

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U. 616.6-007-053.1-089(043.2)

REVENCO ADRIAN

**REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LA DISTANȚĂ ÎN
MALFORMAȚIILE CONGENITALE ȘI AFECȚIUNILE RENOURINARE
LA COPII**

321.14 - CHIRURGIE PEDIATRICĂ

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Bernic Jana, doctor habilitat în
științe medicale, profesor universitar

semnătura

Autor:

Revenco Adrian

semnătura

CHIȘINĂU, 2023

© **Revenco Adrian, 2023**

Cuprins

ADNOTARE (română, engleză, rusă).....	5
LISTA TABELELOR.....	8
LISTA FIGURILOR.....	10
LISTA ABREVIERILOR.....	11
INTRODUCERE.....	14
1 CARACTERISTICA DE ANSAMBLU AL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ȘI AFECȚIUNILOR RENOURINARE LA COPII.....	22
1.1 Rolul diagnosticului antenatal în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii.....	22
1.2 Actualități în etiopatogenia, factorii de risc al malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii (0-18 ani).....	24
1.3 Date contemporane de diagnostic și tratament în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii (0-18 ani). Analiza rezultatelor la distanță în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii.....	26
1.4 Concluzii la capitolul 1.....	36
2 CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE.....	38
2.1 Desing-ul general al cercetării.....	38
2.2 Caracteristica materialului clinic.....	41
2.3 Metode de investigație a bolnavilor cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare.....	45
2.4 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor obținute.....	54
2.5 Concluzii la capitolul 2.....	54
3 EVALUAREA FACTORILOR DE RISC ÎN ASOCIEREA COMPLICAȚIILOR ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE PE TERMEN PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ LA COPII CU MALFORMAȚII CONGENITALE ȘI AFECȚIUNI RENOURINARE.....	56
3.1 Studierea și analiza structurii factorilor de risc în asocierea complicațiilor în perioada postoperatorie precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare (hidronefroză, megaureterohidronefroză, refluxul vezico-ureteral și litiaza renală pe fondal de hidronefroză).....	56
3.2 Studierea particularităților clinico - paraclinice evolutive, a complicațiilor asociate și ale rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii.....	57
3.3 Concluzii la capitolul 3.....	72
4 ROLUL BIOMARKERILOR INFLAMAȚIEI ȘI FIBROZEI RENALE, A SISTEMULUI OXIDATIV, ANTIOXIDANT ȘI A SISTEMULUI ENZIMATIC ÎN SER ȘI URINĂ ÎN MALFORMAȚIILE ȘI AFECȚIUNILE RENOURINARE LA COPII.....	73
4.1 Estimarea valorii informative a metodelor clinico-paraclinice, a markerilor biochimici și analiza rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii prin elaborarea algoritmilor de diagnostic și tratament personalizat.....	73
4.2 Selectarea indicatorilor moleculari ai afectării rinichilor, care ar permite elaborarea a noi tehnici de diagnostic în evaluarea pacienților care au suportat intervenții chirurgicale pe sistemul renourinar la distanță.....	86
4.3 Modificările activității enzimelor în urină în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii.....	89

4.4	Modificările indicilor metabolismului azotic și proteic în urină.....	98
4.5	Concluzii la capitolul 4.....	103
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	106
	BIBLIOGRAFIE.....	109
	Anexe.....	123
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	161
	CV-ul CANDIDATULUI.....	162

ADNOTARE

REVENCO ADRIAN „REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LA DISTANȚĂ ÎN MALFORMAȚIILE CONGENITALE ȘI AFECȚIUNILE RENOURINARE LA COPII”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023

Structura tezei: Teza de doctor în științe medicale este expusă pe (165) pagini și (108) pagini text de bază. Este constituită din introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografia cu (202) surse, 19 anexe, 26 tabele și 31 figuri. Rezultatele obținute au fost publicate în (27) lucrări științifice.

Cuvinte cheie: hidronefroza, megaureteohidronefroza, reflux vezico-ureteral, copii, management diagnostic, tratament chirurgical.

Scopul lucrării. Ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical în malformațiile congenitale și afecțiuni renourinare la copii în baza analizei epidemiologice, clinice, imagistice, biochimice, histopatologice și optimizării managementului diagnostico-curativ.

Obiectivele studiului: 1. Analiza epidemiologiei, structurii malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii în vârstă de 0-18 ani și de a argumenta noi strategii de diagnostic și tratament diferențiat. 2. Determinarea factorilor de risc și particularităților clinico-paraclinice evolutive în asocierea complicațiilor în perioada postoperatorie precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare (hidronefroza, megaureterohidronefroza, refluxul vezico-ureteral și litiaza renală pe fondal de hidronefroza). 3. Stabilirea rolului markerilor biochimici de semnalizare celulară, de progresare a nefrosclerozei și argumentarea tratamentului medico-chirurgical optimal în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii în dependență de vârstă, patologia în cauză, factorul cauzal, etapa clinico-evolutivă a boii, caracterul complicațiilor supraadăugate precoce și la distanță și a comorbidităților. 4. Argumentarea clinico-paraclinică și verificarea valorii informativ – diagnostice a tehnicilor imagistice, inclusiv a ecografiei antenatale, a datelor histopatologice în colaborare cu modificările markerilor biochimici în determinarea precocității tratamentului și a tehnicilor chirurgicale, a variabilelor de prognostic și a riscului dezvoltării Bolii Cronice de Rinichi la copii cu uropatii obstructive. 5. De a elabora un algoritm de diagnostic, tratament diferențiat în aprecierea evoluției, variabilelor de risc a BCR postoperator la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare.

Noutatea și originalitatea științifică: se bazează pe studierea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical a copiilor operați pentru malformații congenitale și afecțiuni renourinare, în baza optimizării managementului diagnostico-curativ.

Problema științifică soluționată: Rezultatele studiului dat au permis de a stabili factorii de risc în asocierea complicațiilor în perioada postoperatorie la etapele clinico-evolutive precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare (hidronefroza, megaureterohidronefroza și reflux vezico-ureteral). Estimarea rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță a permis elaborarea algoritmului de profilaxie precum și a unui management de diagnostic, tratament optimizat și validarea practică a eficacității tratamentului complex.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a studiului: Rezultatele cercetării au contribuit la fundamentarea cunoștințelor referitor la particularitățile clinico-paraclinice ale copiilor cu malformații congenitale și afecțiuni reno-urinare și de a elabora algoritmul de profilaxie, programul de management diagnostic, tratament, profilaxie optimizat și care a permis mărirea eficacității tratamentului complex.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele obținute în urma cercetării au fost implementate în activitatea curativă a Clinicii de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”, și a Instituției Medico-Sanitară Publice, Institutul Mamei și Copilului. Rezultatele cercetării au fost incluse în procesul științifico-didactic al catedrei de Chirurgie, Ortopedie și anesteziologie pediatrică *Natalia Gheorghiu* și catedra medicină de laborator.

SUMMARY

REVENCO ADRIAN "RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN CONGENITAL MALFORMATIONS AND RENOURINAL DISEASES IN CHILDREN".

The thesis for degree of doctor in medical sciences, Chisinau, 2023

Structure: The doctoral thesis in medical sciences is present on 165 pages. The thesis includes introduction, literature review, research materials and methods, 4 investigative chapters, general conclusions and practical recommendations, bibliography with (202) sources, 19 annexes, (108) pages of basic text, 26 tables and 31 figures. The obtained results have been published in (27) scientific papers.

Keywords: hydronephrosis, megaureterohydronephrosis, vesico-ureteral reflux, children, diagnostic management, surgical treatment.

The purpose of the research: Improving the results of medical-surgical treatment in congenital malformations and kidney-urinary diseases in children based on epidemiological, clinical, imaging, biochemical, histopathological analysis and optimization of diagnostic-curative management.

The research objectives: 1. Study and analysis of the structure of risk factors in the association of complications in the early and remote postoperative period in children with congenital malformations and kidney-urinary diseases (hydronephrosis, megaureterohydronephrosis, vesico-ureteral reflux and renal lithiasis on the background of hydronephrosis). 2. Studying the evolutionary clinico-paraclinical peculiarities, the associated complications and the results of remote surgical treatment in malformations and renourinary diseases in children. 3. To estimate the informative value of clinical-paraclinical methods, of biochemical markers and to analyze the results of remote surgical treatment in malformations and renourinary diseases in children by developing personalized diagnostic and treatment algorithms. 4. Selection of molecular indicators of kidney damage, which would allow the development of new diagnostic techniques in the evaluation of patients who have undergone surgical interventions on the remote renourinary system. 5. To develop a diagnostic algorithm, differentiated treatment in assessing the evolution, risk variables of postoperative Chronic Kidney Disease in children with congenital malformations and renourinary disorders.

Scientific novelty and originality: it is based on studying of the results of medical-surgical treatment of children operated for congenital malformations and kidney-urinary diseases, based on the optimization of diagnostic-curative management.

The scientific problem solved: The results of the study allowed to establish the risk factors in the association of complications in the postoperative period at the early and remote clinical-evolutionary stages in children with congenital malformations and renourinary diseases. Estimating the results of remote surgical treatment allowed the development of the prophylaxis algorithm as well as a diagnostic management, optimized treatment and practical validation of the effectiveness of the complex treatment.

The theoretical significance and applied value of the study: the results of the research contributed to the foundation of knowledge regarding the clinical-paraclinical particularities of children with congenital malformations and renourinary diseases and to develop the prophylaxis algorithm, the diagnostic management program, treatment, optimized prophylaxis and which allowed to increase the effectiveness of the complex treatment.

Implementation of scientific results: The results of the research were implemented in the didactic activity of the "Natalia Gheorghiu" Department of Surgery, Orthopedics and Pediatric Anesthesiology, USMF "Nicolae Testemițanu", in medical practice in the "Natalia Gheorghiu" National Scientific-Practical Center for Pediatric Surgery. PHI Mother and Child Institute, Department of laboratory medicine.

АННОТАЦИЯ

РЕВЕНКО АДРИАН "РЕЗУЛЬТАТЫ ОТДАЛЕННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕЧНО-МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ"

Диссертация на ученую степень кандидата медицинских наук, Кишинев, 2023 г.

Структура: Диссертация на ученую степень кандидата медицинских наук представлена на 165 стр., введение, обзор литературы, материал и методы исследований 4 исследовательских глав, общих выводов и практических рекомендаций, библиографии из (202) источников, 19 приложений, 26 таблиц и 31 рисунков. Полученные результаты были опубликованы в (27) научных статьях.

Ключевые слова: гидронефроз, мегауретерогидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети, диагностическая тактика, оперативное лечение.

Цель работы: Улучшение результатов медико-хирургического лечения врожденных пороков развития и заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей на основе данных эпидемиологического, клинического, имагистических исследований, биохимического анализа, морфопатологического исследования и оптимизации лечебно-диагностической тактики.

Задачи работы: 1. Анализ эпидемиологии, структуры врожденных пороков развития и нарушений мочеиспускания у детей в возрасте 0-18 лет и обоснование новой стратегии диагностики и дифференцированного лечения. 2. Определение факторов риска и эволюционных клиничко-параклинических особенностей сочетания осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками развития и рецидивирующими заболеваниями мочеиспускания (гидронефроз, мегауретерогидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и почечный литиаз на фоне гидронефроза). 3. Установление роли биохимических маркеров клеточной сигнализации, прогрессирования нефросклероза и обоснование оптимального медикаментозно-хирургического лечения врожденных пороков и приобретенных заболеваний мочевыделительной системы у детей в зависимости от возраста, рассматриваемой патологии, причинного фактора, клиничко-эволюционного течения заболевания, характера осложнений на ранних и поздних стадиях, и сопутствующих заболеваний. 4. Клиничко-параклиническое обоснование и проверка информативно-диагностической ценности инструментальных методов, в том числе антенатального УЗИ, гистопатологических данных во взаимодействии с изменениями биохимических маркеров при раннем лечении и хирургической коррекции, прогнозирования, риска развития ХПН у детей с обструктивными уropатиями. 5. Разработать алгоритм диагностики, дифференцированного лечения для оценки течения риска послеоперационного развития хронической почечной недостаточности у детей с врожденными пороками и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы.

Научная новизна и оригинальность: основана на изучении результатов медикаментозно-хирургического лечения детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития и почечно-мочевыделительной патологии, на основе оптимизации лечебно-диагностической тактики.

Решенная научная задача: Результаты данного исследования позволили установить факторы риска в ассоциации осложнений в послеоперационном периоде на раннем и отдаленном клиничко-эволюционных этапах у детей с ВПР и ПМЗ. Оценка результатов дистанционного хирургического лечения позволила разработать алгоритм профилактики, а также диагностическую тактику, оптимизировать лечение и обосновать эффективность комплексного лечения.

Теоретическая значимость и практическая ценность исследования: Результаты исследования способствовали формированию знаний о клиничко-параклинических особенностях детей с ВПР и ПМЗ, разработке алгоритма профилактики, программы ведения диагностики, лечения, оптимизированная профилактика и позволившая повысить эффективность комплексного лечения.

Внедрение научных результатов: Результаты исследования были внедрены в дидактическую деятельность отделения хирургии, ортопедии и детской анестезиологии им. Наталии Георгиу ГМФУ им. Николае Тестемицану, в медицинской практике Национального научно-исследовательского центра им. Наталии Георгиу, Практического центра детской хирургии Институт матери и ребенка, кафедры лабораторной медицины.

LISTA TABELELOR

Tabelul	Denumirea	Pagina
Tabelul 3.1	Patologiile concomitente înregistrate la pacienții cu hidronefroză incluși în studiu	58
Tabelul 3.2	Indicii hemogramei la pacienții cu hidronefroză (HN) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată	59
Tabelul 3.3	Indicii analizei biochimice a sângelui la pacienții cu hidronefroză (HN) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată ...	59
Tabelul 3.4	Indicii urinogramei la pacienții cu hidronefroză (HN) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată	60
Tabelul 3.5	Indicii ecografici la pacienții cu hidronefroză (HN) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată	60
Tabelul 3.6	Algoritmul de apreciere a rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în hidronefroza congenitală la copii.....	64
Tabelul 3.7	Patologiile concomitente înregistrate la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu.....	65
Tabelul 3.8	Indicii hemogramei la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată	66
Tabelul 3.9	Indicii analizei biochimice a sângelui la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată	67
Tabelul 3.10	Indicii urinogramei la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată	67
Tabelul 3.11	Indicii ecografici la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată	67
Tabelul 3.12	Indicii urografici la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată	68
Tabelul 3.13	Algoritmul de apreciere a rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în refluxul vezico-ureteral (RVU) la copii	68
Tabelul 3.14	Indicii hemogramei la pacienții cu (MUH) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs	70
Tabelul 3.15	Indicii analizei biochimice a sângelui la pacienții cu (MUH) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs.....	70
Tabelul 3.16	Indicii urinogramei la pacienții cu (MUH) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs.....	70
Tabelul 3.17	Indicii ecografici la pacienții cu (MUH) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs	71
Tabelul 3.18	Rezultatele urografiei intravenoase la pacienții cu (MUH) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs	71
Tabelul 4.1	Nivelul indicilor SO și a balanței prooxidante-antioxidante (PAB) în malformațiile și afecțiunile reno-urinare la copii.....	74
Tabelul 4.2	Nivelul metaboliților oxidului nitric: (NO ₂ +NO ₃) total, NO ₂ , NO ₃ , raportul NO ₂ /NO ₃ în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii.....	77
Tabelul 4.3	Nivelul indicilor protecției antioxidante (AAT ABTS, AAT Cuprac, CP) în serul sangvin în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii.....	81

Tabelul 4.4	Modificările nivelului proteinelor PON (PON fenilacetat și PON pNitroFA) în malformațiile și afecțiunile reno-urinare la copii	85
Tabelul 4.5	Nivelul seric al interleukinei-6 (IL-6), factorului de necroză tumorală-alfa (TNF- α), precum și al biomarkerilor fibrozei renale în urină (FGF- β , KIM-1) în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii	87
Tabelul 4.6	Modificările activității unor enzime în urină în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii.....	90
Tabelul 4.7	Modificările activității hidrolazelor lizozomice (arisulfataza A și B, arisulfataza C, fosfataza acidă, fosfatază alcalină) în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii în urină	94
Tabelul 4.8	Modificările indicilor metabolismului proteic și azotic și activității γ -GTP în serul sangvin în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii	99

LISTA FIGURILOR

Figura	Denumirea	Pagina
Figura 1.1	Clasificarea internațională a refluxului vezicoureteral (RVU)	34
Figura 2.1	Etapizarea studiului clinic.....	38
Figura 2.2	Planul (design-ul) studiului clinic.....	40
Figura 2.3	Dinamica morbidității malformațiilor congenitale renourinare la copii pe parcursul aa. 2009-2018.....	41
Figura 2.4	Ponderea malformațiilor renourinare pe anii 2009-2018 în Republica Moldova	42
Figura 2.5	Repartiția pacienților cu hidronefroză (HN), după sex.....	42
Figura 2.6	Repartiția pacienților cu reflux vezico-ureteral (RVU) după sex.....	43
Figura 2.7	Repartiția pacienților cu (MUH) după sex	43
Figura 2.8	Repartiția pacienților după vârstă și sex în hidronefroză.....	44
Figura 2.9	Repartiția pacienților, pe grupe de vârstă și sex în (RVU).....	44
Figura 2.10	Repartiția pacienților pe grupe de vârstă și sex în (MUH).....	44
Figura 3.1	Frecvența absolută a manifestărilor clinice la pacienții cu hidronefroză incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată.....	59
Figura 3.2	Structura pacienților cu hidronefroză incluși în studiu în funcție de cauza obstrucției, %	61
Figura 3.3	Structura parenchimului renal în colorația tricrom Mason.....	63
Figura 3.4.	Structurile vasculare interstițiale și glomerulare (H&E).....	63
Figura 3.5	Frecvența absolută a manifestărilor clinice la pacienții cu (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată.....	66
Figura 3.6	Frecvența absolută a manifestărilor clinice la pacienții cu (MUH) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată	70
Figura 4.1	Tendențele distribuirii valorilor AOPP ($\mu\text{M/L}$) la pacienții cu (RVU).	75
Figura 4.2	Tendențele distribuirii PAB la pacienții cu (RVU).....	76
Figura 4.3	Tendențele distribuirii valorilor CP la pacienții cu (HN)	82
Figura 4.4	Tendențele distribuirii valorilor CP la pacienții cu (RVU)	82
Figura 3.5	Tendențele distribuirii valorilor CP la pacienții cu (MUH)	83
Figura 4.6	Tendențele distribuirii valorilor PCE la pacienții cu (HN) în urină	91
Figura 4.7	Tendențele distribuirii valorilor PCE la pacienții cu (MUH) în urină..	92
Figura 4.8	Tendențele distribuirii valorilor PCE la pacienții cu (RVU) în urină...	92
Figura 4.9	Tendențele distribuirii valorilor NAG la pacienții cu (HN) în urină...	92
Figura 4.10	Tendențele distribuirii valorilor NAG la pacienții cu (MUH) în urină.	93
Figura 4.11	Tendențele distribuirii valorilor NAG la pacienții cu (RVU) în urină...	93
Figura 4.12	Tendențele distribuirii valorilor creatininei în urină la pacienții cu malformații renourinare congenitale în dependență de etapa de evaluare.....	100
Figura 4.13	Tendențele distribuirii valorilor albuminei în urină la pacienții cu malformații renourinare congenitale în dependență de etapa de evaluare.....	100
Figura 4.14	Tendențele distribuirii valorilor proteinei în urină la pacienții cu malformații renourinare congenitale în dependență de etapa de evaluare.....	100

LISTA ABREVIERILOR

ADN – acid dezoxiribonucleic
AGE – produși finali de glicare avansată (advanced glycation end products)
AIM – albumina ischemic modificată
Arilsulf – arilsulfataza
ATP – adenzină trifosfat
BCR - Boala Cronică de Rinichi
CAT – catalaza
CP – ceruloplasmina
CUM – cistoureterografie micțională
DAM – dialdehida malonică
DNO – derivații oxidului nitric
ECG – electrocardiograma
EHOEG – ecocardiografie
FAC – fosfataza acidă
FAL – fosfataza alcalină
FGF- β - factor de creștere a fibroblaștilor - β
 γ -GTP – γ - glutamiltransferaza
G6PDH – glucozo-6-fosfat dehidrogenaza
GMPc – guanozină monofosfat ciclică
GPO – glutatation peroxidaza
GR – glutatation reductaza
GSH – glutatation redus
GSSG – glutatation oxidat
GST – glutatation-S-transferaza
GT – glutatation total
HN - hidronefroză
HTA - Hipertensiune arterială
I – ischemie
IL-6 – interleukina 6
I/R – ischemie/reperfuzie
ICDH – izocitrat dehidrogenaza citoplasmatică NADP⁺-dependentă

JPU – joncțiune pieloureterală
 JUV – joncțiune uretero-vezicală
 kDa – kilodaltoni
 KIM- molecula de leziune a tubului proximal renal (tubular kidney injury molecule-1 -KIM-1)
 LDH – lactat dehidrogenaza
 LDH-L – lactat dehidrogenaza-lactat (LDH1)
 LDH-P – lactat dehidrogenaza-piruvat (LDH5)
 MB – markeri biochimici
 MPO – mieloperoxidaza
 MRO - metaboliților reactivi ai oxigenului
 mPTP – porul de tranziție a permeabilității mitocondriale (mitochondrial permeability transition pore)
 MUH – megaureterohidronefroză
 NAD⁺ – nicotinamid adenin dinucleotid
 NADH – nicotinamid adenin dinucleotid redus
 NADP – nicotinamid adenin dinucleotid fosfat
 NADPH – nicotinamid adenin dinucleotid fosfat redus
 NAG – N-acetil- β -D-glucozaminidaza
 NO – radicalul oxid nitric
 PAB - balanței prooxidante-antioxidante
 PCE - pseudocolinesteraza
 PcI – postcondiționare ischemică
 PNL – leucocite polimorfonucleare
 PPOA – produși proteici de oxidare avansată
 RAGE – receptor AGE (receptor for advanced glycation end products)
 RL – radicali liberi
 rot/min – rotații pe minut
 RVU - refluxul vezico-ureteral
 SAO – sistem antioxidant
 SCB – sistemul calice-bazinet
 SDR – scintigrafie dinamică renală
 SO – stresul oxidativ
 SOD – superoxid dismutaza
 SRN – specii reactive ale azotului

SRO – specii reactive ale oxigenului

TC – tomografie computerizată

TNF- α – factorul de necroză tumorală α (tumor necrosis factor α)

U – unități

u.c. – unități convenționale

UIV – urografie intravenoasă

UM – uropatii malformative

USG – ultrasonografie

vs. – versus

XO – xantin oxidaza

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate

Malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copil sunt cele mai frecvente maladii ale organismului în creștere și prin complicațiile pe care le asociază reprezintă o problemă medico-socială majoră. Statisticile relevă că din totalul malformațiilor congenitale ale copilului, tractului urinar îi revine de la 10 % până la 50 %, constituind totodată o rată înaltă a morbidității, invalidității și mortalității infantile. Frecvența malformațiilor renourinare la nou-născuți este situată între 5-14 % [1]. Cauzele care pot genera această multitudine de uropatii malformative sunt afecțiunile congenitale ale embrionului, fătului, cele dobândite sau transmise genetic (aberații cromosomiale) cu transmitere dominantă sau recisivă. Deci, malformațiile date rezultă din erori în morfogeneză și se manifestă prin diversitatea lor clinică, morfopatologică, prognostic – evolutivă și totodată, constituie un semnal de alarmă prin ele înșiși și prin complicațiile asociate, impactul socio-uman și material al îngrijirii acestor copii.

Cercetările clasice ale lui Largenback (1802), Charles Bell (1812), Thersch (1869), Ellis (1856), Sampson (1903), Vong (1921), Davidoff (1927), Gruber (1929), Steward (1935), John Hutch (1960), Williams (1964) și a celor din ultimele două decenii ne confirmă faptul că problema socială dată de-a lungul timpului nu dispune de un diagnostic și un tratament bine codificat și deseori este chiar contraversat. Utilizarea pe larg a ultrasonografiei sistemului urinar a permis de a depista malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare începând cu perioada intrauterină. S-a constatat, că dilatarea bazinetului renal mai mult de 5 mm în trimestrul II al sarcinii și mai mult de 8 mm în trimestrul III al sarcinii constituie un argument de evaluare a acestei categorii de nou-născuți postnatal. Creșterea numărului de nou-născuți și a copiilor de vârstă fragedă diagnosticați cu malformații renourinare ridică în fața medicului urolog problema efectuării unui diagnostic adecvat pentru a selecta metoda optimă de tratament chirurgical [2].

Optimizarea metodelor intervențiilor chirurgicale în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii prin selectarea materialului optim de sutură, administrarea rațională a tratamentului antibacterian în postoperator au permis de a reduce rata complicațiilor, instalarea progresivă a Bolii Cronice de Rinichi la această categorie de pacienți. Există studii, care ridică multe întrebări controversate referitor la alegerea metodelor optime de drenare a sistemului cavității renale [3]. Astfel, la copiii operați în bază de hidronefroză, după plastia joncțiunii pieloureterale putem aprecia câteva grupe de complicații. Prima – stenoză în zona formării anastomozei, cauzată de particularitățile anatomice a ureterului (lumen îngust cu elemente de displazie a pereților ureterului), în particular la copiii mici, ce complică formarea anastomozei largi. Trauma în timpul

intervenției chirurgicale este condiționată de manipularea severă cu țesuturile, scheletizarea extinsă a ureterului pe traectul lui, rezecția largă a bazinetului și ureterului, formarea anastomozei sub tensiune, dereglarea proceselor de regenerare, drenarea neadecvată a zonei de anastomoză cu formarea cicatricelor severe [4, 5].

Un loc aparte ocupă utilizarea materialului de sutură neadecvat (capronul, catgutul, firele răsucite), care duc la reacție tisulară la proteina străină, cu dezvoltarea anastamozitei. Studiile raportează că drenarea neadecvată a căilor urinare crează condiții pentru dehiscența anastomozei, formarea fistulelor ureterale, cu cicatrici severe a zonei pieloureterale și paraneurale. Conform studiilor recente formarea fistulelor ureterale în zona anastomozei, necesită revizia rinichiului în 50 % pentru a preîntâmpina stenoza zonei de anastomoză.

În perioada postoperatorie a doua grupă de complicații include acutizarea pielonefritei ca rezultat al dereglării evacuării urinei, refluxului pielorenal. Copiii cu malformații congenitale renourinare în acutizarea procesului patologic, a pielonefritei urmează preparate antibacteriene și prezintă rezistență sporită la flora patogenică la majoritatea preparatelor antibacteriene. Este demonstrat, că în menținerea procesului inflamator la nivelul sistemului urinar un rol aparte le revine cateterelor din căile urinare, aplicate cu scop de drenare, care mențin leucocituria, infiltrația, edemul mucoasei în regiunea segmentului pieloureteral, dereglând activitatea de contracție a bazinetului și ureterului, prezentând totodată corp eterogen și în aceste condiții, regenerarea zonei de anastomoză prezintă dificultăți.

Conform datelor din literatură în a treia categorie a complicațiilor postoperatorii, se include hematoamele, procesele inflamatorii purulente din plagă. Analiza cauzelor complicațiilor perioadei postoperatorii la copiii cu malformații renourinare indică la posibilitatea micșorării lor prin alegerea metodei optime de drenare a căilor urinare. Actualmente, în tratamentul chirurgical al hidronefrozei specialiștii în domeniul urologiei aplică nefrostoma + stentul, pielostoma + stent, sau pielonefrostoma + ureteropielonefrostoma, sau numai nefrostoma sau numai pielostoma fără stent. În literatura străină de specialitate, pe larg se discută la posibilitatea tratamentului chirurgical al copiilor cu hidronefroza fără drenarea căilor urinare [4-6].

Reieșind din analiza cercetărilor în domeniu putem conchide că malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare ocupă și în prezent o poziție specială în patologia renală. Evoluția clinică dominată de complicații, recidive, cronicizare și care în majoritatea cazurilor complică nu numai profilaxia dar și individualizarea tratamentului medico-chirurgical la etapele precoce și la distanță. După datele literaturii și a clinicii deseori după corecția urodinamicii, infecția urinară recidivează cu afectarea continuă a rinichilor. Conform datelor statistice, putem afirma că un număr mare de complicații postoperatorii în malformațiile și afecțiunile renourinare rămân pe o

perioadă îndelungată asimptomatice sau cu o clinică nesemnificativă fiind nedepistate, sau tratate eronat de alți specialiști în domeniu, incidența lor fiind destul de mare.

Este demonstrat, că patogenia malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare este complexă și controversată iar lipsa acuzelor evidente duc la stabilirea unui diagnostic tardiv, la rezultate nesatisfăcătoare în tratamentul medico-chirurgical, chiar dacă posibilitățile de adaptare ale organismului copilului în creștere duc frecvent la maturizarea căilor renourinare și la regresia patologiei date. Totodată necunoașterea elementelor de bază ale complicațiilor date poate avea consecințe grave pentru micul pacient, pentru familie și societate.

Problema abordată în cercetare are o importanță semnificativă prin lipsa tehnicilor moderne de diagnostic, evaluarea preponderent al formelor latente al infecției urinare, cât și a debutului fibrozei parenchimului rinichilor ne-a dictat necesitatea de a căuta și de a studia indicatorii moleculari a afectării renale, fapt ce ar permite un tratament personalizat al pacienților cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare.

Scopul lucrării. Ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii în baza analizei epidemiologice, clinice, imagistice, biochimice, histopatologice și optimizarea managementului diagnostico-curativ.

Obiectivele studiului:

1. Analiza epidemiologiei, structurii malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii în vârstă de 0-18 ani și de a argumenta noi strategii de diagnostic și tratament diferențiat.
2. Determinarea factorilor de risc și particularităților clinico-paraclinice evolutive în asocierea complicațiilor în perioada postoperatorie precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare (hidronefroză, megaureterohidronefroză, refluxul vezico-ureteral și litiaza renală pe fondal de hidronefroză).
3. Stabilirea rolului markerilor biochimici de semnalizare celulară, de progresare a nefrosclerozei și argumentarea tratamentului medico-chirurgical optimal în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii în dependență de vârstă, patologia în cauză, factorul cauzal, etapa clinico-evolutivă a boii, caracterul complicațiilor supraadăugate precoce și la distanță și a comorbidităților.
4. Argumentarea clinico-paraclinică și verificarea valorii informativ – diagnostice a tehnicilor imagistice, inclusiv a ecografiei antenatale, a datelor histopatologice în coroborare cu modificările markerilor biochimici în determinarea precocității tratamentului și a tehnicilor chirurgicale, a variabilelor de prognostic și a riscului dezvoltării Bolii Cronice de Rinichi la copii cu uropatii obstructive.

5. De a elabora un algoritm de diagnostic, tratament diferențiat în aprecierea evoluției, variabilelor de risc a BCR postoperator la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare.

Ipoteza de cercetare

Ipoteza de cercetare reiese din scopul studiului și constă în evaluarea factorilor de risc în asocierea complicațiilor în perioada postoperatorie pe termen precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare (hidronefroză, megaureterohidronefroză și reflux vezico-ureteral) și stabilirea rolului markerilor biochimici în mecanismul fiziopatologic al afecțiunilor date.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute

În premieră cercetările efectuate au permis de a obține date noi cu privire la factorii de risc cum ar fi (infecția urinară recurentă care adesea decurge latent cu instalarea fibrozei renale, adresabilitatea și diagnosticarea tardivă a malformației congenitale și afecțiunilor renourinare) etc., în asocierea complicațiilor în perioada postoperatorie pe termen precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare (hidronefroză, megaureterohidronefroză și reflux vezico-ureteral) și estimarea particularităților clinico-paraclinice evolutive. A fost estimată valoarea informativă a diferitor metode clinico-paraclinice de examinare, inclusiv markeri biochimici (stresului oxidativ în ser și urină, a sistemului antioxidant, a markerilor fibrozei renale (FGF- b și KIM) și alt., la copii cu analiza rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în baza algoritmului de diagnostic și tratament multimodal. Au fost elaborate tehnici noi de diagnostic în evaluarea pacienților care au suportat intervenții chirurgicale pe sistemul renourinar pe termen lung. A fost elaborat un program de management diagnostic, tratament, profilaxie optimizat și de validare practică a eficacității tratamentului complex.

Problema științifică solutionată

Rezultatele studiului dat au permis de a stabili factorii de risc în asocierea complicațiilor în perioada postoperatorie la etapele clinico-evolutive precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare (hidronefroză, megaureterohidronefroză și reflux vezico-ureteral). Estimarea rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în malformațiile și afecțiunile renourinare la copil a permis elaborarea algoritmului de profilaxie precum și a unui management de diagnostic, tratament optimizat și validarea practică a eficacității tratamentului complex.

Importanța teoretică a lucrării

Rezultatele cercetării au contribuit la fundamentarea cunoștințelor referitor la particularitățile clinico-paraclinice în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copil, elaborarea algoritmului de profilaxie și a unui program de management diagnostic, tratament optimizat, care a permis mărirea eficacității tratamentului complex.

Metodologia cercetării științifice

Studiul s-a derulat pe parcursul anilor 2013-2022 în cadrul Clinicii de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”, și a inclus 100 de copii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare, 100 copii, grupul de control (copii practic sănătoși). Elaborarea cercetării la tema vizată - malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani este determinată de necesitatea stabilirii cât mai precoce a diagnosticului și evaluarea particularităților clinico-paraclinice pentru elaborarea unor scheme de tratament și de profilaxie. Metodologia cercetării de față constă în determinarea frecvenței malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii (studiu retrospectiv, prospectiv, caz-control), particularităților evolutive în baza datelor clinice, - protocolul de investigații, care include examenul (obiectiv și clinic), paraclinice - examenul marcherilor biochimici (indici biochimici uzuali și a markeri special selectați), explorări imagistice: ecografia renală, radiografia reno-vezicală simplă, urografia intravenoasă, cistouretrografia micțională, scintigrafia dinamică a rinichilor, evaluarea bacteriologică, examenul morfopatologic, tratamentul chirurgical (intervenții chirurgicale efectuate primar cu compararea rezultatelor la distanță, analiza statistică a rezultatelor primare și la distanță.

Rezultatele examinării clinico-paraclinice au fost codificate și introduse în formulare speciale, iar apoi analizate statistic. Prelucrarea statistică a rezultatelor investigațiilor biochimice s-a efectuat utilizând pachetul software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 23.0. Pentru crearea tabelelor cu rezultatele cercetării, cu scopul procesării statistice ulterioare, s-a utilizat programul Microsoft Excel 2013.

Datele obținute au fost calculate prin utilizarea statisticilor descriptive (media, mediana, abaterea standard, abaterea intercuartilică (valoarea minimă și maximă), extremele s-au identificat prin estimarea scorurilor „z”. Estimarea mărimii efectului, s-a apreciat prin „semnificația statistică”. Valoarea $p < 0,05$ obținută la compararea materialului cifric din lotul de studiu cu cel din lotul martor s-a considerat ca discrepanță statistic semnificativă.

Cu scopul etalării diferențelor între loturi, s-au aplicat testele *post-hoc* pentru comparații multiple: Tukey după One-Way Anova. Pragul de semnificație stabilit a fost $p < 0,05$.

După verificarea datelor obținute, pentru a evidenția diferența semnificativă a parametrilor biochimici studiați în loturile comparate a fost utilizat testul statistic nonparametric *Kruskal-Wallis* la pragul de semnificație $p < 0.05$ și coeficientul nonparametric de corelație ρ *Spearman*.

Valoarea aplicativă a lucrării

Rezultatele cercetării au contribuit la evidențierea particularităților clinico-paraclinice ale copiilor cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare și de a elabora un program de management diagnostic, tratament, profilaxie optimizat și care a condiționat depistarea factorilor neinvazivi sensibili asociați cu dezvoltarea ulterioară a Bolii Cronice de Rinichi (BCR).

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele obținute în urma cercetării au fost implementate în activitatea curativă a Clinicii de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”, și a Instituției Medico-Sanitară Publice, Institutul Mamei și Copilului. Rezultatele cercetării au fost incluse în procesul științifico-didactic al Catedrei de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică *Natalia Gheorghiu* și Catedra medicină de laborator.

Aprobarea rezultatelor cercetării

Rezultatele obținute în urma cercetării au fost prezentate la: Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău, (2020); Conferința științifică anuală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău; În lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare) Одеса, Украина, 2021; Materialele al VI-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională (2015); Al VII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională (2019); Ședința Societății Medicilor Urologi din Republica Moldova, Chișinău, Moldova, 2020.

Publicații la tema tezei

Referitor la tema tezei au fost publicate 27 lucrări științifice, dintre care 4 articole în revistele științifice categoria B și 4 în revistele științifice categoria C, inclusiv 9 publicații fără coautori; 10 publicații științifice în materialele congreselor științifice din țară și peste hotare.

Cuvinte-cheie: copii, malformații congenitale și afecțiuni reno-urinare, hidronefroză, megaureterohidronefroză, reflux vezico-ureteral.

Volumul și structura tezei

Teza este expusă pe 165 de pagini text electronic (108 de pagini text de bază) și include: rezumatele în limbile română, engleză și rusă.; introducere; revista literaturii (capitolul 1); caracteristica materialului clinic și a metodelor de cercetare (capitolul 2); capitolul 3 și 4 care reflectă rezultatele obținute; concluzii generale și recomandări practice. Bibliografia include 202 de surse științifice. Teza conține 26 tabele, 31 figuri și 19 anexe.

Sumarul compartimentelor tezei

În *Introducere* este descrisă actualitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute, problema științifică soluționată, importanța teoretică a lucrării, metodologia cercetării științifice, valoarea aplicativă a lucrării, implementarea rezultatelor științifice, care au argumentat necesitatea studiului efectuat.

Capitolul 1 cuprinde revista literaturii respective și este alcătuit pe baza analizei detaliate a 202 de publicații, în special, ale ultimului deceniu. Sunt expuse informații detaliate din literatura de specialitate referitor la etiopatogenia malformațiilor congenitale renourinare, rolul diagnosticului antenatal, date contemporane de diagnostic și tratament la copii (0-18 ani). Conform datelor literaturii de specialitate cercetările actuale în domeniu sunt orientate spre un diagnostic precoce și căutarea noilor tehnici chirurgicale reconstructiv-plastice efective, care ar rezolva problema, însă ultimile nu conduc la o însănătoșire definitivă și 50% din bolnavii operați pentru aceste malformații la distanță formează scleroza renală. Deci, sunt necesare studii aprofundate referitor la cauzele dezvoltării malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii, cu crearea de noi ipoteze referitor la distrucția parenchimului renal, căilor urinare. Reviul analitic prezentat în lucrare servește drept suport teoretic esențial pentru cercetările realizate la temă și expuse în capitolele următoare.

Capitolul 2 conține datele referitoare la caracteristica materialului clinic și a metodelor de cercetare și include desing-ul general al cercetării, caracteristica materialului clinic, metode de investigație a bolnavilor cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare. De asemenea specifică criteriile de includere și excludere din cercetare. Sunt expuse metodele de prelucrare statistică a rezultatelor obținute.

Capitolul 3 include analiza detaliată a datelor obținute în cadrul evaluării copiilor cu diferite forme ale malformațiilor congenitale și afecțiuni renourinare - HN, RVU și MUH. Acestea apar latent, frecvent asociază pielonefrită, rezistentă la antibioterapie, evoluează cronic cu recidive, dezvoltă nefroscleroză, boala cronică de rinichi. Rezultatele studiului demonstrează că pentru ameliorarea calității vieții copilului bolnav problema de bază constă în stabilirea diagnosticului precoce atât în perioada antenatală, cât și în cea postnatală și argumentarea momentului oportun al corecției chirurgicale. Este evident faptul că cu cât mai devreme este stabilit diagnosticul patologiei și momentul oportun al corecției chirurgicale, cu atât rezultatele tratamentului chirurgical la distanță vor fi mai bune, iar rata complicațiilor mai mică, creând condiții optime pentru dezvoltarea ulterioară a structurilor funcționale ale țesutului renal.

Capitolul 4 este dedicat rezultatelor cercetărilor proprii privind aprecierea indicilor biochimici special selectați: indicii stresului oxidativ și a sistemului de protecție antioxidantă în serul sangvin și determinarea sistemului enzimatic în urină, la etapele clinico-evolutive ale patologiei malformative la copii. A fost evaluat rolul biomarkerilor inflamației și fibrozei renale, a sistemului oxidativ. Rezultatele cercetărilor efectuate atestă deteriorări considerabile ale indicilor SO și a balanței prooxidante-antioxidante (PAB) la copiii cu RVU și MUH când formarea SRO depășește capacitatea antioxidantă totală în spațiul extracelular al organismului. Pentru determinarea activității procesului inflamator și eficacității tratamentului aplicat s-a estimat nivelul seric al unor citokine, precum și al biomarkerilor fibrozei renale în urină. Datele diagnostice obținute sunt deosebit de utile pentru interpretarea corectă a procesului patologic și activității lui în rinichi, indicarea unui tratament adecvat, controlul eficienței tratamentului și pronosticul maladiei.

Concluziile și recomandările practice expuse la finalul tezei corespund esenței, scopului și obiectivelor de cercetare trasate, sunt argumentate și bine formulate și reiesă din rezultatele obținute.

Cuvinte cheie: hidronefroza, megaureterohidronefroza, reflux vezico-ureteral, copii, management diagnostic, tratament chirurgical.

1 CARACTERISTICA DE ANSAMBLU AL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ȘI AFECȚIUNILOR RENOURINARE LA COPII.

1.1 Rolul diagnosticului antenatal în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii

Una dintre cele mai importante probleme ale urologiei pediatrice sunt malformațiile sistemului urinar. Malformațiile congenitale renourinare la copil, cu predilecție cele renale, reprezintă în continuare un capitol dificil al urologiei și chirurgiei pediatrice. Deși există multe similitudini între malformațiile congenitale și patologiiile dobândite, totuși etiologia, patogenia, evoluția maladiei, complicațiile asociate, diferă considerabil, fiind o problemă cu un impact economico-social semnificativ pentru majoritatea țărilor lumii, inclusiv și pentru Republica Moldova, stabilirea diagnosticului prenatal constituie un avantaj în aprecierea cât mai precoce a tratamentului. Conform OMS, în ultimii ani s-a observat o tendință a creșterii frecvenței anomaliilor obstructive congenitale, în special ale ureterelor [7].

Malformațiile renourinare afectează 1 % din numărul nou-născuților, iar 13-20 % din decesele antenatale sunt asociate cu malformații ale aparatului renourinar. Conform datelor de ultimă oră, malformațiile congenitale renourinare sunt cauza dezvoltării Bolii Cronice de Rinichi în 65 % din cazuri [8,9].

Anomaliile de dezvoltare ale sistemului renourinar ocupă locul 3 în structura morbidității. Uropatiile obstructive constituie aproximativ 40% din toate embrio - și fetopatiile. Dereglări ale urodinamicii sunt mai frecvent întâlnite în segmentul pieloureteral, uretero-vezical și vezico-uretral, ce constituie un factor cauzal în asocierea pielonefritei cronice și dezvoltării Bolii Cronice de Rinichi. Este cunoscut faptul, că procesul inflamator la nivelul sistemului urinar poate decurge ca pielonefrita apstematoasă, carbunculul și abcesul renal, fiind apreciate ca forme nozologice separate. Pătrunderea agentului patogen în rinichi poate să se producă atât pe cale hematogenă sau limfogenă, cât și ascendentă – infecție urinară joasă (uretro-cistita). Inițiator al acestui proces inflamator este flora grampozitivă (stafilococul, streptococul, enterococul) sau flora gramnegativă (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*). Pielonefrita purulentă (apstematoasă, carbunculul renal, abcesul renal) prezintă o problemă clinică actuală în legătură cu răspândirea patologiei, dificultatea stabilirii diagnosticului în lipsa tabloului clinic specific, alegerea tacticii de tratament optime cu reabilitarea ulterioară a pacienților [9].

Totodată malformațiile congenitale ale sistemului renourinar constituie cauza principală a invalidității și mortalității infantile. Morbiditatea constituie 3-6 la 1000 de nou-născuți, mai frecvent sunt prezentate de uropatiile obstructive ca: anomalii de dezvoltare a uretrei, joncțiunii pieloureterale, ureterocel [10].

Analiza surselor literaturii de specialitate, consacrate patogeniei malformațiilor congenitale renourinare indică că cauza apariției hidronefrozei este stenoza segmentului pieloureteral, care se formează la etapa antenatală, ulterior conduc la modificări funcționale și distructive a țesutului renal, și este cauza instalării ireversibile a BCR cu invalidizarea copiilor [7, 11-13].

Conform unor autori, cauza modificărilor locale structurale a pereților ureterului în malformațiile congenitale renourinare constituie displazia țesutului conjunctiv, pe fondalul căruia se dezvoltă schimbări inflamatorii și sclerozante a parenchimului renal. Răspândirea acestor modificări caracterizează afectarea renală în fiecare caz concret și determină evoluția organului după corecția segmentului pieloureteral. De aceea, un rol important în hidronefroză îl are gradul schimbărilor displastice ale rinichiului [14]. Este demonstrată ipoteza „hipoxiei hemice” legată cu dereglarea agregării sistemului sanguin la pacienții cu malformații congenitale a aparatului urinar. La baza acestei ipoteze stă dereglarea utilizării oxigenului din patul sanguin, cu afectarea funcției nefrocitelor [10,11,12].

După părerea multor autori la pierderea completă a funcției renale conduce imaturitatea morfologică a țesutului renal pe fondalul malformației congenitale renourinare [13,14]. Există păreri, că distrucția parenchimului renal, scleroza rinichiului este condiționată de reflux nefropatia pe fondalul infectării permanente, cronice a urinii [15-18].

Studiul corelației dintre modificările histopatologice ale segmentului de joncțiune pelviureterică obstrucționată și rezultatul pieloplastiei Anderson-Hynes a arătat o relație invers proporțională dintre grosimea mușchiului neted al pelvisului renal și timpul în care apare îmbunătățirea radiologică; creșterea grosimii medii a mușchiului neted al pelvisului renal este asociată cu o întârziere a timpului de îmbunătățire radiologică postoperatorie. Conform acestui studiu nu a fost găsită nicio relație între conținutul de elastină sau grosimea colagenului și timpul de îmbunătățire postoperatorie [19].

În literatura de specialitate sunt prezentate datele monitorizării pacienților cu megaureterohidronefroză. Autorii sunt convinși, că patologia în cauză nu necesită în toate situațiile tratament chirurgical, deoarece deformarea ureterului fiind condiționată de dereglarea urodinamicii, poartă caracter funcțional și cu timpul dispare desinestătător. Conform studiilor recente, cauza megaureterului obstructiv o constituie dereglarea activității de contracție a ureterului. Administrarea preparatelor metabolice, patogenice sunt direcționate la activarea alimentării cu energie a musculaturii netede a ureterelor [19,20].

Conform datelor din literatura de specialitate, la formarea uropatiilor malformative acționează totalitatea factorilor biochimici ca citochinele, factorii de creștere, etc., care contribuie

la displazia structurii renale. Este cunoscut faptul, că proteina TGF – $\alpha 1$ este indicatorul sclerozei renale în refluxul vezico-ureteral [20-23]. Este un marker, credibil al fibrozei interstițiale tubulare și prin urmare o alternativă atractivă și mai puțin invazivă comparativ cu biopsia renală. Acest marker profibrotic este asociat cu progresia BCR și un biomarker promițător pentru diagnosticul precoce al BCR [23].

1.2 Actualități în etiopatogenia, factorii de risc al malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii (0-18 ani)

Cercetările denotă că malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copil reprezintă anomalii structurale și funcționale, ca rezultat a unor interacțiuni a factorilor, care pot genera perturbări în embriogeneză la diferite etape de dezvoltare intrauterină [22,24,25]. Publicațiile recente din literatura de specialitate atestă date importante din punct de vedere al epidemiologiei, uropatiile malformative la copil se situează pe locul 2-3 în structura morbidității generale. Din toate anomaliile congenitale fetale depistate la autopsie, uropatiilor malformative le revine aproximativ 14,1%, iar rata malformațiilor renourinare constituie peste 18% [10].

Actualmente au fost stabiliți factorii care influențează perturbările embriogenezei ca:

- agenții toxici, antibioticele, sulfanilamidele, hormonii sexuali, cortizonul, cofeina, insulina etc.;
- factorii virali și bacterieni (gripa, toxoplasmoza, varicela, rubeola, rujeola, hepatita etc.);
- cromozomopatiile;
- hipovitaminoza A;
- terenul matern (diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, afecțiunile renale etc.);
- radiațiile ionizante;
- factorii geografici.

Astfel, anomaliile embriofetale se dezvoltă în decursul evoluției sarcinii. Anomaliile fetale structurale apar, predominant, în embriogeneză (perioada critică a sarcinii). Restricția de creștere fetală constituie 20-30% simetrică, apare precoce, până în săptămâna a 20 – a, 70 – 80% asimetrică, apare tardiv, după săptămâna a 28 – a. Anomaliile fetale structurale apar ca urmare a unor tare genetice cu defecte ale dezvoltării unui organ sau a unei părți din organism, a unor condiții de mediu extern teratogen, care induc mutații genetice sau interferă inducțiile intracelulare, mecanismele moleculare de reglare, manifestate prin defecte enzimatică și malformații. Efectul nociv al teratogenelor este influențat de 3 categorii de factori: Primul este momentul expunerii: stadiul embriogenezei; în perioada fetală, sensibilitatea la teratogene scade

progresiv; al doilea – manifestările morfopatologice sunt induse prin acțiuni preferențiale pe anumite ținute tisulare – cele mai sensibile tipuri de organe; al treilea – nocivitatea teratogenelor este dependentă de tipul lor, de mecanismul de acțiune particular (inclusiv medicamentos) și de doză [26,27].

Factorii de risc în apariția anomaliilor fetale sunt determinanți, favorizanți, predispozanți: caracteristici materne: vârsta mai mare de 37 ani, cu risc crescut de nondisjunctie meiotică, ca urmare a dăgradării proteinelor meiotice și aneuploidie, vârsta mai mare de 40 ani este asociată cu moartea fetală de 5 ori mai frecvent față de gravidele de 20-30 ani; originea etnică; utilizarea inductorilor de ovulație, istoricul familial – personal de preeclampsie, istoricul obstetrical de feți cu anomalii genetice, istoricul medical de HTA, patologii care induc modificări ale mediului intrauterin hormonal (ex. hipotiroidie, diabet zaharat) și metabolic – obezitate, malnutriție (deficit de acid folic, iod); patologia specifică sarcinii: insuficiența placentară cu restricție de creștere fetală precoce, de cauze ovulatorii (20-30% predominant genetică și mai rar – prin corioamniotită, inserție velamentoasă de cordon) și restricție de creștere fetală tardivă, de cauză ciculatorie maternă (70-80%) din preeclampsia precoce [28-30]. Sarcina multiplă cu frecvență în creșterte prin „epidemie iatrogenă” indusă de tehnici de reproducere asistată cu risc de restricție de creștere fetală, malformații. Oligohidramniosul este martorul cel mai pertinent al restricției de creștere fetală, având un risc înalt de deformare a fătului. Diabetul matern poate fi asociat, la copil, cu malformații structurale severe – agenezia de sacru sau anomaliile renale (ex. displazia renală multichistică) [31-33].

În timp ce retardul de creștere intrauterină este adesea însoțit de diverse anomalii renourinare, greutatea mică la naștere corelează cu un număr mic de nefroni funcționali; copiii cu greutate mare la naștere pot suferi de sindromul Beckwith- Wiedermann. Prezența doar a unei artere ombilicale la nou-născut poate fi asociată cu anomalii renale în 30% din cazuri (ex. aplazia/hipoplazia renală sau extrofia de vezică). Greutatea placentei care depășește 25% din greutatea copilului în momentul nașterii este sugestivă pentru un sindrom nefrotic congenital [32].

Conform datelor ultimilor studii, dezvoltarea pielonefrității este condiționată de: anamneza somatică agravată – în 67,5% din cazuri, anamneza ginecologică și obstetricală – în 55,6% din cazuri, polihidramnios – în 21,5%, iminență de avort – în 44,3%, toxicoză – în 16%, gestoza – în 18,1%, anemie - în 21,5%, infectarea cu infecție genitală – în 40,9% din cazuri, hipoxie cronică intrauterină a fătului – în 35,6%, insuficiență fetoplacentară – în 41,6% din cazuri, retard intrauterin – în 19%, prematuritate – în 9,5%. [32,33].

Modificările aparatului urogenital pot avea loc la diferite etape de evoluție embriologică (pro-, mezo-, metanefros-). Apariția diverselor anomalii pot fi cauzate de defecte în dezvoltarea

metanefrosului, perturbări în dezvoltarea mugurilor ureterali și a vaselor, separarea incompletă a maselor metanefrotice.

Este cunoscut faptul, că la baza fibrozei renale stă remodelarea țesutului tubulointerstițial, care determină progresarea Bolii Cronice de Rinichi, manifestându-se prin inflamația interstițială bacteriană și abacteriană cu implicarea tubilor renali, vaselor limfatice și sangvine. Consecința acestui proces este reprezentat de fibroza interstițială, atrofia tubilor cu scleroza glomerulilor, care reprezintă baza de dezvoltare a reflux nefropatiei [21, 25].

1.3 Date contemporane de diagnostic și tratament în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii (0-18 ani). Analiza rezultatelor la distanță în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii.

Implementarea în ultimile decenii a noilor tehnici imagistice, a biologiei moleculare în medicina practică a marcat un avantaj major în stabilirea diagnosticului, fapt ce a înregistrat reducerea complicațiilor. Anomaliile congenitale ale tractului genito-urinar sunt cele mai frecvente malformații identificate prin ecografia sistemului urinar, cu o incidență de 1-4 la 1000 de sarcini [34,35]. Ca atare, ele constituie 15-20 % din toate malformațiile congenitale diagnosticate prenatal, în majoritatea cazurilor fiind uropatii obstructive. Termenul de „uropatie obstructivă” semnifică o malformație a sistemului urinar, ce duce la o scădere a fluxului de urină din rinichi, la o diminuare a funcției lui și ca urmare, la dezvoltarea Bolii Cronice de Rinichi și a unei dizabilități precoce. Diagnosticul prenatal permite de a recunoaște cât mai precoce obstrucțiile critice ale aparatului urinar, infecția tractului urinar și de a preveni leziunile renale și pierderea funcției renale [36,37]. Majoritatea studiilor științifice demonstrează relevanța și semnificația socială a uropatiei obstructive în copilărie [7,14,11,13,15].

Odată cu apariția programelor moderne de screening cu ultrasunete, circa 60 % dintre copii au fost diagnosticați cu probleme renale sau urinare în primii cinci ani de viață. În țările dezvoltate, malformațiile congenitale renourinare reprezintă 20-30% din anomaliile congenitale fetale diagnosticate antenatal [10]. Pentru minimalizarea afectării renale și evitarea progresării leziunilor renale în stadiul avansat al bolii, o importanță majoră are diagnosticarea și tratamentul precoce și diferențiat al patologiei depistate. Prevalența malformațiilor congenitale renourinare, detectată în timpul perioadei intrauterine, a fost raportată ca fiind de 0,1 %, 0,5 % și 0,7 % [14].

În pofida vastei experiențe clinice în tratamentul acestor malformații, mai rămân nesoluționate mai multe subiecte fundamentale: elaborarea noilor metode de diagnostic și tratament chirurgical sau conservator. Rămân discutabile perioadele limită de efectuare a corecției

chirurgicale, având la bază gradul de alterare a funcției renale, posibilitățile compensatorii ale organismului copilului în creștere la diferite grupe de vârstă [38].

Cu cât mai precoce apar malformațiile, cu atât vor fi mai grave [37]. În prezent, după opinia mai multor autori intervenția chirurgicală constituie cel mai eficient tratament în patologia obstructivă congenitală renourinară, dar totodată rămâne și o problemă, în special tehnicile chirurgicale. Marea majoritate a autorilor preferă rezecția ureterului modificat [39]. Pe când alții sunt susținătorii plastiei ureterului [40]. Un alt grup de cercetători arată necesitatea abordării diferențiate a rezecției și a plastiei ureterului [41]. O astfel de varietate a metodelor chirurgicale pentru corectarea anomaliilor congenitale ale ureterelor prezintă o problemă discutabilă.

Majoritatea cercetătorilor consideră: cu cât mai precoce este efectuat tratamentul chirurgical al malformațiilor obstructive congenitale ale ureterelor, cu atât prognosticul este mai favorabil prin restabilirea urodinamicii tractului urinar superior și regenerarea parenchimului renal [42,43].

Studiile arată că tratamentul chirurgical al uropatiilor obstructive necesită spitalizări de durată și există riscul complicațiilor postoperatorii imediate cât și tardive (7-20%) [44-46].

Conform datelor din literatura de specialitate, în hidronefroză sunt raportate următoarele complicații după plastia joncțiunii pieloureterale: stenoza anastomozei neoformate și acutizarea infecției. Stenoza anastomozei, poate surveni ca rezultat al dereglărilor de regenerare tisulară, cât și drenarea neadecvată a zonei de anastomoză. Lumenul îngust al ureterului și displazia peretelui lui, frecvent împiedică formarea largă a anastomozei. Studiile relevă ca traumatismul intraoperator are ca factor cauzal scheletarea majoră, pe traiectul ureterului sau rezecția largă a ureterului și bazinetului. Un rol semnificativ îl are și formarea anastomozei în condiții de tracție a țesutului ureteral. Alegerea nerațională a materialului de sutură (catgut, capron) pot dezvolta reacții ale țesuturilor cu dezvoltarea anastomozitei. O altă serie de complicații în postoperator îl constituie acutizarea pielonefritei, care asociază dereglarea evacuării urinii și refluxul pielorenal. Un rol important, în menținerea infecției renale îl constituie și cateterele din lumenul joncțiunii pieloureterale. Corpii străini pot menține infiltrația leucocitară atât în mucoasă cât și submucoasa joncțiunii pieloureterale, astfel, reduc regenerarea adecvată, dereglând contractile bazinetului și ureterului. Un alt grup de factori cauzali îl constituie hematoamele, procesele purulente, inflamatorii din plaga postoperatorie [47-50].

