

maceutice în baza utilizării materiei prime locale” și Farmacologia Clinică la 30 de ani de activitate (1980-2010), Chișinău, 2010.

- „Serviciul farmacologia clinică în sistemul de sănătate al Republicii Moldova”, Chișinău, 2011.
- „Managementul farmacoterapeutic corect și inofensiv – un imperativ al timpului. Prevenirea reacțiilor adverse nefavorabile: tactica medicală în selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor”. Septembrie 2012 în cadrul expoziției „Mold Medizin & MoldDent”.

### Bibliografie

1. Мухин ЕА, Гикавый ВИ, Парий БИ. Гипертензивные средства. Кишинёв, 1983.
2. Ghicavii V, Gavriluța V. Cercetarea proprietăților antimicrobiene și antifungice ale nucinei. *Terapeutică, farmacologie și toxicologie clinică*. 2001;69.
3. Cojocar V, Sofronie S, Todiraș M, et al. Utilizarea derivatului izotioureic

(difetur) în terapia șocului hemoragic. Rezum. Simpozionului al 23-lea ATI. *Jurnalul Societății Române de anestezie și terapie intensivă*. Cluj-Napoca, 2001.

4. Nicolau Gh, Gavriluța V, Hortolomei D, et al. Utilizarea preparatului Nucina în tratamentul parodontitelor și gingivitelor catarale. *Revista farmaceutică a Moldovei*. 2002;1-4:38-41.
5. Bacinschi N, Ghicavii V, Ghinda C, et al. Acțiunea imunomodulatoare a preparatelor entomologice. Al VII-lea Congres Național de Farmacologie, terapeutică și Toxicologie clinică. 24-26 mai. Timișoara, 2006.
6. Ghicavii V, Pogonea I, Spinei R, et al. Acțiunea comparativă a preparatelor entomologice imupurin și entoheptin. *Anale științifice*. Ediția IX-a. Vol. 1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău, 2008;213-214.
7. Ghicavii V, Bacinschi N, Pogonea I, et al. Entomoterapia, o strategie nouă în medicină. *Farmacist.ro*. București, 2011;139:34-39.
8. Gavriluța V, Ghicavii V, Cotonet L, et al. Aspecte ale acțiunii antioxidante și citoprotectoare ale produsului vegetal Dovisan. *Curierul medical*. 2011;6:11-13.
9. Ghicavii V. Măsuri de redresare a situației în domeniul medicamentului. *Revista de știință, Inovare. Cultură și artă „Academos”*. 2011;1(20):85-89.
10. Ghicavii V. Serviciul farmacologia clinică în IMS (curativă). Chișinău, 2011;101.

## Aspecte contemporane ale etiopatogeniei și diagnosticului litiazei renale

E. Ceban

Department of Urology and Surgical Nephrology, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova  
 Corresponding author: email\_ceban@yahoo.com. Manuscript received June 19, 2012; revised October 17, 2012

### The contemporary issues of Etiopathogenesis and the diagnosis of Urolithiasis

Urolithiasis holds an important place in the structure of urological pathology, due to its high incidence, frequency of recurrence and complications it might cause. The incidences of urolithiasis in the population are dependent on the geographic area, racial distribution, socio-economic status, hypodynamy, dietary habits, etc. The simultaneous occurrence of several etiological factors, known or suspected of origin, both exogenous and endogenous cause metabolic disorders presenting with hyperuricemia, hyperuricosuria, hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperphosphaturia, hypernatremia and changes in urine acidity. The etiological concept of urolithiasis, a currently accepted consensus, not only includes aetiological and endogenous and exogenous risk factors, the former being the subject of many debates, was completed in recent years with new presumptive endogenous etiological factors and new theories on the pathogenesis of the disease. Advances in imaging technology have allowed earlier diagnosis of the disease, identification and determination of renal stone size and shape to optimize the assessment of kidney function and best tactic for removing kidney stones.

**Key words:** urolithiasis, epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis.

### Современные аспекты этиопатогенеза и диагностики мочекаменной болезни

Мочекаменная болезнь занимает важное место в структуре урологических заболеваний, благодаря своей высокой распространенности, частоте возникновения рецидивов и возможных осложнений. Распространенность мочекаменной болезни зависит от географических особенностей, расовой принадлежности, социально-экономического статуса, гиподинамии, пищевых обычаев, и т.д. Одновременное действие нескольких этиологических факторов, известных или предполагаемых, как экзогенного, так и эндогенного происхождения, приводят к метаболическим нарушениям, представленным гиперурикемией, гиперурикозурией, гиперкальциурией, гипероксалурией, гиперфосфатурией, гипернатриемией и изменениями кислотности мочи. Этиологическая концепция уролитиаза, недавно принятый консенсус, включает не только экзогенные и эндогенные факторы риска, последние часто являются предметом многочисленных дискуссий, но и дополнена в последние годы новыми эндогенными этиологическими факторами и новыми теориями патогенеза заболевания. Достижения диагностических технологий позволили облегчить раннюю диагностику заболевания, выявление и определение размеров и формы почечных камней, оптимизировать оценку функции почек и выбор тактики удаления камней почек.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, эпидемиология, факторы риска, патогенез, диагностика.

### Introducere

Litiază renală (LR) este un sindrom complex care include: dereglarea metabolismului în organismul uman al unui șir de substanțe litogene, dereglarea transportului acestora prin intestin, rinichi și căile urinare, modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice și biologice ale urinei, crearea unor condiții favorabile pentru formarea cristalelor și a calculilor renali [1, 2].

