

ASPECTE ACTUALE ALE ETIOPATOGENEI LITIAZEI RENALE (Revista literaturii)

**Pavel Banov, doctorand, clinica Urologie, Spitalul Clinic Republican,
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgică,
USMF, „Nicolae Testemițanu”**

banov.pavel@gmail.com, +373 69080331

Rezumat

Urolitiaza (UL) actualmente ocupă unul din locurile de frunte în structura maladiilor urologice. Această patologie este descrisă ca formare a calculilor în sistemul urinar. În conformitate cu pronosticul, urolitiaza are o continuă tendință ascendentă datorită schimbărilor semnificație în natură și în calitatea alimentelor, acțiunea nefastă a mediului ambiant și factorilor sociali, metabolici și infecțioși. Scopul lucrării este de a revizui tendințele în epidemiologia și conceptele actuale de etiologie și patogeneză a UL. În studiu au fost analizate datele din literatura de specialitate. Formarea calculilor urinari este un rezultat al diferitelor mecanisme complicate, plăcile lui Randall joacă un rol-cheie în patogeneză UL, sunt declanșate diferite patomecanisme care duc la formarea calculilor. UL este multifactorială, stilul de viață și dieta sunt factori importanți care contribuie la dezvoltarea patologiei. Din acest motiv, la momentul actual etiologia și patogeneză formării calculilor urinari sunt încă incomplet studiate și necesită evaluare aprofundată.

Cuvinte-cheie: urolitiaza, etiopatogeneza, teorii de litogeneza

Summary. Current aspects of etiopathogenesis in nephrolithiasis (Literature review)

Urolithiasis (UL) is one of the most common urologic diseases in the world. It describes the formation of urinary calculi in the urinary system. According to forecasts, urolithiasis has a continuing upward trend due to a significant change in the nature and quality of nutrition, increase of negative environmental and social factors. Our aim was to review

trends in epidemiology and current concepts for the pathogenesis and etiology of urinary stone disease. We reviewed data from the literature and our own series. Urinary stone formation is a result of different mechanisms. Completely different pathomechanisms lead to stone formation, with Randall plaques playing a key role in the pathogenesis. The lithogenesis of stones is multifactorial. Lifestyle and dietary choices are important contributing factors. The pathogenesis and etiology of stones formation is still incompletely understood.

Key words: urolithiasis, etiopathogenesis, theory of lithogenesis

Резюме. Современные аспекты этиопатогенеза мочекаменной болезни (Обзор литературы)

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одна из самых распространенных урологических заболеваний в мире, характеризующаяся образованием камней в мочевыводительных путях. МКБ имеет постоянную тенденцию к росту в связи с существенным изменением характера и качества питания, ухудшения экологических и социальных факторов. Целью работы было рассмотреть тенденции в эпидемиологии и современные концепции патогенеза и этиологии мочекаменной болезни. Камнеобразование является результатом множества различных механизмов. Бляшки Рандола играют ключевую роль в литогенезе, однако к их образованию могут привести абсолютно разные патогенетические пути. Камнеобразование является многофакторным процессом, образ жизни и диета являются важными факторами, способствующими возникновению МКБ. Патогенез и этиология образования камней до сих пор не полностью изучены и нуждаются в более дальнейшем изучении.

Ключевые слова: уролитиаз, этиопатогенез, теории камнеобразования

Introducere

Litiază renală (LR) este o maladie complexă care include:

- dereglări ale metabolismului unui şir de substanţe litogene şi a transportului acestora prin intestin, rinichi şi căile urinare;
- modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice şi biologice ale urinei;
- crearea unor condiţii favorabile pentru formarea cristalelor şi a calculilor renali [Ceban E. 2013].

Urolitiază actualmente ocupă unul din locurile de frunte în structura maladiilor urologice în toate regiunile globului pământesc, fiind calificată drept o problemă medico-demografică importantă [Ceban E. 2013].

Actualitatea, frecvenţa şi incidenţa patologiei

Litiază renală este una din cele mai frecvent întâlnite maladii urologice, care se determină cel puţin la 5-12% din populaţie, cu o rată de 70% la pacienţii cu o vârstă aptă de muncă (20–50 ani) [Ceban E. 2013].

Pe parcursul ultimilor decenii pe întreg globul pământesc se înregistrează o creştere progresivă a incidenţei urolitiază (H-G. Tiselius, O. Ackermann, 2004; C. Scales 2012; D. Assimos, 2012; B. R. Matlaga 2012) [1, 2, 3, 28, 29, 30]. În prezent, în ţările înalt dezvoltate, 400 mii de persoane din 10 milioane suferă de LR. Anual, se înregistrează 85000 de cazuri noi de LR, dintre care 62000 – cu caracter recidivant [6].

După datele unor autori, 8,9% din totalul de bărbaţi şi 3,2% din totalul de femei pe parcursul vieţii suportă urolitiază. În rândul bărbaţilor mai frecvent se întâlneşte litiază pe bază de uraţi (18,2%), iar la femei cea pe bază de fosfaţi (24,5%) [14].

Litiază reduce durata medie a vieţii, fenomen ce

se determină la 5-20% din totalul de bolnavi, iar recidivele maladii sunt depistate în 50–67% din cazuri [35, 37].

Majoritatea cercetătorilor ţin să aducă la cunoştinţă faptul că după primul episod de migrare sporadică a calculului din rinichi, există posibilitatea de recidivare a patologiei în următorii 5 ani, care variază între 27% şi 50% [Kocvara R., 34,39].

