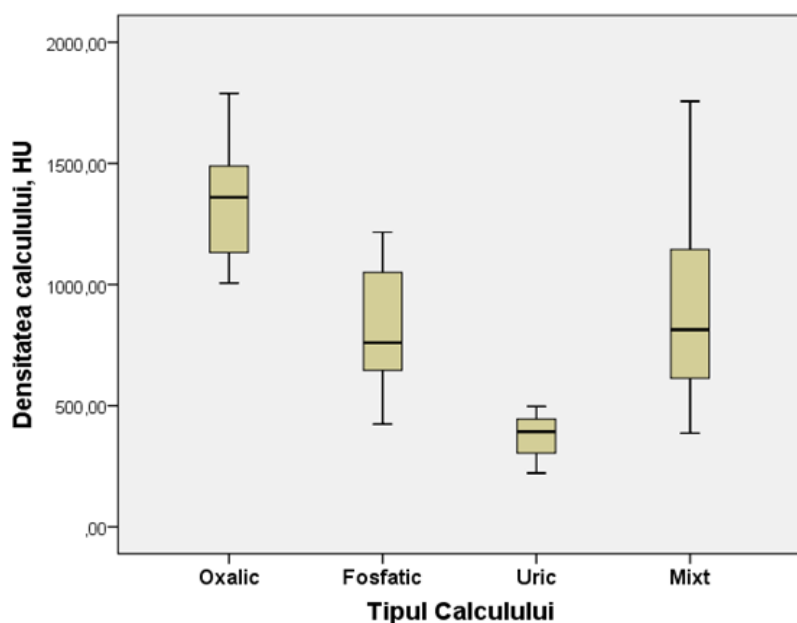


Fig. 3.3. Densitatea Haunsfield a calculilor urinari estimată în funcție de tipul structurii chimice.

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

Din figura 3.3 desprindem o corelație fidelă între densitatea calculilor și structura lor chimică. O corelație statistic semnificativă puternică s-a dedus și între valorile densității Haunsfield apreciate la TC și tipul componentei chimice a calculilor urinari: Spearman's $\rho(110) = 0,714$; $p < 0,001$. În cazul calculilor urinari non-micști această corelație devine foarte solidă: Spearman's $\rho(94) = 0,882$; $p < 0,001$. Rezultatele obținute atestă posibilitatea utilizării valorilor densității Haunsfield, determinate la TC, pentru prognozarea componentei chimice a calculilor urinari și, eventual, pentru alegerea algoritmului de evaluare metabolică a pacienților cu urolitiază recidivantă.

3.6. Interpretarea dezechilibrelor imunologice apreciate la pacienții cu litiază renală

Cercetările complexe practicate la cei 58 de pacienți din I lot au depistat la majoritatea din ei diverse tulburări metabolice. Spectrul și magnitudinea acestor dezechilibre la pacienții cu urolitiază recidivantă sunt prezentate în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Expresia dereglărilor metabolice apreciate la pacienții cu urolitiază recidivantă

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

3.7. Interpretarea dezechilibrelor imune atestate la pacienții cu litiază renală

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

Studiul imunității celulare și umorale s-a proiectat pe un lot din 58 de pacienți (Lotul I) cu litiază renală recidivantă. Ca valori de referință au fost utilizate normativele Laboratorului Imunologic al IMSP SCR.

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

Concentrația de limfocite B s-a apreciat micșorată de 1,3 ori în comparație cu norma (de la $14,0 \pm 0,7$ până la $10,8 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$), de IgA – de 2,3 ori (de la $2,7 \pm 0,15$ până la $1,2 \pm 0,03$ g/l,

$p<0,001$), de IgG – de 1,3 ori (de la $12,4\pm0,3$ până la $9,68\pm0,32$ g/l, $p<0,001$), precum și o creștere a valorilor plasmatice de Ig M (de la $1,8\pm0,07$ până la $3,96\pm0,02$ g/l, $p<0,001$). Indicii obținuți pentru interleuchina 1 β depășeau valorile normative de 2,7 ori (de la $24,6\pm1,5$ până la $68,6\pm1,5$, $p<0,001$), iar valorile interleuchinei-2 – de 1,5 ori (de la $2,4\pm0,12$ până la $3,6\pm0,36$, $p<0,01$).

Studiul realizat de noi atestă la pacienții cu litiază renală recidivantă imunodificiențe severe, cu incapacitatea funcțională a celulelor T și B, tradusă prin tulburări semnificative ale imunității celulare, umorale și nespecifice, iar majorarea quasiconstantă a concentrației de substanțe biologice active proinflamatorii atestate în serul sanguin al acestora reflectă o stare de inflamație cronică. Aprecierea statutului imun la această categorie de pacienți ghidează aprecierea tacticii medicamentoase de tratament în perioada postoperatorie, când suplimentar la terapia de bază cu antibiotice se impune imperios și o terapie imunomodulatorie de factură contemporană.

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

Cercetările biochimice efectuate la pacienții care suferă de litiază renală recidivantă au oferit informații importante despre modificările intensității de oxidare a radicalilor liberi și despre activitatea sistemului antioxidant (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Parametrii stresului oxidativ și activitatea sistemului antioxidant la pacienții cu urolitiază recidivantă

Indice	Valori de referință	Lotul de studiu n=58	P
NO ($\mu\text{mol/l}$)	$80,94\pm1,39$	$81,42\pm2,09$	+0,6%, $p>0,05$
DAM ($\mu\text{mol/l}$)	$13,31\pm0,68$	$20,57\pm1,67$	+70%, $p<0,001$
AGE ($\mu\text{g/ml}$)	$550,53\pm26,57$	$567,65\pm33,89$	+3%, $p>0,05$
Ceruloplasmina ($\mu\text{mol/l}$)	$353,57\pm11,29$	$408,27\pm14,19$	+14%, $p<0,01$
SOD ($\mu\text{mol/s.l}$)	$863,88\pm19,72$	$809,74\pm42,22$	-7%, $p<0,05$
Catalaza ($\mu\text{mol/s.l}$)	$11,39\pm1,00$	$10,77\pm1,31$	-5%, $p>0,05$
GR (nmol/s.l)	$475,77\pm26,81$	$511,59\pm65,61$	+8%, $p>0,05$
GPO (nmol/s.l)	$549,98\pm49,95$	$443,43\pm58,04$	-20%, $p<0,05$
G-S-T (nmol/s.l)	$119,09\pm9,09$	$106,13\pm14,14$	-13%, $p<0,05$
SH-grupe proteice ($\mu\text{mol/g prot.}$)	$7,58\pm0,34$	$7,29\pm0,62$	-6%, $p<0,01$
S-nitrozotiolii ($\mu\text{mol/l}$)	$3,84\pm0,09$	$3,74\pm0,12$	-3%, $p>0,05$

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

Analiza comparată a indicatorilor stresului oxidativ și ai activității sistemului antioxidant la pacienții cu urolitiază recidivantă și la cei din lotul martor (n=30, clinic sănătoși), în baza testelor neparametrice Kolmogorov-Smirnov și Mann-Whitney, a dedus diferențe statistice semnificative între loturile studiate.