Litiază renală este o problemă importantă în urologia modernă deoarece ocupă unul dintre locurile de frunte în structura maladiilor urologice în toate regiunile globului pământesc.

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

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

Litiază reduce durata medie de viață de la 5 până la 20% din bolnavi, iar recidivele sunt depistate în 50-67% de cazuri [5, 6, 7]. Dacă până în anul 2005 urolitiază se clasa pe locul trei după patologii inflamatorii și adenomul de prostată, actualmente în Republica Moldova această maladie este pe primul loc în structura maladiilor urologice.

Potrivit datelor Institutului de Urologie al Ministerului Sănătății al Federației Ruse, ponderea litiază renale în structura generală a bolilor urologice este de 28,3-33,9% [2, 8]. Majorarea morbidității LR depășește semnificativ cheltuielile pentru tratamentul acesteia [1, 9], iar pierderea temporară sau permanentă a capacității de muncă și a productivității muncii în această boală rămâne o problemă serioasă pentru medicina modernă [1, 2, 9].

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

Litiază renală deține locul trei în structura cauzelor de deces al pacienților cu patologii urologice [4,5]. În 28,4% din cazurile de nefrectomie acestea sunt cauzate de LR complicată care, dacă este bilaterală, se poate agrava cu complicații obstructive și insuficiență renală acută sau cronică [5]. În ul-

timii ani a crescut vădit numărul de nefrectomii pe motiv de litiază complicată și infectată și în Republica Moldova.

Incidența LR a fost monitorizată pe o perioadă mare de timp. În acest răstimp s-a constatat o divergență de distribuție a LR în lume [1, 2, 4]. La o parte dintre pacienți s-a descoperit o interdependență dintre incidența bolii și factorii climaterici, care s-au asociat cu geneza medicală geografică a patologiei. De asemenea, s-a efectuat analiza aspectelor etnografice ale LR [7]. În ultimii ani, un rol important în geneza bolii s-a atribuit sexului și vârstei pacienților. Aceste aspecte sunt întrunite în conceptul de epidemiologie a acestei maladii [7].

Frecvența patologiei, particularitățile clinice în aspectul deplin, posibilitatea complicațiilor ce pot surveni, dificultățile ce apar în procesul diagnosticului și tratamentului accentuează necesitatea studierii de mai departe a problemelor ce țin de urolitiază [2].

### Etiopatogeneza litiază renale

Geografia medicală a LR depinde de o complexitate de factori etiologici, inclusiv cauzele exogene și endogene ale bolii. Cu cât mai mulți factori acționează în același timp, cu atât este mai complexă patogeneza LR, cu atât este mai nefavorabil pronosticul bolii din cauza recidivărilor frecvente și a creșterii rapide a masei calculoase renale. Atât factorii etiologici exogeni, cât și cei endogeni duc la tulburări metabolice în organism, schimbări în structura și funcția rinichilor dar și urină în dependență de specificul lor și, în așa mod, determină tipul și compoziția chimică a calculilor renali [1, 2, 3, 4, 9].

Factorii de risc pentru LR includ schimbările mediului ambiant, modificările funcționale și patologice ale organelor și sistemelor întregului organism sau prezența proceselor patologice în rinichi, predecesoare formării calculilor renali [7].

Factorii exogeni sunt acei care se află în mediul ambiant al omului. Acestea includ schimbările climaterice, caracteristicile biologice ale solului, apei, dieta, ecologia mediului, cauze sociale și altele [1, 4, 9, 11, 12].

Toți factorii exogeni, sau neereditari, sunt divizați în:

1. factori climaterici și geochemici;
2. factori specifici alimentari (carența vitaminei B<sub>6</sub>, aportul inadecvat de lichide, hipervitaminoza C, suplimentele de calciu).

Formarea calculilor renali este influențată de următorii factori:

- A. Suprasaturarea urinei depinde nu numai de concentrația substanțelor dizolvate, dar și de potența ionică a soluției, diureză și pH-ul urinei [11, 13]. Unii compuși, cum ar fi citratul și fosfatul, formează ușor complexe cu substanțe dizolvate, fapt care reduce activitatea ionilor liberi.
- B. Epitaxia – concreșterea unui cristal pe suprafața altuia. Fosfatul de calciu amorf și acidul uric favorizează cristalizarea oxalatului de calciu [13, 14].
- C. Cristalele saline se pot depune în citoplasma celulelor

epiteliale, formând plăci în stratul submucos. Aceste plăci concresec și distrug suprafața papilelor, creând o matrice favorabilă pentru depunerea calculilor [13].

D. Factori predispozanți pentru formarea calculilor sunt micșorarea diurezei și dereglările de pasaj urinar – urostaza, cauzate de anomalii ale tractului urinar. De asemenea, la depunerea de cristale contribuie și anomaliiile de dezvoltare a rinichilor cum ar fi rinichiul în formă „de potcoavă”, diverticuli calicelor și ai vezicii urinare, obstrucțiile tractului urinar și rinichiul spongios precum și toate tipurile de obstrucții infravezicale [4, 13].

Factorii etiologici endogeni își au originea în corpul uman. Aceștia pot fi genetici, congenitali sau dobândiți pe parcursul vieții [1, 13]. Factorii etiologici ereditari se află, de obicei, în codul genetic, ei sunt rezistenți și pot fi transmiși pe parcursul a mai multor generații. În unele cazuri, aceștia reprezintă patologii independente, nu neapărat boli urologice, cum ar fi dereglarea metabolismului purinelor, unele tipuri de hipercalciurie, endocrinopatii, osteopatii ș. a. Litiaza renală, în aceste cazuri, poate apărea ca o complicație a unei patologii independente [1, 2, 12, 13].

