

**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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Ceban Emil

doctor habilitat în științe medicale

profesor universitar

Autor:

Banov Pavel

CHIȘINĂU, 2017

© Banov Pavel, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (în limbele română, rusă și engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. VIZIUNI MODERNE CE ȚIN DE ETIOPATOGENIA, DIAGNOSTICUL ȘI METAFILAXIA LITIAZEI RENALE (<i>REVISTA LITERATURII</i>)	17
1.1. Actualitatea, frecvența și incidența urolitiază	17
1.2. Aspecte etiologice și factorii de risc ai litiază renale	19
1.3. Teorii vizând litogeneza, patogenia și dereglările metabolice în litiaza renală	23
1.4. Compoziția chimică a calculilor urinari și evaluarea metabolică în metafilaxia urolitiază recidivante.....	36
1.5. Concluzii la Capitolul 1	46
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE	47
2.1. Etapele de derulare a studiului	47
2.2. Caracteristicile clinico-statutare ale loturilor incluse în studiu	50
2.3. Metodele de studiu.....	54
2.4. Metodele de tratament specializat	61
2.5. Studiul literaturii de specialitate.....	62
2.6. Metodele de procesare statistică a rezultatelor obținute	63
2.7. Concluzii la capitolul 2	63
3. ANALIZA COMPARATIVĂ A PARAMETRILOR CLINICO-BIOCHIMICI AI PACIENȚILOR CU UROLITIAZĂ RECIDIVANTĂ	65
3.1. Rezultatele metodelor de cercetare clinico-instrumentală și de laborator	65
3.2. Semnificația examenului bacteriologic al urinei la pacienții cu urolitiază recidivantă	67
3.3. Particularitățile imagistice apreciate la pacienții cu urolitiază recidivantă.....	72
3.4. Informativitatea diagnostică a parametrilor diurezei nictemerale, compoziției biochimice și minerale a urinei și sângelui la bolnavii cu litiază renală	73
3.5. Evaluarea componenței chimice a calculilor urinari	79
3.6. Interpretarea dezechilibrelor imunologice apreciate la pacienții cu litiază renală	81
3.7. Interpretarea dezechilibrelor imune apreciate la pacienții cu litiază renală.....	83
3.8. Stresul oxidativ și starea sistemului antioxidant la pacienții cu litiază renală recidivantă	85
3.9. Concluzii la capitolul 3	87

4. ARGUMENTAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI METAFILACTIC AL LITIAZEI URINARE RECIDIVANTE ÎN BAZA EVALUĂRII METABOLICE	89
4.1. Principiile formulei de metafilaxie aplicată la pacienții cu litiază recidivantă	89
4.2. Aprecierea de eficiență a măsurilor de metafilaxie la pacienții cu litiaza recidivantă	92
4.3. Algoritmul de prognozare a recurențelor de urolitiază care utilizează <i>Pattern-ul generalizat</i>	103
4.4. Eficacitatea comparată a tratamentului metafilactic în funcție de rata recurențelor litiazei renale	106
4.5. Concluzii la capitolul 4.	111
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI.....	112
BIBLIOGRAFIE.....	114
ANEXE	130
Anexa 1. Factorii de risc major în recidivarea urolitiazei	130
Anexa 2. Maladiile care pot induce formarea calculilor din calciu	131
Anexa 3. Cauzele genetice ale urolitiazei.....	132
Anexa 4. Algoritmul metafilaxiei urolitiazei recidivante.....	133
Anexa 5. Evaluarea metabolică standard (minimală)	134
Anexa 6. Tratamentul metafilactic general	134
Anexa 7. Algoritmul tratamentului metafilactic specializat	135
Anexa 8. Fișa de examinare (chestionar).....	136
Anexa 9. Protocolul analizei calculilor urinari (chimia umedă)	137
Anexa 10. Metoda de Detecție a Intervenției cu Microfloră Minimală.	139
Anexa 11. Schema determinării dereglărilor metabolice	149
Anexa 12. Clasificarea internațională a Indicelui Masei Corporale	150
Anexa 13. Acte de implementare în practică	151
Anexa 14. Certificat de inovație.....	158
Anexa 15. Brevet de invenție.....	159
Anexa 16. Certificate de autorizare	160
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	163
CURRICULUM VITAE	164

ADNOTARE

Banov Pavel, „Managementul contemporan în metafilaxia urolitiazăi recidivante”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2017

Structura tezei: lucrarea este prezentată pe 113 de pagini și cuprinde: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografia care citează 193 de surse, 38 tabele, 25 figuri, 16 anexe. Rezultatele obținute au fost relatate în 41 de publicații științifice. **Cuvinte-cheie:** litiază renală recidivantă, litogeneză, factori de risc, recurență, metafilaxie, tratament antirecidivant, litotritie cu unde de șoc, pielolitomie deschisă, ureterscopie, pielonefrită cronică. **Domeniul de studiu:** urologie. **Scopul:** îmbunătățirea rezultatelor tratamentului antirecidivant la pacienții cu urolitiază recurentă prin elaborarea algoritmului de conduită diagnostică și tratament metafilactic. **Obiectivele cercetării:** studierea aspectelor clinico-paraclinice la pacienții cu recurențe de litiază urinară supuși diferitor metode de tratament; identificarea și analiza cauzelor de litogeneză și a factorilor de risc al recidivării, inclusiv în baza cercetării dereglărilor inflamatorii, stresului oxidativ și a sistemului antioxidant la pacienții cu urolitiază recidivantă; efectuarea unei cercetări complexe în baza componentei chimice a calculilor și a dereglărilor metabolice prezente la pacienții cu urolitiază recidivantă; analiza recidivelor în funcție de metoda de tratament aplicat litiazei primare; elaborarea unui algoritm de indicații metafilactice individuale. **Noutatea și originalitatea științifică:** s-a efectuat un studiu clinic multilateral axat pe metafilaxia urolitiazăi recidivante, au fost identificați factorii ce favorizează recurențele urolitiazăi. A fost apreciată influența unui șir de factori ca țin de modul de viață, de sexul și vârsta pacienților, componenta chimică a calculilor, localizarea calculului reno-ureteral, dereglările urodinamice și inflamatorii asupra probabilității recurenței litiazei urinare. S-a determinat că recidivele urolitiazăi au loc mai frecvent la pacienții cu accentuarea stresului oxidativ și diminuarea activității antioxidative și cu imunodeficiențe. **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.

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, cercetarea componentei chimice a calculilor la pacienții cu litiază urinară recidivantă a fost argumentată eficacitatea tratamentului metafilactic al urolitiazăi recurente. **Valoarea aplicativă a lucrării:** au fost elaborate metodologia de conduită și algoritmul de tratament diferențiat metafilactic al pacienților cu calculi reno-ureterali recidivanți, în dependență de compoziția chimică a calculului, dereglările metabolice și metoda de tratament aplicată anterior. Criteriile și recomandările promovate pentru efectuarea tratamentului metafilactic antirecidivant diferențiat al pacienților cu urolitiază reduc morbiditatea, previn declinul funcției renale și complicațiile ce afectează capacitatea de muncă, duc la pierderea organului sau la invaliditate. **Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele tezei au fost implementate în procesul didactic și curativ la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica Urologie din Spitalul Clinic Republican și alte secții de urologie din IMSP ale Republica Moldova.

АННОТАЦИЯ

Павел Банов, «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
ESWL – <i>extracorporeal shock wave lithotripsy</i>	PNC – pielonefrită cronică
litotriția extracorporeală cu unde de șoc	RIR – renografia radioizotopică
FTIR – spectometrie în infraroșu cu transformata Fourier	RRVS - radiografia renovezicală simplă
GPO – glutatation peroxidază	GFR – rata filtrației glomerulare
GR – glutatation reductază	eGFR – rata filtrației glomerulare estimată
GST – glutatation-S-transferază	POL – peroxidare lipidică
IR - infraroșu	SAO- sistemul antioxidant
Ig – imunoglobulină	PTH - parathormon
IIR – index imunoreglator	SOD – superoxiddismutază
IL – interleuchine	Th – Limfocit T helper
ITU – infecția tractului urinar	Ts – Limfocit T supresor
IMC – Indicele Masei Corporale	UH – unități Haunsfield
JPU – joncțiunea pieloureterală	UFC – Unități de Formare a Coloniilor
	USG – ultrasonografie
	URS - ureteroscopie

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

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

Pe parcursul ultimilor decenii pe mapamond se înregistrează o creștere progresivă a incidenței urolitiazii (H-G. Tiselius, O. Ackermann, 2004; O. Тиктинский, 2000; V. Romero, 2010; C.D. Scales 2012; Dean Assimos, 2012; Brian R. Matlaga 2012, E. Ceban 2013) [14,44,57,122,149,154,179].

Conform literaturii de specialitate, 1-5% din populația de pe glob suferă de urolitiază, incidența patologiei, însă, variază în dependență de zona geografică. Riscul de apariție a urolitiazii 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 s-a înregistrat în unele țări asiatice așa ca Arabia Saudită (20,1%) [114,146,183]. Prevalența acestei maladii este de circa 10% în populația Republicii Moldova (Protocolul Clinic Național, 2009). Incidența urolitiazii de asemenea depinde atât de distribuția rasială, cât și de statutul socio-economic al populației cercetate [2,14, 29,114,146].

Este cunoscut faptul că urolitiază afectează mai frecvent persoanele de vârstă medie (25-50 ani), apte de muncă, deși în ultimii ani se menționează o extindere a acestui interval de vârstă. Sexul masculin este afectat mai frecvent, cu o rată de 52 – 60 %. Raportul bărbați-femei este de 3:1 sau 2:1 [2, 9,14,15, 27, 54,183, 187], unii autori constatând și cifre mult mai ponderale, care sunt datorate abuzului alimentar, regimului extenuant de muncă. La aceasta concură și afecțiunile uretro-prostatice, precum și alți factori ce determină prevalența crescută a litiazii la bărbați. Conform estimărilor recente, se constată nivelarea acestui raport. De consemnat că acest fenomen nu se produce prin scăderea incidenței acestei maladii la bărbați, ci din contul creșterii afectării sexului feminin prin urolitiază [2, 11, 14, 81, 114, 157]. De consemnat că în Republica Moldova raportul se schimbă în favoarea femeilor, ceea ce se explică prin prezența la acestea a litiazilor infecțioase și ponderea celor metabolice [2, 9, 10, 13]

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

Creșterea anuală a incidenței urolitiazii în țările economic dezvoltate constituie 2-2,5% (Germania, SUA ș.a.), în Federația Rusă acest indice variază de la 1% la 3%, în Japonia în ultimii 10 ani s-a înregistrat o creștere a prevalenței urolitiazii de la 4,0% până la 5,4%, ceea ce corespunde cu o creștere de 35% [81, 189, 191]. Conform datelor lui Brikowski T. H. et al (2008) în SUA se prognozează creșterea incidenței urolitiazii cu 7-10% anual [66]. În Republica

Moldova de asemenea se atestă creșterea incidenței și prevalenței urolitiazii, care din anul 2005 până în prezent a devenit prima în structura bolilor din clinicile urologice, lăsând în urmă așa patologii ca cele inflamatorii și adenomul de prostată [9, 13, 14, 15].

În anii '80 - '90 ai secolului trecut, metodele de bază de tratament a urolitiazii au fost reprezentate de metode conservative și tehnici chirurgicale [44, 149, 187].

La momentul actual un progres semnificativ constituie, de rând cu litotriția extracorporeală cu unde de șoc (ESWL), implementarea în practica clinică a tehnicilor endourologice moderne. Aceste metode ocupă unul dintre locurile de top în procesul curativ. În prezent în majoritatea țărilor dezvoltate ponderea operațiilor deschise este redusă la minimum, constituind până la 1,5 - 2%, în Federația Rusă același indice este de 2-3% [2,13,44, 149, 187].

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

Cu toate acestea, o revistă detaliată a literaturii de domeniu denotă că cercetările științifico-practice efectuate în domeniul urologiei și, în mod special cele consacrate bolii litiazice renale, focalizează atenția asupra procesului de diagnostic și tratament, acordând mai puțină importanță cauzei formării, dereglărilor metabolice și în special profilaxiei și metafilaxiei recidivelor bolii [2, 14, 15, 32, 116, 117, 125, 158, 159, 169, 172, 187]. Analizând literatura de specialitate consacrate profilaxiei și metafilaxiei urolitiazii publicate recent în baza de date electronică „PubMed”, se atestă creșterea numărului de lucrări publicate în acest domeniu în ultimii 5 ani [2].

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

Meneses J.A. et al. (2012) în studiul său a arătat, că la pacienții cu urolitiază recidivantă, care n-au efectuat măsuri metafilactice, atât rata recidivelor, cât și apariția Bolii Cronice Renale a fost mai mare comparativ cu pacienți supuși metafilaxiei [2, 126]. Recidivarea urolitiazii duce la pierderea parțială sau totală a capacității funcționale renale, care poate progresa până la insuficiență renală cronică și la invalidizarea acestor pacienți cu scăderea capacității lor de muncă și calității vieții [14,15,51].

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

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

În Ghidurile Asociației Europene de Urologie (2004 - 2016), conform recomandărilor lui Hans-Göran Tiselius și Christian Türk, măsuri speciale, cum ar fi evaluarea metabolică și prevenirea recurenței urolitiază se indică numai pacienților cu risc major de recidivă prin tratament medicamentos aprobat individual [179]. Siener R. (2011) susține și el necesitatea evaluării metabolice și tratamentului medicamentos metafilactic la pacienții cu risc crescut de recurență a bolii [163].

Strohmaier W.L. (2012) atenționează cum că evaluarea metabolică este un "predictor insugestiv" al riscului de recidivă [171,172], menționând că valorile indicilor metabolici ai sângelui și urinei nu se diferă semnificativ între pacienții cu sau fără recidivă.

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

Lotan Y. și colab. [2, 117, 116, 17] 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 [115].

Tema abordată cel mai frecvent 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 radical contradictorii [1, 14, 66, 116, 117, 124, 125, 158, 159, 169, 172, 187]. 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 [116].

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

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

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

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, vârsta și apartenența de sex, angajarea anatomică a calculului reno-ureteral, dereglările inflamatorii, valorile stresului oxidativ și parametrii sistemului antioxidant la pacienții cu urolitiază recidivantă.
3. Cercetarea complexă a componenței chimice a calculilor și a dereglărilor metabolice prezente la pacienții cu urolitiază recidivantă în scopul determinării cauzelor apariției recurenței urolitiazee și a posibilităților de pronostic al acesteia.
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 științifico-argumentate de profilaxie și metafilaxie a urolitiazeei recidivante.

Metodologia cercetării științifice

Studiul clinic prezent a inclus 160 de subiecți cu urolitiază recidivantă selectați dintre pacienții ce s-au tratat în secția urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 2010-2014, 110 dintre care au fost supuși tratamentului metafilactic monitorizat pe parcursul a

36 luni prin vizite de control reluate la fiecare 6 luni și la necesitate. 50 de pacienți care nu s-au prelatat 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 postoperatorii au fost determinați factorii favorizanți și cei de risc pentru recurențe de litiază urinară. Eficacitatea tratamentelor metafilactice, specializat și general, a fost apreciată pe itinerarul studiului clinic prospectiv. Analiza 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 celor trei loturi de eșantion. Semnificația datelor obținute a fost estimată în funcție de distribuția, omogenitatea, numărul de probe și legătura dintre grupele examinate. În calitate de criteriu de semnificație statistică a fost considerat $p \leq 0,05$. 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 de pacienți tratați necesar pentru evitarea unui eveniment (recurențe). Pentru acești indici au fost calculate intervalele de încredere (Î) sau confidență.

Noutatea și originalitatea științifică

În premieră pentru Republica Moldova s-a efectuat un studiu clinic multilateral axat pe problemele ce țin de profilaxia și metafilaxia urolitiazăi recidivante.

În baza cercetărilor proprii au fost identificați factorii ce favorizează apariția recurențelor urolitiazăi. 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 litiazăi urinare. Studiul a relevat că recidive de boală litiazică produc mai frecvent pacienții cu indici elevați ai stresului oxidativ și declin al sistemului antioxidant, cu imunodeficiențe. Pentru prima dată, cu utilizarea spectrometriei în infraroșu cu transformata Fourier, au fost determinate particularitățile componenței chimice a calculilor urinari la pacienții cu urolitiază recidivantă din Republica Moldova.

Conform metodei Kaplan-Meier s-a prognozat timpul de apariție a recidivei litiazăi urinare la pacienții incluși în studiu.

În baza evaluării complexe a rezultatelor investigațiilor clinico-paraclinice și de laborator au fost identificate dereglările metabolice ale pacienților cu litiază urinară recidivantă și fundamentată eficacitatea tratamentului metafilactic al acestei patologii.

Pentru prima dată în Republica Moldova a fost construit „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 a pacienților cu urolitiază recidivantă și s-a elaborat algoritmul de recomandări și măsuri efective de metafilaxie generală și individuală a litiazei 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 științific argumentat de conduită diagnostică și tratament medico-comportamental metafilactic aplicat pacienților cu urolitiază recidivantă, inovație care a permis diminuarea recurențelor bolii.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

A fost demonstrată valoarea evaluării clinico-paraclinice complexe a pacienților cu urolitiază recurentă în vederea prognozării recidivei 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.

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 invalidizarea acestor pacienți.

Aprobarea rezultatelor

Relevanțele cercetărilor științifice efectuate în cadrul prezentului studiu disertațional au fost raportate la nivelul diferitor foruri științifice naționale și internaționale:

- 32nd Congress of the Societe Internationale D'Urologie (Fukuoka, Japan, 2012);

- 2nd Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS) (Copenhagen, Denmark, 2013);
- Simpozionul Societății Urologilor din Republica Moldova ”Actualități în profilaxia și metafilaxia urolitiază și metodele minim-invazive de tratament în practica urologică” (Chișinău, Aprilie 2013);
- Conferința cu participare internațională a Societății Urologilor din Republica Moldova ”Diagnosticul, tratamentul și profilaxia urolitiază” (Chișinău, Octombrie 2014);
- al VI-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, Octombrie 2015);
- 4th Istanbul Urolithiasis Day (Istanbul, Turkey, December 2015);
- 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors ”MedEspera” (Chișinău, Mai 2016) (**Diploma de gr. II**);
- al XXXII-lea Congres al Asociației Române de Urologie (București, România, Iunie 2016);
- Conferințele Științifice anuale ale IP USMF ”Nicolae Testemițanu” (Chișinău 2010, 2014, 2015, 2016);
- 10th International Warsaw Invention Show IWIS 2016, Poland, Warsaw, 10-12 October 2016 (**Bronze medal**);
- Simpozionul Societății Urologilor din Republica Moldova ”Tratamentul fitoterapeutic în urologie” (Chișinău, Februarie 2017).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală, 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 „Chirurgie; Chirurgie pediatrică; Urologie și andrologie; Transplantologie” (proces verbal nr. 10 din 12.04.17).

Publicațiile la tema tezei

Rezultatele științifice obținute în cadrul prezentei tezei au fost inserate în 41 lucrări științifice, inclusiv 19 articole și 22 teze, 11 publicații naționale și 30 internaționale, 8 publicații de monoautorat, 4 cu impact factor, un brevet de invenție.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe un volum de bază pe 113 pagini și constă din introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografia care citează 193 de surse, 38 tabele, 25 figuri, 16 anexe.

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

SUMARUL COMPARTIMENTELOR TEZEI

Capitolul 1 este de fapt un studiu analitic al publicațiilor inserate în literatura de specialitate referitoare la urolitiază recurentă. Au fost analizate viziunile cu referire la factorii de risc pentru apariția și recidivarea urolitiază, la teoriile cunoscute despre litogeneză și substanțele ce favorizează recurența urolitiază. S-au adus la apel evidențele recente pentru plenitudinea diagnosticului și tratamentul metafilactic antirecidivant, inclusiv aspectele de cost-eficiență al acestor eforturi.

În Capitolul 2 se relatează proiectarea și principiile de desfășurare a studiului, sunt prezentate metodele de cercetare și investigare a pacienților, sunt argumentate criteriile de includere și excludere din cercetare, caracteristica generală a pacienților incluși în studiu și metodele de analiză statistică aplicate. Materialul acumulat a fost analizat statistic, utilizând programele MS Excel și SPSS.

În Capitolul 3 au fost analizate și prezentate ca material probatoriu în figuri și tabele rezultatele acumulate în cadrul cercetării transversale efectuate asupra unui lot de 160 pacienți cu urolitiază recidivantă. Au fost apreciate caracterele clinico-paraclinice ale pacienților cu litiază recidivantă și interpretate datele evaluării prin instrumente clinice. S-a pus accent pe infecția urinară, dereglările metabolice, compoziția chimică a calculilor urinari, statutul imun și inflamator general și parametrii stresului oxidativ.

În Capitolul 4 au fost prezentate rezultatele studiului prospectiv asupra a două loturi randomizate de pacienți cu urolitiază recidivantă, estimate în funcție de tratamentul metafilactic administrat, și un alt lot apreciat retrospectiv - fără metafilaxie. Au fost discutate diferențele dintre loturi prin prisma răspunsului la tratament, timpul și frecvența recurențelor maladei, funcția renală, riscurile relative de recurențe malade în loturile cercetate și eficiența tratamentului antirecidivant.

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

Litiaza renală (LR) este o maladie cu definiție complexă care include: dereglarea metabolismului unui șir de substanțe litogene și a transportului acestora prin intestin, rinichi și căile urinare; modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice și biologice ale urinei apoi și interpunerea unor altor diverse condiții favorabile formării cristalelor și a calculilor renali [1,2, 9, 14, 15, 187].

În structura maladiilor urologice litiaza renală se distinge pe primele poziții în toate regiunile globului pământesc, fiind calificată drept o problemă cu importante implicații medico-demografice [2, 9, 14, 15, 23, 187].

1.1. Actualitatea, frecvența și incidența urolitiazii

Litiaza renală este una din cele mai frecvent întâlnite maladii urologice, care se determină la cel puțin 5-12 % din populație, cu o rată de 70% printre pacienții de vârste socialmente productive (20 – 50 ani) [2, 9, 14, 15, 23, 187].

Pe parcursul ultimilor decenii pe întreg globul pământesc se înregistrează o creștere progresivă a incidenței urolitiazii [14, 44, 57, 122, 149, 154, 179]. În prezent se estimează că în țările înalt dezvoltate 400 mii de persoane din 10 milioane suferă de LR. Anual se înregistrează 85000 de cazuri noi de LR, dintre care 62000 se manifestă de caracter recidivant [78].

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

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

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

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

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

Este cunoscut faptul că boala afectează predilect intervalul de vârstă 25-50 de ani, adică persoane de maxim randament socio-economic. În ultimii ani se atestă o extindere a acestui cadru. Sexul masculin este afectat mai frecvent - cu o rată de 52 – 60 %. Raportul bărbați:femei este de 3:1 sau 2:1 [2, 13-15, 183, 54, 187,154], unii autori constată, însă, o pondere masculină mult mai elevată grație abuzului alimentar, regimului excesiv de muncă, afecțiunilor uretro-prostatice și altor factori care determină prevalența crescută a litiazii printre bărbați. Conform datelor recente se constată nivelarea acestui raport. De consemnat faptul că această nivelare nu semnifică o scădere a incidenței urolitiazii la bărbați, ci din contra – o elevare a afectării sexului feminin [81, 114, 157]. Și în Republica Moldova raportul se modifică în favoarea femeilor, fapt ce derivă din prezența litiazilor infecțioase și de ponderea înaltă a celor metabolice [2, 13-15].

În țările economic dezvoltate (Germania, SUA ș.a.) incidența urolitiazii este în creștere anuală de 2-2,5%, în Federația Rusă acest indice variază de la 1 la 3%, în Japonia în ultimii 10 ani prevalența urolitiazii a sporit cu 4,0 până la 5,4%, ceea ce corespunde cu o creștere de 35% [81, 189, 191]. Conform datelor lui Brikowski T. H. et al (2008) în SUA se prognozează creșterea incidenței urolitiazii cu 7-10% anual [2, 66]. În Republica Moldova de asemenea se atestă creșterea incidenței și prevalenței urolitiazii, care din anul 2005 până în prezent a devenit prima în structura maladiilor urologice, lăsând în urmă așa patologii urologice cum ar fi cele inflamatorii și adenomul de prostată [9,13].

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

Litiaza renală deține locul trei în structura cauzelor de deces al pacienților cu maladii urologice [2, 14]. Se estimează că 28,4% din nefrectomii sunt dictate de LR complicată, care, dacă este bilaterală, se poate agrava cu obstrucții severe și insuficiență renală acută sau cronică [103,123]. În ultimii ani, și în Republica Moldova a crescut vădit numărul nefrectomiilor pe motiv de litiază renală [2, 13-15].

1.2. Aspecte etiologice și factorii de risc ai litiazei renale

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

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

Urolitiaza este o maladie multifactorială, cu baza etiopatogenetică regăsită în interacțiunea genotip – mediu ambiant [191]. În urma multiplelor studii efectuate au fost deduși cei mai importanți factori de dezvoltare a LR.

Printre factorii de risc se consideră influența mediului ambiant, modificările funcționale și patologice ale organelor și sistemelor din întregul organism sau prezența proceselor patologice renale ce preced litogeneza (Anexa 1, 2).

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

Factorii endogeni includ: modificările funcționale și patologice la nivel renal și în căile urinare, infecțiile tractului urinar, afecțiunile tractului gastro-intestinal, imobilizarea de lungă durată în tratamentul fracturilor, hiperfuncția glandelor paratiroide și predispoziția genetică [2].

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

Se admite cum că unii din acești factori sunt persistenți, iar alții pot deveni un impuls pentru litogeneză, pentru ca ulterior să dispară. Nu este stabilit încă dacă formarea calculilor de diferită compoziție se supune aceluiași legi. Adesea un calcul de dimensiuni mici se auto-expulzează după o colică renală și nu mai recidivează. La alt pol se situează calculii de dimensiuni mari, care ocupă tot sistemul pielocaliceal cu recidivări frecvente și care devin o problemă specială în tratamentul nefrolitiazăi cu grave consecințe patologice pentru

parenchimul renal și organism în general. Modificările produse prin aceștia afectează grav funcția renală, fapt ce a oferit acestui tip de calculi o unitate nozologică aparte - nefrolitiaza coraliformă (NC) [2, 13-15, 142].

Cercetările științifice au demonstrat legătura dintre litogeneză, sex și vârsta bolnavului. LR se întâlnește mai des la persoanele cu vârsta cuprinsă între 25-50 ani. Un factor de risc deja stabilit pentru maladia urolitiazică este sexul masculin [171,172]. Bărbații suferă de LR de 2-2,5 ori mai des decât femeile [2,139], iar frecvența maximă de îmbolnăviri se produce în decadele 4-5 ale vieții [139]. Femeile prezintă un risc pentru LR mai mic comparativ cu bărbații, fapt determinat de un nivel scăzut de suprasaturare a urinei [179], precum și de efectul inhibitor al estrogenilor asupra secreției oxalaților și formării în rinichi a depozitelor de cristale [139].

Factorii sociali pot influența direct sau indirect asupra etiologiei urolitiaziei. Pe primul loc se află hipodinamia. Cauzele acesteia pot fi caracteristicile individuale ale unei persoane sau o necesitate profesională. Aici pot fi incluse profesiile ce implică sedentarism, nivelul insuficient al culturii pentru educația fizică în rândul populației, apoi și hipodinamia impusă de dezabilități fizice, maladii și invaliditate [2, 44, 179].

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

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

Din totalul factorilor etiologici ai LR de importanță majoră sunt, desigur, factorii genetici, care pot deveni cauza membranopatiilor tubulare ereditare poligenice, enzimopatiilor congenitale și dobândite, tubulopatiilor și nefropatiilor metabolice, precum și a unor forme poligenice de dereglări ale metabolismului substanțelor litogene [44, 88, 113]. Participarea

factorilor genetici în litogeneză este demonstrată prin asocierea predispoziției ereditare pentru apariția LR cu markeri genetici, în special cu antigenii sistemului HLA [32].

În catalogul genetic McKusick's On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [98] sunt descrise mai mult de 30 de situații în cadrul cărora urolitiaza este principală manifestare clinică sau poartă un caracter de simptom în tabloul clinic general al maladiei. Însă determinarea contribuției genetice în LR este dificilă din cauza specificului plurietologic. Acest fapt este demonstrat în special în cazul formării calculilor ce se compun total sau parțial din oxalat de calciu. Există o mulțime de parametri care contribuie la cristalizarea oxalatului de calciu în rinichi sau în tractul urinar, cum ar fi: concentrația crescută a oxalatului de calciu în urină și a promotorilor cristalizării (urații), concomitent cu o concentrație scăzută a inhibitorilor cristalizării (citratul, uromodulina (McK 191845), osteopoeina (McK 166490), nefrocalcina). Majoritatea din aceste modificări sunt determinate genetic sau de către factorii mediului ambiant (Anexa 3) [2].

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

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

Nanobacteriile (NB) au fost depistate pentru prima dată în anul 1988 de către Robert Folk, geolog la Universitatea din Texas, când cerceta mineralele izvoarelor termale de sulf din vecinătatea Romei [34,139]. Cu ajutorul microscopiei electronice R. Folk a cercetat bacteriile ce aveau o formă ovoidă și prismatică, fiind depistate în centrul substanțelor neorganice. NB aveau un înveliș din apatite de carbonat, ce le servea drept mediu favorabil de dezvoltare, care nu

numai că poate proteja bacteriile de mediul ambiant, dar și un timp îndelungat le poate feri de vizorul cercetărilor bacteriologice (Fig. 1.1).

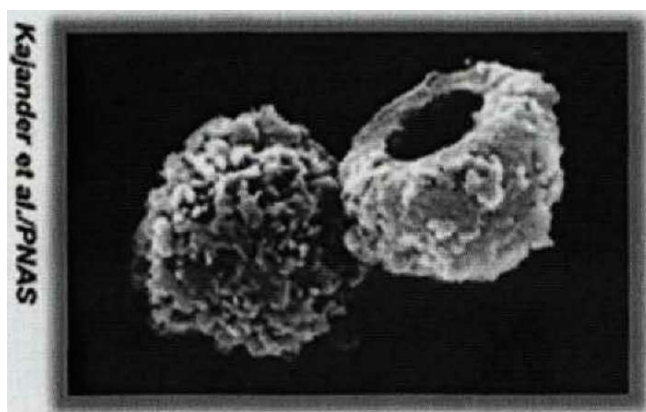


Fig.1.1. Microfotografie electronică a unor nanobacterii cu diametru de aproximativ 2 μm [34].

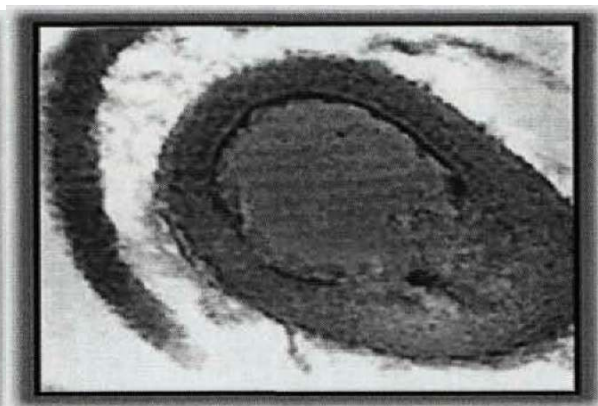


Fig. 1.2. Nanobacterie depistată în interiorul unui calcul renal parțial dizolvat [34].

NB sunt depistate la un număr mare de persoane în ser și în urină. Conform diverselor surse, NB au fost izolate din serul sangvin, urină, din piatră dentară și dintr-un șir de țesuturi moi. Formațiunile din apatită ale calculilor renali și cele din cultura NB au o structură foarte asemănătoare (Fig. 1.2). Teoria respectivă despre formarea calculilor este bazată pe identificarea NB în calculii renali și anume în culturile din acești calculi. La animalele de laborator a fost demonstrată formarea calculilor după introducerea NB în rinichi, iar acestui tip de bacterii i-a fost atribuit tropismul renal. Astfel s-a constatat formarea de calculi renali la iepuri, după ce acestora li se injectau NB în rinichi. NB au capacitatea de a forma colonii litogene, ce conțin depozite intra- și extracelulare de calciu, care distrug celulele și diferite culturi de celule. Un moment important este formarea în dependență de doză a calculilor renali, care devine evidentă după o lună de la injectarea translombară a NB. NB au capacitatea de adeziune, invazie și deteriorare a celulelor de la nivelul tubilor colectori și zonei papilelor renale.

Ipoteza implicării NB în formarea calculilor renali este confirmată și prin observațiile lui Carr și Randall [2,139]. Carr (1954) a fost cel care a descris fragmentele sub formă de depozite de fosfat de calciu din vasele limfatice și tubii colectori. Aceste depozite induc nucleerea heterogenă a oxalatului în zona tubilor colectori și mai jos, astfel fiind un factor de risc pentru formarea „plăcilor Randall”. Randall a descris plăcile ce conțin calciu în papilele renale și, conform ipotezei propuse de el, formarea calculilor renali demarează cu aceste plăci ca urmare a leziunilor tisulare primare.

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

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

În cercetările lui Бончула В.И., 2006, la prezența NB au fost cercetați 16 calculi renali obținuți în urma intervenției chirurgicale. NB au fost depistate în toate cazurile cercetate. Astfel autorii conchid, că există necesitatea tratamentului antibacterian, îndreptat spre eradicarea NB din organele urinare și, prin aceasta, spre profilaxia recidivelor litiazei urinare după extragerea calculilor [2,33].

1.3. Teorii vizând litogeneza, patogenia și dereglările metabolice în litiaza renală

În ultimii 150 ani au fost formulate mai multe teorii ale litogenezei și toate până în ziua de astăzi au argumente „pro” și „contra” [28,40,41,44,187].

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

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

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

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

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

Printre multiplele teorii ale „genezei formale”, principalele sunt considerate trei. (Pak C.Y.C., 1978; Goldwasser B et al., 1986) [2,133,134,187].

Teoria saturației și cristalizării [teoria nucleației și suprasaturației] consideră litogeneza drept un proces fizico-chimic de precipitare a sărurilor litogene din urina suprasaturată. În același timp se presupune că microcristalul, sau un corp străin, din urina suprasaturată provoacă creșterea calculilor în formă cristalină [2, 133,134,187].

Teoria inhibitorie explică formarea calculilor prin dereglarea proprietăților inhibitorii cu dereglarea echilibrului dintre inhibitorii și catalizatorii cristalizării substanțelor litogene [2, 133, 134, 187].

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

Sub influența diverselor combinații de factori exogeni, endogeni și genetici are loc dereglarea metabolismului în lichidele organismului, însoțită de creșterea nivelului substanțelor litogene (calciu, acid uric, ș.a.) în serul sangvin. Acest fenomen induce sporirea excreției substanțelor date pe cale renală și astfel suprasaturarea urinei [177-179]. În soluția suprasaturată se urmărește sedimentarea substanțelor saline sub formă de cristale, ce poate servi ulterior la formarea microliților, iar ulterior, pe fonul sedimentării a noi cristale, se formează calculii renali. Însă urina devine suprasaturată și pe fonul modificării regimului alimentar sau condițiilor climaterice, dar formarea calculilor nu are loc. Prezența doar a suprasaturației urinei nu este suficientă pentru litogeneză [2, 133,134,187].

