

5. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. *REVIEWS IN UROLOGY* (2010) VOL. 12 NO. 2/3 e86-e96.
6. Scales C.D. Jr., Smith A.C. et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):160-5.
7. Assimos Dean Re: Prevalence of Kidney Stones in the United States. *The Journal of Urology* December 2012 Volume 188, Issue 6, Pages 2253-2254
8. Matlaga Brian R. Toward a Better Understanding of Kidney Stone Disease: Platinum Priorities. July 2012 Volume 62, issue 1, pages 166-167
9. Ramello A, Vitale C, Marangella M Epidemiology of nephrolithiasis. In *J Nephrol* (2000) 13:565–570.
10. 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.
11. Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU Int* 2010 Jun;105(12):1627-9.
12. 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.
13. 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
14. Вошула В. И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, про-филактика. 2006. 268с. <http://www.medvman.ru/mothekam/indexaf11.html?bk=1&chp=9>
15. Faridi P, Seradj H, Mohammadi-Samani S, Vossoughi M, Mohagheghzadeh A, Roozbeh J. Randomized and double-blinded clinical trial of the safety and calcium kidney stone dissolving efficacy of Lapis judaicus. *Journal of ethnopharmacology*. 2014;156:82-7.
16. 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;8:1-9.
17. Pearle MS. Dietary Stone Prevention: Opinion – High/Low Calcium Intake. In: Knoll T, Pearle MS, editors. *Clinical Management of Urolithiasis*: Springer Heidelberg; 2013. p. 207-10.
18. Penniston KL. Dietary Stone Prevention. In: Knoll T, Pearle MS, editors. *Clinical Management of Urolithiasis*: Springer Heidelberg; 2013. p. 193-205.
19. Pipili C, Oreopoulos DG. Vitamin D Status in Patients with Recurrent Kidney Stones. *Nephron - Clinical Practice*. 2013;122:134-8.
20. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th edn. Philadelphia, USA: Saunders-Elsevier, 2012:1258–1410.
21. Riley JM, Kim HHJ, Averch TD, Kim HHJ. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2013;27:1487-92.
22. Siener R, Bangen U, Sidhu H, Honow R, von Unruh G, Hesse A. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney international*. 2013;83(6):1144-9.
23. Sivalingam S, Nakada SY, Sehgal PD, Crenshaw TD, Penniston KL. Dietary Hydroxyproline Induced Calcium Oxalate Lithiasis and Associated Renal Injury in the Porcine Model. *Journal of Endourology*. 2013;27:1493-8
24. Sorensen MD, Chi T, Shara NM, Wang H, Hsi RS, Orchard T, et al. Activity, energy intake, obesity, and the risk of incident kidney stones in postmenopausal women: a report from the Women's Health Initiative. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25:362-9.
25. Brzica H, Breljak D, Burckhardt BC, Burckhardt G, Sabolić I. Oxalate: from the environment to kidney stones. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. 2013;64:609-30.
26. Jacob DE, Grohe B, Geßner M, Beck BB, Hoppe B. Kidney Stones in Primary Hyperoxaluria: New Lessons Learnt. *PLoS ONE*. 2013;8.
27. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *BioMed Research International*. 2013; 21p.
28. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW, et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9:506-12.
29. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(2):151-67.
30. Bos D, Abara E, Parmar MS. Knowledge, attitudes, and practice patterns among healthcare providers in the prevention of recurrent kidney stones in Northern Ontario. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2014;8(11-12):E795-804.

## ACTUALITĂȚI ÎN METAFILAXIA UROLITIAZEI RECIDIVANTE (REVISTA LITERATURII)

Pavel Banov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

### Rezumat

Litiaza renală este o problemă socială și financiară, determinată de recidivarea ei multiplă. Nu există dubii, că prevenirea recurenței urolitiazii este la fel de importantă ca și tratamentul ei. Mai mulți indici au fost asociați cu riscul recurenței urolitiazii. O frecvență crescută a tulburărilor metabolice urinare la pacienții cu nefrolitiiază recidivantă accentuează importanța evaluării metabolice la această categorie de pacienți. Odată ce evaluarea metabolică s-a încheiat, este necesar de a focaliza atenția pe tratamentul medicamentos a dereglărilor determinate. În articol a fost efectuat revizuirea datelor contemporane în eficacitatea metafiliexiei la pacienți cu urolitiiază recidivantă.

**Summary****ACTUALITIES IN METAPHYLAXY OF RECURRENT UROLITHIASIS (LITERATURE REVIEW)**

Urolithiasis has a significant social and financial burden. There is no doubt that preventing stone recurrence is, therefore, as important as treatment. A lot of indices have been associated with kidney stone disease recurrence. A high frequency of urinary metabolic disorders in recurrent nephrolithiasis highlights the significance of metabolic evaluation in this category of patients. Once metabolic evaluation is complete, attention may be focused on the medical treatment of these disorders. In article was carried contemporary data review of efficacy of metaphylaxis in patients with recurrent urolithiasis.