În literatura de specialitate se menționează următorii factori ereditari:

1. Calciuria idiopatică. Tip de moștenire – autosomal dominant.
2. Cistinuria. Se moștenește ca defect genic autosomal recesiv situat pe cromozomul 2.
3. Hiperoxaluria primară, tipurile 1 și 2. Tip de moștenire – autosomal recesiv.
4. Sindromul Lesch-Nyhan – patologie X-linkată. Este însoțit de hiperuricemie.

Factorii etiologici exogeni și endogeni creează condiții pentru majorarea excreției renale a diferitor metaboliți, calciului, fosfatului, acidului uric și oxalaților, cistinei, componentelor proteice și altor substanțe [1, 4, 11]. Substanțele din urină, care favorizează formarea cristalelor, se pot afla în una din următoarele patru stări fizice: soluție, cristalozii, cristalluri de săruri urinare sau calculi renali.

Dezvoltarea LR este, de asemenea, favorizată de temperatura aerului, umiditate, precipitații, insolație etc. [7]. Clima poate crește sau scădea, într-o măsură oarecare, incidența LR. În regiunile cu climă temperată și rece incidența LR este de aproximativ 0,19-2,5 la 10 mii din populația adultă. Odată cu intensificarea proprietăților climei cum ar fi căldura și uscăciunea, mai ales în așa-numitele zone aride, incidența LR este în creștere și poate ajunge până la 52,5 la 10 mii de populație [1, 2, 5]. De asemenea, trebuie remarcat faptul că gradul de endemism al LR în regiunile aride nu se limitează doar la condițiile climaterice. Astfel, este necesar să se țină cont de tipul alimentației, caracteristicile produselor alimentare locale, ale apei potabile, stilul de viață și obiceiurile populației locale, mediul social etc. În Republica Moldova, în ultimii ani au crescut brusc temperaturile de vară ceea ce a

mărit adresabilitatea la medicii urologi prin mărirea numărului de bolnavi cu colică renală din cauza urolitiazei.

Proprietățile biogeochimice ale teritoriilor, în care locuiește populația indigenă, pot influența într-o măsură oarecare incidența LR. Drept factori predispozanți, în acest caz, pot servi proprietățile fizico-chimice ale solului, apei și alimentelor locale în dependență de conținutul lor în vitamine, micro- și macroelemente. Componenta microelementelor în calculii renali ai pacienților, în mare parte, coincide cu componența acestora în solul, apa potabilă și alimentele din regiunea de trai permanent al acestora [13, 14].

Conform majorității autorilor, ponderea morbidității LR din motive exogene se datorează, în mare parte, conținutului sporit de anumite substanțe litogenice în mediul ambiant.

Asupra incidenței LR influențează factorii sociali cum ar fi hipodinamia [7].

Lucrările multor specialiști au demonstrat că deficiența vitaminei A în dietă poate cauza indirect fosfaturia și formarea calculilor fosfați [1, 3, 4, 5, 7].

Un rol deosebit în apariția LR îl are deficitul vitaminei B<sub>6</sub>, care după pătrunderea în corp se fosforilează și intră în componența enzimelor. Rolul patogenetic endogen al acesteia se reduce la efectele sale asupra metabolismului acidului oxalic. Este cunoscut faptul că tratamentul hiperoxalemiei endogene cu piridoxină reduce nivelul acidului oxalic în sânge și urină [11, 12].

Unele substanțe chimice și medicamente pot fi factori etiologici sau patogenici ai LR. Totodată, unele substanțe cauzează dereglări metabolice în organism, care favorizează hiperconcentrarea substanțelor litogene în urină (acizii oxalic și uric, calciul, fosfații ș. a.). Alte substanțe acționează direct la nivel renal și cauzează anumite modificări „locale”. În urma acțiunii agenților chimici în papilele renale pot avea loc modificări degenerative și depunerea sărurilor urinare. Distrugerea concomitentă a stratului epitelial care acoperă papilele duce la necroza acestora. Ulterior, pe locurile afectate se depun sărurile urinare [7].

Drept cauze endogene de formare a calculilor renali pot fi modificările patologice și funcționale în rinichi, infecțiile căilor urinare, ale tractului gastro-intestinal, fracturarea oaselor și imobilizarea prelungită, hiperfuncția glandelor paratiroide, stresul oxidativ, predispoziția genetică.

Litiaza renală hipercalciurică are istoric familial complicat în 35% din cazuri [7].

Un anumit rol în formarea calculilor renali îl are procesul inflamator infecțios, care deseori este asociat cu tubulopatiile congenitale și dobândite. Unele studii au demonstrat că tubulopatiile congenitale și dobândite servesc ca factori de risc pentru LR. Rezultatele studiilor imunologice au arătat că pacienții cu LR cu calculi coraliformi s-a depistat aminoaciduria, iar în urină se conțineau nu numai proteine urinare, ci și proteine cu greutate moleculară mare, care indică la dereglări atât tubulare, cât și, posibil, glomerulare [1-5, 7, 12].