Analizând cauzele complicațiilor postoperatorii la copii cu hidronefroză putem conchide, că numărul complicațiilor pot fi evitate utilizând un drenaj adecvat a căilor urinare prin aplicarea stentului [48]. Actualmente, în literatura internațională se discută la tratamentul chirurgical al hidronefrozei fără drenarea căilor urinare, care prezintă un șir de avantaje [51-53]. Numai o

analiză, argumentată științific a rezultatelor tratamentului chirurgical în malformațiile congenitale ale ureterelor (după 10 ani sau mai mult), utilizând criterii de evaluare a stării funcționale a căilor tractului urinar pre- și postoperator pot fi propuse noi tehnici chirurgicale.

Studiile denotă că sindromul de joncțiune pielo-ureterală, este cea mai frecventă dintre uropatiile malformative obstructive ale aparatului urinar și sunt precizate antenatal prin ecografie.

Cea mai frecventă malformație congenitală a sistemului urogenital diagnosticată prenatal este hidronefroza care prezintă o frecvență de 2,8 cazuri la 1000 de nou-născuți, ceea ce constituie aproximativ jumătate din toate anomaliile congenitale ale rinichilor. La sexul feminin, acest defect de sistem urinar este diagnosticat de 1,5 ori mai frecvent decât la sexul masculin. Hidronefroza unilaterală se întâlnește mult mai des, predominant pe stânga decât bilateral [54,56,57]. Hidronefroza se definește ca distensia bazinetului și a calicelor în raport cu un obstacol organic sau funcțional al joncțiunii pielo-ureterale, cu atrofia progresivă a parenchimului renal [58].

Termenul de hidronefroză a fost propus de către Rayer, în 1841. Pentru prima dată Frank Hinman, a efectuat studii științifice pe problema hidronefrozei și a confirmat că obstucția ureterului duce la dezvoltarea hidronefrozei [59]. Anomaliile joncțiunii pielo-ureterale în 75% din cazuri duc la dezvoltarea hidronefrozei. Este stabilit că printre factorii cauzali ai disfuncției joncțiunii pielo-ureterale sunt cei extrinseci și intrinseci, dar de caracter funcțional [57,58].

Factorii intrinseci sunt: stenoza, atreziile joncțiunii pielo-ureterale și valvele ureterale „Ostling”. Factorii extrinseci sunt: inserția înaltă a ureterului în bazinet, vase aberante, sau vase polare anormale „Ekehorn” din artera renală sau din aortă, care încrucișează anterior sau posterior joncțiunea pielo-ureterală; bridele fibroase congenitale sau dobândite, care fixează joncțiunea pielo-ureterală la bazinet sau la polul renal inferior etc. [7,60-64]. Displaziile neuromusculare la nivelul joncțiunii pielo-ureterale constituie factorii de risc funcționali [65].

Este demonstrat că musculatura netedă este înlocuită congenital cu fibre de collagen sau lipsesc fibrele musculare, conducând la disfuncția undelor peristaltice prin joncțiunea pielo-ureterală. Astfel, urodinamica din bazinet în ureter se dereglează. Inițial tulburările sunt funcționale, ca mai apoi, ca rezultat al ischemiei se dezvoltă fibroză și stenoză organică [66,67].

Studiile raportează trei grade de leziuni anatomopatologice: [42,68].

- gradul I - bazinetul ușor dilatat cu musculatura hipertrofiată și tendința de tasare a papilelor. În stratul medular renal apar zone de congestie;
- gradul II - punga hidronefrotică este distensiată și comprimă papilele, iar țesutul conjunctiv înlocuiește treptat fibrele musculare hipertrofiate și țesutul elastic, bazinetul devenind scleros și rigid, funcția parenchimului renal restant este alterată;

- gradul III - parenchimul renal este alterat, subțiat cu funcția ireversibil compromisă.

În prezent cea mai frecvent utilizată clasificare a hidronefrozei a fost propusă de Onen, în anul 2007 fiind actualizată în 2020, în baza ecografiei parenchimului și sistemului colector renal [66].

Este demonstrat că pieloectazia (gr. 0 de hidronefroză) se caracterizează prin dilatarea bazinetului până la 10 mm, gr.I dilatarea bazinetului mai mult de 10 mm, gr.II dilatarea bazinetului și a calicelor până la 10 mm, gr.III creșterea în dimensiuni a sistemului colector și reducerea parenchimului renal până la 1/2, iar gr.IV - prin ectazia masivă a sistemului de calice-bazinet și reducerea parenchimului renal mai mult de 1/2 [66].

Simptomatologia clinică se manifestă prin: durere abdominală, tumoră palpabilă, febră prelungită, hematurie, piurie, infecție urinară, hipotrofie și tulburări digestive în special la sugari și copiii mici [7, 69-71].

Dacă afecțiunea se manifestă de la naștere, copilul prezintă abdomenul mărit în dimensiuni, în special în formele bilaterale [67,72-75]. La copii de vârstă mare sunt prezente semnele de infecție urinară [76-81].

În prezent cele mai utilizate metode de diagnostic ale hidronefrozei, sunt următoarele:

1. ecografia rinichilor cu evaluare a fluxului sanguin intraorganic [80].
2. ecografia diuretică a rinichilor pentru a efectua diagnostic diferențial al patologiei organice cu cele funcționale a obstrucției [60,69,76].
3. scintigrafia renală radioizotopică. [83-85].
4. urografia excretorie [78,87].
5. tomografie computerizată spiralată [88].
6. imagistica prin rezonanță magnetică (la nou-născuți) [89].

Mai mulți autori specifică la faptul că în examinarea copiilor cu hidronefroză stabilită antenatal, în absența unei zone de obstrucție în SPU a rinichiului hidronefrotic, pot fi operați la vârsta cuprinsă între 1 și 3 luni. În pofida recuperării precoce a urodinamicii după intervenția chirurgicală plastia reconstructivă în perioada neonatală, funcția renală nu s-a restabilit [7, 19, 65, 90, 91].

Problema tratamentului chirurgical al pacienților cu hidronefroză rămâne actuală, chiar dacă numărul pacienților se reduce, rezultatele pe termen lung ale tratamentului sunt adesea nesatisfăcătoare. Tehnicile moderne ale urologiei plastice în hidronefroză la copii, nu au redus semnificativ numărul de nefrectomii. [92-95].

Restabilirea treptată a funcției renale postoperator la distanță, cu permeabilitatea completă a anastomozei depinde nu numai de momentul depistării patologiei, dar în special de corecția cât

mai precoce și de starea arhitectonicii congenitale a parenchimului renal. Este demonstrat că gradul de permeabilitate a anastomozei pieloureterale prezintă un indicator important a eficacității tratamentului chirurgical al hidronefrozei congenitale [14, 96-98].

Stenoza segmentului pieloureteral nou format ca complicație postoperator apare la 2,2% dintre pacienți. După intervenția chirurgicală reconstructivă, chiar după o anastomoză larg formată, rinichiul își poate pierde funcția [19, 65, 99].

Studiile arată că una dintre condițiile principale pentru obținerea rezultatelor satisfăcătoare postoperator rămâne formarea unei anastomoze pieloureterale din țesuturile morfologic complete. Tratamentul chirurgical cu excizia radicală a segmentului ureterului stenozat postoperator poate duce în unele cazuri la nefrectomie [100, 101].

Conform studiilor efectuate frecvența rezultatelor nesatisfăcătoare ale operațiilor de reconstrucție pe segmentul pieloureteral este de la 2 la 47,5% [19, 97].

Studiile radiologice demonstrează dereglări persistente a funcției de evacuare a anastomozei pieloureterale, cu o scădere a funcțiilor rinichiului operat în 20-40% din cazuri, chiar și în cazul unei anastomoze satisfăcătoare [19, 23].

Putem conchide că problema corecției chirurgicale, patogenetic a hidronefrozei congenitale la copii și ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical sunt încă relevante, deoarece procentul rezultatelor nesatisfăcătoare este mare și în 18-24,8% din tratamentul chirurgical necesită nefrectomie [96, 102].

Menționăm că rezultatele analizei la distanță în pieloplastiile tradiționale în dependență de gradul patologiei, ne indică succesele tratamentului chirurgical și perioada de restabilire a funcției renale, este strâns corelat cu dimensiunile sistemului calice-bazinet, cu starea parenchimului renal preoperator.

Restabilirea funcției renale în hidronefroza de gr. II are loc în 100% din cazuri, gr.III-91,3%, gr.IV-doar 30%. Nefroscleroza postoperator în hidronefroza de gr.III constituie 8,7%, iar în gr. IV-70%. S-a demonstrat că pronosticul este mai favorabil dacă corecția chirurgicală s-a efectuat la etapele precoce, la o vârstă mai mică a copilului. [103, 104].

În prezent standartul de aur în tratamentul hidronefrozei rămâne a fi rezecția segmentului pieloureteral cu pieloplastie după metoda Hynes-Andersen, iar rezultatele satisfăcătoare constituie peste 96% din cazuri. [105-107]. Astfel intervenția chirurgicală clasică rămâne pieloplastia după Hynes-Andersen. La copii de vârstă mai mare se pot efectua intervențiile chirurgicale minim invazive.

S. Chuanyu., Guowei, 2009, V. Gnanapragasam și alții, au efectuat o analiză a diverselor metode de corecție a obstrucției pieloureterale și au demonstrat eficacitatea net superioară a acestei metode. [81, 83, 107, 108].

Pieloplastia tradițională ca și celelalte operații deschise au ajunsuri și neajunsuri. Prioritățile pieloplastiilor deschise sunt timpul redus al intervenției chirurgicale și un control vizual mai bun. Din neajunsurile acestei metode de tratament sunt sindromul dureros vădit în perioada postoperatorie, exprimat prin rezecția masei musculare masive, cicatricile postoperatorii îndelungate și perioada de reabilitare mai anevoioasă [107].

Conform datelor din literatură, lipsa drenajului segmentului pieloureteral la 50% din pacienți sa observat extravazarea urinei, ulterior perioada postoperatorie decurgând anevoios fiind necesar stendarea ureterului repetat [105-109].

În lucrările experimentale s-a demonstrat că, impermeabilitatea anastomozei pieloureterale efectuată pe stent e cu 20% mai înaltă, ce reprezintă un indicator indiscutabil [110]. Iar zona de ischemie este mai puțin vădită în aplicarea suturilor separate [111].

Printre complicațiile postoperatorii care necesită intervenție chirurgicală repetată în (3,6-10%) sunt: dehiscența de anastomoză, hemoragie postoperatorie cu formarea hematomului retroperitoneal, stenoza sau formarea calculilor în segmentul pieloureteral [107].

Megaureterohidronefroza congenitală – este o anomalie care ocupă una dintre pozițiile primordiale în rândul tuturor bolilor urologice. Rata fiind de 20-40% din totalul patologiei urologice. După opinia unor autori la ora actuală incidența megaureterohidronefrozei la copii constituie 1:10000. Majoritatea cercetătorilor împart megaureterohidronefroza în 2 forme principale: obstructiv nerefliant și refluant. Deasemeni etiologic MUH primară și secundară. Actualmente diagnosticul MUH include, de rând cu examinările clinice de laborator, metode maximal informative cum ar fi: cele ecografice, radiologice, endoscopice, radioizotopice și tomografice. Toate aceste metode cu excepția ecografiei sunt fie invazive sau radioactive. Deaceea este necesar de optimizat algoritmul de diagnostic cu scopul alegerii metodei raționale în examinarea pacienților cu MUH obstructivă [112-115].

Este demonstrat: cu cât mai precoce este efectuată corecția chirurgicală, cu atât mai favorabile vor fi rezultatele la distanță și pronosticul pacienților. Anume diagnosticul prenatal în megaureterul obstructiv reprezintă una din direcțiile cu perspective importante [116].

În prezent datorita aparatelor ecografice de ultima generație se poate vizualiza antenatal la 14 săptămână de gestație intrauterină rinichii și căile urinare, iar diagnosticul preventiv în anomaliile de tract urinar superior și inferior se poate stabili până la nașterea copilului, la 20-saptamâni de sarcină [117].

După datele autorilor, obstrucția organică a ureterului distal care necesită implicare chirurgicală, se întâlnește la 10-12% din copii [117, 118].

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al megaureterohidronefrozei sunt dilatația progresivă a ureterului; pielonefrita cronică cu evoluție recidivantă. Dar cel mai important când apar primele semne de scădere a funcției renale [119-122].

MUH reprezintă o dilatație parțială sau totală a ureterului, ca rezultat al unei obstrucții funcționale sau organice al segmentului distal al ureterului [67].

Dilatarea poate fi parțială (pelvină, iliacă, lombară) sau completă cu alungirea ureterului și conservarea structurii sale parietale prin ectazia lumenului ureteral și ca urmare lipsa unui peristaltism eficient [123,124]. Astfel, „*ureterul, din organ care transportă urina, devine organ de stocare a acesteia*” (Persu S., 2002) [63]. Clinic în 80% din cazuri debutează cu semne de infecție urinară, stări febrile inexplicabile, dureri abdominale sau lombare, piuriile repetate, tulburări digestive, dizurie, anemie, hematurie, leucociturie, întârzieri staturoponderale etc. [119,120].

Este confirmat că megaureterele obstructive necesită corecție chirurgicală, spre deosebire de cele neobstructive, care evoluează mai puțin grav și se pot rezolva la majoritatea copiilor medical [15, 104, 109 -113].

Problemele de diagnosticare în timp util și tratamentul adecvat al MUH la copii, timp de multe decenii rămân printre problemele actuale în urologia pediatrică din mai multe motive. În primul rând, incidența și depistarea bolii în toate țările din lume crește [104,105]. În al doilea rând, multe aspecte ale etiopatogenezei rămân neclare și prin urmare, alegerea metodei de tratament conservator sau chirurgical adesea este dificilă [108-112]. În al treilea rând, rezultatele nesatisfăcătoare a tratamentului chirurgical și un număr mare de complicații ale tratamentului conservator, mulți cercetători consideră MUH una dintre cele mai imprevizibile boli [107-108].

Tratamentul chirurgical al MUH rămâne o problemă dificilă în legătură cu dezvoltarea complicațiilor și procentul mare a rezultatelor nesatisfăcătoare precoce și tardive în perioada postoperatorie. Cauza apariției complicațiilor sunt dereglările urodinamice în uretere, stabilirea incorectă a timpului și metodei de corecție chirurgicală, dar și a erorilor în tehnica chirurgicală [105]. Megaureterohidronefroza nerefluxantă primară la copii se atribuie către una din cele mai

grave forme a uropatiilor obstructive, care duc la BCR sau la hipertensiune arterială [104]. Aceasta explică interesul specialiștilor în domeniu către această patologie.

Multe aspecte în problema megaureterohidronefrozei rămân încă nesoluționate. Până în prezent nu sunt opinii unanime în mecanismul de dezvoltare a MUH, continuă discuțiile în alegerea diverselor metode de corecție chirurgicală în segmentul uretero-vezical în această patologie. Nu sunt suficient studiate rezultatele tratamentului chirurgical la distanță, tactica și caracterul intervenției în megaureterohidronefroza cu ureterocel.

În ultimele două decenii s-au efectuat multiple studii în cunoașterea etiologiei și mecanismului de dezvoltare a megaureterohidronefrozei la copii. Majoritatea autorilor consideră, că cauza primordială în formarea MUH sunt anomaliile de dezvoltare a segmentului uretero-vezical [111]. Procesul de corecție chirurgicală a megaureterohidronefrozei sunt îndreptate în lichidarea obstrucției, crearea pasajului normal al urinei și profilaxia RVU. Rezultatele tratamentului chirurgical al MUH la ora actuală rămâne încă destul de nesatisfăcătoare. După unii autori rezultatele satisfăcătoare sunt între 23-85% [100, 102, 107, 109,110, 112].

Refluxul vezico-ureteral congenital constă din pasajul retrograd al urinei din vezică spre ureter, implicând frecvent cavitățile renale, ce duc la pielonefrite cu alterarea țesutului renal și la BCR. Se afectează mai frecvent sexul feminin, având o rată de 4 ori mai mare decât cel masculin. În 25-30% din infecțiile urinare cronice recidivante sunt provocate de refluxul vezico-ureteral. Incidenta RVU la nou-născuți constituie 1:100. În rândul copiilor și adolescenților refluxul vezico-ureteral se întâlnește 1% de cazuri. RVU bilateral constituie până la 50,9% [113-117].

Refluxul vezico-ureteral este considerat boala cea mai severă a sistemului urinar la copii, care apare adesea latent și provoacă pielonefrită, rezistentă la terapia cu antibiotice, adesea având un curs cronic. Refluxul conduce la o diminuare a mărimii rinichiului, la o creștere a bazinetului și la o atrofie treptată a parenchimului cu dezvoltarea BCR [118].

Fiziologic joncțiunea vezico-ureterală prezintă un mecanism antireflux determinat de lungimea și oblicitatea ureterului intravezical de prezența unui traiect submucos în porțiunea terminală a ureterului, componenta morfofuncțională a trigonului Letto și detrusorului [67].

Clasificarea etiologică a RVU:

1. Primar (congenital), întâlnit în 50 cazuri, având ca factor cauzal scurtarea și imaturitatea ureterului intravezical, dilatarea și insuficiența ostiumului ureteral, anomalii ureterale (duplicitate, ectopii ostiale, ureterocel), atonie trigonală.
2. Secundar, indus de hipertensiunea intravezicală (Boala Marion), valvele de uretră posterioară, fibroelastoza uretrei prostatice (Bodian), diverticoli, stricturi posttraumatice,

sau inflamator infecțioase leziuni iatrogene, stenoze congenitale de miat; vezică neurogenă asociată rahischizisului, cu contractură spastică a sfincterului extern.

Refluxul asociat malformațiilor reno-vezicale: megaureter primitiv, sindromul megavezică-megaureter, sindrom Prunne-Belly (agenezia musculaturii abdominale, criptorhidie, megavezică, megauretere displazice, hidronefroză) [67].

Anomaliile de dezvoltare a sistemului urinar cu complicațiile pe care le produc prin asocierea infecției urinare permanent constituie un obiect de studiu pentru cercetători. Astfel, uropatiile obstructive și reflux nefropatia constituie 20-30% dintre cauzele dezvoltării Bolii Cronice de Rinichi la copii care se află în centrele de dializă [117,118].

La 35% dintre bolnavii cu pielonefrită, refluxul vezico-ureteral este cea mai frecventă formă de dereglare a urodinamicii la copii, care condiționează modificări distructive în parenchimul renal ca rezultat al progresării pielonefritei cronice [122].

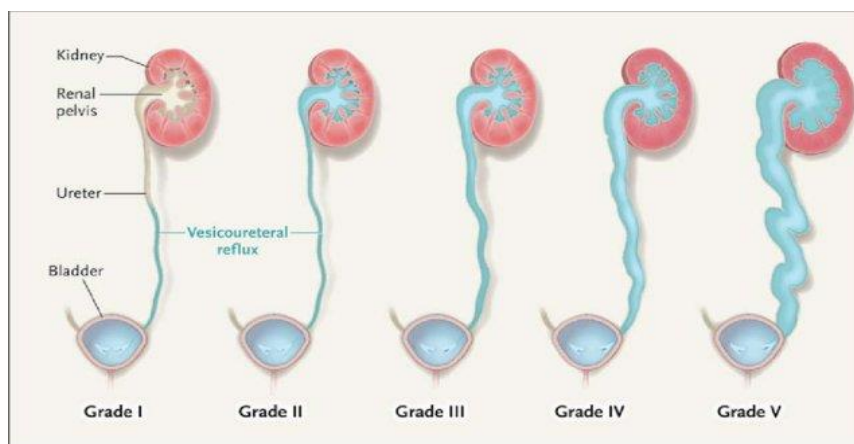


Fig. 1.1 Clasificarea internațională a refluxului vezicoureteral (RVU).

Notă: Există 5 grade ale RVU: gradul I, reflux numai într-un ureter nedilatată; gradul II, reflux în bazinet și calice fără dilatare; gradul III, reflux într-un ureter și bazinet ușor până la moderat dilatat; gradul IV, dilatare moderată și tortuozitate a ureterului și bazinetului cu obliterarea unghiului ascuțit al fornicelor, dar cu menținerea amprentelor papilare în majoritatea calicilor; și gradul V, dilatație macroscopică și tortuozitate a ureterului, bazinetului renal și caliciului cu pierderea amprentelor papilare [*după Montini G., et al.*] [123].

Screening-ul prin ultrasonografia sistemului urinar permit depistarea malformațiilor de dezvoltare a sistemului urinar precoce, ce a trezit interesul cercetătorilor pe problema dată. Cu toate acestea rămân o problemă hotărul considerării patologiei prin hidronefroză, reflux vezico-ureteral, megaureterohidronefroză. Rămâne o problemă, când copilul necesită examinare prin examen radiologic, examen scintigrafic.

La prima etapă, ureterul suferă un proces de hipertrofie compensatorie (pentru a evacua o cantitate suplimentară de urină). Treptat, dacă situația persistă, ureterul se decompensează, își mărește calibrul și lungimea. La început apare dilatația ureterului (hidroureter), apoi dilatația ureterului și a bazinetului (ureterohidronefroză). La dilatarea căilor de excreție superioare se adaugă insuficiența renală de diferite grade, care conduce la BCR și hipertensiune arterială secundară. Conform unor studii s-a demonstrat o corelație cauzală între RVU și dezvoltarea de “cicatrici” renale sau a “nefropatiei de reflux” [122].

Simptomele clinice sunt cele ale infecției urinare: febră prelungită, dereglări micționale, polaki-, disurie, dureri în hipogastru și lumbalgii, astenie, paloare, edeme palpebrale, piurie, hematurie, inapetență, alterări ale stării generale. La sugari predomină tulburările digestive [119, 120, 125]. În cazurile avansate cu nefropatie secundară prin reflux, se asociază semnele BCR (poliurie, polidipsie, retard staturo-ponderal, retenție azotată). Enurezisul se întâlnește la 20% din cazuri [67].

Nu există un consens cu privire la utilizarea uneia sau a altei metode de corectare operativă a refluxului vezico-ureteral atât în uretere duble cât și non-duble [122-124].

În pofida numărului mare de studii efectuate în această direcție, nemulțumirea față de rezultatele terapiei conservative, invazivitatea intervențiilor chirurgicale antireflux și complicațiile grave care survin postoperator ne obligă să căutăm noi soluții. Cu toate varietățile metodelor de chirurgie antireflux, frecvența stenozei ureterului reimplantat și recidivele de reflux sever, conform literaturii, variază de la 3 la 40%. Se recomandă tratamentul chirurgical de efectuat de la 6 – 18 luni. Tratamentul mai îndelungat, după 18 luni conduce la diminuarea funcției renale [125]. Sunt propuse numeroase metode de intervenții chirurgicale, dar întrebările referitoare la indicații și contraindicații, la metodele de corecție, termenul optim rămân controversate [122, 126].

Aceasta ține de aspectele patogenezei primare a RVU, alegerea metodei, timpul și volumul tratamentului chirurgical [122, 125].

Un număr mare de autori, recomandă intervențiile chirurgicale antireflux menținând în același timp funcția renală nu mai puțin de 30% din normă [117]. În același timp, alți autori dau preferință în astfel de cazuri la nefreurectomie, deoarece mai multe studii au stabilit că intervențiile chirurgicale sunt eficiente în reducerea pielonefritei recurente și a internărilor repetate la spital [122].

În toate cazurile în prim plan, sunt stabilirea criteriilor obiective pentru determinarea indicațiilor și evaluarea rezultatelor tratamentului copiilor cu această patologie. De asemenea, trebuie remarcat faptul că în multe studii se înregistrează doar rezultate imediate, în timp ce analiza celor de la distanță nu primește atenția cuvenită.

Reieșind din analiza cercetărilor în domeniu putem conchide că malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare ocupă și în prezent o poziție specială în patologia renală. În ultimii ani sunt îndreptate cercetări spre studiul etiologiei, patogeniei, complicațiilor infecțiilor urinare, leziunii renale acute și BCR, având ca substrat anomalii renourinare. Sunt clasificări noi elaborate ale dereglărilor urodinamicii, programe diagnostice și teste pentru determinarea stărilor critice în evoluția procesului inflamator, în prognosticul bolii. Însă rămân discutabile multe probleme de etiologie, patogenie, clinică, prioritar în diagnostic, tratament și prognostic al acestor afecțiuni la copii.

Este demonstrat că patogenia malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare este complexă și controversată iar lipsa acuzelor evidente duc la stabilirea unui diagnostic tardiv, la rezultate nesatisfăcătoare în tratamentul medico- chirurgical, chiar dacă posibilitățile de adaptare ale organismului copilului în creștere duc frecvent la maturizarea căilor renourinare și la regresia patologiei date. Totodată necunoașterea elementelor de bază ale complicațiilor date poate avea consecințe grave pentru micul pacient, pentru familie și societate.

1.4 Concluzii la capitolul 1

1. Explicarea etiopatogeniei malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii rămâne încă o problemă ce ridică multiple întrebări în urologia pediatrică.

2. Patogenia malformațiilor congenitale renourinare este rezultatul fie a unei diferențieri celulare, fie al reversei la un fenotip embrionar prin activarea unor gene embrionare, care, în mod normal, sunt represate. Implicarea factorilor de mediu (virali, toxici) poate stimula terenul predispus genetic.

3. Un diagnostic antenatal în primele 15-22 de săptămâni de gestație permite de a evalua precoce malformațiile congenitale renourinare cu selectarea momentului optim pentru intervenția chirurgicală ce permite reducerea minimă a complicațiilor.

4. Analiza literaturii de specialitate referitor la malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii confirmă că ele reprezintă principala cauză a invalidizării și mortalității în acest grup de pacienți.

5. Conform datelor literaturii de specialitate cercetările în domeniul malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii sunt îndreptate spre un diagnostic precoce și căutarea noilor tehnici chirurgicale reconstructiv-plastice (invazive, laparoscopice și endoscopice) efective, care ar rezolva problema, însă ultimile nu conduc la o însănătoșire definitivă a pacienților.

6. Luând în considerație, că intervențiile chirurgicale sunt efectuate la cel mai înalt nivel, corecțiile chirurgicale a patologiilor nu prezintă rezultate dorite și 50% din bolnavii operați pentru aceste malformații la distanță formează scleroza renală, deci normalizarea funcțional – structurală a rinichilor nu se produce și pacienții necesită în cel mai rău caz efectuarea transplantului renal. S-ar cere, pe lângă un diagnostic de screening ultrasonografic precoce, continuarea studiilor la nivel de celulă referitor la cauzele dezvoltării malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii, cu crearea de noi ipoteze referitor la distrucția parenchimului renal, căilor urinare.

2 CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE

2.1 Desing-ul general al cercetării

În vederea cercetării etiopatogeniei malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare, s-a proiectat un studiu analitic, ce prevede patru etape consecutive: (I) Elaborarea planului general de cercetare cu documentarea științifică în domeniu, determinarea scopului și a obiectivelor de cercetare și aprecierea volumului și perioadei de studiu: (II) Acumularea materialului de cercetare (selectarea bolnavilor, elaborarea și completarea chestionarelor, examinarea clinică și de laborator): (III) Analiza rezultatelor obținute: (IV).

Evaluarea rezultatelor obținute cu formularea concluziilor și recomandărilor (Figura 2.1).

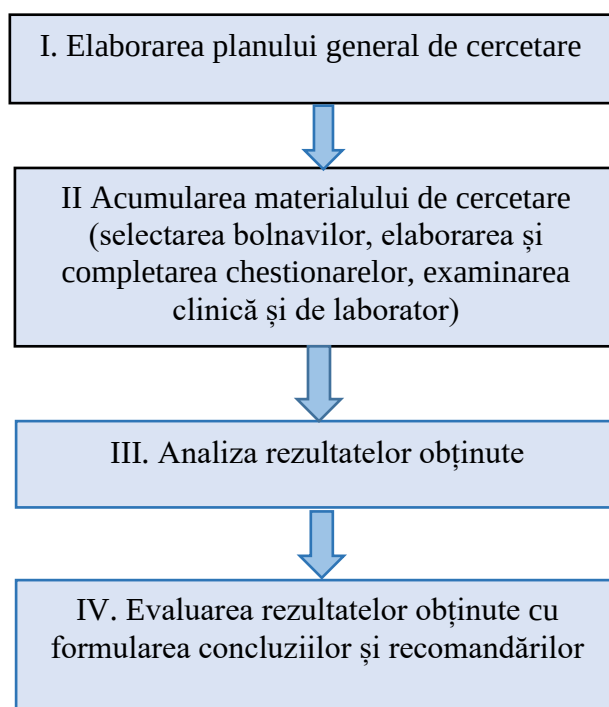


Fig. 2.1. Etapizarea studiului clinic

A fost efectuat un studiu analitic de tip caz-control, desfășurat în perioada anilor 2013-2022, în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki – *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Proces verbal Nr 40 la nr. 39, din 23.04.2013). Bolnavii au fost informați că vor face parte dintr-un studiu de cercetare, li s-a prezentat planul detaliat al studiului și s-a obținut acordul informat al acestora. Studiul a fost realizat în cadrul secției de urologie, a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului. În studiu au fost

recrutați bolnavi cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare internați în secția de urologie pentru intervenție chirurgicală programată. Au consimțit de a participa în studiu 100 bolnavi.

Elaborarea cercetării la tema vizată - malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani este determinată de necesitatea stabilirii cât mai precoce a diagnosticului și evaluarea particularităților clinico-paraclinice pentru elaborarea unor scheme de tratament și de profilaxie. Metodologia cercetării de față constă în determinarea frecvenței malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare la copii, particularităților evolutive în baza datelor clinice, paraclinice și elaborarea tacticii optime în conduita medico-chirurgicală.

Cercetările au inclus evaluarea a trei grupuri de malformații reno-urinare: hidronefroza, refluxul vezico-ureteral și megaureterohidronefroza. Pacienții au fost incluși în studiu în conformitate cu acordul informațional semnat de părinți sau tutore, respectând confidențialitatea asupra datelor cu caracter medical.

Pentru determinarea volumului esanționului (n) s-a folosit formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2x(Z\alpha - Z\beta)^2 \times Px(1-P)}{(P0 - P1)^2},$$

Unde $P = (P0 + P1)/2$;

$Z\alpha$ – valoarea tabelară pentru comparația bilaterală a eşanționului (pragul de semnificație sau probabilitatea erorii de tip I), pentru $\alpha = 0,05$; $Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$ – valoarea tabelară pentru comparația bilaterală a eşanționului (puterea studiului, probabilitatea erorii de tip II), pentru $\beta = 0,15$, puterea studiului de 85%, $Z\beta = 1,03$;

$P0$ - proporția expușilor din lotul de control = 65% (0,65);

$P1$ - proporția expușilor din lotul de cazuri (se specifică de către cercetător) = 90% (0,9);

f – proporția subiecților din studiu, care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat (factorul de ajustare a volumului eşanționului prin non-răspuns) = 10% (0,1).

Introducând datele de mai sus în formulă și efectuând calculele matematice obținem $n=55$ (numărul de persoane în cadrul unui lot de cercetare). Volumul eşanționului trebuie să cuprindă 100 subiecți de cercetare.

Design-ul general al studiului a inclus următoarele etape de cercetare (figura 2.2):

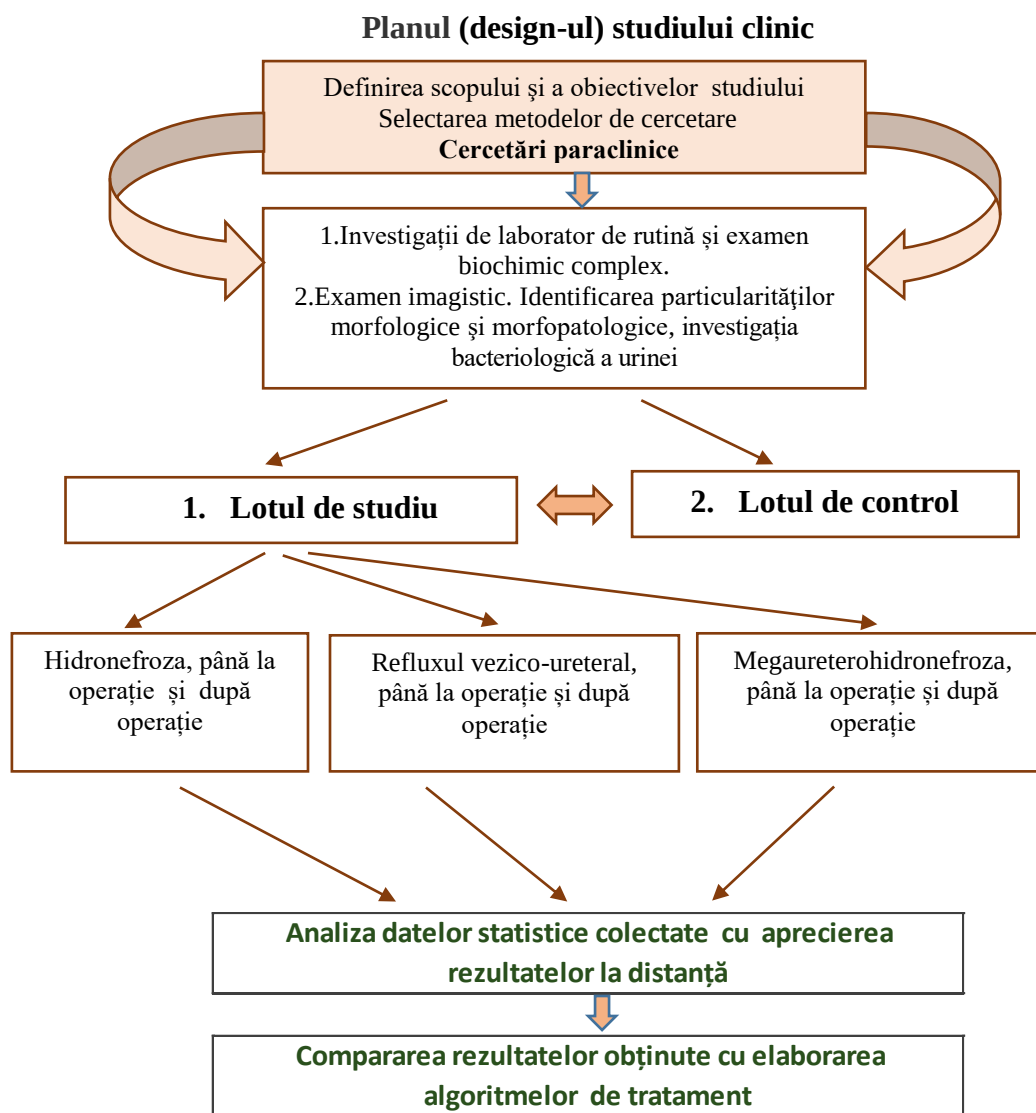


Fig. 2.2 Planul (design-ul) studiului clinic

I etapă – definirea scopului și a obiectivelor studiului, selectarea metodelor de cercetare: investigații de laborator de rutină și examen biochimic complex. Examen imagistic (ecografia sistemului renourinar, urografia i/v, cistouretrografia micțională, scintigrafia dinamică renală). Identificarea particularităților morfologice și morfopatologice a rinichilor (evaluarea morfologică intraoperatorie, precum și evaluarea histomorfologică în piesele înlăturate, cercetări bacteriologice).

II etapă - în baza metodelor de cercetare și evaluare clinico-paraclinică colectarea anamnezei pacienților, a tehnicilor chirurgicale utilizate la etapa inițială de tratament și compararea rezultatelor la distanță.

III etapă – analiza datelor statistice colectate cu aprecierea rezultatelor la distanță.

IV etapă - compararea rezultatelor obținute cu implementarea algoritmilor de tratament.

Criteriile de includere în studiu:

- pacient sub 18 ani.
- diagnostic de hidronefroză congenitală, reflux vezico-ureteral și megaureterohidronefroza.
- operați pentru hidronefroză gr. III-IV și reflux vezico-ureteral, megaureterohidronefroza gr. III-IV-V.

Criterii de excludere:

- pacienții peste 18 ani.
- pacient cu hidronefroză congenitală, reflux vezico-ureteral și megaureterohidronefroza cu rinichi afuncțional pentru care s-a practicat nefrectomia.
- pacienți cu HN, RVU, MUH de gr.I-II.
- prezența patologiilor asociate grave, a stărilor critice la copil, care ar putea conduce la deficiențe în monitorizarea clinico-evolutivă a pacienților încadrați în studiu.

2.2 Caracteristica materialului clinic

Lucrarea reprezintă o analiză complexă retrospectivă și prospectivă a unui lot, constituit din 100 pacienți rezolvați chirurgical cu malformații renourinare (hidronefroză, reflux vezico-ureteral, megaureterohidronefroza) în perioada anilor 2013-2022. În conformitate cu scopul și obiectivele acestei lucrări, cele mai frecvente afecțiuni malformative obstructive congenitale ale ureterelor au fost considerate ca obiect de studiu. Pacienții au fost evaluați prin examen clinic, funcțional. Analiza prospectivă a fișelor de observații au fost efectuată la 35 de pacienți cu hidronefroză congenitală, la 45 - cu reflux vezico-ureteral și la 20 - megaureterohidronefroza.

Studiul retrospectiv a inclus totalul de 2822 pacienți cu uropatii obstructive internați și investigați clinico-paraclinic în secția urologie în perioada anilor 2009-2018 (Figura 2.3).

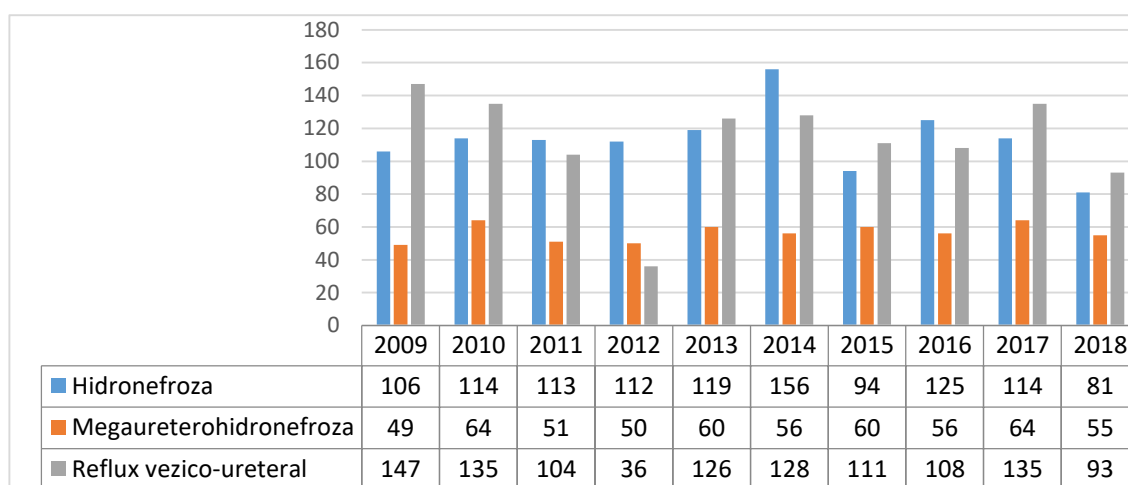


Fig. 2.3 Dinamica morbidității malformațiilor congenitale renourinare la copii pe parcursul aa. 2009-2018

Studiul morbidității pe ultimii 10 ani (2009–2018) a uropatiilor obstructive la copii în vârstă până la 18 ani, internați în Clinica de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, a demonstrat o rată înaltă în anii 2009, 2010, 2014 și 2017 a frecvenței acestor anomalii congenitale renourinare (figura 2.4).

În baza unui examen clinico-paraclinic retrospectiv pe un lot 2822 pacienți, care s-au aflat la tratamente în serviciul de urologie pediatrică am înregistrat o creștere importantă a trei uropatii malformative – hidronefroza, reflux vezico-ureteal, megaureterohidronefroza.

Ponderea malformațiilor renourinare pe anii 2009-2018 în Republica Moldova este reprezentată în (Figura 2.4).

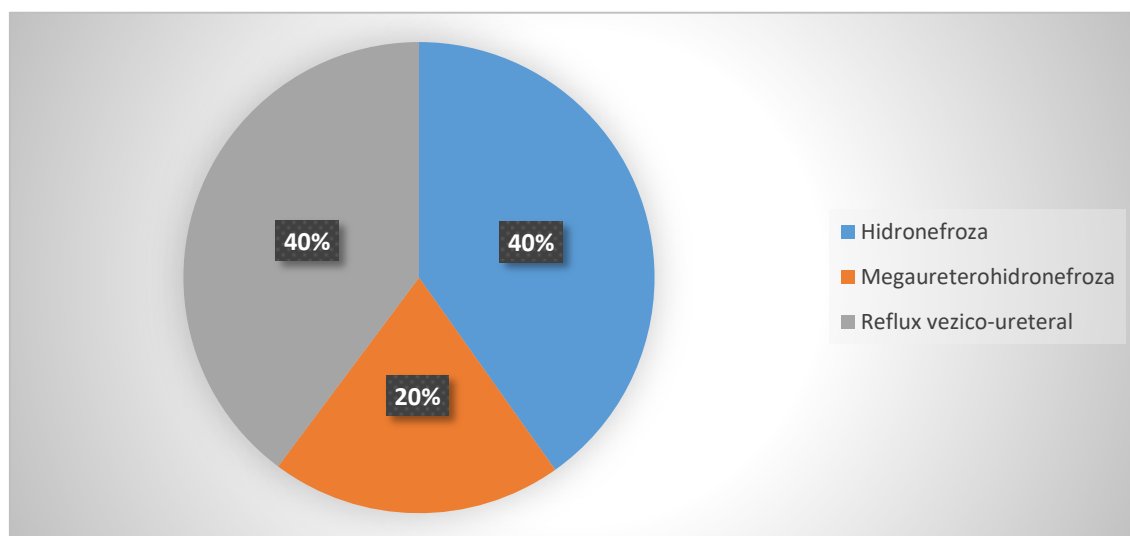


Fig. 2.4 Ponderea malformațiilor renourinare pe anii 2009-2018 în Republica Moldova

Conform datelor se apreciază prezența hidronefrozei și a refluxului vezico-ureteral-40%, iar megaureterul obstructiv în 20% din pacienții cu malformații renourinare.

Repartiția pacienților cu hidronefroză (HN), după sex, ne indică un număr mai mare de afectare a sexului masculin, în comparație cel feminin, date prezentate în (Figura 2.5).

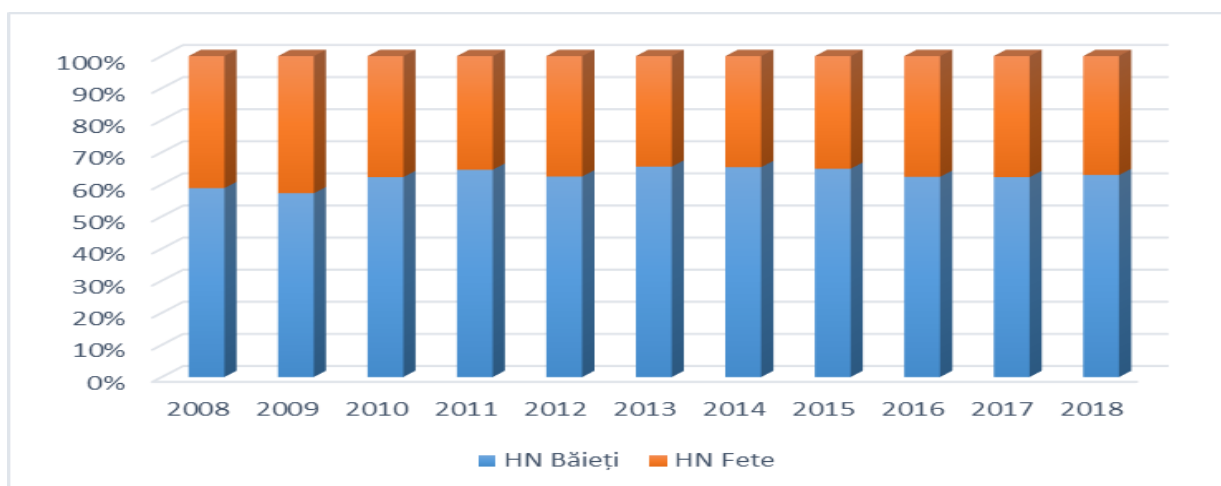


Fig. 2.5 Repartiția pacienților cu hidronefroză (HN), după sex

Repartiția pacienților cu reflux vezico-ureteral, după sex, ne indică la un număr mai mare de afectare a sexului feminin, în comparație cel masculin, reprezentat în (Figura 2.6).

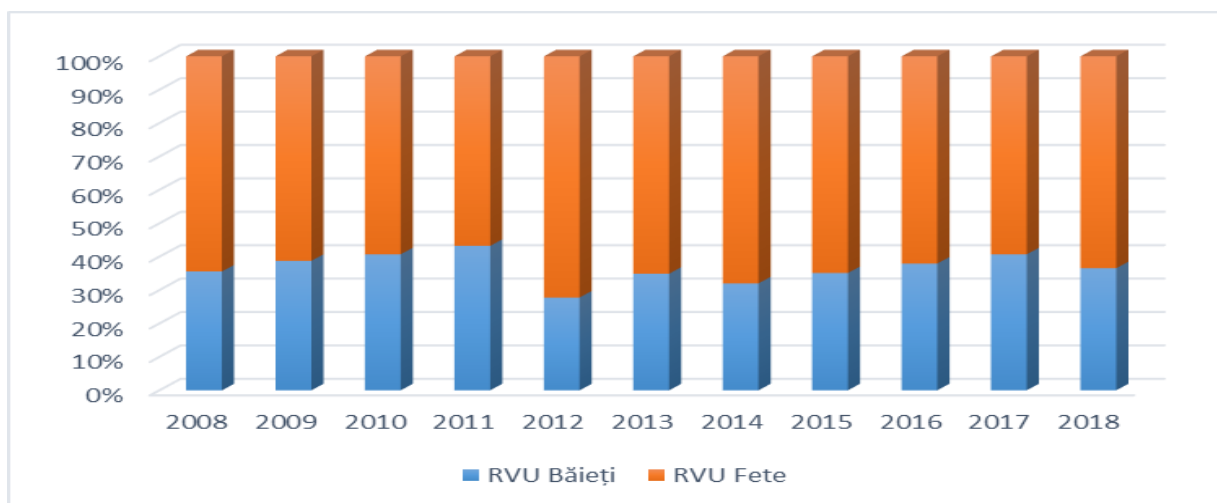


Fig. 2.6 Repartiția pacienților cu reflux vezico-ureteral (RVU), după sex

Repartiția pacienților cu megaureterohidronefroză, după sex, ne indică la un număr mai mare de afectare a sexului masculin, în comparație cel feminin, reprezentat în (Figura 2.7).

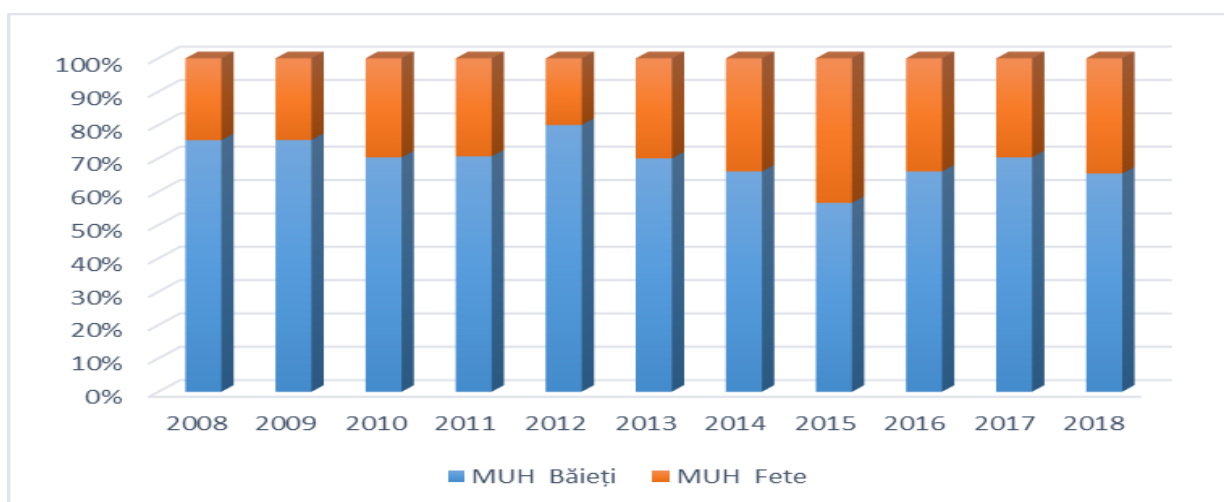


Fig. 2.7 Repartiția pacienților cu megaureterohidronefroză (MUH), după sex

Studiu prospectiv al pacienților luați în studiu.

Material si metode: Lotul de studiu a inclus 100 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani, operați cu hidronefroză gradul III-IV (35 pacienti), reflux vezico-ureteral gradul III-IV-V (45 pacienti) si cu megaureterohidronefroza obstructiva gradul III-IV-V (20 pacienti) în cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu” în perioada anilor 2013-2022. Grupul de comparație au constituit 100 de copii practic sănătoși, la care nu sau depistat malformații congenitale și afecțiuni renourinare, modificări de laborator și alte comorbidități. Menționăm că pacienții cu gr.I și II în aceste patologii nu au fost incluși în studiu, deoarece nu au avut indicații pentru tratament chirurgical.

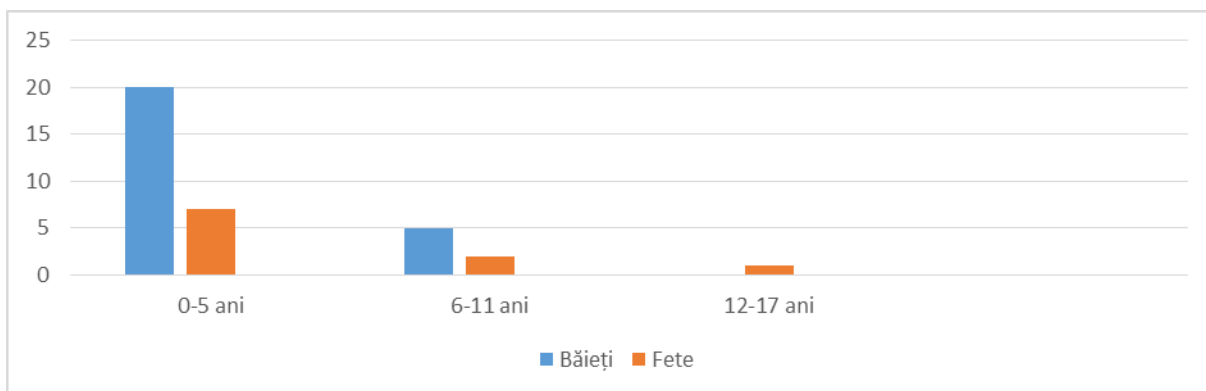


Fig. 2.8 Repartiția pacienților, pe grupe de vârstă și sex în hidronefroză

În hidronefroză a predominat sexul masculin 26 (74,3%) comparativ cu cel feminin 9 (25,7%). Datele analizate demonstrează faptul, că majoritatea pacienților au fost cu vârsta cuprinsă 3 luni - 5 ani 27 (77,1%), 6-11 ani - 7 (20%) și 12-17 ani - 1 (2,9%) (Figura 2.8).

Au predominat pacienți din mediul rural 20 (57,1%), comparativ cu cel urban 15 (42,9%) pacienți.

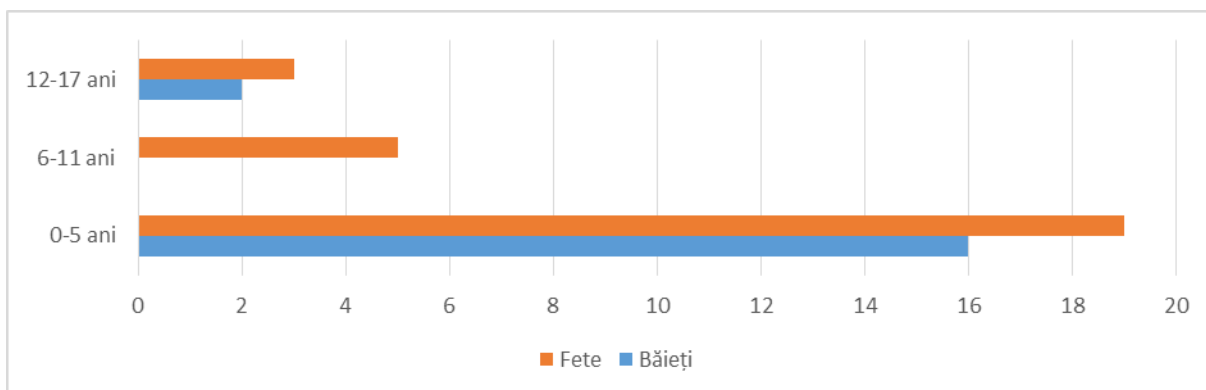


Fig. 2.9 Repartiția pacienților, pe grupe de vârstă și sex în RVU.

RVU congenital a fost diagnosticat mai frecvent la fete 27 (60%) decât la băieți 18 (40%); la 35 (77,8%) copii a fost diagnosticat până la vârsta de 5 ani, la 5 (11,1%) - de la 6 la 11 ani și respectiv 5 (11,1%) pacienți – de la 12 la 17 ani (Figura 2.9).

Au predominat pacienți din mediul rural 24 (53,3%), față de mediul urban 21 (46,7%).

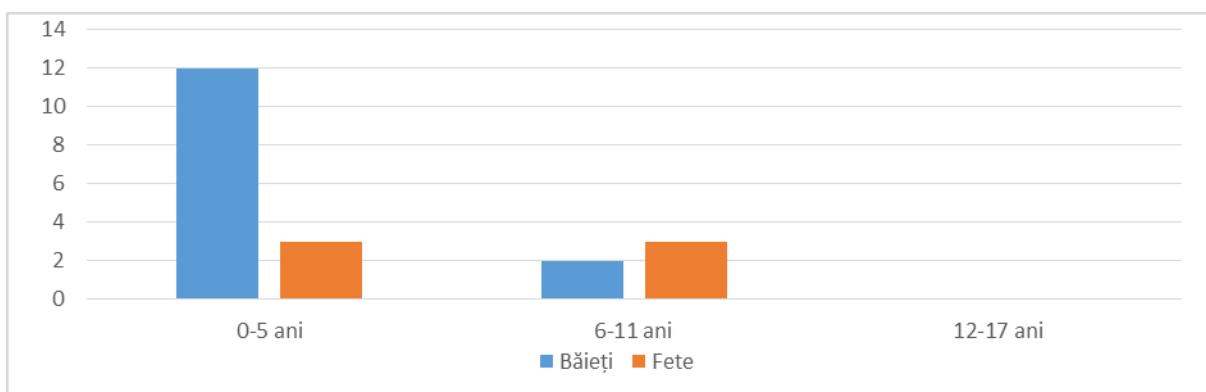


Fig. 2.10 Repartiția pacienților pe grupe de vârstă și sex în MUH

Megaureterohidronefroza a fost diagnosticată mai frecventă la băieți 14 (70%), decât la fete 6 (30%). La 15 (75%) copii, megaureterul congenital a fost decelat până la vârsta de 5 ani, la 5 (25%) - de la 6 la 11 ani și la 0 (0%) pacienți de la 12 la 17 ani (Figura 2.10).

Au predominat pacienți din mediul rural 11 (55%), față de mediul urban 9 (45%).

2.3 Metode de investigație a bolnavilor cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare

Studiul a inclus următoarele examinări și tactici medico-chirurgicale:

1. Protocolul de investigații, care include examenul obiectiv și clinic.
2. Examenul marcherilor biochimici (indici biochimici uzuali și marcheri special selectați).
3. Explorări imagistice: ecografia renală, radiografia reno-vezicală simplă, urografia intravenoasă, cistouretrografia micțională, scintigrafia dinamică a rinichilor.
4. Evaluarea bacteriologică.
5. Examenul morfopatologic.
6. Tratamentul conservator și tehnicile chirurgicale (intervenții chirurgicale efectuate primar cu compararea rezultatelor la distanță).
7. Analiza statistică a rezultatelor primare și la distanță.

Menționăm că stabilirea diagnosticului precoce de malformație renourinară, precum și determinarea tacticii tratamentului chirurgical sau conservator rămân a fi un subiect de discuție până la momentul dat. Pentru stabilirea diagnosticului complex al pacienților cu malformații renourinare au fost utilizate următoarele metode de diagnostic: clinic, paraclinic și imagistic, conform protocolului de investigație.

Protocolul de investigații a inclus:

1. Anamneza bolii.
2. Examenul obiectiv.
3. Examenul clinic.
4. Examenul paraclinic a inclus evaluări de laborator de rutină și a marcherilor biochimici special selectați).
5. Examenul imagistic a inclus: echografia sistemului renourinar, urografia i/v, cistouretrografia micțională, scintigrafia dinamică renală.

Au fost evaluate datele hemogramei, urogramei, a marcherilor biochimici generali (ureea, creatinina, proteina totală, ionograma) și indici biochimici specifici.

Ecografia sistemului renourinar - este metoda de elecție non-invazivă în examinarea copiilor cu suspecție la malformații obstructive renourinare și care prezentau dereglarea pasajului urinar a căilor urinare superioare sau inferioare. Pentru determinarea gradului de dilatare a sistemului colector și grosimea parenchimului renal, am utilizat cea mai frecventă, clasificarea lui Onen din anul 2007. Conform căreia pieloectazia – gradul 0 de hidronefroză, se caracterizează prin dilatarea bazinetului până la 10 mm, gradul I - dilatarea bazinetului mai mult de 10 mm, gradul II - dilatarea nu numai a bazinetului dar și a calicelor până la 10 mm, gradul III - creșterea vădită în dimensiuni a sistemului colector și reducerea până la $\frac{1}{2}$ din parenchimul renal, iar gradul IV - prin ectazia masivă a sistemului calice-bazinet și reducerea parenchimului renal mai mult de $\frac{1}{2}$ [106].

