



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

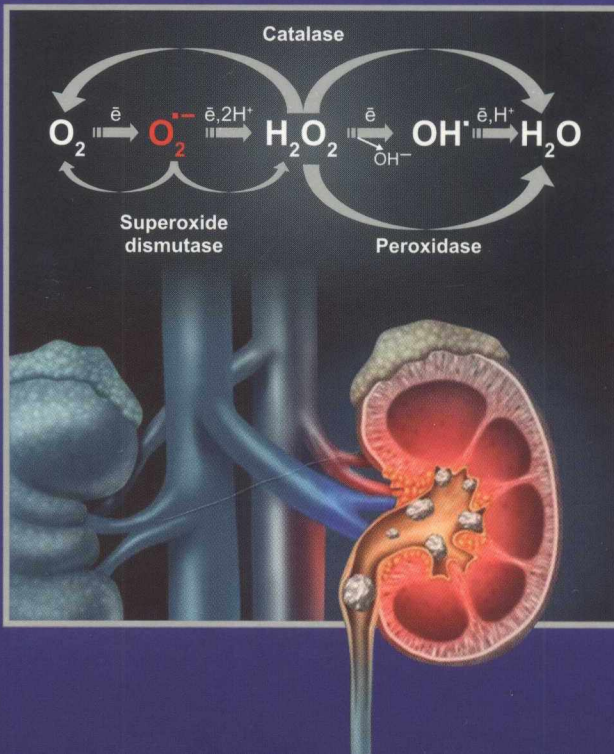
CATEDRA DE UROLOGIE ȘI NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

616.81
C 33

Emil Ceban

Pavel Banov

ASPECTELE CLINICO-PARACLINICE ȘI IMUNOLOGICE ÎN NEFROLITIAZA COMPLICATĂ





616,6
C33

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



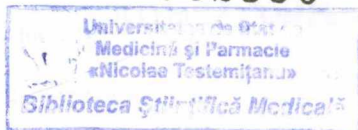
CATEDRA DE UROLOGIE ȘI NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

Emil Ceban Pavel Banov

ASPECTELE CLINICO-PARACLINICE ȘI IMUNOLOGICE ÎN NEFROLITIAZA COMPLICATĂ

Monografie

762556



Sl 2

Chișinău, 2020

CZU 616.613-003.7

C 33

Lucrarea a fost aprobată la:

1. Ședința Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală, Proces-verbal nr. 2 din 03.09.2020;
2. Comisia metodică de profil *Chirurgie*, Proces-verbal nr. 3 din 16.10.2020;
3. Consiliul de management al calității, Proces-verbal nr. 1 din 27.10.2020.

Autori:

Emil Ceban – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Pavel Banov – dr. șt. med., asistent universitar

Recenzenți:

Jana Bernic – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Ion Dumbrăveanu – dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Redactor: Lidia Serghienco-Ciobanu

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Ceban, Emil. Aspectele clinico-paraclinice și imunologice în nefrolitiază complicată: Monografie / Emil Ceban, Pavel Banov; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală. – Chișinău: Universul, 2020. Com. 977 – 128 p. : fig., tab. Bibliogr.: p. 109-126 (179 tit.). – 70 ex.

ISBN 978-9975-47-189-3.

© Emil Ceban, Pavel Banov, 2020

ISBN 978-9975-47-189-3.

CUPRINS

ABREVIERI	4
INTRODUCERE	6
Capitolul 1. VIZIUNI MODERNE DE ETIOLOGIE, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT PATOGENETIC AL LITIAZEI RENALE (REVISTA LITERATURII)	13
Capitolul 2. MODIFICĂRILE IMUNOLOGICE LA PACIENȚII CU LITIAZĂ RENALĂ	42
Capitolul 3. STRESUL OXIDATIV ȘI STAREA SISTEMULUI ANTIOXIDANT LA PACIENȚII CU LITIAZĂ RENALĂ COMPLICATĂ	52
Capitolul 4. INFECȚIA URINARĂ ȘI PIELONEFRITA CRONICĂ ÎN CADRUL LITIAZEI RENALE COMPLICATE.....	81
Capitolul 5. EFECTELE ADMINISTRĂRII PREPARATULUI BIOR LA PACIENȚII CU NEFROLITIAZĂ COMPLICATĂ	96
BIBLIOGRAFIE.....	111

ABREVIERI

ABR	antibiorezistență
AGS	analiza generală a sângelui
AGU	analiza generală a urinei
BCR	boala cronică de rinichi
DAM	dialdehida malonică
GPO	glutation peroxidază
GR	glutation reductază
GST	glutation-S-transferază
i/ch	intervenția chirurgicală
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
Ig	imunoglobulină
IL	interleukină
IIR	index imunoreglator
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
ITU	infecție a tractului urinar
LR	litiază renală
NL	nefrolitiază
NO	oxid nitric
p/o	postoperator
PCR	proteină C reactivă
PNA	pielonefrită acută
PNC	pielonefrită cronică
PNCC	pielonefrită cronică calculoasă
PPOA	produșii proteici a oxidării avansate
RFG	rata filtrației glomerulare
RIR	renografie radioizotopă

s.c. –	subcutanat
SCR –	Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”
SH –	grupele sulfhidrice
SD –	scintigrafia renală dinamică
SOD –	superoxiddismutază
TA –	tensiune arterială
TTPA –	tromboplastina parțial activă
Th –	Limfocit T-helper
TNF-α –	factorul necrozei tumorale α
Ts –	Limfocit T-supresor
USG –	ultrasonografie
UIV –	urografia intravenoasă
USMF –	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

INTRODUCERE

Litiaza renală (LR) este un sindrom complex, care include: dereglarea metabolismului în organismul uman al unui șir de substanțe litogene, dereglarea transportului acestora prin intestin, rinichi și căile urinare, modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice și biologice ale urinei, crearea unor condiții favorabile pentru formarea cristalelor și a calculilor renali [1,2]. Această maladie prezintă o problemă importantă în urologia modernă, deoarece ocupă unul dintre primele locuri în structura maladiilor urologice în toate regiunile globului pământesc.

Litiaza renală este una dintre cele mai frecvente patologii din structura maladiilor urologice și se depistează la aproximativ 1-3% din populația generală [2,3,4]. Este bine cunoscut faptul că urolitiaza afectează preponderent persoanele de vârstă productivă, fiind foarte rară la bătrâni și copii, având o frecvență de peste 70% la pacienții cu vârsta cuprinsă între 20-50 de ani, fapt ce conduce la pierderea capacității de muncă [3,4]. Conform datelor unor autori [5], 8,9% dintre bărbați și 3,2% dintre femei pe parcursul vieții suportă urolitiaza.

În prezent, în țările înalt dezvoltate 400 de mii de persoane din 10 milioane suferă de LR. Anual se înregistrează 85000 de cazuri noi de LR, dintre care la 62000 boala poartă caracter recidivant [1,3,5]. Prevalența mondială este estimată între 1-5%, în țările dezvoltate – între 2-13% (cu o variație foarte mare de la țară la țară), în cele în curs de dezvoltare – între 0,5-1%. Probabilitatea generală a populației de a dezvolta calculi diferă în diferite părți ale lumii: 1-5% în Asia, 5-9% în Europa, 13% în America de Nord. Incidența anuală a urolitiazii constituie aproximativ 0,1-0,4% din populație (România, Republica Moldova).

Majoritatea cercetătorilor subliniază că, chiar și după primul

episod de migrare sporadică a calculului din rinichi, există posibilitatea de recidivare a patologiei în următorii 5 ani, care variază între 27% și 50% [10].

LR deține locul trei în structura cauzelor de deces al pacienților cu patologii urologice [4,5]. În 28,4% din cazurile de nefrectomii acestea sunt cauzate de LR complicată care, dacă este bilaterală, se poate agrava cu complicații obstructive și insuficiență renală acută sau cronică [5]. În ultimii ani a crescut considerabil numărul de nefrectomii pe motiv de litiază complicată și infectată și în Republica Moldova.

Există multiple publicații științifice care demonstrează că infecția urinară este un factor etiologic important al LR. Într-o mare măsură un rol etiologic și patogenic în dezvoltarea LR are pielonefrita cronică, însă, ca o complicație, LR poate apărea și în inflamația cronică a căilor urinare superioare și inferioare [3-7].

Infecția urinară, în unele cazuri, precede dezvoltarea LR și poate servi drept factor declanșator pentru dezvoltarea acesteia. În alte cazuri, ea se asociază LR apărute din alte cauze infecțioase. La asocierea factorilor metabolici și a celor infecțioși, de obicei, se formează calculi renali cu compoziție chimică mixtă ce conțin fosfați. În general, infectarea căilor urinare se depistează în 80% din cazurile de LR [7].

Rolul anumitor microorganisme în dezvoltarea LR este ambiguu. Un șir de micobacterii sunt cauza pur „locală” a calculilor fosfați secundari. Aceasta include microflora care sintetizează ureaza: *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*. Alte microorganisme – *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Klebsiella* – nu elimină urează, dar pot potența LR din cauza procesului inflamator propriu-zis, a creșterii conținutului de mucoproteine, urostazei, dereglărilor refluxului limfatic din rinichi și transportului substanțelor litogene în sistemul tubular renal. Microorganismele care nu elimină ureaza nu influențează asupra compoziției chimice a calculilor urinari, însă accelerează formarea calculilor de orice origine din contul modificărilor patologice în rinichi și urină enumerate anterior [1,4,5,7].

În ultimul timp s-a demonstrat că calculii cu structură chimică de oxalat de calciu pot avea în geneza lor și cauză infecțioasă. Nanobacteriile intracelulare, care sunt depistate în calculii sistemului urinar, sunt capabile să formeze și să producă un înveliș cu structură chimică de fosfat care ulterior se transformă într-un nucleu de cristalizare cu depunerea ulterioară a particulelor și creșterea calculilor.

Formarea calculilor în țesutul renal conduce nemijlocit la dereglări importante ale urodinamicii în sistemul calice-bazinet cu un efect negativ asupra epiteliului căilor urinare și, ca rezultat, devine unul dintre factorii importanți în declanșarea proceselor inflamator-infecțioase cronice în rinichi. Dintre patologii care declanșează insuficiența renală cronică, pielonefrita secundară, care se dezvoltă ca urmare a prezenței calculilor în rinichi, ocupă locurile de frunte [3,5,10].

Un rol destul de semnificativ în formarea calculilor ca punct etiopatogenetic îl constituie pielonefrita cronică [1,5,7]. În prezența calculilor, în 92% din cazuri (100% în litiaza coraliformă) aceasta decurge sub formă de atacuri permanente de pielonefrită.

Studiile de specialitate demonstrează că și în așa-zisa litiază aseptică sunt prezente permanent procesele inflamatorii [1,2]. Veriga patogenetică comună a urolitiazii o reprezintă tubulopatiile congenitale și dobândite. Un rol deosebit de important în etiopatogenia calculilor renali recidivanți are pielonefrita cronică, fiind demonstrat faptul că de activitatea procesului inflamator depinde accelerarea secreției substanțelor litogene [1,2].

Cercetările contemporane denotă că mecanismele imunologice sunt unii dintre factorii importanți în patogenia pielonefritei cronice calculoase [7].

Cercetările actuale nu au reușit să demonstreze în totalitate verigile patogenetice ale sistemului imun în patogenia la diferite etape de decurgere a urolitiazii și pielonefritei cronice. O atenție deosebită, însă, se acordă reacțiilor imunopatologice și corecției acestora [10].

Corecția manifestărilor imunopatologice la pacienții cu urolitiază complicată cu pielonefrită cronică secundară reprezintă una dintre perspectivele de tratament în uronefrologie.

Este cunoscut faptul că procesul microbial infecțios îndelungat conduce la dereglări impunătoare în statutul imun care poate contribui ulterior la dezvoltarea imunodeficitului local sau să dezvolte sensibilizarea organismului cu toxinele inflamatorii cu dezvoltarea reacțiilor inflamatorii generalizate.

Litiază renală, în special cea complicată, contribuie la dezvoltarea sindromului inflamator general care afectează funcționarea sistemului imun nespecific, umoral și celular. Aceste modificări sunt asociate cu majorarea concentrației substanțelor biologice active proinflamatorii, care afectează funcționarea diferitor organe și sisteme, iar la nivel local contribuie la dezvoltarea și progresia procesului fibrotic în parenchimul renal și sistemul calice-bazinet, afectând proprietățile antilitogene ale urinei [11,12].

În acest context este necesar de a menționa că orice proces inflamator este practic întotdeauna însoțit de scăderea limfocitelor T. Aceasta se observă în procesele inflamatorii de diverse etiologii, fără excepții: infecții, procese inflamatorii nespecifice, procese distructive ale țesuturilor și ale celulelor postoperator, traume, combustii, infarcte, procese distructive ale formațiunilor tumorale maligne, modificări trofice ș.a. În principiu, deplasarea celulelor T este direct proporțională cu intensitatea procesului inflamator. Pentru diagnosticarea procesului inflamator o semnificație primordială are însuși faptul de scădere a numărului de limfocite T în sânge. Limfocitele T reacționează cel mai rapid la prezența procesului inflamator prin scădere [11,12].

O anumită importanță are aprecierea compoziției imunoglobulinelor pentru determinarea regiunilor predominante de afectare (mucoasele conjunctivale sau țesuturile mai profunde). Procesele inflamatorii pe mucoase deseori decurg predominant cu mărirea cantității de IgA sau în cazurile de scădere a rezistenței organismului cu diminuarea producerii de IgA. În procesul inflamator, legat de

contactul primar al organismului cu acest tip de antigen, în termene precoce crește conținutul de IgM, iar apoi crește conținutul de IgG. La contactul repetat cu acest tip de antigen la etapele primare de dezvoltare a reacției inflamatorii are loc creșterea nivelului de IgG și IgA.

În implicarea terapeutică cu preparate imunomodulatoare este necesar să se țină cont de faptul că aceste preparate interacționează la diferite verigi patogenetice ale imunității și anumite preparate imunomodulare folosite haotic fără indicații precise pot da efectul de imunosupresie [1,9,10,11].

Deregările semnificative în parenchimul renal în procesele inflamatorii argumentează cercetările și corecția statutului imun la pacienții cu urolitiază și pielonefrită secundară.

În ultimii ani se aplică eforturi intense pentru a clarifica etiopatogeneza litiazei renale (LR), maladie care afectează mai mult de 10% din populația țărilor dezvoltate, determinând o invalidizare înaltă [1,2]. În pofida progresului semnificativ în tratamentul LR, datorat utilizării pe scară largă a metodelor contemporane aplicate în rezolvarea calculilor renoureterali (ESWL, NLP, metodele endourologice înalte și cele joase combinate cu litotriția de contact, inclusiv Laser YAG, laparoscopice și metodele chirurgicale), care permit de a se elibera cu succes de calculi, mecanismele fiziopatologice, care contribuie la dezvoltarea nefrolitiazeei, nu sunt elucidate definitiv, fapt ce conduce la apariția unor noi calculi, adică la recidivarea maladiei [2].

Conform literaturii contemporane de specialitate, actualmente, untr-un număr de studii a fost presupus că rolul-cheie în patogeneza oxalatitiazeei, care este cea mai des întâlnită, aparține formelor active de oxigen, generate în rinichi, ca urmare a activării oxidării radicalilor liberi, care are loc la interacțiunea cristalelor oxalatului de calciu cu celulele epiteliale tubulare renale. Dovezi directe și indirecte ale acestei sugestii au fost demonstrate atât *in vitro*, în culturi celulare care mimează diverse unități de nefroni, cât și *in vivo*, în experimente pe animale și observări clinice [3-7].

Un rol deosebit de important în recidivarea LR are pielonefrita cronică calculoasă (PNCC), în patogeneza căreia, de asemenea, are loc activarea proceselor de oxidare celulară cu formarea de radicali liberi [13-16]. Un șir de autori au demonstrat și faptul că imunosupresia statutului imun are un rol important în patogenia PNCC și că imunosupresia este implicată în cronicizarea procesului [1,2,8,13-16] și recidivarea urolitiazii.

Litiaza renală, în special cea complicată, contribuie la dezvoltarea sindromului inflamator general care afectează funcționarea sistemului imun nespecific, umoral și celular. Aceste modificări sunt asociate cu majorarea concentrației substanțelor biologice active proinflamatorii, care afectează funcționarea diferitor organe și sisteme, iar la nivel local contribuie la dezvoltarea și progresia procesului fibrotic în parenchimul renal și sistemul calice-bazinet, afectând proprietățile antilitogene ale urinei. Modificările stresului oxidativ și dereglările în funcționarea sistemului antioxidant reprezintă unul dintre mecanismele efectorii în realizarea acțiunii patologice a procesului inflamator.

Infecția tractului urinar, inclusiv pielonefrita acută sau acutizările severe ale pielonefritei cronice secundare, este una dintre complicațiile urolitiazii care frecvent solicită rezolvare chirurgicală. Metodele urologice implementate variază în funcție de gravitatea procesului infecțios și includ un număr de metode miniinvasive (ex. nefrostomie), endoscopice (ex. stendare) și deschise (ex. deschidere și drenarea abcesului renal). Prezența infecției renale active, de asemenea, contribuie indiscutabil la recidivarea litiazii urinare.

Urolitiază se poate complica cu toate formele patogenetice ale insuficienței renale acute: prerenală, renală și postrenală. Clasic, insuficiența renală acută la pacienții cu litiază urinară se dezvoltă în urma unui bloc infrarenal, care previne fluxul urinar normal și conduce la creșterea presiunii în căile urinare până la oprirea filtrației glomerulare. Forma prerenală a insuficienței renale acute este descrisă în urma descreșterii bruște a perfuziei renale secundar scăderii tensiunii arteriale ca o complicație a șocului septic în cadrul

sepsisului urologic. De asemenea, focarele purulente sau necrotice intrarenale pot precipita apariția insuficienței renale acute. Suplimentar, nu se exclude suprapunerea diferitor mecanisme patogene ale insuficienței renale acute la un pacient, ceea ce complică atât interpretarea diagnostică a cazului individual, cât și evident îngreunează selectarea planului optim de management.

Complicațiile infecțioase, inflamatorii și insuficiența renală acută în caz de tratament inefficient contribuie la dezvoltarea fibrozei și sclerozei renale cu reducerea progresivă a funcției renale până la instalarea insuficienței renale cronice terminale, care solicită substituție cronică artificială a funcției renale. Transplantul renal la astfel de pacienți este complicat din cauza modificărilor semnificative în sistemul renourinar și, în consecință, este o opțiune rară.

Urolitiaza reprezintă o patologie cronică cu potențial înalt de recidivare și de dezvoltare a complicațiilor acute și cronice, frecvent invalidizante și uneori letale. Procesul de optimizare a managementului multimodal al urolitiazii complicate presupune nu numai prevenirea apariției unor astfel de complicații, dar și tratamentul condițiilor patologice deja instalate.

Capitolul 1

VIZIUNI MODERNE DE ETIOLOGIE, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT PATOGENETIC AL LITIAZEI RENALE (REVISTA LITERATURII)

Litiază renală este una dintre 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 de ani) [2,9,14,15,23].

Pe parcursul ultimelor decenii pe întreg globul pământesc se înregistrează o creștere progresivă a incidenței urolitiazei [14,44,57,122,149,154,159]. 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 cu caracter recidivant [78].

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

Litiază reduce durata medie a vieții, fenomen ce se determină la 5-20% din totalul de bolnavi, iar în 50-67% din 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 [2,13-15,54,154], 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. Este necesar de a consemna faptul că această nivelare nu semnifică o scădere a incidenței urolitiazii la bărbați, ci din contră – 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 din ponderea înaltă a celor metabolice [2,13-15].

În țările economic dezvoltate (Germania, SUA ș.a.) incidența urolitiazii este în creștere anuală cu 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, 89, 91]. 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 patologia 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].

Litiază renală deține locul trei în structura cauzelor de deces al pacienților cu maladii urologice [2,14]. Se estimează că 28,4% dintre nefrectomiile sunt determinate 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].

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 urolitiază este o maladie polietologică, 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 – causală 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-mediul ambiant [91]. 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.

Factorii mediului ambiant includ: compoziția chimică a soluției, 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 gastrointestinal, imobilizarea de lungă durată în tratamentul fracturilor, hiperfuncția glandelor paratiroidice și predispoziția genetică [2].

În etiologia urolitiazii 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, intoxicația bacteriană în cazul infecțiilor urinare și generale, precum și modificarea de ordin genetic a structurilor tubulare ale nefronului [2].

Se admite cum că unii dintre acești factori sunt persistenți, iar alții pot deveni un impuls pentru litogeneza, 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 autoexpulzează 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 nefrolitiazii 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 nosologică aparte – nefrolitiaza coraliformă (NC) [2,13-15,142].

Cercetările științifice au demonstrat legătura dintre litoge-

neză, sex și vârsta bolnavului. LR se întâlnește mai des la persoanele cu vârsta cuprinsă între 25-50 de 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 [173], 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 acestea 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 dizabilități 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 [2,139,173]; 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].

762556

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 necesită a fi luat în calcul [48].

Din totalul factorilor etiologici ai LR o importanță majoră au, desigur, factorii genetici, care pot deveni cauza membranopatiilor tubulare ereditare poligenice, enzimopatiilor congenitale și dobândite, tubulopatiilor și nefropatiilor metabolice, precum și a unor forme poligenetice 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 sistemii 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 principala 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 plurietiologic. 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), osteopoiatina (McK 166490), nefrocalcina) [2].

Un rol important în litogeneză îi revine pielonefritei cronice calculoase. Adesea cauza esențială a urolitiazii „aseptice” este un proces inflamator-infecțios ascuns [5,11,14,17,18,155]. Un factor etiopatogenic comun al pielonefritei și urolitiazii pot fi tubulopatiile congenitale sau cele dobândite [40,41,91]. Pielonefrita este o cauză etiologică majoră în recurența litiazii [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 colectori 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.

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 piatra dentară și dintr-un șir de țesuturi moi. Formațiunile din apatită ale calculilor renali și cele din cultura NB au o structură foarte asemănătoare. 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 funcție 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 colector și zonei papilelor renale.

Ipoteza implicării NB în formarea calculilor renali este confirmată și prin observările 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 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 conduce 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 antimetaboliți, 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, trimetoprim, 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 epiteliului tubular, biomineralizării și, posibil, a obstrucției tubulare și a infecției cronice, care în final conduc la dereglarea regenerării tisulare și la litogeneza. A fost stabilit faptul că unele tulpini de NB prezintă citotoxicitate *in vitro* pentru celulele mamiferelor, pătrunzând în interior prin endocitoză [2].

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].

Teorii vizând litogeneza, patogenia și dereglările metabolice în litiaza renală

În ultimii 150 de ani au fost formulate mai multe teorii ale litogenezei și toate până în ziua de astăzi au argumente „pro” și „contra” [28,40,41,44,87].

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

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

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

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

Teoria protein-ionică (Единый Ю.Г. и соавт., 1989) susține că 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”, principale sunt considerate trei (Pak C.Y.C., 1978; Goldwasser B et al., 1986) [2,133,134,157].

Teoria saturației și cristalizării [teoria nucleației și supra-saturației] 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, 133,134,157].

Teoria inhibitorie explică formarea calculilor prin dereglarea proprietăților inhibitorii cu dereglarea echilibrului din-

tre inhibitorii și catalizatorii cristalizării substanțelor litogene [2,133,134,157].

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 [77-79]. În soluția suprasaturată se urmărește sedimentarea substanțelor saline sub formă de cristale, ce poate servi ulterior la formarea microliților, iar ulterior, pe fundalul sedimentării a noi cristale, se formează calculii renali. Însă urina devine suprasaturată și pe fundalul modificării regimului alimentar sau condițiilor climaterice, dar formarea calculilor nu are loc. Prezența doar a suprasaturației urinei nu este suficientă pentru litogeneză [2,133,134,167].

O anumită atribuție la urolitiază 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 metabolismului acidului oxalic. Este cunoscut faptul că, în cadrul tratării hiperoxalemiei cu piridoxină, nivelul acestui acid în sânge și în urină scade [2,179,167]. 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 urolitiazii nu este prea mare. Însă, a fost demonstrat, că supradozarea acidului ascorbic (mai mult de 1-3 g în 24 de ore) conduce la oxalaturie pe fundalul biosintezei endogene: transformarea acidului ascorbic în oxalic. Drept urmare, hipervitaminaza C indusă medi-

camentos este, într-o anumită măsură, un factor de risc pentru litogeneză pe bază de oxalat, astfel terapia cu vitamina C trebuie bine monitorizată [2,133,134,157].

Vitamina D și în special metaboliții săi – vitamina D₂ (ergocalciferol) și D₃ (colecalfiferol) – 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 suprasolicității 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 [2,133,134,157].

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 circa 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 urină 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, conduce la formarea de calculi renali [2,48].

Litogeneza implică 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 rezultatul acțiunii tuturor factorilor enumerați mai sus, dar calculii se formează doar în urina supra-saturată, iar acest proces depinde de pH-ul urinar, puterea ionică, concentrația ionilor și prezența inhibitorilor cristalizării [2,48,87].

Urina umană este un mediu biologic activ, compus din proteine, fermenți, hormoni, săruri ale diversilor acizi ș.a. Acest sistem este în stare de sol, care este întreținut de fermenții proteolitici, iar cristalizarea fermenților este încetinită de inhibitori. La preschim-barea 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 conduce 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 conținuți în ea. Starea lor în soluție este determinată de activitatea, care la rândul-i 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 anumite activități ionice, soluția devine saturată. În absența fazei solide, concentrația ionilor poate crește și se instalează starea numită suprasaturație metas-

tabilă. 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 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 masa 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 sodiu 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 au anionii cu sarcină mare [2,48].

Activatorii ai 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 funcție 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. Așanumitele „pietre matriceale” se formează după operații pe rinichi și pe fundalul 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 calitatea 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 ca 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% dintre bolnavii cu această maladie [2,122].

În opinia multor autori, printre cauzele ce provoacă dereglările funcțiilor renale, un rol important au enzimopatiile congenitale și dobândite, în cadrul cărora are loc afectarea tubilor distali și proximali (tubulopatii), și malformațiile congenitale ale căilor urinare, ceea ce conduce la formarea și eliminarea urinei „incomplete” și joacă un rol major în litogeneză. Tubulopatiile implică tulburări dismetabolice 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]. Este necesar de a consemna 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% dintre bolnavii cu LR, frecvent și la rudele acestora, cu precădere la bărbați. Este caracteristică eli-

minarea cu urina a aminoacizilor (2,5-5,7g/24 h). 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 [87]. Autorul a presupus, că sub influența factorilor nocivi, îndeosebi 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, conform opiniei 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 avea loc 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 2-3 mm 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 fundalul de nefrocalcinoză are loc sedimentarea sărurilor de calciu în celulele endoteliale ale tubilor neafecțați, 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 fundalul 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, hipocitraturiei accentuate, rinichiului polichistic, nefrocalcinozei și al unui 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 conduce 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, hipercalciuria, hiperfosfaturia și modificările acidității urinare.

Dintre substanțele conținute în urină și care au un rol important în litogeneză fac parte:

Calciul – intră în componența majorității calculilor renali. Din toată cantitatea de calciu conținută în plasma sangvină, aproximativ 60% este supusă ultrafiltrației, iar 40%, în special proteinații și compușii 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 în 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 lor 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: hipercalciurie, hiperuricozurie, oxalurie, hipocitraturie. Hipercalciuria, ca unica modificare în cazul cercetărilor biochimice ale urinei, se atestă la 12% dintre 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 dintre bolnavi examinările biochimice ale urinei nu determină modificări [137,87].