**Introducere**

Litiază renală (LR) este o problemă socială și financiară, determinată de recidivarea ei multiplă. Nu există dubii, că prevenirea recurenței urolitiază este la fel de importantă ca și tratamentul ei. Mai mulți indici au fost asociați cu riscul recurenței urolitiază. Succesul tratamentului în urolitiază depinde, în mare parte, de identificarea factorilor etiologici, aprecierea stadiului de patogeneză și tipul de formare al calculilor. Prin urmare, este necesar să se ia diferențial în considerare tulburările metabolice de bază în organism și schimbările fizico-chimice urinare, pentru diferite tipuri de calculi. Diversitatea cauzelor de litogeneză și a formelor clinice ale urolitiază, a structurii chimice, a localizării și a infecției urinare prezente, complică efectuarea profilaxiei și a metafilaxiei în această patologie, care în măsura posibilităților e necesar să fie abordată individual.

Există mai multe cercetări consacrate profilaxiei și metafilaxiei urolitiază, care demonstrează eficacitatea înaltă în combaterea acestei maladii cu o rată de succes până la 40%-50%. Până la momentul actual nu există o părere unică în privința tipului și volumului manipulațiilor medicale care ar fi optimal de efectuat după înlăturarea calculilor.

**Scopul reviuului** a fost analiza datelor contemporane bazate pe dovezi a diferitor măsurilor de profilaxie și metafilaxie a urolitiază și eficacitatea lor.

**Metafilaxia** – din lat. meta - în spate, după ce, după ceva și filasso – a păzi, a pune paznici - ar trebui să fie înțeleasă ca un tratament după debutul bolii. Adică, din momentul depistării la pacientul a LR ar trebui să înceapă metafilaxia urolitiază, care presupune crearea unor condiții pentru normalizarea tulburărilor metabolice, prin ajustarea dietei și administrarea medicației [1-4].

Metafilaxia presupune un set de măsuri de îmbunătățire a stării organismului, medicația, acțiuni litolitice și litokinetice, corectarea tulburărilor metabolice, toate având drept scop evitarea recidivării bolii [4,5].

Mulți cercetători sunt de acord cu afirmația: urolitiază este o boală polietiologică [4,6]. Aceasta, la rândul său, indică dificultățile întâmpinate în identificarea factorilor care au apărut pentru a declanșa începutul procesului de litogeneză [7, 8].

Succesul tratamentului în urolitiază depinde, în mare parte, de identificarea factorilor etiologici, aprecierea stadiului de patogeneză și tipul de formare al calculilor. Prin urmare, este necesar să se ia diferențial în considerare tulburările metabolice de bază în organism și schimbările fizico-chimice urinare, pentru diferite tipuri de calculi [9].

Cu toate acestea, mulți autori indică asupra necesității măsurilor preventive generale, având în vedere factorii etiologici în dezvoltarea diferitelor forme de LR [8,9].

Prezentarea tardivă a pacientului la medic, de regulă, în caz de colică renală, îngreunează procesul de obținere a unei anamneze complete și detaliate [10]. Toate aceste argumente mărturisesc despre faptul că tratamentul medicamentos poate

fi direcționat spre corectarea dereglărilor metabolice deja manifestate prin hiperuricemie, hiperuricurie, hiperoxalurie ș.a. În legătură cu acesta, examinarea indicilor de laborator la un bolnav cu LR, în marea majoritate a cazurilor se reduce la: examinarea generală a urinei, analiza biochimică a sângelui și urinei, determinarea structurii chimice a calculului urinar in vitro [11].

La pacienții la care deja există calculi, farmacoterapia este eficientă în puține cazuri, adesea în asemenea cazuri sunt indicate manipulații invazive sau intervenția chirurgicală [12].

Luând în considerație faptul că metodele chirurgicale și cele conservative nemedicamentoase adesea nu întrerup evoluția LR, mai mulți autori consideră bine venită medicația cu accent pe metabolism, iar drept bază pentru alegerea terapiei să fie depistarea schimbărilor metabolice [13].

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

- restricții alimentare corespunzătoare [14,15];
- diminuarea absorbției lor în intestin, deci în caz de hiperuricemie de absorbție sunt indicați fosfații neutri [5,8] și hidroclortiazida, care scade atât absorbția calciului din intestin, cât și excreția lui în tubii renali [8];
- prin diminuarea sintezei endogene a substanțelor litogene: în hiperuricemie, în special la asocierea cu hiperuricemie, se indică alopurinolul și analogii săi [16], pentru blocarea sintezei oxalaților, în caz de hiperoxalurie, se indică piridoxina [5,8,17];
- tratarea procesului patologic cauzat de creșterea excreției substanțelor slab-solubile, se efectuează prin: tratamentul chirurgical al hiperparatiroidismului, tratamentul afecțiunilor intestinale în hiperoxalurie, tratamentul afecțiunilor sangvine în caz de hiperuricemie [5,8,16].