O anumită atribuție la urolitiază o are și vitamina B₆ (piridoxina). În organismul uman piridoxina este fosforilată și intră în componența unor enzime. Rolul endogen patogenetic al acestei vitamine se limitează la influența acesteia asupra metabolismul acidului oxalic. Este cunoscut faptul că, în cadrul tratării hiperoxalemiei cu piridoxină, nivelul acestui acid în sânge și în urină scade [2,179,187]. Vitamina B₆ participă activ în metabolismul unor aminoacizi, nu este exclusă influența acesteia și asupra metabolismului purinic.

Rolul vitaminei C, ce are o importanță vitală, în etiologia urolitiazei nu este prea mare. Însă cum a fost demonstrat, supradozarea acidului ascorbic (mai mult de 1-3g în 24 ore) duce la oxalaturie pe fonul biosintezei endogene: transformarea acidului ascorbic în oxalic. Drept urmare

hipervitaminoza C indusă medicamentos este, într-o oarecare măsură, un factor de risc pentru litogeneza pe bază de oxalat, astfel terapia cu vitamina C trebuie bine monitorizată [2, 133,134,187].

Vitamina D și în special metaboliții săi – vitamina D₂ (ergocalciferol) și D₃ (colecalciferol) sunt reglatori importanți ai metabolismului calciului și fosforului în organismul uman. Vitamina D sporește activitatea glandelor paratiroide, crește absorbția calciului în intestinul subțire și astfel crește concentrația calciului în sânge și excreția acestuia cu urina. În cursul unei hipervitaminoze îndelungate (6 luni -2 ani) se instalează modificări ireversibile în parenchimul renal. Din cauza suprasolicitării și transportului defectuos al calciului și fosforului se dezvoltă nefrocalcinoza, cu depozitarea substanțelor saline în stratul cortical și în aparatul tubular al rinichiului, în focare de la dimensiuni neînsemnate până la focare mari. La unii bolnavi se observă calcificarea papilelor renale, calculi caliceali și se dezvoltă o urolitiază tipică cu formarea calculilor din fosfați de calciu [2, 133,134,187].

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

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

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

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

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

Formarea calculilor este rezultanta acțiunii tuturor factorilor enumerați mai sus, dar calculii se formează doar în urina suprasaturată, iar acest proces depinde de pH-ul urinar, puterea ionică, concentrația ionilor și prezența inhibitorilor cristalizării [2,48,187].

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

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

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

Specialiștii consideră aportul următorilor inhibitori ai litogenezei:

1. Inhibitori cu masa moleculară mică:

- Ionii de natriu,
- Ionii de magneziu,
- Citratul,
- Sulfatul,
- Pirofosfatul,
- Diverse microelemente.

2. Inhibitori cu masă moleculară mare:

- glicozoaminoglicanii,
- glicoproteidele,
- proteina Tamm Horsfal (uromodulina) [30,48],
- nefrocalcina,
- fragmentul din protrombina XI.

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

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

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

Componentul cristalin deține o bună parte din calcul. Cristalizarea este un proces în mai multe etape. El include în sine formarea nucleului de cristalizare, creșterea cristalelor și agregarea lor. Nucleu de cristalizare pot fi proteinele, cristalele, corpii străini, fragmentele de pietre. Formarea heterogenă a nucleului de cristalizare cu o creștere epitaxială, energetic este mai avantajoasă, fiind posibilă într-o urină mai puțin suprasaturată și se întâlnește mai frecvent. Un asemenea model de formare a nucleului este caracteristic pentru calculii ce cresc într-o anumită direcție. Cristalul unei substanțe poate servi în calitate de nucleu pentru cristalizarea altuia, cu

condiția unei rețele cristaline similare. Un exemplu tipic al unui asemenea model este cristalizarea oxalatului de calciu pe nucleul format din cristalul acidului uric.

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

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

În opinia multor autori, printre cauzele ce provoacă dereglările funcțiilor renale, un rol important îl au enzimopatiile congenitale și dobândite, în cadrul cărora are loc afectarea tubilor distali și proximali (tubulopatii) și malformațiile congenitale ale căilor urinare, ceea ce duce la formarea și eliminarea urinei ”incomplete” și joacă un rol major în litogeneză. Tubulopatiile implică dismetabolii organice sau disfuncții ale tubilor renali, ca rezultat al insuficienței sau lipsei unui anumit ferment. Cele mai frecvente tubulopatii, ce induc litogeneza, sunt oxaluria, cistinuria, aminoaciduria, galactozemia și fructozemia. Mai rar sunt invocate lactozemia și afecțiunile rahitice [40,41]. De consemnat că anumite tipuri de tubulopatii pot fi achiziționate în urma maladiilor renale și hepatice suportate (pielonefrită, glomerulonefrită, colecistită, hepatită ș.a). Se pot întâlni tubulopatii congenitale asociate cu cele achiziționate. Drept rezultat în diferite perioade în unul și același rinichi se pot forma calculi cu structură diferită sau în rinichi diferiți la unul și același bolnav.

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

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

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

Printre manifestările tubulopatiilor enumerăm: plachetele papilare, tubii calcificați și calcinatele tisulare renale. Cea mai atractivă teorie a litogenezei prin modificări locale, este teoria „patologiei papilare”, propusă de A. Randall în 1936 [187]. Autorul a presupus, că sub influența factorilor nocivi, în deosebi a toxinelor bacteriene, în regiunea papilelor apare o tendință puternică de calcifiere a submucoasei. Placa formată de calcificat dereglează în totalitate integritatea epiteliului și începe să contacteze cu urina în lumenul calicelui. Astfel apar condiții pentru formarea calculilor caliceali ce acoperă papila asemenea unui scut. În alte cazuri, după părerea autorului, demararea litogenezei este legată nu cu calcificarea intrapapilară, dar cu sedimentarea sărurilor în partea distală a tubilor colector și în orificiile lor din membranele poroase. Orice substanță, în caz de cristalurie semnificativă, poate servi drept început pentru formarea nucleului de cristalizare, care se va atașa asemeni unui dop pe lumenul tubului colector. Confirmarea teoriei date poate fi efectuată prin cercetarea ultrasonografică și tabloul endoscopic, des întâlnit în cercetarea papilei renale. În cadrul examenului USG în proiecția calicelui se determină o hiperecogenitate de 2-5 mm, fără o umbră ecogenă, însă uneori cu o fâșie hiperecogenă, iar în partea superioară apare o formațiune lichidă sau așa-numitul „evantai” hipoeogenic, de 2-3mm în diametru. Endoscopic se determină un concrement submucos pe tavanul calicelui [105].

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

unei anamneze eredocolaterale agravate, hipocitraturie accentuată, rinichi polichistic, nefrocalcinozei și un pH à jeun mai mare de 6,0, în absența unei infecții urinare.

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

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

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

La substanțele ce se conțin în urină și au un rol important în litogeneză se atribuie:

Calciul – intră în componența majorității calculilor renali. Din toată cantitatea de calciu ce se conține în plasma sangvină, aproximativ 60% este supusă ultrafiltrației, iar 40% în special proteinații și compuși complecși nu trec prin membrana glomerulară. Aproximativ 98-99% din calciul filtrat este reabsorbit și numai 1-2% este eliminat cu urina. În caz de un nivel adecvat al calciului în plasmă reabsorbția lui are loc exclusiv în tubii contorți proximali, iar în caz de hiperkaliemie reabsorbția are loc în tubii distali și ducturile colectoare. În asemenea cazuri este posibilă depistarea depozitării calciului în tubii contorți proximali și în ducturile colectoare, proces numit nefrocalcinoză. Hormonul glandelor paratiroide joacă un rol important în reglarea metabolismului calcic. Se consideră că parathormonul acționează nemijlocit la nivelul celulelor tubilor contorți distali, sporind reabsorbția calciului. Atunci când calciuria este cauzată de afectarea renală, nivelul de calciu ionizat în plasmă este redus, iar în cazul calciuriei de cauză extrarenală acest nivel este elevat. Ionii de calciu la rândul-le influențează reabsorbția altor ioni, sporind eliminarea sodiului, clorului, fosforului, hidrogenului, apei și atenuând în același timp secreția de potasiu [132,137,140,144].

În caz de calculi calcici se pot depista următoarele modificări: hipercalcie, hiperuricozurie, oxalurie, hipocitraturie. Hipercalcia, ca unica modificare în cazul cercetărilor biochimice ale urinei, se atestă la 12% din bolnavi, în combinație cu alte modificări – la 18%, cu hiperuricozuria – la 16%, cu oxaluria – la 16% și cu hipocitraturia – la 10% [95]. La o treime din bolnavi examinările biochimice ale urinei nu determină modificări [137,187].

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

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

Există o corelație strânsă între funcția renală și metabolismul calciului în ambele direcții. Pe de o parte, starea funcțională renală determină condițiile de eliminare a calciului și poate provoca modificări bine cunoscute în metabolismul acestuia, în special în scheletul uman (depoul calcic al organismului). Pe de altă parte, caracterul metabolismului calcic în organism, aprovizionarea cu săruri de calciu și intensitatea mobilizării acestora din oase, determină gradul de eliminare a lor pe cale renală. În lichidele corpului uman calciul se află în special sub formă ionizată și de compuși complecși cu proteine (forma ce nu se supune dializei). O mică parte este legat de acizii slabi (citric, carbonic, fosforic). Aceste săruri, cu toate că se supun dializei, disociază ionic într-o măsură mică. Corelația dintre aceste trei forme depinde de un șir de factori, în special de nivelul pH-ului, a rezervei bazice și de conținutul proteic. Acidoza sporește cantitatea de calciu ionizat. Alcaloza favorizează scăderea acestui nivel datorită formării calciului legat cu proteine și sedimentarea sărurilor de calciu. O importanță primordială pentru gradul de eliminare al calciului cu urina îl are nivelul calciemiei. În caz de funcție normală a rinichilor, hipercalcemia este asociată cu hipercalcimurie. Scăderea nivelului de calciu în sânge mai jos de 7 mg% duce la dispariția sărurilor de calciu din urină. Hipercalcimuria, întâlnită la un nivel normal de calciu în sânge, trebuie considerată drept o încercare a organismului de a compensa afluxul crescut de săruri de calciu exogen sau endogen sau ca o consecință a condițiilor excretorii renale [148,162,187].

Solubilitatea calciului în urină, deci și eliminarea acestuia, depinde de anumiți factori, dar în primul rând de nivelul pH-ului urinar și prezența aici a citraților [166]. La scăderea pH-ului urinar și creșterea nivelului de sare a acidului uric, legarea calciului cu acești ioni se dereglează, ceea ce provoacă formarea de cristale. În caz de acidoză cronică nivelul calciului ionizat sangvin crește, iar în consecință crește și filtrarea lui în glomerulii renali. În urma pierderii însemnate a ionilor bazici, ce neutralizează echivalenții acizi din urină, în asemenea stare se determină o eliminare a unor cantități mai mari de ioni de calciu [187]. Eliminarea calciului pe cale renală corelează cu metabolismul fosforului, datorită interdependenței acestor substanțe în procesele biologice din țesutul osos. Mai mult decât atât, prezența diverselor procese degenerative sau

inflamatorii în rinichi favorizează sedimentarea locală a sărurilor de calciu. Prin urmare, gradul de calciurie depinde de trei momente:

- de intensitatea resorbției intestinale a sărurilor de calciu;
- de caracterul metabolismului calcic în organism, în special de interdependența dintre procesele biologice ale osteoblaștilor și ale osteoclaștilor din țesutul osos;
- de condițiile funcționale ale sistemului excretor, în special de starea funcțională a tubilor renali [33,187].

Rezorbția intestinală de calciu în mare parte depinde de vitamina D și de rația alimentară. Restructurarea osoasă continuă este reglată de factori neurotrofici, hormonal (parathormonul, hormonul somatotrop, glucocorticoizii, androgenii și estrogenii) și de factori vaso-circulatori și umorali [33,140,187].

Diferite etape ale metabolismului calcic sunt interdependente, astfel că resorbția majorată a sărurilor de calciu în tractul gastro-intestinal, în caz de echilibru calcic normal, sporește excreția renală a calciului, dar și o excreție exagerată de calciu cu urina sporește rezorbția acestuia în intestin. Modificările în verigile finale ale lanțului metabolismului calcic se reflectă asupra vitezei de depozitare și mobilizare a calciului în țesutul osos [33,140,187].

Cauzele ce duc la dereglările metabolismului calciului pot fi reunite în grupele expuse în Anexa 2.

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

Oxalații – produși finali ai metabolismului normal, sunt puțin solubili în apă. În mod normal, numai 10-15% din oxalații urinari parvin cu produsele alimentare, restul sunt de origine endogenă. Cu toate acestea, dieta influențează nivelul de oxalați în urină. După absorbție din intestinul subțire oxalații nu sunt supuși metabolismului, fiind eliminați practic integral prin tubii proximali. Absorbția oxalaților din intestin depinde de conținutul de calciu. Cea mai mare parte de oxalat, ce ajunge în colon, este distrusă de bacterii [67,99,162].

Fosfații fac parte din sistemul tampon al sângelui și în urină se leagă de calciu. Hidroxiapatitele formează partea minerală a țesutului osos (aproximativ 85%), fluorapatita este partea minerală a dinților, iar derivații complecși organici ai fosforului intră în componența

encefalului și nervilor periferici. Conținutul total de fosfor, în cazul greutatei corporale de 70 kg, este de 19,000 mmol, sau de aproximativ 600 g sau 270 mmol/kg (8,5 g/kg). Restul de 15% se conține în celule sub formă complexă de esteri fosforici în diferite stadii ale metabolismului de carbohidrați (spre exemplu, glucoză-6-fosfat). De asemenea în cadrul acizilor nucleici, cum ar fi riboza și dioxidribozofosfatul, în componentele transportatoare și de stocare a energiei, cum ar fi ATP-ul și creatinfosfatul sub formă de fosfat anorganic. Concentrația fosfatului seric sau plasmatic este în mediu de 1,25 mmol/l, cu deviații încadrate în intervalul de 0,85- 1,45 mmol/l. Concentrațiile de fosfor anorganic sunt mai variabile comparativ cu concentrația de calciu anorganic. Reglarea metabolismului fosforic în organism se realizează de către aceiași factori hormonal care influențează metabolismul calciului: parathormonul, calcitonina și vitamina D. Până la 80% din fosfatul filtrat este reabsorbit de epiteliul tubilor renali proximali. Aceste procese sunt influențate de un șir de factori, care adesea induc hiperfosfaturia:

- suprasolicitarea organismului cu alimente bogate în fosfați. În mod normal, o persoană pe zi ingerează cu alimente de la 20 până la 80 mmol fosfați, 70 % din cantitatea dată este în final absorbită. Folosirea adausurilor alimentare cu calciu (Ca(OH)_2 , lactatul de calciu, gluconatul de calciu, citratul de calciu) favorizează sedimentarea fosforului în compuși complecși și reduce absorbția acestuia;

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

În mod normal, urina conține doar compuși fosfatici anorganici în cantități mici (~ 1 g/zi). La adulți, eliminarea fosfaților cu urina depinde de conținutul de fosfor în dietă (carne, produse lactate, legume). O cantitate mică de fosfați, ce trec prin filtrul glomerular, vor fi reabsorbiți în principal în tubii renali proximali. Acest proces este inhibat de parathormon (PTH). Drept urmare, fosfații din componența hidroxiapatitei, calciului fosfat amorf și carbonapatitei, sunt partea componentă de bază a calculilor renali în hiperparatiroidism. Excreția fosfaților este influențată de: a) vitamina D, care are proprietăți similare hormonului paratiroidian, b) cortizon, care induce fosfaturia prin reducerea reabsorbției și c) acidoză, care crește excreția de fosfați. Fosfaturia poate fi ereditară la unii pacienți. Fosfaturiile dobândite sunt în principal de natură

neurogenă sau rezultă în urma unei maladii primare a stomacului. Fosfaturia adevărată trebuie diferențiată de cea falsă, apariția căreia se datorează infecției cu *Proteus* [33,95,137,187].

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

Acidul uric deja filtrat este aproape complet reabsorbit în tubul proximal, iar în eliminarea uraților în urină joacă un rol semnificativ excreția acestui acid prin tubii distali. Reabsorbția este un proces enzimatic activ. În mediul acid, acidul uric este prezent în forma nedisociată, iar în cel alcalin - sub formă de urați solubili. Cu urina se elimină aproximativ 10 % din acidul uric, care s-a filtrat prin glomeruli. În cadrul unei disfuncții metabolice rare a adeninei, insuficiența adeninfosforiboziltransferazei, în urină apare 2,8-dihidroxiadenina, care este slab solubilă și servește drept substrat de formare pentru calculi [33,48,187].

Sodiul rareori face parte din componența calculilor, dar joacă un rol important în patogenезa urolitiaziei, deoarece reglează cristalizarea sărurilor de calciu din urină. Mai mult de 99,5% din sodiul filtrat prin glomeruli este reabsorbit de-a lungul întregii lungimi distale a nefronului. În cantități mari sodiul se conține în nucleul calculilor urinari și posibil favorizează sedimentarea și agregarea cristalelor. O concentrație sporită de sodiu în alimentație crește excreția calciului și o scade pe cea a citratului cu urina. Toate acestea contribuie la formarea cristalelor de oxalat de calciu. Aceste procese sunt datorate în mare parte creșterii nivelului de bicarbonat în urină și scăderii nivelului acestuia în ser. Restricția sodiului în alimentație, de obicei previne re-formarea calculilor urinari [33,50,148,187].

Citratul - este un component esențial al ciclului Krebs, un inhibitor puternic al cristalizării, factorul principal care reglementează formarea de calculi pe bază de calciu. În plasmă acidul citric este, în principal, sub formă de anion trivalent [Citate^{3-}]. Concentrația extracelulară (plasmatică) a citratului este foarte mică și este determinată în special de sărurile de calciu, sodiu și magneziu. Absorbția intestinală este o sursă importantă de citrat, iar ficatul și rinichii sunt principalele organe unde are loc metabolismul și excreția. Interesul urologilor pentru citrat se explică prin rolul său de inhibare în cadrul LR și anume LR calcice. Legarea acidului citric cu calciul, reduce riscul de precipitare al oxalatului de calciu și al fosfatului de calciu. Mecanismul de inhibare este sumat în suprimarea proceselor de cristalizare și de formarea a compușilor complecși datorită cărora are loc scăderea saturației sărurilor de calciu. Citratul este filtrat liber la nivel glomerular. La om, aproximativ 10-35% din citratul filtrat este excretat cu urina. Citratul este principalul anion organic din urină. Citratul reabsorbit se metabolizează complet până la CO_2 și H_2O , ceea ce asigură până la 10% de oxidare urinară. Astfel, citratul urinar este citratul care se filtrează și nu a fost reabsorbit. Prin urmare, cantitatea de citrat urinar

este determinată în principal de reabsorbție și în măsură mai mică de filtrare, deoarece concentrația plasmatică de citrat este mică [33,63,95,187].

Hipocitraturia ca un posibil factor cauzal al nefrolitiaziei este prezent în 19-63% din LR. La acești pacienți eliminarea nictemerală a citratului prin urină este mai puțin de 350 mg. Este cunoscut faptul că citratul este un inhibitor al cristalizării fosfatului de calciu și al oxalatului. Citratul ingerat este metabolizat până la bicarbonat, din aceste considerente este folosit ca remediu de alcalinizare al urinei și de sporire a nivelului de citrat în urină. Toate tulburările metabolice ce cresc consumul de citrat reduc excreția acestuia cu urina. La acestea se referă : acidoza, diareea sau malabsorbția, efortul fizic, excesul alimentar de acizi, scăderea nivelului de potasiu, postul, acidoza tubulară renală distală, pe fundalul unui tratament de lungă durată cu diuretice tiazidice și cu androgeni. În cazul infecțiilor tractului urinar citratul din urină este utilizat de către bacterii. Estrogenii, alcaloza și regimul alimentar promovează alcalinizarea urinei, iar tratamentul cu hormonul de creștere (somatotropina), cu parathormon și cu vitaminele grupului B va spori excreția urinară de citrat [33,187]. Citratul se leagă de calciu, reduce concentrația acestor ioni liberi și scade puterea ionică a soluției, la fel, el previne formarea de cristale de calciu prin reducerea nivelului sării monosodice a acidului uric, care neutralizează inhibitorii de cristalizare. În cazul hipocitraturiei (excreția citratului cu urina este mai mică de 320 mg/24 h), calculii tubulari se formează, de regulă, pe fundalul unei acidoze tubulare distale, al unui tratament cu diuretice tiazidice sau al unei diaree cronice, și foarte rar - în absența unei careva patologii. Ingerarea limonadei crește excreția de citrat cu aproximativ 150 mg/zi, fapt care permite sistarea administrării citratului de potasiu sau micșorarea dozei [33,95,187].

Magneziul. În cadrul unei diete obișnuite, cu urina se elimină 20-50% din valoarea totală a magneziului excretat. Deficitul de magneziu în rația alimentară este un factor de risc pentru dezvoltarea LR. Magneziul este activatorul multor enzime, el influențează excreția acidului oxalic și crește solubilitatea fosfatului de calciu. Magneziul, de asemenea, reglează stabilitatea urinară sub formă de soluție suprasaturată și astfel previne cristalizarea. Concentrația de magneziu variază în limite destul de restrânse, iar când acesta este în deficit din cauza dietei apar tulburările metabolice, sindromul de malabsorbție și afectarea funcției renale. În experimentul ce a urmărit absența magneziului în rația alimentară, s-a conchis faptul că magneziul contribuie la formarea calculilor de oxalați. Mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Dar suplimentarea alimentară profilactică cu magneziu la oamenii sănătoși este inutilă [148,187].

Sulfatii anorganici din plasmă provin în principal din scindarea endogenă și din aminoacizii parveniți alimentar: cistină, cisteină, metionină etc. În cazul unei concentrații

plasmatică normală și a unor rinichi sănătoși, aproape toată cantitatea de sulfatți filtrați este reabsorbită. Sulfatții previn formarea de calculi urinari prin legarea calciului. Sulfatții din compuși, în general, sunt incluși în asemenea substanțe urinare, cum ar fi condrotin sulfatul și heparan sulfatul [33,95,187].

Pe lângă inhibitorii cristalizării sus enumerați, există și alte substanțe cu un rol important în acest proces. Acestea sunt o parte din proteine, uropontinul și pirofosfatul. Pentru compușii organici inhibarea cristalizării este asociată cu secvența N-terminală a aminoacizilor și cu un conținut ridicat de resturi ale aminoacizilor acizi, în special de aspartat. Mai mult, fluorurile de asemenea inhibă cristalizarea și formarea de calculi urinari [187].

1.4. Compoziția chimică a calculilor urinari și evaluarea metabolică în metafilaxia urolitiază recidivante

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

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

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

Succesul tratamentului în urolitiază depinde, în mare parte, de identificarea factorilor etiologici, aprecierea stadiului de patogeneză și tipul de formare al calculilor. Aproximativ 85 % din pacienții cu LR comportă diferite perturbanțe metabolice, care suscită o abordare diferențială funcție de parametrii metabolismului bazal al organismului și schimbările fizico-chimice urinare, pentru diferite tipuri de calculi [86].

Rezultatele analizei calculilor urinari pot furniza informații importante cu privire la tulburările metabolice și pot ajuta ordonarea tratamentului optim.[177,179]. Corelația între compoziția calculilor urinari, pe de o parte, și schimbările metabolice în organism pe de alta, a

fost observată în 84% din cazuri. Existența unei relații strânse între biochimia urinei și compoziția calculilor urinari confirmă importanța clinică a cercetării compoziției calculilor [173].

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

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

Investigațiile obligatorii în cazul bolnavilor cu LR trebuie să includă:

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

Prin testele clinice de sânge pot fi puse în evidență anemiile de origine renală sau ca urmare a insuficienței renale. În faza activă a pielonefritei se determină leucocitoză, cu modificarea formulei leucocitare.

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

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

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

Astfel, studiul compoziției primare, precum și al structurii macro-, microcristalice și atomice a calculilor renali sunt un segment inerent pentru examinarea pacienților cu LR.

[31,33,155,179]. Metodele de apreciere a compoziției calculilor urinari sunt divizate în fizice și chimice.

Metodele fizice destul de frecvent folosite în analiza calculilor renali este spectrofotometria cu raze infraroșii (IR) și difractometria cu raze X [155]. Metoda spectrofotometriei cu IR se bazează pe înregistrarea spectrelor de absorbție a probei în diapazonul infraroșu [110]. Avantajele metodei includ utilizarea unei cantități minime de substanță testată și rapiditatea obținerii spectrelor cu o specificitate suficientă. Studiile spectrofotometrice IR și cu raze X permit efectuarea unor analize calitative și cantitative, adică să determine din ce substanță și în ce cantități este alcătuit fiecare calcul urinar. Pentru a efectua o analiză calitativă, spectrele experimentale sunt comparate cu spectrele înregistrate pe compuși de referință. Avantajul acestor metode constă în utilizarea unei cantități minime a substanței cercetate. Avantajul studiilor radiografice comparativ cu spectroscopice IR, este abilitatea de a diferenția formele cristaline ale conexiunilor, care sunt construite din aceleași molecule, dar diferit "ambalate" în cristal. Cu toate acestea, metoda examinată nu poate identifica conexiunile în stare amorfă.

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

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

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

- calculi de intensitate mare (mai mult de 1200 HU): componentele predominante a fragmentelor calculi sunt vevelitul (50%), cu un amestec de clor-apatită, vitlochit (whitlockite) și hidroxiapatită (10-15% din conținut);
- calculi de densitate medie (800-1200 HU): componentele predominante sunt reprezentate de struvită (10-30%), apatită (30-40%) și vevelit (20-30%);
- calculi cu o densitate scăzută (400-800 HU): componentele predominante sunt reprezentate de struvit și vitlochit (whitlockite), precum și apatită și struvit. În unele exemplare a fost detectat și vevelitul (până la 20%);
- calculi cu o densitate sub 400 HU – săruri ale acidului uric.

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

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

1.6. Puncte de reper în ordonarea măsurilor de prevenire a recurențelor de litiază urinară.

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

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

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

Prezentarea tardivă a pacientului la medic, de regulă, în caz de colică renală, îngreunează procesul de obținere a unei anamneze complete și sugestive. Toate aceste argumente mărturisesc despre faptul că tratamentul medicamentos poate fi direcționat spre corectarea dereglărilor metabolice deja evidente - hipercalcemie, hiperuricozurie, hiperoxalurie ș.a. În practica curentă examinarea indicilor de laborator la un bolnav cu LR, în marea majoritate a cazurilor, se limitează la examenul sumar al urinei, analiza biochimică a sângelui și urinei și determinarea structurii chimice a calculului urinar *in vitro* [125].

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

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

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

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

În profilaxia formării calculilor urinari tratamentul medicamentos se utilizează un timp îndelungat. Pentru corectarea dereglărilor metabolice sunt folosite medicamente, cum ar fi diureticele tiazidice, sărurile de citrat, alopurinolul. Toate s-au dovedit a fi eficiente. Mai mult decât atât, litogeneza poate scădea atunci când sunt utilizate băuturi bogate în citrați, cum ar fi limonada [48,87,88,187].

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

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

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

Reducerea consumului alimentar de oxalați poate duce la o scădere a excreției urinare de oxalat și, în consecință, la o scădere a formării de calculi. Din aceste considerente, pacienților cu calculi renali compuși din oxalat de calciu, le este recomandat să diminueze oxalații în alimente.

S.R. Khan și colab. (2013) au testat chiar această ipoteză într-un studiu pe șobolani, în urma căruia s-a constatat că oxalații alimentari pot provoca hiperoxalurie și depunerea de cristale în rinichi, fapt soldat cu dereglarea funcției acestora [105]. De altfel, eliminarea oxalaților din rația alimentară nu reduce doar nivelul de oxalat în urină, dar de asemenea, scade cantitatea de cristale saline în rinichi și îmbunătățește funcția lor [32,77].

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

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

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

Încă de pe timpuri dezvoltarea litiazei renale a fost asociată cu o viață îndestulată și cu factorii de alimentare ce îi corespund. Între timp au fost depistați și factorii de risc dietetici specifici cum ar fi consumul crescut de proteine animale, aportul redus de potasiu, scăderea consumului de lichide și, în mod surprinzător, consumul redus de calciu. Fără a face trimitere la ipoteza emisă anterior despre existența unei legături directe dintre obezitate și LR, a fost dezvăluit faptul că cei trei indicatori principali (IMC, aportul caloric, activitatea fizică) sunt factori de risc independenți. Activitatea fizică moderată reduce riscul de a dezvolta o hipertensiune arterială și diabet zaharat, precum și o LR adesea asociată acestor stări [50,167].

Toți factorii alimentari, cum se consideră, operează prin schimbarea compoziției urinei. În sprijinul acestei idei vine și constatarea cum că suprasaturarea urinei și riscul de apariție a urolitiază sunt scăzute la pacienții cu dietă similară celei denumite „Abordarea dietetică pentru stoparea hipertensiunii” (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)). Dieta respectivă

este caracterizată printr-un conținut sporit de fructe și legume, o cantitate moderată de produse lactate degresate și un conținut sărac în proteine animale [128,175,187].

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

La acești bolnavi exercițiile fizice au un efect benefic asupra sănătății sistemului osos, nefrolitiaza fiind mult timp asociată cu osteoporoza, dar în practică tratamentul conservator (nonfarmacologic) pentru pacienții cu calculi, de multe ori, este centrat aproape în exclusivitate pe dietă, specialiștii pledând pentru necesitatea unui aport crescut de lichide, o cantitate normală de calciu în dietă, una mai mică de sodiu, un aport moderat de proteine și reducerea oxalaților alimentari [112]. Rezultatele raportate de către Sorensen și colab. (2014) sugerează, că recomandările pentru o activitate fizică moderată pot fi suplimentate dietei [167]. Și tot mai numeroase sunt dovezile care susțin că obezitatea și consumul cantităților mari de alimente, în special bogate în fructoză și purine, sunt asociate cu un risc crescut de formare a calculilor [85,129,174,175].

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

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

Datele experimentale indică asupra faptului că ingerarea unei cantități mari de lichide scade saturația urinară cu fosfat de calciu, oxalat de calciu și cu săruri monosodice ale acidului uric, de asemenea crește pragul de cristalizare a oxalatului de calciu [133,134].

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

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

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

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

Momentul esențial și una dintre problemele majore în tratamentul urolitiazii este indicele înalt al recidivelor maladiei. Astfel după tratamentul aplicat și eliminarea completă a concremențelor, probabilitatea recidivelor după 5 ani atinge cota de 50% [115,116,158,159,169].

Conform datelor unor autori (2011) [32,35], recidivarea urolitiazii în timp de 3-7 ani la pacienții care nu au fost supuși măsurilor de metafilaxie și supraveghere în dinamică s-a observat la 64 – 78,5% din cazuri.

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

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

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

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

O altă poziție, expusă de Strohmaier W.L. (2012), atenționează, că evaluarea metabolică este un "predictor slab" în prognozarea riscului de recidivă [173], menționând că valoarea indicilor metabolici studiați ai sângelui și urinei nu se diferă semnificativ între pacienții cu și fără recidive.

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

Lotan Y. și coaut. în lucrările sale (2004, 2005, 2012) [115,116,173], confirmă indicele înalt de cost-eficacitate a metafilaxiei la pacienții ce își schimbă modul de viață, cresc efectiv cantitatea lichidului consumat zilnic și mențin un regim alimentar echilibrat, ceea ce evidențiază și alți autori de specialitate [115,116,124].

Tema abordată cel mai frecvent în cadrul dezbaterilor consacrate problemei de profilaxie a recidivelor urolitiazii este gradul de eficiență economică a evaluării dereglărilor metabolice și a metafilaxiei medicamentoase ulterioare. Datele din literatura de domeniu sunt adesea total contradictorii [66,87,115,116,187]. Astfel s-a constatat că tratamentul medicamentos este mult

mai costisitor decât cel comportamental, dar acesta diminuează semnificativ formarea calculilor renali. Marea Britanie este o excepție în profilaxia urolitiază, unde terapia dietetică se consideră drept abordarea cea mai rentabilă. Costul tratamentului chirurgical este relativ scăzut, comparativ cu cel medicamentos [115,116].

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

Așadar, putem afirma ca fiind o necesitate elaborarea unei viziuni noi în organizarea profilaxiei recidivelor urolitiază, mai ales că există rezerve solide pentru ordonarea și punerea în valoare a unor programe eficiente de prevenire a maladiei în lume și, respectiv, în Republica Moldova (Algoritmul metafilaxiei urolitiază propus de noi este prezentat în Anexa 4 și 7).

Actualitatea indiscutabilă a acestei probleme ne-a definit în intenția de a efectua cercetări științifice avizate și de profunzime sub acest aspect în vederea elaborării unei conduite de prevenție cât mai eficientă pentru acești pacienți.

În baza analizei surselor bibliografice au fost formulate scopul și obiectivele cercetării. **Scopul cercetării** - Elaborarea și implementarea unui algoritm de conduită diagnostică și tratament medico-comportamental metafilactic științific argumentat, prin care să se amelioreze rezultatele tratamentului antirecidivant la pacienții cu urolitiază recurentă supuși diferitor metode de tratament.

Pentru realizarea acestui obiectiv au fost trasate următoarele sarcini investigaționale: (1) Studierea 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 reno-ureteral, dereglările inflamatorii, valorile stresului oxidativ și parametrii sistemului antioxidant în funcție de vârsta 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 recurenței urolitiază și a posibilităților de pronostic al acesteia; (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, modelarea unui algoritm de indicații metafilactice individuale în dependență de tipul litiazei, dereglările metabolice de context, componența chimică a calculului

și metoda de tratament aplicată și punctarea unor recomandări practice științific-argumentate de profilaxie și metafilaxie a urolitiazăi recidivante.

1.5. Concluzii la Capitolul 1

1. Litiaza renală reprezintă o problemă medico-socială importantă, dată fiind incidența înaltă a bolii la pacienții de vârstă socialmente productivă, posibilitățile limitate de prevenire și evoluția spre complicații potențial letale în absența tratamentului adecvat.
2. 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.
3. Perfecționarea managementului litiazăi renale este o problemă complexă, în special în cazul urolitiazăi recidivante. Contribuția factorului genetic complică suplimentar realizarea programelor de prevenție și în această situație este logică punerea accentului pe tratamentul metafilactic.
4. Metodele contemporane de diagnostic permit depistarea certă a dereglărilor metabolice în 98% cazuri și pot fi utilizate pentru managementul metafilactic eficient. Rezultatele investigațiilor pacienților cu urolitiază recidivantă ajută efectiv la selectarea metodei optime de tratament, în special dacă se realizează o descriere cât mai precisă a structurii și compoziției calculului, a dereglărilor anatomice și funcționale ale aparatului reno-urinar, cât și a 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 pacienți din numărul total de cazuri și a inclus atât metode generale de investigații, 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 Central de Cercetare 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 studiu prospectiv au fost supuși unui studiu transversal (extragerea datelor din fișa medicală a bolnavului de staționar - formular 003/e).

Metodologia studiului este prezentat în figura 2.1.