La dezvoltarea hipercalcemiei și hiperfosfatemiei, hipercalciuriei 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 resorbtiv);
- 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 (formă ce nu se supune dializei). O mică parte este legată de acizii slabi (citric, carbonic, fosforic). Aceste săruri, deși 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, al 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 are nivelul calcemiei. În caz de funcție normală a rinichilor, hipercalcemia este asociată cu hipercalciuria. Scăderea nivelului de calciu în sânge mai jos de 7 mg% conduce la dispariția sărurilor de calciu din urină. Hipercalciuria, 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 excretoarei renale [148,162].

Solubilitatea calciului în urină, deci și eliminarea acestuia, depinde de anumiți factori, dar în primul rând de nivelul pH-ului urinar și de prezența aici a citraților [166]. La scăderea pH-ului urinar și creșterea nivelului de sare al 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 [87]. 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 [33,87].

Resorbția 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 [33,140,87].

Diferite etape ale metabolismului calcic sunt interdependente, astfel că resorbția majorată a sărurilor de calciu în tractul gastrointestinal, în caz de echilibru calcic normal, sporește excreția renală a calciului, dar și o excreție exagerată de calciu cu urina sporește resorbția acestuia în intestin. Modificările în verigile finale ale lanțului metabolismului calcic se reflectă asupra vitezei de depozitare și mobilizare a calciului în țesutul osos [33,140,87].

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% dintre 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 a nervilor periferici. Conținutul total de fosfor, în cazul greutatei corporale de 70 kg, este de 19,000 mmol, sau de aproximativ 600 g ori 270 mmol/kg (8,5 g/kg). Restul de 15% intră în componența celulelor 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 transportoare și de stocare a energiei, cum ar fi ATP-ul și creatinfosfatul sub formă de fosfat anorganic. Concentrația fosfatului seric sau plasmatic este în medie 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 tuburilor renale proximale. 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 îngerează cu alimentele de la 20 până la 80 mmol fosfați, 70% din cantitatea dată este în final absorbită. Folosirea adaosurilor alimentare cu calciu ($\text{Ca}(\text{OH})_2$, lactatul de calciu, gluconatul de calciu, citratul de calciu) favorizează sedimentarea fosforului în compuși complecși și reduce absorbția acestuia;

- hipertireoza;
- hiperhidratarea organismului;
- hipercalcemia;
- tulburări ale 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 hidroxapatitei, calciului fosfat amorf și carbonoapatitei, 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. Fosfaturiiile 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* [33,95,137,170].

Acidul uric – un metabolit al bazelor purinice. Acesta este un compus 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 formă 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 patogeneza urolitiazei, 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 este prezent 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 reformarea calculilor urinari [33,50,148,167].

Citratul – 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 [Citrate³⁻]. Concentrația extracelulară (plasmatică) a citratului este foarte mică, fiind 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 formare 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 CO₂ și H₂O, 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 [33,63,95,167].

Hipocitraturia, ca un posibil factor cauzal al nefrolitiazii, este prezentă în 19-63% din cazurile de LR. La acești pacienți eliminarea nictemerală a citratului prin urină constituie 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 fiind 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 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 [33,170]. Citratul se leagă de calciu, reduce concentrația ionilor 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 diarei cronice și foarte rar – în absența unei patologii. Ingerarea limonadei crește excreția de citrat cu aproximativ 150 mg/zi, fapt care permite sistarea administrării citratului de potasiu sau micșorarea dozei [33,95,169].

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 urmărește 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 [148,166].

Sulfatii anorganici din plasmă provin în principal din scinda-

rea endogenă și din aminoacizii parveniți alimentar: cistină, cisteină, metionină etc. În cazul unei concentrații plasmatic normale și a unor rinichi sănătoși, aproape toată cantitatea de sulfați filtrați este reabsorbită. Sulfații previn formarea de calculi urinari prin legarea calciului. Sulfații din compuși, în general, sunt incluși în asemenea substanțe urinare, cum ar fi condroitinsulfatul și heparansulfatul [33,95,166].

Pe lângă inhibitorii cristalizării enumerați mai sus, 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 [166].

Un rol destul de important în formarea calculilor ca punct etiopatogenetic are pielonefrita cronică [76,80,87]. În prezența calculilor renali, 92% din cazuri decurg cu atacuri permanente de pielonefrită, iar în litiaza coraliformă – 100% din cazuri [101,129,151].

Studiile de specialitate demonstrează că și în așa-zisa litiază aseptică sunt prezente în permanență procesele inflamatorii [88, 92]. Un rol deosebit de important în etiopatogenia calculilor renali recidivanți îi revine pielonefritei cronice, fiind demonstrat faptul că de evoluarea procesului inflamator depinde accelerarea secreției substanțelor litogene [33].

Pielonefrita este o inflamație a țesutului renal și a epiteliului sistemului calice–bazineț, de etiologie infecțioasă, însoțită de afectare tubulară și dereglări în patul vascular renal [99, 149]. Patologia este, de regulă, de etiologie bacteriană, dar poate fi declanșată și de alte microorganisme. Un rol important și declanșator, din punct de vedere etiologic, îl au microorganismele: bacteriile, micoplasma, virusurile, funghi. După cum am scris deja, în cele mai multe cazuri sunt implicate *Enterobacter ag.*, *Proteus m.*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus* [49,82,87,92,99].

Datele recente ale literaturii occidentale de specialitate demonstrează și identifică activitatea nefropatogenă a microorganismelor

– tropismul asupra parenchimului renal, fenomenul de interacțiune cu adeziune sau tropism al bacteriilor gram-negative față de epitelul urogenital, aceasta din urmă fiind realizată de interacțiunea antigenului microbial și celui uman [80].

Mai multe studii de specialitate au demonstrat căile de pătrundere a microorganismelor în rinichi: hematogenă, urinogenă și limfogenă [99,49,82]. Schimbările locale, determinate de prezența agentului microbial și de unele circumstanțe (flebita, limfostaza), urmate de edemul interstițial, facilitează fixarea microorganismelor, apoi hipoxia țesutului renal, măbind durata vieții agentului patogen în parenchimul renal [122]. Este important de a sublinia că studiile recente au demonstrat faptul că în zonele cu parenchim renal intact flora bacteriană nu determină manifestări inflamatorii, deoarece ea are efecte bactericide [87,88].

Cercetările de ultimă oră demonstrează că mecanismele imunologice sunt factori importanți în patogenia pielonefritei cronice calculoase [40,179], însă ele nu au reușit să demonstreze în totalitate verigile patogenetice ale sistemului imunitar în patogenia diferitor etape de decurgere a urolitiazii și pielonefritei cronice. O atenție deosebită se acordă studiilor asupra reacțiilor imunopatologice și corectării acestora [40,108]. Alți factori patogenetici în declanșarea pielonefritei cronice sunt dereglările de imunitate, mai ales cele cu manifestări subclinice sau șterse [8]. După cum afirmă mai mulți autori, dereglările statutului imunitar sunt urmate de scăderea concentrației limfocitelor T, apoi de scăderea activității funcționale și de o disproporție semnificativă în subpopulația reglatoare de limfocite [81]. Aceste cercetări demonstrează că discordanța imunoreglatoare cu scăderea T-helperilor/T-supresorilor la pacienții cu pielonefrite cronice este cauzată de creșterea semnificativă a subpopulației de T-supresori [65]. În legătură cu aceste schimbări, datele despre dezechilibrele valorilor imunității umorale sunt destul de controversate. Academicianul H. Лопаткин [83,84] consideră că în pielonefrita cronică are loc o creștere semnificativă a concentrației IgG și IgM în plasmă, cu o scădere a concentrației

ei IgA. Autorul subliniază faptul că secreția nictemerală de IgA cu urina crește de trei ori (în comparație cu valorile normale), care, de obicei, corelează cu severitatea și durata bolii [8, 78]. În același context, s-a demonstrat că în pielonefrita acută un rol semnificativ îl joacă creșterea valorilor concentrației de IgA și IgG, cu scăderea concentrației de IgM. Actualmente, majoritatea autorilor subliniază necesitatea cercetării rolului citokinelor în reglarea sistemului imunitar la pacienții cu pielonefrită cronică, inclusiv cu cea calculoasă [122,149].

Este important de a menționa faptul că lucrările actuale orientate spre studierea schimbărilor valorilor interleukinei în pielonefrita cronică, faza de acutizare sau de remisiune pe fundal de nefrolitiază, nu sunt desăvârșite. Se constată că studierea valorilor IL, mai ales IL-1 β și IL-2, cu schimbările indicilor statutului imunitar pe un fundal de fază activă de pielonefrită cronică și în faza de remisiune, este destul de actuală, cu perspective de schimbare a cercetărilor în direcția tacticii de tratament [35]. Din aceste considerente, ne-am propus să evaluăm acești indici și să studiem mai amănunțit problema pielonefritelor cronice calculoase și factorii imunitari, pentru a alege tactica de tratament în nefrolitiază complicată.

La pacienții cu PC pe fundal de urolitiază este important de a cerceta și indicii schimbărilor homeostaziei generale. Afectarea microcirculației renale în pielonefrita cronică menține infecția, dar și intoxicația organismului, dezvoltarea șocului bacteriotoxic și dereglările hidroelectrolitice. Este demonstrat și rolul dereglărilor de pasaj urinar, al schimbărilor de structură în arterele renale și al infarctelor în parenchimul renal. Dereglările microcirculatorii provoacă schimbări în indicii de coagulare a sângelui și în agregarea eritrocitară [61,247]. După cum am menționat mai sus, pielonefrita cronică este una dintre cele mai frecvente patologii urologice cu impact negativ asupra proprietăților reologice sangvine [287].

Cercetările actuale demonstrează clar că în faza activă a pielonefritei acute în 54,1% din cazuri se depistează schimbări patologice în hemostază, specifice pentru sindromul de coagulare intravasculară diseminată, manifestat prin creșterea duratei de coagulare,

a timpului trombinei și protrombinei, a valorilor fibrinogenului și a produselor de degradare a acestuia. Creșterea valorilor citokinelor în serul sangvin are loc numai în procesele patologice [5, 15].

În ultimii ani, studiile demonstrează o legătură strânsă între sistemul imunitar, homeostazia generală și rezistența nespecifică a organismului, cea din urmă fiind realizată de macrofage, leucocite, trombocite, peretele vascular, complement, prostaglandine, leucotriene și fibronectine. Toate celulele capabile de a produce factori de procoagulare, anticoagulare, agenți fibrinolitici și de coagulare au la suprafață receptori pentru citokine [53,272].

S-a demonstrat faptul că dereglările de imunogenează interferează direct cu schimbările din hemostazie. În ultimii ani s-a stabilit: creșterea valorilor IL-2 și IL-1 β la pacienții cu patologii inflamatorii conduce la hipercoagulare, urmată de scăderea timpului de coagulare, recalcifierea plasmei, INR, timpul protrombinei și scăderea fibrinolizei [122,157,160].

Un rol deosebit de important în patogenia PNC are declanșarea proceselor de activare a oxidării celulare cu formarea radicalilor liberi. Creșterea hipoxiei celulare în parenchimul renal în procesele inflamatorii conduce la acumularea radicalilor liberi, urmată de oxidarea proteinelor, lipidelor și acidului ascorbic [10]. Acțiunea distrugătoare a acestor radicali liberi se manifestă prin declanșarea reacțiilor de peroxidare lipidică și proteică în membrana celulară și în organitele celulare, cu schimbări de structură în acizii nucleici ADN și ARN și cu ruperea legăturilor sulfhidrilice tip tiolic [10,91,130].

Mai mulți autori au demonstrat că imunosupresia statutului imunitar are un rol important în patogenia PNC și că ea este implicată în cronicizarea procesului [80,87]. Corectarea manifestărilor imunopatologice la pacienții cu urolitiază complicată cu pielonefrită cronică secundară reprezintă una dintre perspectivele de tratament în uronefrologie. Este cunoscut faptul că procesul microbial infecțios îndelungat provoacă dereglări impunătoare în statutul imunitar, care pot conduce, ulterior, la dezvoltarea imunodeficitului local sau a sensibilizării organismului cu toxine

inflamatorii, cu declanșarea reacțiilor inflamatorii generalizate [116,144,155,162]. În terapia cu preparate imunomodulatoare trebuie să se țină cont de faptul că aceste preparate interacționează la diferite verigi patogenetice ale imunității și că unele dintre ele folosite haotic, fără indicații exacte, pot avea un efect imunosupresiv [155,147].

Dereglările semnificative ce au loc în parenchimul renal în procesele inflamatorii argumentează cercetările și corectarea statutului imunitar la pacienții cu urolitiază și pielonefrită secundară, totodată, necesită un studiu mai amplu.

Capitolul 2

MODIFICĂRILE IMUNOLOGICE LA PACIENȚII CU LITIAZĂ RENALĂ

Infecția, dieta și condițiile mediului ambiant se numără printre factorii exogeni cei mai importanți implicați în lanțul patogenetic al dezvoltării litiazei renale. În același timp, predispoziția genetică și starea sistemului imun au, probabil, cel mai important rol, în majorarea sau micșorarea riscului dezvoltării și progresiei nefrolitiazii printre factorii endogeni. În realizarea reacției imune la germenii infecțioși un rol important are imunitatea specifică (celulară și umorală) și nespecifică. Măsurarea concentrației substanțelor biologic active permite o evaluare mai precisă a intensității și caracterului răspunsului imun la un stimulator extern. În cadrul lucrării științifice actuale s-au evaluat toate componentele susmenționate ale răspunsului imun. Dezechilibrul imun la pacienții cu litiază renală reprezintă o țintă de tratament puțin studiată, iar corecția acestui dezechilibru este potențial capabilă să încetineze progresia bolii primare și să prevină dezvoltarea recidivelor după soluționarea litiazei renale primare.

Studiul imunității celulare și umorale s-a efectuat pe un lot din 36 de pacienți cu litiază renală complicată. În lotul de control au fost utilizate normele laboratorului imunologic al IMSP Spitalul Clinic Republican.

Metodele de laborator speciale au fost utilizate pentru examinarea imunității celulare și umorale, gravității procesului inflamator, stresului oxidativ și modificărilor în sistemul antioxidant.

Evaluarea imunității la bolnavii cu pielonefrită cronică calculoasă s-a efectuat la internare și repetat, peste 10 zile și peste o

lună. 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-helper (Th), T-supresor (Ts), indicele Th/Ts, limfocitele B. Imunitatea umorală a fost evaluată prin determinarea cantitativă a IgG, IgA și IgM prin metoda de imunodifuzie în gel (Mancini). Suplimentar, spectrofotometric, a fost 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 citokinelor și substanțelor biologic active proinflamatorii: interleukinei-1 β (IL-1 β), interleukinei-2 (IL-2), interleukinei-6 (IL-6), interleukinei-10 (IL-10), factorului necrozei tumorale- α (TNF- α) și izoprostanului. Aceste substanțe au fost evaluate în serul sangvin prin metoda imunoenzimatică ELISA. Pentru testare au fost utilizați reagenții Companiei „Бектор Бест” (Federația Rusă) și kit-urile DIA Source ImmunoAssays (Belgia). Studiul s-a desfășurat în cadrul Laboratorului imunologic al USMF „Nicolae Testemițanu”. Rezultatele evaluării imunității celulare sunt prezentate în *Tabelul 2.1*.

La 24 (66,7%) de bolnavi se determină scăderea semnificativă a valorilor procentuale și absolute ale populațiilor de limfocite T, comparativ cu valorile normale ($p < 0,001$), iar la 23 (63,9%) de bolnavi scăderea valorii procentuale a limfocitelor B. La 2 (5,6%) bolnavi se determină creșterea valorilor absolute ale limfocitelor B și T, din contul procesului inflamator acut. Analizarea stării imunității celulare indică scăderea numărului absolut de limfocite T (T total), comparativ cu valorile normale cu 37,3% ($p < 0,001$). De asemenea, s-a observat scăderea fermă a cantității absolute de limfocite T: T-helperii și T-supresorii ce constituiau, respectiv, $22,78 \pm 2,2\%$ și $23,47 \pm 1,2\%$.

S-a determinat schimbarea indicelui imunoregulator la 28 (77,8%) de bolnavi, modificare caracteristică imunodeprimării (*Tabelul 2.1*).

Tabelul 2.1. Parametrii imunității celulare la bolnavii cu litiază renală complicată

Indici	Norma	Lotul de studiu n=36	p
T total, %	64 ± 1,5	46,61±1,6	<0,001
T total, abs.	1402,1 ± 59,1	947,25±54,9	<0,001
T active, %	27,6 ± 0,5	19,58±1,5	<0,001
T active, abs.	478 ± 11,9	380,97±26,3	<0,01
T morule, %	27 ± 3	15,36±0,9	<0,001
T morule, abs.	378,6 ± 42	312,44±22,3	>0,05
T-supresor, %	14,5 ± 1,7	23,47±1,2	<0,001
T-supresor, abs.	280 ± 36	504,03±46,4	<0,001
T-helper, %	45 ± 3	22,78±2,2	<0,001
T-helper, abs.	500,9 ± 94,5	441,25±34,7	>0,05
limfocite B, %	22,5 ± 2,5	20,81±1,6	>0,05
limfocite B, abs.	390 ± 85	432,36±44,3	>0,05

Modificările unor parametri ai imunității umorale la pacienții cu litiază renală complicată sunt prezentate în *Tabelul 2.2*. Datele prezentate relevă că pentru pacienții cu această condiție patologică este caracteristică majorarea nivelului de imunoglobuline clasa G până la valorile medii egale cu 18,28±1,4 g/l, ceea ce este superior valorilor de referință. În același timp, concentrația IgA (2,95±0,3 g/l) și IgM (1,84±0,2 g/l), ca și indicele imunoreglator (1,27±0,2), au rămas în limitele normei.

În acest context este important de a menționa că analiza cazurilor individuale atestă modificările bidirecționale ale imunității umorale la pacienții cu litiază renală. Indicele imunoreglator mărit a fost determinat la 6 (16,7%) pacienți, redus – la 22 (61,1%) de

Tabelul 2.2. Parametrii imunității umorale la bolnavii cu litiază renală complicată

Indici	Norma	Lot studiat (M±m)	Valori crescute		Valori reduse		Valori normale	
			n	%	n	%	n	%
IgG	5,65 - 17,65	18,28±1,4	18	50	1	2,8	17	47,2
IgA	0,9 - 4,5	2,95±0,3	14	38,9	9	25	13	36,1
IgM	0,6 - 2,5	1,84±0,2	10	27,8	4	11,1	22	61,1
IIR	1,0 - 2,0	1,27±0,2	6	16,7	22	61,1	8	22,2

Notă: IIR – index imunoreglator.

bolnavi și normal – în 8 (22,2%) cazuri. Valorile normale au fost înregistrate numai la 36,1% din cazurile de măsurare a IgA, iar cele sporite au fost constatate la 14 (38,9%) pacienți, pe când cele reduse – la 9 (25%) pacienți. Valorile sporite ale IgG au fost înregistrate la 18 (50%) pacienți, iar cele reduse – numai la 1 (2,8%) bolnav. Valorile normale ale IgG au fost constatate la 17 (47,2%) pacienți. Valorile sporite ale IgM au fost determinate la 10 (27,8%) pacienți, cele reduse – la 4 (11,1%) pacienți, iar cele normale – la 22 (61,1%) de bolnavi.

Imunitatea nespecifică, precum și potențialul proinflamator al litiazei renale au fost studiate prin evaluarea nivelului de proteină C-reactivă, globuline α_1 , α_2 și β în diferite subgrupe de pacienți: cu litiază renală coraliformă și non-coraliformă, cu remisiune și acutizare a pielonefritei cronice secundare calculoase, în condiții postoperatorii (post-ESWL, postpielolitotomie), precum și în caz de complicații purulente/distructive sau funcționale (IRA).

Datele acumulate în cadrul studiului confirmă opinia despre litiaza renală ca o stare inflamatorie cronică (Tabelul 2.3). Valorile

sporite ale proteinei C reactive au fost înregistrate în litiaza coraliiformă, acutizarea pielonefritei calculoase, dar concentrația ei a devenit în special crescută în caz de dezvoltare a complicațiilor infecțioase purulent-distructive și la pacienții cu IRA obstructivă. De asemenea, am înregistrat diferență statistică între valorile PCR la pacienții post-ESWL și după operații deschise – fapt care confirmă potențialul traumatic al tehnicilor chirurgicale deschise. Valorile globulinelor α_1 și α_2 în general au corelat direct cu valorile proteinei C-reactive, iar concentrația globulinei β a demonstrat o corelație negativă cu acest parametru de laborator al inflamației nespecifice. Aceste date permit utilizarea indicelui unic de inflamație generalizată, anume al proteinei C-reactive, în evaluarea pacienților cu LR.

Tabelul 2.3. Unii parametri ai imunității nespecifice la bolnavii cu litiază renală complicată

Indice Stare patologică	Proteina C-reactivă, mg/l	globuline α_1, %	globuline α_2, %	globuline β, %
Litiaza renală non-coraliformă	5,6±1,2	3,8±1,4	9,9±2,3	12,1±2,4
Litiaza renală coraliformă	10,8±3,7	4,9±2,0	13,8±3,0	10,6±2,5
Pielonefrita cronică calculoasă, remisune	7,4±1,6	3,9±1,1	10,6±1,5	12,0±1,2
Pielonefrita cronică calculoasă, acutizare	22,6±5,9	6,5±1,9	14,4±3,5	8,2±1,6
Complicațiile distructive/ purulente	59,5±16,2	9,3±2,2	17,5±4,2	6,5±1,0
Litiaza renală post-ESWL	6,2±1,3	4,3±0,8	11,9±2,1	12,5±1,4
Litiaza renală post-pielolitotomie și nefrolitotomie	16,5±6,4	7,8±1,3	16,0±2,8	9,5±1,7
Litiaza renală complicată cu IRA	32,3±9,1	8,0±1,8	16,3±2,8	8,5±1,1

Blocul indicatorilor inflamației a inclus următorii parametri: IL-1 β (interleukina 1 β), TNF- α (factorul necrozei tumorale α), IL-6 (interleukina-6) și IL-10 (interleukina-10). Toți indicatorii au fost determinați la 33 de pacienți. Valorile inițiale ale interleukinei-1 β au fost $41,26 \pm 4,93$ pg/ml cu oscilații de la 8,76 pg/ml până la 122,92 pg/ml și percentile 5%-95% între 13,24 pg/ml și 106,76 pg/ml. Pentru factorul necrozei tumorale α am determinat valorile medii egale cu $14,40 \pm 2,88$ pg/ml cu variații de la 5,05 pg/ml până la 63,41 pg/ml și percentile 5%-95% între 5,36 pg/ml și 62,06 pg/ml. Modificările interleukinei-6 au fost mai semnificative: media $87,29 \pm 27,18$ pg/ml, variații de la 15,15 pg/ml până la 613,37 pg/ml și percentile 5%-95% între 15,68 pg/ml și 594,98 pg/ml. Pentru interleukina-10 au fost caracteristice variații minime, cu media egală cu $19,67 \pm 0,88$ pg/ml, variații de la 15,19 pg/ml până la 41,68 pg/ml și percentile 5%-95% între 15,52 pg/ml și 27,66 pg/ml.

În perioada postoperatorie acești indicatori au fost apreciați la 29 de persoane. La sfârșitul perioadei de supraveghere am depistat modificarea tuturor parametrilor studiați: valorile medii ale interleukinei-1 β au crescut până la $48,56 \pm 7,19$ pg/ml, media factorului necrozei tumorale s-a ridicat până la $17,62 \pm 3,30$ pg/ml, concentrația interleukinei-6 s-a coborât până la $81,27 \pm 16,20$ pg/ml. Astfel, am înregistrat o creștere a nivelului interleukinei-1 β cu $10,26 \pm 9,87$ pg/ml, majorarea nivelului factorului necrozei tumorale α cu $2,52 \pm 2,87$ pg/ml și reducerea valorilor interleukinei-6 cu $8,50 \pm 29,33$. Valorile interleukinei-10 s-au modificat nesemnificativ, atingând limita de $20,00 \pm 0,62$ pg/ml. Analiza Wilcoxon și Sign-test au demonstrat rezultate similare în aprecierea modificărilor dinamice ale parametrilor studiați: $p \approx 1,00$ (Sign-test) / $p \approx 0,58$ (testul Wilcoxon) pentru schimbarea concentrației interleukinei-1 β , $p \approx 0,14$ / $p \approx 0,09$ – pentru modificările concentrației factorului necrozei tumorale α , $p \approx 0,01$ / $p \approx 0,02$ – pentru modificările nivelului seric al interleukinei-6, $p \approx 0,71$ / $p \approx 0,67$ – pentru schimbările dinamice ale concentrației interleukinei-10.

Astfel, numai interleukina-6 a demonstrat o reducere statistic

veridică a concentrației serice în perioada postoperatorie. Păstrarea nivelului sporit al interleukinei-1 β , interleukinei-10 și factorului necrozei tumorale în perioada precoce după intervenție chirurgicală este, probabil, legată cu intervalul de timp prea mic, trecut din momentul intervenției chirurgicale, și reflectă activizarea proceselor reparative în perioada postoperatorie.

În cadrul studiului efectuat a fost lansată ipoteza privind influența heterogenității interne a lotului de pacienți investigat în cadrul efectuării acestei lucrări științifice asupra concentrației substanțelor biologic active examinate. Testarea acestei ipoteze permite evidențierea factorilor principali, care ar putea influența nivelul seric al interleukinei-1 β , factorului necrozei tumorale α , interleukinei-6 și interleukinei-10.

Pentru determinarea factorilor, ce influențează nivelul substanțelor biologic active proinflamatorii, a fost selectat un set de variabile cuantificabile (vârsta, suprafața calculului) și non-cuantificabile (sexul, localizarea (renală/ ureterală), prezența calculului coraliform, prezența litiarei multiple, prezența pielonefritei cronice), în continuare prelucrate prin metoda Data mining / Classification / Regression Trees models.

Studiul factorilor cu eventuală influență asupra valorilor inițiale ale interleukinei-1 β a demonstrat rolul major al vârstei pacientului (importanța = 1,00), prezența pielonefritei cronice (importanța = 0,56), în special în acutizare, suprafața mai mare a calculului renal (importanța = 0,49) și prezența calculilor multipli (importanța = 0,40) (*Figura 2.1*). În schimb, în creșterea valorilor factorului necrozei tumorale un rol sporit au avut dimensiunile suprafeței calculului (importanța = 1,00), urmate de vârsta pacientului (importanța = 0,78) și prezența pielonefritei cronice (importanța = 0,32). Influența altor factori analizați a fost una minoră (*Figura 2.2*).