În profilaxia formării calculilor urinari tratamentul medicamentos se utilizează un timp îndelungat. Pentru corectarea dereglărilor metabolice sunt folosite medicamente, cum ar fi diureticele tiazidice, sărurile de citrat, alopurinolul. Toate s-au dovedit a fi eficiente. Mai mult decât atât, litogeneză poate scădea atunci când sunt utilizate băuturi bogate în citrați, cum ar fi limonada [5,8,16].

În ultimii ani, s-a dezvoltat un interes pentru medicamentele ce contribuie la expulzarea calculilor. Tratamentul medicamentos de expulsie sa dovedit a fi mai ieftin, comparativ cu tactica observațională și tratamentul ulterior. Cel mai adesea, pentru a stimula eliminarea calculilor din uretere sunt utilizate alfa-adrenoblocantele. Ele pot facilita eliminarea calculilor, scurta timpul eliminării și reduc senzația de durere. Blocantele canalelor de calciu de asemenea pot contribui la eliminarea mai rapidă a calculilor [8,17].

În baza datelor expuse, a fost făcută concluzia, că în ultimii 35 ani a fost înregistrat un progres semnificativ în înțelegerea fiziopatologiei litogenezei și a cristalizării sărurilor formatoare de calculi, precum și în diagnosticarea diferențială a diferitor

tipuri de formare a calculilor și în prevenirea recidivelor.

C.Y. Pak (2008), studiind etiologia metabolico-dietetică a hipocitraturiei, a demonstrat că administrarea citratului și hipercitraturia sunt factori care contribuie la alcalinizarea urinei și previn formarea calculilor acidului uric [18,19].

Reducerea consumului alimentar de oxalați poate duce la o scădere a excreției urinare de oxalat și, în consecință, la o scădere a formării de calculi. Din aceste considerente, pacienților cu calculi renali, pe bază de oxalat de calciu, le este recomandat de a reduce oxalații în alimente. S.R. Khan și colab. (2007) au decis să testeze această ipoteză într-un studiu pe șobolani, s-a constatat că oxalații alimentari pot provoca hiperoxalurie și depunerea de cristale în rinichi, fapt soldat cu dereglarea funcției acestora [15].

Eliminarea oxalaților din rația alimentară nu reduce doar nivelul de oxalat în urină, dar de asemenea, scade cantitatea de cristale saline în rinichi și îmbunătățește funcția lor [20,21].

La elaborarea noilor abordări pentru reducerea oxalatului în urină, atenția Silva S. (2009) și colab. [22,23] a fost atrasă de anaerobul intestinal obligator *Oxalobacter formigenes*, care are proprietatea de a distruge oxalații. Studiile pe animale și om au arătat că colonizarea intestinală cu *Oxalobacter formigenes*, poate reduce nivelul de oxalați în urină, dar nu este clar efectul acestui microb asupra litogenezei. Această problemă trebuie să fie investigată mai detaliat. Mai mult decât atât, bacteriile lactice pot fi o alternativă destul de eficientă a *Oxalobacter formigenes*, deoarece ele la fel metabolizează oxalații [20,24].

Potrivit mai multor autori, la 25-75% din pacienții cu LR primar apărută, peste 10-20 de ani survine recidiva. [1,2,7]. Natura modificărilor metabolice la acești pacienți nu diferă esențial de cea a pacienților cu caracter recurent al urolitiazii. Astfel, evaluarea doar a parametrilor metabolici, nu permite identificarea pacienților la care se va produce recidiva, sau a celor care au nevoie de un tratament medical de lungă durată.

Pentru pacienții cu calculi, după cuparea unei stări acute de colică renală, este recomandat sa consume cantități mari de lichide și să evite încălcările de dietă.

În cazul unei LR recidivante concomitent există mai mulți factori (de exemplu – micșorarea diurezei și hipercalcemia).

LR, încă de pe timpuri, a fost asociată cu o calitate înaltă a vieții și cu factorii de alimentare ce îi corespund. Recent pentru LR au fost depistați factorii de risc dietetici specifici, cum ar fi consumul crescut de proteine animale, aport redus de potasiu, scăderea consumului de lichide și, în mod surprinzător, consumul redus de calciu. Fără a face trimitere la ipoteza de mai sus, ce descrie părerea autorilor despre existența unei legături directe dintre obezitate și LR, a fost dezvăluit faptul că cei trei indicatori principali (IMC, aportul caloric, activitatea fizică) sunt factori de risc independenți. Activitate fizică moderată reduce riscul de a dezvolta o hipertensiune arterială și diabet zaharat, precum și o LR adesea asociată [25,26,27].

