

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

*CZU: [616.613+616.617]-003.7-089.879-073.756.8(042.3)*

**BRADU Andrei**

**VALOAREA DENSITOMETRIEI TOMOGRAFICE ÎN  
TRATAMENTUL LITIAZEI RENOURETERALE PRIN  
LITOTRIȚIE EXTRACORPORALĂ**

**321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2020**

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la baza IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” al Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale.

**Conducător**

Ceban Emil,

Dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

**Membrii comisiei de îndrumare:**

Tănase Adrian,

Dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

Bernic Jana,

Dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

Pleşca Eduard,

Dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

Susținerea va avea loc la 01.07.2020, ora 12.00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 04.02.2020 (proces verbal nr. 10).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

***Președinte:***

Dumbrăveanu Ion,

dr. hab. șt. med., conf. univ. \_\_\_\_\_

***Membrii:***

Bernic Jana

dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

Jinga Viorel

dr. șt. med. prof. univ., (România) \_\_\_\_\_

Ceban Emil

dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

Tănase Adrian

dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

Ghicavii Vitalii

dr. hab. șt. med., conf. univ. \_\_\_\_\_

Axenti Alin,

dr. șt. med. \_\_\_\_\_

Autor:

Bradu Andrei \_\_\_\_\_

## CUPRINS

<b>ADNOTARE</b> .....	5
<b>АННОТАЦИЯ</b> .....	6
<b>SUMMARY</b> .....	7
<b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....	8
<b>INTRODUCERE</b> .....	9
<b>1. TRATAMENTUL LITIAZEI RENOURETERALE PRIN LITOTRITIE EXTRACORPORALĂ</b> .....	21
1.1. Litiaza renoureterală: etiologie, patogenie, diagnostic .....	21
1.2. Litotritia extracorporală cu unde de șoc: principii de funcționare, indicații, rezultate, complicații .....	27
1.3. Importanța aprecierii prin tomografie computerizată a densității calculilor renoureterali la pacienții supuși tratamentului prin litotritie .....	32
1.4. Tratamentul în trepte al litiazei renale reziduale prin litotritie extracorporală.....	35
1.5. Sinteza la capitolul 1.....	36
<b>2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE</b> .....	38
2.1. Designul general al cercetării și noțiunile folosite în teză.....	38
2.2. Caracteristica materialului clinic .....	41
2.3. Analiza importanței litotritiei extracorporale cu unde de șoc ca metodă de tratament al pacienților cu litiază renoureterală .....	42
2.4. Evaluarea pacienților cu litiază renoureterală .....	44
2.5. Metodele de cercetare utilizate .....	44
2.6. Elementele de analiză statistică utilizate în cadrul studiului .....	48
2.7. Metode imagistice convenționale în evaluarea litiazei renale .....	48
2.8. Tomografia computerizată ca metodă de diagnostic în litiaza renoureterală .....	52
2.9. Sinteza la capitolul 2.....	55
<b>3. ANALIZA CLINICĂ A PARAMETRILOR LA PACIENȚII SUPUȘI TRATAMENTULUI PRIN LITOTRITIE EXTRACORPORALĂ CU UNDE DE ȘOC</b> ...57	
3.1. Descrierea generală a loturilor de studiu .....	57
3.2. Rezultatele metodelor de cercetare clinice, instrumentale și paraclinice .....	58
3.3. Caracteristica lotului de cercetare în funcție de densitatea calculilor .....	68
4.3. Sinteza la capitolul 3.....	74
<b>4. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE</b> .....	75
<b>CONCLUZII GENERALE</b> .....	93

<b>RECOMANDĂRI PRACTICE .....</b>	<b>94</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>95</b>
<i>Anexa 1. Avizul favorabil al Comitetului de etică a Cercetării .....</i>	<i>112</i>
<i>Anexa 2. Act de implimentarea a inovației.....</i>	<i>113</i>
<i>Anexa 3. Act de implimentarea a inovației.....</i>	<i>114</i>
<i>Anexa 4. Act de implimentarea a inovației.....</i>	<i>115</i>
<i>Anexa 5. Act de implimentarea didactică .....</i>	<i>116</i>
<i>Anexa 6. Chestionar de studiu .....</i>	<i>117</i>
<i>Anexa 7. Acordul informat pentru subiecții care au participat în studiu .....</i>	<i>119</i>
<i>Anexa 8. Certificat de inovator la tema tezei.....</i>	<i>121</i>
<i>Anexa 9. Algoritm de tratament a litiazei renoureterale prin litotriție extracorporeală cu unde de șoc în dependență de densitatea calculului.....</i>	<i>122</i>
<b>Declarația privind asumarea răspunderii .....</b>	<b>123</b>
<b>CV AL AUTORULUI .....</b>	<b>124</b>

## ADNOTARE

**Bradu Andrei. Valoarea densitometriei tomografice în tratamentul litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală.**

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2020

**Structura tezei.** Teza de doctor în științe medicale are 125 pagini și conține: adnotare în limbile română, rusă și engleză, introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie cu 227 surse, 16 figuri, 23 tabele, 9 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 24 lucrări științifice, inclusiv 3 fără coautori și 2 în baze de date recunoscute (SCOPUS, Index Copernicus, ProQvest, EBSCO).

**Cuvinte-cheie:** litotritie extracorporală cu unde de șoc, densimetria calculului, litiază renoureterală, unități Hounsfield

**Direcția de cercetare și obiectivele lucrării.** Numărul necesar de ședințe petrecute în timpul litotritiei extracorporale cu unde de șoc pentru tratamentul calculilor renoureterali a fost dependent de densitatea calculilor estimată în unități Hounsfield, apreciată la efectuarea tomografiei computerizate în momentul investigării pacientului.

**Noutatea științifică.** A fost demonstrat că aprecierea densității calculului la tomografia computerizată în unități Hounsfield este un determinant al numărului necesar de ședințe pentru dizintegrarea calculilor renoureterali în tratamentul litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc.

**Problema soluționată în teză:** aprecierea valorii densimetriei prin tomografia computerizată în evaluarea rezultatelor și a succesului tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc, care până acum nu a fost studiată.

**Semnificația teoretică a lucrării.** În cercetarea efectuată a fost demonstrată importanța aprecierii densității tomografice calculului în vederea stabilirii indicațiilor precise pentru tratamentul litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc și a selectării metodei terapeutice adecvate. În baza analizelor densității calculului a fost argumentată eficacitatea tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Criteriile elaborate și recomandate de autor în vederea stabilirii tomografice a densității calculilor la pacienții cu litiază renoureterală scad numărul de proceduri inutile de litotritie extracorporală cu unde de șoc, stratifică clar indicațiile, reduc durata expunerii la raze radiologice a pacientului și a medicului, previn complicațiile ce duc la declinul funcției renale și au un impact economic semnificativ.

**Valoarea aplicativă a tezei.** Cercetarea efectuată a permis elaborarea unui algoritm de tratament al litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc prin aprecierea densității calculului prin tomografie computerizată.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele obținute au fost implementate în procesul didactic la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală în procesul instruirii studenților rezidenți și a medicilor în cadrul cursurilor de educație medicală continuă.

## АННОТАЦИЯ

**Браду Андрей. Значение томографической денситометрии при лечении реноуретерального литиаза с помощью экстракорпоральной литотрипсии.**

Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Кишинев, 2020

**Структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из 125 страниц и содержит: аннотации на румынском, русском и английском языках, введение, четыре главы, общие выводы и практические рекомендации, библиографии с 227 источниками, 16 фигур, 23 таблицы, 9 приложений. Полученные результаты опубликованы в 22 научных работах, в том числе 3 без соавторов и 2 в известных базах данных (SCOPUS, Index Copernicus, ProQuest, EBSCO).

**Ключевые слова:** Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия, денситометрия камней, реноуретеральный литиаз, единицы Хаунсфилда.

**Направление исследования и цели работы.** Необходимое количество сеансов экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии для лечения реноуретеральных камней зависит от плотности камней, измеряемой в единицах Хаунсфилда, полученных при выполнении КТ в процессе обследования пациента.

**Научная новизна.** Было доказано, что определение плотности камней в единицах Хаунсфилда с помощью КТ является определяющим фактором в выборе оптимального необходимого количества сеансов для дезинтеграции камней при лечении реноуретерального литиаза экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией.

**Проблема, решаемая в диссертации:** оценена значимость денситометрии с помощью компьютерной томографии при изучении результатов и успешности лечения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией, которая до сих пор не изучалась.

**Теоретическая значимость работы.** В данном исследовании была продемонстрирована важность оценки значения плотности камней при определении точных показаний для лечения реноуретерального литиаза экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией и выбора адекватного терапевтического подхода. На основании исследования плотности камней была аргументована эффективность лечения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией. Разработанные и рекомендованные автором критерии для томографического определения плотности камней у пациентов с реноуретеральным литиазом снижают число ненужных бесполезных сеансов экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии, чётко структурируют показания, снижают облучение пациентов и врачей рентгенологическими лучами, предупреждают осложнения которые вызывают снижение почечной функции и оказывают значительные экономические последствия.

**Практическая ценность работы.** Проведенное исследование послужило разработке алгоритма лечения реноуретерального литиаза экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией с определением плотности камней на КТ.

**Внедрение научных результатов.** Полученные результаты были внедрены в учебный и процесс кафедры урологии и оперативной нефрологии в процессе подготовки и обучения студентов, резидентов и врачей.

## SUMMARY

**Bradu Andrei.** *The value of tomographic densitometry in the treatment of renoureteral lithiasis using extracorporeal shock wave lithotripsy.*

*PhD* thesis in medical sciences. Chisinau, 2020

**Structure of the thesis.** The study is presented on 125 pages and contains: annotation in Romanian, Russian and English, introduction, four chapters, general conclusions and practical recommendations, bibliography with 227 sources, 16 figures, 23 tables, 9 appendices. The obtained results are published in 24 scientific papers, including 3 without co-authors and 2 in well-known database (SCOPUS, Index Copernicus, ProQuest, EBSCO).

**Keywords:** extracorporeal shock wave lithotripsy, stone densitometry, renoureteral lithiasis, Hounsfield Units

**The aim of the study and objectives.** The required number of sessions applied during extracorporeal shock waves lithotripsy for the treatment of renoureteral stones was dependent on the density of stones estimated in Hounsfield units, by performing the computed tomography (CT) at the time of the examination of the patient.

**Scientific novelty and originality.** It has been shown that the assessment of the stone density by computed tomography in Hounsfield units is a determinant of the number of sessions needed for the disintegration of the renoureteral stones by extracorporeal shock wave lithotripsy.

**Problem solved scientifically:** the evaluation of TC densitometry in the assessment of the results and the success of the treatment using extracorporeal lithotripsy with shock waves has not been studied so far.

**Theoretical significance of the study.** This research demonstrated the importance of estimating the density of the calculation in order to make the precise indications for the treatment of renoureteral lithiasis using extracorporeal lithotripsy with shock waves, and selecting the adequate method. The effectiveness of treatment with extracorporeal lithotripsy with shock waves was argued based on the study of the density of stones. The author developed the criteria for tomographic evaluation of the calculus density in patients with renoureteral lithiasis that allow to reduce the number of unnecessary useless extracorporeal lithotripsy sessions with shock waves, to structure clearly the indications, reduce the duration of exposure of patients and doctors to radiological rays, prevent complications leading to a decrease in renal functions and have significant economic effects.

**The application value of the thesis.** The research allowed the development of an algorithm for the treatment of renoureteral lithiasis using extracorporeal shock lithotripsy, based on the computer tomography calculus density evaluation.

**The implementation of the scientific results:** The results of the study were implemented into the didactic process of the Department of Urology and Surgical Nephrology in the training of students, residents and doctors.

## LISTA ABREVIERILOR

AEU	– Asociația Europeană de Urologie
AAU	– Asociația Americană de Urologie
ESWL	– litotriției extracorporală cu unde de șoc (extracorporeal shock wave lithotripsy)
FDA	– Food and drug agency
IMSP	– instituție medico-sanitară publică
IP	– instituție publică
ITU	– infecții ale tractului urinar
JPU	– joncțiune pieloureterală
LR	– litiază renală
LRU	– litiază renoureterală
NLP	– nefrolitotomie percutanată
RRV	– radiografie renovezicală pe gol
TC	– tomografie computerizată
UH	– unități Hounsfield
UIV	– urografie intravenoasă
URS	– ureteroscopie
USG	– ultrasonografie
IP USMF	– Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Stone free(eng)	– absența calculilor



## INTRODUCERE

### **Actualitatea și importanța problemei abordate**

Litiază renouretală (LRU) reprezintă o patologie complexă prin definiție, care cuprinde o multitudine de factori ce condiționează și provoacă dereglarea metabolismului hidrosalin, modificări esențiale ale factorilor implicați în litogeneză, transport și excreție, modificări în structura fizico-chimică a urinei, precum și suprapunerea altor diverse condiții favorabile care duc la depunerea sau precipitarea cristalelor în sistemul urinar [11, 13, 27, 28, 42]. În structura maladiilor urologice, litiază renală se remarcă datorită plasării pe primele poziții în toate regiunile globului pământesc, fiind calificată drept o problemă cu importante repercursiuni medico-demografice [56, 62, 75]. Astfel, pe parcursul ultimelor decenii, în lume se înregistrează o creștere progresivă a incidenței urolitiazăi [76].

Litiază renouretală actualmente se plasează pe primele locuri ce țin de morbiditatea provocată printre afecțiunile sistemului urinar, constituind la nivel mondial o cifră care variază de la 5 la 15% în rândul persoanelor din țările puternic industrializate, această afecțiune fiind și cel mai frecvent motiv de spitalizare în clinicile specializate în întreaga lume [82, 87, 102, 133]. În Republica Moldova, LRU ocupă primul loc în structura maladiilor urologice, cu o creștere substanțială a adresărilor în departamentele și unitățile de medicină urgentă și în secțiile clinice de urologie [28, 195]. În 2019, studii epidemiologice multicentrice globale publicau date de incidență pentru Asia 1–5% din populație, Arabia Saudită, unde prevalența este cea mai mare din lume și ajunge la 20,1%. Prevalența medie în Europa este de 5-9%, în timp ce în Canada și SUA acestea este destul de înaltă și variază de la 13 la 15% [65, 67, 90, 102, 140, 169].

În prezent se estimează că în țările înalt dezvoltate, 400.000 de persoane din 10 milioane suferă de litiază renală (LR). Anual se înregistrează 85.000 de cazuri noi de LRU, dintre care 62.000 au un caracter recidivant [102, 109, 113, 118].

Actualmente este studiată și prevalența litiazăi renouretale la populația Republicii Moldova, aceasta constituind circa 10% [11, 22, 23, 24, 28, 195].

Datele autorilor contemporani demonstrează că circa 8,9% din bărbați și 3,2% din femei pot să dezvolte un episod de boală litiazică pe durata vieții [7, 8, 9, 56, 69]. Conform ultimelor cercetări, bărbații sunt mai vulnerabili la apariția litiazăi renouretale, datorită componentul de acid uric (18,2%), iar la femei cel mai frecvent se întâlnește litiază fosfatică (24,5%) [112, 146, 148, 158].

Sporirea continuă a numărului de pacienți afectați de LRU poate fi explicată printr-o multitudine de factori determinanți, printre care condițiile precare de viață, modificări drastice de mediu, alimentația nesănătoasă, infecțiile tractului urinar (ITU) etc.

Conform ultimelor cercetări privind etiopatogenia litiazăi renouretale, rolul dereglărilor de metabolism, cu formularea postulatelor teoriilor de formare a calculilor în sistemul renouretal,

cunoaște foarte multe argumente „pro” sau „contra” [195, 196, 197]. Teoria inflamației catarale din sistemul pielocalicial al rinichiului (Meckel von Hemsbach, 1856) demonstrează implicarea procesului infecțios-inflamator în litogeneză (LRU). Teoria matricei coloidale (Ebstein, Nicolayer, 1884) susține dezlipirea epiteliului în timpul inflamației catarale din sistemul pielocalicial al rinichiului. Teoria precipitării cristalelor (Ulzman, 1890) demonstrează încă o dată hiper cristalizarea patologică. Teoria proteoionică (Единый Ю.Г. și colab., 1989) motivează formarea calculilor prin insuficiența proteolizei în urină, care se explică prin formarea zonei matriceale a calculilor, precum și prin schimbările majore ce țin de pH-ul urinar, ce duce la precipitarea sărurilor, cu litogeneza ulterioară [11, 16, 19, 24, 27, 91, 196, 197, 198].

Teoria sistemelor coloidale (Schaade, Lichtwitz, 1900-1910) subliniază importanța substanțelor coloidale, care au un rol protectiv, dar în forma lii insolubilă declanșează ulterior cristalizări patologice [11, 16, 19, 24, 27, 91, 196, 197, 198].

Totodată, din multitudinea de teorii care se impun în demonstrarea etiologiei litiazei renoureterale, de mare popularitate și importanță se bucură doar trei în dezvoltarea „genezei formale” (Pak C.Y.C., 1978; Goldwasser B et al., 1986) [7-12]. Teoria hipersaturației și a formării excesive de cristale demonstrează dezvoltarea LRU drept o reacție fizico-chimică de depunere a sărurilor de cristale litiazice în urina cu concentrație crescută. Totodată, este demonstrat faptul că datorită acestor schimbări fizico-chimice, cristalele formate de novo au dimensiuni de nanoparticule sau matrice de structură chimică diferită, care se formează în urina suprasaturată și duc la depunerea de săruri, cu formarea calculilor sub formă de cristale. Teoria de inhibiție este una adoptată recent și explică formarea calculilor din cauza dereglării considerabile a echilibrului dintre inhibitorii și catalizatorii cristalizării substanțelor litogene [11, 16, 19, 24, 27, 91, 196, 197,]. Teoria matricială concluzionează că procesul de formare a matricei de geneză proteică a calculilor constă în depunerea sub formă de precipitat a substanțelor organice care au rolul de formare a nucleolilor [16, 19]. Datorită acestui mecanism, compusul sub formă de nucleoli de tip organic, ce formează 2-5% din masa totală a calculului [23], servește drept nucleu pentru geneza calculilor în stare cristaloidă. Totodată, este demonstrat faptul că sub acțiunea diferitor combinații de factori – atât exogeni, cât și endogeni – are loc deteriorarea semnificativă a metabolismului, însoțită de creșterea nivelului substanțelor litogene (calciu, acid uric ș.a.) în ser. Acest fenomen duce la sporirea excreției renale de substanțe și astfel condiționează formarea unei urine suprasaturate [14, 15]. În urina suprasaturată cu cristale de săruri nou-formate se atestă o sedimentare a substanțelor sub formă de cristaloizi, care pot servi ca substrat molecular de geneză a microlițiilor, iar ulterior, pe matricea precipitării a noi cristale, apare litiaza renală. Actualmente este demonstrat că urina suprasaturată nu constituie principalul factor de dezvoltare a litiazei renoureterale, fiind semnificativ implicarea factorilor familiari, alimentari, și a condițiilor geografice etc. [16, 17].

Incidența litiazei renoureterale este studiată continuu și există date de literatură noi ce țin de morbiditatea prin această afecțiune în diferite zone geografice [14, 17]. Conform cercetărilor moderne, a fost depistată o corelație directă între incidența bolii și factorii geografici care s-au combinat cu patologia, potrivit teoriilor de litogeneză. Totodată, este bine studiat și cunoscut faptul că LRU ca patologie produce, prin multitudinea complexă de factori etiologici, cauze exogene și endogene, care în combinație duc la declanșarea bolii propriu-zise. Interacțiunea concomitentă a de factori sus numiți provoacă apariția unei patologii cu manifestări clinice complexe, cu prognostic de perspectivă nefavorabil, cu recidivări frecvente și totodată cu creșterea în dimensiuni a calculilor [15]. În consecință, litiaza renoureterală reduce semnificativ durata de viață medie la 5-20% din totalul de pacienți, iar în 50–67% de cazuri boala recidivează [30, 41, 75].

Actualmente deja se cunoaște că litiaza renoureterală afectează populația tânără în intervalul de vârstă cuprinsă de la 25 la 50 de ani, persoane apte de muncă. Bărbații sunt afectați mai frecvent – în 52-60% cazuri. Conform datelor unor autori, raportul în funcție de sex (masculin : feminin) este de 3:1 sau de 2:1 [75, 130, 127], ceea ce demonstrează tranșant că afectarea mai înaltă a bărbaților este determinată de abuzul de alimente, de regimul cotidian incorect, de bolile inflamatorii ale sistemului urinar, precum și de alți factori. Totodată conform ultimelor informații din literatura de specialitate, există numeroase publicații ce prezintă date de echivalare a acestui raport: aceste datele respective nu indică scăderea incidenței litiazei la bărbați, ci arată creșterea apariției acestei afecțiuni la femei [38]. Și în Republica Moldova este afectat mai frecvent sexul feminin, fapt confirmat de prezența litiazelor infecțioase și de ponderea înaltă a celor metabolice la sexul feminin [15, 18, 23, 24, 25, 26, 27, 28]. La majoritatea pacienților care suferă de litiază renoureterală, în urma examinărilor bacteriologice se depistează prezența infecției urinare, asociate cu simptomatologia urinară superioară sau inferioară, ceea ce face extrem de importantă administrarea preparatelor antibacteriene sau uroseptice conform rezultatului analizei bacteriologice, cu izolarea agentului patogen urmată de aprecierea sensibilității la antibiotice. Pornind de la premisa că în circa 60-70% de cazuri LRU este diagnosticată la persoane cu vârsta de până la 55 de ani, există o repercusiune substanțială asupra capacității lor de muncă [14, 44, 88, 115, 134].

Conform datelor literaturii, în țările dezvoltate economic, precum Germania și SUA, incidența urolitiazei înregistrează o creștere anuală de 2-2,5%; în Federația Rusă aceasta variază de la 1% la 3%; în Japonia, în ultimul deceniu, prevalența urolitiazei a crescut de la 4,0% la 5,4%, ceea ce corespunde cu o majorare de 35–40% [14, 44, 88, 115, 134]. După Lanz. et al. (2016), în SUA se estima o sporire cu 7-10% a incidenței urolitiazei până în anul 2020 [102]. În Republica Moldova de asemenea se atestă o creștere a incidenței și a prevalenței urolitiazei, din anul 2005 până în prezent aceasta plasându-se pe primul loc în structura maladiilor urologice, lăsând în urmă

așa patologii urologice cum ar fi cele inflamatorii sau adenomul de prostată [15, 23, 24, 25, 26,].

Creșterea ratei de morbiditate prin litiaza renoureterală a dus la scăderea semnificativă a posibilităților de tratare și de prevenire a acestei maladii [10, 34], iar imposibilitatea sau scăderea capacității de muncă a devenit un factor extrem de important, recunoscându-se ca o problemă majoră, cu repercusiuni invalidizante [168, 172, 180]. Litiaza renoureterală se plasează pe locul trei în structura deceselor cauzate de bolile urologice [28, 195]. Totodată, se atestă o creștere semnificativă a numărului de operații de extirpare a rinichilor pe motiv de litiază renoureterală [3, 11, 28, 33].

Abordarea corectă a patologiei litiazice renoureterale implică o cunoaștere cu posedare largă a metodelor contemporane de diagnostic, acces la tratamentul medicamentos, accesibilitatea metodelor de tratament invaziv, și nu în ultimul rând și cunoașterea metodelor moderne de tratament și de eliminare a calculilor conform recomandărilor celor mai actuale ghiduri naționale și internaționale de tratament [31, 40, 210].

Datorită progresului tehnico-științific continuu, tratamentul litiazei renoureterale se află într-o etapă de dezvoltare nouă, care se datorează în special revoluției în domeniul dispozitivelor de litotritie extracorporală cu unde de șoc, utilizării energiei cuantificate, modernizării continue a instrumentarului endourologic, precum și evaluării și modernizării conceptului de stabilire a indicațiilor de tratament al LRU în dependență de densitate tomografică a calculului prin *litotritie extracorporală cu unde de șoc* [19, 27, 58, 60]. Litotritia extracorporală cu unde de șoc (ESWL – extracorporeal shock wave lithotripsy) se bucură de o popularitate largă, deoarece este neinvazivă în comparație cu alte metode endoscopice sau chirurgicale clasice de tratament al litizei renoureterale [36, 47]. Metoda constituie o procedură de dezintegrare a calculilor renoureterali, cunoscută ca fiind eficientă și cu siguranță deplină de tratament al LRU [86, 87, 89].

În Republica Moldova, litotritia extracorporală cu unde de șoc a fost implementată în anul 1991 cu ajutorul aparatului de litotripsie de model *Urat P*. Metoda în sine a schimbat radical abordarea terapeutică a litiazei renoureterale prin metode minim invazive și totodată prin strategia modernă de tratament [23, 26, 27, 28]. Publicațiile actuale descriu ESWL ca metodă de primă linie în tratamentul litiazei renale cu calculi de până la 2 cm și a celei ureterale de până la 1,5 cm (Kang, 2000; Lingeman, 1987), cu o rată de eficiență de 80-98% (Tiselius, 2008) [92, 108, 199].

Litotritia extracorporală cu unde de șoc constă în generarea undelor respective în afara organismului uman cu focusarea lor pe calcul [41, 42, 216, 220]. Drept urmare, calculii sunt dezintegrați în fragmente minuscule, care ulterior sunt eliminate fiziologic cu urina prin căile urinare. Folosirea undelor de șoc pentru fragmentarea calculilor este o metodă cunoscută de medicii-urologi din anii 1950, inițial fiind aplicată la fragmentarea calculilor prin contact direct. Undele produse extracorporal se pot propaga cu o intensitate mai mare, cu pierderi de energie mai

mici, cu distrugeri sau lezări tisulare minime. Laboratoarele de cercetare clinică ale Companiei *Dornier* din Germania au fost primele entități clinice științifice care au studiat detaliat folosirea undelor de șoc prin intermediul aparatelor de litotritie extracorporală în tratamentul litiazei renoureterale [41, 216, 220].

Cercetătorii Connoros, Evan și Blomgren au demonstrat științific impactul undelor de șoc în fragmentarea calculilor LRU [41]. Datorită numeroaselor cercetări experimentale pe calculi extrași după intervenții chirurgicale și experimentelor pe animale [41], la 7 februarie 1980, în Clinica de urologie a Universității de Medicină din München, pentru prima dată un pacient cu litiază renoureterală a fost tratat prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Tot prin anii '80 ai secolului trecut se publică și primele studii clinice pe un lot de 21 de pacienți tratați prin această metodă de către Chaussy și colab. [28, 31, 32, 99, 105]. Studiile clinice actuale ce țin și de eficacitatea și siguranța tratamentului LRU prin litotritie conduc la formarea experiențelor clinice formate de medici în domeniul dispozitivelor de litotritie extracorporală cu unde de șoc, iar firmele producătoare propun diferite generații noi de tehnologii de litotritie, ca rezultat are loc o revoluție în tratamentul litiazei renoureterale cu unde de șoc. Tehnologiile terapeutice utilizate se perfecționează continuu și se schimbă radical tehnica de tratament al LRU. Numeroasele date clinice demonstrează că metoda este extrem de eficace, dacă se folosește conform indicațiilor clinice. Actualmente, litotripsia extracorporală cu unde de șoc este considerată o metodă de elecție în tratamentul litiazei renoureterale necomplicată. Totodată, datorită perfecționării ei continue, a devenit posibil și tratamentul litiazei complicate cu calculi caliciali la pacienții vârstnici și la copiii de 1-5 ani, fără aplicarea metodelor chirurgicale deschise [4, 5, 6, 9, 32, 116].

Progresul tehnologic, și rezultatele trialurilor clinice randomizate au schimbat radical tactica de tratament al litiazei renoureterale, iar gruparea metodelor terapeutice recomandate depinde de tipul calculului, de localizarea și dimensiunile acestuia. Prin urmare, numeroase cercetări indică utilizarea litotritiei extracorporale cu unde de șoc terapie unică pentru majoritatea tipurilor de calculi, aceasta fiind urmată de nefrolitotomia percutanată pentru calculii coraliformi și de tehnicile terapeutice de tip "sandwich" – calculii rămași de dimensiuni mici sunt tratați prin ESWL. Totodată, rămân extrem de actuale și procedurile de eliminare a calculilor prin metodele chirurgiei clasice, mai ales pentru țările cu resurse financiare limitate [71, 72, 73].

Odată cu implementarea în practica medicală în anul 1980, ESWL a avut un impact revoluționar ca metodă de tratament miniinvaziv al litiazei renoureterale [69]. Datorită dezvoltării continue și perfecționării tehnologiilor, au fost construite noi aparate de litotritie extracorporală, care au lărgit posibilitățile de tratament al calculilor renali și ureterali localizați în porțiunea superioară, medie sau inferioară a ureterului [41, 73].

**Scopul lucrării** constă în evaluarea rolului tomografiei computerizate, cu variantele ei, în

stabilirea densității calculilor la pacienții cu litiază renoureterală, tratați prin litotritie extracorporală cu unde de șoc, pentru a îmbunătăți diagnosticul patologiei, a mări eficacitatea tratamentului și a ratelor de „stone-free”.

Pentru realizarea scopului, au fost stabilite următoarele **obiective de cercetare**:

1. Studiarea detaliată a tratamentului litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc.
2. Evaluarea tomografiei computerizate și a fazelor ei pentru îmbunătățirea diagnosticului pacienților cu calculi renoureterali.
3. Determinarea eficienței diagnosticului și a indicațiilor către tratamentul calculilor renali și ureterali prin ESWL.
4. Aplicarea densimetriei prin TC în evaluarea rezultatelor densității calculilor la pacienții cu litiază renoureterală.
5. Determinarea indicațiilor către ESWL în funcție de densitatea calculilor renoureterali.
6. Studiarea factorilor pre- și post-ESWL ce influențează rezultatele tratamentului aplicat, cu creșterea ratei de „stone-free”, la pacienții cu LRU prin implementarea densimetriei tomografice a calculului.

#### **Ipoteza de cercetare**

Numărul necesar de ședințe de litotritie extracorporală cu unde de șoc pentru tratamentul calculilor renoureterali ar fi dependent de densitatea lor, în unități Hounsfield, apreciată la tomografia computerizată.

#### **Noutatea științifică a lucrării**

1. Lucrarea reprezintă un studiu complex, realizat la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* și în Clinica de urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*, cu privire la rezultatele tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc a litiazei renoureterale în funcție de densitatea calculului apreciată prin tomografie computerizată (în unități Hounsfield – UH).
2. A fost demonstrat faptul că aprecierea densității calculului prin tomografia computerizată în unități Hounsfield este un factor important pentru determinarea numărului de ședințe necesare pentru dezintegrarea calculilor renoureterali în tratamentul litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc.
3. A fost cercetată și rata de „stone free” după litotritia extracorporală cu unde de șoc în funcție de densitatea calculului, apreciată prin tomografie computerizată.

#### **Problema științifică soluționată în teză**

Aprecierea densimetriei prin TC în evaluarea rezultatelor și a succesului tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc este direct proporțională cu creșterea ratei de ”stone free”, cu mărirea indicațiilor și cu prevenirea sau diminuarea complicațiilor după aplicarea ESWL.

### **Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a studiului**

- Adoptarea metodologiei de investigare și evaluare a pacienților cu litiază renoureterală.
- Optimizarea indicațiilor de tratament al litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc în funcție de densitatea tomografică a calculului.
- Au fost studiate și elaborate tactica de tratament al litiazei renoureterale în funcție de localizarea calculilor, durata persistenței, dimensiunile lor și complicațiile depistate.
- În cercetarea efectuată a fost demonstrată importanța aprecierii densității calculului pentru stabilirea indicațiilor precise de tratament al litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc și pentru selectarea metodei adecvate.
- În baza analizei densității calculului a fost argumentată eficacitatea tratamentului prin ESWL.
- În baza rezultatelor obținute au fost elaborate indicațiile, contraindicațiile și algoritmul de tratament al litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc în funcție de densitatea calculului.
- Criteriile elaborate și recomandate de autor în vederea determinării densității calculului prin TC la pacienții cu litiază renoureterală scad numărul de proceduri inutile de litotritie extracorporală cu unde de șoc, stratifică clar indicațiile, micșorează durata expunerii pacientului și a medicului la raze radiologice, previn complicațiile ce duc la declinul funcției renale și au un impact economic semnificativ.

### **Implementarea rezultatelor științifice**

Rezultatelor științifice obținute au fost aplicate în procesul didactic la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, în procesul instructiv al studenților rezidenți și al medicilor în cadrul cursurilor de educație medicală continuă și activitatea clinică în secția de Urologie cu cabinet endourologie și litotritie extracorporală a IMSP *Timofei Moșneaga* și secția de Urologie a IMSP SCM *Sf. Treime*.

### **Aprobarea rezultatelor temei de doctorat**

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

- Simpozionul Societății Urologilor din Republica Moldova *Actualități în profilaxia și metafilaxia urolitiazii și metodele minim invazive de tratament în practica urologică* (Chișinău, aprilie 2013);
- Conferința cu participare internațională a Societății Urologilor din Republica Moldova *Diagnosticul, tratamentul și profilaxia urolitiazii* (Chișinău, octombrie 2014);
- al VI-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, octombrie 2015);
- 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors *MedEspera* (Chișinău, mai 2016) – Diplomă de gr. II;
- al XXXII-lea Congres al Asociației Române de Urologie (București, România, iunie 2016);
- al XXXIII-lea Congres al Asociației Române de Urologie (București, România, iunie 2017);

- al VII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, iunie 2019);
- Conferințele științifice anuale ale IP USMF *Nicolae Testemițanu* (Chișinău, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere în ședința Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* (proces-verbal nr. 7 din 27 decembrie 2019) și în ședința Seminarului științific de profil *Chirurgie; Chirurgie pediatrică; Urologie și andrologie*; (proces-verbal nr. 2 din 19 februarie 2020).

### **Sumarul compartimentelor tezei**

Teza de doctorat este expusă pe 125 pagini de text imprimat, include 17 figuri, 21 tabele, 1 formule și 11 anexe, constă din adnotare în limbile română, rusă și engleză, introducere, patru capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie cu 214 referințe. La subiectul tezei au fost publicate 22 lucrări științifice, inclusiv 3 publicații fără coautori și 2 publicații în ediții recenzate.

**Cuvinte cheie:** litotriție extracorporeală cu unde de șoc, litiază renoureterală, densitometria calculului, tomografie computerizată.

La elaborarea teza de doctorat a fost obținut Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. (Proces verbal nr. 49/40 din 10 mai 2016).

Compartimentul Introducere abordează aspectele teoretice ale componentelor analizate în cadrul cercetării, actualitatea temei abordate, scopul și obiectivele studiului, noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor obținute și sumarul compartimentelor tezei.

Problema științifică soluționată în teză constă în aprecierea densimetriei prin TC în evaluarea rezultatelor și a succesului tratamentului prin litotritie extracorporeală cu unde de șoc, care este direct proporțională cu creșterea ratei de ”stone free”, cu lărgirea indicațiilor și prevenirea sau diminuarea complicațiilor de după litotritia extracorporeală cu unde de șoc.

În **primul capitol** al tezei – ***Tratamentul litiazei renoureterale prin litotritie extracorporeală*** – sunt prezentate date și informații de ultimă oră cu privire la litiaza renoureterală: etiopatogenia afecțiunii, teorii de formare a calculilor în sistemul urinar, metode actuale de diagnostic și de tratament al LRU prin litotritie extracorporeală cu unde de șoc. Totodată, conform surselor din literatura de specialitate, sunt descrise ratele de eficacitate, sunt prezentate date despre apariția complicațiilor, rezolvarea acestora și conduita pacientului după litotritie. Abordările din literatura ce țin de managementul diagnosticului litiazei renoureterale sunt privite în contextul evaluării sistemice a organismului uman, cu abordare clinică multidimensională. De asemenea sunt descriși



pașii ce trebuie făcuți după stabilirea diagnosticului de litiază renoureterală ce țin de metoda de tratament, cu individualizarea acesteia în funcție de investigațiile efectuate și alegerea tacticii adecvate pentru siguranța pacientului și minimizarea riscului de apariție a complicațiilor. Discuțiile despre importanța aprecierii densității calculilor prin tomografie computerizată presupun o abordare a eficacității tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Datorită perfecționării permanente a metodelor terapeutice și a tehnicilor de diagnostic, abordarea LRU a cunoscut schimbări majore, în special în ceea ce ține de impactul asupra recuperării, cu repercusiuni socioeconomice esențiale. Litotritia extracorporală cu unde de șoc ca metodă miniinvazivă de tratament al litiazei renoureterale a schimbat radical tactica terapeutică conform ghidurilor de specialitate actuale internaționale, devenind o metodă de prima linie în litiaza renală cu calculi până la 2 cm și în cea ureterală – indiferent de localizare – până la 1,5 cm. Stabilirea densității tomografice a calculului în timpul examenului radiologic al LRU, cunoașterea durității calculului sunt tot mai largă aplicate. Compoziția chimică și dimensiunile calculului, starea anatomo-funcțională a rinichiului influențează semnificativ rata de succes al tratamentului, cu reducerea apariției complicațiilor. Totodată, litotritia extracorporală cu unde de șoc poate fi aplicată și în cazurile în care există contraindicații pentru operații de durată, particularități ale pacientului sau la prezența unor malformații în sistemul urinar. Datorită implementării în ultimii ani și dotării clinicilor de urologie cu tehnologii minim invazive, majoritatea pacienților cu litiază renoureterală sunt supuși tratamentului endoscopic miniinvaziv, care produce beneficii medicale și economice extrem de importante. Aplicarea metodelor de tratament în funcție de diagnosticul de litiază renoureterală și folosirea rațională a mijloacelor terapeutice pot contribui la o rată înaltă a reușitei, care în final au impact minim asupra funcției renale și reduc aplicarea metodelor de tratament mai invazive.

Deoarece litiaza renoureterală rămâne o patologie care ocupă primele locuri printre maladiile urologice cu o incidență de circa 15% în țările economic dezvoltate, și o rată înaltă de adresabilitate la medicii-urologi, litotritia extracorporală cu unde de șoc este o metodă de tratament de primă intenție. Totodată, datorită progresului continuu în dezvoltarea tehnicilor radiologice și imagistice de diagnostic, astăzi putem spune cu certitudine că, în urma acestor investigații, există date foarte precise despre structura calculului, poziționarea acestuia, starea sistemului renoureteral (lipsa sau prezența unor abnormalități), ceea ce în final duce la stabilirea precisă a indicațiilor și la predictibilitatea ratei de succes la aplicarea tratamentului prin litotritie.

Ghidul european de tratament al LRU conține numeroase informații cu referire la succesul aplicării ESWL, iar acesta depinde de facori-cheie cum ar fi densitatea calculului, poziționarea acestuia, starea morfologică a sistemului urinar și numărul de ședințe prescrise. În conformitate cu aceste date, după prima ședință de litotritie extracorporală cu unde de șoc, rata de succes ajunge

până la 65-70%, după a doua – se apropie de 85%, iar după a treia ședință, rezultatul constituie până la 95%.

**Capitolul 2 – Material și metode de cercetare** – cuprinde descrierea metodologiei de cercetare cu metodele de studiu, de examinare; informații cu privire la loturile de studiu și metoda de evaluare statistică a rezultatelor obținute. În acest compartiment este descrisă pe larg toată informația obținută conform chestionarului aprobat. Studiul prospectiv, cu observare a fost efectuat pe un lot de 130 de pacienți, având drept scop confirmarea ipotezelor de studiu. Baza de date a fost creată din examinarea celor 130 de bolnavi cu diagnostic de litiază renoureterală. Toți pacienții incluși în studiu au fost de la baza clinică a Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „*Nicolae Testemițanu*”, din cadrul Spitalului Clinic Republican „*Timofei Moșneaga*”. Au fost supuși tratamentului prin ESWL 130 de pacienți, ceea ce constituie 100% din pacienții înrolați în studiu. Datele obținute în urma studiului și a investigațiilor privind evoluția clinică a litiazei la acești pacienți au servit drept bază pentru studierea eficacității tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc și a eficienței implementării acestei metode. De asemenea, acești pacienți au servit drept bază pentru determinarea particularităților aplicării metodelor imagistice de diagnosticare a litiazei renale, cu stratificarea ulterioară în funcție de densitatea tomografică a calculului. Acest grup de pacienți include și sublotul de studiu, și grupul de bolnavi la care s-au dezvoltat complicații și care au fost supuși diferitor metode de tratament ce au facilitat rezolvarea mai rapidă a complicațiilor.

Rezultatele tratamentului litiazei renale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc în Clinica de urologie a Spitalului Clinic Republican *Timofei Moșneaga*: toți pacienții au fost înrolați în studiu în perioada mai 2016 - decembrie 2018; perioada de supraveghere a pacienților înrolați în studiu de asemenea se încadrează în acest termen. Elementele de analiză statistică utilizate în cadrul studiului Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată computerizat cu ajutorul pachetului de program statistic SPSS-10 IBM Statistics pentru Windows, versiunea 20 Microsoft Excel 2010, prin metodele de analiză descriptivă, variațională, corelațională. Testele statistice folosite au fost: criteriului t (criteriul Student), ANOVA, indicele  $\chi^2$  - Pearson, determinarea riscului relativ. Parametrii calitativi au fost comparați prin criteriu  $\chi^2$  - Pearson și în caz de numărul mic a parametrilor – prin metoda Fișer. Parametrii cantitativi au fost reprezentați prin valoarea medie și valoarea erorii standard, iar la estimarea diferențelor statistice între mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student. Testarea egalității a trei și mai multe grup de parametri s-a efectuat prin utilizarea analizei dispersionale. Pentru aprecierea corelației între unele fenomene studiate a fost aplicat coeficientul de corelare liniară Pearson (r). Valoarea  $p < 0,05$  a fost considerată statistic semnificativă.

Prezentarea datelor statistice s-au efectuat prin procedee tabelare sau grafice.

Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupuri s-a utilizat criteriul t-Student. Dinamica parametrilor de grup a fost evaluată prin criteriul **t** de selecții coerente. Datele tabelor de contingență au fost analizate prin metoda statisticii variaționale ( $\chi^2$ ). Am considerat semnificative statistic diferențele când valoarea bilaterală  $p < 0,05$ . Metodele radiologice rămân metode de elecție în determinarea calculilor radioopaci, astfel urografia intravenoasă ne permite determinarea localizării obstrucției, a dimensiunilor calculului, a gradului de hidronefroză, asocierea pielonefritei cronice. Aprecierea densității calculului este metoda selectivă de diagnostic ce permite determinarea calculilor radioopaci sau radiotransparenți, constatarea anomaliilor de dezvoltare, modelarea tridimensională a calculilor, cu selectarea metodei optime de tratament.

În **capitolul 3** – este reflectată pe larg analiza metodelor eficiente de diagnostic și de tratament al LRU prin litotripsie extracorporală cu unde de șoc, inclusiv estimarea prin comparație a datelor obținute în urma chestionării pacienților. Loturile de studiu au fost create după criterii de includere similare și matchingul subiecților luați în studiu a fost respectiv similar după vârstă, metodele de investigație și procedurile de tratament.

Majoritatea pacienților supuși tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc au fost tratați ambulatoriu și doar bolnavii cu dificultate au fost spitalizați în staționar – aici s-au referit subiecții cu rinichi unic congenital sau chirurgical. Grupul de pacienți incluși în studiu au prezentat litiază renoureterală cu diferită localizare sau cu fragmente restante după alte proceduri minim invazive, care erau investigați fie prin urografie intravenoasă, fie prin tomografie computerizată, cu aprecierea densității calculului pentru a diminua riscul de apariție a complicațiilor și a oferi posibilitatea de a aplica procedura în mod ambulatoriu. Totodată, pentru indicarea tratamentului litiazei renoureterale prin ESWL, este foarte important de a investiga pacientul prin metode clinice și paraclinice, cu aprecierea densității tomografice a calculului, cu informații privind funcția renală, starea morfofuncțională a parenchimului renal.