Incidenţa LR a fost monitorizată de către savanţi pe o perioadă îndelungată de timp, pe parcursul căreia s-a constatat o divergenţă în distribuirea LR în întreaga lume [Ceban E. 2013]. În unele cazuri s-a descoperit o interdependenţă între incidenţa bolii şi factorii climaterici, care s-au asociat cu geneza medicală geografică a patologiei. Geografia medicală a LR depinde de o complexitate de factori etiologici, inclusiv de cauzele exogene şi endogene ale bolii. Cu cât mai mulţi factori acţionează în acelaşi timp, cu atât este mai complexă patogeneza LR şi mai nefavorabil este prognosticul bolii, din cauza recidivărilor frecvente şi a creşterii rapide masei calculoase renale.

Riscul de apariţie a urolitiază la adulţi 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%), deşi incidenţa maximă s-a înregistrat şi în unele ţări asiatice, cum ar fi Arabia Saudită (20,1%) [4, 5, 6]. Prevalenţa acestei maladii este de circa 10% din populaţia Republicii Moldova [31]. Incidenţa urolitiază deasemenea depinde atât de distribuţia rasială, cât şi de statutul socio-economic al populaţiei cercetate [6, 7, 8].

Este cunoscut faptul, că distribuirea patologiei pe vârste, implică mai des persoanele de vârstă medie (25-50 ani), apte de muncă, dar în ultimii ani se atestă o extindere a acestui interval. În structura urolitiază pe sexe, sexul masculin este afectat mai des, cu o rată

de 52 – 60%. Raportul bărbați:femei este de 3:1 sau 2:1 [4, 7, 16, 28], unii autori constată însă cifre mult mai ridicate datorită abuzului alimentar, regimului excesiv de muncă, afecțiunile uretro-prostatice și alți factori care determină prevalența crescută a litiazei printre bărbați. Conform datelor recente se constată nivelarea acestui raport. Trebuie să menționăm faptul că această nivelare nu este din contul scăderii incidenței urolitiazii la bărbați, ci din contul creșterii afectării sexului feminin [8, 9, 10]. În Republica Moldova raportul se modifică în favoarea femeilor, fapt ce se explică prin prezența litiazelor infecțioase și ponderea înaltă a celor metabolice [Ceban E., 40].

Creșterea anuală a incidenței urolitiazii în țările economice înalt dezvoltate o 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% [10, 11, 12]. Conform datelor lui Brikowski T. H. et al. (2008) în SUA se prognozează creșterea incidenței urolitiazii cu 7-10% anual [13]. 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 urma sa așa patologii cum ar fi cele inflamatorii și adenomul de prostată [14, 15].

Creșterea morbidității prin LR depășește semnificativ sursele alocate pentru tratamentul acestei maladii [35,40], iar pierderea temporară sau permanentă a capacității de muncă și a productivității muncii din cauza acestei maladii rămâne o problemă serioasă pentru medicina contemporană [40].

Litiaza renală deține locul trei în structura cauzelor de deces ale pacienților cu patologii urologice [40]. În 28,4% din cazuri, nefrectomiile sunt cauzate de o LR complicată, care, dacă este bilaterală, se poate agrava cu complicații obstructive și insuficiență renală acută sau cronică [36,37]. În ultimii ani și în Republica Moldova a crescut vâdit numărul nefrectomiilor pe motiv de litiază renală [6].

Aspecte etiologice și factorii de risc ai LR

O concepție unică referitor la geneza LR, pentru momentul actual nu există. Date referitor la LR se întâlnesc încă în lucrările lui Hipocrate, Galen, Celsius, Avicena. Încă Galen afirma corelația dintre litogeneza în tractul urinar și rasă, climă, obiceiuri alimentare, consum de alcool, reumatism și compoziția urinei. Urolitiaza este o maladie plurietiologică. Demararea litogenezei poate fi indusă de unul din mai mulți factori, dar numai în cazul când coexistă condiții patologice favorabile.

Geneza calculilor urinari se împarte în două categorii: cazuală și patogenetică [Saenco]. Prima

categorie include factorii etiologici ai LR. Cea de-a doua, patogenetică, explică condițiile fizico-chimice de formare a calculilor, precum și acele condiții care contribuie la litogeneza. Într-un țesut renal sănătos nu se pot forma calculi [17].

Urolitiaza este o maladie multifactorială, cu baza etiopatogenetică regăsită în interacțiunea genotip – mediu ambiant [12]. În urma multiplelor studii efectuate au fost deduși cei mai importanți factori de dezvoltare ai LR.

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

Factorii mediului ambiant includ: compoziția chimică a solului, a plantelor, gradul de mineralizare al apei, clima, condițiile de muncă și de viață, precum și stilul vieții hipodinamic care duce la dereglarea metabolismului calciu-fosfor.

Factorii endogeni includ: modificările funcționale și patologice la nivel renal și de căi urinare, infecțiile tractului urinar, afecțiunile tractului gastrointestinal, imobilizarea de lungă durată în cadrul tratamentului fracturilor, hiperfuncția glandelor paratiroidice și predispoziția genetică.

Nu se exclude rolul în etiologia urolitiazii de către factorii cum sunt: avitaminoza A și D, supradozarea vitaminei D, intoxicația cu parathormon în cazul hiperparatiroidismului primar, intoxicația bacteriană în cazul infecțiilor urinare și generale, precum și modificarea structurilor tubulare ale nefronului ce au un caracter genetic.