Toți factorii alimentari, cum se consideră, operează prin schimbarea compoziției urinei. În sprijinul acestei idei, a fost constatat faptul că suprasaturarea urinei și riscul de apariție a urolitiazii, sunt scăzute la pacienți cu dieta similară celei denumite „Abordarea dietetică pentru stoparea hipertensiunii” (Dietary Approaches to Stop Hypertension - DASH). Dieta, este caracterizată printr-un conținut sporit de fructe și legume, o cantitate moderată a produselor lactate degresate și un conținut scăzut în proteine animale.

Considerând aceste observații, devine extrem de important

să concluzionăm că obiceiurile alimentare pot explica atât obezitatea, cât și calculii renali, pentru că persoanele obeze consumă mult mai multe alimente și, probabil, într-un amestec mai puțin sănătos (de exemplu, mai puține fructe și legume și mai multă carne roșie, sau o dietă ce nu prea corespunde cu dietei „DASH”). În concordanță cu ipoteza că dieta este legătura cheie dintre obezitate și calculi, un nivel crescut de oxalați în urină, de acid uric, sodiu și fosfați, a fost documentat în rândurile bărbaților și femeilor cu un IMC mare. Cu toate acestea, în acest grup, s-a dovedit că volumul de urină, de asemenea, a crescut în tandem cu IMC, astfel compensând creșterea cantității substanțelor dizolvate, astfel că, în general suprasaturarea cu oxalați de calciu nu a crescut. Același studiu, indică faptul că pH-ul urinar a fost mai mic în rândul persoanelor cu un IMC mare. Această constatare este concordantă cu observația care relevă interdependența dintre obezitate, rezistența la insulină și o amoniogenază scăzută, un pH urinar mic, și un risc crescut de calculi urici. Astfel, calea de la obezitate la o compoziție urinară litogenică, ar putea fi mai nuanțată decât se aștepta inițial [28].

Exercițiile fizice pot avea, de asemenea, un efect favorabil asupra sănătății sistemului osos, și nefrolitiază, de asemenea a fost mult timp asociată cu osteoporoza. Cu toate acestea tratamentul conservator (nonfarmacologic) pentru pacienții cu calculi, de multe ori este centrat aproape în exclusivitate pe dietă, subliniind aportul crescut de lichide, o cantitate normală de calciu în dietă, una mai mică de sodiu, aport moderat de proteine și scăderea oxalaților alimentari. Rezultatele lui Sorensen și colab. 2014 sugerează că recomandările pentru o activitate fizică moderată pot fi suplimentate dietei [26,29].

Urolitiază recurentă este o povară semnificativă atât pentru pacient, cât și pentru sistemul de sănătate în întregime. Lipsa noilor medicamente și refuzul pacienților de a primi produse medicamentoase, a crescut interesul pentru soluții dietetice și pentru implementarea unor strategii noi terapeutice. În ciuda entuziasmului inițial pentru terapia cu „limonadă”, studiile suplimentare au arătat că mai eficiente sunt băuturile ce conțin citrat de potasiu și nu acidul citric, deoarece acesta are efecte mai pronunțate alcalinizant și de creștere a citraților urinari. Apar tot mai multe dovezi că obezitatea și consumul cantităților mari de alimente, în special bogate în fructoză și purine, sunt asociate cu un risc crescut de formare a calculilor [30-33].

Există dovezi că metodele alternative, cum ar fi utilizarea de probiotice, pot reduce nivelul de oxalați în urină, astfel aceștia pot fi o metodă de tratament eficientă pentru hiperoxalurie primară și nutrițională, chiar pentru nefrolitiază idiopatică pe baza oxalatului de calciu. În baza studiului efectuat, Tracy C.R. și al. au ajuns la concluzia că indicațiile dietetice și terapia cu probiotice sunt o direcție promițătoare de prevenire a urolitiazii recurente, dar ele trebuie combinate cu tratamentul chirurgical și medicamentos [34].

Datele experimentale indică faptul că consumul unei cantități mari de lichide duce la scăderea saturației urinare cu fosfat de calciu, oxalat de calciu și cu săruri monosodice ale acidului uric și de asemenea crește pragul de cristalizare a oxalatului de calciu [18,19].