Nivelul interleukinei-6 a fost în special influențat de dimensiunile suprafeței calculului (importanța = 1,00) și vârsta pacientului (importanța = 0,80). De asemenea, este necesar de a menționa rolul calculilor coraliformi și / sau multipli (importanța \approx 0,30) (*Figura*

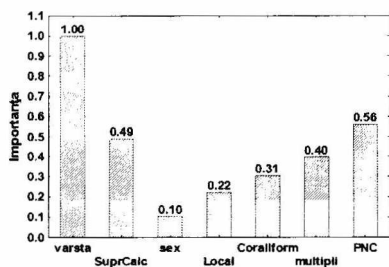


Figura 2.1. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației interleucinei 1 β la pacienții cu litiază renală

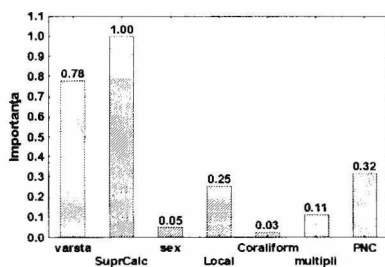


Figura 2.2. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației factorului necrozei tumorale α la pacienții cu litiază renală

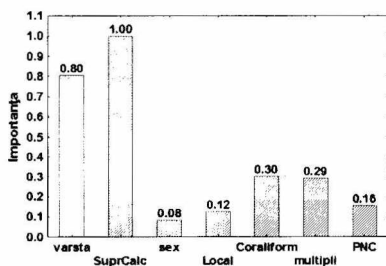


Figura 2.3. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației interleucinei 6 la pacienții cu litiază renală

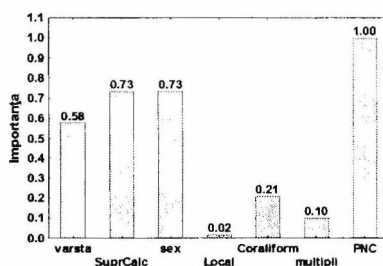


Figura 2.4. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației interleucinei 10 la pacienții cu litiază renală

2.3). Concentrația interleukinei-10 a fost în primul rând influențată de prezența pielonefritei cronice (importanța = 1,00), dimensiunile calculului, sexul (importanța = 0,73) și vârsta pacientului (importanța = 0,58) (Figura 2.4).

Modificările nivelului interleukinei-1 β au fost influențate de vârsta pacientului (importanța = 0,92) și caracterul intervenției chirurgicale întreprinse (importanța = 1,00) (Figura 2.5). Vârsta (importanța = 1,00) și dimensiunile calculului (importanța = 0,77) au fost pe prim-plan în influențarea asupra modificărilor valorilor TNF- α , fiind urmate de prezența PNC (importanța = 0,49) și caracterul operației (importanța = 0,52) (Figura 2.6).

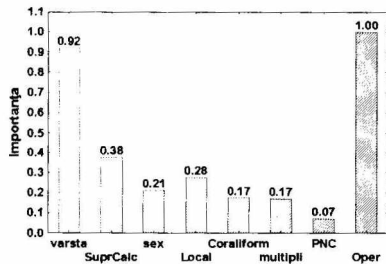


Figura 2.5. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației interleucinei 1 β la pacienții cu litiază renală

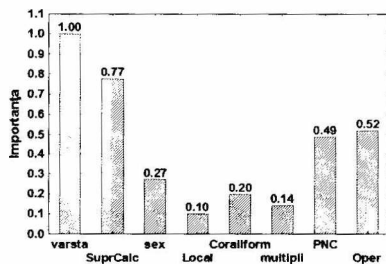


Figura 2.6. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației factorului necrozei tumorale α la pacienții cu litiază renală

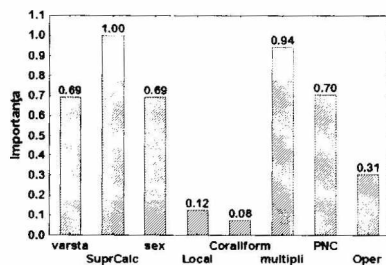


Figura 2.7. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației interleucinei 6 la pacienții cu litiază renală

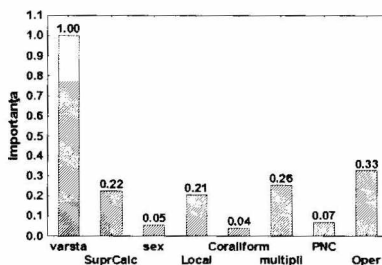


Figura 2.8. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației interleucinei 10 la pacienții cu litiază renală

Vârsta pacientului a fost factorul principal atât în modificarea nivelului interleucinei-6 cât și 10. În același timp, modificările nivelului interleucinei-6 au fost suplimentar influențate de dimensiunile calculului, sexul pacientului, prezența calculilor multipli și a pielonefritei cronice (figurile 2.7, 2.8).

Studiile efectuate au permis să se demonstreze faptul că litiaza renală decurge cu schimbări semnificative ale imunității celulare, umorale și nespecifice, iar majorarea quasiconstantă a concentrației substanțelor biologic active proinflamatorii în serul sanguin reflectă o stare de inflamație cronică. Aceste modificări au fost

mai exprimate la nivelul celular și umoral al imunității. Aprecierea statutului imun la această categorie de pacienți permite evaluarea tacticii medicamentoase de tratament în perioada pre- și postoperatorie. Dereglările statutului imun sunt urmate de reducerea semnificativă a imunității celulare cu scăderea nivelului de IgA și IgG și creșterea valorilor serice de IgM, interleukinelor-1 β și 2 care necesită suplimentar la terapia de bază cu antibiotice și o terapie imunomodulatoare eficace contemporană.

Litiază renală decurge cu schimbări semnificative din partea sistemului imun al organismului. Aceste modificări sunt mai exprimate la nivelul celular și umoral al imunității.

Aprecierea statutului imun la această categorie de pacienți permite aprecierea tacticii medicamentoase de tratament în perioada pre- și postoperatorie.

Capitolul 3

STRESUL OXIDATIV ȘI STAREA SISTEMULUI ANTIOXIDANT LA PACIENȚII CU LITIAZĂ RENALĂ COMPLICATĂ

Parametrii sistemului antioxidant și indicatorii stresului oxidativ au fost apreciați la 58 de pacienți cu diferite forme de urolitiază tratată chirurgical și la 30 de persoane din lotul martor. Ambele grupe au fost omogene după gender și vârstă. Persoanele din lotul martor au fost practic sănătoase. Organizarea unui astfel de studiu permite evidențierea modificărilor patologice specifice pentru urolitiază complicată, care solicită tratament chirurgical, în comparație cu persoanele sănătoase. În total au fost analizați 14 parametri bi-chimici, ceea ce a permis o caracterizare completă atât a stresului oxidativ, cât și a stării sistemului antioxidant.

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

Nivelul *dialdehidei malonice* (DAM) a fost determinat conform procedurii descris de Atasayar S. și coaut. [33]. Metoda se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic colorat format la interacțiunea DAM cu acidul tiobarbituric. Conținutul DAM ($\mu\text{mol/l}$) se calculează reieșind din coeficientul molar de absorbție $\Sigma = 1,56 \times 10^5 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Determinarea produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA) s-a efectuat în conformitate cu procedeul descris de Hong Yan Li et al. [34]. Metoda se bazează pe interacțiunea specifică a PPOA cu iodura de potasiu în mediu acid. Calculul se efectuează după curba de calibrare construită în baza diluțiilor succesive ale sol. 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. [35]. 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. [31]. Metoda se bazează pe reducerea nitraților în nitriți, ce interacționează 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 modificarea Gudumac V. și coaut. [30]. 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 mmol DTNB/min•l.

Dozarea activității *glutation-peroxidazei* (EC 1.11.1.9) în materialul biologic s-a efectuat conform procedurii descris de Wendel A. în modificarea Gudumac V. și coaut. [30]. 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 l 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 modificarea Gudumac V. și coaut. [30]. 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-glutationil-2,4-dinitroclorbenzolul) se determină la riderul spectrofotometric la 340 nm, iar activitatea enzimei se exprimă în nmol/s.l.

Activitatea superoxidismutazei (SOD) (EC 1.15.1.1) a fost estimată conform procedeelelor descrise de Дубинина Е. Е. și Матюшин Б. Н. în modificarea Gudumac V. și coaut. [30]. 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 procedeeului descris de Королюк М. А. și coaut. [32] în modificarea Gudumac V. și coaut. [30]. 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 mmol pe s la 1 l ser (mmol/s×l).

Evaluarea nivelului *ceruloplasminei (CP)* s-a efectuat după Колб В. și coaut. în modificarea Gudumac V. și coaut. [30]. Metoda se bazează pe proprietatea CP de a oxida diverși compuși, inclusiv p-feilendiamina. La oxidarea ei se formează produși de culoare albastru-violet, 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 procedeeului descris de Ellman G.L. și Hu M.L. în modificarea Gudumac V. și coaut. [30]. Principiul metodei se bazează pe interacțiunea dintre reactivul Ellman (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) și grupele tiolice ale proteinelor cu formarea unui compus colorat, iar citirea rezultatelor se efectuează la riderul spectrofotometric la 412 nm.

Determinarea *proteinelor totale* (dupa Lowry) are loc conform procedurii descris de Gudumac V. și coaut. [30]. 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.

Examinările efectuate la pacienții, care suferă de litiază renală, au oferit informație importantă în privința modificărilor patologice în sistemul antioxidant. Nivelul dialdehidei malonice la persoanele sănătoase a fost în medie egal cu $20,57 \pm 1,67 \mu\text{mol/l}$ cu variații de la $12,32 \mu\text{mol/l}$ până la $59,41 \mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între $12,92 \mu\text{mol/l}$ și $50,11 \mu\text{mol/l}$. Activitatea superoxid-dismutazei a fost în medie egală cu $809,74 \pm 42,22 \mu\text{mol/l}$ cu variații de la $412,08 \text{ u/c}$ până la $1157,50 \text{ u/c}$ și percentile 5%-95% între $433,40 \text{ u/c}$ și $1119,55 \text{ u/c}$. Nivelul mediu al oxidului nitric a fost egal cu $81,42 \pm 2,09 \mu\text{mol/l}$ cu variații de la $58,13 \mu\text{mol/l}$ până la $118,58 \mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între $67,42 \mu\text{mol/l}$ și $113,93 \mu\text{mol/l}$. Concentrația fructozaminei în ser a fost egală cu $213,92 \pm 9,81 \mu\text{mol/l}$ cu variații de la $125,12 \mu\text{mol/l}$ până la $414,52 \mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între $129,16 \mu\text{mol/l}$ și $316,31 \mu\text{mol/l}$. Nivelul mediu al catalazei a fost înregistrat la plafonul $10,77 \pm 1,31 \mu\text{mol/l}$, cu oscilații de la $4,50 \mu\text{mol/l}$ până la $48,65 \mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între $5,11 \mu\text{mol/l}$ și $25,83 \mu\text{mol/l}$.

Nivelul mediu al ceruloplasminei a fost $408,27 \pm 14,19 \mu\text{mol/l}$, cu variabilitate de la $225,75 \mu\text{mol/l}$ până la $699,83 \mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între $272,40 \mu\text{mol/l}$ și $520,73 \mu\text{mol/l}$. Pentru persoanele cu litiază renală complicată a fost caracteristic nivelul PPOA în medie egal cu $103,39 \pm 4,2 \mu\text{mol/l}$, variații de la $56,61 \mu\text{mol/l}$ până la $145,24 \mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între $66,37 \mu\text{mol/l}$ și $144,89 \mu\text{mol/l}$. Nivelul mediu al proteinei generale a fost $59,59 \pm 0,87 \text{ g/l}$. Activitatea medie a glutatation-reductazei (GR) a fost egală cu $511,59 \pm 65,61 \text{ nmol/s}\cdot\text{l}$ cu oscilații de la $178,64 \text{ nmol/s}\cdot\text{l}$ până la $1964,99 \text{ nmol/s}\cdot\text{l}$ și percentile 5%-95% între $250,10 \text{ nmol/s}\cdot\text{l}$ și $1947,13 \text{ nmol/s}\cdot\text{l}$.

S-au înregistrat valorile reduse ale glutation-peroxidazei (GPO), în medie egale cu $443,43 \pm 58,04$ nmol/s•l cu oscilații de la 113,68 nmol/s•l până la 1932,51 nmol/s•l și percentile 5%-95% între 113,68 nmol/ s•l și 1071,81 nmol/ s•l. Nivelul mediu al glutation-S-transferazei a fost $106,13 \pm 14,14$ nmol/ s•l cu oscilații de la 16,54 nmol/ s•l până la 405,23 nmol/ s•l și percentile 5%-95% între 24,81 nmol/ s•l și 355,61 nmol/ s•l. Raportul grupelor sulfhidrice (SH-grupe) ale proteinei în lotul studiat a fost în medie egal cu $7,29 \pm 0,62$ μ mol/g proteină, cu variații de la 3,4 μ mol/g proteină până la 20,28 μ mol/g proteină și percentile 5%-95% între 3,91 μ mol/g proteină și 16,02 μ mol/g proteină. Am determinat nivelul mediu al S-nitrozotiolilor egal cu $3,74 \pm 0,12$ μ mol/l, variații înregistrate de la 1,91 μ mol/l până la 4,99 μ mol/l și percentile 5%-95% între 2,17 μ mol/l și 4,91 μ mol/l. Nivelul mediu al produșilor de glicare avansată (AGE) a fost egal cu $567,65 \pm 33,89$ μ g/ml, cu variații înregistrate de la 112,22 μ g/ml până la 1307,25 μ g/ml și percentile 5%-95% între 318,22 μ g/ml și 914,99 μ g/ml.

Grupa de control a cuprins 30 de persoane. Această grupă a fost omogenă cu lotul bolnavilor cu urolitiază în sensul componenței gender și vârstei. La acești pacienți au fost evaluați diferiți parametri ai sistemului antioxidant. Pentru precizarea nivelului lor a fost utilizat serul sangvin. Nivelul dialdehidei malonice la persoanele sănătoase a fost în medie egal cu $13,31 \pm 0,68$ μ mol/l cu variații de la 5,17 μ mol/l până la 21,06 μ mol/l și percentile 5%-95% între 7,55 μ mol/l și 19,87 μ mol/l. Activitatea superoxidismutazei a fost în medie egală cu $863,88 \pm 19,72$ μ mol/l cu variații de la 629,98 u/c până la 1115,75 u/c și percentile 5%-95% între 660,34 u/c și 1020,87 u/c. Nivelul mediu al oxidului nitric a fost egal cu $80,94 \pm 1,39$ μ mol/l cu variații de la 72,08 μ mol/l până la 99,20 μ mol/l și percentile 5%-95% între 72,08 μ mol/l și 96,88 μ mol/l. Concentrația fructozaminei în ser a fost egală cu $251,27 \pm 8,16$ μ mol/l cu variații de la 147,66 μ mol/l până la 322,69 μ mol/l și percentile 5%-95% între 159,07 μ mol/l și 322,69 μ mol/l. Nivelul mediu al catalazei a fost înregistrat la plafonul $11,39 \pm 1,00$ μ mol/l,

cu oscilații de la 4,20 $\mu\text{mol/l}$ până la 25,38 $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între 4,35 $\mu\text{mol/l}$ și 24,93 $\mu\text{mol/l}$.

Nivelul mediu al ceruloplasminei a fost $353,57 \pm 11,29 \mu\text{mol/l}$, cu variabilitate de la 255,10 $\mu\text{mol/l}$ până la 568,14 $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între 285,11 $\mu\text{mol/l}$ și 439,46 $\mu\text{mol/l}$. Pentru persoanele sănătoase a fost caracteristic nivelul produșilor proteici ai oxidării avansate (PPOA) în medie egal cu $103,39 \pm 4,20 \mu\text{mol/l}$, variații de la 56,61 $\mu\text{mol/l}$ până la 145,42 $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între 66,37 $\mu\text{mol/l}$ și 144,89 $\mu\text{mol/l}$. Nivelul mediu al proteinei generale a fost $64,16 \pm 0,54 \text{ g/l}$. Activitatea medie a glutation-reductazei (GR) a fost egală cu $475,77 \pm 26,81 \text{ nmol/s}\cdot\text{l}$ cu oscilații de la 250,09 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$ până la 857,5 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$ și percentile 5%-95% între 250,09 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$ și 786,0 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$.

S-au determinat următoarele valori ale glutation-peroxidazei (GPO), care au fost în medie egale cu $549,98 \pm 49,95 \text{ nmol/s}\cdot\text{l}$ cu oscilații de la 146,16 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$ până la 1623,96 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$ și percentile 5%-95% între 259,83 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$ și 1104,29 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$. Nivelul mediu al glutation-S-transferazei a fost $119,09 \pm 9,09 \text{ nmol/s}\cdot\text{l}$ cu oscilații de la 41,35 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$ până la 239,83 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$ și percentile 5%-95% între 49,62 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$ și 231,56 $\text{nmol/s}\cdot\text{l}$.

Raportul grupelor sulfhidrilice (SH-grupe) ale proteinei în lotul studiat a fost în medie egal cu $7,58 \pm 0,34 \mu\text{mol/g}$ proteină, cu variații de la 5,09 $\mu\text{mol/g}$ proteină până la 12,14 $\mu\text{mol/g}$ proteină și percentile 5%-95% între 5,13 $\mu\text{mol/g}$ proteină și 11,36 $\mu\text{mol/g}$ proteină. Am determinat nivelul mediu al S-nitrozotiolilor egal cu $3,84 \pm 0,09 \mu\text{mol/l}$, variații înregistrate de la 3,01 $\mu\text{mol/l}$ până la 4,91 $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între 3,06 $\mu\text{mol/l}$ și 4,84 $\mu\text{mol/l}$. Nivelul mediu al produșilor de glicare avansată (AGE) a fost egal cu $550,53 \pm 26,57 \mu\text{g/ml}$, cu variații înregistrate de la 301,12 $\mu\text{g/ml}$ până la 852,24 $\mu\text{g/ml}$ și percentile 5%-95% între 317,72 $\mu\text{g/ml}$ și 832,65 $\mu\text{g/ml}$.

Analiza comparativă a valorilor indicatorilor activității sistemului antioxidant și a substanțelor prooxidante la pacienții cu urolitiază și în grupa de control a demonstrat prezența diferențelor sta-

tistic veridice între ambele loturi studiate statistic veridice. Metoda Kolmogorov-Smirnov a contribuit la fundamentarea ideii generale privind creșterea nivelului de substanțe prooxidante la pacienții cu urolitiază și, în același timp, la micșorarea rezervelor antioxidante în această grupă de pacienți. Metoda Mann-Whitney nu a confirmat rezultatele analizei prin metoda statistic precedentă privind nivelul redus al superoxidismutazei și GST. Restul diferențelor a fost statistic veridic și în cadrul examinării și prin această metodă.

Conform analizei statistice efectuate prin metoda Kolmogorov-Smirnov am determinat că pentru pacienții cu urolitiază au fost caracteristice o concentrație crescută a aldehidei malonice (cu 70%) ($p < 0,001$), nivelul sporit al ceruloplasminei (cu 14%) ($p < 0,01$) și PPOA (cu 80%) ($p < 0,001$). În schimb, la pacienții, care suferă de urolitiază, am înregistrat o concentrație redusă a superoxidismutazei (cu 7%) ($p < 0,05$) și fructozaminei (cu 20%) ($p < 0,05$). De asemenea, am depistat activitatea statistic semnificativ micșorată a glutation-peroxidazei (cu 20%) ($p < 0,05$), GST (cu 13%) ($p < 0,05$) și numărului de SH-grupe al proteinelor serice (cu 6%) ($p < 0,01$). Suplimentar, am determinat un nivel semnificativ redus al izoprosantanului (cu 30%) ($p < 0,01$) la bolnavii cu urolitiază.

Evaluarea dinamică efectuată a stresului oxidativ și sistemului antioxidant la pacienții, care suferă de litiază renală, a demonstrat modificarea acestor parametri după tratamentul chirurgical efectuat.

Nivelul dialdehidei malonice la persoanele sănătoase a fost în medie egal cu $14,65 \pm 0,69$ $\mu\text{mol/l}$ cu variații de la $8,74$ $\mu\text{mol/l}$ până la $28,22$ $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între $10,53$ $\mu\text{mol/l}$ și $22,85$ $\mu\text{mol/l}$. Activitatea superoxidismutazei a fost în medie egală cu $851,87 \pm 20,09$ $\mu\text{mol/l}$ cu variații de la $529,31$ u/c până la $1146,38$ u/c și percentile 5%-95% între $611,01$ u/c și $1119,05$ u/c. Nivelul mediu al oxidului nitric a fost egal cu $104,17 \pm 2,51$ $\mu\text{mol/l}$ cu variații de la $65,10$ $\mu\text{mol/l}$ până la $127,10$ $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între $72,85$ $\mu\text{mol/l}$ și $125,25$ $\mu\text{mol/l}$. Concentrația fructozaminei în ser a fost egală cu $160,84 \pm 7,07$ $\mu\text{mol/l}$ cu variații de la $102,97$ $\mu\text{mol/l}$

până la 309,96 $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între 114,0 $\mu\text{mol/l}$ și 241,70 $\mu\text{mol/l}$. Nivelul mediu al catalazei a fost înregistrat la plafo-nul 10,63 \pm 0,76 $\mu\text{mol/l}$, cu oscilații de la 2,15 $\mu\text{mol/l}$ până la 19,37 $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între 5,26 $\mu\text{mol/l}$ și 18,92 $\mu\text{mol/l}$.

Nivelul mediu al ceruloplasminei a fost 371,91 \pm 14,24 $\mu\text{mol/l}$, cu variabilitate de la 198,66 $\mu\text{mol/l}$ până la 536,53 $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între 202,42 $\mu\text{mol/l}$ și 501,92 $\mu\text{mol/l}$. Pentru persoane cu litiază renală complicată a fost caracteristic nivelul produșilor prote-ici cu oxidare avansată în medie egală cu 90,28 \pm 4,46 $\mu\text{mol/l}$, variații de la 45,93 $\mu\text{mol/l}$ până la 146,68 $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între 57,82 $\mu\text{mol/l}$ și 140,21 $\mu\text{mol/l}$. Nivelul mediu al proteinei generale a fost 59,59 \pm 0,87 g/l. Activitatea medie a glutatation-reductazei (GR) a fost egală cu 402,46 \pm 22,41 nmol/ s•l cu oscilații de la 71,45 nmol/ s•l până la 678,81 nmol/ s•l și percentile 5%-95% între 232,23 nmol/ s•l și 625,22 nmol/ s•l.

S-au înregistrat valori reduse ale glutatation-peroxidazei (GPO), în medie egale cu 666,30 \pm 114,39 nmol/ s•l cu oscilații de la 146,16 nmol/ s•l până la 2865,02 nmol/s•l și percentile 5%-95% între 194,87 nmol/ s•l și 1721,39 nmol/ s•l. Activitatea medie a glutati-on-S-transferazei a fost 81,48 \pm 10,17 nmol/ s•l cu oscilații de la 8,27 nmol/ s•l până la 223,29 nmol/ s•l și percentile 5%-95% între 16,54 nmol/ s•l și 215,02 nmol/ s•l.

Raportul grupelor sulfhidrilice (SH-grupe) ale proteinei în lotul studiat a fost în medie egal cu 3,40 \pm 0,21 $\mu\text{mol/g}$ proteină, cu variații de la 0,90 $\mu\text{mol/g}$ proteină până la 7,06 $\mu\text{mol/g}$ proteină și percen-tile 5%-95% între 1,85 $\mu\text{mol/g}$ proteină și 6,40 $\mu\text{mol/g}$ proteină. Am determinat nivelul mediu al S-nitrozotiolilor egal cu 3,56 \pm 0,13 $\mu\text{mol/l}$, variații înregistrate de la 1,61 $\mu\text{mol/l}$ până la 5,05 $\mu\text{mol/l}$ și percentile 5%-95% între 2,12 $\mu\text{mol/l}$ și 4,54 $\mu\text{mol/l}$. Nivelul mediu al produșilor de glicare avansată a fost egal cu 409,10 \pm 24,89 $\mu\text{g/ml}$, cu variații înregistrate de la 48,80 $\mu\text{g/ml}$ până la 678,77 $\mu\text{g/ml}$ și percentile 5%-95% între 82,0 $\mu\text{g/ml}$ și 632,13 $\mu\text{g/ml}$.

Testele Sign și Wilcoxon au permis evaluarea modificărilor in-staurate în urma efectuării tratamentului litiazei renale complicate.

Deoarece rezultatele ambelor teste au fost practic similare privind gradul de veridicitate statistică, în lucrare sunt prezentate diferențe statistic veridice conform testului Wilcoxon. S-a depistat o reducere semnificativă a concentrației dialdehidei malonice după tratamentul efectuat ($p < 0,001$) (Figura 3.1).

Nu am depistat modificări statistic veridice înainte și după tratament ale activității superoxid-dismutazei ($p \approx 0,53$). În urma tratamentului efectuat am înregistrat o creștere statistic semnificativă a nivelului de oxid nitric în serul pacienților cu litiază renală ($p < 0,001$) (Figura 3.2). Tratamentul chirurgical al litiazei renale a condus la o reducere statistic semnificativă a concentrației de fructozamină serică ($p < 0,001$) (Figura 3.3).

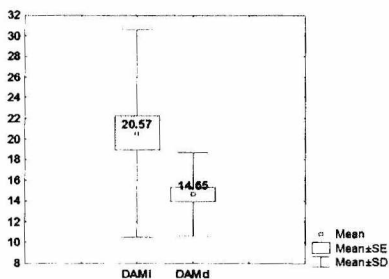


Figura 3.1. Modificările evolutive al nivelului DAM seric la pacienții cu litiază renală înainte și după tratament

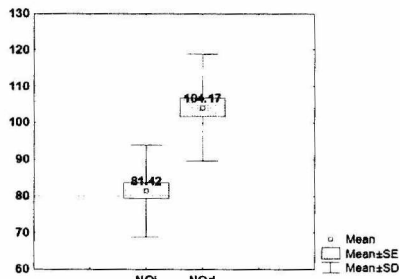


Figura 3.2. Modificările evolutive al nivelului NO seric la pacienții cu litiază renală înainte și după tratament

Activitatea catalazei serice nu s-a modificat esențial în urma tratamentului aplicat ($p \approx 0,48$). Am depistat o scădere ușoară a nivelului de ceruloplasmină la pacienții operați ($p < 0,05$) (Figura 3.4). Studiul statistic efectuat a confirmat reducerea nivelului produșilor proteici de oxidare avansată ($p < 0,01$) (Figura 3.5).