Se poate presupune faptul că unii din acești factori sunt permanenți, iar alții pot deveni un impuls pentru litogeneza și 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-înlătură după o colică renală și nicicând nu recidivează. În același timp calculii de dimensiuni mari, ce ocupă tot sistemul pielo-caliceal cu recidivări frecvente, prezintă o problemă specială în tratamentul nefrolitiazii și sunt o consecință a unor modificări patologice grave în parenchimul renal și organism în general. Modificările date afectează grav funcția renală, fapt ce a oferit acestui tip de calculi o unitate nozologică aparte - nefrolitiază coraliformă (NC).

Cercetările științifice au demonstrat legătura dintre litogeneza, sexul și vârsta bolnavului. LR adesea se întâlnește la persoanele cu vârsta cuprinsă între 25-50 ani. Un factor de risc deja stabilit pentru maladia urolitiazică este sexul masculin [Strohmaier]. Bărbații de 2-2,5 ori mai des comparativ cu femeile suferă de LR [Morikawa], iar frecvența maximă de

îmbolnăvire îi revine deceniului patru-cinci al vieţii [Takeuchi]. Femeile prezintă un risc pentru LR mai mic comparativ cu bărbaţii, fapt ce este asociat cu un nivel scăzut de suprasaturare a urinei [Tiselius H.G.] precum şi cu efectul inhibitor al estrogenilor asupra secreţiei oxalaţilor şi formarea în rinichi a depozitelor de cristale [Iguchi].

Factorii sociali pot influenţa direct sau indirect asupra etiologiei urolitiazii. Pe primul plan dintre acestea se află hipodinamia. Cauzele acestea pot fi caracteristicile individuale ale unei persoane sau o necesitate profesională. Aici pot fi incluse profesiile ce implică sedentarism, nivelul insuficient de dezvoltare a culturii pentru educaţia fizică în rândul populaţiei, hipodinamia impusă de dizabilităţi fizice, maladii şi invaliditate [1,2].

Progresarea LR este dependentă de interacţiunea factorilor generali şi locali [2].

Pentru factorii generali pledează modificările ţesutului renal [Yagisawa T.]; modificările patologice renale, ale căilor urinare şi ale urodinamicii [Smith L.H, 2000]; dereglarea microcirculaţiei la nivel renal şi prezenţa infecţiei [Buck A.C.]; modificarea compoziţiei urinei, sporirea excreţiei substanţelor litogene [Kok D.J.; Hess B. et al., 2000]; dereglarea echilibrului dintre inhibitorii şi inductorii cristalogenezei [Kok D.J.]; modificări grave ale pH-ului urinar [Tiselius H.G., 2003] etc. În calitate de factori locali servesc afecţiunile tubulare renale – membranopatiile tubulare, ce induc modificarea schimbului de macromolecule din urină ce au capacitatea de a modula procesul de cristalogeneză. Sub influenţa factorilor patologici adiţionali este posibilă formarea microliţilor şi fixarea acestora de suprafaţa uroteliului. Ulterior microliţii pot îndeplini rolul de „centru litogen” pentru formarea calculului urinar [Baumann J.M.].

Cercetările morfologice, efectuate la nivel subcelular, au permis extinderea posibilităţilor de cercetare ale nefronului, care asigură filtraţia, reabsorbţia şi excreţia. Rezultatele ultimilor ani sugerează cercetătorilor modificări de genotip „ce răspund” de stabilitatea proceselor de formare a urinei, fapt ce în afara oricăror dubii merită atenţie.

Din totalul factorilor etiologici ai LR o importanţă majoră se acordă factorilor genetici, care pot deveni cauza membranopatiilor tubulare poligeneredite, enzimopatiilor congenitale şi dobândite, tubulopatiilor şi nefropatiilor metabolice, precum şi a unor forme poligenice de dereglări ale metabolismului substanţelor litogene [Holmes R.P. et al., 1998; Тиктинский, 2000]. Participarea factorilor genetici în litogeneză este demonstrată de către asocierea predispoziţiei ereditare pentru apariţia LR cu markeri genetici, în special cu antigenii sistemului HLA [38].

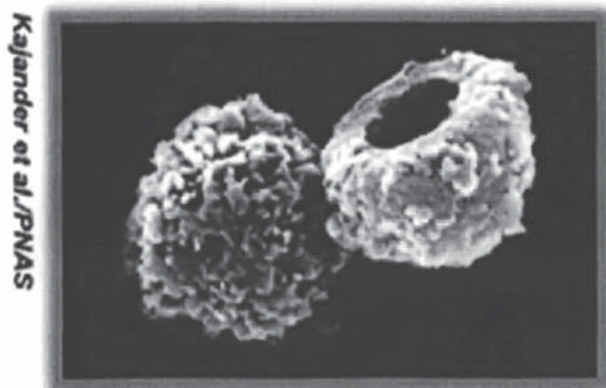
În catalogul genetic McKusick's On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [41] sunt descrise mai mult de 30 situaţii în cadrul cărora urolitiază este principala manifestare clinică sau poartă un caracter de simptom în tabloul clinic general al maladiei. Însă determinarea contribuţiei genetice în LR este îngreunată de specificul său plurietiologic. Acest fapt este demonstrat în special în cazul formării calculilor cu o compoziţie chimică totală sau parţială din oxalat de calciu. Există o mulţime de parametri care contribuie la cristalizarea oxalatului de calciu în rinichi sau în tractul urinar, cum ar fi spre exemplu: concentraţia crescută a oxalatului de calciu în urină şi a promotorilor cristalizării (uraţiilor) concomitent cu o concentraţie scăzută a inhibitorilor cristalizării (citratul, uromodulinul (McK 191845), osteopoielinul (McK 166490) şi a nefrocalcinei). Majoritatea din aceste modificări sunt determinate genetic sau de către factorii mediului ambiant.