Ecografia renală a fost efectuată la aparatul Siemens, la cei 100% pacienți luați în studiu. Examenul dat, ne-a permis nu numai aprecierea dimensiunilor rinichilor (lungimea și lățimea), grosimea parenchimului renal (indicele parenchimos) dar și diametrul antero-posterior al bazinetului și a calicelor, raportul calice/parenchim-norma =1. Diagnosticul ecografic ne-a permis să stabilim cât mai precoce prezența uropatiilor malformative dar și să apreciem tactica de investigații ulterioare și a tratamentului chirurgical a acestor malformații.

Ecografia diuretică, utilizată în studiu, ne-a permis de a efectua diagnosticul diferențial dintre afectarea organică sau funcțională a joncțiunii pello-ureterale și a segmentului uretero-vezical. Efectuată pre- și postoperator, am stabilit eficacitatea tratamentului chirurgical în operațiile plastice. Tehnica dată ne-a permis de a stabili dimensiunile rinichilor (lungimea și lățimea), grosimea parenchimului renal, gradul de dilatare a sistemului calice-bazinet. Utilizând preparate diuretice, sol. Furosemidi 0,5 mg/kg din masa corpului copilului. La 15 și 30 minute de la administrare, s-a repetat ecografia. Am stabilit că în obstrucție organică, sistemul colector a crescut în diametrul antero-poaterior, iar la alți pacienți a rămas la dimensiunile inițiale. În caz de dilatare funcțională a sistemului colector, după administrarea diureticului, restabilirea indicilor la mărimile inițiale la nou-născuți a survenit peste 30 minute, iar la copiii de vârstă mai mare – până la 30 minute.

Radiografia abdominală pe gol a reprezentat prima explorare radiologică în investigația aparatului urinar. Tehnica aceasta a oferit date despre poziția, forma, dimensiunile rinichiului, dar și prezența calculilor radioopaci. Pregătirea pacientului se face prealabil cu 12 ore înainte de investigație prin dietă și o medicație care are ca scop eliminarea gazelor și a materiilor fecale din intestin.

Urografia intravenoasă – este investigația de elecție fiind obligatorie în uropatiile obstructive. Ea oferă informații despre poziția și forma rinichilor, dimensiunile calicelor și bazinetului, calibrul ureterelor, dar cel mai important funcția de secreție și excreție renală.

Procedura fiind miniinvazivă cu anumite riscuri la utilizarea masei de contrast, de aceea se efectuează obligator sub supravegherea medicului anesteziolog-reanimatolog conform protocolului. Procedura include injectarea unui ml de substanță de contrast și în cazul lipsei reacțiilor adverse, se va administra tot volumul ei (Urografin, Verografin) în doză de 2ml/kg corp la nou-născut, 1ml/kg corp la sugar și 0,5 ml/kg corp copiilor mai mari.

Primul clișeu radiologic se va efectua la 6 minute de la injectare. UIV indică la evaluarea funcției secretorii a rinichiului. În normă, contrastarea va fi bilaterală, egală și simetrică. Al doilea clișeu se va efectua la 15 sau 20 minute și ne oferă date concludente despre starea morfologică a aparatului reno-uretero-vezical. Iar următorul clișeu efectuat la 40-45 minute, va evalua timpul eliminării substanței de contrast din rinichi și uretere. Dacă se va reține substanța de contrast în uretere și rinichi se vor efectua clișee tardive la 1 oră, 2 ore etc.

Pacienții cu indici crescuți ai ureei și creatininei beneficiază de urografia intravenoasă în perfuzie. Se va injecta substanța radioopacă, diluată în sol. NaCl 0,9% sau sol. Glucosae 5% – 200 ml timp 8-9 minute.

Conform datelor urografiei i/v sunt raportate 4 grade a hidronefrozei.

Gradul I – bazinet dilatat moderat fără afectarea calicelor și parenchimului renal.

Gradul II – bazinet dilatat și moderat calicele.

Gradul III – bazinetul este dilatat, calicele sunt largi dar parenchimul renal nu este afectat.

Gradul IV – bazinetul și calicele sunt enorm dilatate, iar parenchimul renal este subțiat.

Cistouretrografia micțională permite elucidarea refluxului vezico-ureteral, a rezidului urinar vezical după micție, a mărimii și conturului vezicii urinare, a obstrucțiilor infravezicale (stenoza uretrei posterioare la băiței și a uretrei distale la fete).

Investigația se efectuează prin introducerea soluției de contrast diluată cu soluție antiseptică (Sol. Furacilini 1:5000) în volumul calculat după masa corpului copilului în kg înmulțit cu 7,0 prin cateterul uretro-vezical corespunzător vârstei și calibrului uretrei: 8-9-10 CH). Clișeul radiologic se efectuează după umplerea vezicii urinare, în timpul micțiunii și postmicțional. La băiței al doilea clișeu se efectuează în poziție laterală pentru evidențierea obstrucției infravezicale.

Conform clasificării radiologice sunt V grade ale refluxului vezico-ureteral:

Gradul I – reflux în ureterul pelvin;

Gradul II – reflux total uretero-pielo-caliceal, în care ureterul, bazinetul și calicele nu sunt dilatate, fornicele caliceale normale;

Gradul III – reflux total, ureterul dilatat mediu sau semnificativ, sinuos, dilatație medie sau pronunțată a bazinetului renal, o dilatație ușoară a fornixelor caliceale

Gradul IV – reflux în ureter și sistemul calice-bazinet, dilatație vădită a bazinetului și calicelor (“aglutinări caliceale”). Obliterație completă a unghiului ascuțit al fornixelor, dar se păstrează structura papilară a calicelor.

Gradul V – reflux total, masiv. Ureter „monstruos”, sinuos, cu aspect de “colon”. Structura papilară în majoritatea calicelor nu se vizualizează [123].

Scintigrafia renală - investigațiile paraclinică de mare valoare în diagnosticul pozitiv al uropatiilor malformative obstructive. Investigația dată are avantaje importante, deoarece oferă date concludente despre fiecare rinichi în parte (aspect de localizare, volum și contur, funcția de filtrație și evacuare în %, pasajul radiofarmaceuticului prin vasele sanguine, parenchimul renal și tractul urinar.

Tehnica de efectuare a metodei: se va injecta substanța marcată cu radionuclid tehneciul Tc^{99m} și cu ajutorul aparatului Gamma camera MB 9 200 Microsigams (Ungaria) se studiază procesul de acumulare, secreție și excreție a radiotrasorului, care se înregistrează sub forma unei curbe.

Descrierea curbei în normă:

1. segmentul vascular – reprezintă o pantă abruptă ascendentă, care corespunde pătrunderii izotopului în rinichi;
2. segmentul secretor - reprezintă o pantă ascendentă mai lină ce corespunde acumulării izotopului radioactiv în celulele tubulare;
3. segmentul excretor – reprezintă o pantă descendentă, care corespunde fazei de excreție, a ieșirii izotopului prin sistemul colector spre uretere și vezică.

Am evaluat marcherii stresului oxidativ și a protecției antioxidante în serul sanguin la pacienții cu malformații reno-urinare prin următoarele metode:

Prođușii proteici de oxidare avansată (AOPPs) au fost evaluați în conformitate cu metoda descrisă de Witko-Sarsat V., et al. [125] cu modificări [127].

Principiul metodei se bazează pe diluarea probei cu tampon fosfat salin (PBS), prelucrarea ulterioară cu o soluție de acid acetic și măsurarea absorbantei la 340 nm. Conținutul de AOPP a fost calculat după curba de calibrare, construite în baza diluțiilor consecutive a soluției standard de cloramină-T (0-100 μ M/L). Rezultatele au fost exprimate în μ M/L echivalente de cloramină-T/L ser sanguin.

Determinarea metaboliților reactivi ai oxigenului (MRO) s-a efectuat conform metodei descrisă de Ito et al și Pouya et al. [127] cu modificări [129].

Esența metodei constă în aceea că proba de cercetat (ser sanguin) se incubează mai întâi într-o soluție tampon ce conține clorură de fier (III), apoi se adaugă o soluție ce conține N,N-dimethyl-p-phenylene-diamine (DMPD). Radicalii liberi peroxizi ce se conțin în proba de cercetat oxidează moleculele de DMPD în radicali DMPD cu formarea unui produs colorat intensitatea căruia este direct proporțională cu concentrațiile lor, totodată, pentru mărirea performanței analitice - reproductibilității și precizității metodei, procesarea probelor se efectuează în microplăci fotometrice cu 96 godeuri. Valorile au fost exprimate în unități arbitrare (UA), iar o UA corespunde la 0,08 mg/100 mL de H₂O₂ [128].

Testul MRO prezintă o metodă simplă, ieftină și practică pentru a identifica pacienții cu un nivel ridicat de stres oxidativ (SO) și pentru a demonstra eficiența tratamentului aplicat.

Determinarea balanței pro-oxidante –antioxidante (PAB) s-a efectuat conform metodei descrisă de Pouya et al.[130] cu modificări [127].

Determinarea tuturor oxidanților și antioxidanților separat este consumatoare de timp și costisitoare. Testul PAB permite determinarea oxidanților și antioxidanților simultan într-o singură probă biologică.

Esența metodei constă în aceea că proba de cercetat se incubează într-un mediu colorat ce conține un amestec de tetramethybenzidină (TMB) și cation TMB, iar radicalii liberi, peroxizii și antioxidanții ce se conțin în proba de cercetat influențează asupra colorării mediului de lucru într-un grad proporțional cu concentrațiile lor, totodată, procesarea probelor se efectuează în microplăci fotometrice cu 96 godeuri, fapt ce permite nu numai procesarea rapidă a probelor de cercetat, dar și mărirea performanței analitice - reproductibilității și precizității metodei.

Metoda descrisă permite de a aprecia gradul de exprimare și compensare a stresului oxidativ (SO). Densitatea optică (OD) a fost evaluată la 450 nm, în timp ce lungimea de undă de referință a fost de 620 nm. Curba standard a fost construită în baza unor diluții successive ale soluției standard stock.

Valorile testului PAB au fost exprimate în unități HK arbitrare (Hamidi-Koliakos) pe baza procentului de peroxid de hidrogen evaluat în soluția standard.

PAB este un indicator de laborator al stării oxidant-antioxidant, deci trebuie de avut în vedere faptul că creșterea SO poate condiționa augmentarea echilibrului pro-oxidant-antioxidant, iar creșterea reciprocă a activității antioxidante poate scădea acest echilibru.

Dozarea *derivațiilor (metaboliților) oxidului nitric* în serul sangvin s-a efectuat prin metoda descrisă de Метельская В. А. și Гуманова Н. Г.[131] cu modificări [127].

Metoda se bazează pe reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea supernatantului obținut cu reactivul Griss și măsurarea absorbanței produsului reacției cu determinarea concentrației ionului de nitrit NO_2^- conform curbei de calibrare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției stock standard de nitrit de sodiu. La prelucrarea probelor studiate cu clorură de vanadiu (VCl_4) anionul de NO_3^- (care nu reacționează cu reactivul Griss) se reduce în NO_2^- , fapt ce permite identificarea nivelului de derivați ai oxidului nitric totali ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$). Concentrația anionului NO_3^- a fost calculată după diferența dintre concentrația derivaților oxidului nitric totali ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) și concentrația anionului de NO_2^- . Rezultatele au fost exprimate în $\mu\text{M/L}$ (ser sangvin). Totodată, a fost calculat raportul NO_2/NO_3 prin divizarea conținutului de NO_2 la conținutul de NO_3 .

Modificările sistemului antioxidant în serul sangvin la pacienții cu malformații renourinare au fost apreciate în baza evaluării capacității antioxidante Trolox echivalente (TEAC) sau activității antioxidante totale (AAT) cu ABTS, capacității antioxidante prin metoda CUPRAC (CUPric Reducing Antioxidant Capacity) sau AAT Cuprac, nivelului de ceruloplasmină (CP), precum și activității paraoxonazice/arilesterazice.

Determinarea activității antioxidante totale (AAT ABTS) se bazează pe capacitatea antioxidantilor prezenți în proba de cercetat de a reduce radicalul $\text{ABTS}^{+\cdot}$ (acid 2,2'-azino-bis(3-etilbenz-tiazolin-6-sulfonic radical) de culoare albastră-verzuie cu absorbția maximă la 734 nm. Antioxidanții din proba de cercetat reduc radicalul $\text{ABTS}^{+\cdot}$ suprimând colorația acestui produs într-un grad proporțional cu concentrațiile lor [133]. Această metodă se efectuează în microplaci cu 96 godeuri, fapt ce permite procesarea rapidă a probelor de cercetat.

Determinarea capacității antioxidante prin metoda CUPRAC (CUPric Reducing Antioxidant Capacity) sau activității antioxidante totale Cuprac (AAT Cuprac) s-a efectuat conform procedurii descris de Apak R et al.(2005) [134].

Principiul metodei se bazează pe proprietatea antioxidantilor din proba de cercetat de a reduce Cu^{2+} la Cu^{1+} în prezența agentului de chelatare - neocuproina. Acest chelator formează complexe colorate stabile cu ionul de cupru monovalent care are o absorbție maximă la 450 nm. Intensitatea colorării este direct proporțională cu capacitatea antioxidantă. Testul AAT Cuprac măsoară antioxidanții ce conțin grupe tiolice, dar și alți antioxidanți din plasmă, cum ar fi acidul uric, albumina și bilirubina, acidul ascorbic, α -tocoferolul, β -carotenul [134].

Concentrația de ceruloplasmină în serul sangvin a fost măsurată prin metoda spectrofotometrică propusă de Ravin [135] cu modificări [132].

Principiul metodei se bazează pe faptul, că ceruloplasmina, posedând proprietăți oxidative, catalizează oxidarea p-fenilendiaminei. În rezultatul reacției se formează compuși de culoare albastră-violetă, intensitatea cărora este direct proporțională cu activitatea enzimei. Calculul

cantității de ceruloplasmină (în miligrame la 1 l de ser sangvin (mg/l) s-a efectuat folosind curba de calibrare construită în baza diluțiilor successive ale soluției standard de ceruloplasmină.

Determinarea activității paraoxonazice/arilesterazice (PON1/arilesterazei) cu utilizarea substratului fenil acetat (FA) a fost efectuată prin metoda descrisă de Eckerson et al. [136].

Principiul metodei se bazează pe determinarea cantității de fenol care se eliberează în urma scindării substratului reacției enzimice - fenil acetatului, iar pentru înlăturarea activității nespecifice esterazice a altor hidrolaze esterice, determinarea se efectuează în prezența prozerinei, procesarea probelor se efectuează în condiții de standardizare maximă cu utilizarea microplăcilor fotometrice UV cu 96 godeuri. Determinările s-au efectuat în conformitate cu metoda descrisă de Eckerson, et al. [136] cu modificări. Pe scurt, amestecul de reacție în volum de 300 μ l conținea 1,0 mmol/l de fenil acetat și 0,9 mmol/l CaCl_2 dizolvate în 9,0 mmol/l tampon tris-HCl cu pH-ul 8,0. Reacția a fost inițiată prin adăugarea probei de cercetat de 20 μ l, prediluată 1:3 (v/v) în 9,0 mmol/l tampon tris-HCl, pH 8,0. Activitatea enzimatică se calculează reeșind din coeficientul de extincție molară a fenolului ($1310,0 \text{ M}^{-1} / \text{cm}^{-1}$) și se exprimă în $\mu\text{M}/\text{min}/\text{l}$ ser sangvin.

Determinarea activității arilesterazei serice (PON pNitroFA) a fost efectuată prin metoda descrisă de Haagen și Brock [137].

Principiul metodei se bazează pe determinarea cantității de p-nitrofenol care se eliberează în urma scindării hidrolitice a substratului reacției enzimice – p-nitrofenil acetatului.. Activitatea a fost exprimată în unități pe minut/decilitru ser sangvin (U/min/dl), unde 1 U este egală cu 1 μmol de p-nitrofenol/min/dl. Calculul cantității de p-nitrofenol eliberat în urma reacției enzimice s-a efectuat folosind curba de calibrare construită în baza diluțiilor successive ale soluției standard de p-nitrofenol.

Modificările enzimelor în urină la pacienții cu malformații reno-urinare au fost studiate prin următoarele metode:

Determinarea activității α -glucozidazei neutre a fost evaluată prin metoda spectrofotometrică [127]. Principiul metodei se bazează pe hidroliza enzimatică a substratului enzimei - p-nitro-fenil- α -D-glucopiranozidă în mediu neutru. Produsul reacției – p-nitrofenolul are o colorație galbenă, intensitatea căreia este direct proporțională cu activitatea enzimei. Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive a soluției standart de p-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 L urină (nmol/s·L).

Determinarea activității β -glucozidazei acide a fost evaluată prin metoda spectrofotometrică [127]. Principiul metodei se bazează pe hidroliza enzimatică a substratului p-

nitro-fenil- β -D-glucopiranozidei în mediu acid. Produsul reacției – p-nitrofenolul are o colorație galbenă, intensitatea căreia corelează cu activitatea enzimei. Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 L urină (nmol/s·L).

Determinarea activității N-acetil- β -D-glucozaminidazei a fost evaluată prin metoda spectrofotometrică [127]. Principiul metodei se bazează pe estimarea spectrofotometrică a cantității de p-nitrofenol – produsul reacției de hidroliză enzimatică a p-nitrofenil-N-acetil- β -D-glucozaminidei. Para-nitrofenolul în mediu alcalin are o colorație galbenă, intensitatea căreia corelează cu activitatea enzimei. Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 l urină (nmol/s·l).

Determinarea activității arilsulfatazei A și B a fost evaluată prin metoda spectrofotometrică [127].

Principiul metodei se bazează pe estimarea spectrofotometrică a cantității de p-nitrocatehină – produsului reacției de hidroliză enzimatică a p-nitrocateholsulfatului de potasiu. Para-nitrocatehina în mediul alcalin are o colorație vișinie, intensitatea căreia corelează cu activitatea enzimei. Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrocatehină și se exprimă în nmol pe s la 1 l urină (nmol/s·l).

Determinarea activității arilsulfatazei C a fost evaluată prin metoda spectrofotometrică [127].

Principiul metodei se bazează pe estimarea spectrofotometrică a cantității de p-nitrofenol – produsului reacției de hidroliză enzimatică a p-nitrofenilsulfatului de potasiu, intensitatea căreia corelează cu activitatea enzimei. Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 l urină (nmol/s·l).

Determinarea activității fosfatazei acide a fost evaluată prin metoda spectrofotometrică cu modificări [127].

Principiul metodei se bazează pe capacitatea enzimei de a hidroliza legătura esterică a substratului sintetic – p-nitrofenilfosfatul cu eliberarea p-nitrofenolului, intensitatea căreia este direct proporțională cu activitatea enzimei. Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 l urină (nmol/s·l).

Determinarea activității fosfatazei alcaline a fost evaluată prin metoda spectrofotometrică [127].

Principiul metodei se bazează pe capacitatea enzimei de a hidroliza în mediu alcalin legătura esterică a substratului sintetic – p-nitrofenilfosfatul cu eliberarea p-nitrofenolului, intensitatea căreia este direct proporțională cu activitatea enzimei. Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 l urină (nmol/s.l).

Determinarea activității gama-glutamyltranspeptidazei (γ -GTP) în urină a fost efectuată cu ajutorul kiturilor de analiză a firmei Eliteh, Franța, conform instrucțiunilor anexate.

Determinarea proteinuriei, albuminuriei și a concentrației de creatinină în urină a fost efectuată cu ajutorul kiturilor de analiză a firmei Eliteh, Franța, conform instrucțiunilor anexate.

Interleukinele Il-6 și TNF- α în serul sanguin au fost apreciate cu ajutorul kiturilor firmei Vector Best (Rusia) conform instrucțiunilor tehnice, iar rezultatele au fost exprimate în pg/ml/ser sangvin.

Nivelul biomarkerilor fibrozei renale în urină (FGF- β , KIM-1) au fost apreciate cu ajutorul kiturilor firmei Eagle Biosciences (USA) conform instrucțiunilor tehnice, iar rezultatele au fost exprimate în pg/ml/urină.

Principiul metodei ELISA sandwich de determinare a interleukinelor Il-6 și TNF- α și a biomarkerilor fibrozei renale în urină FGF- β și KIM-1 constă în aceea că, mai întâi acești biomarkeri din proba de cercetat (BPC) reacționează cu anticorpii specifici imobilizați pe microplacă cu 96 godeuri, apoi BPC fixați la microplacă reacționează cantitativ cu conjugatul ce conține anticorpi anti-BPC conjugați cu biotina, apoi se adaugă anticorpii secundari ce conțin complexul streptavidina legată de peroxidaza din hrean, apoi se adaugă substratul peroxidazei – H₂O₂ și cromogenul (tetrametilbenzidina), iar intensitatea colorării este proporțională cu concentrația BPC și se măsoară prin spectrofotometriere la riderul cu microplăci. Avantajul acestei metode constă în aceea că proba de cercetat nu trebuie să fie purificată înainte de analiză, iar metoda este foarte sensibilă.

Examenul morfopatologic: S-au evaluat piesele anatomo-chirurgicale, prelevate intraoperator (rinichiul + segment de ureter) după nefrurerectomie examinate prin aplicarea macro- și organometriei. Probele prelevate au fost fixate prealabil în Sol.Formol 10% și procesate conform standardelor histologice folosind utilajul de procesare automat. Testele histologice s-au efectuat prin aplicarea colorației convenționale hematoxină-eozină (H&E) și trocrom Mason.

2.4 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor obținute

Prelucrarea statistică a rezultatelor investigațiilor biochimice s-a efectuat utilizând pachetul software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 23.0. Pentru crearea tabelelor cu rezultatele cercetării, cu scopul procesării statistice ulterioare, s-a utilizat programul Microsoft Excel 2013.

Datele obținute au fost calculate prin utilizarea statisticelor descriptive (media, mediana, abaterea standard, media erorii standard, abaterea intercuartilică (valoarea minimă și maximă), extremele s-au identificat prin estimarea scorurilor „z. Estimarea mărimii efectului, s-a apreciat prin „semnificația statistică”. Valoarea $p < 0,05$ obținută la compararea materialului cifric din lotul de studiu cu cel din lotul martor s-a considerat ca discrepanță statistic semnificativă. Rezultatele obținute au fost prezentate ca $\text{media} \pm \text{devierea standard (M} \pm \text{SD)}$, precum și mediana și abaterea intercuartilică. Reprezentarea grafică a materialului a fost efectuat prin construcția graficelor box-plot, diagrame cu bare, diagrame lineare și diagrame pie.

Cu scopul etalării diferențelor între loturi, s-au aplicat testele post-hoc pentru comparații multiple: Tukey după One-Way Anova și Games-Howell după Welch's Anova. Pragul de semnificație stabilit a fost $p < 0,05$.

După verificarea datelor obținute, pentru a evidenția diferența semnificativă a parametrilor biochimici studiați în loturile comparate a fost utilizat testul statistic nonparametric Kruskal-Wallis la pragul de semnificație $p < 0,05$, fiind calculate mediana, abaterea intercuartilă și coeficientul nonparametric de corelație ρ Spearman [138]

2.5 Concluzii la capitolul 2

1. Metodele utilizate permit elucidarea mecanismelor patobiochimice care stau la baza evoluției maladiei la copiii cu malformații renourinare.
2. Cercetările actuale asupra proceselor patologice, obținând avantajul unor explorări la nivel de țesuturi și structuri subcelulare și sisteme enzimaticе, vor contribui la elucidarea mecanismelor patogenetice și la elaborarea unor noi direcții de tratament al acestor maladii.
3. Metodele descrise în acest capitol vor permite de a efectua:
 - evaluarea la un nivel științific aprofundat a mecanismelor patobiochimice care stau la baza dezvoltării procesului inflamator, cât și a SO, precum și protecției AO;
 - elucidarea particularităților și rolul indicilor biochimici în mecanismele patofiziologice la copiii cu malformații congenitale renourinare și afecțiuni dobândite.

4. Pacienții luați în studiu au fost supuși unui șir de investigații clinice, paraclinice la diverse etape clinic-evolutive ale studiului (în faza acută –preoperator și după efectuarea intervenției chirurgicale) care au permis spre final, evidențierea conexiunii între dinamica markerilor inflamației, SO și SAO.
5. Materialul acumulat a fost prelucrat, evaluat și interpretat cu ajutorul metodelor de analiză statistică variațională, fapt ce a permis formularea concluziilor și recomandărilor practice.

3 EVALUAREA FACTORILOR DE RISC ÎN ASOCIEREA COMPLICAȚIILOR ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE PE TERMEN PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ LA COPIII CU MALFORMAȚII CONGENITALE ȘI AFECȚIUNI RENOURINARE

3.1 Studiarea și analiza structurii factorilor de risc în asocierea complicațiilor în perioada postoperatorie precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare (hidronefroză, megaureterohidronefroză, refluxul vezico-ureteral și litiaza renală pe fondal de hidronefroză).

Malformațiile congenitale renourinare la copil, cu predilecție cele renale, reprezintă în continuare un capitol dificil al urologiei pediatrice. Deși există multe similitudini între malformațiile congenitale și patologiile dobândite, totuși etiologia, patogenia, evoluția maladiei, complicațiile asociate, diferă considerabil, fiind o problemă cu un impact economico-social semnificativ pentru majoritatea țărilor lumii, inclusiv și pentru Republica Moldova.

Cercetările denotă că malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copil reprezintă anomalii structurale și funcționale, ca rezultat a unor interacțiuni a factorilor, care pot genera perturbări în embriogeneză la diferite etape de dezvoltare intrauterină. Malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani sunt determinate de necesitatea stabilirii cât mai precoce a diagnosticului și evaluarea particularităților clinico-paraclinice pentru elaborarea unor scheme de tratament, profilaxie a complicațiilor precoce și la distanță.

Caracteristica generală a cercetării și proiectarea lotului de studiu a fost efectuat în cadrul Clinicii de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”, la baza Instituției Medico-Sanitară Publice, Institutul Mamei și Copilului în perioada anilor 2009–2018 – studiu retrospectiv.

Lotul de studiu prospectiv a inclus 100 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 0 luni și 18 ani, operați cu hidronefroză gradul III-IV (35 pacienți), reflux vezico-ureteral gradul III-IV-V (45 pacienți) și cu megaureterohidronefroză obstructivă gradul III-IV-V (20 pacienți).

Grupul de comparație au constituit 100 copii practic sănătoși. Menționăm că pacienții cu patologiile sus-menționate dar cu gr. I și II de afectare nu au fost incluși în studiu, deoarece nu au prezentat indicații pentru tratament chirurgical.

Utilizarea ecografiei uterului gravid ne-a permis diagnosticarea multiplelor malformații congenitale cardiovasculare, ale sistemului locomotor, inclusiv cele reno-urinare. Cea mai frecventă malformație congenitală a sistemului urogenital depistat antenatal a fost hidronefroza cu o pondere de 2,8 cazuri la 1000 de nou-născuți vii, ceea ce a constituit aproximativ jumătate din toate anomaliile congenitale ale rinichilor [1,6,8]. Chiar și în prezent problema tratamentului

chirurgical al pacienților cu hidronefroză rămâne actuală, mai ales prin faptul că rezultatele pe termen lung ale tratamentului sunt adesea nesatisfăcătoare. Menționăm că tehnicile moderne ale urologiei plastice în hidronefroză la copii, în special cu diagnostic tardiv actualmente nu au redus semnificativ numărul de nefro-ureterectomii [2,9,10]. Am confirmat că restabilirea în timp a funcției renale postoperatoriu și cu păstrarea permeabilității complete a anastomozei depinde nu numai de momentul depistării patologiei, dar în special de corecția cât mai precoce și de starea arhitectonicii congenitale a parenchimului renal [3,7]. Am stabilit că gradul de permeabilitate a anastomozei pieloureterale prezintă un indicator important a eficacității tratamentului chirurgical al hidronefrozei congenitale la copii, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate [4, 5, 11].

3.2 Studiarea particularităților clinico - paraclinice evolutive, a complicațiilor asociate și ale rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii.

În cadrul studiului au fost observați în dinamică 35 de pacienți cu hidronefroză, fiind efectuată evoluția dinamică a parametrilor clinici și paraclinici din perioadele preoperatorie și postoperatorie.

Printre copiii incluși în cercetare observăm că băieții sunt afectați practic de 3 ori mai frecvent: băieți – 26 (74,3%; ÎI 95% [59,8-88,8]) pacienți, fete – 9 (25,7%; ÎI 95% [11,2-40,2]).

Deoarece în cercetare au fost incluși doar pacienții cu hidronefroză de gradul III și IV, lotul curent are următoarea structură: hidronefroză de gradul III - 14 (40,0%; ÎI 95% [23,8-56,2]), hidronefroză de gradul IV - 21 (60,0%; ÎI 95% [43,8-56,2]).

Vârsta copiilor din lotul cu hidronefroză a constituit $5,2 \pm 0,49$ (ÎI 95% [2,55-4,87]) ani, fiind inclusă în intervalul de la 2 luni la 14 ani.

La prima spitalizare media de zile-pat a constituit $18,6 \pm 0,86$ (ÎI 95% [17,0-20,4]) zile cu valoarea minimă de 13 zile și maximă de 39 de zile. Pe când la spitalizarea repetată durata medie de spitalizare a fost considerabil mai mică – $7,0 \pm 0,49$ (ÎI 95% [11,1-14,4]) zile cu valoarea minimă de 4 zile și maximă de 39 de zile. Între valorile duratei de spitalizare se atestă o diferență statistic semnificativă ($F=135,654$, $p<0,001$).

În marea majoritate de cazuri procesul de hidronefroză a fost unilateral – 26 (74,3%; ÎI 95% [59,8-88,8]) cazuri, dintre care rinichiul drept a fost afectat la 12 (34,3%; ÎI 95% [18,6-50,0]) copii, iar cel drept la 14 (40,0%; ÎI 95% [23,8-56,2]) copii. La 9 (25,7%; ÎI 95% [11,2-40,2]) copii a fost înregistrat proces bilateral.

Toți copiii incluși în studiu au prezentat diferite patologii concomitente din partea sistemului urinar, deși în marea majoritate acestea nu au fost concludente, intervalul de încredere de 95% incluzând valoare 0. Este important de menționat că absolut toți participanții au avut pielonefrită cronică secundară recidivantă (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Patologiile concomitente înregistrate la pacienții cu hidronefroză incluși în studiu

Unitatea nozologică	Abs.	P, %	ÎÎ 95%
Pielonefrită cronică secundară	35	100,0	100,0-100,0
Cistită cronică	4	11,4	0,9-8,4
Urolitiază	2	5,7	0,0-13,4
Multichistoză renală	1	2,9	0,0-8,4
Hipoplazia renală	1	2,9	0,0-8,4
Agenezia renală unilaterală	1	2,9	0,0-8,4
Pionefroză	1	2,9	0,0-8,4
RVU	1	2,9	0,0-8,4
MUH	1	2,9	0,0-8,4
Enurezis	1	2,9	0,0-8,4
BCR I-II	1	2,9	0,0-8,4

Cea mai frecventă intervenție pentru hidronefroza congenitală și dobândită gr. III-IV a fost plastia Hynes-Anderson (rezecția și plastia segmentului pieloureteral cu aplicarea ureteropielonefro- și pielonefrostomiei) – 31 (88,6%; ÎÎ 95% [78,0-99,1]) cazuri, în câte 2 (5,7%; ÎÎ 95% [0,0-13,4]) cazuri a fost efectuată plastie antivazală a JPU și pielolitomie.

Doi pacienți au necesitat intervenții repetate din cauza funcției renale compromise:

- ✓ Nefrectomie, peste 3 ani - 1 (2,9%; ÎÎ 95% [0,0-8,4]);
- ✓ Nefrectomie, peste 5 ani - 1 (2,9%; ÎÎ 95% [0,0-8,4]).

Din manifestările clinice a predominat sindromul algic la 18 (51,4%; ÎÎ 95% [34,9-68,0]) copii la internarea primară și la 10 (28,6%; ÎÎ 95% [13,6-43,5]) copii – la internarea repetată. Febra a fost prezentă la 9 (25,7%; ÎÎ 95% [11,2-40,2]) pacienți primari și la 4 (11,4%; ÎÎ 95% [0,9-22,0]) pacienți repetați. Dereglări de micțiune au fost prezente la 1 (2,9%; ÎÎ 95% [0,0-8,4]) copil în perioada preoperatorie și la 4 (11,4%; ÎÎ 95% [0,9-22,0]) copii la internarea repetată (Figura 3.1). Diferențe statistic semnificative între simptome în funcție de internare nu se atestă ($p>0,05$).

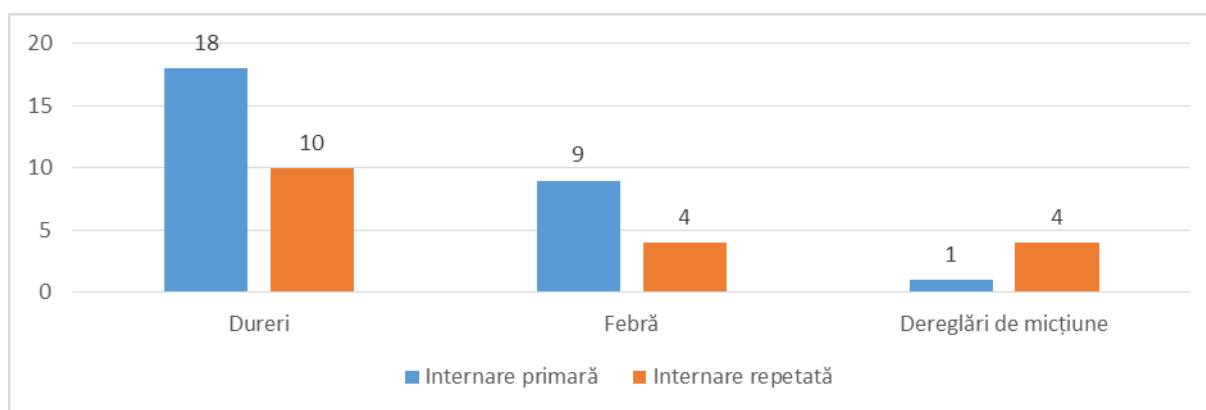


Fig. 3.1. Frecvența absolută a manifestărilor clinice la pacienții cu hidronefroză incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată.

Anemia a fost prezentă la 23 (65,7%; ÎÎ 95% [50,0-81,4]) copii la internarea primară și la 16 (45,7%; ÎÎ 95% [29,2-62,2]) copii la internarea repetată. În același timp, leucocitoză au avut 7 (11,4%; ÎÎ 95% [0,9-22,0]) copii în perioada preoperatorie și niciunul la distanță, ce determină o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=7,778$; $gl=1$; $p=0,005$) (Tabelul 3.2.).

Tabelul 3.2. Indicii hemogramei la pacienții cu hidronefroză incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată

Indice	Internarea primară			Internarea repetată			P, gl=1
	Abs.	P, %	ÎÎ 95%	Abs.	P, %	ÎÎ 95%	
Anemie	23	65,7	50,0-81,4	16	45,7	29,2-62,2	$\chi^2=2,837$; $p=0,092$
Leucocitoză	7	20,0	6,7-33,3	-	-	-	$\chi^2=7,778$; $p=0,005$

În analiza biochimică a sângelui devieri semnificative nu au fost identificate (Tabelul 3.3.).

Tabelul 3.3. Indicii analizei biochimice a sângelui la pacienții cu hidronefroză incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată

Indice	Internarea primară			Internarea repetată			P, gl=1
	Abs.	P, %	ÎÎ 95%	Abs.	P, %	ÎÎ 95%	
Hipoproteinemie	14	40,0	23,8-56,2	8	45,7	29,2-62,2	$\chi^2=2,386$; $p=0,122$
Uremie	1	2,9	0,0-8,4	1	2,9	0,0-8,4	$\chi^2=0,0$; $p=1,0$
Creatininemie	-	-	-	1	2,9	0,0-8,4	$\chi^2=1,014$; $p=0,314$
Natremie	7	20,0	6,7-33,3	4	11,4	0,9-22,0	$\chi^2=0,971$; $p=0,325$
Hiperkalemie	4	11,4	0,9-22,0	1	2,9	0,0-8,4	$\chi^2=1,938$; $p=0,164$
Hipercalcemie	3	8,6	0,0-17,8	4	11,4	0,9-22,0	$\chi^2=0,159$; $p=0,690$

La analiza datelor urinogramei a fost observat că în timpul ambelor internări, a predominat leucocituria, urmată de proteinurie, fosfaturie și eritrociturie (Tabelul 3.4.). Tulburări ce țin de densitate și pH-ul urinei nu au fost înregistrate.

Tabelul 3.4. Indicii urinogramei la pacienții cu hidronefroză incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată

Indice	Internarea primară			Internarea repetată			P, gl=1
	Abs.	P, %	IÎ 95%	Abs.	P, %	IÎ 95%	
Leucociturie	11	31,4	16,0-46,8	6	17,1	4,7-29,6	$\chi^2=1,942$; p=0,163
Proteinurie	7	20,0	6,7-33,3	2	5,7	0,0-13,4	$\chi^2=3,188$; p=0,074
Fosfaturie	4	11,4	0,9-22,0	9	25,7	11,2-40,2	$\chi^2=2,362$; p=0,123
Eritrociturie	2	5,7	0,0-13,4	2	5,7	0,0-13,4	$\chi^2=0,0$; p=1,0

Postoperator pacienții au fost monitorizați prin examen paraclinic complex la 1 lună și 6 luni, la 1, 3 și 5 ani. Pacienții au fost investigați clinic și de laborator, imagistic prin ecografie renală, pentru aprecierea dimensiunilor rinichilor, a sistemului colector, precum și a parenchimului renal, aprecierea raportului calice/parenchim.

Pacienții au fost evaluați ecografic la toate etapele de cercetare și la cele ale tratamentului medico-chirurgical. Au fost efectuate 175 examene ecografice la pacienții cu hidronefroză. De menționat, la 19 copii diagnosticul a fost stabilit în perioada antenatală la 18-20 săptămâni de gestație.

Am stabilit parenchimul scăzut sub 9-10 mm la 11 (31,4%; IÎ 95% [16,0-46,8]) copii la internarea primară și la 4 (11,4%; IÎ 95% [0,9-22,0]) copii la internarea repetată, cu o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=4,158$; gl=1; p=0,041). Bazinetul dilatat (mai mul de 15 mm) a fost vizualizat la toți copiii la internarea primară și la 27 (77,1%; IÎ 95% [63,2-91,1]) copii din lotul secundar, atestându-se o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=9,032$; gl=1; p=0,003) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Indicii ecografici la pacienții cu hidronefroză incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată

Indice	Internarea primară			Internarea repetată			P, gl=1
	Abs.	P, %	IÎ 95%	Abs.	P, %	IÎ 95%	
Parenchim < 9-10 mm	11	31,4	16,0-46,8	4	11,4	0,9-22,0	$\chi^2=4,158$; p=0,041
Bazinet > 15 mm	35	100,0	100,0-100,0	27	77,1	63,2-91,1	$\chi^2=9,032$; p=0,003

Cea mai frecventă cauză de apariție a hidronefrozei este stenoza JPU – 28 (77,1%; IÎ 95% [63,2-91,1]) cazuri, celelalte afecțiuni fiind prezente cu o frecvență statistic nesemnificativă (Figura 3.2.).

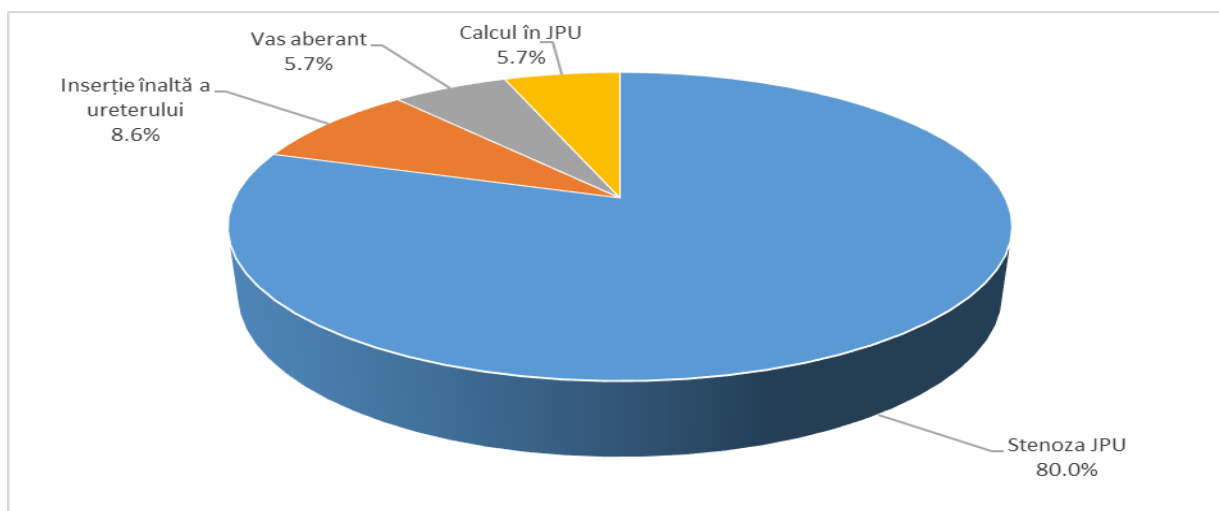


Fig. 3.2. Structura pacienților cu hidronefroză incluși în studiu în funcție de cauza obstrucției, %

Cauzele hidronefrozei depistate intraoperatoriu au fost: stenoza JPU – 28 pacienți, inserție înaltă a ureterului la 3, vas aberant la 2 pacienți, calcul în JPU la 2 pacienți. La 31 (88,6%; ÎI 95% [78,0-99,1]) pacienți (33 rinichi), dintre care la 2 cu proces bilateral am efectuat intervenția chirurgicală prin metoda Hynes-Andersen (resecția și plastia segmentului pieloureteral cu aplicarea ureteropielonefro- și pielonefrostomiei), la 2 (2,4%; ÎI 95% [0,0-13,4]) pacienți - plastia antivazală a JPU. S-a apreciat vas polar anormal „Ekehorn” din artera renală care încrucișa anterior joncțiunea pieloureterală și pielolitomie – la 2 copii, care au prezentat calculi 1,0 x 1,5 cm, care obturau JPU fiind cauza hidronefrozei dobândite. În perioada postoperatorie complicații precoce nu au fost decelate.

În perioada postoperatorie, la distanță, gradul hidronefrozei a scăzut, ce vorbește despre eficacitatea tratamentului. În urma evaluării au fost obținute următoarele date:

- ✓ Gradul I – 15 (42,9%; ÎI 95% [26,5-59,3]) cazuri;
- ✓ Gradul II – 14 (40,0%; ÎI 95% [23,8-56,2]) cazuri;
- ✓ Gradul III – 2 (5,7%; ÎI 95% [0,0-13,4]) cazuri;
- ✓ Gradul IV – 4 (11,4%; ÎI 95% [0,9-22,0]) cazuri.

Analiza rezultatelor obținute denotă o diferență statistic semnificativă între perioada preoperatorie și cea postoperatorie de la distanță ($\chi^2=40,090$; $gl=3$; $p>0,001$).

Evaluarea postoperatorie a pacienților s-a efectuat pe o perioadă de până la 5 ani prin examen clinic-paraclinic (laborator, USG renală, urografia i/v, scintigrafia renală dinamică). În perioada postoperatorie, ureteropielonefrostoma a fost menținută până la 8-9 zile iar pielonefrostoma până la 10 zile. Postoperatorie antibioticoterapia s-a indicat până la 10 zile.

Rezultatele cercetării au stabilit postoperatoriu, la distanță stare satisfăcătoare la 29 (82,9%; ÎÎ 95% [70,4-95,3]) pacienți la care imagistic pieloectazia a regresat considerabil iar starea morfofuncțională atât a rinichiului operat cât și a urodinamicii căilor urinare superioare și markerii biochimici s-au restabilit. Stare relativ satisfăcătoare s-a apreciat la 2 (5,7%; ÎÎ 95% [0,0-13,4]) pacienți la care pieloectazia a regresat nesemnificativ și atrofia parenchimului renal nu a progresat. Rezultate nesatisfăcătoare au prezentat 4 (11,4%; ÎÎ 95% [0,9-22,0]) pacienți, dintre care la 2 pacienți urodinamica parțial s-a restabilit, însă atrofia parenchimului renal a progresat, iar la alți 2 copii, care au suportat nefrectomie unilaterală peste 3 și 5 ani, postoperatoriu după plastie, s-a diminuat progresiv funcția renală până la absența ei și s-a instalat progresiv, o stare ireversibilă a atrofiei parenchimului renal. La acești 2 pacienți examenul ecografic a decelat dilatarea enormă a SCB, cu reducerea parenchimului renal mai mult de ½ din grosime. Urografia i/v a stabilit la 6, 12 minute și la 1 oră lipsa funcției de secreție și excreție a contrastului din rinichiul afectat („rinichi mut” urografic). Scintigrafia renală dinamică a confirmat diagnosticul prezentând curba renală de tip izolinie, iar funcția renală diminuată fiind sub 15%.

Examenul macroscopic a confirmat o anomalie de formă a rinichiului - afectare hidronefrotică, cu pelvis mărit în volum, cu dimensiunile de 7,0x4,0x4,0cm (normă 7,9x4,3x2,8cm). Suprafața renală prezintă o lobulație mai voluminoasă comparativ cu vârsta. Pe unele arii renale capsula se detașă prin efort. În secțiune pelvisul și calicile (5 la număr) mărite, distensiate, epiteliul integru de culoare roză. Papilele atenuate, grosimea parenchimului 0,6-0,7cm. Diferențierea parenchimului renal neuniform slab evidențiată.

Explorările histologice efectuate (colorația tricrom Mason) au decelat prezența dereglărilor arhitectonice ale parenchimului renal de diversă intensitate cu predominarea infiltrației limfocitare de la cea dispersă la micro-macrofocală, preponderent la nivelul dispozitivului pelvocaliceal și în zona juxtamedulară (Figura 3.3 A), cât și dilatări neuniforme a segmentelor colectoare ale nefronului tubular și moderată a tubilor contorți mai exprimată în zona corticală, cu atrofie a nefroteliului. La nivelul cortico-capsular s-au decelat fasciculi musculari cu particularități hipertrofice, fiind prezent un component sclerogen a interstițiului de la ușoară la marcantă în zonele cu proces inflamator. S-a atestat o reducere numerală a glomerulilor cu predominarea aspectului ratatinat, ușor sau în focar hipercelularizat cu modificări sclerogene focale (Figura 3.3 B).

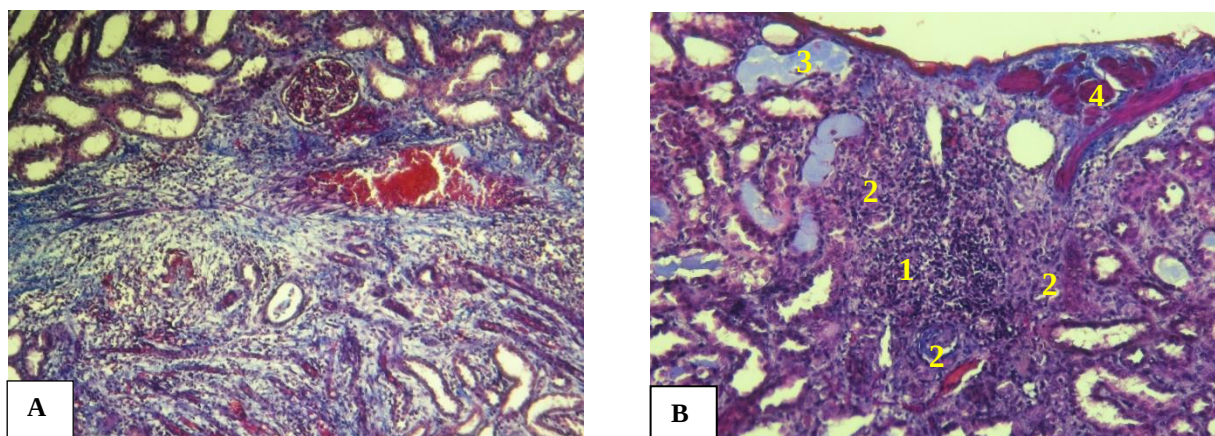


Fig.3.3. Structura parenchimului renal în colorația tricrom Mason A- zona juxtameduală cu ectazie vasculară, reacție sclerogenă și infiltrație limfocitară de diversă intensitate și fibrozarea interstițială, 100x. B- zona corticală: 1 - proces inflamator limfo-plasmocitar cu reacție sclerogenă și aspect retractil, 2-glomeruli ratatinați cu modificări sclerotice focale, 3- tub contorți ectaziați, 4 - fasciculi musculari hipertrofiați, 100x.

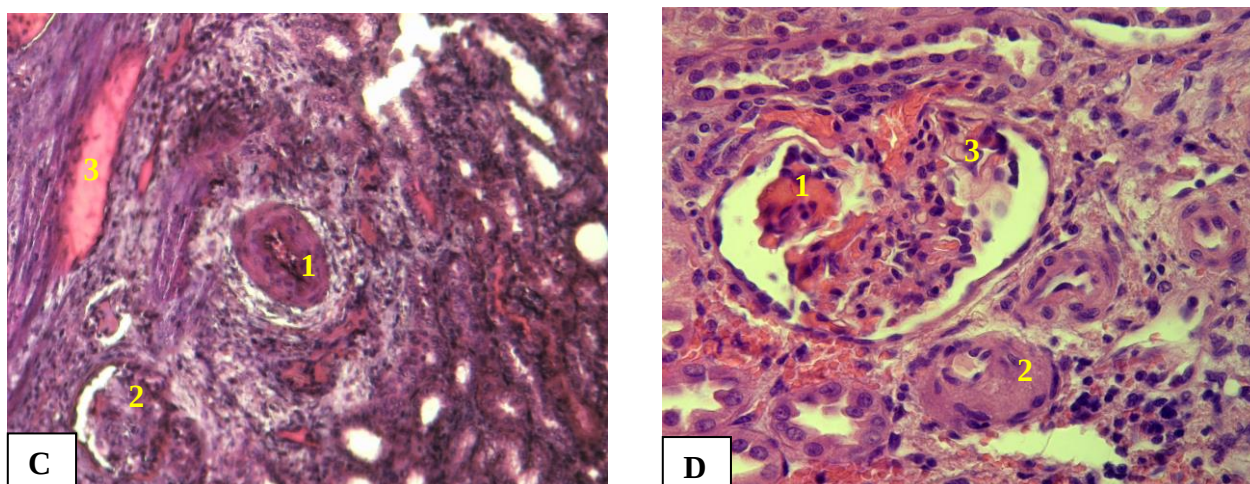


Fig.3.4. Structurile vasculare interstițiale și glomerulare (H&E). C- vasculopatie interstițială: 1- vas arterial hipertrofic-stenozant (săgeată) perivascularită și fibrozare ușoară, 2- glomerul ratatinat fibroziv, 3-stază venoasă, 100x. D- glomerulopatie congestivă: 1 – fenomen congestiv de stază cu microtromboză, 2-îngroșarea arterelor de calibrul mediu interlobulare, cu stenoză de lumen, și infiltrație inflamatorie focală adiacentă, 3- îngroșări segmentarea membranei bazale 100x.

Examenul histopatologic dat indică la modificări avansate tisulare la nivelul parenchimului renal, vascular, cu modificări sclerogene focale (fibroză renală).

O altă particularitate atestată a fost afectarea vaselor interlobulare de calibrul mediu și mic, cele arteriale marcate printr-o hipertrofie stenozantă de lumen (H&E) (fig. 3.4 C) asociate cu inflamația cronică și reacție fibrozivă, iar venele neuniform congestive. Glomerulii în divers aport dispersat; s-a înregistrat prezența fenomenului congestiv difuz sau parțial, cu prezența unor trombi (Figura 3.4 D), iar pe alocuri s-a observat și prezența micilor eritropedeze în capsula glomerulară.

În rezultatul investigației morfopatologice s-a confirmat diagnosticul de hidronefroză, pielonefrită cronică –vasculopatie a rețelei vasculare interstițial – interlobulare cu glomerulopatie ratatinată și sclerotică. Rezultatele modificărilor morfopatologice prezintă un aport în confirmarea pre-, intra- și postoperator a diagnosticului de hidronefroză gradul IV, cu prezența fibrozei, atrofiei țesutului renal și tuturor componentelor vasculare renale, a nefrosclerozei (modificări sclerogene focale).

Examenul prin urografie i/v a fost efectuat la toți copii incluși în studiu, la toate etapele clinico-evolutive, dar în special postoperatoriu, la distanță. Au fost efectuate 140 urografii i/v.

Cistografia micțională a fost efectuată la 7 copii, la care s-a suspectat refluxul vezico-ureteral. La 5 (14,3%; Î 95% [2,7-25,9]) dintre pacienții din lotul primar a fost stabilit RVU bilateral de gradul I-II. Scintigrafia renală dinamică în hidronefroză a fost efectuată la 140 pacienți. Din lotul primar de studiu la 5 copii funcția renală unilaterală a fost între 8-21%.

Starea morfofuncțională a rinichiului postoperatoriu cât și urodinamica căilor urinare superioare, prin urografie i/v, scintigrafie renală dinamică s-a efectuat la 1, 3, și 5 ani postoperator.

Rezultatele tratamentului chirurgical la distanță au fost stabilite în funcție de prezența sau absența recuperării urodinamicii și a funcției renale respectând algoritmul prezentat în (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Algoritmul de apreciere a rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în hidronefroza congenitală la copii

Examen clinico-paraclinic	Satisfăcător	Relativ satisfăcător	Nesatisfăcător
Prezența semnelor clinice	Absente	Periodic neliniște cu sindrom algic	Epizode frecvente a pielonefritei
Sumarul de urină	Fără schimbări patologice	Schimbări tranzitorii	Schimbări patologice
Ecografia renală	Micșorarea dimensiunilor SCB	Lipsa micșorării dimensiunilor SCB	Creșterea dimensiunilor SCB
Urografia i/v	Lipsa dereglărilor urodinamice în SPU	Evacuare încetinită a contrastului din bazinet	Lipsă de evacuare a contrastului din bazinet
Scintigrafia renală dinamică	Îmbunătățirea funcției renale	Lipsa dinamicii pozitive	Dinamica negativă a funcției renale

Refluxul vezico-ureteral congenital este considerat patologia cea mai severă a sistemului urinar la copii, care apare latent, frecvent asociază pielonefrită, rezistentă la antibioterapie, evoluează cronic cu recidive, dezvoltă nefroscleroză, Boala Cronică de Rinichi.

Lotul de studiu a constituit 45 copii operați cu RVU gr. III-V. Diagnosticul a fost stabilit în baza examenului clinico-paraclinic (examen de laborator, USG renală, urografia i/v, cistouretrografia micțională, scintigrafia renală dinamică).

Din cei 45 copii cu RVU, gradul III a fost identificat în 29 (64,4%; ÎÎ 95% [50,5-78,4]) cazuri, gradul IV-V - în 16 (35,6%; ÎÎ 95% [21,6-49,5]) cazuri.

Vârsta copiilor incluși în lotul cu RVU a constituit $4,1 \pm 0,60$ (ÎÎ 95% [3,01-5,35]) ani, fiind inclusă în intervalul de la 3 luni până la 14 ani.

La spitalizarea primară media de zile-pat a constituit $15,0 \pm 0,76$ (ÎÎ 95% [13,69-16,67]) zile cu internarea minimă de 9 zile și maximă de 40 de zile. La spitalizarea repetată durata medie de spitalizare a fost practic de 2 ori mai mică – $8,9 \pm 0,48$ (ÎÎ 95% [8,0-9,89]) zile cu minimul de 4 zile și maximul de 14 de zile. Între valorile duratei de spitalizare se atestă o diferență statistic semnificativă ($F=45,159$, $p<0,001$).

La jumătate dintre copii cu RVU incluși în studiu patologia a fost unilaterală – 22 (48,9%; ÎÎ 95% [34,3-63,5]) cazuri, și în 23 (51,1%; ÎÎ 95% [36,5-65,7]) cazuri procesul a fost bilateral. La pacienții cu proces unilateral în 13 (28,9%; ÎÎ 95% [15,6-42,1]) cazuri procesul a afectat rinichiul stâng și în 9 (20,0%; ÎÎ 95% [8,3-31,7]) cazuri rinichiul drept.

Toți pacienții cu RVU au avut comorbidități renale, în special pielonefrită cronică. O treime dintre participanți au fost diagnosticați cu nefroscleroză. Celelalte maladii identificate nu sunt relevante din punct de vedere statistic (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Patologiile concomitente înregistrate la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu

Unitatea nozologică	Abs.	P, %	ÎÎ 95%
Pielonefrită cronică	45	100,0	100,0-100,0
Nefroscleroză	16	35,6	21,6-49,5
Hipoplazie renală	2	4,4	0,0-10,5
Enurezis	2	4,4	0,0-10,5
Cistită cronică	2	4,4	0,0-10,5
Rinichi dublu	1	2,2	0,0-6,5
Diverticul al vezicii urinare	1	2,2	0,0-6,5
BCR I-II	1	2,2	0,0-6,5

Intervențiile chirurgicale preponderent s-au efectuat prin procedeul Lich (plastia antireflux) la 41 (91,1%; ÎÎ 95% [82,8-99,4]) copii, iar la 4 (8,9%; ÎÎ 95% [0,6-17,2]) copii prin procedeul Lich-Gregoir (ureterocistoneoanastomoză). Intraoperatoriu, a fost depistată displazia musculară a ureterului distal de la 5-15 mm, date confirmate la examenul histopatologic. Complicații postoperatorii nu am înregistrat.