Rezultatele cercetării relevă la pacienții cu litiază renală recidivantă intensitatea accentuată a stresului oxidativ comparativ cu valorile normative, acumularea importantă a produsului final al peroxidării lipidelor – dialdehida malonică (+70%, $p<0,001$) și diminuarea grupelor-SH proteice (-6%, $p<0,01$). Compensator sporește - cu 14% ($p<0,01$) nivelul antioxidantului neenzimatic – ceruloplasmina, care vine să mențină stabil potențialul redox în condițiile maladii studiate. Creșterea menționată nu poate echilibra epuizarea compartimentului enzimatic al SAO, identificată la pacienții cu urolitiază. Se prezintă diminuată statistic concludent activitatea SOD (-7%, $p<0,05$) și însemnificativ - cea a catalazei (-5%, $p>0,05$),

enzime care asigură eliminarea primară a radicalului superoxid și a peroxidului de hidrogen și limitează, în acest mod, producerea celui mai nociv radical – hidroxil.

De asemenea, s-a constatat diminuarea importantă a activității enzimelor implicate în neutralizarea peroxidizilor organici – glutatationperoxidaza (-20%, $p < 0,05$) și glutatation-S-transferaza (-13%, $p < 0,05$), declin ce afectează capacitatea de eliminare a produșilor de peroxidare a lipidelor din membranele și lichidele biologice cu acumularea lor.

Conchidem astfel, că stresul oxidativ și peroxidarea lipidelor, în special, a acizilor grași polinesaturați se pot raporta cu certitudine la verigile patogenetice ale urolitiazii, prin care acestia se pot implica în deteriorarea semnificativă a membranelor biologice și distrugerea organelor și/sau a celulelor. Procesul se amplifică datorită deteriorării oxidative a proteinelor, cu repercusiuni severe asupra funcției organului, evoluției și probabilității de dezvoltare a complicațiilor, inclusiv, a celor cu potențial fatal ca insuficiența renală acută sau cronică. Diminuarea activității enzimelor antioxidante (SOD, GPO și G-S-T) accentuează dereglările menționate anterior, prin incapacitatea organismului de a contracara efectele distructive ale stresului oxidativ.

Astfel, după extragerea calculului renal la pacienții cu litiază recidivantă se mai mențin dereglări în sistemul POL-SAO, anunțate de oscilațiile indicilor de laborator ai oxidării cu radicali liberi. Concomitent se atestă dezechilibre ale nivelului și activității componentelor neenzimatice și enzimaticale ale sistemului antioxidant cu scăderea potențialului de protecție antiradical și antiperoxid a rinichilor în particular și a organismului în ansamblu. Aceste modificări se constituie într-un fundament molecular solid pentru recidivarea urolitiazii.

4. ARGUMENTAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI METAFILACTIC AL LITIAZEI URINARE RECIDIVANTE ÎN TEMEIUL BILANȚULUI METABOLIC

4.1. Principiile formulei de metafilaxie aplicată pacienților cu litiază recidivantă

La acest compartiment se efectuează analiza comparată a eficacității măsurilor de tratament și a celor profilactice destinate prevenirii recidivelor de litiază urinară la pacienții ce se prezintă cu diferite tipuri de dereglări metabolice în baza investigațiilor metabolice și clinice complexe.

Cu acest scop s-au analizat rezultatele de tratament și supraveghere ulterioară pe parcursul a 3 ani asupra a 110 pacienți cu litiază urinară. Conform bilanțului de cercetări clinice generale pacienților din lotul II ($n=52$) li s-a recomandat tratament metafilactic general, iar celor din lotul I ($n=58$), după efectuarea unui șir de investigații, inclusiv determinarea componenței chimice a concremențelor, a conținutului urinar de substanțe litogene și după precizarea dereglărilor metabolice, li s-a indicat un complex de măsuri curativ-profilactice individualizate, sub control dinamic după fiecare jumătate de an.

Evaluarea **indicilor creatininei serice** la pacienții cu litiază s-a abordat în studiul curent ca fiind indicatorul ce reflectă cel mai fidel, deși la modul indirect, funcția rinichiului. Astfel creșterea în dinamică a nivelului de creatinină la pacienții examinați a reflectat schimbările negative survenite în funcția renală, de vreme ce diminuarea titrelor de creatinină anunța schimbări pozitive în funcția renală.

Rezultatele cercetării au arătat că în lotul I de pacienți (cu Metafilaxie specializată) nivelul de creatinină nu s-a schimbat. Valorile creatininei apreciate până la Metafilaxie au constituit $89,9 \pm 2,9 \mu\text{mol/L}$, iar după 36 de luni de asemenea îngrijiri au fost de $90,7 \pm 2,1 \mu\text{mol/L}$ deci nu s-au modificat sensibil ($p > 0,05$). Dinamicul valorilor creatininei după 36 luni de metafilaxie este prezentat în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Nivelul creatininei serice apreciat în dinamic la cele 3 loturi de pacienți cu litiază recidivantă.

Loturi de studiu	Valorile creatininei($\mu\text{mol/L}$)		Probabilitatea prognozei exacte
	inițial	după 36 de luni	
Metafilaxie specializată	89,9 $\pm$ 2,9	90,7 $\pm$ 2,1	p > 0,05
Metafilaxie generală	90,1 $\pm$ 1,6	90,5 $\pm$ 3,2	p > 0,05
Metafilaxie absentă	83,4 $\pm$ 1,8	97,9 $\pm$ 3,7	p < 0,01

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

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

Rezultă că programul de metafilaxie a menținut constante valorile creatininei la pacienții din loturile I și II, de vreme ce în absența de metafilaxie - lotul III - nivelul creatininei a urmat o creștere semnificativă (p < 0,01).

Rata filtrării glomerulare (glomerular filtration rate – GFR) este o componentă de esență a funcției excretorii renale. Cu cât mai plenară este rata filtrării glomerulare, cu atât mai eficientă este funcția renală. Acest indice a fost studiat și la pacienții cu urolitiază recidivantă (tab. 4.2).

Tabelul 4.2. Rata Filtrării Glomerulare monitorizată în dinamicul măsurilor antirecidivă la pacienții cu litiază urinară

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

Conform datelor prezentate în tab. 4.2, pentru rata filtrării glomerulare la pacienții care au urmat programul de metafilaxie specializată (lotul I) nu s-au înregistrat schimbări pe itinerarul celor 3 ani de monitorizare. Diferența pentru acest indicator nu a fost semnificativă (p > 0,05) comparativ cu lotul II (metafilaxie generală), unde Rata Filtrării Glomerulare nu s-a modificat în timp (p > 0,05).