Litotritia extracorporală cu unde de șoc este metoda de primă linie de tratament al litiazei renoureterale, care minimizează riscul de apariție a complicațiilor, are impact minim invaziv în condiții de siguranță mai mare pentru pacient. Indicațiile pentru procedeul de ESWL sunt litiaza renală cu calculi de până la 2 cm și cea ureterală de până la 1,5 cm, indiferent de localizarea calculilor. Aprecierea densității calculului prin TC sporește predictibilitatea succesului procedurii și minimizează riscul apariției complicațiilor.

În **capitolul 4 – Sinteza rezultatelor obținute** este descris și efectuată comparația rezultatelor studiului desfășurat cu datele din literatura de specialitate. Totodată, sunt prezentate date din cercetări ce ne oferă informații referitor la obținerea unor mari succese în tratamentul litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Combinarea acestei metode cu

aprecierea densității calculului prin tomografie computerizată face procedura eficientă, minim invazivă, cu indicații de aplicabilitate de primă linie pentru tratamentul litiazei renoureterale.

Stabilirea corectă a indicațiilor pentru ESWL, standardizare cu posedarea tehnicii de litotriție extracorporală, cunoașterea și aprecierea densității tomografice a calculului în UH, până la procedura de litotriție caracterizează această metodă de tratament una de elecție în LRU, cu complicații minime și rate mari de "stone free".

La final teza de doctorat conține sursele bibliografice, care constau din 214 referințe. Urmează declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

# 1. TRATAMENTUL LITIAZEI RENOURETERALE PRIN LITOTRITIE EXTRACORPORALĂ

## 1.1. Litiata renoureterală: etiologie, patogenie, diagnostic

Litiata renoureterală este caracterizată printr-un complex de semne și simptome condiționate de prezența calculilor în diferite porțiuni ale tractului urinar: superior (rinichi, ureter superior, mediu), și inferior cu diversă structură ca organizare, cu manifestări clinice caracterizate prin simptomatologie iritativă sau obstructivă, clinic manifestându-se prin dureri colicative, dizurie și eritrorciturie [10, 14, 15, 17, 28, 33].

Conform datelor din literatura de specialitate, litiata renoureterală este o afecțiune întâlnită frecvent și care ocupă locul al treilea în structura maladiilor urologice, după patologia infecțioasă a tractului urinar și patologia obstructivă infravezicală [14, 29, 66, 75]. În republica Moldova, LRU ocupă locurile de frunte printre maladiile ce afectează majoritatea populației care se adresează pentru diagnostic și tratament la serviciile consultative sau cabinetele urologice [15-23, 195, 205]. Litiata renoureterală este extrem de răspândită și în țările puternic industrializate, atingând o rată de 5-15%, țările orientului mijlociu până la 20% [168, 197, 200, 203, 204].

Actualmente se consideră tot mai mult implicarea factorului genetic în etiopatogenia litiazei renoureterale, fiind demonstrate științific, manifestări de transmitere directă familială [30, 53, 81, 107, 134].

În plan mondial de asemenea se constată o creștere a depistării acestei afecțiuni cu un grad de prevalență sporit, direct proporțional cu localizarea geografică, sexul pacientului și grupa de vârstă [29, 134]. Ca urmare, este clar dovedită o majorare a indicelui dezvoltării litiazei renoureterale la pacienții implicați activ în câmpul muncii [141, 147, 155, 167].

Conform studiilor epidemiologice recente, litiazei renoureterală demonstrează se întâlnește cu predominare sporită la persoanele tinere, apte de muncă cu vârsta cuprinsă între 20 și 45 de ani [195, 205], fiind totodată observat că depistarea primară a afecțiunii după vârsta de 60 de ani este extrem de rară [197, 198, 214, 227].

Raportul despre incidență în funcție de sexul persoanei arată că sexul masculin cu vârsta peste 40 de ani au un grad sporit de incidență a litiazei renoureterale, cu atingerea apogeuului de maximă incidență în jurul vârstei de 55-60 de ani [43, 197, 205, 213], iar raportul bărbați : femei la aceste grupe este de 2:1 – 1,4. Predominarea la sexul feminin, a litiazei infecțioase conform datelor epidemiologice demonstrează frecvența mai sporită a infecțiilor tractului urinar la femei [44, 56, 197, 205, 213]. Totodată, există numeroase studii, Daudon, 2015 ce raportează o majorare a incidenței LRU la sexul feminin, raportul bărbați : femei constituind de la 1,7:1,98 la 2,3:2,1 [44].

Conform ariei geografice, incidența litiazei renoureterale este diferită în funcție de zonele geografice ale globului: 1-5% în Asia, 5-9% în Europa, 13% în America de Nord, 20% în Orientul Apropiat și Mijlociu [1, 29, 44].

Conform ultimelor cercetări privind etiopatogenia litiazei renoureterale, importanța dereglărilor de metabolism, cu formularea teoriilor de formare a calculilor în sistemul renoureteral, cunoaște foarte multe argumente „pro” și „contra” [62, 73, 75, 77]. Teoria *inflamației catarale în sistemul pielocalicial al rinichiului* (Meckel von Hemsbach, 1856) demonstrează implicarea procesului infecțios-inflamator în litogeneză. Teoria *matricei coloidale* (Ebstein, Nicolayer, 1884) susține dezlipirea epiteliului în procesul inflamației catarale din sistemul pielocalicial. Teoria *precipitării cristalelor* (Ulzmann, 1890) subliniază încă o dată hiper cristalizarea patologică. Altă teorie – cea a *sistemelor coloidale* (Schaade, Lichtwitz, 1900-1910) – explică importanța substanțelor coloidale care au rol protectiv, dar se transformă în forma liposolubilă, cu declanșarea ulterioară a cristalizării patologice. Teoria *proteo-ionică* (Единый Ю.Г. și colab., 1989) susține că formarea calculilor se datorează insuficienței proteolizei în urină, care se explică prin formarea zonei matriciale a calculilor, precum și prin schimbările majore ale pH-ului urinar, care duc la precipitarea sărurilor, cu litogeneză ulterioară [11, 31, 32, 33, 34, 35].

Din multitudinea de teorii care se impun în demonstrarea litogenezei litiazei renoureterale, numai trei se bucură de o mare popularitate și importanță în dezvoltarea „genezei formale” (Pak C.Y.C., 1978; Goldwasser B. et al., 1986). Astfel, teoria *hipersaturației* sau a formării excesive de cristale demonstrează dezvoltarea LRU drept o reacție fizico-chimică de depunere a sărurilor de cristale litiazice în urina cu concentrație crescută. Totodată, este dovedit că datorită acestor tipuri de schimbări fizico-chimice, cristalele formate de novo au dimensiuni de nanoparticule sau matrice de structură chimică diferită, care se formează în urina suprasaturată, și duc la depunerea de săruri, cu formarea calculilor sub formă de cristale [11, 31, 32, 33, 34, 35]. Teoria de *inhibiție* este o teorie adoptată recent, ce relatează formarea de calculi din cauza dereglării considerabile a echilibrului dintre inhibitorii și catalizatorii cristalizării substanțelor litogene [11, 31, 32, 33, 34, 35]. Teoria matricială concluzionează ca procesul etiologic de formare a matricei de geneză a calculilor constă în depunerea sub formă de precipitat a substanțelor organice cu rol de formare a nucleolilor [23, 24]. Datorită acestui mecanism, compusul sub formă de nucleoli de tip organic, ce formează 2-5% din masa totală a calculului [108], servește drept nucleu pentru apariția calculilor în stare cristaloidă. Totodată, este demonstrat că sub acțiunea diferitor combinații de factori exogeni și endogeni, are loc dereglarea semnificativă a metabolismului, însoțită de creșterea nivelului substanțelor litogene (calciu, acid uric ș.a.) în ser. Acest fenomen sporește excreția renală de substanțe și astfel duce la formarea unei urine suprasaturate [15, 23, 24, 25, 26, 27]. În urina suprasaturată cu cristale de săruri nou-formate se atestă sedimentarea substanțelor sub formă de

cristaloizi, care pot servi ca substrat molecular pentru formarea microliților, iar ulterior, pe fondul precipitării a noi cristale, apare litiiza renală. Actualmente este demonstrat faptul că urina suprasaturată nu reprezintă principalul factor de dezvoltare a litiizei renoureterale, fiind semnificativă și implicarea factorilor alimentari și a condițiilor geografice [56, 61, 78].

Incidența dezvoltării litiizei renoureterale este studiată continuu și există date de literatură noi privind morbiditatea în diferite zone geografice [47]. În cercetările moderne s-a descoperit o corelație directă între incidența bolii și factorii geografici, care s-au combinat cu patologia conform teoriilor de litogeneză. Totodată, se cunoaște că LRU ca patologie produce – prin multitudinea complexă de factori etiologici – cauze exogene și endogene, care în combinație declanșează boala propriu-zisă. Mulțimea de factori ce interacționează concomitent duc la apariția unei patologii cu manifestări clinice complexe, cu prognostic nefavorabil, cu recidivări frecvente și creșterea dimensiunii calculilor [48]. Totodată, litiiza renoureterală reduce semnificativ durata de viață medie la 5-20% din totalul de pacienți, iar în 50–67% de cazuri boala recidivează [64, 119, 158, 193, 213, 215, 227].

Conform datelor din literatura de specialitate privind etiopatogeneza litiizei renoureterale, la moment există încă multe necunoscute în privința acestei patologii. Multitudinea de teorii explică mecanismul de formare a calculilor, dar totodată descriu unanim anumite stări catalogate drept precondiții de formare a calculilor, și anume: suprasaturarea urinei cu acid uric sau cu urați, caracteristică pentru anumite boli metabolice, cum aste guta, sau aportul alimentar crescut de produse bogate în proteine, sărurile oxalatului, sărurile ce conțin fosfați, dereglarea metabolismului hormonului produs de glandele paratiroide. Evaluarea stărilor patologice care decurg cu sedimentarea sărurilor sau cu cristalizarea acestora, diureză scăzută, obstrucții la diferite nivele ale tractului urinar arată că ele decurg cu manifestarea clinică de stază sau de reziduu urinar. Prezența excesivă a anumitor forme medicamentoase, a stărilor metabolice concomitente ar putea de asemenea să faciliteze formarea de calculi în tractul urinar [51, 53].

Compoziția chimică a calculilor din litiiza organică și cea nonorganică are ca nucleu primar matricea proteică – factor determinat prin numeroase cercetări efectuate [119, 123, 153]. Raportul procentual în privința prevalenței litiizei renoureterale după structura chimică este reprezentat de sărurile de calciu (80-90%), în special de oxalatul de calciu și fosfatul de calciu (60-70%), precum și de sărurile compușilor amoniacali cu magneziul (15-17%) [11, 124, 134].

Alt tip de litiiază renoureterală este litiiza organică, aceasta fiind reprezentată de sărurile acidului uric, sărurile acidului uric și componentele cu natriu, precum și sărurile amoniacale (7-8%), compușii cisteinici (0,5-1%), compușii xantinici etc. În practica clinică sunt depistate frecvent și litiizele mixte, adică amestecuri de săruri de oxalați cu urați, fosfați. Litiiza infecțioasă în ultimii ani se depistează mai rar, datorită progreselor în tratamentul antibacterian [11, 42, 100].

Actualmente este cunoscut că litiaza renoureterală afectează populația tânără în intervalul de vârstă de la 25 la 50 de ani, adică persoanele apte de muncă. De regulă, bărbații sunt afectați mai frecvent – în 52-60% cazuri. Raportul în funcție de sex masculin : feminin este de 3:1 sau de 2:1 [62]. Datele unor autori demonstrează tranșant că afectarea sexului masculin este determinată de abuzul de alimente, regimul alimentar incorect, de afecțiunile inflamatorii ale sistemului urinar, precum și de alți factori. În literatură există însă numeroase publicații, care prezintă date despre echivalarea acestui raport, de scăderea incidenței litiazei la bărbați, cu creșterea incidenței la femei [65]. În Republica Moldova este mai frecvent afectat sexul feminin, cauzele fiind prezența litiazelor infecțioase și ponderea înaltă a dereglărilor metabolice [21-26, 195]. Aproape la toți pacienții care suferă de litiază renoureterală la examinările bacteriologice se depistează prezența infecției urinare, asociate cu simptomatologia urinară superioară sau inferioară, ceea ce face extrem de importantă administrarea de preparate antibacteriene sau uroseptice, conform rezultatului analizei bacteriologice, cu aprecierea sensibilității la antibiotic. Pornind de la premisa că în circa 60-70% de cazuri LRU este diagnosticată la pacienții cu vârsta de până la 55 de ani, putem concluziona că maladia afectează direct capacitatea lor de muncă [117, 118, 126, 134, 135]. Totodată, ca rezultat al folosirii pe scară largă a litotritiei extracorporale cu unde de șoc, mai ales în ultimii 20 de ani, al dezvoltării continue a tehnicilor endoscopice de chirurgie intrarenală, litiaza renoureterală ca abordare devine extrem de actuală în practica medicului-urolog [137, 145, 149].

Utilizarea clasificării etiologice a litiazei renoureterale ca mecanism de apariție include componenta primară, secundară sau asociată altor patologii. Totodată, este descrisă și evoluția cu debutul manifestărilor clinice, descrierea detaliată a maladiei cu dezvoltare primară, LRU restantă după proceduri invazive asupra sistemului urinar sau calculi ce recidivează din cauza absenței măsurilor de prevenire sau metafilaxie [15, 77, 179, 181].

Datorită numeroaselor ipoteze din teoriile privind formarea calculilor, în practica clinică clasificarea calculilor după dimensiuni este considerată un factor important în stabilirea indicațiilor către litotritia extracorporală cu unde de șoc. Această clasificare reprezintă o divizare clară a litiazei în: calculi de dimensiuni mici – până la 5 mm; calculi de dimensiuni medii – 5-20 mm; calculi de dimensiuni mari – peste 20 mm; litiaza coraliformă [67, 73, 77, 91, 94, 116].

În scopul stabilirii indicațiilor pentru litotritia extracorporală cu unde de șoc, au fost efectuate numeroase cercetări privind localizarea calculilor. Astfel, localizarea lor în rinichi, în ureterul superior, mediu sau inferior, în vezica urinară are ca indicații diferite tehnici de litotritie, plasarea diferită a pacientului, diferită intensitate de aplicare a impulsului [104, 105, 117].

Conform clasificării numerice, litiaza unică are diferențe semnificative de abordare comparativ cu litiaza multiplă, care are ca indicație în primul rând localizarea calculilor în bazinet, urmați de cei caliciali. Inițial se rezolvă calculii ureterali, preferențial cei cu localizare inferioară



(distală), urmați de cei cu localizare superioară (proximală), apoi calculii bazinetai, urmați – la necesitate și dacă este posibil tehnic – de cei caliciali [23, 26, 31, 32, 121, 153].

Un factor extrem de important în stabilirea indicațiilor pentru litotritie este clasificarea radiologică a calculilor, adică litiata pozitivă radiologic și cea negativă radiologic. Litiata pozitivă radiologic este cel mai ușor de abordat – este posibil de intervenit atât pentru localizare renală, cât și pentru cea ureterală. Pentru litiata radiologic negativă, uneori procedeul poate fi îngreunat de incapacitatea de a vizualiza ecografic calculul localizat în treimea medie a ureterului [161, 163].

Ceban, E (2013) introduce noțiunea de litiata care afectează întregul organism sau un organ aparte, din cauza implicării mecanismului metabolic, cu precipitarea acesteia de factorul infecțios sau de problemele de dereglare a evacuării din tractul urinar [34].

Tabloul clinic al litiarei renoureterale este reprezentat de manifestările clinice care duc la apariția afecțiunii în tractul urinar, de simptomatologia specifică prezenței litiarei, de complicațiile cauzate de aceasta [1, 3, 6, 18]. Totodată, tabloul clinic este extrem de vast și pornește de la lipsa manifestărilor clinice, în special în litiata neobstructivă, până la manifestări cu durere de intensitate severă, colicative. Datorită acestor semne clinice clare, diagnosticul de litiata poate fi stabilit ușor în cadrul unei manifestări clasice sau maladia poate fi diagnosticată în urma unor examene medicale de rutină, a unor controale medicale profilactice, etc. [159, 168].

Cunoașterea compoziției chimice a calculului permite o mai bună tactică de tratament [11, 52]. Cercetarea structurii chimice, cu analiza compoziției acestuia prin metodologia cristalografică sau prin spectroscopie, facilitează analiza posibilei etiologii, stabilirea planului de tratament, de metafilaxie, precum și conduita terapeutică prin litotritie extracorporeală cu unde de șoc [193]. În ceea ce ține de recurențele, structura și analogia analizelor spectrografice, acestea ajută desigur la alegerea metodelor de profilaxie sau de metafilaxie [58, 179].

Stabilirea diagnosticului de litiata renoureterală se bazează pe analiza factorilor etiologici, pe evaluarea clinică a pacientului, pe analiza rezultatelor de laborator [193]. Totodată, nu mai puțin importante sunt și metodele paraclinice de examinare obligatorie a unui pacient cu LRU:

- *Radiografia renovezicală simplă* reprezintă o metodă de explorare radiologică ce oferă informații despre posibile opacități caracteristice calculilor renoureterali. Ca metodă radiologică este accesibilă, ușor de efectuat, dar are și o serie de contraindicații în efectuare, cum ar fi perioada gestațională. Indicațiile pentru efectuarea radiografiei renovezicale simple sunt confirmarea diagnosticului de litiata renoureterală sau evaluarea fragmentelor restante după litotritia extracorporeală, sau intervențiile endourologice pentru tratamentul LRU [34, 35, 98].
- *Urografia intravenoasă* este o metodă radiologică anatomofuncțională de examinare a sistemului urinar folosită și azi, aceasta considerându-se până nu demult „regina investigațiilor”

în urologie. Metoda radiologică de contrastare a căilor urinare în timpul urografiei intravenoase este destul de informativă și totodată oferă informații ample despre funcția renală [34]. Însă este necesar să se țină cont de regulile generale de folosire a substanțelor de contrast, ignorarea cărora uneori poate crea impedimente de utilizare la unii pacienți care prezintă reacții alergice [34, 60, 100].

- *Contrastarea pielonului* ante- sau retrogradă este o metodă cu o importanță și o aplicabilitate mai restrânsă în diagnosticul diferențial al tipului obstructiv sau al stricturilor ureterale de toate tipurile [34, 60].
- *Examinarea ecografică* a tractului urinar este o metodă de diagnostic folosită pe larg și care contribuie la evaluarea rinichilor privind absența sau prezența hidronefrozei, a structurilor ecografice cu hiperecogenitate susceptibilă pentru calcul; la evaluarea ureterului distal, proximal, a vezicii urinare, fiind indicată și ca metodă terapeutică de ghidaj în procesul litotritiei extracorporale. Totodată, examinarea ecografică a sistemului urinar poate fi aplicată și în sarcină, care nu reprezintă o contraindicație [20, 66, 57, 155].
- *Examinarea morfofuncțională* a rinichilor cu ajutorul preparatelor radiofarmaceutice este o metodă statico-dinamică ce oferă informații de diagnostic diferențial care țin de patologia obstructivă cu evacuare încetinită, caracteristică litiazei ureterale sau localizată în joncțiunea pieloureterală sau în ureter [34].
- *Tomografia computerizată* ca metodă radiologică de examinare a tractului urinar este folosită în vederea depistării prezenței litiazei renoureterale. Poate fi aplicată ca metodă simplă sau cu contrastare ca metodă de primă intenție în diagnosticarea litiazei renoureterale în spitalele din multe țări ale lumii. Imagistica prin TC oferă o imagine excelentă privind starea morfofuncțională a sistemului urinar, prezența litiazei, densitatea tomografică a calculului. De la apariția litotritiei în practica medicală, s-au efectuat numeroase studii pentru determinarea factorilor negativi și pozitivi care ar influențează eficacitatea acestei metode de tratament. Astfel, rezultatele ESWL depind de mulți factori, cum ar fi dimensiunea calculului, localizarea, compoziția chimică, fragilitatea, tipul litotritorului, prezența unei obstrucții sau a infecției [58, 59, 60, 61]. Datele obținute în urma studiilor efectuate au arătat că energia undei de șoc necesară pentru fragmentare este strâns legată de densitatea calculului, cu cât densitatea calculului este mai mare, cu atât energia undelor de șoc, respectiv este mai înaltă, pentru a obține un nivel de fragmentare corespunzătoare a calculului [36, 63]. Glybochko și Gooran [71, 72] au raportat un succes redus a ESWL în tratamentul calculilor renali cu  $HU > 1200$ , ceea ce a necesitat aplicarea mai multor valuri de șoc. Perecalilina și alții [148] au folosit valoarea Hounsfield a calculilor pentru a determina compoziția și densitatea calculilor și succesul de fragmentare folosind prin ESWL, și a selectat ca valoare de referință  $> 1000$  HU. Un alt studiu al pacienților pediatrici

efectuat de același grup a arătat că calculii  $\leq 600$  HU și cu lungimea  $\leq 12$  mm au succes semnificativ prin tratamentul ESWL la copii [4, 54, 59, 90]. Neimann și colaboratorii săi [139] au efectuat un studiu prospectiv la 50 de pacienți și au raportat că un prag HU de 970 a fost predictiv pentru succesul ESWL. Smith-Bindman și Spetel [183, 186] au demonstrat că dezintegrarea calculilor a eșuat dacă densitatea acestora a fost  $> 934$  HU; prin urmare, nu au recomandat ESWL la acest grup de pacienți.

## **1.2. Litotritia extracorporală cu unde de șoc: principii de funcționare, indicații, rezultate, complicații**

Litotritia extracorporală cu unde de șoc (ESWL) este una dintre metodele eficiente și sigure de tratament al litiazei renoureterale [178, 181]. Ea a fost concepută și aprobată pentru a fi folosită în practica medicală ca metodă terapeutică minim invazivă în anii 1980. Funcționarea metodei și aplicabilitatea ei ca principiu de tratament constau în distrugerea prin dezintegrare a calculului prin unde electromagnetice produse în afara organismului uman, adică extracorporal [23-28, 178, 181].

Repererele istorice și științifice ale metodei de litotritie extracorporală cu unde de șoc se găsesc în primele publicații (Coleman și Saunders, 1993; Delius, 1994, 2000) și manuale (Chaussy și colab., 1997; Eisenberger și colab., 1991) la această temă. Datorită cerințelor mari înaintate noilor tipuri de litotritoare, inginerii au elaborat și au construit sisteme de litotritoare cu o mai mare rată de eficiență în fragmentarea calculilor și minimizarea apariției efectelor adverse majore sau minore. Totuși, problema ce ține de adaptarea parametrilor fizici pentru optimizarea valurilor de presiune sau de șoc, precum și de rezultatele fragmentării și evitarea efectelor secundare, rămâne deschisă (Sturtevant, 1998, 2000) [22-28, 34, 41, 65, 109, 121].

În studiile recente se discută un nou mecanism de distrugere a calculilor prin ESWL, care poate să dea răspuns pentru creșterea ratei de fragmentare și reducerea semnificativă a complicațiilor post-litotritie [22-28, 34, 41, 65, 109, 121].

Una dintre primele clasificări medicale ale undelor de șoc după principiul medical de utilizare a undelor electromagnetice a fost realizată de Eisenmenger în anul 1959. Investigații ample sistematice asupra producerii sau generării undelor de șoc și evaluarea efectelor lor au fost efectuate în anii 1960, în Departamentul științific de cercetare al Companiei aerospațiale *Dornier* din Germania. În 1971, pentru prima dată a fost efectuată distrugerea prin dezintegrare a unui calcul, în condiții în vitro, prin unde de șoc generate extracorporal de către Haussler, folosind o metodă de tip „pușcă” cu unde de șoc de intensitate diferită. Primele experimente științifice au fost extrem de anevoioase în fazele inițiale: generarea a patru unde de șoc a durat o zi și a produs primele fisuri pe un calcul [22-28, 34, 41, 65, 109, 121].

La data de 7 februarie 1980, a fost implementat și tratat cu succes prin ESWL un pacient cu

litiază renală, în Clinica de urologie din cadrul Universității de Medicină din München, Germania (*Dornier HM3*). După doi ani, este dat în exploatare primul centru de litotritie extracorporală în Clinica de urologie *Grosshadern* a Universității de Medicină din München. Primul aparat de ESWL *Dornier HM3* produs în serie necesita o cameră cu o cadă cu apă degazată (sistem buffer de transmitere a undelor de șoc de la generator la rinichi), în care era plasat pacientul fixat de niște chingi. Datorită progresului tehnico-științific, în ultimii ani aparatele de litotritie extracorporală cu unde de șoc s-au perfecționat continuu, mai ales sub aspect de siguranță și de accesibilitate pentru pacient, fabricându-se litotritoare moderne (de generațiile II și III), care au devenit mai manevrabile, compacte și multifuncționale. Sistemul de localizare a calculilor și de focalizare a undelor este, de regulă, mixt (fluoro- și ecografic), iar reperarea și focalizarea se fac computerizat [22-28, 34, 41, 65, 109, 121, 157, 178].

Structura litotritorului se compune din trei sisteme indispensabile: 1 – sistemul de generare a undelor de șoc, 2 – sistemul de focalizare a undelor de șoc, 3 – de localizare a calculilor. Datorită acestei construcții, după datele unor autori, modelele respective de litotritoare sunt cele mai sigure și au o rată înaltă de fragmentare a calculului.

Focalizarea undelor de șoc este direct proporțională cu focalizarea energiei și depinde de forma elementului electromagnetic. Din punct de vedere fizic, sistemul de focalizare al unui litotritor trebuie să corespundă următoarelor cerințe:

- să faciliteze reperarea cu focalizarea rapidă a calculilor;
- să asigure urmărirea concremențelor în timpul ESWL și refocalizarea acestora pe parcursul procesului de fragmentare;
- să permită evaluarea rezultatelor la sfârșitul perioadei de tratament printr-o apreciere cât mai precisă a gradului de fragmentare;
- să reducă la minimum expunerea medicului și a pacientului la radiații ionizante.

Actualmente, litotritoarele de generație nouă permit, de regulă, o modalitate de localizare mixtă: radiologică și ecografică. Strategia de fragmentare diferă în funcție de: caracteristicile litotritorului; dimensiunea, localizarea și structura chimică a calculului; gradul de dilatare a sistemului renoureteral.

Actualmente se discută și sunt acceptate strategii bine definite de utilizare a diferitor tipuri de energii: ESWL cu energie de intensitate mică (trepte foarte mici sau mici de intensitate), dar cu un număr mare de unde de șoc aplicate într-o procedură (5000 imp.), și ESWL cu energie mare (trepte mari de intensitate), dar cu un număr mai mic de unde de șoc aplicate într-o procedură (de regulă, 3000 imp.) [22-28, 34, 41, 65, 109, 121, 196, 212, 221].

În Republica Moldova, metoda de tratament prin litotritie extracorporală cu unde șoc a fost implementată în anul 1991. Odată cu aplicarea acestei metode pentru litiaza renoureterală, s-a

schimbat radical și concepția specialiștilor-urologi în privința tratamentului acestei maladii [13,24]. După publicațiile științifice apărute în anii 2000, ESWL a devenit o metodă de alternativă în tratarea calculilor renoureterali (Lamotte F., 2000; Lingeman, 2002), cu o rată de eficiență de 80-98% (Tiselius, 2004, 2008, 2012) [198, 199].

Primele studii clinice randomizate apar prin anii 1980 pe un lot de 21 de pacienți supuși tratamentului prin litotripsie extracorporală cu unde de șoc de către Chaussy și colab. [28, 33, 34]. Studiile privind implementarea procedurii de ESWL au continuat pe toate direcțiile – începând de la propunerea și elaborarea generațiilor noi de instrumentar de litotritie până la cercetări dedicate diminuării complicațiilor și creșterii ratei de "stone free". Perfecționarea continuă a tehnologiei a schimbat radical tratamentul litiazei renoureterale. Totodată, actualmente se consideră cu certitudine că ESWL este o metodă clinică cu siguranță deplină și cu eficacitate înaltă, astfel devenind metoda de primă linie în tratamentul litiazei renoureterale. Grație dezvoltării sale continue, există posibilitatea de aplicare a metodei atât în litiaza renală restantă, cât și în litiaza multiplă, cea calicială la pacienții senili sau la copii – în literatură sunt descrise cazuri de aplicare a litotritiei la un pacient cu vârsta de opt luni [4, 36, 42, 51, 51, 59, 90]. Alsagheer (2017) de asemenea raportează cazuri de tratament al LRU de la vârsta de opt luni [4].

Actualmente, metodologia se cunoaște în detaliu din punctul de vedere al adaptabilității tehnicii de utilizare a litotritiei extracorporale cu unde de șoc în anomaliile de dezvoltare a rinichilor și litiază, în caz de rinichi unic anatomic sau chirurgical, la pacienții cu patologii concomitente sau cu statut somatic alterat, la bolnavii cu dereglări de coagulare a sângelui [14, 96, 130]. Datorită perfecționării tehnicii și implementării ESWL, s-a diminuat semnificativ și rata complicațiilor care, conform datelor ultimelor publicații, sunt grupate după tipul anesteziei utilizate, care s-au rezolvat prin înlocuirea anesteziei profunde cu preparate antidolore din grupa antiinflamatoarelor nesteroidiene [83, 91, 157]. Mortalitatea de până și de după litotritie s-a redus semnificativ datorită noilor generații de litotritoare, examinării clinice și paraclinice minuțioase a pacientului înainte și după litotritie, cu diminuarea considerabilă a dezvoltării complicațiilor grave, cum ar fi hematoamele pe rinichi etc. În unele situații clinice speciale, caracterizate prin prezența particularităților anatomice sau a patologiilor concomitente, cum ar fi litiaza calicială, îngustarea ureterului ce rezultă cu strictura joncțiunii pieloureterale, maladiile obstructive ale vezicii urinare, deformări ale oaselor scheletului, litotripsia extracorporală cu unde de șoc poate fi indicată ca metodă de elecție în tratamentul litiazei renoureterale datorită imposibilității de a rezolva litiaza pe calea nefrolitotomiei percutanate, chirurgia intrarenală retrogradă (RIRS) sau prin alte tipuri de operații endoscopice sau deschise [156, 202, 221, 223, 227].

Actualmente există numeroase studii cu privire la completarea indicațiilor cu utilizarea clinică a litotritiei extracorporale cu unde de șoc, mai ales în formele complicate de litiază renoureterală, și

sursele de literatură recomandă aplicarea acestei metode de tratament de la 22% până la 97% cazuri [41, 86, 209, 216, 217]. Totodată, există studii clinice și tentative experimentale de tratament al litiazei coraliforme prin ESWL ca terapie unică pentru această formă de litiază în multe centre de excelență și clinici specializate din lume [101, 134], totodată fiind recomandată ca metodă terapeutică de elecție [218]. Literatura de specialitate furnizează informații despre siguranța procedurii de litotritie extracorporeală, efectuarea ambulatorie, fără spitalizarea pacientului, în condiții de stabilitate și siguranță maximă [32, 33]. Există multe recomandări privind utilizarea litotritiei extracorporale cu unde de șoc pentru calculi de dimensiuni medii și mari [209, 211] și aceste raționamente se bazează pe incidența mare a complicațiilor post-ESWL, ceea ce face ca procedura dată să fie chiar contraindicată pentru litiaza mai mare de 2 cm, întru diminuarea complicațiilor și prevenirea declinului funcției renale [182].

Totodată, numeroase date științifice demonstrează siguranța utilizării litotritiei extracorporale, pentru litiaza renală de până la 2 cm, și ureterală până la 1,5 cm, nefiind recomandată, ca tratament de primă linie în litiaza complicată, dar se folosește, și este indicată ca metodă adăugătoare în înlăturarea fragmentelor reziduale după alte proceduri de tratament al LRU, cum ar fi nefrolitotomia percutanată sau pielolitotomia clasică [6, 210]. Alte date de cercetare clinică dovedesc superioritatea tratamentului prin ESWL în ceea ce privește traumatismul aplicat pe rinichi față de metodele chirurgicale clasice [32, 33, 86, 109]. Însă este cert că actualmente tratamentul LRU prin litotritie extracorporeală nu este lipsit de anumite riscuri și complicații [31, 50, 66, 113, 103].

Actualmente există informații despre utilizarea clinică largă a litotritiei extracorporale, dar dezintegrarea calculilor are unele efecte patologice, mai ales asupra stării parenchimului renal. Nocivitatea asupra parenchimului renal depinde de o multitudine de factori, ce pot fi grupați în mai multe categorii, dintre care cei mai importanți sunt: principiul de funcționare tehnico-fizică a modelului de litotritor care generează unda de șoc, în funcție de amplituda generării și timpul de transmitere a impulsului; gradul de pregătire și experiența medicului care efectuează acest tip de intervenție, mai ales în stabilirea corectă a indicațiilor de utilizare în dependență de localizarea litiazei renoureterale [12, 14, 221]. Intensitatea nerațională de aplicare a impulsului în funcție de prezența sau absența litiazei în parenchimul renal poate conduce la apariția complicațiilor post-intervenție extrem de grave: lezarea vaselor magistrale din componența pediculului renal, leziuni ale parenchimului renal; ulcerări corticale cu acumulări hemoragice sau hemoragii subcapsulare (hematoame) nu numai în rinichi, dar și în ficat, pancreas, splină, sau leziunea aortei abdominale în caz de prezența unei anomalii aneurismale de aortă [14, 17-21, 35, 33, 56, 96].

Cercetările bazate pe dovezi medicale cu privire la modificările ce survin în parenchimul renal post-litotritie extracorporeală cu unde de șoc sunt extrem de actuale pentru stabilirea

numărului maximal de ședințe necesare la tratamentul unui calcul, care variază – după datele din literatură – de la 3 la 5 ședințe [80, 106]. Totodată, autorii susțin că odată cu majorarea numărului de ședințe crește semnificativ și efectul dăunător al undelor de șoc și în parenchimul renal apar schimbări profunde, cu repercusiuni ce se manifestă prin acutizarea proceselor inflamatorii în rinichi, care apar din cauza absorbției de bacterii în litiaza complicată sau infecțioasă, sau diminuarea progresivă a funcției renale [26, 96, 115, 130, 145]. Nu sunt de neglijat nici studiile clinice bazate pe cercetarea efectelor adverse ale ESWL și nemijlocit ale undelor de șoc. Un număr impunător de clinicieni au demonstrat efectele secundare ale undelor de șoc asupra funcției renale, care se exprimă clinic prin proteinurie, creșterea valorilor de laborator ale glucozei, schimbări în clearance-ul creatininei, majorarea valorilor enzimelor hepatice și perturbări semnificative ale filtrației glomerulare, cu dereglarea fluxului sangvin către parenchimul renal [74]. Sunt descrise cazuri de dezvoltare post-ESWL a bolii hipertensive în 3% cazuri, mai ales după 5-7 ședințe, sau chiar sclerozarea parenchimului renal, care se manifestă clinic prin rinichi ratatinat (5%), complicații post-litotritie [49, 56].

În ultimii ani, se acordă foarte multă atenție impactului utilizării undelor de șoc în tratamentul litiazei renoureterale, dar mai ales complicațiilor ce apar în urma tratamentului: complicații cauzate de obstrucția ureterului cu fragmente de calcul, dereglarea pasajului urinar, împietruirea ureterului, care se numește clinic *steinstrasse*, cu o incidență de 20-30% din toate cazurile de tratament, mai ales pentru litiaza renală [21, 116, 117, 133]. Abordarea științifică și clasificarea complicațiilor de la cele mai simple la cele mai grave sunt realizate de diferiți autori astfel: de la colica renală, care se manifestă clinic prin dureri colicative de diferită intensitate ce depinde de obstrucția lumenului ureterului de un calcul sau fragmente de calcul parțial sau total, până la acutizarea pielonefritei cronice, complicații destul de frecvente, cu o rată de depistare de 30-54% din pacienții supuși tratamentului prin ESWL [131, 135]. Autorii descriu și declanșarea pielonefritei acute care apare la 2,4-13,4% din toți pacienții tratați prin litotritie [141, 152, ]. Anuria obstructivă fără clinica de hidronefroză pronunțată confirmată ecografic sau radiologic post-ESWL poate decurge cu dezvoltarea ulterioară a septicemiei generalizate [152, 176].

Unii autori înscriu în șirul complicațiilor post litotritie extracorporală cu unde de șoc dereglările psihomotorii, sindroamele astenice (4,7%), hipertensiunea arterială (6,7%) [153, 159, 181]. Totodată, datorită perfecționării tehnicilor de ESWL, a crescut rata indicației acestei metode ca tratament de primă linie în litiaza renoureterală, unde pentru prevenirea apariției complicațiilor trebuie de luat în calcul factori cum ar fi: tipul litiazei (primară sau secundară), starea funcțională a rinichiului, structura chimică a calculului, prezența pasajului urinar [35, 59]. Creșterea numărului de complicații este direct proporțională cu dimensiunea calculului, deoarece un calcul cu densitate mare duce la o eficiență mai scăzută a procedurii de litotritie, la majorarea numărului de

complicații; calculii de până la 2 cm duc la creșterea probabilității dezvoltării steinstrasse, la sporirea aplicării manevrelor endoscopice sau a altor proceduri cu scopul de a preveni complicațiile obstructive [197, 198].

Actualmente se discută tot mai des despre determinarea volumului total al calculului care urmează să fie supus ESWL, pentru a diminua semnificativ apariția complicațiilor obstructive în timpul tratamentului respectiv. Grupuri de autori au efectuat independent numeroase cercetări (Tiselius, et al., 2008; Martov, Turk et al., 2016), cu elaborarea metodologiei originale de determinare a suprafeței calculului [197, 204]. Aceste studii demonstrează că tratamentul prin litotritie extracorporală cu unde de șoc pentru calculi cu suprafața mai mare de 2 cm<sup>3</sup> duce la dezvoltarea complicațiilor obstructive în aproximativ 30% din cazuri. Implementarea clinică a tomografiei computerizate cu aprecierea densității tomografice a calculului în diagnosticul litiazei renale și celei ureterale permite nu numai stratificarea corectă a indicațiilor de tratament dar diminuează semnificativ frecvența apariției complicațiilor post ESWL [197, 204].

Numeroase cercetări care analizează rata prognosticului și reușita litotritiei extracorporale cu unde de șoc raportează validarea stării morfofuncționale a rinichilor, aceasta în cele din urmă facilitează eliminarea fragmentelor de calcul, precum și restabilirea clinică post-litotritie [210]. Ca rezultat al acestor concluzii, se indică utilizarea cu atenție a procedurii de ESWL, mai ales la pacienții cu starea morfofuncțională a rinichilor afectată, în litiaza renală complicată, la pacienții vârstnici, cu reducerea semnificativă a funcției renale [197, 204, 227].

Studii efectuate recent explică și rata eșecului acestei proceduri, eșec care, ca la toate metodele de tratament, are o exprimare procentuală mică, dar totuși se întâlnește. La stabilirea eșecului de tratament sunt luați în considerație mai mulți factori, cum ar fi structura fizico-chimică a litiazei renoureterale – litiază oxalică sau cisteinică, care sunt extrem de dure și este nevoie de mai multe ședințe de litotritie [2, 6, 11, 31-34]. Compoziția chimică a calculului este esențială în stabilirea fragmentării acestuia, e necesar de a utiliza undele de șoc în funcție de creșterea nivelului de energie, dar totodată trebuie de ținut cont și de majorarea riscului de lezare a parenchimului renal sau de acutizare a procesului inflamator. Studii clinice demonstrează că indicațiile pentru tratamentul litiazei renouretrale prin litotritie sunt foarte bine punctate și densitatea calculului este un factor esențial pentru stabilirea acestor indicații [58, 61, 72]. Este demonstrat că LRU cu densitate tomografică de până la 900 UH se fragmentează mai ușor în comparație cu litiaza cu densitate mai mare de 1200 UH, unde vor fi necesare mai multe ședințe și, respectiv, este posibilă creșterea numărului complicațiilor [58, 61, 72, 117, 137].

### **1.3. Importanța aprecierii prin tomografie computerizată a densității calculilor renoureterali la pacienții supuși tratamentului prin litotritie**



Tomografia computerizată, este o metodă prin care se realizează reprezentarea radiografică a unui singur strat din grosimea corpului examinat, pe cât posibil degajat de suprapunerea imaginilor straturilor suprapuse din alte planuri. Metoda se bazează pe utilizarea unui dispozitiv care permite imprimarea unei mișcări a tubului radiologic și a filmului radiografic în timpul expunerii, corpul de radiografiat rămânând nemișcat [23, 117, 137, 181]. Mișcarea tubului se efectuează pe un arc de cerc (baleaj de 20, 40, 60 grade) al cărui centru de rotație este situat la nivelul stratului care urmează să fie tomografiat. Prin această metodă, straturile care sunt situate în planul axei de mișcare se proiectează în timpul expunerii în același punct de pelicula radiografică, pe când imaginile straturilor situate deasupra și dedesubtul planului interesat se proiectează în permanență în puncte diferite, ceea ce face ca imaginile lor să se șteargă producând o voalare difuză mai mult sau mai puțin estompată. Aplicațiile practice ale imagisticii prin tomografie computerizată sunt numeroase [181, 186]. Astfel, pentru litiază renală și ureterală, eventualele cavități parenchimotoase sunt vizibile deoarece sunt acoperite de opacitatea situată anterior și posterior constituie cea mai largă utilizare. Tomografia poate fi efectuată cu film unic în casetă simplă sau poate fi simultană cu mai multe filme situate paralel la anumite distanțe de 0,5-1 cm, corespunzătoare straturilor de țesuturi care sunt radiografiate cu o singură expunere. Tomografia poate fi efectuată în plan frontal, sagital. Studiarea și cunoașterea aprofundată a compoziției și a densității calculilor renali și ureterali sunt metode de diagnostic și terapeutice extrem de importante în stabilirea tacticii de tratament prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Factori cum ar fi determinarea pH urinar, analiza generală a urinei în ceea ce ține de prezența sau absența cristalelor, confirmarea prezenței bacteriilor, mai ales a celor producătoare de urează, istoricul familiar de prezență sau absență a litiazei renale au fost multă vreme factori de diagnostic importanți, conform cărora se adopta o conduită terapeutică în managementul ce ține de cunoașterea structurii chimice și a componenței litiazei renoureterale până la validarea aplicării tomografiei computerizate pentru stabilirea densității calculilor în unități Hounsfield (UH) [23, 27, 65, 101, 123, 124, 128,]. Motley, et. al. propune pentru prima dată de a se determina compoziția și densitatea litiazei renoureterale valorificată în unități Hounsfield prin metode în vivo [129].

Alți cercetători, cum ar fi Patel și coaut., au efectuat primele studii ce țin de investigarea posibilității de utilizare și de aplicare a densității tomografice a calculului cu scop de diferențiere clinică a mai multor tipuri de calculi, mai ales a celor de fosfat de calciu, calciu oxalat monohidrat și dihidrat [145]. În studii similare autorii raportează date referitor la calculii compuși din calciu, la utilitatea aprecierii densității tomografice, în comparație cu cei compuși din acid uric sau cisteină, care fac mai dificilă diferențierea lor. [143]. Măsurarea densității prin CT se bazează pe două principii: măsurarea atenuării unui fascicul de raze X ce traversează un corp și calculul coeficientului său de atenuare, deci a densității sale radiologice și reconstrucția imaginii unui obiect plecând de la proiecțiile sale diferite, practic realizând o reproducere bidimensională a

realității tridimensionale. Planul de secțiune este pentru majoritatea structurilor investigate cel transversal sau axial. Aceste semnale sunt apoi digitalizate și transmise unui procesor de imagini, ce reconstruiește imaginea pe baza unui număr mare de măsurări. Aparatele CT noi au sisteme informatice mai rapide și un software care poate procesa nu numai secțiunile transversale individuale, dar și pe cele în continua schimbare. Acestea sunt numite aparate CT spiralată. Sistemele informatice din dotare integrează datele secțiunilor transversale individuale în mișcare pentru a genera informații volumetrică tridimensională (o imagine 3-D a corpului), vizibile din mai multe perspective diferite. Acest tip de achiziție a datelor necesită o putere de procesare enormă, deoarece datele sunt procesate într-un flux continuu și trebuie să fie reproduse în timp real [23, 27, 65, 68, 102, 106, 123, 128].