Acțiunea simultană a multiplilor factori etiologici certși sau suspecți de origine atât exogenă, cât și endogenă conduce la tulburări metabolice, care se manifestă prin hiperuri-

cemie, hiperuricurie, hiper calciurie, hiperoxalurie, hiperfosfaturie, hipernatriurie și modificări ale acidității urinei [11, 12, 14].

Apariția LR la femei, probabil, de asemenea, este favorizată de dereglarea urodinamicii tractului urinar superior care se poate dezvolta în graviditate și boli ginecologice.

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

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

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

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

Conform datelor unor autori [7, 11, 12, 13, 14] gradul de infiltrare depinde de tipul litiazei, adică de componența chimică a calculilor urinari:

- calculii fosfați sunt infectați în 98% cazuri, dintre care în 75% flora patogenă este eliminatoare de urează;
- în 52% cazuri se depistează asocieri microbiene dintre 2 sau 3 tipuri de microorganisme;
- urina din bazinetul renal la acești bolnavi este infectată în 82% cazuri, iar cea din vezica urinară – în 52% cazuri.

Este interesant faptul că tipurile microflorei depistate în calculi, urina din bazinet și cea din vezica urinară au coincis doar în 25% cazuri. Trebuie menționat faptul că calculii urinari fosfați servesc drept „container”, într-o oarecare măsură, pentru păstrarea infecției urinare, mai ales a celei asociate.

Semnificativ, mai puțin informativi au fost urina și calculii urinari compuși din oxalați, urați și combinația dintre ultimele două:

- calculi infectați s-au depistat în doar 37% cazuri;
- microorganisme formatoare de urează s-au depistat în cazuri unice;
- asocieri microbiene în calculi s-au depistat în 15% cazuri;
- în urina și calculii infectați predominau culturile: *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*.

Formarea calculilor în țesutul renal duce nemijlocit la dereglări importante ale urodinamicii în sistemul calice bazinet cu un efect negativ asupra epiteliului căilor urinare și, în rezultat, devine unul din factorii importanți în declanșarea proceselor inflamator – infecțioase cronice în rinichi. Dintre patologiile care declanșează insuficiența renală cronică, pielonefrita secundară care se dezvoltă ca urmare a prezenței calculilor în rinichi ocupă locurile de frunte [3, 5, 12].

Un rol destul de important în formarea calculilor ca punct etiopatogenetic îl constituie pielonefrita cronică [1, 5, 7]. În prezența calculilor, în 92% cazuri (100% în litiaza coraliformă) decurg cu un fon permanent de atacuri de pielonefrită.

Studiile de specialitate demonstrează că și în așa zisa litiaza aseptică sunt prezente permanent procese inflamatorii [12]. Veriga patogenetică comună a urolitiazii o reprezintă tubulopatiile congenitale și dobândite. Un rol deosebit de important în etiopatogenia calculilor renali recidivanți îl constituie pielonefrita cronică, fiind demonstrat faptul că de activitatea procesului inflamator depinde accelerarea secreției substanțelor litogene [12].

Pielonefrita este o inflamație a țesutului renal și a epiteliului sistemului calice bazinet de etiologie infecțioasă însoțită de afectare tubulară și dereglări în patul vascular renal [1, 8]. O patologie de etiologie bacteriană cel mai frecvent poate fi declanșată și de alte microorganisme. Un rol important și declanșator din punct de vedere etiologic îl constituie microorganismele cum ar fi bacteriile, micoplasma, virusii, ciupercile. Cel mai frecvent sunt implicate *Enterobacter ag.*, *Proteus m.*, *E. Coli*, *Pseudomonas aer*, *Staphylococcus sp.*, *Enterococcus* [3, 7, 10].

Datele recente ale literaturii occidentale de specialitate demonstrează și identifică o activitate nefropatogenă a microorganismelor și anume un tropism asupra parenchimului renal, fenomenul de interacțiune cu adeziune sau tropism al bacteriilor gram negative față de epiteliul urogenital, aceasta din urmă fiind realizată de interacțiunea antigenului microbial și cel uman [1, 5, 7, 11].

Studiile de specialitate au demonstrat căile de pătrundere a microorganismelor în rinichi, acestea fiind calea hematogenă, urinogenă și limfogenă [7, 11]. Schimbările locale, determinate de prezența agentului microbial, cu prezența unor circumstanțe cum ar fi flebita, limfostaza, urmate de edemul interstițial, facilitează fixarea microorganismelor, apoi hipoxia țesutului renal măresc durata vieții agentului patogen în parenchimul renal.

Este important de subliniat faptul că studii recente au demonstrat faptul că, în zonele cu parenchim renal intact, flora bacteriană nu prezintă manifestări inflamatorii pe motiv că aceasta are efecte bactericide. [12].

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

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

Alt grup de factori patogenetici în declanșarea pielonefritei cronice îl constituie dereglările de imunitate, mai ales cele cu manifestări subclinice sau șterse. După cum afirmă mai mulți autori, deregrările statutului imun la acești pacienți sunt urmate de scăderea concentrației de limfocite T, scăderea activității funcționale și disbalanțe semnificative în subpopulația regulatoare de limfocite. Aceste cercetări demonstrează că disbalanța imunoregulatorie cu scăderea T-helperi/T supresori la pacienții cu pielonefrite cronice este legată de creșterea semnificativă a subpopulației de T supresori.

În legătură cu aceste schimbări, datele despre dezechilibrele valorilor imunității umorale sunt destul de controversate. Academicianul Н. Лопаткин [2] consideră că în pielonefrita cronică are loc o creștere semnificativă a concentrației IgG și IgM în plasmă cu o scădere a concentrației IgA. Autorul subliniază faptul că secreția nocturnă de IgA cu urina crește de trei ori (în comparație cu valorile normale), care de obicei corelează cu severitatea și durata bolii.