Un rol important în litogeneză este ocupat de către pielonefrita cronică calculoasă. Adesea cauza esenţială a urolitiazii „aseptice” este un proces latent inflamator-infecţios [Ceban E., 2013]. Un factor comun în etiopatogeneza pielonefritei şi urolitezei pot fi tubulopatiile înnăscute sau cele dobândite [Лопаткин]. O cauză etiologică majoră în cazul LR recidivante este pielonefrita [Тиктинский], este notabil faptul că cu cât este mai activ procesul inflamator cu atât mai mare este excreţia substanţelor litogene. Sub acţiunea bacteriilor producătoare de urează se formează „calculii infecţioşi”.

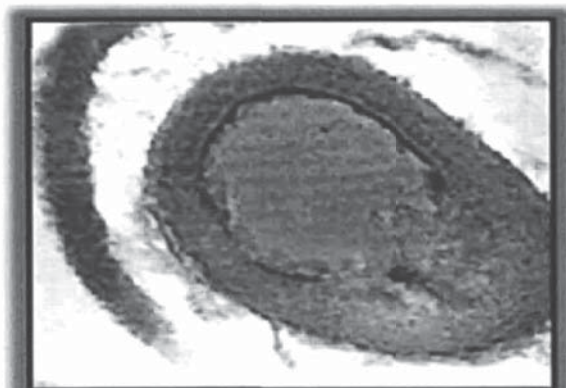
În urma degradării ureei are loc alcalinizarea urinei şi formarea calculilor fosfatici din struvit sau din apatite de carbonat [Hess]. Însă există date referitoare la faptul că formarea oxalatului de calciu nu este legată obligator de activitatea vitală bacteriană [Gault M.H. et al.]. În ultima perioadă de timp s-a determinat că calculii din oxalat de calciu pot avea provenienţă infecţioasă [Hess].

Nanobacteriile intracelulare pot crea un înveliș din fosfaţi, astfel pot servi drept suport pentru cristalizare şi creştere ulterioară a calculilor [Kramer G. et al. 2000, 42]. Specificul microorganismelor date este capacitatea de a forma focare de cristalizare pentru fosfaţii de calciu. Astfel se începe procesul de mineralizare cu ulterioară lezare a uroteliului tuburilor colectorilor şi a papilelor renale.

Nanobacteria (NB), denumită în așa mod grație dimensiunilor sale, pentru prima dată a fost depistată în anul 1988, de către Robert Folk, geologul Universității din Texas, care a cercetat mineralele izvoarelor termale de sulf din vecinătatea Romei [Folk R.L., 1993, 42]. Cu ajutorul microscopiei electronice R. Folk a cercetat bacteriile ce aveau o formă ovoidă și



Desenul 1. Microfotografia electronică a nanobacteriilor cu un diametru de aproximativ 2 micrometri [42]



Desenul 2. Nanobacterie, depistată în interiorul unui calcul renal parțial dizolvat [42]

prismatică, fiind depistate în centrul substanțelor neorganice. NB aveau un înveliș din apatite de carbonat, ce îi servea drept mediu favorabil de dezvoltare, care nu numai că proteja bacteriile de mediul ambiant, dar și un timp îndelungat a ferit bacteria de cercetările bacteriologice (Desenul 1).

NB au fost depistate la un număr mare de persoane în ser și urină. Conform diverselor surse NB au fost izolate din serul sangvin, urină, 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 (Desenul 2). Teoria dată a formării calculilor este bazată pe identificarea NB în calculii renali și anume în culturile din acești calculi. A fost de asemenea demonstrată formarea de către NB a calculilor renali in vitro, la iepuri, după injectarea NB în rinichi. NB au capacitatea de a forma colonii litogene, ce conțin depozite de calciu intra- și extracelulare, 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. Pe animalele de laborator a fost demonstrată formarea calculilor după introducerea NB în rinichi, iar acestui tip de bacterii i-a fost atribuit tropismul renal. NB au capacitatea de adeziune, invazie și deteriorare a celulelor de la nivelul tubilor colector și zonei papilelor renale. Presupunerea implicării NB în formarea calculilor renali este confirmată și prin observațiile lui Carr și Randall.

Carr (1954) a descris fragmentele sub formă de depozite de calciu fosfat din vasele limfatice și tubii colector. Aceste depozite induc nucleerea heterogenă a oxalatului în zona tubilor colector și mai jos, astfel fiind un factor de risc pentru formarea „plăcilor Randall”. Randall a descris plăcile ce conțin calciu în papilele renale și conform ipotezei propuse de el, formarea calculilor renali demarează cu aceste plăci

ca urmare a leziunilor tisulare primare. Nanocristalele de apatită se formează pe învelișul muco-proteic al NB. Cristaluria duce la crearea conglomeratelor urinare de ioni ca urmare a prezenței focarelor active de cristalizare patologică sau slăbirea inhibitorilor cristalizării. NB transportează cristalele de apatită din sânge în țesutul renal, astfel rolul său major în procesul de cristalizare devine evident [Leiske J.C., Toback F.G. 2000]. Procesul de biomineralizare este inhibat de către careva antibiotice și anti-metaboliți, gamma-radiație, în doze ce preîntâmpină replicarea NB. Creșterea NB este deprimată de către inhibitorii sintezei acizilor nucleici (5-fluorouracil, citozina arabinozoidă ș.a.), tetracicline, trimetoprin, sulfame-tocazol, nitrofurantoina, ampicilina și aminoglicozide. In vitro creșterea NB este inhibată de citrați și bifosfonați. Bifosfonații și agenții de chelatare, fie individual sau împreună cu un antibiotic pot fi utili pentru tratamentul calcificărilor anormale la pacienții care formează calculi, precum și ateroscleroza.