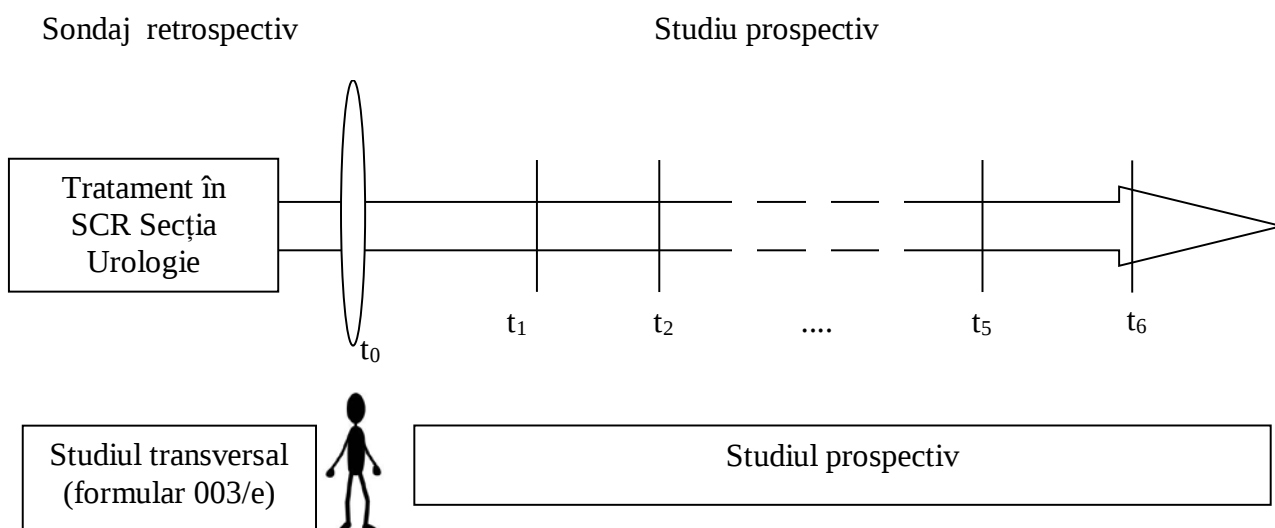


Fig. 2.1. Metodologia studiului.

2.1. Etapele de derulare a studiului

Prezentul studiu a fost realizat în mai multe etape de cercetare, desfășurate pe parcursul anilor 2012-2015.

La **prima etapă** a proiectului au fost efectuate activități de informare, a fost întocmit protocolul de studiu, s-au trasat criteriile de includere și excludere, s-a elaborat metodologia de lucru pentru studiu. La încheierea acestei etape s-au creat condițiile necesare pentru înrolarea subiecților conform planului de lucrări.

Etapa a II-a a inclus două tronsoane de investigare.

Prima a încadrat cercetările retrospective asupra fișelor medicale începând cu 2010 și până la momentul inițierii prezentei cercetări – anul 2013.

În a **doua parte** a studiului ne-am propus cercetarea prospectivă a rezultatelor de tratament antirecidivant (metafilactic) la pacienții diagnosticați cu urolitiază recidivantă, pentru care aceștia au fost asistați prin diverse procedee intervenționale la nivelul serviciilor specializate de la IMSP Spitalul Clinic Republican din Republica Moldova, începând cu anul 2012.

Această serie de pacienți urma a fi monitorizată în două grupuri de bază, funcție de tipul tratamentului metafilactic aplicat.

Volumul eșantionului. Pentru asigurarea reprezentativității – estimarea numărului necesar de pacienți pentru cercetare - a fost utilizată următoarea formula (2.1):

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

unde:

P_0 = Proporția pacienților cu urolitiază recidivantă deduși din totalitatea de pacienți cu urolitiază evaluați timp de 3 ani. Conform datelor bibliografice (Strohmaier W.L. 2012) [172], 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%, deci coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 0.1, deci 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 menținerea reprezentativității 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.

Design-ul studiului

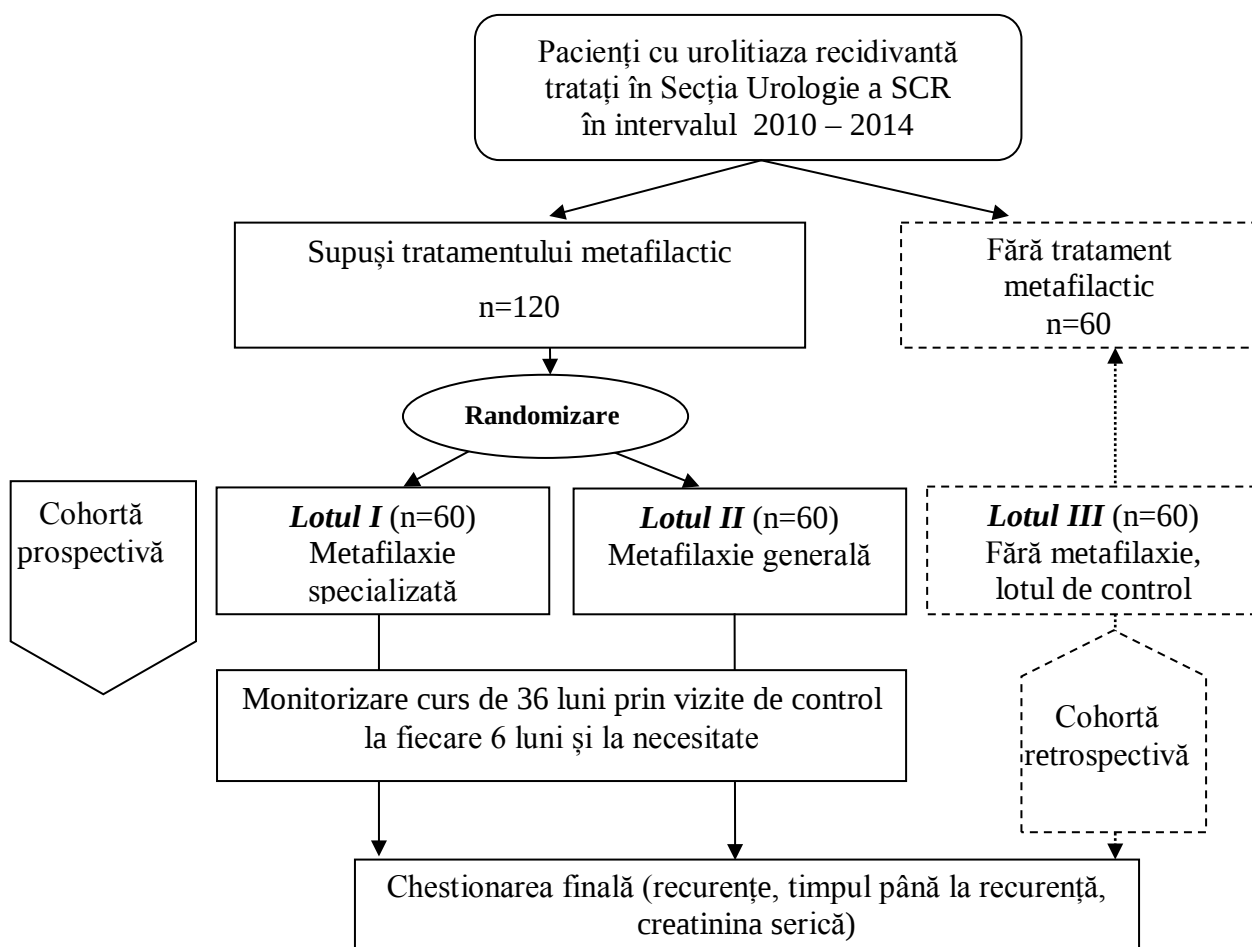


Fig. 2.2. Design-ul de ansamblu al studiului

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 (2.3).

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

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 acestora le-au fost prescrise recomandări individuale pentru tratament metafilactic (Anexa 7).

- *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 (Anexa 6).

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

La **etapa a III-a** au fost contabilizate și interpretate datele obținute și analizate rezultatele tratamentului metafilactic aplicat pacienților pe parcursul a 3 ani de supraveghere.

2.2. Caracteristicile clinico-statutare ale loturilor incluse în studiu

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

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.

Dintre cei 160 de bolnavi incluși în studiul prospectiv 54 (33,8%) erau bărbați și 106 (66,2%) femei (Fig. 2.3).

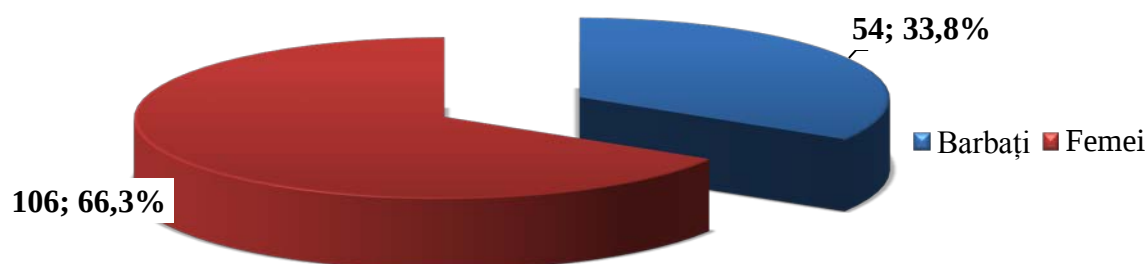


Fig. 2.3. Repartizarea pacienților după structura de gender (n; %)

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

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

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

Din datele redată în tabelul 2.1 rezultă că litiaza renală afectează preponderent intervalul de vârstă între 40 și 60 de ani, proporția acestora fiind de 65,5% (105 cazuri din 160), ceea ce confirmă impactul social al patologiei, care afectează perioada cea mai productivă a vieții.

Parametrii de ansamblu ai loturilor de cercetare sunt incluși în tabelul 2.2.

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

Parametri considerați		Lotul I	Lotul II	Lotul III	Total	χ^2	P
Apartenența 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 2.2 desprindem, că loturile examinate sunt omogene ca distribuție pe sexe, vârstă și metoda de tratament aplicat anterior, deci sunt comparabile, diferențele statistice între loturile de studiu sunt insemnificative ($p > 0,05$).

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

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

Tabelul 2.3. Repartizarea pacienților în funcție de partea afectată

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

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

Tabelul 2.4. Poziționarea calculilor la nivel renal și ureteral

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

Nota: JPU – Joncțiunea pielo-ureterală

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

Tabelul 2.5. Prezentarea numerică a calculilor renali

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

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

Tabelul 2.6. Caracteristica calculilor în funcție de dimensiune

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

Conform datelor tabelului 2.6, majoritari au fost calculii renali de <2 cm - constatați la 123 de pacienți (76,8 %), calculi cu dimensiuni de peste 2 cm s-au apreciat în 31 de cazuri (19,4%). În caz de litiază multiplă a fost luat în considerație calculul renal cu cele mai mari dimensiuni; calculii coraliformi au fost depistați la 6 pacienți (3,8%).

Prezentarea imagistică a calculilor este redată în tabelul 2.7.

Tabelul 2.7. Distribuția cazurilor în funcție de aspectul radiologic al calculilor

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

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

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

Tabelul 2.8. Comorbiditățile apreciate la pacienții din studiu

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

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

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

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

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

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

2.3. Metodele de studiu

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

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

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

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

Testele de laborator

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

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

Analiza specializată a urinei a inclus: excreția zilnică de electroliți, creatinina, ureea, acidul uric etc., investigate prin mijloace convenționale. În caz de elevare a indicilor creatininei, ureei, acidului uric, calciului, a urmat determinarea obligatorie a excreției nictemerale a acestora.

Analiza biochimică a sângelui (ureea, creatinina, bilirubina etc.) a fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu. Parametrii biochimici: bilirubina serică totală și fracțiile ei, creatinina, ureea, proteina totală, glicemia au fost apreciate la analizorul biochimic automat CIBA-Corning 500 Expres 1351415 sau semiautomat STAR-DUSR AC-1541382666. Amilaza, ALT (alanin-aminotransferaza), AST (aspartat-aminotransferaza), fosfataza alcalină au fost apreciate

prin metoda cinetică cu ajutorul analizatorului STAR-FAX330034990 (4138246) ver.11.09sert3.3.51-1907, concentrația de sodiu și potasiu – în conformitate cu metodologia standard aprobată în Laboratorul biochimic al IMSP SCR.

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

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

Determinarea **proteinelor totale** (dupa Lowry). Se operează conform procedeului descris de Покровский А.А. Principiul metodei se bazează pe capacitatea derivaților de cupru ai proteinelor de a reduce reactivul Folin cu formarea unor produși colorați ai reacției.

Examenul bacteriologic al urinei (urocultura). Uroculturile se indicau după următoarele criterii: leucociturie de >10-15 în câmpul de vedere, prezența infecției cronice urinare. Examenul bacteriologic al urinei s-a efectuat utilizând metoda de însămânțare pe mediu nutritiv (5% agar-sânge), cu determinarea ulterioară a gradului de bacteriurie după numărul de colonii. Pentru a determina sensibilitatea microflorei la antibiotice au fost utilizate metode capabile să evalueze capacitatea de inhibiție a microflorei din urină pe diferite medii nutritive, utilizând discuri de hârtie standard plasate în cutia Petri.

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

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

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

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,

Evaluarea imunității. 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 cu metoda de imunodifuziune în gel (Mancini). Suplimentar, prin spectrofotometrie, s-a determinat nivelul complexelor imune circulante (CIC). Studiul a fost efectuat în Laboratorul imunologic al IMSP Spitalul Clinic Republican.

Statutul inflamator general a fost evaluat prin examinarea nivelului de citokine și substanțe biologice active proinflamatorii: interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 2 (IL-2). Aceste substanțe au fost evaluate în serul sanguin prin metoda imunoenzimatică ELISA. Pentru testare au fost utilizați reagenții Companiei „Бекроп Бекр” (Federația Rusă) și kit-urile DIA Source ImmunoAssays (Belgia). Studiul s-a desfășurat la nivelul Laboratorului Imunologic al IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Intensitatea stresului oxidativ și modificările sistemului antioxidant au fost examinate prin dozarea următorilor indici biochimici specifici:

Nivelul *dialdehidei malonice* (DAM) s-a determinat conform procedurii descris de Atasayar S. et al. [15,16,60]. Metoda se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic colorat, format la interacțiunea DAM cu acidul tiobarbituric. Conținutul de DAM ($\mu\text{mol/l}$) se calculează reieșind din coeficientul molar de absorbție $\Sigma=1,56 \cdot 10^5 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Determinarea produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA) s-a efectuat în conformitate cu procedeul descris de Hong Yan Li et al. [15,16,97]. Metoda se bazează pe interacțiunea specifică a PPOA cu iodura de potasiu în mediul acid. Calculul se efectuează după curba de calibrare construită în baza diluțiilor succesive a soluției standard de cloramină-T (0-100 $\mu\text{mol/l}$) și se exprimă în $\mu\text{mol/l}$ echivalente de cloramină-T.

Produsele finale de glicare avansată au fost apreciate în conformitate cu procedeul descris de Makita Z. et al [15,16,120]. Calculul se efectuează folosind diluțiile de lucru ale soluției standard stock de AGE-albumină.

Dozarea *oxidului nitric* în materialul biologic s-a efectuat conform procedurii descris de Метельская В. А., Гуманова Н. Г. [15,16,42]. Metoda se bazează pe reducerea nitraților în nitriți, în rezultatul interacțiunii cu reactivul Griss. Conținutul produsului final se determină spectrofotometric, iar calculul se efectuează conform curbei de etalonare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard stock de nitrit de sodiu (10 mmol).

Determinarea *glutation reductazei* (EC 1.6.4.2) în materialul biologic s-a efectuat conform metodei descrise de Власова С.Н., Шабунина Е.И. și Переслегина И.А. în

modificația lui Gudumac V. și coaut. [15,16,24]. Această metodă se bazează pe determinarea vitezei de creștere a nivelului de glutatation redus format în reacția enzimatică, care se evaluează prin reacția specifică cu 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoatul. Activitatea GR se exprimă în $\mu\text{mol DTNB}/\text{min}\cdot\text{l}$.

Dozarea activității *glutation peroxidazei* (EC 1.11.1.9) în materialul biologic s-a efectuat conform procedurii descris de Wendel A. în modificația lui Gudumac V. și coaut. [15,16,24]. Metoda se bazează pe determinarea vitezei de descreștere a nivelului de glutatation redus (GSH) în mediul de reacție cu utilizarea 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoatului. Produsul reacției se estimează spectrofotometric, iar activitatea GPO se exprimă în nmol de glutatation redus pe secundă la un litru de ser – nmol/s·l.

Activitatea *glutation-S-transferazei* (EC 2.5.1.18) în materialul biologic a fost estimată conform procedurii descris de Habig W. H. și coaut. în modificația lui Gudumac V. și coaut. [15,16,24]. Metoda se bazează pe capacitatea glutatation-S-transferazei de a cataliza reacția de condensare a glutatationului redus cu 1-Cl-2,4-dinitroclorbenzol (1-Cl-2,4-DNCB). Produsul reacției (1-S-glutatationil-2,4-dinitroclor-benzolul) se determină la riderul spectrototometric la 340 nm, iar activitatea enzimei se exprimă în nmol/s·l

Activitatea *superoxidismutazei* (SOD) (EC 1.15.1.1) a fost estimată conform procedurilor descrise Дубинина Е. Е. și Матюшин Б. Н. în varianta tehnică modificată de Gudumac V. și coaut. [15,16,24]. Metoda se bazează pe inhibarea reducerii sării de tetrazoliu nitroblue în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH de către SOD. La reducerea NBT se formează formazanul de culoare albastră. Intensitatea colorației este direct proporțională cu activitatea enzimei, care se raportează la ml de ser.

Activitatea *catalazei* (EC 1.11.1.6) a fost evaluată conform procedurii descris de Корольюк М. А. și coaut. [15,16,39] în modificația lui Gudumac V. și coaut. [15,16,24]. Determinarea activității catalazei se bazează pe capacitatea enzimei de a scinda peroxidul de hidrogen în apă și oxigen molecular. Peroxidul de hidrogen interacționează cu molibdatul de amoniu, formând un compus de culoare galbenă. Odată cu descompunerea peroxidului de hidrogen colorația soluției scade.

Gradul de decolorare într-o perioadă anumită de timp corelează cu activitatea enzimei, care se exprimă în $\mu\text{mol pe secundă la 1 litru de ser}$ ($\mu\text{mol}/\text{s}\cdot\text{l}$).

Evaluarea nivelului *ceruloplasminei* (CP) s-a efectuat după Колб В. și coaut. în varianta modificată de Gudumac V. și coaut. [15,16,24]. Metoda se bazează pe proprietatea CP de a oxida diverși compuși, inclusiv p-feilendiamina. La oxidarea ei se formează produși de culoare

albastră violetă, care se măsoară spectrofotometric. Intensitatea colorației este proporțională cu conținutul de CP, care se exprimă în mg/l.

Conținutul de *grupări tiolice ale proteinelor* în materialul biologic s-a determinat conform procedurii descris de Ellman G.L. și Hu M.L. în modificarea lui Gudumac V. și coaut. [15,16,24]. Principiul metodei se bazează pe interacțiunea dintre reactivul Ellman (5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoic acid) și grupele tiolice ale proteinelor cu formarea unui compus colorat, iar citirea rezultatelor se efectuează la riderul spectrototometric la 412 nm.

Determinarea *proteinelor totale* (dupa Lowry). S-a operat conform procedurii descris de Gudumac V. și coaut. [15,16,24]. Principiul metodei se bazează pe capacitatea derivaților de cupru ai proteinelor de a reduce reactivul Folin cu formarea unor produși colorați ai reacției. Intensitatea colorației este direct proporțională cu cantitatea de proteine în materialul cercetat.

Metodele de explorare imagistică

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

Ecografia renală s-a efectuat la ultrasonograful firmei Philips (Philips HD3 Ultrasound Equipment). Este o investigație cu raport cost-beneficiu sporit și, fiind neinvazivă, permite efectuarea repetată la unul și același pacient. Această tehnică imagistică este utilă pentru precizarea modificărilor anatomice renale: poziția, forma, dimensiunile, grosimea parenchimului, starea sistemului pielocaliceal, inclusiv dezvoltarea hidronefrozei și gradul acesteia, prezența complicațiilor destructive. De asemenea, ecografia poate diagnostica prezența calculilor renali, numărul de concremente, poziția lor în rinichi, dimensiunile. Examenul ultrasonografic (USG) a fost metoda obligatorie de investigație a pacienților cu urolitiază, atât a celor din staționar, cât și a pacienților care au fost asistați și monitorizați în regim de ambulator și în perioada de observație dinamică.

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

Urografia intravenoasă. Această investigație permite contrastarea sistemului renourinar, îmbinând evaluarea caracteristicilor anatomo-funcționale ale rinichilor examinați. Suplimentar la semnele radiologice depistate cu ajutorul radiografiei renovezicale simple, urografia

intravenoasă permite diagnosticarea prezenței și particularităților calculilor radionegativi, existența și gradul hidronefrozei, prezența pielonefritei cronice secundare sau asociate, grosimea parenchimului renal, prezența complicațiilor distructive, modificările funcției renale și particularitățile urodinamicii. Procedeu a fost efectuat după injectarea intravenoasă a substanței de contrast triiodat (Omnipac, Urografin, Verografîn ș.a.), în doza de 0,5-1 ml/kg, realizând apoi cel puțin 3 clișee repetate (peste 5-7 min, 12-15 și peste 25-30 min).

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

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

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

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



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

Analiza chimică a calculilor urinari a fost efectuată în laboratorul de biochimie al Catedrei Biochimie a UMF ”Gh. Popa”, Iași, Romania, urmărind aprecierea componenței chimice a calculilor urinari după un protocol standard (anexa 9) [26].

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

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 (Fig.2.5).

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

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

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



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



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

Operațiile tradiționale deschise – pielolitomia, ureterolitomia – au fost realizate prin metode clasice.

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

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

Tratamentul metafilactic s-a constituit din recomandări de caracter general (anexa 6) și specializat, conform rezultatelor evaluării metabolice și a dereglărilor depistate (anexa 7).

2.5. Studiul literaturii de specialitate

Studiul literaturii de specialitate a inclus analiza publicațiilor literaturii de domeniu ce abordează spectrul tematic al prezentei lucrări, precum și comunicatele cu tematică tangentă relatate la diferite foruri științifice de prestigiu. De asemenea, a fost analizată problema urolitiazii recurente și anume - tratamentul metafilactic în baza de date PubMed de pe site-ul National Center for Biotechnology Information. Căutarea cu cuvintele-cheie „Urolithiasis” și „metaphylaxis” a identificat 2696 de abstracte, inclusiv 293 de articole ”full text” relevante accesibile. Într-o căutare mai specifică, am utilizat formula ((„urolithiasis”[MeSH Terms] OR „urolithiasis”[All Fields]) OR („kidney calculi”[MeSH Terms] OR („kidney”[All Fields] AND

„calculi”[All Fields]) OR „kidney calculi”[All Fields] OR („kidney”[All Fields] AND „stones”[All Fields]) OR „kidney stones”[All Fields])) AND (((„recurrence”[MeSH Terms] OR „recurrence”[All Fields]) AND („prevention and control”[Subheading] OR („prevention”[All Fields] AND „control”[All Fields]) OR „prevention and control”[All Fields] OR „prevention”[All Fields])) OR metaphylaxis[All Fields] OR („prevention and control”[Subheading] OR („prevention”[All Fields] AND „control”[All Fields]) OR „prevention and control”[All Fields] OR „prevention”[All Fields])), cu 2 limitări: publicații, care conțin articole accesibile (free full text) și au fost editate pe parcursul ultimilor 5 ani. În urma acestei căutări, am depistat 102 articole relevante. Studiul informației acumulate a fost utilizat atât în revista literaturii de specialitate, cât și în prelucrarea datelor obținute în cadrul lucrării științifice actuale.

2.6. Metodele de procesare statistică a rezultatelor obținute

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat în mod logic și statistic. Esanșionul de cercetare (baza de date) a fost prelucrat prin intermediul programelor MS EXCEL și SPSS-21 în conformitate cu legitățile statistice. În lucrare au fost aplicate teste statistice parametrice și non-parametrice pentru a evidenția diferențele semnificative dintre valorile derivate de la trei loturi eșantionate.

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 considerat $p \leq 0,05$. Relațiile corelative au fost determinate în funcție de tipuri de date. Elaborarea scorurilor prognostice a fost realizată prin aplicarea regresiei logistice. Eficacitatea comparată a tratamentului aplicat în loturi a fost precizată cu ajutorul indicilor Kaplan-Meier, OR (Odds Ratio) – rata șansei, RR (Relative Risk) – riscul relativ, NNT (number needed to treat) – numărul de pacienți care necesită tratament pentru evitarea unui eveniment (unei recurențe). Pentru acești indici au fost calculate intervalele de încredere (Î) sau confidență. Rezultatele obținute au fost descrise conform cerințelor recomandate în literatura de profil statistic.

2.7. Concluzii la capitolul 2

1. Distribuția pacienților pe loturi în funcție de sex, vârstă și metodă de tratament aplicat anterior este omogenă, loturile sunt comparabile, iar diferențe statistice semnificative între loturile de studiu nu s-au depistat ($p > 0,05$), astfel că rezultatele obținute sunt reprezentative pentru totalitatea bolnavilor cu urolitiază recidivantă.

2. Metodele de diagnostic folosite în studiul actual permit acumularea unui volum suficient de informații utile și sugestive pentru reperarea dereglărilor metabolice și cuantificarea ponderii acestora pentru selectarea formulei adecvate de management metafilactic la pacienții cu urolitiază recidivantă.

3. Cercetarea unui număr mare de parametri biochimici, imunohumoral și imunocelulari, studiul privind compoziția chimică a calculilor urinari, evoluția infecției urinare, evaluarea funcției renale, a parametrilor stresului oxidativ și ai sistemului antioxidant în cadrul litiazei renale permit o reflectare amplă a aspectelor etiopatogenetice ale acestei maladii și sugerează factorii țintă pentru managementul preventiv al urolitiazăi recidivante.

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

3.1. Rezultatele metodelor de cercetare clinico-instrumentală și de laborator

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

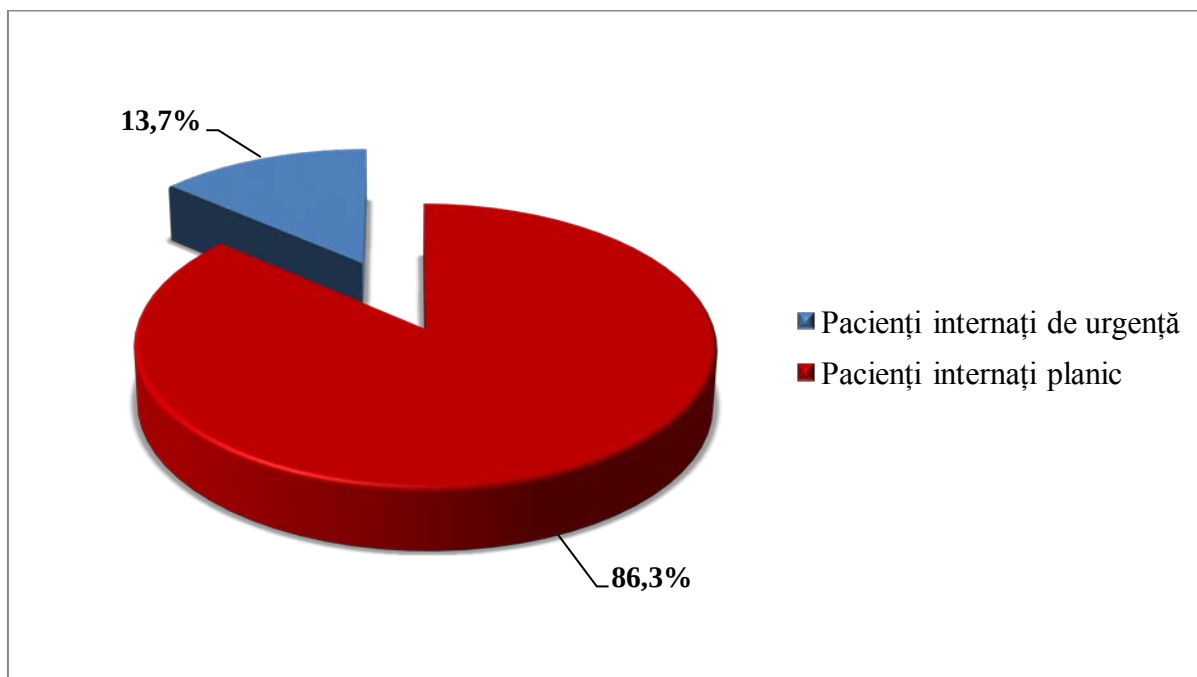


Fig. 3.1. Distribuția pacienților cu urolitiază recidivantă funcție de regimul de internare (n=160/100%)

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

Manifestarea clinică a urolitiazei s-a definit ca și *sindrom algic* localizat în *regiunea lombară* de partea rinichiului afectat. Sindromul algic a fost înregistrat la toți 160 de pacienți (100%±0%).

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

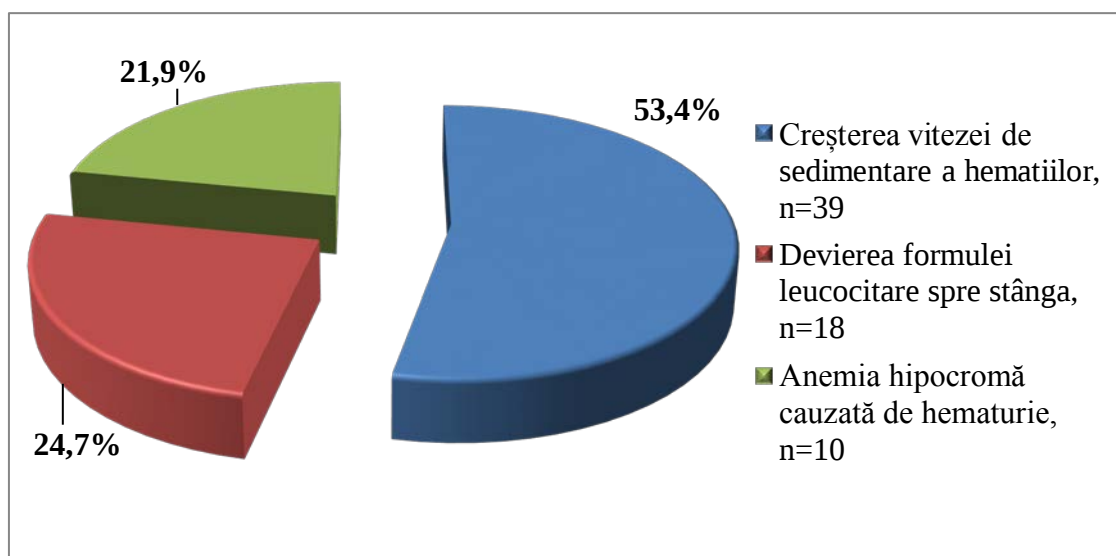


Fig. 3.2. Schimbări în analiza generală a sângelui la pacienți cu urolitiază recidivantă (%)

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

În figura 3.3 este prezentată distribuția pacienților după gradul leucocituriei.

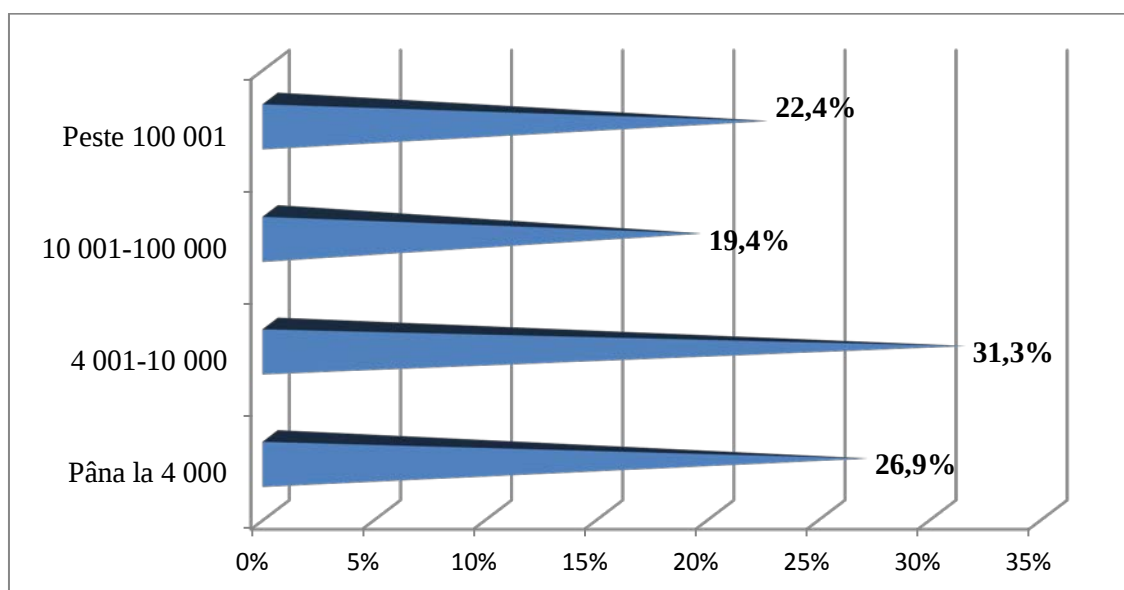


Fig. 3.3. Gradul de leucociturie la pacienții cu urolitiază recidivantă (conform probei Neciporenco, %)

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

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 prezentă la 83 de pacienți ($84,7\% \pm 3,6\%$). Distribuția pacienților după gradul bacteriuriei apreciate la aceștia este prezentată în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Distribuția pacienților după gradul bacteriuriei.

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

Titrul bacteriuriei, UFC/ml	Numărul de pacienți cu bacteriurie	
	abs.	%
Bacteriurie cu titrul 10^3	26	31,3
Bacteriurie cu titrul 10^4	15	18,1
Bacteriurie cu titrul 10^5	17	20,5
Bacteriurie cu titrul $> 10^5$	25	30,1
Total	83	100

Interpretând rezultatele din tabelul 3.1, observăm că bacteriuria reală (UFC/ml cu 10^5 + cu $> 10^5$) a fost descoperită la 50,6 din pacienți, urocultura s-a prezentat fără creștere în 15,3% de cazuri (15 pacienți).

De menționat că analiza bacteriologică a urinei a fost efectuată în paralel cu testarea sensibilității microorganismelor la preparate antibacteriene. În cadrul acestei probe s-a evaluat sensibilitatea individuală a tulpinilor de germeni la preparatele antibacteriene, ceea ce a ameliorat semnificativ eficiența tratamentului antibacterian și antirecidivant la pacienții cu nefrolitiază recidivantă.

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

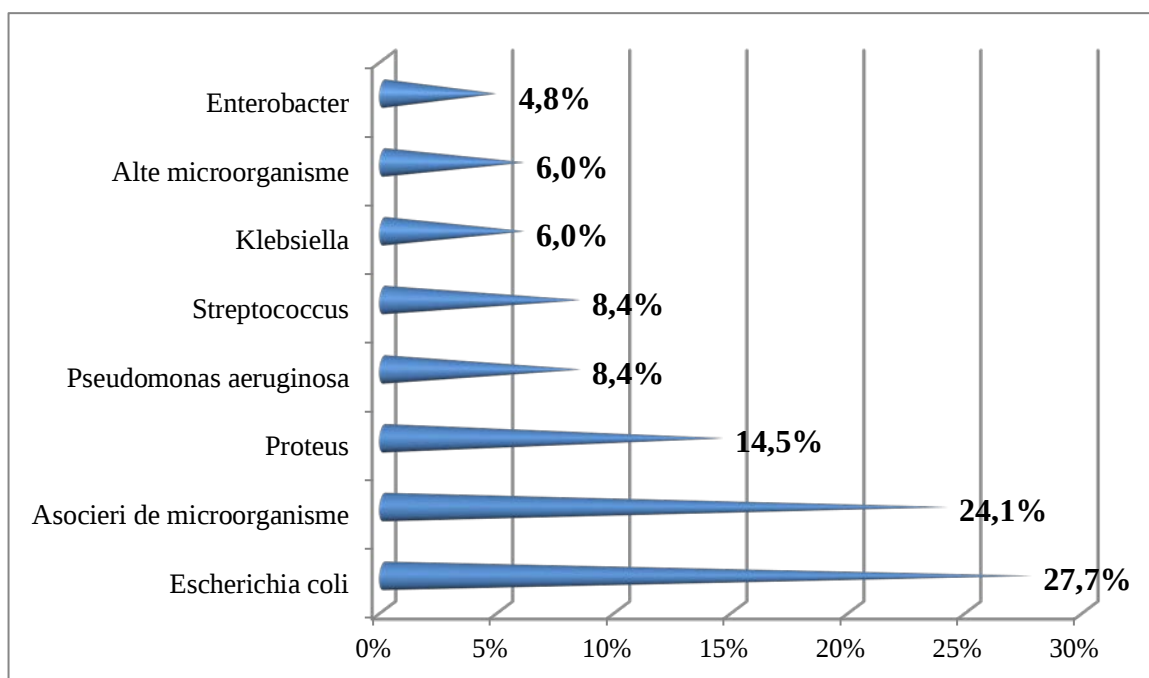


Fig. 3.4. Speciile de germeni prezenți în urina pacienților cu urolitiază recidivantă și ponderea acestora (%).