4.3. Eficacitatea comparativă a tratamentului metafilactic în funcție de rata formării recurente a calculilor

Frecvența recidivelor, urmărită perseverent la pacienții din loturile de studiu, s-a considerat drept camerton de eficiență a curelor de prevenție antirecidivă, deoarece apariția unei recidive denotă, cel mai frecvent, ineficacitatea metafilaxiei efectuate. Cu cât mai relevant este nivelul recidivelor, cu atât mai inferior se cotează efectul metafilaxiei.

Pe parcursul celor 36 de luni de supraveghere a pacienților cu urolitiază recidivantă din cele trei loturi (160 pacienți) incluse în studiu, 42 au produs recurențe ale bolii (tab. 4.3).

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

Tabelul 4.3. Rata de recidive ale urolitiazii în loturile de cercetare

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

Funcția de rată a hazardului (HR) pentru recurențele urolitiazii în cele trei loturi de cercetare este prezentată în figura 4.1.

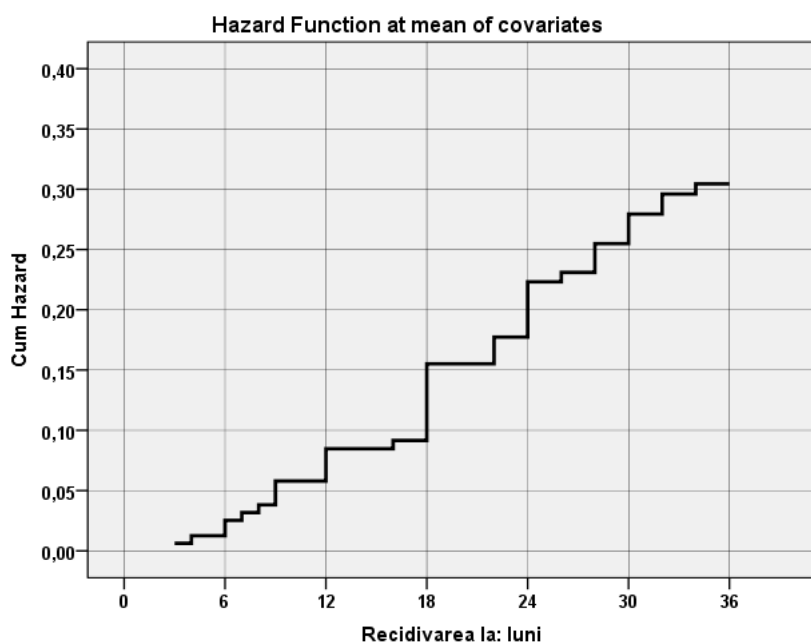


Fig. 4.1. Funcția de rată a hazardului (HR) de apariție a recurenței de litiază renală pentru toate cele trei loturi

După cum rezidă din figura 4.1, hazardul apariției recidivei sporește concomitent cu majorarea intervalului de timp de la extragerea calculului recidivant. Prin urmare, riscul de recidivă a urolitiazii la un an după eliminarea calculului constituie cca 8 %, la doi ani – cca 22 % și la trei ani este de aproximativ 30 %.

Cea mai joasă rată de recurențe urolitiazice s-a constatat la pacienții din Lotul I - 12,1% (7 din 58 pacienți). Recidive de urolitiază au produs și 13(25,0 %) pacienți din Lotul II, dar cea mai importantă rată de recidive au produs pacienții din Lotul III - 44,0% (22 din 50 pacienți).

Riscul relativ al apariției recurenței urolitiazii la pacienții care, după evaluarea metabolică, au respectat recomandările metafilactice specializate (Lotul I) a fost de $RR=0,22$ (CI 95% 0,09-0,51; $\chi^2(2)=13,9$; $p=0,0001$). Astfel riscul de recurențe la pacienții din Lotul I este de 4,55 ori jos decât în Lotul III ($p=0,0001$).

Riscul relativ al recurenței de urolitiază la pacienții care au urmat recomandările metafilactice generale (Lotul II) a fost $RR=0,495$ (CI 95% 0,24-0,98; $\chi^2(2)=4,08$; $p=0,044$). În baza rezultatelor obținute (tab.4.2), s-a determinat că riscul recidivării la pacienții din acest lot (Lotul II) este de 2,02 ori mai jos decât riscul pacienților din Lotul III ($p=0,044$).

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

Tabelul 4.4. Riscul relativ al recurențelor de urolitiază în loturi studiate

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

Notă: RR – riscul relativ, CI – interval de confidență, χ^2 – chi patrat Pearson, comparație trasată cu Lotul III.

Utilizând curbele Kaplan-Meier, s-a comparat timpul până la apariția recidivelor de calculi urinari în loturile de cercetare și cel de control, determinându-se diferențe în funcție de metodele de tratament metafilactic aplicat (Figura 4.2).

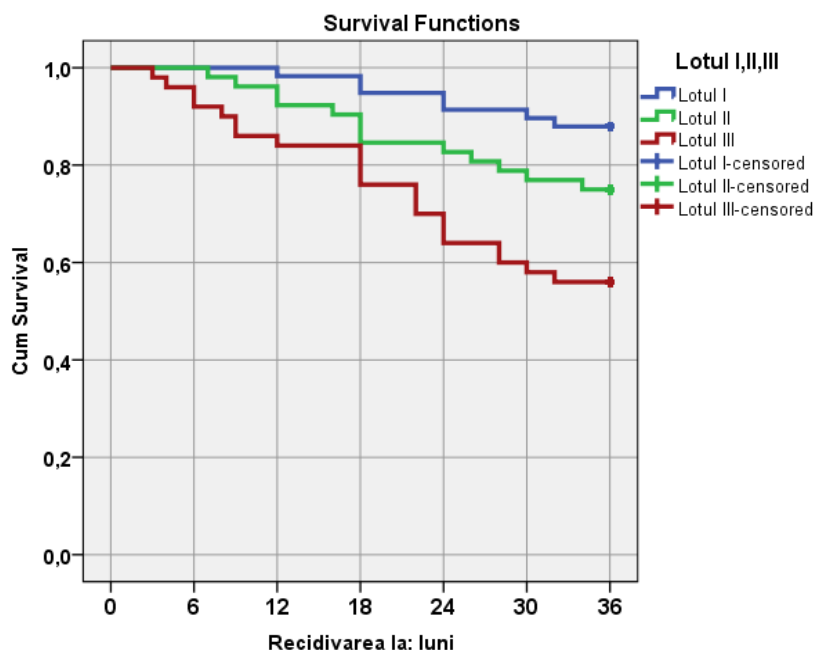


Fig. 4.2. Curbele Kaplan-Meier pentru timpul de apariție a recurenței urolitiază în loturile cercetate

În loturile cercetate diferențele pentru intervalul de timp până la recurență se atestă semnificative statistic, fapt semnalat și de testul log-rank (tab. 4.5.).