Actualmente există date suficiente pentru a afirma tropismul renal al NB, acestea provocând nucleerea și creșterea cristalelor de apatită provocând astfel patologie renală pe calea deteriorării epiteliului tubular, biomineralizației și posibil obstrucției tubulare și a infecției cronice, care în final duc la dereglarea regenerării tisulare și litogenează. A fost stabilit faptul că unele tulpini de NB prezintă citotoxicitate in vitro pentru celulele mamiferelor, pătruzând în interior pe cale de endocitoză.

În cercetările lui Вошчула В.И., 2006, au fost cercetați 16 calculi renali la prezența NB, care au fost obținuți direct prin intervenții chirurgicale. NB au fost depistate în toate cazurile cercetate. Autorii astfel au conchuz faptul că antibioticoterapia este îndreptată spre lichidarea NB din organele și căile urinare, astfel prevenind recidivele litogenezei după înlăturarea primului episod de calculi [43].

Teorii de litogeneză, patogeneză și dereglări metabolice în litiaza renală

În ultimii 150 de ani au fost formulate mai multe teorii ale litogenezei, toate până în ziua de azi au argumente „pro” și „contra” [Н. А. Лопаткин, Тиктинский О.Л.].

Teoria catarală a bazinei renale (Meckel von Hemsbach, 1856) - denotă importanța procesului infecțios în litogeneză.

Teoria matricei (Ebstein, Nicolayer, 1884) - descuamarea epiteliului în procesul cataral al bazinei renale.

Teoria cristalizării (Ulzman, 1890) - cristalizare patologică.

Teoria coloidă (Schaade, Lichtwitz, 1900-1910) - 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).

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 [Abraham A., Smith Ch. L., Buck A.C.].

Teoria inhibitorie explică formarea calculilor prin dereglarea funcției proprietăților inhibitorilor și dereglarea echilibrului dintre inhibitorii și catalizatorii cristalizării substanțelor litogene (Abraham A., Smith Ch. L., 1984; Andriani R.T., Carson C.C., 1986; Someren A., 1989).

Teoria matricei presupune că debutul procesului litogen este sedimentarea substanțelor organice, care, jucând un rol de centre de cristalizare (nucleoli), inițiază cristalizarea substanțelor neorganice [Abraham A., Smith Ch. L., et al.]. În așa mod, partea organică (matricea), care formează 2-5% din masa totală a calculului [Hess B], 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 ureic, ș.a.) în serul sangvin. Acest fenomen induce sporirea excreției substanțelor date pe cale renală și

astfel suprasaturarea urinei [Tiselius H.G.]. În soluția suprasaturată se urmărește sedimentarea substanțelor saline sub formă de cristale, ce poate servi ulterior la formarea microliților, iar ulterior pe fondul sedimentării a noi cristale se formează calculii renali. Însă urina devine suprasaturată și pe fondul modificării regimului alimentar sau condițiilor climaterice, dar formarea calculilor nu are loc. Prezența doar a suprasaturației urinei nu este suficientă pentru litogeneză.

O anumită atribuție către urolitiază o are și vitamina B6 (piridoxina). În organismul uman piridoxina se fosforilează și ulterior face parte din mai multe enzime, rolul endogen patogenetic al acestei vitamine se reduce la influența acesteia asupra metabolismului acidului oxalic. Este cunoscut faptul că în cadrul tratării hiperoxalemiei cu piridoxină nivelul acestui acid în sânge și în urină scade [37]. Vitamina B6 participă activ în metabolismul unor aminoacizi, nu este exclusă influența acestei vitamine și asupra metabolismului purinic.

Importanța vitaminei C, ce are o importanță vitală, în etiologia urolitiazii nu este prea mare. Însă cum a fost demonstrat, supradozarea acidului ascorbic (mai mult de 1-3g în 24 ore) duce la oxalaturie pe fondul biosintezei endogene: transformarea acidului ascorbic în oxalic. Drept urmare hipervitaminaza C indusă medicamentos este într-o măsură oarecare un factor de risc pentru litogeneza pe bază de oxalat, astfel terapia cu vitamina C trebuie bine monitorizată [Колпаков И.С., 2006; Massey L.K., 2003; 2005].

Vitamina D și, în special, metabolizii săi – vitamina D2 (ergocalciferol) și D3 (colecalciferol) sunt regulatori importanți ai metabolismului calciului și fosforului în organismul uman.

Vitamina D sporește activitatea glandelor paratiroidale, sporește absorbția calciului în intestinul subțire, astfel sporește nivelul calciului în patul sangvin și excreția acestuia prin urină. În cursul unei hipervitaminaze îndelungate (6 luni-2 ani) se instalează modificări ireversibile în parenchimul renal. Din cauza suprasolicității și dereglării transportului de calciu și fosfor se dezvoltă nefrocalcinosis, cu depozitarea substanțelor saline în strat cortical și în aparatul tubular al rinichiului, în focare de 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 [Колпаков И.С., 2006; Rendina D 2004].

Unele substanțe chimice și medicamente pot servi drept factori etiologici sau patogenetici pentru urolitiază. În același timp unii factori provoacă dereglări metabolice în organism care vor provoca acumularea substanțelor litogene în urină (acid uric, oxalic, calciu, fosfați ș.a.). Alte substanțe acționează nemijlocit

asupra țesutului renal și provoacă dereglări „locale”. La acțiunea substanțelor chimice asupra papilelor renale au loc procese degenerative și fixarea sărurilor urinare. Distrugerea concomitentă a stratului epitelial ce tapetează papila, induce necroza. Ulterior aici are loc cristalizarea sărurilor urinare [43].