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

Tabelul 3.2. Specii microbiene prezente în urina pacienților cu urolitiază recidivantă (%)

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

Notă: n/a – nu se aplică

Rezultatele obținute (tabelul 3.2) atestă predominarea florei gram negative (n=51), ceea ce constituie 61,4% din totalul pacienților cu bacteriurie și urolitiază recidivantă. Flora gram negativă se atestă deci de 7,3 ori mai frecvent decât cea gram pozitivă (n=7, 8,4%), oferind o

informație prețioasă pentru ordonarea programelor de metafilaxie a urolitiazăi recidivante în formula de algoritm curativ propus.

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

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

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

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

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

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

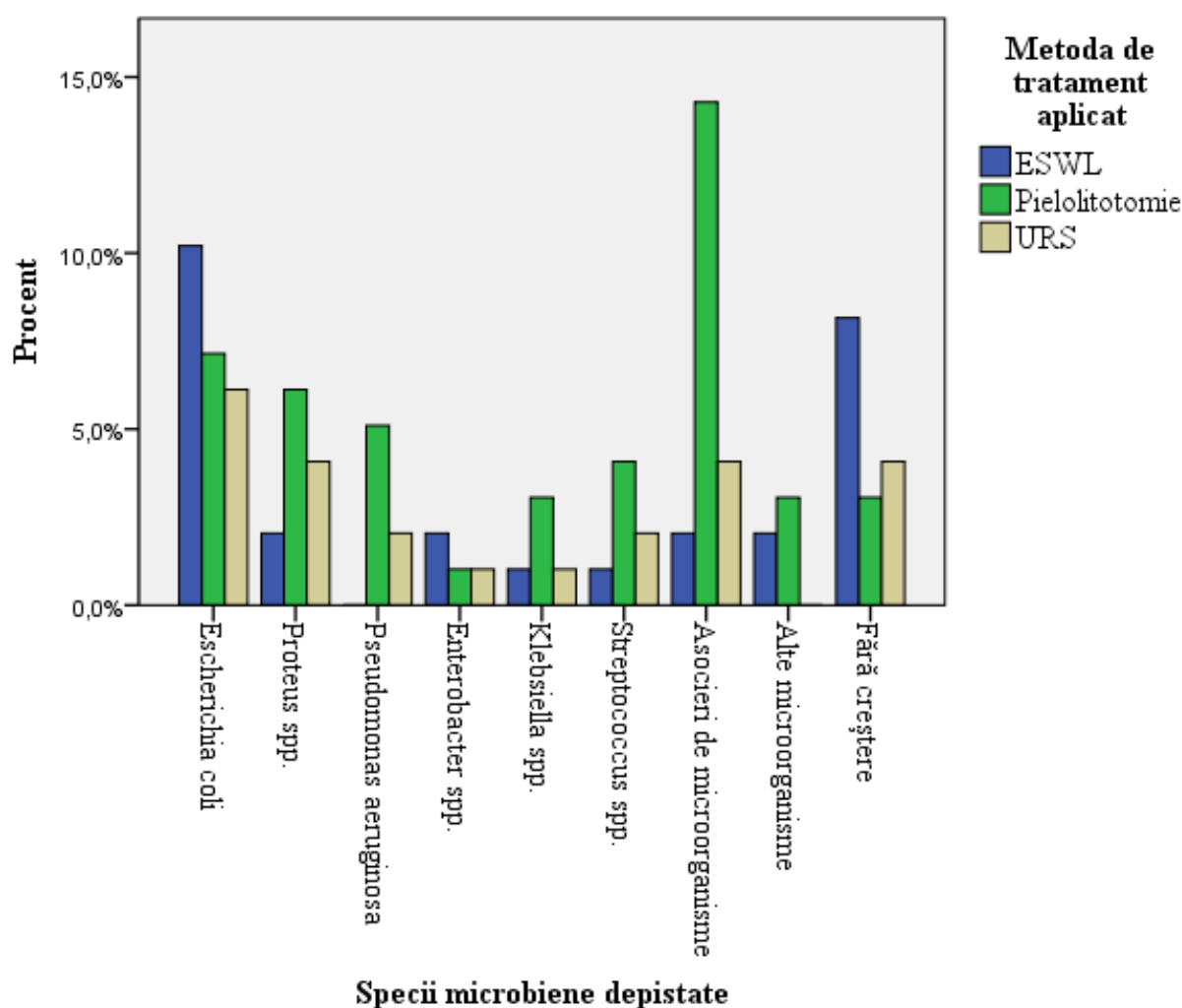


Fig. 3.5. Ponderea microflorei depistate în urina pacienților cu litiază urinară recidivantă prezentată în funcție de tratamentul aplicat (n=98) χ^2 -Pearson (DF) = 21,25 (16); p=0,18.

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

Pornind din ipoteza că după intervenția chirurgicală microorganismele se depistează la pacienți cu o frecvență egală, indiferent de metoda chirurgicală aplicată, am testat la pacienții cu urolitiază recidivantă un algoritm inedit de determinare a intervenției cu nivel minimal de UFC în urină (cu microflora urinei *minimă*).

Etapele algoritmului elaborat sunt prezentate în anexa 10.

Din totalitatea microorganismelor determinate în urina pacienților cu urolitiază recidivantă utilizând algoritmul și criteriile descrise în anexa 10, au fost selectate microorganismele mai informative, evidențe care ulterior au servit ca bază pentru argumentarea alegerii metodei de tratament cu microfloră *minimă* în urină.

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

Tabelul 3.3. Selecția microorganismelor informative.

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

Notă: Semnificația tuturor diferențelor statistice apreciate este $p < 0,05$ (anexa 10).

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

Tabelul 3.4. Rezultatele detecției Metodei de Intervenție Chirurgicală cu floră patogenă minimă.

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

Notă: MO – microorganisme, URS – ureteroscopie, ESWL – litotriție cu unde de șoc, PLT – pielolitotomie

Rezultatele cercetării au relevat că microorganisme *minime* s-au observat după metoda de litotriție - frecvența de depistare a microorganismelor - la 27,9% din pacienți. Microorganisme de număr *maxim* s-au depistat după metoda de pielolitotomie, ceea ce a constituit 40,7%. Deci la pacienți tratați prin pielolitotomie în comparație cu pacienții la care a fost aplicată litotriția extracorporeală numărul de microorganisme a fost mai mare cu 45,9%.

Evaluând datele obținute, am conchis următoarele:

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

Din anamneza pacienților din lotul I și II de studiu (n=110) s-a depistat, că 15(9,6%) din aceștia aveau istoric familial de urolitiază (figura 3.6). Ca patologie concomitentă, pielonefrita cronică a fost diagnosticată la 40(36,3%) de pacienți, diabetul zaharat – la 12 (10,9%), obezitatea – la 24 (21,8%), afecțiuni ale sistemului cardio-vascular s-au constatat la 31 (28,2%) de pacienți.

Anomalii ale sistemului urinar (bazinet și/sau ureter dublat, sindrom Frolely etc.) s-au depistat prezente la 14 pacienți cu urolitiază, ceea ce a constituit 12,7%, în timp ce 2 pacienți (1,8%) aveau rinichi unic.

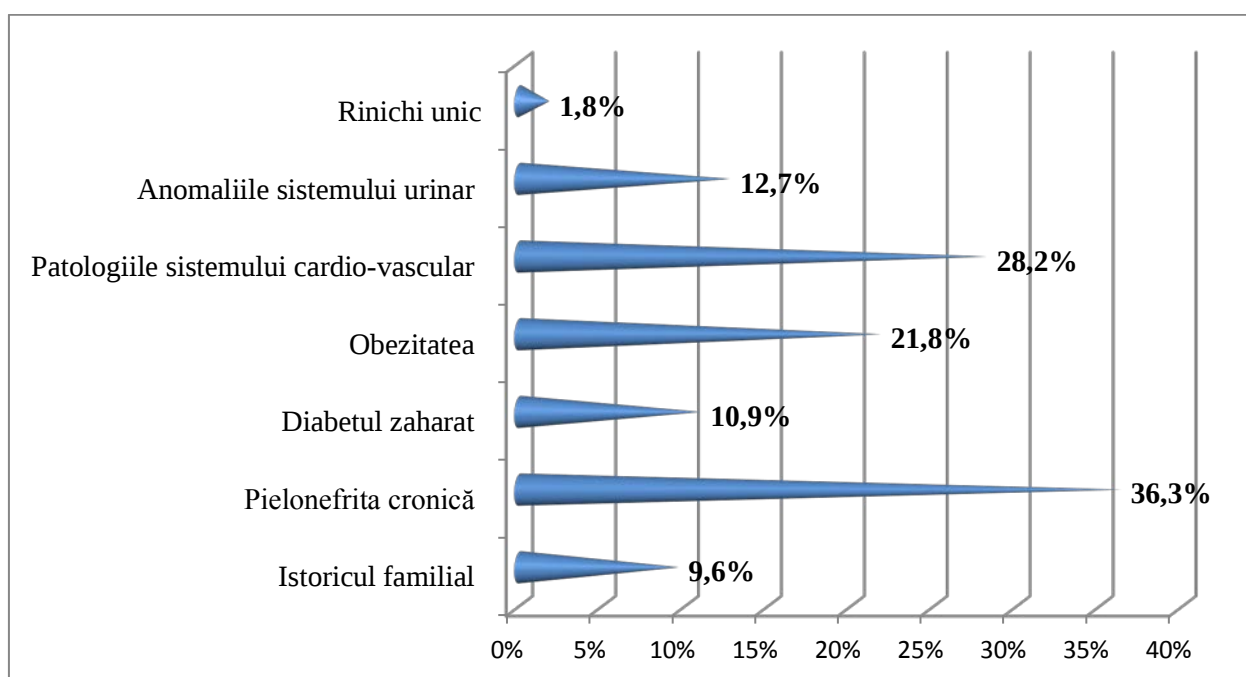


Fig. 3.6. Ponderea comorbidităților apreciate la pacienții cu urolitiază recidivantă (n=110).

3.3. Particularitățile imagistice apreciate la pacienții cu urolitiază recidivantă

Radiografia panoramică a sistemului urinar (radiografie renovezicală 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 pacienți (11,9%), 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 al rinichiului, 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 prespitalic în timpul screening-ului pacienților cu suspexie la urolitiază. Astfel, semne de ectazie pieto-

caliceală moderată s-au constatat ecografic la majoritatea pacienților – 69(43,1%) din totalul de 160.

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

Tabelul 3.5. Distribuția pacienților în funcție de gradul modificărilor patologice ale sistemului pielocaliceal cauzate de retenția urinei

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

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

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

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

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

Tabelul 3.6. Indicatorii compoziției minerale a sângelui la pacienții cu urolitiază recidivantă

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

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

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

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

Studierea nivelului de acid uric în sânge a relevat creșterea semnificativă a acestui indicator – $332,6 \pm 132,3$ μ mol/L (mediana – 330,0 μ mol/L, variații între 95 și 547 μ mol/L; p = 0,015). Luând în considerație standardele valorilor de laborator (90-480 μ mol/L), numai la 11(19,0%) pacienți a fost prezentă o creștere de acid uric în sânge. La restul de 47 (81,0%) pacienți acest indice a fost în limitele valorilor de referință (tabelul 3.6).

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

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

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 (Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; Na^{+} ; Ph nonorganic). Toți parametrii au fost cercetați în urina eliminată curs de 24 de ore (Tabelul 3.7).

Diureza diurnă este un indicator obiectiv al metabolismului hidric în organism și a gradului de stres al mecanismelor de concentrare în aparatul renal tubular. Indicatorii diurezei diurne la pacienții cu urolitiază recidivantă au fost reduși – cu 15,9 % în comparație cu

persoanele sănătoase. Volumul urinei în 24 de ore (tabelul 3.7) a constituit $1,26 \pm 0,4$ L (mediana – 1,3L) cu oscilații între 0,6 și 2,0 L, și este semnificativ mai redus comparativ cu valorile de referință ($p < 0,01$). Conform cercetărilor noastre, diminuarea volumului de lichide ingerate în timpul zilei constituie un factor de risc autentic în formarea calculilor urinari.

Tabelul 3.7. Analiza factorilor cu potențial litogen la pacienții cu urolitiază recidivantă.

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

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

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

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

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

- pentru acidul uric și urați - 4.0 - 5.5;
- pentru sărurile acidului oxalic - 6.0 - 6.8;
- pentru acidul fosforic – cele ≥ 7.0 .

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

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

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

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

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

Citratul urinar (vezi tabelul 3.7) este cel mai important inhibitor fiziologic al proceselor de cristalizare a sărurilor litogene în urină. Indiferent de compoziția chimică a calculului, la pacienții incluși în studiu citratul urinar a constituit, în mediu, $427,3 \pm 127,7$ mg/24h (mediana - 413,5 mg/24h; variații de 245,4 - 779,1), ceea ce anunță nivele semnificativ reduse în comparație cu valorile de referință ($p < 0,01$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Determinarea conținutului de calciu în urina pacienților cu calculi din oxalat are o sensibilitate de 75,7%;
- Determinarea acidului oxalic în urina pacienților cu calculi din oxalat de calciu are o sensibilitate de 72,7%;
- Determinarea concentrației de acid fosforic în urina pacienților cu calculi din fosfat de calciu are o sensibilitate de 77,7%;
- Determinarea concentrației de acid uric în urina pacienților cu litiază de formă acidourică are o sensibilitate de 76,8%.

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

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

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

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

Prin evaluarea complexă a parametrilor clinici și 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 după litotripsie, ureteroscopie și operațiile tradiționale prin metoda de spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier și a chimiei umede. În tabelul 3.8 sunt prezentate rezultatele evaluării tipului de formare a calcului conform analizei chimice și a spectrometriei FTIR.

Tabelul 3.8. Componența chimică a calculilor urinari în dependență de tipul de formare

Tip de calcul	N (%)	Componența chimică a calculilor	N (%)
Calciu 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%)

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

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

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

Cu scopul de a preciza corelația 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 tabelul 3.9, unde este specificată structura chimică și densitatea medie.

Tabelul 3.9. Indicii densității calculilor în dependență de compoziția lor chimică (n=110).

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

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

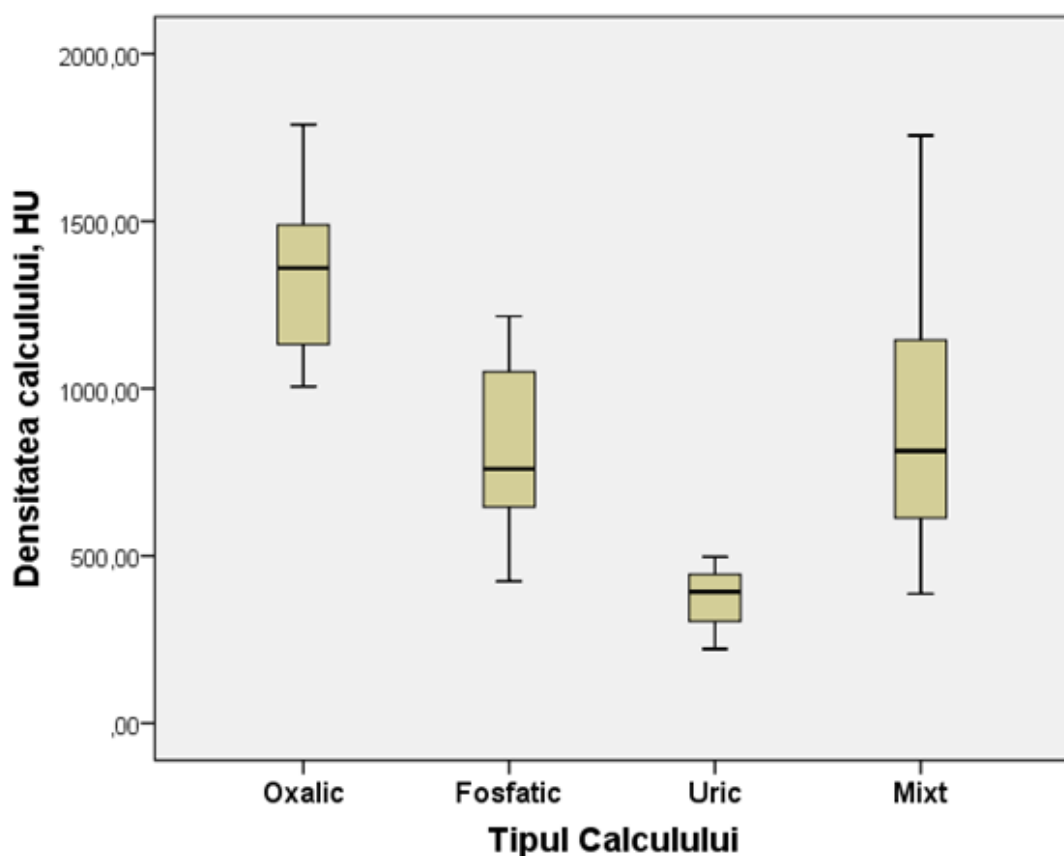


Fig. 3.7. Densitatea Haunsfield a calculilor urinari estimată în funcție de tipul structurii chimice.

Din figura 3.7, reiese o corelație fidelă între densitatea calculilor și structura chimică. O corelație statistic semnificativă puternică s-a dedus și între valorile densității Haunsfield apreciate la TC și tipul componenței chimice a calculilor urinari: Spearman's $\rho(110) = 0,714$; $p < 0,001$. În cazul calculilor urinari non-micști această corelație devine foarte solidă: Spearman's $\rho(94) = 0,882$; $p < 0,001$. Rezultatele obținute atestă posibilitatea utilizării valorilor densității Haunsfield, determinate la TC, pentru prognozarea componenței chimice a calculilor urinari și, eventual, pentru alegerea algoritmului de evaluare metabolică a pacienților cu urolitiază recidivantă.

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 metabolice la pacienții cu urolitiază recidivantă sunt prezentate în tabelul 3.10.

Tabelul 3.10. Expresia dereglărilor metabolice apreciate la pacienții cu urolitiază recidivantă

Dereglări metabolice	n	%	95% CI Lower	95% CI Upper
Hipohidratare (diureza <1000 ml/24h)	21	36,2	23,99%	49,88%
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%

Diureza diurnă este un indiciu obiectiv al tipului de metabolism hidric în organism și al gradului de tensiune a mecanismelor de concentrare a aparatului tubular renal. Deficitul de apă (un solvent principal în corpul uman) crește concentrația de săruri eliminate prin urină din organism. Concentrațiile mari de săruri în urină duc la cristalizarea acestora și constituirea de concremente. În cadrul investigației complexe a 58 de pacienți din lotul I, volumul diurezei diurne de >1 L s-a apreciat la 21 (36,2%; 95% CI 23,99 - 49,88%) pacienți. Conform cercetărilor noastre, reducerea consumului diurn de lichide este un factor de risc semnificativ în formarea calculilor renali.

Ionii de calciu se conțin în majoritatea calculilor urinari, iar hipercalciuria s-a observat la 6 (10,3%; 95% CI 3,89 - 21,17%) pacienți. Tipul absorbativ de hipercalciurie a fost detectat la 2 (33,3%), rezorbtiv - la 2 (33,3%), renal - la 1 (16,7%) și idiopatic – la încă 1 (16,7%) pacient (Anexa 11).

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

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

Hiperfosfaturie s-a constatat 10 (17,2%; 95% CI 8,59-29,43%) pacienți, dar numai la 2 (20,0%) dintre aceștia era prezentă și hipofosfatemia. Considerând interrelațiile intime dintre calciu (hipercalcemia a fost detectată la 7 pacienți) și fosfor, putem presupune cu certitudine ($t = 3,18$; $p < 0,01$) că hiperfosfaturie vertabilă aveau doar la 2 pacienți din Lotul I. La majoritatea din aceștia (8; 80%) hiperfosfaturia a fost falsă și s-a asociat cu infecțiile tractului urinar.

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

3.7. Interpretarea dezechilibrelor imune apreciate la pacienții cu litiază renală

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

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

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

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

Realizarea reacției imune la germenii infecțioși este definită de imunitatea specifică (celulară și umorală) și nespecifică, astfel că măsurarea concentrației de substanțe biologic active permite o evaluare mai precisă a intensității și caracterului răspunsului imun la un stimulator

extern. În cadrul lucrării științifice prezentate s-au evaluat toate componentele denumite ale răspunsului imun, deoarece dezechilibrul imun prezent la pacienții cu litiază renală reprezintă o țintă de tratament puțin studiată, iar corecția acestuia este potențial capabilă să tempereze progresiunea bolii primare și să prevină dezvoltarea recidivelor după soluționarea litiazei renale primare.

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

Tabelul 3.11. Indicatorii imunității celulare și umorale testați la pacienții cu urolitiază recidivantă

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

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

Din cele prezentate în tabelul 3.11, la pacienții cu urolitiază recidivantă în faza activă a pielonefritei cronice calculoase se distinge reducerea semnificativă a populației de T-limfocite (de la 65,3±1,6 până la 53,5±1,2%, p<0,001), în principal din contul limfocitelor T-helperi (de la 44±2,0 până la 34,5±1,6%, p<0,001). S-a testat semnificativă și creșterea numărului de T-supresori (de la 12,3±1,5 până la 19,2±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±0,7 până la 10,8±0,3%, p<0,001), de IgA – de 2,3 ori (de la 2,7±0,15 până la 1,2±0,03 g/l, p<0,001), de IgG – de 1,3 ori (de la 12,4±0,3 până la 9,68±0,32 g/l, p<0,001), precum și o

creștere a valorilor plasmatiche de Ig M (de la $1,8 \pm 0,07$ până la $3,96 \pm 0,02$ g/l, $p < 0,001$). Indicii obținuți pentru interleukina 1 β depășeau valorile normale cu 2,7 ori (de la $24,6 \pm 1,5$ până la $68,6 \pm 1,5$, $p < 0,001$), iar valorile interleukinei 2 – de 1,5 ori (de la $2,4 \pm 0,12$ până la $3,6 \pm 0,36$, $p < 0,01$).

Rezultatele studiului efectuat asupra pacienților cu urolitiază recidivantă ne atestă prezența imunodificienței severe, cu incapacitatea funcțională a celulelor T și B, ceea ce argumentează suplimentarea formulei de tratament al pielonefritei cronice calculoase cu terapie imunomodulatorie eficientă [19].

Studiile efectuate ne-au convins de faptul că litiaza renală recidivantă asociază tulburări emnificative al imunității celulare, umorale și nespecifice, iar majorarea quasiconstantă a concentrației de substanțe biologice proinflamatorii în serul sanguin reflectă o stare de inflamație cronică. Aceste modificări se prezintă mai exprimate la nivelul verigii celulare și celei umorale a imunității. Aprecierea statutului imun la această categorie de pacienți ghidează aprecierea tacticii medicamentoase de tratament în perioada postoperatorie. Dereglările statutului imun se traduc cu slăbirea semnificativă a imunității celulare cu scăderea nivelului de IgA și IgG și creșterea valorilor serice de IgM, de interleukine 1 β și 2, deficiențe care necesită suplimentar la terapia de bază cu antibiotice 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 informație importantă în privința modificărilor intensității oxidării cu radicali liberi și ale activității sistemului antioxidant (tabelul 3.12).

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

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

Tabelul 3.12. Parametrii stresului oxidativ și activitatea sistemului antioxidant la pacienții cu urolitiază recidivantă

Indice	Lotul martor	Lotul de studiu n=58	P
NO ($\mu\text{mol/l}$)	80,94 $\pm$ 1,39	81,42 $\pm$ 2,09	+0,6%, $p>0,05$
DAM ($\mu\text{mol/l}$)	13,31 $\pm$ 0,68	20,57 $\pm$ 1,67	+70%, $p<0,001$
AGE ($\mu\text{g/ml}$)	550,53 $\pm$ 26,57	567,65 $\pm$ 33,89	+3%, $p>0,05$
Ceruloplasmina ($\mu\text{mol/l}$)	353,57 $\pm$ 11,29	408,27 $\pm$ 14,19	+14%, $p<0,01$
SOD ($\mu\text{mol/s.l}$)	863,88 $\pm$ 19,72	809,74 $\pm$ 42,22	-7%, $p<0,05$
Catalaza ($\mu\text{mol/s.l}$)	11,39 $\pm$ 1,00	10,77 $\pm$ 1,31	-5%, $p>0,05$
GR (nmol/s.l)	475,77 $\pm$ 26,81	511,59 $\pm$ 65,61	+8%, $p>0,05$
GPO (nmol/s.l)	549,98 $\pm$ 49,95	443,43 $\pm$ 58,04	-20%, $p<0,05$
G-S-T (nmol/s.l)	119,09 $\pm$ 9,09	106,13 $\pm$ 14,14	-13%, $p<0,05$
SH-grupe proteice ($\mu\text{mol/g prot.}$)	7,58 $\pm$ 0,34	7,29 $\pm$ 0,62	-6%, $p<0,01$
S-nitrozotiolii ($\mu\text{mol/l}$)	3,84 $\pm$ 0,09	3,74 $\pm$ 0,12	-3%, $p>0,05$

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

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

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

Astfel, putem concluziona că, în verigile patogenetice ale urolitiază se poate include cu certitudine stresul oxidativ cu peroxidarea lipidelor, în special, a acizilor grași polinesaturați, ce se poate solda cu deteriorarea semnificativă a membranelor biologice și distrugerea organelor și/sau a celulelor. Procesul se amplifică datorită deteriorării oxidative a proteinelor, ce are repercusiuni severe asupra funcției organului, evoluției și probabilității dezvoltării complicațiilor, inclusiv, ale celor cu potențial fatal ca insuficiența renală acută sau cronică. Diminuarea activității enzimelor antioxidante (SOD, GPO și G-S-T) aprofundează dereglările menționate anterior, prin incapacitatea organismului de a contracara efectele distructive ale stresului oxidativ.

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

3.9. Concluzii la capitolul 3

1. Examenul sumar al sângelui a relevat la $45,6 \pm 3,9\%$ din pacienți variații clinice semnificative, inclusiv creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor ($53,4\%$), deviere neutrofilică pe leucogramă ($24,7\%$), anemie hipocromă ($21,9\%$).
2. Proba generală a urinei a constatat la $58,2\%$ din pacienții examinați nivele de leucociturie de la $4000/\text{ml}$ până la $10000/\text{ml}$, iar la $22,4\%$ pacienți numărul leucocitelor a depășit $10000/\text{ml}$.
3. Rezultatele cercetării bacteriologice a urinei au constatat bacteriurie manifestă ($\text{UFC}/\text{ml} \geq 10^5$) la $50,6\%$ din pacienții cu urolitiază recurentă, iar flora cea mai frecvent atestată a fost *Escherichia coli* ($27,7 \pm 4,9\%$), urmată de asocierile de microorganisme ($24,1 \pm 4,7\%$) și *Proteus* ($14,4 \pm 3,9\%$). Titrul înalt de infecție nozocomială, depistat la această categorie de pacienți, sugerează necesitatea selectării și utilizării judicioase a remediilor antibacteriene.
4. Diagnosticul bolii urolitiazice se bazează pe rezultatele unui studiu complex al grupelor de substanțe litogene care determină condițiile pentru formarea matricei calculului. Evaluând rezultatele investigațiilor efectuate, tindem să presupunem că procesul de formare a calculilor este favorizat în condiția când sporește concentrația substanțelor litogene care creează o stare metastabilă a urinei, gata pentru agregarea structurilor cristalice.
5. După compoziția chimică au predominat calculii oxalici ($26,9 \pm 3,5\%$) urmați în ordine descrescând de cei urați ($17,5 \pm 3\%$), fosfați ($14,4 \pm 2,8\%$) și micști ($10 \pm 2,4\%$).
6. După extragerea calculului renal la pacienți cu urolitiază recidivantă se mai mențin dereglări ale sistemului antioxidant cu diminuarea potențialului de protecție antiradicalică și antiperoxidică a rinichilor și organismului în ansamblu, care în sumă asigură un teren molecular favorabil recurențelor de urolitiază.
7. Determinarea concentrațiilor elevate de substanțe litogene și activatori ai formării calculogenezei în combinație cu titrul bacteriuriei și tipul de agent patogen asociat

sunt probe sugestive pentru diagnosticul gradului de activitate a procesului inflamator chiar în absența simptomelor subiective de pielonefrită.

8. În baza rezultatelor investigațiilor complexe asupra tuturor componentelor ce concură la constituirea formelor severe și complicate de urolitiază s-au putut contura reperele programelor de îngrijiri metafilactice adecvate: terapie antimicrobiană orientată spre tratamentul pielonefritei cu implicarea în continuare a preparatelor ce stabilizează funcția renală și influențează în mod adecvat totalitatea complicațiilor infecțioase-inflamatorii.

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

4.1. Principiile formulei de metafilaxie aplicată la pacienții cu litiază recidivantă

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

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

Concomitent, în baza datelor din fișele de observație a bolii, s-a efectuat aprecierea rezultatelor tratamentului a 50 pacienți din lotul de control, cu recidive ale litiazei urinare, cărora li s-a efectuat tratament staționar, inclusiv chirurgical, în secția urologie a SCR pe parcursul anilor 2010 – 2013, și li s-au indicat recomandări similare în baza examinării clinice generale, dar care nu le-au respectat cu rigurozitate.

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

- Determinarea factorilor etiologici și patogenezei bolii cu considerarea tipului litogenezei anterior efectuării tratamentului conservator;
- Aprecierea stării fizico-chimice a urinei după conținutul în ea a substanțelor litogene cu aprecierea tipului de litogeneză – calciului, fosfaților, oxalaților, citratului, acidului uric, magneziului, tipului cristaluriei, valorii pH, infecției, volumului nictemeral al urinei și a altor parametri;
- Date referitor la componența chimică a calculilor urinari înlăturați (analiza specifică);
- Limitarea aportului de substanțe litogene cu alimente și lichide consumate conform tipului concret de litogeneză, adică dieta terapeutică și regimul lichidian corespunzător;
- Includerea în dietă a componentelor ce opun rezistență tipului concret de litogeneză;
- Influențarea metabolismului prin intermediul dietoterapiei, medicamentelor și a altor remedii curativ-profilactice care micșorează concentrația substanțelor litogene în serul sanguin și în urină;

- Influențarea transportului substanțelor litogene în tubii renali prin mărirea excreției lor cu urina;

- Controlul individualizat în dinamică a eficacității tratamentului cu estimarea rezultatelor pozitive și negative.

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

1. Angioprotectoare și antiagregante;
2. Diuretice, antiinflamatoare, medicamente ce contribuie la eliminarea calculilor urinari și preparate medicamentoase de origine vegetală;
3. Antibacteriene (administrare individuală conform uroculturii);
5. Spasmolitice;
6. Inhibitori ai xantinoxidazei.

În baza rezultatelor obținute, principiile de bază ale tratamentului medicamentos antirecidivant al bolii litiazice urinare, la pacienții din studiu au inclus:

1. În hipercalciurie:

- a) Dieta: limitarea aportului de calciu cu alimentele; limitarea consumului proteinelor de origine animală; limitarea aportului de sare; mărirea cantității fibrelor vegetale și a lichidului (nu mai puțin de 2 litri).

- b) Tratamentul medicamentos. Corespunzător tipului de hipercalciurie au fost recomandate următoarele preparate medicamentoase:

- Tipul absorbativ al hipercalciuriei: diuretice tiazide (hidroclortiazidă, 1-2 comprimate 0,025 pe zi); ortofosfați (ortofosfat de potasiu, comprimate 1,0 în 150 ml apă de 3-4 ori pe zi); preparate ale magneziului (panangin, asparcam, câte un comprimat de două ori pe zi); amestecuri alcalinizatoare citrate (Blemaren, Uralit U ș.a.).
- Tipul renal al hipercalciuriei: diuretice tiazide (hidroclortiazidă, 1-2 comprimate 0,025 pe zi); preparate ale acidului etidronic (xidifon, doza nictemerală 10 mg/kg/corp); preparate ale magneziului (panangin, asparcam, câte un comprimat de două ori pe zi); amestecuri alcalinizatoare citrate (blemaren ș.a.).
- Tipul resorbtiv al hipercalciuriei: preparate din grupul amino-bisfosfonaților (aledronat sodic – „Apo-Aledronat”, per os 70 mg/săptămână sau 35 mg/săptămână) cu sau fără vitamina D3 (ergocalciferol, 2800 UI pe zi per os).

2. În hiperoxalurie:

a) Dieta: limitarea consumului produselor cu conținut sporit de acid oxalic; limitarea consumului proteinelor de origine animală; mărirea consumului de lichide – nu mai puțin de 2 litri pe zi.

b) Tratamentul medicamentos: preparate ale magneziului (panangin, asparcam, câte un comprimat de două ori pe zi); amestecuri alcalinizatoare citrate (blemaren ș.a.); vitamina B6 (piridoxină, câte un comprimat 0,04 de 2 ori pe zi).

3. În hiperuricozurie:

a) Dieta: limitarea produselor cu conținut sporit de baze purinice; limitarea consumului produselor cu conținut sporit de acid oxalic; mărirea consumului de lichide – nu mai puțin de 2 litri pe zi.

b) Tratamentul medicamentos: inhibitori ai xantinoxidazei (alopurinol, doza noctemerală 100-300 mg); amestecuri alcalinizatoare citrate (blemaren ș.a.).

4. În hiperfosfaturie și nefrolitiază infecțioasă:

a) Dieta: limitarea consumului de alimente ce favorizează alcalinizarea urinei. Preponderent s-a indicat dieta ce favorizează acidificarea urinei: alimente din carne, pește, pasăre.

b) Tratamentul medicamentos. Tratament antibacterian (preparatul antibacterian și doza acestuia s-au selectat individual, corespunzător sensibilității la antibacteriene a microflorei izolate din urină); metionină (tablete 0,25-0,5 în doza zilnică de 1,5 g).

5. În hipocitraturie: tratamentul medicamentos - amestecuri alcalinizatoare citrate (Blemaren sau Uralit U).

6. În hipomagnezurie: tratamentul medicamentos - preparate ale magneziului (panangin, asparcam, câte un comprimat de două ori pe zi).

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

Algoritmul elaborat al măsurilor curativ-diagnostice pentru curăția pacientului cu boală litiazică recidivantă este prezentat în Anexa 4. O atenție deosebită s-a acordat modificărilor infecțios-inflamatoare.