În același context [2, 3], s-a demonstrat că în pielonefrita acută un rol semnificativ îl joacă creșterea valorilor concentrației de IgA și IgG, cu scăderea concentrației de IgM. Actualmente majoritatea autorilor cercetărilor subliniază rolul citochinelor în reglarea sistemului imun la pacienții cu pielonefrită cronică, inclusiv cea calculoasă.

Este important de menționat faptul că lucrările actuale, orientate spre studierea schimbărilor valorilor interleukinei în pielonefrita cronică, faza de acutizare sau remisie, nu sunt relevante.

Se constată că evaluarea valorilor IL, mai ales a IL-1 $\beta$  și IL-2, cu schimbările indicilor statusului imun pe un fundal de fază activă a pielonefritei cronice cât și în faza de remisie este destul de actuală cu perspective de schibare a cercetărilor în direcția tacticii de tratament.

La pacienții cu PC, pe fon de urolitiază, este importantă și evaluarea indicilor care ne arată și schimbările homeostaziei generale [2, 3, 8]. Afectarea microcirculației renale în pielonefrita cronică menține infecția, dar și intoxicația organismului, dezvoltarea șocului bacteriotoxic cât și delectările hidroelectrolitice. Este demonstrat și rolul dereglărilor de pasaj urinar precum și schimbările de structură în arterele renale, infarcte ale parenchimului renal.

Dereglările microcirculatorii duc la schimbări în indicii de coagulare a sângelui și agregarea eritocitară [8].

După cum s-a menționat mai sus, pielonefrita cronică

este una din cele mai frecvente patologii urologice cu un impact negativ asupra proprietăților reologice sanguine [3, 8].

Cercetările actuale demonstrează clar că în faza activă a pielonefritei acute la 54,1% pacienți se depistează schimbări patologice în hemostază, specifice pentru sindromul de coagulare intravasculară diseminată, manifestat prin lungirea timpului de coagulare, lungirea timpului trombinei și protrombinei, creșterea valorilor fibrinogenului și a produselor de degradare a acestuia. Creșterea valorilor citochinelor în serul sanguin are loc numai în procese patologice.

În ultimii ani, studiile demonstrează o legătură strânsă între sistemul imun, homeostazie generală și rezistența nespecifică a organismului, aceasta din urmă fiind realizată de macrofagi, leucocite, trombocite, perete vascular, complement, prostaglandine, leucotriene și fibronectine.

Toate celulele care sunt capabile de a produce factorii de procoagulare, anticoagulare, agenții fibrinolitici și de coagulare, au la suprafață receptori pentru citochine.

S-a demonstrat faptul că dereglările de imunogeneză interferează direct cu schimbările din hemostază [1, 8, 12, 13]. În ultimii ani, s-a demonstrat faptul că creșterea valorilor IL-2 și IL 1- $\beta$  la pacienții cu patologii inflamatorii duc la hipercoagulare, urmată de scăderea timpului de coagulare, recalcifiere a plasmei, INR, timpul protrombinei și scăderii fibrinolizei.

Un rol deosebit de important în patogenia PNC are loc intensificarea proceselor de activare a oxidării celulare cu formarea de radicali liberi.

Creșterea hipoxiei celulare în parenchimul renal în procesele inflamatorii duce la acumularea de radicali liberi, urmată de oxidarea proteinelor lipidelor și acidului ascorbic [8, 12]. Acțiunea distrugătoare a acestor radicali liberi se manifestă prin declanșarea reacțiilor de peroxidare lipidică și proteică în membrana celulară și organele celulare cu schimbări de structură în acizii nucleici ADN și ARN cu ruperea legăturilor SH tip tiolic [12, 13].

Un șir de autori au demonstrat că imunopresia statutului imun are un rol important în patogenia PNC și că ea este implicată în cronicizarea procesului [12, 13].

Corecția manifestărilor imunopatologice la pacienții cu urolitiază, complicată cu pielonefrită cronică secundară, reprezintă una din perspectivele de tratament în urologie.

Este cunoscut faptul că procesul microbial infecțios îndelungat duce la dereglări impunătoare în statusul imun, care pot duce ulterior la dezvoltarea imunodeficitului local sau la sensibilizarea organismului cu toxine inflamatorii și la dezvoltarea reacțiilor inflamatorii generalizate.

În implicarea terapeutică cu preparate imunomodulatoare trebuie de ținut cont de faptul că preparatele imunomodulatoare interacționează la diferite verigi patogenetice ale imunității și anumite preparate imunomodulatoare, folosite haotic, fără indicații precise pot da efectul de imunopresie [1, 9, 12].

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

Practica clinică arată că calculii care se formează în rinichi conțin oxalați, fosfați și urați. Frecvența depistării calculilor respectivi poate varia destul de pronunțat. Conform componenței chimice, calculii renali pot fi formați din acid uric – în 29,7% cazuri, acid oxalic – în 47,2% cazuri, acid fosforic – 22,4% cazuri [1, 2, 3, 5].

Calculii proteici (cistinici, xantinici ș. a. - de la 0,5% până la 3%) se întâlnesc mai rar, fapt care indică dereglarea metabolismului aminoacizilor respectivi în organismul pacientului. Alte tipuri de calculi (formați din silicați sau metaboliți medicamentoși) constituie aproximativ 1-4%. Cu toate acestea, calculii monocomponenți se întâlnesc în mai puțin de 40% din cazuri. În restul cazurilor în urină se formează calculi cu compoziție mixtă (în diferite combinații) [1, 3, 5].