Rezultatul și succesul unei proceduri de ESWL sunt măsurate în termeni de fragmentare a calculului, de rată de „stone free” și de grad de eliminare a fragmentelor de calcul. Fragmentarea unui calcul depinde, în mare măsură, de capacitatea de a-i prezice compoziția, mărimea și densitatea [14, 106, 107]. Calculii de oxalat de calciu și cistină au avut valori de atenuare mai mari decât cei din acid uric sau xantină. Miller. et. al (2007) [124] au sugerat că structura chimică a calculilor urinari ar putea fi determinată din valorile absolute TC, măsurate la 120 kV, și valorile TC cu dublă tensiune, măsurate la 80 și 120 kV (UH la 80 kV minus UH la 120 kV). Valoarea absolută TC la 120 kV ar putea identifica compoziția chimică a calculilor acidului uric, struvitului și oxalatului de calciu, iar utilizarea valorii TC cu dublă tensiune a fost capabilă să diferențieze oxalatul de calciu de brushită și struvit din cistină. Mai târziu, într-un studiu în vitro, Saw K. (2000) [9] a raportat că numărul de unde de șoc, necesare pentru fragmentarea calculului, este corelat cu dimensiunea (volum, greutate, diametru) acestuia [23, 149, 154, 180]. Într-un studiu, Sclarikos, A. (2015) [179] a comparat atenuarea și raportul de dimensiune/atenuare cu rezultatele analizei chimice a calculului și a descoperit o diferență semnificativă între calculii de acid uric ( $344 \pm 152$  UH) și cei de oxalat de calciu ( $652 \pm 490$  UH). Folosind un prag al raportului atenuare/dimensiune de  $>80$ , valoarea predictivă negativă a fost de 99% precum că un calcul ar fi predominant din oxalat de calciu [165, 179, 184, 172, 177].

Până în prezent, puține cercetări clinice au comparat densitatea în vivo a calculilor cu rezultatul ESWL. Într-un studiu multicentric efectuat pe un număr impunător de pacienți, Xiang, H. (2017) [216] a constatat că pacienții cu calculi de 950 UH și care au suportat 7500 de unde de șoc fără fragmentare, ar trebui să fie supuși altor proceduri chirurgicale [216]. Alte cercetări efectuate de Poletti, P.A. (2007) a corelat densitatea cu rata de „stone-free” într-un studiu efectuat pe 50 de pacienți, concluzionând că 1/3 din pacienții cu fragmente reziduale au avut o densitate medie de  $\geq 900$  UH, totodată comparativ cu media de 500 UH, 2/3 din pacienți au prezentat rate de „stone-free” după 2 ședințe de litotriție [154]. Cu toate acestea, ei nu au corelat densitatea

calculului cu fragmentarea. Alți autori au observat că 80% din bolnavii cu calculi cu densitate  $\leq 750$  UH au avut nevoie de trei sau mai puține ședințe de ESWL și 88% dintre ei au fost „stone-free” [186]. În schimb, dintre pacienții cu calculi de  $>750$  UH, 72% au necesitat trei sau mai multe ședințe. Cel mai bun rezultat a fost atestat la pacienții cu calculi  $\leq 1,1$  cm și cu o densitate  $>750$  UH; 35% din ei au avut nevoie de trei sau mai puține ședințe și rata „stone-free” a fost de 90%. Printre bolnavii cu un calcul de  $>750$  UH și diametrul  $>1,1$  cm, 23 (77%) au avut nevoie de trei sau mai multe ședințe, iar rata „stone-free” a fost de doar 60% [164, 168, 182, 185, 196, 212]. Pacienții cu o densitate medie a calculilor  $>1000$  UH au avut de 10,5 ori mai multe șanse de a necesita trei sau mai multe ședințe, decât cei cu densități medii ale calculilor  $\leq 600$  UH [185, 186, 197, 185, 196, 219].

#### **1.4. Tratamentul în trepte al litiazei renale reziduale prin litotritie extracorporală**

Litotriția extracorporală cu unde de șoc reprezintă o metodă modernă, minim invazivă de tratament a litiazei urinare, fiind introdusă în practica medicală acum aproximativ 40 de ani [27, 28].

Tehnologia de litotriție, fragmentarea calculilor cu unde de șoc generate extracorporeal, presupune utilizarea undelor ultrasonice de energie înaltă care pot fi produse în mai multe moduri: electromagnetic, electrohidraulic și piezoelectric. La momentul actual circa 80-90% dintre toți calculii diagnosticați în rinichi se rezolvă cu această metoda de tratament, 8-10% prin operații endoscopice și restul prin operație clasică deschisă [10].

Până în anul 1831, chirurgia a fost singura metodă de tratament a litiazei urinare, până ce chirurgul-urolog francez Jean Civiale a inventat un instrument numit lithotrit destinat fragmentării calculilor vezicii urinare fără a recurge la laparotomie. Pentru a elimina un calcul, *Civiale* introducea instrumentul său prin uretră, îl zdrobea apoi cu același instrument aspira fragmentele rezultate sau lăsa să se elimine în mod normal cu urina [23, 27, 28].

Începând cu anul 1959 se fac primele cercetări științifice ale undelor de șoc produse prin generatoare electromagnetice. Ulterior în anul 1966 se fac primele studii privind transmiterea undelor de șoc la nivelul organismului uman. Prima încercare de a fragmenta un calcul în vitro folosind o „pușcă” cu unde de șoc cu mai multe intensități a avut loc în anul 1971 de către Haussier. La mijlocul anului 1980 litotritul este înlocuit cu litotriția extracorporeală, primul pacient cu litiază urinară fiind tratat cu succes [11, 28, 15, 33, 41].

Litotritia extracorporală cu unde de șoc are indicații nu numai în tratamentul litiazei renoureterale primare, ci și al litiazei reziduale sau celei rămase după aplicarea altor metode terapeutice, cum ar fi operațiile deschise, nefrolitotomia percutanată sau ureterosopia cu litotriție endoscopică de contact. Datorită rezultatelor publicate de mai mulți autori, actualmente este justificat tratamentul în trepte al litiazei renoureterale, iar ESWL îi revine un rol principal [29, 59,

153].

Studiile din literatura actuală ne oferă o multitudine de informații despre tratamentul litiazei renoureterale, mai ales a celei „asimptomatice”. Conform recomandărilor ce țin cont de manifestările clinice și de tipul tratamentului, este propusă lărgirea semnificativă a indicațiilor pentru aplicarea litotritiei extracorporale cu unde de șoc mai ales pentru litiaza calicială și cea restantă după alte procedee chirurgicale [35, 43, 61].

Totodată, tratamentul litiazei le-a permis medicilor-clinicieni să adopte termenul de tratament combinat [34]. Promotorul necesității aplicării ESWL și a importanței acesteia în tratamentul litiazei reziduale după alte metode de tratament cum ar fi chirurgia deschisă sau nefrolitotomia percutanată a fost Asociația Americană de Urologie, care în anul 1994 a recunoscut și a introdus metoda de tratament „sandwich” (combinații între ESWL și alte metode: nefrolitotomia percutanată, ureterosopia cu litotritie endoscopică de contact), care sporesc semnificativ rata de „stone free” – de până la 96% [69, 194, 202]. Există însă și publicații cu date despre creșterea numărului de complicații după utilizarea acestei metode, care se ridică până la 37% [86, 90, 96, 109].

Literatura de specialitate furnizează date semnificative și indicații precise ce țin de alegerea metodei optime de tratament în funcție de tipul de litiază prezentă la pacient (dimensiunile calculului, compoziția chimică și numărul de calculi, localizarea acestora: calice, bazinet, ureterul superior, mediu sau inferior) și patologiiile concomitente (obezitatea, afecțiuni cardiace, lipsa rinichiului contralateral etc.) [109, 128, 130].

La stabilirea indicațiilor de tratament al litiazei renale cu calculi cu diametrul de până la 20 mm, standardul de aur recomandat este litotritia extracorporală cu unde de șoc. Datele referitor la monoterapia prin ESWL a litiazei renoureterale cu calculi de dimensiuni mici și fără dilatarea sistemului calice-bazinet, cu densitatea calculilor <1200 UH, sunt îmbucurătoare, prezentând rezultate de „stone free” până la 76% după prima ședință de ESWL, dar cu rezultate mai scăzute privind eliminarea calculilor localizați în caliciul inferior [52, 175]. Însă neapărat trebuie să se țină cont de stabilirea corectă a indicațiilor în funcție de compoziția calculului, maladiile concomitente, masa corporală a pacientului și starea morfofuncțională a rinichiului și anatomia sistemului pielocalicial [97-97].

## **1.5. Sinteza la capitolul 1**

Litiaza renală și cea ureterală se poziționează ca patologii pe locurile de frunte în topul morbidității patologice prin maladii ce afectează sistemul urinar, la nivel mondial constituind circa 15%, afectând și persoanele tinere, apte de muncă. Totodată, această afecțiune este cea mai frecventă cauză de spitalizare. În Republica Moldova, litiaza renoureterală, după morbiditate, se

plasează pe primul loc printre maladiile urologice. Litotritia extracorporală cu unde de șoc este o metodă de tratament al litiazei renoureterale de primă linie, cu un grad de eficiență crescut pentru litiaza renală cu calculi de până la 2 cm în diametru și litiaza ureterală cu calculi de până la 1,5 cm. Eficacitatea terapeutică a ESWL este însă diferită și depinde de o multitudine de factori, cum ar fi densitatea, localizarea și compoziția calculului, starea morfofuncțională a parenchimului renal etc. Complicațiile post-ESWL sunt minore, pot fi rezolvate prin metode conservative de tratament și prin stabilirea concretă a indicațiilor, care sunt esențiale în obținerea succesului așteptat. Densimetria în UH prin TC este o metodă neinvazivă și utilizarea ei înainte de procedura de ESWL poate asigura determinarea densității medii a calculului, care-i poate prezice fragilitatea, prin urmare – și rezultatul tratamentului. Acest fapt ar putea facilita planificarea tratamentelor de alternativă la pacienții cu un rezultat probabil nesatisfăcător și ar duce la creșterea eficienței ESWL, evitând astfel procedurile inutile, reducând costul tratamentului și complicațiile care pot surveni în urma aplicării acestei metode de tratament.

## 2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE

### 2.1. Designul general al cercetării și noțiunile folosite în teză

Studiul a fost efectuat pe un lot de 130 de pacienți, având drept scop confirmarea ipotezelor de cercetare. Baza de date a fost creată din datele clinice și paraclinice a 130 de pacienți cu diagnosticul de litiază renoureterală. Toți subiecții incluși în studiu au beneficiat de tratament prin ESWL în secția de Urologie cu Cabinet de litotritie la baza clinică a Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* din cadrul Spitalului Clinic Republican *Timofei Moșneaga*. Au fost supuși tratamentului prin litotritie extracorporeală cu unde de șoc 130 de pacienți, ceea ce constituie 100%.

Toate datele obținute în urma studiului și a investigațiilor privind evoluția clinică a litiazei la acești pacienți au servit drept bază pentru studierea eficacității tratamentului prin ESWL și a eficienței implementării acestei metode. De asemenea, acești pacienți au servit drept bază pentru determinarea particularităților aplicării metodelor imagistice de diagnostic a litiazei renale, cu stratificarea ulterioară în funcție de densitatea tomografică a calculului. Acest grup de pacienți include și sublotul de studiu, și grupul la care s-au dezvoltat unele complicații și care au fost supuși diferitor alte metode terapeutice, care au facilitat rezolvarea mai rapidă a acestor complicații.

*Lot I:* Pacienți cu tomografie computerizată (TC), varianta simplă, angio sau urografică, cu determinarea densității calculilor renoureterali, care au fost tratați prin litotritie extracorporeală cu unde de șoc. Pacienților la care densitatea calculilor renoureterali a fost determinată ca fiind mai mare de 1200 unități Hounsfield (UH), nu au fost incluși în studiu, și le-au fost recomandată alte metode de tratament pentru litiaza renoureterală, cum este ureteroscopie cu litotritie intracorporeală sau chirurgie retrogradă intrarenală. În acest lot pentru procedura de litotritie extracorporeală au fost incluși doar pacienții cu densitatea calculilor determinată la TC de la 200 până la 1200 unități Hounsfield.

*Lot II:* Pacienți cu litiază renoureterală confirmată prin investigații de urografie intravenoasă, radiografie de ansamblu, ecografie, la care nu era cunoscută densitatea tomografică a calculului.

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării, este planificat studiul de evaluare a metodei de densitometrie prin TC, cu selectarea randomizată a pacienților. Numărul necesar de pacienți pentru cercetare a fost calculat prin următoarea formulă:

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

unde:

$P_0$  – proporția pacienților care vor fi supuși litotritiei extracorporale fără TC, ci doar cu urografie intravenoasă, radiografie de ansamblu, USG, tratați prin ESWL. Conform datelor bibliografice, reușita procedurii de dezintegrare a calculilor este diferită și constituie în medie 50,0% ( $P_0=0,50$ ).

$P_1$  – pacienți cu TC de ansamblu, cu determinarea densității calculilor renoureterali tratați prin ESWL.

Rata de dezintegrare a calculului poate ajunge până la 70-90%, în medie 80,0% cazuri ( $P_1=0,80$ ):

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,65$$

$Z_\alpha$  – valoare tabelară: când semnificația statistică este de 95,0%, atunci coeficientul  $Z_\alpha=1,96$ .

$Z_\beta$  – valoare tabelară: când puterea statistică a comparației este de 90,0%, atunci coeficientul  $Z_\beta=1,28$ .

$f$  – proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat  $q = 1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.65 \times 0.35}{(0.50-0.80)^2} = 59$$

Așadar, lotul de cercetare  $L_I$  a inclus 60 de pacienți cu TC varianta simplă, urografică sau cu faza angiografică, cu determinarea densității în UH a calculilor renoureterali, tratați prin ESWL, și lotul de control  $L_{II}$  a cuprins 70 de pacienți fără TC, litiaza renoureterală fiind diagnosticată cu ajutorul urografiei intravenoase, radiografie de ansamblu, ecografie, tratați prin ESWL. Până la înrolarea pacienților în studiu, a fost obținut consimțământul informat. Selectarea subiecților participanți a fost efectuată în baza unor criterii de includere și excludere, supuși investigațiilor clinico-anamnestice și paraclinice în baza protocolului de studiu aprobat. Desfășurarea studiului a fost autorizată în corespundere cu exigențele etice, și a primit aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării a IP USMF Nicolae Testemițanu nr. 49/40 din 10 mai 2016.

Protocolul clinic al cercetării a inclus:

• **Criterii de includere în studiul clinic pentru Lotul I:**

1. Acceptul prin semnarea consimțământului informat;
2. Vârsta  $\geq 18$  ani;
3. Indice de performanță ECOG 0 SAU 1;
4. Diagnostic confirmat de litiază ;
5. La decizia investigatorului că diagnosticul de litiază poate fi tratat prin litotritie;
6. Analiză generală de sânge parametri normali;
7. Analiza generală de urină până la 10 leucocite în câmpul de vedere;

8. Urocultură negativă;
  9. ECG cu parametri normali;
  10. Investigația prin tomografia computerizată cu aprecierea densității calculilor mai mică de 1200 unități Hounsfield.
- **Criterii de excludere pentru Lotul I:**
    1. Litotriție eșuată în antecedente;
    2. Infecție acută de tract urinar;
    3. Insuficiență renală acută;
    4. Bloc renal confirmat ecografic sau radiologic;
    5. Rinichi afuncțional confirmat radiologic sau prin scintigrafie renală;
    6. Tulburări de coagulare sanguină;
    7. Abnormalități la ECG;
    8. Utilizarea anticoagulantelor indirecte;
    9. Epilepsie netratată;
    10. Deformări ale scheletului;
    11. TA necontrolată;
    12. Refuzul subiectului de a participa în studiu;
    13. Investigația prin tomografia computerizată cu aprecierea densității calculilor determinată mai mare de 1200 unități Hounsfield.
  - **Criterii de includere în studiul clinic pentru Lotul 2:**
    1. Acceptul prin semnarea consimțământului informat;
    2. Vârsta  $\geq 18$  ani;
    3. Indice de performanță ECOG 0 SAU 1;
    4. Diagnostic confirmat de litiază renoureterală;
    5. La decizia investigatorului litiaza renoureterală poate fi tratată prin litotriție extracorporală;
    6. Analiză generală de sânge cu parametri normali;
    7. Analiză biochimică de sânge cu parametri normali;
    8. Analiza generală de urină până la 10 leucocite în câmpul de vedere;
    9. Urocultură negativă;
    10. ECG cu parametri normali;
    11. Refuz/ imposibilitatea de a face investigația prin tomografie computerizată.
  - **Criterii de excludere pentru Lotul 2:**
    1. Litotriție eșuată în antecedente;



2. Infecție acută de tract urinar;
3. Insuficiență renală acută;
4. Bloc renal confirmat radiologic sau ecografic;
5. Rinichi afuncțional confirmat prin tehnici radiologice sau scintigrafie renală;
6. Tulburări de coagulare sanguină;
7. Abnormalități la ECG;
8. Utilizarea anticoagulate indirecte;
9. Epilepsie netratată;
10. Deformări ale scheletului;
11. TA necontrolată;
12. Refuzul subiectului de a participa în studiu.

Toți pacienții selectați au fost înrolați în studiu în perioada de la 16.05.2015 până la 30.12.2018. Perioada de supraveghere se încadrează de asemenea în această perioadă.

## 2.2. Caracteristica materialului clinic

Evaluările pacienților incluși în studiu au presupus anchetarea și au constat în colectarea și înregistrarea datelor personale, examinarea clinică și aplicarea metodei de tratament prin litotritie extracorporală cu unde de șoc.

Pentru confirmarea ipotezelor de cercetare, un număr total de 130 pacienți grupați în două loturi lotul de bază care a inclus 60 pacienți și lotul de control care a inclus 70 pacienți au fost înrolați în studiu.

Vârsta medie a pacienților înrolați în studiu a constituit  $50,9 \pm 1,26$  de ani, fără o diferență statistic semnificativă între loturi, determinând omogenitatea loturilor. În ambele loturi, aproximativ o pătrime dintre pacienți fac parte din grupa de vârstă 41-59 de ani, la fel neatestându-se o diferență statistic semnificativă între ele (tabelul 1), ceea ce confirmă încă o dată datele din literatura de specialitate că patologia studiată afectează persoanele de vârstă medie, apte de muncă.

Tabelul 1. **Repartizarea pacienților în funcție de grupa de vârstă și lotul de studiu**

Grupa de vârstă	Lotul de cercetare, n=60		Lotul de control, n=70		p
	abs.	%	abs.	%	
18-30 ani	10	16,7 ÎI 95% [7,2-26,1]	7	10,0 ÎI 95% [3,0-17,0]	$\chi^2=1,932$ , gl=3, p>0,05
31-40 ani	6	10,0 ÎI 95% [2,4-17,6]	11	15,7 ÎI 95% [7,2-24,2]	
41-59 ani	23	38,3 ÎI 95% [26,0-50,6]	28	40,0 ÎI 95% [28,5-51,5]	
≥60 ani	21	35,0 ÎI 95% [22,9-47,1]	24	34,3 ÎI 95% [23,2-45,4]	

Studiind repartizarea pacienților conform datelor obținute din ancheta primara conform protocolului de studiu au fost obținute următoarele rezultate: numărul total de femei incluse în studiu constituie 69 (53,1%, ÎI 95% [44,5-61,7]), dintre care la 28 a fost efectuată tomografia, iar

la 41 de femei nu a fost efectuată. Deși bărbații sunt repartizați mai uniform între loturi: 32 – cu tomografie și 29 – fără tomografie, diferență statistic semnificativă între loturi nu au fost.

Cercetarea metodei de tratament al litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc a permis estimarea eficacității acestei proceduri contemporane neivazive.

### **2.3. Analiza importanței litotritiei extracorporale cu unde de șoc ca metodă de tratament al pacienților cu litiază renoureterală**

Scopul de bază al cercetării a constat în evaluarea ratei de "stone free", depistarea complicațiilor în funcție de densitatea calculului și stabilirea clară a indicațiilor pentru pacienții supuși litotritiei extracorporale cu unde de șoc în tratamentul litiazei renoureterale. Ca metodă terapeutică primar aplicată, ESWL a fost folosită la cei 130 de pacienți din două loturi de studiu, ceea ce a constituit 100%. Tratamentul prin litotritie extracorporală a fost efectuat în Clinica de urologie, dializă și transplant renal a Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*, de la 16.05.2015 până la 30.12.2018. Pacienții cu litiază renoureterală din ambele loturi de studiu (de cercetare și de control) au fost supuși ESWL, fiind tratați cu ajutorul litotritorului aflat în dotare de producție *Modulith SLK Storz Medical* (Germania), care conține ca echipament un sistem dublu: de focalizare și de ghidaj radiologic și ecografic.

Indiferent de tipul litotritorului, acesta este compus din trei sisteme: de generare a undelor de șoc; de focalizare a undelor de șoc (mecanismul de transmitere a undelor de șoc de la sursă la organism); de localizare a calculilor. Sistemul de generare a undelor de șoc poate fi de două tipuri: 1) surse punctiforme (electrozi); 2) surse multicentrice (piezoelectrice și electromagnetice). Sursele punctiforme emit unde de șoc sferice prin evaporarea bruscă a lichidului. O forță compresivă rezultă din expansiunea gazelor încălzite, urmată de o forță de presiune negativă și de dispariția bulelor de gaz din jurul sursei de energie. Surse punctiforme sunt: aprinderea prin scânteie; laserul discontinuu; gloanțele cu microexplozie de plumb [13, 29]. Dintre aceste trei surse, sistemul cu aprindere prin scânteie s-a dovedit a fi cea mai convenabilă metodă de generare a undelor de șoc. Doi electrozi scufundați în apă sunt conectați în serie la un condensator la un voltaj înalt. Eliberarea energiei din condensator conduce la formarea exploziei de plasă și la evaporarea apei, cu generarea undelor de șoc sferice, care sunt focalizate printr-un relector metalic elipsoidal. Totodată implicarea surselor multicentrice induce o undă acustică plană în interiorul lichidului. Dacă amplitudinea maximă a acestei unde este destul de mare, ea devine mai înclinată în timpul propagării sale, rezultând formarea unui front de undă de șoc. Sursele multicentrice de ESWL sunt de două tipuri: piezoelectrice și electromagnetice [27, 29].

Când un câmp magnetic extern este aplicat de-a lungul unui cristal dintr-o substanță

piezoelectrică (ceramică), el schimbă dimensiunile externe ale cristalului, producând o undă de presiune. Forța rezistentă la elongație rezultă din revenirea cristalului la forma lui inițială, însă ea poate fi redusă de un model mecanic sau electric (ex. relector neregulat). Deoarece un singur element piezoelectric are o putere limitată, sunt necesare între 300 și 3 000 de cristale pentru presiunea undelor de șoc. Focalizarea undelor de șoc este realizată printr-un aliniament sferic al elementelor piezoelectrice, cu un focar în mijloc [12, 14]. În ambele sisteme folosite clinic pentru ESWL, diametrul sferei este de 50 cm. Apertura largă rezultă din plierea ariei de intrare și scăderea presiunii undelor de șoc la nivelul pielii, permițând astfel tratamentul fără anestezie. Datorită aperturii largi, zona focală este considerabil mai mică decât în cadrul sistemului elipsoidal cu aprindere prin scânteie al aparatului „Dornier HM3”. Curentul electric care trece printr-un ir generează un câmp electromagnetic. Materialele magnetice pot fi atrase sau respinse de acest câmp. Pentru generarea undelor de șoc, un impuls de curent format într-un condensator este transmis printr-o spirală de cupru, respingând o membrană flexibilă de cupru. Aceasta creează o undă presională în apa adiacentă [27, 28]. Viteza curentului prin spirală, apropierea de membrană și proprietățile membranei sunt criterii de determinare a puterii și formei impulsului acustic. Tipul focalizării energiei undelor de șoc depinde de forma elementului electromagnetic. Sistemele de focalizare a undelor de șoc sunt necesare pentru a realiza un maxim de energie la nivelul calculului și pentru a diminua leziunile țesuturilor adiacente. Există diferite sisteme de focalizare a undelor de șoc (relector semielipsoidal sau paraboloid, lentilă focalizatoare) [18].

Din punct de vedere fizic, toate aceste metode sunt echivalente, dimensiunea focarului terapeutic fiind dependentă de geometria sistemului de focalizare. Sistemul de localizare al unui litotriptor trebuie să satisfacă următoarele cerințe: să permită reperarea și focalizarea rapidă a calculilor; să permită urmărirea concremențelor în timpul ESWL și refocalizarea acestora în cursul procesului de fragmentare; să permită evaluarea rezultatelor la sfârșitul tratamentului printr-o apreciere cât mai exactă a gradului de dezintegrare; să expună medicul și pacientul la o doză cât mai mică de radiație. În prezent, se face, de regulă, o localizare mixtă: radiologică și ecografică. Strategia de fragmentare diferă în funcție de: caracteristicile litotriptorului; dimensiunea, localizarea, structura chimică a calculului și gradul de dilatație reno-ureterală. Există două strategii de abordare: 1) ESWL cu energie mică (trepte mici de intensitate), dar cu un număr mare de unde de șoc aplicate într-o procedură; 2) ESWL cu energie mare (trepte mari de intensitate), dar cu un număr mai mic de unde de șoc aplicate într-o procedură. Litotriția nu trebuie practică ca un robot. Fiecare pacient trebuie evaluat și pentru fiecare se va utiliza o abordare „personalizată”. Nu trebuie aplicate mai multe unde de șoc decât este necesar și nici intensități inutile de mari. O categorie aparte include copiii, pacienții cu rinichi unic, precum și cei cu rinichi „fragil” (rinichi dilatat, rinichi polichistic, rinichi operat recent, rinichi la pacient hipertensiv, rinichi la pacient cu

tratament antiagregant-anticoagulant). La toți acești pacienți se va folosi cantitatea minimă de energie, care să ne confere un rezultat bun – principiul minimei agresiuni. Gradul de eliminare a calculului, exprimat prin rată ”stone free”, se poate evalua cel mai devreme după o lună, deoarece eliminarea fragmentelor durează în medie 3-4 săptămâni, iar la pacienții cu litiaze renale recidivante pe rinichi cu dilatații reziduale postoperatorii – chiar mai mult. Numărul procedurilor ESWL efectuate pentru a obține o dezintegrare corespunzătoare (rata de succes) poate fi exprimată prin numărul mediu al procedurilor ESWL/ pacient.

#### **2.4. Evaluarea pacienților cu litiază renoureterală**

**Examinarea clinică** a tuturor pacienților incluși în studiu a fost realizată în conformitate cu Protocolul Clinic Național *Urolitiază la adult* [195]. La acumularea materialului pentru analiză a datelor s-a ținut cont de acuzele cu care s-a prezentat pacientul, de datele clinice și cele de laborator, precum și de examinările imagistice, care au inclus ecografia, radiografia renovezicală simplă și urografia intravenoasă sau tomografia computerizată, cu aprecierea densității calculului. Totodată, un factor sau indicator decisiv în realizarea prezentei lucrării a fost densitatea calculului în unități Hounsfield, determinată prin TC.

Toată informația despre pacienți a fost introdusă în chestionar de studiu a pacientului, elaborat și aprobat la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a IP USMF *Nicolae Testemițanu*, conform anexelor. Rezultatele analizei debutului și decurgerii litiazei renoureterale au fost axate pe debutul și durata maladiei, evoluția clinică, factorii declanșatori, care în final au dus la dezvoltarea maladiei. Manifestările clinice care țin de debut și evoluția afecțiunii au fost evaluate funcție de lipsa sau de prezența sindromului algic, de colica renală, starea sistemului caliciu-bazinet cu prezența sau lipsa hidronefrozei, prezența sindromului inflamator și a complicațiilor litiazei renoureterale. Prezența LRU a mai fost caracterizată și după localizare (afectarea rinichiului drept sau stâng, sau litiază bilaterală; la localizarea în bazinet s-a evaluat prin prezența concremențelor în grupul de calicii: mediu, superior sau inferior), prezența litiazei concomitente cu localizare în bazinetul renal și ureter, precum și tipul de litiază: primară, secundară sau recidivantă, pe fundal de infecție recidivantă sau refractară sau anomalii de dezvoltare a rinichiului și a căilor urinare, în special, ori a sistemului calice-bazinet, în general. Din istoricul evoluției clinice s-a ținut cont și de durata maladiei în luni, evaluate din anamneza pacientului sau din concluziile medicale bazate pe datele clinice extrase din cartela medicală de ambulatoriu.

#### **2.5. Metodele de cercetare utilizate**

Metodologia de cercetare a loturilor de studiu s-a axat și pe analiza de laborator, cu evidențierea principalilor indici de laborator pentru toți pacienții. La studierea acestor indici s-au

folosit echipamente automatizate din dotarea laboratorului clinicii amplasate în Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*. Rezultatele hemoleucogramei desfășurate, cu date despre formula leucocitară, au fost interpretate de medicul-specialist de profil conform metodologiei protocolare standardizate.

Totodată, au fost analizați și parametrii biochimici – ureea, creatinina, acidul uric – în Laboratorul biochimic din IMSP SCR *Timofei Moșneaga* cu suportul analizatoarelor standardizate din dotare. Analiza generală a urinei a cuprins examinarea sedimentului obținut prin centrifugare.

Cercetarea complexă a loturilor de studiu a inclus și explorările imagistice, care au cuprins de la metode radiologice simple, metode de explorare a stării anotomofuncționale până la tomografia computerizată varianta simplă sau cu faza angio sau urografică, dar obligatoriu cu aprecierea densității calculului, măsurată în unități Hounsfield, cu sau fără aprecierea funcției renale. Totodată, la toți pacienții înrolați în studiu obligatoriu a fost efectuată ecografia sistemului urinar. Ultrasonografia tractului urinar a inclus ecografia rinichilor, a porțiunilor distală și proximală ale ureterului și vezicii urinare, fiind efectuată la toți 130 (100%) de pacienți incluși în studiu. Ultrasonografia este o metodă accesibilă, permite efectuarea în timp real, ori de câte ori este nevoie, oferind informații despre forma, structura și localizarea rinichiului, starea sistemului caliciu-bazinet, prezența sau absența hidronefrozei, prezența complicațiilor, în special a celor post-litotritie. Totodată, prin ecografie pot fi evaluate prezența litiazei, caracteristica calculilor, localizarea și numărul acestora. Pacienților care însă au efectuat ultrasonografia tractului urinar ambulatoriu, neprezentând rezultate ale altor metode de investigație, li s-a recomandat efectuarea urografiei sau a tomografiei computerizate. Explorarea ecografică cu focusarea calculului în timpul procedurii de litotritie extracorporală fost folosită la pacienții care au prezentat litiază radiologic negativă.

**Radiografia renovezicală.** Radiografia renală simplă, efectuată în condiții standard, este utilă pentru aprecierea mărimii, formei și poziției rinichilor, a prezenței calculilor reno-ureterali radioopaci, a calcificărilor lombare, a unor semne indirecte de tumori renale (ștergerea umbrei mușchiului psoas homolateral, opacități calculoase localizate în limitele conturului renal). Rinichii de aspect normal au formă de *boabe de fasole*, cu concavitatea medială. Ei se privesc reciproc prin concavități. Sunt situați de-o parte și de alta a coloanei vertebrale lombare, la nivel T12 - L2. Rinichiul stâng este mai sus situat, cu 2-3cm. Rinichii au axul longitudinal oblic de sus în jos și dinăuntru în afară. Diametrele au următoarele valori: longitudinal – 12-13 cm; transversal – 6-7 cm; sagital – 3-4cm. Rinichiul stâng este cu 0,5-1 cm mai mare în toate diametrele. Radiografia renovezicală a fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu, utilizarea acestei metode fiind de folos în specificarea tipului litiazei, dar și limitele examinării radiologice cu valoare scăzută pentru litiaza radiologic negativă imposibil de depistat prin această metodă de diagnostic. Totodată, rolul

radiografiei renovezicale simple până la efectuarea urografiei intravenoase are ca beneficiu obținerea a două rezultate simultane: până și după administrarea substanței de contrast. Datorită posibilităților și indicațiilor, radiografia renovezicală simplă contribuie la identificarea litiazei radioopace, a numărului de calculi radioopaci, a amplasării și a dimensiunilor acestora, a conturului rinichiului și a umbrelor radiologice ale mușchiului psoas.

***Urografia intravenoasă*** (pielografia descendentă) utilizează substanțe de contrast iodate hidrosolubile ionice în concentrație mare (Odiston 75%, Urografin 76%), în cantitate de 1-3ml/Kg corp, în funcție de integritatea morfo-funcțională a rinichilor. Astăzi, se utilizează tot mai 342 frecvent substanțe de contrast iodate hidrosolubile nonionice (Ultravist, Iopamiro, Omnipaque). Între 1-4 minute de la terminarea injectării se opacifiază omogen corticala renală; acesta este timpul nefrografic al urografiei sau nefrograma. Se apreciază astfel, foarte clar dimensiunea, forma, poziția, orientarea, conturul renal. Conturul renal trebuie să fie net, regulat, liniar-arcuat. În continuare, între 5-15 minute se opacifiază, progresiv, sistemul pielo-calicial renal și ureterele (acestea, în mod normal, nu se vizualizează pe toată lungimea lor, pe același clișeu, datorită peristalticeii proprii) – timpul urografic al urografiei. Contrastarea sistemului colector permite aprecierea grosimii corticalei (măsurarea indexului parenchimatous - valori normale= 2-3,5 cm), structurii sistemului pielocalicial, eventualelor anomalii congenitale sau dobândite ale sale. Fiecare rinichi are trei grupe caliciale (superior, mijlociu, inferior), care confluează în bazinet sau pelvisul renal. Acesta are formă triunghiulară și se continuă cu joncțiunea pielo-ureterală, situată la nivelul concavității renale. Între 15-30 minute de la terminarea injectării substanței de contrast, se opacifiază, progresiv, vezica urinară (timpul cistografic al urografiei sau cistograma). Din punct de vedere radiologic calculii urinari pot fi radioopaci, radiotransparenți și micști. Calculi radioopaci și micști sunt întâlniți cu o frecvență de 90-95%, iar cei radiotransparenți în 5-10% din cazuri. Cei radioopaci se decelează la radiografia renală simplă. Calculii de dimensiuni mici (sub 1 cm) migrează din sistemul pielo-calicial pe ureter, spre vezica urinară. În porțiunea iliacă a ureterului și în cea pelvină calculii radioopaci mici sunt, uneori mai greu depistabili. Un semn radiologic indirect al litiazei urinare, în special în timpul colicilor renale, este scolioza lombară cu concavitatea spre partea afectată, datorită contracturii antalgice a musculaturii paravertebrale. Calculii radioopaci din aria de proiecție renală dreaptă trebuie deosebiți de calculii biliari (pe radiografia abdominală simplă de profil drept aceștia se plasează pe un plan anterior față de cei renali, situați posterior, proiectați pe coloana vertebrală). Calculii opaci ureterali lombari se vor deosebi de calcificările paravertebrale vasculare (aortice, cave inferioare) sau ganglionare limfatice. Calculii ureterali pelvini și cei migrați în vezica urinară se diferențiază de fleboliții și coproliții din micul bazin, cel mai bine prin urografie (sunt situați în afara ureterelor). De asemenea, în diagnosticul diferențial se regăsesc și alte cauze, mai rare cum ar fi: diabetul zaharat,

calcificările postiradiere, abuzul de fenacetină, vezicula biliară “de porțelan”, calcificările renale parenchimotoase (tbc., chist hidatic), calcificările suprarenale, calculi pancreatici, calcificările parietale toracolombare, alte calcificări în micul bazin (fibromiom uterin, simpexioame prostatice), resturi de substanță de contrast în tubul digestiv. Calculii radiotransparenți (compuși din urați sau xantină) se prezintă la urografie sub forma unor lacune în căile excretorii renale sau extrarenale și care trebuie diferențiate de tumorile de uroteliu și de cheagurile de sânge din căile urinare. În diagnosticul diferențial trebuie amintite și alte cauze posibile: edemul mucoasei uroteliale, corpii străini în căile excretorii, bule de gaz în căile excretorii. Contraindicațiile principale efectuării urografiei intravenoase: anamnezic de manifestări alergice la substanțe de contrast, leziune renală acută sau cronică. Prin intermediul urografiei intravenoase am obținut informații despre: starea calculilor radiologic negativi, prezența dilatării sistemului calice-bazinet, semnele de inflamații indirecte, starea parenchimului renal, și aprecierea funcției renale, caracterizată prin semnele radiologice de lipsă sau evacuare a substanței de contrast în perioadele tardive. Ca substanțe de contrast au fost folosite cele pe bază de ioni de iod (Omnipac, Urografin, Verografin ș.a.), calculate ca doză de 0,5-1 ml/kg corp, evaluarea pe trei clișee, care au fost repetate la intervalele de 5-7 minute, 12-15 minute și peste 30-40 de minute.

Până și după litotritia extracorporală a fost efectuată radioscoopia, aceasta având ca scop monitorizarea calculului, precum și aprecierea intraoperatorie a rezultatului de tratament prin ESWL.

**Renografie radioizotopică și scintigrafie dinamică.** Examine prin **renografie radioizotopică și scintigrafie dinamică** a rinichilor au fost efectuate la 23 de pacienți incluși în studiu. Aceste metode permit studierea funcției renale prin descrierea curbelor de fază parenchimotoasă, secretorie și excretorie, totodată oferind informații despre poziționarea și dimensiunea rinichilor. Preparatul radiofarmaceutic utilizat a fost  $^{131}\text{I}$ -hipuran.

**Tomografia computerizată.** Imagistica prin **tomografie computerizată**, faza simplă și faza spiralată, a fost aplicată la 60 (100%) din pacienții înrolați în studiu. La toți acești 60 (100%) pacienți, TC a fost efectuată cu contrastarea căilor urinare. Totodată, au fost analizate rezultatele reconstrucției tridimensionale efectuate la 26/60 (43,33%) de pacienți, ceea ce a creat premise pentru studii aprofundate a stării morfofuncționale a rinichilor, a localizării calculului în sistemul urinar. Densitometria calculului a furnizat date precise despre tipul calculului, fragilitatea acestuia, care în final au condus la stabilirea pronosticului de fragmentare prin metoda ESWL.

Din totalul de pacienți înrolați în studiu, putem spune cu certitudine că toți au beneficiat de două sau mai multe metode imagistice. În total au fost efectuate 314 investigații imagistice, media constituind 2,3 per pacient. La aplicarea tuturor metodelor respective s-a ținut cont de: clinica

pacientului, tipul de litiază, starea morfofuncțională a rinichilor, maladiile concomitente. Tratarea pacienților prin procedeul de litotritie extracorporală cu unde de șoc presupune deseori necesitatea de utilizare la unul și același pacient a mai multor metode imagistice de investigare, în medie  $2,3 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ).

## **2.6. Elementele de analiză statistică utilizate în cadrul studiului**

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată computerizat cu ajutorul pachetului de program statistic SPSS-10 IBM Statistics pentru Windows, versiunea 20 Microsoft Excel 2010, prin metodele de analiză descriptivă, variațională, corelațională. Testele statistice folosite au fost: criteriului t (criteriul Student), ANOVA, indicele  $\chi^2$  - Pearson, determinarea riscului relativ. Parametrii calitativi au fost comparați prin criteriu  $\chi^2$  Pearson și în caz de numărul mic a parametrilor – prin metoda Fișer. 55 Parametrii cantitativi au fost reprezentați prin valoarea medie și valoarea erorii standard, iar la estimarea diferențelor statistice între mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student. Testarea egalității a trei și mai multe grup de parametri s-a efectuat prin utilizarea analizei dispersionale. Pentru aprecierea corelației între unele fenomene studiate a fost aplicat coeficientul de corelare liniară Pearson (r). Valoarea  $p < 0,05$  a fost considerată statistic semnificativă. Prezentarea datelor statistice s-au efectuat prin procedee tabelare sau grafice.

## **2.7. Metode imagistice convenționale în evaluarea litiazei renale**

*Aplicarea ecografiei în evaluarea nefrolitiazii.* Ecografia este extrem de populară și este folosită pe larg atât ca metodă de diagnostic, cât și ca ghidaj, modalitate de fixare a calculului în timpul litotritiei extracorporale cu unde de șoc. Ca procedeu de diagnostic, este o examinare imagistică aplicată ca primă intenție în caz de litiază renoureterală. Ultrasonografia tractului urinar în diagnosticarea LRU are un aport semnificativ prin oferirea informațiilor clinice, având o acuratețe înaltă și costuri scăzute. Datorită aprobării ultrasonografiei ca metodă de primă linie în screeningul litiazei renoureterale, ea se bucură de o mare popularitate și este perfecționată continuu. Deoarece este necesară reevaluarea stării pacientului, mai ales după ședințele de litotritie extracorporală cu unde de șoc pentru identificarea fragmentelor de calcul restante, a stării parenchimului renal și pentru depistarea eventualelor complicații imediat după procedură, această metodă este unanim acceptată și utilizată.

Studiul ecografic efectuat în această lucrare a lărgit semnificativ indicațiile prin implementarea unei metodologii noi, ce ține de abordarea stării morfofuncționale a rinichilor, incluzând determinarea: dimensiunilor morfologice ale rinichilor, poziționării acestora, a stării parenchimului renal și a indicelui calice-parenchim, a deformării sistemului colector, ratatinării sclerotice a parenchimului renal, a prezenței sau absenței obstrucției parțiale sau totale a tractului



urinar, a prezenței sau absenței anumitor formațiuni de volum, colecții perirenale, transformări hidronefrotice etc.

Specificul folosirii ecografiei în litiaza renoureterală constă în evaluarea complexă a afecțiunii, determinarea poziționării acesteia, a numărului de concremente, a prezenței semnelor ecografice cu ecouri hiper- sau hipoecogene, mai ales în diferențierea calculilor. Totodată, indicațiile ecografiei tractului renoureteral au fost lărgite și în cazul evaluării parenchimului renal după ESWL, mai ales pentru depistarea posibilelor complicații, cum ar fi colecțiile perirenale, caracteristice urohematomului, sau pentru monitorizarea fragmentelor restante după litotritia extracorporală.

În cercetarea efectuată a fost utilizată ecografia sistemului urinar, aceasta incluzând determinarea următoarelor date: prezența și dimensiunile calculului, deformarea și dilatarea sistemului caliciu-bazinet, starea parenchimului renal. Datele obținute prin ecografia sistemului urinar la toți 130 (100%) de pacienți din grupul de studiu au fost cuantificate în tabelul 2.