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

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

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

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

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

4.2. Aprecierea de eficiență a măsurilor de metafilaxie la pacienții cu litiază recidivantă

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

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

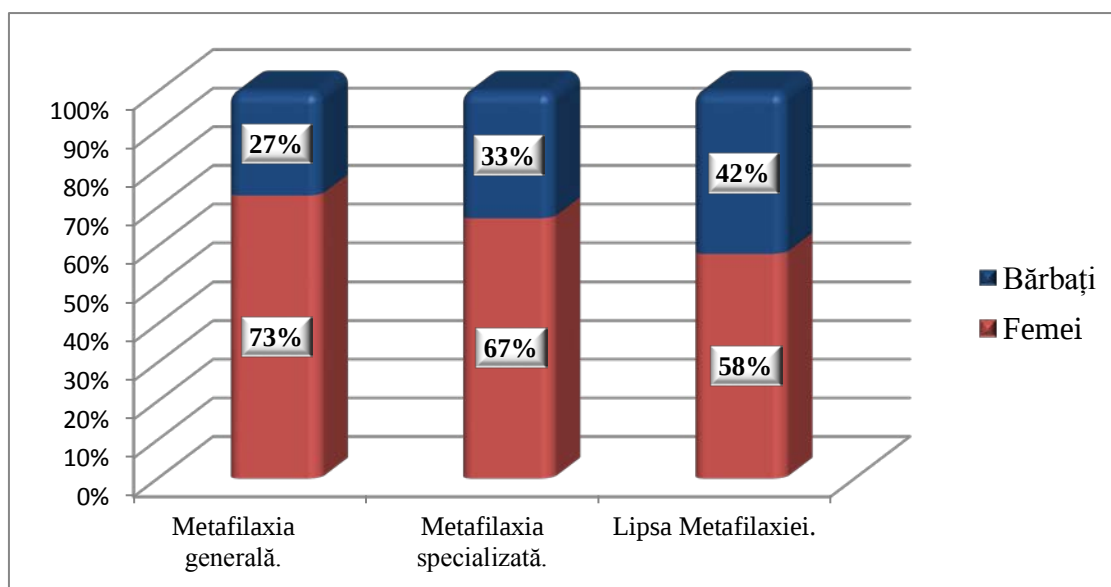


Fig. 4.1. Cota femeii/ bărbați în cele 3 loturi de pacienți cu litiază recidivantă (%).

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

Precum au arătat rezultatele cercetării (fig. 4.1), cei mai mulți bărbați s-au referi la lotul cu metafilaxie absentă ($42,0 \pm 7,0\%$), ceea ce înseamnă că bărbații mai rar se pretează programelor de prevenție (metafilaxie) și tot aceștia nu execută prescripțiile medicale (au o ”compliance” inferioară). Lotul ce a urmat indicațiile de metafilaxie specializată a inclus $32,8 \pm 6,2\%$ de bărbați. Cei mai puțini bărbați au fost în lotul cu metafilaxie generală ($26,9\% \pm 6,2\%$).

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

Tabelul 4.1. Frecvența litiazei recidivante comparată după gender, %.

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

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

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

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

Tabelul 4.2. Vârsta medie a pacienților cu litiaza recidivantă ($M \pm \mu$).

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

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

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

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

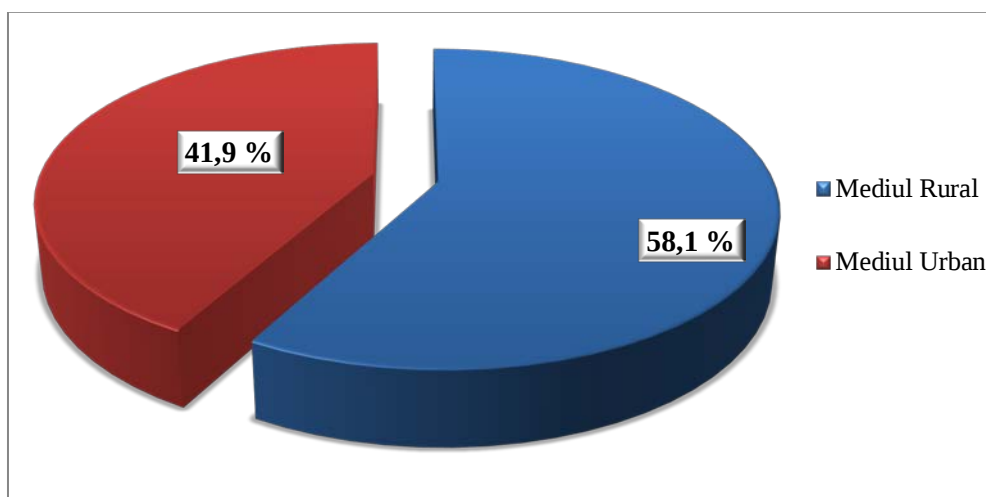


Fig. 4.2. Mediul de reședință a pacienților cu litiază recidivantă, %.

Precum denotă rezultatele cercetării, $58,1 \pm 3,9\%$ din pacienții cu litiaza recidivantă locuiesc în mediul rural. Proporția de pacienți din mediul urban a fost de $41,9 \pm 3,9\%$, orășeni fiind de 1,4 ori mai puți în studiu decât pacienții provenind din mediul rural.

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

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

Tabelul 4.3. Mediul de reședință a pacienților cu litiaza recidivantă și asistența de gen metafilactic aplicată la diferite loturi (%).

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

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

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

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

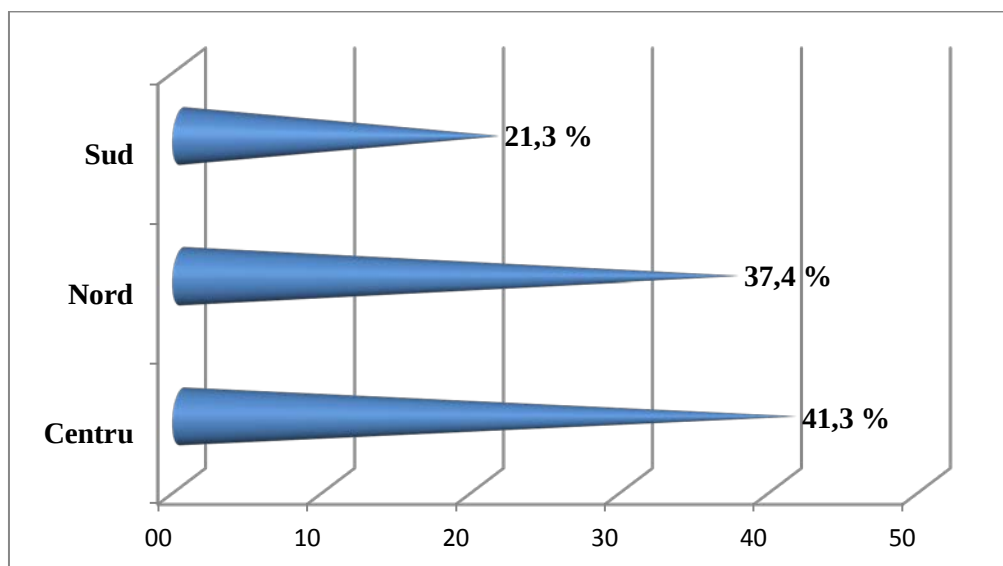


Fig. 4.3. Prezentarea pe zone economico-geografice ale RM a pacienților cu litiază recidivantă asistați în regim metafilactic (%).

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

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

Tabelul 4.4. Zona de reședință a pacienților cu litiază recidivantă din loturile cu diferite programe metafilactice (%).

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

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

Analiza rezultatelor metafilaxiei conform **Indicelui masei corporale**.

Clasificarea internațională a indexului masei corporale include 6 clase (Anexa 12), greutatea *normală* fiind încadrată în limitele de la 18,5 până la 24,9.

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

Tabelul 4.5. Indicele Masei Corporale determinat la pacienții cu litiază recidivantă.

Loturi cercetate	Indicele masei corporale, kg/m ²	Interpretare
Metafilaxie specializată	$29,3 \pm 0,9$	Suprapondere
Metafilaxie generală	$28,4 \pm 0,8$	Suprapondere
Absența metafilaxiei	$27,8 \pm 0,9$	Suprapondere
Total	$28,5 \pm 0,5$	Suprapondere

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

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

Tabelul 4.6. Tipurile de calculi pe care îi comportă pacienții cu litiază recidivantă din loturile de studiu (%).

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

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

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

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

Tabelul 4.7. Tipurile litiazei reno-ureterale apreciate în cele 2 loturi de pacienți cu urolitiază recidivantă (%).

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

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

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

Tabelul 4.8. Metodele de intervenții chirurgicale și genurile de metafilaxie aplicată în loturile de pacienți cu litiază recidivantă (%).

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

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

Cercetările asupra **speciilor de microorganisme** prezente în urina pacienților cu urolitiază recidivantă atestă (tabelul 3.3, Anexa 10) că în urina pacienților cu urolitiază recidivantă supuși

metafilaxiei au fost înregistrate mai frecvent 5 specii de microorganisme: *Escherichia Coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, asocieri de germeni și alte microorganisme.

Speciile dominante de germeni identificați în loturile de studiu sunt prezentate în tab. 4.9.

Tabelul 4.9. Flora microbiană depistată în loturile de pacienți cu litiază recidivantă (%).

Loturile de studiu	Flora microbiană identificată				
	<i>Escherichia Coli</i>	Alte microorganisme	Asocieri de microorganisme	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>
Metafilaxie specializată	6,9±3,3	1,7±1,7	17,2±5,0	3,4±2,4	3,4±2,4
Metafilaxie generală	9,6±4,1	5,8±3,2	9,6±4,1	1,9±1,9	5,8±3,2
Absența metafilaxiei	28,0±6,3	2,0±2,0	10,0±4,2	2,0±2,0	0,0±0,0
Total	14,4±2,8	3,1±1,4	12,5±2,6	2,5±1,2	3,1±1,4

Rezultatele cercetării atestă că *Escherichia coli* (14,4%±2,8%) și Asocierile de microorganisme (12,5%±2,6%) au fost cel mai frecvent întâlnite în toate cele trei loturi.

Aprecierea diferenței statistice prin testul t-Student a relevat diferențe concludente numai pentru *Escherichia coli*. Rezultatele cercetării au arătat, că în lotul fără Metafilaxie *Escherichia coli* s-a observat mai frecvent (28,0%±6,3%) decât în lotul cu Metafilaxie specializată (6,9%±3,3%) și decât în lotul cu Metafilaxie generală (9,6%±4,1%).

Deci, *Escherichia Coli* a predominat semnificativ în lotul III (Absența Metafilaxiei). Alte diferențe pentru prezența diferitor microorganisme nu au fost depistate în loturile examinate.

Evaluarea **creatininei serice** la pacienții cu litiază recidivantă din loturile cercetate. Creatinina a fost indicatorul ce reflectă funcția rinichiului în mod indirect în studiu efectuat. Creșterea nivelului de creatinină la pacienți în dinamica a reflectat schimbările negative în funcția renală la acești pacienți. Reducerea nivelului de creatinină a reflectat schimbările pozitive în funcția renală.

Rezultatele de cercetare în dinamică a creatininei serice sunt prezentate în tabelul 4.10.

Tabelul 4.10. Valorile creatininei serice apreciate în cele 3 loturi de pacienți cu litiază recidivantă (μmol/L).

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

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

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

Evoluțiile acestui indicator în Lotul III de pacienți (cu absența metafilaxiei) au fost prezentate în figură 4.4.

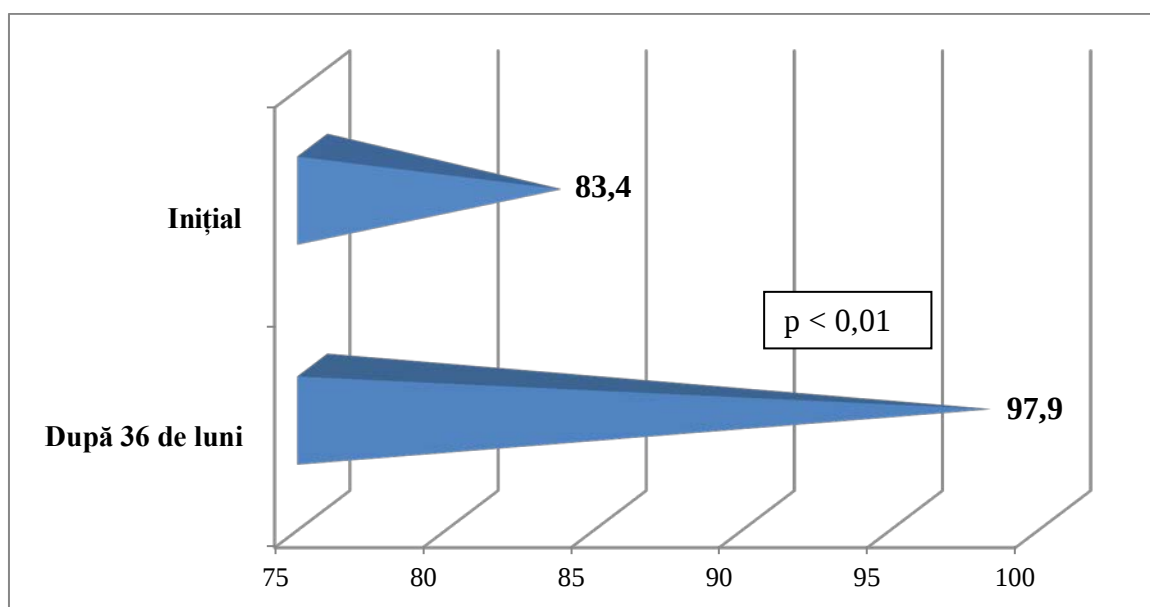


Fig. 4.4. Dinamicul creatininei serice, apreciat inițial și după 36 de luni, la pacienții cu litiază recidivantă fără metafilaxie, $\mu\text{mol/l}$

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

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

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

Rata filtrării glomerulare (glomerular filtration rate – GFR) este o componentă de esență a funcției excretorii renale. Cu cât mai mare este rata filtrării glomerulare, cu atât mai eficientă este funcția renală. Acest indice a fost studiat și la pacienții cu urolitiază recidivantă (tab. 4.11).

Tabelul 4.11. 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±2,8	72,9±2,4	p > 0,05
Metafilaxie generală	71,9±2,1	73,7±2,6	p > 0,05
Absența metafilaxiei	80,0±2,9	69,8±2,9	p < 0,05

Conform datelor prezentate în tab. 4.11, 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).

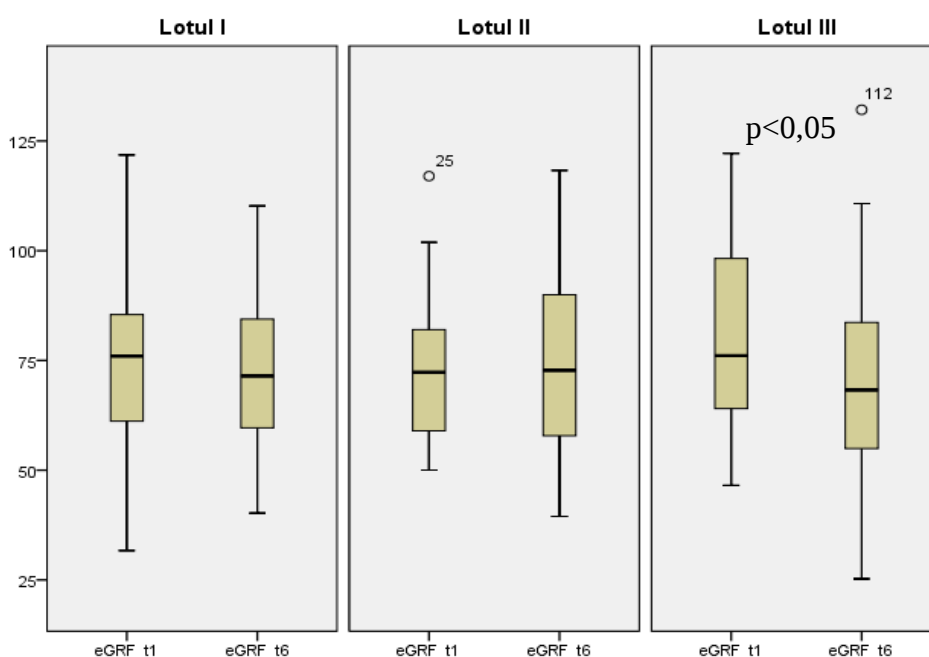


Fig. 4.5. Rata Filtrării Glomerulare apreciată inițial și peste 3 ani de monitorizare în cele 3 loturi de studiu

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

Frecvența recidivelor, urmărită extrem de atent la pacienții din loturile de studiu, s-a considerat drept camerton de eficiență a curelor de prevenție antirecidivantă, deoarece apariția unei recidive denotă, cel mai frecvent, ineficacitatea metafilaxiei efectuate. Cu cât mai mare este

nivelul recidivelor, cu atât mai inferior se cotează efectul metafilaxiei. Frecvența recidivelor în cele 3 loturi de pacienți loturile supravegheați este redată în figura 4.6.

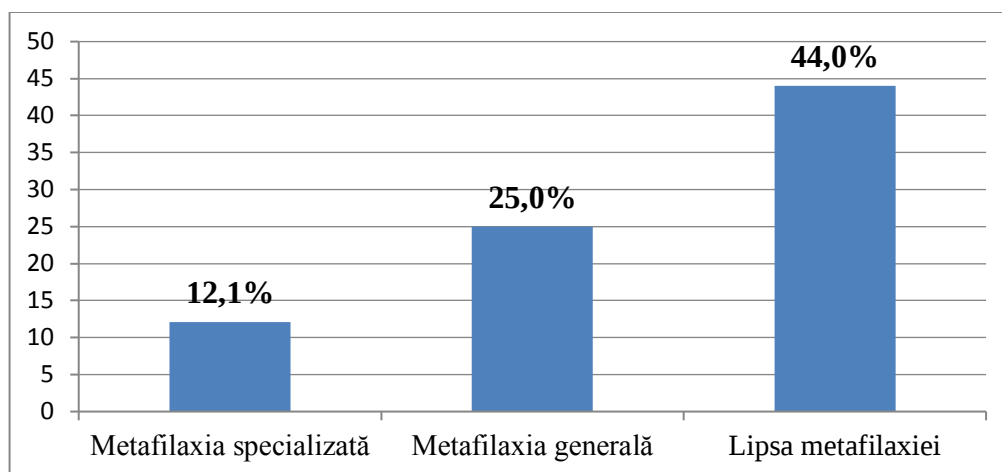


Fig. 4.6. Frecvența recidivelor survenite la pacienții cu urolitiază după 3 ani de supraveghere (%).

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

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

Analiza statistică a numărului de pacienți ce au produs recidive în loturile studiate este prezentată în tabelul 4.12.

Tabelul 4.12. Incidența recidivelor de urolitiază în loturile pretate programelor de metafilaxie

Nr. d/o	Denumire	Unitatea de măsură	Lotul I (Metafilaxie Specializată)		Lotul II (Metafilaxie Generală)		T-test Student calculat (t_{calc})	Semnificația statistică		Probabilitatea prognozei exacte
			Frecvența. p_1	Eroarea standard (m_1)	Frecvența. p_2	Eroarea standard (m_2)		validă	nevalidă	
1	Recidiva litiazei	%	12,1	4,3	25,0	6,0	1,75		*	$P > 0,05$
			Lotul I (Metafilaxie Specializată)		Lotul III (Absența Metafilaxiei)					
2			12,1	4,3	44,0	7,0	3,88	*		$P < 0,001$
			Lotul II (Metafilaxie Generală)		Lotul III (Absența Metafilaxiei)					
3			25,0	6,0	44,0	7,0	2,06	*		$P < 0,05$

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

Rezultatele prezentate în tabelul 4.12 atestă că între pacienții lotului I (Metafilaxie Specializată) și pacienții din lotul II (Metafilaxia Generală) nu se atestă diferențe veridice pentru

frecvența recidivelor ($p > 0,05$). Mai mult, recurențele litiazei se observă cu o frecvență *egală* la pacienții cu metafilaxie specializată și cei cu măsuri generale de metafilaxie ($p > 0,05$).

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

Cercetarea sub acest aspect a apreciat că frecvența recidivelor ($44,0 \pm 7,0\%$) la pacienții din lotul III (privat de Metafilaxie) a fost de 1,8 ori mai înaltă decât în lotul II cu Metafilaxie generală ($25,0 \pm 6,0\%$; $p < 0,05$).

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

Studierea timpului de până la apariția recurenței la pacienții cu urolitiaza recidivantă.

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

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

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

Precum o denotă rezultatele, recurența litiazei se produce mai devreme la pacienții din lotul III (Absența Metafilaxiei) decât la pacienții lotului I (Metafilaxie specializată). Verificarea rezultatului obținut s-a calculat prin testarea diferenței statistice prin testul t-Student (tabelul 4.13).

Tabelul 4.13. Timpul până la apariția recidivelor litiazei – calculat din momentul începerii supravegherii

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

Notă: Diferențele statistice pentru timpul de apariție a recurenței litiazice sunt trasate între Lotul I - Metafilaxie Specializată, Lotul II - Metafilaxie Generală și Lotul III – cu Metafilaxie absentă.

Deci, conform datelor prezentate în tabelul 4.13, recidivele de litiază la pacienții *cu metafilaxie și fără metafilaxie* survin după perioade egale de timp.

Rezultatele de studiere asupra parametrilor ce țin de

- apartenența de sex,
- vârstă,
- mediul de trai (urban, rural),
- zona de reședință (Nord, Centru, Sud),
- indicele masei corporale,
- tipurile de calculi,
- metoda de intervenție chirurgicală aplicată,
- speciile microbiene izolate,
- creatinina,
- rata filtrării glomerulare,
- frecvența recidivelor,
- timpul până la declanșarea recidivelor,

s-au dovedit utile și informative pentru a proiecta *pattern-ul generalizat* al pacientului cu litiaza recidivantă în baza prelucrării statistice asupra datelor obținute în loturile de studiu.

4.3. Algoritmul de prognozare a recurențelor de urolitiază care utilizează *Pattern-ul generalizat*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Selectarea loturilor sus numite a fost efectuată după 2 particularități:

1. Rezultatele apreciate pe 2 loturi prezintă analiza *marginală*, care include ori “Da” (pacienți cu metafilaxie specializată) ori “Nu” (pacienți fără metafilaxie), variantă simplificată pentru interpretarea rezultatelor.
2. Rezultatele pe 2 loturi au fost mai concludente decât cele 3 loturi (metafilaxie specializată, *metafilaxie generală*, absența metafilaxiei).

Rezultatele proiectării “Pattern-uli generalizat” (tab. 4.15) au relevat că la pacienții cu metafilaxie specializată și la pacienți fără metafilaxie următorii parametri au avut o prezență identică:

- genul (feminin – feminin)
- mediana de vârstă (50,1 de ani – 50,7 de ani)
- aria de reședință (rurală - rurală)
- Zona de reședință (Zona de Centru s-a apreciat de frecvență identică)
- Indicele masei corporale (suprapondere) a fost identic în loturile cu și fără metafilaxie.
- Genul intervenției chirurgicale (pielolitotomia și litotriția s-au efectuat cu o frecvență egală).

➤ tipul litiazei predominante (de ex. calculi oxalici – la pacienți cu metafilaxie specializată) nu s-a determinat în lotul cu metafilaxie absentă, care au fost examinați retrospectiv;

➤ speciile predominante (asocierile de microorganisme au fost prevalente la pacienții cu metafilaxie specializată, iar *Escherichia coli* - la pacienții fără metafilaxie).

De consemnat că următorii parametri s-au prezentat diferiți la pacienții cu metafilaxie specializată și la cei fără măsuri de antirecidivă (metafilaxie).

Tabelul 4.14. Rezultatele “Patternului generalizat” estimat în funcție de pretarea sau non-pretarea la metafilaxie a pacienților cu litiază recidivantă

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

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

Dinamică creatininei după 36 de luni de îngrijiri metafilactice

Rezultatele cercetării au arătat că în lotul pacienților cu Metafilaxia specializată nu au fost schimbarea semnificativă nivelului de creatinină după 36 de luni. În lotul pacienților fără Metafilaxie nivelul de creatinină s-a crescut veridic.

Dinamica Ratei de Filtrare Glomerulară după 36 de luni de metafilaxie

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

Recidive survenite după 36 luni de supraveghere

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

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

Timpul de până la survenirea recidivei pe fond de Metafilaxie

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

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

Pe parcursul supravegherii (36 de luni) 42 de pacienți din totalul de 160 cu urolitiază recidivantă incluși în studiu au dezvoltat o recurență de litiază urinară (tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Rata recidivării urolitiază în loturile cercetate

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

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

Funcția de rată a hazardului (HR) de apariție a recurenței urolitiază în cele trei loturi cercetate este prezentată în figura 4.7. După cum se prezintă pe figura 4.7, hazardul apariției recidivei sporește odată cu majorarea intervalului de timp de la extragerea calculului recidivant. Prin urmare, riscul apariției recidivei de urolitiază la un an după extragerea calculului este de cca 8 %, la doi ani – de cca 22 % și la trei ani - de aproximativ 30 %.

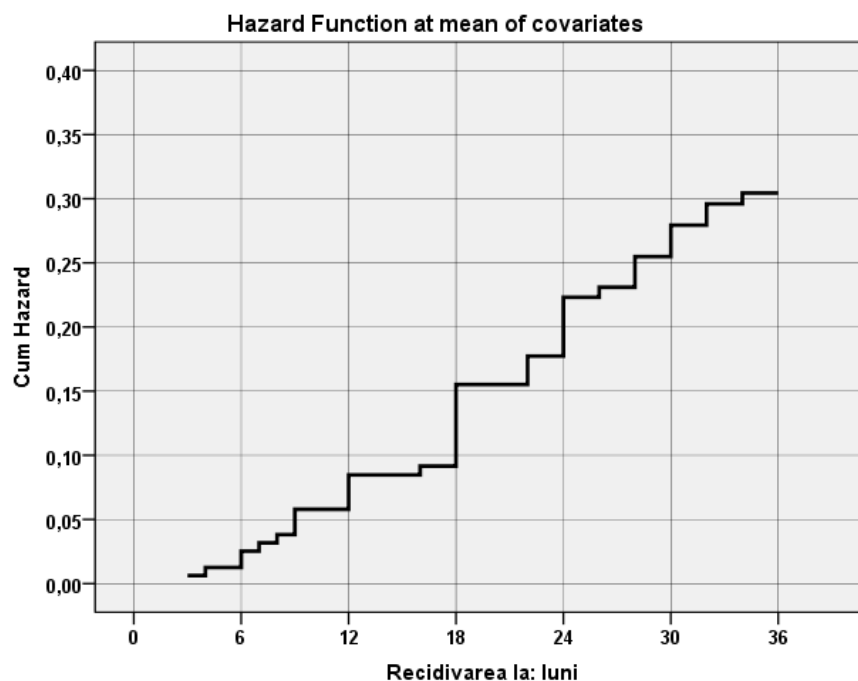


Fig. 4.7. Funcția ratei hazardului (HR) de apariție a recurenței urolitiazice pentru toate cele trei loturi cercetate

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

Riscul relativ de apariție a recurenței urolitiaziei la pacienții care după bilanțul metabolic s-au conformat recomandărilor metafilactice specializate (Lotul I) a fost $RR=0,22$ (CI 95% 0,09-0,51; $\chi^2(2)=13,9$; $p=0,0001$). Datele afișate în tabelul 4.2. demonstrează, că riscul de recidivă a urolitiaziei la pacienții din Lotul I este de 4,55 ori mai mic comparativ cu Lotul III, diferența fiind de semnificație statistică ($p=0,0001$).

Riscul relativ de recurență a urolitiaziei la pacienții care s-au conformat recomandărilor metafilactice generale (Lotul II) a fost $RR=0,495$ (CI 95% 0,24-0,98; $\chi^2(2)=4,08$; $p=0,044$). În baza rezultatelor obținute (tabelul 4.16), s-a determinat că riscul de recidivă a urolitiaziei la pacienții din acest lot (Lotul II) este de 2,02 ori mai mic comparativ cu riscul pacienților din Lotul III (semnificație statistică concludentă; $p=0,044$).

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

Tabelul 4.16. Riscul relativ al recurenței urolitiazeei estimat în loturile de cercetare

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

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

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

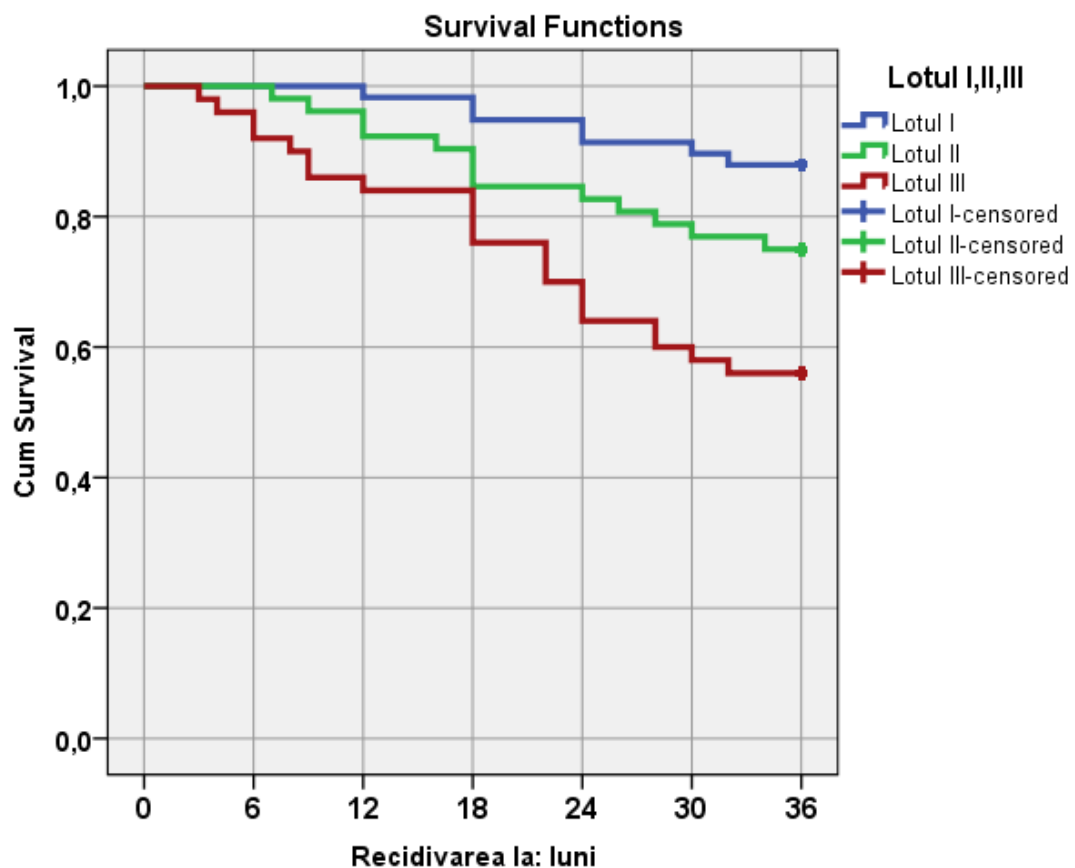


Fig. 4.8. Curbele Kaplan-Meier pentru timpul de apariție a recurenței urolitiazeei în loturile cercetate

În loturile cercetate diferențele pentru intervalul de timp până la recurență se atestă semnificative statistic, fapt semnalat și de testul log-rank (tabelul 4.17).

Tabelul 4.17. Timpul mediu până la recidivă

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

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

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

Tabelul 4.18. Rezultatele comparațiilor pe perechi pentru rata de recurențe produse

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

Pentru a exprima probabilitatea beneficiului tratamentului metafilactic general și de formulă specializată, s-a calculat numărul de pacienți care trebuie să beneficieze de tratamentele luate în studiu, adică numărul pacienților necesar de tratat (**NNT**) pentru a preveni o recidivă a urolitiazii, acesta fiind definit ca reciprocă reducerii absolute a riscului de dezvoltare a recurenței litiazii urinare.

Astfel, calcularea riscului absolut de parvenire a recidivei urolitiazii pe parcursul a 3 ani în lotul de control a determinat că acesta ar fi de 44%. În același timp, în lotul pacienților ce au beneficiat de tratament metafilactic specializat valoarea riscului absolut a constituit 12,07%. Prin urmare, reducerea riscului, definită ca diferență absolută între rata de recidivă a urolitiazii la pacienții supuși tratamentului metafilactic specializat și rata evenimentului în lotul de control constituie 31,93% (intervalul de încredere 95% (CI 95%) fiind de la 15,82% până la 48,04%). La

calculare s-a obținut o valoare a acestuia egală cu 4, ceea ce înseamnă că unul din fiecare patru pacienți va beneficia de pe urma tratamentului metafilactic specializat prin absența recidivei litiazei urinare, comparativ cu pacienții lotului de control. Intervalul de încredere (CI 95%) pentru numărul necesar de tratat (NNT) a constituit 2,1-6,3.

În lotul de pacienți cărora li s-a efectuat tratament metafilactic general 25% au produs recidive de urolitiază, acest procent indicând valoarea riscului absolut. Astfel, comparativ cu lotul martor, tratamentul metafilactic general a redus riscul absolut de dezvoltare a recurențelor litiazei urinare cu 19%, intervalul de încredere (CI 95%) pentru acest indice fiind de la 0,89% până la 37,7%. Indicele NNT pentru acest tip de tratament a constituit 6, cu un interval de încredere (CI 95%) de la 2,7 până la 11,8. Adică, minimum 1 din 6 pacienți cu urolitiază va beneficia efectiv (evita recurența) de pe urma tratamentului metafilactic general.

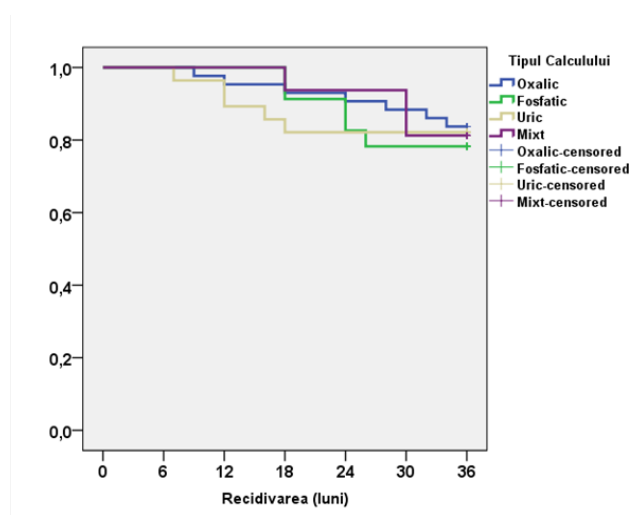


Fig. 4.9. Curbele Kaplan-Meier în funcție de timpul până la recurența litiazei urinare și în dependență de tipul chimic al calculilor urinari (n=110).

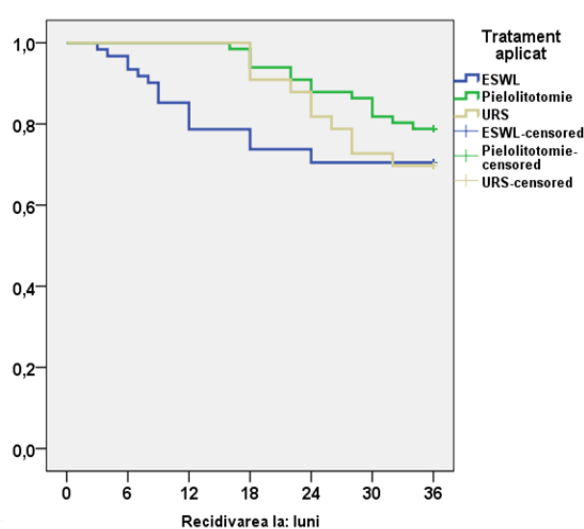


Fig. 4.10. Curbele Kaplan-Meier în funcție de timpul până la apariția recurenței urolitiazee și în dependență de tratamentul aplicat (n=160).