Incidența crescândă continuă a LR, depistată în ultimii ani, apare ca urmare a schimbărilor condițiilor sociale și a celor casnice, factorilor de mediu, compoziției și calității produselor alimentare și apei potabile, a majorării numărului de situații de stres în activitatea zilnică a oamenilor [1, 7]. Un rol important în apariția LR îl au factorii congenitali și cei genetici [7].

Oamenii de știință prognozează că urolitiaza va tinde să crească din cauza modificării caracterului alimentelor și a multiplicării factorilor de mediu ecologic nefavorabili, care au un impact direct asupra corpului uman [7].

Litiaza renală coraliformă formează un grup nosologic separat, cu clasificări proprii datorită particularităților sale patogenice [1, 3, 7, 8]. Boala decurge asimptomatic în stadiile incipiente ceea ce cauzează, deseori, diagnosticarea tardivă a acesteia, astfel, având cea mai mare pondere în rândul patologiei urologice – 4,1-7% și 6,5-25% – în rândul pacienților cu LR [8]. Dintre factorii etiologici care favorizează formarea calculilor coraliformi fac parte tubulo- și glomerulopatiile congenitale și dobândite. Toți ceilalți factori exogeni și endogeni, precum și anatomici, au doar un rol etiologic mai degrabă predispozant, decât determinant al bolii [7, 8, 12].

Pe parcursul formării sale, calculul masiv sau coraliform, exacerbează un șir de procese patologice complexe la toate nivelurile nefronilor renali, ale țesutului interstițial și vaselor sanguine, ducând, în cele din urmă, la pierderea proprietăților funcționale de bază ale rinichiului care contribuie la instalarea de insuficiență renală de diferit grad. Severitatea complicațiilor, evoluția malignă, recurența rapidă, afectarea preponderent a tinerilor și a persoanelor în vârstă aptă de muncă plasează problema tratamentului formelor complicate ale LR în șirul problemelor actuale ale urologiei contemporane [12]. Tratamentul acestor pacienți este limitat din cauza absenței unei abordări clare în ceea ce privește selecția tratamentului chirurgical adecvat, fapt care trezește permanent interesul multor cercetători.

Analiza critică a literaturii de specialitate autohtone și a celei străine vorbește despre revizuirea repetată și destul de frecventă de către aceiași autori a indicațiilor pentru alegerea metodei optime de tratament al acestui tip de LR [1, 2, 3, 5, 7, 8, 11, 12]. Inițial, s-ar fi părut că clinicianul este satisfăcut de rezultatele funcționale, obținute în perioada postoperatorie

precoce și recomandă metoda respectivă pentru utilizare în practica medicală. La etapele postterapeutice tardive, optimismul căpătat inițial dispare câte puțin și se recurge la căutarea noilor metode cu reducerea semnificativă a utilizării metodei reclamate anterior.

### Diagnosticul litiazei renale

Principalele manifestări clinice ale litiazei sunt reprezentate de durere și fenomene dizurice, asociate uneori cu cele ale eventualelor complicații precum infecția urinară, anuria obstructivă sau insuficiența renală.

Durerea ca simptom prezintă intensitate variabilă de la slabă intermitentă, suportabilă până la durere paroxostică, foarte violentă, care este numită colică renală sau nefritică. Poate fi și atipică cu localizare difuză în abdomen, fosă iliacă sau hipocondru. Datorită complexității ca simptom, durerea impune și efectuarea obligatorie a unui diagnostic diferențial cu patologii abdominale acute, patologii ginecologice, infecțioase, neurologice.

Hematuria ca simptom poate fi micro- sau macroscopică care, de regulă, apare după durere. Dacă este prezentă și infecția care, de obicei, se suprapune cu litiaza, aceasta poate determina dezvoltarea pielonefritei cu febră și piurie.

Asocierea litiazei și infecția urinară este urmată de alterarea progresivă a parenchimului renal cu evoluție lentă dar progresivă spre insuficiență renală.

Formele clinice ale litiazei urinare:

1. Dureroasă;
2. Subclinică;
3. Hematurică;
4. Cu nefromegalie;
5. Febrilă;
6. Hipertensivă;
7. Digestivă;
8. Cu insuficiență renală cronică.

Diagnosticul paraclinic este bazat pe examene de laborator dar și pe explorări imagistice.

Examenul de laborator pentru a aprecia starea generală a pacientului impun efectuarea analizelor simple: analiză generală de sânge, ureea și creatinina serică, glucoza precum și urocultura, proteina C reactivă, ionograma.

Examenul de laborator specifice sunt elaborate de Asociația Europeană de Urologie, utilizându-se în funcție de tipul litiazei.