Tabelul 4.5. Timpul mediu până la recidivă

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

Notă: testul log-rank (Mantel-Cox) pentru comparații de ansamblu.

Efectuând comparații pe perechi (tab. 4.6) între lotul cu metafilaxie specializată (lotul I) și cel cu metafilaxie generală (lotul II), s-a determinat că diferențele pentru intervalul liber de recidivă a urolitiază sunt nesemnificative - $p > 0,05$.

Tabelul 4.6. Rata de recurențe produse în loturile de studiu

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

Pentru a estima probabilitatea beneficiului tratamentelor metafilactice generale și specializate, s-a calculat numărul de pacienți ce urmează a fi tratați de această manieră (NNT) pentru a preveni recidiva urolitiazii, acesta fiind definit ca echivalentul reducerii absolute a riscului de dezvoltare a recurenței litiazei urinare.

Astfel, în lotul de control riscul absolut de recidivă a urolitiazii pe parcursul a 3 ani s-a estimat a fi de 44%, de vreme ce în lotul ce a beneficiat de tratament metafilactic specializat valoarea riscului absolut a constituit 12,07%. Rezultă că reducerea riscului, definită ca diferență absolută între rata de recidivă a urolitiazii la pacienții supuși tratamentului metafilactic specializat și rata recidivelor în lotul de control este de 31,93% (interval de încredere (CI 95%) - 15,82 până la 48,04%). S-a dedus o valoare a acestuia egală cu 4, ceea ce înseamnă că 1 din 4 pacienți va beneficia de pe urma tratamentului metafilactic specializat, evitând recurența litiazei urinare. Intervalul de încredere (CI 95%) pentru numărul necesar de tratat (NNT) a constituit 2,1-6,3.

În lotul de pacienți ce au urmat tratament metafilactic general 25% au produs recidive de urolitiază, acest procent indicând și valoarea riscului absolut. Deci, comparativ cu lotul martor, tratamentul metafilactic general a redus riscul absolut de dezvoltare a recurențelor litiazei urinare cu 19%, intervalul de încredere (CI 95%) fiind de 0,89- 37,7%. Indicele NNT pentru acest tip de tratament a fost de 6 - intervalul de încredere (CI 95%) fiind de 2,7 - 11,8%. Adică, cel puțin 1 din 6 pacienți cu urolitiază va beneficia efectiv (evitând recurența) de pe urma tratamentului metafilactic general.

Pentru identificarea tipului de calculi care recidivează mai frecvent și estimarea timpului de recidivare (figura 4.3.) s-au utilizat metodele t-Student pentru valori relative și metoda Kaplan-Meier (testul Log-Rank). Analizele efectuate au demonstrat că mai frecvent recidivează calculii fosfați (21,7%; 5 din 23). Cea mai mică rată de recidive s-a depistat pentru calculii oxalici (16,3%; 7 din 43). Calculii din urați și cei micști au recidivat cu o frecvență aproximativ egală – 17,9% (5 din 28) și, respectiv, 18,7% (3 din 16). De menționat absența diferențelor semnificative între aceste valori.

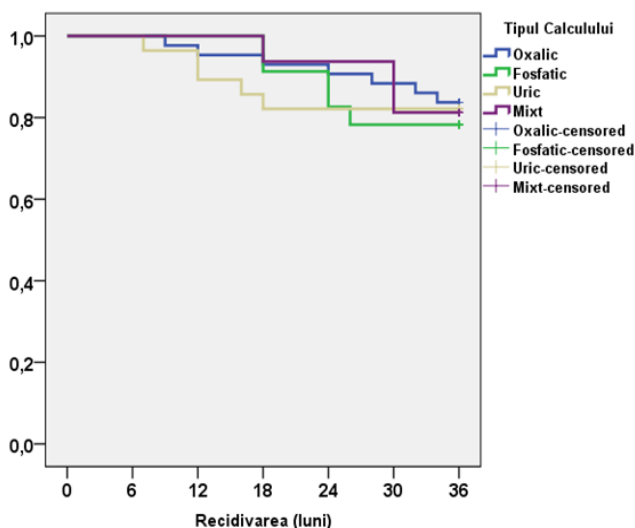


Fig. 4.3. Curbele Kaplan-Meier în funcție de timpul până la recurența litiazei urinare și în dependență de tipul chimic al calculilor urinari (n=110).

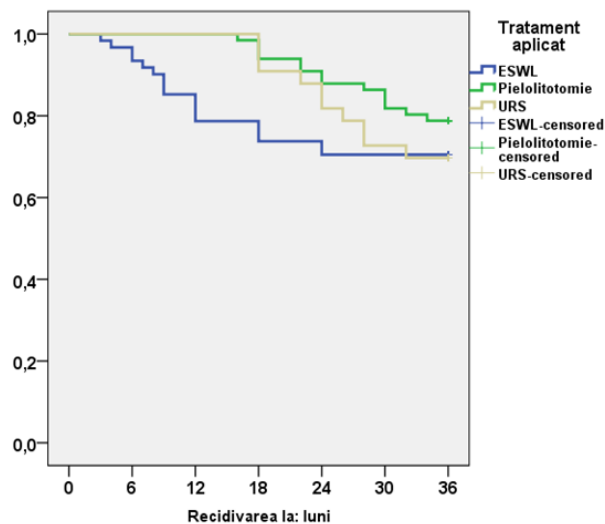


Fig. 4.4. Curbele Kaplan-Meier în funcție de timpul până la apariția recurenței urolitiazii și în dependență de tratamentul aplicat (n=160).

Evaluând corelarea dintre frecvența recidivării și tipul intervenției chirurgicale aplicate anterior (fig. 4.4.), s-a determinat că recurențele urolitiazii sunt mai frecvente după tratamentul endoscopic - 31,3% (10 din 32), urmează în acest top tratamentul extracorporeal cu 29,0% (18 din 62) și apoi tratamentul chirurgical deschis – cu 21,2% (14 din 66), aceste diferențe sunt, însă, insemnificative statistic.