Nivelul glutation-reductazei nu s-a modificat statistic veridic după intervenția chirurgicală întreprinsă ($p \approx 0,74$). Totodată, am asistat la o creștere statistic autentică a activității glutation-peroxidazei ($p < 0,01$) (Figura 3.6). În schimb, valorile glutation-S-transfera-

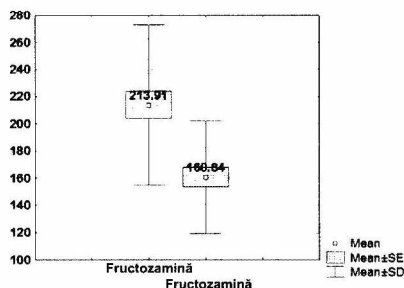


Figura 3.3. Modificările evolutive al nivelului fructozaminei serice la pacienții cu litiază renală înainte și după tratament

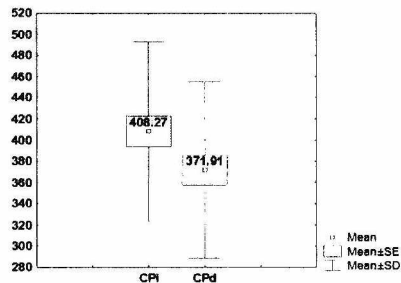


Figura 3.4. Modificările evolutive al nivelului ceruloplasminei serice la pacienții cu litiază renală înainte și după tratament

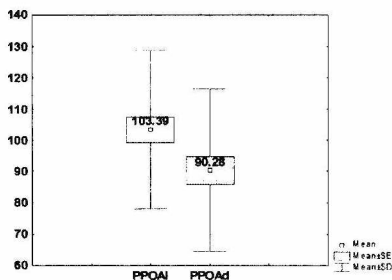


Figura 3.5. Modificările evolutive al nivelului produșilor proteici de oxidare avansată la pacienții cu litiază renală înainte și după tratament

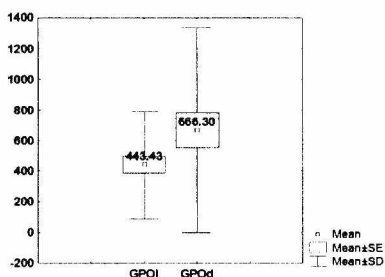


Figura 3.6. Modificările evolutive a activității glutatyon peroxidazei serice la pacienții cu litiază renală înainte și după tratament

zei au rămas quasiconstante pe parcursul perioadei de supraveghere ($p \approx 0,35$). În urma tratamentului efectuat s-a micșorat numărul grupelor sulfhidrilice ale proteinelor serice ($p < 0,001$) (Figura 3.7). Numărul grupelor S-nitrozolice nu s-a schimbat în urma tratamentului aplicat ($p \approx 0,22$). Analiza evolutivă a constatat o dinamică statistic semnificativă a concentrației produșilor de glicare avansată la pacienții cu litiază renală ($p < 0,001$) (Figura 3.8).

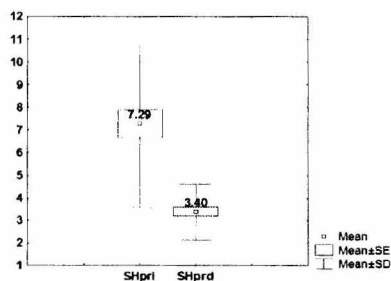


Figura 3.7. Modificările evolutive al nivelului grupelor sulfhidrilice ale proteinelor plasmatice la pacienții cu litiază renală înainte și după tratament

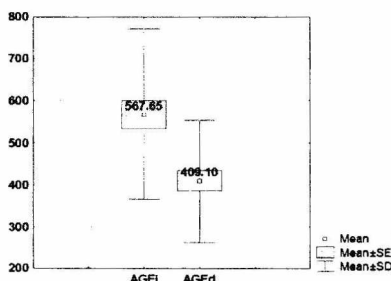


Figura 3.8. Modificările evolutive al nivelului produșilor de glicare avansată în serul pacienților cu litiază renală înainte și după tratament

Studiul corelațional a determinat existența unor corelații directe și inverse între substanțele biologic active proinflamatorii și diferiți indicatori al stresului oxidativ, precum și indicii activității sistemului antioxidant (figurile 3.9-3.16).

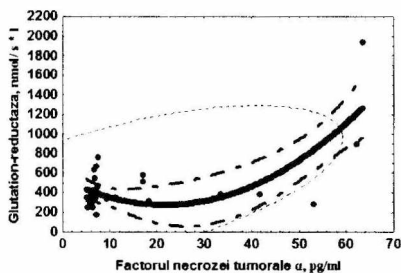


Figura 3.9. Corelație simplă între interleucina 1 β și oxidul nitric în serul pacienților cu litiază renală înainte și după tratament

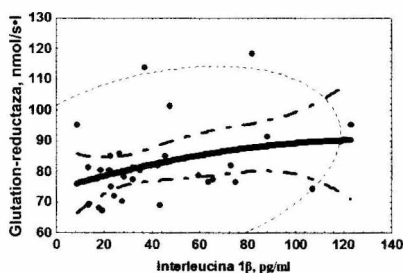


Figura 3.10. Corelație simplă între factorul necrozei tumorale și activitatea glutacion reductazei la pacienții cu litiază renală înainte și după tratament

În continuare am evaluat influența unui număr de factori asupra modificărilor, inclusiv indicatorii cuantificabili (un set de substanțe biologic active – IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , izoprostan, vârsta, suprafața calculului, determinată ultrasonografic) și non-cuantificabili (localizare: calcul renal sau ureteral; forma urolitiazii: cal-

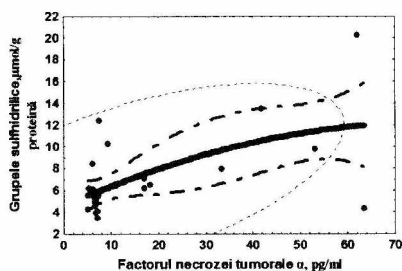


Figura 3.11. Corelație simplă între factorul necrozei tumorale și nivelul grupelor sulfhidrilice ale proteinelor în serul pacienților cu litiază renală înainte și după tratament

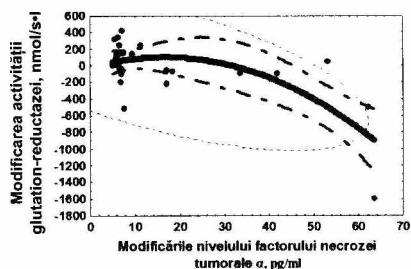


Figura 3.12. Corelație simplă între modificările factorului necrozei tumorale și modificările activității glutatation reductazei la pacienții cu litiază renală înainte și după tratament

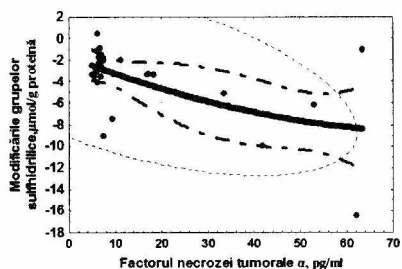


Figura 3.13. Corelație simplă între factorul necrozei tumorale și modificările nivelului grupelor sulfhidrilice ale proteinelor în serul pacienților cu litiază renală înainte și după tratament

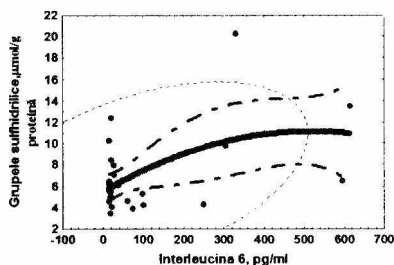


Figura 3.14. Corelație simplă între interleucina 6 și nivelul grupelor sulfhidrilice ale proteinelor în serul pacienților cu litiază renală înainte și după tratament

cul coraliform/ non-coraliform; numărul: calculi solitari/ multipli). Analiza statistică a fost efectuată prin metoda Data mining: General Classification / Regression Tree models.

Nivelul seric al dialdehidei malonice înainte de tratament a fost influențat de un număr de factori (Figura 3.17), în special importanți fiind concentrația izoprostanului (importanța = 0,99), suprafața calculului, apreciată ultrasonografic (importanța = 1,00), de asemenea, de astfel de parametri ca vârsta (importanța = 0,56),

concentrația interleukinei-10 (importanța = 0,61) și interleukinei-6 (importanța = 0,58) și localizarea calculului (renală versus ureterală, importanța = 0,54). Contribuția altor factori a fost relativ mică (importanța < 0,33). Factorul necrozei tumorale α s-a prezentat ca cea mai importantă cauză în determinarea nivelului superoxidismutazei la pacienții cu urolitiază (importanța = 1,0), fiind urmat de suprafața calculului (importanța = 0), prezența calculului corali-form (importanța = 0,50) și concentrația interleukinei-1 β (importanța = 0,57). Alți factori studiați au avut o influență semnificativ mai mică (importanța < 0,40) (Figura 3.18).

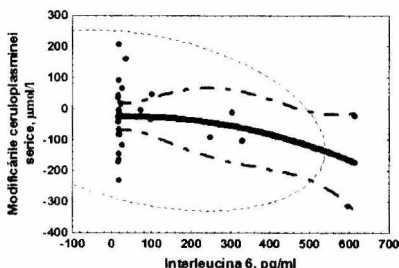


Figura 3.15. Corelație simplă între interleucina 6 și modificările concentrației ceruloplasminei în serul pacienților cu litiază renală înainte și după tratament

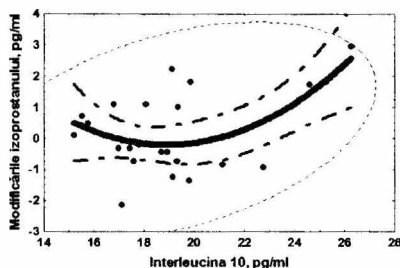


Figura 3.16. Corelație simplă între interleucina 10 și modificările concentrației izoprostanului în serul pacienților cu litiază renală înainte și după tratament

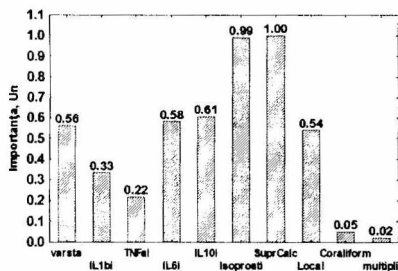


Figura 3.17. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației aldehidei malonice în ser înainte de tratament

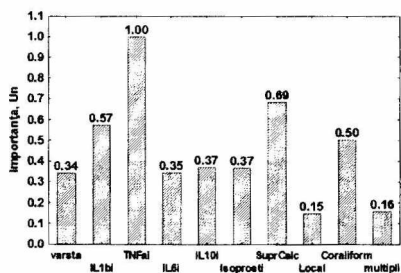


Figura 3.18. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației superoxidismutazei în ser înainte de tratament

Concentrația oxidului nitric în serul pacienților cu urolitiază (*Figura 3.19*) înainte de tratament a fost influențată de tot setul indicatorilor inflamatori studiați, dar într-o măsură diferită: pe primul loc s-a plasat interleukina-6 (importanța = 1,00), fiind urmată de concentrația interleukinei-1 β (importanța = 0,62), factorul necrozei tumorale α (importanța = 0,57), interleukinei-10 (importanța = 0,51). Studiul statistic efectuat, de asemenea, a demonstrat contribuția unor astfel de factori patogenetici ca vârsta (importanța = 0,66), suprafața calculului (importanța = 0,53) și prezența calculului coraliform (importanța = 0,51). Spre deosebire de datele citate, în caz de fructozamină pe prim-plan a ieșit izoprostanul (importanța = 1,00), urmat de interleukina-10 (importanța = 0,68) și interleukina-6 (importanța = 0,48). În același timp, am înregistrat și o contribuție semnificativă a vârstei (importanța = 0,57), suprafeței calculului (importanța = 0,68) și prezenței calculului coraliform (importanța = 0,44) asupra nivelului oxidului nitric înainte de tratament. A fost determinată o influență mai mică asupra concentrației oxidului nitric în ser, a altor factori proinflamatori, inclusiv a factorului necrozei tumorale și interleukinei-1 β . Ca și în caz de superoxid-dismutază, nu am depistat influența localizării calculului asupra nivelului oxidului nitric (*Figura 3.20*).

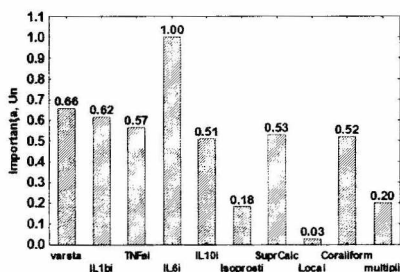


Figura 3.19. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației oxidului nitric în ser înainte de tratament

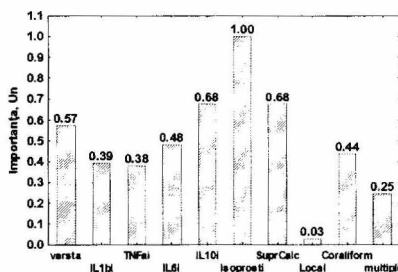


Figura 3.20. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației fructozaminei în ser înainte de tratament

Nivelul catalazei (*Figura 3.21*) a fost în primul rând influențat de concentrația interleukinei-10 în ser (importanța = 1,00). De asemenea, este necesar de a menționa o contribuție semnificativă a factorului necrozei tumorale (importanța = 0,95) asupra activității acestei enzime în ser. Printre alți factori proiemină vârsta pacienților (importanța = 0,46). Suprafața calculului, demonstrată a fi importantă pentru indicatorii precedenți ai stresului oxidativ/sistemului antioxidant, a avut o importanță limitată în cazul dat (importanța = 0,36).

Ceruloplasmina este cunoscută ca unul dintre reactanții fazei acute de inflamație. Sintetizarea acestei grupe de proteine în ficat este stimulată de toată gama substanțelor biologic active proinflamatorii. Datele studiului actual confirmă această idee: interleukina-6 (importanța = 1,00), factorul necrozei tumorale α (importanța = 0,83), interleukina-1 β (importanța = 0,74), interleukina-10 (importanța = 0,63) și izoprostanul (importanța = 0,80). De asemenea, studiul analitic efectuat a demonstrat că vârsta (importanța = 0,81) și suprafața calculului (importanța = 0,52) contribuie esențial la valorile serice ale ceruloplasminei (*Figura 3.22*).

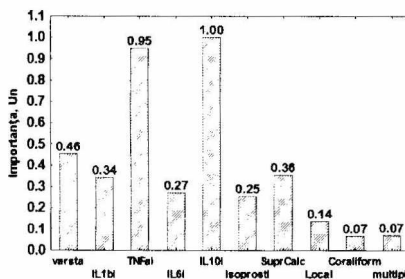


Figura 3.21. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației catalazei în ser înainte de tratament

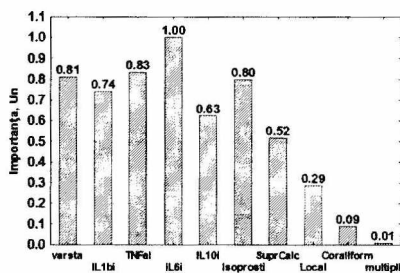


Figura 3.22. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației ceruloplasminei în ser înainte de tratament

Concentrația produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA) este în primul rând influențată de valorile substanțelor biologic active proinflamatorii (*Figura 3.23*). Contribuția majoră poate fi atribuită inter-

leukinei-6 (importanța = 1,00), factorului necrozei tumorale α (importanța = 0,71), interleukinei-1 β (importanța = 0,75) și interleukinei-10 (importanța = 0,50). Suprafața calculului (importanța = 0,46) reprezintă factorul cel mai important printre indicatorii care nu sunt legați cu factorii inflamatori. Nivelul factorului de necroză tumorală α (importanța = 1,00) reprezintă practic unicul parametru, care influențează activitatea glutatation-reductazei în serul pacientului cu urolitiază. Într-o măsură mai mică trebuie să fie menționată influența interleukinei-6 (importanța = 0,46). Restul factorilor studiați nu influențează statistic veridic activitatea serică a acestei enzime (Figura 3.24).

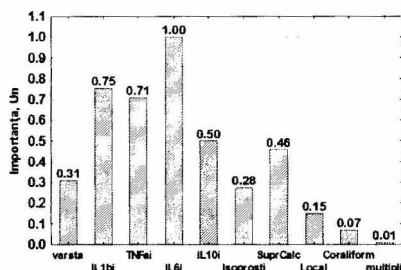


Figura 3.23. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației PPOA în ser înainte de tratament

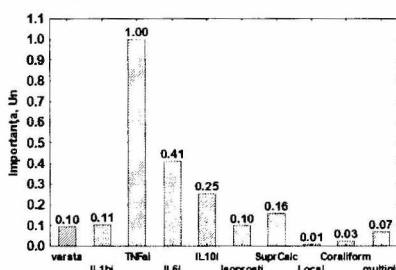


Figura 3.24. Importanța influenței diferitor factori asupra activității glutatation reductazei în ser înainte de tratament

Spre deosebire de situația cu glutatation-reductaza, am depistat contribuția mai multor factori în reducerea nivelului glutatation-peroxidazei la pacienții cu urolitiază: factorul necrozei tumorale α (importanța = 1,00), interleukina-10 (importanța = 0,84) și izoprostanul (importanța = 0,48) (Figura 3.25). Nivelul GST a fost influențat de toți factorii proinflamatori analizați în studiul actual: factorul necrozei tumorale α (importanța = 1,00), interleukina-1 β (importanța = 0,76), interleukina-6 (importanța = 0,55), interleukina-10 (importanța = 0,42). De asemenea, a fost determinată și corelația cu valorile sporite ale izoprostanului (importanța = 0,72).

Dintre alți factori studiați este necesar de a menționa vârsta (importanța = 0,88) și suprafața calculului (importanța = 0,65) (Figura 3.26).

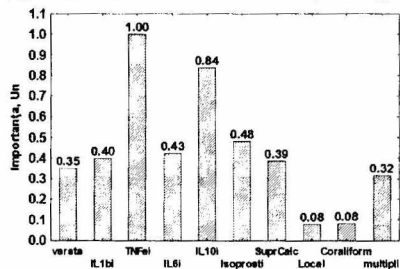


Figura 3.25. Importanța influenței diferitor factori asupra activității glutatation peroxidazei în ser înainte de tratament

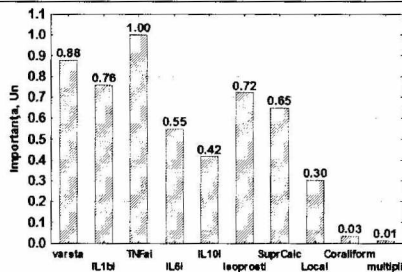


Figura 3.26. Importanța influenței diferitor factori asupra activității GST în ser înainte de tratament

Numărul de SH-grupe ale proteinelor și ale proteinelor serice a fost influențat în primul rând de concentrația interleukinei-6 (importanța = 1,00) și, într-o măsură mai redusă – de nivelul factorului necrozei tumorale α (importanța = 0,64) sau de suprafața calculului (importanța = 0,40) (Figura 3.27). Contribuția altor factori înrolați în analiză este minoră. Spre deosebire de parametrul citat al sistemului antioxidant, există un număr de factori care esențial influențează concentrația S-nitrozotiolilor la pacienții cu urolitiază. În special importanți sunt interleukina-6 (importanța = 1,00), interleukina-1 β (importanța = 0,62) și factorul necrozei tumorale α (importanța = 0,62). Mai mică influență s-a înregistrat din partea următorilor indicatori independenți: suprafața calculului (importanța = 0,49), nivelul izoprostanului (importanța = 0,43), concentrația interleukinei (importanța = 0,38) și prezența calculului coralliform (importanța = 0,38) (Figura 3.28).

Suprafața calculului a fost factorul cel mai important (importanța = 1,00) printre cei analizați în determinarea nivelului produsilor de glicozilare avansată, urmat de concentrația izoprostanului (importanța = 0,63) și vârsta pacienților examinați (importanța = 0,62). De asemenea, este necesar de a menționa rolul important al interleukinei-6 (importanța = 0,45) (Figura 3.29). Caracterul prospectiv al studiului întreprins a permis evaluarea influenței modi-

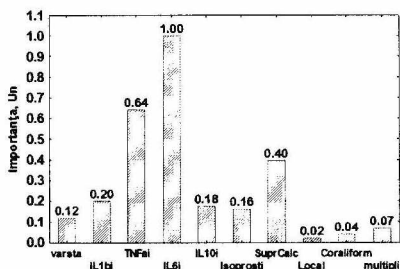


Figura 3.27. Importanța influenței diferitor factori asupra numărului de SH-grupe a proteinelor serice înainte de tratament

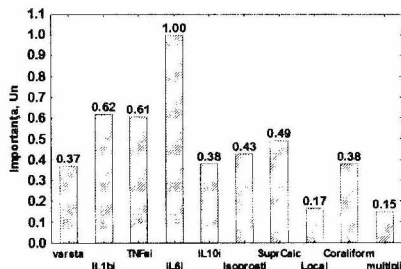


Figura 3.28. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației S-nitrozotiolilor în ser înainte de tratament

ficărilor parametrilor independenți studiați asupra modificărilor pro- și antioxidante în organismul pacienților cu urolitiază. Modificările concentrației dialdehidei malonice în această grupă de bolnavi au fost influențate de suprafața calculilor (importanța = 1,00) și de localizarea concremențului (importanța = 0,62). Influența vârstei pacienților (importanța = 0,48), modificărilor dinamice ale interleukinei-1β (importanța = 0,49) și interleukinei-10 (importanța = 0,45) a fost cu mult mai mică (Figura 3.30).

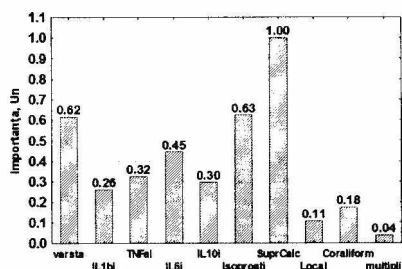


Figura 3.29. Importanța influenței diferitor factori asupra concentrației produșilor de glicozilare avansată în ser înainte de tratament

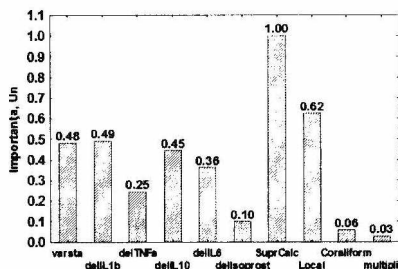


Figura 3.30. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației dialdehidei malonice în ser după tratament

Modificările dinamice ale concentrației superoxidismutazei după tratamentul chirurgical a fost în primul rând influențată de

schimbările concentrației interleukinei-1 β (importanța = 1,00), factorului necrozei tumorale α (importanța = 0,91), precum și de alte substanțe biologice active proinflamatorii: interleukina-10 (importanța = 0,56), interleukina-6 (importanța = 0,52), izoprostanol (importanța = 0,47). De asemenea, modificările concentrației superoxidismutazei au fost influențate de vârsta pacienților (importanța = 0,61) și de suprafața calculului (importanța = 0,52) (Figura 3.31). Modificările nivelului oxidului nitric în ser au fost influențate de majoritatea parametrilor studiați. O importanță primordială au avut modificările dinamice ale substanțelor biologice active proinflamatorii: schimbările nivelului factorului necrozei tumorale α (importanța = 1,00), modificările nivelului interleukinei-10 (importanța = 0,81), reducerea nivelului interleukinei-6 (importanța = 0,69) și interleukinei-1 β (importanța = 0,72). Schimbările concentrației oxidului nitric au fost influențate și de vârsta pacienților (importanța = 0,80), precum și de suprafața calculului (importanța = 0,75). Prezența calculului coraliform a fost, de asemenea, importantă pentru schimbările înregistrate ale nivelului de oxid nitric (importanța = 0,68). Modificările dinamice ale concentrației izoprostanolului, la fel, au influențat esențial schimbările dinamice ale concentrației oxidului nitric sub tratament (Figura 3.32).

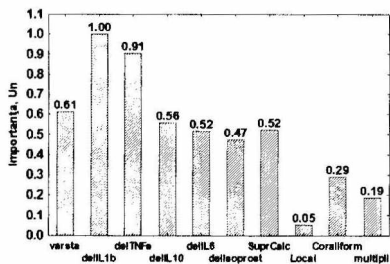


Figura 3.31. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației superoxidismutazei în ser după tratament

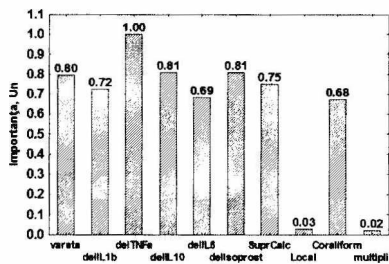


Figura 3.32. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației oxidului nitric în ser după tratament

Modificările nivelului fructozaminei în ser după tratamentul chirurgical au fost influențate de schimbările concentrației interleukinei-6 (importanța = 1,00), factorului necrozei tumorale α (importanța = 0,80) și izoprostanului (importanța = 0,50). Un rol important în determinarea caracterului și volumului modificărilor fructozaminei după tratamentul chirurgical îl au vârsta pacienților (importanța = 0,61) și suprafața calculului (importanța = 0,46) (Figura 3.33). Schimbările dinamice ale concentrației catalazei în ser după tratamentul chirurgical au fost influențate de astfel de substanțe biologic active ca modificările concentrației interleukinei-6 (importanța = 1,00), schimbările nivelului interleukinei-10 (importanța = 0,75) și izoprostanului (importanța = 0,82). Este necesar de a menționa și influența vârstei (importanța = 0,86) și a suprafeței calculului (importanța = 0,56) (Figura 3.34). Localizarea calculului, prezența calculilor multipli, modificările interleukinei-1 β și factorului necrozei tumorale α au avut o influență semnificativ mai mică asupra schimbărilor evolutive ale catalazei în ser.

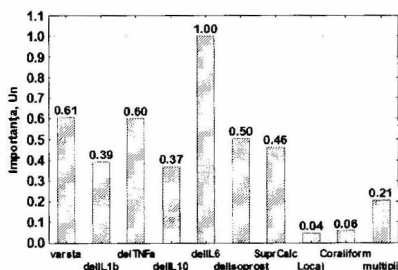


Figura 3.33. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației fructozaminei în ser după tratament

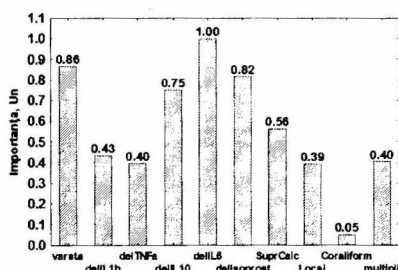


Figura 3.34. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației catalazei în ser după tratament

Schimbările ceruloplasminei după tratamentul chirurgical au fost dependente în special de schimbările substanțelor proinflamatorii ca interleukina-10 (importanța = 1,00), izoprostanul (importanța = 0,90), interleukina-6 (importanța = 0,82) și interleukina-1 β (importanța = 0,82). Modificările acestui parametru sub tratament

cu BioR au fost dependente și de vârsta pacienților (importanța = 0,49), suprafața calculului (importanța = 0,52) și prezența calculului coraliform (importanța = 0,59) (Figura 3.35).

Corelații practic similare am depistat referitor la modificările PPOA după tratamentul chirurgical (Figura 3.36). Modificările PPOA au fost dependente de schimbările dinamice ale concentrației interleukinei-1 β (importanța = 1,00) și interleukinei-6 (importanța = 0,84). Contribuția modificărilor interleukinei-10 (importanța = 0,51) și schimbărilor izoprostanului (importanța = 0,53) a fost mai mică. Modificările parametrului studiat au fost dependente și de vârsta pacienților (importanța = 0,60), și de suprafața calculului (importanța = 0,41).