Într-un studiu prospectiv, randomizat, L. Borghi și colab. [35] au evaluat efectele rehidratării orale cu apă minerală la 199 pacienți primar diagnosticați cu calculi de calciu idiopatici. În termen de 5 ani, recidivele au apărut la 27% dintre pacienții din grupul de control și la 12% dintre pacienții supuși terapiei. În primul lot de studiu era administrată o dietă limitată de calciu

(până la 400mg/zi) și al doilea lot, o dietă săracă în proteine și sodiu, dar cu aport normal de calciu. Rata recurențelor a fost de două ori mai mare la primul lot, față de pacienții cu un aport sporit de calciu [35]. Studiile recente au demonstrat ca un factor semnificativ de risc al litogenezei este reprezentat de obezitate. Prevalența, riscul apariției și recidivei litiazei coraliforme este în corelație directă cu greutatea și indexul masei corporale, la ambele sexe, magnitudinea asociației fiind mai mare la femei. Totuși mecanismul prin care aceste modificări intervin la nivelul etiopatogenetic nu este încă suficient descifrat.

Studiile epidemiologice au arătat că 80% din toți calculii renali sunt formați din sărurile de calciu (75% - oxalat de calciu), în timp ce calculi „curați” - 5%. Considerând că urolitiaza este o boală plurifactorială, având la bază tulburări metabolice importante, dieta este o componentă importantă a tratamentului, în special în ceea ce privește prevenirea recidivelor [36].

Baza recomandărilor nutriționale constă în sporirea consumului de apă, un aport de calciu fiziologic și rezonabil, restricționarea moderată a aportului de sodiu și proteine animale, precum și limitarea aportului de vitamina C (mai puțin de 2 grame pe zi). O dietă săracă în oxalați și purine ar trebui recomandată în tulburările metabolice corespunzătoare [33,35,36].

Punctul de vedere modern asupra tratamentului pacienților cu diferite forme de urolitiază reflectă aspectele de bază ale patogenezei, însă acesta necesită concretizări, deoarece nu ia în considerare schimbările din starea metabolică, prezența tulburărilor metabolice stabile și instabile și procesele patologice. Argumentarea logică pentru un tratament conservator al LR în urma analizei biochimice de urină, se bazează pe presupunerea că normalizarea indicilor previne recidiva litiazei, iar terapia specială aleasă este mai eficientă și mai sigură. Luând în considerație situația în care boala este mai ușor de prevenit, decât de tratat, metodele de prevenire trebuie să fie bazate nu doar pe datele examenului clinic și biochimic, dar, de asemenea, și pe rezultatele metodelor moderne de spectrometrie IR [4,18,37,38], ce permit atât evaluarea severității bolii existente, cât și pronosticarea ulterioară a procesului patologic.

Particularitatea esențială și una dintre problemele majore în tratamentul urolitiază este indicele înalt al recidivelor maladiei. Astfel după tratamentul aplicat și eliminarea completă a concremențelor, probabilitatea recidivelor după 5 ani atinge cota de 50% [12, 39-42]. Conform datelor unor autori (2011) [43, 44], recidivarea urolitiază în timp de 3-7 ani la pacienții care nu au fost supuși măsurilor de metafilaxie și supraveghere în dinamică s-a observat la 64 – 78,5% din cazuri.

Meneses J.A. et al. (2012) în studiul său au arătat că atât rata recidivelor, cât și apariția Bolii Cronice Renale a fost mai mare la pacienții cu urolitiază recidivantă care n-au efectuat măsuri metafilactice, comparativ cu pacienți supuși metafilaxiei [45].

Recidivarea urolitiază duce la pierderea parțială sau totală a capacității funcționale renale, care poate progresa până la insuficiență renală cronică și la invalidizarea acestor pacienți cu scăderea capacității lor de muncă și a calității vieții [46].

Recidiva calcului coraliform este o problemă frecventă. Studiile prospective au demonstrat că calculul recidivează peste în medie 40 de luni după înlăturare completă la fiecare al 4-lea pacient [47]. Cel mai rar recidivează calculi din struvită / carbonat de calciu [48]. În restul cazurilor este necesar de efectuat analiza componenței chimice a calcului și de întreprins măsuri preventive referitor la normalizare a dereglărilor

metabolice, care condiționează atât dezvoltarea calcului coraliform, cât și recidivarea lui [49]. Este necesar de ținut cont de faptul că pacienții cu calculi coraliformi „infecțioși” rămân sub risc înalt de infecții urinare repetate, chiar după eliminarea completă a calcului coraliform. La pacienții cu modificările structurale la nivelul căilor urinare după înlăturare a calcului coraliform din struvită se recomandă tratamentul preventiv cu acidul acetohidroxamic [50].