În urologia practică se utilizează pe larg examinările radiologice simple și cu contrast. Practic, toate afecțiunile tractului urinar presupun o indicație pentru urografia excretorie [15]. În cazul calculilor renali Rg-negativi, coraliformi complicați se efectuează tomografia computerizată cu sau fără utilizarea contrastului, așa numită fază urografică, uneori în cazuri dificile, în combinație cu cea angiografică [1, 5, 15, 16]. Afectarea vaselor renale, precum și necesitatea de a studia structura rinichilor până la intervențiile chirurgicale complexe, constituie o indicație pentru angiografia renală [5, 15]. Atunci când la pacient este prezent un tub de drenaj pentru monitorizarea stării tractului urinar, în primul rând,

se utilizează examinările radiografice cu contrast, care nu necesită administrarea intravenoasă a substanțelor de contrast: ureteropielografia anterogradă, cistografia anterogradă și ureteropielografia retrogradă. Prin acest fapt se obține o claritate și un contrast mai mare și aproape fără efecte secundare, ceea ce face posibilă utilizarea inofensivă a substanțelor de contrast mai ieftine. Datorită varietății și informativității mari, a simplității metodologice de utilizare a substanțelor de contrast ieftine, acestea se utilizează destul de des. Este suficient de menționat faptul că, în pofida răspândirii înalte a metodelor imagistice neinvazive – rezonanța magnetică nucleară, mai mult de 75% dintre metodele imagistice, utilizate în urologie, sunt metodele de examinare radiologică cu contrast [1, 16, 17]. În ceea ce privește informativitatea examinărilor radiocontrastante propriu-zise, toate preparatele moderne oferă imagini de înaltă calitate cu o valoare înaltă de diagnostic [1, 15].

Metodele de bază în diagnosticarea LR coraliforme complicate sunt cele radiologice, ultrasonografice și radioizotopice [15, 18, 19, 20]:

- radiografia renovezicală simplă – metodă care furnizează informații anatomice, permite vizualizarea formei și dimensiunii rinichilor cât și a calculilor radioopaci;
- urografia intravenoasă excretorie permite vizualizarea detaliată a anatomiei sistemului calice-bazinet și funcției renale, nivelul obstrucției sau hematuriei;
- ultrasonografia - metodă neinvazivă, fără contraindicații, folosită ori de câte ori avem nevoie, este utilă în diagnosticul urolitiazii, cu furnizarea de informații ce țin de localizarea calculilor, dimensiunile acestora, starea sistemului colector, distensia renală, indicii calice – parenchim. Ea permite detectarea calculilor organici cât și a celor anorganici;
- ultrasonografia în regim Doppler furnizează informații ce țin, în special, de vascularizarea rinichiului, cât și evaluarea jeturilor urinare;
- tomografia computerizată permite aprecierea stării anatomice a sistemului calice-bazinet, cât și a organelor adiacente, ceea ce este foarte important pentru alegerea metodei optime de tratament, fiind combinată, la necesitate, cu faza urografică și cea angiografică, având o rată de succes în diagnosticul urolitiazii complicate până la 100%;
- nefroscintigrafia dinamică permite aprecierea stării funcționale a ambilor rinichi, fapt care are importanță pentru alegerea tacticii intervenționale cât mai corecte.

Problema cea mai importantă în utilizarea metodelor radiologice cu contrast este toleranța substanțelor de contrast și mai puțin important este prețul acestora. La introducerea intravasculară, factorul limitant principal este starea, care poartă numele convențional de „intoleranță la substanțele de contrast”. Aceasta se manifestă prin amețeli, greață, vomă, senzație de căldură și, uneori, hipotonie ușoară. La majoritatea pacienților aceste simptome dispar de la sine după stoparea introducerii preparatului radioopac și apar de aproxi-

mativ 4 ori mai frecvent, atunci când se utilizează soluțiile ionice în comparație cu cele anionice. Problema nu este „intoleranță” în sine și consecințele ei care, de fapt, nici nu există, ci dificultățile în diagnosticarea stării căilor urinare care apar în urma eșuării urografiei excretorii intravenoase.

Examinarea repetată cu altă substanță de contrast (anionică) este, de obicei, efectuată de către medicii care nu doresc să-și asume responsabilitatea pentru „introducerea substanțelor de contrast iodate în prezența intoleranței la acestea”. Este important de menționat că intoleranța nu este o reacție cu adevărat alergică și se întâlnește destul de rar. Din păcate, introducerea intravasculară a dozei mari de medicament provoacă reacții pseudoalergice pronunțate care, uneori, pun în pericol viața pacientului. Întotdeauna, înaintea introducerii substanței de contrast este necesar de chestionat examinatul despre toleranța la iod, fapt care permite prevenirea complicațiilor alergice severe. De asemenea, trebuie remarcat faptul că alergia veridică, adică hipersensibilitatea de tip imediat, este o reacție strict independentă de doza alergenului, deci, în cele mai multe cazuri – imprevizibilă și inevitabilă. Din cele expuse anterior, tragem concluzia că introducerea unei doze mici, de încercare de preparat radioopac nu reduce incidența reacțiilor alergice veridice.