Rezultatele postoperatorii la distanță au fost estimate clinic-paraclinic la 1-6 luni și 1, 3, 5 ani. La 2 (4,4%; ÎÎ 95% [0,0-10,5]) copii dintre cei evaluați, peste 1 an postoperatoriu s-a

intervenit chirurgical repetat, având ca factor cauzal obstrucția ureterului după plastie. Rezultate satisfăcătoare au fost la 35 (77,8%; ÎÎ 95% [65,6-89,9]) pacienți, relativ satisfăcătoare și nesatisfăcătoare la câte 5 (11,1%; ÎÎ 95% [1,9-20,3]) pacienți.

Din manifestările clinice la distanță au predominat sindromul febril la 38 (84,4%; ÎÎ 95% [73,9-95,0]) copii din lotul internării primare și la 7 (15,6%; ÎÎ 95% [5,0-26,1]) copii din lotul internării repetate ($\chi^2=42,711$; $gl=1$; $p>0,001$). Celelalte simptome au fost sindromul algic abdominal la 26 (57,8%; ÎÎ 95% [43,3-72,2]) copii la internarea primară și la 8 (17,8%; ÎÎ 95% [6,6-28,9]) pacienți la internarea repetată ($\chi^2=15,315$; $gl=1$; $p>0,001$). Dereglări de micțiune au prezentat 10 (22,2%; ÎÎ 95% [10,1-34,4]) copii internați primar și 9 (20,0%; ÎÎ 95% [8,3-31,7]) internați repetat ($\chi^2=0,067$; $gl=1$; $p=0,796$) (Figura 3.5).

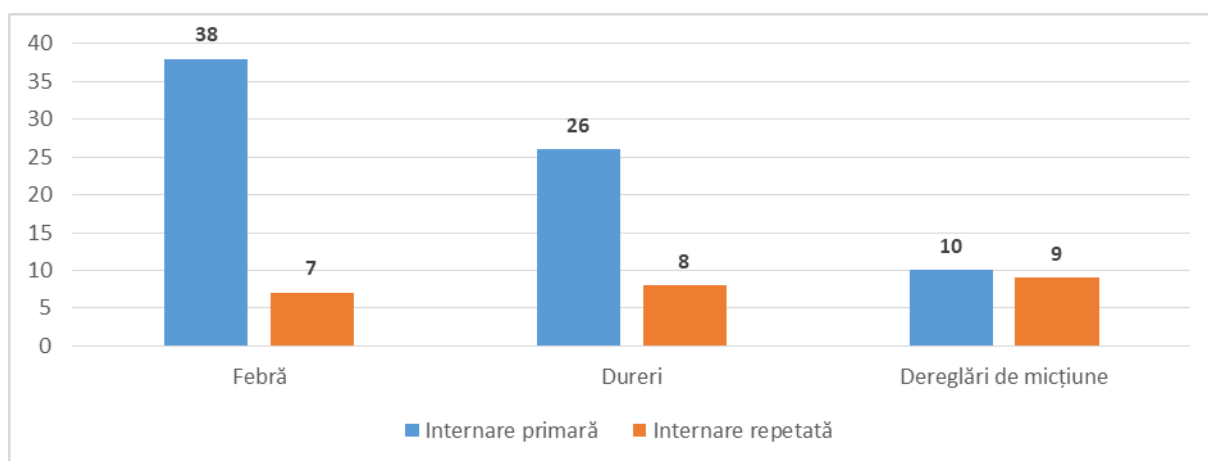


Fig. 3.5. Frecvența absolută a manifestărilor clinice la pacienții cu RVU incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată.

La 25 (55,6%; ÎÎ 95% [41,0-70,1]) copii la internarea primară și la 14 (31,1%; ÎÎ 95% [17,6-44,6]) copii la internarea repetată a fost prezentă anemia. Un număr mic de participanți au prezentat leucocitoză (Tabel 3.8).

Tabelul 3.8. Indicii hemogramei la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată

Indice	Internarea primară			Internarea repetată			P, $gl=1$
	Abs.	P, %	ÎÎ 95%	Abs.	P, %	ÎÎ 95%	
Anemie	23	51,1	36,5-65,7	14	31,1	17,6-44,6	$\chi^2=3,717$; $p=0,053$
Leucocitoză	4	8,9	0,6-17,2	3	6,7	0,0-14,0	$\chi^2=0,155$; $p=0,694$

Marcherii biochimici de rutină au prezentat modificări semnificative (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Indicii analizei biochimice a sângelui la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată

Indice	Internarea primară			Internarea repetată			P, gl=1
	Abs.	P, %	IÎ 95%	Abs.	P, %	IÎ 95%	
Hipoproteinemie	6	13,3	3,4-23,3	6	13,3	3,4-23,3	$\chi^2=0,0$; p=1
Uremie	2	4,4	0,0-10,5	2	4,4	0,0-10,5	$\chi^2=0,0$; p=1
Creatininemie	-	-	-	-	-	-	-
Natremie	5	11,1	1,9-20,3	5	11,1	1,9-20,3	$\chi^2=0,0$; p=1
Hiperkalemie	4	8,9	0,6-17,2	4	8,9	0,6-17,2	$\chi^2=0,0$; p=1
Hipercalcemie	3	6,7	0,0-14,0	1	2,2	0,0-6,5	$\chi^2=1,047$; p=0,306

Leucocituria a fost prezentă atât la internarea primară, cât și la internarea repetată. Sumarul urinei este prezentat în (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Indicii urinogramei la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată

Indice	Internarea primară			Internarea repetată			P, gl=1
	Abs.	P, %	IÎ 95%	Abs.	P, %	IÎ 95%	
Leucociturie	19	42,2	27,8-56,7	10	22,2	10,1-34,4	$\chi^2=4,121$; p=0,043
Proteinurie	5	11,1	1,9-20,3	3	6,7	0,0-14,0	$\chi^2=0,549$; p=0,459
Fosfaturie	1	2,2	0,0-6,5	2	4,4	0,0-10,5	$\chi^2=0,345$; p=0,557
Eritrociturie	2	4,4	0,0-10,5	2	4,4	0,0-10,5	$\chi^2=0,0$; p=1,0

Investigația bacteriologică a urinei a fost prelevată la pacienții care prezentau infecție urinară. În studiul nostru, ca și în studiile din literatura de specialitate bacteriuria a prevalat la sexul feminin. Printre germeni patogeni pe prim plan s-a plasat Eserichia Colli - 33,3 %, fiind urmată de Pseudomonas Aeruginosa - 23 %, Klebsiella - 19 %, Ent. Aglomerans - 14,3 %.

USG s-a efectuat la toți copii incluși în studiu, la etapele precoce și la distanță (total 270 ecografii). Analiza datelor obținute arată că parenchimul sub 9-10 mm s-a apreciat la 11 (24,4%; IÎ 95% [11,9-37,0]) copii la internarea primară și la 9 (20,0%; IÎ 95% [8,3-31,7]) copii la internarea repetată, fără diferență statistic semnificativă ($\chi^2=0,257$; gl=1; p=0,612). Bazinetul mai mult de 15 mm a fost identificat la 19 (42,2%; IÎ 95% [27,8-56,7]) copii la prima internare și la 8 (17,8%; IÎ 95% [6,6-28,9]) copii la internarea secundară ($\chi^2=6,402$; gl=1; p=0,011). Evaluarea ecografică este prezentată în (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Indicii ecografici la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată

Indice	Internarea primară			Internarea repetată			P, gl=1
	Abs.	P, %	IÎ 95%	Abs.	P, %	IÎ 95%	
Parenchim < 9-10 mm	11	24,4	11,9-37,0	9	20,0	8,3-31,7	$\chi^2=0,257$; p=0,612
Bazinet > 15 mm	19	42,2	27,8-56,7	8	17,8	6,6-28,9	$\chi^2=6,402$; p=0,011

Urografia i/v s-a efectuat la toți copii incluși în studiu, atât precoce cât și la distanță (total 180 urografii). Datele obținute sunt reflectate în (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Indicii urografici la pacienții cu reflux vezico-ureteral (RVU) incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată

Indice	Internarea primară			Internarea repetată			P, gl=1
	Abs.	P, %	Î 95%	Abs.	P, %	Î 95%	
Nefroscleroză	11	24,4	11,9-37,0	14	31,1	17,6-44,6	$\chi^2=0,498$; $p=0,480$
Hidronefroză	10	22,2	10,1-34,4	7	15,6	5,0-26,1	$\chi^2=0,653$; $p=0,419$
Ureterohidronefroză	11	24,4	11,9-37,0	7	15,6	5,0-26,1	$\chi^2=1,111$; $p=0,292$
Rinichi dublu	1	2,2	0,0-6,5	1	2,2	0,0-6,5	$\chi^2=0,0$; $p=1$

Cistografia micțională s-a efectuat la toți copii incluși în studiu, precoce și la distanță (total 135). Gradele RVU postoperatoria la distanță au fost repartizate astfel:

- ✓ Gradul 0 – 35 (77,8%; Î 95% [65,6-89,9]) cazuri;
- ✓ Gradul I – 3 (6,7%; Î 95% [0,0-14,0]) cazuri;
- ✓ Gradul II – 2 (4,4%; Î 95% [0,0-10,5]) cazuri;
- ✓ Gradul III – 5 (11,1%; Î 95% [1,9-20,3]) cazuri;
- ✓ Gradul IV – 0 cazuri.

Au fost efectuate 180 de scintigrafii. Inițial la 17 (37,8%; Î 95% [23,6-51,9]) copii funcția renală a fost sub 30% și secundar la 19 copii funcția scăzută.

În aprecierea rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță la copiii cu RVU am elaborat și utilizat următorul algoritm clinico-paraclinic de diagnostic, prezentat în (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Algoritmul de apreciere a rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în refluxul vezico-ureteral (RVU) la copii

Examen clinico-paraclinic	Satisfăcător	Relativ satisfăcător	Nesatisfăcător
Prezența semnelor clinice	Absente	Periodic neliniște cu sindrom algic	Epizode frecvente a pielonefritei
Sumarul de urină	Fără schimbări patologice	Schimbări tranzitorii	Schimbări patologice
Cistografia micțională	Lipsa refluxului vezico-ureteral	Prezența refluxului vezico-ureteral gr. I-II	Prezența refluxului vezico-ureteral gr. III-IV
Urografia i/v	Lipsa dereglărilor urodinamice	Evacuare încetinită a contrastului din ureter	Lipsa de evacuare a contrastului din ureter
Scintigrafia renală dinamică	Îmbunătățirea funcției renale	Lipsa dinamicii pozitive	Dinamica negativă a funcției renale

Postoperator evaluarea pacienților s-a efectuat pe o perioadă de până la 5 ani. Explorările au inclus: examen clinico-paraclinic, USG renală, urografia i/v, cistouretrografia micțională, scintigrafia renală dinamică.

Rezultate studiului au identificat stare satisfăcătoare la 35 (77,8%; Î 95% [65,6-89,9]) copii, relativ satisfăcătoare și nesatisfăcătoare la câte 5 (11,1%; Î 95% [1,9-20,3]) pacienți. În perioada postoperatorie, cateterul uretro-vezical a fost menținut până la 5-6 zile. Antibiototerapia în perioada postoperatorie a fost indicată pe 7-8 zile.

Megaureterohidronefroza– este o anomalie congenitală, care ocupă una dintre pozițiile primordiale în rândul tuturor bolilor urologice, rata fiind de 20-40% din totalul patologiei urologice. În opinia diferitor autori la ora actuală incidența megaureterohidronefrozei la copii constituie 1:10000. Majoritatea cercetărilor clasifică MUH în 2 forme: obstructiv nerefliant și refluant.

Din punct de vedere etiologic MUH poate fi primar și secundar. În prezent diagnosticul MUH include examinări clinice de laborator, metode imagistice ecografica renală, endoscopice, radioizotopice și tomografice. Toate aceste metode cu excepția ecografiei sunt fie invazive, fie radioactive. De aceea este necesar de optimizat algoritmul de diagnostic cu scopul alegerii metodei raionale în examinarea pacienților cu MUH.

Din 20 copii cu MUH gradul III a fost diagnosticat la 6 copii, iar gradul IV-V – la 14 pacienți.

Vârsta copiilor din lotul cu MUH a constituit $2,3 \pm 0,52$ (Î 95% [1,25-3,34]) ani, cu extremele de la 3 luni la 6 ani.

La prima spitalizare media de zile-pat a constituit $16,9 \pm 1,29$ (Î 95% [14,32-19,5]) zile cu valoarea minimă de 11 zile și maximă de 31 de zile. La spitalizarea repetată durata medie de spitalizare a fost de 2 ori mai mică – $8,8 \pm 0,99$ (Î 95% [6,82-10,78]) zile cu valoarea minimă de 4 zile și maximă de 19 zile. Între valorile duratei de spitalizare se atestă a diferență statistic semnificativă ($F=24,857$, $p<0,001$).

La 11 copii MUH a afectat un singur rinichi, dintre care în 10 cazuri rinichiul stâng și într-un caz rinichiul drept. Ambii rinichi au fost afectați la 9 copii.

Pielonefrită cronică secundară în calitate de comorbiditate a fost prezentă la toți copii incluși în studiu, prezentând date concludente pentru această patologie, alte comorbidități din partea sistemului urinar au fost mai puțin frecvente.

Toți copii cu MUH incluși în studiu au fost rezolvați chirurgical prin plastia Lich-Gregoir în funcție de lateralitatea afectării și a rinichiului solitar sau bilateral afectat.

Dintre manifestările clinice a predominat febra: 17 pacienți la internarea primară și 5 pacienți la internarea repetată, fiind observată o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=14,546$; $gl=1$; $p<0,001$), urmată de sindromul algic la 15 copii la internarea primară și la 7 la internarea repetată, la fel cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2=6,465$; $gl=1$; $p=0,011$), și dereglări de micțiune – 2 primar versus 8 repetat ($\chi^2=4,8$; $gl=1$; $p=0,028$) (Figura 3.6).

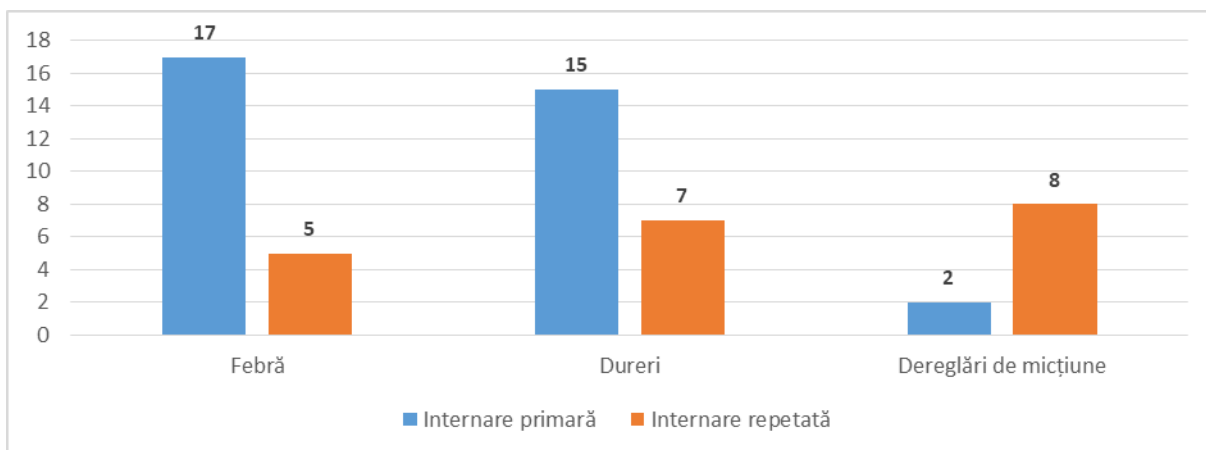


Fig. 3.6. Frecvența absolută a manifestărilor clinice la pacienții cu MUH incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată.

Atât la internarea primară, cât și la internarea repetată, câte jumătate din copii cu MUH, incluși în studiu au prezentat anemie: 11 și 10 copii, respectiv (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Indicii hemogramei la pacienții cu MUH incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs.

Indice	Internarea primară	Internarea repetată	P, gl=1
Anemie	11	10	$\chi^2=0,100$; $p=0,752$
Leucocitoză	4	1	$\chi^2=2,057$; $p=0,151$

În analiza biochimică a sângelui devieri semnificative nu au fost identificate (Tabelul 3.15.). Este important să menționăm că creatinina ridicată nu a fost înregistrată în niciun caz.

Tabelul 3.15. Indicii analizei biochimice a sângelui la pacienții cu MUH incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs.

Indice	Internarea primară	Internarea repetată	P, gl=1
Hipoproteinemie	6	4	$\chi^2=0,533$; $p=0,465$
Uremie	1	1	$\chi^2=0,0$; $p=1,0$
Natremie	3	2	$\chi^2=0,229$; $p=0,633$
Hiperkalemie	1	1	$\chi^2=0,0$; $p=1,0$
Hipercalcemie	5	2	$\chi^2=1,558$; $p=0,213$

La pacienții cu MUH a predominat leucocituria, dar preponderent la internarea primară. Valorile indicatorilor sumarului de urină sunt reprezentate în (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Indicii urinogramei la pacienții cu MUH incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs.

Indice	Internarea primară	Internarea repetată	P, gl=1
Leucociturie	14	5	$\chi^2=8,120$; $p=0,004$
Eritrociturie	5	3	$\chi^2=0,625$; $p=0,429$
Proteinurie	4	2	$\chi^2=0,784$; $p=0,376$
Fosfaturie	1	3	$\chi^2=1,111$; $p=0,292$

Postoperator pacienții au fost evaluați prin examen complex la 1 lună, 6 luni, 1, 3 și 5 ani. S-au evaluat prin examen clinic și de laborator, imagistic prin ecografie renală, care a permis aprecierea dimensiunilor rinichilor, a sistemului colector, a parenchimului renal, aprecierea raportului calice/parenchim. Examenul ecografic s-a efectuat la etapele de examinare clinic-paraclinic și tratament ulterior. În total s-au efectuat 120 examene ecografice la pacienții cu megaureterohidronefroză. Parenchimul micșorat sub 9-10 mm s-au apreciat la 6 copii la internarea primară și la 3 copii la internarea repetată. Bazinetul crescut (mai mul de 15 mm) în lotul primar a fost la 14 copii, pe când în lotul secundar s-a manifestat la 9 copii. Indicii ecografici sunt reprezentați în (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Indicii ecografici la pacienții cu MUH incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs.

Indice	Internarea primară	Internarea repetată	P, gl=1
Parenchim < 9-10mm	6	3	$\chi^2=1,290$; p=0,255
Bazinet > 15mm	14	9	$\chi^2=0,533$; p=0,465
Uretere > 4-5mm	14	9	$\chi^2=0,533$; p=0,465

La examenul USG la distanță au fost apreciate următoarele grade de MUH: gradul I – 7 copii, gradul II – 10 copii, gradul IV – 3 copii.

La examenul prin urografia intravenoasă a predominat nefroscleroza atât la internarea primară, cât și la internarea repetată (Tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. Rezultatele urografiei intravenoase la pacienții cu MUH incluși în studiu în funcție de internarea primară și repetată, abs.

Indice	Internarea primară	Internarea repetată	P, gl=1
Nefroscleroză	11	14	$\chi^2=0,96$; p=0,327
Hidronefroză	10	7	$\chi^2=0,921$; p=0,337
Ureterohidronefroză	11	7	$\chi^2=1,616$; p=0,204
Rinichi dublu	1	1	$\chi^2=0,0$; p=1,0

Cistouretrografia micțională a fost efectuată la toți copiii. La 4 copii primar s-a depistat RVU. La 1 an distanta RVU s-a diagnosticat la 3 copii. Au fost obținute următoarele rezultate:

- ✓ Satisfăcător – 14 cazuri;
- ✓ Relativ satisfăcător – 4 cazuri;
- ✓ Nesatisfăcător – 2 cazuri.

La 4 pacienți cu starea relativ satisfăcătoare pieloectazia a regresat nesemnificativ și procesul de nefroscleroză nu a progresat. Rezultate nesatisfăcătoare au prezent 2 pacienți la care urodinamica parțial s-a restabilit, dar procesul de nefroscleroză a progresat.

3.3 Concluzii la capitolul 3

1. Rezultatele studiului arată că pentru ameliorarea calității vieții copilului cu malformații și afecțiuni renourinare (hidronefroză, reflux vezico-ureteral, megaureterohidronefroză) problema de bază este atât stabilirea diagnosticului în perioada antenatală, cât și în cea postnatală precoce și argumentarea momentului oportun al corecției chirurgicale. Cercetarea actuală demonstrează că în marea majoritate a cazurilor diagnosticul tardiv, complicațiile asociate au creat dificultăți în tratamentul medico-chirurgical, fiind urmate de recidive ale infecției urinare.
2. Datele obținute confirmă faptul că refluxul vezico-ureteral congenital reprezintă patologia cea mai severă a sistemului urinar la copii, care apare latent, frecvent asociază pielonefrită, rezistentă la antibioterapie, evoluează cronic cu recidive, dezvoltă nefroscleroză și BCR.
3. În baza rezultatelor obținute a fost demonstrat faptul că, cu cât mai precoce este stabilit diagnosticul malformației și afecțiunii renourinare la copil, cu atât rezultatele tratamentului chirurgical la distanță vor fi mai satisfăcătoare, iar rata complicațiilor mai mică, creând condiții optime pentru dezvoltarea ulterioară a structurilor funcționale ale țesutului renal.
4. Datele diagnostice obținute sunt deosebit de utile pentru interpretarea corectă a procesului patologic și activității lui în rinichi, indicarea unui tratament adecvat, controlul eficienței tratamentului și pronosticul maladiei. Tratamentul chirurgical al malformațiilor congenitale și afecțiunilor renourinare necesită utilizarea etiopatogenică individuală adaptată a procedurilor reconstructive - plastice aplicate în funcție de vârstă, factorul causal, caracterul complicațiilor asociate, a patologiilor concomitente.
5. Rezultatele obținute au permis elaborarea unui algoritm clinico-paraclinic de diagnostic care a inclus evaluarea variantelor clinico-evolutive ale modificărilor imagistice, bacteriologice, histopatologice, a homeostaziei metabolice pentru care au fost definite abordări de corecție diferențiată, ce au permis reducerea complicațiilor, recidivelor, restabilirea maximală a funcției renale la copii.
6. Studiul efectuat are câteva limitări, și anume, dimensiunea eșantionului inclus în studiul nostru este mic, ceea ce prezintă o problemă comună a mai multor studii pe malformații congenitale renourinare la copii și se datorează eterogenității acestora. Cu toate acestea, este necesar de continuat acest studiu prospectiv cu un lot mai mare de pacienți pentru a valida științific aceste constatări.

4 ROLUL BIOMARKERILOR INFLAMAȚIEI ȘI FIBROZEI RENALE, A SISTEMULUI OXIDATIV, ANTIOXIDANT ȘI A SISTEMULUI ENZIMATIC ÎN URINĂ ÎN MALFORMAȚILE ȘI AFECȚIUNILE RENOURINARE LA COPII

Malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii reprezintă un capitol dificil al urologiei și chirurgiei pediatrice. Prin evoluția sa, în special, formele asimptomatice, complicațiile, ce pot surveni, reprezintă o entitate clinico-patologică care necesită o abordare chirurgicală. Dar în același timp, conform cercetărilor, s-a ajuns la concluzia că este necesară evaluarea terenului biologic al copilului.

Elaborarea algoritmului de profilaxie în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii și a unui program de management de diagnostic, tratament optimizat și validarea practică a eficacității tratamentului complex și a prognosticului.

Conform studiilor efectuate anterior, pacienții care necesită intervenții chirurgicale pe un teren fiziopatologic compromis, pot dezvolta recidive, complicații mult mai frecvent, decât cei cu suportul biochimic normal. Rinichiul este unul din organele care se sensibilizează cel mai mult, atunci când au loc tulburări ale metabolismului prin lipsa aportului de oxigen.

În acest context, ne-am propus aprecierea indicilor biochimici special selectați: indicii stresului oxidativ și a sistemului de protecție antioxidantă în serul sangvin și determinarea sistemului enzimatic în urină la 2 etape clinico-evolutive ale patologiei malformative la copii (I etapă – preoperator, II etapă – postoperator).

4.1 Estimarea valorii informative a metodelor clinico-paraclinice, a marcherilor biochimici și analiza rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii prin elaborarea algoritmilor de diagnostic și tratament personalizat

Speciile reactive ale oxigenului (SRO) pot fi clasificate în radicali liberi și non-radicali. Radicalii liberi includ radicalul anion superoxid (O_2^-), peroxil ($ROO^\bullet$), alcoxil ($RO^\bullet$), oxidul nitric ($NO^\bullet$) și radical hidroxil ($OH^\bullet$). Speciile non-radicale includ peroxinitritul ($ONOO^-$), peroxidul de hidrogen (H_2O_2) și acidul hipocloros ($HOCl$). SRO pot exercita atât efecte benefice, cât și dăunătoare asupra celulei. Compușii oxidativi influențează pozitiv asupra proceselor fiziologice ale celulelor atunci când sunt produși în concentrație scăzută până la moderată, dar o concentrație excesivă poate provoca efecte dăunătoare, inclusiv deteriorarea componentelor moleculare, cum ar fi ADN-ul, proteinele și lipidele. Cantitățile excesive de SRO favorizează producerea de citokine pro- și anti-inflamatorii, contribuie la activarea mai multor factori de transcripție induși de stres. Sursele endogene de ROS includ mai multe enzime celulare, cum ar fi

nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NADPH) oxidaza (Nox), xantinoxidaza (XO), oxidazele mitocondriale, ciclooxigenaza, mieloperoxidaza, aminoacid oxidaza, lipoxigenaza și peroxizomii. Sursele exogene de oxidanți includ poluanții atmosferici, fumul de țigară, expunerea la ozon, hiperoxia, radiațiile ionizante și ionii metalelor grele. Pentru a contrabalansa efectele oxidanților, organismul este echipat cu mecanisme de apărare antioxidante enzimatică și neenzimatică. Apărarea enzimatică antioxidantă include superoxid dismutaza (SOD), catalaza, glutathion peroxidaza, tioredoxina și peroxiredoxina, γ -GTP și glutathion-S-transferaza (GST) și alt. Antioxidanții neenzimatici includ vitamina C, vitamina E, tripeptidul glutathion, carotenoizii și alt. [139]. Când echilibrul dintre oxidanți și antioxidanți se schimbă în favoarea oxidanților, se produce stresul oxidativ (SO).

Tabelul 4.1 Nivelul indicilor SO și a balanței prooxidante-antioxidante (PAB) în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii

Loturile de studiu	AOPP, μ M/L	MRO, μ M/L	PAB, un.arbit.
Martor Media $\pm$ DS, Me, IQR, Q25%, Q75%	25,13 $\pm$ 14,63 20,05; IQR 13,45 (16,86; 30,30)	181,35 $\pm$ 234,97 59,44; IQR 294,98 (24,51; 319,48)	85,88 $\pm$ 40,66 89,38; IQR 49,96 (58,38; 108,34)
HN i/o	23,89 $\pm$ 8,86 23,13; IQR 15,22 (16,21; 31,43) p=0,94	316,09 $\pm$ 217,45 226,07; IQR 160,62 (194,38; 355,00) p=0,07;	120,36 $\pm$ 92,53 103,60; IQR 97,35 (45,06; 142,40) p=0,79
HN p/o	24,97 $\pm$ 12,35 22,01; IQR 16,30 (16,18; 32,48) p1=1,0; p2=0,96	264,88 $\pm$ 83,6 260,72; IQR 136,27 (189,63; 325,90) P1=0,36; p2=0,68	245,52 $\pm$ 270,07** 93,82; IQR 444,40 (65,83; 510,23) p1=-0,01; p2= 0,05
RVU i/o	23,90 $\pm$ 13,31 19,59; IQR 25,74 (11,60; 37,34) p=0,92	263,42 $\pm$ 104,03** 262,09; IQR 119,46 (199,51; 318,97) p=0,28	250,98 $\pm$ 189,26 299,63; IQR 343,59 (46,64; 390,22) p=0,013
RVU p/o	48,02 $\pm$ 24,06* 49,58 IQR 46,42 (23,63; 70,05) p1=0,01; p2=0,0003	287,26 $\pm$ 140,63 ** 219,70 IQR 230,05 (170,24; 400,29) p1=0,13; p2=0,9	276,77 $\pm$ 238,58 233,36 IQR 153,49 (133,81; 287,30) p1=0,004; p2=0,89
MUH i/o	27,08 $\pm$ 21,35 29,77; IQR 29,93 (20,63; 50,56) p=0,2	378,69 $\pm$ 230,14 ** 331,16; IQR 249,77 (229,21; 478,98) p=0,009	556,56 $\pm$ 557,85*** 242,28; IQR 635,43 (144,49; 779,91) P=0,001
MUH p/o	37,02 $\pm$ 22,02 35,35; IQR 30,72 (16,95; 47,68) p1=0,2; p2=1,0	296,69 $\pm$ 123,75* 276,24; IQR 184,04 (189,20; 373,24) p1=0,18; p2=0,41	532,40 $\pm$ 379,06*** 405,05; IQR 787,43 (164,64; 952,07) P1=0,002; p2=0,98

Notă: Loturile de studiu: **HN**– hidronefroză; **RVU** - refluxul vezico-ureteral; **MUH** - megaureterohidronefroza; i/o - intraoperator; p/o – postoperator. **AOPP** – Produse Proteice de Oxidare Avansată; **MRO** - Metaboliții Reactivi ai Oxigenului; **PAB** (Balanța prooxidantă-antioxidantă).

După cum se știe, SO declanșează mai multe afecțiuni patologice, inclusiv tulburări neurologice, boli cardiovasculare (CVD), diabet, cancer și astm și a fost asociat cu disfuncția rinichilor [140]. SO este considerat pe scară largă un semn biochimic al bolii cronice de rinichi (BCR) care influențează progresia deteriorării funcției renale și apariția comorbidităților sistemice majore, inclusiv BCR. SO în bolile renale se datorează atât epuizării de antioxidanți, cât și a producției excesive de SRO [141].

Rezultatele investigațiilor, prezentate în tabelul 4.1 și anexa 1 atestă modificări neconcludente ale indicilor SO la copiii cu HN la ambele etape de cercetare. De notat că la etapa p/o în HN are loc o reglementare mai pronunțată a indicilor SO, astfel că aceștea se deosebeau puțin de cel al matorului.

Rezultatele cercetărilor, expuse în (Tabelul 4.1, Figurile 4.1, 4.2 și Anexa 1) se manifestă prin reducerea AOPP (cu 36%, $p=0,5$), metaboliților reactivi ai oxigenului (MRO) - cu 14%, $p=0,5$) și creșterea pronunțată de 2,5 ori a valorilor PAB la copiii cu RVU la etapa i/o, comparativ cu matorul. La etapa p/o la copiii cu RVU se constată activarea bruscă de 2,5 ori și aproape de 5 ori față de nivelul i/o a indicelui AOPP. Indicele MRO s-a redus statistic concludent cu 31%, iar PAB a crescut de 2,7 ori comparativ cu matorul. Acest fapt atestă deteriorări considerabile când formarea SRO depășește capacitatea antioxidantă totală în spațiul extracelular al organismului la acești copii.

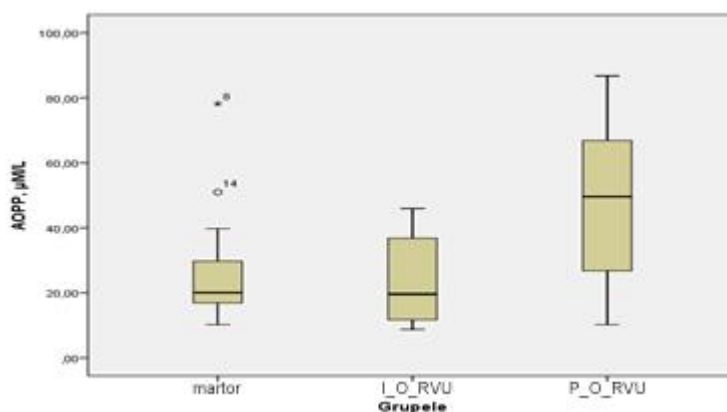


Fig. 4.1 Tendințele distribuirii valorilor AOPP (μM/L) la pacienții cu RVU

Notă: AOPP – produse proteice de oxidare avansată;

I_O_RVU - intraoperator; P_O_RVU – postoperator

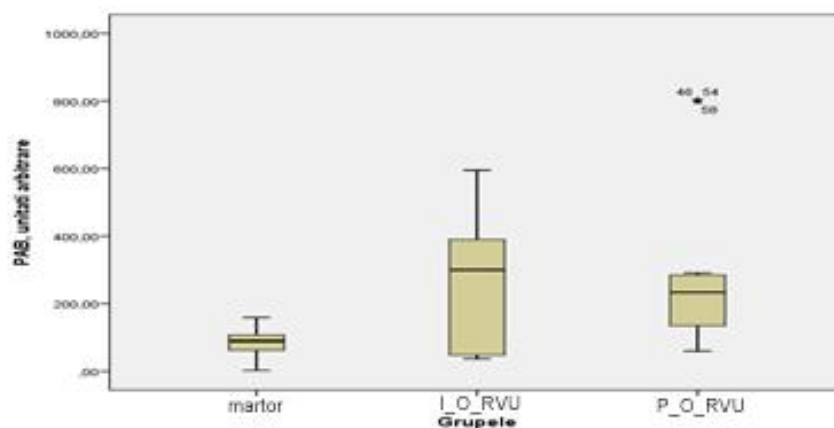


Fig. 4.2 Tendințele distribuirii PAB la pacienții cu RVU
Notă: I_O_RVU – intraoperator; P_O_RVU – postoperator;
PAB – balanța prooxidanta antioxidantă

Cercetarea indicilor stresului oxidative și a balanței prooxidante-antioxidante (PAB) la copiii cu megaureterohidronefroză (MUH) la etapa i/o a pus în evidență creșterea marcată (cu 48%) a valorilor MRO cu normalizarea acestui indice la etapa p/o, precum și decalajul brusc manifestat prin menținerea nivelului înalt al PAB la copiii cu RVU atât la etapa i/o (creșterea de 2 ori), cât și la etapa p/o (creștere de 3 ori), comparativ cu lotul maritor.

Rinichiul este un organ cu metabolism extrem de intensiv, bogat în reacții de oxidare în mitocondrii, ceea ce îl face vulnerabil la deteriorarea cauzată de SO, iar mai multe studii au arătat că SO poate accelera progresia bolii cronice de rinichi (BCR) și asocierea complicațiilor precum hipertensiunea arterială, ateroscleroza, inflamația și anemia [142].

Conform unor studii SO joacă un rol esențial în progresia BCR prin afectarea glomerulară și ischemie renală și, indirect, prin inflamație, hipertensiune arterială și disfuncție endotelială, iar starea inflamatorie cronică la acești pacienți se caracterizează prin activarea neutrofilelor polinucleare (PMN) și monocitelor. Aceste celule inflamatorii cresc secreția de NADPH oxidază și mieloperoxidază care la rândul lor intensifică formarea SRO creînd un cerc vicios [143].

Nivelul indicilor NO și a derivaților lui în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii este prezentat în (Tabelul 4.2 și Anexa 2), de unde deducem tendința ușoară de diminuarea a valorilor metaboliților NO în toate loturile de cercetare. În ceea ce privește raportul NO₂/NO₃ rezultatele obținute relevă creșterea statistic concludentă a acestui indice în loturile de cercetare mai ales la copii cu HN i/o și RVU (Tabelul 4.2, Anexa 2).

Leucocitele pacienților cu BCR produc anionii superoxizi, care inactivează NO, reducând capacitatea de dilatare a vaselor de sange și care contribuie la hipertensiune arterială. Nivelurile de NO pot fi, de asemenea, reduse din cauza carenței precursorului său - L-argininei în rinichi.

Anionul superoxid este, de asemenea, capabil să reacționeze cu NO însuși formând peroxinitrit, care poate oxida NOS făcându-l instabil. Acest NOS instabil va crește și mai mult producția de superoxid [144]. Activitatea NOS poate fi inhibată de inhibitorii NOS, cum ar fi dimetil-arginina asimetrică (ADMA), care se acumulează în BCR și contribuie la hipertensiune arterială prin vasoconstricție [145]. Pacienții cu BCR au, de asemenea, niveluri ridicate de homocisteină, care crește producția de SRO, iar ADMA, reduce sinteza de NO, și crește riscul de evenimente cardiovasculare (CV). Disfuncția endotelială, indusă de stresul oxidativ, modifică permeabilitatea vasculară și duce la infiltrarea colesterolului “rău” - LDL în stratul intim al vaselor sangvine și la creșterea nivelului de LDL oxidat (oxLDL), fapt se intensifică procesul de aterogeneză [146].

Tabelul 4.2 Nivelul metaboliților oxidului nitric: (NO₂+NO₃) total, NO₂, NO₃, raportul NO₂/NO₃ în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii

Loturile de studiu	(NO ₂ +NO ₃) total, μ M/L	NO ₂ , μ M/L	NO ₃ , μ M/L	Raportul NO ₂ /NO ₃
Martor	69,87 $\pm$ 12,81 66,65; IQR 23,25 (57,74; 80,99)	52,93 $\pm$ 11,92 48,44; IQR 22,09 (43,40; 65,49)	16,94 $\pm$ 6,79 16,67; IQR 7,17 (12,60; 19,76)	3,70 $\pm$ 1,85 2,55; IQR 2,55 (2,32; 4,87)
HN i/o	74,04 $\pm$ 16,76 69,44; IQR 29,88 (59,30; 89,18) p=0,58	61,12 $\pm$ 17,13 62,35; IQR 29,44 (46,52; 75,96) p=0,10	13,36 $\pm$ 9,72 9,52; IQR 12,15 (6,84; 18,99) p=0,36	7,91 $\pm$ 7,24 5,21; IQR 10,01 (2,32; 12,33) p=0,013
HN p/o	65,82 $\pm$ 9,13 66,97; IQR 14,16 (57,72; 71,88) p1=0,60; p2=0,13	50,32 $\pm$ 4,96 50,36; IQR 4,98 (48,45; 53,43) p1=0,78; p2=0,02	15,58 $\pm$ 7,79 14,31; IQR 9,55 (9,13; 18,68) p1=0,86; p2= 0,67	4,32 $\pm$ 2,35 3,50; IQR 3,70 (2,77; 6,47) p1=0,013; p2=0,039
RVU i/o	79,90 $\pm$ 16,08 80,24; IQR 33,53 (61,98; 95,50) p=0,067	61,08 $\pm$ 14,27 57,92; IQR 21,23 (52,90; 74,13) p = 0,15	18,79 $\pm$ 10,53 16,85; IQR 8,98 (11,15; 20,13) p = 0,7725	4,26 $\pm$ 2,41 4,29; IQR 3,31 (2,00;5,31) p= 0,7683
RVU p/o	74,60 $\pm$ 12,53 75,30; IQR 23,14 (60,44; 83,58) p1=0,53; p2=0,46	58,82 $\pm$ 14,60 52,85; IQR 27,81 (47,41; 75,22) p1= 0,37; p2=0,86	15,83 $\pm$ 7,93 13,58; IQR 6,59 (11,24; 17,82) p1= 0,9120; p2=0,5208	4,90 $\pm$ 3,24 3,58; IQR 4,85 (2,50; 7,35) p1=0,3093 p2= 0,7144
MUH i/o	77,86 $\pm$ 15,23 79,75; IQR 28,11 (60,87; 88,98) p=0,15	62,33 $\pm$ 14,54 60,45; IQR 29,90 (49,72; 79,62) p=0,08	15,56 $\pm$ 6,35 14,73; IQR 11,24 (9,35; 20,59) p=0,82	4,82 $\pm$ 2,29 4,521; IQR 3,67 (2,90; 6,57) p=0,35
MUH p/o	73,05 $\pm$ 11,26 72,02; IQR 21,59 (60,48; 82,07) p=73; p2=0,49	56,82 $\pm$ 13,77 52,85; IQR 24,05 (46,27; 70,32) p1= 0,63; p2=0,40	16,28 $\pm$ 8,29 13,89; IQR 7,86 (11,24; 19,09) p1 = 0,96; p=0,95	4,70 $\pm$ 3,23 [#] 3,58; IQR 4,75 (2,11; 6,86) p1=0,42; p=0,99

Notă: Loturile de studiu: **HN** – hidronefroză; **RVU** - refluxul vezico-ureteral; **MUH** - megaureterohidronefroza; i/o - intraoperator; p/o – postoperator.

Totodată, disfuncția endotelială duce la proteinurie, semn de afectare glomerulară asociată, la rândul său, cu secreția de citokine proinflamatorii, care crește producția de SRO, agravând afectarea renală și oxidarea membranelor lipidice ale eritrocitelor, scade elasticitatea acestora,

reducând durata lor de viață și creșterea probabilității de hemoliză, fapt ce ar putea explica cauza anemiei la pacienții cu BCR pe lângă reducerea sintezei de eritropoietină [147].

Nivelurile scăzute de oxid nitric (generate de sintaza endotelială a oxidului nitric - eNOS) induc expresia genelor antioxidante, protejează celulele endoteliale și mezangiale renale de apoptoză și fibroză și promovează normalitatea hemodinamicii renale [147].

Expresia iNOS este reglată de citokine și este determinată în primul rând de sinteza *de novo* și stabilitatea ARNm și a proteinei iNOS. În schimb, nNOS și eNOS există în celulă ca proteine preformate a căror activitate este indusă de creșterea concentrațiilor intracelulare de Ca^{2+} și de legarea calmodulinei ca răspuns la neurotransmițători sau substanțe vasoactive. Activarea promotorului genei iNOS este un mod important de reglare a iNOS de către citokine, fapt analizat cel mai amănunțit în macrofagele de șoarece și în liniile de celule epiteliale și hepatocite umane. Conform unor date în probele de țesut renal uman sănătos, expresia proteinei nNOS și ARNm a fost detectată în majoritatea segmentelor nefronului, inclusiv în macula densa, tubul proximal, porțiunea ascendentă a ansei Henle, tubul distal și canalul colector, eNOS a fost exprimat doar în endoteliu, iar iNOS nu a fost detectat în niciunul dintre segmentele testate [147]. NO este derivat în mod clasic din izoformele NOS dependente de L-arginină, dar poate fi, de asemenea, format endogen prin etape de reducere în serie a nitratului și nitriților anorganici. Această cale nitrat-nitriți-NO, care poate fi stimulată prin dietă, este importantă în condițiile în care activitatea sistemului NOS este redusă sau nefuncțională (adică în hipoxie, ischemie și pH scăzut). Deși mai multe studii experimentale au demonstrat efecte favorabile ale suplimentelor cu nitrați și nitriți asupra bolilor renale și a complicațiilor asociate, aceste rezultate așteaptă o traducere clinică ulterioară [148]. Strategiile noi existente și viitoare care cresc bioactivitatea NO și reduc stresul oxidativ, atât prin abordări farmacologice cât și nutriționale, pot avea potențial terapeutic de a preveni și trata bolile renale și complicațiile cardiometabolice asociate [149].

Din datele expuse mai sus putem conchide că oxidul nitric (NO) este o moleculă puternică de semnalizare implicată în multe procese fiziologice și patofiziologice din rinichi. NO joacă un rol complex în ultrafiltrarea glomerulară, vasodilatație și inflamație. Modificările biodisponibilității NO în condiții fiziopatologice, cum ar fi hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat, pot duce la deteriorarea podocitelor, proteinurie și dezvoltarea rapidă a bolii cronice de rinichi (BCR). Datele recente care descriu semnalizarea, sinteza și mecanismele fiziopatologice cunoscute mediate de modificările homeostaziei NO în podocite sunt deosebit de importante pentru înțelegerea și investigarea ulterioară a acestor mecanisme esențiale în celulele glomerulare și pot facilita proiectarea de noi strategii pentru a preveni sau gestiona condițiile de sănătate care provoacă leziuni glomerulare și renale [147, 149].

Rolul oxidului nitric (NO) în inflamație reprezintă unul dintre subiectele cele mai studiate, dar controversate în fiziologie. O serie de studii științifice au demonstrat că NO posedă proprietăți antiinflamatorii puternice, în timp ce un număr la fel de impresionant de studii sugerează că NO poate promova disfuncția celulelor și țesuturilor, procese induse de inflamație. Motivele acestor observații aparent paradoxale nu sunt pe deplin clare; cu toate acestea, înțelegerea chimiei fiziologice a NO și a metaboliților săi poate oferi un model prin care se poate distinge proprietățile reglatoare/antiinflamatorii ale NO de efectele sale dăunătoare/proinflamatorii. Chimia fiziologică a NO este complexă și cuprinde numeroase reacții potențiale. În încercarea de a simplifica înțelegerea acestui subiect, aspectele fiziologice ale acțiunii NO pot fi clasificate în efecte directe și indirecte. Efectele directe sunt acele reacții prin care NO interacționează direct cu o moleculă biologică sau țintă și se crede că ele apar în condiții fiziologice normale. Efectele indirecte, pe de altă parte, sunt acele reacții mediate de derivați intermediari ai NO, cum ar fi speciile reactive de oxid de azot (SRN) și sunt produse atunci când fluxurile de NO sunt îmbunătățite și care pot predomina în perioadele de inflamație activă. Luarea în considerare a chimiei fiziologice a NO și a metaboliților săi poate contribui la identificarea și proiectarea de noi strategii terapeutice pentru tratamentul leziunilor tisulare inflamatorii [150]. Pe de altă parte, oxidul nitric (NO) este nu numai un mediator fiziologic al relaxării celulelor endoteliale, dar și un important mesager al sistemului imunitar. Celulele sistemului imunitar înăscut - macrofage, neutrofile și celule natural killer - folosesc receptori de recunoaștere a patternelor modelelor (PRR) pentru a recunoaște modelele moleculare asociate cu agenții patogeni (PAMP) sau moleculele eliberate de celulele deteriorate (modele moleculare asociate daunelor - DAMP) [145]. Macrofagele activate inhibă apoi replicarea patogenului prin eliberarea unei varietăți de molecule efectoare, inclusiv NO. Pe lângă macrofage, un număr mare de alte celule ale sistemului imunitar produc și răspund la acțiunile NO [148,149].

Conform unor studii [150,151] NO este implicat într-un șir de funcții fiziologice ale rinichilor, inclusiv reglarea hemodinamicii glomerulare, medierea presiunii-natriu-urezei, menținerea perfuziei medulare, atenuarea (reducerea) feedback-ului tubuloglomerular (TGF), inhibarea reabsorbției sodiului și modularea activității sistemului simpatic renal. În rinichi, au fost identificate toate cele trei izoforme ale nitric-oxid sintazei (NOS), adică NOS neuronală (nNOS), NOS endotelială (eNOS) și NOS inductibilă (iNOS). Printre acestea, eNOS este prezentă în endoteliul vascular și epiteliul anumitor segmente ale nefronului, cum ar fi ansa ascendentă a lui Henle (AAH) și canalul colector, în timp ce nNOS a fost găsită în macula densa, arteriolele eferente, capsula lui Bowman, unele celule ale AAH cortical și ductul colector. Expresia iNOS

este observată în ductul colector medular intern, posibil în condiții bazale, precum și în contextul inflamației. Pe de altă parte, trebuie de luat în considerație faptul că datorită difuzibilității sale înalte NO face posibilă afectarea funcției structurilor înconjurătoare renale. Iar, reducerea nivelului de NO se asociază cu o creștere a tensiunii arteriale și, invers, creșterea nivelului de NO poate reprezenta un mecanism compensator de atenuare a hipertensiunii [150,151].

Procesele de oxidare cu radicali liberi (RL) la nivel celular sunt reglate de un sistem complex de protecție antiperoxidică, care asigură neutralizarea RL și utilizarea produselor peroxidării lipidice. Dezechilibrul dintre acțiunea oxidantă a radicalilor liberi și sistemul de protecție antioxidantă contribuie la deteriorarea funcției renale. Acest stres oxidativ poate accelera progresia leziunii renale. Odată cu deteriorarea funcției renale cresc markerii inflamatori, cum ar fi citokinele și proteinele fazei acute, iar inflamația facilitează deteriorarea funcției renale. Mai mulți factori sunt implicați în declanșarea inflamației, inclusiv stresul oxidativ. În acest caz administrarea de statine poate reduce riscul producerii complicațiilor vasculare majore la pacienții cu BCR care sunt considerați pacienți cu risc ridicat. Aceste efecte benefice sunt consecința nu numai a efectului lor hipolipidemic, dar mai ales a acțiunilor lor pleiotropice care implică modularea stresului oxidativ și a inflamației [152-154].

Testul ABTS este cea mai răspândită metodă folosită pentru evaluarea potențialului antioxidant al lichidelor biologice cum ar fi serul sau plasma sangvină, deoarece este capabil să reacționeze rapid atât cu compușii lipofili, cât și cu cei hidrofili, iar metoda poate fi aplicată într-un diapazon larg al valorilor pH-ului. ABTS poate fi o metodă mai utilă comparativ cu alte metode folosite în acest scop [155].

Rezultatele investigațiilor, prezentate în tabelul 4.3 și anexa 3 atestă că nivelul AAT ABTS în serul sangvin în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii nu suferă careva modificări cu semnificație statistică, cu excepția MUH p/o, unde valorile acestui indice în serul sangvin au crescut de 1,5 ori atât în raport cu martorul, cât și față de etapa precedentă – i/o, fapt ce poate fi apreciat ca o reacție de compensare orientată spre neutralizarea SRO și menținerea optimă a homeostaziei – constanței mediului intern al organismului.

Tabelul 4.3 Nivelul indicilor protecției antioxidante (AAT ABTS, AAT Cuprac, CP) în serul sangvin în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii

Loturile de studiu	AAT ABTS, mM/L	AAT Cuprac mM/L	CP, mg/L
martor	0,55 ± 0,04 0,54; IQR 0,07 (0,51; 0,58)	0,47 ± 0,18 0,40; IQR 0,22 (0,33; 0,55)	672,43 ± 63,77 681,02; IQR 99,75 (622,73; 722,49)
HN i/o	0,54 ± 0,02 0,55; IQR 0,04 (0,53; 0,56) p=0,95	0,75 ± 0,37** 0,75; IQR 0,50 (0,42; 0,92) p=0,006	774,52 ± 120,70* 789,75; IQR 114,89 (726,17; 841,05) p= 0,031
HN p/o	0,59 ± 0,04 0,59; IQR 0,03 (0,57; 0,61) p1=0,001; p2=0,000	0,59 ± 0,23*** 0,59; IQR 0,22 (0,45; 0,66) p1=0,35; p2=0,17	795,98 ± 165,97** 788,98; IQR 227,38 (685,38; 912,75) p1=0,007; p2=0,85
RVU i/o	0,59 ± 0,09 0,56; IQR 0,08 (0,53; 0,61) p=0,95	0,83 ± 0,38 0,68; IQR 0,68 (0,51; 1,19) p=0,01	810,21 ± 133,77 824,78; IQR 183,74 (720,63; 904,36) p=0,0003
RVU p/o	0,57 ± 0,05 0,54; IQR 0,07 (0,53; 0,60) P1=0,001; p2=0,000	0,81 ± 0,52 0,62; IQR 0,87 (0,41; 1,28) p1=0,02; p2=1,0	681,33 ± 138,13 674,43; IQR 203,44 (549,86; 753,29) p1=0,78; p2=0,002
MUH i/o	0,53 ± 0,02 0,54; IQR 0,03 (0,52; 0,55) p=0,97	1,88 ± 2,06*** 1,11; IQR 1,88 (0,56; 2,44) p=0,0028	933,71 ± 180,94** 923,73; IQR 211,92 (835,00; 1 046,92) p=0,15
MUH p/o	0,81 ± 0,28*** 0,79; IQR 0,36 (0,59; 0,95) P1=0,000; p2=0,000	1,19 ± 0,76# 1,03; IQR 1,26 (0,52, 1,78) p1=0,21; p2=0,21	800,51 ± 198,87 792,71; IQR 298,75 (611,40; 910,15) p1=0,99; p2=0,12

Notă: Loturile de studiu: **HN** – hidronefroză; **RVU** - refluxul vezico-ureteral; **MUH** - megaureterohidronefroză; i/o - intraoperator; p/o – postoperator; **Indicii protecției antioxidante:** **AAT cu ABTS** - activitatea antioxidantă totală cu ABTS; **AAT Cuprac** - capacitatea antioxidantă prin metoda CUPRAC (*CUPric Reducing Antioxidant Capacity*), **CP** - ceruloplasmină.

Din datele prezentate în (Tabelul 4.3 și Anexa 3) reiese că cele mai semnificative modificări în serul sangvin în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii au fost depistate la cercetarea indicelui AAT Cuprac și care s-au manifestat prin creșterea valorilor acestui indice, în raport cu martorul, cât și față de etapa precedentă – i/o, fapt ce poate fi apreciată ca o reacție de compensare orientată spre neutralizarea SRO și menținerea optimă a homeostaziei și care indică despre valoarea diagnostică înaltă a acestei metode.

Reactivul cromogenic utilizat în testul AAT Cuprac pentru analiza serului uman este selectiv, răspunde la toate tipurile de antioxidanți importanți din punct de vedere biologic cum ar fi acidul ascorbic, a-tocoferol, b-caroten, glutatiunul redus (GSH), acidul uric și bilirubină. Avantajul acestei metode față de alte teste bazate pe transferul de electroni constă în pH-ul

apropiat de cel fiziologic, potențialul redox favorabil, accesibilitatea și stabilitatea reactivilor și aplicabilitatea pentru antioxidanți atât lipofili, cât și hidrofili [134].

În serul sanguin în malformațiile și afecțiunile reno-urinare la copii a fost depistată o creștere semnificativă a concentrației serice de ceruloplasmină (CP) (Tabelul 4.3, Figurile 4.3-4.5 și Anexa 3).

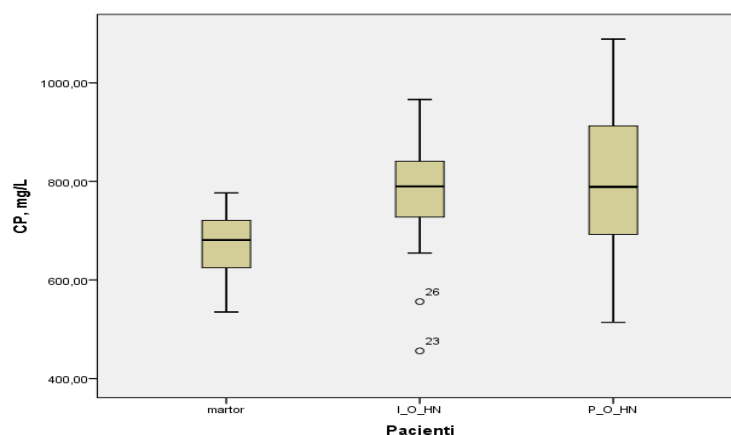


Fig. 4.3 Tendințele distribuirii valorilor CP la pacienții cu HN

Notă: I_O_HN – hidronefroza intraoperator; P_O_HN – hidronefroza postoperator;
CP - ceruloplasmina

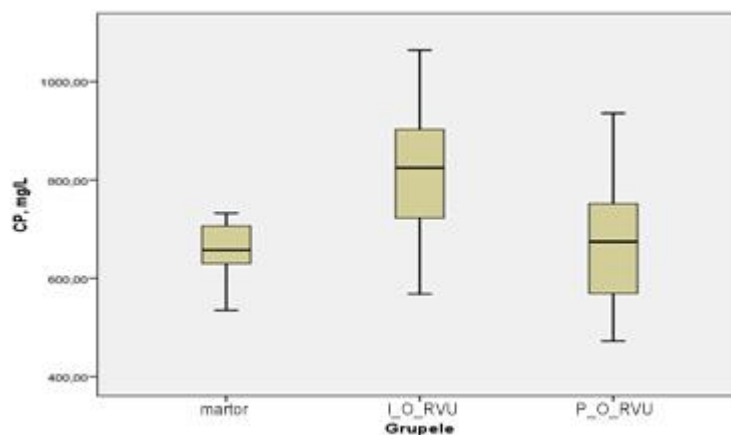


Fig. 4.4 Tendințele distribuirii CP, mg/L, la pacienții cu RVU

Notă: I_O_RVU – intraoperator; P_O_RVU – postoperator;
CP - ceruloplasmina

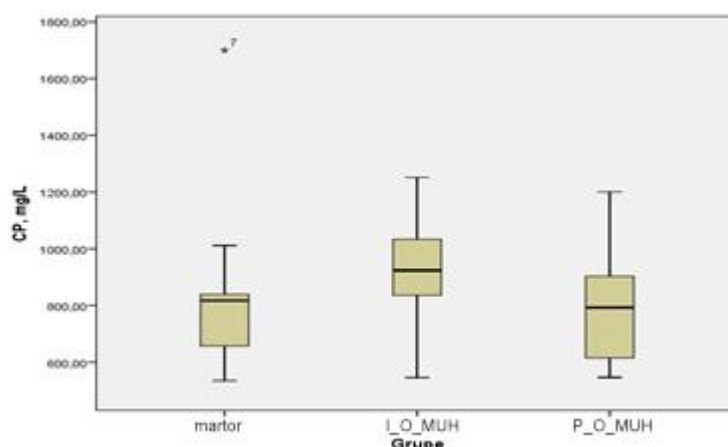


Fig. 4.5 Tendințele distribuției CP, mg/L, la pacienții cu MUH

Notă: I_O_MUH – intraoperator; P_O_MUH – postoperator;
CP - ceruloplasmina

Cele mai semnificative modificări în serul sangvin au fost înregistrate în RVU și MUH. Este bine cunoscut faptul că ceruloplasmina (CP) este principala proteină de transport a cuprului prezentă în plasmă și fiind sintetizată în hepatocite. CP joacă un rol dublu în organism: pe de o parte, CP îndeplinește activitatea și funcția de feroxidază implicată în mobilizarea și transportul fierului prin oxidarea Fe^{2+} la Fe^{3+} mai puțin reactiv, ceea ce împiedică formarea SRO și produselor toxice din fier, iar, pe de altă parte, CP este un reactant al fazei acute ai inflamației ale cărei niveluri de expresie crește în timpul infecției, stresului și inflamației [156]. CP posedă proprietăți antioxidante și de aceea, poate elimina radicalii liberi precum H_2O_2 și alte SRO [157]. CP este un inhibitor puternic al mieloperoxidazei, cu un IC_{50} mult mai scăzut decât cei mai cunoscuți inhibitori ai enzimelor. Datorită acestei proprietăți CP limitează formarea acidului hipocloros din granulele azurofile ale neutrofilelor activate în spațiul extracelular în timpul inflamației cronice. Acidul hipocloros este un oxidant puternic care reacționează cu tiolii celulari, proteinele, lipidele și ADN-ul celular, favorizând astfel leziunea celulelor și țesuturilor [158, 159].