Akman T. et al. [51] au analizat factorii, care influențează recidiva urolitiază și modificările funcției renale după nefrolitotomie percutană. Acest studiu prospectiv a cuprins 265 de pacienți cărora li s-a efectuat 272 de intervenții chirurgicale. Perioadă de monitorizare postoperatorie a fost peste 12 luni la toți pacienții, în medie –  $37,3 \pm 25,4$  luni ( $M \pm SD$ ). Funcția renală conform clasificării KDOQI a rămas neschimbată pe parcursul perioadei de supraveghere la 66,8% pacienți, s-a îmbunătățit la 12,8% și s-a înrăutățit la 20,4% bolnavi. Analiza multifactorială a determinat că aceste modificări au corelat numai cu schimbările funcției renale în perioadă postoperatorie precoce, încă în timpul spitalizării. Recidivele urolitiază au fost înregistrate la 31,2% pacienți și se manifestă la distanță peste 3 luni după intervenție chirurgicală. Pentru 2/3 din cazuri cu calculi reziduali a fost caracteristică majorarea dimensiunilor fragmentelor restante. Riscul sporit al recidivelor urolitiază și creșterea calculilor renali restanți au fost asociate cu infecțiile urinare repetate și diabetul zaharat.

Având drept scop prevenirea dezvoltării repetate a calculilor renali după corecție chirurgicală se realizează un complex de măsuri preventive [52], inclusiv:

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

Diversitatea cauzelor de litogeneză și a formelor clinice ale urolitiază, a structurii chimice, a localizării și a infecției urinare prezente, complică efectuarea profilaxiei și a metafilaxiei în această patologie, care în măsura posibilităților e necesar să fie abordată individual.

Există mai multe cercetări consacrate profilaxiei și metafilaxiei urolitiază, care demonstrează eficacitatea înaltă în combaterea acestei maladii cu o rată de succes pînă la 40%-50% [42,53].

În Ghidurile Asociației Europene de Urologie (2004-2011), conform recomandărilor lui Hans-Göran Tiselius, măsurile speciale, cum ar fi evaluarea metabolică și prevenirea recurenței urolitiază, trebuie să fie acordate numai pacienților cu risc major de recidivare prin tratament medicamentos aprobat individual [1]. Siener R. (2011) la fel arată necesitatea evaluării metabolice și a tratamentului medicamentos metafilactic la pacienți cu risc

crescut de recidivare [42].

O altă părere expusă de Strohmaier W.L. (2012) atenționează, că evaluarea metabolică este "predictor rău" în prognozarea riscului de recidivă [53], menționând că valoarea indicilor metabolici studiați ai sângelui și urinei nu diferă semnificativ între pacienți cu sau fără recidivă.

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

Lotan Y. și coaut. în lucrările sale (2005, 2012) [39,40], confirmă indicele înalt de cost-eficacitate a metafilaxiei la pacienții ce își schimbă modul de viață, majorează cantitatea lichidului consumat zilnic și mențin un regim alimentar echilibrat, ceea ce evidențiază și alți autori de specialitate [54,55].

Tema abordată cel mai frecvent, în cadrul dezbaterilor consacrate problemei de profilaxie a recidivelor urolitiaziei, este gradul de eficiență economică a evaluării dereglărilor metabolice și metafilaxiei medicamentoase ulterioare. Datele din literatură pe problema dată sunt radical contradictorii [39,40]. S-a constatat că tratamentul medicamentos este mult mai costisitor decât cel comportamental, dar duce la micșorarea semnificativă în formarea calculilor renali. Marea Britanie este o excepție în profilaxia urolitiaziei, unde terapia dietetică este abordarea cea mai rentabilă. Costul tratamentului chirurgical este relativ scăzut, comparativ cu cel medicamentos [39,40,54].

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

Așadar, putem afirma o necesitate de elaborare a unei viziuni noi în organizarea profilaxiei recidivelor urolitiaziei. În același

timp, aceste întrebări nu sunt elucidate pe deplin în literatura de specialitate, există rezerve privind rezolvarea lor în baza creșterii ponderii maladiei în lume și inclusiv în Republica Moldova.

Cele expuse mai sus condiționează actualitatea acestor probleme, constituind un moment declanșator în efectuarea cercetărilor științifice suplimentare și a elaborării unei conduite pentru acești pacienți.

### Concluzii

1. Revista literaturii a demonstrat că litiaza renală este o patologie care se dezvoltă sub acțiunea unui număr mare de factori exo- și endogeni, extrem de variabili la diferiți pacienți, ceea ce complică evident managementul individual și profilaxia primară a acestei patologii multifactoriale. Contribuția factorului genetic complică suplimentar realizarea acestui scop. În această situație este logică accentuarea combaterii litiaziei renale la nivel de tratament profilactic și metafilactic. Perfecționarea management-ului litiaziei renale este o problemă complexă, în special în cazul urolitiaziei recidivante.