**Tabelul 2. Rata de depistare a litiazei în sistemul renourinar în urma examenului ecografic**

Poziționarea litiazei			Partea afectată: dreaptă		Partea afectată: stângă		Total	
			Abs	%	Abs	%	Abs	%
Sistemul colector	Grupul calicial	Superior	2	2.89	1	1.96	3	2.5
		Mediu	1	1.44	0	0	1	0.83
		Inferior	6	8.69	4	7.84	10	8.33
	Pelvisul renal		34	49.27	27	52.94	61	50.83
Segmentul pieloureteral			12	17.39	11	21.56	23	19.16
Ureter inferior			14	20.28	8	15.68	22	18.33
Total			69	100	51	100	120	100

Descrierea modului de efectuare a ecografiei se axează nemijlocit pe compoziția chimică a calculului și pe particularitățile ecografice de propagare a ecoului de tip hiperecogen. Litiaza cu o compoziție chimică de urați și săruri fosfatice are o modalitate de propagare sporită a ecoului hiperecogen și aceasta duce la o detectabilitate mare chiar începând cu incluziuni de 5 mm. Spre deosebire de calculii cu hipoecogenitate sporită, se mai întâlnește și litiaza care prezintă hipoecogenitate asemănătoare stării parenchimului renal, cum ar fi calculii de oxalate, care fac mai dificilă detectarea lor cu ajutorul ecografiei. Umbra acustică, creată de ecourile care ajung până la calculi, în unele situații clinice pot să se atenueze, mai ales în litiaza neobstructivă sau în cea cu calculi coraliformi, ceea ce poate crea impedimente în detectarea acestora prin ecografie. Din cauza neclarității care poate să interfereze, în situații clinice concrete uneori este recomandată, conform protocoalelor internaționale, combinarea metodelor, cum ar fi cele radiologice cu cele imagistice, pentru stabilirea unui diagnostic precis și multidimensional.

Examenul ecografic la pacienții cu litiază renoureterală radiologic negativă este extrem de important, actual și e folosit pe larg. Ghidajul ecografic pentru acest tip de calculi în timpul

litotritiei extracorporale cu unde de șoc este unica metodă de fixare și reper al calculului în timpul ședinței de litotritie.

Actualmente există dovezi de calculare a densității calculului cu ajutorul examenului ecografic în raport cu indicele visceral convențional, mai ales în comparație cu ecogenitatea testului hepatic, și gradualizarea în funcție de scala joasă/moderată. Totodată, au existat și cazuri de rezultate fals pozitive, acestea fiind eliminate odată cu supunerea pacientului altor metode de investigație, cum ar fi urografia intravenoasă sau tomografia computerizată.

### ***Radiografia renovezicală pe gol***

Radiografia renovezicală pe gol (RRV) este o metodă radiologică ce oferă posibilitatea de a aprecia poziționarea rinichilor, forma acestora și poate constitui o procedură premergătoare urografiei intravenoase. Totodată, metoda furnizează informații despre prezența și poziționarea opacităților calculoase, diametrul și numărul lor în proiecția rinichilor, pe parcursul ureterelor sau a vezicii urinare. Datorită includerii termenului științific de ”abordare multimodală de diagnostic al litiazei renoureterale”, această metodă, precedată de investigații radiologice prin urografie intravenoasă, este obligatorie în evaluarea unui pacient cu LRU.

Protocolul studiului realizat a inclus efectuarea la toți pacienții a radiografiei renovezicale pe gol până la litotritia extracorporală cu unde de șoc. Conform rezultatelor obținute, la majoritatea pacienților mai frecvent a fost depistată litiaza unilaterală – 89,4%, dominând partea stângă – 57,98%). Litiaza renoureterală multiplă a fost atestată la 37 de subiecți, predominant pe partea dreaptă (20,17%), din rezultatele obținute mai frecvent depistați pe partea dreaptă (12,3%), comparativ cu partea stângă (7,9%).

Radiografia renovezicală simplă a oferit și informații privind clasificarea după forma litiazei renoureterale, aceasta variind de la forma alungită până la cea ovală.

Conform clasificării radiologice, litiaza pozitiv radiologică a fost depistată la 95/130 (73,07%) de pacienți, iar la 35/130 (26,93%) pacienți a fost constatată litiaza radiologic negativă, care a fost posibil de diagnosticat prin examen ecografic sau cu ajutorul tehnicilor imagistice prin TC cu variantele ei forma simpla sau faza angio sau urografie.

### ***Urografia intravenoasă***

Metoda imagistică prin urografie intravenoasă (UIV) reprezintă o investigație din grupa investigațiilor radiologice cu contrastarea cailor urinare, care permite evaluarea stării morfofuncționale a rinichilor și a cailor urinare și este compusă din trei faze: *parenchimotoasă*, *secretorie* și *excretorie*. Doza substanței de contrast recomandată se calculează pe kg/masă corp și variază de la 0,5 la 1 ml/kg/corp, cu osmolaritate ce variază între 300 și 350 mg/ml. După introducerea contrastului, datorită persistenței funcției renale satisfăcătoare, acesta este eliminat

din sistemul circulator prin căile excretorii. La moment există numeroase controverse cu privire la substanțele de contrast utilizate, care impun alegerea minuțioasă a acestora, prevenirea reacțiilor alergice și a nefropatiei contrast-induse. Efectuarea unei urografii intravenoase se începe obligatoriu prin efectuarea unei radiografii renovezicale simple.

Datorită accesibilității parțiale a imagisticii prin tomografie computerizată în țara noastră, diagnosticul de litiază renoureterală este confirmat anume cu ajutorul urografiei intravenoase. Totodată, datorită evaluării concomitente a funcției excretorii, aceasta permite diferențierea de diagnostic cu alte opacități ce sunt vizualizate la radiografia renovezicală simplă și care nu provin obligatoriu din sistemul urinar. Conform studiilor de specialitate, prezența calcificărilor în afara sistemului renourinar nu este legată de boala litiazică, ca abordare de sistem. Totuși, prezența calcificărilor presupune suportarea în antecedente a unor procese inflamatorii cronice de etiologie diversă în faza de remisie. Datorită evaluării funcționale a sistemului excretor, urografia intravenoasă permite vizualizarea calculilor radiologic slab pozitivi sau negativi, cum ar fi simptomele urografice indirecte ca simptomul de *halou* sau *semilună* pentru prezența litiazei renale și simptomul *capului de șarpe* pentru litiaza ureterală.

Cu ajutorul urografiei intravenoase la moment nu este posibil de prezis fragilitatea litiazei, mai ales pentru pacienții care vor fi tratați prin litotritie extracorporală cu unde de șoc, fapt care duce la necesitatea efectuării tomografiei computerizate. După compoziția chimică, litiaza mai densă ca opacitate la UIV ca simptom indirect presupune o eficacitate mai slabă a tratamentului prin ESWL sau necesitatea de a efectua mai multe ședințe de litotritie. Calculii cu conținut de oxalat de calciu dihidrat prezintă frecvent spiculi și sunt considerați fragili, de aceea sunt fragmentați ușor prin metoda dată.

Litiaza cu compoziție chimică de struvite (magneziu aminofosfat) de obicei se prezintă ca calculi sau litiază radiotransparentă ca urmare a prezenței sau persistenței infecției bacteriene în tractul urinar, mai ales cu bacterii sau microorganisme ce produc enzima ureaza.

Datele literaturii mondiale [20, 32] prezintă numeroase studii referitor la calculii cu compoziție chimică de acid uric sau la cei din litiaza xantinică, care la radiografia simplă sunt radiologic negativi, pot fi depistați prin urografie intravenoasă sau prin ecografie. Defectul de umplere, obstricția parțială pot indica indirect prezența obstrucției urinare la diferite niveluri.

Urografia intravenoasă excretorie a fost efectuată la 104/130 (80%) de pacienți cu scopul de: evaluare a stării morfofuncționale a rinichilor, stabilire a diagnosticului de litiază renoureterală, localizare anatomică a calculilor și determinare a prezenței sau absenței obstrucției tractului urinar. La pacienții cu suferință litiazică renală se observă încetinirea funcțiilor secretorii și excretorii ale rinichilor. Cu ajutorul investigației prin urografie intravenoasă există posibilitatea de evaluare a stării morfofuncționale ale rinichiului și sistemului colector, fapt ce permite formularea

concluziilor pentru posibilitățile sistemului urinar de expulsie a fragmentelor de calcul post ESWL. Clinic, încetinirea evacuării contrastului se manifestă prin hidrocalicoză sau pieloectazie și datele sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. **Încetinirea funcției secretorii și celei excretorii a rinichilor în litiaza renală**

Localizarea calculului	Schimbările survenite în căile urinare superioare			
	Hidrocalicoză		Pieloectazie	
	Abs	%	Abs	%
Caliciile renale	10	32.25	1	1.36
Bazinetul renal	2	6.45	46	63.01
Joncțiunea pieloureterală	15	48.38	12	16.43
Ureterul inferior	4	12.90	14	19.17
Total	31	100	73	100

La utilizarea urografiei intravenoase în diagnosticul litiazei renoureterale se pot obține date mai precise despre dimensiunea și poziționarea calculilor, starea morfofuncțională a rinichilor. Evaluarea funcției renale prin UIV denotă o afectare cu încetinirea eliminării substanței de contrast pe partea afectată de calcul.

În urma analizei datelor obținute la pacienții incluși în studiu, s-a demonstrat că aplicarea metodei imagistice de urografie intravenoasă pentru diagnosticul litiazei renoureterale este mai informativă în comparație cu radiografia renovezicală pe gol, mai ales în ceea ce ține de evaluarea stării parenchimului renal (conturul rinichilor). Totodată, este clar demonstrată sporirea sensibilității UIV ca metodă cu specificitate înaltă în diagnosticul litiazei renoureterale.

## **2.8. Tomografia computerizată ca metodă de diagnostic în litiaza renoureterală**

În ultimul timp, a crescut substanțial indicațiile utilizării tomografiei computerizate la pacienții cu litiază urinară. Aprecierea densității calculului în unități Hounsfield (HU), este un parametru generat de CT standard, legat de densitatea pietrei sau structurii de interes. Godfrey Newbold Hounsfield a introdus pentru prima dată principiul de cuantificare a cantității de raze X care sunt absorbite de țesuturi și a dezvoltat scala de radiodensitate. Imaginile CT sunt alcătuite din pixeli, fiecare având o valoare a scalei gri de la 1 (negru) la 256 (alb). Această valoare corespunde cantității de raze X care trec prin structură și poate fi măsurată și exprimată în unități Hounsfield (HU). UH au fost folosite de atunci pentru a evalua și cuantifica țesuturile și fluidele. Când radiodensitatea apei este definită ca 0, țesutul adipos are un indice HU negativ, iar sângele și alte țesuturi au un indice HU pozitiv. Folosind această metodă este posibil să se facă diferența între 256 de nuanțe de gri care nu pot fi deosebite cu ochiul liber [16]. HU poate fi, de asemenea, utilizate pentru a evalua densitatea CT a calculilor sistemului urinar. În ultimii ani, acest lucru a devenit un instrument important de diagnostic, nu numai pentru prezicerea tipului calculului, ci și pentru determinarea modului adecvat de tratament, calculii cu densități < 1000 UH se fragmentează mai bine la litotriție [51]. Astfel, este foarte important de a cunoaște fragilitatea

calcului înainte de a recurge la tratament, atât pentru a putea crește eficacitatea tratamentului, cât și pentru a reduce numărul ședințelor de ESWL.

Dezvoltarea continuă și accesibilitatea imagisticii radiologice prin tomografie computerizată au un impact pozitiv în diagnosticul litiazei renoureterale de toate tipurile și de diferită localizare. Actualmente, imagistica prin TC reprezintă o metodă cu o precizie înaltă în scop de diagnostic pozitiv sau diferențiat al opacităților calculoase localizate atât în tractul urinar, cât și extrarenal. Se cunoaște că examenul unui pacient prin tomografie computerizată pentru detectarea patologiei litiazice a tractului urinar impune, conform protocolului, efectuarea acestei investigații în faza nativă, dar la necesitate este posibil de administrat și substanța de contrast, pentru a obține și date despre funcțiile excretorie și secretorie ale rinichilor.

Numeroase studii clinice prezintă rezultate privind densitatea calculilor, calculată prin TC, și structura chimică a acestora. Indiferent de localizarea calculului, la tomografia computerizată prezența litiazei se manifestă sub formă de imagini de densitate înaltă, care cuprinde intervalul de la 100 la 1500, aceste rezultate fiind direct proporționale cu vechimea bolii și componența chimică. Conglomeratele de săruri sau la litiaza de dimensiuni mici nou-formată, cele din acid uric se prezintă cu densități scăzute, pe când calculii vechi, componența de oxalate sau cistină au densități crescute. Totodată, semne certe de apreciere a structurii chimice a calculilor prin TC nu sunt, dar există numeroase informații privind localizarea, forma lor, starea funcțională a căilor urinare, precum și starea parenchimului renal.

Datorită lărgirii indicațiilor pentru diagnosticul litiazei renoureterale, administrarea substanței pentru contrastarea căilor urinare este indispensabilă atunci când nu există contraindicații. Prin introducerea contrastului este posibil de a evalua starea parenchimului renal, a caliciilor, bazinetului, ureterului, precum și a determina funcția renală.

Efectuarea tomografiei computerizate cu densometria calculului în unități Hounsfield a fost realizată la 60 de pacienți înrolați în studiu. La toți pacienții înrolați această metodă de investigație a fost obligatorie, unde atenția a fost axată pe localizarea calculului, forma acestuia, densitatea tomografică, starea sistemului urinar, absența sau prezența hidronefrozei. Folosirea metodei imagistice respective a fost indicată pentru aprecierea ratei de reușită a tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Din numărul total de pacienți supuși acestui examen, la 20 de pacienți litiaza a fost radiologic pozitivă, la 24 pacienți s-a atestat o vizualizare slabă radiologic și la 16 calculii erau radiologic negativi (tabelul 4).

**Tabelul 4. Rezultatele depistării calculilor în rinichi prin TC, în funcție de localizare (n=60)**

Localizarea anatomică	Localizarea calculilor				Total	
	Pe dreapta		Pe stânga		Abs	%
	Abs	%	Abs	%		
Bazinet	8	32	14	38.88	22	36.66

Ureter superior	7	28	15	41.66	22	36.66
Ureter inferior	9	36	7	19.44	16	26.66
Total	25	96	36	100	60	100

### ***Determinarea densității calculului prin tomografie computerizată***

Importanța aprecierii densității calculului în UH a fost determinată de presupunerea unei durtăți centrale mai mari decât la periferie și de stabilirea clară a indicațiilor adecvate de tratament, cu scopul de a minimiza apariția și dezvoltarea complicațiilor și a mări rata de "stone free". Astfel, s-a decis de a folosi valoarea medie de densitate pentru un calcul, calculată de softul computerizat în urma examenului prin tomografie computerizată.

Tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc au fost supuși pacienții care au prezentat o densitate a calculului mai mică de 1200 UH. Din totalul de subiecți incluși în studiu, cel mai mare număr l-au alcătuit cei cu calculi de densitate medie ( $679,4 \pm 265,5$  UH) – 22 (36,66%) persoane, grupul cu densitatea calculului înaltă ( $1245 \pm 273,4$  HU) a cuprins 14 (23,33%) pacienți, iar 12 (20.0 %) au prezentat o densitate joasă ( $289,5 \pm 87,7$  UH), date prezentate în tabelul 5. CEBAN, E., în 2013 [25] folosește metoda de determinare a densității calculului pentru stabilirea indicațiilor și selectarea pacienților pentru tratamentul prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Numeroase publicații recomandă de a diviza grupurile de bolnavi în funcție de densitatea calculilor: grupul cu densitate mică – până la 600 UH, medie – de la 600 UH la 1000 UH, mare – mai mult de 1000 UH. Multe publicații privind evaluarea posibilelor complicații după ESWL raportează că apariția și dezvoltarea complicațiilor cresc proporțional cu numărul ședințelor de litotritie și depind de durtatea înaltă a calculului.

**Tabelul 5. Divizarea calculilor după densitatea medie în unități Hounsfield (n=60)**

Densitatea medie a calculilor (M±SD), UH	Numărul de calculi depistați	
	Abs.	%
0 UH – 300 UH	12	20
301 UH – 600 UH	12	20
601 UH – 900 UH	22	36.66
901 UH -1200 UH	14	23.33
Total	60	100

Examenul spectroscopic a fost realizat cu ajutorul spectrometrului infraroșu *IRA ffinity-1* (Japonia) în conformitate cu incidența cu etalon (NICODOM IR Kidney Stone Library). Având ca bază experiența personală, pentru comoditate în alegerea metodei optime de tratament al urolitiazii, am grupat calculii în următoarele grupe, în funcție de indicii densometrici:

- de la 150 la 600 UH – calculi cu densitate *mică*;
- de la 601 la 900 UH – calculi cu densitate *medie*;
- de la 901 la 1200 UH și mai mult – calculi cu densitate *înaltă*.

Pentru calculii cu densitate înaltă apreciată tomografic, nu a fost folosită sau recomandată metoda de tratament prin ESWL. Pacienții care au prezentat calculi cu densitate mai mare de 1200 UH, au fost redirecționați spre alte metode de tratament cum ar fi: ureteroscopie cu litotritiție endoscopică de contact, cu extragerea fragmentelor de calcul, instalarea stentului, chirurgie intrarenală retrogradă (RIRS), terape litocinetică sau tratament chirurgical deschis. Cu scopul de precizare a corelației dintre densitatea calculului și structura lui chimică, toți calculii înlăturați sau eliminați spontan au fost supuși analizei spectrale cu raze infraroșii și analizei chimice. Rezultatele cercetării sunt prezentate în tabelul 6 unde este specificată structura chimică și densitatea medie.

**Tabelul 6. Densitatea calculului în dependență de structura chimică (n=60)**

Structura chimică a calculului	Nr.60	Raport procentual	Densitatea în UH	p
Oxalat de calciu (monohidrat și dihidrat)	32	58.33%	1091.8±93 UH	(p<0.001)
Acid uric	14	23.33%	396±71 UH	(p<0.001)
Fosfato- amoniaco-magnezieni	8	13.33%	605.7±71.8 UH	(p<0.001)
Cistină	3	5%	737.4±46.4 UH	(p<0.001)
Total	60	100%		

Din datele prezentate în tabel se evidențiază clar predominarea litiazei de oxalat de calciu, 32/60(58,33%) pacienți, cu densitate medie de 1091.8±93 UH (p<0.001), urmată de litiază după compoziția chimică – acid uric 14/60 (23.33%) pacienți, cu densitatea de 396±71 UH (p<0.001). Litiza cu conținut fosfato-amoniaco-magnezieni au fost 8/60 (13.33%) pacienți, respective 605.7±71.8UH (p<0.001), și litiaza cistică 3/60 (5%) densitatea 737.4±46.4 UH (p<0.001). Există o corelație lineară directă între densitatea în UH și numărul de ședințe de litotritiție necesare pentru fragmentarea calculului. Fragmentarea dintr-o singură ședință de ESWL – 396±71 UH, 2 ședințe – 737±46 UH, 3 ședințe – 1091±226 UH, și 1134±136 UH la pacienții ce au necesitat mai mult de 3 ședințe. Un calcul cu o densitate mare necesită un număr mare de ședințe ESWL sau nu este posibil de fragmentat prin procedura de litotritiție extracorporală.

## **2.9. Sinteza la capitolul 2**

Studiul a fost axat pe un lot de 130 de pacienți. Au fost efectuate peste 330 de investigații imagistice prin mai multe metode, pentru stabilirea corectă a indicațiilor, predictibilitatea stabilirii ratei de "stone free" și prevenirea complicațiilor. Cercetarea realizată a inclus un lot de 130 de pacienți diagnosticați cu litiază renoureterală – număr suficient pentru analiza statistică. Tratamentul prin litotritie extracorporală cu unde de șoc poate fi adaptat în conformitate cu metodele de investigații cu care se prezintă pacientul, cu perfecționarea continuă și lărgirea

indicațiilor, prevenirea sau minimizarea dezvoltării complicațiilor. Materialul acumulat a fost analizat statistic prin metode standard (media variabilei statistice, eroarea-standard, interval de încredere, niveluri de semnificație, grade de libertate, frecvența absolută, frecvența relativă, testul  $\chi^2$ , analiza dispersională), ceea ce a permis analiza datelor, obținerea rezultatelor și formularea concluziilor. Diagnosticul litiazei renoureterale prin metode imagistice cuprinde obligatoriu date despre starea morfofuncțională a parenchimului renal, cu localizarea precisă a calculului și determinarea dimensiunilor acestuia. Ecografia tractului urinar este o metodă sensibilă, accesibilă, de prima linie, cu specificitate foarte înaltă, utilizată în tratamentul litiazei renoureterale. Radiografia renovezicală simplă își are rolul ei în diagnosticul litiazei renoureterale, dar ca informativitate cedează ecografiei și urografiei intravenoase. Imagistica prin urografie intravenoasă crește semnificativ rata de detectare a litiazei renoureterale, fiind superioară ecografiei și oferind întotdeauna rezultate și informații despre starea morfofuncțională a parenchimului renal. Imagistica prin tomografie computerizată posedă sensibilitate și specificitate înalte, mai ales în stratificarea pacienților supuși tratamentului prin litotritie conform densității tomografice a calculului. Datorită multitudinii de tehnici imagistice performante, folosite în diagnosticul litiazei renoureterale, este pe deplin posibil de a stabili un diagnostic corect și foarte clar, de a identifica și stabili pentru pacient pentru cea mai indicată metodă de tratament, cu scopul de a crește rata de "stone free", a diminua sau a preîntâmpina apariția complicațiilor la pacienții supuși tratamentului prin litotritie extracorporală.



### **3. ANALIZA CLINICĂ A PARAMETRILOR LA PACIENȚII SUPUȘI TRATAMENTULUI PRIN LITOTRIȚIE EXTRACORPORALĂ CU UNDE DE ȘOC**

#### **3.1. Descrierea generală a loturilor de studiu**

Este reflectată pe larg analiza metodelor eficiente de diagnostic și de tratament al LRU prin litotripsie extracorporală cu unde de șoc, inclusiv estimarea prin comparație a datelor obținute în urma chestionării pacienților. Loturile de studiu au fost create după criterii de includere similare și matchingul subiecților luați în studiu a fost respectiv similar după vârstă conform protocolului de studiu acceptat, metodele de investigație și procedurile de studiu și metoda de tratament prin litotriție extracorporală cu unde de șoc.

Majoritatea pacienților supuși tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc au fost tratați ambulatoriu și doar bolnavii cu comorbidități au fost spitalizați în staționar – aici s-au referit subiecții cu rinichi unic congenital sau chirurgical. Grupul de pacienți incluși în studiu au prezentat litiază renoureterală cu diferită localizare sau cu fragmente restante după alte proceduri minim invazive. Totodată, pentru indicarea tratamentului litiazei renoureterale prin ESWL, este foarte important de a investiga pacientul prin metode clinice și paraclinice, cu aprecierea densității tomografice a calculului, cu informații privind funcția renală, starea morfofuncțională a parenchimului renal. Până la procedura de ESWL subiecții incluși în studiu au fost investigați fie prin urografie intravenoasă, fie prin tomografie computerizată, cu aprecierea densității calculului. Aceste investigații radiologice au fost indispensabile întru diminuarea riscului de apariție a complicațiilor, dar și siguranța efectuării tratamentului prin ESWL în mod ambulator. La toți pacienții incluși în cercetare a fost administrat cu scop de analgezie, preparate din grupa antiinflamatoare nesteroidiene. Administrarea analgeziei a fost efectuată pe cale intravenoasă. Procedura de litotriție extracorporală fost efectuată în condiții de ambulator, pentru majoritatea pacienților înrolați în cercetare. Pacienții care au avut nevoie de spitalizare pentru supraveghere, întru diminuarea sau prevenirea dezvoltării complicațiilor după procedura au fost spitalizați în secțiile de profil Urologie.

Repartizarea pacienților incluși în studiu în funcție de grupul de vârstă și lotul de studiu.

În studiu au fost incluși 130 de pacienți cu diagnosticul de litiază renoureterală, cărora prin aprecierea densității calculului în UH le-a fost aplicat tratament prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Din aceștia, 60 de pacienți au constituit lotul de cercetare, la care, pe lângă investigațiile de laborator și imagistice standardizate, a fost apreciată rata de ”stone free” ca criteriu de rezolvare a cazului tratat, a fost efectuată tomografia computerizată cu determinarea densității calculilor în UH. Restul 70 de pacienți au constituit lotul de control – fără efectuarea tomografiei cu densitometria calculilor.

### 3.2. Rezultatele metodelor de cercetare clinice, instrumentale și paraclinice

Diagnosticul concomitent de ureterohidronefroză de diferit grad a fost stabilit la 89 de pacienți (68,5%, ÎI 95% [60,5-76,4]), ce constituie aproximativ 2/3 din totalul celor incluși în studiu (figura 1).

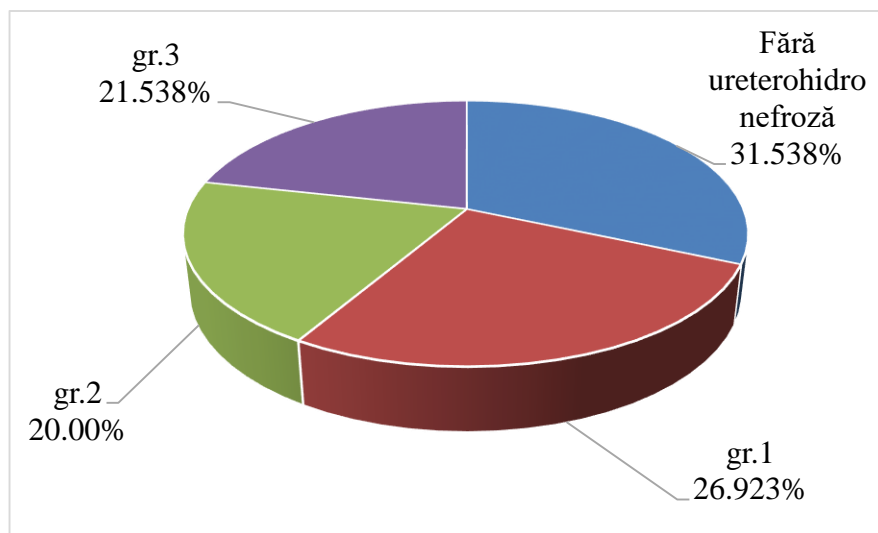


Figura 1. Structura pacienților incluși în studiu în funcție de asocierea ureterohidronefrozei de diferit grad (%)

Repartizarea pacienților în funcție de gradul de ureterohidronefroză atestă rezultate relativ uniforme între loturile de studiu, fără diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=1,881$ ,  $gl=3$ ,  $p>0,05$ ), (figura 2).

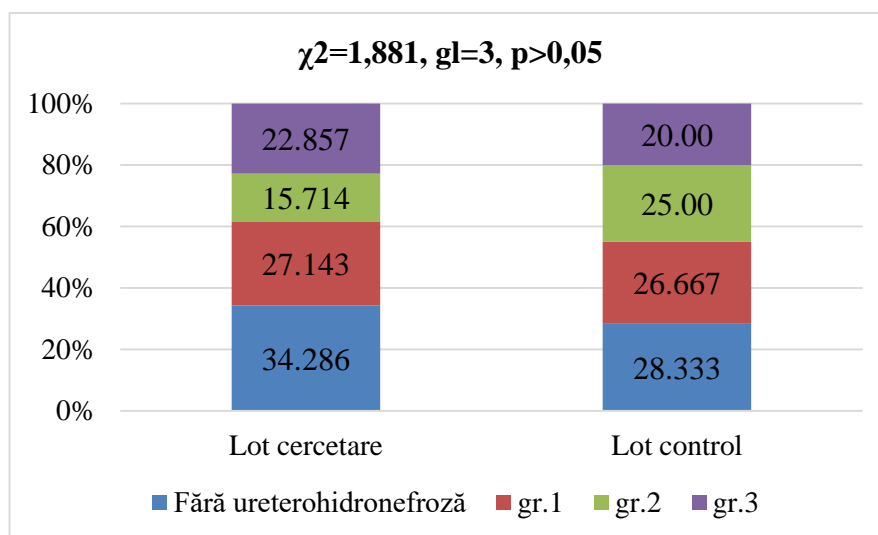


Figura 2. Repartizarea pacienților în funcție de lotul de studiu și ureterohidronefroza asociată (%)

Analiza localizării calculilor supuși investigațiilor și tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc a demonstrat următoarele: cel mai frecvent, calculii erau localizați în bazineț – 46 (35,4%, ÎI 95% [27,2-43,6]) cazuri, urmat de ureterul superior cu 42 (32,3%, ÎI 95% [24,3-40,3]) și ureterul inferior cu 38 (29,2%, ÎI 95% [21,4-37,0]) cazuri. Cei mai puțini

calculi sunt localizați în joncțiunea pieloureterală (JPU) – doar 4 (3,1%, ÎI 95% [0,1-6,0]) cazuri.

Analiza evoluției calculilor a cuprins nu doar localizarea anatomică, ci și lateralitatea prezenței acestora. S-a constatat că predomină partea stângă cu 73 (56,2%, ÎI 95% [47,6-64,7]) cazuri versus 57 (43,8%, ÎI 95% [35,3-52,4]) în partea dreaptă. Analizând corespondența dintre localizarea anatomică și lateralitatea calculilor, nu au fost depistate diferențe statistic semnificative ( $\chi^2=1,878$ , gl=3, p>0,05), (figura 3).

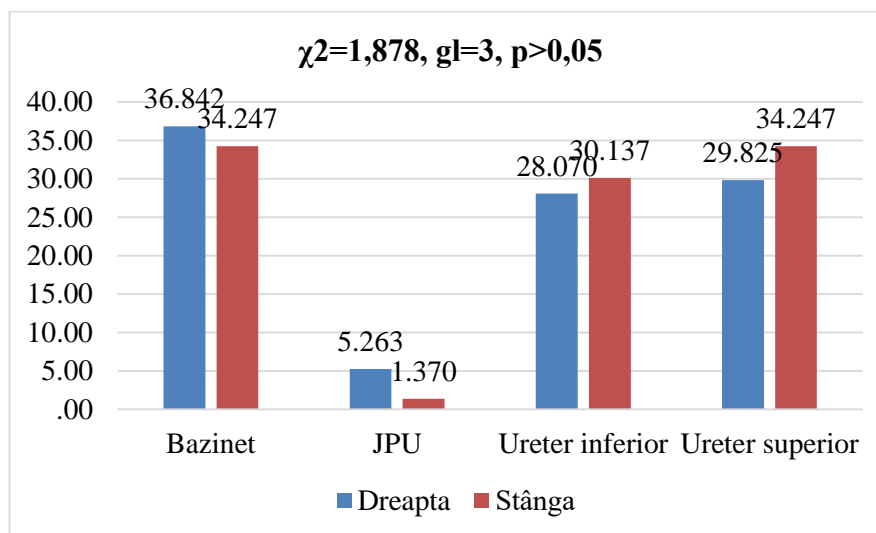


Figura 3. **Repartizarea pacienților incluși în studiu în funcție de localizarea anatomică și lateralitatea calculilor (%)**

De asemenea, între pacienți nu a fost atestată o diferență semnificativă statistic în funcție de lotul de studiu, repartizarea lor având aceleași tendințe (tabelul 7).

Tabelul 7. **Repartizarea pacienților în funcție de localizarea anatomică a calculilor și lotul de studiu**

Localizarea calculului	Lotul de cercetare, n=60		Lotul de control, n=70		p
	abs.	%	aabs.	%	
Bazinet	22	36,7 ÎI 95% [24,5-8,9]	24	34,3 ÎI 95% [23,2-5,4]	$\chi^2=1,932$ , gl=3, p>0,05
Ur.sup.	16	26,7 ÎI 95% [15,5-37,9]	22	31,4 ÎI 95% [20,6- 2,3]	
Ur. inf	22	36,7 ÎI 95% [24,5-48,9]	20	28,6 ÎI 95% [18,0- 9,2]	

La toți pacienții incluși în studiul actual s-a constatat evoluția primară a calculilor.

Rezultatele obținute conform numărului de calculi au relevat că pacienții au avut în medie câte un calcul ( $1,05 \pm 0,19$ ), fiind depistat un număr mai mare la cei din lotul de cercetare ( $1,10 \pm 0,040$ ) versus cei din lotul de control, în care la toți pacienții s-a atestat doar câte un calcul. Astfel, se constată o diferență statistic semnificativă la acest criteriu ( $F=7,689$ ,  $p=0,006$ ). Menționăm că în lotul de cercetare, la doi pacienți s-au depistat mai mult de doi calculi.

Dimensiunile calculilor constituie un alt criteriu important ce caracterizează bolnavii cu litiază renoureterală. În funcție de acest criteriu, am divizat pacienții în patru grupuri majore, după

cum urmează: 0,3-0,6 cm, 0,7-0,9 cm, 1,0-1,5 cm, 1,6-2,0 cm. Cele mai frecvente dimensiuni ale calculilor s-au încadrat în grupul 0,7-0,9 cm – 68 (52,3%, ÎI 95% [43,7-60,9]) cazuri, ce reprezintă jumătate dintre pacienții incluși în studiu. Următoarea gamă de dimensiuni în funcție de frecvență este de 1,0-1,5 cm – 43 (33,1%, ÎI 95% [25,0-41,2]) cazuri, urmată de 0,-0,6 cm – 17 (13,1%, ÎI 95% [7,3-18,9]) cazuri și 1,6-2,0 cm – 2 (1,5%, ÎI 95% [-0,6-3,7]) cazuri (figura 4).

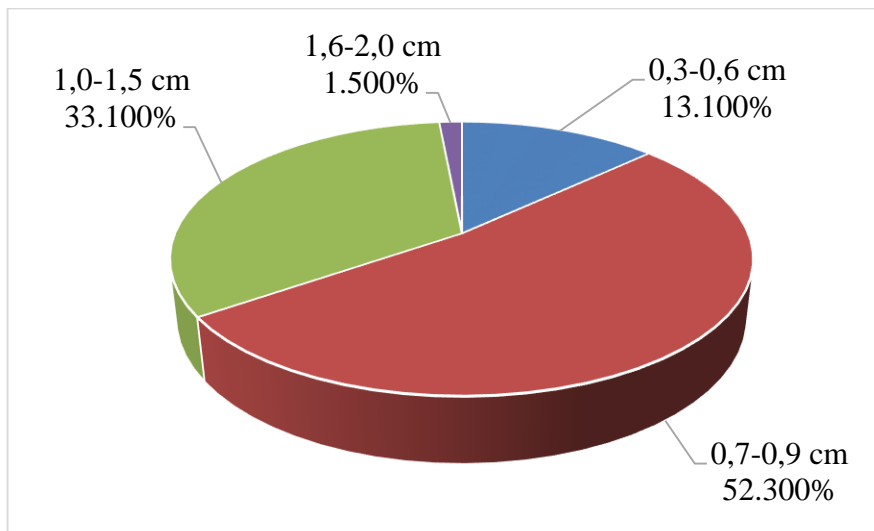


Figura 4. **Structura pacienților incluși în studiu în funcție de dimensiunile calculilor (%)**

În cadrul analizei comparative a pacienților în funcție de lotul de studiu nu a fost depistată o diferență statistic semnificativă, ponderea pacienților în fiecare grup fiind practic identică (tabelul 8).

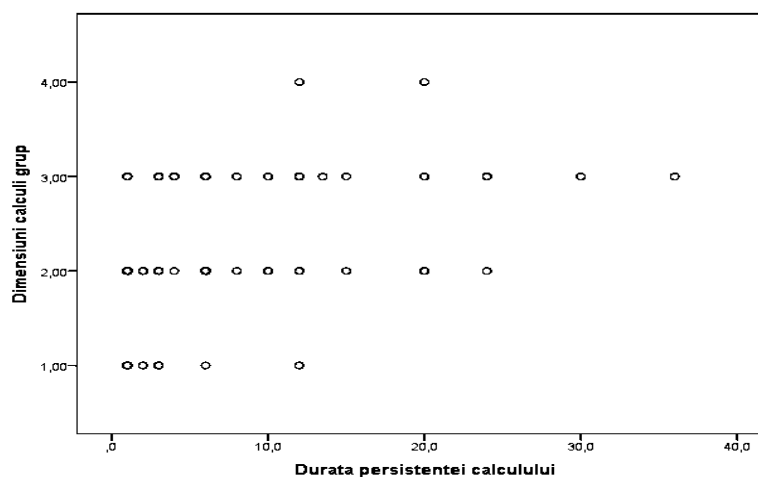
Tabelul 8. **Repartizarea pacienților în funcție de dimensiunile calculilor și lotul de studiu**

Dimensiuni calculi	Lotul de cercetare, n=60		Lotul de control, n=70		p
	abs.	%	abs.	%	
0,3-0,6 cm	8	13,3 ÎI 95% [4,7-21,9]	9	12,9 ÎI 95% [5,0-20,7]	$\chi^2=0,028$ , gl=3, p>0,05
0,7-0,9 cm	31	51,7 ÎI 95% [39,0-64,3]	37	52,9 ÎI 95% [41,2-64,6]	
1,0-1,5 cm	20	33,3 ÎI 95% [21,4-45,3]	23	32,9 ÎI 95% [21,9-43,9]	
1,6-2,0 cm	1	1,7 ÎI 95% [1,6-4,9]	1	1,4 ÎI 95% [1,4-4,2]	

Întru stratificarea corectă a indicațiilor pentru aplicarea litotriției extracorporeale cu unde de șoc am grupat pacienții din ambele loturi de studiu conform clasificării litiazei renoureterale după dimensiuni. Din tabelul 8 reiese ca predomină litiaza de dimensiuni mici și medii aceasta este corelată și cu stabilirea indicațiilor de tratament. Conform recomandațiilor protoalelor naționale și internaționale diametrul maxim pentru litiaza renală 2 cm, și ureterală 1,5 cm.

Pentru a obține date relevante din punctul de vedere al comparației diferențiate a calculilor și a rezultatelor obținute în fiecare lot de studiu, un criteriu important este timpul aflării calculului în sistemul renoureteral. S-a demonstrat că durata persistenței calculului influențează direct proporțional densitatea acestuia. Duritatea calculului prin termen de densitate este un factor

important ce determină fragmentarea acestuia ca rezultat al tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Prin urmare, persistența calculilor ca durată în sistemul renourinar influențează direct rezultatul tratamentului. Pe durata litiazei, calculul crește în dimensiuni și totodată crește și duritatea lui. Durata generală de persistență a calculilor la pacienții incluși în studiu este de  $6,2 \pm 0,59$  luni, fiind atestată o diferență între lotul de cercetare ( $7,5 \pm 0,96$  luni) și lotul de control ( $5,1 \pm 0,69$  luni), ( $F=4,478$ ,  $p=0,036$ ). Analizând dimensiunile calculilor și durata generală de persistență a calculilor, observăm o corelație directă de nivel mediu  $r_{xy}=0,436$  (figura 5).

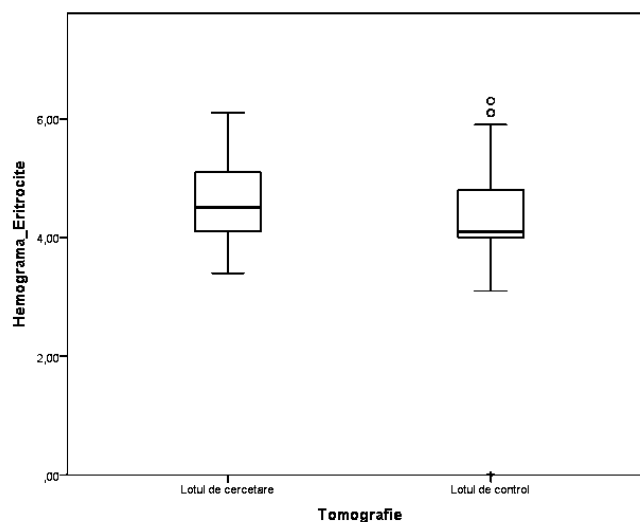


**Figura 5. Corelograma dimensiunii calculilor și duratei generale de persistență a acestora la pacienții incluși în studiu**

La marea majoritate a pacienților, calculii au fost opaci (2 Rg+) – 115 (88,5%, ÎI 95% [83,0-94,0]) cazuri, fără diferență statistic semnificativă între grupuri: lotul de cercetare – 52 (86,7%, ÎI 95% [78,1-95,3]) cazuri, cel de control – 63 (90,0%, ÎI 95% [83,0-97,0]) cazuri ( $\chi^2=0,352$ ,  $gl=1$ ,  $p>0,05$ ).

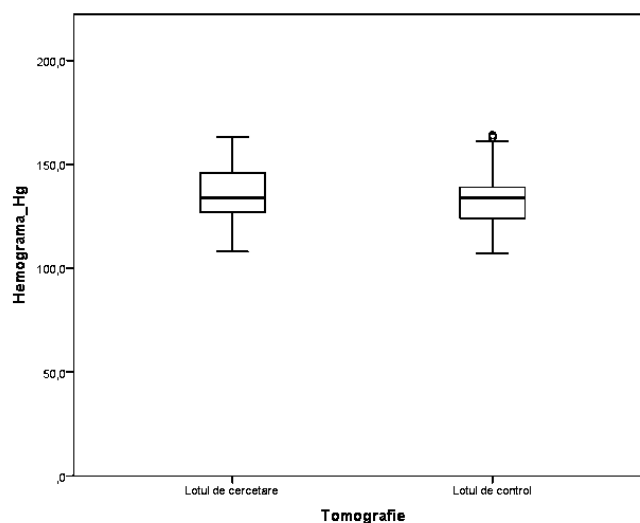
Pentru evaluarea stării generale a pacienților și pentru depistarea inflamației căilor urinare și a unei posibile infecții, au fost efectuate următoarele investigații de laborator: analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, cu urocultura la bolnavii care au prezentat leucociturie mai mult de 10 leucocite în câmpul de vedere.

Conținutul general de eritrocite în sângele periferic constituie  $4,5 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$ , cu încadrarea tuturor datelor în limitele normale (de la  $3,0 \times 10^{12}/l$  la  $6,3 \times 10^{12}/l$ ), fără diferență statistic semnificativă între loturile de studiu: lotul de cercetare –  $4,6 \pm 0,08 \times 10^{12}/l$  (de la  $3,4 \times 10^{12}/l$  la  $6,1 \times 10^{12}/l$ ), lotul de control –  $4,4 \pm 0,11 \times 10^{12}/l$  (de la  $3,0 \times 10^{12}/l$  la  $6,3 \times 10^{12}/l$ ), ( $F=1,222$ ,  $p=0,271$ ). Rezultatele sunt prezentate în figura 6.



**Figura 6. Valorile medii ale conținutului de eritrocite în sângele periferic al pacienților, în funcție de lotul de studiu (x10<sup>12</sup>/l)**

Următorul parametru apreciat în hemogramă este cantitatea de hemoglobină (figura 7), care constituie 133,6±1,18 g/l (de la 107 g/l la 164 g/l), fără diferență statistic semnificativă între loturile de studiu: lotul de cercetare – 135±1,8 g/l (de la 108 g/l la 163 g/l), lotul de control – 132±1,6 g/l (de la 107 g/l la 164 g/l), (F=1,344, p=0,248).



**Figura 7. Valorile medii ale conținutului de hemoglobină în sângele periferic al pacienților, în funcție de lotul de studiu (g/l)**

Conținutul de leucocite (figura 8), care este un criteriu de prezență sau de absență a infecției, la pacienții incluși în studiu are valoarea medie de 6,5±0,12x10<sup>9</sup>/l (de la 1,6x10<sup>9</sup>/l la 11,8x10<sup>9</sup>/l), fără diferență statistic semnificativă între grupuri: lotul de cercetare – 6,6±0,14x10<sup>9</sup>/l (de la 4,2x10<sup>9</sup>/l la 8,9x10<sup>9</sup>/l), lotul de control – 6,5±0,17x10<sup>9</sup>/l (de la 1,6x10<sup>9</sup>/l la 11,8x10<sup>9</sup>/l), (F=0,607, p=0,437).