CONCLUZII GENERALE

1. Diagnosticul urolitiazii recidivante se poate emite în baza modificărilor din analiza generală a sângelui - 45,6% (accelerarea VSH - 53,4%, leucocitoză neutrofilă - 24,7%, anemie hipocromă - 21,9%), după indicatorii de leucociturie - 41,9%, bacteriurie - 84,7% și după sporul concentrației de substanțe litogene și de activatori ai litogenezei (82,8%); s-a demonstrat că structura chimică a calculilor nu a influențat frecvența recurențelor litiazice.
2. În urma acestei cercetări s-au delimitat factorii de risc ai dezvoltării urolitiazii recidivante la pacienții din Republica Moldova, care rezidă în: apartenența la sexul feminin (66,3%), mediul rural de reședință (58,1%), excesul de greutate (69,2%), procesul inflamator în căile urinare (36,3%), infecția urinară (84,7%), dereglările sistemului antioxidant și ale echilibrului dintre substanțele litogene-antilitogene, ce concură conjugat la recidivarea urolitiazii.
3. Dezechilibrele sistemului antioxidant tradus de oscilațiile indicilor de laborator ai oxidoreducerii (DAM - +70%, $p < 0,001$; Ceruloplasmina - +14%, $p < 0,01$), precum și de declinul componentelor non-enzimatică și enzimatică ale sistemului antioxidant (SOD -7%, $p < 0,05$; GPO -20%, $p < 0,05$; G-S-T -13%, $p < 0,05$) cu diminuarea potențialului de protecție antiradicalică și antiperoxidică se constituie într-un suport molecular solid pentru recurența bolii litiazice.
4. Cercetările efectuate în cadrul tezei au relevat faptul că recurența litiazii urinare se produce cu frecvență după toate genurile de tratament aplicat: pielolitomie - 21,2%, ESWL - 29,0% și URS - 31,3%.
5. Abordarea metafilactică a pacienților prin algoritmul de asistență metafilactică, adaptat în premieră în spațiul Republicii Moldova, diminuează frecvența recidivelor (prin programele de metafilaxie specializată - de 5 ori, $p < 0,001$, iar prin metafilaxie generală - de 2 ori, $p < 0,05$), stabilizează valorile creatininei și mențin stabilă funcția rinichilor la pacienții cu litiază urinară recidivantă.
6. Problema științifică soluționată de studiu constă în identificarea factorilor ce condiționează dezvoltarea recidivelor de litiază urinară și elaborarea în temeiul acestor evidențe a unui algoritm științific argumentat de conduită diagnostică și tratament medico-comportamental - metafilactic, aplicat pacienților cu urolitiază recidivantă, inovație care a permis diminuarea recurențelor bolii.

RECOMANDĂRI

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

BIBLIOGRAFIE

1. Ceban E. Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate. În: Curierul Medical. 2012, 6(330): 64-74.
2. Ceban E. Particularitățile managementului contemporan la pacienți cu pielonefrită cronică calculoasă. În: Curierul Medical Vol.56 Nr.1 2013,p.12-19.
3. Ceban E., Banov P., Tanase A. Infecția urinară în urolitiază. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2014, nr. 1(52), p. 32-38.
4. Geavlete P., Georgescu D., Muțescu R. Litiaza urinară (Noțiuni generale) în Tratat de Urologie. Editura Medicală, București, 2009, p. 1025- 89.
5. Sinescu I., G. Gluck, Tratat de Urologie. În Editura Medicală, București, 2008, 3520 p.
6. 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, 56 p.
7. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и соавт. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и лечения. In: Врачебное сословие. 2004. nr. 4, p. 4-10.
8. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. Москва: Медицина; 2011, 88 с.
9. Assimos D.G. Re: History of Kidney Stones and the Risk of Coronary Heart Disease. J Urol., 2014;191(3):678–80.
10. Baumann JM, Affolter B. New pathophysiological aspects of growth and prevention of kidney stones. Adv Urol. 2012;2012.
11. Lotan Y, Buendia Jiménez I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I, et al. Increased water intake as a prevention strategy for recurrent urolithiasis: major impact of compliance on cost-effectiveness. In: J Urol. 2013, 189(3):935–9.
12. Sammon J. D., Ghani K. R., Karakiewicz P. I., Bhojani N., et al. Temporal trends, practice patterns, and treatment outcomes for infected upper urinary tract stones in the United States. In: Eur. Urol., Jul. 2013, vol. 64, no. 1, p. 85–92.
13. Straub M. Pharmacological Stone Prevention. In: Knoll T, Pearle MS, editors. Clinical Management of Urolithiasis. Springer Heidelberg; 2013. p. 211–21.
14. Strohmaier W.L. Nephrolithiasis - characterization of kidney stones by CT. Aktuelle Urol. 2013;44(5):343–4.
15. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology; 2014. 98 p.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole în reviste internaționale cotate ISI și SCOPUS:

1. Ceban E., **Banov P.**, Galescu A., Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicated urolithiasis. In: Journal of Medicine and Life. 2016, vol. 9, nr. 3, p. 259-262. On-line: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154310/> (PubMed)
2. Ceban E., **Banov P.**, Galescu A., Tănase D. The cellular and humoral immunity assay in patients with complicated urolithiasis. In: Journal of Medicine and Life. 2017, vol. 10, nr. 1, p. 80-84. On-line: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5304380/> (PubMed)

• Articole în reviste din străinătate recunoscute:

3. 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, 4 (131), с. 23-27, ISSN 1311-4727.

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

Categoria B:

4. Ceban E., **Banov P.**, Tanase A. Infecția urinară în urolitiază. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2014, nr. 1(52), p. 32-38.
5. Ceban E., **Banov P.**, Tănase A. ș.a. Rezultatele utilizării preparatului TUTUCON în practica urologică. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2014, nr.4 (45), p. 154-158. ISSN 1857-0011.
6. **Banov P.** Aspecte actuale ale etiopatogenei litiazei renale (revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2014, nr.4 (45), p. 227-236. ISSN 1857-0011.

Categoria C:

7. Ceban E., Isac Natalia, Galescu A., **Banov P.**, Tanase 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 de ani ai învățământului superior medical din Republica Moldova 13-15 octombrie. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2010, ediția XI, vol.4. p.118-122.
8. Botnari V., Ceban E., Galescu A., Tănase A., **Banov P.** ș.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 de ani ai învățământului superior medical din Republica Moldova 13-15 octombrie. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2010, ediția XI, vol.4. p.128-133.
9. Galescu A., Ceban E., Dumbrăveanu I., **Banov P.** ș.a. Rolul doplerografiei în evaluarea pacienților cu litiază ureterală. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității consacrate celor 65 de ani ai învățământului superior medical din Republica Moldova 13-15 octombrie. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2010, ediția XI, vol.4. p.134-138.
10. Galescu A., Ceban E., Dumbrăveanu I., **Banov P.** ș.a. Ecografia în regim Doppler pentru evaluarea pacienților cu litiaza urinară. Materialele celui de al V Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2 (45), p.71-74. ISSN: 1810-1852.
11. Platon V., Lupașco C., Boguș M., Milici I., **Banov P.** Pielonefrita acută: etiologie, corelații clinico-evolutive, tratament. 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.120-122. ISSN: 1810-1852.
12. **Banov P.**, Ceban E. Renal calculi chemical composition in patients with recurrent nephrolithiasis in the Republic of Moldova. In: Moldovan Journal of Health Sciences. Chisinau, 2015, vol. 5, nr.3, p. 44-53. ISSN:2345-1467.