Utilizarea de estrogeni, contraceptive orale, fenobarbital, acid valproic, streptozotocină etc., poate crește nivelul CP. La șobolanii expuși la hiperglicemie indusă de streptozotocină, s-a constatat o creștere a concentrației de CP și o scădere a activității feroxidazei sale specifice, precum și o scădere a concentrației de transferină și feritină [158-160]. Astfel de modificări ale concentrației de CP și transferină sunt caracteristice fazei acute a inflamației [156].

În prezent a crescut considerabil interesul față de studiul paraoxonazei umane (PON) - o familie de proteine codificate de genele care includ paraoxonaza 1 (PON1), PON2 și PON3. PON este cunoscută pentru capacitatea sa de a hidroliza o gamă largă de substraturi, inclusiv compuși organofosforici, gaze toxice nervoase și esteri ai acidului carboxilic aromatic. Mai multe studii recente au evidențiat implicarea PON, în special PON1, în modularea capacității lipoproteinei de

înalță densitate (HDL) de a proteja împotriva procesului de aterogeneză și a manifestărilor sale clinice. PON1 posedă activități antioxidante și antiinflamatorii și poate fi implicat în reglarea activității antiaterogene ale HDL, adică în reglarea procesului de transport în revers al colesterolului. Deși studiile epidemiologice au arătat că există o relație inversă între nivelul HDL și riscul cardiovascular, mai multe studii au subliniat importanța funcționalității HDL în protejarea împotriva bolilor cardiovasculare (CVD). Având în vedere că PON1 este implicat în mai multe funcții ateroprotectoare ale HDL, elucidarea mecanismelor prin care PON1 modulează funcționalitatea HDL, precum și identificarea intervențiilor care stimulează activitatea PON1 și/sau cresc concentrația plasmatică a acestuia ar face posibilă elaborarea de noi strategii de prevenire a CVD [160].

În plus, s-a dovedit că scăderea activității serice a PON-1 prezice un risc crescut pe termen lung ale evenimentelor CVD (accident vascular cerebral, atac de cord sau deces) la pacienții cu BCR, mai ales la pacienții cu BCR în stadiu terminal [161]. Aceste constatări au evidențiat importanța evaluării dinamicii PON-1 în această populație de pacienți [161, 162].

Urmând să precizăm implicarea familiei proteinelor PON, în special PON fenilacetat și PON pNitroFA în modularea capacității HDL de a proteja împotriva procesului de aterogeneză noi am efectuat în premieră un studiu al modificărilor nivelului acestor indici la copii cu malformații și afecțiuni renourinare.

Nivelul indicilor PON fenilacetat și PON pNitroFA în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii este prezentat în tabelul 4.4 și anexa 4, de unde deducem tendința ușoară de diminuarea a valorilor PON fenilacetat în toate loturile de cercetare. În ceea ce privește PON pNitroFA rezultatele obținute relevă efectul inhibitoriu mai relevant asupra acestui indice la copii cu RVU și MUH (Tabelul 4.4, Anexa 4).

Activitatea antiinflamatoare a PON1 poate fi determinată de: a) atenuarea secreției endoteliale a proteinei chemoattractante-1 (MCP-1), responsabilă de recrutarea monocitelor în spațiul subendotelial și migrarea către locul inflamației unde se transformă în macrofage și inițierea formării celulelor spumoase; b) inhibarea moleculei de adeziune intracelulară-1 (ICAM-1), un factor inflamator, care determină oxidarea LDL; c) hidroliza factorului de activare a trombocitelor (PAF), un mediator proinflamator, care stimulează migrarea monocitelor și transformarea lor în macrofage; d) inhibarea secreției de citokine proinflamatorii (TNF-alfa, IL-6) de către macrofage [163,164]. S-a demonstrat că PON1 ar putea avea efecte benefice asupra a numeroase boli multifactoriale, cum ar fi ateroscleroza, BCV, diabetul zaharat și bolile neurodegenerative prin modularea căilor de semnalizare relevante implicate în inflamație și stresul oxidativ. Aceste căi includ receptorul gamma activat de proliferatorul peroxizomului

(PPAR- γ) și căile de semnalizare dependente de protein kinaza B/factor nuclear kappa-amplificator al lanțurilor ușoare a celulelor B activate (AKT/NF-kB).

Tabelul 4.4 Modificările nivelului proteinelor PON (PON fenilacetat și PON pNitroFA) la copiii cu malformații și afecțiuni renourinare

Loturile de cercetare	PON fenilacetat, $\mu\text{M}/\text{min}/\text{L}$	PON (pNitroFA), $\mu\text{M}/\text{min}/\text{dL}$
martor	8,95 $\pm$ 2,73 8,23; IQR 4,16 (6,93; 11,09)	3,67 $\pm$ 1,27 3,57; IQR 1,53 (2,79; 4,32)
HN i/o	8,18 $\pm$ 2,34 7,35; IQR 4,32 (6,31; 10,62) p=0,55	3,12 $\pm$ 0,82 2,78; IQR 1,19 (2,54; 3,72) p=0,15
HN p/o	8,82 $\pm$ 1,74 8,06; IQR 3,09 (7,17; 10,26) p1=0,98; p2=0,66	3,25 $\pm$ 0,58 3,29; IQR 1,13 (2,75; 3,88) p1=0,34; p2=0,89
RVU i/o	9,07 $\pm$ 1,63 9,32; IQR 1,84 (7,90; 9,74) p=0,98	3,30 $\pm$ 0,51 3,20; IQR 0,82 (2,89; 3,71) p=0,39
RVU p/o	7,74 $\pm$ 1,60 7,54; IQR 2,82 (6,28; 9,10) p1=0,16; p2=0,11	2,98 $\pm$ 0,70* 2,86; IQR 1,17 (2,26; 3,43) p1=0,04; p2=0,48
MUH i/o	7,32 $\pm$ 1,61 7,70; IQR 2,46 (6,15; 8,62) p=0,08	2,73 $\pm$ 0,42** 2,80; IQR 0,63 (2,39; 3,02) p=0,005
MUH p/o	8,11 $\pm$ 2,62 7,58; IQR 5,27 (5,36; 10,62) p1=0,51; p2=0,54	3,02 $\pm$ 0,87* 2,94; IQR 1,45 (2,18; 3,63) p1=0,07; p2=0,58

Notă: Loturile de cercetare: **HN** – hidronefroză; **RVU** - refluxul vezico-ureteral; **MUH** - megaureterohidronefroză; i/o - intraoperator; p/o – postoperator; **Indicii proteinelor anti-aterogenice - PON fenilacetat** - activitatea paraoxonazei/arilesterazei fenilacetat; **PON (pNitroFA)** - activitatea paraoxonazei p-Nitro-fenil acetat.

Creșterea PON1 ar putea avea efecte de protecție și ar putea reduce incidența diferitelor boli prin modularea acestor căi de semnalizare. Cercetările recente au demonstrat, că PON1 este activă față de unele eicosanoide- δ -lactone naturale (cicloepoxiciclopentona, lactona acidului 5,6-dihidro-eicosatrienoic), derivați din acidul arahidonic. PON1 poate hidroliza hidroperoxizii lipidici, care se produc excesiv în aterogeneză [165, 166].

4.2 Selectarea indicatorilor moleculari al afectării rinichilor, care ar permite elaborarea a noi tehnici de diagnostic în evaluarea pacienților care au suportat intervenții chirurgicale pe sistemul renourinar la distanță.

Pentru determinarea activității procesului inflamator și eficacității tratamentului aplicat s-a estimat nivelul seric al interleukinei-6 (IL-6) și al factorului de necroză tumorală-alfa (TNF- α), precum și al biomarkerilor fibrozei renale în urină (FGF- β , KIM) în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii. Rezultatele cercetărilor, expuse în (Tabelul 4.4 și Anexa 5) se manifestă prin creșterea IL-6 (2- 4 ori), TNF- α (2 ori și mai mult) în serul sangvin și creșterea pronunțată în urină de 4 – 10 ori a valorilor FGF- β , precum și creșterea pronunțată a nivelului KIM în urină la copiii cu malformații și afecțiuni renourinare comparativ cu martorul. Avantajul determinării FGF-beta și KIM-1 în practica clinică constă în aceea că acești biomarkeri ajută la stabilirea unui diagnostic neinvaziv mai precis și poate sugera tratamente eficiente de prevenție a riscului sporit de afectare a rinichilor la copiii cu malformații și afecțiuni renourinare.

Metoda propusă permite diagnosticarea leziunilor renale într-un stadiu incipient, ceea ce va face posibilă prescrierea terapiei nefroprotectoare acelor pacienți care au nevoie de aceasta cât mai curând posibil. La rândul său, nefroprotecția adecvată, inițiată în timp util va ajuta la încetinirea progresiei bolii cronice de rinichi (BCR). Metoda propusă pentru diagnosticul precoce al bolii cronice de rinichi, bazată pe măsurarea nivelului FGF-beta și KIM, este simplă și nu este inferioară ca acuratețe diagnosticului instrumental. Avantajul său este, de asemenea, că nu necesită intervenție invazivă suplimentară, utilizarea de echipamente scumpe și radiofarmaceutice și poate fi efectuată și în condiții de ambulatoriu. Spre deosebire de metodele existente în prezent, metoda permite un diagnostic timpuriu, mai precis al prezenței BCR, fiind în același timp o metodă sensibilă, neinvazivă de diagnostic.

Citokinele sunt proteine solubile, produse de diferite celule ca răspuns la infecții și inflamații.

Interleukina (IL)-6 este o citokină proinflamatoare, a cărei concentrație crește în stadiul incipient al infecției bacteriene. IL-6 este un mediator solubil cu efect pleiotrop asupra inflamației, răspunsului imun și hematopoiezei [167]. Concentrațiile serice și urinare crescute de IL-6 au fost detectate în timpul fazei acute a infecției de tract urinar (ITU) și la copiii în perioada fără ITU cu reflux vezicoureteral (RVU) și/sau modificări fibrotice renale [167, 168].

Inflamația este o caracteristică cheie a bolii cronice de rinichi (BCR). De menționat că în BCR celulele imune care se infiltrează în rinichi joacă un rol negativ, participând la progresia bolii și contribuind la leziunea nefronului și la dezvoltarea fibrozei renale. Dintre celulele imune, monocitele/macrofagele joacă un rol important în toate etapele leziunii renale. În stadiile

incipiente ale BCR, pacienții prezintă inflamație subclinică cu manifestari foarte atenuate. Studii recente au evidențiat plasticitatea celulelor imune și complexitatea funcțiilor acestora. Strategiile antiinflamatorii au fost propuse ca țintă terapeutică comună pentru bolile renale [169].

Factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) este o citokină cu efecte pleiotrope asupra diferitelor tipuri de celule. A fost identificat ca un regulator major al răspunsurilor inflamatorii, fiind implicat în patogeneza mai multor boli inflamatorii și autoimune. Producția inadecvată sau excesivă de TNF- α poate fi dăunătoare și poate duce la diverse procese patologice [170].

Tabelul 4.4 Nivelul seric al interleukinei-6 (IL-6), factorului de necroză tumorală-alfa (TNF- α), precum și al biomarkerilor fibrozei renale în urină (FGF- β , KIM-1) în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii

Loturile de studiu	IL-6, pg/ml, ser	TNF- α , pg/ml, ser	FGF- β , pg/ml, urina	KIM, pg/ml, urina
Martor	103,45 $\pm$ 40,65 113,11; IQR 46,07 (84,19; 130,26)	44,88 $\pm$ 24,29 42,56; IQR 42,55 (24,51; 67,06)	19,30 $\pm$ 15,52 13,42; IQR 21,48 (7,05; 28,53)	201,37 $\pm$ 104,53 230,70; IQR 199,58 (89,30; 288,88)
HN i/o	116,49 $\pm$ 172,19 59,67; IQR 62,68 (39,73; 102,41) p=0,93	46,64 $\pm$ 31,48 34,49; IQR 48,61 (19,35; 67,96) p=0,98	69,67 $\pm$ 46,91*** 52,38; IQR 58,08 (33,15; 91,23) p= 0,0001	293,02 $\pm$ 330,77 144,24; IQR 374,35 (69,33; 443,67) p=0,57
HN p/o	113,39 $\pm$ 71,00 97,23; IQR 89,15 (69,63; 158,78) p1=0,96; p2=1,00	54,42 $\pm$ 40,72 51,72; IQR 61,12 (16,86; 77,97) p1=0,63; p2=0,74	69,57 $\pm$ 38,38*** 68,30; IQR 57,33 (42,47; 99,80) p1=0,0001; p2=1,0	303,83 $\pm$ 351,05 99,05; IQR 328,39 (66,63; 395,02) p1=0,50, p2=1,0
RVU i/o	218,74 $\pm$ 265,76 80,47; IQR 265,76 (35,37; 252,90) p=0,97	56,36 $\pm$ 45,14 35,20; IQR 74,52 (19,28; 93,80) p=0,93	182,95 $\pm$ 220,47*** 52,69; IQR 384,30 (29,45; 413,75) p= 0,0001	507,84 $\pm$ 384,85** 400,02; IQR 770,33 (118,73; 889,05) p=0,57
RVU p/o	322,10 $\pm$ 148,90*# 328,36; IQR 137,69 (286,88; 424,57) p1=0,17; p2=0,27	91,98 $\pm$ 100,88*# 52,37; IQR 77,81 (34,50; 112,30) p1=0,11, p2=0,21	185,60 $\pm$ 144,77*** 41,43; IQR 16,22 (50,95; 336,47) p1=0,0001; p2=1,0	610,10 $\pm$ 489,27 *** 453,20; IQR 948,01 (236,59; 1184,59) p1=0,5; p2=1,0
MUH i/o	235,74 $\pm$ 253,89* 65,04; IQR 455,67 (53,87; 509,54) p=0,98	43,02 $\pm$ 18,71 40,93; IQR 29,19 (25,84; 55,03) p= 0,4	62,01 $\pm$ 49,38** 44,83; IQR 47,27 (29,47; 76,74) p=0,61	317,09 $\pm$ 262,45 244,83; IQR 457,6 (95,16; 552,77) p=0,7
MUH p/o	997,72 $\pm$ 967,89 ***## 411,56; IQR 1372,7 (280,13; 1652,78) p1=0,0002; p2=0,0004	107,18 $\pm$ 84,11***## 68,30; IQR 162,7 (38,04; 200,76) p1=0,081; p2=0,0027	165,78 $\pm$ 238,71***## 96,58; IQR 116,89 (40,25; 157,14) p1=0,005; p2=0,06	701,55 $\pm$ 724,41***## 325,57; IQR 1405,6 100,78; 1506,38) p1=0,002; p2=0,024

Notă: Loturile de studiu: **HN** – hidronefroză; **RVU** - refluxul vezico-ureteral; **MUH** - megaureterohidronefroză; i/o - intraoperator; p/o – postoperator.

TNF- α este produsă de macrofage și alte celule aparținând imunității înăscute, multe dintre ele fiind clasificate ca celule prezentatoare de antigen (APC) implicate în procesul chemotactic complex de activare a imunității adaptative. TNF- α declanșează, de asemenea, producția de prostaglandine (PG), crescând inducerea febrei și eliberarea proteinelor fazei de inflamație acută, cum ar fi proteina C-reactivă (CRP), expresia genică a citokinelor și chemokinelor și activarea celulelor endoteliale, astfel contribuind semnificativ la creșterea fluxului sanguin în locul leziunii [171].

Familia factorului de creștere a fibroblastelor (FGF) este compusă din 23 de proteine monomerice care reglează o multitudine de procese fiziologice și patofiziologice, cum ar fi repararea țesuturilor, vindecarea rănilor, angiogeneza și dezvoltarea embrionară. Semnalizarea aberantă FGF/FGFR afectează, de asemenea, organogeneza, dezvoltarea embrionară, homeostazia țesuturilor și a fost asociată cu proliferarea celulară, angiogeneza, cancerul și alte modificări patofiziologice. Inhibitorii semnalizării FGF/FGFR pot fi medicamente promițătoare în tratamentul mai multor boli multifactoriale, fapt ce și-a găsit oglindire în mai multe studii preclinice și clinice [174, 180].

După cum se știe, FGF2 participă la tranziția epitelial-mezenchimală (TEM) a celulelor epiteliale tubulare renale. TEM este unul dintre evenimentele cheie în procesul de fibroză interstițială renală [172, 173]. Supraexprimarea FGF2 stimulează proliferarea fibroblastelor și producția de matrice extracelulară (MEC), ceea ce promovează leziuni tubulointerstițiale renale în diabet [174]. FGF2 poate, de asemenea, induce TEM prin activarea stabilă a căii de semnalizare PI3K/AKT. Sinteza MEC și proliferarea și activarea fibroblastelor interstițiale, a celulelor mezangiale glomerulare și a celulelor epiteliale tubulare joacă un rol esențial în dezvoltarea fibrozei renale [172-179]. FGF2 crește leziunile podocitelor și induce glomeruloscleroza la șobolani cu nefropatie membranoasă experimentală [180].

Expresia renală a KIM-1 crește semnificativ în țesutul renal uman la pacienții cu boli renale. Este demonstrat că expresarea cronică a KIM-1 conduce la inflamație, fibroză interstițială și sinteza excesivă a matricei extracelulare, ducând în cele din urmă la fibroză [181,182].

Biomarkerul renal cum ar fi molecula de leziune renală-1 (KIM-1) este considerată a fi un biomarker util și foarte sensibil în diagnosticarea leziunii renale [183]. Conform cercetărilor recente, KIM-1 poate fi un biomarker promițător al injuriilor acute renale subclinice asociate cu hidronefroza la pacienții urologici. Nivelurile urinare de KIM-1 au scăzut semnificativ după tratamentul hidronefrozei la pacienții cu obstrucție unilaterală. Conform unor date KIM-1 poate fi considerat un biomarker sensibil al obstrucției la pacienții cu nefrolitiază [184].

S-a constatat că rinichii afectați acut de ischemie, hipoxie, toxicitate sau boală renală interstițială/polichistică tubulară renală exprimă puternic KIM-1 [185].

Supraexprimarea KIM-1 în celulele epiteliale tubulare renale proximale după ischemie, hipoxie sau toxicitate promovează transformarea acestor celule în celule fagocitare semi-profesionale. Pe lângă medierea fagocitozei, KIM-1 contribuie la repararea leziunilor celulelor. La copiii cu obstrucția tractului urinar superior, nivelurile KIM-1 din urină au scăzut după intervenție chirurgicală [187].

Identificarea markerilor neinvazivi care pot prezice leziunea renală este importantă la copiii cu malformații și afecțiuni reno-urinare. Totuși, mecanismele patobiochimice complicate ale dezvoltării și progresiei BCR necesită nu un singur marker, ci combinația lor pentru a oglindi toate tipurile de modificări care pot apărea în evoluția acestei boli. Într-un viitor nu prea îndepărtat, markerii biochimici neinvazivi pot fi înlocuiți cu alții noi după confirmarea eficacității, sensibilității și specificității acestora, precum și reducerea costurilor de analiză [186-189].

4.3 Modificările activității enzimelor în urină în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii

Este cunoscut faptul, că una din cauzele tulburărilor funcționale ce conduc la patologia renourinară este condiționată de inducția și eliberarea enzimelor proteolitice intracelulare. Prin intermediul filtrației glomerulare din plasmă în urină se eliberează doar enzimele cu masa moleculară mai joasă de 70 kDa cum ar fi: amilaza, pepsinogenul, lipaza și alt.

Enzimele cu masa moleculară mai mare nu trec prin filtrul glomerular, pe când în diverse patologii, odată cu creșterea permeabilității membranei bazale a glomerulelor, devine posibilă excreția cu urina a enzimelor cu masa moleculară mai mare de 70 kDa.

În dependență de gravitatea leziunilor glomerulare, în urină se elimină enzimele care au o localizare diferită subcelulară. În leziunile renale neînsemnate crește activitatea enzimelor, legate de membrana plasmatică, pe când în afectarea majoră crește semnificativ activitatea enzimelor citoplasmice și lizozomale [190,191].

Pentru aprecierea gravității maladii și evoluției lezării țesutului renal în urină la copii cu malformații și afecțiuni reno-urinare au fost determinate modificările activității PCE (pseudocolinesteraza), β -glucozidazei neutre, hidrolazelor lizozomale (arisulfataza A și B, arisulfataza C, fosfataza acidă, NAG), precum și modificările unor enzime membranare (fosfatază alcalină, gama-GTP).

Rezultatele cercetărilor, expuse în (Tabelele 4.5, 4.6, Figurile 4.6-4.11 și Anexa 6) se manifestă prin creșterea pronunțată a enzimuriei mai ales la copii cu RVU și MUH comparativ cu martorul.

Tabelul 4.5 Modificările activității unor enzime în urină în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii

Loturile de studiu	PCE, $\mu\text{M/s.L}$	α-glucozidaza neutra, nM/s.L	NAG, nM/s.L
martor	98,08 $\pm$ 31,65 90,91; IQR 57,04 (72,06; 129,09)	1,80 $\pm$ 0,52 2,11; IQR 1,04 (1,19; 2,23)	16,48 $\pm$ 4,42 16,77; IQR 5,43 (12,99; 18,42)
HN i/o	181,40 $\pm$ 71,12*** 161,73; IQR 46,53 (136,90; 183,42) p= 0,001	2,13 $\pm$ 0,65 2,05; IQR 0,97 (1,62; 2,59) p= 0,30	54,58 $\pm$ 42,88*** 41,94; IQR 82,30 (12,71; 95,00) p= 0,000
HN p/o	221,76 $\pm$ 93,29*** 189,09; IQR 72,12 (167,88; 240,00) p1= 0,000; p2=0,17	2,67 $\pm$ 0,90*** 2,74; IQR 1,38 (1,93; 3,30) p1=0,0008; p2= 0,053	26,37 $\pm$ 9,74*# 25,62; IQR 12,16 (19,16; 31,32) p1= 0,44; p2= 0,003
RVU i/o	141,36 $\pm$ 11,92*** 141,82; IQR 19,29 (130,48; 149,77) p= 0,000	2,27 $\pm$ 0,80* 1,99; IQR 0,67 (1,88; 2,55) p= 0,033	28,52 $\pm$ 16,85*** 22,40; IQR 24,38 (13,80; 38,18) p= 0,003
RVU p/o	163,96 $\pm$ 36,04*** 150,91; IQR 50,95 (140,57; 191,52) p1=0,000; p2= 0,040	1,73 $\pm$ 0,34 1,73; IQR 0,36 (1,53; 1,89) p1= 0,93; p2= 0,013	22,26 $\pm$ 8,43* 20,55; IQR 12,06 (14,60; 26,65) p1= 0,24; p2= 0,19
MUH i/o	196,85 $\pm$ 70,25 156,45; IQR 97,92 (148,20; 246,13) p=0,000	2,65 $\pm$ 0,95 2,58; IQR 0,78 (1,97; 2,75) p=0,0002	75,36 $\pm$ 75,35 56,26; IQR 55,16 (30,01; 85,17) p=0,000
MUH p/o	147,10 $\pm$ 9,65 150,98; IQR 18,26 (135,97; 154,23) p1=0,003; p2=0,003	1,53 $\pm$ 0,12 1,53; IQR 0,22 (1,41; 1,63) p1=0,37; p2=0,000	15,67 $\pm$ 6,59*# 14,11; IQR 8,10 (10,80; 18,90) p1=1,0; p2=0,0002

Notă: Loturile de cercetare: **HN** – hidronefroză; **RVU** - refluxul vezico-ureteral; **MUH** - megaureterohidronefroză; i/o - intraoperator; p/o – postoperator.

Avantajul determinării enzimuriei în practica clinică constă în aceea că acești biomarkeri ajută la stabilirea unui diagnostic neinvaziv mai precis și poate sugera tratamente eficiente de prevenție a riscului ridicat de afectarea rinichilor la copiii cu malformații și afecțiuni renourinare.

Deci, aprecierea activității enzimelor în urină permite determinarea gradului de alterare structural-funcțională a elementelor nefronului, precizarea localizării procesului patologic și aprecierea pronosticului.

Actualmente pentru stabilirea diagnosticului în patologia renală se apreciază hidrolazele lizozomale în urină, cum ar fi N-acetil- β -glucozaminidaza, β -galactozidaza, β -glucuronidaza, α -glucozidaza neutră, precum și enzima citosolică –LDH, fosfataza alcalină, alaninaminopeptidaza. Se remarcă de către mai mulți autori faptul că determinarea acestor markeri biochimici permit un diagnostic obiectiv, patognomonic al afecțiunilor renale. Aprecierea activității enzimelor date în urină din punct de vedere al diagnosticului este net superioară determinării activității acestor fermenți în plasmă. Nu se exclude că activitatea crescută a unui șir de enzime în urină poate fi și consecința creșterii concentrației lor plasmatice [191-195].

Este demonstrat faptul că enzimele trec din plasmă în membrana glomerulară și pătrund în urină, dacă nu sunt reabsorbite în tubii renali. În cazul proteinuriei fiziologice în urină sunt prezente doar urme de proteine atât cu masă moleculară mică, cât și mare. Totodată, proteinele pot avea proveniență în urină și din organele sistemului genito-urinar, cel mai frecvent din rinichi. Enzimele proteolitice pătrund în urină în cea mai mare parte din celulele epiteliale a tubilor contorți renali, care sunt extrem de bogate în enzime [193]. Un număr redus de enzime sunt excretate de ansa Henle [190-194] Leziunea marcată a glomerulelor și tubilor renali poate duce la majorarea permeabilității membranelor celulare, dar și la necroza celulei, ceea ce, la rândul său, duce la excreția enzimelor în urină [191-193].

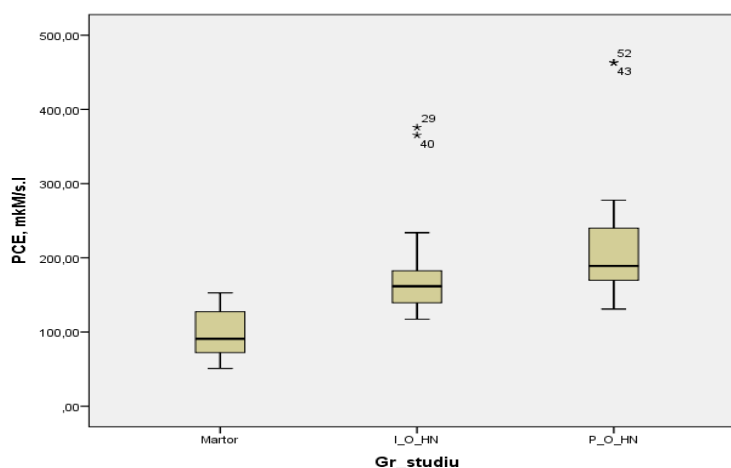


Fig. 4.6 Tendințele distribuirii valorilor PCE la pacienții cu HN în urină

Notă: I_O_HN – hidronefroza intraoperator; P_O_HN – hidronefroza postoperator;
PCE -- pseudocolinesteraza

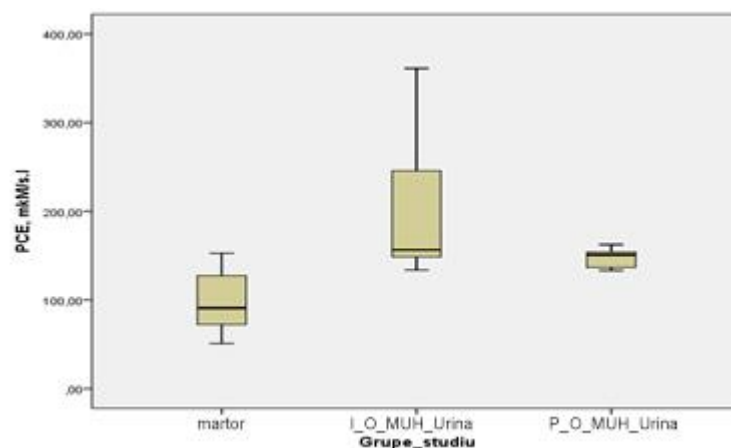


Fig. 4.7 Tendințele distribuirii valorilor PCE la pacienții cu MUH în urină
Notă: I_O_MUH – intraoperator; P_O_MUH – postoperator;
PCE - pseudocolinesteraza

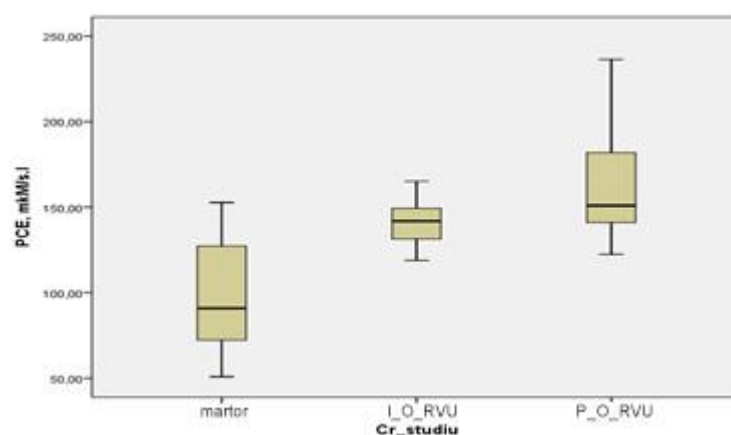


Fig. 4.8 Tendințele distribuirii valorilor PCE la pacienții cu RVU în urină
Notă: I_O_RVU – intraoperator; P_O_RVU – postoperator;
PCE -- pseudocolinesteraza

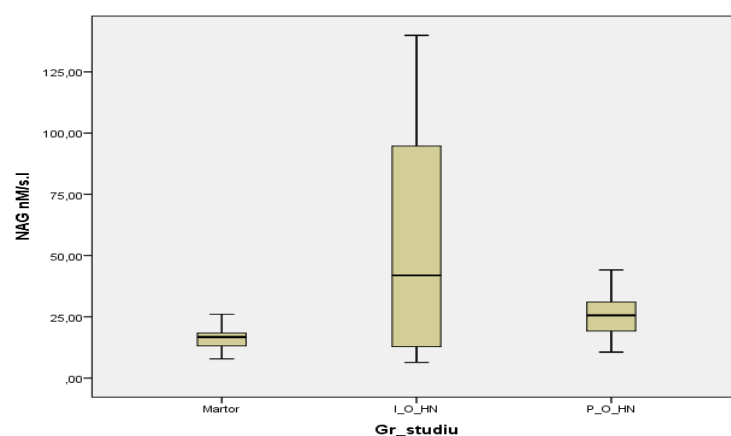


Fig. 4.9 Tendințele distribuirii valorilor NAG la pacienții cu HN în urină
Notă: I_O_HN – hidronefroza intraoperator;
P_O_HN – hidronefroza postoperator

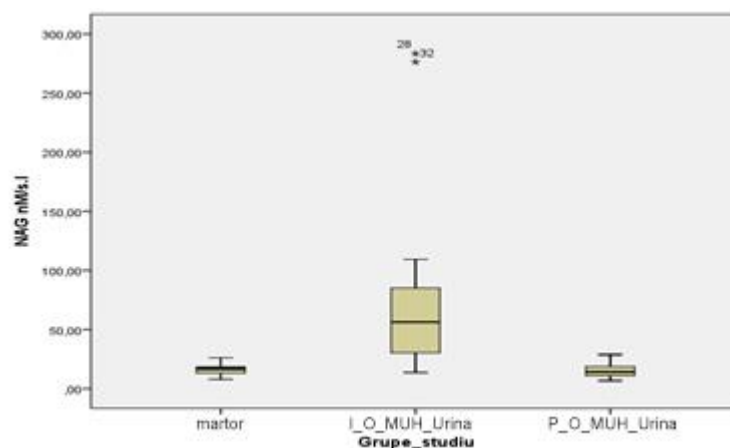


Fig. 4.10 Tendințele distribuirii valorilor NAG la pacienții cu MUH în urină
Notă: I_O_MUH – intraoperator; P_O_MUH – postoperator

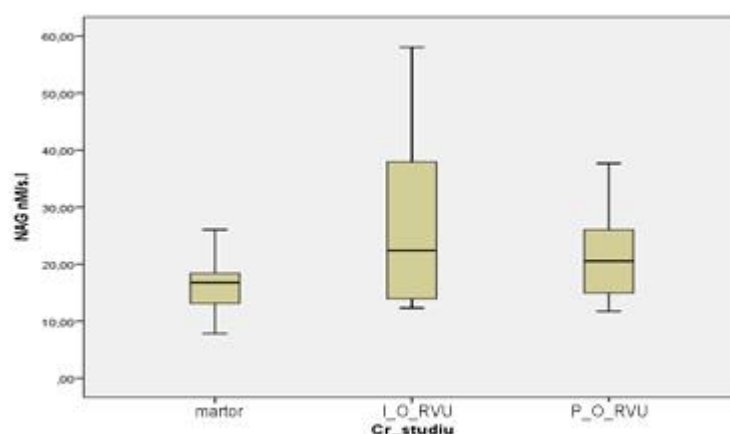


Fig. 4.11 Tendințele distribuirii valorilor NAG la pacienții cu RVU în urină
Notă: I_O_RVU - intraoperator; P_O_RVU - postoperator

Este de menționat că odată cu stabilirea corelației între afecțiunile renale și proteinurie, dozarea proteinei în urină a devenit principalul test diagnostic utilizat de clinicieni. Totodată unii autori menționează, că aprecierea activității enzimelor în urină este o metodă cu mult mai informativă. Unul din cei mai specifici marcheri ai afecțiunilor renale este considerată β -hexozaminidaza. Această enzimă cu o masă moleculară (130 – 140 kDa) care de câteva ori depășește masa moleculară acceptabilă pentru filtrarea glomerulară a fost depistată în cantități mari în celulele renale.

N-acetil- β -D-hexozaminidaza (NAG) reprezintă o enzimă lizozomală care se întâlnește sub forma de 2 izoenzime - A și B, care se deosebesc prin mobilitatea electroforetică, termostabilitate și componență. Molecula de hexozaminidază A este un heteropolimer constituit din subunități α și β ($\alpha\beta$), iar hexozaminidaza B – din subunitățile β (β) [191, 192].

În normă în rinichi β -hexozaminidaza există sub aceste două forme: forma A - prezentă în plasmă și urină și forma B – care este lipsă în plasmă și urină. Deci în urina normală este depistată doar β -hexozaminidaza tip A, iar tip B apare în urină doar în leziunile renale.

Tabelul 4.6 Modificările activității hidrolazelor lizozomice (arisulfataza A si B, arisulfataza C, fosfataza acidă, fosfatază alcalină) în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii în urină

Loturile de studiu	Arisulf A si B nM/s.L	Arisulf C, nM/s.L	Fosfat acida, u/L	Fosfat alcalina, u/L
Martor	0,82 ± 0,34 0,73; IQR 0,66 (0,53; 1,19)	1,11 ± 0,57 1,18; IQR 1,03 (0,52; 1,54)	12,32 ± 5,93 12,19; IQR 7,19 (7,99; 15,18)	151,81 ± 52,86 147,26; IQR 100,67 (102,93; 203,60)
HN i/o	1,19 ± 0,30*** 1,17; IQR 0,38 (1,02; 1,40) p=0,0004	1,28 ± 0,40 1,24; IQR 0,63 (0,95; 1,58) p=0,44	32,39 ± 23,07*** 26,83; IQR 26,39 (15,64; 42,03) p=0,0002	228,55 ± 81,24*** 216,38 ; IQR 90,73 (172,51; 263,24) p= 0,098
HN p/o	1,48 ± 0,20*** 1,45; IQR 0,28 (1,33; 1,61) p1=0,000; p2=0,008	1,60 ± 0,30*** 1,47; IQR 0,60 (1,32; 1,91) p1=0,002; p2=0,058	30,41 ± 9,74*** 28,31; IQR 9,30 (25,16; 34,46) p1=0,0009; p=0,91	284,21 ± 174,41*** 247,53; IQR 48,58 (205,23; 253,81) p1=0,002; p2=0,29
RVU i/o	1,36 ± 0,07*** 1,35; IQR 0,14 (1,30; 1,44) p=0,23	1,34 ± 0,27 1,43; IQR 0,46 (1,11; 1,57) p=0,15	30,62 ± 9,79*** 34,50; IQR 18,76 (19,39; 38,14) p=0,000	195,58 ± 35,91* 192,60; IQR 27,54 (171,46; 199,00) p= 0,032
RVU p/o	2,05 ± 1,76*** 1,39; IQR 0,93 (1,21; 2,14) p1=0,001; p2=0,099	1,23 ± 0,23 1,29; IQR 0,31 (1,03; 1,35) p1=0,59; p2=0,65	27,06 ± 9,45*** 29,97; IQR 15,05 (19,71; 34,76) p1=0,000; p2=0,39	214,53 ± 66,88*** 188,66; IQR 46,84 (172,98; 219,81) p1=0,001; p2=0,50
MUH i/o	1,60 ± 0,39*** 1,44; IQR 0,51 (1,32; 1,83) p=0,000	1,51 ± 0,35* 1,54; IQR 0,36 (1,33; 1,70) p=0,02	75,50 ± 86,41*** 48,59; IQR 70,96 (23,10; 94,06) p=0,0006	295,85 ± 91,85*** 268,84; IQR 130,09 (234,53; 364,62) p=0,000
MUH p/o	1,23 ± 0,11*** 1,29; IQR 0,23 (1,09; 1,32) p1=0,0002; p2=0,001	1,47 ± 0,44* 1,28; IQR 0,95 (1,09; 2,03) p2=0,05; p2=0,95	32,67 ± 13,93 ***## 30,82; IQR 20,20 (24,90; 45,10) p1=0,42; p2=0,026	172,84 ± 30,81*** 191,23; IQR 51,43 (144,48; 195,91) p1=0,55; p2=0,000

Notă: Loturile de cercetare: HN – hidronefroză; RVU - refluxul vezico-ureteral; MUH - megaureterohidronefroză; i/o - intraoperator; p/o – postoperator.

Pentru diagnosticul afecțiunilor renale de obicei este apreciată activitatea sumară a β -hexozaminidazei, fiind un test informativ în diverse afecțiuni renourinare, în deosebi la pacienții

după transplant renal. Activitatea majorată a enzimelor în transplantul renal servește drept criteriu precoce de reget al transplantului. Este confirmat, că activitatea β -hexozaminidazei crește nu numai în afecțiunile renale, dar și în alte maladii urogenitale, spre exemplu în cancerul vezicii urinare [190-192].

NAG se găsește în diferite țesuturi umane [191]. În rinichi, se găsește predominant în lizozomii celulelor tubulare proximale. Cantitatea mică de NAG prezentă în mod normal în urină este exocitată de aceste celule. Creșterea excreției de NAG în urină este cauzată exclusiv de leziunea celulelor tubulare proximale. Dovezile acumulate indică faptul că nivelurile de NAG din urină corelează cu expunerea la medicamente nefrotoxice, nefropatie de alogrefă întârziată, nefropatie diabetică și AKI [192]. Nivelurile de NAG din urină sunt crescute la pacienții cu infecție a tractului urinar superior, nefrolitiază și nefropatie de reflux. La copiii cu obstrucția tractului urinar superior (UUTO), nivelurile de NAG în urină au fost semnificativ mai mari la cei cu hidronefroză (cu sau fără reflux vezico-ureteral) comparative cu copiii sănătoși sau la pacienții cu cistită [191].

Skalova a raportat că, deși nivelul NAG în urină a fost semnificativ mai mare la pacienții cu hidronefroză în comparație cu martorii sănătoși, nu au existat diferențe între copiii cu hidronefroză unilaterală și bilaterală și nici o corelație între nivelul NAG în urină și gradul hidronefrozei [191].

Concentrațiile de Creatinină serică (SCr) sunt utilizate pe scară largă pentru a evalua funcția renală. Cu toate acestea, dovezile acumulate indică faptul că măsurătorile nivelurilor de SCr nu detectează întotdeauna boala renală precoce, iar variabilitatea individuală a ratelor de generare a SCr limitează utilitatea acestor teste în ceea ce privește identificarea și evaluarea severității leziunii renale [196,197]. În plus, obstrucția tractului urinar superior afectează adesea tractul urinar superior unilateral. Rinichiul contralateral poate compensa pierderea funcției renale. [188,189].

Pentru diagnosticul afecțiunilor renale un interes deosebit îl capătă enzima exclusiv de origine renală (care se află doar în rinichi) – α -glucozidazele neutre, care reprezintă un grup heterogen de enzime cu diferite funcții celulare [190]. În rinichii umani α -glucozidaza neutră este strict localizată în celulele epiteliale ale tubilor renali contorți și ansa Henle. Prin urmare depistarea α -glucozidazei în urină reprezintă un test diagnostic specific pentru leziunile renale, în special la nivelul tubilor renali și ansei Henle [191].

S-a demonstrat o dependență directă între activitatea α -glucozidazei neutre în urină și severitatea leziunilor renale. La pacienții cu pielonefrită proteina în urină practic lipsește, dar activitatea α -glucozidazei era majorată, coeficientul de corelare între proteinurie și activitatea α -

glucozidazei neutre fiind mică. La o serie de pacienți a fost determinată o activitate sporită a β -D-glucosaminidazei [192].

Activitatea α -glucozidazei neutre poate fi utilizată în clinica pentru diagnosticul afecțiunilor renale și controlul eficacității tratamentului. Este demonstrat că la pacienții cu diabet zaharat latent modificările renale apar cu mult înainte de semnele clinice ale glomerulosclerozei. Din acest motiv microangiopatia diabetică este considerată nu ca consecință a diabetului zaharat ci ca o manifestare clinică a acestuia.

Este cunoscut faptul, că diverse patologii ale aparatului glomerular se caracterizează tulburări de diferit grad al filtrului glomerular, punctul de plecare al cărora sunt considerate leziunile focale ale membranei glomerulare bazale (microperforații, dezgolire în focar a podocitelor) prin aceste defecte proteinele pătrund în cavitatea capsulei, ceea ce, la rândul său, diminuează potențialul negativ al peretelui capilar. Aceasta se soldează cu majorarea filtrării proteinelor prin filtrul glomerular și instalarea proteinuriei. Dimensiunile leziunilor în focar ale membranei bazale sunt diferite ceea ce explică faptul că filtrarea proteinelor nu este direct proporțională cu masa lor moleculară și dimensiunile moleculelor.

Metodele existente de apreciere a gradului de alterare a filtrului glomerular sunt bazate pe aprecierea clearance-ului proteinelor plasmaticice [197], fiind, deci apreciată concentrația acestor proteine în plasmă și urină (prin electroforeză, imuno-electroforeză). Ca dezavantaj al acestor metode este considerată inexactitatea gradului de leziune a permeabilității glomerulare determinată de lipsa dependenței directe între masa moleculară și clearance-ul proteinelor plasmaticice.

În condiții fiziologice prin membrana glomerulară intactă pătrund doar proteinele cu masa moleculară de 50 – 80 de kilodaltoni. În cazul alterării membranei glomerulare ultima devine permeabilă și pentru proteinele cu masă moleculară înaltă, inclusiv și enzime. În legătură cu aceasta aprecierea în urină a activității enzimelor cu masă moleculară înaltă poate servi drept criteriu de apreciere a gradului de leziune a filtrului glomerular.

Autorii au stabilit sporirea activității PCE în urină la toți pacienții cu glomerulonefrită în comparație cu copiii cu pielonefrită și grupul de control ($p < 0,01$). Acest fapt justifică afirmația, că activitatea PCE în urină este strict dependentă de leziunile aparatului glomerular, aceste două variabile fiind direct proporționale – cu cât mai avansate sunt tulburările filtrului glomerular, cu atât mai înaltă este activitatea PCE în urină [155,190].

Conform studiilor recente s-a stabilit, că nivelul activității enzimelor în urină, în special al celor organospecifice, poate servi drept criteriu obiectiv de diagnostic precoce, în timp util, a leziunilor renale, evoluției lor, cu stabilirea exactă a topografiei lor.

Studiile efectuate la copiii cu afecțiuni renourinare congenitale și dobândite au permis de a demonstra rolul fermenturiei asupra gradului de alterare a diferitor segmente ale nefronului și elaborarea criteriilor suplimentare de diagnostic diferențial [43,44].

A fost apreciat un profil enzimatic în urină – complex caracterizat prin concentrație majoră în parenchimul renal și anume în segmentele proximale ale nefronului – fosfataza alcalină, γ -glutamyltransferaza, legate de membrana plasmatică a epitelului tubular; lactatdehidrogenaza – ferment citoplasmatic, β -glucozidaza – enzimă lizozomală, malatdehidrogenaza mitocondrială.

Fosfataza alcalină este o enzimă membranară, preponderent localizată în epitelul cu marginea „în perie” al tubilor renali proximali, iar nivelul ei în urină poate reflecta gradul tulburării funcției lor.

Prezența acestor enzime în urină nu numai că este martorul leziunii renale, dar și servește drept criteriu de apreciere a severității afecțiunii. Aprecierea PCE, efectuată paralel, poate servi drept indice de determinare a stării aparatului glomerular [16,74].

Majorarea semnificativă a activității enzimelor membranare și intracelulare la pacienții cu sindrom nefrotic este manifestarea leziunii epitelului tubular, în special segmentului proximal al nefronului, precum și a fenomenului de citoliză.

Caracterul fermenturiei în afecțiunile renourinare este în funcție de particularitățile clinico-morfologice ale nefropatiei.

Rezultatele testelor pot fi grupate în 5 sindroame enzimo-morfologice, care în diferite combinații și cu diferit grad de severitate se întâlnesc în afecțiunile renale: sindromul permeabilității glomerulare majorate, sindromul leziunii epitelului tubilor renali, sindromul permeabilității exagerate a citomembranelor nefroteliului, sindromul citolizei nefroteliului și sindromul insuficienței enzimatice a epitelului tubular [190]. Deci, aprecierea activității enzimelor în urină permite determinarea gradului de alterare structural-funcțională a elementelor nefronului, precizarea localizării procesului patologic și aprecierea pronosticului.

Acțiunea terapeutică a remediilor citostatice este asociată, frecvent, cu o influență toxică asupra organelor și sistemelor [196]. O complicație severă, care limitează doza preparatului, este nefrotoxicitatea, caracteristică pentru cisdiamindiclorplatină, metotrexat etc. În această ordine de idei aprecierea precoce a nefrotoxicității este absolut necesară pentru ajustarea dozei chimioterapiei. Majorarea activității enzimelor în urină poate fi considerată ca indice precoce a nefrotoxicității, pe când majorarea creatininei și ureei în sânge apare cu mult mai tardiv.

Expunerea la agenți teratogeni (cum ar fi medicamentele, condițiile materne nefavorabile și toxinele) și infecțiile TORCH (toxoplasmoza, rubeola, citomegalovirusul și herpesul) sunt cele mai importante cauze ale anomaliilor dobândite care apar la naștere [196].

Problema diagnosticului precoce ale proceselor inflamatorii cronice ale rinichilor, care evoluează frecvent asimptomatic, rămâne una actuală. Un rol aparte este atribuit markerilor de leziune celulară a rinichilor: produselor oxidării peroxidice a lipidelor, polipeptidelor toxice cu masă moleculară medie și enzimelor parenchimului renal, excretate cu urina. Aprecierea acestor parametri în urină reprezintă o metodă ieftină și accesibilă. Informația primită este utilă în diagnosticul precoce al leziunilor organelor sistemului uro-genital și tratamentul diferențiat al acestor pacienți.

Pielonefrita cronică, grație unei morbidități exagerate, a devenit o problemă socială. Diagnosticul pielonefritei cronice, în special în cazuri de evoluție asimptomatică, rămâne subiectul cercetărilor științifice. Metodele de perspectivă în acest domeniu includ aprecierea activității enzimelor în urină. După datele literaturii investigarea activității enzimelor plasmatice pentru aprecierea stării patologice a rinichilor este puțin informativă, în timp ce determinarea fermenturiei oferă posibilități diagnostice mult mai largi. Datele diagnostice obținute sunt deosebit de utile pentru interpretarea corectă a procesului patologic și activității lui în rinichi, indicarea unui tratament adecvat, controlul eficienței tratamentului și pronosticul maladiei.

Conform cercetărilor efectuate modificările enzimatică în urină pot servi în calitate de criterii de apreciere a activității, evoluției clinice a malformațiilor, precum și prognosticul cronicizării maladiei.

4.4 Modificările indicilor metabolismului azotic și proteic în urină

Gama-glutamyltranspeptidaza (γ -GTP) catalizează transferul grupului γ -glutamil de la peptide ca glutathionul (GSH) către alți aminoacizi. Este localizată la nivelul membranei citoplasmice a numeroase celule, centrul activ al enzimei fiind situat la exterior. Suprafața luminală a celulelor cu funcții secretorii sau absorbitive este în mod special bogată în γ -GTP, dar și suprafața bazolaterală a celulelor tubulare renale conține de asemenea γ -GTP. Este singura enzimă care clivează cantități semnificative de GSH și conjugăți ai GSH în cadrul ciclului γ -glutamilic (GSH este transportat la nivelul suprafeței extracelulare a membranei, unde este clivat de către γ -GTP în cisteinil-glicină și reziduuri γ -glutamil, care sunt transferate către alți aminoacizi). De asemenea γ -GTP joacă un rol important în metabolismul mediatorilor inflamației, cum ar fi leucotrienele, substanțele carcinogene și toxice.

Tabelul 4.7 Modificările indicilor metabolismului azotic și proteic și activității gama-GTP în urină în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii

Loturile de studiu	Creat., mM/L	Albumina, g/mM creat	Prot. tot., g/mM creat	G-GTP, u/L
Martor	0,664±0,23 (0,627); IQR (0,36) (0,513; 0,873)	0,046±0,046 (0,04); IQR (0,057) (0,008; 0,065)	0,336±0,282 0,225; IQR (0,164) (0,189; 0,353)	0,88 ± 0,39 0,77; IQR 0,79 (0,54; 1,33)
HN i/o	0,543±0,377 (0,386); IQR(0,53) (0,269; 0,799) p=1,0	2,22±1,25 (2,08); IQR (2,56) (0,79;3,35) p=0,000	6,77±3,62 (6,03); IQR (7,27) (2,96; 10,2) p=0,000	0,99 ± 0,51 0,88; IQR 0,61 (0,62; 1,23) p=0,75
HN p/o	0,752±0,26 (0,716); IQR (0,302) (0,62;0,92) p1=1,0; p2=1,0	1,07±0,37 (0,956); IQR (2,36) (0,879; 1,28) p1=0,05; p2=0,009	4,2±1,38 (0,96); IQR (2,36) (3,14; 5,5) p1=0,000; p2=0,09	1,11 ± 0,46 0,96; IQR 0,86 (0,76; 1,62) p1=0,26; p2=0,67
MUH i/o	0,419±0,133 (0,365); IQR (0,131) (0,332; 0,463) p=0,009	2,45±1,36 (2,03); IQR (0,62) (1,83; 2,45) p=0,000	8,06±2,5 (2,03); IQR (3,83) (6,07; 9,89) p=0,000	0,61 ± 18 0,62; IQR 0,20 (0,55; 0,75) p=0,068
MUH p/o	0,321±0,151 (0,28); IQR (0,184) (0,198; 0,381) p1=0,009; p2=1,0	2,51±1,09 (2,39); IQR (2,03) (1,61; 3,64) p1=0,000; p2=1,0	10,86±4,58 (13,46); IQR(8,93) p1=0,000; p2= 0,27	1,07 ± 0,37*** 0,94; IQR 0,32 (0,91; 1,23) p1=1,0; p2=0,67
RVU i/o	0,510±0,191 (0,459); IQR(0,321) (0,350; 0,670) p=0,0,57	1,67±0,84 (1,64); IQR (0,96) (1,15; 2,11) p=0,000	5,46±2,86 (1,64); IQR (2,91) (3,53; 6,45) p=0,000	1,79 ± 2,14** 0,94; IQR 1,08 (0,48; 1,55) p=0,03
RVU p/o	0,485±0,178 (0,481); IQR (0,240) (0,34; 0,58) p1=0,57; p2=1,0	1,94±1,31 (1,64); IQR (0,98) (1,14; 2,12) p1=0,0,000; p2=1,0	5,02±1,65 (4,63); IQR (1,00) (4,09; 5,09) p1=0,000; p2=1,0	0,88 ± 0,16### 0,86; IQR 0,20 (0,76; 0,96) p1= 0,19; p2=0,0001

Notă: Loturile de cercetare: **HN** – hidronefroză; **RVU** - refluxul vezico-ureteral; **MUH** – megaureterohidronefroză; i/o - intraoperator; p/o – postoperator.

Modificările indicilor metabolismului azotic și proteic și activității gama-GTP în urină în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii sunt prezentate în (Tabelul 4.7, Figurile 4.12-4.14 și Anexa 8). Activitatea γ -GTP în urină a corelat cu activitatea procesului patologic în rinichi. Majorarea activității γ -GTP în urină la copii indică la prezența leziunilor la nivelul membranelor citoplasmice ale tubilor contorți proximali. Activitatea sporită a γ -GTP în urină reflectă prezența modificărilor patologice deja în stadiul precoce al lezărilor renale la nivelul membranelor plasmatice.

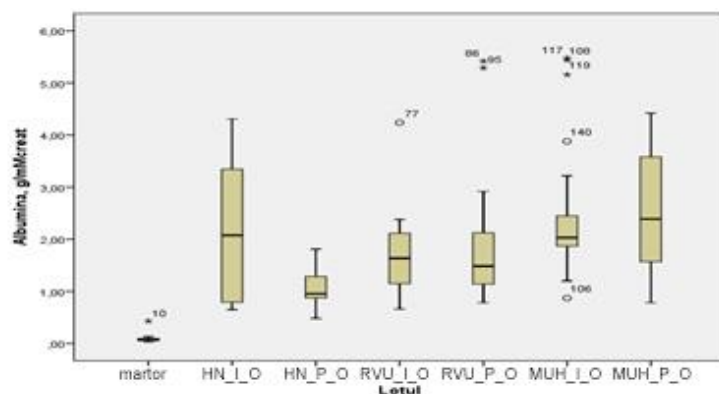


Fig. 4.12 Tendințele distribuirii valorilor Creatininei în urină la pacienții cu malformații renourinare congenitale în dependență de etapa de evaluare

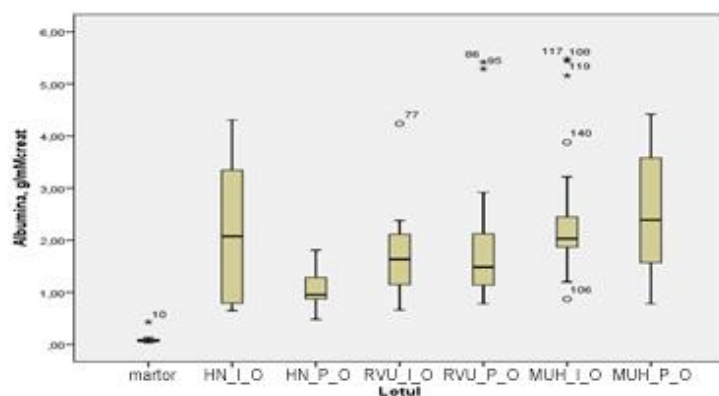


Fig. 4.13 Tendințele distribuirii valorilor Albuminei în urină la pacienții cu malformații renourinare congenitale în dependență de etapa de evaluare

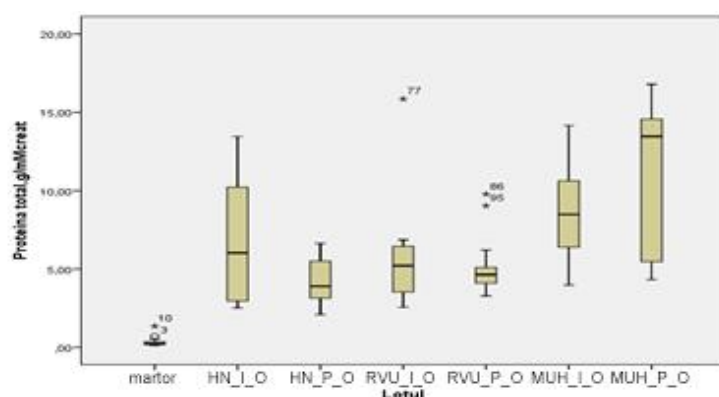


Fig. 4.14 Tendințele distribuirii valorilor proteinei în urină la pacienții cu malformații renourinare congenitale în dependență de etapa de evaluare

Albumina, cea mai abundentă proteină circulantă în plasmă, exercită activități antioxidante importante. Molecula acționează prin site-urile multiple de legare și prin proprietățile sale de captare a radicalilor liberi. În general, albumina constituie ținta majoră a stresului oxidativ. Dacă albumina nativă exercită acțiuni benefice importante, efectele foarte dăunătoare pot fi provocate de forma oxidată a acestei proteine și care poate constitui un biomarker al SO [197,198].

Celulele tubilor proximali renali au o capacitate remarcabilă de a reabsorbi cantități mari de albumină prin endocitoză mediată de megalină - senzorul care determină dacă celulele vor fi protejate sau afectate de albumină. Albumina și liganzii săi induc expresia mediatorilor inflamatori și fibrogenici, ducând la inflamație și fibroză ca urmare a proteinuriei tubulare. TGF- β , care poate fi indus de expunerea la albumină, poate de asemenea să acționeze prin mecanism feedback crescând filtrarea albuminei și ducând la creșterea albuminuriei. Proteinele urinare în sine pot provoca efecte proinflamatorii și profibrotice care contribuie direct la deteriorarea tubulointerstițială cronică. Aici sunt implicate mai multe căi, inclusiv inducerea expresiei tubulare a chemokinelor, citokinelor, proteinelor chemotactice monocitare, diferiți factori de creștere și activarea complementului, care conduc la infiltrarea celulelor inflamatorii în interstițiu și la fibrogenza susținută. Deteriorarea tubulointerstițială este unul dintre factorii cheie care induc progresia leziunii renale. Prin urmare, proteinuria de grad înalt este un mediator independent al afectării progresive a rinichilor [199].