Pentru identificarea tipului de calculi care recidivează mai frecvent și estimarea a timpului de recidivare (figura 4.9) au fost utilizate metodele t-Student pentru valori relative și metoda Kaplan-Meier (testul Log-Rank). Analizele efectuate au demonstrat că mai frecvent recidivează calculii fosfați (21,7%; 5 din 23). Cea mai mică rată a 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.

Evaluând corelarea dintre frecvența recidivării și tipul intervenției chirurgicale utilizate (figura 4.10), s-a determinat că recurențele urolitiazee sunt mai frecvente după tratamentul

endoscopic - 31,3% (10 din 32), urmează în acest top tratamentul extracorporeal cu 29,0% (18 din 62) și apoi tratamentul chirurgical deschis – cu 21,2% (14 din 66), aceste diferențe fiind, însă, insemnificative statistic.

4.5. Concluzii la capitolul 4.

1. Litiaza urinară recidivantă predomină net la pacienții de sex feminin, provenind din mediul rural și supraponderali, fără deosebiri semnificative după mediana de vârstă.
2. Respectarea prevederilor algoritmului metafilactic pentru urolitiaza recurentă nu a schimbat semnificativ nivelul creatininei la pacienții în loturile I și II ($p > 0,05$), în schimb în lotul de pacienți ce nu s-au pretat programelor metafilactice nivelul creatininei a crescut semnificativ, astfel că după 36 de luni sporul acesteia a atins 17,3% ($p < 0,01$).
3. La pacienții din lotul ce nu s-a pretat metafilaxiei rata filtrării glomerulare s-a micșorat semnificativ – de la 80,0 ml/min/1,73m² până la 69,8 ml/min/1,73m², în schimb la pacienții care urmat programe de metafilaxie specializată și generală rata filtrării glomerulare s-a menținut la același nivel pe parcursul întregii perioade de supraveghere.
4. În absența îngrijirilor de metafilaxie frecvența recidivelor (44,0%) s-a apreciat a fi de 3,6 ori mai înaltă decât la pacienții cu metafilaxie specializată (12,1%) și de 1,8 ori mai mare comparativ cu pacienții ce s-au conformat prevederilor de metafilaxie generală (25,0%) – $p < 0,05$, iar recidivele de litiază la pacienții cu metafilaxie generală și specializată s-au produs cu aceeași frecvență.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Diagnosticul urolitiazii recidivante se fundamentează pe modificările analizei generale a sângelui - 45,6% (accelerarea VSH - 53,4%, leucocitoză neutrofilă - 24,7%, anemie hipocromă - 21,9%), pe indicatorii de leucociturie - 41,9%, bacteriurie - 84,7%, pe sporul concentrației de substanțe litogene și de activatori ai litogenezei (82,8%). S-a demonstrat că structura chimică a calculilor nu a influențat frecvența recurențelor litiazice.
2. Studiul a argumentat faptul că la pacienții din Republica Moldova factorii de risc ai dezvoltării urolitiazii recidivante sunt apartenența la sexul feminin (66,3%), mediul rural de reședință (58,1%), indicii masei corporale crescute (69,2%), prezența procesului inflamator în căile urinare (36,3%), infecția urinară (84,7%), dereglările sistemului antioxidant și ale echilibrului dintre substanțele litogene-antilitogene, care concură conjugat la recidivarea urolitiazii.
3. Modificările sistemului antioxidant demonstrat prin oscilațiile indicilor de laborator ai oxidoreducerii (DAM - +70%, $p < 0,001$; Ceruloplasmina - +14%, $p < 0,01$), precum și prin dezechilibrul componentelor non-enzimatice și enzimatic 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 demonstrat, că recurența litiazii urinare are o pondere similară la pacienții supuși tratamentului anterior, indiferent de metoda de tratament aplicat (pielolitomie - 21,2%, ESWL - 29,0% și URS - 31,3%).
5. Abordarea metafilactică a pacienților și algoritmul de asistență metafilactică, adaptat în premieră la condițiile Republicii Moldova, s-a demonstrat că diminuează frecvența recidivelor (prin programele de metafilaxie specializată - de 5 ori, $p < 0,001$, iar prin metafilaxie generală - de 2 ori, $p < 0,05$), stabilizează valorile creatininei și menține stabilă funcția rinichilor la pacienții cu litiază urinară recidivantă.
6. Problema științifică soluționată de studiu constă în identificarea factorilor ce 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 potrivit individual și adecvat.
2. Pentru precizarea diagnosticului etiopatogenic se recomandă determinarea cauzei litogenezei (prin investigații biochimice asupra sângelui și urinei, ecografice, radiologice, tomografice).
3. În scopul selectării managementului metafilactic adecvat și pentru prevenirea recurențelor de urolitiază, toți pacienții cu urolitiază recidivantă necesită evaluări metabolice complexe, inclusiv aprecierea compoziției chimice a calculilor.
4. Utilizarea algoritmului de conduită diagnostică și de tratament medico-comportamental metafilactic elaborat în cadrul prezentului studiu disertațional și aplicat postintervențional pacienților cu urolitiază recidivantă poate diminua efectiv frecvența recurențelor maladii.

BIBLIOGRAFIE

1. Banov P. Actualități în metafilaxia urolitiazii 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.
2. 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.
3. Banov P. Dereglări metabolice de bază și structura chimică a calculilor în urolitiaza 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Brevet de invenție. 520 (13) Y, MD, A61K 36/05. Metoda de tratament în perioada postoperatorie a pacienților cu litiază renală complicată, supuși nefrolitotomiilor / Emil Ceban, Rudic V., Banov P., Galescu A. (MD). Cererea depusă 06.12.2011. BOPI nr 6/2012.
8. Bumbu G. A., Berechet M., Isoc. G. et al. Urologie. Ghid Ilustrat de tehnici chirurgicale. Editura Medicală București, 2013, vol. I, II, 950 p.
9. Ceban E. Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate. În: Curierul Medical. 2012 December; 6(330): 64-74.
10. Ceban E. Urolitiaza. Indicații metodice. Centrul Editorial-Poligrafic-Medicina. Chișinău. 2013, 30 p.
11. Ceban E. Particularitățile managementului contemporan la pacienți cu pielonefrită cronică calculoasă. În: Curierul Medical Vol.56 Nr.1 2013,p.12-19.

12. Ceban E. Rolul radiografiei de ansamblu și urografiei intravenoase în diagnosticul multimodal al nefrolitiazăi complicate. În: Curierul Medical, vol.56, nr.6 (330),2013,p.8-15.
13. Ceban E. The treatment of the reno-ureteral calculi by extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). În: J Med Life. 2012 June 12; 5(2): 133–138. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3391891&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Ceban E. Tratatamentul multimodal al nefrolitiazăi complicate. CEP Medicină. Chișinău, 2013, 216 p.
15. Ceban E. Tratatamentul multimodal al nefrolitiazăi complicate. Teză de dr.hab. în medicină. Chișinău, 2014. 314 p.
16. Ceban E., Banov P., Galescu A., Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicated urolithiasis. În: Journal of Medicine and Life. 2016, vol 9, nr. 3. On-line: <http://www.medandlife.ro/general-articles/756-oxidative-stress-and-antioxidant-status-in-patients-with-complicated-urolithiasis>
17. Ceban E., Banov P., Ghicavii V. ș.a. Indicatorii inflamației: interleukinele și TNF-alfa la pacienți cu urolitiază complicată pre- și postoperator. Materialele celui de-al VI Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.13-15.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. Geavlete P., Georgescu D., Muțescu R. Litiaza urinară (Noțiuni generale) în Tratat de Urologie. (sub Redacția Sinescu I., Gluck G.). Editura Medicală, București, România 2009, pp. 1025-1089.
24. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Chișinău, 2010. 104 p.
25. Gurau Gh., Dobre M., Popa P., et al. Evaluation of the chemical composition of renal stones. În: Analele Universității “Dunărea de Jos” Galați, Medicină, Fascicula XVII, nr. 1, 2014. p. 111-118. http://www.med.ugal.ro/1_2014/art%2020.pdf Acceptat 2.06.2015
26. Nuță Gh., Bușneag C. Investigații biochimice. Editura didactică și pedagogică București. 1977. pp.381-384.
27. Sinescu I., G. Gluck, Tratat de Urologie. În Editura Medicală, București, România 2008, 3520 p.
28. Tănase A. Urologie și nefrologie chirurgicală. În: Curs de prelegeri. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina. Chișinău. 2005, p.81 – 90.
29. 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.
30. Аль-Шукри С. Х. et al. Белок Тамма–Хорсфалла — потенциальный маркер ранних стадий мочекаменной болезни и рецидивного камнеобразования. Урологические ведомости 2012 №1 <http://uroweb.ru/db/article/belok-tamma%E2%80%93khorsfalla-%E2%80%94potentsialnyi-marker-rannikh-stadii-mochekamennoi-bolezni-i-retsdivnogo-kamneobrazovaniya>
31. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и соавт. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и лечения. In: Врачебное сословие. 2004. nr. 4, p. 4-10.
32. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. Москва: Медицина; 2011. 88 с.
33. Вошула В. И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. 2006. 268 с. <http://www.medvman.ru/mothekam/indexaf11.html?bk=1&chp=9>
34. Демин Н.В. Мочекаменная болезнь: основные принципы лечения. http://www.rmj.ru/articles_5843.htm

35. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни - комплексная медицинская проблема. Качество жизни. Медицина, 2005 №2(9), стр. 46-51.
36. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. М.: Оверлей. 2007:296.
37. Диденко Л., Перепанова Т., Толордава Е., Боровая Т., Шевлягина Н., Эгамбердиев Д., Голованов С., Романова Ю., Инфекционный генез нефролитов (электронно-микроскопическое исследование). Урология. 2012 Май-Июнь;(3):4-7.
38. Константинова О., Яненко Е., Предсказание изменений химической формы уролитиаза. Урология. 2011 Март-Апр;(2):19-23.
39. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. In: Лабор. Дело, 1988, N.1, с.16-19.
40. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. Том 2. Гл.29.- Мочекаменная болезнь.- стр.693-761. Москва: Медицина; 1998. 768 p.
41. Лопаткин Н.А. Урология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1024 p.
42. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. In: Клин. лабор. д-ка, 2005, №6, с.15-18
43. Неймарк А., Ноздрачёв Н., Скопа А., Комбинированное лечение пациентов с нефролитиазом осложнённым вторичным пиелонефритом. Урология. 2011 Май-Июнь;(3):9-13.
44. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. Мочекаменная болезнь. (Серия «Современная медицина») СПб: «Питер»; 2000. 384 p.
45. Толордава Е., Цыганова И., Алексеева Н. и др., Микрофлора почечного камня при уролитиазе и поиск агентов для борьбы с образованием биоплёнок сформированных уропатогенными бактериями. Ж Микробиологии Эпидемиологии Иммунобиологии. 2012 Июль-Авг;(4):56-62.
46. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, дигностике и лечении мочекаменной болезни. In: Экспериментальная и Клиническая Урология [Internet]. 2012 [cited 2015 Jan 17];3:19–24. Available from: <http://ecuro.ru/article/sovremennyye-tendentsii-v-epidemiologii-diagnostike-ilechenii-mochekamennoi-bolezni>
47. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V., Jr. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. In: Kidney Int. 2004: 65, 386.

48. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013;2013. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84884898961&partnerID=40&md5=e18a92098b0849c5e5f0bc8e107e6398>
49. Akman T, Binbay M, Kezer C. et al., Factors affecting kidney function and stone recurrence rate after percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: outcomes of a long-term follow up. *J Urol*. 2012 May;187(5):1656-61.
50. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW, et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. In: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(15):506–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311706>
51. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A., Morgan C, Samuel S, et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ*. 2012;345(August):e5287–e5287.
52. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: More stone than bone? *J Osteoporos*. 2012; 2012.
53. Ando R, Suzuki S, Nagaya T, Yamada T, Okada A, Yasui T, et al. Impact of insulin resistance, insulin and adiponectin on kidney stones in the Japanese population. *Int J Urol*. 2011;18:131–8.
54. Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. In: *Urol Res*. 1984, nr. 12, p. 1–5
55. Assimos D.G. Re: vitamin D status in patients with recurrent kidney stones. *J Urol* [Internet]. 2014;191(3):679. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522045>
56. Assimos D. Evidence for net renal tubule oxalate secretion in patients with calcium kidney stones. *J Urol*. 2011;185(Table 1):1749–50.
57. Assimos D. Re: Prevalence of kidney stones in the United States: Editorial comment. *J Urol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;188(6):2253–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.126>
58. Assimos DG. Re: Soda and Other Beverages and the Risk of Kidney Stones. *J Urol* [Internet]. American Urological Association Education and Research, Inc.; 2014;191(2):381–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.10.079>
59. Assimos D.G. Re: History of Kidney Stones and the Risk of Coronary Heart Disease. *J Urol* [Internet]. 2014;191(3):678–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522043>

60. Atasayar S., Orhan H., Özgüneş H. Malondialdehyde quantification in blood plasma of tobacco smokers and non-smokers. *FABAD J. Pharm Sci.*, 2004, vol.29, p.15-19.
61. Baumann JM, Affolter B. New pathophysiological aspects of growth and prevention of kidney stones. *Adv Urol.* 2012;2012.
62. Bergsland KJ, Zisman AL, Asplin JR, Worcester EM, Coe FL. Evidence for net renal tubule oxalate secretion in patients with calcium kidney stones. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Jan 18];300(2):F311-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3043999&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
63. Borghi L., Meschi T., Schianchi T., Allegri F., Guerra A., Maggiore U., Medical treatment of nephrolithiasis. In: *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002 Dec;31(4):1051-64
64. Borghi L., Schianchi T., Meschi T., Guerra A., Allegri F., Maggiore U., Novarini A. Comparison of two Diets for the prevention of recurrent stones in Idiopathic Hypercalciuria. In: *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346(2):77–84. Available from: www.nejm.org
65. Bos D, Abara E, Parmar MS. Knowledge, attitudes, and practice patterns among healthcare providers in the prevention of recurrent kidney stones in Northern Ontario. In: *Can Urol Assoc J* [Internet]. Canadian Medical Association; 2014 Nov [cited 2016 Nov 21];8(11–12):E795-804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25485006>
66. Brikowski T.H., Lotan Y., Pearle M.S. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. In: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:9841-6.
67. Brzica H, Breljak D, Burckhardt BC, Burckhardt G, Sabolić I. Oxalate: from the environment to kidney stones. *Arh Hig Rada Toksikol* [Internet]. 2013;64(2):609–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24384768>
68. Carpentier X, Meria P, Bensalah K, Chabannes E, Estrade V, Denis E, et al. [Update for the management of kidney stones in 2013. Stone group comity of the French Association of Urology]. *Prog Urol* [Internet]. 2014;24(5):319–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674339>
69. Chongruksut W., Lojanapiwat B., Tawichasri C. et al. Predictors for kidney stones recurrence following extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) or percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *J Med Assoc Thai.* 2012 Mar;95(3):342-8.
70. Cicerello E, Merlo F, MacCatrozzo L. Management of clinically insignificant residual fragments following shock wave lithotripsy. *Adv Urol.* 2012;2012.

71. Ciudin A, Luque MP, Salvador R, Diaconu MG, Franco A, Constantin V, et al. Imaging and Noninvasive Therapy. *J Endourol.* 2013;27(8):965–9.
72. Clayton DB, Pope JC. The increasing pediatric stone disease problem. *Ther Adv Urol.* 2011;3:3–12.
73. Coe FLFL, Evan A, Worcester E, Others. Kidney stone disease. *J Clin Invest [Internet].* 2005;115(10):2598. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/abstract/115/10/2598>
74. Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-Based treatment of idiopathic calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):2083–92.
75. Curhan GC, Taylor EN. 24-H Uric Acid Excretion and the Risk of Kidney Stones. *Kidney Int.* 2008;73:489–96.
76. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, Li Y, Simm PJ, Sharma A, et al. Mutations in SLC34A3/NPT2c Are Associated with Kidney Stones and Nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1–10.
77. Davis M., Wolff M. Tips for Preventing Calcium Oxalate Kidney Stones. In: *Journal of Renal Nutrition.* National Kidney Foundation, Inc.; 2011;21(6):e31–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.08.001>
78. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. In: *Annales d'urologie*, 2005, nr. 39, 6, p. 209–31.
79. Delvecchio FC, Preminger GM. Medical management of stone disease. *Curr Opin Urol.* 2003;13:229–33.
80. Devkaran B, Sharma N, Pandey A, Gupta AK. 323 Renal Stones in a Functional Kidney. *Urol J [Internet].* 2014;11(2):1493. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807768>
81. Douglass B., Clayton and John C. Pope IV. The increasing pediatric stone disease problem *Ther Adv Urol* (2011) 3(1) 3-12
82. Fabris A, Lupo A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Nouvenne A, et al. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1663–8.
83. Ferrandino MN, Pietrow PK, Preminger GM. Evaluation and Medical Management of Urinary Lithiasis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology.* Tenth Edit. Elsevier Inc.; 2012. p. 1280–324.
84. Ferraro P.M., Taylor E.N., Gambaro G., Curhan G.C. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. In: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(10):1389–95.

85. Ferraro P.M., Taylor E.N., Eisner B.H. et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. In: JAMA. 2013;310(4):408–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917291>
86. Fink H a., Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, et al. Diet, Fluid, or Supplements for Secondary Prevention of Nephrolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Urol*. 2009;56:72–80.
87. Fink H.A., Wilt T.J., Eidman K.E., Garimella P.S., MacDonald R., Rutks I.R., et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: A systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. In: *Ann Intern Med*. 2013 Apr 2;158(7):535–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546565> [cited 2015 Jan 17]
88. Gianfrancesco F., Esposito T. Multifactorial disorder: molecular and evolutionary insights of uric acid nephrolithiasis. In: *Minerva medica*. 2005, nr. 96, 6, p. 409–16.
89. Golan S, Abidin T, Livne PM, Usman KD, Pode D, Duvdevani M, et al. Urinary Stone Composition in Israel: Current Status and Variation with Age and Sex—A Bicenter Study Kalba. *J Endourol*. 2013;27(12):1539–42.
90. Goldfarb DS. Kidney stones and the risk of coronary heart disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. American Urological Association Education and Research, Inc.; 2013;62:1039–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267388>
91. Goldfarb DS. A woman with recurrent calcium phosphate Kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1172–8.
92. Group WHIW, Sorensen MD, Hsi RS, Chi T, Shara N, Wactawski-Wende J, et al. Dietary Intake of Fiber, Fruit, and Vegetables Decrease the Risk of Incident Kidney Stones in Women: A Women’s Health Initiative (WHI) Report. *J Urol* [Internet]. 2014; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859445>
93. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, Thorleifsson G, Edvardsson V, Sulem P, et al. Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones-role of age and comorbid diseases. *PLoS Genet*. 2010;6(7):1–9.
94. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P. Primary hyperoxaluria. In: *Int J Nephrol*. 2011; 11p. ID 864580. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/864580>.
95. Hesse A.T., Tiselius H-G., Siener R. et al. (Eds). *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd edn. Basel, S.Karger AG; 2009. ISBN 978-3-8055-9149-2.
96. Hodgkinson A. A combined qualitative and quantitative procedure for the chemical analysis of urinary calculi. In: *J. clin. Path.*, 1971, 24, 147-151.

97. Hong Yan Li et al. Advanced oxidation protein product accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol.*, 2007, N.18, p.528-538
98. <http://www.omim.org/>
99. Jacob DE, Grohe B, Geßner M, Beck BB, Hoppe B. Kidney Stones in Primary Hyperoxaluria: New Lessons Learnt. In: *PLoS One.* 2013;8(8).
100. Jacobellis U. Metaphylaxis of nephrolithiasis. In: *Urol Int.* 2007;79(suppl 1):51–5.
101. Kamel KS, Shafiee M a., Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies to identify the basis for an alkaline urine pH in patients with calcium hydrogen phosphate kidney stones. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(November 2006):424–31.
102. Kaufman DW, Kelly JP, Curhan GC, Anderson TE, Dretler SP, Preminger GM, et al. *Oxalobacter formigenes* may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. In: *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1197–203.
103. Keoghane S., Walmsley B., Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. In: *BJU Int* 2010 Jun;105(12):1627-9.
104. Kessler T, Jansen B, Hesse A. Effect of blackcurrant-, cranberry- and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:1020–3.
105. Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol.* 2013 Mar;189(3):803-11.
106. Kim Y-J, Kim C-H, Sung E-J, Kim S-R, Shin H-C, Jung W-J. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components. *Metabolism* [Internet]. 2013 Jun [cited 2015 Jan 18];62(6):808–13. Available from: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-852b6518-eae7-351a-b5af-7ecea6860db3>
107. Knoll T, Pearle MS. Clinical Management of Urolithiasis [Internet]. Springer Heidelberg; 2013. 225 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-28732-9>
108. Knoll T., Schubert A.B., Fahlenkamp D., Leusmann D.B., Wendt-Nordahl G., Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. In: *J Urol* 2011;185:1304–11.
109. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: Results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;61(6):923–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.12.028>

110. Le Bail A., Daudon M., Bazin D. A new compound in kidney stones? Powder X-ray diffraction study of calcium glycinate trihydrate. *Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun* [Internet]. 2013;69(7):734–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23832032>
111. Lewandowski S, Rodgers AL. Renal response to lithogenic and anti-lithogenic supplement challenges in a stone-free population group. *J Ren Nutr* [Internet]. 2004 Jul [cited 2015 Jan 19];14(3):170–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15232796>
112. Lieske J. New Insights Regarding the Interrelationship of Obesity, Diet, Physical Activity, and Kidney Stones. In: *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014, 25: 211-212 doi:10.1681/ASN.2013111189
113. Liu Y, Li S, Zeng Z, Wang J, Xie L, Li T, et al. Kidney stones and cardiovascular risk: A meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014;64(3):402–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797522>
114. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol.* 2010;25:49–59.
115. 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 Mar 3 [cited 2015 Jan 19];189(3):935–9. Available from: <http://www.jurology.com/article/S0022534712049713/fulltext>
116. Lotan Y, Cadeddu JA, Pearle MS. International comparison of cost effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *Urol Res* [Internet]. 2005 Jun [cited 2015 Jan 19];33(3):223–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15924256>
117. Lotan Y, Cadeddu JA, Roerhborn CG, Pak CYC, Pearle MS. Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2015 Jan 18];172(6 Pt 1):2275–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538248>
118. Maalouf NM, Sato AH, Welch BJ, Howard B V, Cochrane BB, Sakhaee K, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med* [Internet]. American Medical Association; 2010 Oct 11 [cited 2015 Jan 18];170(18):1678–85. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=226068>
119. Mahmoud A a H, Rizk T, El-Bakri NK, et al. Incidence of kidney stones with topiramate treatment in pediatric patients. *Epilepsia.* 2011;52(10):1890–3.

120. Makita Z., Vlassara H., Cerami A., Bucala R. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. In: *J Biol. Chem.*, 1992, vol. 267, p.5133–5138
121. Mandel N., Mandel I., Fryjoff K. et al. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. In: *J Urol.* 2003, Jun;169(6):2026-9
122. Matlaga B.R. Toward a better understanding of kidney stone disease: Platinum priorities. *European Urology.* 2012. p. 166–7.
123. Matlaga B.R., Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Treatment of ureteral and renal stones: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. In: *J Urol.* 2012 Jul;188(1):130-7.
124. McMahon G.M., Seifter J.L. Challenges in the diagnostic and therapeutic approach to nephrolithiasis. In: *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 Mar; 21(2):183-8. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283501292. Review. PMID:22257797
125. Menditto VG, Milanese G, Muzzonigro G. Metaphylaxis of urolithiasis. *Arch Ital Urol Androl [Internet].* 2009 Mar [cited 2015 Jan 19];81(1):32–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19499756>
126. Meneses JA, Lucas FM, Assunção FC, Castro JPP, Monteiro RB. The impact of metaphylaxis of kidney stone disease in the renal function at long term in active kidney stone formers patients. In: *Urol Res.* 2012 Jun [cited 2015 Jan 19];40(3):225–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858428>. doi: 10.1007/s00240-011-0407-5.
127. Neisius A., Preminger G. M. Stones in 2012: epidemiology, prevention and redefining therapeutic standards. In: *Nature Reviews Urology*, vol. 10, no. 2, pp. 75–77.
128. Noori N, Honarkar E, Goldfarb DS, Kalantar-Zadeh K, Taheri M, Shakhssalim N, et al. Urinary lithogenic risk profile in recurrent stone formers with hyperoxaluria: a randomized controlled trial comparing DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-style and low-oxalate diets. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014;63(3):456-63.
129. Nouvenne A., Meschi T., Guerra A., Allegri F., Prati B. Role of BMI on litogenic risk in women with idiopathic calcium nephrolithiasis and controls. *Urol Res.* 2008. Vol. 36, n. 3-4, p. 223.
130. Ogawa Y, Hatano T. Comparison of the Equil2 program and other methods for estimating the ion-activity product of urinary calcium oxalate: a new simplified method is proposed. *Int J Urol.* 1996;3:383–5.

131. Okada A, Nomura S, Saeki Y, Higashibata Y, Hamamoto S, Hirose M, et al. Morphological conversion of calcium oxalate crystals into stones is regulated by osteopontin in mouse kidney. *J Bone Miner Res.* 2008;23(10):1629–37.
132. Okumura N, Tsujihata M, Momohara C, Yoshioka I, Suto K, Nonomura N, et al. Diversity in Protein Profiles of Individual Calcium Oxalate Kidney Stones. *PLoS One.* 2013;8(7):1–9.
133. Pak C.Y. Medical stone management: personal reflections on 35 years of advances. In: *AUA News, Convention Issue 2008*, 13, p. 14-15.
134. Pak C.Y. Pharmacotherapy of kidney stones. In: *Expert Opin Pharmacother.* 2008, 9, p.1509-18
135. Park S, Pearle MS. Urolithiasis: Update on Metabolic Evaluation of Stone Formers. *Sci World J.* 2005;5:902–14.
136. Pearle MS. Prevention of nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10:203–9.
137. Pearle MS. Dietary Stone Prevention: Opinion – High/Low Calcium Intake. In: Knoll T, Pearle MS, editors. *Clinical Management of Urolithiasis.* Springer Heidelberg; 2013. p. 207–10.
138. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. In: *J Urol [Internet].* Elsevier Ltd; 2014;192(2):316–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
139. Pearle MS, Lotan Y. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology.* Tenth Edit. Elsevier Inc.; 2012. p. 1257–86.
140. Penniston K.L. Dietary Stone Prevention. In: Knoll T, Pearle MS, editors. *Clinical Management of Urolithiasis.* Springer Heidelberg; 2013. p. 193–205.
141. Penniston K.L., Nakada S.Y. Diet and alternative therapies in the management of stone disease. *Urol Clin North Am.* 2013;40:31–46.
142. Preminger G., Assimos D., Lingeman J. et al., Staghorn calculi. Report on the management of staghorn calculi. American Urological Association, Education and Research, inc. 2005, updated in 2009, 60 pp.
143. Pigna F, Sakhaee K, Adams-Huet B, Maalouf NM. Body fat content and distribution and urinary risk factors for nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol [Internet].* 2014;9:159–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24202136>
144. Pipili C, Oreopoulos DG. Vitamin D Status in Patients with Recurrent Kidney Stones. *Nephron - Clin Pract.* 2013;122:134–8.

145. Punnoose A. Kidney stones. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2012;307(23):2557. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/9635968>
146. Ramello A., Vitale C., Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. In: *J Nephrol*. 2000, 13:S65–S70.
147. Reid DG, Jackson GJ, Duer MJ, Rodgers AL. Apatite in kidney stones is a molecular composite with glycosaminoglycans and proteins: Evidence from nuclear magnetic resonance spectroscopy, and relevance to Randall's plaque, pathogenesis and prophylaxis. *J Urol* [Internet]. American Urological Association Education and Research, Inc.; 2011;185(2):725–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.075>
148. Riley JM, Kim HHJ, Averch TD, Kim HHJ. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. *J Endourol* [Internet]. 2013;27(12):1487–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127630>
149. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. In: *Rev Urol*. 2010 Jan; 12 (2–3):e86-96. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2931286&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [cited 2014 Dec 22]
150. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:804–11.
151. Rule AD, Roger VL, Melton LJ, Bergstralh EJ, Li X, Peyser P, et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1641–4.
152. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol* [Internet]. 2014;27(3):241–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24497296>
153. 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.
154. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62:160–5.
155. Schnieder H.J., Berenvi M., Hesse A., et al. Comparative urinary stone analysis. Quantitative chemical, X-Ray diffraction, infrared spectroscopy and thermoanalytical procedures. In: *Int. Urol, Nephrol*. 1973.5:9-17.
156. Sellaturay SV. Physico-chemical basis for struvite stone formation [Internet]. University College London; 2011. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/1336882/>

157. Siener Roswitha. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res* (2006) 34: 131–133
158. Siener R, Hesse A. [Modern general metaphylaxis of stone disease. New risks, new evidence, new recommendations]. *Urologe A* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 Dec 31];45(11):1392, 1394–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17068668>
159. Siener R., Laube N., Strohmaier W.L. Recurrence prevention of urolithiasis with respect to economic aspects. *Urologe A*. 2011 [cited 2015 Jan 6];50(10):1276, 1278–82. doi: 10.1007/s00120-011-2619-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976120>
160. Siener R. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res*. 2006;34:131–3.
161. Siener R, Hesse A. Recent advances in nutritional research on urolithiasis. *World J Urol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2015 Jan 19];23(5):304–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283326>
162. Siener R, Bangen U, Sidhu H, Hönow R, von Unruh G, Hesse A. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. In: *Kidney Int*. 2013 [cited 2016 Nov 21];83(6):1144–9. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815558638>
163. da Silva S.F.R. et al. Determination of urinary stone composition based on stone morphology: a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine*, January 2009, nr. 47, (5), p. 561–4.
164. da Silva S.F.R. et al. Chemical and morphological analysis of kidney stones: a double-blind comparative study. In: *Acta Cirurgica Brasileira*, October 2010, nr. 25, (5), p. 444–448.
165. Singh P, Knoedler JJ, Krambeck AE, Lieske JC, Bergstralh EJ, Rule AD. Thiazide diuretic prophylaxis for kidney stones and the risk of diabetes mellitus. *J Urol* [Internet]. 2014;192(6):1700–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992333>
166. Sivalingam S, Nakada SY, Sehgal PD, Crenshaw TD, Penniston KL. Dietary Hydroxyproline Induced Calcium Oxalate Lithiasis and Associated Renal Injury in the Porcine Model. *J Endourol*. 2013;27(12):1493–8.
167. Sorensen M.D., Chi T., Shara N.M., Wang H., Hsi R.S., Orchard T., et al. Activity, energy intake, obesity, and the risk of incident kidney stones in postmenopausal women: a report from the Women’s Health Initiative. In: *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014;25:362–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335976>
168. Spivacow F.R., Negri A.L., del Valle E.E., Calviño I., Zanchetta J.R. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. In: *Int Urol Nephrol*. 2010 Jun;42(2):471–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653114> [cited 2015 Sep 21]

169. Straub M, Hautmann RE. [Evidence-based pharmacological metaphylaxis of stone disease]. *Urologe A* [Internet]. 2006 Nov [cited 2015 Jan 19];45(11):1399–400, 1402–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119896>
170. Straub M. Pharmacological Stone Prevention. In: Knoll T, Pearle MS, editors. *Clinical Management of Urolithiasis*. Springer Heidelberg; 2013. p. 211–21.
171. Strohmaier W.L. Nephrolithiasis - characterization of kidney stones by CT. *Aktuelle Urol*. 2013;44(5):343–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043526>
172. Strohmaier W.L. Метафилактика мочекаменной болезни – ситуация в 2012 году и перспективы. Материалы конференции с международным участием: «Мочекаменная болезнь: профилактика, метафилактика» 23 ноября 2012. Москва; 2012.
173. Tasian G.E., Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. *J Urol* [Internet]. 2014;192(5):1329–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.108>
174. Taylor E.N., Curhan G.C. Fructose consumption and the risk of kidney stones. In: *Kidney Int*. 2008;73:207–12.
175. Taylor E.N., Fung T.T., Curhan G.C. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. In: *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2253–9.
176. Thornton SN. Re: Charles D. Scales Jr., Alexandria C. Smith, Janet M. Hanley, Christopher S. Saigal, Urologic diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62:160-5. *Eur Urol*. 2012;62:2838.
177. Tiselius HG. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: Principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. *BJU Int*. 2001;88:158–68.
178. Tiselius H-G. Words of wisdom. Re: Prevalence of kidney stones in the United States. In: *Eur Urol* . 2012;62:936–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425417>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036349>
179. Tiselius Hans-Göran. Recurrence Prevention in Patients with Urinary Tract Stone Disease. In: *The Scientific World JOURNAL* (2004) 4, 35–41.
180. Tracy C.R., Best S., Bagrodia A., Poindexter J.R., Adams-Huet B., Sakhaee K et al. Animal protein and the risk of kidney stones: A comparative metabolic study of animal protein sources. *J Urol* [Internet]. 2014;192(1):137–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518789>.
181. Tracy C. R., Pearle M. S. Update on the medical management of stone disease. In: *Curr. Opin. Urol*. 2009.19:200-204

182. Tuerk C. Metabolic Work-Up. In: Knoll T, Pearle MS, editors. Clinical Management of Urolithiasis. Springer Heidelberg; 2013. p. 187–91.
183. Türk C., Knoll T., Petrik A., Straub M. Guidelines on Urolithiasis. Eur Assoc Urol [Internet]. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/20_Urolithiasis_LR-March-13-2012.pdf
184. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. Guidelines on Urolithiasis. [Internet]. European Association of Urology; 2014. 98 p. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR.pdf
185. Viprakasit DP, Sawyer MD, Herrell SD, Miller NL. Changing composition of staghorn calculi. J Urol [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;186(6):2285–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.089>
186. Walsh SB. Distal renal tubular acidosis developments in its diagnosis and pathophysiology [Internet]. 2010. Available from: <http://eprints.ucl.ac.uk/19566/>
187. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters C a. Campbell-Walsh Urology 10th Edition. Campbell-Walsh Urology. 2012. 1834-1846 p.
188. Wertheim ML, Nakada SY, Penniston KL. Current practice patterns of urologists providing nutrition recommendations to patients with kidney stones. J Endourol [Internet]. 2014;28(9):1127–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846196>
189. Worth T. Kidney stones in children on the rise. In: Los Angeles Times [Internet]. 2009 [cited 2015 Jan 18]. Available from: <http://articles.latimes.com/2009/may/25/health/he-kidney25>
190. Wu SY, Shen JL, Man KM, Lee YJ, Chen HY, Chen YH, et al. An emerging translational model to screen potential medicinal plants for nephrolithiasis, an independent risk factor for chronic kidney disease. Evidence-based Complement Altern Med. 2014;2014.
191. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. Urology [Internet]. Elsevier; 2008 Feb 2 [cited 2015 Jan 18];71(2):209–13. Available from: <http://www.goldjournal.net/article/S0090429507021681/fulltext>
192. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006;145(4):247-54. PMID 16908915
193. Fabris A, Anglani F, Lupo A, Gambaro G. Medullary sponge kidney: state of the art. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2013 May 1 [cited 2016 Dec 4];28(5):1111–9. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ndt/gfs505>

ANEXE

Anexa 1. Factorii de risc major în recidivarea urolitiază [32, 40, 139]

- Inițierea litogenezei la etape timpurii de vârstă (până la 25 ani)
- Istoric familial de urolitiază
- Nefrocalcinoză
- Calculi mari, multipli sau coraliformi
- Calculi care conțin brușită
- Rinichi unic funcțional
- Prezența afecțiunilor care favorizează formarea calculilor:
 - Hiperparatiroidismul
 - Obezitatea
 - Guta
 - Diabetul zaharat tip II
 - Acidoza tubulară renală (parțială sau completă)
 - Anastomoza entero-enterală
 - Boala Crohn
 - Rezecțiile intestinului subțire
 - Malabsorbția
 - Sarcoidoza
 - Hipertiroidismul
- Preparatele medicamentoase care favorizează formarea calculilor:
 - Cu conținut de Ca
 - Cu conținut de vitamina D
 - Acetazolamide, Triamteren
 - Acid ascorbic în doze mari (>4g/24h)
 - Sulfamide
 - Indinavir
- Anomaliile anatomice ale tractului urinar care predispun formarea calculilor:
 - Rinichi spongios
 - Stenoza joncțiunii pielo-ureterale (JPU)
 - Sindromul Fraley
 - Strictura ureterală
 - Refluxul vezico-ureteral
 - Rinichi în potcoavă
 - Ureterocel

Anexa 2. Maladiile care pot induce formarea calculilor din calciu [32, 40, 139]:

I. Bolile asociate cu hipercalcemia de origine extrarenală

1. Resorbția accentuată a calciului în sistemul digestiv

- a) hipervitaminoza D
- b) aportul crescut de lactate și alcaline (sindrom Burnett)
- c) administrarea îndelungată a preparatelor ce conțin calciu
- d) hipercalcemia intestinală (3 tipuri)

2. Mobilizarea primară crescută a calciului din oase prin:

- a) procese osteolitice (tumori osoase, metastaze osoase, sarcoidoză, mielom)
- b) procese de reconstrucție osoasă (pe fond de fracturi osoase, atrofie osoasă neurotrofică și de imobilizare în paralizii, boala Paget)
- c) boli endocrine care definesc schimbări în schelet (boala Cushing, osteoporoza postmenopauzală și postcastrațională, acromegalia)

3. Dereglarea funcției homeostatice a organismului - hipercalcemie esențială

II. Disfuncția tubulară renală care asociază schimbări patologice în metabolismul calciului

1. Dereglări tubulare primare

- a) hipercalciurie idiopatică
- b) acidoză tubulară tranzitorie - sindrom Lightwood
- c) acidoza tubulară renală - sindromul Butler- Albright
- d) sindromul schreiner-smith-kyle
- e) sindromul toni-debre-fanconi
- f) sindromul oculo-cerebro-renal Löwe
- g) degenerare hepato- lenticulară (boala Wilson-Westphal- Konovalov)
- h) inhibarea medicamentoasă a activității carboanhidrazei (sulfonamide și altele.)