În Franța anual se depistează în jur de 2000 cazuri de urolitiază medicamentoasă [Daund M., 1983].

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

În afară de aceasta în urină există substanțe, care au proprietatea de a menține substanțele în formă dizolvată și prevenirea cristalizării lor, cum ar fi: citratul, magneziul, zincul, pirofosfatul anorganic, glicozaminoglicanii, nefrocalcina, proteina Tamm-Horsvall etc. Nefrocalcina este o proteină care se formează în tubii proximali ai ansei Henle. Dacă aceasta are o structură moleculară anormală, va duce la formarea de calculi renali.

Litogeneza este un rezultat al multiplelor procese, complexe și interdependente, care au loc în căile urinare. Principalele teorii ale litogenezei determină următorii factori ai acestui proces:

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

Formarea calculilor este rezultatul acțiunii tuturor factorilor enumerați mai sus, se explică acest fenomen prin procesele ce au loc nemijlocit în urină. Calculii se formează doar în urina suprasaturată, iar acest proces depinde de pH-ul urinar, puterea ionică, concentrația ionilor și prezența inhibitorilor cristalizării.

Urina umană este un mediu biologic activ, compus din proteine, fermenți, hormoni, sărurile diversilor acizi ș.a. Această sistemă este în stare de „sol”, care este întreținută de fermenții proteolitici, iar cristalizarea fermenților este încetinită de inhibitori. În cazul modificării pH-ului urinar și a suprasaturării cu săruri are loc dereglarea echilibrului și trecerea proteinelor din stare de „sol” în stare de gel, din contul diminuării activității fermenților proteolitici. Diminuarea 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, direct 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 său, depinde de puterea ionică. Cu cât este mai mare concentrația a doi ioni cu sarcini opuse, cu atât mai mare este probabi-

litatea de legare a acestora. În cazul unei concentrații joase 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 activități ionice, soluția devine saturată. În lipsa 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. Cu creșterea ulterioară a concentrației ionilor apare limita prag de sedimentare. Soluția devine nestabilă și în ea în orice moment poate demara nucleerea omogenă cristalizării.

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

Sunt apreciați următorii 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:

- glicozaminoglicani,
- glicoproteide,
- proteina Tamm Horsfal (uromodulina) [44],
- nefrocalcina,
- fragment din protrombina XI.

Aceste substanțe diminuează concentrația ionilor de hidrogen ce participă la formarea cristalelor. Substanțele date acționează atât în procesul de sedimentare, atât și în procesul de creștere a cristalelor deja formate. Ionii de natriu fixează oxalții, sulfatii 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- calciul oxalat și fosfat. Pe contul citratului, pirofosfatului și magneziului revin $\frac{3}{4}$ din activitatea inhibitorie generală în cazul precipitării fosfatului 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 [March J.G. 2001, Grases F. 2000].

Activatorii litogenezei sunt toți acei factori care ajută la apariția și creșterea nucleului de cristalizare în condiții de suprasaturație a urinei [2,44].

Comform 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 dehidratare, nu întotdeauna se formează calculi urinari, iar conţinutul de electroliţi în urina noctemerală la bolnavii de urolitiază nu este întratât de înaltă pentru a provoca calculi. Reieşind din altă teorie, cauza formarea urocalculilor este deficitul de inhibitori ai cristalizării. Însă la multe persoane cu deficitul acestor factori, calculii nu se formează niciodată, mai mult de cât atât, surplusul de inhibitori ai cristalizării nu întotdeauna preîntâmpină LR [16].

Componentul cristalin ocupă o parte mare din calcul. Cristalizarea este un proces în mai multe etape. El include în sine formarea nucleului de cristalizare, creşterea cristalelor şi agregarea lor. Nucleu de cristalizare pot fi proteine, cristale, corpi ionici, fragmente de pietre. Formarea heterogenă a nucleului de cristalizare cu o creştere epitaxială, energetic este mai avantajoasă, posibil într-o urină suprasaturată se şi întâlneşte mai frecvent. Un aşa model de formare a nucleului este caracteristic pentru calculii ce cresc într-o anumită direcţie. Cristalul unei substanţe poate fi în calitate de nucleu pentru cristalizarea altuia, cu condiţia unei reţele cristaline similare. Un exemplu tipic al unui asemenea model este cristalizarea oxalatului de calciu pe nucleul format din cristalul acidului ureic.

În dependenţă 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 şi hexozamine. Aşa numitele „pietre matriceale” se formează după operaţii pe rinichi şi pe fonul infecţiilor cronice ale tractului urinar. Este cunoscut rolul matricei organice în formarea pietrilor obişnuite şi matriceale. Posibil aceasta servesc drept centru de agregare a cristalelor, sau fixează cristalele mici, împiedicând dezlipirea lor.

De ce cristalurile mici se reţin în căile urinare superioare şi nu se elimină cu urina? Presupunera că ele dereglează penetrabilitatea tubilor distali şi colectori, iar în rezultat apare retenţia de urină ce favorizează creşterea ulterioară a cristalelor şi formarea de calculi, este puţin probabilă.

Acest mecanism al litogenezei are loc în rinichiul spongios. Rinichiul spongios - este o maladie frecventă. Pentru ea este caracteristică dilatarea chistică a tubilor colectori şi sporirea riscului de urolitiază. LR se întâlneşte la 50% din bolnavii cu această maladie [16].