La concentrații scăzute, albumina funcționează, de asemenea, în mod eficient ca un antioxidant prin eliminarea SRO și prevenirea formării radicalilor hidroxil prin reacția Fenton, datorită legării sale la metalele de tranziție puternic oxidative, cum ar fi Fe^{3+} și Cu^{2+} [196,198,199]. În schimb, la concentrații mari, albumina promovează efecte nocive. În perioadele de lezare a glomerulilor sau de deteriorare a barierei de filtrare glomerulară, care are ca rezultat o încărcare proteică crescută în filtratul tubular, există endocitoză excesivă a albuminei de către celulele tubulare proximale renale (PTC). Nivelurile ridicate de albumină sporesc, de asemenea, legarea acesteia de acizii grași, ceea ce afectează eficient activitatea SOD2 în PTC-uri, promovând în același timp producția mitocondrială de SRO. Creșterea SRO în citosolul PTC activează cascadele de semnalizare intracelulară STAT, NF-kB și AP-1, conducând la exprimarea genelor proinflamatorii și promovarea fibrozei interstițiale în rinichi și atrofia tubulară [200].

Este demonstrată ipoteza „hipoxiei hemice” legată cu dereglarea sistemului sanguin la pacienții cu malformații congenitale a aparatului urinar. La baza acestei ipoteze stă dereglarea utilizării oxigenului din patul sanguin, cu afectarea funcției nefrocitelor [7,40,57]. După părerea multor autori la pierderea completă a funcției renale conduce imaturitatea morfologică a țesutului renal pe fondalul malformației congenitale reno-urinare [43,47,51]. Există păreri, că distrucția parenchimului renal, scleroza rinichiului este condiționată de reflux nefropatia pe fondalul infectării permanente, cronice a urinei [201].

Conform datelor din literatura de specialitate, la formarea uropatiilor malformative acționează totalitatea factorilor biochimici ca citochinele, factorii de creștere, etc., care contribuie la displazia structurii renale [201].

Cercetările denotă că malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copil reprezintă anomalii structurale și funcționale ca rezultat a unor interacțiuni a factorilor, care pot genera perturbări în embriogeneză la diferite etape de dezvoltare intrauterină [24,45,202].

Nefropatia obstructivă congenitală reprezintă cea mai mare fracțiune a bolilor cronice de rinichi la copii. Factorii genetici și nongenetici responsabili de leziuni sunt în mare parte neidentificați, iar atenția s-a concentrat pe minimizarea leziunilor renale obstructive și optimizarea rezultatelor pe termen lung. Evenimentele celulare și moleculare responsabile de leziuni obstructive ale rinichiului au fost elucidate pe baza modelării pe animale de laborator. Acestea au relevat afectarea nefronului prin tranziția fenotipică celulară și moartea celulară, procese manifestate prin formarea de glomeruli atubulari și atrofie tubulară. Expresia renală modificată a factorilor de creștere și citokinelor, angiotensinei, moleculelor de adeziune, induce moartea celulară prin apoptoză sau tranziție fenotipică a celulelor glomerulare, tubulare și vasculare. Progresia leziunilor implică inflamație interstițială și fibroză interstițială, ambele afectând creșterea rinichiului obstrucționat și duc la creșterea compensatorie a rinichiului contralateral. Rezultatul pe termen lung depinde de momentul și severitatea obstrucției și de ameliorarea acesteia, minimizând leziunile în curs și îmbunătățind remodelarea. Progresele vor depinde de noii biomarkeri pentru a evalua severitatea obstrucției, pentru a determina terapia și pentru a urmări evoluția leziunilor. Nivelurile scăzute de SRO au roluri importante de semnalizare în celule, dar pe măsură ce nivelurile lor cresc, SRO participă activ la procesele fiziopatologice, inclusiv inducerea diferitelor forme de moarte celulară.

Evaluarea corelațiilor dintre markerii biochimici.

Corelațiile au fost evaluate după Spearman (r_s) și au fost apreciate conform recomandărilor [138]. Corelațiile dintre markerii biochimici au fost evaluate pentru a stabili care sunt asocierile statistice dintre acești markeri în cadrul fiecărui tip de malformație congenitală, fiind în continuare prezentate doar rezultatele statistic concludente. Corelații concludente, de sens pozitiv au fost identificate în HN în serul sangvin. Astfel derivații sumari ai oxidului nitric (NO) în HN - ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ sumar) au corelat pozitiv cu NO_2 ($r_s = +0,8$, $p = 0.01$), iar concentrația metabolitului NO_2 a corelat pozitiv cu raportul NO_2/NO_3 - ($r_s = +0,818$, $p = 0.01$), pe când nivelul IL-6 a corelat pozitiv cu conținutul de TNFa ($r_s = +0,451$, $p = 0.01$). În cazul MU valorile ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ sumar) au corelat pozitiv cu NO_2 ($r_s = +0,864$, $p = 0.01$), iar metabolitul NO_3 a corelat negativ cu raportul NO_2/NO_3 - ($r_s = -0,803$, $p = 0.01$). La pacienții cu RVU am decelat corelații similare între metaboliții oxidului nitric, fapt ce susține în plus rolul lor în patogenia malformațiilor congenitale la copii. Totodată, în RVU am obținut corelații negative între AOPP și

NO3 (rs – 0,443, p=0,01), între PON(FA) și PAB (rs – 0,289, p=0,01) și IL-6 (rs - 0,357, p=0,01), între PAB și IL-6 (rs +0,319, p=0,01).

În studiul nostru am obținut corelații pozitive între nivelul enzimuriei, biomarkerii inflamației, a fibrozei renale preoperator și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni reno-urinare (hidronefroză, megaureterohidronefroză, refluxul vezico-ureteral). În perioada de acutizate s-au semnalat corelații statistic veridice care reflectă obiectiv gradul de alterare ale membranelor celulare, intensitatea procesului inflamator, cât și gradul de progresare a fibrozei renale, tubulo-interstițiale și atrofiei țesutului renal. Investigarea markerilor biochimici urinari pentru aprecierea stării patologice a rinichilor oferă informații mult mai fine comparativ cu markerii serici. Datele diagnostice obținute în baza evaluării corelațiilor dintre markerii urinari în hidronefroză, megaureterohidronefroză, refluxul vezico-ureteral sunt deosebit de utile pentru interpretarea corectă a procesului patologic și activității lui în rinichi, indicarea unui tratament adecvat, controlul eficienței tratamentului și pronosticul maladiei. Conform cercetărilor efectuate modificările depistate în urină pot servi în calitate de criterii de apreciere a activității și evoluției clinice a malformațiilor, precum și prognosticul maladiei. Studii pe un număr mai mare de pacienți sunt necesare pentru a valida aceste date și pentru a obține o strategie de abordare terapeutică eficientă, diferențiată la acești copii.

Concluzii la capitolul 4

1. S-a stabilit că markerii biochimici pot servi ca indicatori sensibili ai inflamației la pacienții asimptomatici și sunt informativi în abordarea personalizată a pacienților cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare.

2. Markerii selectați, luați în studiu au permis nu numai aprecierea proteinei inflamatorii, dar și aprecierea semnelor inițiale ale fibrozei, a complicațiilor, care pot surveni la distanță postoperator.

3. Markerii biochimici în corelare cu tehnicile imagistice fac posibilă justificarea inițierii terapiei nefroprotectoare cât și evaluarea eficacității acesteia.

4. Rezultatele cercetărilor au demonstrat o reducere majoră a AOPP (cu 36%, p>0,5), a metaboliților reactivi ai oxigenului (MRO) - cu 14%, p>0,5) și o creștere semnificativă de 2,5 ori a valorilor PAB la copiii cu RVU la etapa i/o, comparativ cu martorul. La etapa p/o la copiii cu RVU a avut loc activarea bruscă de 2,5 ori și aproape de 5 ori față de nivelul i/o a indicelui AOPP. Indicele MRO s-a redus statistic concludent cu 31%, iar PAB a crescut de 2,7 ori comparativ cu martorul. Acest fapt atestă modificări majore atunci când sinteza SRO depășește capacitatea antioxidantă totală în spațiul extracelular al organismului în creștere.

5. Evaluarea indicilor SO și a balanței prooxidante-antioxidante (PAB) la copiii cu megaureterohidronefroză (MUH) la etapa i/o a pus în evidență creșterea marcată (48%) a valorilor MRO cu normalizarea acestui indice p/o, precum și decalajul brusc manifestat prin menținerea nivelului înalt al PAB atât la etapa i/o (creșterea de 2 ori), cât și la etapa p/o (creștere de 3 ori), comparativ cu lotul martor. Evaluarea nivelului indicilor NO și a derivaților lui în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii denotă tendința ușoară de diminuare a valorilor metaboliților NO în toate loturile de cercetare. În ceea ce privește raportul NO₂/NO₃ rezultatele obținute relevă creșterea statistic concludentă a acestui indice în loturile de cercetare mai ales la copii cu HN i/o și RVU.

6. Rezultatele investigațiilor atestă că nivelul AAT ABTS în serul sangvin în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii nu suferă careva modificări cu semnificație statistică, cu excepția MUH p/o, unde valorile acestui indice în serul sangvin au crescut de 1,5 ori atât în raport cu martorul, cât și față de etapa precedentă – i/o, fapt ce poate fi apreciat ca o reacție de compensare orientată spre neutralizarea SRO și menținerea optimă a homeostaziei – constanței mediului intern al organismului. Datele obținute relevă că cele mai semnificative modificări în serul sangvin manifestate prin creșterea valorilor AAT Cuprac în raport cu martorul, cât și față de etapa precedentă –i/o în toate formele clinice cercetate (HN, MUH, RVU), fapt ce poate fi apreciat ca o reacție de compensare orientată spre neutralizarea SRO și menținerea optimă a homeostaziei și care indică despre valoarea diagnostică înaltă a acestei metode. Analiza datelor obținute relevă creșterea semnificativă a concentrației serice de ceruloplasmină (CP) în malformațiile și afecțiunile reno-urinare la copii, mai ales în RVU și MUH.

7. Urmând să precizăm implicarea familiei proteinelor PON, în special PON fenilacetat și PON pNitroFA în modularea capacității HDL de a proteja împotriva procesului de aterogeneză noi am efectuat în premieră un studiu al modificărilor nivelului acestor indici la copii cu malformații și afecțiuni renourinare. Rezultatele obținute relevă tendința ușoară de diminuarea a valorilor PON fenilacetat și PON pNitroFA.

8. Datele obținute relevă informativitatea și valoarea înaltă a estimării nivelului seric al interleukinei-6 (IL-6) și al factorului de necroză tumorală-alfa (TNF-α), precum și al biomarkerilor fibrozei renale în urină (FGF-β, KIM) în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii care pot fi folosiți în calitate de biomarkeri sensibili, prețioși pentru determinarea activității procesului inflamator și eficacității tratamentului aplicat. Rezultatele cercetărilor se manifestă prin creșterea IL-6 (2- 4 ori), TNF-α (2 ori și mai mult) în serul sangvin și creșterea pronunțată în urină de 4 – 10 ori a valorilor FGF-β, precum și creșterea pronunțată a nivelului KIM în urină la copiii cu malformații și afecțiuni renourinare.

9. Rezultatele cercetărilor se manifestă prin creșterea pronunțată a enzimuriei mai ales la copii cu RVU și MUH comparativ cu martorul. Aprecierea activității enzimelor în urină permite determinarea gradului de alterare structural-funcțională a elementelor nefronului, precizarea localizării procesului patologic, a complicațiilor asociate, a prognosticului, și exodului bolii. Mai mult decât atât, aprecierea activității enzimelor în urină sunt de o incontestabilă valoare, deoarece permite determinarea gradului de alterare structural-funcțională a elementelor nefronului, precizarea localizării procesului patologic, a complicațiilor asociate, a prognosticului și a exodului bolii.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. În studiul retrospectiv și prospectiv realizat am constatat, că morbiditatea spitalicească prin malformații congenitale și afecțiuni renourinare la copii au tendința de creștere constantă, iar particularitățile clinico-paraclinice, complicațiile (79,1%), adresarea tardivă la medicul specialist (68,9%) și dificultățile de diagnostic în formele atipice ale inflamației, a Bolii Cronice și fibrozei de rinichi constituie un capitol de interes medico-chirurgical.
2. Studiul propriu a completat viziunile asupra malformațiilor și afecțiunilor renourinare la copii pre-, intraoperator și la distanță, fapt ce a permis de a formula corelații veridice dintre datele clinice, bacteriologice, imagistice, inclusiv ecografia antenatală, a biomarkerilor inflamației și fibrozei renale, a stresului oxidativ, a examinărilor morfopatologice, ceea ce a confirmat utilitatea formulării unui șir de particularități etiopatogenetice și de a optimiza tehnicile de diagnostic, tratament, profilaxia morbidității postoperatorii.
3. În contextul programului de pregătire preoperatorie a copiilor cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare am stabilit rolul factorilor de risc, inclusiv a genezei etiopatogenice multifactoriale, ce a permis selectarea momentului oportun pentru intervenția chirurgicală micșorând prin aceasta riscul complicațiilor pre-, intra- și postoperatoriu precoce și la distanță, fapt estimat și în baza evaluării markerilor biochimici în ser și urină, cei bacteriologici, imagistici.
4. Complexitatea metodologiei de diagnostic prin utilizarea testelor screening, a ecografiei antenatale și imagistice la etapele clinico-evolutive, a markerilor biochimici special selectați în ser și urină în premieră a permis o nouă abordare a mecanismelor patofiziologice la copii cu HN, RVU, MUH. Rezultatele studiului dat au demonstrat rolul evaluării moleculelor de semnalizare celulară în diagnosticul pielonefritei, deci a infecției renale, a progresării afectării renale și debutul fibrozei cu evoluție lentă, nediagnosticată prin alte tehnici ca cele imagistice (ultrasonografia, urografia intravenoasă, cistografia micțională). Evaluarea markerilor fibrozei renale au demonstrat rolul imaturității tisulare, a hipoxiei, a infecției bacteriene, a debutului fibrozei și injuriei renale. Evaluarea markerilor biochimici a permis de a stabili și de a confirma rolul terapiei complexe.
5. Tratamentul medical și chirurgical al malformațiilor și afecțiunilor renourinare la copii a fost optimizat în funcție de vârstă, caracterul afecțiunii, a complicațiilor asociate, patologiilor

concomitente, dar și a rolului markerilor stresului oxidativ în ser și urină, a sistemului antioxidant, a markerilor fibrozei renale (FGF- b și KIM), în special la pacienții asimptomatici, fapt ce a permis selectarea tehnicii chirurgicale individualizate (Andersen-Hynes, Lich, Lich-Gregoir). Rezultatele postoperatorii obținute confirmă eficacitatea explorărilor de diagnostic, a atitudinii medico-chirurgicale, asigurând rezultate bune, prevenirea leziunilor anatomice la distanță în 80% din cazuri, reducerea maximală a complicațiilor și recidivelor de la 30 (hidronefroză) la 18 în ultimii 5 ani.

6. Problema științifică soluționată în cadrul studiului prezentat constă în stabilirea informativității, datelor clinice, particularităților paraclinice, a markerilor biochimici de semnalizare celulară, a fibrozei renale, care împreună cu datele imagistice, bacteriologice au permis argumentarea unui algoritm de diagnostic de corecție chirurgicală personalizată la pacienții cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare, fapt ce a permis reducerea morbidității postoperatorii și evitarea deceselor.

Recomandări practice

1. La nivelul medicinei primare de a implementa și utiliza algoritmul de diagnostic a copiilor cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare prin monitoring clinic, teste standard de laborator, imagistice pentru stabilirea diagnosticului prezumtiv. Pentru un management mai bun al pacientului, este utilă evaluarea de către medicul de familie, urolog a datelor privind factorii de risc și particularitățile clinico - paraclinice evolutive în asocierea complicațiilor în perioada postoperatorie precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare (hidronefroză, megaureterohidronefroză și reflux vezico-ureteral) pentru elucidarea severității simptomatologiei pacienților.
2. Examinarea complexă a copiilor cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare se va face conform algoritmului de diagnostic elaborat în cadrul acestui studiu. Ca metode optime informative în verificarea diagnosticului etiopatogenic al afecțiunilor renourinare și complicațiilor lor recomandăm imagistica ante- și postnatală (la necesitate: urografia intravenoasă, cistografia micțională, scintigrafia renală, CT multispirală cu angiografie), cât și markerii biochimici în ser și urină, care de comun cu datele clinice, permit stabilirea diagnosticului definitiv și a tacticii ulterioare de tratament.
3. Evaluarea preoperatorie a pacienților cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare, examenul obligatoriu al tuturor indicilor homeostazei organismului în creștere (a stresului oxidativ, sistemului antioxidant, a markerilor fibrozei renale - FGF-b și KIM), pun la dispoziția

medicilor informații veridice și obiective în argumentarea gravității bolii, selectarea modalităților optime de tratament medico-chirurgical, prognozarea și profilaxia complicațiilor intra-, postoperatorii, reabilitarea precoce și la distanță. Datele obținute relevă că cele mai semnificative modificări ale indicelui AAT Cuprac în serul sangvin au loc în toate formele clinice cercetate (HN, MUH, RVU), fapt ce poate fi apreciat ca o reacție de compensare orientată spre neutralizarea SRO și menținerea optimă a homeostaziei. Determinarea valorilor AAT Cuprac poate fi recomandată pentru aprecierea gradului de rezistență antioxidantă, astfel ajustând tratamentul cu remedii antioxidante.

4. Tratamentul chirurgical se va utiliza în funcție de rezervele biologice ale organismului în creștere, cu preferință la etapele precoce ale bolii, la copii de o vârstă cât mai fragedă, aplicând tehnici reconstructiv – plastice, clasice optimizate, care corespund statutului etiopatogenic al bolii. Aprecierea concentrației TNF- α și IL-6 în serul sangvin, precum și a biomarkerilor fibrozei renale - FGF- β și KIM în urină poate fi recomandată în practica medicului specialist pentru determinarea activității procesului inflamator, a fibrozei renale și eficacității tratamentului aplicat postoperator.
5. Respectarea strictă a recomandărilor elaborate și propuse din studiul dat vor permite reducerea riscurilor complicațiilor, a recidivelor, micșorarea probabilității reintervențiilor chirurgicale pe rinichi cu limitarea invalidității infantile și reintegrarea socială a pacienților cu malformații congenitale și afecțiuni renourinare.

BIBLIOGRAFIE

1. GUDUMAC, E., BERNIC, J., MIȘINA, A., CURAJOS, B., ROLLER, V., CURAJOS, A., CIUNTU, A., CELAC, V., **REVENCO, A.**, SALIMOV, C. Diagnosticul antenatal al malformațiilor reno-urinare la copii. In: *Arta Medica* , 2019, nr. 1(70), pp. 73-74. ISSN 1810-1852.
2. ELSHEEMY, M.S. Postnatal management of children with antenatal hydronephrosis. *Afr J Urol* 26, 86 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12301-020-00097-8>.
3. POLOK, M., APOZNAŃSKI W. Anderson-Hynes pyeloplasty in children - long-term outcomes, how long follow up is necessary? *Cent European J Urol.* 2017;70(4):434-438. doi: 10.5173/cej.2017.1431. Epub 2017 Sep 9. PMID: 29410899; PMCID: PMC5791399.
4. KONG, X., LI Z, LI, M., LIU, X., HE, D. Comparison of Drainage Methods After Pyeloplasty in Children: A 14-Year Study. *Front Pediatr.* 2021 Dec 13;9:779614. doi: 10.3389/fped.2021.779614. PMID: 34966703; PMCID: PMC8710775.
5. CURAJOS, B., PETROVICI, V., CURAJOS, A . — Compendiu de urologie pediatrică/ Chișinău : [s. n.] , 2018. 318 p., 299-318. ISBN: 978-9975-53-993-7.
6. ELBATARNY, A.M., ELAFIFI, M.A., HASHISH, A.A., ELSHARABY, A.M. Stented versus nonstented open pyeloplasty for primary ureteropelvic junction obstruction in children. *Tanta Med J [serial online]* 2014 [cited 2023 May 22];42:92-7. Available from: <http://www.tdj.eg.net/text.asp?2014/42/3/92/143555>.
7. KOHNO, M., OGAWA, T., KOJIMA, Y., SAKODA, A., JOHNIN, K., SUGITA, Y., NAKANE, A., NOGUCHI, M., MORIYA, K., HATTORI, M., HAYASHI, Y. AND KUBOTA, M. (2020), Pediatric congenital hydronephrosis (ureteropelvic junction obstruction): Medical management guide. *Int. J. Urol.*, 27: 369-376. <https://doi.org/10.1111/iju.14207>.
8. WESTLAND, R., et al. Renal injury in children with a solitary functioning kidney—the KIMONO study, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 26, Issue 5, May 2011, Pages 1533–1541, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq844>.
9. DAVIDOV, M.I., ANIKIN, D.N., PETRUNYAEV, A.I. Modern algorithm of diagnosis and treatment of acute gestational pyelonephritis in a large industrial city // *Urologiia. - 2022. - N. 2. - P. 34-42.* doi: 10.18565/urology.2022.2.34-42.
10. HAMID, R., BHAT, N.A., BABA, A.A., MUFTI, G.N., SHEIKH, K.A., BASHIR, M.I. Primary obstructive megaureter in children; 10 years' experience from a tertiary care center. *Urol Ann.* 2022 Jul-Sep;14(3):252-258. doi: 10.4103/UA.UA_77_20. Epub 2022 Jul 18. PMID: 36117794; PMCID: PMC9472318.
11. ALBERTI, C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology, decoupling of tout court pelvic dilatation-obstruction semantic connection, biomarkers to predict renal damage evolution. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Feb;16(2):213-9. PMID: 22428472.
12. RENATA, Y., JASSAR, H., KATZ, R. et al. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *Eur J Pediatr* 172, 769–774 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1914-2>.
13. STONEBROOK, E., HOFF, M., SPENCER, J.D. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Clinical Review. *Curr Treat Options Pediatr.* 2019;5(3):223-235. doi: 10.1007/s40746-019-00166-3. Epub 2019 Jun 11. PMID: 32864297; PMCID: PMC7451090.
14. LEE, R.S., CENDRON, M., KINNAMON, D.D., NGUYEN, H.T. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):586-93. doi: 10.1542/peds.2006-0120. PMID: 16882811.
15. BECKER, A.M. Postnatal evaluation of infants with an abnormal antenatal renal sonogram. *Curr Opin Pediatr.* 2009 Apr;21(2):207-13. doi: 10.1097/mop.0b013e32832772a8. PMID: 19663038; PMCID: PMC2730885.

16. GUDUMAC, E., CURAJOS, B., BERNIC, J., **REVENCO, A.**, DZERO, V., MALIȚEV, M., SEU, L., ZAHARIA, I., CELAC, V., GHEȚEUL, E., CURAJOS, A., ROLLER, V. Sindromul de insuficiență renală cronică la copil. In: Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM) . 2013, nr. XVIII, pp. 41-43. ISSN 1857-0631.
17. WEAVER, J.K., LOGAN, J., BROMS, R., et al. Deep learning of renal scans in children with antenatal hydronephrosis, Journal of Pediatric Urology, 2023, ISSN1477-5131,<https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.12.017> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477513122006325>).
18. FRECH-DÖRFLER, M., DURAND, S., PRÜFER, F., HOLLAND-CUNZ, S., RUDIN, C. Giant Bilateral Hydronephrosis in A Newborn—A Case Report. Children 2022, 9, 1890. <https://doi.org/10.3390/children9121890>.
19. SEBAEY, A., SHERIF, H., ABDELRAHMAN, M. et al. The prognostic value of histopathological pattern of the pelviureteric junction in the outcome of pyeloplasty in children. Afr J Urol 26, 47 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12301-020-00050-9>.
20. CHEVALIER, R.L., THORNHILL, B.A., FORBES, M.S., KILEY, S.C. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. Pediatr Nephrol. 2010 Apr;25(4):687-97. doi: 10.1007/s00467-009-1316-5. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19844747.
21. MOROZOVA, O., MOROZOV, D., PERVOUCHINE, D., et al. Urinary biomarkers of latent inflammation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux. Int Urol Nephrol. 2020 Apr;52(4):603-610. doi: 10.1007/s11255-019-02357-1. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31832877.
22. ULUSOY, O., AYDIN, E., ATES, O. et al. Clues for the early loss of renal function in congenital hydronephrosis: analysis of renal pelvis collagen ratio, diuresis renography and upper urinary tract morphology. J PediatrUrol.2022;19. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.12.017>.
23. BADURDEEN, Z., ALLI-SHAIK, A., RATNATUNGA, N.V.I., et al. Serum Transforming Growth Factor-Beta 1 and Creatinine for Early Diagnosis of CKD of Unknown or Uncertain Etiology Phenotypes. Kidney Int Rep. 2022 Nov 16;8(2):368-372. doi: 10.1016/j.ekir.2022.11.004. PMID: 36815118; PMCID: PMC99393517.
24. MOROZOV, D.A., MOROZOVA, O.L., ZAKHAROVA, N.B., LAKOMOVA, D.Y. Early diagnosis of nephrosclerosis in children with vesicoureteral reflux // Urologiia. - 2012. - N. 6. - P. 78-83. <https://journals.eco-vector.com/1728-2985/article/view/279645>.
25. VALÉRIO, F.C., LEMOS, R.D., DE C REIS, A.L., PIMENTA, L.P., VIEIRA, É.L., SILVA, A.C.E. Biomarkers in vesicoureteral reflux: an overview. Biomark Med. 2020 Jun;14(8):683-696. doi: 10.2217/bmm-2019-0378. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32643393.
26. ORTIZ, R., PARENTE, A., BURGOS, L., ANGULO, J.M. Endoscopic Urinary Diversion As Initial Management of Symptomatic Obstructive Ectopic Ureter in Infants. Front Pediatr. 2017 Sep 29;5:208. doi: 10.3389/fped.2017.00208. PMID: 29085813; PMCID: PMC5649138.
27. LIU, Y., SHI, H., YU, X., XIANG, T., et al.. Risk Factors Associated With Renal and Urinary Tract Anomalies Delineated by an Ultrasound Screening Program in Infants. Front Pediatr. 2022 Jan 24;9:728548. doi: 10.3389/fped.2021.728548. PMID: 35141176; PMCID: PMC8819178.
28. CAIONE, P., CAPOZZA, N., ASILI, L., LAIS, A., MATARAZZO, E. Is primary obstructive megaureter repair at risk for contralateral reflux? J Urol. 2000 Sep;164(3 Pt 2):1061-3. doi: 10.1097/00005392-200009020-00034. PMID: 10958741.
29. LÄCKGREN, G., COOPER, C.S., NEVEUS, T., KIRSCH, A.J. Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over the Last 20 Years? Front Pediatr. 2021 Mar 31;9:650326. doi: 10.3389/fped.2021.650326. PMID: 33869117; PMCID: PMC8044769.

30. CURAJOS, B., PETROVICI, V., BERNIC, J. et al. Un nou concept privind morfologia chirurgicală a structurii și vascularizării ureterului în normă la copii. In: *Arta Medica*. 2015, nr. 4(57), pp. 93-95. ISSN 1810-1852. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/9782>.
31. RENATA, Y., JASSAR, H., KATZ, R. et al. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *Eur J Pediatr* 172, 769–774 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1914-2>.
32. ZHANG, T-N., HUANG, X-M., ZHAO, X-Y., WANG, W., WEN, R., GAO, S-Y. (2022) Risks of specific congenital anomalies in offspring of women with diabetes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including over 80 million births. *PLoS Med* 19(2): e1003900. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003900>.
33. CHIMENZ, R., CHIRICO, V., CUPPARI, C., et al. Febrile Urinary Tract Infections in Children: The Role of High Mobility Group Box-1. *Children (Basel)*. 2022 Dec 26;10(1):47. doi: 10.3390/children10010047. PMID: 36670598; PMCID: PMC9856601.
34. COLCERIU, M.C., ALDEA, P.L., RĂCHIȘAN, A.L., CLICHICI, S., SEVASTRE-BERGHIAN, A., MOCAN, T. Vesicoureteral Reflux and Innate Immune System: Physiology, Physiopathology, and Clinical Aspects. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2380. <https://doi.org/10.3390/jcm12062380>.
35. SWERKERSSON, S., JODAL, U., SIXT, R., STOKLAND, E., HANSSON, S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol*. 2007 Aug;178(2):647-51; discussion 650-1. doi: 10.1016/j.juro.2007.04.004. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17574623.
36. GHERASIM, L. - *Medicina internă, volumul 4. Bolile aparatului renal*. In: Ed. Medicală. București, 2003, p. 35-143. ISBN: 973-39-0484-8.
37. **REVENCO, A.** Etiologia și patogenia malformațiilor congenitale și afecțiunilor reno-urinare la copii. In: *Buletin de Perinatologie*, 2020, nr. 2(87), pp. 135-139. ISSN 1810-5289.
38. STONEBROOK, E., HOFF, M., SPENCER, J.D. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Clinical Review. *Curr Treat Options Pediatr*. 2019;5(3):223-235. doi: 10.1007/s40746-019-00166-3. Epub 2019 Jun 11. PMID: 32864297; PMCID: PMC7451090.
39. NGUYEN, H.T., HERNDON, C.D., COOPER, C., et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2010 Jun;6(3):212-31. doi: 10.1016/j.jpuro.2010.02.205. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20399145.
40. KHURANA, A., MAKHIJA, B., DEKA, D. et al. Society of Fetal Medicine Practice Guidelines for the Second Trimester Anomalies Scan. *J. Fetal Med.* 1, 11–15 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40556-014-0007-x>.
41. HASSOLD, T., HUNT, P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Dec;21(6):703-8. doi: 10.1097/MOP.0b013e328332c6ab. PMID: 19881348; PMCID: PMC2894811.41.
42. MONNI, G., IUCULANO, A. Re: ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):414-415. doi: 10.1002/uog.17375. PMID: 28266159.
43. GUDUMAC, E., BERNIC, J., CURAJOS, B. et al. Diagnosticul antenatal al malformațiilor congenitale reno-urinare la copil: (Compendiu) / — Chișinău : CEP Medicina, 2018. 35 p. : fig., tab. Antetitul : Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Bibliogr. : p. 27-33. ISBN: 978-9975-82-105-6.
44. BERNIC, J., CURAJOS, B., DZERO, V., CURAJOS, A., ROLLER, V., CELAC, V., ZAHARIA, I., SEU, L., GHETEUL, E., MALANCO, S., **REVENCO, A.** Factorii de risc și diagnosticul afecțiunilor aparatului urinar la copii. In: *Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM)*, 2013, nr. XVIII, pp. 35-38. ISSN 1857-0631.

45. DUONG, H.P., PIEPSZ, A., KHELIF, K., et al. Transverse comparisons between ultrasound and radionuclide parameters in children with presumed antenatally detected pelvi-ureteric junction obstruction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 May;42(6):940-6. doi: 10.1007/s00259-014-2965-6. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25504023.
46. GUNN, T.R., MORA, J.D., PEASE, P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. In: *American journal of obstetrics and gynecology*, 1995, vol. 172, no. 2, p. 479-486.
47. ELSHEEMY-MOHAMMED, S. Postnatal management of children with antenatal hydronephrosis. In: *African Journal of Urology*, 2020, vol. 26, no. 1, p. 1-14.
48. SUNG, J., SKOOG, S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Apr;27(4):551-61. doi: 10.1007/s00467-011-1933-7. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21695451; PMCID: PMC3288369.
49. HANNAN, M.J. Laparoscopy-assisted cutaneous ureterostomy at suprapubic creaseline facilitates subsequent reimplantation. *J Minim Access Surg*. 2015 Apr-Jun;11(2):139-42. doi: 10.4103/0972-9941.137758. PMID: 25883455; PMCID: PMC4392488.
50. LAMBERT, S.M. Transitional care in pediatric urology. *Semin Pediatr Surg*. 2015 Apr;24(2):73-8. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2015.01.004. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25770367.
51. MAMİ, C. et al. Outcome and management of isolated severe renal pelvis dilatation detected at postnatal screening. In: *Pediatric Nephrology*, 2010, vol. 25, no. p. 2093-2097.
52. PALTIEL-HARRIET, J., PHELPS, A. US of the pediatric female pelvis. In: *Radiology*, 2014, vol. 270, no. 3, p. 644-657.
53. WILSON, D. J. "International Classification of Vesicoureteral Reflux". *News-Medical*. 28 May 2023. <<https://www.news-medical.net/health/International-Classification-of-Vesicoureteral-Reflux.aspx>>.
54. VĂRELĂ, S., OMLING, E., BÖRJESSON, A., SALÖ, M. Resolution of hydronephrosis after pyeloplasty in children, *Journal of Pediatric Urology*, Volume 17, Issue 1, 2021, Pages 102. e1-102.e7, ISSN 1477-5131, <https://doi.org/10.1016/j.jpuirol.2020.10.031> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477513120305908>).
55. SHEU, J.C. et al. Ureteropelvic junction obstruction in children: 10 years' experience in one institution. In: *Pediatric surgery international*, 2006, vol. 22, no. p. 519-523.
56. KONG, X., LI, Z., LI, M., LIU, X., HE, D. Comparison of Drainage Methods After Pyeloplasty in Children: A 14-Year Study. *Front Pediatr*. 2021 Dec 13;9:779614. doi: 10.3389/fped.2021.779614. PMID: 34966703; PMCID: PMC8710775.
57. MOON, D.A., EL-SHAZLY, M.A., CHANG, C.M., GIANDUZZO, T.R., EDEN, C.G. Laparoscopic pyeloplasty: evolution of a new gold standard. *Urology*. 2006 May;67(5):932-6. doi: 10.1016/j.urology.2005.11.024. Epub 2006 Apr 25. PMID: 16635516.
58. FUFUZAN, V., ȚEPENEU, P. *Chirurgie pediatrică*. Amarcord, 1996.
59. BERNIC, J., CURAJOS, B., DZERO, V., ROLLER, V., CURAJOS, A., CELAC, V., ZAHARIA, I., GHEȚEUL, E., REVENCO, I., MALANCO, S. Rolul speciilor reactive ale oxigenului și statusul antiperoxidic în infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil. In: *Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM)*, 2009, nr. XI, pp. 46-51. ISSN 1857-0631.
60. TANASE, A. *Urologie și nefrologie chirurgicală*. 2005, Chișinău.
61. KAYA, C. et al. Extracellular matrix degradation and reduced neural density in children with intrinsic ureteropelvic junction obstruction. In: *Urology*, 2010, vol. 76, no. 1, p. 185-189.
62. MENOVSCIKOVA, L., ГУРЕВИЧ, А., SEVERGHINA, E., LEONOVA, L., VRUBLEVSKII, S., NICOLAEV, S., KORZNIKOVA, I., PETRUHINA, I., БАТАЕВ, С. Клинико-морфологическая характеристика состояния почек у детей с гидронефрозом. In: *Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM)*, 2009, nr. X, pp. 13-17. ISSN 1857-0631.

63. PERSU, S. Ureterul normal și patologic. Lumina Lex, 2002.
64. GALESCU, A., IVANOV M., CEBAN, E. Hidronefroza. 2020, Universul.
65. BERNIC, J., ROLLER, V. Malformațiile congenitale ale aparatului urogenital. Noțiuni generale. In: Urologie. Andrologie. Nefrologie chirurgicală. Red.: Emil Ceban; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală. Chișinău: Universul, 2020, pp. 52-94. ISBN 978-9975-47-185-5. URI: <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/19854>. ISBN: 978-9975-47-185-5.
66. ONEN, A. Grading of Hydronephrosis: An Ongoing Challenge. *Front Pediatr.* 2020 Aug 27;8:458. doi: 10.3389/fped.2020.00458. PMID: 32984198; PMCID: PMC7481370.
67. SINHA, A., BAGGA, A., KRISHNA, A. et al. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. *Indian Pediatr* 50, 215–231 (2013). <https://doi.org/10.1007/s13312-013-0064-6>.
68. YAO, M., SIMOES, A. Urodynamic Testing and Interpretation. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562310/>.
69. KARTAL, I., ÇIMEN, S., KARAKOYUNLU, N., SANDIKÇI, F., ERASLAN, A., YALÇINKAYA, F. Factors affecting the effectiveness and success of retrograde holmium laser endopyelotomy as the primary treatment of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Urologia Journal.* 2021;88(1):34-40. doi:10.1177/0391560320904259.
70. KAZLAUSKAS, V., CEKUOLIS, A., BILIUS, V., ANGLICKIS, M., VERKAUSKAS, G. Diuretic Enhanced Ultrasonography in the Diagnosis of Pyeloureteral Obstruction. *Medicina (Kaunas).* 2019 Oct 3;55(10):670. doi: 10.3390/medicina55100670. PMID: 31623344; PMCID: PMC6843136.
71. CHUANYU, S. et al. Retroperitoneal laparoscopic dismembered Anderson-Hynes pyeloplasty in treatment of ureteropelvic junction obstruction (report of 150 cases). In: *Urology*, 2009, vol. 74, no. 5, p. 1036-1040.
72. РОСТОВСКАЯ, В.В., ХВАТЫНЕЦ, Н.А., КУЗОВЛЕВА, Г.И., МАТЮШИНА, К.М. Балльная система оценки нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом. *Вестник РАМН.* 2020;75(6):617–630. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1136>.
73. CELAC, V., PETROVICI, V., BERNIC, J., CURAJOS, A. Particularități morfologice în uropatiile malformative la copii de vârstă fragedă. In: *Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM)*, 2009, nr. X, pp. 18-29. ISSN 1857-0631.
74. BERNIC, J., CELAC, V., CURAJOS, A., DZERO, V., ROLLER, V., ZAHARIA, I., **REVENCO, A.**, SEU, L., GHETEUL, E. Diagnosticul obstrucției congenitale a segmentului pieloureteral la copii. In: *Arta Medica*, 2019, nr. 1(70), pp. 77-79. ISSN 1810-1852.
75. GRZYWIŃSKA, M., ŚWIĘTOŃ, D., SABISZ, A., PISKUNOWICZ, M. Functional Magnetic Resonance Urography in Children—Tips and Pitfalls. *Diagnostics* 2023, 13, 1786. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101786>.
76. DZANANOVIC, A., BEGIC, A., POKRAJAC, D. Evaluation of Congenital Hydronephrosis with Static and Dynamic Magnetic Resonance Urography in Comparison to Dynamic Renal Scintigraphy. *Acta Inform Med.* 2019 Sep;27(3):181-185. doi: 10.5455/aim.2019.27.181-185. PMID: 31762575; PMCID: PMC6853753.
77. LEE, R.S., DIAMOND, D.A., CHOW, J.S. Applying the ALARA concept to the evaluation of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol.* 2006 Sep;36 Suppl 2(Suppl 2):185-91. doi: 10.1007/s00247-006-0185-3. PMID: 16862421; PMCID: PMC2663642.
78. AL-AARAJ, M.S., BADRELDIN, A.M. Ureteropelvic Junction Obstruction. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560740/>.

79. MERCADO-DEANE, M.G., BEESON, J.E., JOHN, S.D. US of renal insufficiency in neonates. *Radiographics*. 2002 Nov-Dec;22(6):1429-38. doi: 10.1148/rg.226025047. PMID: 12432113.
80. KARIMI, S., SETTY, S. Chronic pyelonephritis. Pathology Outlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneychronicpyelo.html>. Accessed May 28th, 2023.
81. CHING, C.B., GUPTA, S., LI, B., CORTADO, H., MAYNE, N., JACKSON, A.R., MCHUGH, K.M., BECKNELL, B. Interleukin-6/Stat3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection. *Kidney Int*. 2018 Jun;93(6):1320-1329. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.006. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29475562; PMCID: PMC5967986.
82. KUMAR, K., AHMAD, A., KUMAR, S., CHOUDHRY, V., TIWARI, R.K., SINGH, M., MUZAFFAR, M.A. Evaluation of Renal Histopathological Changes, as a Predictor of Recoverability of Renal Function Following Pyeloplasty for Ureteropelvic Junction Obstruction. *Nephrourol Mon*. 2015 Jul 29;7(4):e28051. doi: 10.5812/numonthly.28051. PMID: 26539416; PMCID: PMC4628209.
83. ELLERKAMP, V., KURTH, R.R., SCHMID, E., ZUNDEL, S., WARMANN, S.W., FUCHS, J. Differences between intrinsic and extrinsic ureteropelvic junction obstruction related to crossing vessels: histology and functional analyses. *World J Urol*. 2016 Apr;34(4):577-83. doi: 10.1007/s00345-015-1645-x. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26219514.
84. YATSYK, S.P.F., MAVLYANOV, S.H.S., MAVLYANOV, H.K.H. Diagnosis of obstructive uropathy at the present stage (literature review). *Uzbek journal of case reports*. 2022;2(2):19–23. <https://doi.org/10.55620/ujcr.2.2.2022.4>.
85. LEUNG, A.K.C., WONG, A.H.C., LEUNG, A.A.M., HON, K.L. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):2-18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940. PMID: 30592257; PMCID: PMC6751349.
86. SUSSMAN, R.D., BLUM, E.S., SPRAGUE, B.M., MAJD, M., RUSHTON, H.G., POHL, H.G. Prediction of Clinical Outcomes in Prenatal Hydronephrosis: Importance of Gravity Assisted Drainage. *J Urol*. 2017 Mar;197(3 Pt 2):838-844. doi: 10.1016/j.juro.2016.09.111. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27939966.
87. SCUDERI, M.G., SPAMPINATO, G., MILAZZO, G., et al. Laparoscopic transposition of lower pole crossing vessels in children with extrinsic pelvi-ureteric junction obstruction: a worthy alternative to dismembered pyeloplasty. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 Sep-Oct;33(5 Suppl. 1):105-110. Special Issue: Focus on Pediatric Nephrology. PMID: 31630723.
88. AL-HAZMI, H., PEYCELON, M., CARRICABURU, E., et al. Redo Laparoscopic Pyeloplasty in Infants and Children: Feasible and Effective. *Front Pediatr*. 2020 Nov 10;8:546741. doi: 10.3389/fped.2020.546741. PMID: 33240828; PMCID: PMC7683417.
89. ONEN, A. An alternative grading system to refine the criteria for severity of hydronephrosis and optimal treatment guidelines in neonates with primary UPJ-type hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2007 Jun;3(3):200-5. doi: 10.1016/j.jpuro.2006.08.002. Epub 2006 Oct 24. PMID: 18947735.
90. FEDELINI, P., VERZE, P., MECCARIELLO, C., ARCADIOLO, D., TAGLIALATELA, D., MIRONE, V. G. Intraoperative and Postoperative Complications of Laparoscopic Pyeloplasty: A Single Surgical Team Experience with 236 Cases. *Journal of Endourology*. Oct 2013.1224-1229. <http://doi.org/10.1089/end.2013.0301>.
91. REHMAN, O., UMAIR, M., HUSSAIN, A. K. et al. (October 22, 2020) Laparoscopic Versus Open Pyeloplasty for Primary Pelvic Ureteric Junction Obstruction: A Prospective Single Centre Study. *Cureus* 12(10): e11087. doi:10.7759/cureus.11087.

92. ESPOSITO, C., CERULO, M., LEPORE, B. et al. Robotic-assisted pyeloplasty in children: a systematic review of the literature. *J Robotic Surg* (2023). <https://doi.org/10.1007/s11701-023-01559-1>.
93. VÄRELÄ, S., OMLING, E., BÖRJESSON, A., SALÖ, M. Resolution of hydronephrosis after pyeloplasty in children. *J Pediatr Urol.* 2021 Feb;17(1):102.e1-102.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.10.031. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33218882.
94. LI, J., YANG, Y., LI, Z., FAN, S., WANG, X., YANG, Z., LIU, P., SONG, H., ZHANG, W. Redo laparoscopic pyeloplasty for recurrent ureteropelvic junction obstruction: Propensity score matched analyses of a high-volume center. *Front Pediatr.* 2022 Sep 8;10:997196. doi: 10.3389/fped.2022.997196. PMID: 36160807; PMCID: PMC9497869.
95. DIAS, T., SAIRAM, S., KUMARASIRI, S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volume 28, Issue 3, 2014, Pages 403-415, ISSN 1521-6934, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.01.009>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693414000108>).
96. SANJAY, J., FENG, C. "Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies." *Clinical Kidney Journal.* 12, 3. 382 - 399. (2019). https://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/8401.
97. STANKOVIC, A. Promising biomarkers in pediatric chronic kidney disease through the kaleidoscope of CAKUT background complexity. *Pediatr Nephrol* 36, 1321–1325 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04877-w>.
98. BONDAGJI, N.S. Antenatal diagnosis, prevalence and outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in Saudi Arabia. *Urol Ann.* 2014 Jan;6(1):36-40. doi: 10.4103/0974-7796.127021. PMID: 24669120; PMCID: PMC3963341.
99. CAPONE, V., PERSICO, N., BERRETTINI, A. et al. Definition, diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction: consensus of the ERKNet CAKUT-Obstructive Uropathy Work Group. *Nat Rev Urol* 19, 295–303 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00563-8>
100. BUDER, K., OPPERK, K., MAZZI, S. et al. Non-surgical management in children with non-refluxing primary megaureter: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* (2023). <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05938-6>.
101. SAMARANAYAKE, U., MATHANGASINGHE, Y., LIYANAGE, U.A., et al. Variations in the Density and Distribution of Cajal Like Cells Associated With the Pathogenesis of Ureteropelvic Junction Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021 Jul 28;8:721143. doi: 10.3389/fsurg.2021.721143. PMID: 34395513; PMCID: PMC8355516.
102. DEKIRMENDJIAN, A., BRAGA, L.H. Primary Non-refluxing Megaureter: Analysis of Risk Factors for Spontaneous Resolution and Surgical Intervention. *Front Pediatr.* 2019; 7: 126. Published online 2019 Apr 9. doi: 10.3389/fped.2019.00126. PMCID: PMC6499225. PMID: 31111023.
103. SNOW-LISY, D.C., NICHOLAS, J., STURM, R., et al. Integrated Ultrasound With Urodynamics Illustrates Effect of Bladder Volume on Upper Tract Dilation: Should we Trust Surveillance Ultrasounds? *Urology.* 2022 Jan;159:203-209. doi: 10.1016/j.urology.2021.08.007. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34428536.
104. FARRUGIA, M.K., HITCHCOCK, R., RADFORD, A., BURKI, T., ROBB, A., MURPHY, F. British Association of Paediatric Urologists. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the primary obstructive megaureter. *J Pediatr Urol.* 2014 Feb;10(1):26-33. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.09.018. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24206785.

105. CURAJOS, A. Erori în diagnosticul megaureterului la copii. In: Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM) , 2007, nr. VIII, pp. 16-18. ISSN 1857-0631.
106. YU, M., MA, G., GE, Z. et al. Unilateral congenital giant megaureter with renal dysplasia compressing contralateral ureter and causing bilateral hydronephrosis: a case report and literature review. BMC Urol 16, 7 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0125-y>.
107. GIMPEL, C., MASIONIENE, L., DJAKOVIC, N., SCHENK, J.P., HABERKORN, U., TÖNSHOFF, B., SCHAEFER, F. Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2010 Sep;25(9):1679-86. doi: 10.1007/s00467-010-1523-0. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20424865.
108. CURAJOS, B., CURAJOS, A., BERNIC, J., DZERO, V., ROLLER, V., CELAC, V., ZAHARIA, I., SINIȚÎNA, N. Diagnosticul și tratamentul anomaliilor de implantare ale ureterului terminal la copil. In: Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM) , 2007, nr. IX, pp. 49-52. ISSN 1857-0631.
109. DOUDT, A.D., PUSATERI, C.R., CHRISTMAN, M.S. Endoscopic Management of Primary Obstructive Megaureter: A Systematic Review. *J Endourol.* 2018 Jun;32(6):482-487. doi: 10.1089/end.2017.0434. PMID: 29676162.
110. LI, Z., YANG, K., LI, X., CHEN, S., WANG, X., LI, Z., L, X. Minimally invasive ureteral reimplantation or endoscopic management for primary obstructive megaureter: a narrative review of technical modifications and clinical outcomes. *Transl Androl Urol.* 2022 Dec;11(12):1786-1797. doi: 10.21037/tau-22-448. PMID: 36632159; PMCID: PMC9827399.
111. SANJAY, J., FENG, C. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies, *Clinical Kidney Journal*, Volume 12, Issue 3, June 2019, Pages 382–399, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy112>.
112. ABOU-YOISSIF, T.M., FAHMY, A., RASHAD, H., ATTA. M.A. The embedded nipple: An optimal technique for re-implantation of primary obstructed megaureter in children. *Arab J Urol.* 2016 May 20;14(2):171-7. doi: 10.1016/j.aju.2016.04.001. PMID: 27493810; PMCID: PMC4963169.
113. CHOI, W., NAM, W., LEE, C., HAN, J.H., SHIN, J.H., KIM, K.S., SONG, S.H. Long-term Outcomes of Endoscopic Anti-reflux Surgery in Pediatric Patients with Vesicoureteral Reflux: Urinary Tract Infection, Renal Scarring, and Predictive Factors for Success. *J Korean Med Sci.* 2018 Aug 8;33(38):e240. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e240. PMID: 30224908; PMCID: PMC6137031.
114. WARCHOŁ, S., KRZEMIEN, G., SZMIGIELSKA, A., BOMBIŃSKI, P., TOTH, K., DUDEK-WARCHOŁ, T. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. *Cent European J Urol.* 2017;70(3):314-319. doi: 10.5173/ceju.2017.1226. Epub 2017 Jul 24. PMID: 29104797; PMCID: PMC5656363.
115. TALATI, A.N., WEBSTER, C.M., VORA, N.L. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prenatal Diagnosis.* 2019 Aug;39(9):679-692. DOI: 10.1002/pd.5536. PMID: 31343747; PMCID: PMC7272185.
116. ARAPOVIĆ, A., PUNDA, A., BRDAR, D., et al. Types of Parenchymal Changes Diagnosed on DMSA Scans of Kidneys Affected by Different Grades of Vesicoureteral Reflux. *Med Sci Monit.* 2021 Mar 1;27:e929617. doi: 10.12659/MSM.929617. PMID: 33647007; PMCID: PMC7934341.
117. QUIRINO, I.G., DINIZ, J.S., BOUZADA, M.C., PEREIRA, et al. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Mar;7(3):444-51. doi: 10.2215/CJN.03400411. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22266574; PMCID: PMC3302677.

118. MATTOO, T.K., GUPTA, I.R. (2021). Vesicoureteral Reflux in Children. In: Emma, F., Goldstein, S., Bagga, A., Bates, C.M., Shroff, R. (eds) *Pediatric Nephrology*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27843-3_50-2.
119. CIUNTU, A., BERNIC, J., GOLOBORODICO, A., BĂLUȚEL, T., GAVRILUȚA, V. Reflux vezico-ureteral la copil cu infecții recurente ale tractului urinar: particularitățile unui caz clinic. In: *Actualități în practica pediatrică: provocări și succese*, 16 septembrie 2022, Chișinău. Chișinău: Ridgeone Group SRL, 2022, p. 70. SM ISO690:2012.
120. TULLUS, K., SHAIKH, N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1659-1668. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30676-0. PMID: 32446408.
121. ANDERSON, N.G., FISCHER, J., LEIGHTON, D., HECTOR-TAYLOR, J., MCEWING, R.L. Management in children of mild postnatal renal dilatation but without vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2010 Mar;25(3):477-83. doi: 10.1007/s00467-009-1348-x. PMID: 19921278.
122. WILLIAMS, G., HODSON, E.M., CRAIG, J.C. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 20;2(2):CD001532. doi: 10.1002/14651858.CD001532.pub5. PMID: 30784039; PMCID: PMC6380991.
123. MONTINI, G., TULLUS, K., HEWITT, I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):239-50. doi: 10.1056/NEJMra1007755. PMID: 21774712.
124. THOTAKURA, R., ANJUM, F. Hydronephrosis and Hydroureter. [Updated 2023 Apr 27]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563217/>.
125. WITKO-SARSAT, V., FRIEDLANDER, M., CAPELLÈRE-BLANDIN, C., et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International*. 1996;49(5):1304–1313. doi: 10.1038/ki.1996.186.
126. XUE, K., WANG, Y., WANG, Y., FANG, H. Advanced Oxidation Protein Product Promotes Oxidative Accentuation in Renal Epithelial Cells via the Soluble (Pro)renin Receptor-Mediated Intrarenal Renin-Angiotensin System and Nox4-H₂O₂ Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Nov 26;2021:5710440. doi: 10.1155/2021/5710440. PMID: 34873430; PMCID: PMC8642821.
127. GUDUMAC, V. et al. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. In: *Elaborare metodică USMF „Nicolae Testemițanu”*. Tipografia „Tehnica-Info”. Chișinău, 2012, 162 p. ISBN 978-9975-63-340-6.
128. CESARONE, M.R., BELCARO, G., CARRATELLI, M., et al, A. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol*. 1999 Jun;18(2):127-30. PMID: 10424368.
129. ITO, F., ITO, T., SUZUKI, C., YAHATA, T., IKEDA, K., HAMAOKA, K. The Application of a Modified d-ROMs Test for Measurement of Oxidative Stress and Oxidized High-Density Lipoprotein. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 21;18(2):454. doi: 10.3390/ijms18020454. PMID: 28230785; PMCID: PMC5343988.
130. POUYA, V.T., HASHEMY, S.I., SHOEIB, I A., et al. Serum Pro-Oxidant-Antioxidant Balance, Advanced Oxidized Protein Products (AOPP) and Protein Carbonyl in Patients With Stroke. *Razavi International Journal of Medicine*. 2016; 4(2): doi: 10.17795/rijm38203.
131. МЕТЕЛЬСКАЯ, В.А., ГУМАНОВА, Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. In: *Клиническая лабораторная диагностика*, 2005, no.6, p. 15-18. SSN: 0869-2084 (Print); 2412-1320 (Online).
132. GUDUMAC, V. et al. Investigații biochimice. *Elaborare metodică*. In: *Micrometode*. Vol. II, 2010, 97 p. - Ch.: S.n., 2010 (Tipogr. "Elena-VI"). ISBN 978-9975-106-08-1.
133. RE, R., PELLEGRINI, N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A., YANG, M., RICE-EVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*. 1999 May;26(9-10):1231-7. doi: 10.1016/s0891-5849(98)00315-3. PMID: 10381194.

134. APAK, R., GÜÇLÜ, K., OZYÜREK, M., KARADEMİR, S.E., ALTUN, M. Total antioxidant capacity assay of human serum using copper(II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method. *Free Radic Res.* 2005 Sep;39(9):949-61. doi: 10.1080/10715760500210145. PMID: 16087476.
135. КОЛЬ, В.Г., КАМЫШНИКОВ, В.С. Справочник по клинической химии. In: Минск, "Беларусь", 1982, 340 p.
136. ECKERSON, H.W., WYTE, C.M., LA DU, B.N. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *American Journal of Human Genetics.* 1983 Nov;35(6):1126-1138. PMID: 6316781; PMCID: PMC1685985.
137. HAAGEN, L., BROCK, A. A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992 Jul;30(7):391-5. doi: 10.1515/cclm.1992.30.7.391. PMID: 1525262.
138. SPINEI, L. Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate. In: Ch: Tipografia Centrală, 2012, vol. no. p.326.
139. HAJAM, Y.A., RANI, R., GANIE, S.Y., et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells.* 2022 Feb 5;11(3):552. doi: 10.3390/cells11030552. PMID: 35159361; PMCID: PMC8833991.
140. VONA, R., PALLOTTA, L., CAPPELLETTI, M., SEVERI, C., MATARRESE, P. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jan 30;10(2):201. doi: 10.3390/antiox10020201. PMID: 33573222; PMCID: PMC7910878.
141. LING, X., KO-LIN, K. "Oxidative stress in chronic kidney disease." *Renal ReplacementTherapy*, vol. 4, no. 1, 12 Dec. 2018. GaleAcademicOneFile, link.gale.com/apps/doc/A569030260/AONE?u=anon~5f823eb0&sid=googleScholar&xid=7ac81da5. Accessed 30 May 2023.
142. DAENEN, K., ANDRIES, A., MEKAHLI D., VAN-SCHEPDAEL, A., JOURET, F., BAMMENS, B. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jun;34(6):975-991. doi: 10.1007/s00467-018-4005-4. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105414.
143. PUTRI, A.Y., THAHA, M. Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression. *Acta Med Indones.* 2014 Jul;46(3):244-52. PMID: 25348188.
144. PAPI, S., AHMADIZAR, F., HASANVAND, A. The role of nitric oxide in inflammation and oxidative stress. *Immunopathol Persa.* 2019;5(1):e08. DOI:10.15171/ipp.2019.08.
145. LI, D., WU, M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Aug 4;6(1):291. doi: 10.1038/s41392-021-00687-0. PMID: 34344870; PMCID: PMC8333067.
146. TRIPATHI, P., et al. The role of nitric oxide in inflammatory reactions (Retraction of vol 51, pg 443, 2007). In: *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, Volume 51, Issue 3, December 2007, Pages 443–452, <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00329.x>.
147. LEE, J. Nitric oxide in the kidney : its physiological role and pathophysiological implications. *Electrolyte Blood Press.* 2008 Jun;6(1):27-34. doi: 10.5049/EBP.2008.6.1.27. Epub 2008 Jun 30. PMID: 24459519; PMCID: PMC3894485.
148. CARLSTRÖM, M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Sep;17(9):575-590. doi: 10.1038/s41581-021-00429-z. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34075241; PMCID: PMC8169406.
149. SEMENIKHINA, M., STEFANENKO, M., SPIRES, D.R., ILATOVSKAYA, D.V., PALYGIN, O. Nitric-Oxide-Mediated Signaling in Podocyte Pathophysiology. *Biomolecules.* 2022 May 25;12(6):745. doi: 10.3390/biom12060745. PMID: 35740870; PMCID: PMC9221338.