13. Ceban E., **Banov P.**, Ghicavâi V. ș.a. Indicatorii inflamației: interleukinele și TNF-alfa la pacienți cu urolitiază complicată pre- și postoperator. Materialele celui de-al VI Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.13-15. ISSN:1810-1852.
 14. Galescu A., Ceban E., **Banov P.** ș.a. Indicii imunității umorale în litiaza renală coraliformă. Materialele celui de-al VI Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.15-18. ISSN:1810-1852.
 15. Galescu A., Ceban E., **Banov P.** ș.a. Parametrii imunității celulare la bolnavii cu litiază renală coraliformă. Materialele celui de-al VI Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.18-20. ISSN:1810-1852.
 16. Bradu A., Ceban E., Galescu A., Oprea A., Tănase A., **Banov P.** ș.a. Analiza complicațiilor post ESWL în tratamentul litiazei renoureterale. Materialele celui de-al VI Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.22-24. ISSN:1810-1852.
 17. **Banov P.** Dereglări metabolice de bază și structura chimică a calculilor în urolitiază recidivantă (revista literaturii). Materialele celui de-al VI Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.26-30. ISSN:1810-1852.
 18. **Banov P.** Actualități în metafilaxia urolitiază recidivante (revista literarii). Materialele celui de-al VI Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.30-37. ISSN:1810-52.
 19. **Banov P.**, Ceban E., Tănase A. Eficacitatea utilizării extractului din afine în prevenirea recurenței infecțiilor recidivante ale tractului urinar inferior la femei. Materialele celui de-al VI Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.72-75. ISSN:1810-1852.
- **Teze la forurile științifice internaționale (peste hotare):**
20. Ceban E., **Banov P.**, Ghicavii V. et al. Role of BioR as adjunctive therapy following nefrolithotomy. The 32nd Congress of the Societe Internationale D Urologie, Fukuoka, Japan. In: Urology, 2012, vol. 80, supplement 3A, p. 8. **Impact factor 2.42.**
 21. Ceban E., Galescu A., **Banov P.** The tubeless percutaneous nephrolithotomy- Advantages and safety. Expert in Stone Disease 1st Conference, Dubai, December 13-15, 2012. Abstract book. In: African Jurnal of Urology, supplement of AFJU, vol. 18, p. 32. ISSN 1110-5704.
 22. Galescu A., Ceban E., Oprea A., **Banov P.** et al. The role of contemporan lithotripters in the treatment of reno-urethral stones. Expert in Stone Disease 1st Conference, Dubai, December 13-15, 2012. Abstract book. In: African Jurnal of Urology, supplement of AFJU, vol. 18, p.68-69. ISSN 1110-5704.
 23. Ceban E., **Banov P.**, Oprea A. et al. Role of computer tomography in predicting urinary stone composition. Abstracts of the 2nd Meeting of the EAU section of Urolithiasis, 5-7 september 2013, Copenhagen, Denmarc. In: European Urology supplements, 2013, vol. 12, Issue 3, p. 79. ISSN 1569-9056. **Impact factor 2.16.**
 24. Ceban E., **Banov P.**, Oprea A. et al. Influence of imunomodulatory therapy on kidney function following nephrolithotomy. Abstracts of the 2nd Meeting of the EAU section of Urolithiasis, 5-7 september 2013, Copenhagen, Denmarc. In: European Urology supplements, 2013, vol. 12, Issue 3, p. 92. ISSN 1569-9056. **Impact factor 2.16.**
 25. Sali V., Ceban E., Gudumac V., **Banov P.** Nivelul Citokinelor IL-6, IL-10, IL-1B, TNF-A și a Izoprostanului în Ser în pielonifritele cronice calculoase. În: Revista Română de medicină de laborator. Târgu-Mureș, România, 2014, supliment, vol.22. nr. 1, p. S35- S36. ISSN 1841-6624. ISSN online: 2284-5623. **Impact factor 0.239.**

26. Ceban E., **Banov P.**, Gudumac V. et al. Stresul oxidativ în pielonefrita cronică calculoasă. În: Revista Română de medicină de laborator. Târgu-Mureș, România, 2014, supliment, vol.22. nr. 1, p. S36-S37. ISSN 1841-6624. ISSN online: 2284-5623. **Impact factor 0.239.**
27. Ceban E., **Banov P.**, Galescu A. et al. Oxidative stress and antioxidant system indices in stone recurrence prediction in patients with urolithiasis. In: 4th Istambul Urolithiasis Day, Abstract Book, 4-5 december 2015, P-001, p.26.
28. **Banov P.**, Ceban E. Kidney stones composition in patients with recurrent nephrolithiasis. In: 4th Istambul Urolithiasis Day, Abstract Book, 4-5 december 2015, P-002, p.27.
29. **Banov P.**, Ceban E. Metabolic Evaluation of Patients with Recurrent Nephrolithiasis. In: 4th Istambul Urolithiasis Day, Abstract Book, 4-5 december 2015, P-003, p.28.
30. **Banov P.**, Ceban E., Galescu A. et al. The oxidative stress and antioxidant system indices in stone recurrence prediction in patients with urolithiasis. In: Revista Română de Urologie. București, 2016, vol 15, nr. 2, p. 72. ISSN 1223-0650.
31. Ceban E., **Banov P.**, Galescu A. et al. The peculiarities of chemical composition of kidney stones in patients with recurrent urolithiasis in Republic of Moldova. In: Revista Română de Urologie. București, 2016, vol 15, nr. 2, p. 73. ISSN 1223-0650.

• **Teze la forurile științifice internaționale în republică:**

32. Galescu A., Pitterschi A., **Banov P.** Doppler ultrasonography in the management of urinary stone disease. In: 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors „Medespera”. Abstract book. Chisinau, 2010, p.71.
33. **Banov P.** Efficacy of Proflosin ® in conservative management of ureteral stones. In: 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Abstract book. Chisinau, 2012, p.141-142.
34. Marinov A., **Banov P.** Role of α -blockers as adjunctive therapy following shock-wave lithotripsy of renal calculi. In: 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Abstract book. Chisinau, 2012, p.142-143.
35. **Banov P.** The effectiveness of metaphylactic treatment in patients with recurrent urolithiasis. In: The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Abstract Book. Chisinau, 2016, p.179.
36. Shepel D., Banov P., Vieru E. Infrared spectroscopy investigation of human urinary stone containing whitlockite. In: The 6th International Conference Ecological & Environmental chemistry. Abstract Book. Chisinau, 2017, p. 68-69.
37. Shepel D., Banov P., Vieru E. The use of infrared spectroscopy in the investigation of human urinary stone containing whewellite. In: The 6th International Conference Ecological & Environmental chemistry. Abstract Book. Chisinau, 2017, p. 75-76.