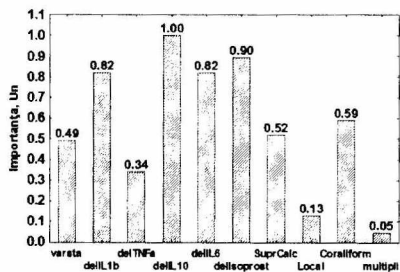


Figura 3.35. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației ceruloplasminei în ser după tratament

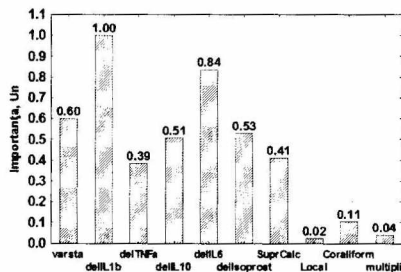


Figura 3.36. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor PPOA în ser după tratament

Pintre factorii potențiali cauzali studiați un rol important au avut modificările factorului necrozei tumorale α (importanța = 1,00), urmate de modificările nivelului interleukinei-10 (importanța = 0,39) (Figura 3.37). Schimbările activității glutatation-peroxidazei au fost influențate de modificările nivelului substanțelor proinflamatorii ca interleukina-1 β (importanța = 1,00), factorului necrozei tumorale α (importanța = 0,58) și interleukinei-10 (importanța = 0,70). De asemenea, modificările acestui parametru au fost dependente într-o măsură mai mică de un număr de factori ca vârsta, suprafața calculului, schimbările nivelului izoprostanului și prezența calculului coraliform (Figura 3.38).

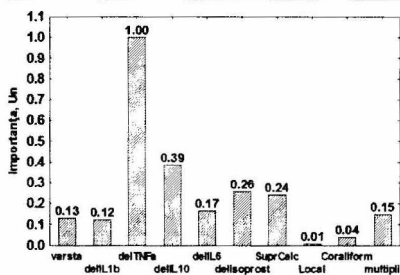


Figura 3.37. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor activității glutation reductazei în ser după tratament

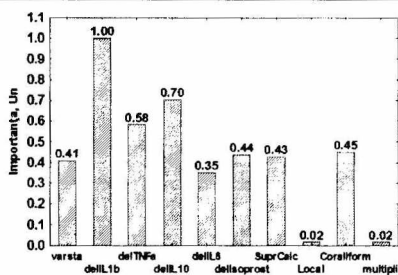


Figura 3.38. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor activității glutation peroxidazei în ser după tratament

Modificările GST după tratamentul chirurgical au fost influențate de schimbările factorului necrozei tumorale α (importanța = 1,00), interleukinei-10 (importanța = 0,82), interleukinei-1 β (importanța = 0,59) și de vârsta pacienților (importanța = 0,69) (Figura 3.39). Numărul de grupe sulfhidrice ale proteinelor în ser au fost dependente de modificările nivelului interleukinei-10 (importanța = 1,00), factorului necrozei tumorale α (importanța = 0,81) și izoprostanului (importanța = 0,87) (Figura 3.40). Vârsta a fost factorul principal în modificarea concentrației S-nitrozotiolilor în ser după tratamentul chirurgical (importanța = 1,00) (Figura 3.41). Printre factorii proinflamatorii un rol important poate fi atribuit modificărilor concentrației factorului necrozei tumorale (importanța = 0,86) și interleukinei-6 (importanța = 0,50).

Este necesar de a sublinia că modificările concentrației S-nitrozotiolilor după tratamentul cu BioR la pacienții cu urolitiază sunt influențate de un număr de factori direct influențați de caracteristicile litiazei urinare: suprafața calculului (importanța = 0,61), prezența calculului coraliform (importanța = 0,48) și calculilor multipli (importanța = 0,47).

Modificările dinamice ale concentrației produșilor de glicozilare avansată după tratamentul cu BioR sunt în primul rând influențate de modificările nivelului substanțelor biologice active proin-

flamatorii (schimbările concentrației interleukinei-1 β (importanța = 1,00), factorului necrozei tumorale α (importanța = 0,83), interleukinei-10 (importanța = 0,82)) și de suprafața calculului urinar (importanța = 0,90) (Figura 3.42).

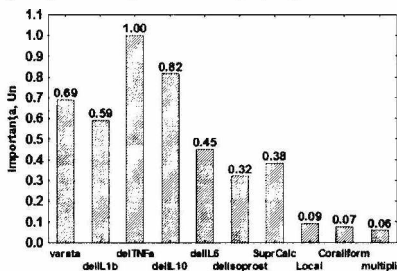


Figura 3.39. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor activității GST în ser după tratament

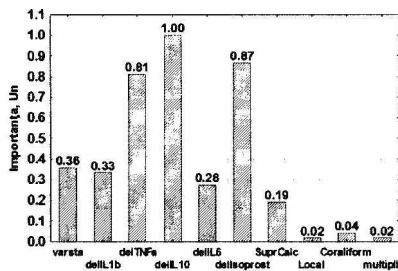


Figura 3.40. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor numărului de SH-grupe ale proteinelor în ser după tratament

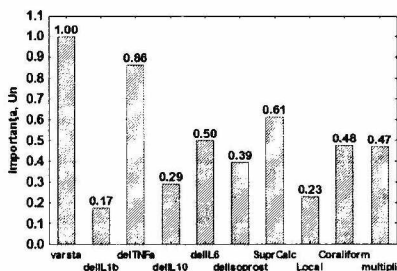


Figura 3.41. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației S-Nitrozotiolilor în ser după tratament

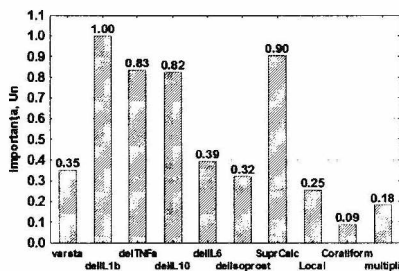


Figura 3.42. Importanța influenței diferitor factori asupra modificărilor concentrației produselor de glicozilare avansată în ser după tratament

Cercetările biochimice efectuate la pacienții, care suferă de litiază renală, au oferit informație importantă în privința modificărilor intensității oxidării cu radicali liberi și ale activității sistemului antioxidant (Tabelul 3.1). Analiza comparativă a valorilor indicatorilor stresului oxidativ și ai activității sistemului antioxidant la pacienții cu urolitiază și în lotul martor, efectuată în baza testelor ne-

parametrice Kolmogorov-Smirnov și Mann-Whitney, a demonstrat prezența diferențelor statistic veridice între ambele loturi studiate.

Tabelul 3.1. Modificările intensității oxidării cu radicali liberi și ale activității sistemului antioxidant în litiaza renală

Indice	Lot I	Lot II	p_1	Lot III	p_2
NO ($\mu\text{mol/l}$)	80,94 \pm 1,39	81,42 \pm 2,09	+0,6%, p>0,05	104,17 \pm 2,51	+28% p<0,001
DAM ($\mu\text{mol/l}$)	13,31 \pm 0,68	20,57 \pm 1,67	+70% , p<0,001	14,65 \pm 0,69	-29% , p<0,001
AGE ($\mu\text{g/ml}$)	550,53 \pm 26,57	567,65 \pm 33,89	+3%, p>0,05	409,10 \pm 24,89	-28% , p<0,001
Cerulo- plasma ($\mu\text{mol/l}$)	353,57 \pm 11,29	408,27 \pm 14,19	+14% , p<0,01	371,91 \pm 14,24	-9% , p<0,05
SOD ($\mu\text{mol/s}\cdot\text{l}$)	863,88 \pm 19,72	809,74 \pm 42,22	-7% , p<0,05	851,87 \pm 20,09	+5%, p \approx 0,53
Catalaza ($\mu\text{mol/s}\cdot\text{l}$)	11,39 \pm 1,00	10,77 \pm 1,31	-5%, p>0,05	10,63 \pm 0,76	-1%, p \approx 0,48
GR ($\text{nmol/s}\cdot\text{l}$)	475,77 \pm 26,81	511,59 \pm 65,61	+8%, p>0,05	402,46 \pm 22,41	-21%, p \approx 0,74
GPO ($\text{nmol/s}\cdot\text{l}$)	549,98 \pm 49,95	443,43 \pm 58,04	-20% , p<0,05	666,30 \pm 114,39	+50% , p<0,01
G-S-T ($\text{nmol/s}\cdot\text{l}$)	119,09 \pm 9,09	106,13 \pm 14,14	-13% , p<0,05	81,48 \pm 10,17	-23%, p \approx 0,35
SH-grupe proteice ($\mu\text{mol/g}$ prot.)	7,58 \pm 0,34	7,29 \pm 0,62	-6% , p<0,01	3,40 \pm 0,21	-53% p<0,001
S-nitrozotio- lii ($\mu\text{mol/l}$)	3,84 \pm 0,09	3,74 \pm 0,12	-3%, p>0,05	3,56 \pm 0,13	-5%, p \approx 0,22

Notă: a) Lot I - martor; Lot II - litiază renală; Lot III - litiază renală + tratament chirurgical; b) p_1 - veridicitatea statistică a diferențelor dintre loturile I și II conform testului Kolmogorov-Smirnov; c) p_2 - veridicitatea statistică a diferențelor dintre loturile II și III conform testului Wilcoxon.

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

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 neveridică 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 – glutation-peroxidazei (-20%, $p < 0,05$) și glutation-S-transferazei (-13%, $p < 0,05$), ce se soldează cu micșorarea capacității de eliminare a produșilor peroxidării lipidelor în membrane și în 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 organitelor 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 fatale 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.

Aprecierea în dinamică a intensității stresului oxidativ și

activității sistemului antioxidant la pacienții care suferă de litiază renală a demonstrat ameliorarea acestor parametri după tratamentul chirurgical (*Tabelul 3.1*). Testele Sign și Wilcoxon au permis evaluarea modificărilor determinate de tratamentul chirurgical al litiazei renale complicate. Deoarece rezultatele ambelor teste au fost practic similare privind gradul de veridicitate statistică, în lucrare sunt prezentate diferențele statistic veridice conform testului Wilcoxon.

Înlăturarea chirurgicală a calculului renal diminuează forța stresului oxidativ. Scăderea intensității oxidării cu radicali liberi determină reducerea proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor, confirmată de micșorarea semnificativă statistic a concentrației di-aldehidei malonice după tratamentul chirurgical (29%, $p < 0,001$) și atingerea unor valori apropiate de cele specifice lotului martor (*Tabelul 3.1*).

Ameliorările menționate anterior pot fi determinate de mai mulți factori. Unul dintre ei ar putea fi normalizarea conținutului de antioxidanți neenzimatici după intervenția chirurgicală de înlăturare a calculului renal. Cercetările noastre au identificat scăderea semnificativă (cu 9%, $p < 0,05$) a nivelului de ceruloplasmină la pacienții operați, care practic atinge valorile identificate la persoanele sănătoase.

Un alt factor important este restabilirea funcționalității enzimelor antioxidante. Datele biochimice au stabilit că activitatea SOD, enzimă de primă linie a protecției antiradicalice, se mărește până la $851,87 \pm 20,09 \mu\text{mol/s}\cdot\text{l}$, valoare apropiată de cea de referință detectată la persoanele sănătoase ($851,87 \pm 20,09 \mu\text{mol/s}\cdot\text{l}$). Activitatea catalazei nu este influențată de intervenția chirurgicală, la fel ca și de maladie, și se menține la valori apropiate de cele determinate în lotul martor ($10,63 \pm 0,76 \mu\text{mol/s}\cdot\text{l}$).

Tratamentul chirurgical al urolitiazii determină o creștere deosebit de importantă a activității glutathion-peroxidazei (cu 50%, $p < 0,01$), pe când valorile glutathion-S-transferazei și glutathion-reductazei au rămas quasicostante pe parcursul perioadei de supra-

veghere ($p > 0,05$). De asemenea, la pacienții tratați chirurgical s-a micșorat semnificativ numărul grupelor sulfhidril ale proteinelor serice (53%, $p < 0,001$).

Astfel, înlăturarea chirurgicală a calculului renal posibil elimină unii factori declanșatori ai stresului oxidativ, ce ameliorează la pacienții tratați în acest mod indicii de laborator ai oxidării cu radicali liberi. Concomitent are loc o redresare a nivelului și activității componentelor neenzimatică și enzimelor sistemului antioxidant cu creșterea potențialului de protecție antiradicalică și antiperoxidică a rinichilor și organismului, în general. Aceste modificări creează un fundament solid molecular pentru restabilirea funcționalității organului.

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

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 – glutation-peroxidazei (-20%, $p < 0,05$) și glutation-S-transferazei (-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 uro-

litiazei 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 are loc un dezechilibru al nivelului și activității componentelor neenzimatice și enzimatică ale sistemului antioxidant cu scăderea potențialului de protecție antiradicalică și anti-peroxidică a rinichilor și organismului în ansamblu. Aceste modificări constituie un fundament molecular solid pentru recidivarea urolitiazei.

Studiile efectuate au permis să se demonstreze faptul că nivelul sporit al substanțelor proinflamatorii, suprafața calculului și vârsta reprezintă factorii principali atât în concentrația inițială, cât și după tratamentul cu BioR a substanțelor pro- și antioxidante la pacienții cu urolitiază. Rolul modificărilor concentrației substanțelor proinflamatorii după tratamentul cu BioR este în special important în determinarea schimbărilor în sistemul pro- și antioxidant al organismului. Ponderea suprafeței calculului și vârstei ca factori independenți este relativ mai mare referitor la valorile inițiale ale substanțelor pro- și antioxidante. Factorul necrozei tumorale α reprezintă factorul cel mai important în determinarea nivelului enzimelor legate cu reacții cu glutatation, precum și influențează esențial nivelul inițial al superoxidismutazei, catalazei, PPOA și ceruloplasminei, modificările superoxidismutazei, GST, glutatation-reductazei și

SH-grupelor proteinelor serice după tratamentul cu BioR. Printre interleukinele studiate anume interleukina-6 influențează maxim atât valorile inițiale, cât și modificările lor după tratamentul cu BioR la pacienții cu urolitiază. Valorile inițiale ale substanțelor și enzimelor pro- și antioxidante sunt, de asemenea, influențate de interleukina-1, iar modificările lor dinamice sub tratamentul cu BioR – de interleukina-10. Analiza complexă a demonstrat că, cu excepția metabolismului glutationului și SH-grupelor proteinelor serice, restul substanțelor pro- și antioxidante sunt influențate de mai mulți factori studiați.

După extragerea calculului renal la pacienții 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 general asigură un teren molecular favorabil recurențelor de urolitiază.

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.

În baza rezultatelor investigațiilor complexe asupra tuturor componentelor, ce concură la constituirea formelor severe și complicate de urolitiază, s-au putut contura rețetele 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.

Capitolul 4

INFECȚIA URINARĂ ȘI PIELONEFRITA CRONICĂ ÎN CADRUL LITIAZEI RENALE COMPLICATE

Pentru studiul evoluției pielonefritei cronice au fost înrolați 82 de pacienți cu litiază renală complicată, spitalizați în Secția Urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican cu distribuție practic egală conform componenței gender (bărbați:femei = 40:42). Diagnosticul de pielonefrită cronică la toți pacienții a fost confirmat în baza datelor de laborator (AGS, AGU, Uroculturilor), UIV și ulterior postoperator, după înlăturarea calculului renal. La momentul înrolării în studiu la majoritatea pacienților a fost constatată acutizarea pielonefritei cronice (la 64 din 82 de pacienți), determinată conform criteriilor expuse în Protocolul Clinic Național „Pielonefrita cronică la adult” [38].

Acutizarea pielonefritei cronice calculoase a decurs cu simptome de intoxicație generală pronunțată (*Tabelul 4.1*), clinic manifestată prin majorarea temperaturii corporale la toți pacienții (100%), care a fost frecvent asociată cu hipertranspirații – la 58 (90,6%) de bolnavi. De asemenea, s-a dezvoltat slăbiciune generală și fatigabilitate sporită la 62 (96,9%) de bolnavi. Frisoane au fost constatate la 59 (92,2%) de pacienți. Cefaleea a fost raportată de 55 (85,9%) de pacienți. Greața s-a înregistrat în 59 (92,2%) de cazuri, mai rar fiind constatată voma – la 38 (59,4%) de pacienți. Setea a fost depistată la 60 (93,8%) de pacienți.

De asemenea, la grupa pacienților cu acutizarea pielonefritei cronice secundare au fost depistate și semnele inflamației locale, inclusiv jena lombară la 61 (95,3%) de pacienți și disuria, care re-

flectă ITU inferioară asociată în 34 (53,1%) de cazuri. Examenul obiectiv a determinat prezența semnului pozitiv de tapotament lombar în 62 din 64 de cazuri (96,9%). În contextul lucrării științifice efectuate este necesar de a menționa că pentru acutizarea pielonefritei cronice secundare este caracteristică o manifestare clară a sindromului infecțios general și local, cauzat de infecția urinară, comparativ cu pacienții în remisiunea pielonefritei cronice secundare, care a demonstrat că semne, ce caracterizează sindromul inflamator, sunt statistic semnificativ mai frecvente în grupa cu acutizarea pielonefritei ($p < 0,01$ pentru toți indicatorii comparați, cu excepția „rinichiului palpabil”).

Tabelul 4.1. Tabloul clinic al pielonefritei cronice secundare

Manifestările clinice ale pielonefritei cronice secundare	Faza pielonefritei cronice secundare	
	Acutizare n = 64	Remisiune n = 18
Febră	64 (100)*	0 (0)
Frisoane	59 (92,2)*	0 (0)
Hipertranspirații	58 (90,6)*	0 (0)
Slăbiciune generală și fatigabilitate sporită	62 (96,9)*	2(8)
Cefalee	55 (85,9)*	3(12)
Greață	59 (92,2)*	1(4)
Vomă	38 (59,4)*	0 (0)
Sete	60 (93,8)*	0 (0)
Jena lombară	61 (95,3)*	2(8)
Disurie	34 (53,1)*	0 (0)
Rinichi palpabil	7 (10,9)	3 (16,7)
Simptomul tapotamentului pozitiv	62 (96,9)*	0 (0)

Notă: * - $p < 0,05$ (diferența statistic veridică dintre grupele comparate).

Mediile parametrilor hemoleucogramei la pacienții cu pielonefrită cronică secundară litiazei renale complicate sunt prezentate în *Tabelul 4.2*. La pacienții cu acutizarea pielonefritei cronice se determină activarea procesului inflamator infecțios general, care este reflectată de o majorare statistic semnificativă a numărului de leucocite de la valorile medii egale cu $6,9 \pm 1,3 \times 10^9/l$ până la $14,3 \pm 1,7 \times 10^9/l$ ($p < 0,001$) ($p < 0,01$), apariția unui număr mare de forme tinere – $9,8 \pm 1,4\%$, comparativ cu valorile normale ale acestui indicator la majoritatea pacienților aflați în remisiunea pielonefritei cronice secundare – $3,4 \pm 1,9\%$ ($p < 0,01$). Creșterea VSH de la mediile egale cu $7,2 \pm 2,8$ mm/oră până la $25,75 \pm 4,3$ mm/oră la fel reflectă proces inflamator general ($p < 0,01$). Suplimentar, pentru acutizarea pielonefritei a fost caracteristică limfopenia ($7,7 \pm 0,9\%$ versus $21 \pm 2,8\%$ ($p < 0,01$)) și eozinopenia ($0,2 \pm 0,9\%$ versus $2,2 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$)).

Tabelul 4.2 . Analiza generală de sânge la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă

Indicii	Valorile normale	Faza pielonefritei cronice calculoase	
		Acutizare n= 64	Remisiune n = 18
Eritrocite ($\times 10^{12}/l$)	4,5-5,0	$4,4 \pm 1,7$	$5,4 \pm 1,6$
Hemoglobină (g/l)	130-160	$139 \pm 8,3$	$144 \pm 10,2$
Leucocite ($\times 10^9/l$)	4,0-9,8	$14,3 \pm 1,7^*$	$6,9 \pm 1,3$
Nesegmentate (%)	1-5	$9,8 \pm 1,4^*$	$3,4 \pm 1,9$
Limfocite (%)	18-32	$7,7 \pm 0,9^*$	$21 \pm 2,8$
Eozinofile (%)	0-5	$0,2 \pm 0,9^*$	$2,2 \pm 1,3$
VSH (mm/ora)	2-15	$25,75 \pm 4,3^*$	$7,2 \pm 2,8$

Notă: * – $p < 0,05$ (diferența statistic veridică dintre grupele comparate).

În timpul acutizării am observat tendința spre reducerea nivelului mediu de hemoglobină ($144 \pm 10,2$ g/l versus $139 \pm 8,3$ g/l) și a numărului de eritrocite ($5,4 \pm 1,6 \times 10^{12}/l$ versus $4,4 \pm 1,7 \times 10^{12}/l$), fără realizarea autenticității statistice a diferenței depistate ($p > 0,05$). Însă, la 36 de pacienți supravegheați dintre cei cu acutizarea pielonefritei cronice peste o lună a fost depistată o reducere consecutivă a concentrației de hemoglobină și a numărului de eritrocite până la $122 \pm 7,9$ g/l și $4,1 \pm 0,6 \times 10^{12}/l$, respectiv, ceea ce a fost semnificativ mai mic în comparație cu grupa pacienților în remisiunea pielonefritei cronice ($p < 0,05$). Nu am depistat diferențe statistic semnificative între grupele studiate referitor la valorile constantelor biochimice în ser (*Tabelul 4.3*).

Tabelul 4.3. Rezultatele examinării biochimice a pacienților cu pielonefrită cronică calculoasă

Indicii	Valorile normale	Faza pielonefritei cronice calculoase	
		Acutizare n = 64	Remisiune n = 18
Creatinina, $\mu\text{mol}/l$	46-105	$54 \pm 3,2$	$52,8 \pm 5,2$
Ureea, mmol/l	2,5-8,3	$5,6 \pm 1,4$	$4,7 \pm 1,7$
Potasiu, mmol/l	3,5-5,5	$4,1 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,3$
Sodiu, mmol/l	132-152	$141 \pm 5,9$	$138 \pm 4,8$

Notă: * - $p < 0,05$ (diferența statistic veridică dintre grupele comparate).

Acutizarea pielonefritei cronice secundare s-a manifestat prin modificări statistic semnificative în sumarul de urină (*Tabelul 4.4*). La pacienții cu acutizarea pielonefritei s-a determinat leucociturie în 100% din cazuri în comparație cu 33,3% din cazuri la bolnavii cu remisiune (acești bolnavi având leucociturie asimptomatică) ($p < 0,01$). De asemenea, relativ frecvent a fost depistată micro- și

macrohematurie la 40,6% dintre pacienți, pe când la bolnavii în remisiunea pielonefritei cronice acest simptom a fost depistat numai în 2 (11,1%) cazuri ($p < 0,01$). Rata relativ crescută a hematuriei poate fi determinată atât de procesul infecțios, care afectează țesutul renal, cât și de mișcările calculului, care ar putea activa procesul cronic inflamator în rinichi cu facilitare secundară a grefării germenilor infecțioși. Această ipoteză se confirmă și prin faptul că aproximativ la $\frac{3}{4}$ dintre pacienți a fost depistată hematuria cu eritrocite neschimbate. Cilindruria a fost depistată la 23 (35,9%) dintre pacienții cu acutizarea pielonefritei cronice, ceea ce este statistic semnificativ mai frecvent, comparativ cu bolnavii în remisiune (11,1%) ($p < 0,05$). De asemenea, la pacienții cu remisiune a pielonefritei în ambele cazuri a fost depistată cilindruria cu cilindri hialinici, pe când la pacienții cu acutizare, cilindruria numai cu cilindri hialinici s-a înregistrat la 4 din 23 de pacienți, în restul cazurilor s-au asociat cilindrii leucocitari și/sau granuloși. La pacienții cu acutizarea pielonefritei cronice secundare cilindruria a fost mai masivă, cu numărul de cilindri în medie egal cu $4,23 \pm 0,58$, comparativ cu $1,5 \pm 0,5$ la bolnavii în remisiune.

Proteinuria în general nu este caracteristică pentru infecția urinară, inclusiv cea superioară. Însă, la pacienții cu acutizarea pielonefritei secundare a fost depistată proteinuria cu valorile până la 0,86 g/l. În total acest semn a fost determinat la 18,8% dintre pacienții investigați, ceea ce este statistic semnificativ mai mult în comparație cu bolnavii în remisiune (0%; $p < 0,05$) (Tabelul 4.4). Studiul corelațional a depistat existența interdependenței dintre proteinurie și activitatea procesului patologic apreciată ca leucocitoza și viteza sedimentării hematiilor conform rezultatelor hemo-leucogramei.

Prezența epiteliului renal în sumarul de urină a fost, de asemenea, o trăsătură caracteristică a acutizării pielonefritei cronice calculoase. Acest semn a fost înregistrat la 15 (23,4%) pacienți. La bolnavii aflați în remisiune epiteliul renal a fost determinat în analiza generală de urină numai într-un caz ($p < 0,05$) (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Rezultatele examinării sumarului de urină la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă

Indicii	Valorile normale	Faza pielonefritei cronice calculoase	
		Acutizare n = 64	Remisiune n = 18
Leucociturie, c/v	≤ 5 c/v	64 (100%)*	6 (33,3%)
Eritrociturie, c/v	≤ 2 c/v	26 (40,6%)*	2 (11,1%)
Cilindrurie, c/v	≤ 1 c/v	23 (35,9%)*	2 (11,1%)
Epiteliul renal, c/v	Absent	15 (23,4%)*	1 (5,6%)
Proteinurie, g/l	$\leq 0,033$ g/l	12 (18,8%)*	0 (0%)
Bacteriurie (+)	Absentă	64 (100%)*	4 (22,2%)

Notă: * - $p < 0,05$ (diferența statistic veridică dintre grupele comparate).

Bacteriuria a fost prezentă la 4 din 18 pacienți în remisiunea pielonefritei cronice secundare (22,2%) – mult mai rar în comparație cu acutizarea acestei patologii (100%) ($p < 0,01$). De asemenea, determinarea nivelului bacteriuriei prin metoda cantitativă apreciată cu „+” – „++++” a demonstrat că la toți pacienții aflați în remisiune a fost constatată bacteriurie minimă (egală cu „+”). În același timp, la pacienții cu acutizarea pielonefritei a fost depistată bacteriurie egală cu „+” – în 14 (21,9%) cazuri, egală cu „++” – în 27 (42,2%) de cazuri, egală cu „+++” – în 13 (20,3%) cazuri și egală cu „++++” – la 10 (15,6%) bolnavi (Tabelul 4.4).

În total examenul bacteriologic al urinei a fost efectuat la 324 (31,4%) de bolnavi din toate loturile studiate (Capitolul 2). Urocultura pozitivă a fost depistată în 142 (43,8%) de cazuri, ceea ce corespunde datelor internaționale [41,136]. Ponderea relativ înaltă a uroculturilor negative se explică prin evaluarea unor pacienți în timpul remisiunii: rata uroculturilor pozitive în acutizare a atins plafonul de 71,8% (uroculturi au fost pozitive la 125 din 174 de pacienți investigați), pe când la pacienții în remisiune ponderea uro-

culturilor pozitive a constituit numai 11,3% (17 din 150 de bolnavi evaluați) ($p < 0,01$). Alt factor, care a contribuit la un procentaj relativ mic al uroculturilor pozitive, a fost inaccesibilitatea mediilor de creștere suficient de selective – fapt care a limitat posibilitățile de depistare a germenilor infecțioși neobișnuiți (ex. *Mycoplasma spp.*).