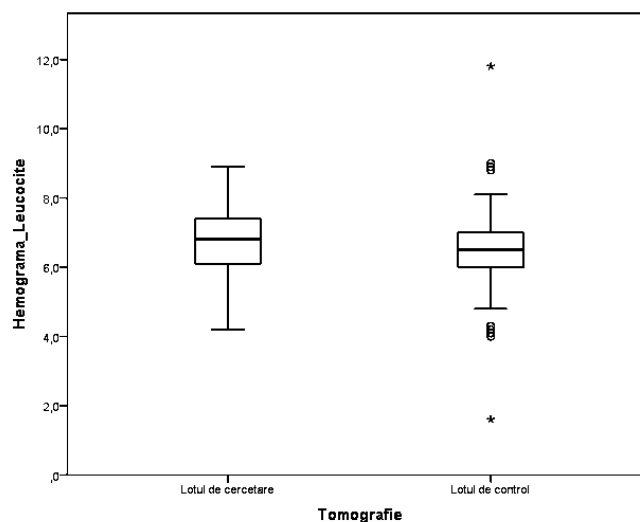


Figura 8. Valorile medii ale conținutului de leucocite în sângele periferic la pacienții luați în studiu în funcție de lot ( $\times 10^9/l$ )

Parametrul ce se corelează direct cu numărul de leucocite, fiind un derivat al acestora, este conținutul de nesegmentate (figura 9). La pacienții incluși în studiul realizat, conținutul mediu de neutrofile nesegmentate a constituit  $3,4 \pm 0,13\%$  (de la 1% la 8%), fără diferență statistic semnificativă în funcție de lot: de cercetare –  $3,3 \pm 0,19\%$  (de la 1% la 6%), de control –  $3,5 \pm 0,18\%$  (de la 2% la 8%), ( $F=0,883$ ,  $p=0,349$ ).

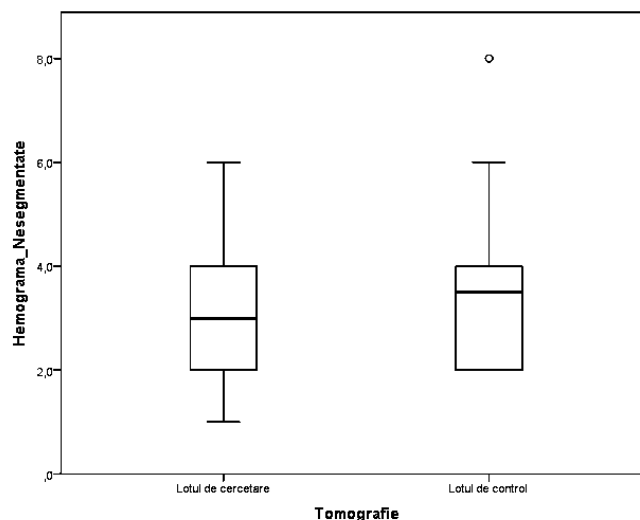


Figura 9. Valorile medii ale conținutului de neutrofile nesegmentate în sângele periferic al pacienților în funcție de lotul de studiu ( $\times 10^9/l$ )

Următoarea investigație de laborator ce are importanță clinică la bolnavii cu litiază renoureterală și care permite efectuarea procedurii de litotritie extracorporeală cu unde de șoc, pentru a evita complicațiile infecțioase, este analiza generală a urinei. La jumătate din pacienții incluși în studiu, reacția urinei a fost neutră – 68 (52,3%, ÎI 95% [43,7-60,9]) cazuri, reacțiile acidă și bazică au fost distribuite în proporții relativ egale: acidă – 30 (23,1%, ÎI 95% [15,8-30,3]) cazuri și bazică – 32 (24,6%, ÎI 95% [17,2-32,0]) cazuri. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (tabelul 9).

Tabelul 9. **Repartizarea pacienților incluși în studiu în funcție de reacția urinei și lotul de studiu**

Reacția urinei	Lotul de cercetare, n=60		Lotul de control, n=70		p
	abs.	%	abs.	%	
Acidă	15	25,0 ÎI 95% [14,0-36,0]	15	21,4 ÎI 95% [11,8-31,0]	$\chi^2=2,370$ , gl=2, p>0,05
Bazică	11	18,3 ÎI 95% [8,5-28,1]	21	30,0 ÎI 95% [19,3-40,7]	
Neutră	34	56,7 ÎI 95% [44,1-69,2]	34	48,6 ÎI 95% [36,9-60,3]	

Proteinurie (>0,033 g/l) a fost depistată la doar un pacient inclus în studiu (0,8%, ÎI 95% [-0,7-2,3]), care face parte din lotul de control ( $\chi^2=0,864$ , gl=1, p>0,05). Leucociturie (>10) a fost determinată de asemenea la un singur pacient din lotul de control ( $\chi^2=0,864$ , gl=1, p>0,05). În ambele cazuri, diferență statistic semnificativă nu se atestă.

Eritrocituria (>4), care este un semn al faptului că calculii traumatizează căile urinare, a fost depistată la 101 (77,7%, ÎI 95% [70,5-84,8]) din totalul pacienților incluși în studiu, dintre care practic la toți subiecții din grupul de control – 69 (98,6%, ÎI 95% [95,8-101,4]) și la jumătate din cei din lotul de cercetare – 32 (53,3%, ÎI 95% [40,7-66,0]). În baza acestor rezultate putem constata o diferență statistic semnificativă privitor la conținutul de eritrocite în urină în funcție de lotul de studiu ( $\chi^2=38,149$ , gl=1, p<0,001). Tuturor pacienților li s-a indicat urocultura ca o componentă a tacticii corecte de tratament până la procedeul de ESWL, pentru a evita complicațiile infecțioase ale căilor urinare.

Din numărul total de 120 de pacienți incluși în studiu, 73 pacienți au fost bărbați (60,83%) și 47 (39,17%) au fost femei cu vârsta medie  $43 \pm 15$  ani cu un raport de 1,9: 1 (predominat sexul masculin). Din patologiile concomitente sau înregistrat la 10 (20%) pacienți au prezentat hipertensiune arterială și 5 (10%) pacienți au prezentat diabet zaharat. Din cei 120 de pacienți incluși în studiu, 67/120 (55,84%) calculi renali dintre care 11/67 (16,41%) din calculi situați bilateral în rinichi, 53/120 (44,16%) calculi localizați în ureter superior, mediu, inferior. Toți pacienții au suportat procedura de tratament al calculilor prin ESWL, dintre care la 15/120 (12,5%) pacienți a fost plasat un stent dublu J până la procedură. Dimensiunea calculului a variat de la 0,6 cm până la 2 cm ( $\pm 0,48$  cm) (tabelul 10).

Rezultatele după uroculturi obținute până la ESWL au fost pozitive la 25 (20,84%) ÎI 95% [6,0-17,0]), ea fiind pozitivă la doar un pacient din lotul de cercetare, fără diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=3,350$ , gl=2, p>0,05).pacienți fără a prezenta careva simptomatologie clinică și absența leucocitelor în analiza generală de urină mai mult de 10 (tabelul 11).



Tabelul 10. **Informații demografice despre pacienți**

Indicatorul	Frecvența	Procentul (%)
Vârsta (ani)		
18-35	35	29,17
36-59	53	44,16
60-79	32	26,67
Total	120	100
Sexul		
Masculin	73	60,83
Feminin	47	39,17
Total	50	100
Localizarea calculului		
Rinichi	67	55,84
Partea stânga	32/67	47,76
Partea dreapta	24/67	35,82
Bilateral	11/67	16,42
Ureter	53	44,16
Total	120	100
Dimensiunile Calculului		
< 1 cm	74	61,67
> 1 cm	46	38,33
Total	120	100
Istoric de infecție urinară		
Da	34	28,3
Nu	86	71,66
Total	120	100
Istoric de operații pe motiv de litiază		
Da	27	22,5
Nu	93	77,5
Total	120	100

Tabelul 11. **Rezultatele însămânțărilor de urină până la ESWL**

Pre ESWL rezultate uroculturi	Frecvența	Procentul (%)
Culturi negative	95	79,16
Culturi pozitive	25	20,84
Escherichia coli	4	3,33
Enterococcus faecalis	2	1,66
Klebsiella pneumoniae	13	9,16
Proteus mirabilis	4	3,33
Staphylococcus aureus	2	1,66
Streptococcus agalac.	2	1,66
Total	120	100

Totodată crește simțitor numărul culturilor pozitive de urină după ESWL până la 47 (39,17) pacienți tabelul 12.

Tabelul 12. **Rezultatele însămânțărilor de urină post ESWL**

Pre ESWL rezultate uroculturi	Frecvența	Procentul (%)
Culturi negative	73	60,83
Culturi pozitive	47	39,17
Escherichia coli	15	12,5
Enterococcus faecalis	4	3,33
Klebsiella pneumoniae	16	13,34
Proteus mirabilis	4	3,34
Staphylococcus aureus	5	4,16
Streptococcus agalac	3	2,5
Total	120	100

Microorganismul Proteus este pozitiv atât la pacienții cu antecedente de infecție urinară anterioară, cât și la pacienții cu operații în antecedente.

Radiografia de ansamblu a fost efectuată la 101 (77,7%, ÎI 95% [70,5-84,8]) pacienți incluși în studiu, în proporție relativ egală între loturi: cel de cercetare – 47 (78,3%, ÎI 95% [67,9-88,8]) cazuri, lotul de control – 54 (77,1%, ÎI 95% [67,3-87,0]) cazuri, fără diferență statistic semnificativă între ele ( $\chi^2=0,026$ , gl=1,  $p>0,05$ ).

Prin metoda urografiei intravenoase au fost examinați 78 (60,0%) de pacienți luați în studiu, dintre care 35 (58,3%, ÎI 95% [45,9-70,8]) din lotul de cercetare și 43 (61,4%, ÎI 95% [50,0-72,8]) din cel de control, fără o diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=0,129$ , gl=1,  $p>0,05$ ).

Componenta principală și definitivă a studiului clinic a fost aprecierea densității calculilor în unități Hounsfield prin tomografie computerizată. TC cu densometrie este criteriul de bază care a servit la definitivarea loturilor de studiu. Astfel, putem analiza lotul de cercetare pentru care au fost stabilite patru grupe de densitate a calculilor cu pasul de 300 UH. Cea mai mare pondere de 22 (36,7%, ÎI 95% [24,5-48,9]) cazuri revine densității 600 UH – 900 UH, celelalte grupe de densitate fiind distribuite relativ uniform (figura 10).

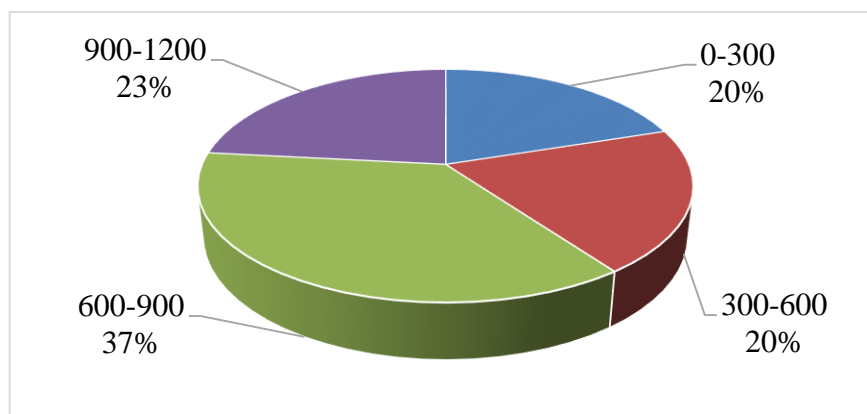


Figura 10. **Structura pacienților din lotul de cercetare în funcție de densitatea calculilor, apreciată prin densometrie tomografică (%)**

Analizând valorile absolute ale densității, au fost obținute următoarele rezultate: densitatea minimă – 199 UH, densitatea maximă – 1200 UH, iar valoarea medie =  $657,0 \text{ UH} \pm 39,49 \text{ UH}$ .

Conform scopului studiului, tuturor pacienților cu litiază renoureterală le-a fost efectuată litotritia extracorporală cu litotritorul *Modulith SLK Storz*. Numărul mediu de ședințe a constituit  $1,9 \pm 0,06$  (de la 1 la 3 ședințe), iar în funcție de lotul de studiu au fost înregistrate  $2,0 \pm 0,09$  ședințe în lotul de cercetare și  $1,7 \pm 0,09$  în cel de control. La analiza comparativă nu a fost constatată o diferență statistic semnificativă între loturi ( $F=2,932$ ,  $p=0,089$ ).

Numărul mediu de impulsuri aplicate contingentului general de pacienți luați în studiu este de  $7476,9 \pm 248,6$  (de la 4000 la 12000 ședințe), în lotul de cercetare numărul acestora fiind de  $7933,3 \pm 349,2$ , iar în cel de control –  $7085,7 \pm 347,0$ , fără diferență statistic semnificativă între loturi ( $F=2,932$ ,  $p=0,089$ ).

Regimul sau frecvența impulsurilor a fost identică în ambele loturi de studiu – 2,0.

Intensitatea impulsurilor în lotul general a fost de  $69,0 \pm 0,78$  (de la 50 la 90), cu specificarea: în lotul de cercetare –  $69,7 \pm 1,07$  (de la 60 la 90), în lotul de control –  $68,4 \pm 1,13$  (de la 50 la 90), fără diferență semnificativă statistic între ele ( $F=0,689$ ,  $p=0,408$ ), (figura 11).

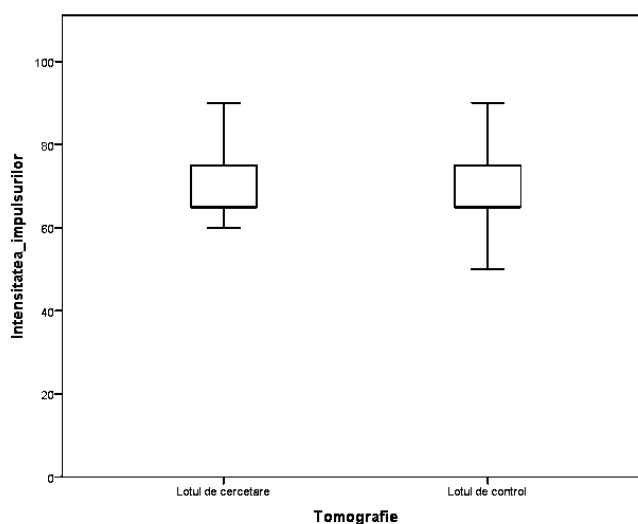


Figura 11. **Intensitatea medie a impulsurilor de litotritie la pacienții incluși în studiu în funcție de lot**

Deoarece nu există proceduri medicale cu un grad de securitate absolută, și în cazul studiului actual, în urma tratamentului, au survenit unele complicații: colică renală – 121 (93,1%, ÎI 95% [88,7-97,4]) cazuri, hematurie – 128 (98,5%, ÎI 95% [96,3-100,6]), fragmente restante – 69 (53,1%, ÎI 95% [44,5-61,7]) cazuri, împietruirea ureterului – 9 (6,9%, ÎI 95% [2,6-11,3]) cazuri. Aceste complicații au survenit în proporții relativ egale la pacienții din ambele loturi de studiu, fiind atestată o diferență statistic semnificativă doar în ceea ce privește împietruirea ureterului ( $\chi^2=3,891$ ,  $gl=1$ ,  $p<0,05$ ) (figura 12).

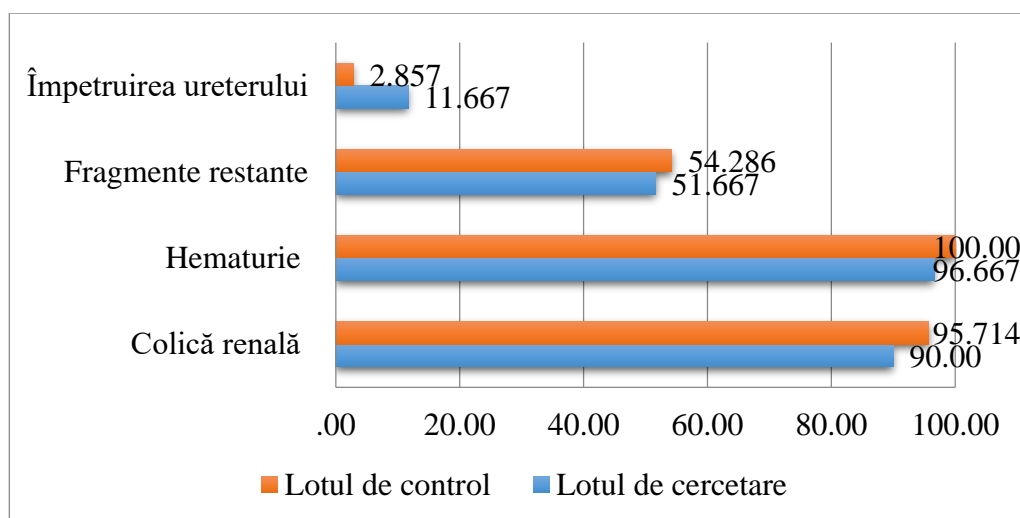


Figura 12. **Prezența complicațiilor în perioada post-litotritie la pacienții incluși în studiu în funcție de lot (%)**

Referitor la rezolvarea clinică a litiarei renoureterale prin litotritie extracorporală la pacienții incluși în studiu, putem afirma că s-au restabilit complet 89 (68,5%, ÎI 95% [60,5-76,4]) de pacienți, din care 54 (90,0%, ÎI 95% [38,3-61,7]) din lotul de cercetare și numai jumătate – 35 pacienți (50,0%, ÎI 95% [38,3-61,7]) – din cel de control. S-a constatat o diferență statistic semnificativă între loturile studiate ( $\chi^2=23,941$ ,  $gl=1$ ,  $p>0,001$ ).

Totodată, eșuarea tratamentului a fost observată la 17 (7,64%, ÎI 95%) pacienți luați în studiu, dintre care 5 (8,3%, ÎI 95% [8,5-28,1]) din lotul de cercetare și 12 (17,14%, ÎI 95% din cel de control, cu diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=16,534$ ,  $gl=1$ ,  $p>0,001$ ).

### 3.3. Caracteristica lotului de cercetare în funcție de densitatea calculilor

Structura lotului de cercetare în funcție de sex este uniformă, fără diferență statistic semnificativă (tabelul 13).

Tabelul 13. **Repartizarea pacienților din lotul de cercetare în funcție de sex și de densitatea calculului**

Sexul	0-300 UH n=12	300-600 UH n=12	600-900 UH n=22	900-1200 UH n=14	P
Femei	8	7	9	4	$\chi^2=4,720$ , $gl=3$ , $p>0,05$
Bărbați	4	5	13	10	

Analizând vârsta pacienților din lotul de cercetare în funcție de grupa de densitate a calculului, putem observa că cei mai în vârstă pacienți –  $57,0\pm 3,67$  ani – aparțin grupei cu densitatea cea mai mare: 90-1200, urmași de grupa de densitate 300-600 –  $55,7\pm 4,41$  ani. Astfel, conform analizei se atestă o diferență statistic semnificativă ( $F=2,785$ ,  $p=0,049$ ), (figura 13).

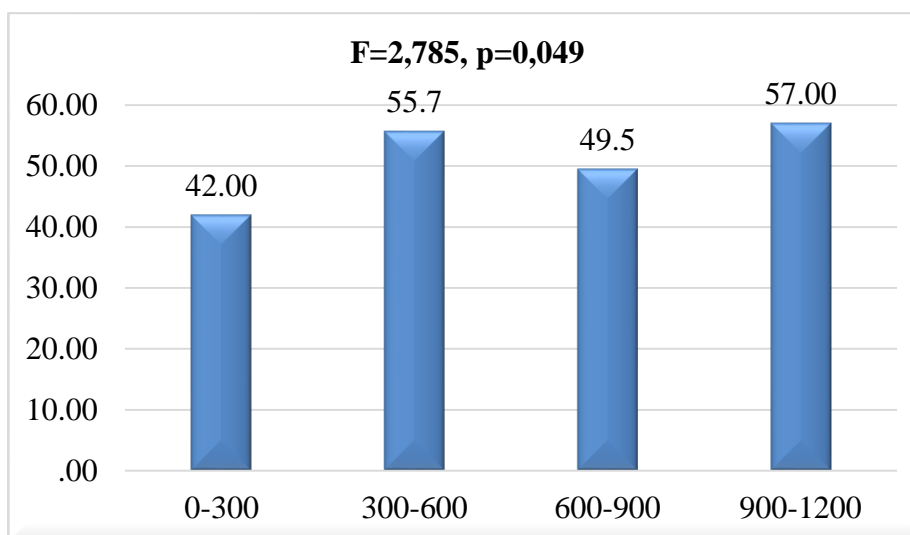


Figura 13. Vârsta medie a pacienților din lotul de cercetare în funcție de densitatea calculului (ani)

Cei mai mulți pacienți cu ureterohidronefroză sunt în grupa cu densitatea calculilor 600-900 – 19 subiecți din 22, majoritatea din ei având gradul 2 de ureterohidronefroză. În celelalte grupe de densitate, repartizarea pacienților în funcție de prezența și gradul acestei afecțiuni este relativ uniformă, fără diferență statistică (tabelul 14).

Tabelul 14. Repartizarea pacienților din lotul de cercetare în funcție de ureterohidronefroză și densitatea calculului

Gradul de hidronefroză	0-300 UH n=12	300-600 UH n=12	600-900 UH n=22	900-1200 UH n=14	P
Fără ureterohidronefroză	3	4	3	7	$\chi^2=10,836$ , gl=9, p>0,05
Gr. 1	3	3	6	4	
Gr. 2	3	1	8	3	
Gr. 3	3	4	5	0	

Localizarea anatomică a calculilor în funcție de densitatea lor nu atestă diferențe statistic semnificative, ei fiind repartizați relativ uniform (tabelul 15). Menționăm că în lotul de cercetare nu este evidențiată localizarea calculilor în joncțiunea pieloureterală.

Tabelul 15. Repartizarea pacienților din lotul de cercetare în funcție localizarea și densitatea calculului

Localizarea calculului	0-300 UH n=12	300-600 UH n=12	600-900 UH n=22	900-1200 UH n=14	P
Bazinet	2	6	6	8	$\chi^2=9,096$ , gl=6, p>0,05
Ureter inferior	5	4	6	1	
Ureter superior	5	2	10	5	

În ceea ce privește localizarea calculului în funcție de lateralitate (dreapta, stânga) de asemenea nu s-a atestat o diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=1,991$ , gl=3, p>0,05).

Numărul mediu de calculi în funcție de densitatea lor pare a fi mai mare în grupele cu densitatea 0 UH-300 UH și 300 UH-600 UH ( $1,2\pm 0,39$ ), însă fără diferență statistic semnificativă (figura 14).

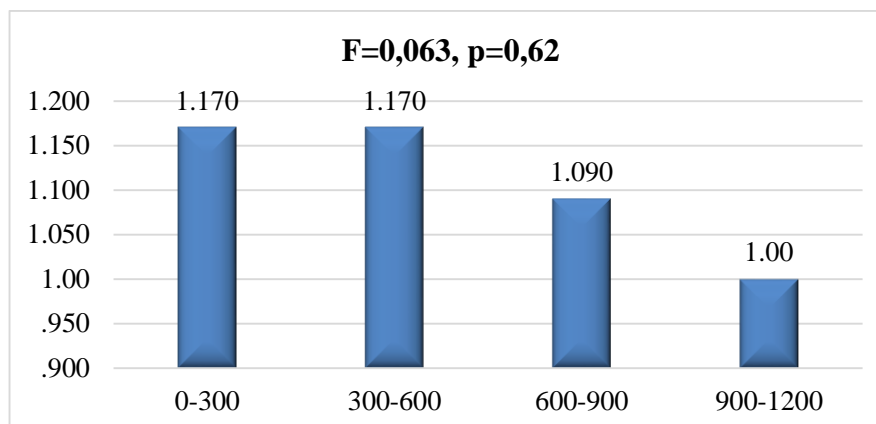


Figura 14. Numărul mediu de calculi la pacienții din lotul de cercetare în funcție de densitatea calculului (abs.)

Cei mai mulți calculi în lotul de cercetare în funcție de grup sunt de dimensiunile 0,7-0,9 cm și au fost depistați la pacienții cu densitatea calculului 600 UH-900 UH, însă diferență statistic semnificativă între grupuri nu se atestă (tabelul 16).

Tabelul 16. Repartizarea pacienților din lotul de cercetare în funcție de dimensiunile și densitatea calculului

Dimensiunile calculului (cm)	0-300 UH n=12	300-600 UH n=12	600-900 UH n=22	900-1200 UH n=14	p
0,3-0,6	3	0	5	0	$\chi^2=13,847$ , gl=9, p>0,05
0,7-0,9	5	7	13	6	
1,0-1,5	4	5	3	8	
1,6-2,0	0	0	1	0	

Durata persistenței calculului este un criteriu ce poate influența direct densitatea lui, fapt confirmat și prin corelația directă  $r_{xy}=0,310$ . Astfel, cea mai lungă durată a fost înregistrată în grupa calculilor cu densitatea 900 UH – 1200 UH –  $12,1\pm 2,42$  luni, urmată de grupa calculilor cu densitatea 600 UH – 900UH –  $7,0\pm 1,61$  luni. Durata persistenței în grupele 0 - 300 UH și 300 UH – 600 UH este practic identică:  $5,4\pm 1,6$  luni și, respectiv,  $5,2\pm 1,34$  luni. Datele descrise atestă o diferență statistic semnificativă ( $F=2,774$ ,  $p=0,049$ ), (figura 15).

Opacitatea calculului 2Rg+ a fost depistată la 52 de pacienți din lotul de cercetare, fiind repartizată uniform în funcție de grupa de densitate a calculilor.

Primul examen clinic general efectuat la pacienții din lotul de cercetare a fost analiza generală a sângelui. Valorile absolute ale hemogramei (numărul de eritrocite, cantitatea de hemoglobină, numărul de leucocite și de neutrofile nesegmentate) nu diferă statistic semnificativ în funcție de grupa de densitate a calculilor (tabelul 17).

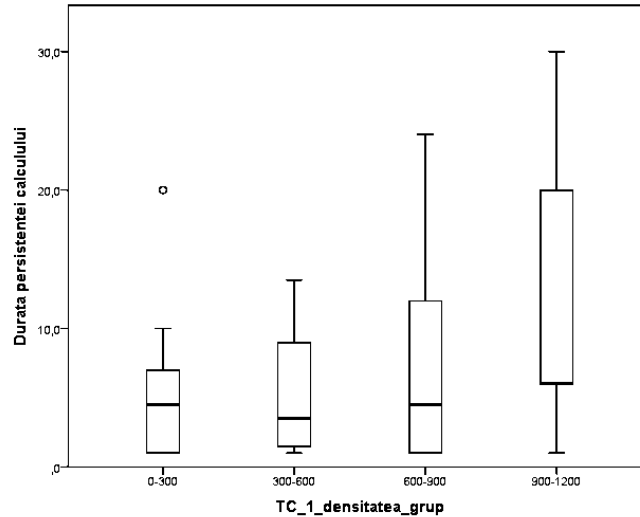


Figura 15. Durata medie de persistență a calculilor la pacienții din lotul de cercetare în funcție de densitatea calculului (abs.)

Tabelul 17. Indicii hemogramei în funcție de densitatea calculului

Parametri analiza generală de sânge	0-300 UH Media±ES	300-600 UH Media±ES	600-900 UH Media±ES	900-1200 UH Media±ES	P
Nr. de eritrocite (x 10 <sup>12</sup> /l)	4,3±0,13	4,4±0,23	4,6±0,14	4,9±0,14	F=2,289, p=0,088
Hemoglobina (g/l)	132,2±2,63	129,5±4,46	134,7±3,06	142,9±3,06	F=2,612, p=0,060
Nr. de leucocite (x 10 <sup>9</sup> /l)	6,2±0,31	6,5±0,43	6,8±0,22	7,0±0,27	F=1,347, p=0,269
Neutrofile segmentate (%)	3,1±0,14	3,3±0,47	2,9±0,24	3,9±0,50	F=1,539, p=0,215

Următoarea investigație clinică ce este mai specifică pentru pacienții cu litiază renoureterală este analiza generală a urinei. La aproximativ jumătate din pacienții din lotul de cercetare reacția urinei este neutră – 34 (56,7%, ÎI 95% [44,1-69,2]) de cazuri, fiind urmată de cea acidă – 15 (25,0%, ÎI 95% [14,0-36,0]) cazuri. Diferență statistic semnificativă între grupele cu densitate diferită a calculilor nu se atestă (tabelul 18).

Tabelul 18. Repartizarea pacienților din lotul de cercetare în funcție de reacția urinei la urinogramă și densitatea calculului

Reacția urinei	0-300 UH n=12	300-600 UH n=12	600-900 UH n=22	900-1200 UH n=14	P
Acidă	3	2	6	4	$\chi^2=2,836$ , gl=6, p>0,05
Bazică	1	2	4	4	
Neutră	8	8	12	6	

Niciun pacient din lotul de cercetare nu a prezentat proteinurie sau leucociturie în analiza generală a urinei. Eritrocituria a fost prezentă la 32 (53,3%, ÎI 95% [40,7-66,0]) de pacienți din lotul de cercetare, aceștia fiind repartizați relativ uniform în funcție de grupa de densitate a

calculilor, fără diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=1,132$ ,  $gl=3$ ,  $p>0,05$ ).

Urocultura a fost pozitivă la doar un pacient cu densitatea calculilor 900 UH-1200 UH.

Analizând metodele radiologice utilizate (altele decât tomografia) la pacienții din lotul de cercetare în funcție de densitatea calculului, nu au fost depistate diferențe statistic semnificative (tabelul 19).

**Tabelul 19. Repartizarea pacienților din lotul de cercetare care au fost examinați radiologic în funcție de densitatea calculului**

Metode radiologice de investigații	0-300 UH n=12	300-600 UH n=12	600-900 UH n=22	900-1200 UH n=14	p
Radiografia de ansamblu	10	10	16	11	$\chi^2=0,761$ , $gl=3$ , $p>0,05$
Urografia i/v	6	7	11	11	$\chi^2=3,331$ , $gl=3$ , $p>0,05$

Tuturor pacienților din lotul de cercetare le-a fost efectuată litotritia extracorporală cu litotritorul *Modulith SLK Storz*. Numărul de ședințe de litotritie diferă în funcție de densitatea calculului, fiind observată o corelație directă înaltă:  $r_{xy}=0,65$ . Astfel, cel mai mic număr de ședințe au necesitat pacienții din grupa cu densitate 0 UH-300 UH–  $1,3\pm 0,14$ , iar cel mai mare – pacienții din grupa cu densitate 900 UH-1200 UH–  $2,7\pm 0,13$  ședințe (tabelul 20).

**Tabelul 20. Repartizarea pacienților din lotul de cercetare în funcție de numărul de ședințe de litotritie și densitatea calculului**

Numărul de ședințe de ESWL	0-300 UH n=12	300-600 UH n=12	600-900 UH n=22	900-1200 UH n=14	p
Media±ES	$1,3\pm 0,14$	$1,8\pm 0,17$	$2,0\pm 0,10$	$2,7\pm 0,13$	$F=16,942$ , $p=0,000$
Minimum	1	1	1	2	-
Maximum	2	3	3	3	-

În urma analizei rezultatelor obținute, o legitate similară ca și în cazul numărului de ședințe a fost observată și privitor la numărul de impulsuri efectuate. Corelația dintre densitatea calculilor și numărul de impulsuri aplicate este  $r_{xy}=0,65$ . Cel mai mic număr de impulsuri a fost aplicat pacienților din grupa cu densitatea calculilor 0-300 –  $5333,3\pm 568,53$ , iar cel mai mare – celor din grupa cu densitatea 900-1200 –  $10857,1\pm 501,1760$  impulsuri (tabelul 21).

**Tabelul 21. Repartizarea pacienților din lotul de cercetare în funcție de numărul de impulsuri per ședință de litotritie și densitatea calculului**

Numărul de impulsuri per ședință	0-300 UH n=12	300-600 UH n=12	600-900 UH n=22	900-1200 UH n=14	p
Media±ES	$5333,33\pm 568,53$	$7333,3\pm 666,67$	$7818,2\pm 414,23$	$10857,1\pm 501,18$	$F=16,942$ , $p=0,000$
Minimum	4000	4000	8000	4000	-
Maximum	12000	12000	12000	12000	-



Frecvența impulsurilor la toți pacienții a fost egală cu 2,0. Intensitatea impulsurilor de asemenea nu a înregistrat o diferență statistic semnificativă ( $F=2,100$ ,  $p=0,111$ ), (figura 16).

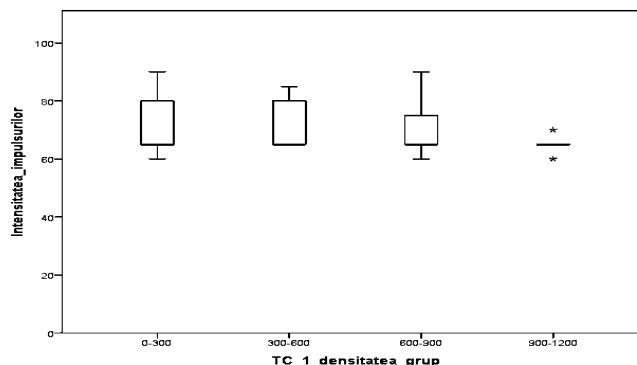


Figura 16. **Intensitatea medie a impulsurilor aplicate pacienților din lotul de cercetare în funcție de densitatea calculului (abs.)**

După litotritia extracorporală, pacienții din lotul de cercetare au prezentat diverse complicații cu frecvență diferită. Prezentate în ordine descrescătoare, acestea sunt: colica renală, hematuria, fragmente restante, împietruirea ureterului (tabelul 22).

Tabelul 22. **Repartizarea pacienților din lotul de cercetare în funcție de complicațiile post-litotritie și densitatea calculului**

Complicații Post ESWL	0-300 UH n=12	300-600 UH n=12	600-900 UH n=22	900-1200 UH n=14	p
Colică renală	10	10	20	14	$\chi^2=2,761$ , $gl=3$ , $p>0,05$
Hematurie	10	12	22	14	$\chi^2=8,276$ , $gl=3$ , $p>0,05$
Fragmente restante	3	6	13	9	$\chi^2=4,809$ , $gl=3$ , $p>0,05$
Împietruirea ureterului	1	2	0	4	$\chi^2=7,208$ , $gl=3$ , $p>0,05$

În urma litotritiei extracorporale aplicate, restabilire completă s-a atestat la 54 (90,0%, ÎI 95% [82,4-97,6]) de pacienți din lotul de cercetare. În grupa cu densitatea calculului 0UH – 300UH s-au restabilit toți 12 pacienți, iar cea mai mare rată de nerestabilire s-a înregistrat în grupa pacienților cu densitatea calculilor 900 UH – 1200 UH – 3 pacienți din totalul de 12 pacienți. Totuși, o diferență statistic semnificativă nu se atestă ( $\chi^2=2,761$ ,  $gl=3$ ,  $p>0,05$ ). Gradul de eșuare de asemenea crește odată cu densitatea calculului, cea mai mare pondere fiind în grupa cu densitatea calculului 900-1200, fără diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=6,199$ ,  $gl=3$ ,  $p>0,05$ ), (tabelul 23).

Rezolvarea clinică a litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală la pacienții incluși în studiu, putem afirma că s-au restabilit complet 89 (68,5%, ÎI 95% [60,5-76,4]) de pacienți, din care 57 (90,0%, ÎI 95% [38,3-61,7]) din lotul de cercetare și numai jumătate – 35 pacienți (50,0%, ÎI

95% [38,3-61,7]) – din cel de control. S-a constatat o diferență statistic semnificativă între loturile studiate ( $\chi^2=23,941$ ,  $gl=1$ ,  $p>0,001$ ).

**Tabelul 23. Repartizarea pacienților din lotul de cercetare în funcție de rezolvarea litiazei renoureterale și densitatea calculului**

<b>Rezolvare</b>	<b>0-300 UH n=12</b>	<b>300-600 UH n=12</b>	<b>600-900 UH n=22</b>	<b>900-1200 UH n=14</b>	<b>p</b>
Restabilită complet	12	10	21	11	$\chi^2=4,685$ , $gl=3$ , $p>0,05$
Eșuată	0	3	3	5	$\chi^2=6,199$ , $gl=3$ , $p>0,05$

Totodată, eșuarea tratamentului a fost observată la 17 (7,64%, ÎI 95%) pacienți luați în studiu, dintre care 5 (8,3%, ÎI 95% [8,5-28,1]) din lotul de cercetare și 12 (17.14%, ÎI 95% din cel de control, cu diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=16,534$ ,  $gl=1$ ,  $p>0,001$ ).

### **4.3. Sinteza la capitolul 3**

Pentru stabilirea indicațiilor de tratament al litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc, este extrem de important de a examina pacientul prin metode de investigație clinice și paraclinice, cu aprecierea densității tomografice a calculului pentru a obține informații despre funcția renală și starea morfofuncțională a parenchimului renal. Litotritia extracorporală cu unde de șoc reprezintă metoda de tratament al litiazei renoureterale de primă linie, care minimizează riscul de apariție a complicațiilor, cu posibilități de aplicare a acestui tratament minim invaziv în condiții de siguranță pentru pacient. Indicațiile pentru procedeul de litotritie extracorporală cu unde de șoc sunt litiaza renală de până la 2 cm și cea ureterală de până la 1,5 cm, indiferent de localizare. Aprecierea densității calculului prin tomografie computerizată mărește predictibilitatea succesului procedurii și minimizează riscul de apariție a complicațiilor.

#### 4. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Litiază renoureterală reprezintă o patologie caracterizată prin dezvoltarea sau prezența calculilor de etiologie organică sau minerală în diferite porțiuni ale sistemului renourinar, cu repercusiuni clinice de colici, disurie, hematurie cu expulsie de calculi sau fragmente de calculi [10, 11, 37]. În pofida dezvoltării continue a metodelor de diagnostic contemporane și perfecționarea procedurilor minim invazive de tratament al litiazei renoureterale, aceasta rămâne o cauză majoră de adresabilitate la medicii de profil și de spitalizare [2, 5, 6, 9, 12]. Din cauza incidenței înalte a litiazei renoureterale, această afecțiune se poziționează pe al treilea loc în structura maladiilor urologice, fiind precedată de infecțiile tractului urinar și patologia prostatei [11, 32, 34, 55, 57, 70, 218, 226].

Aparent, observarea mecanismului de fragmentare a calculilor prin litotriție extracorporală cu unde de șoc este în concordanță cu modelul circumferențial cvasistatic de stoarcere [9, 17, 23, 17, 24, 27]. În plus, „raportul de fragmentare” (adică raportul numărului de impulsuri pentru fragmentare la dimensiunea de 2 mm la numărul de impulsuri pentru primul clivaj) corespunde cu o evaluare cantitativă simplă a acestui model. Eventual, acest lucru poate fi explicat prin faptul că stingerea mecanismului „mai lent” este suficientă în timp (Deki, 2020), pentru interacțiunea mecanică între micro-isuri în timpul coalescenței. Acest timp ar putea să nu fie disponibil în propagarea valurilor „mai rapide” din interiorul calculului [46]. Până în prezent, contribuția directă a valului de presiune negativă, care urmează după vârful de presiune pozitivă, nu a fost discutată în detaliu, dar probabil e semnificativă la creșterea microfracturilor deja generate de mecanismul de stoarcere. Prin urmare, direcțiile de scindare ale stoarcerii nu sunt identice cu rezultatul teoretic al modelului [49, 45, 46, 58, 87, 104]. Contribuția presiunii negative la 23,5 MPa la fragmentarea prin cavitație în experimentele teoretice nu pare a fi semnificativ influențată. Cu presiuni negative mai mari, prima eroziune a suprafeței anterioare și posterioare este evident cauzată de cavitație. De aceea, craterile de cavitație pot, de asemenea, conduce la creșterea planurilor de scindare paralele cu propagarea undelor. Cu toate acestea, este dificil de a explica acordul dintre experiment și teoria fragmentării conform modelului prin cavitație. Eroziunea cavitației, pe de altă parte, va deveni foarte importantă dacă mecanismul de stoarcere va fi suprimat prin precomprimarea statică, mai ales în calculii localizați în ureter [49, 45, 46, 58, 87, 104]. Datorită acestui mecanism, numărul de impulsuri necesare pentru fragmentare poate fi diferit și depinde de dimensiunea calculului, de localizarea lui. Cavitația este, de asemenea, foarte importantă la deschiderea planurilor de scindare (Lingeman et al., 2002) și la mișcarea fragmentelor prin impactul direct al lichidului de bulele de colaps sau de jeturi (Lu, 2015) generate prin prăbușirea bulelor de cavitație aproape de suprafețele fragmentului. De asemenea, s-a observat (Lucio, et al., 2011) că cavitația are loc în planurile de scindare după sau în timpul scindării, deoarece sunt calculi renali complet scăldați de urină și

probabilitatea de pătrundere în microisuri a urinei este foarte mare. Acest lucru este susținut de faptul că static puterea de rupere este redusă considerabil la calculii umeziți, comparativ cu cei uscați. Evident, apa pătrunde în vârfulurile fisurilor, reducând astfel energia interfeței și suprafața potențială [2, 109, 110, 116]. Acest lucru este, de asemenea, cunoscut de la tăierea sticlei cu un cuțit cu diamant, în care apa reduce ruperea cu o rezistență semnificativă. Astfel, creșterea crăpăturilor sub expunere la pulsare este generată automat nuclee de cavitație în lichid. Acesta, de fapt, este un nou mecanism al dinamicii de cavitație. Deoarece multe litotripiere din a doua și a treia generație utilizează o focalizare accentuată de la 2 mm la 6 mm focalizare de 26 dB diametru, eficiența fragmentării este măsurată prin volumul sau greutatea materialului. Un tratament teoretic (Maloney, 2006) al acestei situații este mai dificil, deoarece dimensiunea generală a particulelor este mai puțin definită în comparație cu cernerea cu 2 mm a dimensiunii ochiului de plasă, dacă, pe de altă parte, în condiții clinice diametrul de focalizare va domina în cele din urmă fragmentarea [129, 134]. Valoarea presiunii focale pozitive poate fi redusă la domeniul de presiune mai mic de 10 MPa până la 30 MPa, deoarece acest lucru este suficient pentru a depăși spargerea pragului (Maloney, 2006; Preminger, 2006) din max. 2 MPa pentru concremente vechi. Trebuie remarcat faptul că pietrele artificiale cu un diametru de 15 mm în experimentele cu focalizare de 18 mm 26 dB lățimea și durata impulsului de 1,8 ms ar putea fi fragmentate la dimensiune particulelor de 2 mm cu 900 de impulsuri de 11 MPa, 200 de impulsuri de 25 MPa și 130 de impulsuri de 35 MPa. Presiunile negative care cauzează cavitație și, posibil efectele secundare pot fi reduse la 23,5 MPa. Rezultatele studiilor clinice ESWL (Skolarikos, 2015) ale tratamentului litiazei reno-ureterale în condițiile unei zone focale crescute și expunerea mai uniformă la presiune a fragmentelor distribuite are avantaje posibile ale unei lățimi focale mai mari și flexibilitate pozitivă crescută, ceea ce oferă posibilitate de a trata calculi mai mari, reducând necesitatea controlului cu raze X în timpul tratamentului în cazul când centrarea cu ultrasunete este suficientă. Aceste ipoteze necesită studii clinice comparative (Sheverin, 2018) conform standardelor actuale [120, 136, 138, 177, 180].

În Republica Moldova, incidența litiazei renoureterale de asemenea este foarte înaltă, aceasta plasându-se pe primul loc în totalitatea maladiilor urologice [27, 32, 195]. La nivel mondial, LRU afectează de la 5% la 15% din populația țărilor cu economie dezvoltată, totodată ca frecvență a spitalizărilor în secțiile de profil ocupă locuri de frunte [12, 72, 92, 100, 110]. Datele din literatura de specialitate axată pe studiul epidemiologiei și a incidenței dovedesc foarte clar că suferința din motiv de litiază a tractului urinar este în continuare destul de semnificativă, cu cifre ce variază de la 100 până la 130 de bolnavi la 100.000 populație [118, 121, 138, 221]. Studii clinice efectuate pe populația țărilor europene demonstrează și prezintă date epidemiologice de depistare a LRU mai frecvent la bărbați și descriu și o probabilitate mare de recurențe, în absența măsurilor de

metafilaxie după tratament. Totodată, un șir de date epidemiologice obținute în studii de cohortă axate pe incidența litiazei renoureterale și pe impactul acesteia arată încă o dată sporirea incidenței la sexul masculin, cu repercusiuni familiale, mai ales în ceea ce ține de obiceiurile alimentare și tradițiile zonei geografice [14, 66, 114, 118, 121, 138, 150, 151].