2. Metodele de diagnostic contemporane permit o depistare certă a dereglărilor metabolice în 98% cazuri și pot fi utilizate pentru management-ul metafilactic eficient. Rezultatele investigațiilor pacienților cu urolitiază recidivantă contribuie și la o selectare mai corectă a metodei optime de tratament, ceea ce se realizează printr-o descriere cât mai precisă atât a structurii și compoziției calculului, a dereglărilor anatomice și funcționale ale aparatului reno-urinar cât și a dereglărilor metabolice depistate. Nu trebuie să fie neglijată eventuala lor contribuție la prevenirea recidivelor litiaziei. Terapia țintită a complicațiilor litiaziei renale va fortifica sănătatea pacienților care suferă de urolitiază recidivantă.

### Bibliografie

1. Tiselius Hans-Göran Recurrence Prevention in Patients with Urinary Tract Stone Disease. *The Scientific World JOURNAL* (2004) 4, 35–41
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. "МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ" СПб: Издательство «Питер», 2000. - 384 с. (Серия «Современная медицина»).
3. 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](http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf)]
4. Siener Roswitha. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res* (2006) 34: 131–133
5. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th edn. Philadelphia, USA: Saunders-Elsevier, 2012:1258–1410.
6. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и соавт. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и лечения. // *Врачебное сословие*. 2004. - №4 С.4-10.
7. Daudon M. [Epidemiology of nephrolithiasis in France]. In: *Annales d'urologie*, 2005, nr. 39, 6, p. 209–31.
8. Aggarwal K.P. et al. Nephrolithiasis: Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. In: *BioMed Research International*, nr. 2013, 21 p.
9. Fink H.A. et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: A systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Annals of Internal Medicine* 158, 2013, 535–543.
10. Barbey F. et al. A young man with a renal colic. In: *Journal of Internal Medicine*, nr. 254, 6, December 2003, p. 605–608.
11. Menditto V.G., Milanese G., Muzzonigro G. Metaphylaxis of urolithiasis. *Arch Ital Urol Androl*. 2009 Mar;81(1):32-9.
12. Straub M., Hautmann R.E. Evidence-based pharmacological metaphylaxis of stone disease. *Urologe A*. 2006 Nov;45(11):1399-400, 1402-5.
13. Spivacow F.R. et al. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. In: *International urology and nephrology*, nr. 42, 2 (June 2010), p. 471–5.
14. Stoller ML, Bolton DM. Urinary stone diseases. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's general urology*. 15 th ed. Ohio: McGraw-Hill; 2004. p. 291- 321.
15. Khan SR, Thamilselvan S. Nephrolithiasis: a consequence of renal epithelial cell exposure to oxalate and calcium oxalate crystals. *Mol Urol*. 2000;4:305-12.
16. Gianfrancesco F., Esposito T. [Multifactorial disorder: molecular and evolutionary insights of uric acid nephrolithiasis]. In: *Minerva medica*, nr. 96, 6 (December 2005), p. 409–16.
17. Menditto V.G. et al. Metaphylaxis of urolithiasis. In: *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Società italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia*, nr. 81, 1 (March 2009), p. 32–9.
18. Pak C.Y. Medical stone management: personal reflections on 35 years of advances. *AUA News 2008 Convention Issue 2008*, 13, p. 14-15.
19. Pak C.Y. Pharmacotherapy of kidney stones. *Expert Opin Pharmacother*. 2008, 9, p.1509-18