150. JARRY, A., RENAUDIN, K., DENIS, M.G., et al.. Expression of NOS1 and soluble guanylyl cyclase by human kidney epithelial cells: morphological evidence for an autocrine/paracrine action of nitric oxide. *Kidney Int.* 2003 Jul;64(1):170-80. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00078.x. PMID: 12787407.
151. KRISHNAN, S.M., KRAEHLING, J.R., EITNER, F., BÉNARDEAU, A., SANDNER, P. The Impact of the Nitric Oxide (NO)/Soluble Guanylyl Cyclase (sGC) Signaling Cascade on Kidney Health and Disease: A Preclinical Perspective. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 9;19(6):1712. doi: 10.3390/ijms19061712. PMID: 29890734; PMCID: PMC6032334.
152. CACHOFEIRO, V., GOICOCHEA, M., DE VINUESA, S.G., OUBIÑA, P., LAHERA, V., LUÑO, J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008 Dec;(111):S4-9. doi: 10.1038/ki.2008.516. PMID: 19034325.
153. RATLIFF, B.B., ABDULMAHDI, W., PAWAR, R., WOLIN, M.S. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal.* 2016 Jul 20;25(3):119-46. doi: 10.1089/ars.2016.6665. Epub 2016 Apr 26. PMID: 26906267; PMCID: PMC4948213.
154. RYSZ, J., GLUBA-BRZÓZKA, A., FRANCZYK, B., JABŁONOWSKI, Z., CIAŁKOWSKA-RYSZ, A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 4;18(8):1702. doi: 10.3390/ijms18081702. PMID: 28777303; PMCID: PMC5578092.
155. CHRISTODOULOU, M.C., ORELLANA-PALACIOS, J.C., HESAMI, G., et al. Spectrophotometric Methods for Measurement of Antioxidant Activity in Food and Pharmaceuticals. *Antioxidants (Basel).* 2022 Nov 8;11(11):2213. doi: 10.3390/antiox11112213. PMID: 36358583; PMCID: PMC9686769.
156. KHALIL, R.H., AL-HUMADI, N. Types of acute phase reactants and their importance in vaccination. *Biomed Rep.* 2020 Apr;12(4):143-152. doi: 10.3892/br.2020.1276. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32190302; PMCID: PMC7054702.
157. GIURGEA, N., CONSTANTINESCU, M.I., STANCIU, R., SUCIU, S., MURESAN, A. Ceruloplasmin - acute-phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. *Med Sci Monit.* 2005 Feb;11(2):RA48-51. PMID: 15668644.
158. KENNEDY, D.J., FAN, Y., WU, Y., PEPOY, M., HAZEN, S.L., TANG, W.H. Plasma ceruloplasmin, a regulator of nitric oxide activity, and incident cardiovascular risk in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;9(3):462-7. doi: 10.2215/CJN.07720713. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24311705; PMCID: PMC3944772.
159. XU, P.C., CHEN, M., ZHAO, M.H. High potential to reverse the inhibition of myeloperoxidase by ceruloplasmin of anti-myeloperoxidase autoantibodies of IgG3 subclass. *Autoimmunity.* 2012 May;45(3):218-25. doi: 10.3109/08916934.2011.596867. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21875381.
160. VOYNOVA, I.V., KOSTEVICH, V.A., ELIZAROVA, A.Y., KARPENKO M.N., SOKOLOV, A.V. Analysis of concentration and activity of proteins involved in iron metabolism in rats with streptozotocin- induced hyperglycemia // *Medical academic journal.* - 2019. - Vol. 19. - N. 4. - P. 93-102. doi: 10.17816/MAJ19088.
161. KHALIL, A., FULOP, T., BERROUGUI, H. Role of Paraoxonase1 in the Regulation of High-Density Lipoprotein Functionality and in Cardiovascular Protection. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Jan 20;34(3):191-200. doi: 10.1089/ars.2019.7998. Epub 2020 Feb 24. PMID: 31969002.
162. WATANABE, J., KOTANI, K., GUGLIUCCI, A. Paraoxonase 1 and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023 Feb 2;12(3):1199. doi: 10.3390/jcm12031199. PMID: 36769846; PMCID: PMC9917420.

163. DUBE, P., KHALAF, F.K., DERISO, A., et al. Cardioprotective Role for Paraonase-1 in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2022 Sep 16;10(9):2301. doi: 10.3390/biomedicines10092301. PMID: 36140402; PMCID: PMC9496500.
164. ARAB, Z. et al. Phytochemicals as Modulators of Paraonase-1 in Health and Diseases. *Antioxidants* (Basel, Switzerland) vol. 11,7 1273. 27 Jun. 2022, doi:10.3390/antiox11071273
165. KUNACHOWICZ, D., ŚCISKALSKA, M., KEPINSKA, M. Modulatory Effect of Lifestyle-Related, Environmental and Genetic Factors on Paraonase-1 Activity: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 5;20(4):2813. doi: 10.3390/ijerph20042813.
166. KHATTIB, A., MUSA, S., HALABI, M., HAYEK, T., KHATIB, S. Lyso-DGTS Lipid Derivatives Enhance PON1 Activities and Prevent Oxidation of LDL: A Structure–Activity Relationship Study. *Antioxidants* 2022, 11, 2058. <https://doi.org/10.3390/antiox11102058>
167. KRZEMIEN, G., SZMIGIELSKA, A., TURCZYN, A., PAŃCZYK-TOMASZEWSKA, M. Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor β 1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(3):260-267. doi: 10.5114/ceji.2016.63125. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27833443; PMCID: PMC5099382.
168. MAYSOUN AL RUSHOOD, AMAL AL-EISA & RAJAA' AL-ATTIYAH. (2020) Serum and Urine Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels Do Not Differentiate Acute Pyelonephritis from Lower Urinary Tract Infections in Children, *Journal of Inflammation Research*, , 789-797, DOI: 10.2147/JIR.S275570.
169. CANTERO-NAVARRO, E., RAYEGO-MATEOS, S., OREJUDO, M., et al. Role of Macrophages and Related Cytokines in Kidney Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 8;8:688060. doi: 10.3389/fmed.2021.688060. PMID: 34307414; PMCID: PMC8295566.
170. SILVA- LUCIANO, B. et al. The role of TNF- α as a proinflammatory cytokine in pathological processes. In: *The Open Dentistry Journal*, 2019, vol. 13, no. 1, p.332-338. Publisher ID: TODENTJ-13-332. DOI: 10.2174/1874210601913010332.
171. ORTEGA, LUIS., & FORNONI, ALESSIA. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease. *International Journal of Interferon Cytokine and Mediator Research* (2010), 2, 49-62. 10.2147/IJICMR.S10111.
172. HAO, H., MA, S., ZHENG, C., WANG, Q., et al. Excessive fibroblast growth factor 23 promotes renal fibrosis in mice with type 2 cardiorenal syndrome. *Aging (Albany NY)*. 2021 Jan 15;13(2):2982-3009. doi: 10.18632/aging.202448. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460402; PMCID: PMC7880350.0.
173. MINDUR, J.E., SWIRSKI, F.K. Growth Factors as Immunotherapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Jul;39(7):1275-1287. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311994. Epub 2019 May 16. PMID: 31092009; PMCID: PMC6613384.
174. AGORO, R., MONTAGNA, A., GOETZ, R., et al. Inhibition of fibroblast growth factor 23 (FGF23) signaling rescues renal anemia. *FASEB J*. 2018;32(7):3752-3764. doi:10.1096/fj.201700667R.
175. GUPTA, S.C., SUNDARAM, C., REUTER, S., AGGARWAL, B.B. Inhibiting NF- κ B activation by small molecules as a therapeutic strategy. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1799(10-12):775-787.
176. GIRIDHARAN, S., SRINIVASAN, M. Mechanisms of NF- κ B p65 and strategies for therapeutic manipulation. *J Inflamm Res*. 2018;11:407-419.
177. STRUTZ, F., ZEISBERG, M., HEMMERLEIN, B., SATTTLER, B., HUMMEL, K., BECKER, V., MÜLLER, G.A. Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation. *Kidney Int*. 2000 Apr;57(4):1521-38. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00997.x. PMID: 10760088.

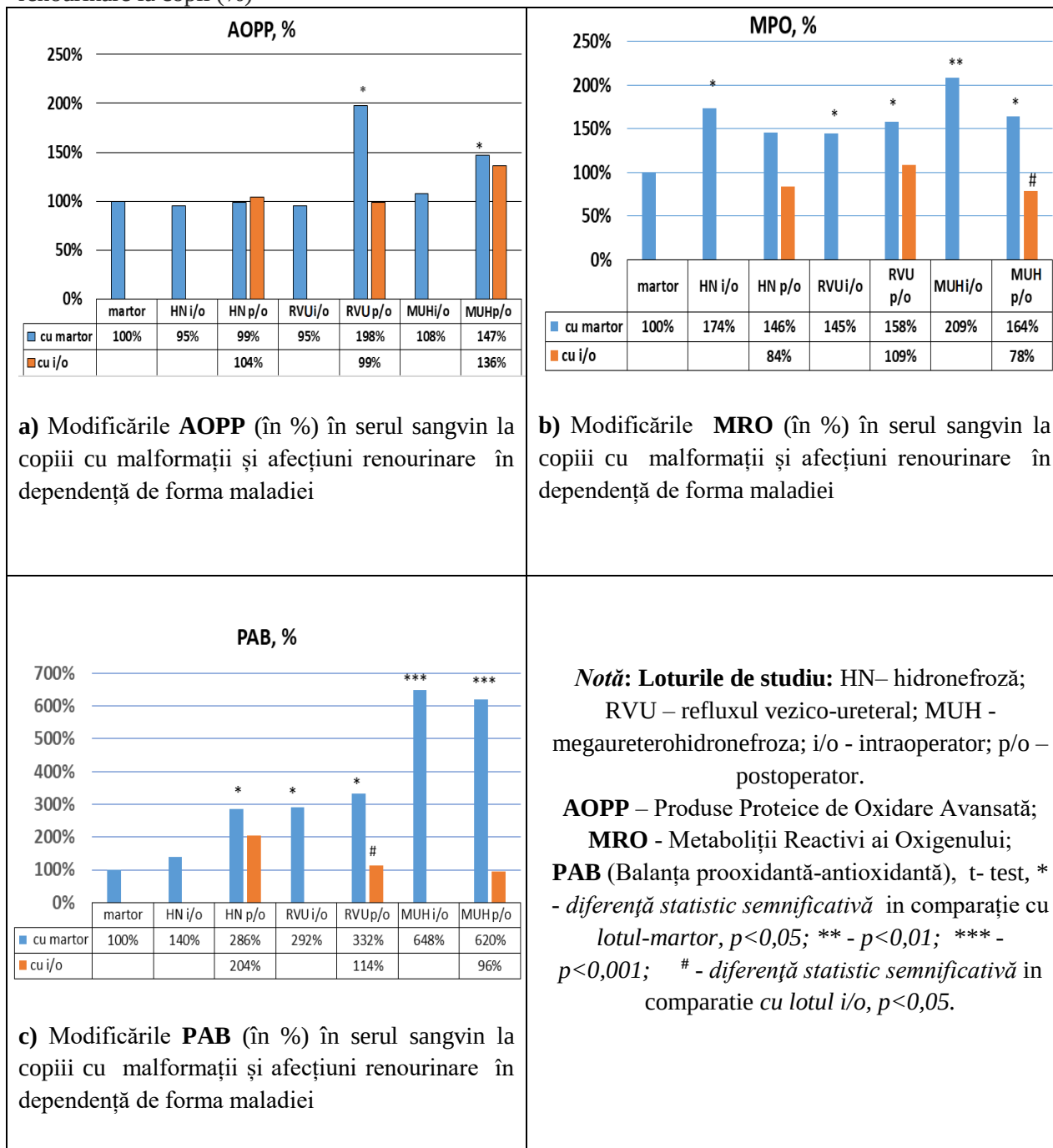
178. STRUTZ, F., ZEISBERG, M., ZIYADEH, F.N., YANG, C.Q., KALLURI, R., MÜLLER, G.A., NEILSON, E.G. Role of basic fibroblast growth factor-2 in epithelial-mesenchymal transformation. *Kidney Int.* 2002 May;61(5):1714-28. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00333.x. PMID: 11967021.
179. FLOEGE, J., KRIZ, W., SCHULZE, M., et al. Basic fibroblast growth factor augments podocyte injury and induces glomerulosclerosis in rats with experimental membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 1995 Dec;96(6):2809-19. doi: 10.1172/JCI118351. PMID: 8675651; PMCID: PMC185991.
180. AGRAWAL, S., MAITY, S., ALRAAW, I Z., AL-AMEER, M., KUMAR, T.K.S. Targeting Drugs Against Fibroblast Growth Factor(s)-Induced Cell Signaling. *Curr Drug Targets.* 2021;22(2):214-240. doi: 10.2174/1389450121999201012201926. PMID: 33045958.
181. VAN-TIMMEREN, M.M., VAN DEN HEUVEL, M.C., BAILLY, V., BAKKER, S.J., VAN GOOR, H., STEGEMAN, C.A. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol.* 2007 Jun;212(2):209-17. doi: 10.1002/path.2175. PMID: 17471468.
182. HUMPHREYS, B.D., XU, F., SABBISSETTI, V., GRGIC, I., et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest.* 2013 Sep;123(9):4023-35. doi: 10.1172/JCI45361. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23979159; PMCID: PMC3755983.
183. DE SILVA, P.M.C.S., GUNASEKARA, T.D.K.S.C., GUNARATHNA, S.D., et al. Urinary Biomarkers of Renal Injury KIM-1 and NGAL: Reference Intervals for Healthy Pediatric Population in Sri Lanka. *Children (Basel).* 2021 Aug 9;8(8):684. doi: 10.3390/children8080684. PMID: 34438575; PMCID: PMC8391325.
184. OLVERA-POSADA, D., DAYARATHNA, T., DION, M., et al. KIM-1 Is a Potential Urinary Biomarker of Obstruction: Results from a Prospective Cohort Study. *J Endourol.* 2017 Feb;31(2):111-118. doi: 10.1089/end.2016.0215. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27852120.
185. SONG, J., YU, J., PRAYOGO, G.W., CAO, W., WU, Y., JIA, Z., ZHANG, A. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res.* 2019 Mar 15;11(3):1219-1229. PMID: 30972157; PMCID: PMC6456506.
186. RYSZ, J., GLUBA-BRZÓZKA, A., FRANCZYK, B., JABŁONOWSKI, Z., CIAŁKOWSKA-RYSZ, A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 4;18(8):1702. doi: 10.3390/ijms18081702. PMID: 28777303; PMCID: PMC5578092.
187. KOSTIC, D., BEOZZO, G.P.N.S., DO-COUTO, S.B., et al. The role of renal biomarkers to predict the need of surgery in congenital urinary tract obstruction in infants. *J Pediatr Urol.* 2019 May;15(3):242.e1-242.e9. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.03.009. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30979613.
188. KARAKUS, S., OKTAR, T., KUCUKGERGIN, C., et al. Urinary IP-10, MCP-1, NGAL, Cystatin-C, and KIM-1 Levels in Prenatally Diagnosed Unilateral Hydronephrosis: The Search for an Ideal Biomarker. *Urology.* 2016 Jan;87:185-92. doi: 10.1016/j.urology.2015.09.007. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26505835.
189. BIENIAŚ, B., SIKORA, P. Potential Novel Biomarkers of Obstructive Nephropathy in Children with Hydronephrosis. *Dis Markers.* 2018 Sep 13;2018:1015726. doi: 10.1155/2018/1015726. PMID: 30327688; PMCID: PMC6171252.
190. CIUNTU, A. Rolul enzimelor plasmatice în urină în fiziopatogenia glomerulonefritei acute și cronice la copil. In: *Curierul Medical*, 2012, vol. 327, no. 3, p. 125-128. ISSN 1857-0666.
191. SKÁLOVÁ, S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2005;48(2):75-80. PMID: 16259316.

192. ALI, R.J., AL-OBAIDI, F.H., ARIF, H.S. The Role of Urinary N-acetyl Beta-D-glucosaminidase in Children with Urological Problems. *Oman Med J.* 2014 Jul;29(4):285-8. doi: 10.5001/omj.2014.74. PMID: 25170411; PMCID: PMC4138411.
193. DEMIR, F., TROLDBORG, A., THIEL, S., et al. Proteolysis and inflammation of the kidney glomerulus. *Cell Tissue Res.* 2021 Aug;385(2):489-500. doi: 10.1007/s00441-021-03433-8. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33864499; PMCID: PMC8052535.
194. TAHA, M.A., SHOKEIR, A.A., OSMAN, H.G., ABD, EL-AZIZ AEL-A., FARAHAT, S.E. Obstructed versus dilated nonobstructed kidneys in children with congenital ureteropelvic junction narrowing: role of urinary tubular enzymes. *J Urol.* 2007 Aug;178(2):640-6. doi: 10.1016/j.juro.2007.04.006. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17574624.
195. SHOKEIR, A.A., TAHA, M.A. Role of urinary tubular enzymes in evaluation of children with ureteropelvic junction narrowing under conservative management. *Urology.* 2009 May;73(5):1016-20. doi: 10.1016/j.urology.2008.12.038. PMID: 19394498.
196. MEHMET, SEMIH. DEMIRTAŞ. The Pathogenesis of Congenital Anomalies: Roles of Teratogens and Infections. *Congenital Anomalies in Newborn Infants.* IntechOpen. Rijeka.(2020). Rita P. Verma, chapter 2, doi {10.5772/intechopen.92580}, {https://doi.org/10.5772/intechopen.92580}.
197. TAVERNA, M., MARIE, A.L., MIRA, J.P., GUIDET, B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013 Feb 15;3(1):4. doi: 10.1186/2110-5820-3-4. PMID: 23414610; PMCID: PMC3577569.
198. GORRIZ, J.L., MARTINEZ-CASTELAO, A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando).* 2012 Jan;26(1):3-13. doi: 10.1016/j.trre.2011.10.002. PMID: 22137726.
199. KORAL, K., ERKAN, E. PKB/Akt partners with Dab2 in albumin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012 Apr 15;302(8):F1013-24. doi: 10.1152/ajprenal.00289.2011. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22218591; PMCID: PMC3330717.
200. SILVA-AGUIAR, R.P., PERUCHETTI, D.B., FLORENTINO, L.S., et al. Albumin Expands Albumin Reabsorption Capacity in Proximal Tubule Epithelial Cells through a Positive Feedback Loop between AKT and Megalin. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 13;23(2):848. doi: 10.3390/ijms23020848. PMID: 35055044; PMCID: PMC8776186.
201. MIRON, V.D., FILIMON, C., CABEL, T., MIHĂESCU, R.I., BAR, G., LEU, D., CRAIU, M. Urinary tract infections in children: clinical and antimicrobial resistance data from Bucharest area, Romania. *Germes.* 2021 Dec 29;11(4):583-591. doi: 10.18683/germes.2021.1293. PMID: 35096675; PMCID: PMC8789350.
202. FAZLY BAZZAZ, B.S., DARVISHI FORK, S., AHMADI, R. et al. Deep insights into urinary tract infections and effective natural remedies. *Afr J Urol* 27, 6 (2021).

ANEXE

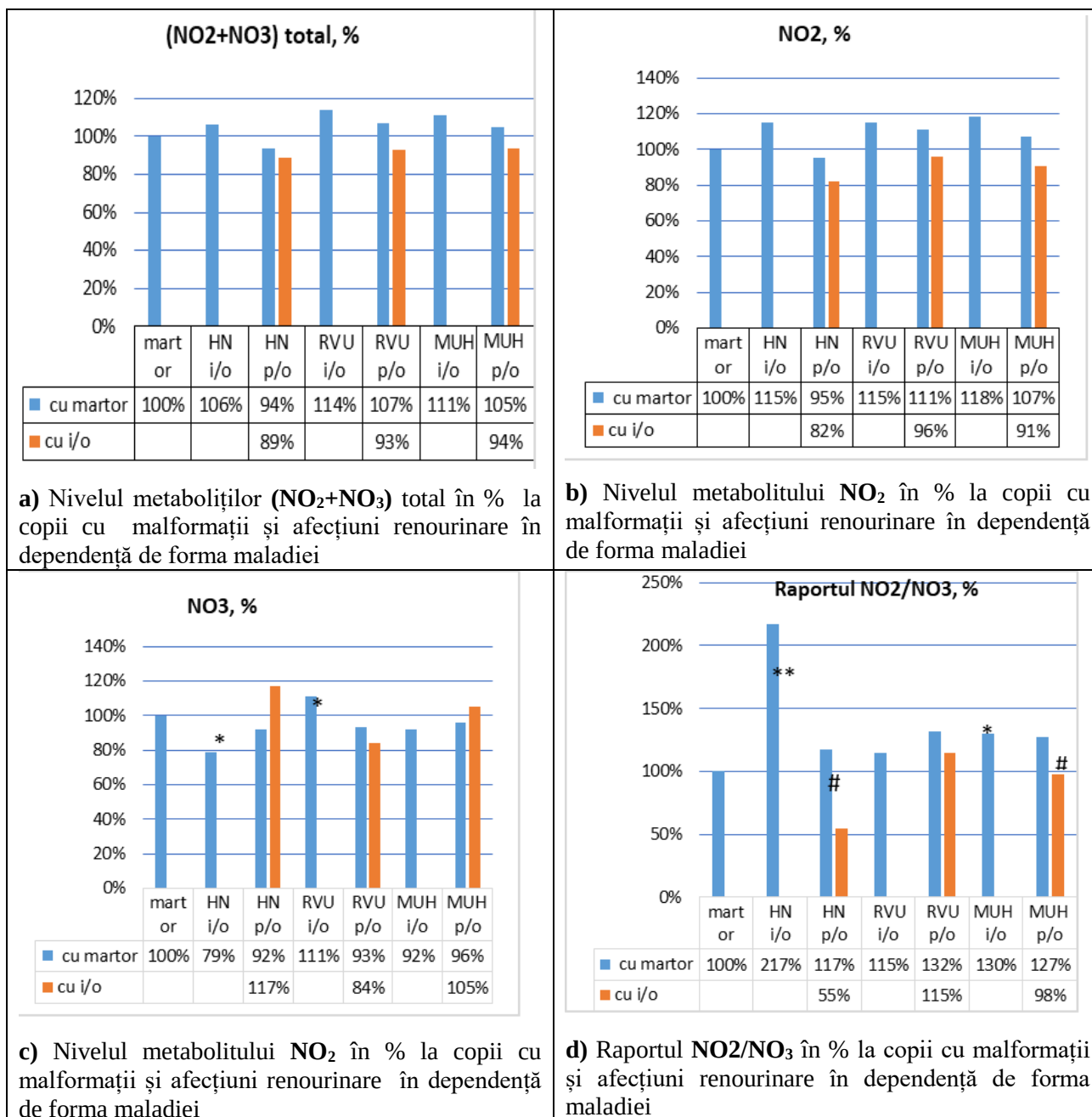
ANEXA 1

Nivelul indicilor SO și a balanței prooxidante-antioxidante (PAB) în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii (%)



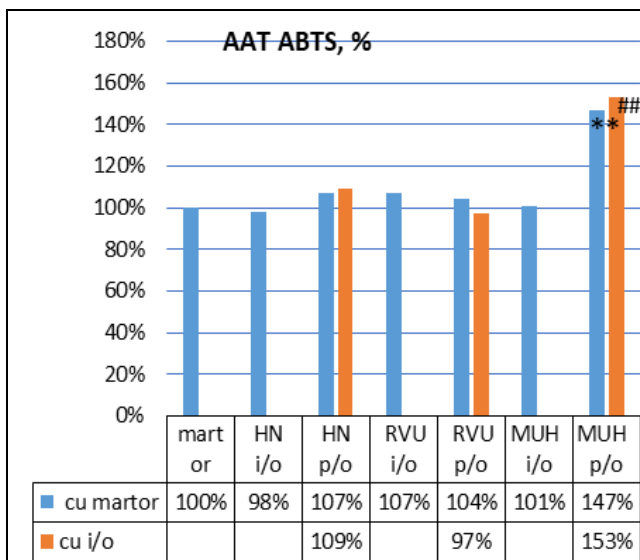
ANEXA 2

Nivelul metaboliților metaboliților oxidului nitric în % la copii cu malformații și afecțiuni renourinare în dependență de forma maladiei

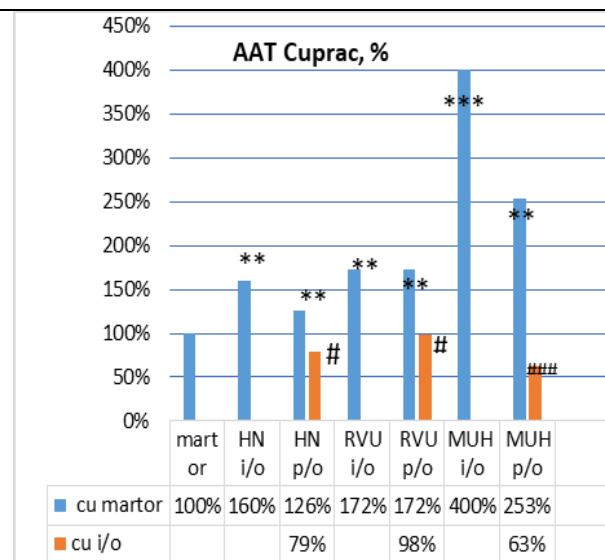


ANEXA 3.

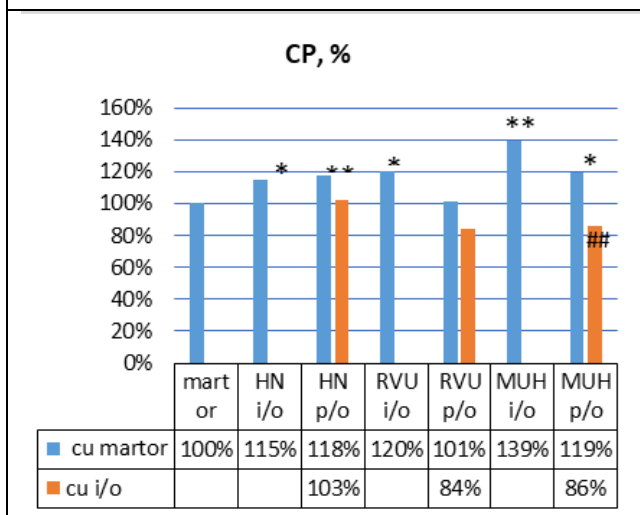
Nivelul indicilor protecției antioxidante (AAT ABTS, AAT Cuprac, CP) în malformațiile și afecțiunile renourinare la copii (%)



a) Nivelul AAT ABTS în serul sangvin în % la copii cu malformații și afecțiuni renourinare în dependență de forma maladiei



b) Nivelul AAT Cuprac în serul sangvin în % la copii cu malformații și afecțiuni renourinare în dependență de forma maladiei



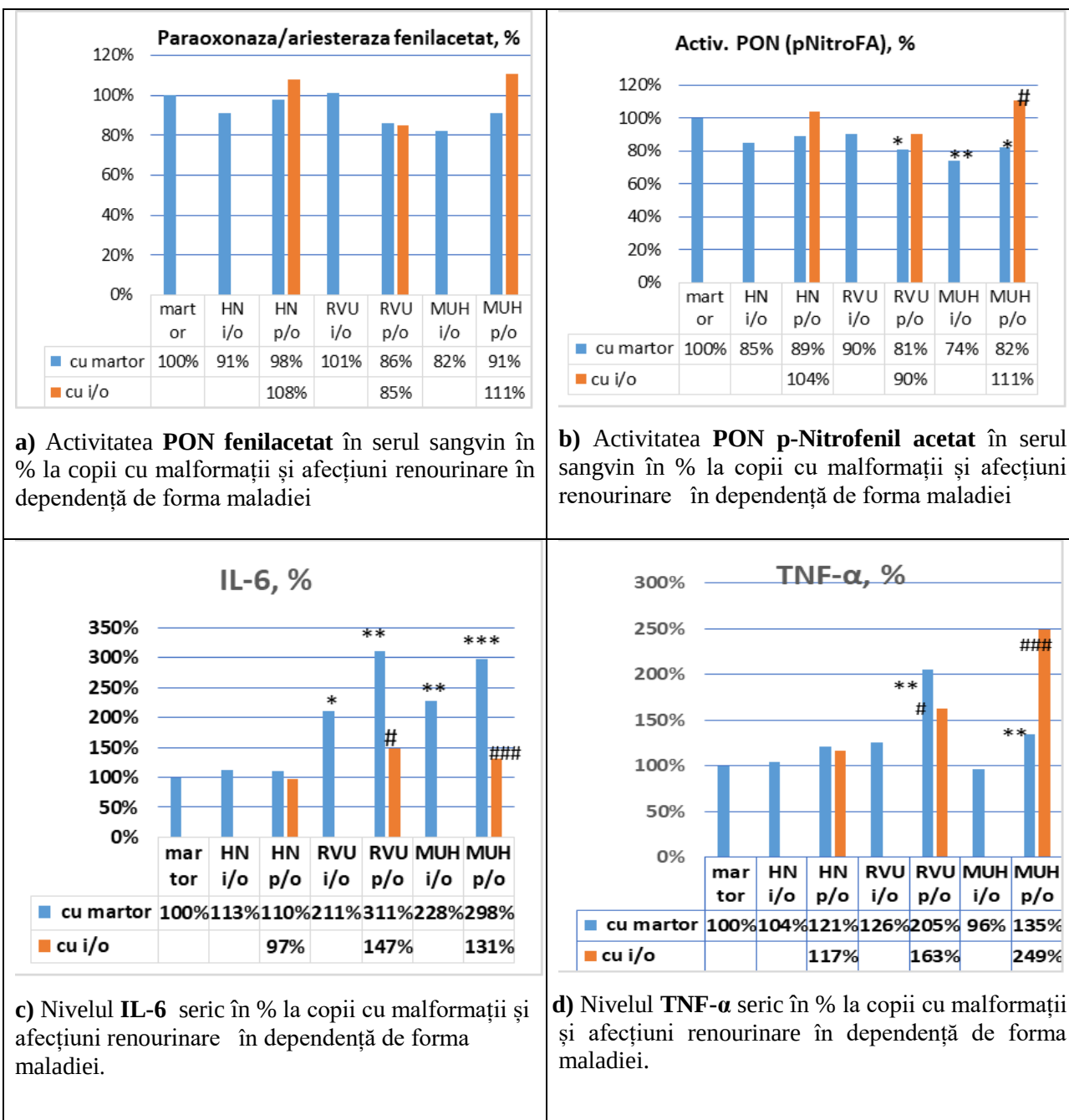
c) Nivelul CP (ceruloplasminei) în serul sangvin în % la copii cu malformații și afecțiuni renourinare în dependență de forma maladiei

Notă: Loturile de studiu: HN – hidronefroză; RVU - refluxul vezico-ureteral; MUH - megaureterohidronefroza; i/o - intraoperator; p/o – postoperator.

t- test, * - diferență statistic semnificativă în comparație cu lotul-martor, $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; # - diferență statistic semnificativă în comparație cu lotul i/o, $p < 0,05$.

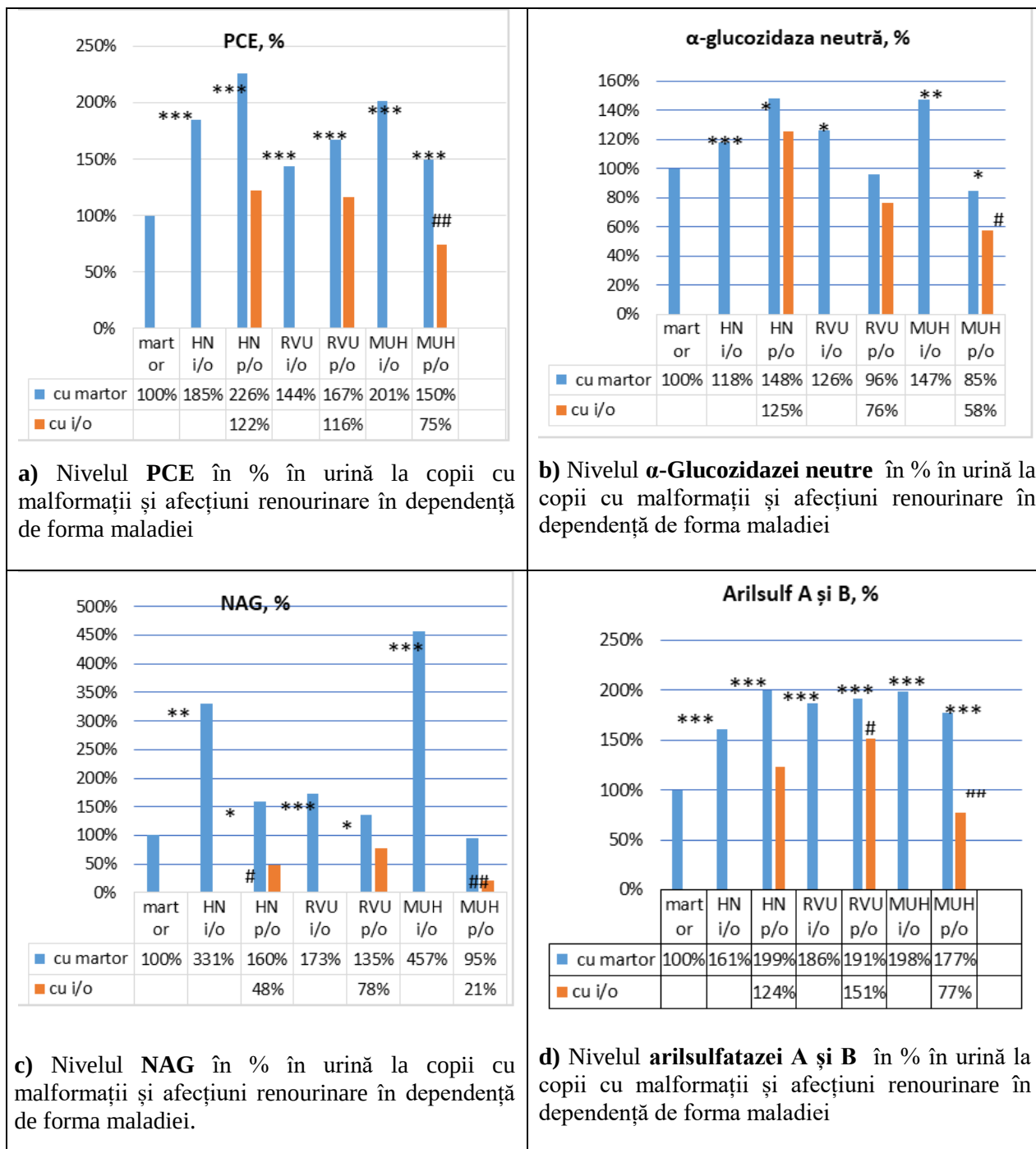
ANEXA 4

Activitatea PON fenilacetat, PON p-Nitrofenil acetat și nivelul IL-6 și TNF- α în serul sangvin în % la copii cu malformații și afecțiuni renourinare în dependență de forma maladiei



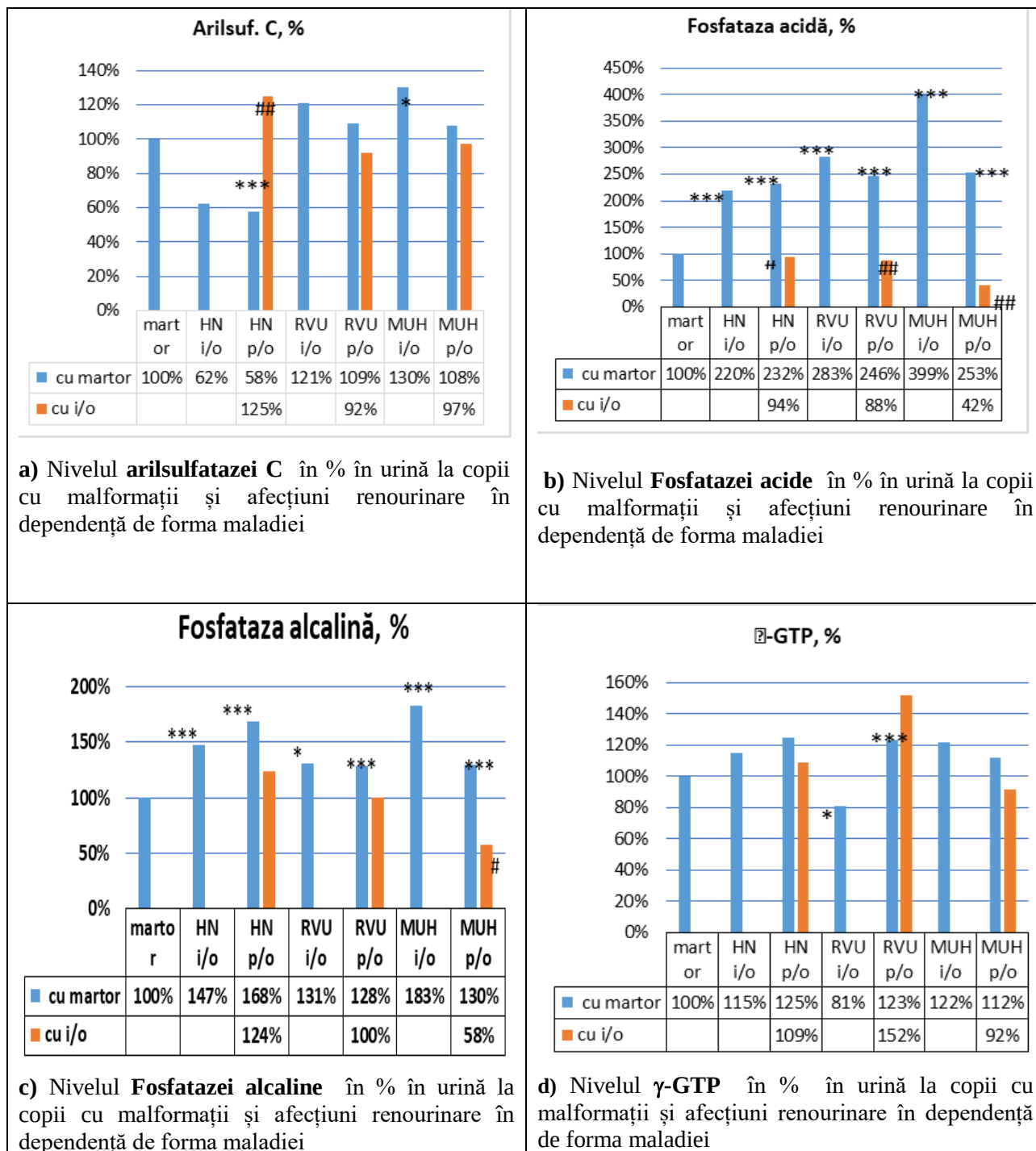
ANEXA 5

Nivelul PCE, α -glucozidazei neutre, NAC, arilsulfatazei A și B în urină în % la copii cu malformații și afecțiuni renourinare în dependență de forma maladiei



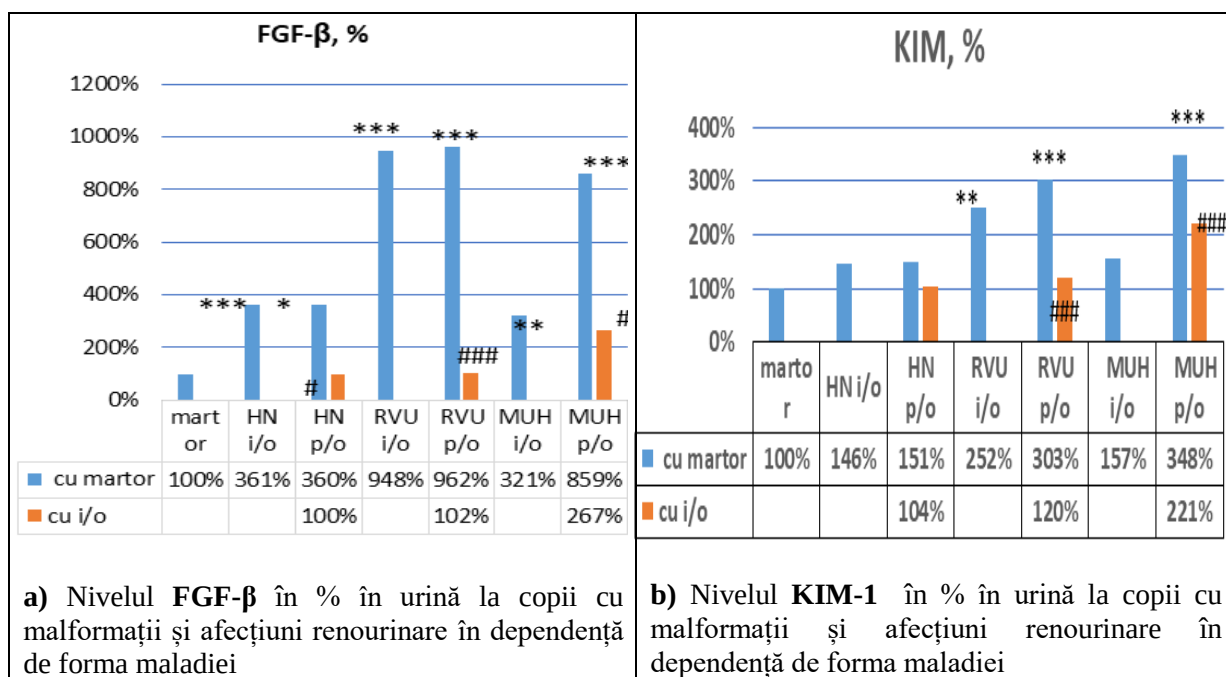
ANEXA 6

Nivelul arilsulfatazei C, fosfatazei acide și fosfatazei bazice în % în urină la copii cu malformații și afecțiuni renourinare în dependență de forma maladiei



ANEXA 7

Nivelul FGF- β și KIM în % în urină la copii cu malformații și afecțiuni renourinare în dependență de forma maladiei



REFLUX VEZICO-URETERAL BILATERAL MIXT GR. III PE DREAPTA ȘI GR. IV PE STÎNGA

Prezentare de caz clinic: pacientul din mediul urban în vârstă de 2 ani, sex - masculin, f/o 1823037, a fost internat în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, secția urologie, la data de 10/09/2018 cu acuze la dureri periodice în abdomen, febră acauzală (38,5 grade C), fără semne catarale, leucociturie recidivantă. La examen ecografic efectuat la locul de trai pentru dureri abdominale s-a depistat rinichiul stâng micșorat în dimensiuni. Pacientul a fost îndreptat la consultul medicului specialist urolog din cadrul Departamentului Consultativ Specializat Integrat pentru copii. Ulterior a fost recomandată spitalizarea în mod programat în secția de urologie, IMSP Institutul Mamei și Copiului Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie pediatrică “Natalia Gheorghiu” pentru examinări urologice suplimentare. Datele din anamneză indică la copil de la I sarcină, născut la termen cu masa corporală de 3500g. Examenul clinic obiectiv la internare, starea generală a copilului de gravitate medie, subfebril 37,5 ° C, periodic nelinistit, conștient. Tegumentele palide, curate, țesutul celular subcutanat normal dezvoltat (m=14500g). Istmul faringian intact, FR – 26 pe min. Auscultativ în plămâni murmur vezicular bilateral. Tonurile cardiace tahicardice, atenuate, sufluri nu se percep. Abdomenul moale, moderat sensibil în epigastriu. Palparea bimanuală a rinichilor indolore. Organele genitale externe dezvoltate conform vârstei și sexului. Semnul Giordani negativ bilateral. Examenul paraclinic: Hemoleucograma din 10.09.2018 Hb -112 g/l, i.c. -0,92, Er - 3,6 x10⁶/uL, Leu -7,7x10⁹ /l, tromb. 296,0 x10⁹ /l, n/s- 9%, s/e- 31%, limf. -52%, mon.-2%, eoz.-6%, VSH- 7mm/h. Markerii biochimici din 10.09.2018 Proteina totală – 74,8 g/l, ureea serică – 6,2 mmol/l, creatinina serică – 56 μmol/l, bilirubina totală – 12,0 μmol/l, AlAT- 15,7 U/L, ASAT- 28,3 U/L, potasiu– 4,98 mmol/l, sodiu – 149 mmol/l. Analiza sumară a urinei: 10.09.2018: culoarea — galbenă, reacția neutră, densitatea relativă – 1020, epiteliu plat – 2-4 c/v, leucocite – 8-9 c/v, eritrocite – 2-4 c/v, bacterii ++, proteine - negative; ECG 19.09.2018 concluzie: Ritm sinusal, regulat. Fcc-93/min. AE-normală. Aritmie. Ecografia sistemului renourinar 11.09.2018. Rinichiul drept 92x37 mm, parenchimul – 12 mm, bazinetul 2 mm. Rinichiul stâng 72x31 mm, parenchimul – 7 mm, bazinetul – 26 mm, calicele superioare 21mm, mijlocii și inferioare 11mm. Vezica urinară plină, pereții până la 5mm. Ureterele nu se vizualizează. Concluzie ecografică: Hidronefroză pe stânga (Figura 1).



Fig.1. Ecografia sistemului urinar. Hidronefroză pe stânga.

Urografia intravenoasă 11.09.2018, la 6-15min, după introducerea substanței de contrast la 6 min bilateral, pe dreapta la nivelul L1 – L2, pe stânga la nivelul Th11-L1 se vizualizează sistemele pielo- caliceale. Pe stânga sistemul pielo-caliceal micșorat în volum, funcția de concentrare și evacuare este scăzută, ”psoas” simptom pozitiv. Concluzie urografică: Hipoplazia rinichiului drept. Pielonefrită (Figura 2).

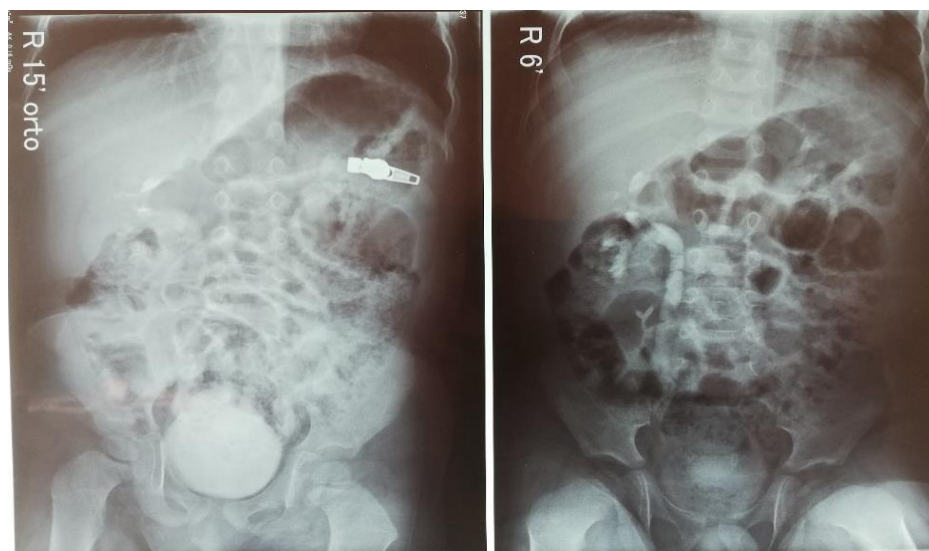


Fig. 2. Urografia intravenoasă. Funcția de concentrare și evacuare a rinichiului stâng este scăzută.

Cistografia ascendentă 17.09.2018, vezica urinară cu contur clar, bine contrastată, forma neregulată. Se depistează reflux vesico-ureteral bilateral, mixt: pe dreapta gr. III, pe stânga gr. IV. Uretra fără schimbări patologice (Figura 3).



Fig. 3. Cistografia ascendentă. Reflux vezico-ureteral bilateral mixt, gr. III pe dreapta, gr. IV pe stânga.

Renoscintigrafia dinamică 20.09.2018. Rezumat: Examinarea efectuată în poziție orizontală. Rinichiul stâng se vizualizează în locul tipic, contururile clare, în dimensiuni normale. Repartizarea PRF neregulat, nivelul de acumulare scăzut moderat. Procesul filtrării glomerulare și evacuării PRF încetinit. Reținerea îndelungată a PRF în bazinet și 1/3 inferioară a ureterului. Funcția relativă a Rinichiului stâng constituie 34,9%. Rinichiul drept se vizualizează în locul tipic, contururile clare, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF (radiofarmpreparatului) neregulat, nivelul de acumulare normal. Reținerea îndelungată a PRF în calice și bazinet (Figura 4).

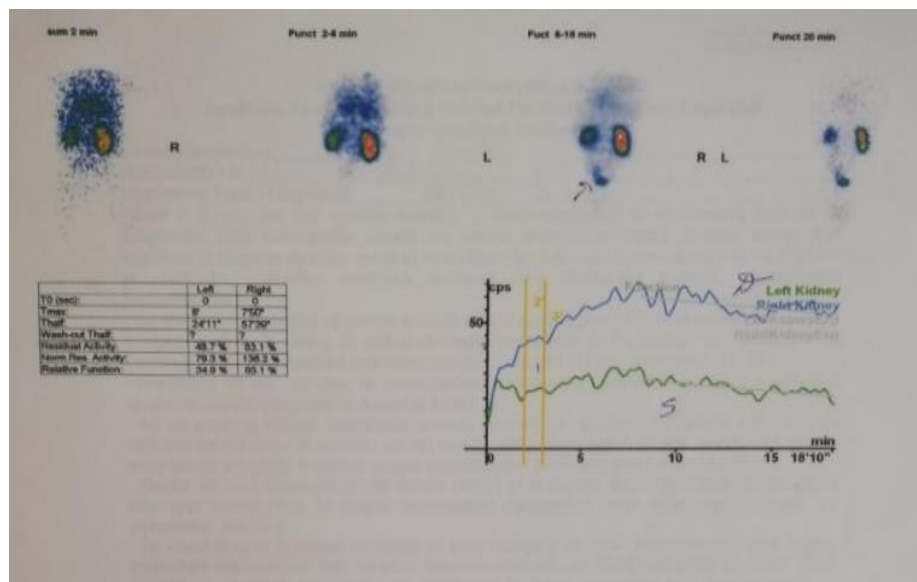


Fig. 4. Renoscintigrafia dinamică.

Diagnosticul clinic: Anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului renourinar. Reflux vezico-ureteral bilateral mixt: pe dreapta gr.III, pe stânga gr.IV. Hipoplazia renală pe stânga. (Nefroscleroză?). Pielonefrită cronică secundară, evoluție recidivantă. Pe parcursul examinărilor

clinico-paraclinice, copilul a urmat tratament cu preparate uroseptice (Furagin 50 mg cite ½ past. x 4 ori/zi per/os). Pacientul a fost pregătit pentru intervenție chirurgicală, însă s-a asociat IRVA (Infecție respiratorie virală acută) și intervenția chirurgicală a fost amânată cu externare la domiciliu pentru tratament la medicul de familie, cu reinternare după o perioadă de reconvalescență. La data de 03.12.2018 pacientul se internează repetat f/o 1833709 cu analizele de laborator efectuate ambulator, fără devieri patologice semnificative. După o pregătire preoperatorie, sub anestezie oro-traheală pe 10.12.2018, s-a efectuat intervenția chirurgicală: Pacientul poziționat în decubit dorsal. În vezica urinară s-a instalat cateter Nelaton N8. Abord supravezical pe stânga. Plastia antireflux procedeul "Lich". (Figura 5-7). Postoperator se continuă tratamentul antibacterian (Cefatoxim 500 mg x 2 ori/zi i/v), reechilibrare hidro-electrolitică și metabolică, Metoclopramid 2 mg x 2 ori/zi, probiotice, analgice. etc. Evoluția postoperatorie favorabilă fără complicații, cu externarea pacientului la a 7-a zi postoperator la domiciliu. Pacientul a fost monitorizat prin ecografie și analize de laborator la fiecare 3 luni.

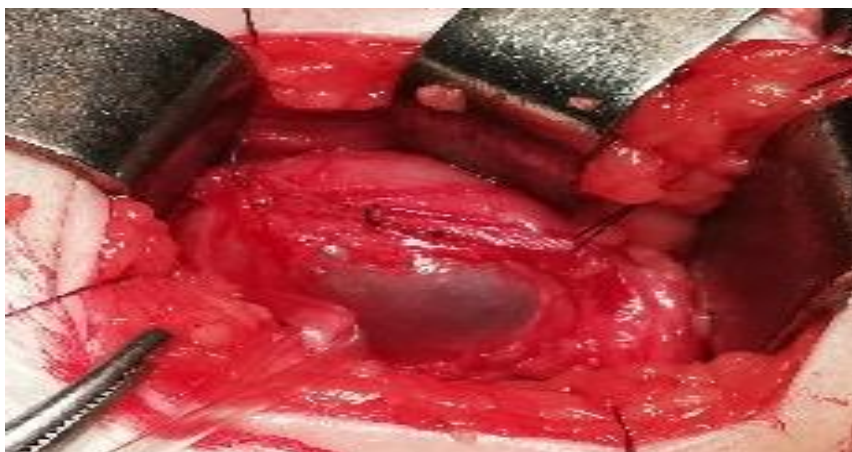


Fig. 5. Aspect intraoperator. Aplicarea ancorelor de reper pe detrusorul vezicii urinare secționat. Prolabarea mucoasei vezicii urinare.



Fig. 6. Aspect intraoperator. Suturarea mușchilor detruzurului vezicii urinare deasupra ureterului. Plastia antireflux procedeul "Lich".



Fig. 7. Aspect intraoperator. Sfârșitul plastiei.

La data de 23.09.2019 pacientul în vârstă de 3 ani, f/o 1932740 este reinternat pentru intervenția chirurgicală analogică pe partea dreaptă. Analizele de laborator fără devieri semnificative. După o pregătire preoperatorie, sub anestezie oro-traheală pe 03.10.2019, s-a efectuat intervenția chirurgicală: Pacientul poziționat în decubit dorsal. În vezica urinară s-a instalat cateter Nelaton N 8. Abord supravezical pe dreapta. Plastia antireflux procedeul "Lich". Postoperator se continuă tratamentul antibacterian (Ceftriaxon 500 mg x 2 ori/zi i/v), reechilibrare hidro-electrolitică și metabolică, Metoclopramid 3 mg x 2 ori/zi, probiotice, antidolorante etc. Evoluția postoperatorie favorabilă fără complicații, cu externarea pacientului la a 7-a zi postoperator. Pacientul a fost monitorizat prin analize de laborator la fiecare 3 luni și ecografia renală la fiecare 6 luni.

Peste 3 ani de la I intervenție chirurgicală și peste 2 ani de la II intervenție chirurgicală pacientul a fost spitalizat din nou în Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, secția de urologie pentru examen urologic repetat postoperator. Pacientul din mediul urban în vârstă de 5 ani, sex - masculin, f/o 2113724, este internat în secția urologie, la data de 17/05/2021 cu lipsa acuzelor. Examenul clinic general la internare, starea generală a copilului satisfacătoare, afebril, conștient. Tegumentele roz palide, curate, țesutul celular subcutan normal dezvoltat (m=18100g). Istmul faringian intact, FR – 24 pe min, în plămâni auscultativ murmur vezicular bilateral. Tonurile cardiace ritmice, clare, sufluri nu se percep. Palparea bimanuală a rinichilor indolore. Organele genitale externe dezvoltate conform vârstei și sexului. Semnul Giordani negativ bilateral. Examenul paraclinic: Hemoleucograma 17.05.2021 Hb -123 g/l, i.c. -1,0, Er – $4,0 \times 10^{12}/L$, Leuc - $8,3 \times 10^9 /l$, tromb. $208,0 \times 10^9 /l$, n/s- 7%, s/e- 43%, limf. - 42%, mon.- 4%, eoz.-4%, VSH- 6 mm/h. Biochimie 17.05.2021 Proteina totală – 71,5 g/l, ureea serică – 5,7 mmol/l, creatinina serică – 55 $\mu\text{mol/l}$, potasiu– 4,78 mmol/l, sodiu – 141 mmol/l, Ca- 2,47 mmol/l. Analiza sumară a urinei: 19.05.2021: culoarea —galbena, reacția acidă, densitatea

relativă – 1011, epiteliu plat – 0-2 c/v, leucocite – 1-2 c/v, proteine – negativ. Ecografia sistemului renourinar 18.05.2021. Rinichiul drept 96x33 mm, parenchimul – 10 mm, bazinetul – 2 mm. Rinichiul stâng 68x29 mm, parenchimul – 8 mm, bazinetul – 14 mm, calicele 2-3 . Vezica urinară nu-i plină maximal (Figura 7).



Fig. 7. Ecografia sistemului urinar.

Urografia intravenoasă 24.05.2021, la 7-14-25min + proba ortostatică+tardivă: la 6 min bilateral paravertebral, pe dreapta la nivelul L1 – L3, pe stînga la nivelul Th11-L2 se vizualizează sistemele pielo- caliceale. Pe stînga bazinetul mărit, deformat, aplatizat, calicele sunt micșorate, spazmate, tijele caliceale îngustate. “Psoas“ simptom pozitiv pe stînga. Ureterele sunt dilatate si ondulate bilateral. Funcția de concentrare pe stînga este diminuată. Proba ortostatică negativă (Figura 8).