Litiaza renoureterală care nu este supusă diagnosticului și tratamentului poate provoca complicații ce duc în final la leziunea cronică renală sau la dezvoltarea proceselor inflamatorii generalizate, cu răspuns inflamator sistemic și insuficiență multiplă de organe, care în cele din urmă duc spre invalidizare sau chiar deces. Prezența litiazei simptomatice care provoacă dezvoltarea infecției urinare sau obstructive, cu hidronecroză și dureri de la surde până la colicative, impune o intervenție promptă, care să prevină apariția complicațiilor ce ar conduce la ireversibilitatea maladiei [14, 39, 55, 57]. Modernizarea și accesibilitatea metodelor contemporane de tratament miniinvaziv în urologie utilizate în litiaza renoureterală sunt îndreptate și se obiectivizează prin creșterea ratei de succes terapeutic, cu repercursiuni minime asupra sistemului urinar, în special a rinichilor [30, 49, 54, 79, 108, 114, 120, 156]. Succesul tehnicilor minim invazive în managementul pacienților cu litiază renoureterală la moment, conform datelor publicațiilor recente, este unanim recunoscut, aceste tehnici fiind acceptate și incluse în protocoalele clinice internaționale și naționale de tratament al maladiei respective [30, 49, 54, 79, 108, 114, 120, 156, 197, 206, 210].

Totodată, perfecționarea utilajelor de tratament prin litotritie extracorporală cu unde de șoc, tehnica de ureteroscopie cu abordarea tehnicilor de distrugere a calculilor în situ, precum și nefrolitotomia percutanată au dus la o acoperire foarte largă prin tratamentul litiazei renoureterale, începând de la calculi de dimensiuni mici până la calculi coraliformi. Metoda ESWL este utilizată în tratarea litiazei renoureterale de dimensiuni mici sau medii, ori a litiazei restante după alte metode terapeutice, cum ar fi litotritia endoscopică de contact prin ureteroscopie sau nefrolitotomie percutanată [156, 197, 206, 211]. Actualmente se acordă o atenție sporită prevenirii sau depistării cât mai timpurii a complicațiilor, acestea fiind clasificate ca *majore* și *minore*, cele din urmă fiind raportate ca dependente fie de alte metode de tratament, cum ar fi ureteroscopia sau nefrolitotomia percutanată, fie de complexitatea operațiilor, tehnologiilor aplicate etc. [196, 200, 201, 214, 227].

În studiu au fost incluși 130 de pacienți cu diagnosticul de litiază renoureterală, cărora prin aprecierea densității calculului în unități Hounsfield le-a fost aplicat tratament prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Dintre aceștia, 60 de pacienți au constituit lotul de cercetare la care, pe lângă investigațiile de laborator și imagistice standardizate, a fost apreciată rata de "stone free" ca criteriu de rezolvare a cazului tratat, fiind efectuată tomografia computerizată cu aprecierea densității calculilor. Ceilalți 70 de pacienți au constituit lotul de control – fără efectuarea

tomografiei de apreciere a densității calculilor.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a constituit  $50,9 \pm 1,26$  de ani, determinând omogenitatea loturilor create. În ambele loturi, aproximativ o pătrime dintre pacienți fac parte din grupa de vârstă 41-59 de ani, ceea ce confirmă încă o dată datele din literatura de specialitate precum că patologia studiată afectează persoanele de vârstă medie, apte de muncă [60, 70, 209, 212, 214].

Analizând repartizarea pacienților conform datelor obținute din ancheta primară conform protocolului de studiu, au fost obținute următoarele rezultate: numărul total de femei incluse în studiu constituie 69 (53,1%, ÎI 95% [44,5-61,7]), dintre care la 28 a fost efectuată tomografia, iar la 41 aceasta nu a fost efectuată. Datele literaturii de specialitate confirmă că sexul feminin este tot mai des afectat de litiaza renoureterală, mai ales de proveniență mixtă infecțioasă [75, 85]. Deși bărbații sunt repartizați mai uniform între loturi – 32 cu tomografie și 29 fără tomografie, o diferență statistic semnificativă între loturile din studiul propriu nu a fost demonstrată statistic ( $\chi^2=1,838$ ,  $gl=1$ ,  $p>0,05$ ).

Analiza localizării calculilor supuși investigațiilor și tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc a demonstrat următoarele: cea mai mare parte a lor erau localizați în bazinet – 46 (35,4%, ÎI 95% [27,2-43,6]) cazuri, urmați după frecvență de cei din ureterul superior – 42 (32,3%, ÎI 95% [24,3-40,3]) cazuri, apoi din ureterul inferior – 38 (29,2%, ÎI 95% [21,4-37,0]) cazuri. Cele mai puține cazuri revin localizării în joncțiunea pieloureterală – doar 4 (3,1%, ÎI 95% [0,1-6,0]).

Conform cercetărilor efectuate de (Ceban, E. 2013) [34], localizarea calculilor ca repartizare este foarte diferită, însă predomină localizarea în pelvisul renal, urmat de ureterul superior și cel inferior.

În afară de localizarea anatomică, în studiul nostru a fost cercetată și lateralitatea prezenței calculilor și s-a constatat că predomină partea stângă cu 73 (56,2%, ÎI 95% [47,6-64,7]) cazuri versus 57 (43,8%, ÎI 95% [35,3-52,4]) cazuri în partea dreaptă. Analizând corespondența dintre localizarea anatomică și lateralitatea prezenței calculilor, nu au fost depistate diferențe statistic semnificative ( $\chi^2=1,878$ ,  $gl=3$ ,  $p>0,05$ ), ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate [61, 69].

De asemenea, la pacienți nu a fost atestată o diferență semnificativă statistic în funcție de lotul de studiu, repartizarea lor având aceleași tendințe ca și în lotul general.

La toți pacienții incluși în studiul realizat s-a constatat evoluția primară a calculilor, iar litiaza recidivantă este specifică genezei pe un anumit substrat, fapt confirmat și de publicații efectuate în baza studiilor multicentrice randomizate.

Rezultatele privind numărul de calculi la pacienții luați în studiu au arătat că aceștia au avut în medie câte un calcul ( $1,05 \pm 0,19$ ), fiind depistat un număr mai mare de calculi la subiecții din

lotul de cercetare ( $1,10 \pm 0,040$ ) versus cei din lotul de control, unde toți pacienții au avut numai câte un calcul. Astfel, se constată o diferență statistic semnificativă la acest criteriu ( $F=7,689$ ,  $p=0,006$ ). Menționăm că, în lotul de cercetare, doi pacienți au prezentat mai mult de doi calculi. Aceste date nu sunt descrise drept concludente și ca un factor determinant în literatura de specialitate [87].

Dimensiunile calculilor constituie un alt criteriu important ce caracterizează bolnavii cu litiază renoureterală. Numeroase publicații atrag atenția asupra diagnosticării cât mai timpurii a acestei afecțiuni pentru a putea preveni apariția unor complicații fie din cauza bolii, fie datorate metodologiei de tratament.

Pentru a obține date relevante pentru compararea diferențiată a calculilor și a rezultatelor obținute pentru fiecare lot de studiu, un criteriu important este timpul aflării calculului în sistemul renoureteral. S-a demonstrat că durata persistenței calculului influențează direct proporțional densitatea acestuia. Duritatea calculului în termen de densitate este un factor important pentru fragmentarea acestuia ca rezultat al tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc. Astfel, persistența calculilor în sistemul renourinar ca timp influențează direct rezultatul tratamentului, deoarece în timpul evoluției litiazei aceștia cresc ca dimensiune și duritate. Durata generală de persistență a calculilor la pacienții incluși în studiu este de șase luni, fiind atestată o diferență între lotul de cercetare ( $7,5 \pm 0,96$  luni) și cel de control ( $5,1 \pm 0,69$  luni), aceste date fiind foarte aproape de datele obținute în studiile de metafilaxie.

În cercetarea efectuată s-a constatat că atât în lotul de control, cât și în lotul de bază, marea majoritate a calculilor depistați au fost radiologic pozitivi ( $2Rg+$ ) – 115 (88,5%, ÎI 95% [83,0-94,0]) cazuri, fără diferență statistic semnificativă: lotul de cercetare – 52 (86,7%, ÎI 95% [78,1-95,3]) cazuri, lotul de control – 63 (90,0%, ÎI 95% [83,0-97,0]) cazuri ( $\chi^2=0,352$ ,  $gl=1$ ,  $p>0,05$ ). Asemenea date sunt reflectate și în literatura de specialitate, unde se raportează prevalența clară a litiazei radiologic pozitive față de cea radiologic negativă și aceasta este caracterizată prin predominarea calculilor care au în structura chimică oxalat și carbonat.

În literatura de specialitate sunt prezentate numeroase date cu referire la siguranța pacientului supus procedurii de ESWL. Pentru evaluarea stării generale a pacienților și pentru depistarea inflamației căilor urinare și a unei posibile infecții, au fost efectuate următoarele investigații de laborator: analiza generală de sânge și analiza generală de urină, cu urocultura la pacienții cu leucociturie mai mult de 10 leucocite în câmpul de vedere; evaluarea funcției renale – ureea și creatinina, ceea ce corespunde cu protocoalele actuale din literatura de specialitate [85, 91].

Importanța aplicării litotritiei extracorporale cu unde de șoc la pacienții cu patologii concomitente este mult discutată și, conform mai multor autori, este necesar de corijat aceste stări apoi de supus bolnavul tratamentului prin ESWL. Din patologiiile concomitente, la 10 (20%)

pacienți s-a înregistrat prezența hipertensiunii arteriale și la 5 (10%) – a diabetului zaharat. Din cei 50 de pacienți luați în studiu, 41 (82%) aveau calculi renali, dintre care 21 (42%) erau situați bilateral în rinichi. Toți pacienții au fost supuși procedurii de tratament prin ESWL, dintre care la 5 pacienți a fost plasat un stent dublu J până la procedură. Dimensiunea calculului a variat de la 0,8 cm până la 1,2 cm ( $\pm 0,48$  cm).

Evaluarea parametrilor de laborator până și după litotritie a inclus conținutul general de eritrocite în sângele periferic, ce a constituit  $4,5 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$ , cu încadrarea tuturor datelor în limitele normale (de la  $3,0 \times 10^{12}/l$  la  $6,3 \times 10^{12}/l$ ), fără diferență semnificativă între loturile de studiu: lotul de cercetare –  $4,6 \pm 0,08 \times 10^{12}/l$  (de la  $3,4 \times 10^{12}/l$  la  $6,1 \times 10^{12}/l$ ), cel de control –  $4,4 \pm 0,11 \times 10^{12}/l$  (de la  $3,0 \times 10^{12}/l$  la  $6,3 \times 10^{12}/l$ ), ( $F=1,222$ ,  $p=0,271$ ).

Următorul parametru apreciat în hemogramă este cantitatea de hemoglobină, ce constituie  $133,6 \pm 1,18$  g/l (de la 107 g/l la 164 g/l), fără diferență statistic semnificativă între loturile de studiu: lotul de cercetare –  $135 \pm 1,8$  g/l (de la 108 g/l la 163 g/l), lotul de control –  $132 \pm 1,6$  g/l (de la 107 g/l la 164 g/l), ( $F=1,344$ ,  $p=0,248$ ).

Conținutul de leucocite, care este un criteriu de prezență sau de absență a infecției, la pacienții incluși în studiu are valoarea medie de  $6,5 \pm 0,12 \times 10^9/l$  (de la  $1,6 \times 10^9/l$  la  $11,8 \times 10^9/l$ ), fără diferență statistic semnificativă: lotul de cercetare –  $6,6 \pm 0,14 \times 10^9/l$  (de la  $4,2 \times 10^9/l$  la  $8,9 \times 10^9/l$ ), cel de control –  $6,5 \pm 0,17 \times 10^9/l$  (de la  $1,6 \times 10^9/l$  la  $11,8 \times 10^9/l$ ), ( $F=0,607$ ,  $p=0,437$ ).

Parametrul ce se corelează direct cu numărul de leucocite, fiind un derivat al acestora, este conținutul de nesegmentate. La pacienții cercetați, conținutul mediu de neutrofile nesegmentate a constituit  $3,4 \pm 0,13\%$  (de la 1% la 8%), fără diferență statistic semnificativă în funcție de lotul de studiu: de cercetare –  $3,3 \pm 0,19\%$  (de la 1% la 6%), de control –  $3,5 \pm 0,18\%$  (de la 2% la 8%), ( $F=0,883$ ,  $p=0,349$ ).

Conform rezultatelor publicate ale studiilor clinice, nu există careva divergențe cu majoritatea datelor din literatură, dar sunt și publicații care arată o scădere a numărului de eritrocite după ESWL, cauzată de hematuria tranzitorie ca o complicație minoră și leucocitoza reactivă, dar toate aceste date trebuie interpretate neapărat în context clinic și la examinarea pacientului [70, 74, 91].

Următoarea investigație de laborator care are importanță clinică la bolnavii cu litiază renoureterală și care permite efectuarea procedurii de litotritie extracorporală cu unde de șoc, pentru a evita complicațiile infecțioase, este analiza generală a urinei. La jumătate din pacienții incluși în studiu, reacția urinei a fost neutră – 68 (52,3%, ÎI 95% [43,7-60,9]) cazuri, reacțiile acide și bazice au fost distribuite în proporții relativ egale: acidă – 30 (23,1%, ÎI 95% [15,8-30,3]) cazuri, bazică – 32 (24,6%, ÎI 95% [17,2-32,0]) cazuri. Diferență statistic semnificativă între loturile de studiu nu se atestă, fapt confirmat și de datele din literatură.



Proteinurie ( $>0,033$  g/l) a fost depistată la doar un pacient (0,8%, ÎI 95% [-0,7-2,3]) din lotul de control ( $\chi^2=0,864$ , gl=1,  $p>0,05$ ). Leucociturie ( $>10$ ) de asemenea a fost atestată la un singur pacient din lotul de control ( $\chi^2=0,864$ , gl=1,  $p>0,05$ ). În ambele cazuri, nu există o diferență statistic semnificativă între loturi. Datele din literatura de specialitate descriu mai multe cazuri de proteinurie post-ESWL.

Eritrocituria ( $>4$ ), care este un semn al faptului că calculii traumatizează căile urinare, a fost depistată la 101 (77,7%, ÎI 95% [70,5-84,8]) din totalul de pacienți incluși în studiu, dintre care practic la toți pacienții din grupul de control – 69 (98,6%, ÎI 95% [95,8-101,4]) cazuri și la jumătate din cei din lotul de cercetare – 32 (53,3%, ÎI 95% [40,7-66,0]) cazuri. În baza acestor rezultate, putem constata o diferență statistic semnificativă privitor la conținutul de eritrocite în urină în funcție de lotul de studiu ( $\chi^2=38,149$ , gl=1,  $p<0,001$ ). Tuturor pacienților li s-a indicat urocultura ca parte a tacticii corecte de tratament până la procedeul de ESWL, pentru a evita complicațiile infecțioase ale căilor urinare.

Examinarea de laborator a ureei și creatininei până și după ESWL a fost un criteriu important de randomizare a pacienților, în toate cazurile rezultatele au fost în limitele normei și numai în 2% cazuri s-a constatat o creștere semnificativă a valorilor acestora.

Urocultura a fost efectuată la un număr mic de pacienți – 15 (11,5%, ÎI 95% [6,0-17,0]) cazuri, ea a fost pozitivă la doar un pacient din lotul de cercetare, fără diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=3,350$ , gl=2,  $p>0,05$ ). În literatura de specialitate, datele sunt extrem de diferite: există studii care atestă o urocultură pozitivă până la ESWL, apoi aceasta este negativă după tratamentul antibacterian; alte studii aduc date care arată importanța antibioprolaxiei până la procedură la pacienții cu urocultură pozitivă, dar sunt și discuții care nu totdeauna recunosc necesitatea antibioticelor post-ESWL la bolnavii cu analiza de urină normală și urocultura negativă [70, 74, 91, 97, 105, 146, 159].

Radiografia de ansamblu a fost efectuată la 101 (77,7%, ÎI 95% [70,5-84,8]) pacienți incluși în studiu, în proporție relativ egală în funcție de lot: lotul de cercetare – 47 (78,3%, ÎI 95% [67,9-88,8]) cazuri, cel de control – 54 (77,1%, ÎI 95% [67,3-87,0]) cazuri, fără diferență statistic semnificativă între ele ( $\chi^2=0,026$ , gl=1,  $p>0,05$ ), ceea ce corespunde datelor din literatură.

Prin metoda urografiei intravenoase au fost examinați 78 (60,0%) de pacienți incluși în studiu, din care 35 (58,3%, ÎI 95% [45,9-70,8]) din lotul de cercetare și 43 (61,4%, ÎI 95% [50,0-72,8]) din cel de control, fără diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=0,129$ , gl=1,  $p>0,05$ ). Protocoalele Ghidurilor Europene de Urologie nu prevăd obligativitatea efectuării urografiei intravenoase, dacă există tomografia cu evaluarea funcției renale, dar în lipsa TC aceasta este indispensabilă și se recomandă la toți pacienții supuși litotritiei extracorporale pentru prevenirea complicațiilor și evaluarea funcției renale, pentru pronosticarea posibilității rinichilor de a expulza

fragmentele restante [155, 175, 178, 179].

Componenta principală și definitivă a studiului clinic a fost aprecierea densității calculilor prin tomografie computerizată în unități Hounsfield. TC cu densometrie este criteriul de bază care a servit la definitivarea loturilor de studiu. Astfel, pentru lotul de cercetare au fost stabilite patru grupe de densitate a calculilor cu pasul de 300 UH. Cea mai mare pondere îi revine densității 600-900 – 22 (36,7%, ÎI 95% [24,5-48,9]) cazuri, celelalte grupe de densitate fiind distribuite relativ uniform. Analizând valorile absolute ale densității, au fost obținute următoarele rezultate: densitatea minimă – 199 UH, densitatea maximă – 1200 UH, valoarea medie – 657,0 UH±39,49UH.

Conform scopului studiului, tuturor pacienților cu litiază renoureterală le-a fost efectuată litotritia extracorporală cu litotritorul *Modulith SLK Storz*. Numărul mediu de ședințe a constituit 1,9±0,06 (de la 1 la 3 ședințe), iar în funcție de lotul de studiu, au fost înregistrate 2,0±0,09 ședințe în lotul de cercetare și 1,7±0,09 ședințe în cel de control. La analiza comparativă nu a fost constatată o diferență statistic semnificativă între loturi (F=2,932, p=0,089).

Numărul mediu de impulsuri aplicate tuturor pacienților incluși în studiu este de 7476,9±248,6 (de la 4000 la 12000), în lotul de cercetare numărul fiind de 7933,3±349,2, iar în cel de control – 7085,7±347,0, fără diferență statistic semnificativă (F=2,932, p=0,089). Regimul sau frecvența impulsurilor a fost identică în ambele loturi de studiu – 2,0.

Intensitatea impulsurilor în lotul general a constituit 69,0±0,78 (de la 50 la 90), cu specificarea: în lotul de cercetare – 69,7±1,07 (de la 60 la 90), în cel de control – 68,4±1,13 (de la 50 la 90), fără diferență statistic semnificativă între ele.

Până în prezent, puține studii clinice au comparat densitatea *in vivo* a calculilor cu rezultatul ESWL. Într-un studiu, efectuat Semins [172] (2008) a constatat că pacienții cu calculi de 950 UH și care au suportat 7500 de unde de șoc fără fragmentare, ar trebui să urmeze alte proceduri chirurgicale [172]. Mai recent, Torricelli. (2014) [200]., a corelat densitatea cu rata de „stone-free”, într-un studiu efectuat pe 50 de pacienți, concluzionând că 36% dintre pacienții cu fragmente reziduale au avut o densitate medie de  $\geq 900$  UH, în comparație cu media de 500 UH, care au avut-o ceilalți 74% dintre pacienții „stone-free” [200]. Cu toate acestea, ei nu au corelat densitatea calculului cu fragmentarea. Alți autori au observat că 80% dintre pacienții cu calculi cu densitate  $\leq 750$  UH au avut nevoie de trei sau mai puține ședințe de ESWL și 88% dintre ei au fost „stone-free” [28]. În schimb, dintre pacienții cu calculi de  $> 750$  UH, 72% au necesitat trei sau mai multe ședințe. Cel mai bun rezultat a fost la pacienții care au avut calculi  $\leq 1,1$  cm și o densitate de  $> 750$  UH; 35% dintre ei au avut nevoie de trei sau mai puține ședințe și rata „stone-free” a fost de 90%. La pacienții cu un calcul de  $> 750$  UH și diametrul  $> 1,1$  cm, 23 (77%) dintre ei au avut nevoie de trei sau mai multe ședințe, iar rata „stone-free” a fost de doar 60% [61, 93, 95, 98, 143, 144, 162].

Pacienții cu o densitate medie a calculilor >1000 UH au avut de 10,5 ori mai multe șanse de a necesita trei sau mai multe ședințe, decât pacienții cu densități medii ale calculilor ≤600 UH [93,143]. Prin urmare, pentru calculii de ≤1000 UH, indiferent de dimensiune (2,0 cm și ≤1000 UH [144,162].

Deoarece nu există proceduri medicale cu un grad de securitate absolută, și în cazul studiului actual în urma tratamentului au survenit unele complicații: colică renală – 121 (93,1%, ÎI 95% [88,7-97,4]) cazuri, hematurie – 128 (98,5%, ÎI 95% [96,3-100,6]), fragmente restante – 69 (53,1%, ÎI 95% [44,5-61,7]) cazuri, împietruirea ureterului – 9 (6,9%, ÎI 95% [2,6-11,3]) cazuri. Aceste complicații au survenit în proporții relativ egale la pacienții din ambele loturi, fiind atestată diferență statistic semnificativă doar în ce privește împietruirea ureterului ( $\chi^2=3,89$ , gl=1, p<0,05).

Referitor la rezolvarea clinică a litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală la subiecții incluși în studiu, putem afirma că s-au restabilit complet 89 (68,5%, ÎI 95% [60,5-76,4]) de pacienți, din care 54 (90,0%, ÎI 95% [38,3-61,7]) din lotul de cercetare și numai jumătate din cel de control – 35 (50,0%, ÎI 95% [38,3-61,7]) pacienți. Analiza a depistat o diferență statistic semnificativă între loturile de studiu ( $\chi^2=23,941$ , gl=1, p>0,001).

Analizând componența de vârstă a pacienților din lotul de cercetare în funcție de grupa de densitate a calculului, am constatat că cei mai în vârstă sunt în grupa cu densitatea cea mai mare (90-1200) – 57,0±3,67 ani, urmați de grupa de densitate 300-600 – 55,7±4,41 ani, atestându-se o diferență statistic semnificativă (F=2,785, p=0,049).

Cei mai mulți pacienți cu ureterohidronefroză sunt în grupa cu densitatea calculilor de 600 UH-900UH – 19 din 22, majoritatea din ei având gradul 2 de ureterohidronefroză. În celelalte grupe de densitate, repartizarea pacienților în funcție de prezența și gradul acestei patologii este relativ uniformă, fără diferență statistică.

Localizarea anatomică a calculilor în funcție de densitatea lor nu atestă diferențe statistic semnificative, ei fiind relativ uniform repartizați. Menționăm că în lotul de cercetare nu este determinată localizarea calculilor în joncțiunea pieloureterală. Localizarea calculului în funcție de lateralitate (dreapta, stânga) de asemenea nu a înregistrat o diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=1,991$ , gl=3, p>0,05).

Numărul mediu de calculi în funcție de densitatea lor pare a fi mai mare în grupele cu densitatea 0 UH-300UH și 300UH-600UH (1,2±0,39), însă o diferență semnificativă statistic la acest capitol nu se atestă.

Cei mai mulți calculi în lotul de cercetare, în funcție de grupă, au dimensiunile 0,7-0,9 și au fost depistați la pacienții cu densitatea calculului 600UH-900UH, însă fără diferență statistic semnificativă.

Durata persistenței calculului este un criteriu ce poate influența direct densitatea lui, fapt

confirmat și prin corelația directă:  $r_{xy}=0,310$ . Cea mai lungă durată a fost înregistrată în grupa calculilor cu densitatea 900-1200 –  $12,1\pm 2,42$  luni, urmată de grupa calculilor cu densitatea 600 UH-900UH –  $7,0\pm 1,61$  luni. Durata persistenței în grupele 0-300 și 300-600 este practic identică:  $5,4\pm 1,6$  luni și, respectiv,  $5,2\pm 1,34$  luni. Datele descrise atestă o diferență statistic semnificativă ( $F=2,774$ ,  $p=0,049$ ).

Opacitate a calculului 2Rg+ a fost depistată la 52 de pacienți din lotul de cercetare, fiind repartizată uniform în funcție de grupa de densitate a calculilor.

Primul examen clinic general efectuat la pacienții din lotul de cercetare a fost analiza generală a sângelui. Valorile absolute ale hemogramei (numărul de eritrocite, cantitatea de hemoglobină, numărul de leucocite și de neutrofile nesegmentate) nu diferă statistic semnificativ în funcție de grupa de densitate a calculilor. Următoarea investigație clinică, care este mai specifică pentru pacienții cu litiază renoureterală, este analiza generală a urinei. La aproximativ jumătate din pacienții din lotul de cercetare – 34 (56,7%, ÎI 95% [44,1-69,2]) – reacția urinei este neutră, fiind urmată de cea acidă – 15 (25,0%, ÎI 95% [14,0-36,0]) cazuri. O diferență statistic semnificativă între grupele cu densitate diferită a calculilor nu se atestă.

Niciun pacient din lotul de cercetare nu a prezentat proteinurie sau leucociturie în analiza generală a urinei. Eritrocituria a fost prezentă la 32 (53,3%, ÎI 95% [40,7-66,0]) de pacienți din lotul de cercetare, aceștia fiind repartizați relativ uniform în funcție de grupa de densitate a calculilor, fără diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=1,132$ ,  $gl=3$ ,  $p>0,05$ ). Urocultura a fost pozitivă la doar un pacient cu densitatea calculilor 900 UH-1200 UH.

Analizând metodele radiologice (altele decât tomografia) utilizate la pacienții din lotul de cercetare în funcție de densitatea calculului, nu au fost depistate diferențe statistic semnificative. Tuturor pacienților le-a fost efectuată litotritia extracorporală cu litotritorul *Modulith SLK Stortz*. Numărul de ședințe diferă în funcție de densitatea calculului, fiind observată o corelație directă înaltă:  $r_{xy}=0,65$ . Astfel, cel mai mic număr de ședințe au necesitat pacienții din grupa cu densitate 0 UH-300UH –  $1,3\pm 0,14$ , iar cel mai mare – cei din grupa cu densitate 900 UH-1200UH –  $2,7\pm 0,13$  ședințe.

În urma analizei rezultatelor obținute, o legitate similară ca și în cazul numărului de ședințe a fost observată și privitor la numărul de impulsuri efectuate. Corelația între densitatea calculilor și numărul de impulsuri aplicate este  $r_{xy}=0,65$ . Cel mai mic număr de impulsuri a fost aplicat pacienților din grupa cu densitatea calculilor 0 UH-300 UH –  $5333,3\pm 568,53$ , cel mai mare număr – celor din grupa cu densitatea 900 UH-1200 UH –  $10857,1\pm 501,1760$  impulsuri. Frecvența impulsurilor la toți pacienții a fost egală cu 2,0. Intensitatea impulsurilor de asemenea nu a arătat o diferență statistic semnificativă ( $F=2,100$ ,  $p=0,111$ ).

După litotritia extracorporală, pacienții din lotul de cercetare au prezentat diverse

complicații, cu frecvență diferită. În ordine descrescătoare acestea sunt: colica renală, hematuria, fragmente restante și împietruirea ureterului, conform datelor din literatura acestea variază de la 0,5 până la 10 % [45, 51, 57, 77, 80, 89, 97, 108, 113, 116, 123, 129, 132, 140, 146, 153, 156, 157, 159, 160].

În urma ESWL, restabilirea completă a survenit la 54 (90,0%, ÎI 95% [82,4-97,6]) de pacienți din lotul de cercetare. În grupa cu densitatea calculului 0 UH-300 UH s-au restabilit toți cei 12 pacienți, iar cea mai mare rată de nerestabilire este în grupa pacienților cu densitatea calculilor 900 UH-1200UH – 3 pacienți din 12. Totuși, o diferență statistic semnificativă nu se atestă ( $\chi^2=2,761$ ,  $gl=3$ ,  $p>0,05$ ). Gradul de eșuare de asemenea crește odată cu densitatea calculului, cea mai mare pondere fiind în grupa cu densitatea 900 UH-1200UH, însă fără diferență semnificativă statistic ( $\chi^2=6,199$ ,  $gl=3$ ,  $p>0,05$ ).

Ca metode de analgezie în procesul ESWL au fost folosite preparatele din grupa antiinflamatoarelor nesteroidiene, însă conform datelor din literatura este indicat și folosirea topicilor cu lidocaină sau anestezie generală mai ales la copii [28,74,103,140,158,159,175-177]. Pentru a crește rata de "stone free", se recomandă un număr de maxim 5 ședințe de ESWL, cu aplicarea per ședință de la 3500 până la 4500 impulsuri cu intensitate ce variază ca intensitate de la 45-95 Miliamperi și cu frecvența de 1-1,5 Hz (în funcție de generația de litotritor utilizat).

Există controverse și cu privire la necesitatea profilaxiei antibacteriene post-ESWL, condiționate de diferențele de abordare de către Asociația Americană de Urologie (AAU) și Asociația Europeană de Urologie (AEU). Declarația privind politica de bune practici a AAU privind profilaxia antimicrobiană pentru intervențiile minim invazive, inclusiv ESWL, precizează că profilaxia cu antibiotice este indicată la toți pacienții, cu doză unică de antibiotic administrată până la 24 de ore post-ESWL. Această recomandare se bazează pe o metaanaliză efectuată de Pearle și Roehrborn asupra a 8 studii clinice randomizate și 6 studii clinice (total 14), care a demonstrat o reducere a probabilității mediane de dezvoltare a ITU post-ESWL de la 5,7% fără tratament antibacterian până la 2,1% în loturile cu tratament cu antibiotice. În mod alternativ, orientările AEU privind infecțiile urologice recomandă doar profilaxia în cazurile de "stent, din cauza încărcăturii bacteriene mărite (de exemplu, stent jj, tub nefrostomic sau calculi infecțioși)" [9, 17, 20, 45, 62, 77, 78, 85, 90, 94, 95, 87, 98, 100, 107, 125,132, 177, 188, 195, 197].

În studiul prospectiv unic de cohortă, realizat pe 120 de pacienți cu urocultură pre- și post-ESWL fără a li se administra profilaxia cu antibiotice, au fost analizați și factorii de risc care ar putea fi legați de o cultură pozitivă a urinei. Factorii luați în considerare au fost: sexul, vârsta pacientului, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială concomitentă, istoricul intervențiilor chirurgicale anterioare (inclusiv stent JJ sau nefrostomă), istoricul personal de ITU, dimensiunea calculului și localizarea acestuia. S-a constatat că la pacienții cu antecedente de ITU și de

intervenție anterioară sau prezență a stentului JJ ori a nefrostomei, administrarea antibioticului post-ESWL este justificată statistic semnificativ, conform analizei statistice a acestui studiu ( $P = 0,04$ ). Aceste cercetări sprijină recomandările AEU că nu este necesară o profilaxie de rutină pentru pacienții supuși ESWL cu culturi urinare sterile. Cu toate acestea, la bolnavii cu antecedente de ITU și de intervenție chirurgicală (stent ureteral sau nefrostomă) este recomandată profilaxia antibacteriană până la ESWL.

În actualul studiu prospectiv a fost demonstrat că sexul, vârsta, dimensiunea calculului reprezintă factori de risc independenți pentru dezvoltarea infecției urinare. Mai mult decât atât, acest studiu a demonstrat că prezența stentului JJ sau a nefrostomei până la ESWL este un factor de risc independent pentru bacteriurie după procedură [13, 14]. Totodată, necesitatea profilaxiei universale cu antibiotice înainte de ESWL nu este recomandată, deoarece dezvoltarea ITU are incidență scăzută la pacienții cu culturi urinare negative. Acest lucru a sugerat că administrarea de antibiotice acestor pacienți nu este necesară, aceasta neavând un beneficiu în reducerea complicațiilor infecțioase și prezentând un risc de creștere a rezistenței bacteriene și a efectelor secundare ale antibioticelor.

Actualmente există numeroase recomandări bazate pe dovezi care subliniază impactul respectării distanței dintre ședințele de litotritie extracorporală cu unde de șoc, ce variază de la minim 5 zile până la două săptămâni, pentru litiaza ureterală – minim o săptămână [10, 161]. În lotul de pacienți cercetați au fost respectate standardele Ghidurilor europene de urologie, care stipulează aplicarea de la 1 până la maximum 3 ședințe de ESWL dacă calculul este localizat în același loc sau maximum până la 5 ședințe dacă calculul sau fragmentele de calcul au localizare diferită. La pacienții incluși în studiu, procedeele de ESWL au fost aplicate de la 1 ședință până la 3 ședințe (în medie  $1,41 \pm 0,08$  ședințe), numărul maxim de impulsuri per ședință a variat de la minim 4000 la maxim 4500, energia aplicată a variat de la 45 până la 90 kV, energia de la 40 până la 75 kV (în medie  $63,09 \pm 0,6$  kV) și durata radioscopiei de la 90 până la 450 secunde (în medie  $293,94 \pm 8,3$  secunde) [207,209,212].

Numeroase studii de specialitate cu referire la utilizare a litotritiei extracorporale cu unde de șoc conform *Ghidului european de urolitiază* (2016) sunt implementate în numeroase clinicile de urologie din toată lumea. Există studii ce demonstrează clar importanța ESWL în tratamentul litiazei renoureterale, unde sunt stipulate clar indicațiile, sunt descrise mersul procedurii, recomandările pentru eficientizarea acesteia, precum și complicațiile care pot apărea [75, 179,202]. Datorită dezvoltării noilor generații de litotritoare ce folosesc undele de șoc extracorporal, este necesară stratificarea corectă a strategiilor de lucru care trebuie aplicate, acestea fiind valabile pentru toate generațiile de litotriptoare [75, 182]. Autorii contemporani recomandă algoritmi de efectuare a procedeuului de ESWL, cu respectarea în totalitate a următoarelor recomandări, ce țin

de conduita pacientului în timpul procedurii de litotritie:

1. Este extrem de importantă începerea procedurii de litotritie cu aplicarea energiei cu putere joasă (12-15 kV), urmată de creșterea treptată a puterii energiei când există dovezi clare de adaptare a pacientului și semne indirecte de fragmentare a calculului.
2. Se vor respecta regulile privind utilizarea preparatelor pentru a diminua durerea în timpul procedurii de litotritie, un rol primordial având administrarea de preparate din grupa antiinflamatoarelor nesteroidiene.
3. Ritmul de aplicare a undelor de șoc: de regulă, se recomandă un ritm mai lent acesta fiind important și benefic pentru adaptarea mai bună a pacientului și mărirea duratei de funcționare a generatorului.
4. Stabilirea clară a unui număr suficient de impulsuri, cu repercusiuni terapeutice dovedite.
5. Mersul procedurii de ESWL este inițiat cu poziționarea pacientului funcție de caracteristicile litotritoarelor; acesta poate fi în decubit dorsal sau ventral.

Analiza localizării calculilor supuși investigațiilor și tratamentului prin litotritie extracorporală cu unde de șoc a demonstrat următoarele: de cele mai dese ori aceștia erau localizați în bazinet – 46 (35,4%, ÎI 95% [27,2-43,6]) cazuri, urmat după frecvență de ureterul superior cu 42 (32,3%, ÎI 95% [24,3-40,3]) cazuri și ureterul inferior cu 38 (29,2%, ÎI 95% [21,4-37,0]) cazuri. Cele mai puține cazuri revin localizării în joncțiunea pieloureterală – 4 (3,1%, ÎI 95% [0,1-6,0]).

În afară de localizarea anatomică, a fost analizată și lateralitatea prezenței calculilor. A fost constatat că predomină partea stângă cu 73 (56,2%, ÎI 95% [47,6-64,7]) cazuri versus 57 (43,8%, ÎI 95% [35,3-52,4]) în partea dreaptă. Analizând corespondența dintre localizarea anatomică și lateralitatea prezenței calculilor, nu au fost depistate diferențe statistice semnificative ( $\chi^2=1,878$ ,  $gl=3$ ,  $p>0,05$ ). Numeroase studii de specialitate prezintă date cu privire la utilitatea aplicării ESWL la calculi cu diametrul mare și actualmente există dovezi de reducere a eficacității procedurii odată cu creșterea în dimensiuni a calculului [75,181, 182]. Totodată, alte publicații demonstrează o rată de "stone free" după acest procedeu de până la 62%, ratele de succes au cuprins intervalul de la 78 la 86% [91, 92, 159, 165-169]. Multe studii despre clearance-ul fragmentelor de calcul post-ESWL demonstrează 65-95% cazuri pentru litiaza renală până la <20 cm și o scădere semnificativă la 45-63% pentru litiaza renoureterală >2 cm [180, 165-169].

La cei 130 de pacienți incluși în studiu a fost cercetată și varietatea de factori care – direct sau indirect – influențează rezultatul aplicării ESWL. Există divergențe cu diferențe privind rata de "stone-free" după procedură în funcție de comorbiditate și vârsta pacientului, vechimea bolii, antecedentele erodocolaterale, prezența sau absența infecției urinare; poziționarea, dimensiunile și structura chimică a calculului. Totodată, cea mai mare rată de "stone free" este raportată la pacienții tineri. Antecedentele de litiază renoureterală, ședințele de litotritie în anamneză, prezența

infecției urinare sunt factori ce scad semnificativ rata de "stone free". La toți pacienții incluși în cercetare, rata de fragmentare a calculilor după prima ședință de ESWL a constituit 67%. După prima ședință a fost posibil de rezolvat majoritatea calculilor. La 23% de pacienți au fost necesare două ședințe de litotritie, cu creșterea ratei de "stone free" până la 86%, iar la 10% s-a impus efectuarea a trei ședințe, care au majorat această rată până la 95%.

Eșecul procedurii de ESWL s-a constatat mai frecvent la bolnavii cu litiază calicială, mai ales caliciul superior și cel inferior. Totodată, datele de literatură stabilesc foarte clar indicațiile și recomandă litotritia extracorporală cu unde de șoc în litiiza renouretală de până la 2 cm ca fiind o procedură sigură și foarte bine tolerată de pacient. Perfecționarea continuă a tehnologiei și crearea generațiilor noi de litotritoare cresc semnificativ rata de "stone free", largesc indicațiile, facilitează selecționarea corectă a pacienților și măresc semnificativ posibilitățile de tratament. Procedurile de litotripsie aplicate în studiul nostru sunt identice cu datele prezentate în literatura de specialitate și ghidurile europene privind litiiza urinară [171, 188, 190].

Succesul tratamentului prin ESWL a schimbat radical abordarea terapeutică a litiizei renouretale și actualmente metoda este indicată ca una de primă linie, cu grad sporit de eficiență, minim invazivă, cu beneficii medico-economice pentru pacienți [192, 205]. Modelul litotritorului are impact asupra ratei de succes, rezultatele tratamentului variind semnificativ chiar la una și aceeași generație de aparat [222, 227]. Actualmente se acordă o atenție deosebită impactului procedurii de litotritie cu unde de șoc asupra stării parenchimului renal, numeroase studii prezentând date de până la 85% tratați prin metoda dată [91, 171, 200, 201]. Complicații majore după ESWL ca hemoragii, hematom, septicemie, împietruirea ureterului în general se atestă rar [24]. Complicațiile minore apărute post-ESWL includ dureri colicative pe partea afectată, care cedează după administrarea preparatelor antidolore, și apariția febrei tranzitorii  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (3,6%). Aceste date se corelează perfect cu datele din literatură care semnaleză parametrii direct proporționali în eficiența procedurii de litotritie: diametrul, poziționarea și densitatea în UH a calculului, starea parenchimului renal [27].

În ceea ce privește raportarea factorilor implicați direct în reducerea ratei de succes după litotritia extracorporală cu unde de șoc, rata de succes depinde de: *dimensiunea calculului* și în litiiza cu calculi  $\leq 10$  mm a fost de 90%, iar în cea cu calculi  $> 10$  mm a constituit 70% ( $p < 0,05$ ); *localizarea calculilor* și este de 87,3% pentru calculii din pelvisul renal, 88,5% pentru cei din caliciul superior și 69,5% pentru cei din caliciul inferior ( $p < 0,05$ ); *numărul calculilor*, pentru 1 calcul constituind 78,3%, iar pentru 2 sau mai mulți – 62,8% ( $p < 0,01$ ); *starea sistemului caliciu-bazinet*, pentru pacienții cu rinichi normali ea alcătuia 83% și pentru cei cu obstrucție – 76% ( $p < 0,05$ ); *absența sau prezența anomaliilor congenitale*: rata de succes a scăzut de la 79% pentru calculii plasați în rinichi fără anomalii congenitale până la 54% la cei cu asemenea anomalii



( $p < 0,03$ ). Conform rezultatelor unor studii, există numeroase controverse ce țin de proceduri auxiliare după tratamentul prin ESWL, autorii declarând că sunt necesare în circa 8,4% din cazuri [19]. În lotul nostru de studiu, am obținut rezultate similare: din totalul de 130 de pacienți care au prezentat litiază renoureterală de la mai mare de 10 mm în diametru și toți au dezvoltat *steinstrasse* pe parcursul a patru săptămâni după tratament. Referitor la localizarea *steinstrasse* la majoritatea pacienților, *steinstrasse* s-a dezvoltat imediat după ESWL; în 80% cazuri acestea au fost identificate în 48 de ore după procedură și au avut tendința să apară la o treime distală a ureterului (75% pacienți). *Steinstrasse* a apărut și treimea proximală a ureterului în 18% și în treimea mijlocie în 6% cazuri. La 34 (27%) din cei 130 de pacienți studiați, *steinstrasse* s-a rezolvat prin terapie medicamentoasă cu spasmolitice și antiinflamatoare. Rezolvarea se obținea, de obicei, la câteva zile post-ESWL, dar, ocazional, a durat și câteva săptămâni după ședința de ESWL. Fragmente de calcul ureteral de tip nonobstructiv au fost încă prezente la 5 (4%) din 123 de pacienți în momentul radiografiei de ansamblu sau la USG de control. Intervenții repetate de ESWL pentru ameliorarea obstrucției ureterale legate de *steinstrasse* au fost necesare la 51 (41%) din cei 123 de pacienți. Indicațiile pentru ESWL repetată la 35 (69%) din cei 51 de pacienți tratați au fost durerea de la nivelul flancului lombar sau din regiunea inghinală. Alți 22 (18%) dintre acești pacienți au avut simptome la scurt timp după ESWL, 16 (13%) au fost asimptomatici, 14 (11%) au avut obstrucție ureterală la momentul examinării. Doi (4%) pacienți nu au prezentat simptome și acest fapt s-a datorat nefrostomiei percutanate înainte de ESWL. Cei 51 de pacienți cu *steinstrasse* au necesitat un total de 56 de proceduri de ESWL. La 9 (18%) a fost necesară ureterosopia cu extragerea endoscopică a fragmentelor de calcul, urmată de plasarea unui stent. La 2 (4%) pacienți, plasarea stentului ureteral nu a fost posibilă, de aceea a fost plasat un cateter ureteral, apoi terapie antibacteriană și ESWL, cu rezolvarea în totalitate a situației. Amplasarea cateterului ureteral a permis evitarea complicațiilor obstructive infecțioase și efectuarea nefrostomiei percutanate.