• **Teze la forurile științifice naționale:**

38. **Banov P.** Rata schimbărilor metabolice la pacienții cu nefrolitiază recidivantă. Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților a IP USMF ”Nicolae Testemițanu”. În: Culegere de rezumate științifice. Chișinău, 2014, p.132.
39. **Banov P.** Componenta chimică a calculilor renali la pacienți cu nefrolitiază recidivantă. În: Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. IP USMF ”Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2015, p. 157.
40. **Banov P.** Rolul stresului oxidativ și sistemului antioxidant în predicția recurenței la pacienți cu urolitiază. În: Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. IP USMF ”Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2015, p. 158.

• **Brevet de invenție:**

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

ADNOTARE

Banov Pavel, „Managementul contemporan în metafilaxia urolitiază recidivante”, teză de doctor în medicină, Chișinău, 2017

Structura tezei: lucrarea este prezentată pe 113 de pagini și cuprinde: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografia din 193 de surse, 38 tabele, 25 figuri, 16 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 41 de publicații științifice. **Cuvinte-cheie:** litiază renală recidivantă, factorii de risc, metafilaxie, tratament antirecidivant, litotritie cu unde de șoc, pielolitomie deschisă, ureteroscopie, pielonefrită cronică. **Domeniul de studiu:** urologie. **Scopul:** îmbunătățirea rezultatelor tratamentului antirecidivant la pacienții cu urolitiază recurentă prin elaborarea algoritmului de conduită de diagnostic și tratament metafilactic. **Obiectivele cercetării:** studierea aspectelor clinico-paraclinice la pacienții cu recurența litiază urinare supuși diferitor metode de tratament; identificarea și analiza cauzelor de litogeneză și factorilor de risc a apariției recidivării; efectuarea unei cercetări complexe în baza componenței chimice a calculilor și dereglărilor metabolice în scopul determinării cauzelor metabolice ale apariției recurenței urolitiază și a posibilităților de pronostic ale acesteia; analiza recidivelor patologiei în funcție de metoda de tratament aplicată asupra litiază primare cu sau fără tratament antirecidivant administrat; determinarea criteriilor de selectare a pacienților cu urolitiază recurentă pentru diferite modalități de tratament antirecidivant metafilactic cu elaborarea unui algoritm de indicații individuale metafilactice. **Noutatea și originalitatea științifică:** s-a efectuat un studiu clinic multilateral axat pe problema metafilaxiei urolitiază recidivante, au fost identificați factorii favorizanți ai apariției recurențelor urolitiază. A fost apreciată influența unui șir de factori – modul de viață, sexul și vârsta pacienților, componența chimică a calculilor, localizarea calculului reno-ureteral, dereglările urodinamice și inflamatorii asupra probabilității recurenței litiază urinare. S-a determinat că recidivele urolitiază au loc mai frecvent la pacienții cu intensitatea crescută a stresului oxidativ și scăzută a sistemului antioxidant, imunodeficiențe. **Problema științifică soluționată:** constă în identificarea indicilor declanșatori ai dezvoltării recidivelor litiază urinare, fapt care a contribuit la elaborarea unui algoritm de conduită de diagnostic și tratament medico-comportamental metafilactic științific argumentat a pacienților cu urolitiază recidivantă, ceea ce a permis de a micșora recurența patologiei. **Semnificația teoretică:** A fost demonstrată valoarea evaluării complexe clinico-paraclinice a pacienților în vederea prognozării recidivei urolitiază și a selectării metodei metafilactice adecvate. În baza evaluării metabolice și a modificărilor imunologice, studierii stresului oxidativ și stării sistemului antioxidant, cercetării componenței chimice a calculilor la pacienți cu litiază urinară recidivantă a fost argumentată eficacitatea tratamentului metafilactic al urolitiază recurente. **Valoarea aplicativă a lucrării:** au fost elaborate metodologia de conduită și algoritmul de tratament diferențiat metafilactic a pacienților cu calculi reno-ureterali recidivanți, în dependență de compoziția chimică a calculului, dereglarea metabolică și metoda de tratament aplicată anterior. Criteriile elaborate și recomandate pentru efectuarea tratamentului metafilactic antirecidivant diferențiat al pacienților cu urolitiază micșorează morbiditatea, diminuarea funcției renale și complicațiile ce duc la scăderea capacității de muncă, pierderea organului sau invalidizarea acestor pacienți. **Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele tezei au fost implementate în procesul didactic și curativ la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, IP USMF „N. Testemițanu”, Clinica Urologie din Spitalul Clinic Republican și secțiile de urologie din IMSP din Republica Moldova.

АННОТАЦИЯ

Банов Павел, «Современный менеджмент в метафилактике рецидивного уролитиаза», диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев 2017.

Структура: Диссертация представлена на 113 страницах текста и состоит из: введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, аннотации на румынском, русском и английском языках, 38 таблиц, 25 рисунков и 16 приложений, библиографии из 193 источников. По теме диссертации было опубликовано 41 научных работ. **Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, литогенез, факторы риска, рецидив, противорецидивное лечение, метафилактика, ДУВЛ, уретероскопия, пиелолитотомия, хронический пиелонефрит. **Область исследования:** Урология. **Цель работы:** улучшить результаты противорецидивного лечения пациентов с рекуррентным уролитиазом путем разработки алгоритма диагностики и метафилактического лечения. **Задачи исследования:** изучение клинических и лабораторных аспектов у пациентов с рецидивирующей мочекаменной болезнью; выявление и анализ причин камнеобразования и факторов риска рецидивирования уролитиаза, в том числе на основе исследования воспалительных нарушений, окислительного стресса и антиоксидантной системы; проведение комплексного исследования на основе изучения химического состава камней и метаболических нарушений у пациентов с рецидивирующим уролитиазом; анализ рецидивов в соответствии с предыдущим способом лечения камней; разработать алгоритм индивидуальных метафилактических показаний. **Новизна и оригинальность исследования:** проведено многостороннее клиническое исследование аспектов метафилактики рецидивного уролитиаза, выявлены факторы риска возникновения рецидивов мочекаменной болезни. Оценено влияние ряда факторов, как образа жизни, пола и возраста пациентов, химического состава камней, локализации конкрементов, уродинамических и воспалительных нарушений на вероятность рецидива камней почек. Установлено, что рецидивы мочекаменной болезни чаще встречаются у пациентов с иммунодефицитом, с повышенными показателями окислительного стресса и снижением антиоксидантной активности. **Решенная научная задача:** состоит в выявлении факторов обуславливающих развитие рецидивов образования камней и разработки на основе этих данных научно-обоснованного алгоритма диагностики, поведенческого и метафилактического лечения пациентов с рецидивным уролитиазом – инновация, которая позволила уменьшить частоту рецидивов заболевания. **Теоретическая значимость:** была продемонстрирована значимость комплексного клинико-лабораторного обследования в прогнозировании возникновения рецидивов уролитиаза и выбора соответствующего метафилактического лечения. Основываясь на метаболических нарушениях и иммунологических изменениях, исследованиях окислительного стресса и состояния антиоксидантной системы, химического состава камней у пациентов с уролитиазом, была доказана эффективность метафилактического лечения рецидивирующей мочекаменной болезни. **Практическая значимость:** разработаны методология ведения и алгоритм дифференциального метафилактического лечения пациентов с рекуррентным уролитиазом в зависимости от химического состава камней, метаболических нарушений и ранее выполненного инвазивного лечения. Предложенные критерии и рекомендации противорецидивного метафилактического лечения пациентов с уролитиазом уменьшают заболеваемость, предотвращают снижение функции почек и осложнения, снижающие работоспособность, приводящие к потере органа и инвалидности. **Внедрение научных результатов:** результаты исследования были применены в учебном и лечебном процессах кафедры Урологии и оперативной нефрологии ГУМФ «Николае Тестемицану», были внедрены в практическую деятельность отделения Урологии Республиканской Клинической Больницы и других урологических клиниках Молдовы.