20. Davis M., Wolff M. Tips for Preventing Calcium Oxalate Kidney Stones. In: *Journal of Renal Nutrition*, nr. 21, 6 (2011), p. e31–e32.
21. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. Российское Общество Урологов. 2011 – 88 с., ил.
22. Da Silva S.F.R. et al. Determination of urinary stone composition based on stone morphology: a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*, nr. 47, 5 (January 2009), p. 561–4.
23. Silva S.F.R. da et al. Chemical and morphological analysis of kidney stones: a double-blind comparative study. In: *Acta Cirurgica Brasileira*, nr. 25, 5 (October 2010), p. 444–448.
24. Kaufman D.W. et al. Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, nr. 19, (2008), p. 1197–1203.
25. John C. Lieske Up Front Matters - Editorials: New Insights Regarding the Interrelationship of Obesity, Diet, Physical Activity, and Kidney Stones *JASN* February 2014 25: 211-212; published ahead of print December 12, 2013, doi:10.1681/ASN.2013111189
26. Sorensen M.D. et al. Activity, energy intake, obesity, and the risk of incident kidney stones in postmenopausal women: a report from the Women's Health Initiative. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, nr. 25, (2014), p. 362–9.
27. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW, et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9:506-12.
28. Noori N, Honarkar E, Goldfarb DS, Kalantar-Zadeh K, Taheri M, Shakhssalim N, et al. Urinary lithogenic risk profile in recurrent stone formers with hyperoxaluria: a randomized controlled trial comparing DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-style and low-oxalate diets. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(3):456-63.
29. Lieske J. New Insights Regarding the Interrelationship of Obesity, Diet, Physical Activity, and Kidney Stones *J. Am. Soc. Nephrol.* Feb 1, 2014 25: 211-212
30. Nouvenne A., Meschi T., Guerra A., Allegri F., Prati B. Role of BMI on lithogenic risk in women with idiopathic calcium nephrolithiasis and controls. *Urol Res*. 2008. Vol. 36, n. 3-4, p. 223.
31. Ferraro P.M. et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association*, nr. 310, 4 (2013), p. 408–15.
32. Taylor E.N., Curhan G.C. Fructose consumption and the risk of kidney stones. In: *Kidney international*, nr. 73, (2008), p. 207–212.
33. Taylor E.N. et al. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, nr. 20, (2009), p. 2253–2259.
34. Tracy, C. R., and M. S. Pearle. 2009. Update on the medical management of stone disease. *Curr. Opin. Urol.* 19:200-204
35. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Allegri F, Guerra A, Maggiore U, Novarini A. Medical treatment of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002 Dec;31(4):1051-64
36. Яненко Э.К. et al. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. In: *Экспериментальная и Клиническая Урология*, nr. 3, (2012), p. 19–24.
37. Ceban E. Tratatamentul multimodal al nefrolitiaziei complicate. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2014. 314 p.
38. Ceban Emil. Tratatamentul multimodal al nefrolitiaziei complicate. Chișinău: CEP Medicina. 2013, 216 p.
39. Lotan Y., Cadeddu J.A., Roerhborn C.G., Pak C.Y., Pearle M.S. Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol*. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2275-81.
40. Lotan Y., Cadeddu J.A., Pearle M.S. International comparison of cost effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *Urol Res*. 2005 Jun;33(3):223-30. Epub 2005 May 28.
41. Siener R., Hesse A. Modern general metaphylaxis of stone disease. New risks, new evidence, new recommendations. *Urologe A*. 2006 Nov;45(11):1392, 1394-8. [Article in German]
42. Siener R., Laube N., Strohmaier W.L. Recurrence prevention of urolithiasis with respect to economic aspects. *Urologe A*. 2011 Oct;50(10):1276, 1278-82. doi: 10.1007/s00120-011-2619-2.
43. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. Российское Общество Урологов. 2011 – 88 с., ил.
44. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни - комплексная медицинская проблема. *Качество жизни. Медицина*, 2005 №2(9), стр. 46-51
45. Meneses J.A., Lucas F.M. et al. The impact of metaphylaxis of kidney stone disease in the renal function at long term in active kidney stone formers patients. *Urol Res*. 2012 Jun;40(3):225-9. doi: 10.1007/s00240-011-0407-5. Epub 2011 Aug 20.
46. Alexander R.T., Hemmelgarn B.R., Wiebe N. et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ* 2012 Aug 29; 345:e5287
47. Strem, S.B., Yost, A., and Dolmatch, B. Combination sandwich therapy for extensive renal calculi in 100 consecutive patients: immediate, long-term and stratified results from a 10-year experience. *J Urol*, 158:342, 1997
48. Lingeman, J.E., Siegel, Y.I., and Steele, B. Metabolic evaluation of infected renal lithiasis: clinical relevance. *J Endourol*, 1995, 9:51
49. 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.
50. Williams, J.J., Rodman, J.S., and Peterson, C.M. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med*, 311:760, 1984
51. Akman T, Binbay M, Kezer C. et al., Factors affecting kidney function and stone recurrence rate after percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: outcomes of a long-term follow up. *J Urol*. 2012 May;187(5):1656-61.
52. Tănase A., Ceban E., Oprea A., Cepoida P. Protocolul Clinic Național „Urolitiază”, Chișinău, „T-PAR” SRL, 2009, 56 p.
53. Strohmaier W.L. Метафилактика мочекаменной болезни – ситуация в 2012 году и перспективы. Материалы конференции с международным участием: «Мочекаменная болезнь: профилактика, метафилактика» Москва, 23 ноября 2012. [<http://uro.tv/ru/divitai-tv-page/prof-walter-ludwig-strohmaier-metafilaktika-mochekamennoi-bolezni-situatsiya-v-2012->]
54. Lotan Y., Jiménez I.B., Lenoir-Wijnkoop I. et al. Increased Water Intake as a Prevention Strategy for Recurrence of Urolithiasis: Major Impact of Compliance on Cost-Effectiveness. *J Urol*. 2012 Sep 24. pii: S0022-5347(12)04971-3. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.254. [Epub ahead of print]
55. McMahon G.M., Seifert J.L. Challenges in the diagnostic and therapeutic approach to nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Mar;21(2):183-8. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283501292. Review. PMID:22257797