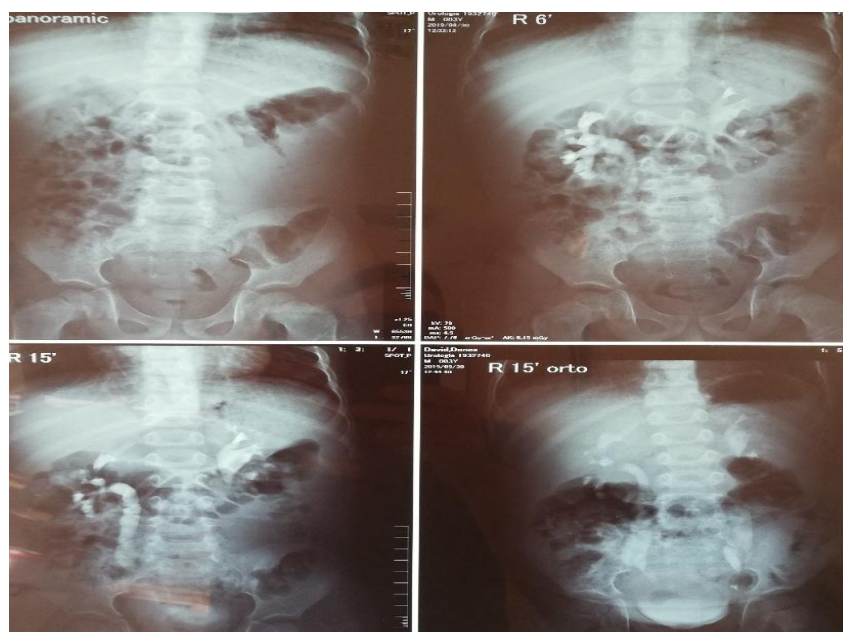


Fig. 8. Urografia intravenoasă. Rinichiul stâng micșorat în dimensiuni. Funcția de concentrare pe stînga este diminuată.

Cistografia mictională 18.05.2021. Vezica urinară bine contrastată, de formă ovală cu contur clar. Reflux vezico-ureteral nu se determină (Figura 9).

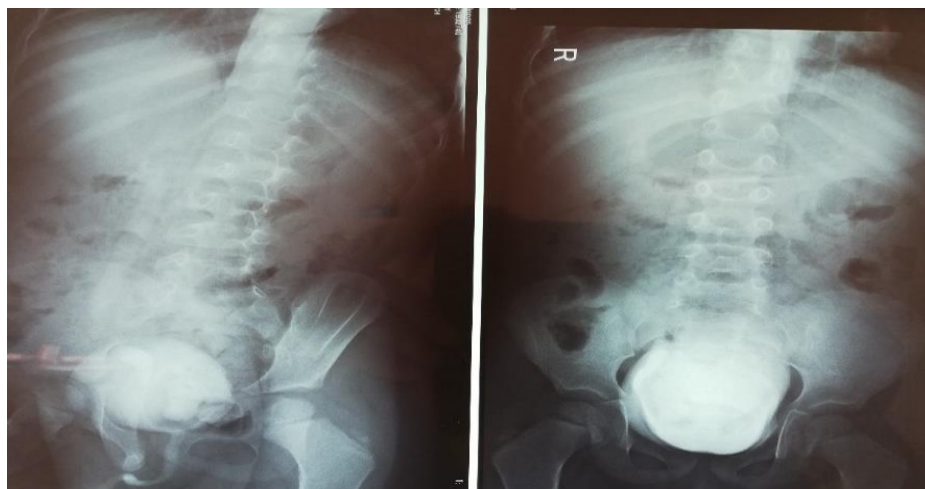


Fig. 9. Cistografia ascendentă. Reflux vezico-ureteral nu se înregistrează. Uretra contrastată, fără elemente de obstrucție.

Renoscintigrafia dinamică 20.05.2021. Rezumat: Examinarea efectuată în poziție orizontală. Rinichiul drept se vizualizează în locul tipic, cu contur clar, mărit în dimensiuni. Repartizarea preparatului radiofarmaceutic (PRF) neregulat, nivelul de acumulare normale. Procesul filtrării glomerulare încetinit moderat. Evacuarea PRF în limetele normei. Reținerea îndelungată a PRF de-a lungul ureterului, preponderant în 1/3 superioară. Rinichiul stâng se vizualizează în locul tipic, conturile clare, micșorat în dimensiuni. Repartizarea PRF neregulat. Nivelul de acumulare scăzut. Procesul filtrării glomerulare și evacuării RF-ului brusc încetinit-tip obstructiv. Reținerea îndelungată a PRF în calice și bazinet. Funcția relativă a RS constituie 23,5% (Figura 10).

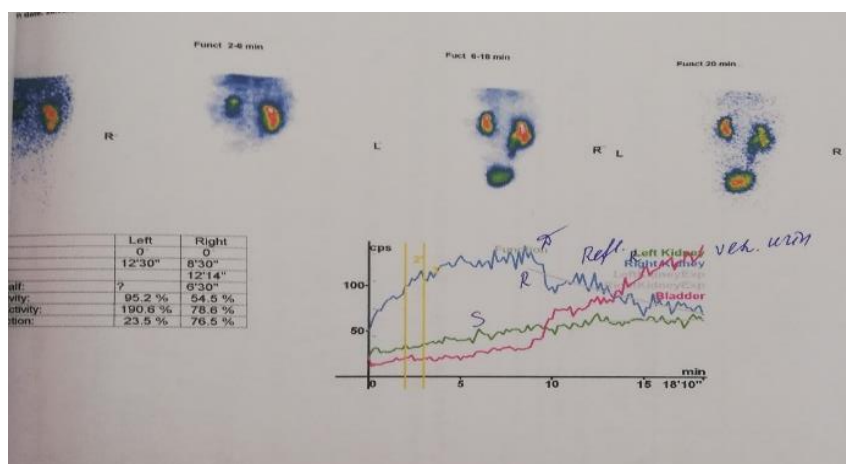


Fig. 10. Renoscintigrafia dinamică.

Diagnosticul clinic: Anomalie de dezvoltare a sistemului renourinar. Nefroscleroză pe stânga. Stare după plastia antireflux bilateral. Pielonefrită cronică secundară în remisie.

Concluzie: Analizând datele clinico-paraclinice preoperator și postoperator la distanță peste 3 ani, constatăm o evoluție nefavorabilă cu rezultat nesatisfăcător a indicilor morfo-funcționali și bioumoralii a rinichiului pe stânga. În pofida intervenției chirurgicale efectuate, procesul de nefroscleroză pe stânga a continuat, ceea ce ne indică că refluxul vezico-ureteral este o malformație congenitală gravă, manifestată prin dezvoltarea cicatricelor renale, care apar în urma infecțiilor urinare, care pot provoca la unii pacienți instalarea progresivă a hipertensiunii arteriale, a Bolii Cronice de Rinichi.

MEGAURETEROHIDRONEFROZA OBSTRUCTIVĂ PE STÂNGA GR. IV-V

Prezentare de caz clinic: pacientul din mediu rural în vârstă de 6 luni, sex - feminin, f/o 1828410, este internat în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, secția urologie, la data de 22/10/2018 cu acuze la subfebrilitate (37-37,5 °C), periodic la neliniște preponderent noaptea, modificări în analiza generală a urinei (proteinurie, leucociturie). Din anamneză, intrauterin la 24 -25 săptămâni de gestație, la ecografie, s-a depistat dilatarea arborelui pielo-caliceal pe stânga, iar la ecografia postnatală, efectuată la vârsta de 1 și respectiv 3 luni s-a confirmat dilatarea arborelui pielo-caliceal pe stânga și a ureterului pe tot parcursul. La vârsta de 5 luni a fost consultat de medicul specialist urolog din cadrul DCSI pentru copii, recomandat spitalizare în mod programat în secția urologie pentru examinări suplimentare și tratament specializat. Din anamneză: copilul de la I sarcină, care a decurs cu gestoză în I trimestru și născut la termen, cu masa de 3300g. Examenul clinic general la internare, starea generală a copilului de gravitate medie, subfebril, conștient. Tegumentele palide, curate, țesutul celular subcutan normal dezvoltat (m=7900g). Istmul faringian intact, FR – 35 pe min, în plămâni auscultativ murmur vezicular bilateral. Tonurile cardiace tahicardice, atenuate, sufluri nu se percep. Palparea bimanuală a rinichilor sensibilă pe stânga. Organele genitale externe dezvoltate conform vârstei și sexului. Semnul Giordani slab pozitiv pe stânga. Examenul paraclinic: Hemoleucograma 22.10.2018 Hb -101 g/l, i.c. -0,92, Er - $3,5 \times 10^{12}/l$, Leu - $5,6 \times 10^9/l$, tromb. $316,0 \times 10^9/l$, n/s- 7%, s/e- 33%, limf. -54%, mon.- 3%, eoz.-3%, VSH- 9 mm/h. Biochimie 22.10.2018 Proteina totală – 66,1 g/l, ureea serică – 3,4 mmol/l, creatinina serică – 38 $\mu\text{mol/l}$, bilirubina totală – 8,3 $\mu\text{mol/l}$, AlAT- 19,5 U/L, AsAT- 29,1 U/L, potasiu– 5,68 mmol/l, sodiu – 144 mmol/l. Examenul sumar al urinei: 22.10.2018: culoarea —galbenă, reacția acidă, densitatea relativă – 1013, epiteliu plat – 18-20 c/v, leucocite – 28-30 c/v, eritrocite – 0-1 c/v, bacterii +, proteine 0,12g/l; ECG 26.10.2018 concluzie: Ritm sinusal, neregulat. Fcc-174/min. AE-verticală. Bloc parțial prin ramura dreaptă a fascicolului His. Majorarea potentialului electric a VD. Ecografia sistemului renourinar 23.10.2018. Rinichiul drept 59x26 mm, parenchimul – 8 mm, bazinetul – 2 mm. Rinichiul stâng 95x50 mm, parenchimul – 5-6 mm, bazinetul – 25 mm,

calicele superioare 28mm, mijlocii si inferioare 13mm. Vezica urinară relativ plină, pereții pină la 2mm. Segmentul distal a ureterului pe stânga 18mm (Figura 1).

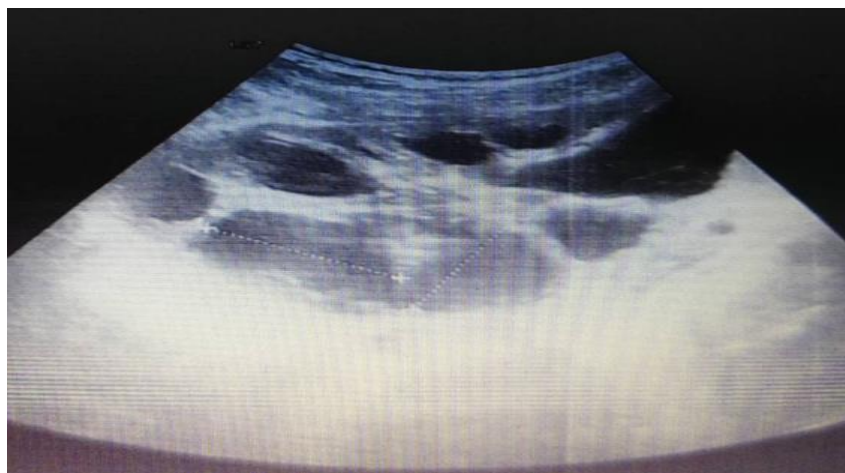


Fig. 1. Ecografia sistemului urinar. Megaureterohidronefroză pe stânga.

Urografia intravenoasă 24.10.2018, la 7-14-25 min +proba ortostatică+tardivă, după introducerea substanței de contrast pe dreapta la nivelul L1 – L3 - sistemul calice-bazinet al rinichiului drept mărit în volum neînsemnat, simptom "Frolley" pozitiv. Ureterul drept s-a contrastat pe tot traiectul, ondulat, de calibru obisnuit. Pe stînga la nivelul Th 12-L3 bazinetul dilatat enorm, cu contur bombat. Tijele caliciale dilatate, calicele rotungite. Ureterul stâng dilatat enorm pe tot parcursul. Funcția de concentrare și evacuare este scăzută. Proba ortostatică este pozitivă la 1h. Peste 1h si 45min ortostatic se apreciază dilatarea enormă a sistemului calice bazinetar a rinichiului stâng și dilatarea vădită a ureterului care formează curburi pe tot parcursul, cu reținerea îndelungată a substanței de contrast (Figura 2, 3).

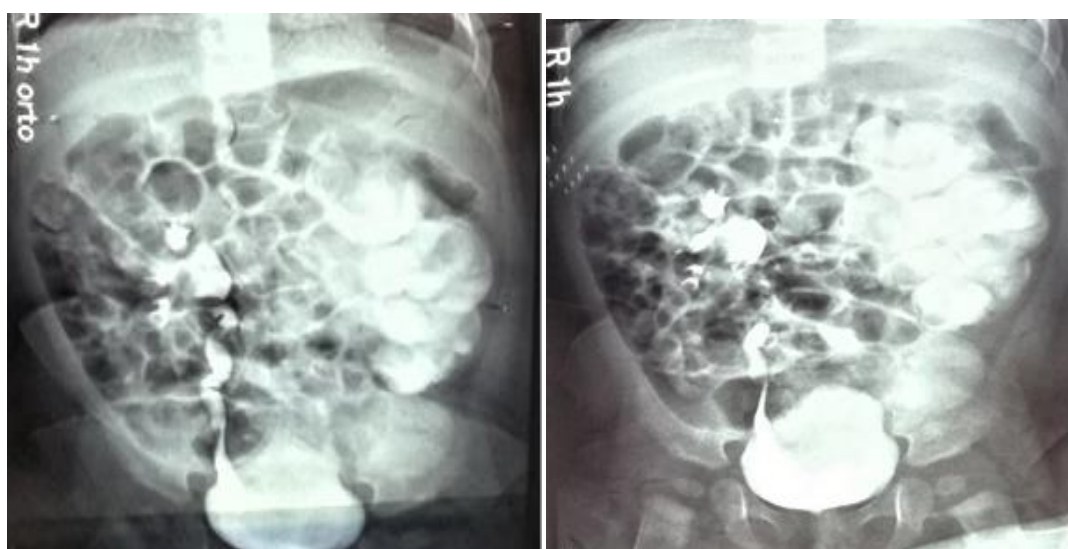


Fig. 2. Urografia intravenoasă. Megaureterohidronefroză obstructivă pe stânga, gr. IV-V. Pe dreapta sistem pielo-caliceal contrastat, ureter hipoton pe dreapta.



Fig. 3. Urografia intravenoasă. Megaureterohidronefroză obstructivă pe stânga, gr. IV- V. Funcția normală a rinichiului pe dreapta.

Renoscintigrafia dinamică 30.10.2018. Rezumat: Examinarea efectuată în poziție orizontală. Rinichiul drept se vizualizează în locul tipic, cu contur clare, dimensiuni normale. Repartizarea preparatului radiofarmaceutic (PRF) neregulat. Indicii de timp și cantitativi a filtrării glomerulare și evacuării RF-ului încetiniți. Reținerea îndelungată a PRF în calice și bazinet. Rinichiul stâng se vizualizează în loc tipic, cu conture neclare, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF neregulat. Acumularea preparatului scăzută. Indicii de timp și cantitativi a filtrării glomerulare și evacuării RF-ului brusc încetinit. Reținerea îndelungată a PRF în calice și bazinet. Curba renală de tip obstructiv (Figura 4).

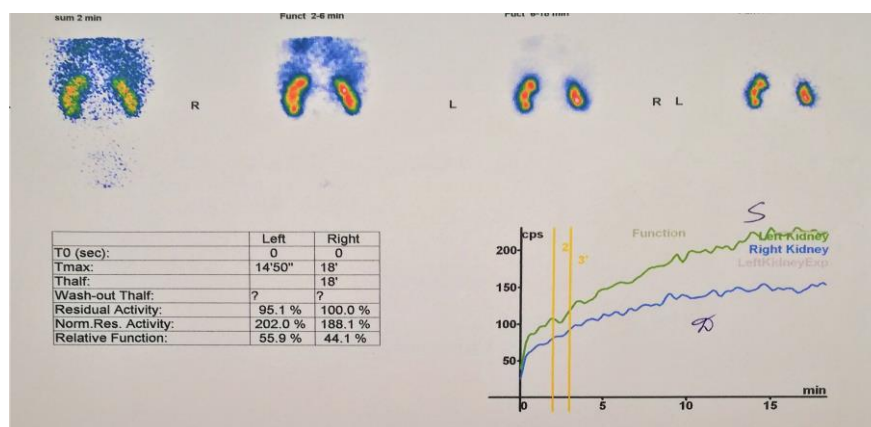


Fig. 4. Renoscintigrafia dinamică.

Diagnosticul clinic: Anomalie de dezvoltare a sistemului renourinar. Megaureterohidronefroză obstructivă pe stânga gr.IV-V. Pielonefrită cronică secundară obstructivă. Pe parcursul examinărilor clinico-paraclinice, copilul a fost sub protecția antibioterapiei (Biseptol 2,5 ml x 2 ori/zi per/os). După o pregătire preoperatorie, sub anestezie oro-traheală pe 01.11.2018, s-a efectuat intervenția chirurgicală: Pacientul poziționat în decubit dorsal. În vezica urinară s-a

instalat cateter Foley N 8. Abord supravezical pe stânga. Rezecția segmentului stenoizat a ureterului stîng juxtavezical. Ureterocistoneoanastomoza procedeu antireflux "Lich-Gregoir" (Figura 5-11).



Fig. 5. Aspect intraoperator. Megaureterohidronefroză obstructivă pe stânga, gr. IV-V. Ureter enorm dilatat.

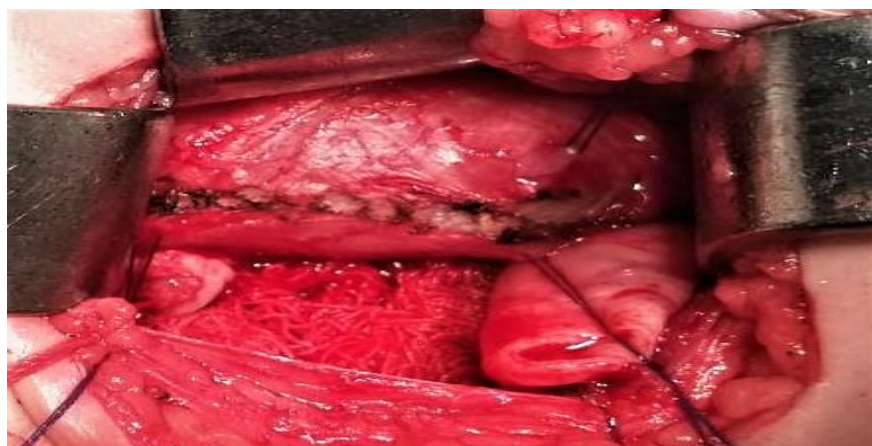


Fig. 6. Aspect intraoperator. Rezecția ureterului juxtavezical

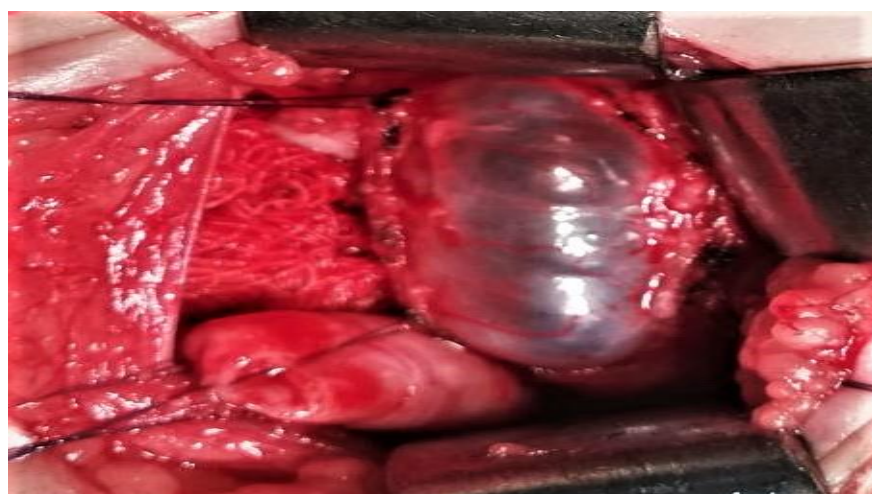


Fig. 7. Aspect intraoperator. Detruzorul vezicii urinare secționat pînă la prolabarea mucoasei.

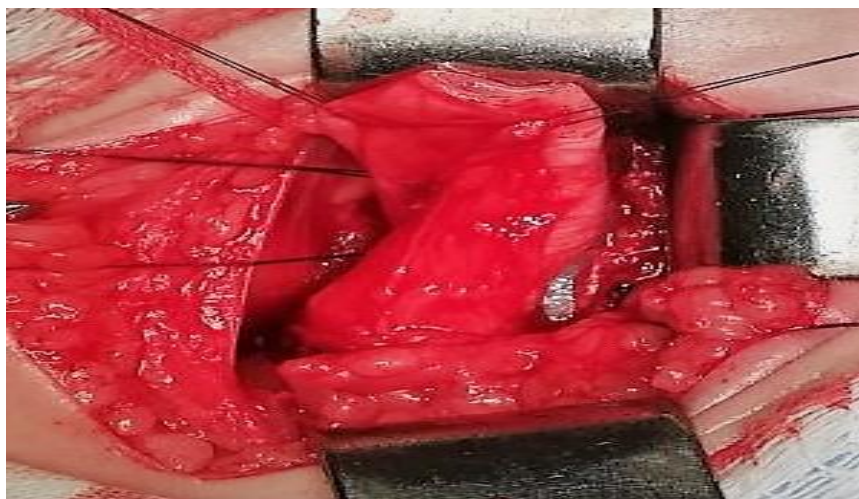


Fig. 8. Aspect intraoperator. Așezarea ureterului pe mucoasa detruzorului vezicii urinare.



Fig. 9. Aspect intraoperator. Sutura mușchilor detruzurului vezicii urinare deasupra ureterului



Fig. 10. Aspect intraoperator. Ureterocistoneoanastomoza (anastomoza dintre ureter și mucoasa vezicii urinare cu procedeu antireflux Lich-Gregoire)



Fig. 11. Aspect intraoperator. Sfârșitul plastiei.

Postoperator se continuă tratamentul antibacterian (Cefuroxim 375 mg), reechilibrare hidro-electrolitică și metabolică, Metoclopramid 1mg x 2 ori/zi, probiotice, antialgice, etc. Evoluția postoperatorie favorabilă, cu externarea pacientului la a 8-a zi postoperator la domiciliu. Pacientul a fost monitorizat prin ecografie și analize de laborator peste 3, 6 și 12 luni ambulator cu dinamică postoperatorie satisfăcătoare. Peste 12 luni de la intervenția chirurgicală, pacientul a fost spitalizat repetat în Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, secția de urologie pentru examen urologic repetat postoperator. Pacienta din mediu rural în vârstă de 1 an și 6 luni, sex - feminin, f/o 1934363, este internat în, secția urologie, la data de 07/10/2019 cu lipsa acuzelor. Examenul clinic general la internare, starea generală a copilului satisfăcătoare, afebril, conștient. Tegumentele roz palide, curate, țesutul celular subcutan normal dezvoltat (m=11200g). Istmul faringian intact, FR – 26 pe min, în plămâni auscultativ murmur vezicular bilateral. Tonurile cardiace ritmice, clare, sufluri nu se percep. Palparea bimanuală a rinichilor indoloreabilă. Organele genitale externe dezvoltate conform vârstei și sexului. Semnul Giordani negativ bilateral. Examenul paraclinic: Hemoleucograma 07.10.2019 Hb -95 g/l, i.c. - 0,92, Er - $3,0 \times 10^{12}/l$, Leu - $8,2 \times 10^9/l$, n/s- 9%, s/e- 31%, limf. -52%, mon.- 4%, eoz.-4%, VSH- 9mm/h. Biochimie 07.10.2019 Proteina totală – 77,7 g/l, ureea serică – 4,6 mmol/l, creatinina serică – 41 $\mu\text{mol}/l$, AlAT- 31,8 U/L, AsAT- 42,3 U/L, potasiu– 5,29 mmol/l, sodiu – 150 mmol/l. Analiza sumară a urinei: 07.10.2019: culoarea —galbenă, transparentă, reacția acidă, densitatea relativă – 1015, epiteliiu plat – 1-2 c/v, leucocite – 2-4 c/v, eritrocite – 0-1 c/v, bacterii 0, protein - negativ. Ecografia sistemului reno-urinar 08.10.2019. Rinichiul drept 76x29 mm, parenchimul – 9 mm, bazinetul – 2 mm. Rinichiul stâng 73x31 mm, parenchimul – 9 mm, bazinetul – 4-5 mm, calicele 2-3mm. Vezica urinară nu-i plină (Figura 12).



Fig. 12. Ecografia sisemului urinar postoperator. Dinamica pozitivă.

Urografia intravenoasă 08.10.2019, la 7-14-25 min +proba ortostatică+tardivă, după introducerea substanței de contrast pe dreapta la nivelul L1 – L3 - sistemul calice-bazinet al rinichiului drept mărit in volum neînsemnat, symptom "Frolley" pozitiv. Ureterul drept s-a contrastat pe tot traiecul, ondulat, de calibru obișnuit. Pe stînga la nivelul Th 12-L4 bazinetul moderat dilatat. Tijele caliciale dilatate neînsemnat, calicele rotungite. Ureterul stîng s-a contrastat pe tot traiecul, ondulat, de calibru obișnuit. Funcția de concentrare și evacuare este în limetele normei. Proba ortostatică – negativă (Figura 13).



Fig. 13. Urografia intravenoasă. Funcția satisfăcătoare a rinichilor.

Renoscintigrafia dinamică din 14.10.2019. Rezumat: Examinarea efectuată în poziție orizontală. Rinichiul drept se vizualizează în locul tipic, cu contur clare, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF (radiofarmpreparatului) neregulat. Nivelul de acumulare normal. Procesul filtrării glomerulare și evacuării PRF în limetele normei. Rinichiul stâng se vizualizează în locul tipic, contururile clare, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF neregulat. Nivelul de acumulare scăzut- 44,7%, mai mult în polul inferior. Procesul filtrării glomerulare încetinit. Evacuarea PRF în limetele normei (Figura 14).

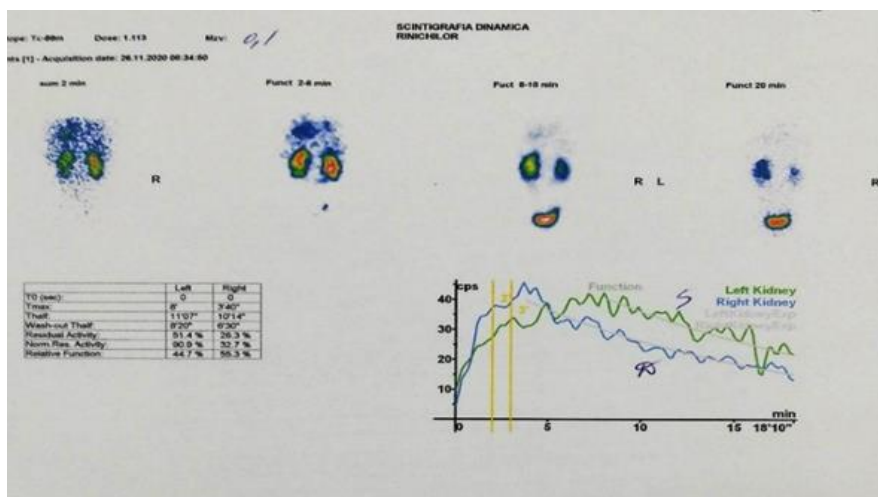


Fig. 14. Renoscintigrafia dinamică.

Diagnosticul clinic: Anomalie de dezvoltare a sistemului renourinar. Ureterohidronefroză pe stânga gr.II-III. Statut postoperator. Pielonefrită cronică secundară în remisie.

Concluzie: Analizând datele clinico-paraclinice preoperator și postoperator la distanță peste 1 an, constatăm o evoluție favorabilă cu rezultat satisfăcător a indicilor morfo-funcționali și bioumorali a tractului urinar superior pe stânga.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

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



MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

STATE MEDICAL
AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165; tel. (+37322) 24-34-08; fax: 24-23-44; e-mail: rector@usmf.md; www.usmf.md

nr. 40
la nr. 39 din 23.04.2013

**Aviz favorabil al
Comitetului de Etică a Cercetării**

La Proiectul de doctorat cu titlul „*Rezultatele tratamentului chirurgical la distanță în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii*”, realizat de Adrian Revenco, Conducător Științific: Jana Bernic, d. h. ș. m., prof. univ.

Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 11 martie 2013 următoarele documente:

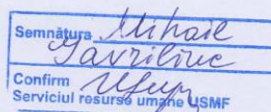
1. Forma de solicitare pentru evaluare etică a cercetării.
2. Protocolul proiectului.
3. Acordul informat.
4. Fișa de informare a participanților.
5. Adnotarea la teză.
6. CV-urile conducătorului științific și al doctorandului.

A decis că proiectul de cercetare „*Rezultatele tratamentului chirurgical la distanță în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii*”, corespunde exigențelor etice.

Lista nominală a membrilor CEC prezenți în ședință: Rojnoveanu Gheorghe, Eugen Diug, Spinei Larisa, Rusu Natalia, Nacu Viorel, Gramma Rodica, Curocichin Ghenadie, Gavriliuc Mihail.

Președintele
Comitetului de Etică a Cercetării

Mihail Gavriliuc



	USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 6 / 2
APROB Proector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA 2023 ACTUL nr. 4 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-didactic) Denumirea ofertei pentru implementare: „METODĂ DE EVALUARE A STRESULUI OXIDATIV ȘI A BALANȚEI PROOXIDANTE-ANTIOXIDANTE ÎN UROPATHIILE CONGENITALE LA COPII” Autori: REVENCO Adrian, doctorand, BERNIC Jana prof. univ., dr. hab. șt. med, ANDRONACHE Lilia, dr. șt.med, cercet.șt.superior, PANTEA Valeriana, cercet.șt., doctorandă, ROLLER Victor, Laboratorul infecții chirurgicale pediatrice, cercet.șt., doctorand, POPUȘOI Cristina, laborant superior. Numărul inovației: Nr. 5973 din 13 ianuarie 2023 Unde și când a fost implementată: IP USMF ”Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, perioada anilor 2022-2023. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode constă în prevenirea progresiei bolii renale cronice la copiii cu uropatii congenitale pe baza monitorizării nivelului unor biomarkeri special selectați ai stresului oxidativ în dependență de severitatea modificărilor depistate. Rezultatul implementării: Metoda propusă deschide noi oportunități privind predicția evoluției diferitelor variante ale uropatiilor congenitale la copii și optimizarea tratamentului renoprotectiv de prevenire a progresiei procesului patologic în rinichi. <i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i> Șef. Catedrei de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu” prof. univ., dr. hab.șt. med. BERNIC Jana Departamentul didactic conf. univ., dr. șt. med. STRATULAT Silvia Șef Departament Cercetare, conf. univ., dr. hab. șt. med. Elena RAEVSCHI		



USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 7 / 2

APROB

Prorector, pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.
Stanislav GROPPA
2023

ACTUL nr. 4

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „METODĂ DE EVALUARE A STRESULUI OXIDATIV ȘI A BALANȚEI PROOXIDANTE-ANTIOXIDANTE ÎN UROPATIILE CONGENITALE LA COPII”
2. Autori: REVENCO Adrian, doctorand, BERNIC Jana prof. univ., dr. hab. șt. med, ANDRONACHE Lilia, dr. șt.med, cercet.șt.superior, PANTEA Valeriana., cercet.șt., doctorandă, ROLLER Victor, Laboratorul infecții chirurgicale pediatrice, cercet.șt., doctorand, POPUȘOI Cristina, laborant superior.
3. Numărul inovației: Nr. 5973 din 13 ianuarie 2023
4. Unde și când a fost implementată: A fost implementată în practica medicală în Centrul Național științifico-practic chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu” al IMSP IMȘIC în perioada anilor 2022-2023.
5. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode constă în prevenirea progresiei bolii renale cronice la copiii cu uropatii congenitale pe baza monitorizării nivelului unor biomarkeri special selectați ai stresului oxidativ în dependență de severitatea modificărilor depistate.
6. Rezultatul implementării: Metoda propusă deschide noi oportunități privind predicția evoluției diferitelor variante ale uropatiilor congenitale la copii și optimizarea tratamentului renoprotectiv de prevenire a progresiei procesului patologic în rinichi.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP IMȘIC
dr. șt. med., conf. univ.

GLADUN Sergiu

Șef Departament Cercetare,
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVSCHI

	USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 6 / 2
APROB  Proprietar pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. _____ Stanislav GROPPA 2023 ACTUL nr. 5 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-didactic) Denumirea ofertei pentru implementare: „METODĂ DE EVALUARE A PROTECȚIEI ANTIOXIDANTE ÎN UROPATILE CONGENITALE LA COPII” Autori: REVENCO Andrian, doctorand, BERNIC Jana prof. univ., dr. hab. șt. med, ANDRONACHE Lilia, dr.șt.med., cercet. șt. superior, PANTEA Valeriana, doctorand, cercet. șt., ROLLER Victor, Laboratorul infecții chirurgicale la copii, cercetător științific, doctorand, POPUȘOI Cristina, laborant superior. Numărul inovației: Nr 5974 din 13 ianuarie 2023 Unde și când a fost implementată: IP USMF ”Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu” în perioada anilor 2022-2023. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode constă în prevenirea progresiei bolii renale cronice la copiii cu uropatii congenitale pe baza monitorizării nivelului unor biomarkeri special selectați ai protecției antioxidante în dependență de severitatea modificărilor depistate. Rezultatul implementării: Metoda propusă deschide noi oportunități privind predicția evoluției diferitelor variante ale acestei patologii la copii și optimizarea tratamentului renoprotectiv de prevenire a progresiei procesului patologic în rinichi. <i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i> Șef Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu” dr. hab.șt. med., prof. univ. _____ BERNIC Jana Departamentul didactic conf. univ., dr. șt. med. _____ STRATULAT Silvia Șef Departament Cercetare, conf. univ., dr. hab. șt. med. _____ Elena RAEVSCHI 		

	USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 7 / 2
APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA 2023 ACTUL nr. <u> </u> DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic) Denumirea ofertei pentru implementare: „METODĂ DE EVALUARE A PROTECȚIEI ANTIOXIDANTE ÎN UROPATIIILE CONGENITALE LA COPII” Autori: REVENCO Andrian, doctorand, BERNIC Jana prof. univ., dr. hab. șt. med, ANDRONACHE Lilia, dr.șt.med., cercet. șt. superior, PANTEA Valeriana, doctorand, cercet. șt., ROLLER Victor, Laboratorul infecții chirurgicale la copii, cercetător științific, doctorand, POPUȘOI Cristina, laborant superior. Numărul inovației: Nr 5974 din 13 ianuarie 2023 Unde și când a fost implementată: A fost implementată în practica medicală în Centrul Național științifico-practic chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu” al IMSP IMȘIC, pe parcursul anilor 2022-2023. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode constă în prevenirea progresiei bolii renale cronice la copiii cu uropatii congenitale pe baza monitorizării nivelului unor biomarkeri special selectați ai protecției antioxidante în dependență de severitatea modificărilor depistate. Rezultatul implementării: Metoda propusă deschide noi oportunități privind predicția evoluției diferitelor variante ale acestei patologii la copii și optimizarea tratamentului renoprotectiv de prevenire a progresiei procesului patologic în rinichi. <i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i> Director IMSP IMȘIC dr.șt. med., conf. univ. GLADUN Sergiu Șef Departament Cercetare, conf. univ., dr. hab. șt. med. . Elena RAEVSCHI <i>Dr. Groppa</i>		

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93, MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail:
mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМиР), ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md
e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB

Director IMSP IMȘIC

dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

2023

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODĂ DE EVALUARE A PROTECȚIEI ANTIOXIDANTE ÎN UROPATIIILE CONGENITALE LA COPII”

2. Autorii: REVENCO Andrian, doctorand, BERNIC Jana prof. univ., dr. hab. șt. med, ANDRONACHE Lilia, dr. șt. med., cercet. șt. superior, PANTEA Valeriana, doctorand, cercet. șt., ROLLER Victor, Laboratorul infecții chirurgicale la copii, cercetător științific, doctorand, POPUȘOI Cristina, lab. superior.

3. Unde a fost implementată: A fost implementată în practica medicală în Centrul Național științifico-practic chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu” al IMSP IMȘIC.

Surse de informație:

1. Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jun;34(6):975-991.].
2. Putri AY, Thaha M. Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression. *Acta Medica Indones.* 2014;46(3):244-252.].
3. Hong Yan Li, Fan Fan Hou, Xun Zhang, et al. Advanced Oxidation Protein Products Accelerate Renal Fibrosis in a Remnant Kidney Model. *JASN* February 2007, 18 (2) 528-5385.

Anul implementării: 2022-2023 aa.

4. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode constă în prevenirea progresiei bolii renale cronice la copiii cu uropatii congenitale pe baza monitorizării nivelului unor biomarkeri special selectați ai protecției antioxidante în dependență de severitatea modificărilor depistate.

5. Rezultatul implementării: Metoda propusă deschide noi oportunități privind predicția evoluției diferitelor variante ale acestei patologii la copii și optimizarea tratamentului renoprotectiv de prevenire a progresiei procesului patologic în rinichi.

Responsabil pentru implementarea

Șef secție urologie, dr. șt. med.

Victoria Celac

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.507

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ
PUBLICĂ INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93, MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail:
mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМШР)

ул. Буребиста, 93, MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail:
mamsicop@gmail.com

APROB
Director IMSP IMȘIC
dr. șt. med. conf. univ.
Sergiu GLADUN
2023

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODĂ DE EVALUARE A STRESULUI OXIDATIV ȘI A BALANȚEI PROOXIDANTE-ANTIOXIDANTE ÎN UROPATIILE CONGENITALE LA COPII”

2. Autori: REVENCO Adrian, doctorand, BERNIC Jana, prof. univ., dr. hab. șt. med, ANDRONACHE Lilia, dr. șt. med, cercet. șt. superior, PANTEA Valeriana, cercet. șt., doctorandă, ROLLER Victor, Laboratorul infecții chirurgicale pediatrie, cercet. șt., doctorand, POPUȘOI Cristina, laborant superior.

3. Unde a fost implementată: A fost implementată în practica medicală în Centrul Național științifico-practic chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu” al IMSP IMȘIC.

4. Surse de informație:

1. Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al. A simple test to monitor oxidative stress. Int Angiol. 1999 Jun;18(2):127-30.
2. Toloue Pouya V, Hashemy S I, Shoeibi A, et al. Serum Pro-Oxidant-Antioxidant Balance, Advanced Oxidized Protein Products (AOPP) and Protein Carbonyl in Patients With Stroke, Razavi Int J Med. 2016, 4(2):e382035.
3. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică/ V.Gudumac, V.Rivneac, O.Tagadiuc, [et al]; USMF Nicolae Testemițanu. Ch.: S.n., 2012 (Tipogr. „Tehnica-Info”). p.162. – ISBN 978-9975-63-340-6.

5. Anul implementării: 2022-2023 aa.

6. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode constă în prevenirea progresiei bolii renale cronice la copiii cu uropatii congenitale pe baza monitorizării nivelului unor biomarkeri special selectați ai stresului oxidativ în dependență de severitatea modificărilor depistate.

7. Rezultatul implementării: Metoda propusă deschide noi oportunități privind predicția evoluției diferitelor variante ale uropatiilor congenitale la copii și optimizarea tratamentului renoprotectiv de prevenire a progresiei procesului patologic în rinichi.

Responsabil pentru implementare

Șef secție urologie, IMSP IMȘIC,
dr. șt. med.

Celact.

Victoria Celac

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.506







MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 506

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

data 13 ianuarie 2023

Numele, Prenumele **REVENCO Adrian, BERNIC Jana, ANDRONACHE Lilia,
PANTEA Valeriana, ROLLER Victor, POPUȘOI Cristina**
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația

**„METODĂ DE EVALUARE A STRESULUI OXIDATIV ȘI A
BALANȚEI PROOXIDANTE-ANTIOXIDANTE ÎN UROPATIILE
CONGENITALE LA COPII”**



Director general IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

Fișa medicală № _____

**Fișa de examinare clinico-paraclinică a copilului cu malformații congenitale și
afecțiuni renourinare la distanță**

N.P. copilului _____

Vîrsta: ☐ 0-5 ani; ☐ 6-11ani; ☐ 12-17ani;

Sexul: ☐ Masculin ☐ Femenin

Data, luna, anul nașterii: _____

Adresa la domiciliu: _____

Data internării: _____

Data externării: _____

Zile-pat spitalizate: _____

Internări repetate: _____

Locul spitalizării: _____

Grupa sanguină și Rh factor: _____

Diagnosticul la îndreptare: _____

Diagnosticul la internare: _____

Diagnosticul clinic:

de bază _____

complicații: _____

patologii concomitente: _____

Concluzie patomorfologică: _____

Anamneza social-igienică:

1. Informație despre mama:

Vîrsta la momentul nașterii copilului: ☐ <18 ani; ☐ 18-30 ani;
☐ 30-50 ni;

Proviniența socială: ☐ muncitori; ☐ țărani; ☐ intelectuali;

Vicii: ☐ alcoolism; ☐ tabacism; ☐ narcomanie;

Maladii de care suferă mama: _____

2. Informație despre tata:

Vîrsta la momentul nașterii copilului: ☐ <18 ani; ☐ 18-30 ani;
☐ 30-50 ni;

Proviniența socială: ☐ muncitori; ☐ țărani; ☐ intelectuali;

Vicii: ☐ alcoolism; ☐ tabacism; ☐ narcomanie;

Maladii de care suferă tata: _____

Acuzele copilului la spitalizare: _____

Anamnesis morbi: _____

Starea generală la internare: _____

Examenul obiectiv:

Tegumentele: _____

Țesutul subcutan: _____

Sistemul limfatic: _____

Sistemul respirator: istmul faringian _____ ; respirația nazală _____

FR _____ ; tuse _____ ; auscultativ _____

Sistemul cardio-vascular: Ps _____; TA _____; Zgomotele
cordului _____

Sistemul digestiv : cavitatea bucală, limba _____

Abdomenul _____

Ficatul _____
 Splina _____
 Scaunul _____
 Sistemul uro-genital: _____
 Palparea bimanuală a rinichilor _____
 Vezica urinară _____
 Organele genital externe _____
 Semnul Giordani _____

Analiza generală a sîngelui:

Data			
Hemoglobina, g/l			
Hematocrit			
Eritrocite, $\cdot 10^{12}/l$			
Leucocite, $\cdot 10^9 /l$			
Trombocite, $\cdot 10^9 /l$			
Nesegmentate, % $10^9/l$			
Segmentate, % - $10^9 /l$			
Eozinofile, % $\cdot 10^9 /l$			
Limfocite, % $\cdot 10^9 /l$			
Monocite, % $\cdot 10^9 /l$			
VSH, mm/oră			
Timpul coagulării: Începutul Sfîrșitul			

Analiza biochimică a sîngelui:

Data				
Proteina totală, g/l				
Protrombina, %				
Fibrinogen, mg/l				
Ureea, mmol/l				
Creatinina, mmol/l				
Bilirubina gen., mkmol/l				
ALAT				
ASAT				

Potasiu, mmol/l				
Sodiu, mmol/l				
Calciu, mmol/l				
Glucosa				
Examene speciale				

Analiza sumară a urinei

Data					
Culoarea					
Transparența					
Densitatea relativă					
Reacția acidă (5-6), neutră (7), alcalină (8-10)					
Proteina, g/l					
Epiteliu, c/v - plat - renal					
Leucocite, c/v					
Eritrocite, c/v					
Cilindri					
Mucozitate					
Săruri					
Bacterii					

Proba Zemnițki _____

Proba Neciporencu _____

Urocultura _____

Ritmul micțional _____

Datele ECG _____

ECHO-cardiografia _____

Examenul USG al rinichilor: _____

Data efectuării:.....

Examenul USG al rinichilor, diuretic _____

Rinichiul drept – mm., parenchima – mm, bazinetul – mm; calicele

Rinichiul stâng – mm., parenchima – mm, bazinetul – mm; calicele

Raportul calice-parenchim _____

Vezica urinară _____

După micție _____

Concluzia _____

Urografia intravenoasă: Data efectuării _____

a) Clasică _____

b) Cu diuretice _____

Descrierea _____

Concluzia _____

Cistografia micțională: Data efectuării _____

Descrierea _____

Concluzia _____

Examenul scintigrafic al rinichilor: Data efectuării _____

a) Renoscintigrafia dinamică _____

b) Renoscintigrafia statică _____

Descrierea: _____

Concluzia _____

Operația:

Data efectuării _____

Descrierea _____

Evoluția perioadei postoperatorii _____

Complicații: _____

Tratamentul: _____

Rezultatul tratamentului:

însănătoșire ☐ ameliorare ☐ fără schimbări ☐ deces ☐

Recomandări la externare _____

Control:

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Revenco Adrian,

Semnătura

Data 23.03.2023

CV-ul CANDIDATULUI

INFORMAȚII PERSONALE	Revenco Adrian				
	str. Botanica Veche 8, ap. 11, Or. Chișinău, 2025, Republica Moldova				
	(+373) 22 76 09 41 (+373) 69872479				
	Adresa de email adrianrevenco@yahoo.com				
	Scrieți adresa paginii web personale				
	Scrieți tipul de messenger pe care-l folosiți (Yahoo, skype etc.)				
	Sexul masculin Data nașterii 05 mai 1980 Naționalitatea Român				
LOCUL DE MUNCA PENTRU CARE SE CANDIDEAZĂ					
POZIȚIA					
LOCUL DE MUNCĂ DORIT	IMSP Institutul Mamei și Copilului, medic urolog pediatru, categoria superioară				
STUDIILE PENTRU CARE SE CANDIDEAZĂ					
EXPERIENȚA PROFESIONALĂ					
Din 2018 pînă în prezent- medic urolog, secția de urologie, Institutul Mamei și Copilului.					
2013 - 2018 transferat în funcție de medic urolog în policlinica consultativă pentru copii, Institutul Mamei și Copilului.					
2012 - 2016 studii postuniversitare prin doctorat specialitatea chirurgie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu” din or. Chișinău					
2012 - 2015 angajat prin cumul 0,25 funcție colaborator științific stagiar, Laboratorul Infecții Chirurgicale la Copii, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”					
2011- 2013 transferat în funcție de medic urolog secția hemodializă, Institutul Mamei și Copilului.					
2008 - 2011 angajat în funcție de medic chirurg pediatru pentru acordarea ajutorului urgent în blocul de operații chirurgicale, Institutul Mamei și Copilului.					
2007- 2008 transferat pe 0,5 funcție de medic chirurg pediatru pentru acordarea ajutorului urgent în blocul de operații chirurgicale, Institutul Mamei și Copilului.					
2007- 2007 transferat 0,5 funcție de medic chirurg pediatru secția chirurgie urgentă, Institutul Mamei și Copilului.					
2007- 2007 angajat prin cumul pe 0,5 funcție de medic chirurg pediatru pentru acordarea ajutorului urgent în blocul de operații chirurgicale, Institutul Mamei și Copilului.					
2003 - 2007 studii postuniversitare prin rezidențiat specialitatea chirurgie pediatrică. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”					
1997 - 2003 student la facultatea de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”					
1987- 1997 școala medie N-1, or. Strășeni. Republica Moldova					
Limba(i) maternă(e)	Limba română.				
Alte limbi străine cunoscute					
Limba rusă					
INTELEGERE		VORBIRE		SCRIERE	
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral		
Specificați nivelul	Specificați nivelul	Specificați nivelul	Specificați nivelul	Specificați nivelul	
Nivel satisfăcător					

Limba engleză	Specificați nivelul	Specificați nivelul	Specificați nivelul	Specificați nivelul	Specificați nivelul
	B1				
	Niveluri: A1/2: Utilizator elementar - B1/2: Utilizator independent - C1/2: Utilizator experimentat				
	Cadru european comun de referință pentru limbi străine				
Competențe organizaționale/manageriale	▪ Membru al Societății Urologilor din Republica Moldova				
Competențe informatice	▪ o bună cunoaștere a instrumentelor Microsoft Office™				
Permis de conducere	▪ Categoria - B				
Publicatii					

1.1. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu includerea categoriei:	
-	categoria B
1.	REVENCO, A. Rezultatele tratamentului chirurgical la distanță în hidronefroza congenitală și dobândită la copii. În: <i>Buletin de Perinatologie</i> . Chișinău, 2021, vol. 3(92), pp. 12-14. ISSN 1810-5289.
2.	REVENCO, A. Etiologia și patogenia malformațiilor congenitale și afecțiunilor reno-urinare la copii. În: <i>Buletin de Perinatologie</i> . Chișinău, 2020, vol. 2(87), pp. 135- 139. ISSN 1810-5289.
3.	REVENCO, A. Diagnostic și tratament în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii (0-18 ani). Analiza rezultatelor la distanță (Literature Reviv). În: <i>Akademios</i> . Chișinău, 2020, vol. (2)57, pp.53-58. ISSN 1857-0461.
4.	BERNIC, J., ROLLER, V., CIUNTU, A., REVENCO, A. Obstructive megaureterohidronephrosis in children. În: <i>Buletin de Perinatologie</i> . Chișinău, 2020, vol. 2(87), pp. 3 – 9. ISSN 1810-5289.
-	categoria C
5.	BERNIC, J., CURAJOS, B., DZERO, V., CURAJOS, A., ROLLER, V., CELAC, V., ZAHARIA, I., SEU, L., GHEȚEUL, E., MALANCO, S., REVENCO, A. Factorii de risc și diagnosticul afecțiunilor aparatului urinar la copii. În: <i>Anale științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM</i> . Chișinău, 2013, vol. XVIII, pp. 35-38. ISSN 1857-0631.
6.	GUDUMAC, E., CURAJOS, B., BERNIC, J., REVENCO, A. , DZERO, V., MALIȚEV, M., SEU, L., ZAHARIA, I., CELAC, V., GHEȚEUL, E., CURAJOS, A., ROLLER, V. Sindromul de insuficiență renală cronică la copil. În: <i>Anale Științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM</i> . Chișinău, 2013, vol. XVIII, pp. 41-43. ISSN 1857-0631.
7.	CURAJOS, B., BERNIC, J., CURAJOS, A., BUDEANU, C., REVENCO, A. , CATANA, V. Cistoadaptometria la copii cu urolitiază. În: <i>Anale Științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM</i> . Chișinău, 2013, vol. XIX, pp. 16-17. ISSN 1857-0631.
8.	GUDUMAC, E. ș.a. Particularități de diagnostic și tratament în rinichiul dublu la copil. In: <i>Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM)</i> . 2013, vol, XIX, pp. 35-38. ISSN 1857-0631.
Teze în culegeri științifice	
în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)	
9.	BERNIC, J., CELAC, V., CIUNTU, A., ROLLER, V., REVENCO, A. The role of erythrocyte proteases in pathogenesis of congenital malformations of the urinary system in children. Збірник тез Перша відеоконференція дитячих урологів України з міжнародною участю Odrex Pediatric Urology Meeting. 24-25 Вересня 2021, стр. 5. Одеса, Україна. Poster Presentations.
10.	REVENCO, A. Results Of Remote Surgical Treatment In Bladder-kidney Reflux In Children. Збірник тез Перша відеоконференція дитячих урологів України з міжнародною участю Odrex Pediatric Urology Meeting. 24-25 Вересня 2021, стр. 7. Одеса, Україна. Poster Presentations.
în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)	
11.	GUDUMAC, E., BERNIC, J., MIȘINA, A., CURAJOS, B., ROLLER, V., CURAJOS, A., CIUNTU, A., CELAC, V., REVENCO, A. , SALIMOV, C. Diagnosticul antenatal al malformațiilor reno-urinare la copii. În: <i>Arta Medica, Revistă medicală</i>

științifico-practică. Al VII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. 19-21 iunie 2019, nr. 1(70), pp. 73-74.
12. BERNIC, J., CELAC, V., CURAJOS, A., DZERO, V., ROLLER, V., ZAHARIA, I., REVENCO, A., SEU, L., GHEȚEUL, E. Diagnosticul diferențial al obstrucției congenitale a segmentului pieloureteral la copii. În: <i>Arta Medica, Revistă medicală științifico-practică</i>. Al VII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. 19-21 iunie 2019, nr. 1(70), pp. 75-77.
13. BERNIC, J., CELAC, V., CURAJOS, A., DZERO, V., ROLLER, V., ZAHARIA, I., REVENCO, A., SEU, L., GHEȚEUL, E. Diagnosticul obstrucției congenitale a segmentului pieloureteral la copii. În: <i>Arta Medica, Revistă medicală științifico-practică</i>. Al VII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2019, nr. 1(70), pp. 77-79.
14. CURAJOS, B., BERNIC, J., CURAJOS, A., CELAC, V., DZERO, V., ROLLER, V., ZAHARIA, I., REVENCO, A., SEU, L., GHEȚEUL, E. Tratamentul obstrucției congenitale a segmentului pieloureteral la copii. În: <i>Arta Medica, Revistă medicală științifico-practică</i>. Al VII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2019, nr. 1(70), pp. 80-82.
15. CURAJOS, B., CURAJOS, A., CELAC, V., REVENCO, A., BERNIC, J., PLEȘCA, E., ROLLER, V., CRUȘELNIȚCHI, E. Tratamentul obstrucției congenitale a segmentului pieloureteral la valoarea examinării R-izotopice în evaluarea dereglărilor urodinamice în anomaliile renourinare. În: <i>Arta Medica, Revistă medicală științifico-practică</i>. Al VII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2019, nr. 1(70), pp. 83.
16. CURAJOS, B., PETROVICI, V., BERNIC, J., DZERO, V., CURAJOS, A., CELAC, V., ROLLER, V., DAVID, V., ZAHARIA, I., REVENCO, A., SEU, L., GHEȚEUL, E. Un nou concept privind morfologia chirurgicală a structurii și vascularizării ureterului în normă la copii. În: <i>Arta Medica. Revistă medicală științifico-practică</i>. Ediție specială. Al VI-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2015, nr. 4 (57), pp. 93-95. ISSN: 1810-1852.
17. CURAJOS, B., BERNIC, J., CURAJOS, A., DZERO, V., CELAC, V., REVENCO, A., ROLLER, V., ZAHARIA, I., SEU, L., GHEȚEUL, E., MALANCO, S. Complicațiile operațiilor plastice pe ureter și prevenirea lor. În: <i>Arta Medica. Revistă medicală științifico-practică</i>. Ediție specială. Al VI-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2015, nr. 4 (57) pp. 95-97. ISSN: 1810-1852.
18. CURAJOS, B., BERNIC, J., DZERO, V., CELAC, V., CURAJOS, A., REVENCO, A., ZAHARIA, I., ROLLER, V., SEU, L., GHEȚEUL, E. Cistoureterografia și urofloumetria radionucleidă. În <i>Arta Medica. Revistă medicală științifico-practică</i>. Ediție specială Al VI-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 2015, nr. 4 (57), pp. 97- 99. ISSN: 1810-1852.
În lucrările conferințelor științifice naționale
19. REVENCO, A. Rezultatele tratamentului chirurgical la distanță în hidronefroza congenitală și dobândită la copii. În: <i>Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță</i>. Chișinău, 2020, p. 619.
20. REVENCO, A. Results of remote surgical treatment in congenital and acquired hydrophnosis in children. În: <i>Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță</i>. Chișinău, 2020, p. 619.
21. REVENCO, A. CURAJOS, B., BERNIC, J., KRUȘELNIȚKAIA, E. The role of dynamic renal scintigraphy in assessing treatment tactics in congenital hydronephrosis in children. În: <i>Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță</i>. Chișinău, 2020, p. 632.
22. FOSA, E. ș.a. Polipii fibroepiteliali ureterali – cauză rară a obstrucției joncțiunii pieloureterale la copil. Conducător științific: Gudumac E. În: <i>Culegere de rezumate la Conferința științifică anuală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță</i>. Chișinău, 19-21 octombrie 2022, p. 463. ISSN 2345-1467.
23. REVENCO A. Rezultatele la distanță în refluxul vezico-ureteral la copil. Discuția pe marginea unui caz clinic. Chirurgie pediatrică – prezent și viitor. În: <i>Materialele Conferinței cu participare internațională consacrată aniversării de 65 ani al Chirurgiei pediatrică (1957-2022) și 20 ani (2002-2022) de la fondarea Centrului Național științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”</i>. Chișinău, 2023, pp. 28-35. ISBN 978-9975-82-317-3.
24. REVENCO A. Megaureterohidronefroză obstructivă pe stânga gr. IV-V. Caz clinic. Chirurgie pediatrică – prezent și viitor. În: <i>Materialele Conferinței cu participare internațională consacrată aniversării de 65 ani al Chirurgiei pediatrică (1957-2022) și 20</i>

ani (2002-2022) de la fondarea Centrului Național științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”. Chișinău, 2023, p. 43 ISBN 978-9975-82-317-3.

25. REVENCO, A. Distant surgical treatment results in primary obstructive megaureter in children. In: *Abstract book the 37th Balkan medical week “Perspectives of the Balkan medicine in the post Covid-19 ERA”. The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New horizons in urology”*. Chișinău, 2023, p. 376. ISSN 1584-9244.

26. SARGHI, A. et. all. Congenital anomaly of ureters in children. In: *Abstract book the 37th Balkan medical week “Perspectives of the Balkan medicine in the post Covid-19 ERA”. The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New horizons in urology”*. Chișinău, 2023, p. 378. ISSN 1584-9244.

manuale pentru învățământul universitar

27. BERNIC, J. Megaureterohidronefroza la copil. În manualul: Chirurgie pediatrică. Cazuri clinice. Sub. Red., prof. BernicJ. Chișinău: Tipografia „Print - Caro”, 2022, pp.195-204. ISBN – 978-9975-56-984-2.

Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

➤ **REVENCO, A. ș.a.** Metoda de evaluare a stresului oxidativ și a balanței prooxidante – antioxidante în uropatiile congenitale la copii. Cerere de inovație Nr. 5973 și Act de implementare Nr. 4 din 2023.01.13.

➤ **REVENCO, A. ș.a.** Metoda de evaluare a protecției antioxidante în uropatiile congenitale la copii. Cerere de inovație Nr. 5974 și Act de implementare Nr. 5 din 2023.01.13.

➤ **REVENCO, A. ș.a.** Metoda de evaluare a stresului oxidativ și a balanței prooxidante – antioxidante în uropatiile congenitale la copii. Cerere de inovație cu Act de implementare Nr. 506 din 2023.01.13.

➤ **REVENCO, A. ș.a.** Metoda de evaluare a protecției antioxidante în uropatiile congenitale la copii. Cerere de inovație cu Act de implementare Nr. 507 in 2023.01.13.