În literatura contemporană de specialitate se menționează destul de des nefropatia, cauzată de introducerea intravenoasă a preparatelor radioopace [17, 18, 19, 20], însă această temă, cât n-ar fi de straniu, nu este actuală deoarece în cazul efectuării tehnologic corecte a procedurii respective și asistenței terapeutice adecvate, riscul dezvoltării afecțiunilor renale este minim. Pe parcursul ultimelor decenii, începând cu anii 60 ai secolului XX, s-au obținut succese considerabile în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu LR. Progresul tehnologic a dus la implementarea în practica medicală a metodelor ultrasonore și radionucleare de investigație, a angiografiei renale, tomografiei computerizate ș. a. care au permis afirmarea LR, inclusiv a celei coraliforme drept o unitate nosologică independentă, caracterizată prin specificitate etiologică, patogenică și evolutivă de formare a calculilor. Au fost perfecționate intervențiile chirurgicale deschise, metodele de litotritie extracorporală, este utilizată pe larg nefrolitotomia percutanată, permanent se perfecționează litotriția transuretrală de contact. Progresele în tehnologia imagistică au permis facilitarea diagnosticării precoce a bolii, a identificării și determinării dimensiunilor calculilor renali, a formei acestora, s-a optimizat aprecierea stării funcționale a rinichilor și alegerea tacticii pentru îndepărtarea calculilor. Cu toate acestea, în pofida unui studiu minuțios pe o perioadă de aproape 50 de ani a diverselor aspecte ale LR și a implementării metodelor operaționale pentru eliminarea calculilor urinari și instrumentale de calitate înaltă, la 50% dintre pacienți poate avea loc recidivarea patologiei în primii 4-5 ani după intervenție [18]. A devenit evident faptul că chirurgia modernă este doar o etapă în tratamentul pacienților cu LR. Experiența mondială acumulată în ceea ce privește studiul problemelor LR din punct de vedere urologic, biochimic, chimico-fizic, cristalografic, imunologic,

molecular biologic și genetic confirmă caracterul complex al patologiei date. Conform datelor Societății Europene de Urologie [1, 10], la aproape 40% dintre pacienți cu LR, maladia are caracter ereditar, ceea ce determină aspectul sistemic și complexitatea simptomaticei bolii. Astfel, la pacienții cu calculi idiopatici din oxalat de calciu se diagnostichează dereglarea metabolismului calcic în țesutul osos, determinată de genele osteoporozei și hipertensiunea arterială asociată hipercalcemiei. Conceptul etiologic al LR, acceptat consensual în prezent, nu numai că include factorii etiologici și de risc endogeni și exogeni, ultimii fiind deseori tema multor dezbateri, dar și s-a completat în ultimii ani cu noi factori etiologici endogeni prezumtivi și teorii noi cu privire la patogeneza bolii [1, 3, 5, 7, 8, 15].

### Concluzii

1. Litiiza renală este o patologie răspândită, care ocupă primul loc printre patologii urologice și locul 3 în structura cauzelor de deces al bolnavilor urologici, în majoritatea cazurilor se depistează la persoanele de vârstă aptă de muncă.

2. Formarea calculilor renali este condiționată de excreția majorată a unor ioni și molecule organice, modificările pH-ului, ale concentrației ionice și ale componenței urinei, proceselor infecțioase și inflamatorii. În pofida majorării continue a incidenței acestei patologii, cauzele care stabilesc cu exactitate predispoziția genetică, nu sunt ferm elucidate și încă sunt neclare.

3. Hipersecreția renală de substanțe litogene constituie un factor important al litogenezei deoarece creează condiții fizico-chimice pentru formarea calculilor și manifestă efect lezant asupra țesutului renal. Pe lângă substanțele litogene excretate în urină se găsesc promotori ai litogenezei (colagenul, elastina, fosfatul de calciu) și inhibitori ai litogenezei care, de asemenea, joacă un rol important în formarea de calculi.

### Bibliografie

- Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, et al. *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd ed. Basel: Karger AG, 2009.
- Лопаткин НА. Руководство по урологии. М.: Медицина. 1998;1:155-265; 2:693-762.
- Танаго Э, Маканич Дж. Урология по Дональду Смиту. Москва: Практика, 2005;287-325.
- Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. Working Party on Lithiasis, Health Care Office, European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. *Eur Urol*. 2001;40:362-371.
- Geavlete P, Georgescu D, Muțescu R. Litiiza urinară (Noțiuni generale). În: *Tratat de Urologie*. (sub red. I. Sinescu, G. Gluck). București: Editura Medicală, 2009;1025-1089.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol*. 2007;52(6):1610-31.
- Tiselius HG. Etiology and investigation of stone disease. *Eur. Urol*. 1998;33(1):1-7.
- Тиктинский ОЛ, Александров ВП. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000;346.
- Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, et al. Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease. *Health Publications*. 2008;57-84.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol*. 2005;23(5):309-23.
- Лисовая НА, Носкин ЛА, Эмануэль ВЛ, и др. Дифференциация механизмов камнеобразования на основе комплексного изучения субфракционного состава, осмолярности и кристаллизацией солей мочи у детей с различной патологией почек. *Вестник нефрологии*. 2001;1:18-22.
- Переверзев АС, Можжаков ПВ. Современные воззрения об этиологии и патогенезе мочекаменной болезни. Мочекаменная болезнь: Материалы научных трудов VII Международного Конгресса. Харьков, 1999;22-41.
- Татевосян АС. Этиологические и патогенетические основы нефролитиаза. Краснодар, 1997;150.
- Левковский СН, Бареева РС. Физические свойства мочи в патогенезе уролитиаза. *Клиническая патофизиология*. 2004;2:24-27.
- Varma G, Nair N, Salim A, et al. Investigations for recognizing urinary stone. *Urol Res*. 2009;37(6):349-52.
- Kennish SJ, Bhatnagar P, Wah TM, et al. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? *Clin Radiol*. 2008;63(10):1131-5.
- Shine S. Urinary calculus: IVU vs. CT renal stone? A critically appraised topic. *Abdom Imaging*. 2008;33(1):41-3.
- Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU Int*. 2010;105(12):1627-9.
- Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol*. 2002;41(4):351-62.
- Wang JH, Shen SH, Huang SS, et al. Prospective comparison of unenhanced spiral computed tomography and intravenous urography in the evaluation of acute renal colic. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(1):30-6.