Distribuirea microflorei depistate conform microorganismelor individuale este prezentată în *Figura 4.1*. Ca și în alte infecții urinare, la pacienții studiați a predominat numeric *Escherichia coli*, raportată la 42 (29,6%) de pacienți, și care a fost urmată de *Proteus spp.* (în special *Proteus mirabilis*), depistate la 21 (14,8%) de pacienți. Relativ des s-au întâlnit și alte bacterii gram-negative, inclusiv *Enterobacter spp.* în 7% din cazuri și *Pseudomonas aeruginosa* – la 8,5% dintre pacienți. Astfel, ponderea bacteriilor gram-negative a constituit peste 60% din cazurile investigate, dar cu un procentaj relativ mai mic de *E. coli* în comparație cu pacienții cu infecție necomplicată a tractului urinar. Majorarea ponderii relative a altor bacterii gram-negative, care în total s-au întâlnit mai frecvent decât *E. coli*, este, probabil, determinată de selectarea germenilor bacterieni antibioretistenți în urma curelor antibacteriene repetate în antecedente – o trăsătură caracteristică a pacienților cu urolitiază.

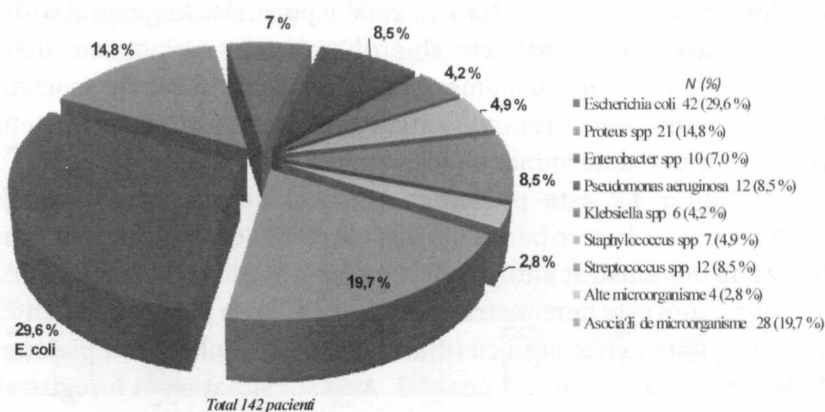


Figura 4.1. Ponderea microflorei depistate în urina pacienților cu litiază urinară

Bacteriile gram-pozitive ca *Streptococcus spp.* (în primul rând enterococ – *Str. faecalis*) și *Staphylococcus spp.* (în special *Staph. aureus*) a avut frecvența caracteristică pentru infecțiile urinare necomplicate – 8,5% și 4,9%, respectiv. În același timp, pentru germeii depistați a fost caracteristică antibioretistența multiplă.

În acest context este necesar de a menționa o pondere mare a asociațiilor bacteriene determinate la pacienții cu litiază renală, care a fost egală cu 28 (19,7%) în studiul dat. Prezența asociațiilor bacteriene reflectă atât capacitățile infecției bacteriene de cronicizare pe fundalul dereglărilor imunității specifice și nespecifice, cât și dezvoltarea antibioretistenței, care permite supraviețuirea bacteriană după cure antibacteriene repetate.

Studiul antibiosensibilității germenilor bacterieni depistați este extrem de important, în special în contextul acutizărilor repetate ale infecției urinare cronice, care este caracteristică pentru litiază renală. În *Figura 4.2* este prezentată rezistența bacteriană în funcție de numărul de grupe de preparate antibacteriene. Pentru facilitarea prezentării antibioretistenței am sumat remediile antibiotice cel mai frecvent testate și administrate în 9 grupe: penicilinele neprotejate, penicilinele protejate împotriva acțiunii β -lactamazelor, cefalosporinele de generația I-II, cefalosporinele de generația III-IV, tetraciclinele, macrolidele, fluorokinolonele, aminoglicozidele, penicilinele noi (carbapeneme, mezlocilină ș.a.). În caz de asociații bacteriene grupele de remedii antibacteriene la care a fost rezistent fiecare germe determinat au fost sumate.

În *Figura 4.2* este prezentat numărul de grupe de remedii antibacteriene, la care bacteriile însămnânțate de la pacienții cu urolitiază au demonstrat antibioretistență în antibiograma efectuată.

După cum este demonstrat în *Figura 4.2*, lipsa antibioretistenței este o raritate la pacienții cu litiază urinară complicată cu pielonefrită cronică și urocultură pozitivă. Această situație s-a înregistrat numai la 22 (15,5%) de pacienți. Începând cu antibioretistența la o grupă de remedii antibacteriene, numărul de uroculturi cu germeii rezistenți se află în creștere până la realizarea rezistenței la 3

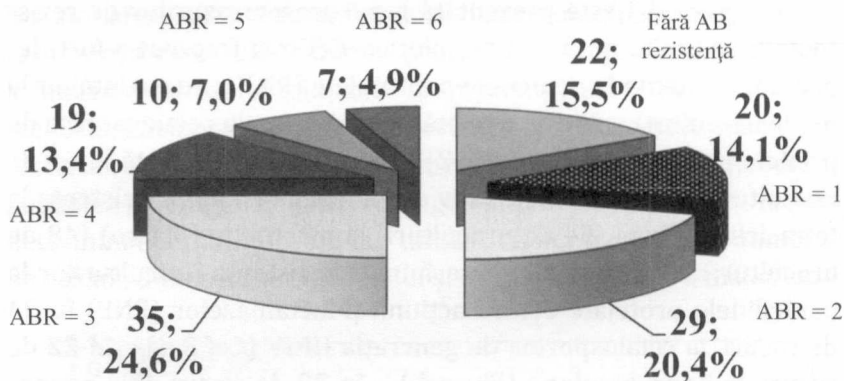


Figura 4.2. Numărul de grupe de remedii antibacteriene la care bacterii din uroculturi pozitive au demonstrat rezistența pe antibiogramă

Notă: ABR – antibiogramă.

grupe de antibiotice: rezistență la o grupă s-a întâlnit la 20 (14,1%) de pacienți, la 2 grupe de antibacteriene – la 29 (20,4%) de pacienți și la 3 grupe de antibiotice – la 35 (24,6%) de bolnavi. În total, la 4-6 grupe de remedii antibacteriene au fost rezistente 36 de uroculturi: 19 (13,4%) uroculturi – la 4 grupe, 10 (7%) – la 5 grupe și 7 (4,9%) – la 6 grupe de antibiotice. Astfel, în total, în 142 de uroculturi a fost determinată rezistența la 351 de grupe de remedii antibacteriene.

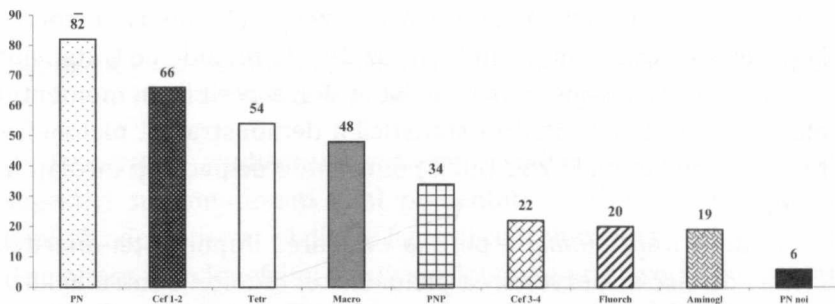


Figura 4.3. Numărul de uroculturi rezistente la anumite grupe de preparate antibacteriene

În *Figura 4.3* este prezentată repartizarea cazurilor de rezistență la anumite grupe de antibiotice. Cel mai frecvent a fost depistată rezistența la peniciline neprotejate (PN), care s-a întâlnit la 82 de uroculturi pozitive, urmată de rezistența la cefalosporine de primele două generații (Cef 1-2), care a fost înregistrată la 66 de uroculturi. De asemenea, relativ des a fost constatată rezistența la tetraciclina (Tetr) (54 de uroculturi) și macrolide (Macro) (48 de uroculturi). Mai rar a fost determinată rezistența uroculturilor la penicilinele protejate contra acțiunii β -lactamazelor (PNP) în 34 de cazuri, la cefalosporine de generația III-IV (Cef 3-4) – în 22 de cazuri, la fluorokinolone (Fluorch) – în 20 de cazuri și la aminoglicozide (Aminogl) – în 19 cazuri. Cel mai redus nivel de rezistență a bacteriilor din uroculturile pozitive de la pacienții cu pielonefrită cronică litiazică a fost înregistrat împotriva penicilinelor noi (PN noi).

Analiza statistică a examenului bacteriologic al uroculturilor a demonstrat că antibiorezistența este o trăsătură caracteristică a germenilor infecțioși cultivați din urina pacienților, care suferă de pielonefrită cronică secundară cauzată de litiază renală.

Factorii de risc al dezvoltării pielonefritei cronice, precum factorii de risc al acutizării pielonefritei cronice preexistente au fost studiați la 420 de pacienți supuși pielolitotomiei deschise, deoarece această intervenție chirurgicală oferă posibilitate de confirmare sau infirmare intravitală definitivă a prezenței pielonefritei cronice la pacienții afectați, imposibilă în caz de alte metode de tratament sau investigații imagistice sau de laborator, accesibile în momentul efectuării studiului. Analiza statistică a demonstrat că pielonefrita a fost constatată la 252 (60%) dintre 420 de pacienți înrolați în studiu.

Analiza *Data mining* a permis evaluarea importanței diferitor factori de risc în dezvoltarea pielonefritei cronice. Pentru analiza importanței a fost ales un număr de factori cu potențial patologic clar exprimat atât din punct de vedere teoretic, cât și confirmat de practica medicală zi de zi. Factorii non-cuantificabili utilizați în ana-

liza statistică curentă au inclus sexul pacientului/pacientei, prezența/absența diabetului zaharat, prezența/absența rinichiului unic, localizarea calculului (rinichiul drept/stâng), caracterul calculului (caliceal/bazinetal/coraliform), evoluția (primar/secundar), caracterul renoureteral (da/nu), compoziția calculului (sare), radioopacitatea (roentgen negativ/roentgen pozitiv). În calitate de factori determinanți cuantificabili am utilizat vârsta pacienților, numărul de calculi, dimensiunea calculului și durata cunoscută a maladii.

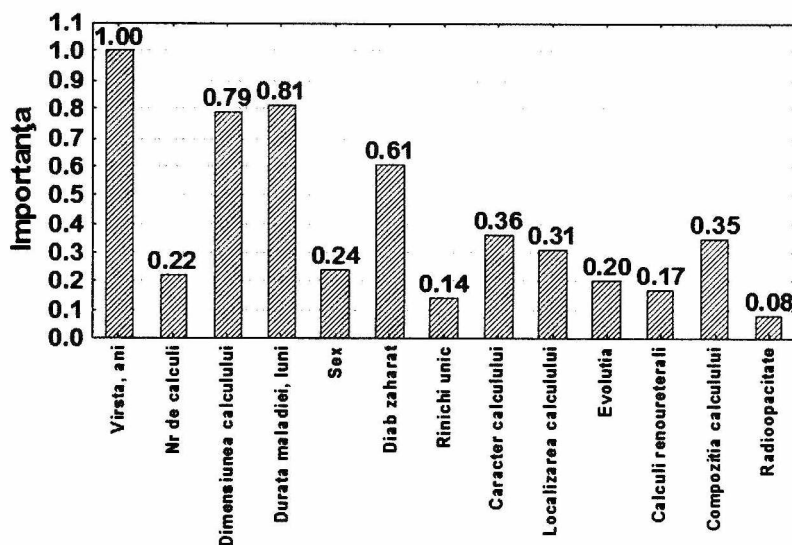


Figura 4.4. Ponderea diferitor factori în dezvoltare a pielonefritei cronice secundare la pacienții cu litiază renală

Rezultatele studierii importanței relative a factorilor de risc sugestivi sus-menționați sunt prezentate în Figura 4.4. Această analiză a demonstrat că dintre factorii cuantificabili riscul major de dezvoltare a pielonefritei cronice calculoase este asociat cu vârsta pacienților afectați de litiază renală (importanța = 1,0), dimensiunile calculului (importanța = 0,79) și durata cunoscută a malădiei (importanța = 0,81). Printre factorii non-cuantificabili este necesar

de a sublinia contribuția diabetului zaharat în dezvoltarea (importanța = 0,61), caracterul calculului (importanța = 0,35) și compoziția chimică a calculului (importanța = 0,35). Analiza caracteristicilor calculului renal asociat cu pielonefrita cronică demonstrează că în această grupă de pacienți se înregistrează ponderea sporită a calculilor coraliformi: 77 (30,6%) din 252 de pacienți versus 26 (15,5%) din 168 de pacienți ($p < 0,05$). Această predominare se realizează pe contul calculilor bazinetați: 62,7% versus 78%. Ponderea calculilor caliceali rămâne quasiconstantă: 6,7% versus 6,5% ($p > 0,05$). Pentru pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă a fost caracteristică predominarea calculilor din oxalați și urați.

Cu ajutorul testelor statistice a fost evaluată dependența dintre durata maladiei și prezența pielonefritei cronice secundare confirmate (Figura 4.5).

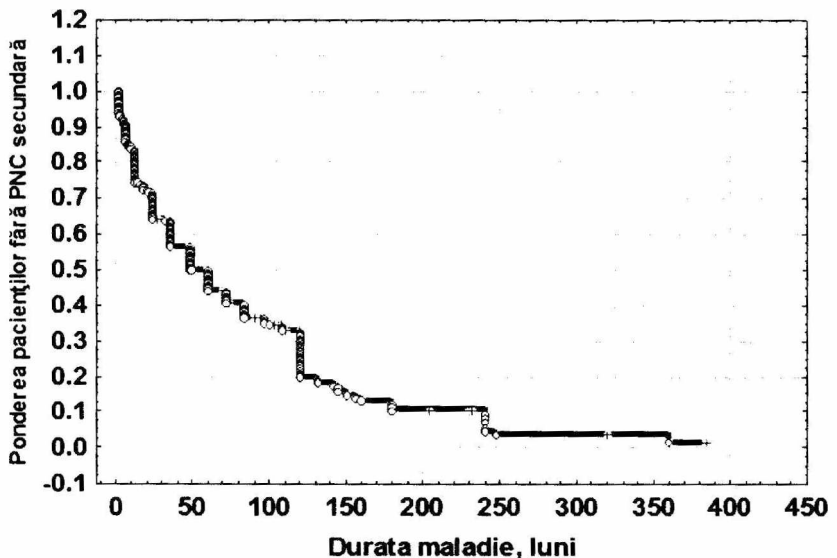


Figura 4.5. Ponderea pacienților fără pielonefrită cronică secundară și litiază renală în funcție de durata maladiei

Această analiză a demonstrat că pielonefrita cronică este depistată începând cu primele luni ale nefrolitiazii clinic manifeste. Este important de a menționa că pielonefrita cronică a fost depistată la jumătate dintre pacienții cu litiază urinară în primele 50 de luni după debutul cunoscut al bolii și la 75% dintre astfel de pacienți în perioada de 125 de luni de la debutul maladiei. Deoarece datele analizate atestă dezvoltarea precoce a pielonefritei vis-a-vis de punctul temporal al dezvoltării litiazii renale, încă o dată trebuie să fie accentuată importanța abordării active a litiazii renale, având drept scop prevenirea dezvoltării complicațiilor infecțioase ale acestei maladii, inclusiv pielonefrita cronică.

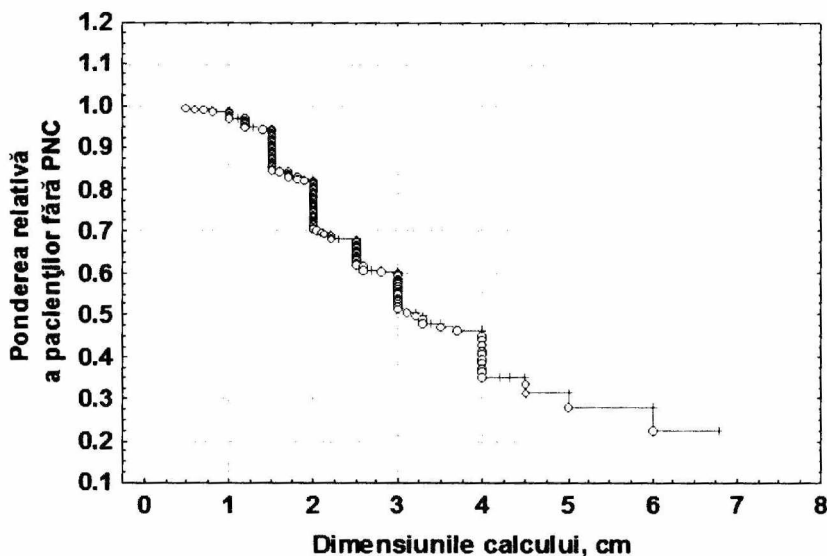


Figura 4.6. Ponderea pacienților fără pielonefrită cronică secundară și litiază renală în funcție de dimensiunile calculului

Figura 4.6 reflectă o corelație directă între dimensiunile calculului renal și dezvoltarea pielonefritei cronice secundare. După cum este demonstrat, minoritatea pacienților cu dimensiunile calculului sub 1,5 cm suferă de această complicație (<5%). Ponderea redusă

a pielonefritei la astfel de pacienți este, probabil, cauzată de legăturile inverse: negativă și pozitivă. În caz de legătură negativă, lipsa infecției urinare cronice asociate micșorează viteza de progresie a litiazei urinare, iar calculul renal mic, în schimb, oferă posibilități reduse de grefare cronică a germenilor infecțioși și astfel – de persistența îndelungată a infecției. În caz de creștere a dimensiunilor calculului suprafața mai mare a concremenului stimulează continuitatea procesului infecțios, care, la rândul lui, potențează progresia litiazei renale, încheind astfel cercul patogenetic vicios. Analiza graficului prezentat în *Figura 4.6* demonstrează că rata îmbolnăvirii cu pielonefrită cronică atinge plafonul de 50% când dimensiunile calculului sunt în medie egale cu 3 cm. Acest rezultat sugerează că majoritatea pacienților cu concremente renale peste 3 cm în diametru va suferi de infecție urinară cronică, ceea ce implică riscul sporit atât de complicații infecțioase, cât și de reducere progresivă a funcției rinichiului afectat.

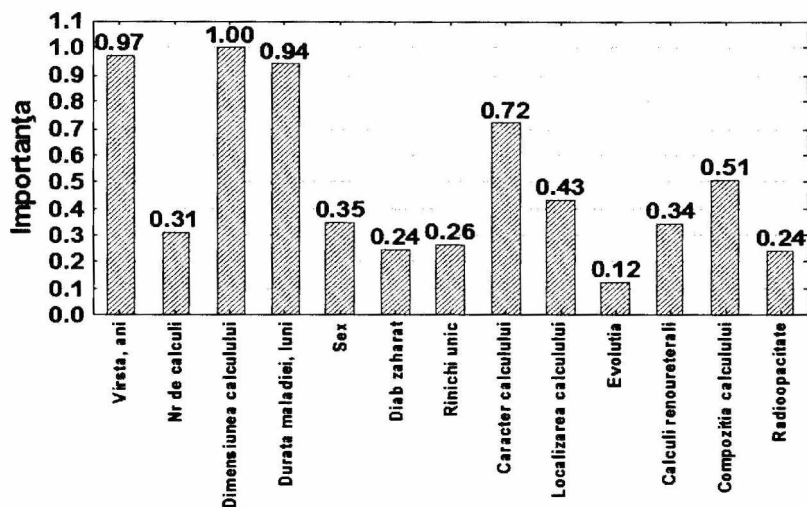


Figura 4.7. Ponderea diferitor factori în acutizarea pielonefritei cronice secundare la pacienții cu litiază renală

În total la 60 din 252 (23,8%) de pacienți a fost înregistrată acutizarea pielonefritei cronice calculoase. În evaluarea eventualelor factori de risc al acutizării pielonefritei cronice calculoase am analizat prin metoda *Data mining/Classification/Regression Trees models* importanța aceluiași factori, ca și evaluarea riscului dezvoltării pielonefritei cronice calculoase (*Figura 4.7*). Printre factorii cuantificabili au predominat vârsta (importanța = 0,97), dimensiunea calculului (importanța = 1,00) și durata cunoscută a maladiei (importanța = 0,94). Acest rezultat încă o dată confirmă faptul de tendință spre evoluția progresivă a litiazei renale, subliniind necesitatea tratamentului activ al litiazei renale. În analiza factorilor non-cuantificabili de risc este evident rolul caracterului nefrolitiază (importanța = 0,72), care reflectă riscul sporit de dezvoltare a pielonefritei cronice la pacienții cu calculi coraliformi, a.n. „infecțioși”. Calculii din struvită, oxalați și urați sunt mai frecvent asociați cu acutizările pielonefritei cronice calculoase – importanța unui astfel de parametru ca componența chimică este egală cu 0,51. Această legătură poate fi explicată prin predominarea sărurilor sus-numite în componența chimică a calculilor coraliformi. Localizarea bilaterală a litiazei renale, la fel, contribuie la un risc sporit al acutizărilor pielonefritei cronice (importanța = 0,43). Conform numărului de acutizări pe an pacienții s-au repartizat în modul următor: ≤ 1 acutizare – 147 (58,4%) de pacienți, > 1 și < 3 acutizări – 83 (32,9%) de bolnavi, și > 3 acutizări – 22 (8,7%) de bolnavi.

În urma cercetărilor efectuate în studiu la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă se pot relata următoarele: s-a dovedit că în etiologia procesului infecțios-inflamator al sistemului renoureteral predomină agenții patogeni: *Escherichia coli*, *Proteus spp.* și *Klebsiella*. În faza activă a procesului inflamator s-au constatat dereglări hemostatice, cu activarea hemostazei vasculo-trombocitare, cu scăderea locală a vascularizării și afectarea parenchimului renal.

Capitolul 5

EFECTELE ADMINISTRĂRII PREPARATULUI BIOR LA PACIENȚII CU NEFROLITIAZĂ COMPLICATA

Clasic tratamentul postoperatoriu al litiazei renale cuprinde diferite remedii medicamentoase, inclusiv antibacteriene, antiinflamatorii nesteroidiene, spasmolitice, fitopreparate, analgezice, uroseptice, vitamine [37,38]. Analiza farmacoterapeutică demonstrează că în acest tratament complex lipsesc medicamentele care potențează regenerarea țesutului renal. Este un moment important deoarece atât condițiile patologice preexistente (traumatizarea rinichiului de către calculul renal și infecția urinară suprapusă), cât și cele provocate de actul chirurgical (traumatizare directă, dereglările microcirculației din cauza ischemizării renale) contribuie evident la dezvoltarea fibrozei și sclerozei parenchimului renal și sistemului calice-bazinet, astfel eventual limitând efectele pozitive ale intervenției chirurgicale.

În astfel de condiții necesitatea administrării unui preparat cu proprietăți imunomodulatorii și regenerative apare ca o ipoteză logic fundamentată.

Efectul tratamentului cu BioR asupra pielonefritei cronice calculoase a fost studiat pe un lot din 82 de pacienți: la 64 de bolnavi a fost constatată acutizarea și în 18 cazuri – remisiunea pielonefritei. Toți pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă au fost randomizat repartizați în două loturi de cercetare (*Figura 5.1*).

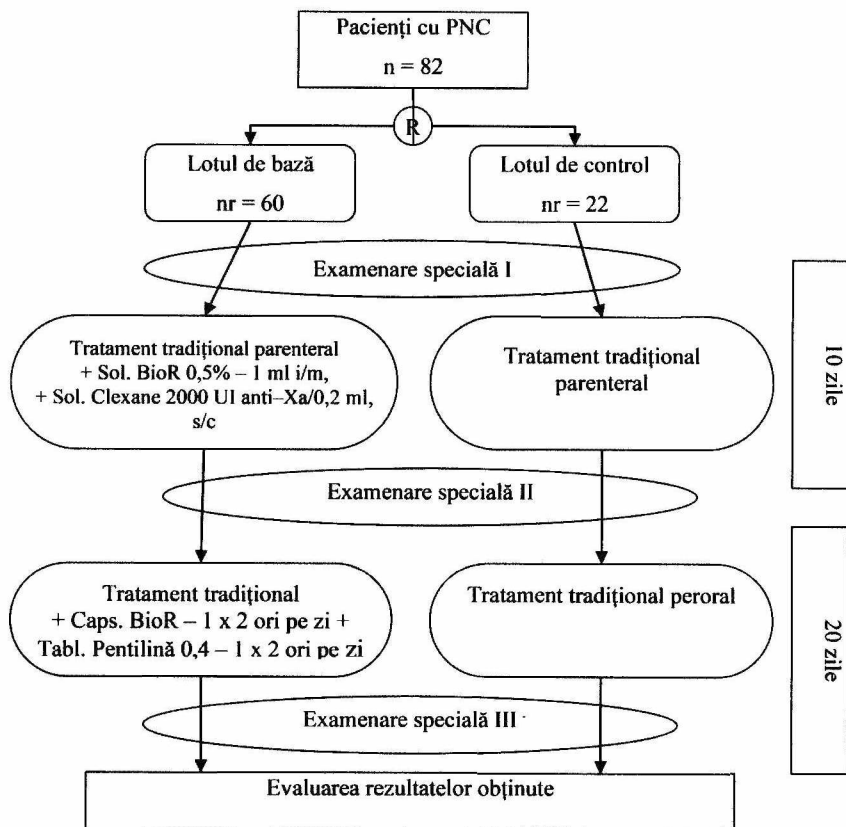


Figura 5.1. Designul studiului de evaluare a efectelor prepatului BioR la pacienții cu pielonefrită cronică în cadrul litiazei renale complicate (R – randomizare)

Tratamentul standard [37,38]:

Medicamente cu efect antibacterian:

Ampicilină (2,0) x 3-4 ori/zi sau Cefazolină (1,0) x 4 ori/zi, sau Amoxicilină (1,0) x 4 ori/zi, sau Ceftriaxon (1,0) x 2 ori/zi, sau Cefotaxidim (1,0) x 2 ori/zi + Ciprofloxacină (200 mg dizolvate per 200 ml sol. Clorură de sodiu 0,9%), sau Amikacină (0,25-10 ml x 3 ori/zi).

Terapia de dezintoxicare: sol. Clorură de sodiu 0,9% - 200 sau 500 ml; sol. Glucoză 5% - 200 sau 500 ml și 40% - 10 sau 20 ml.

Medicația antispastică: Drotaverină (comprimate câte 40 sau 80 mg și sol. 2% - 2 ml); Platifilină (sol. 0,2% - 1ml).

Medicația antioxidantă: Acid ascorbic (comprimate câte 0,5 și sol. 5% - 5 ml); Tocoferol acetat (capsule câte 400 UI).

Tratamentul fitoterapeutic:

Cyston; Silington; Canephron H; ceai renal; Fitolizină; Cistenal.

Tratamentul inovațional [19]:

Tratamentul imunomodulator inițial durează 10 zile și cuprinde sol. BioR 0,5%-1 ml intramuscular asociat cu sol. Clexane 2000 UI anti-Xa/0,2 ml s.c./zi. În continuare se administrează preparatul BioR în formă încapsulată, per os, respectând posologia câte o capsulă de 2 ori pe zi, asociată cu tab. Pentilin-retard 400 mg în doză de un comprimat x 2 ori/zi timp de 20 de zile.

Lotul de control a inclus 22 de pacienți, cărora le-a fost administrată terapia pielonefritei tradițională, conform protocolului național [37,38], descrisă mai sus. Lotului de bază, care a inclus 60 de pacienți, suplimentar la tratamentul recomandat i-a fost administrat preparatul BioR cu sol. Clexane și tab. Pentilină (Brevet de invenție RM № 520 (13) Y, din 06.12.2011) [19]. Loturile studiate au fost omogene. La necesitate s-au efectuat examinări speciale și individuale pe fiecare caz aparte (examen biochimic, imunologic, urocultură cu sau fără antibiogramă etc.).