După părerea multor autori, printre cauzele ce provoacă dereglarea funcţiei renale, joacă un rol important enzimopatiile congenitale şi dobândite, în cadrul cărora are loc afectarea tubilor distali şi proximali (tubulopatii) şi malformaţii congenitale ale căilor urinare. Aceasta duce la eliminarea unei urini incomplete şi joacă un rol major în litogeneză. Tubulopatiile prezintă dereglări ale metabolismului în organismul sau ale funcţiilor

tubilor renali, drept rezultat al insuficienţei sau lipsei unui anumit ferment. Cele mai frecvente tubulopatii, ce induc litogeneza, sunt oxaluria, cistinuria, aminoaciduria, galctozemia şi fructozemia. Mai rar sunt întâlnite lactozemia şi afecţiunile rahitice. (Лопаткин Н.А., 1998). Este necesar de a sublinia că anumite tipuri de tubulopatii pot fi achiziţionate în urma maladiilor renale şi de ficat suportate (pielonefrita, glomerulonefrita, colecistita, hepatita ş.a.). În aceste cazuri se pot întâlni asocierea tubulopatiilor congenitale cu cele înnaşcute. Ca rezultat se pot forma calculi cu structură diferită în unul şi acelaşi rinichi în diferite perioade, sau în rinichi diferiţi la unul şi acelaşi bolnav.

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

Formarea calculilor din calciu şi fosfaţi adesea este legată de hiperfuncţia glandelor paratiroidiene, ca urmare a modificării metabolismului fosfat-calcic, dereglarea reabsorbţiei fosfaţilor şi sedimentarea oxalaţilor în ţesutul renal.

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

Printre manifestările tubulopatiilor enumerăm: plachete papilare, tubi calcificaţi şi calcinate tisulare renale. Cea mai atractivă teorie a litogenezei cu modificări locale, este teoria „patologiei papilare”, propusă de A. Randall în 1936. Autorul a presupus, că sub influenţa factorilor nocivi, în deosebi toxinele bacteriene, în regiunea papilelor apare o tendinţă puternică de calcifiere a submucoasei. Placa calcificată formată dereglează în totalitate integritatea epiteliului şi începe să contacteze cu urina în lumenul calicelui. Astfel, apar condiţii 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 colectori şi în orificiile lor în membranele poroase. Orice substanţă, în caz de cristalurie însemnată, poate servi drept început pentru formarea nucleului de cristalizare, care se va ataşa asemni unui dop pe lumenul tubului colector. Confirmarea teoriei date poate fi efectuată prin cercetarea ultrasonografică şi tabloul endoscopic, ades întâlnit în cercetarea papilei renale. În cadrul examenului USG în proiecţia calicelui se determină o hiperecogenitate de 2-5 mm, fără o umbră ecogenă, însă uneori cu o fişie hiperecogenă, iar în partea superioară apare o formaţiune lichidă sau aşa numitul „evantai” hipocogenic, de 2-3 mm în diametru. Endoscopic se determină un concrement submucos pe tavanul calicelui.

Adesea putem întâlni nefrocalciinoza, în cadrul dereglărilor metabolismului calcic cu creșterea nivelului său de eliminare. În cadrul nefrocalciinozei are loc sedimentarea sărurilor de calciu în celulele endoteliale ale tubilor neafecțați, spațiile interstițiale și în lumenul tubular cu formarea „tubilor calcificați” [Cifuentes Delatte]. În cadrul nefrocalcinării secundare are loc sedimentarea sărurilor de calciu în țesutul renal deja supus diverselor procese degenerative – „carlcinarea țesutului renal”. Formarea claculilor este caracteristică pentru acidoza tubulară distală. Se deosebesc trei tipuri de acidoză tubulară: tubular-distală, tubular-proximală și hiperkaliemic tubular-distal. În cadrul acidozei tubulare distale dereglările se bazează pe reabsorbția majorată sau insuficiența secreției ionilor de hidrogen în tubii distali. Ca urmare scade excreția ionilor de hidrogen și crește excreția natriului și kaliului. Cauza acidozei proximale este dereglarea reabsorbției bicarbonatului în tubii proximali. Acidoza renală tubulară distală hiperkaliemică apare pe fonul unei insuficiențe 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, hipocitaturie accentuată, rinichi polichistic, nefrocalciemie și un pH à jeun mai mare de 6,0, în lipsa unei infecții urinare.

Concluzii

1. Un rol important în litogeneză îl joacă plăcile papilare, tubii calcificați, calcificatele în țesutul renal și secreția sporită a fermenților celulari în urină.
2. Stresul oxidativ duce la deteriorarea celulelor tubulare și la dezvoltarea calcificării intercelulare.
3. Substanțele citoprotectoare previn dezvoltarea stresului oxidativ. Acestea sunt: antagoniștii calciului, captatorii de radicali liberi și extractele din plante medicinale.
4. Potențează dezvoltarea stresului oxidativ hiperglicemia, dereglările metabolismului lipidic, dereglările circuitului sangvin renal.
5. Toate teoriile litogenezei au în comun condițiile de bază și anume suprasaturarea urinei cu substanțe litogene.
6. Cunoașterea și aprecierea tuturor acestor factori declanșatori, descrierea etiopatogeniei în fiecare caz aparte permit îmbunătățirea rezultatelor de profilaxie și metafilaxie a patologiei.

Bibliografie

1. Tiselius Hans-Göran Recurrence Prevention in Patients with Urinary Tract Stone Disease. The Scientific World JOURNAL (2004) 4, 35–41.
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. «МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ» СПб: Издательство «Питер», 2000. - 384 с. (Серия «Современная медицина»).

3. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. REVIEWS IN UROLOGY (2010) VOL. 12 NO. 2/3 e86-e96.
4. Türk C., Knoll T., Petrik A., Straub M. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2012 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf]
5. Michelle López Bernd Hoppe History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol* (2010) 25:49–59.
6. Ramello A, Vitale C, Marangella M Epidemiology of nephrolithiasis. In *J Nephrol* (2000) 13:S65–S70.
7. Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol Res* (1984) 12:1–5.
8. López M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol* (2010) 25:49–59.
9. Siener Roswitha. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res* (2006) 34: 131–133.
10. Douglass B. Clayton and John C. Pope IV The increasing pediatric stone disease problem *Ther Adv Urol* (2011) 3(1) 3-12.
11. Worth, T. Kidney stones in children on the rise. (2009) *Los Angeles Times*, <http://articles.latimes.com/2009/may/25/health/he-kidney25/3>.
12. Yasui, T., Iguchi, M., Suzuki, S. and Kohri, K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. (2008) *Urology* 71: 209-213.
13. Brikowski T.H., Lotan Y., Pearle M.S. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:9841-6.
14. Ceban E. Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate. *Curierul Medical*. 2012 December; 6(330): 64-74.
15. Ceban E. The treatment of the reno-ureteral calculi by extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). *J Med Life*. 2012 June 12; 5(2): 133–138.
16. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th edn. Philadelphia, USA: Saunders-Elsevier, 2012:1258–1410.
17. Lotan Y., Cadeddu J.A., Roerhborn C.G., Pak C.Y., Pearle M.S. Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol*. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2275-81.
18. Lotan Y., Cadeddu J.A., Pearle M.S. International comparison of cost effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *Urol Res*. 2005 Jun;33(3):223-30. Epub 2005 May 28.
19. Siener R., Hesse A. Modern general metaphylaxis of stone disease. New risks, new evidence, new recommendations. *Urologe A*. 2006 Nov;45(11):1392, 1394-8. [Article in German]
20. Menditto V.G., Milanese G., Muzzonigro G. Metaphylaxis of urolithiasis. *Arch Ital Urol Androl*. 2009 Mar;81(1):32-9.
21. Straub M., Hautmann R.E. Evidence-based pharmacological metaphylaxis of stone disease. *Urologe A*. 2006 Nov;45(11):1399-400, 1402-5.

22. Siener R., Laube N., Strohmaier W.L. Recurrence prevention of urolithiasis with respect to economic aspects. *Urologe A*. 2011 Oct;50(10):1276, 1278-82. doi: 10.1007/s00120-011-2619-2.
23. Strohmaier W.L. Метафилактика мочекаменной болезни – ситуация в 2012 году и перспективы. Материалы конференции с международным участием: «Мочекаменная болезнь: профилактика, метафилактика» Москва, 23 ноября 2012. [<http://uro.tv/ru/divitaitv-page/prof-walter-ludwig-strohmaier-metafilaktika-mochekamennoi-bolezni-situatsiya-v-2012->].
24. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больших камнями почек и мочеточников. Российское Общество Урологов. 2011 – 88 с., ил.
25. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни - комплексная медицинская проблема. Качество жизни. Медицина, 2005 №2(9), стр. 46-51.
26. Lotan Y., Jiménez I.B., Lenoir-Wijnkoop I. et al. Increased Water Intake as a Prevention Strategy for Recurrence of Urolithiasis: Major Impact of Compliance on Cost-Effectiveness. *J Urol*. 2012 Sep 24. pii: S0022-5347(12)04971-3. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.254. [Epub ahead of print].
27. McMahon G.M., Seifter J.L. Challenges in the diagnostic and therapeutic approach to nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Mar;21(2):183-8. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283501292. Review. PMID:22257797 [PubMed - indexed for MEDLINE].
28. Scales C.D. Jr., Smith A.C. et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):160-5.
29. Assimos Dean Re: Prevalence of Kidney Stones in the United States. *The Journal of Urology* December 2012 Volume 188, Issue 6, Pages 2253-2254.
30. Matlaga Brian R. Toward a Better Understanding of Kidney Stone Disease: Platinum Priorities. July 2012 Volume 62, issue 1, pages 166-167.
31. Tănase Adrian, Ceban Emil et al. UROLITIAZA LA ADULT. Protocol clinic național. Chișinău 2009, 56 p.
32. Alexander R.T., Hemmelgarn B.R., Wiebe N. et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ* 2012 Aug 29; 345:e5287.
33. Meneses J.A., Lucas F.M. et al. The impact of metaprophylaxis of kidney stone disease in the renal function at long term in active kidney stone formers patients. *Urol Res*. 2012 Jun;40(3):225-9. doi: 10.1007/s00240-011-0407-5. Epub 2011 Aug 20.
34. 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.
35. Hesse AT, Tiselius H-G. Siener R, et al. (Eds). *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd edn. Basel, S.Karger AG; 2009. ISBN 978-3-8055-9149-2.
36. Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Treatment of ureteral and renal stones: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Urol*. 2012 Jul;188(1):130-7.
37. Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU Int* 2010 Jun;105(12):1627-9.
38. 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.
39. Mandel N, Mandel I, Fryjoff K, et al. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2026-9.
40. Ceban Emil. Tratatamentul multimodal al nefrolitiazelor complicate. Chișinău: CEP Medicina. 2013, 216 p.
41. <http://www.omim.org/>
42. Демин Н.В. Мочекаменная болезнь: основные принципы лечения. http://www.rmj.ru/articles_5843.htm
43. Вошула В. И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. 2006. 268с. <http://www.medvman.ru/mothekam/indexaf11.html?bk=1&chp=9>
44. 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-retsivnogo-kamneobrazovaniya>