Agenția Federală Americană pentru Hrană și Medicamente (FDA) în 1984 a acceptat metoda de tratament pentru majoritatea calculilor renali și ureterali [7, 75]. Una dintre complicațiile recunoscute post-ESWL este obstrucția ureterală, cauzată de fragmentele de calcul dezintegrate, care adesea iau forma unei coloane de particule mici – *steinstrasse* [108, 111, 128, 130]. Publicații bazate pe dovezi de cercetare arată că, *steinstrasse* a apărut la 16% pacienți din totalul de 800 tratați pentru litiaza renoureterală prin ESWL. Majoritatea cazurilor de *steinstrasse* se acumulează în ureterul distal, probabil datorită incapacității orificiului ureteral normal de a permite trecerea spontană a fragmentelor de calcul sau, ocazional, din cauza stenozei orificiului ureteral [132, 200]. *Steinstrasse* în ureterul proximal poate fi cauzată de îngustarea sau devierea ureterală ce rezultă din inflamații sau explorări chirurgicale. *Steinstrasse* se poate acumula acolo unde lumenul ureteral este îngustat sau deviat, de exemplu în ureterul proximal, pe măsură ce traversează mușchiul psoas, la nivelul vaselor iliace sau la

joncțiunea uretero-vezicală [8, 21, 38, 39]. În aceste locuri de îngustare are loc acumularea de fragmente, cu formarea ulterioară a edemelor, împiedicând în continuare pasajul fiziologic al acestora. Majoritatea steinstrasse sunt rezolvate spontan într-o perioadă de câteva zile sau săptămâni. Cu toate acestea, o treime din pacienții care au dezvoltat steinstrasse au solicitat proceduri repetate de ESWL. Acești pacienți trebuie urmăriți îndeaproape, atât clinic, cât și radiologic sau USG, pentru a preveni pierderea insidioasă a funcției renale [45, 84, 97, 100, 111, 147, 199].

ESWL repetată a fost cea mai frecventă procedură de îndepărtare a steinstrasse (57% din intervenții). Am găsit o corelație directă între dimensiunea calculului și dezvoltarea ulterioară a steinstrasse la pacienți: cu cât calculul inițial este mai mare, cu atât este mai mare probabilitatea de a dezvolta un steinstrasse. Ca alternativă, cu scop profilactic pentru prevenirea apariției complicațiilor obstructive, plasăm un stent ureteral la un calcul de până la 2 cm, care trebuie tratat cu monoterapie ESWL [21]. Sunt descrise tehnici de inserție a unui cateter ureteral și/sau a stentului ureteral peste o probabilă strictură sau o altă obstrucție ureterală, atunci când manevra de litotritie endoscopică eșuează [21, 160, 161].

După datele din literatură, aplicarea ESWL ca metodă complexă de tratament, mai ales după alte metode de terapie a litiazei renoureterale cum ar fi litiiza restantă post-nefrolitotomie percutanată sau tehnici chirurgicale de extragere a calculilor prin metode deschise, este o procedură foarte sigură, cu rate de "stone free" care se apropie de 90% [15, 25], de cele mai dese ori fiind o metodă de primă indicație sau de rezervă pentru litiiza restantă [15, 25].

Datele de literatură prezintă numeroase studii cu privire la complicațiile ce apar după litotritia extracorporală cu unde de șoc, mai ales în caz de calculi cu densitate mare și foarte mare supuși tratamentului. Aceste complicații depind și de alți numeroși factori, cum ar fi ineficacitatea metodelor minim invazive, anomaliile de dezvoltare a tractului urinar, care implică o rezolvare preoperatorie prin plasarea unui stent sau nefrostomia, patologiiile concomitente sau comorbiditățile [14, 25, 62, 104]. Majoritatea pacienților din lotul nostru tratați prin ESWL au avut un singur calcul, localizat în diferite segmente ale tractului urinar. Circa 4/5 pacienți – 172 (79,3%) – prezentau 1 calcul, 42 (19,4%) – 2 calculi și doar în 3 (1,3%) cazuri au fost depistați 3 sau mai mulți calculi. Dimensiunea acestora varia de la 0,5 cm până la 6,0 cm, cu o valoare medie de  $2,08 \pm 0,06$  cm, iar durata persistenței lor varia de la 1 lună până la 240 de luni, cu o valoare medie de  $37,21 \pm 3,06$  luni. În funcție de dimensiune, în 83 (38,2%) de cazuri s-au depistat calculi  $\leq 1,5$  cm, în 88 (40,6%) de cazuri aceștia variau în limitele de 1,6-2,5 cm, în 42 (19,4%) de cazuri – în limitele de 2,6-4,5 cm, iar în 4 (1,8%) cazuri, calculii erau  $\geq 4,6$  cm.

Grupurile de studiu nu se deosebeau în funcție de vârstă. Vârsta medie a pacienților tratați prin pielolitotomie constituia  $49,34 \pm 0,9$  ani (de la 17 până la 78 de ani), a celor tratați prin ESWL –  $49,38 \pm 1,5$  ani (de la 20 până la 68 de ani) și a pacienților tratați prin NLP –  $49,56 \pm 1,6$  ani (de la 20

până la 78 de ani) ( $p > 0,05$ ). Prezența patologiei asociate are o mare importanță pentru selectarea managementului corect al pacientului cu LR. În studiul nostru, frecvența patologiei asociate era mai mică în lotul pacienților tratați prin pielolitomie (9,2%), comparativ cu cei tratați prin NLP (40,5%;  $p < 0,01$ ) și nu se deosebea statistic semnificativ de pacienții tratați prin ESWL (30,9%;  $p > 0,05$ ). Frecvența hipertensiunii arteriale era statistic semnificativ mai mică, iar frecvența cardiopatiei ischemice – statistic semnificativ mai mare în lotul bolnavilor supuși terapiei prin NLP, comparativ cu celelalte două loturi de pacienți. Stresul sistemic și sindromul inflamator sistemic persistau atât la pacienții tratați prin NLP, cât și la cei tratați prin chirurgie deschisă, fără efect evident asupra funcției renale. Însă gradul stresului sistemic și al sindromului inflamator sistemic este mai mic la subiecții supuși NLP, demonstrând avantajele acestei metode.

În studiul nostru, durata medie totală de spitalizare a pacienților a fost statistic semnificativ mai mică în lotul de pacienți tratați prin ESWL (0 zile). În funcție de numărul calculilor, un singur calcul a fost depistat statistic semnificativ mai frecvent în lotul tratat prin ESWL (55 pacienți, 100,0%). Grupurile de studiu erau similare în funcție de vârstă. Afecțiunile asociate maladiei de bază, dimensiunea, localizarea, numărul și complexitatea calculilor – caracteristici importante pentru selectarea opțiunii terapeutice, au respectat, în general, indicațiile de elecție a metodelor de tratament. Pacienții cu LR tratați prin ESWL nu erau spitalizați, prezentau frecvent afecțiuni urologice și/sau generale asociate, calculi mici –  $1,22 \pm 0,04$  cm (de la 0,7 până la 2,0 cm), solitari și noncomplexi.

Conform datelor din literatura de specialitate, necesitatea procedurilor auxiliare este mai frecventă după ESWL, comparativ cu NLP și chirurgia intrarenală retrogradă (respectiv 21,9%, 5,7% și 8,7%,  $p < 0,001$ ). Aceasta are loc din contul complicațiilor minore, statistic semnificativ mai frecvente la pacienții tratați prin pielolitomie (36 subiecți, 16,6%), comparativ cu cei supuși NLP (1 subiect, 1,3%;  $p < 0,001$ ) și pacienții tratați prin ESWL (0%;  $p < 0,001$ ). Frecvența complicațiilor majore era similară în toate trei grupuri de studiu: 6,0% la pacienții tratați prin pielolitomie, 10,1% la cei tratați prin NLP și 5,5% la pacienții supuși ESWL.

Totodată, și morbiditatea mai mică (2-4%) este constatată la pacienții tratați prin metoda ESWL [15, 43, 62, 163, 165-166, 174, 177, 206, 210, 214].

Tratamentul litiazei renale presupune apelarea la mijloacele moderne de abordare cum ar fi: ESWL, ureteroscopie sau nefrolitotomie percutanată, și numai în cazuri selecționate practicându-se pielolitomia clasică [28, 29, 30, 31, 32]. Litotriția extracorporeală cu unde de șoc s-a impus în întreaga lume ca metoda de primă intenție pentru tratamentul calculilor urinari, fiind cea mai puțin invazivă (dar nu lipsită de complicații) ce acoperă 80-90% din indicațiile de tratament [2, 12, 14, 22, 24]. Actualmente procedeul se bucură de o dezvoltare rapidă din punct de vedere al progresului tehnologic cât și rezultatele cu eficacitatea tratamentului [14, 16, 31, 32].

Întrucât ESWL este o metodă neinvazivă de tratament, celelalte modalități de rezolvare a litiazei

reno-ureterale au început să cedeze în favoarea acesteia. Totuși intervențiile chirurgicale deschise, nefrolitotomia percutană și intervențiile endoscopice sunt foarte importante în cazul calculilor cu dimensiuni peste 2.5-3 cm, precum și în rezolvarea unor complicații care pot apărea post-ESWL [201]. Pentru punerea în evidență a eventualelor complicații este important să se efectueze un control ecografic și radiologic la 24 de ore după litotriția extracorporeală. Orice bolnav cu litiază reno-ureterală este un potențial candidat pentru litotriția extracorporeală, iar evaluarea atentă a numeroaselor particularități ale bolnavilor poate duce la creșterea reușitei tratamentului și mai ales la scăderea ratei complicațiilor. Litotripsia extracorporeală cu unde de șoc este considerată de mulți ca fiind un tratament neinvaziv, aceasta deși este știut că ESWL are riscurile ei și că la 8% din cazuri pot să apară complicații [26, 42, 43]. Informarea pacientului pre-ESWL trebuie să fie corectă, să prezinte metoda cu avantajele ei, dar și cu complicațiile ei [11]. Lista complicațiilor asociate litotripsiei extracorporale cuprinde complicații clinice minore sau altele de o gravitate crescută, unele se manifestă în timpul litotripsiei și altele ce devin evidente după ESWL, complicații imediate sau tardive. Complicațiile în timpul ESWL sunt rare. Durerea – în timpul tratamentului poate fi resimțită la nivelul tegumentelor, zonă unde pot să apară peteșii sau echimoze [14]. Tot în timpul tratamentului poate să apară și o durere mai profundă, renală sau iradiată, în funcție de focalizarea calculului, de gradul de dilatație al rinichiului, de poziția pacientului pe masa de tratament (decubit dorsal sau ventral). În timpul ESWL fără anestezie pot apărea dureri de intensitate variabilă, care să meargă până la colici renale însoțite de greață și vărsături, ținând situație poate impune întreruperea temporară a procedurii [20, 21, 24, 25]. Cu toate avantajele pe care le prezintă, litotriția extracorporeală nu este lipsită de riscuri. Este cunoscut riscul de apariție a hematoamelor renale la pacienții hipertensivi. Din acest motiv, litotriția extracorporeală este contraindicată la bolnavii cu HTA netratată sau rebelă la tratament, până la stabilirea TA la valori acceptabile [33]. Unele studii arată că la examinările ecografice efectuate după ESWL, incidența hematoamelor subcapsulare este cuprinsă între 0.2-1.6% [46, 47, 193, 194, 209]. Tratamentul litiazei renale presupune apelarea la mijloacele moderne de abordare cum ar fi: ESWL, ureteroscopie sau nefrolitotomie percutanată, și numai în cazuri selecționate practicându-se pielolitotomia clasică [29, 41]. Litotriția extracorporeală cu unde de șoc s-a impus în întreaga lume ca metoda de primă intenție pentru tratamentul calculilor urinari, fiind cea mai puțin invazivă (dar nu lipsită de complicații) ce acoperă 80- 90% din indicațiile de tratament pentru litiaza renoureterală [41, 211, 218, 222, 225,226].

## CONCLUZII GENERALE

1. Actualmente, ESWL este metoda de elecție în tratamentul litiazei reno-ureterale, utilizată ca tratament de prima linie pentru calculii renali de până la 2 cm și ureterali până la 1,5 la circa 70 – 80% din numărul total de pacienți.
2. Tomografia computerizată (nativă, faza angiografică și urografică cu reconstrucție tridimensională) permite aprecierea diagnosticului corect și prezice tipul calculului după structura chimică atât pentru litiaza radioopacă cât și radiotransparentă, sensibilitatea procedurii atinge 100%, ceea ce se confirmă și la lotul de pacienți incluși în studiu, unde rata de detectare a calculilor a fost 100% din numărul total de 60 de pacienți.
3. Utilizarea metodei de apreciere a densiometriei TC înainte de ESWL determină densitatea medie a calculului, care poate prezice fragilitatea, prin urmare, rezultatul tratamentului. Acest ajutoră la planificarea tratamentelor alternative la pacienții cu un rezultat probabil nesatisfăcător (duritate sporită în  $UH > 1200UH$ ) și la creșterea eficienței ESWL, reducând, astfel, costul tratamentului și evitând procedurile inutile.
4. Aplicarea tomografiei computerizate cu măsurarea densității calculilor la lotul de cercetare crește rata de "stone free" până la 96%,  $p < 0,05$  (cumulativ pentru toate subgrupele, după trei sedințe de litotriție) și diminuarea semnificativă a complicațiilor față de lotul de control unde, rata de „stone free” a constituit 76%,  $p < 0,05$  și a crescut semnificativ complicațiile atât imediate cât și tardive la această grupă de pacienți.
5. Aprecierea densității calculului prin tomografie computerizată diminuează semnificativ riscul de apariție a complicațiilor cu până la 12%, ( $p < 0,001$ ), iar a complicațiilor majore, până la 7% ( $p < 0,05$ ), față de grupul de control. Apariția complicațiilor este direct proporțională cu stabilirea indicațiilor corecte până la procedura de ESWL, fiind demonstrat statistic semnificativ.
6. Prezența maladiilor concomitente sau a cormobidităților, starea morfofuncțională a parenchimului renal, prezența uretrerohidronefrozei, variații ale pH urinar, structura chimică a calculului, prezența anomaliilor de dezvoltare a sistemului urinar diminuează proporțional rata de succes a procedurii de ESWL cu până la 12%, ( $p < 0,05$ ) la grupul de cercetare și până 17 % , ( $p < 0,05$ ) la grupul de control.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru a fi recomandat tratamentul prin ESWL pentru un pacient cu litiază renoureterală, la nivel de medicină primară sau medicină specializată de ambulator de nivel raional (medic specialist urolog) este necesar de a efectua investigații clinice, paraclinice cât și imagistice, pentru aprecierea diagnosticului de litiază renoureterală, determinarea localizării calculului, a stării morfofuncționale a sistemului urinar, evaluarea permeabilității căilor urinare. Efectuarea obligatorie a TC cu aprecierea densității calculului este principala metodă de diagnostic a litiazei renoureterale care permite stabilirea indicațiilor de tratament prin ESWL.
2. La nivel de medicină specializată, secții de urologie de nivel secundar sau terțiar are loc stabilirea indicațiilor de tratament a litiazei renoureterale în dependență de densitatea tomografică a calculului, cât și dimensiunile acestuia (litiiza renală de până la 20 mm și cea ureterală de până la 15 mm, fără obstrucția căilor inferioare distal de calcul), așadar litiiza cu densitatea tomografică de până la 1200 UH, va fi supus tratamentului de primă intenție prin ESWL, totodată la nivel de specialist urolog de nivel secundar sau terțiar se vor referi pentru tratament prin ESWL și pacienții care au indicații absolute pentru operații laborioase, cu risc crescut de dezvoltare a efectelor adverse grave, risc anestezic sporit.
3. Medicul de familie sau medicul specialist urolog, vor recomanda pentru litiiza infecțioasă, până la ESWL – tratamentul infecției urinare conform rezultatelor uroculturii și doar după sterilizarea urinei de aplicat procedeul de ESWL, profilaxia cu antibiotice nu este justificată fără factori de risc definiți, cum ar fi cultura pozitivă înainte de ESWL, stent JJ sau nefrostomie și un istoric de calculi infecțioși sau infecții recurente ale tractului urinar.
4. Managementul pacientului în caz de *steinstrasse* este unul complex, ține de medic specialist urolog și include administrarea unui tratament conservativ, procedee repetate de ESWL sau intervenții endourologice, cu monitorizarea pacientului post-ESWL, extrem de importantă, mai ales în ceea ce ține de abordarea multidimensională de metafilaxie, profilaxie și evaluarea funcției renale întru prevenirea declinului acesteia.

## BIBLIOGRAFIE

1. Aboumarzouk, O. M. Analgesia for patients undergoing shock wave lithotripsy for urinary stones – a systematic review and meta-analysis. In: *Int. Braz. J. Urol.*, 2017, nr. 43, p. 394.
2. Al-ansari, A.; As-sadiq, K.; Al-said, S. Et. al. Pronostic factors of success of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in the treatment of renal stones. In: *Int. Urol. Nephrol.*, 2006, vol. 38, nr. 1, p. 63-67.
3. Alexander, C. E., Gowland, S., Cadwallader, W. Routine antibiotic prophylaxis is not required for patients undergoing shockwave lithotripsy: outcomes from a national shockwave lithotripsy database in New Zealand. *Journal of endourology*, 2016, 30 (11), pp.1233-1238.
4. Alsagheer, G. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) monotherapy in children: Predictors of successful outcome. In: *J. Pediatr. Urol.*, 2017, nr. 13: 515 e1.
5. Alshobabi, S. A., Alhamodi, D. S., Gameraddin, M. B. et. al. Gender and side distribution of urinary calculi using ultrasound imaging. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(3), (2020). 1614.
6. Argyropoulos, A. N. Evaluation of outcome following lithotripsy. In: *Curr. Opin. Urol.*, 2010, nr. 20, p. 154.
7. Assimos, C. Surgical management of stones: American urological association/endourological society guideline, PART I. *The Journal of urology* 196.4 (2016): 1153-1160.
8. Ather, M. H. Does ureteral stenting prior to shock wave lithotripsy influence the need for intervention in steinstrasse and related complications? In: *Urol. Int.*, 2009, nr. 83, p. 222.
9. Ather, M. H., Shrestha, B., Mehmood, A. Does ureteral stenting prior to shock wave lithotripsy influence the need for intervention in steinstrasse and related complications? In: *Urol. Int.*, 2009, nr. 83(2), pp. 222-225.
10. Badawy, A. A. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment for urinary tract stones in children: outcome of 500 cases. In: *Int. Urol. Nephrol.*, 2012, nr. 44, p. 661.
11. Banov, P., Ceban, E. Renal calculi chemical composition in patients with recurrent nephrolithiasis in the Republic of Moldova. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chisinau, 2015, vol. 5, nr. 3, pp. 44-53. ISSN 2345-1467.
12. Basiri, A., Shakhssalim, N., Khoshdel, A. R. et al. Familial relations and recurrence pattern in nephrolithiasis: new words about old subjects. In: *Urol. J.*, 2010, nr. 7(2), pp. 81-86.
13. Bhagat, S. K., Chacko, N. K., Kekre, N. S. et al. Is there a role for tamsulosin in shock wave lithotripsy for renal and ureteral calculi? In: *J. Urol.*, 2007, nr. 177(6), pp. 2185-2188.
14. Bonkat, G. *EAU Guidelines on Urological Infections*, in EAU Guidelines, Edn. published as the 32nd EAU Annual Meeting, London, 2017, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.

15. Botnari, V., Ceban, E., Tănase, A. Rolul nefrolitotomiei percutanate în tratamentul litiazei renale. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2012, nr. 1(33). ISSN 1857-0011.
16. Ceban E., Banov P., Galescu A., Bradu A. et. al. Studiul imunității celulare și umorale la pacienți cu urolitiază complicată. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 2(54), p.194-200. ISSN 1857-0011.
17. Bradu A., Galescu A., Oprea A., Ceban E. ESWL la etapa actuală: indicații, rezultate, eficacitate, complicații. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2014, 4(45), p.145-148. ISSN 1857-0011.
18. Bradu A. Concepte și principii fizice ce stau la baza dezintegrării calculilor prin litotriție extracorporeală cu unde de șoc. *Arta Medica*. 2019, nr. 1(70), p. 39-41. ISSN 1810-1852.
19. Banov P., Ceban E., Bradu A. et. al. Eficacitatea utilizării extractului din Agropyron Repens în tratamentul urolitiază. *Arta Medica*. 2019, nr. 1(70), p. 36-38. ISSN 1810-1852.
20. Galescu A., Dumbrăveanu I., Ivanov M., Banov P., Bradu A. et. al. Schimbările anatomiei ecografice renale postoperatorii la pacienții cu litiază coraliformă. *Arta Medica*. 2019, nr. 1(70), p.29-35. ISSN 1810-1852
21. Bradu, A., Ceban E., Galescu A., Oprea A. Strategii terapeutice în „steinstrasse” după litotriția extracorporeală cu unde de șoc. *Arta Medica*. 2019, nr. 1(70), p. 45-47. ISSN 1810-1852.
22. Bradu, A., Ceban E., Galescu A., Banov P. et. al. Urocultura – conduita administrării de antibiotice pre- și post litotriție extracorporeală cu unde de șoc. *Arta Medica*. 2019, nr. 1(70), p. 42-44. ISSN 1810-1852.
23. Bradu, A., Ceban E. Rolul densitometriei prin tomografie computerizată în evaluarea rezultatelor tratamentului prin litotriție extracorporeală cu unde de șoc al calculilor renoureterali: studiu prospectiv, descriptiv. *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, 2017, vol. 12, nr. 2, p. 32-38. ISSN 2345-1467.
24. Bradu, A., Banov P., Ceban E. Effectiveness of combined therapy in the treatment of urolithiasis. *Archives of the Balcan Medical Union*. 2020, vol. 55, nr. 2, p. 11-17. (IF: 1.12) ISSN 1584-9244.
25. Bradu, A., Ceban E., Galescu A. et. al. Analiza complicațiilor post ESWL în tratamentul litiazei renoureterale. *Arta Medica*. 2015, nr. 4 (57), p. 22-25. ISSN 1810-1879.
26. Bradu A., Ceban E. Necessity of antibacterial prophylaxis in the treatment of reno – ureteral lithiasis by shock wave lithotripsy – a prospective descriptive study. *Archives of the Balcan Medical Union*. 2020, vol. 55, nr. 2, p. 11-15. ISSN 1584-9244.



27. Bradu, A. Rolul litotriției extracorporale cu unde de șoc în tratamentul litiazei renoureterale. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, 2017, nr. 2(54), pp. 21-27. ISSN 1857-0011.
28. Bradu, A., Ceban, E. Istoria mondială și autohtonă în dezvoltarea litotritiei extracorporale cu unde de șoc. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, 2017, nr. 3(55), pp. 144-148. ISSN 1857-0011.
29. Brikowski, T. H., Lotan, Y., Pearle, M. S. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, nr. 105, pp. 9841-9846.
30. Castro, E. P., Osther, P. J., Jinga, V. et. al. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. *European urology*, (2014) 66(1), 102-109.
31. Ceban, E. Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate. In: *Curierul Medical*. 2012, nr. 6(330), pp. 64-74.
32. Ceban, E. The treatment of the reno-ureteral calculi by extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). In: *J. Med. Life*, 2012 June 12, nr. 5(2), pp. 133–138.
33. Ceban, E. *Tratamentul litiazei renoureterale prin litotritie extracorporală cu unde de șoc (ESWL). Indicații metodice*. Chișinău: CEP Medicina, 2015, 26 p. ISBN 978-9975-118-95-8.
34. Ceban, E. *Tratamentul multimodal al nefrolitiazei complicate*. Chișinău: CEP Medicina, 2013. 216 p.
35. Ceban, E., Banov, P., Oprea, A. et al. Role of computer tomography in predicting urinary stone composition. *European Urology supplements*. In: *Abstracts of the 2nd Meeting of the EAU section of Urolithiasis 5-7 september 2013*. Copenhagen, 2013, vol. 12, nr. 3, p. 79.
36. Cevik, B. Procedural sedation and analgesia for pediatric shock wave lithotripsy: a 10 year experience of single institution. In: *Urolithiasis*, 2018, nr. 46, p. 363.
37. Chen, K. The Efficacy and Safety of Tamsulosin Combined with Extracorporeal Shock wave Lithotripsy for Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *J. Endourol.*, 2015, nr. 29, p. 1166.
38. Chua, M. E., Gatchalian, G.T., Corsino, M. V. et.al. Diagnostic utility of attenuation measurement (Hounsfield units) in computed tomography stonogram in predicting the radio-opacity of urinary calculi in plain abdominal radiographs. In: *Int. Urol. Nephrol.*, 2012, nr. 44, pp. 1349–1355.
39. Chung, D. Y., Lee, J. Y. Recommendations for Antibacterial Prophylaxis in Endourological Procedures. *Urogenital Tract Infection* 14.1 (2019): 1-8.

40. Connors, B. A., Evan, A. P., Blomgren, P. M. et al. Effect of initial shock wave voltage on shock wave lithotripsy-induced lesion size during step-wise voltage ramping. In: *BJU Int.*, 2009, nr. 103(1), pp. 104-107.
41. Connors, B. A., Evan, A. P., Blomgren, P. M. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy at 60 shock waves/min reduces renal injury in a porcine model. In: *BJU Int.*, 2009, nr. 104(7), pp. 1004-1008.
42. D'addressi, A., Bongiovanni, L., Racioppi, M. et al. Is extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatrics a safe procedure? In: *J. Pediatr. Surg.*, 2008, nr. 43(4), pp. 591-596.
43. Danuser, H. Extracorporeal shock wave lithotripsy of lower calyx calculi: how much is treatment outcome influenced by the anatomy of the collecting system? In: *Eur. Urol.*, 2007, nr. 52, p. 539.
44. Daudon, M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. In: *Annales d'urologie*, 2005, nr. 39(6), pp. 209–231.
45. De nunzio, C. Tamsulosin or Silodosin Adjuvant Treatment Is Ineffective in Improving Shock wave Lithotripsy Outcome: A Short-Term Follow-Up Randomized, Placebo-Controlled Study. In: *J. Endourol.*, 2016, nr. 30, p. 817.
46. Deki, S., Amit, A. A descriptive study of morbidity profile after ESWL for urolithiasis. *International Journal of Scientific Research* 9.1 (2020).
47. Demirci, D. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. In: *J. Endourol.*, 2007, nr. 21, p. 1407.
48. Denstedt, J., Khoury, S. *Stone Disease*. Paris: Editions 21, 2008. 328 p.
49. Dhar, N. B. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. In: *J. Urol.*, 2004, nr. 172, p. 2271.
50. Dissayabutra, T. Urinary stone risk factors in the descendants of patients with kidney stone disease. In: *Pediatr. Nephrol.*, 2018, nr. 33, p. 1173.
51. Dobrowiecka, K. Early complications of extracorporeal shock wave lithotripsy in the records of the Department of Paediatrics, Nephrology and Allergology of the Military Institute of Medicine – preliminary results. In: *Dev. Period. Med.*, 2018, nr. 22, p. 260.
52. Dogan, H. S. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. In: *J. Pediatr. Urol.*, 2015, nr. 11: 84 e1.
53. Donaldson, J., Lardas, M., Scrimgeour, D. et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. In: *Eur. Urol.*, 2015, vol. 67, nr. 4, pp. 612-616.

54. Douglass, B., Clayton Pope J. C. The increasing pediatric stone disease problem. In: *Ther Adv. Urol.*, 2011, vol. 3(1), pp. 3-12.
55. Duvdevani, M., Lorber, G., Gofrit, O. et. al. Fever after shockwave lithotripsy—risk factors and indications for prophylactic antimicrobial treatment. *Journal of endourology* 24.2 (2010): 277-281.
56. Eassa, W. A., Sheir, K. Z., Gad, H. M. et al. A Prospective study of the long-term effects of shock wave lithotripsy on renal function and blood pressure. In: *J. Urol.*, 2008, nr. 179(3), pp. 964-968.
57. Ebrahim, M. A. M., Alnaib, Z., Aljuboori, Z., Osman, E. Amikacin as the Most Potent Antibiotic Locally, is it Required Prior to Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) in Patients with Double J Stents. *Med. Sur. Urol.* 8 (2019): 215.
58. El-assmy, A., Abou-el-ghar, M. E., El-NAHAS, A. R. et al. Multidetector computed tomography: role in determination of urinary stones composition and disintegration with extracorporeal shock wave lithotripsy: an in vitro study. In: *Urology*, 2011, nr. 77, pp. 286–290.
59. El-assmy, A., El-nahas, A. R., Abou-el-ghar, M. E. et al. Kidney stone size and Hounsfield units predict successful shock wave lithotripsy in children. In: *Urology*, 2013, nr. 81, pp. 880–884.
60. El-wahab, O. A. Multislice computed tomography vs intravenous urography for planning supine percutaneous nephrolithotomy: A randomised clinical trial. In: *Arab. J. Urol.*, 2014, nr. 12, p. 162.
61. Erturhan, S., Bayrak, O., Mete, A. et al. Can the Hounsfield unit predict the success of medically expulsive therapy? In: *Can. Urol. Assoc. J.*, 2013, nr. 7, pp. 677–680.
62. Fankhauser, C. D., et al. Long-term Adverse Effects of Extracorporeal Shock-wave Lithotripsy for Nephrolithiasis and Ureterolithiasis: A Systematic Review. In: *Urology*, 2015, nr. 85, p. 991.
63. Foda, K., Abdeldaeim, H., Youssif, M., Assem, A. Calculating the number of shock waves, expulsion time, and optimum stone parameters based on noncontrast computerized tomography characteristics. In: *Urology*, 2013, nr. 82, pp. 1026–1031.
64. Furyk, J. S., et al. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. In: *Ann. Emerg. Med.*, 2016, nr. 67, p. 86.
65. Galvin, D. J., Pearle, M. S. The contemporary management of renal and ureteric calculi. In: *BJU Int.*, 2006, vol. 98, nr. 6, pp. 1283-1288.
66. Geavlete, P. Optimizing shock wave lithotripsy in the 21st century: Editorial Comment. In: *Eur. Urol.*, 2007, nr. 52(2), pp. 352-353.

67. Geraghty, R. M., et al. Worldwide Impact of Warmer Seasons on the Incidence of Renal Colic and Kidney Stone Disease: Evidence from a Systematic Review of Literature. In: *J. Endourol.*, 2017, nr. 31, p. 729.
68. Gheorghiu, V., Costache, C., Radu, V. *Urologie*. Iași, 2002. 138 p.
69. Ghoneim, I. A. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. In: *Urology*, 2010, nr. 75, p. 45.
70. Gianfrancesco, F., Esposito, T. Multifactorial disorder: molecular and evolutionary insights of uric acid nephrolithiasis. In: *Minerva medica*. 2005, vol. 96, nr. 6, pp. 409–416.
71. Glybochko, P. V., Alyaev, Y. G., Rudenko, V. I., Rapoport, L. M., Grigoryan, V. A., Butnaru, D. V., Korolev, D. O. The clinical role of X-ray computed tomography to predict the clinical efficiency of extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urologia Journal*, (2019).86(2), 63-68.
72. Gooran, S. How spiral computed tomography can be helpful in the evaluation of urinary stones composition?. *Journal of Renal Injury Prevention* 6.3 (2017): 188-191.
73. Grasso, M., Hsu, J., Spaliviero, M. *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*. emedicine by WebMD, 2008.
74. Gudumac, V., Tagadiuc, O., Rîvneac V. ș. a. *Investigații biochimice*. Vol. II. *Micrometode*. Elaborare metodică. Chișinău, 2010. 104 p.
75. *Guidelines on Urolithiasis 2018*. [online] Disponibil pe: [www.uroweb.org/gls/pdf/18\\_Urolithiasis.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urolithiasis.pdf)
76. Guo, Z. L. Association between cadmium exposure and urolithiasis risk: A systematic review and meta-analysis. In: *Medicine* (Baltimore), 2018, nr. 97: e9460.
77. Guyatt, G. H. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. In: *BMJ*, 2008, nr. 336, p. 924.
78. Hameed, D.A., Elgammal, M.A., El ganainy, E. O. et al. Comparing non contrast computerized tomography criteria versus dual X-ray absorptiometry as predictors of radio-opaque upper urinary tract stone fragmentation after electromagnetic shockwave lithotripsy. In: *Urolithiasis*, 2013, nr. 41, pp. 511–515.
79. Handa, R. K., McAteer, J. A., Connors, B. A. et al. Optimising an escalating shock-wave amplitude treatment strategy to protect the kidney from injury during shock-wave lithotripsy. In: *BJU Int.*, 2012, nr. 110(11), pp. 1041-1047.
80. Handa, R. K., Bailey, M. R., Paun, M. et al. Pretreatment with low-energy shock waves induces renal vasoconstriction during standard shock wave lithotripsy (SWL): a treatment protocol known to reduce SWL-induced renal injury. In: *BJU Int.*, 2009, nr. 103(9), pp. 1270-1274.

81. Hanson, K. Minimally invasive and surgical management of urinary stones. In: *Urol. Nurs.*, 2005, vol. 25, nr. 6, pp. 458-665.
82. Hesse, A.T., Tiselius, H.-G., Siener, R., et al. *Urinary Stones: Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd ed. Basel: S. Karger AG. 2009.
83. Holdgate, A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005: CD004137.
84. Hollingsworth, J. M. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ*, 2016, nr. 355: i6112.
85. Honey, R. J. A prospective study examining the incidence of bacteriuria and urinary tract infection after shock wave lithotripsy with targeted antibiotic prophylaxis. In: *J. Urol.*, 2013, nr. 189, p. 2112.
86. Honey, R. J. Shock wave lithotripsy: a randomized, double-blind trial to compare immediate versus delayed voltage escalation. In: *Urology*, 2010, nr. 75, p. 38.
87. Honey, R. J., Ray, A. A., Ghiculete, D. et al. Shock wave lithotripsy: a randomized, double-blind trial to compare immediate versus delayed voltage escalation. In: *Urology*, 2010, nr. 75(1), pp. 38-43.
88. Hu, H. Association between Circulating Vitamin D Level and Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Nutrients*, 2017, nr. 9.
89. Jain, A., et al. Effect of air bubbles in the coupling medium on efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *Eur. Urol.*, 2007, nr. 51, p. 1680.
90. Jee, J. Y., et al. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric and adolescent urolithiasis. In: *Korean J. Urol.*, 2013, nr. 54, p. 865.
91. Jermini, F. R., Danuser, H., Mattei, A. et al. Noninvasive Anesthesia, Analgesia and Radiation-Free Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Stones in the Most Distal Ureter: Experience with 165 Patients. In: *Journal of Urology*, 2002, nr. 168(2), pp. 446-449.
92. Kang, D. H., et al. Comparison of High, Intermediate, and Low Frequency Shock Wave Lithotripsy for Urinary Tract Stone Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: *PLoS One*, 2016, nr. 11: e0158661.
93. Kennish, S. J., et al. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? In: *Clin. Radiol.*, 2008, nr. 63, p. 1131.
94. Keoghane, S., Walmsley, B., Hodgson, D. The natural history of untreated renal tract calculi. In: *BJU Int.*, 2010, nr. 105(12), pp. 1627-1629.
95. Kim, J. W., Chae, J. Y., Kim, J. W. et al. Computed tomography – based novel prediction model for the stone-free rate of ureteroscopic lithotripsy. In: *Urolithiasis*, 2014, nr. 42, pp. 75–79.

96. Kim, T. B., Park, H. K., Lee, K.Y. et al. Life-threatening complication after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal stone: a hepatic subcapsular hematoma. In: *Korean J. Urol.*, 2019, nr. 65(3), pp. 356-360.
97. Kim, T. B., Park, H. K., Lee, K.Y. et al. Life-threatening complication after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal stone: a hepatic subcapsular hematoma. In: *Korean J. Urol.*, 2010, nr. 51(3), pp. 212-215.
98. Kluner, C., et al. Does ultra-low-dose TC with a radiation dose equivalent to that of KUB suffice to detect renal and ureteral calculi? In: *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 2006, nr. 30, p. 44.
99. Knoll, T., Schubert, A., Fahlenkamp, D., et al. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. In: *J. Urol.*, 2011, vol. 185, nr. 4, pp. 1304-1311.
100. Kumar, A., et al. A Single Center Experience Comparing Miniperc and Shock wave Lithotripsy for Treatment of Radiopaque 1-2 cm Lower Caliceal Renal Calculi in Children: A Prospective Randomized Study. In: *J. Endourol.*, 2015, nr. 29, p. 805.
101. Landau, E. H., Shenfeld, O. Z., Pode, D. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in prepubertal children: 22-year experience at a single institution with a single lithotripter. In: *J. Urol.*, 2009, nr. 182(4 Suppl.), pp. 1835-1839.
102. Lanz, A. G., McKay, J., Ordon, M., et al. Shockwave lithotripsy practice pattern variations among and between American and Canadian urologists: in support of guidelines. *Journal of endourology*, 2016: 30(8), 918-922.
103. Lee, A.; Cooper, M. G., Craig, J. C. et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007, nr. 18(2): CD002765.
104. Li, K., Lin, T., Zhang, C. Optimal frequency of shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *J. Urol.*, 2013, nr. 190(4), pp. 1260-1267.
105. Li, M. Adjunctive medical therapy with alpha-blocker after extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteral stones: a meta-analysis. In: *PLoS One*, 2015, nr. 10: e0122497.
106. Li, W. M., et al. Clinical predictors of stone fragmentation using slow-rate shock wave lithotripsy. In: *Urol. Int.*, 2007, nr. 79, p. 124.
107. Lindquist, K., Homlberg, G., Peeker, R., Grenabo, J. Extracorporeal shock-wave lithotripsy or ureteroscopy as primary treatment for ureteric stones: a retrospective study comparing two different treatment strategies. In: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2006, nr. 40, pp. 113-118.
108. Lingeman, J. E., et al. Comparison of results and morbidity of percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *J. Urol.*, 1987, nr. 138, p. 485.

- 109.Lingemann, J. E., Lifshiz, D.A., Evan, A.P. *Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy*. Campbell's Urology. Eighth Edition (Saunders), 2002.
- 110.Liu, X.J. Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Urolithiasis*, 2017.
- 111.Liu, X.J. Role of tamsulosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Urolithiasis*, 2018.
- 112.Lopez-Acon, J. D. Analysis of the Efficacy and Safety of Increasing the Energy Dose Applied Per Session by Increasing the Number of Shock Waves in Extracorporeal Lithotripsy: A Prospective and Comparative Study. In: *J. Endourol.*, 2017, nr. 31, p. 1289.
- 113.Lu, P. The clinical efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. In: *Urolithiasis*, 2015, nr. 43, p. 199.
- 114.Lu, Y., Ping, J.G., ZHAO, X.J. et al. Randomized prospective trial of tubeless versus conventional minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. In: *World J. Urol.*, 2013, nr. 31(5), pp. 1303-1307.
- 115.Lu, Y., Tianyong, F., Ping, H. et al. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: a systematic review and meta-analysis. In: *J. Urol.*, 2012, nr. 188(2), pp. 441-448.
- 116.Lucio, J., Korkes, F., Lopes-Neto, A. C. et al. Steinstrasse predictive factors and outcomes after extracorporeal shock-wave lithotripsy. In: *Int. Braz. J. Urol.*, 2011, nr. 37(4), pp. 477-482.
- 117.Madbouly, K. Risk factors for the formation of a steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a statistical model. In: *J. Urol.*, 2002, nr. 167, p. 1239.
- 118.Mahamat, M. A., Diarra, A., Kassogue, A. et. al. Renal Colic: Epidemiological, Clinical Etiological and Therapeutic Aspects at the Urology Department of the National Reference General Hospital of N'Djamena (Chad). *Open Journal of Urology* 10.02 (2020): 25.
- 119.Maker, V. Gastrointestinal injury secondary to extracorporeal shock wave lithotripsy: a review of the literature since its inception. In: *J. Am. Coll. Surg.*, 2004, nr. 198, p. 128.
- 120.Maloney, M. E. Progressive increase of lithotripter output produces better in-vivo stone comminution. In: *J. Endourol.*, 2006, nr. 20, p. 603.
- 121.Manu, R. Litotripsia extracorporală cu unde de șoc (ESWL). In: *Urologie clinică*. București: Editura Medicală Amaltea, 1998, pp. 162-164.
- 122.Marcovich, R., Smith, A. D. Renal pelvic stones: choosing shock wave lithotripsy or percutaneous nephrolithotomy. In: *Int. Braz. J. Urol.*, 2003, nr. 29(3), pp. 195-207.
- 123.Marien, T. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones. In: *Urology*, 2015, nr. 85, p. 64.

124. Miller, N. L., Lingeman, J. E. Management of kidney stones. In: *BMJ*, 2007, vol. 334, nr. 7591, p. 468-472.
125. Mohayuddin, N., Malik, H. A., Hussain, M. et al. The outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal pelvic stone with and without JJ stent: a comparative study. In: *J. Pak. Med. Assoc.*, 2009, nr. 59(3), p. 143.
126. Mokhless, I. A. Retrograde intrarenal surgery monotherapy versus shock wave lithotripsy for stones 10 to 20 mm in preschool children: a prospective, randomized study. In: *J. Urol.*, 2014, nr. 191, p. 1496.
127. Moon, K. B., Lim, G. S., Hwang, J. S. et al. Optimal shock wave rate for shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a prospective randomized study. In: *Korean J. Urol.*, 2012, nr. 53(11), pp. 790-794.
128. Moreno, A. M., Lirola, M. D. M., Tabar, P. J. G., Baena, J. F. G., Tenza, J. A. T., Encinas, J. J. Incidence of infectious complications after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients without associated risk factors. *The Journal of urology* 192.5 (2014): 1446-1449.
129. Motley, G., Dalrymple, N., Keesling, C., et al. Hounsfield unit density in the determination of urinary stone composition. In: *Urology*, 2001, nr. 58, pp. 170–173.
130. Mourmouris, P., Tzelvels, L., Skolarikos, A. Complications after active stone removal. *Current Opinion in Urology* 30.2 (2020): 135-143.
131. Moursy, E., et al. Tamsulosin as an expulsive therapy for steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled study. In: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2010, nr. 44, p. 315.
132. Mrkobrada, M., Ying, I., Mokrycke, S., et. al. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Canadian Urological Association Journal* 9.1-2 (2015): 13.
133. Musa, A. A. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. In: *Int. Urol. Nephrol.*, 2008, nr. 40, p. 19.
134. Muslumanoglu, A., Binbay, M., Yuruk, E., et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. In: *Urol. Res.*, 2011, vol. 39, nr. 4, pp. 309-314.
135. Naja, V., Agarwal, M. M., Mandal, A. K. et al. Tamsulosin facilitates earlier clearance of stone fragments and reduces pain after shock wave lithotripsy for renal calculi: results from an open-label randomized study. In: *Urology*, 2008, nr. 72(5), pp. 1006-1011.
136. Ng, C. F., Law, V. T., Chiu, P. K. et. al. Hepatic haematoma after shock wave lithotripsy for renal stones. In: *Urol. Res.*, 2012, nr. 40(6), pp. 785-789.