Modificarea propusă a tratamentului pacienților cu pielonefrită cronică calculoasă în perioada postoperatorie este direcționată spre favorizarea regenerării țesutului renal, îmbunătățirea funcției rinichiului operat, scăderea perioadei de reconvașcență și micșorarea ratei de invaliditate la pacienții operați pentru nefrolitiază.

În cadrul lucrării științifice actuale s-au efectuat multiple teste clinice ale administrării preparatului BioR, pentru îmbunătățirea stării pacienților operați pentru urolitiază [19]. La un lot de pacienți am început administrarea preparatului BioR în perioada preoperatorie, însă am observat că la aceștia, din cauza îm-

bunătățirii microcirculației și activării procesului inflamator în rinichi, au apărut dificultăți tehnice în timpul intervenției chirurgicale. De asemenea, a crescut riscul complicațiilor hemoragice din rinichiul operat.

Din aceste motive, noi am ajuns la concluzia, că este necesară administrarea complexă, adică terapia antimicrobiană și cea cu BioR în comun cu preparate anticoagulante tip Clexane. Anume această combinație este capabilă, din punctul nostru de vedere, să blocheze mecanismele patogenetice de dezvoltare a pielonefritei cronice calculoase și corespunde cu principiile generale de tratament al proceselor inflamatorii ale căilor urinare în nefrolitiază.

În acest context este necesar de a menționa că orice proces inflamator este practic întotdeauna însoțit de scăderea limfocitelor T. Aceasta se observă în procesele inflamatorii de diverse etiologii, fără excepții: infecții, procese inflamatorii nespecifice, procese distructive ale țesuturilor și ale celulelor postoperator, traume, combustii, infarcte, procese distructive ale formațiunilor tumorale maligne, modificări trofice ș.a. În principiu, deplasarea celulelor T este direct proporțională cu intensitatea procesului inflamator. Pentru diagnosticarea procesului inflamator o semnificație primordială are însuși faptul de scădere a numărului de limfocite T în sânge. Limfocitele T reacționează cel mai rapid la prezența procesului inflamator prin scădere.

O anumită importanță are aprecierea compoziției imunoglobulinelor pentru determinarea regiunilor predominante de afectare (mucoasele conjunctivale sau țesuturile mai profunde). Procesele inflamatorii pe mucoase deseori decurg predominant cu mărirea cantității de IgA sau în cazurile de scădere a rezistenței organismului cu diminuarea producerii de IgA. În procesul inflamator, legat de contactul primar al organismului cu acest tip de antigen, în termene precoce crește conținutul de IgM, iar apoi crește conținutul de IgG. La contactul repetat cu acest tip de antigen la etapele primare de dezvoltare a reacției inflamatorii are loc creșterea nivelului de IgG și IgA.

Tabelul 5.1. Indicii stării imunității celulare și umorale la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă în funcție de tratamentul cu BioR

Indicii (%)	Norma	Înainte de tratament		După 10 zile de tratament		La o lună după tratament	
		Lotul de bază nr=60	Lotul de control nr=22	Lotul de bază nr=60	Lotul de control nr=22	Lotul de bază nr=60	Lotul de control nr=22
T total	65,3±1,6	53,5±1,2	54,2±1,3	60,4±1,6*	64,4±1,2	58,7±1,1**	64,1±1,3
T active	27,6±0,5	18,2±0,7	20,4±1,9	22,0±0,7	20,7±1,4	25,9±0,5	23,8±1,2
T morule	27±3	17,6±0,8	19,0±1,8	22,4±0,8	20,6±1,5	29,0±0,6	25,8±1,9
T-super-sori	12,3±1,5	19,2±1,4	20,0±1,6	22,2±1,7	24,0±2,3	19,2±1,4	21,7±1,5
T-helperi	44,0±2,0	34,5±1,6	33,9±1,4	44,2±1,8	40,3±1,4	43,8±1,6*	38,8±1,6
Limfocite B	14,0±0,7	10,8±0,3	10,1±0,4	14,1±0,2	12,8±0,2	13,9±0,3***	12,0±0,1
IgG	12,4±0,3	9,68±0,32	9,73±0,46	11,0±0,8	10,2±0,3	11,4±0,4***	9,9±0,14
IgA	2,7±0,15	1,2±0,03	1,30±0,06	2,4±0,2	2,1±0,2	2,5±0,13***	2,0±0,19
IgM	1,8±0,07	3,96±0,02	3,88±0,04	1,8±0,02***	2,1±0,05	1,8±0,19**	2,4±0,08
iL-1β	24,6±1,5	68,6±1,5	67,9±1,2	25,2±1,2*	30,5±2,2	27,0±1,9***	42,7±1,8
iL-2	2,4±0,12	3,6±0,36	3,5±0,45	2,5±0,24	2,9±0,21	2,56±0,10*	3,2±0,17

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - 0,001 - diferența veridic semnificativă comparativ cu lotul de control.

După cum este demonstrat în *Tabelul 5.1*, la pacienții în faza activă a pielonefritei cronice calculoase s-a depistat o micșorare semnificativă a limfocitelor T în comparație cu indicii normali (de la 65,3±1,6 până la 53,5±1,2%, $p < 0,001$) în majoritate din contul

T-helperi (de la $44 \pm 2,0$ până la $34,5 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$). Creșterea numărului de T-supresori tot a fost semnificativă (de la $12,3 \pm 1,5$ până la $19,2 \pm 1,4\%$, $p < 0,01$). Conținutul limfocitelor B s-a micșorat de 1,3 ori în comparație cu norma (de la $14,0 \pm 0,7$ până la $10,8 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$), IgA - de 2,3 ori (de la $2,7 \pm 0,15$ până la $1,2 \pm 0,03$ g/l, $p < 0,001$), IgG - de 1,3 ori (de la $12,4 \pm 0,3$ până la $9,68 \pm 0,32$ g/l, $p < 0,001$) cu o creștere a valorilor nivelului IgM în plasmă (de la $1,8 \pm 0,07$ până la $3,96 \pm 0,02$ g/l, $p < 0,001$). Indicii obținuți ai interleukinei-1 β depășeau valorile normale de 2,7 ori, fiind statistic semnificative (de la $24,6 \pm 1,5$ până la $68,6 \pm 1,5$, $p < 0,001$), pe când valorile interleukinei-2 - numai de 1,5 ori (de la $2,4 \pm 0,12$ până la $3,6 \pm 0,36$, $p < 0,01$).

Din acest motiv, rezultatele obținute în studiul nostru asupra pacienților litiazici în faza activă a pielonefritei cronice calculoase ne atestă prezența imunodeficienței severe, cu o incapacitate funcțională a celulelor T și B, care fundamentează concluzia de a administra în tratamentul pielonefritei cronice calculoase nu numai antibiotice, dar și terapie imunomodulatorie eficace. Totodată, activarea imunității la pacienții cu procese inflamatorii acute conduce la schimbări nedorite privind activarea sistemului de coagulare vasculară trombotică cu activarea mecanismului de formare a radicalilor liberi care acționează negativ asupra funcției diferitor organe și sisteme.

În faza de remisiune a pielonefritei cronice calculoase după tratament indicele limfocitelor T în lotul de bază s-a mărit de 1,2 ori față de lotul de control la care s-a mărit de 1,1 ori în comparație cu indicii anteriori. După 1 lună de la tratament indicele limfocitelor T în lotul de bază a rămas neschimbat față de lotul de control, unde indicii respectivi s-au micșorat semnificativ față de indicii anteriori (Tabelul 5.1).

Valorile T-helperi în lotul de bază, comparativ cu indicii precedenți, s-au mărit de aproximativ 1,3 ori. Peste 1 lună acești indici au rămas măriți comparativ cu nivelul precedent ~ de 1,3 ori. Așadar, în baza celor relatate mai sus, în pofida tendinței nesemnificative

de micșorare, acest indice s-a păstrat la valori normale. În lotul de control, de asemenea, a fost notată creșterea ne semnificativă a indicelui T-helperi peste 1 lună de la inițierea tratamentului. Indicele T-supresor în lotul de bază după tratament a crescut până la $24,0 \pm 2,3\%$, dar în lotul de control – până la $22,2 \pm 1,7\%$. La o lună în lotul de bază indicele a coborât la $19,2 \pm 1,4\%$, iar la grupa de control – la $21,7 \pm 1,5\%$.

Valorile limfocitelor B în lotul de control determinate la a 10-a zi de tratament s-au mărit până la $12,8 \pm 0,2\%$, menținându-se la același nivel până la o lună de supraveghere a pacienților. Schimbările cele mai semnificative au fost observate în lotul de bază, unde s-a constatat o creștere a valorilor limfocitelor B de la $10,8 \pm 0,3$ până la $14,1 \pm 0,2\%$, care după 1 lună au scăzut ne semnificativ (până la $13,9 \pm 0,3\%$).

O dinamică pozitivă s-a observat la indicii imunoglobulinelor și interleukinelor după tratament, mai ales în lotul de bază. S-a observat o creștere semnificativă pentru IgA și, invers, o cădere a valorii IgM. Valoarea IgA s-a mărit în lotul de control de la $1,2 \pm 0,03\%$ până la $2,1 \pm 0,2\%$, dar peste 1 lună a constituit $2,0 \pm 0,3\%$. În lotul de bază valoarea IgA s-a mărit de două ori la 10 zile de tratament, cu o creștere la o lună până la $2,5 \pm 0,07\%$. Valoarea IgG în lotul de control a crescut de la $9,68 \pm 0,32\%$ până la $10,2 \pm 0,3\%$ și a continuat să crească în decurs de 1 lună. În lotul de bază, de asemenea, a fost observată creșterea conținutului IgG de la $9,68 \pm 0,32\%$ până la $11,4 \pm 0,4\%$, dar mai semnificativă. Valoarea IgM s-a micșorat în lotul de control aproximativ de două ori și peste o lună a rămas la $2,4 \pm 0,08\%$. În lotul de control scăderea valorilor IgM a fost mult mai semnificativă și a rămas practic neschimbată timp de 1 lună.

Indicii valorilor interleukinei- 1β au crescut semnificativ peste valoarea normală de aproximativ două ori în faza acută a pielonefritei la ambele grupe și la a 10-a zi valorile au revenit practic la normal. Dar pe parcurs de o lună valoarea interleukinei- 1β în lotul de bază, comparativ cu lotul de control, s-a schimbat ne semnificativ

și valorile au fost aproape de cele normale. Schimbări asemănătoare s-au observat și la cercetările valorilor interleukinei-2.

În acest context, la administrarea preparatului BioR în pielonefrită cronică calculoasă la pacienții din lotul de bază s-a observat efectul imunomodulator cu efect de durată și exprimat statistic semnificativ față de lotul de control.

Faza activă a pielonefritei cronice calculoase a decurs pe fundalul unei creșteri semnificative a coagulabilității sangvine, care s-a demonstrat prin reducerea timpului de coagulare după Lee-White, timpului de tromboplastină parțial activată (TTPA) și prin activitatea fibrinolitică, în același timp cu creșterea valorilor fibrinogenului. Timpul de coagulare după Lee-White s-a micșorat în comparație cu norma de la $8,4 \pm 2,7$ până la $3,2 \pm 1,1$ ($p > 0,05$), timpul de tromboplastină parțial activată – de la $52 \pm 7,0$ până la $35 \pm 2,6$ ($p < 0,05$), activitatea fibrinolitică – de la $15 \pm 4,6$ până la $7 \pm 1,8$ ($p > 0,05$). Valorile fibrinogenului au crescut de la $3,6 \pm 0,82$ până la $6,5 \pm 0,34$ g/l ($p < 0,01$). Dar și valorile trombocitelor și indicele protrombinei au fost crescute în comparație cu valorile normale (*Tabelul 5.2*). Datele obținute din studiu demonstrează clar necesitatea folosirii în practică a preparatelor care scad coagulabilitatea și ameliorează proprietățile reologice ale sângelui.

La pacienții în faza activă a PNCC s-au observat tendințe spre hipercoagulare, care s-a manifestat prin scăderea semnificativă a timpului de coagulare, timpului de tromboplastină parțial activată și activității fibrinolitice, dar și prin creșterea valorii fibrinogenului. Combinația administrării preparatului BioR cu Clexane la pacienții din lotul de bază semnificativ a influențat asupra hemostazei. După terapia dată la acești pacienți s-a mărit semnificativ ($p < 0,05$) timpul de coagulare a sângelui, s-a micșorat valoarea fibrinogenului și s-a mărit activitatea fibrinolitică și a TTPA (*Tabelul 5.2*).

Tabelul 5.2 . Indicii hemostaziologici la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă în funcție de tratamentul cu BioR

Indicii (%)	Norma	Înainte de tratament		După 10 zile de tratament		La o lună după tratament	
		Lotul de bază nr=60	Lotul de control nr=22	Lotul de bază nr=60	Lotul de control nr=22	Lotul de bază nr=60	Lotul de control nr=22
Timp. Coag. Lee-White	8,4±2,7	3,2±1,16	4,3±1,2	7,1±1,1	5,2±1,4	7,2±1,2	4,8±1,4
Trombocite	320±75	425±21	412±35	328±38	360±45	335±28	387±29
Fibrinogen	3,6±0,82	6,5±0,34	5,2±0,78	3,2±0,21**	4,6±0,37	3,5±0,34*	4,9±0,54
Ind. protrombinei	101±9	118±5,2	115±6,7	96±4,1	105±4,3	97±2,8 ***	110±2,6
TTPA	52±7	35±2,6	36±3,2	52±5,0	47±4,5	51±1,8*	44±2,1
Activ. fibrinolitice	15±4,6	7,0±1,8	7,2±2,2	15,2±3,5	12,3±1,3	14,5±0,8***	10,3±0,7

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - 0,001 - diferența veridic semnificativă comparativ cu lotul de control.

Indicii de coagulabilitate după Lee-White la 10 zile și la o lună de tratament s-au mărit și au fost aproape de 2 ori mai ridicați în lotul de bază, comparativ cu lotul de control. Cantitatea trombocitelor în sânge la toți pacienții din ambele loturi s-a micșorat semnificativ în comparație cu indicele precedent (înainte de tratament) în special în lotul de control: de la 425±21 până la 328±38 și, respectiv, 335±28 peste o lună. Fibrinogenul și indicele protrombinic s-au micșorat de 2 și 1,2 ori. S-a observat și mărirea indicelui TTPA și a activității fibrinolite la toți pacienții, dar pe fundal de tratament cu BioR și Clexane la pacienții din lotul de bază acești indici au fost semnificativ mai mari. În baza celor relatate, utilizarea în schema de tratament a acestor pacienți, administrarea preparatului BioR

și Clexane a condus la normalizarea valorilor hemostazei și la normalizarea imunității celulare și umorale la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă.

Păstrarea sau ameliorarea funcției și rezervei renale reprezintă obiectivul principal atât în tratamentul conservator, cât și chirurgical al litiazei renale. În acest context este fundamentată cercetarea efectului de durată a adăugării tratamentului cu BioR [19] la tratamentul clasic [37,38].

Studiul prospectiv al evoluției modificărilor renale funcționale și structurale a fost efectuat pe un lot din 63 de pacienți. Acești pacienți au fost repartizați în 2 loturi omogene după durata maladiei, vârstă, componența gender, dimensiunile calculului operat și intervenția chirurgicală întreprinsă. Tratamentul standard a fost administrat la 34 de pacienți, care au devenit lotul de control. Tratamentul modificat (terapia standardizată + BioR) a fost indicat la 24 de bolnavi cu litiază renală în perioada postoperatorie. Acești pacienți au devenit lotul de bază. La 3 pacienți tratamentul modificat a fost inițiat înainte de intervenția chirurgicală, dar, după cum deja a fost anterior menționat, nu a adus beneficii pacienților înrolați și astfel această ramură de studiu a fost stopată. Modificările renale funcționale și structurale au fost analizate conform rezultatelor examinărilor de laborator și celor instrumentale. Pacienții au fost examinați în 2 puncte temporale consecutive: la distanță de o lună și 6 luni din momentul intervenției chirurgicale pe nefrolitiază.

Rezultatele investigațiilor de laborator sunt prezentate în *Tabelul 5.3*. Analiza modificărilor de laborator a demonstrat lipsa diferenței statistic veridice între lotul de control și lotul de bază peste o lună după tratamentul chirurgical efectuat: ureea serică – $6,2 \pm 1,7$ mmol/l versus $6,0 \pm 1,6$ mmol/l ($p > 0,05$), creatinina serică – $76,5 \pm 3,6$ μ mol/l versus $72,1 \pm 4,9$ μ mol/l ($p > 0,05$), rata filtrației glomerulare – $95,4 \pm 6,2$ ml/min/1,73m² versus $96,3 \pm 5,7$ ml/min/1,73m² ($p > 0,05$) și acidului uric în ser – $345,5 \pm 15,9$ μ mol/l versus $360,7 \pm 21,2$ μ mol/l ($p > 0,05$). În același timp, la distanță de 6 luni după intervenția chirurgicală diferența dintre ambele loturi

a devenit statistic veridică: concentrația ureei serice a constituit în lotul de control $7,6 \pm 1,5$ mmol/l, pe când în lotul de bază s-a observat o tendință opusă, cu reducerea nivelului de uree serică până la $5,3 \pm 1,4$ mmol/l ($p < 0,05$). Tendințe similare am înregistrat referitor la valorile creatininei, care au devenit egale cu $89,3 \pm 6,1$ μ mol/l la pacienții tratați după schema clasică și s-a coborât până la $67,8 \pm 3,8$ μ mol/l la pacienții tratați suplimentar cu BioR ($p < 0,01$).

Tabelul 5.3. Modificările de laborator la pacienții cu litiază renală complicată tratați clasic și cu BioR

Indicii	Lotul de control nr = 34	Lotul de bază nr = 26
Ureea serică peste o lună după i/ch, mmol/l	$6,2 \pm 1,7$	$6,0 \pm 1,6$
Ureea serică peste 6 luni după i/ch, mmol/l	$7,6 \pm 1,5$	$5,3 \pm 1,4^*$
Creatinina serică peste o lună după i/ch, μ mol/l	$76,5 \pm 3,6$	$72,1 \pm 4,9$
Creatinina serică peste 6 luni după i/ch, μ mol/l	$89,3 \pm 6,1$	$67,8 \pm 3,8^{**}$
RFG peste o lună după i/ch, ml/min/1,73m ²	$95,4 \pm 6,2$	$96,3 \pm 5,7$
RFG peste 6 luni după i/ch, ml/min/1,73m ²	$88,4 \pm 3,8$	$102,1 \pm 6,2^*$
Acidul uric în ser peste o lună după i/ch, μ mol/l	$345,5 \pm 15,9$	$360,7 \pm 21,2$
Acidul uric în ser peste 6 luni după i/ch, μ mol/l	$402,3 \pm 20,9$	$332,8 \pm 23,7^*$

Notă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; RFG – rata filtrației glomerulare.

Evoluția ratei de filtrație glomerulară a demonstrat ameliorarea acestui parametru la pacienții tratați cu BioR cu realizarea valorilor medii egale cu $102,1 \pm 6,2$ ml/min/1,73m² versus $88,4 \pm 3,8$ ml/min/1,73m² la pacienții din lotul de control ($p < 0,05$). De asemenea, am asistat la o evoluție opusă a nivelului acidului uric în serul pacienților investigați, care a devenit în medie egal cu $402,3 \pm 20,9$ μ mol/l la pacienții din lotul de control și s-a coborât până la $332,8 \pm 23,7$ μ mol/l la bolnavii tratați cu BioR.

În *Tabelul 5.4* sunt prezentate investigațiile instrumentale ale pacienților tratați după schema clasică și cu adăugarea BioR-ului în perioada postoperatorie. Pentru pacienții din lotul de control a fost caracteristică apariția întârziată a urinei din nefrostomă, care a avut loc peste $4,2 \pm 0,72$ zile după intervenția chirurgicală în comparație cu lotul de bază, când evoluția favorabilă a funcției renale s-a manifestat mai devreme, anume la peste $3,35 \pm 0,41$ zile după operație ($p < 0,05$). Rezultatele urografiei intravenoase confirmă această ordine de idei: contrastarea rinichiului operat la distanță de o lună după operație a fost determinată în medie peste $34,9 \pm 3,9$ minute după introducerea substanței de contrast, ceea ce a fost semnificativ mai târziu în comparație cu media egală cu $28,4 \pm 3,4$ minute la pacienții din lotul de bază ($p < 0,05$).

Peste 6 luni a fost înregistrată o evoluție pozitivă a acestui parametru în ambele grupe studiate. Reducerea a fost de la $34,9 \pm 3,9$ minute până la $24,5 \pm 4,9$ minute ($p < 0,01$) în lotul de control și de la $28,4 \pm 3,4$ minute până la $13,6 \pm 5,8$ minute ($p < 0,01$) în lotul de bază. Ameliorarea acestui indice reflectă creșterea funcției renale, în special secretorii, în ambele loturi de pacienți și atestă capacitățile renale regenerative. În același timp, diferența dintre ambele loturi studiate numai s-a mărit: $24,5 \pm 4,9$ minute (lotul de control) versus $13,6 \pm 5,8$ minute (lotul de bază) ($p < 0,01$).

Studiul radiologic prin urografie intravenoasă a demonstrat că la 7 (20,6%) din 34 de pacienți din lotul de bază a fost determinată grosimea redusă a parenchimului renal la distanță de o lună după intervenția chirurgicală. În același timp, ponderea unor astfel de persoane în lotul de bază a fost de numai 3 (10,3%) din 26 de pacienți. Însă, diferența dintre ambele loturi studiate nu a fost statistic veridică.

Peste 6 luni după intervenția chirurgicală am observat creșterea numărului pacienților cu semne radiologice de nefroscleroză printre pacienții din lotul de control până la 10 (29,4%) persoane, pe când printre pacienții tratați cu BioR a fost depistată micșorarea numărului unor astfel de persoane până la 2 (7,7%) pacienți. Ast-

fel, la distanță de 6 luni după operație am depistat o diferență statistic semnificativă între lotul de control și lotul de bază ($p < 0,05$).

Tabelul 5.4. Modificările clinice și imagistice la pacienții cu litiază renală complicată tratați clasic și cu BioR

Indicii	Lotul de control nr = 34	Lotul de bază nr = 26
Apariția urinei pe nefrostomă, zile	4,2±0,72	3,35±0,41*
Contrastarea rinichiului operat la UIV peste o lună după i/ch, min	34,9±3,9	28,4±3,4*
Contrastarea rinichiului operat la UIV peste 6 luni după i/ch, min	24,5±4,9	13,6±5,8**
Reducerea grosimii parenchimului renal la UIV peste o lună după i/ch,%	7 (20,6%)	3 (10,3%)
Reducerea grosimii parenchimului renal la UIV peste 6 luni după i/ch,%	10 (29,4%)	2 (7,7%)*
Reducerea filtrației renale la RIR/ SD peste o lună după i/ch, %	10 (29,4%)	3 (10,3%)*
Reducerea filtrației renale la RIR/ SD peste 6 luni după i/ch, %	12 (35,3%)	2 (7,7%)**
USG: lungimea rinichiului operat, cm, peste o lună după i/ch	8,9±1,35	10,0±1,25
USG: lungimea rinichiului operat, cm, peste 6 luni după i/ch	8,2±0,78	10,4±0,82**
USG: lățimea rinichiului operat, cm, peste o lună după i/ch	3,9±0,62	4,3±0,58
USG: lățimea rinichiului operat, cm, peste 6 luni după i/ch	3,6±0,57	4,4±0,62*
USG: grosimea parenchimului rinichiului operat, cm, peste o lună după i/ch	1,4±0,22	1,6±0,3*
USG: grosimea parenchimului rinichiului operat, cm, peste 6 luni după i/ch	1,35±0,14	1,62±0,22*
Prezența calculului recidivant peste 6 luni după i/ch, %	6 (17,6%)	1 (3,8%)*

Notă: USG – ultrasonografie; UIV – urografie intravenoasă; RIR – renografie radioizotopă; SD – scintigrafie renală dinamică; i/ch – intervenție chirurgicală; % – ponderea pacienților în lotul cercetat.

Renografia izotopică și scintigrafia renală dinamică evaluate în dinamică au permis determinarea procentului pacienților cu reducerea filtrației renale peste o lună și 6 luni după intervenția chirurgicală. Peste o lună după înlăturarea calculului scăderea scintigrafică a funcției renale a fost determinată la 10 (29,4%) din 34 de pacienți din lotul de control și la 3 (10,3%) din 26 de pacienți din lotul de bază. Diferența dintre loturile studiate este statistic veridică ($p < 0,05$). Peste 6 luni această diferență s-a majorat în continuare, ponderea pacienților cu reducere scintigrafică a funcției renale constituind 12 (35,3%) în lotul de control și devenind 2 (7,7%) în lotul de bază ($p < 0,01$).

Dacă renografia izotopică, scintigrafia renală dinamică și urografia intravenoasă au fost examinările imagistice care au permis evaluarea modificărilor funcționale după intervenția chirurgicală, ecografia renală a fost investigația imagistică de prima intenție în aprecierea modificărilor renale structurale. Lungimea medie a rinichiului operat peste o lună după intervenția chirurgicală a fost de $8,9 \pm 1,35$ cm în lotul de control și de $10,0 \pm 1,25$ cm în lotul de bază ($p > 0,05$). Peste 6 luni diferența dintre loturi a devenit statistic veridică, încă o dată confirmând rolul tratamentului cu BioR în activarea rezervelor renale: lungimea medie a rinichiului operat fiind de $8,2 \pm 0,78$ cm în lotul de bază în comparație cu $10,4 \pm 0,82$ cm în lotul de control ($p < 0,01$). O situație similară am atestat și referitor la lățimea medie a rinichiului operat, care a fost peste o lună după operație în medie egală cu $3,9 \pm 0,62$ cm în lotul de control și cu $4,3 \pm 0,58$ cm în lotul de bază ($p > 0,05$). Peste 6 luni această diferență la fel a devenit statistic autentică: $3,6 \pm 0,57$ cm versus $4,4 \pm 0,62$ cm ($p < 0,05$).

Deși dimensiunile renale reflectă în anumită măsură capacitățile renale funcționale, din toate semnele ecografice renale, anume

grosimea parenchimului renal atestă cel mai bine rezerva renală. Peste o lună după intervenția chirurgicală grosimea parenchimului renal a fost de $1,4 \pm 0,22$ cm în lotul de control și de $1,6 \pm 0,3$ cm în lotul de bază ($p < 0,05$). Această situație s-a păstrat și peste 6 luni, cu raportul între grupele studiate $1,35 \pm 0,14$ cm versus $1,62 \pm 0,22$ ($p < 0,05$).

Ecografia renală, de asemenea, a permis depistarea recidivei litiazei renale. La pacienții tratați postoperatoriu după schema clasică peste 6 luni după tratament rata recidivelor a atins 6 (17,6%) din 34 de bolnavi operați, pe când în grupa pacienților cărora li s-a administrat suplimentar BioR a fost înregistrată o rată net mai mică a recidivelor, 1 (3,8%) din 26 de pacienți operați ($p < 0,05$).