SUMMARY

Banov Pavel, „Contemporary management in metaphylaxis of recurrent urolithiasis”,

The Philosophy Doctor thesis in in medical sciences, Chisinau, 2017

Structure of the thesis: the thesis is presented on 113 pages and includes: introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography citing 193 sources, 38 tables, 25 figures, 16 annexes. Obtained results were reported in 41 scientific publications. **Key words:** recurrent renal lithiasis, lithogenesis, risk factors, recurrence, metaphylaxis, antirecurrence therapy, shock wave lithotripsy, open pielolotomy, ureteroscopy, chronic pyelonephritis.

Field of study: Urology. **Purpose:** to improve the results of antirecurrence therapy in patients with recurrent urolithiasis by developing algorithms of diagnostic and metaphylactic treatment.

The research objectives: Investigation of clinical-paraclinical aspects in patients with recurrent urinary lithiasis subjected to different treatment methods; Identification and analysis of causes of lithogenesis and risk factors for relapse, including the investigation of inflammatory disorders, oxidative stress and antioxidant system in patients with recurrent urolithiasis; Performing a complex research based on the chemical composition of calculi and metabolic disturbances present in patients with recurrent urolithiasis; Analysis of relapses according to the method of treatment of primary lithiasis; Development of an algorithm of individual metaphylaxis indications. **The novelty and the scientific originality:** A multilateral clinical trial focused on the metaphylaxis of the recurrent urolithiasis has been performed, and factors that favor recurrent urolithiasis have been identified. The influence of a number of factors related to the lifestyle, the sex and age of the patients, the chemical composition of the calculi, the location of the renal and ureteral calculi, the urodynamics and inflammatory disorders on the likelihood of recurrence of the urinary lithiasis were appreciated. It has been determined that recurrences of urolithiasis occur more frequently in patients with an increase in oxidative stress and diminished antioxidant activity, and immunodeficiency. **The scientific solved problem:** consists of identifying the factors that promote the development of the recurrences of urinary lithiasis and the elaboration, on the basis of these records, of a scientifically argued algorithm of diagnostic, behavioral and metaphylactic treatment applied to patients with recurrent urolithiasis, an innovation that allowed to reduce the recurrence of the disease. **The theoretical significance:** The value of complex clinical-paraclinical assessment of patients was demonstrated for the prediction of recurrence of urolithiasis and for the selection appropriate metaphylaxis method. Based on metabolic balance and immunological changes, by researching oxidative stress and the state of the antioxidant system, investigating the chemical composition of calculi in patients with recurrent urinary lithiasis, the efficacy of metaphylaxial treatment of recurrent urolithiasis was argued. **The applicative value of the thesis:** Were developed the methodology of management and the metaphylactic differentiated treatment algorithm of patients with recurrent renal and ureteral calculi, depending on the chemical composition of the calculus, the metabolic disorders and the previously applied treatment method. Promoted criteria and recommendations for differentiated anti-recurrent metaphylaxial treatment of patients with urolithiasis reduce morbidity, prevent the decrease of renal function and complications that affect work capacity, result in organ loss or disability. **The implementation of the scientific results:** The results of the thesis were implemented in the didactic and curative processes at the Department of Urology and Surgical Nephrology of the SUMP "Nicolae Testemitanu", at the Urology Clinic of the Republican Clinical Hospital and at other Urology Departments of the Republic of Moldova.

LISTA ABREVIERILOR

BCR – boala cronică renală	LR – litază renală
CP – ceruloplasmină	NB – Nanobacteriile
CT – tomografie computerizată	NL – nefrolitiază
DAM – dialdehida malonică	NO – oxid nitric
DASH - (Dietary Approaches to Stop Hypertension) „Abordarea dietetică pentru stoparea hipertensiunii”	PLT - pielolitomie
FTIR - spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier	PNC – pielonefrită cronică
ESWL – <i>extracorporeal shock wave lithotripsy</i> litotriția extracorporeală cu unde de șoc	RIR – renografia radioizotopică
GPO – glutatión peroxidază	RRVS - radiografia renovezicală simplă
GR – glutatión reductază	GFR – rata filtrației glomerulare
GST – glutatión-S-transferază	eGFR – rata filtrației glomerulare estimată
Ig – imunoglobulină	POL – peroxidare lipidică
IIR – index imunoreglator	SAO- sistemul antioxidant
IL – interleuchine	PTH - parathormon
ITU – infecția tractului urinar	SOD – superoxid dismutază
IMC – Indicele Masei corporale	Th – Limfocit T helper
JPU – joncțiunea pieloureterală	Ts – Limfocit T supresor
	UH – unități Haunsfield
	UFC – Unități de Formare a Coloniilor
	USG – ultrasonografie
	URS - ureteroscopie

BANOV PAVEL

**MANAGEMENTUL CONTEMPORAN ÎN METAFILAXIA
UROLITIAZEI RECIDIVANTE**

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 05.06.2017
Formatul hârtiei 60 x 84 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset. digital

Coli de tipar: 2.0
Comanda Nr. 270
Tirajul: 50 ex.

Tipografie Europres SRL
Str. Alba Iulia 75/20, Tel: 069 130 258