2. Dereglarea funcției tubulare din hiperparatiroidism

- a) hiperparatiroidism primar
- b) hiperparatiroidism secundar (osteopatie renală)

III. Procesele renale locale ce asociază depunerea sărurilor de calciu

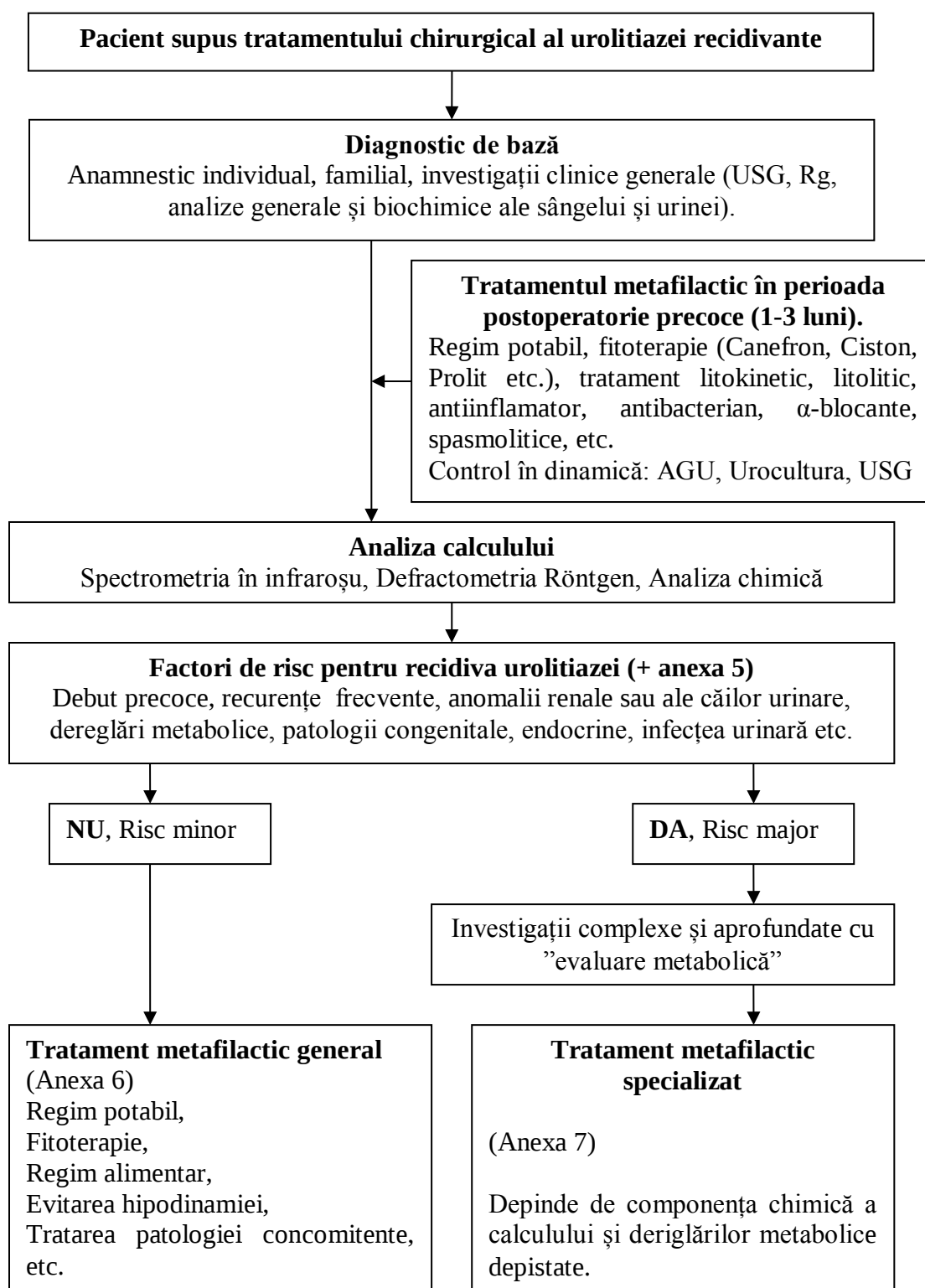
1. Leziuni renale degenerative (nefroză calcică pe fond de azotemie hipercloremică, necroză corticală bilaterală, infarct renal, intoxicație cu mercur și alte medicamente, precum și hidronefroză cu atrofie renală secundară)

2. Boala renală inflamatorie (pielonefrita, tuberculoza)

Anexa 3. Cauzele genetice ale urolitiaziei [98]

Tipul calculilor	Patologii	Mck Nr.	Defectul metabolic sau fiziologic indus	Produsul genei defecte	Locusul genei	Tipul moștenirii
Calciu oxalat și/sau calciu fosfat						
Calcici	Hipercalcemie familială idiopatică	143870	Posibil este dereglată absorbția calciului	Nedeterminat	Xq33-qter?	Autosomal dominantă
Calcici	Boala Dent's/ Nefrolitiază X-lincată/ rahitism X-lincat, recisiv, hipofosfemic, de tip III	300009, 310468, 307800	Nedeterminat	CLCN5(McK 300008)	Xp11.22	Recisivă, X-lincat
Oxalați	Nefrolitiază calciu-oxalică idiopatică	167030	Posibil este dereglat transportul membranal al oxalatului	Nedeterminat	Nedeterminat	Autosomal dominantă/ poligenică
Oxalați	Hiperoxalurie primară de tip I	259900	Sinteza crescută a oxalatului (și glicolatului)	Alanin-glicozilat-aminotransferaza (EC2.6.1.44,G630A)		Autosomal recisivă
Oxalați	Hiperoxalurie primară de tip II	260000	Sinteza crescută a oxalatului (și a L-gliceratului)	Glicoxilat-reductaza/D-glicerat-gehidrogenaza (EC1.1.1.29/1.1.1.26)	9q11	Autosomal recisivă
Purine						
Acid uric	Sindromul Lesh-Nyhan	308000	Sinteza crescută a acidului uric	Hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza (EC 2.4.2.8)	Xq26-27.2	Recisivă, X-lincat
Acid uric	Hiperactivitatea fosforibozilpirofosfat sintetazei-1	311850	Sinteza crescută a acidului uric	Fosforibozil-pirofosfat sintetaza-1 (EC 2.7.6.1)	Xq22-24	Recisivă, X-lincat
Xantină	Xantinurie	278300	Oxidarea scăzută a xantinei	Xantin oxidaza/ xantin dehidrogenaza (EC 1.2.3.2/1.2.1.37)	2q22.3-p22.2	Autosomal recisivă
2,8-dihidroxi-adenină	Deficitul adeninfosforibozil-transferazei	102600	Sinteza crescută a 2,8-dihidroxiadeninei	Adenin-fosforibozil-transferaza (EC 2.4.2.7)	16q22.2-23.2	Autosomal recisivă
Cisteină						
Cisteină	Cisteinurie tip I	220100	Reabsorbția scăzută a cisteinei (și a altor aminoacizi bazici)	BAT/SLC3A1 (transportor de aminoacizi bazici, McK 104614)	2q16.3	Autosomal recisivă
Cisteină	Cisteinurie tip III	600918	Reabsorbția scăzută a cisteinei (și a altor aminoacizi bazici)	Nedeterminat	19q13.1	Autosomal recisivă

Anexa 4. Algoritmul metafilaxiei urolitiazii recidivante.



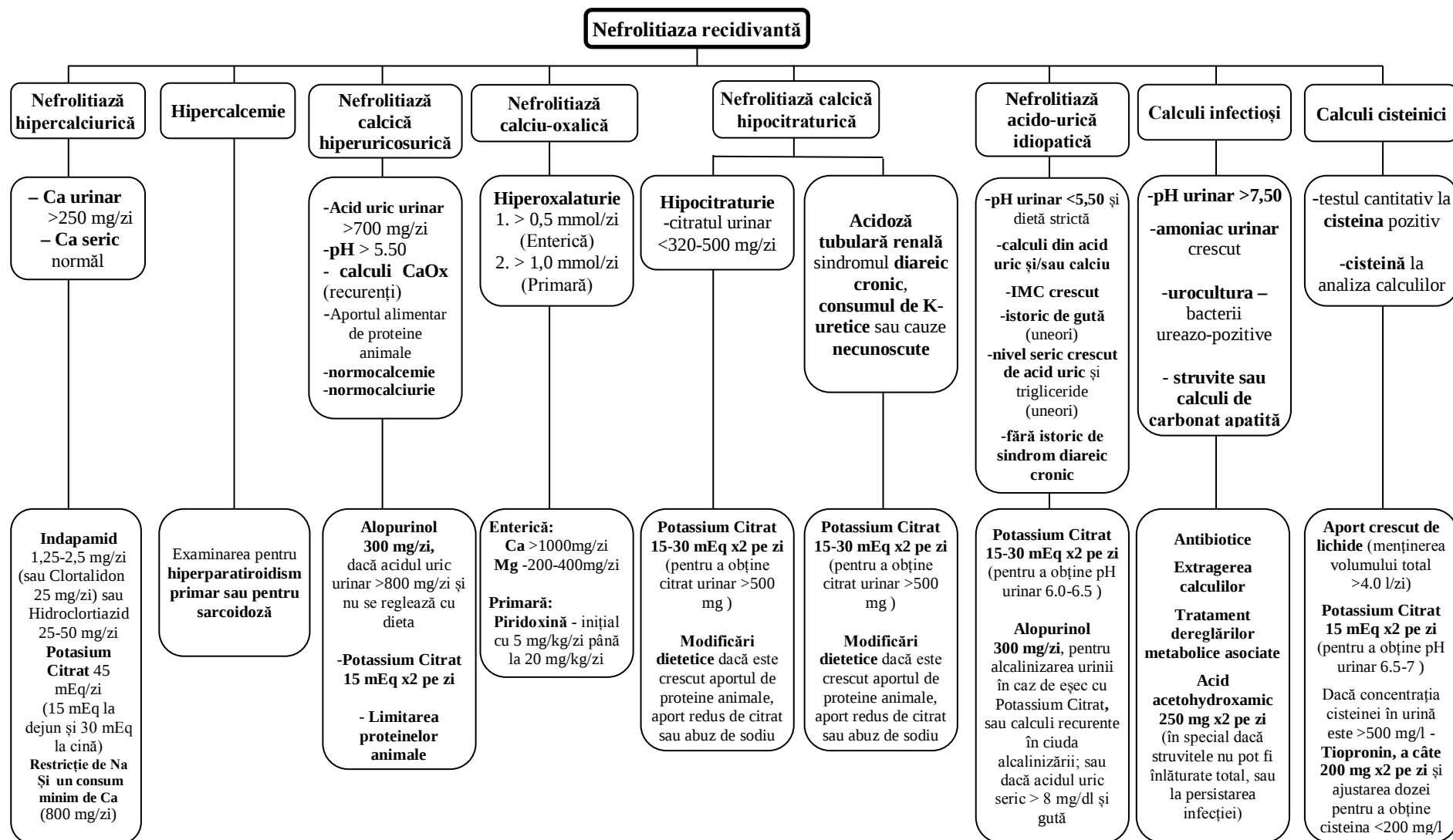
Anexa 5. Evaluarea metabolică standard (minimală) [184]

Urina	Valori de referință	Dereglări de mediu/dietetice implicate
Diureză totală diurnă	<2 l/24h	Consumul scăzut de lichide, transpirație excesivă
Sodiu (Na)	>200 mmol/24h	Consumul excesiv de sare
Oxalat	>45 mg/24h	Aportul de alimente bogate în oxalați, aportul foarte scăzut de Ca
Calciu	>250 mg/24h	Aportul crescut de calciu (în unele cazuri)
Acidul uric	>600 mg/24h	Aportul crescut de proteine animale
Sulfatul	>30 mmol/24h	Aportul excesiv de proteine animale
Citratul	<500 mg/24h	Aportul crescut de proteine animale și sare
Magneziu	<2,5 mmol/24h	Consumul scăzut de Mg

Anexa 6. Tratamentul metafilactic general [184]

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

Anexa 7. Algoritmul tratamentului metafilactic specializat



Anexa 8. Fișa de examinare (chestionar)

Chestionarul № _____ Lotul I / II / III Data „___” _____ 201__

Fișa Nr. _____ Nume _____ Data naștere ___ / ___ / ___ Vîrsta ___ ani Sex f / b

Adresa _____ Rural/Urban Masa corporală ___ kg Înălțimea ___ cm

Data intervenției „___” _____ 201__ Zile de spitalizare _____ Perioada postoperatorie – _____ zile

Diagnostic clinic _____

Patologii concomitente _____ Obezitate gr. _____

Anamneza familială ☐ părinți ☐ frați/surori Tratament medicamentos anterior _____

Alte tratamente medicamentoase primite _____

Restricțiuni dietetice da/nu

Vîrsta la primul simptom _____ ani

calcul _____ ani

ultimul calcul _____ ani

Înlăturarea calculului: Nr total _____

Nr ultimii 12 luni _____

Cu procedea:

Spontan, MET, SWL, URS, PNLT,

Open surg: ULT, PLT, NLT, NE

Drenaj: ☐ Stent ☐ NS ☐ NSPerc ☐ Sonda

Calcul: ☐ < 2 cm ☐ > 2 cm ☐ Coral

Analiza calcul rezultat _____

Rg +/- slab +/-

Metoda analiza: WetChem

X-ray difraction IR-spectroscopy

Analiza Urinei	Analiza Sîngei
Volum 24 ore	Ca ²⁺
	Cl ⁻
Creatininuria	Ph ²⁺
	Acid uric
Calciuria	
Cystine	PTH
Uraturia	
Citrat	Gazele sînge
Oxalat	Urea
Mg ²⁺	
Ph nonorganic	Na ⁺
	Mg ²⁺
Ammonium	
	Clearance
Na ⁺	
Urea	
Cl ⁻	

Analiza Sîngei	Analiza Urinei
Hb	Cul
Er	Transp
Leu	Dens
Nes	R-ția pH
Seg	Prot
Eoz	Gluc
Mon	Epit
Limf	Leuc
VSH	Erit
Bilirub	Cilindri
Fibrin	Muc
Protrom	Săruri
Ureea	Bacter
Creat	Urocultura
ALAT	B/U – ml
ASAT	
Glicem	

Calcul actual: ☐ KUB ☐ CT Dens calc _____ HU ☐ USG ☐ UIV

Dereglarea metabolismului depistată _____

Alte factori de risc depistate _____

Evaluarea ☐ 6 luni ☐ 12 luni ☐ 18 luni ☐ 24 luni ☐ 30 luni ☐ 36 luni

Note: _____

Recidiv - / + Calcul recidivant: ☐ KUB ☐ CT Dens calc _____ HU ☐ USG ☐ UIV

Recidivarea la: ☐ 6 luni ☐ 12 luni ☐ 18 luni ☐ 24 luni ☐ 30 luni ☐ 36 luni

Note: _____

Anexa 9. Protocolul analizei calculilor urinari (chimia umedă) [26]

Calculii urinari sunt concrețiuni de forma unor pietricele, eliminate prin urină. Originea lor se datorește precipitării împreună (cel mai adesea) și în anumite condiții, a unor substanțe organice și anorganice frecvent întâlnite în sedimentul urinar.

Substanțele care intră în structura unui calcul urinar (oxalatul de calciu, acidul uric, urații, fosfații de calciu și magneziu, cistina, xantina etc.) se depun în mod frecvent sub formă de straturi alternate în jurul unui nucleu sau sunt amestecate intim.

În afară de calculi cu compoziție mixtă, se pot întâlni și calculi omogeni din oxalat de calciu, acid uric și urați, fosfați alcalino-feroși, cistină; calculii omogeni se întâlnesc foarte rar (calculi urinari exclusiv minerali nu se întâlnesc aproape niciodată).

Analiza unui calcul urinar presupune:

- a) examen fizic;
- b) examen chimic.

EXAMENUL FIZIC

Prin examenul al unui calcul urinar se urmărește identificarea lui pe baza particularităților fizice prezente.

În acest scop, după o prealabilă spălare cu apă distilată și uscarea pe hârtie de filtru, calculul este cercetat notându-se mărimea, forma, culoarea, greutatea, densitatea, duritatea. Se studiază, de asemenea, structura pe secțiune (aspect amorf, cristalin, radiar), natura omogenă sau mixtă (structuri concentrice, prezența unui nucleu etc.).

În funcție de principalele particularități fizice se deosebesc următoarele tipuri de calculi urinari:

Calculi urici - sunt compuși din acid uric și urați alcalini. Prezintă o culoare exterioară galbenă până la cărămiziu-roșcată, suprafața rugoasă sau mamelonată; sunt duri și denși, greu secționabili.

Secțiunea transversală pune în evidență structuri concentrice fine.

Calculi de urat de amoniu - au o culoare galbenă-deschisă sau roșcată și sunt îmbibați cu apă, moi. După uscare calculii de urat de amoniu devin sfărâmicioși.

Calculi de oxalat de calciu - sunt albi-bruni sau negri-cărămizii datorită pigmentilor sanguini rezultați din hemoragiile pe care le determină.

Suprafața lor este dură, cu aspect muriform (oxalat de calciu monohidrat) sau cu structura cristalină, vizibilă la exterior (oxalat de calciu dihidrat).

Secțiunea transversală pune în evidență o structură cristalină sau granulară, uneori zone concentrice.

Calculi de fosfați amoniaco-magnezieni sunt albi sau galben-cenușii. Suprafața lor este netedă sau nodulară și sunt ușor friabili.

Secțiunea transversală pune în evidență o structură variată: lineară, cristalină, uneori poroasă.

Calculi de cistină sunt colorați în galben-deschis și translucizi, ceroși. Suprafața lor este netedă și au o duritate moderată.

Secțiunea transversală pune în evidență o structură radiară, fiind distinse uneori plăcuțele hexagonale caracteristice cistinei.

EXAMENUL CHIMIC

În scopul analizei chimice, calculul urinar se mojarază până ce se obține o pulbere fină.

Pe pulberea obținută se fac diferite încercări calitative pentru identificarea substanțelor care alcătuiesc calculul respectiv, precum și pentru a aprecia predominarea cantitativă a substanțelor puse în evidență.

Determinarea cantitativă a substanțelor puse în evidență calitativ în structura unui calcul nu furnizează date suplimentare, utile diagnosticului.

Reactivi:

- 1) Acid azotic concentrat (d = 1,42).
- 2) Acid clorhidric diluat 1/10.
- 3) Amoniac concentrat (d = 1,19).
- 4) Acid acetic glacial.
- 5) Acid clorhidric concentrat.
- 6) Acetonă.
- 7) Molibdat de amoniu 10%.

8) Hidroxid de sodiu 30%.

9) Acetat de sodiu 20%.

10) Oxalat de sodiu 20%.

11) Fosfat de sodiu 10%.

12) Reactiv Nessler: 10g biiodură de mercur (HgI_2) se mojarază cu puțină apă, se adaugă 5g iodură de potasiu și amestecul este trecut în balon colat de 100ml; se adaugă 20g hidroxid de sodiu dizolvat în 50 ml apă distilată și se completează la semn cu apă distilată. Se lasă 2-3 zile pentru a se depune substanțele insolubile; supernatantul se trece într-o sticlă brună.

PROBA ARDERII. Se ia pulbere pe vârful unei spatule de platină (sau de nichel) și se încălzește progresiv, până la roșu, pe o flacără mica de gaz (flacără albastră, neluminoasă).

Substanța organică se carbonizează, apoi arde complet. Dacă calculul conține numai (sau aproape numai) acid uric sau cistină, nu rămâne reziduu sau rămâne un reziduu neînsemnat.

Fosfații și oxalații nu se carbonizează și lasă un reziduu alb sau cenușiu, pulverulent, mai voluminos. De fapt, nu se găsesc calculi minerali puri; calculii urinari sunt întodeauna mixti. De aceea, dacă calculul nu arde dar se înnește, există un indiciu că el este format dintr-un amestec de substanțe minerale și organice.

IDENTIFICAREA ACIDULUI URIC. Reacția murexidului. Se ia puțină pulbere într-o capsulă de porțelan și se umezește cu 1-2 picături de acid azotic concentrat ($d = 1,42$). Se ține capsula pe baie de apă la fierbere până la evaporare completă. Se lasă să se răcească și apoi se prelinge pe marginea capsulei 1 picătură de amoniac sau hidroxid de sodiu de 30%. Dacă calculul conține acid uric, la contactul amoniacului cu reziduu apare o culoare violetă.

IDENTIFICAREA FOSFAȚILOR, OXALAȚILOR ȘI CISTINEI. Probele de solubilitate: Se ia puțină pulbere într-o eprubetă (o porțiune mai mare decât la probele precedente) și se adaugă 2-3 ml acid clorhidric diluat 1/10 cu apă. Se încălzește pe flacără până la fierbere (să fiarbă 10-20 secunde).

Fosfații, oxalații și cistina se dizolvă, iar acidul uric rămâne nedizolvat. Se filtrează printr-un filtru mic în altă eprubetă (filtrat 1). Reziduu de pe filtru nu se folosește.

Filtratul 1 se alcalinizează picurând amoniac concentrat ($d = 0,80$). Dacă conține fosfați și/sau oxalați se formează un precipitat alb. Se filtrează: se culege filtratul (filtratul 2), iar pe filtru rămâne precipitatul (precipitatul 2).

Precipitatul 2 se trece de pe filtru într-o eprubetă, diluându-l cu puțină apă. Se acidifică suspensia adăugând picătură cu picătură acid acetic glacial.

Fosfații se dizolvă, iar oxalatul de calciu rămâne în suspensie. Adăugând acid clorhidric concentrat ($d = 1,19$), oxalatul se dizolvă la rândul lui, iar soluția se limpezește.

Filtratul 2 se acidifică cu acid acetic (fără a adăuga un exces mare) după care se adaugă acetonă, cu picătura, amestecând.

Dacă conține cistină, aceasta cristalizează dând o ușoară turbiditate cu aspect de paiete lucioase. Lăsând în repaus câteva minute, paietele se depun la fundul eprubetei. Din depozit se trece, pe o lamă, o picătură și se examinează la microscop. Plăcuțele hexagonale ale cristalelor de cistină se identifică cu ușurință.

Identificarea fosfaților în pulbere. Într-o eprubetă se adaugă puțină pulbere din calcul peste care se picură 2-3 picături de acid azotic concentrat ($d = 1,42$); se încălzește la fierbere, apoi se diluează cu 3 ml apă distilată. Se pipetează într-o eprubetă 1 ml din această soluție peste care se adaugă 2 ml molibdat de amoniu 10% și se încălzește ușor. Apariția unui precipitat galben (caracteristic) dovedește prezența fosfaților.

La 1 ml din soluția anterioară se adaugă 1 ml acetat de sodiu 20%. Apariția unui precipitat indică prezența calciului.

Restul soluției (1 ml) se filtrează, iar filtratul se alcalinizează cu amoniac. La filtratul alcalinizat se adaugă câteva picături de fosfat de sodiu 10%.

Apariția unui precipitat cristalin de fosfat amoniaco-magnezian indică prezența magneziului.

IDENTIFICAREA AMONIACULUI. Într-o eprubetă se adaugă puțină pulbere, peste care se pipetează 1 ml hidroxid de sodiu de 30%. Degajarea de amoniac, cu miros caracteristic, indică prezența ionului de amoniu (NH_4^+).

În acest caz, dacă se introduce în eprubetă o hârtie roșie de turnesol umețată cu apă, aceasta devine albastră, iar o baghetă înmuiată în reactiv Nesler se acoperă cu o peliculă de culoare roșie.

Anexa 10. Metoda de Detecție a Intervenției cu Microfloră Minimală.

La pacienții cu urolitiază recidivantă s-au practicat trei metode de intervenții chirurgicale:

1. Litotriția extracorporeală;
2. Ureterosopia;
3. Pielolitomia.

După intervenția chirurgicală în urină au fost depistate diferite specii de microorganisme, inclusiv:

<i>Escherichia coli</i>	Lotul 1
<i>Proteus</i>	Lotul 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Lotul 3
<i>Enterobacter</i>	Lotul 4
<i>Klebsiella</i>	Lotul 5
<i>Streptococcus</i>	Lotul 6
Asocieri de microorganisme	Lotul 7
Alte microorganisme	Lotul 8.

Ipoteză. Cercetarea a pornit de la ipoteza cum că după intervenția chirurgicală microorganismele patogene se produc cu o *frecvență egală*, indiferent de metoda chirurgicală aplicată. Pentru verificarea ipotezei a fost propusă *metoda de determinare a intervenției care rezultă cu o microfloră patogenă minimă*. Metoda s-a condus de următorul algoritm:

Pasul 1. Construirea matricei rezultatelor de investigare.

Pasul 2. Prelucrarea statistică a rezultatelor de investigare.

Pasul 3. Testarea diferenței statistice dintre *două loturi* de microorganisme prin t-criteriul Student (de exemplu: *Escherichia coli* și *Proteus*).

Pasul 4. Testarea diferențelor statistice între *toate loturile* de microorganisme prin criteriul t-Student

Numărul de calculări între toate loturile de microorganisme este dedus din formula (A 1):

$$C = \frac{n * (n - 1)}{2} \quad (A\ 1)$$

unde: C – numărul de comparații între toate loturile de microorganisme,

n – numărul de microorganisme investigate.

Având 8 loturi de microorganisme, numărul de calculări a fost C = 28.

Pasul 5. Construirea matricei de probabilitate prognostică.

Pasul 6. Selecția microorganismelor *informative*.

Pasul 7. Selecția metodei de intervenție cu microfloră patogenă minimă.

Metoda de detecție a intervenției ce rezultă cu microfloră minimă a fost aprobată pe 8 loturi de microorganisme și funcție de 3 metode de intervenții chirurgicale. Menționăm, că algoritmul de trecere a pașilor denumiți este prezentat pentru pacienții care au trecut *ureteroscopia*.

Pasul 1. Construirea matricei rezultatelor de investigare.

Au fost construite 4 matrice ce conțin rezultatele investigațiilor, inclusiv:

1. Matricea rezultatelor de investigare pentru *toți* pacienții;
2. Matricea rezultatelor de investigare a pacienților tratați prin metoda de *litotriție*;
3. Matricea rezultatelor de investigare a pacienților tratați prin metoda de *pielolitomie*;
4. Matricea rezultatelor de investigare a pacienților tratați prin metoda de *Ureteroscopie*.

Pasul 2. Prelucrarea statistică a rezultatelor de cercetare.

Toate rezultatele au fost divizate în 2 clase:

Clasa 1. Rezultatele *cantitative*;

Clasa 2. Rezultatele *calitative*.

Rezultatele clasei 1 au fost prelucrate după următorii parametri statistici:

1. Numărul de observații (pacienți) (N)
2. Valoarea *minimă* a parametrului (min.)
3. Valoarea *maximă* a parametrului (max.)
4. Valoarea *medie* a parametrului (M)
5. *Dispersia* (σ^2)
6. *Deviația standard* (σ)
7. *Eroarea standard* (m).

Prelucrarea statistică a rezultatelor clasei 2 a inclus determinarea:

* indicatorilor de *frecvență* (p)

* *erorii standard* (m).

Calcularea indicatorului de frecvență a microorganismelor *Escherichia coli* s-a efectuat prin formula A 2:

$$p = \frac{\text{Abs.}}{\text{Nr. de observații}} * 100 \quad (\text{A } 2)$$

unde: p – frecvența microorganismelor *Escherichia coli*

Abs. – numărul absolut de microorganisme *Escherichia coli*

Nr. de observații – numărul total de microorganisme detectate după intervenția de Ureteroscopie.

Pentru metoda de Ureteroscopie s-a dedus următorul rezultat:

$$p = \frac{6}{32} * 100 \text{ (A 1)}$$

Rezultatele cercetării au arătat că frecvența de detectare a microorganismelor de *Escherichia coli* după ureteroscopie a fost de 18,8 la 100 de pacienți (18,8%).

Eroarea standard a frecvenței microorganismelor *Escherichia coli* a fost calculată după formula A 3:

$$m = \sqrt{\frac{p * (100 - p)}{\text{Nr. de observații}}} \text{ (A 3)}$$

unde: m – eroarea standard

p – frecvența microorganismelor de *Escherichia coli*

Nr. de observații – numărul total de microorganisme produse după intervențiile prin Ureteroscopie.

$$m = \sqrt{\frac{18,8 * (100 - 18,8)}{32}} \text{ (A 3)}$$

Rezultatele cercetării au arătat, că după ureteroscopie eroarea standard a microorganismelor în lotul cu *Escherichia coli* a constituit $m = \pm 6,9\%$.

Deci, frecvența microorganismelor în lotul cu *Escherichia coli* după ureteroscopie a constituit $p \pm m$, adică $18,8 \pm 6,9\%$. Interpretând rezultatul obținut, apreciem că din 100 de pacienți cu Ureteroscopie la 19 (18,8%) a fost depistată *Escherichia coli*.

Pasul 3. Testarea diferențelor statistice dintre 2 loturi de microorganisme - *Escherichia coli* și *Proteus*.

Precum au dedus calculele, frecvența microorganismelor *Proteus* în lotul cu Ureteroscopie a constituit $12,5 \pm 5,8\%$. Deci la 13 (12,5%) din 100 de pacienți asistați prin ureteroscopie s-a depistat *Proteus*.

Calcularea diferențelor statistice dintre cele 2 loturi de microorganisme s-a efectuat după formula.

$$t_{\text{criteriul Student}} = \frac{|p_1 - p_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \text{ (A 4)}$$

unde: $t_{\text{criteriul Student}}$ – valoarea calculată a criteriului Student

p_1 – frecvența microorganismelor în lotul 1 (*Escherichia coli*)

p_2 – frecvența microorganismelor în lotul 2 (*Proteus*).

m_1 – eroarea standard a indicatorului de frecvență în lotul 1 (*Escherichia coli*).

m_2 – eroarea standard a indicatorului de frecvență în lotul 2 (*Proteus*).

Calcularea diferențelor statistice dintre *Escherichia coli* și *Proteus* este prezentată mai jos:

$$t_{\text{criteriul Student calculat}} = \frac{|18,8 - 12,5|}{\sqrt{6,9^2 + 5,8^2}} \quad (\text{A } 4)$$

Astfel s-a dedus că $t_{\text{criteriul Student calculat}} = 0,70$. Modelul de prezentare a parametrilor pentru testarea a două loturi este prezentat în tabelul 3.3.

Tabelul A 1. Modelul parametrilor pentru testarea diferențelor statistice dintre lotul 1 (*Escherichia coli*) și lotul 2 (*Proteus*).

Nr. d/o	Metoda de tratament	Unitatea de măsură	Lotul 1 (<i>Escherichia coli</i>)		Lotul 2 (<i>Proteus</i>)		Testul t-Student calculat (t_{calc})	Diferență statistică		Probabilitatea prognozei exacte
			Frecvența p_1	Eroarea Standard (m_1)	Frecvența p_2	Eroarea Standard (m_2)		Validă	Invalidă	
1	Ureteroscopia	la 100 de pacienți operați	18,8	6,9	12,5	5,8	0,70		*	$P > 0,05$

Rezultatul obținut $t_{\text{criteriul Student calculat}} = 0,70$ a fost comparat cu $t_{\text{criteriul Student tabelar}}$.

$t_{\text{criteriul Student tabelar}}$ se determină în baza numărului de pacienți din lotul cu *Escherichia coli* ($n_1 = 6$) și a numărului de pacienți din lotul cu *Proteus* ($n_2 = 4$).

De menționat, că Gradul de Libertate « γ » a numărului de pacienți în cele două loturi se determină după formula 3.4:

$$\gamma = n_1 + n_2 - 2 \quad (\text{A } 4)$$

unde: γ - gradul de libertate;

n_1 - numărul de pacienți în lotul cu *Escherichia coli* ($n_1 = 6$);

n_2 - este numărul de pacienți în lotul cu *Proteus* ($n_2 = 4$).

După calculare, gradul de libertate « γ » a constituit:

$$\gamma = 6 + 4 - 2 = 8.$$

Folosind $\gamma = 8$, valorile $t_{\text{criteriul Student tabelar}}$ (t_{tabelar}) au fost deduse din tabele statistice matematice. Cu $\gamma = 8$ valoarea *tabelară* a criteriului Student a constituit:

* $t_{\text{tabelar}} = 2,31$ (probabilitatea prognozei exacte - 95%);

* $t_{\text{tabelar}} = 3,35$ (probabilitatea prognozei exacte - 99%);

* $t_{\text{tabelar}} = 5,04$, (probabilitatea prognozei exacte - 99,9%).

Rezultatele obținute se interpretau precum urmează:

➤ Dacă valoarea *calculată* a criteriului Student $t_{\text{Student-calculat}}$ este *egală* sau *mai mare* ($\geq$) decât valoarea *tabelară* a criteriului Student $t_{\text{Student-tabelar}}$, atunci *diferența statistică* între cele 2 loturi se consideră *statistic semnificativă*.