137. Ng, C. F., Lo, A. K., Lee, K. W. et al. A prospective, randomized study of the clinical effects of shock wave delivery for unilateral kidney stones: 60 versus 120 shocks per minute. In: *J. Urol.*, 2012, nr. 188(3), pp. 837-842.
138. Nguyen, D. P., et al. Optimization of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Delivery Rates Achieves Excellent Outcomes for Ureteral Stones: Results of a Prospective Randomized Trial. In: *J. Urol.*, 2015, nr. 194, p. 418.
139. Niemann, T., et al. Diagnostic performance of low-dose TC for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. In: *Am. J. Roentgenol.*, 2008, nr. 191, p. 396.
140. Osman, M. M. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *Eur. Urol.*, 2005, nr. 47, p. 860.
141. Pak, C. Y. Medical stone management: personal reflections on 35 years of advances. In: *AUA News. Convention Issue*, 2008, nr. 13, pp. 14-15.
142. Pak, C. Y. Pharmacotherapy of kidney stones. In: *Expert Opin. Pharmacother.*, 2008, nr. 9, pp. 1509-1518.
143. Passerotti, C. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. In: *J. Urol.*, 2009, nr. 182, p. 1829.
144. Patel, S.R., Haleblian, G., Zabbo, A., Pareek, G. Hounsfield units on computed tomography predict calcium stone subtype composition. In: *Urol. Int.*, 2009, nr. 83, pp. 175–180.
145. Patel, T. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shock-wave lithotripsy. In: *J. Endourol.*, 2009, nr. 23, p. 1383.
146. Pawar, A.S. Incidence and characteristics of kidney stones in patients with horseshoe kidney: A systematic review and meta-analysis. In: *Urol. Ann.*, 2018, nr. 10, p. 87.
147. Pearle, M.S. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. In: *J. Urol.*, 2005, nr. 173, p. 2005.
148. Perekalina, A., Glybochko, P., Alyaev, U. The clinical role of X-ray computed tomography to predict the clinical efficiency of extracorporeal shock wave lithotripsy. *European Urology Supplements*, (2018) 17(2), e1813.
149. Phillips, B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. *Levels of Evidence*. Updated by Jeremy Howick, March 2009.
150. Pickard, R. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. In: *Lancet*, 2015, nr. 386, p. 341.
151. Picozzi, S.C., Ricci, C., Gaeta, M. et al. Urgent shock wave lithotripsy as first-line treatment for ureteral stones: a meta-analysis of 570 patients. In: *Urol. Res.*, 2012, nr. 40, pp. 725-731.
152. Pishchalnikov, Y. A. Air pockets trapped during routine coupling in dry head lithotripsy can significantly decrease the delivery of shock wave energy. In: *J. Urol.*, 2006, nr. 176, p. 2706.

153. Platonov, M. A. Pacemakers, implantable cardioverter/defibrillators, and extracorporeal shock-wave lithotripsy: evidence-based guidelines for the modern era. In: *J. Endourol.*, 2008, nr. 22, p. 243.
154. Poletti, P. A. Low-dose versus standard-dose TC protocol in patients with clinically suspected renal colic. In: *Am. J. Roentgenol.*, 2007, nr. 188, p. 927.
155. Pradere, B., Doizi, S., Proietti, S., Brachlow, J., Traxer, O. Evaluation of guidelines for surgical management of urolithiasis. *The Journal of urology* 199.5 (2018): 1267-1271.
156. Preminger, G. M. Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy. In: *Urol. Res.*, 2006, nr. 34(2), pp. 108-111.
157. Pricop, C., Negru, I., Ciută, C., Jinga, V. The efficacy of piroxicam/lidocaine/cyclobenzaprine hydrochloride topical gel in the pain management during extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL). (2016). *Farmacia*, 64(5), 757-762.
158. Ray, A. A., Ghiculete, D., Pace, K. T. et al. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. In: *Urology*, 2010, nr. 76(2), pp. 295-300.
159. Razvi, H., Fuller, A., Nott, L. et al. Risk factors for perinephric hematoma formation after shock-wave lithotripsy: a matched case-control analysis. In: *J. Endourol.*, 2012, nr. 26(11), pp. 1478-8142.
160. Rendina, D., De Filippo, G., D'elia, L. et al. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and metaanalysis of the scientific evidence. In: *J. Nephrol.*, 2014, nr. 27(4), pp. 371-376.
161. Resim, S. Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *Urology*, 2005, nr. 66, p. 945.
162. Rodger, F. Diagnostic Accuracy of Low and Ultra-Low Dose TC for Identification of Urinary Tract Stones: A Systematic Review. In: *Urol. Int.*, 2018, nr. 100, p. 375.
163. Rodrigues, N., N. Small-bowel perforation after shock wave lithotripsy. In: *J. Endourol.*, 2003, nr. 17, p. 719.
164. Roger, C., Abid, N., Dubourg, L., Auvergnon, C. et al. Composition of urinary calculi: Lessons from a French epidemiologic retrospective study. (2020). *Progrès en Urologie*.
165. Sahinkanat, T., Ekerbicer, H., Onal, B. et al. Evaluation of the effects of relationships between main spatial lower pole calyceal anatomic factors on the success of shock-wave lithotripsy in patients with lower pole kidney stones. In: *Urology*, 2008, nr. 71(5), pp. 801-805.
166. Salem, H. K., Fathy, H., Elfayoumy, H. et al. Slow vs rapid delivery rate shock wave lithotripsy for pediatric renal urolithiasis: a prospective randomized study. In: *J. Urol.*, 2014, nr. 191(5), pp. 1370-1374.

- 167.Salem, S., Mehrsai, A., Zartab, H., Shahdadi, N., Pourmand, G. Complications and outcomes following extracorporeal shock wave lithotripsy: a prospective study of 3,241 patients. *Urological research* 38.2 (2010): 135-142.
- 168.Sammon, J. D., Ghani, K. R., Karakiewicz, P. I., 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, nr. 1, pp. 85–92.
- 169.Scales, C. D., Smith, A. C.; Hanley, J. M., SaigaL, C.S. Prevalence of kidney stones in the United States. In: *Eur. Urol.*, 2012, nr. 62, pp. 160–165.
- 170.Schuler, T. D. Medical expulsive therapy as an adjunct to improve shock wave lithotripsy outcomes: a systematic review and meta-analysis. In: *J. Endourol.*, 2009, nr. 23, p. 387.
- 171.Seitz, C., Liatsikos, E., Porpiglia, F. et al. Medical Therapy to Facilitate the Passage of Stones: What Is the Evidence? In: *Eur. Urol.*, 2009, nr. 56(3), pp. 455-471.
- 172.Semins, M. J., et al. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a meta-analysis. In: *J. Urol.*, 2008, nr. 179, p. 194.
- 173.Semins, M., Matlaga, B. Kidney stones and pregnancy. In: *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2013, vol. 20, nr. 3, pp. 260-264.
- 174.Semins, M., Matlaga, B. Kidney stones during pregnancy. In: *Nat. Rev. Urol.*, 2014, vol. 11, nr. 3, pp. 163-168.
- 175.Sharma, N. L., Alexander, C. E., Grout, E., Turney, B. W. Shock-wave lithotripsy: Variance within UK practice. *Urolithiasis* 45.2 (2017): 193-201.
- 176.Shen, P. Use of ureteral stent in extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary calculi: a systematic review and meta-analysis. In: *J. Urol.*, 2011, nr. 186, p. 1328.
- 177.Sheverin A. A., Strelnikov A. I. Densitometric density of urinary stones as a predictive factor demonstrating their efficiency of disintegration in treatment of urolithiasis // *Urology reports (St Petersburg)*. – 2018. T. 8. №. 4. C. 17-24.
- 178.Skolarikos, A. Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention. In: *Eur. Urol.*, 2006, nr. 50, p. 981.
- 179.Skolarikos, A. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. In: *Eur. Urol.*, 2015, nr. 67, p. 750. [online] Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454613>.
- 180.Skolarikos, A. The Efficacy of Medical Expulsive Therapy (MET) in Improving Stone-free Rate and Stone Expulsion Time, After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Urology*, 2015, nr. 86, p. 1057.

181. Skolarikos, A., Mitsogiannis, H., Deliveliotis, C. Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi. In: *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 2010, nr. 82(1), pp. 56-63.
182. Skuginna, V. Does Stepwise Voltage Ramping Protect the Kidney from Injury During Extracorporeal Shock wave Lithotripsy? Results of a Prospective Randomized Trial. In: *Eur. Urol.*, 2016, nr. 69, p. 267.
183. Smith-Bindman, R. Computed Tomography Radiation Dose in Patients With Suspected Urolithiasis. In: *JAMA Intern. Med.*, 2015, nr. 175, p. 1413.
184. Smith-Bindman, R. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. In: *N. Engl. J. Med.*, 2014, nr. 371, p. 1100.
185. Sofimajidpour, H. Clinical Value of Stone Radiodensity and Size in Predicting the Outcome of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy in Renal Stones. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, (2018). 12(3).
186. Spettel, S., Shah, P., Sekhar, K. et al. Using Hounsfield unit measurement and urine parameters to predict uric acid stones. In: *Urology*, 2013, nr. 82, pp. 22–26.
187. Srisubat, A. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, nr. 11: CD007044.
188. Srisubat, A., Potisat, S., Lojanapiwat, B. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, nr. 7(4): CD007044.
189. Stoller, M., Meng, M. *Urinary stone disease*. Totowa: Humana Press Inc., 2007. 694 p.
190. Sumino, Y., Mimata, H., Tasaki, Y. Et. al. Predictors of lower pole renal stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *J. Urol.*, 2002, nr. 168(4 Pt. 1), pp. 1344-1347.
191. Sundaram, P., Tan, Y. Minimally Invasive Surgical and Medical Management of Urinary Calculi. In: *Proc. Sing. Healthcare*, 2012, vol. 21, nr. 2, pp. 120-124.
192. Sur, R.L. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. In: *Eur. Urol.*, 2015, nr. 67, p. 959.
193. Tan, E. C., Tung, K. H., Foo, K. T. Comparative studies of extracorporeal shock wave lithotripsy by Dornier HM3, EDAP LT 01 and Sonolith 2000 devices. In: *J. Urol.*, 1991, nr. 146(2), pp. 294-297. [Medline].
194. Tan, Y.M. Clinical experience and results of ESWL treatment for 3,093 urinary calculi with the Storz Modulith SL 20 lithotripter at the Singapore general hospital. In: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2002, nr. 36, p. 363.

195. Tănase, A., Ceban, E., Oprea A. et. al. *Urolitiaza la adult*. Protocol clinic național. Chișinău, 2019.
196. Tinica, D. Litotritia extracorporală – bombardarea cu unde de șoc a calculilor. In: *Sarea de sănătate*, 12 martie 2012.
197. Tiselius, H., Alken, P., Buck, C., et al. *Guidelines on urolithiasis*. European Association of Urology, 2008. 128 p.
198. Tiselius, H.-G. Recurrence Prevention in Patients with Urinary Tract Stone Disease. In: *The Scientific World Journal*, 2004, nr. 4, pp. 35–41.
199. Tiselius, H-G. Words of wisdom. Re: Prevalence of kidney stones in the United States. In: *Eur. Urol.*, 2012, nr. 62, pp. 936–937.
200. Torricelli, F. C., Marchini, G. S., De, S., et al. Predicting urinary stone composition based on single-energy noncontrast computed tomography: the challenge of cystine. In: *Urology*, 2014, nr. 83, pp. 1258–1263.
201. Torricelli, F.C., Marchini, G. S., Yamauchi, F. I. et al. Impact of renal anatomy on shock wave lithotripsy outcomes for lower pole kidney stones: results of a prospective multifactorial analysis controlled by computerized tomography. In: *J. Urol.*, 2015, vol. 193, nr. 6, pp. 2002–2007.
202. Turk, C. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. In: *Eur. Urol.*, 2016, nr. 69, p. 475.
203. Turk, C., et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. In: *Eur. Urol.*, 2016, nr. 69, p. 468. [online] Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318710>
204. Turk, C., Petrik, A., Sarica, K. et. al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *European urology*, 69.3 (2016): 475-482.
205. *Urolitiaza la adult*. Protocol clinic național. Chișinău, 2018. 56 p.
206. Van Besien, J., et al. Ultrasonography Is Not Inferior to Fluoroscopy to Guide Extracorporeal Shock Waves during Treatment of Renal and Upper Ureteric Calculi: A Randomized Prospective Study. In: *Biomed. Res. Int.*, 2017, nr. 2017: 7802672.
207. Van Der Molen, A.J., et al. TC urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. In: *Eur. Radiol.*, 2008, nr. 18, p. 4.
208. Wagenius, M., Jakobsson, J., Stranne, J., Linder, A. Complications in extracorporeal shockwave lithotripsy: a cohort study. *Scandinavian journal of urology*, 51.5 (2017): 407-413.
209. Wang, H. H. Shock wave lithotripsy vs ureteroscopy: variation in surgical management of kidney stones at freestanding children's hospitals. In: *J. Urol.*, 2012, nr. 187, p. 1402.

210. Wang, H. Meta-Analysis of Stenting versus Non-Stenting for the Treatment of Ureteral Stones. In: *PLoS One*, 2017, nr. 12: e0167670.
211. Wang, H., Liu, K., Ji, Z., Li, H. Effect of alpha1-adrenergic antagonists on lower ureteral stones with extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *Asian J. Surg.*, 2010, nr. 33(1), pp. 37-41.
212. Wang, R. C. Managing urolithiasis. *Ann. Emerg. Med.* 67.4 (2016): 449-454.
213. Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Novick, A. C., et al. *Campbell-Walsh Urology*. 10th Edition. 2012, pp. 1834-1846.
214. Wollin, D. A., Joyce, A. D., Gupta, M. et. al, Antibiotic use and the prevention and management of infectious complications in stone disease. *World journal of urology* (2017):35(9), 1369-1379.
215. Worth, T. Kidney stones in children on the rise. In: *Los Angeles Times* [Internet]. 2009 [citat 18.01.2015].
216. Xiang, H., et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis. In: *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.*, 2017, nr. 61, p. 582.
217. Yu, C. A systematic review and meta-analysis of new onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *Int. Urol. Nephrol.*, 2014, nr. 46, p. 719.
218. Zanetti, G., Kartalas-Goumas, I., Montanari, E. et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in patients treated with antithrombotic agents. In: *J. Endourol.*, 2001, nr. 15(3), pp. 237-241.
219. Zarse, C. A. TC visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. In: *Urol. Res.*, 2007, nr. 35, p. 201.
220. Zehnder, P., Roth, B., Birkhauser, F., et al. A prospective randomised trial comparing the modified HM3 with the MODULITH® SLX-F2 lithotripter. In: *Eur. Urol.*, 2011, vol. 59, nr. 4, pp. 637-644.
221. Zeng, G. Treatment of renal stones in infants: comparing extracorporeal shock wave lithotripsy and mini-percutaneous nephrolithotomy. In: *Urol. Res.*, 2012, nr. 40, p. 599.
222. Zhe, M. Nephrolithiasis as a risk factor of chronic kidney disease: a meta-analysis of cohort studies with 4,770,691 participants. In: *Urolithiasis*, 2017, nr. 45, p. 44.
223. Zheng, C. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus retrograde intrarenal surgery for treatment for renal stones 1-2 cm: a meta-analysis. In: *Urolithiasis*, 2015, nr. 43, p. 549.
224. Zheng, S. Tamsulosin as adjunctive treatment after shock wave lithotripsy in patients with upper urinary tract stones: a systematic review and meta-analysis. In: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2010, nr. 44, p. 425.

225. Zheng, X. Dual-energy computed tomography for characterizing urinary calcified calculi and uric acid calculi: A meta-analysis. In: *Eur. J. Radiol.*, 2016, nr. 85, p. 1843.
226. Zhu, Y., Duijvesz, D., ROVERS, M. M. et al. alpha-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a meta-analysis. In: *BJU Int.*, 2010, nr. 106(2), pp. 256-261.
227. Zumstein, V. Surgical management of urolithiasis—a systematic analysis of available guidelines. *BMC urology* (2018):18(1), 25.

## Anexa 1. Avizul favorabil al Comitetului de etică a Cercetării

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA PUBLICĂ  
UNIVERSITATEA  
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
«NICOLAE TESTEMIȚANU»  
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

PUBLIC INSTITUTION  
NICOLAE TESTEMIȚANU  
STATE UNIVERSITY  
OF MEDICINE AND PHARMACY  
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165; tel. (+37322) 20-57-01; fax: (+37322) 24-23-44; rector@usmf.md; www.usmf.md

nr. 49  
la nr. 40 din 10.05.2016

### Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării

La Proiectul științific de doctorat „*Valoarea densitometriei tomografice în tratamentul litiazei reno-ureterale prin litotriție extracorporeală*”, realizat Bradu Andrei, conducător științific: Ceban Emil – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar; membrii grupului de îndrumare: Tănase Adrian – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar; Bernic Jana – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 25 aprilie 2016 următoarele documente:

1. Forma de solicitare pentru evaluare etică a cercetării.
2. Protocolul proiectului.
3. Acordul informat.
4. Fișa de informare a participantului.
5. Adnotarea la teza de doctor în științe medicale.
6. CV-urile conducătorului științific și al doctorandului.

A decis că proiectul de cercetare „*Valoarea densitometriei tomografice în tratamentul litiazei reno-ureterale prin litotriție extracorporeală*”, corespunde exigențelor etice.

Lista nominală a membrilor CEC prezenți în ședință: Nacu Viorel, Spinei Larisa, Diug Eugen, Caproș Natalia, Uncuța Diana, Groppa Liliana, Soroceanu Ala, Vovc Victor, Guțu Luminița, Parii Sergiu.

Președintele  
Comitetului de Etică a Cercetării

Nacu Viorel



## Anexa 2. Act de implementarea a inovației

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,  
\_\_\_\_\_ Gh.ROJNOVEANU

“ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2017 a.

### ACTUL nr. 76

#### DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

**1. Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODA APRECIERII DENSITĂȚII CALCULILOR PRIN TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ CA FACTOR DECISIV ÎN TRATAMENTUL LITIAZEI RENO-URETERALE PRIN LITOTRIȚIE”.

**2. Autorii:** BRADU Andrei dr., asis. univ., CEBAN Emil dr. hab. în șt. med., prof. univ., GALESCU Andrei dr. în șt. med., OPREA Andrei dr. în șt. med., conf. univ.

**3. Numarul inovației 5620 din 28 noiembrie 2017**

**4. Unde și când a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău în perioada 2016 - 2017

**5. Eficacitatea implementării:** Cunoașterea densității calculului măsurat prin tomografie computerizată permite foarte precis de a stabili indicații concrete în tratamentul calculilor reno-ureterali prin litotriție extracorporală cu unde de șoc. Metoda se adresează în special medicilor urologi care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, care examinează pacienți cu litiază reno-ureterală diagnosticată prin tomografie computerizată cu calcularea densității calculilor, și cu trimiterea la tratament specializat direct, fără necesitatea de a efectua alte examene complementare, și a preveni dezvoltarea complicațiilor cauzate de obstrucția calculoasă.



**6. Obiecții/Propuneri:** Implementarea acestei metode permite sistematizarea clară indicațiilor către litotriție conform rezultatelor densitometriei, reducerea sau prevenirea numărului de sedințe inutile, accelerarea tratamentului, prevenirea dezvoltării complicațiilor cauzate de obstrucția calculoasă.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*



Director IMSP  
Spitalul Clinic Republican  
„Timofei Moșneaga”  
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Șef Departament Știință,  
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

\_\_\_\_\_  
  
\_\_\_\_\_  


Anatol CIUBOTARU

Ghenadie CUROCICHIN

## Anexa 3. Act de implementarea a inovației



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
**SPITALUL CLINIC REPUBLICAN**

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85, 40-36-00, 40-35-55. Fax: +373 2 72-90-33, e-mail: scr@mednet.md  
http://www.scr.md

**APROB**

**Director IMSP SCR**

**Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,**

**A. CIUBOTARU**



**ACT  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

**1. Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODA APRECIERII DENSITĂȚII CALCULILOR PRIN TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ CA FACTOR DECISIV IN TRATAMENTUL LITIAZEI RENO-URETERALE PRIN LITOTRIȚIE".

**2. Autorii:** BRADU Andrei drd., asis. univ., CEBAN Emil dr.hab. în șt. med., prof. univ., GALESCU Andrei dr. în șt.med., OPREA Andrei dr. în șt.med., conf. univ.

**3. Numarul inovației 5620 din 28 noiembrie 2017**

**4. Unde și când a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău în perioada 2016 - 2017

**5. Eficacitatea implementării:** Cunoașterea densității calculului măsurat prin tomografie computerizată permite foarte precis de a stabili indicații concrete în tratamentul calculilor reno- ureterali prin litotriție extracorporală cu unde de șoc. Metoda se adresează în special medicilor urologi care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, care examinează pacienți cu litiază reno-ureterală diagnosticată prin tomografie computerizată cu calcularea densității calculilor, și cu trimiterea la tratament specializat direct, fără necesitatea de a efectua alte examene complementare, și a preveni dezvoltarea complicațiilor cauzate de obstrucția calculoasă.

**6. Obiectii/Propuneri** Implementarea acestei metode permite sistematizarea clară indicațiilor catre litotriție conform rezultatelor densitometriei, reducerea sau prevenirea numărului de sedințe inutile, accelerarea tratamentului, prevenirea dezvoltării complicațiilor cauzate de obstrucția calculoasă.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Șef secție Urologie  
Dr. în șt.med., conf.univ.

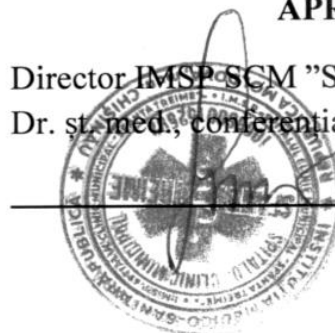
**Vitalii GHICAVÎ**

#### Anexa 4. Act de implementarea a inovației.

**APROB**

Director IMSP SCM "Sfânta Treime"  
Dr. șt. med., conferențiar cercetător

**Oleg Crudu**



#### ACT DE IMPLEMENTARE

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* „Valoarea aprecierii densității tomografice a calculului în aprecierea tacticii de tratament prin litotriție extracorporeală”.
2. *Autorii:* Andrei Bradu, doctorant, Emil Ceban, dr. hab. șt. med., prof. Univ. Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „ Nicolae Testemițanu”.
3. *Unde și cind a fost implementată:* În IMSP Spitalului Clinic Municipal ”Sfânta Treime” mun.Chișinău, în perioada 2016-2018 secția urologie.
4. *Eficacitatea implementării.* Avantajul aprecierii densității tomografice a calculului în aprecierea tacticii de tratament prin litotriție extracorporeală duce la stabilirea clară a metodei de tratament al litiazei reno-ureterale, reducerea complicațiilor cu diminuarea costurilor și creșterea satisfacției pacienților.
5. *Rezultatele inovației:* Metoda de apreciere a densității tomografice a calculului în timpul examenului prin tomografie computerizată permite aprecierea densității litiazei reno-ureterale cu mărirea semnificativa a ratei de ”stone-free” după procedeul de litotriție.
6. *Obecții/propuneri:* Implementarea practică a metodei de apreciere a densității tomografice a calculului în timpul examenului prin tomografie computerizată are impact major in stabilirea indicațiilor precise de tratament al litiazei reno-ureterale.

Persoana reponsabilă de implementare,

**Pleşca Eduard**

dr. șt.med., conferențiar universitar

Șef clinică urologie IMSP Clinic Municipal ”Sfânta Treime”

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pleşca', is written over the printed name and title.

## Anexa 5. Act de implementarea didactică

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII  
ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”  
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH, LABOUR  
AND SOCIAL PROTECTION OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA  
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY  
OF MEDICINE AND PHARMACY  
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@usmf.md, www.usmf.md

07.11.2019 nr. 03-3235

la nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_

### Act de implementare didactică

Rezultatele cercetărilor obținute în cadrul studiului științific al tezei de doctor în științe medicale „Valoarea densitometriei tomografice în tratamentul litiazei renoureterale prin litotriție extracorporeală” a domnului Andrei Bradu, doctorand, au fost implementate în procesul didactic la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, în procesul educațional realizat pentru studenți, rezidenți și medici din cadrul cursurilor de educație medicală continuă.

Prim-prorector,

Prorector pentru activitate didactică



Olga Cernetchi,

dr. hab. med., profesor universitar

## Anexa 6. Chestionar de studiu

### CHESTIONAR DE STUDIU

Nr. \_\_\_\_\_

**Date generale:** Materiale ilustrative Da Nu. Nr. Fișei de observație: \_\_\_\_\_

**1. Lotul de studiu:** I. Litotriție Extracorporeală (ESWL)

**2. Sexul:** 1) Masculin 2) Femenin

**3. Vârsta:** \_\_\_\_\_ (ani). 3.a. **Vârsta (grupe):** \_\_\_\_\_ 1) 18-30 2) 31-40 3) 41-59 4) 60 și > mai mult.

**4. Diagnostic concomitent:** 1) Ureterohidronefroză gr I

2) Ureterohidronefroză gr II

3) Ureterohidronefroză gr III

### CARACTERISTICILE CALCULULUI

**5. Localizarea I:** 1) Bazinet 2) JPU 3) Ureter superior 4) Ureter inferior 5) Meat.

**6. Localizarea II:** 1) Dreaptă 2) Stîngă 3) Bilateral

**7. Evoluția:** 1) Primar 2) Secundar 3) Recidivant

**8. Nr. de calculi** 1) Unul 2) Doi 3) Mai mulți \_\_\_\_\_

**9. Dimensiunile Calculului** \_\_\_\_\_ (cm)

**10. Dimensiunile Calculului (Grupe)** 1) 0,3 – 0,6

2) 0,7 – 0,9

3) 1,0 – 1,5

4) 1,6 – 2,0

**11. Durata persistenței calculului** \_\_\_\_\_ (luni)

**12. Opacitatea calculului:** 2.Rg + 2.Rg –

### METODE DE LABORATOR

#### Analiza generală de sînge

Eritrocite

Hg

Leucocite

Nesegmentate

#### Analiza generală de urină

13. Reacția: 1) Acidă 2) Bazică 3) Neutră
14. Proteinuria: 1) Da (>0,033 g/l) 2) Nu
15. Leucocituria: 1) Da (>10) 2) Nu
16. Eritrocituria: 1) Da(>4) 2) Nu
17. Urocultura: 1) Pozitivă 2) Negativă 3) Nu s-a efectuat

#### METODE IMAGISTICE DE DIAGNOSTIC ȘI DESCRIEREA LOR:

18. Radiografia de ansamblu: 1) Da \_\_\_\_\_  
2) Nu \_\_\_\_\_
19. Urografia i/v: 1) Da \_\_\_\_\_  
2) Nu \_\_\_\_\_
20. Tomografia computerizată I  
Densitatea 1) 0 – 300 2) 300 – 600 3) 600 – 900 4) 900 – 1200

#### LITOTRIȚIE EXTRACORPORALĂ

21. Litotriție extracorporală (ESWL): 1) Da 2) Nu
22. Numărul de litotriții (ședințe): \_\_\_\_\_
23. Litotriptor: 1) Modulith SLK Stortz 2) Alte metode
24. Numărul de impulsuri: \_\_\_\_\_
25. Regimul impulsurilor: \_\_\_\_\_
26. Intensitatea impulsurilor: \_\_\_\_\_

#### REZULTATELE TRATAMENTULUI

##### 25. Complicațiile după tratament:

- 1) Colică renală
- 2) Hematurie
- 3) Fragmente restante
- 4) Împetruirea ureterului
- 5) Pielonefrită acută
- 6) Hematom

#### REZOLVAREA

26. Restabilită complet: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
27. Eșuat: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## **Anexa 7. Acordul informat pentru subiecții care au participat în studiu**

Comitetul de Etică a Cercetării  
Aprobat la ședința din 10 mai 2016

### **ACORDUL INFORMAT** (formular de informare) Versiune 1.0 din 01. Mar.2016

**Stimate Domn/Doamnă,**

Sunteți invitat(ă) să participați la un studiu clinic de cercetare care constă în analiza datelor investigațiilor pacienților care se prezintă pentru tratamentul litiazei reno-ureterale prin litotriție extracorporeală la Spitalul Clinic Republican. **Titlul studiului** „Valoarea densitometriei tomografice în tratamentul litiazei reno-ureterale prin litotriție extracorporeală” și se realizează în cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în cercetarea doctorală a medicului Andrei Bradu sub conducerea dr.hab.șt.medicale, profesor univ. Emil Ceban.

Participarea dumneavoastră în studiu constă în a accepta ca cercetătorii să poată folosi rezultatele investigațiilor realizate de dumneavoastră, pentru a crea o bază de date necesară pentru analiza ulterioară în scopul cercetării. Dacă decideți să participați, va trebui să semnați acest document de consimțământ și veți primi un exemplar din documentul semnat. Decizia dumneavoastră de a participa este voluntară. Puteți să alegeți să nu participați la acest studiu sau să vă retrageți fără a oferi explicații. Această decizie nu va afecta evoluția tacticii sau calității tratamentului dumneavoastră de mai departe.

**Scopul acestui studiu** este de a obține informații noi ce ar permite aplicarea valorii densitometriei (*duritatea pietrelor din rinichi*) pentru determinarea tacticii tratamentului calculilor renali și ureterali prin metoda Litotriție Extracorporeală. Cercetătorii vor evalua rezultatele procedurii de litotriție în dependență de densitatea (*duritatea*) calculilor renal, comparativ cu cazurile când această densitate nu se cunoaște.

D-stră ați fost identificat pentru studiu deoarece ați fost diagnosticat cu un calcul renal sau ureteral care are indicație de tratament prin Litotriție Extracorporeală. În cadrul cercetării vor fi recrutați nu mai puțin de 118 persoane, care vor fi divizate în 2 grupuri de cercetare:

**Primul grup** - pacienții care vor veni la Litotriție Extracorporeală cu rezultatele investigațiilor de **ecografie, radiografie de ansamblu sau urografie intravenoasă**. Toate aceste investigații permit efectuarea sigură a procedurii dar nu ne oferă informații despre densitatea calculului.

După cum ați fost informat de medicul dumneavoastră, în cazul când nu se cunoaște densitatea calculului este mai greu de a va garanta succesul procedurii, deoarece atunci când densitatea calculului este mare procedura poate fi ineficientă și dumneavoastră puteți avea nevoie de alte metode de tratament pentru litiaza urinară cum este de exemplu ureterosopia.

**Al doilea grup** – va fi creat din pacienții care, pe lângă metodele sus numite, vor avea și rezultatele investigației de **Tomografie Computerizată**, cu aprecierea densității calculilor.

Dumneavoastră nu veți fi supuși la careva incomodități, riscuri sau cheltuieli în cadrul acestui studiu. Totodată, studiul nu vă va oferi careva beneficii personale, însă prin analiza rezultatelor dumneavoastră se va contribui la obținerea unor informații noi de care vor beneficia alți pacienți în viitor.

Toate informațiile colectate de noi în timpul acestui studiu clinic, care pot să indice identitatea dumneavoastră, vor fi tratate în mod confidențial. Numele dumneavoastră nu va apărea în nicio publicație sau prezentare a datelor. Vom utiliza datele dumneavoastră medicale, fără a dezvălui identitatea dumneavoastră. Informațiile colectate vor fi securizate, în conformitate cu prevederile legii, având acces doar echipa de cercetare. Datele cu caracter personal ale participanților vor fi prelucrate și arhivate în format digital, și păstrate după încheierea studiului pe o durată de 3 ani.

Dacă aveți întrebări despre studiu și drepturile D-stră ca participant, puteți solicita informații următoarelor persoane: **Andrei Bradu**, 069922581, [andrei.bradu@usmf.md](mailto:andrei.bradu@usmf.md) sau **Emil Ceban** catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „N. Testemițanu, [emil.ceban@usmf.md](mailto:emil.ceban@usmf.md) .Totodată dacă considerați oportun vă puteți adresa și la Comitetului de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (+37322) 205-383; E-mail: [comitetetica@usmf.md](mailto:comitetetica@usmf.md)

*Vă mulțumim pentru timpul acordat citirii acestei informații!*

**Acord informat**  
**(formular de acceptare)**

1. Titlul studiului: „Valoarea densitometriei tomografice în tratamentul litiazei reno-ureterale prin litotriție extracorporeală”
2. Numele și adresa centrului de desfășurare a studiului: IMSP SCR, str. Testemițanu 29. Chișinău, Republica Moldova
3. Numele/Prenumele participantului la studiu: \_\_\_\_\_
4. Data de naștere a participantului la studiu: \_\_\_\_\_
5. Când e cazul: Numele/Prenumele reprezentantului legal (martorul) al participantului la studiu: \_\_\_\_\_
6. Declarație:  
Eu subsemnatul, (numele), confirm că:
  - am citit și înțeles formularul de informare (numărul versiunii și data acestuia)
  - știu că participarea mea în acest studiu este voluntară și că oricând mă pot retrage din studiu fără a explica motivele retragerii
  - știu că retragerea mea din studiu nu-mi va afecta nici într-un fel dreptul la asistență medicală ulterioară
  - înțeleg că datele mele personale ( inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidențialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică a cercetării, de către autoritățile de reglementare din domeniu.
  - ACCEPT SĂ PARTICIP LA STUDIU „Valoarea densitometriei tomografice în tratamentul litiazei reno-ureterale prin litotriție extracorporeală”.

\_\_\_\_\_  
Numele participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

\_\_\_\_\_  
Semnătura participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

\_\_\_\_\_  
Data:

\_\_\_\_\_  
Când e cazul: Tipul relației dintre reprezentantul legal și participantul la cercetare

\_\_\_\_\_  
Persoana care a obținut acordul informat

*Remarca CEC:*

*Compartimentul (nr.6) al acordului informat va fi completat și cu alți item în funcție de specificul studiului. De exemplu:*

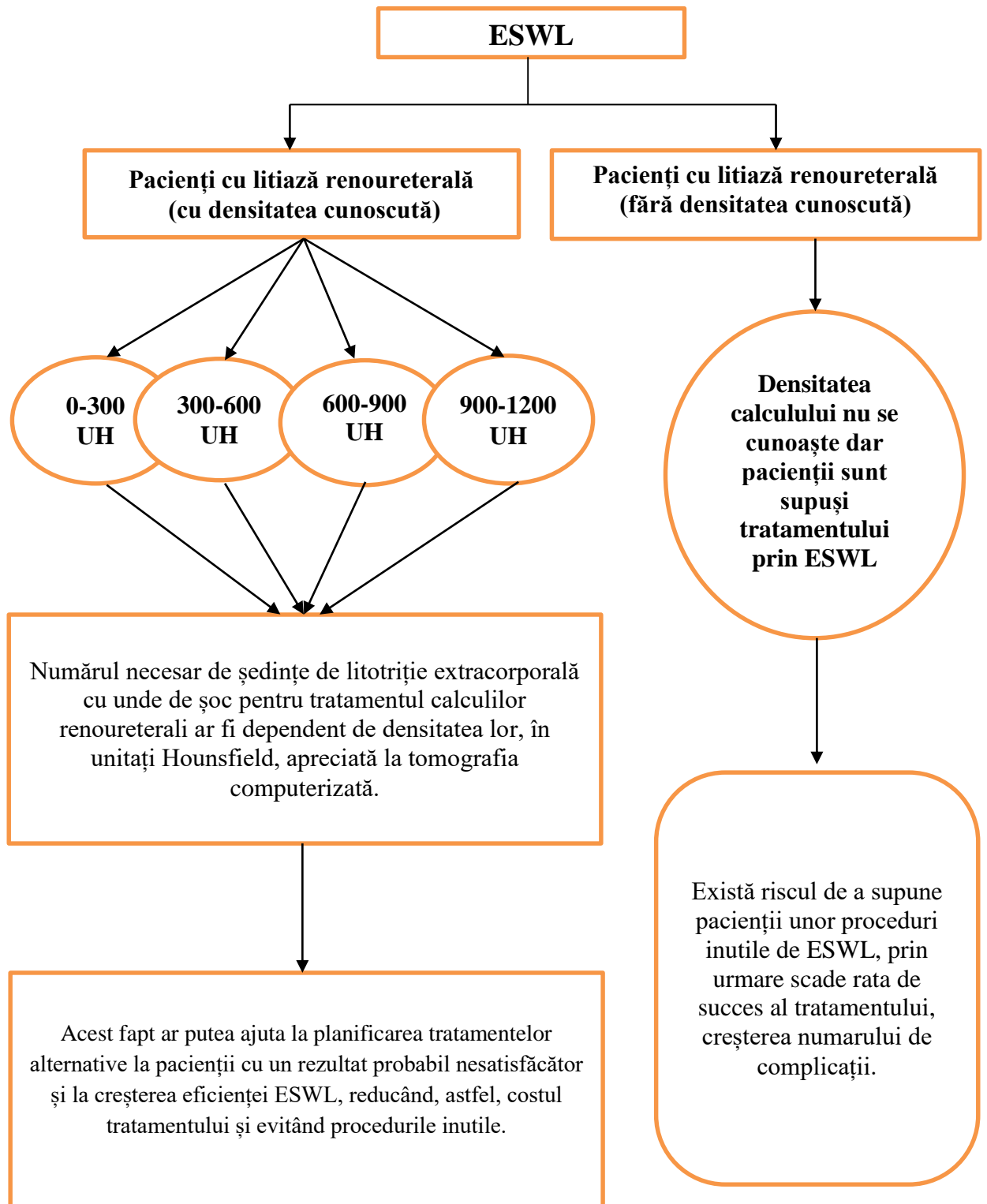
- ✓ *acceptarea sau neacceptarea participantului la studiu a trimerii în alte țări a datelor studiului*
- ✓ *acceptarea sau neacceptarea utilizării datelor studiului și în alte proiecte de cercetare consecutive (în cazul acceptării se specifică de asemenea tipul de studiu pentru care este obținut acceptul)*
- ✓ *acceptarea sau neacceptarea de a fi contactat pentru alte studii similare*
- ✓ *acordul sau dezacordul pentru înregistrările audio-video*
- ✓ *acordul sau dezacordul pentru chestionare separate privind anumite subiecte sensibile (infecție HIV, consum de droguri)*
- ✓ *acceptul folosirii sau distrugerii probelor biologice după retragerea prematură a participantului din studiu*
- ✓ *dorința de a cunoaște sau nu despre depistarea unor patologii grave în cazul screening - ului genetic etc.*



Anexa 8. Certificat de inovator la tema tezei



**Anexa 9. Algoritm de tratament a litiazei renoureterale prin litotriție extracorporeală cu unde de șoc în dependență de densitatea calculului**



## **Declarația privind asumarea răspunderii**

Subsemnatul declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Bradu Andrei

” \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2020

## **Declaration on accountability**

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Bradu Andrei

” \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2020

## CV AL AUTORULUI

<p><b>INFORMAȚII PERSONALE</b></p> <p><b>Nume / Prenume</b></p> <p><b>Adresă</b></p> <p><b>Telefon</b></p> <p><b>E-mail</b></p> <p><b>Naționalitate</b></p> <p><b>Data nașterii</b></p> <p><b>Sex</b></p>	<p><b>Bradu Andrei</b></p> <p>Mun. Chișinău, com. Trușeni, str. Veronca Micle 44 A, MD – 3733 Republica Moldova</p> <p>(+373) 699 22 581</p> <p><a href="mailto:andrei.bradu@usmf.md">andrei.bradu@usmf.md</a>, <a href="mailto:braduandrei@gmail.com">braduandrei@gmail.com</a></p> <p>Republica Moldova</p> <p>10.12.1984</p> <p>Masculin</p>
<p><b>EXPERIENȚA PROFESIONALĂ</b></p> <p><b>Perioada</b></p> <p><b>Funcția sau postul ocupat</b></p> <p><b>Perioada</b></p> <p><b>Tipul activității sau sectorul de activitate</b></p> <p><b>Numele și adresa angajatorului</b></p> <p><b>Perioada</b></p> <p><b>Funcția sau postul ocupat</b></p> <p><b>Tipul activității sau sectorul de activitate</b></p> <p><b>Numele și adresa angajatorului</b></p> <p><b>Perioada</b></p> <p><b>Funcția sau postul ocupat</b></p> <p><b>Numele și adresa angajatorului</b></p> <p><b>Tipul activității sau sectorul de activitate</b></p>	<p><b>2012 – prezent</b></p> <p>Asistent universitar, Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, IP Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 MD-2004, Chișinău, Republica Moldova. Medic Urolog</p> <p><b>2015 – prezent</b></p> <p>Sudent-doctorand Ia Catedra urologie și nefrologie chirurgicală, Urologie</p> <p><b>Școala doctorală în domeniul Științe medicale</b></p> <p>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, Chișinău</p> <p><b>2008 – 2012</b></p> <p>Medic rezident, Specialitatea Urologie</p> <p>Rezidențiat în Urologie</p> <p>IP Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 MD-2004, Chișinău, Republica Moldova.</p> <p><b>2002 – 2008</b></p> <p>Student</p> <p>IP Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 MD-2004, Chișinău, Republica Moldova.</p> <p>Profilul Medicină. Specialitatea Medicină generală</p>
<p><b>DIPLOME</b></p>	<p>Diplomă de gradul I și II în cadrul Conferinței Științifice Anuale a Colaboratorilor USMF „Nicolae Testemițanu” (2011, 2013, 2014 - 2019)</p>
<p><b>STAGII DE PERFEȚIONARE</b></p> <p><b>13.06.2015</b></p> <p><b>23.05.2015</b></p> <p><b>31.03.2015-02.04.2015</b></p> <p><b>03.03.2014-28.03.2014</b></p> <p><b>03.06.2019-28.06.2019</b></p>	<p>Medidata Solution Training for Certified Principal Investigator.</p> <p>Training course „Clinical Trials with Pharmaceutical Products, Qualification Training, Update 2015</p> <p>Medical University of Graz Observership Program, observing the activities of the Department of Urology, Austria.</p> <p>Medical University of Vienna, General Hospital Vienna, an observership în Urology.</p>
<p><b>PARTICIPĂRI LA SEMINARELE ȘCOLII EUROPENE A UROLOGILOR</b></p>	<p>11<sup>th</sup> European Urology Residents Education Programme (EUREP). Praga 2013</p> <p>European School of Urology Course on the place and role of lymphadenectomy în urologic cancers. București 2013</p> <p>Prostate cancer. București 2012</p>

	Stones, laparoscopy, non-muscle invasive bladder cancer and advanced prostate cancer. Chişinău, 2011				
<b>PARTICIPĂRI LA FORUMURI ŞTIINŢIFICE</b> 2012, 2013, 2014, 2015, 2017, 2018, 2019	Conferinţa ştiinţifică anuală a colaboratorilor şi studenţilor, USMF Nicolae Testemiţanu, Chişinău, Societăţile Urologilor din Republica Moldova, Chişinău				
octombrie 2011	Al V-lea Congres de Urologie, Dializă şi Transplant Renal din Republica Moldova				
octombrie 2015	Al VI-lea Congres de Urologie, Dializă şi Transplant Renal din Republica Moldova				
iunie 2019	Al VII-lea Congres de Urologie, Dializă şi Transplant Renal din Republica Moldova				
<b>APARTENENŢE</b>	Membru al Asociaţiei Europene a Urologilor (EAU)				
<b>PUBLICAŢII ŞTIINŢIFICE</b>	Autor şi coautor a 22 lucrări ştiinţifice				
<b>Limba maternă</b>	Română				
<b>Limbi străine cunoscute</b>	Rusa, Engleza - foarte bine, Germana – începător.				
<b>Autoevaluare</b>	Înţelegere		Vorbire		Scriere
	Ascultare	Citire	Participare la conversaţie	Discurs oral	Exprimare scrisă
<b>Rusa</b>	C1	C1	C1	C1	B2
<b>Engleza</b>	C1	C1	C1	C1	B2
<b>Germana</b>	A1	A1	Pre A1	Pre A1	Pre A1
<b>Competenţe şi aptitudini organizatorice</b>	Punctualitate Luru în echipă Planificare				
<b>Competenţe şi aptitudini PC</b>	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point.				
<b>Informaţii suplimentare</b>	Am realizat 4 cercetări ştiinţifice, 10 studii clinice multicentrice internaţionale.				