În baza studiului efectuat s-a demonstrat că adăugarea imunomodulatorului BioR stimulează imunitatea celulară și restabilirea imunității umorale, proprietățile reologice ale sângelui și ca rezultat se îmbunătățește circulația sangvină în rinichiul afectat. Asocierea terapiei standard de cu preparatul BioR 0,5% a permis diminuarea proceselor sclerotice în parenchimul rinichiului operat, a favorizat o restabilire mai completă a funcției renale, a crescut imunitatea pacienților, ceea ce a condus la scăderea ratei infecției cronice calculoase cu scăderea complicațiilor septice în perioada postoperatorie. A fost remarcată apariția mai timpurie a urinei din rinichiul operat, prin nefrostoma instalată intraoperator. În acest context, rezultatele obținute confirmă prioritatea terapiei combinate în pielonefrita cronică calculoasă cu BioR și Clexane în comparație cu terapia tradițională. Este important de a sublinia faptul că terapia antibacteriană este obligatorie și se administrează în concordanță cu rezultatul sensibilității la antibiotice.

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» Серия «Современная медицина» 2000;384 с.
3. **Romero V., Akpınar H., Assimos DG.** Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. *Reviews in Urology*. 2010;12,2:3e86-3e96.
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. **López M., Hoppe B.** History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:49-59.
6. **Ramello A., Vitale C., Marangella M.** Epidemiology of nephrolithiasis. In *J Nephrol*. 2000;13:S65-S70.
7. **Siener R.** Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res*. 2006;34:131-133.
8. **Clayton DB, Pope IV JC.** The increasing pediatric stone disease problem. *Ther Adv Urol*. 2011;3(1):3-12.
9. **Ceban E.** Tratamentul diferențiat al calculilor ureterali. USMF „Nicolae Testemițanu”. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău: 2003, p 3-4.
10. **Ceban E.** Tratamentul multimodal al nefrolitiazii complicate. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău: 2014, p. 314.

11. Ceban E., Isac N., Galescu A. et al. Aspecte clinico-imunologice ale pacienților cu nefrolitiază. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității consacrate celor 65 ani. Probleme clinico-chirurgicale. XI, 4. Chișinău: 2010. Octombrie. pp. 118-122.

12. Ceban E. Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate. În: Curierul Medical. 2012. Decembrie; 6(330): 64-74.

13. Ceban E. Particularitățile managementului contemporan la pacienți cu pielonefrită cronică calculoasă. În: Curierul Medical. Vol.56. Nr.1, 2013. p.12-19.

14. Banov P. Aspecte actuale ale etiopatogeniei litiazei renale (revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2014, nr.4 (45), p. 227-236.

15. Banov P. Dereglări metabolice de bază și structura chimică a calculilor în urolitiază recidivantă (revista literaturii). Materialele celui de-al VI Congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.4 (57), p.26-30.

16. Banov P. Actualități în metafilaxia urolitiază recidivante (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.30-37.

17. 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.

18. Bradu A., Ceban E., Galescu A. ș.a. Analiza complicațiilor post-ESWL în tratamentul litiazei renourecerale. 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.

19. Ceban E., Rudic V., Banov P., Galescu A. Brevet de in-

venție RM № 520 (13) Y, din 06.12.2011 Metoda de tratament în perioada postoperatorie a pacienților cu litiază renală complicată, supuși nefrolitotomiilor. A61K 36/05.

20. Ceban E. Urolitiază. Indicații metodice. Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*. Chișinău. 2013, 30 p.

21. 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.

22. 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&endertype=abstract>

23. Ceban E. Tratamentul multimodal al nefrolitiazăi complicate. CEP *Medicină*. Chișinău, 2013, 216 p.

24. 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>

25. 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.

26. 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.

27. Galescu A., Ceban E., Banov P. ș.a. Indicii imunității umorale în 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.15-18.

28. 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.

29. Galescu A., Ceban E., Dumbrăveanu I., Banov P. ș.a. Eco-grafia în regim Doppler pentru evaluarea pacienților cu litiază 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.

30. Tagadiuc O., Ceban E., Andronache L. ș.a. Influența compușilor coordinațivi ai cuprului, precum și a combinațiilor lor cu remediul BioR asupra acțiunii hidrolazelor lizozomale renale în intoxicația cu propilenglicol. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția XIII-a, vol. 1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Zilele Universității, 17-19 octombrie. Chișinău, 2012, p.117-124.

31. Tagadiuc O., Sardari V., Ceban E. ș.a. Activitatea hidrolazelor lizozomale renale în intoxicația cu etilenglicol și influența unor compuși biologici activi autohtoni. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Zilele Universității, 16-18 octombrie. Ediția XIV-a, vol.1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău, 2013, p. 130-136.

32. Ceban E., Tănase A., Rudic V. Eficacitatea administrării preparatului BioR pacienților cu suspiciu de patologie prostatică. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2009, nr.5 (38), p. 55-61.

33. Ghinda S., Rudic V., Brumaru A. ș.a. Influența preparatului Bior asupra activității funcționale a limfocitelor. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006, nr. 2(6), pp. 123-126. ISSN 1857-0011.

34. Rudic V. BioR: Studii biomedicale și clinice / Valeriu Rudic.- Ch.: S.n., 2007 (Tipogr. Elena V.I. SRL).-376 p.

35. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. Investigații bi-chimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Chișinău, 2010. 104 p.

- 36. Метельская В.А., Гуманова Н.Г.** Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови Клин. лабор. д-ка 2005;(№6):15-18.
- 37. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.** Метод определения активности каталазы Лабор. Дело 1988;(N.1):16-19.
- 38. Atasayar S., Orhan H., Özgüneş H.** Malondialdehyde quantification in blood plasma of tobacco smokers and non-smokers. FABAD J. Pharm Sci. 2004;29:15-19.
- 39. Hong YL et al.** Advanced oxidation protein product accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model. J Am Soc Nephrol. 2007;N.18:528-538.
- 40. Makita Z., Vlassara H., Cerami A., Bucala R.** Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. J Biol. Chem., 1992, vol. 267, p.5133-5138.
- 41. Nuță Gh., Bușneag C.** Investigații biochimice. Editura didactică și pedagogică București. 1977. pp.381-384.
- 42. Tănase A., Ceban E., Oprea A., Cepoia P., Maximenco E.** Urolitiază la adult. Protocolul Clinic Național nr 88, Chișinău, Moldova, MS RM, T-PAR SRL, 2009, 56 p.
- 43. Sasu B., Cepoia P., Chiaburu L., Catranguiu N., Maximenco E.** Pielonefrita cronică la adult. Protocolul Clinic Național nr 89, Chișinău, Moldova, MS RM, T-PAR SRL, 2009, pp. 52.
- 44. Tungsanga K., Sriboonlue P., Futrakul P. et al.** Renal tubular cell damage and oxidative stress in renal stone patients and the effect of potassium citrate treatment. Urol Res. 2005;33(1):65-69.
- 45. Muthukumar A., Selvan R.** Renal injury mediated calcium oxalate nephrolithiasis: role of lipid peroxidation. Ren Fail. 1997;19(3):401-408.
- 46. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE.** The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. J Urol. 2007;177:31-38.
- 47. Thamilselvan S., Khan SR, Menon M.** Oxalate and cal-

cium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urol Res.* 2003;31(1):3-9.

48. Huang HS, Ma MC, Chen J., Chen CF. Changes in the oxidant-antioxidant balance in the kidney of rats with nephrolithiasis induced by ethylene glycol. *J Urol.* 2002;167(6):2584-2593.

49. Abrahamian FM, Krishnadasan A., Mower WR, Moran GJ, Talan DA. Association of Pyuria and Clinical Characteristics With the Presence of Urinary Tract Infection Among Patients With Acute Nephrolithiasis. *Ann Emerg Med.* 2013 Jul 11.

50. Abu Ghazaleh LA, Budair Z. The relation between stone disease and obesity in Jordan. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013 May;24(3):610-4.

51. Adams LG. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. *N Z Vet J.* 2013 Jul;61(4):212-6.

52. Aghamir SM, Mojtahedzadeh M., Meysamie A., Atharikia D., Izadpanah F., Sheikhvatan M. Comparison of systemic stress responses between percutaneous nephrolithotomy (PCNL) and open nephrolithotomy. *J Endourol.* 2008 Nov;22(11):2495-500.

53. Ahmed MH, Ahmed HT, Khalil AA. Renal stone disease and obesity: what is important for urologists and nephrologists? *Ren Fail.* 2012; 34(10):1348-54.

54. Akagi S., Sugiyama H., Makino H. Infection and chronic kidney disease. *Nihon Rinsho.* 2008 Sep;66(9):1794-8.

55. Al-Awadi KA, Kehinde EO, Loutfi I., Mojiminiyi OA, Al-Hunayan A., Abdul-Halim H., Al-Sarraf A., Memon A., Abraham MP. Treatment of renal calculi by lithotripsy: minimizing short-term shock wave induced renal damage by using antioxidants. *Urol Res.* 2008 Feb;36(1):51-60.

56. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N., Bello A., Morgan C., Samuel S., Klarenbach SW, Curhan GC, Tonelli M. Alberta Kidney Disease Network. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ.* 2012 Aug 29;345:e5287.

57. Amato M., Lusini ML, Nelli F. Epidemiology of nephrolithiasis today. *Urol Int.* 2004;72 Suppl 1:1-5.

58. Amatschek S, Haller M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human—what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *Eur J Clin Invest.* 2010 Jun;40(6):552-60.

59. Ansari MS, Gupta NP. Impact of socioeconomic status in etiology and management of urinary stone disease. *Urol Int* 2003;70(4):255-61.

60. Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML. New insights into the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am.* 2013 Feb;40(1):1-12.

61. Basiri A, Taheri M, Taheri F. What is the state of the stone analysis techniques in urolithiasis? *Urol J.* 2012 Spring; 9(2):445-54.

62. Bellizzi V, De Nicola L, Minutolo R, Russo D, Cianciaruso B, Andreucci M, Conte G, Andreucci VE. Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron.* 1999;81 Suppl 1:66-70.

63. Böhles H, Gebhardt B, Beeg T, Sewell AC, Solem E., Posselt G. Antibiotic treatment-induced tubular dysfunction as a risk factor for renal stone formation in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2002 Jan; 140(1):103-9.

64. Boonla C, Krieglstein K, Bovornpadungkitti S, Strutz F, Spittau B, Predanon C, Tosukhowong P. Fibrosis and evidence for epithelial-mesenchymal transition in the kidneys of patients with staghorn calculi. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8):1336-45.

65. Bouzidi H, Hayek D, Nasr D, Daudon M, Fadhel Najjar M. Acidose tubulaire rénale héréditaire. *Ann Biol Clin (Paris).* 2011 Jul-Aug;69(4):405-10.

66. Breyer BN, Sen S, Aaronson DS, Stoller ML, Erickson BA, Eisenberg ML. Use of Google Insights for Search to track seasonal and geographic kidney stone incidence in the United States. *Urology.* 2011 Aug;78(2):267-71.

67. Candelas G, Martinez-Lopez JA, Rosario MP, Carmona L, Loza E. Calcium supplementation and kidney stone risk in oste-

oporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):954-61.

68. Chen L., Huang XB, Xu QQ, Li JX, Jia XJ, Wang XF. Cultivation and morphology of nanobacteria in sera of patients with kidney calculi. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2010 Aug 18;42(4):443-6.

69. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol*. 2013 Feb;20(2):208-13.

70. Ciudin A., Luque Galvez MP, Salvador Izquierdo R., Diaconu MG, de Castro AF, Constantin V., Alvarez-Vijande JR, Nicolau C., Alcaraz Asensio A. Validation of Randall's plaque theory using unenhanced abdominal computed tomography. *Urology*. 2013 Feb;81(2):246-9.

71. Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol*. 2012 Nov;27(11):2031-8.

72. Clark DL, Connors BA, Evan AP, Willis LR, Handa RK, Gao S. Localization of renal oxidative stress and inflammatory response after lithotripsy. *BJU Int*. 2009 Jun; 103(11):1562-8.

73. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J., Dubourg L., Sabot JF, Saban C., Daudon M., Liutkus A. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol*. 2010 Mar; 25(3):415-24.

74. Cochat P., Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):649-58.

75. Cordellat IM. Hyperparathyroidism: primary or secondary disease? *Reumatol Clin*. 2012 Sep-Oct;8(5):287-91.

76. Cupisti A. Update on nephrolithiasis: beyond symptomatic urinary tract obstruction. *J Nephrol*. 2011 May-Jun; 24 Suppl 18:S25-9.

77. Cury DB, Moss AC, Schor N. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013 Jul 29; 6:139-42.

78. Cuttino JT Jr., Clark RL. Urothelial microvascular response to chronic renal inflammatory disease. *Urol Radiol*. 1988;10(2):68-71.

- 79. Demirtas A., Yildirim YE, Sofikerim M. et al.** Comparison of infection and urosepsis rates of ciprofloxacin and ceftriaxone prophylaxis before percutaneous nephrolithotomy: a prospective and randomised study. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012:916381.
- 80. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L., Anglani F, Milliner DS, Palsson R.** Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013 Oct; 28(10):1923-42.
- 81. Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G., Kjar-tansson O., Palsson R.** Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int*. 2013 Jan; 83(1):146-52.
- 82. Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G.** Pharmacologic treatment of kidney stone disease. *Urol Clin North Am*. 2013 Feb; 40(1):21-30.
- 83. Eisner BH, McQuaid JW, Hyams E., Matlaga BR.** Nephrolithiasis: what surgeons need to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jun; 196(6):1274-8.
- 84. Emami-Naini A., Eshraghi A., Shahidi S., Mortazavi M., Seyrafian S., Roomizadeh P., Abtahi SH, Ghafoori HB.** Metabolic evaluation in patients with nephrolithiasis: A report from Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res*. 2012;1:65.
- 85. Escribano J., Balaguer A., Pagone F, Feliu A., Roqué I Figuls M.** Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004754.
- 86. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Worcester EM.** Role of interstitial apatite plaque in the pathogenesis of the common calcium oxalate stone. *Semin Nephrol*. 2008 Mar; 28(2):111-9.
- 87. Fakheri RJ, Goldfarb DS.** Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int*. 2011 Jun; 79(11):1178-85.
- 88. Fanardzhian SV, Agaian MA, Agadzhanian IG, Grabski AM.** The dynamics of pyelonephritic process activity indices after

extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with coral-like nephrolithiasis. *Georgian Med News*. 2008 Apr; (157):20-3.

89. Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jul 4.

90. Ferrari L, Meschi M, Musini S, Frattini A, Savazzi GM. Eziopatogenesi e gli aspetti clinici della nefrolitiasi - attualmente. *Recenti Prog Med*. 2003 Mar; 94(3):136-41.

91. Ferrari P, Piazza R, Ghidini N, Bisi M, Galizia G, Ferrarri G. Lithiasis and risk factors. *Urol Int*. 2007; 79 Suppl 1:8-15.

92. Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH, Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, Curhan GC. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2013 Joule 24;310(4):408-15.

93. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, Monga M, Wilt TJ. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*. 2009 Jul;56(1):72-80.

94. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, Brasure M, Kane RL, Ouellette J, Monga M. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Apr 2;158(7):535-43.

95. Fishman AI, Green D, Lynch A, Choudhury M, Eshghi M, Konno S. Preventive effect of specific antioxidant on oxidative renal cell injury associated with renal crystal formation. *Urology*. 2013 Aug;82(2):489.e1-8.

96. Fujita K, Mizuno T, Ushiyama T, Suzuki K, Hadano S, Satoh S, Kambayashi T, Mugiya S, Nakano M. Complicating risk factors for pyelonephritis after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int J Urol*. 2000 Jun; 7(6):224-30.

97. Fuster D. Pathophysiologie und Diagnostik von Nephrokalzinose. *Ther Umsch*. 2007 May; 64(5):287-90.

98. Gambaro G, Abaterusso C, Fabris A, Ruggera L,

Zattoni F, Del Prete D, D'Angelo A, Anglani F. The origin of nephrocalcinosis, Randall's plaque and renal stones: a cell biology viewpoint. Arch Ital Urol Androl. 2009 Sep; 81(3):166-70.

99. 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.

100. Gettman MT, Segura JW. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. J Endourol. 1999 Nov;13(9):653-8.

101. Gnessin E, Chertin L, Chertin B. Current management of paediatric urolithiasis. Pediatr Surg Int. 2012 Jul;28(7):659-65.

102. Goel MC, Ahlawat R, Bhandari M. Management of staghorn calculus: analysis of combination therapy and open surgery. Urol Int. 1999; 63(4):228-33.

103. Gonzalez RD, Whiting BM, Canales BK. The history of kidney stone dissolution therapy: 50 years of optimism and frustration with renacidin. J Endourol. 2012 Feb; 26(2):110-8.

104. Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto RM, Conte A, Servera A. Renal papillary calcification and the development of calcium oxalate monohydrate papillary renal calculi: a case series study. BMC Urol. 2013 Mar 11;13:14.

105. Gross AJ, Fisher M. Management of stones in patients with anomalously sited kidneys. Curr Opin Urol. 2006 Mar;16(2):100-5.

106. Lam HS, Lingeman JE, Russo R. et al. Stone surface area determination techniques: a unifying concept of staghorn stone burden assessment J. Urol.-1992.-V. 148, №3, Pt. 2.-P. 1026-1029.

107. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. Kidney Int. 2011 Dec; 80(12):1278-91.

108. Hamamoto S, Taguchi K, Fujii Y. Molecular mechanism of renal stone formation. Clin Calcium. 2011 Oct; 21(10):1481-7.

109. Healy KA, Ogan K. Pathophysiology and management of infectious staghorn calculi. Urol Clin North Am. 2007 Aug; 34(3):363-74.

110. Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser WJ et al. Quality con-

trol in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). Clin Chem Lab Med 2005; 43(3):298-303.

111. 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.

112. Hiros M., Selimovic M., Spahovic H., Sadovic S. Effects of extracorporeal shockwave lithotripsy on renal vasculature and renal resistive index (RI). Med Arh. 2009;63(3):143-5.

113. Jacobellis U. Metaphylaxis of nephrolithiasis. Urol Int. 2007;79 Suppl 1:51-5.

114. Jeong BC, Kim BS, Kim JI, Kim HH. Effects of green tea on urinary stone formation: an in vivo and in vitro study. J Endourol. 2006 May; 20(5):356-61.

115. Johri N., Cooper B., Robertson W., Choong S., Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. Nephron Clin Pract. 2010;116(3):c159-71.

116. Joshi A., Gupta SK, Srivastava A. Metabolic evaluation in first-time renal stone formers in North India: a single center study. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013 Jul; 24(4):838-43.

117. Kang DE, Maloney MM, Haleblan GE et al. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. J Urol 2007 May; 177(5):1785-8; discussion 8-9.

118. Keddiss MT, Rule AD. Nephrolithiasis and loss of kidney function. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013 Jul;22(4):390-6.

119. Kefer JC, Turna B., Stein RJ et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrostolithotomy in patients on anticoagulant therapy. J Urol 2009 Jan; 181(1):144-8.

120. Keoghane S., Walmsley B., Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. BJU Int 2010 Jun; 105(12):1627-9.

121. Kerbl K., Rehman J., Landman J. et al. Current management of urolithiasis: Progress or regress? J Endourol 2002 Jun;16:281-8.

122. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithia-

sis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res.* 2012 Apr;40(2):95-112.

123. 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.

124. Khan SR. Stress oxidative: nephrolithiasis and chronic kidney diseases. *Minerva Med.* 2013 Feb; 104(1):23-30.

125. Kupajski M., Tkocz M., Ziaja D. Modern management of stone disease in patients with a solitary kidney. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne.* 2012 Mar;7(1):1-7.

126. Linnes MP, Krambeck AE, Cornell L, Williams JC Jr, Korinek M., Bergstralh EJ, Li X., Rule AD, McCollough CM, Vrtiska TJ, Lieske JC. Phenotypic characterization of kidney stone formers by endoscopic and histological quantification of intrarenal calcification. *Kidney Int.* 2013 May 22.

127. Lotan Y, Cadeddu JA, Roerhborn CG, Pak CY, Pearle MS. Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt1):2275-81.

128. Lu X., Gao B., Wang Y., Liu Z., Yasui T., Liu P., Liu J., Emmanuel N., Zhu Q., Xiao C. Renal tubular epithelial cell injury, apoptosis and inflammation are involved in melamine-related kidney stone formation. *Urol Res.* 2012 Dec;40(6):717-23.

129. Ludwig M., Sethi SK. Novel techniques and newer markers for the evaluation of „proximal tubular dysfunction”. *Int Urol Nephrol.* 2011 Dec;43(4):1107-15. Rothstein M, Obialo C, Hruska KA. Renal tubular acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990 Dec;19(4):869-87.

130. 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.

131. Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Economic outcomes of treatment for ureteral and renal stones: a systematic literature review. *J Urol.* 2012 Aug;188(2):449-54.

132. 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.

133. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. *Urology,* 59:490, 2002.

134. McMahon GM, Seifter JL. Challenges in the diagnostic and therapeutic approach to nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 Mar; 21(2):183-8.

135. Miller NL, Humphreys MR, Coe FL, Evan AP, Bledsoe SB, Handa SE, Lingeman JE. Nephrocalcinosis: re-defined in the era of endourology. *Urol Res.* 2010 Dec; 38(6):421-7.

136. Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *BMJ* 2007 Mar 3; 334(7591):468-72.

137. Mulay SR, Kulkarni OP, Rupanagudi KV, Migliorini A., Darisipudi MN, Vilaysane A., Muruve D., Shi Y., Munro F, Lianpis H., Anders HJ. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion. *J Clin Invest.* 2013 Jan 2;123(1):236-46.

138. Munday JS, McKinnon H., Aberdein D., Collett MG, Parton K., Thompson KG. Cystitis, pyelonephritis, and urolithiasis in rats accidentally fed a diet deficient in vitamin A. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2009 Nov;48(6):790-4.

139. 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.

140. Oprea Andrei. Evaluarea funcției renale după Litotriția Extracorporeală // USMF „Nicolae Testemițanu”. Teza de doctor în științe medicale. - Chișinău. - 2001.- 146 p.

141. Ortiz-Alvarado O., Miyaoka R., Kriedberg C., Moeding A., Stessman M., Monga M. Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. *Urology.* 2011 May; 77(5):1054-8.

142. Pasalic D., Marinkovic N., Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders--facts and controversies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(1):63-75.

143. Pearle MS, Asplin JR, Coe FL et al. (Committee 3). Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease, Denstedt J, Khoury S. eds. pp. 57-84. Health Publications 2008, ISBN 0-9546956-7-4.

144. Pipili C., Kiriakoutzik I., Petychaki F., Koutsovasili A. Nephrolithiasis-related end stage renal disease. *Minerva Urol Nefrol*. 2013 Jun;65(2):101-7.

145. 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.

146. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE et al. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005 Jun; 173:1991-2000.

147. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG et al. EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Guidelines on urolithiasis. *J Urol* 2007 Dec; 178(6):2418-34.

148. Racioppi M., Palermo G., D'Addessi A., Pinto F., Sacco E., D'Agostino D., Vittori M. Bassi PF. Hot topics in urological health economics. A mini review. *Arch Ital Urol Androl*. 2012 Jun; 84(2):47-52.

149. 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>

150. Rodman JS. Struvite stones. *Nephron*. 1999;81 Suppl 1:50-9.

151. Rosa M., Usai P., Miano R., Kim FJ. et al. International Translational Research in Uro-Sciences Team (ITRUST). Recent finding and new technologies in nephrolithiasis: a review of the recent literature. *BMC Urol*. 2013 Feb 16;13:10.

152. Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Aug;6(8):2069-75.

153. Sáez-Torres C., Grases F., Rodrigo D., García-Raja AM, Gómez C., Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2013 Apr; 28(4):639-45.

154. 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>

155. Sammon JD, Ghani KR, Karakiewicz PI, 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.*

156. Scales CD Jr., Smith AC et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):160-5.

157. Scales CD Jr., Smith AC, Hanley JM, Saigal CS: Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):160-5.

158. Siener R., Glatz S., Nicolay C. et al. Prospective study on the efficacy of a selective treatment and risk factors for relapse in recurrent calcium oxalate stone patients. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):467-74.

159. Skolarikos A., de la Rosette J. Prevention and treatment of complications following percutaneous nephrolithotomy. *Curr Opin Urol.* 2008 Mar; 18(2):229-34.

160. Skolarikos A., Papatsoris AG. Diagnosis and management of postpercutaneous nephrolithotomy residual stone fragments. *J Endourol.* 2009 Oct;23(10):1751-5.

161. Tamadon MR, Nassaji M., Ghorbani R. Cigarette smoking and nephrolithiasis in adult individuals. *Nephrourol Mon.* 2013 Winter;5(1):702-5.

162. Tan YK, Cha DY, Gupta M. Management of stones in abnormal situations. *Urol Clin North Am.* 2013 Feb;40(1):79-97.

- 163. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P et al.** Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on Urolithiasis. *Eur Urol* 2011 Oct; 40(4):362-71.
- 164. Tiselius HG.** Aetiological factors in stone formation. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Kerr DN, Ritz E, Winemans CG, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 2005, pp. 1201-1223.
- 165. Vasilescu L, Ciochină AD, Corciovă C.** Efectul factorilor ambientali și individuali asupra litiazei renale *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2011 Jan-Mar; 115(1):176-80.
- 166. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Soldati L.** Genetics and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2011 Sep;80(6):587-93.
- 167. Vilasi A, Capasso G.** Proteomics and tubulopathies. *J Nephrol*. 2010 Nov-Dec; 23 Suppl 16:S221-7.
- 168. Walker V, Stansbridge EM, Griffin DG.** Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem*. 2013 Mar;50(Pt 2):127-39.
- 169. Webb R, Jeffries M, Sawalha AH.** Uric acid directly promotes human T-cell activation. *Am J Med Sci*. 2009 Jan; 337(1):23-7.
- 170. 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>
- 171. Xu H, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM.** Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Mar;14(4):435-47.
- 172. Yasui T, Suzuki S, Itoh Y, Tozawa K, Tokudome S, Kohri K.** Eicosapentaenoic acid has a preventive effect on the recurrence of nephrolithiasis. *Urol Int*. 2008; 81(2):135-8.
- 173. Zanetti G, Paparella S, Trinchieri A, Prezioso D, Rocco F, Naber KG.** Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy. *Arch Ital Urol Androl*. 2008 Mar; 80(1):5-12.

174. Zilberman DE, Preminger GM. Long-term results of percutaneous nephrolithotomy: does prophylactic medical stone management make a difference? J Endourol. 2009 Oct; 23(10):1773-6.

175. 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. «Микробиология. Эпидемиология. Иммунобиология». 2012, июль-авг.; (4):56-62.

176. 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.

177. Константинова О., Яненко Е. Предсказание изменений химической формы уролитиаза. «Урология». 2011 март-апр; (2):19-23.

178. Неймарк А., Ноздрачёв Н., Скопа А. Комбинированное лечение пациентов с нефролитиазом осложнённым вторичным пиелонефритом. «Урология». 2011, май-июнь; (3):9-13.

179. Теодорович О., Шаточин М., Борисенко Г., Далгатов Ш., Сыркин А. Хирургическое лечение одно- и двухстороннего кораловидного нефролитиаза. «Урология». 2013, янв.-фев.; (1):104-8.