➤ Dacă valoarea *calculată* a criteriului Student $t_{\text{Student-calculat}}$ este *mai mică* decât valoarea *tabelară* a criteriului Student $t_{\text{Student-tabelar}}$, atunci *diferența statistică* între 2 loturi nu se considera *statistic validă*.

Rezultatele calculelor au arătat că valoarea *calculată* a criteriului Student între Lotul 1 (*Escherihia Coli*) și lotul 2 (*Proteus*) a constituit

$$t_{\text{Student-calculat}} = 0,70.$$

Valoarea *tabelară* a criteriului Student a constituit

$$t_{\text{Student-tabelar}} = 2,31 (95\%) - 3,35 (99\%) - 5,04 (99,9\%).$$

Prin urmare, valoarea *calculată* a criteriului Student $t_{\text{Student-calculat}}$ a fost *mai mică* decât valoarea *tabelară* a criteriului Student $t_{\text{Student-tabelar}}$ ($0,7 < 2,31$).

Concluzie. În rezultatul cercetării nu au fost deduse *diferențe semnificative* între frecvența microorganismelor de *Escherichia coli* în lotul 1 și frecvența de *Proteus* în lotul 2. Frecvența microorganismelor în lotul 1 ($18,8\% \pm 6,9\%$) a fost egală cu frecvența microorganismelor detectate în lotul 2 ($12,5\% \pm 5,8\%$), iar *diferențele* statistice între cele 2 loturi nu sunt *semnificative statistic*.

Prin urmare, după intervenția de *ureteroscopie* frecvența depistării microorganismelor *Escherihia coli* ($18,8\% \pm 6,9\%$) este *egală* cu frecvența de depistare a *Proteus* ($12,5\% \pm 5,8\%$; $p > 0,05$).

Pasul 4. Evaluarea diferențelor statistice între *toate* loturile cercetate.

Testarea a câte 2 loturi s-a folosit pentru comparația trasată între 8 loturi de microorganisme. Rezultatele acestor calcule sunt prezentate în tabelul A 2, din care derivă că *diferențe concludente* pentru frecvența microorganismelor se atestă între:

1. *Escherihia coli* (Lotul 1) și *Enterobacter* (Lotul 4) ($p < 0,05$)
2. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Klebsiella* (Lotul 5) ($p < 0,05$)
3. *Escherichia coli* (Lotul 1) și Alte Microorganisme (Lotul 8) ($p < 0,05$)

Nu s-a dedus *diferențe concludente statistic* pentru frecvența microorganismelor între:

4. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Pseudomonas aeruginosa* (Lotul 3) ($p > 0,05$)
5. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Streptococcus* (Lotul 6) ($p > 0,05$)
6. *Escherichia coli* (Lotul 1) și Asocieri de microorganisme (Lotul 7) ($p > 0,05$)
7. *Escherichia coli* (Lotul 1) și Alte Microorganisme (Lotul 8) ($p > 0,05$).

Tabelul A 2. Rezultatele testării diferențelor statistice dintre lotul 1 (*Escherichia coli*) și alte loturi (calculare la 100 de pacienți operați prin Ureteroscopie)

Nr. d/o	Metoda de intervenție chirurgicală	Unitatea de măsură	Lotul 1 (<i>Escherichia coli</i>)		Lotul 2 (<i>Proteus</i>)		Testul t-Student calculat (t_{calc})	Diferența statistică		Probabilitatea prognozei exacte
			Frecvența p_1	Eroarea standard (m_1)	Frecvența p_2	Eroarea standard (m_2)		Validă	Invalidă	
1	Ureteroscopie	la 100 de pacienți operați	18,8	6,9	12,5	5,8	0,70		*	$P > 0,05$
			Lotul 1 (<i>Escherichia coli</i>)		Lotul 3 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)					
2			18,8	6,9	6,3	4,3	1,54		*	$P > 0,05$
			Lotul 1 (<i>Escherichia coli</i>)		Lotul 4 (<i>Enterobacter</i>)					
4			18,8	6,9	3,1	3,1	2,08	*		$P < 0,05$
			Lotul 1 (<i>Escherichia coli</i>)		Lotul 5 (<i>Klebsiella</i>)					
5			18,8	6,9	3,1	3,1	2,08	*		$P < 0,05$
			Lotul 1 (<i>Escherichia coli</i>)		Lotul 6 (<i>Streptococcus</i>)					
6			18,8	6,9	6,3	4,3	1,54		*	$P > 0,05$
			Lotul 1 (<i>Escherichia coli</i>)		Lotul 7 (Asocieri de Microorganisme)					
6			18,8	6,9	6,3	4,3	1,54		*	$P > 0,05$
			Lotul 1 (<i>Escherichia coli</i>)		Lotul 8 (Alte Microorganisme)					
7			18,8	6,9	0,0	0,0	2,72	*		$P < 0,05$

Pasul 5. Construirea matricei de probabilitate prognostică.

Matricea probabilității prognostice se constituie din rezultatele testării diferențelor statistice prin t-criteriul Student între toate loturile.

Construirea matricei de probabilitate prognostică pentru pacienții tratați prin metoda de Ureteroscopie este prezentată în tab. A 3.

Tabelul A 3. Matricea probabilității prognostice pentru metoda de Ureteroscopie.

Denumire	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Streptococcus</i>	Asocieri de microorganisme	Alte microorganisme	Σ $p < 0,05$
1. <i>Escherichia Coli</i>	0	$P > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	3
2. <i>Proteus</i>		0	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	1
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			0	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	0
4. <i>Enterobacter</i>				0	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	1
5. <i>Klebsiella</i>					0	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	1
6. <i>Streptococcus</i>						0	$p > 0,05$	$p > 0,05$	0
7. Asocieri de microorganisme							0	$p > 0,05$	0
8. Alte microorganisme								0	2

Din tabelul A 3 rezidă cum că după metoda de Ureteroscopie *diferențe valide* se atestă între:

1. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Enterobacter* (Lotul 4) (p < 0,05)
2. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Klebsiella* (Lotul 5) (p < 0,05)
3. *Escherichia coli* (Lotul 1) și Alte Microorganisme (Lotul 8) (p < 0,05)
4. *Proteus* (Lotul 2) și Alte Microorganisme (Lotul 8) (p < 0,05).

Prin urmare, *diferențe semnificative* s-au atestat pentru:

- *Escherichia Coli* – de 3 ori
- Alte microorganisme – de 2 ori
- *Proteus* – 1 dată
- *Enterobacter* – 1 dată
- *Klebsiella* – 1 dată.

Matricea probabilității prognostice după metoda de *Litotriție* este prezentată în tabelul A 4.

Tabelul A 4. Matricea probabilității prognostice pentru metoda de *Litotriție*.

Denumire	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Proteus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Streptococcus</i>	Asocieri de microorganisme	Alte microorganisme	Σ p < 0,05
1. <i>Escherichia Coli</i>	0	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	7
2. <i>Proteus</i>		0	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	1
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			0	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	1
4. <i>Enterobacter</i>				0	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	1
5. <i>Klebsiella</i>					0	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	1
6. <i>Streptococcus</i>						0	p > 0,05	p > 0,05	1
7. Asocieri de microorganisme							0	p > 0,05	1
8. Alte microorganisme								0	1

Precum indică datele tabelului A 4, după metoda de Litotriție *diferențe semnificative* se atestă între:

1. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Proteus* (Lotul 2) (p < 0,05)
2. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Pseudomonas aeruginosa* (Lotul 3) (p < 0,05)
3. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Enterobacter* (Lotul 4) (p < 0,05)
4. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Klebsiella* (Lotul 5) (p < 0,05)
5. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Streptococcus* (Lotul 6) (p < 0,05)
6. *Escherichia coli* (Lotul 1) și Asocieri de microorganisme (Lotul 7) (p < 0,05)
7. *Escherichia coli* (Lotul 1) și Alte Microorganisme (Lotul 8) (p < 0,05).

Rezultatele cercetării au relevat *diferențe concludente* pentru *Escherichia coli* de 7 ori.

Estimările pentru metoda de Pielolitotomie au ajuns la următorul rezultat (tab. A 5).

Tabelul A 5. Matricea probabilității prognostice pentru metoda de *Pielolitomie*.

Denumire	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Proteus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Streptococcus</i>	Asocieri de Microorganisme	Alte Microorganisme	Σ $p < 0,05$
1. <i>Escherichia Coli</i>	1	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	3
2. <i>Proteus</i>		1	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	0
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	1
4. <i>Enterobacter</i>				1	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	2
5. <i>Klebsiella</i>					1	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	2
6. <i>Streptococcus</i>						1	$p < 0,05$	$p > 0,05$	1
7. Asocieri de Microorganisme							1	$p < 0,05$	5
8. Alte Microorganisme								1	2

În cercetarea asupra metodei de Pielolitomie *diferențe semnificative* s-au estimat între:

1. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Enterobacter* (Lotul 4) ($p < 0,05$)
2. *Escherichia coli* (Lotul 1) și *Klebsiella* (Lotul 5) ($p < 0,05$)
3. *Escherichia coli* (Lotul 1) și Alte Microorganisme (Lotul 8) ($p < 0,05$)
4. Asocieri de Microorganisme (Lotul 7) și *Pseudomonas aeruginosa* (Lotul 3) ($p < 0,05$)
5. Asocieri de Microorganisme (Lotul 7) și *Enterobacter* (Lotul 4) ($p < 0,05$)
6. Asocieri de Microorganisme (Lotul 7) și *Klebsiella* (Lotul 5) ($p < 0,05$)
7. Asocieri de Microorganisme (Lotul 7) și *Streptococcus* (Lotul 6) ($p < 0,05$)
8. Asocieri de Microorganisme (Lotul 7) și Alte Microorganisme (Lotul 8) ($p < 0,05$)

Pentru Metoda de Pielolitomie s-au apreciat *diferențe valide pentru* :

- Asocierile de Microorganisme – de 5 ori.
- *Escherichia coli* – de 3 ori.
- *Enterobacter* – de 2 ori
- *Klebsiella* – de 2 ori
- Alte Microorganisme – de 2 ori.

Pasul 6. Selecția microorganismelor *informative*.

Selecția microorganismelor informative include selectarea microorganismelor din 3 matrice de probabilitate prognostică (metoda de *ureteroscopie*, tabelul A 3; metoda de *litotriție*, tabelul A 4 și metoda de *pielolitomie*, tabelul A 5).

Microorganismele informative se deduc după 2 criterii:

1. Diferența statistică dintre loturi trebuie să fie *semnificativă* - $p < 0,05$.

2. Numărul de diferențe semnificative la un microorganism apreciat ca informativ trebuie să fie ≥ 2 .

Astfel, selecția microorganismelor *informative* s-a bazat pe diferența semnificativă+ numărul de diferențe valide - 2 și mai multe.

Folosind criteriile de selecție denumite, au fost delimitate microorganisme informative (tab. 3.8 p/69).

Din tabelul 3.8 reiese, că s-au conformat criteriilor de selectare 5 microorganisme, inclusiv:

- ☐ *Escherichia coli* (Lotul 1)
- ☐ Asocieri de Microorganisme (Lotul 7)
- ☐ Alte Microorganisme (Lotul 8)
 - ☐ *Enterobacter* (Lotul 4)
 - ☐ *Klebsiella* (Lotul 5).

Pasul 7. Selecția metodei de intervenție cu microfloră patogenă *minimă*.

Selecția metodei de intervenție cu microfloră minimă a inclus:

1. Determinarea *frecvenței* microorganismelor informative la fiecare metodă de intervenție;
2. Sumarea *frecvenței* microorganismelor la fiecare metodă de intervenție;
3. Calcularea valorii medii la fiecare metoda de intervenție;
4. Selecția metodei de intervenție cu microfloră patogenă *minimă*.

Rezultatele selecției metodei de intervenție chirurgicală sunt prezentate în tabelul A 6.

Tabelul A 6. Rezultatele de estimare a Metodei de Intervenții Chirurgicale cu microfloră patogenă minimă.

Denumire	Frecvența microorganismelor după intervenția chirurgicală. Din 100 de pacienți operați					Σ	Medie
	<i>Escherichia coli</i>	Alte microorganisme	Asocieri de microorganisme	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>		
1. Ureteroscopie	18,8%	12,5%	0,0	3,1%	3,1%	37,5%	7,5%
2. Litotritție	16,4%	3,3%	3,3%	3,3%	1,6%	27,9%*	5,6%
3. Pielolitomie	10,4%	20,9%	4,5%	3,3%	1,6%	40,7%**	8,1%

Notă: * - Metoda cu microfloră patogenă minimă; ** - Metoda cu microfloră patogenă maximă

Rezultatele cercetării au relevat că microfloră *minimă* s-au observat după Metoda de Litotritție – la 28 (27,9%) pacienți. Microfloră *maximă* s-a identificat după Metoda de Pielolitomie - 41(40,7%) din pacienți.

Cercetarea sub acest aspect a stabilit, că după Pielolitotomie spectrul de microorganisme depistate se atestă în următoarea succesiune de frecvență:

- 1 .Alte Microorganisme (20,9%);
- 2 .*Escherichia coli* (10,4%);
3. Asocieri de Microorganisme (4,5%);
4. *Enterobacter* (3,3%);
5. *Klebsiella* (1,6%).

Rezultatele obținute denotă că după Pielolitotomie *Alte Microorganisme* sunt izolate mai frecvent decât celelalte, astfel că detaliul poate considerat drept *marker de dezvoltare* a procesului *cronic* la pacienții cu litiază renală.

După cercetarea repercusiunilor fiecărei metode de tratament asupra microflorei patogene depistate la pacienții cu urolitiază recidivantă, putem formula următoarele concluzii:

1. În temeiul probelor acumulate a fost elaborată o metodă de selecție a Intervenției ce rezultă cu o Microfloră Minimă. Trierea s-a efectuat în 7 etape, inclusiv:

- ✓ Construirea matricei rezultatelor investigaționale;
- ✓ Procesarea statistică a datelor acumulate;
- ✓ Testarea diferenței statistice prin testul t- Student dintre două loturi de microorganisme;
- ✓ Testarea diferenței statistice prin criteriul Student între toate loturile de microorganisme;
- ✓ Construirea matricei probabilității prognostice;
- ✓ Selecția microorganismelor informative;
- ✓ Selecția metodei de intervenție cu microfloră patogenă minimă.

2. Metoda a fost validată pentru cele 3 genuri de intervenții chirurgicale - Ureteroscopie, Litotritie, Pielolitotomie. Rezultatele cercetării au arătat că microfloră patogenă minimă s-a observat după aplicarea metodei de Litotritie (27,9% din pacienți). Microorganisme patogene numeroase (microfloră maximă) s-au depistat după practicarea Pielolitotomiei (40,7% din pacienți operați). Rezultatele cercetării au reliefat faptul că izolarea *Altor Microorganisme* după Pielolitotomie se poate utiliza pe punctul de marker al procesului cronic la pacienții cu litiază recidivantă.

Anexa 11. Schema determinării dereglărilor metabolice

	Markerii biochimici										
	Ser sangvin			Urină							
	Ca	PO ₄	PTH	Ca	Ca(x)	Ca(y)	Acid uric	Oxalat	Citrat	pH	Mg
Hipercalciurie idiopatică	N	N	N	↑	↑	↑	N	N	N	N	N
Hipercalciurie absorbtivă (tip 1)	N	N	N	N	↑	↑	N	N	N	N	N
Hipercalciurie absorbtivă (tip 2)	N	N	N	N	↑	N	N	N	N	N	N
Hiperparatiroidism primar	↑	↓	↑	↑	↑	↑	N	N	N	N	N
Hipercalciurie renală	N	N	↑	↑	↑	↑	N	N	N	N	N
Hiperoxalurie intestinală	N/↑	N/↓	N/↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	N	N
Acidoză tubulară renală	N	N	N/↑	↑	N	N/↑	N	N	↓	N/↑	N
Hiperuricurie	N	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	N
Diateză urică	N	N	N	N	N	N	N/↑	N	N/↓	↓	N
Calculi infecțioși	N	N	N	N	N	N	N	N	↓	↑	N
Hipocitraturie	N	N	N	N	N	N	N	N	↓	N	N
Hipomagneziurie	N	N	N	N	N	N	N/↓	N	↓	N	↓

Anexa 12. Clasificarea internațională a Indicelui Masei Corporale (IMC)

Indexul Masei Corporale	Interpretare
< 18,5	Greutate redusă
18,5 - 24,9	<i>Greutate Normală</i>
25,0 - 29,9	Suprapondere
30,0 - 34,9	Obezitate de gradul I
35,0 - 39,9	Obezitate de gradul II
40 $\geq$	Obezitate de gradul III

$$\text{IMC} = \text{Greutatea (kg)} / \text{Înălțimea în m}^2$$

Anexa 13. Acte de implementare în practică



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

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

01.08.13 nr. 01/03-784



“Aprob”

Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

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

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

 C. Lupașco



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

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

01.08.13 nr. 03/03-484



"Aprob"
Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Metodă de apreciere a structurii chimice a calculilor urinari”.
2. **De cine a fost propusă:** Vera Sali, Emil Ceban, Pavel Banov;
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie
4. **Anul implementării:** 2006 - 2011
5. **Numărul investigațiilor:** 400 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată în diagnosticul și tratamentul calculilor urinari, profilaxia și metafilaxia urolitiazii
7. **Eficacitatea implementării:** Avantajele acestei metode constau în aprecierea structurii chimice a calculilor, diagnosticul patologiei, prevenirea recurențelor acestora și îmbunătățirea rezultatelor de tratament
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală la pacienți cu litiază urinară de toate tipurile

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco



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

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

01.08.13 nr. 01/05-784



"Aprob"

Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

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

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco



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

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

01.08.13 nr. 01/03-487



"Aprob"
Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Administrarea preparatului BioR, postoperator –remediu polifuncțional în tratamentul pacienților cu litiază bazineală”.
2. **De cine a fost propusă:** Emil Ceban, Pavel Banov, Vasile Botnaru, Adrian Tănase; Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie.
4. **Anul implementării:** 2010.
5. **Numărul investigațiilor:** 60 de pacienți.
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată în tratamentul complex postoperator al pacienților cu litiază bazineală complicată cu pielonefrită cronică calculoasă.
7. **Eficacitatea implementării** Avantajele acestei metode constau în faptul că administrarea preparatului BioR în perioada postoperatorie la pacienți cu litiaza renală complicată permite îmbunătățirea parametrilor funcției rinichiului operat și anume: clearance-ul Ureei și Creatininei, filtrației glomerulare și reabsorbției tubulare, scade perioada de reconvalescență. De asemenea administrarea preparatului BioR permite scăderea ratei recidivelor infecției tractului urinar.
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală pentru îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii la pacienți cu litiază bazineală, complicată cu infecția tractului urinar, cu riscuri de recidivare.

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco



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

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

01.08.13 nr. 01/03-787



"Aprob"

Director IMSP Spitalul Clinic Republican

Sergiu Popa

ACT DE IMPLEMENTARE

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

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco



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

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

nr. _____

“Aprob”
Director IMSP Spitalul Clinic Republican
Anatol Ciubotaru,
dr./hab. șt. med., prof. universitar

ACT DE IMPLEMENTARE

- Denumirea propunerii de implementare:** „Algoritmul de evaluare metabolică a pacienților cu urolitiază recidivantă”
- De cine a fost propusă:** Pavel Banov, Emil Ceban; Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
- Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie
- Anul implementării:** 2013-2015
- Numărul investigațiilor:** 87 de pacienți
- Rezultatele aplicării metodei :** Prin evaluarea metabolică se determină dereglările de metabolism care provoacă formarea calculilor urinari, acest algoritm este utilizat în diagnosticul și tratamentul calculilor urinari recidivanți, profilaxia și metafilaxia urolitiaziei.
- Eficacitatea implementării:** Avantajele acestei metode constau în aprecierea precisă a cauzei metabolice de formare a calculilor urinari, diagnosticului etiologic al patologiei, prevenirea recurențelor acestora și îmbunătățirea rezultatelor de tratament metafilactic.
- Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală la pacienți cu urolitiază recidivantă pentru precizarea diagnosticului și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului metafilactic.

Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco



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

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

nr. _____

“Aprob”
Director IMSP Spitalul Clinic Republican
Anatol Ciubotaru,
dr. hab.-st. med., Prof. Universitar

ACT DE IMPLEMENTARE

- Denumirea propunerii de implementare:** „Metodă de determinare a structurii chimice a calculilor urinari cu aplicarea spectroscopiei în infraroșu cu transformata Fourier”
- De cine a fost propusă:** Pavel Banov¹, Emil Ceban¹, Diana Șepeli², Andrei Galescu³;
¹ – Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
² – Institutul de Chimie al AȘM
³ – Spitalul Clinic Republican, secția Urologie
- Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Urologie
- Anul implementării:** 2013-2015
- Numărul investigațiilor:** 60 de pacienți
- Rezultatele folosirii metodei :** Cu aplicarea spectroscopiei infraroșu se determină structura chimică a calculilor urinari, metoda este utilizată în diagnosticul și tratamentul calculilor urinari, profilaxia și metafilaxia urolitiazii.
- Eficacitatea implementării:** Avantajele acestei metode constau în aprecierea precisă a structurii chimice a calculilor, diagnosticului etiologic a patologiei, prevenirea recurențelor acestora și îmbunătățirea rezultatelor de tratament metafilactic.
- Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală la pacienți cu urolitiază recidivantă pentru precizarea diagnosticului și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului metafilactic.

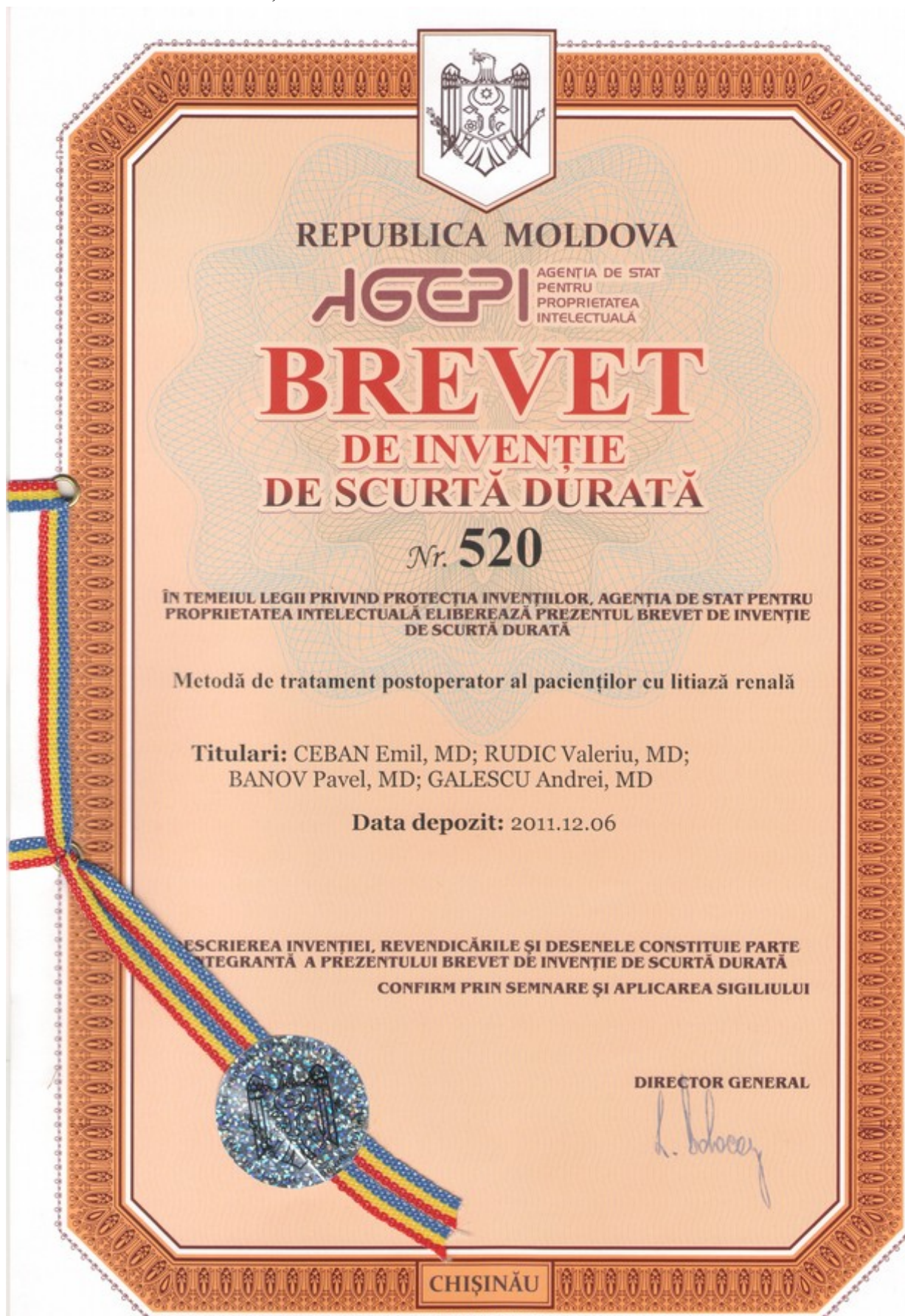
Responsabil pentru implementare:
Șef secție urologie

C. Lupașco

Anexa 14. Certificat de inovație



Anexa 15. Brevet de invenție



Anexa 16. Certificate de autorizare



ROMÂNIA
MINISTERUL EDUCAȚIEI NAȚIONALE

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"GR.T. POPA" IAȘI

ADEVERINȚĂ

Prin prezenta se certifică participarea Domnului Doctor Pavel Banov la stagiile de pregătire și perfecționare din cadrul Laboratorului de Biochimie – Departamentul de Biochimie, Medicină Generală, UMF Gr. T. Popa Iași, sub egida programului CHRONEX-RD.

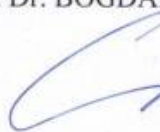
Stagiul de pregătire s-a desfășurat în perioada 12 Ianuarie 2015 – 13 Martie 2015 și a continut următoarele etape:

1. Analiza chimică a calculilor urinari
 - a. Examen chimice calitative pentru evidențierea constituenților majoritari ai calculilor urinari
 - b. Examen chimice cantitative pentru estimarea concentrației constituenților majoritari ai calculilor urinari.
2. Protocoale biochimice de masurare ale nivelurilor de citrat sau oxalat urinar.

Analizele și protocoalele descrise servesc pentru elaborarea Tezei de Doctor în Științe Medicale a Domnului Doctor Pavel Banov, doctorand la Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgică a USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova – cu denumirea "Managementul contemporan în metafilaxia urolitiazii recidivante".

13 Martie 2015

Șef Lucrări Dr. BOGDAN ALEXANDRU STOICA, PhD


DR. STOICA BOGDAN
MEDIC SPECIALIST
LABORATOR CLINIC
COD 895142

RECTORAT
Str. Universității nr.16
700115 Iași, România
Tel: +40-232-211818
Fax: +40-232-301640
E-mail: rectorat@umfiiasi.ro



DIRECȚIA ADMINISTRATIVĂ
Str. Universității nr.16
700115 Iași, România
Tel: +40-232-301606
+40-232-301607
Fax: +40-232-301650
+40-232-301856
E-mail: daniela.drugus@umfiiasi.ro

Bucarest, le 30 janvier 2015

Monsieur Pavel BANOV

IP l'Université d'État de Médecine et de Pharmacie « Nicolae Testemitanu »

République de Moldavie

N/Réf. : CE/DG/021/2015

Monsieur,

J'ai le plaisir de vous informer que l'Agence universitaire de la Francophonie (AUF) a retenu votre candidature à une **Bourse de recherche doctorale** dans le cadre du programme « Eugen Ionescu » mis en place par le Gouvernement roumain pour l'année académique 2014-2015, **sous réserve** de nous faire parvenir, **dans les délais impartis**, le formulaire d'acceptation de l'allocation à la mobilité de recherche doctorale et engagement du bénéficiaire (ci-joint), dûment complété par vos soins. Celui-ci devra être accompagné des documents justificatifs indispensables à l'octroi définitif de l'allocation et à la mise en route effective.

En outre, si pendant le processus de mise en place de votre allocation il s'avère que l'information fournie dans le dossier de candidature n'était pas correcte et/ou complète, votre allocation sera annulée.

L'ensemble des documents demandés est à retourner au plus tard **le 22 février 2015**, au Bureau Europe centrale et orientale de l'Agence universitaire de la Francophonie (AUF). Sans réception de ces derniers à cette date, l'allocation sera annulée.

Cette allocation vous est attribuée dans le domaine *Médecine* afin de vous permettre d'effectuer une mobilité d'une durée de **3 mois à l'Université de médecine et pharmacie « Iuliu Hatieganu » de Cluj-Napoca (Roumanie)**.

Vous trouverez ci-joint une attestation de votre qualité d'allocataire de l'Agence universitaire de la Francophonie (AUF) que vous pourrez produire, si nécessaire, aux autorités académiques et aux services diplomatiques et consulaires.

J'attire enfin votre attention sur le fait que cette mobilité doit impérativement prendre fin au plus tard **le 31 juillet 2015**. Aucune prolongation ne sera autorisée au-delà de cette date.

Je vous demanderais, dès à présent, de prendre connaissance de la notice d'information sur les conditions d'assurance qui vous seront appliquées dès le début de la période de soutien financier.

Je vous souhaite le meilleur bénéfice de cette allocation et vous prie de croire, Monsieur, à l'assurance de mes salutations les meilleures.



Fabien FLORI
 Directeur régional
 Bureau Europe Centrale et Orientale
 Agence universitaire de la Francophonie

Pièces jointes :

- Formulaire d'acceptation de l'allocation à la mobilité de recherche doctorale et engagement du bénéficiaire, à compléter et à nous retourner avant le 22 février 2015
- Attestation de bourse (en roumain et français)
- Informations utiles
- Règlement des Bourses de recherche doctorale « Eugen Ionescu » 2014-2015
- Notice d'information sur l'assurance

DEPARTAMENTUL RELAȚII INTERNAȚIONALE

400023 Cluj-Napoca, România
str. Emil Isac nr. 13
Tel: +40-264-597256 int. 2197
+40-750-774178
Fax: +40-264-597257
E-mail: dri@umfcluj.ro

www.umfcluj.ro



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

ATTESTATION DE FIN DE STAGE

Je, soussigné, Professeur Ioan COMAN, responsable du Département d'Urologie atteste que Monsieur Pavel BANOV, doctorant à l'Université de Médecine et Pharmacie «Nicolae Testemițanu» de Chișinău (Moldavie) a effectué un stage de recherche doctorale dans le département que je dirige à l'Université de Médecine et Pharmacie «Iuliu Hațieganu» de Cluj-Napoca. Monsieur BANOV a été bénéficiaire d'une bourse de recherche doctorale de l'Agence universitaire de la Francophonie, dans le cadre du programme «Eugen Ionescu» financé par le Gouvernement Roumain.

Ce stage s'est déroulé du 1^{er} avril 2015 au 30 juin 2015 et a eu pour thème «Gestion contemporaine de la métaphylaxie d'urolithiase récidivante».

Faite à Cluj-Napoca, le 30 juin 2015

Prof. Dr. Ioan COMAN

Responsable scientifique du stage de recherche doctorale

Signature, cachet



Réd. A. Rosu

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele

Banov Pavel

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE

Numele: BANOV

Prenumele: Pavel

Data nașterii: 05.12.1983

Locul nașterii: or. Cupcini, r-nul Edineț, Republica Moldova

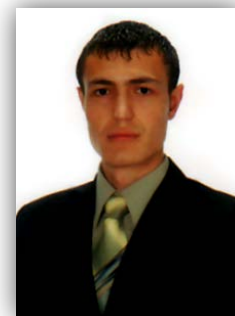
Cetățenia: Republica Moldova, România

Studii:

- **medii:** 1990-2002 Liceul "Sofia Kovalevskaya" din orașul Cupcini, r-nul Edineț, RM;
- **Superioare:** 2002-2008 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu», Facultatea Medicină Generală;
- **Postuniversitare:**
 - 2008-2012 – **Rezidențiat**, specialitatea Urologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra urologie și nefrologie chirurgicală
 - 2012-2015 – **Doctorat**, specialitatea „Urologie” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra urologie și nefrologie chirurgicală

Stagieri:

- 2011 – „Stones, laparoscopy, non-muscle invasive bladder cancer and advanced prostate cancer”, ESU Organized Course, Chișinău, Moldova
- 10th European Urology Residents Education Programme, 31 August – 5 September 2012, Prague, Czech Republic
- Olympus Hands-On-Training dry lab course on laparoscopy during 10th European Urology Residents Education Programme, 31 August – 5 September 2012, Prague, Czech Republic
- 4th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera, Moldova (Chisinau, 2012);
- 11.11.14-14.11.14 – "Chronic Diseases Management" The East European Network of Excellence for Research and Development in Chronic Diseases CHRONEX-RD
- 13.01.2015–13.03.2015 – "Biomedical Research – Biochemistry". University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa", Iași (România)
- 11.05.2015–13.05.2015 "Methodologies et techniques de redaction et de valorisation des travaux scientifiques" Le Bureau Europe centrale et orientale de l'Agence universitaire de la Francophonie, Cluj-Napoca (România)
- 23.11.2015 – „Update on modern stone treatment. Any progress in prostate and kidney cancer treatment?”, ESU Organized Course, Chișinău, Moldova
- 06.07.2015–11.07.2015 – ESU Weill Cornell Master Class in Urology European School of Urology, Salzburg Stiftung of the American Austrian Fondation, Salzburg (Austria)
- 08.11.2015–13.11.2015 – Training of Trainers Program. Proiectul CHRONEX, Universitatea Națională de medicină din Odesa, Odesa (Ucraina)
- 10.06.2016 – „High risk prostate cancer and Male infertility”, ESU Organized Course, București, România



Activitatea profesională:

- 2007 – 2008: Laborant (prin cumul), Catedra Medicina Internă nr. 6, IP USMF "Nicolae Testemițanu"
- 2011 – prezent: Medic urolog (prin cumul), secția Urologie, IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime", Chișinău
- 2016 – prezent: Asistent Universitar, Catedra urologie și nefrologie chirurgicală a IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):

- 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera, Moldova (Chișinău, 2010);
- 11th Central European Meeting of EAU (Timisoara, Romania, 28-9 october 2011);
- Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal cu participare internațională (Chișinău, 2011);
- Al XXVIII-lea Congres al Asociației Europene a Urologilor (Milano, Italia, 2013);
- Conferința cu participare internațională "Diagnosticul, tratamentul și profilaxia urolitiazii" (Chișinău, Octombrie 2014);
- al VI-lea Congres de Urologie, Dializa și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, Octombrie 2015);
- 4th Istanbul Urolithiasis Day (Istanbul, Turkey, December 2015);
- 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera, Moldova (Chisinau, 2016);
- Al XXXII-lea Congres Național al Societății Române de Urologie. Romuro (București, România, 2016).

Lucrări științifice publicate:

Autor și coautor a 54 de lucrări științifice în domeniul urologiei. În tematica tezei au fost publicate 41 lucrări științifice, inclusiv 19 articole (3 articole de monoautorat) și 22 comunicate rezumative (5 de monoautorat), 3 publicate în ediții naționale, 14 internaționale, inclusiv 4 cu impact factor, 1 brevet de invenție.

Apartenență la societăți medicale:

- Membru al Societății Urologilor din R.Moldova din 2015
- Membru al Societății Europene de Urologie 2012
- Membru al Societății de Endourologie din 2012

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

Date de contact: Republica Moldova, 2025, mun. Chișinău, str. Testemițanu 23 ap. 132, tel. mobil: 069080331; e-mail: banov.pavel@gmail.com; pavel.banov@usmf.md