

# DIAGNOSTICUL REFLUXULUI VEZICOURETERAL LA COPII (SINTEZA LITERATURII)

CZU: 616.62-022-053.2-07

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.22.2-65.05>Doctorand **Victor ROLLER**E-mail: [victor.roller@usmf.md](mailto:victor.roller@usmf.md)ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3003-6886>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## DIAGNOSIS OF VESICOURETERAL REFLUX IN CHILDREN (Review article)

**Summary.** This article is dedicated to the problem of pediatric vesicoureteral reflux, which is a common problem in medicine with a severe impact on the renal function. Currently, there is a worldwide tendency of the urologic pathology, which is significantly determined by environmental and genetic factors. The present work is a comprehensive study of the latest literature data with emphasis on the risk factors, techniques of clinical, biochemical and laboratory diagnosis, as well as on the imaging methods in children with vesicoureteral reflux.

**Keywords:** congenital urologic malformations, vesicoureteral reflux, pyelonephritis, chronic kidney disease.

**Rezumat.** În articol este abordată o entitate nozologică frecvent întâlnită în medicina practică la copil – refluxul vezicoureteral, cu un impact sever asupra funcției renale. Actualmente, la nivel mondial se constată o tendință de creștere a bolilor urologice, care într-o măsură semnificativă este determinată de condițiile ecologice și genetice. Lucrarea în cauză reprezintă un studiu amplu al datelor din literatura de specialitate, preponderent din ultimii ani, și înglobează informația privind impactul factorilor de risc, tehnicile de diagnostic clinic, paraclinic, imagistic, biochimic și de laborator al copiilor cu reflux vezicoureteral.

**Cuvinte-cheie:** malformații congenitale renourinare, reflux vezicoureteral, pielonefrită, boală renală cronică.

## INTRODUCERE

Patologia renourinară la copii este în continuă creștere, severitatea bolii fiind influențată de asocierea infecției, a unui traumatism recent sau de un diagnostic tardiv și eronat.

Studiile actuale arată că malformațiile congenitale și afecțiunile chirurgicale renourinare constituie în continuare un capitol dificil al urologiei, având un impact economico-social semnificativ în multe țări ale lumii, inclusiv în Republica Moldova. Patologia dată prezintă dificultăți în diagnosticare atât la nou-născuți, cât și la sugari, la copii de diferite vârste și la adolescenți.

În ultimele decenii, datorită implementării noilor tehnici radio-imagistice și biochimice s-au obținut mari progrese în stabilirea diagnosticului, în special, a malformațiilor renourinare prin diagnosticul prenatal, fapt ce s-a manifestat prin depistarea unui număr mare de patologii respective la copii. Posibilitățile vaste ale tehnicilor performante servesc drept bază a diagnosticului modern și complex. În acest context, complicațiile multiple ce se asociază în evoluția bolii reprezintă un argument deloc neglijabil în aprecierea particularităților patogenezei ale malformațiilor și

afecțiunilor reno-urinare, precum și a corectitudinii terapiei.

Este dovedit că patologia reno-urinară la copii implică dificultăți de diagnostic preoperator determinate de evoluția insidioasă la marea majoritate a pacienților, lipsa diagnosticului prenatal, precum și de manifestările clinice necaracteristice, cel puțin pentru faza de debut a bolii. Practic, putem suspecta o afecțiune malformativă reno-urinară în următoarele situații: episoade de dureri abdominale, sindromul febril recidivant, inexplicabil prin alte patologii, starea generală modificată, uneori tulburări de digestie (diaree la sugari), vărsături, inapetență, tulburări de jet urinar, disuria etc.

Studiile recente arată că în structura tuturor patologiilor la copii, bolile renale ocupă o poziție specială, fiind prezente în 5,4-32,5 % din cazuri [1]. Se atestă o creștere anuală a numărului de pacienți cu malformații congenitale ale tractului urinar [2; 3]. În mai mult de 46 % din cazuri, malformațiile congenitale ale rinichilor și tractului urinar, ca rezultat al asocierii pielonefritei recidivante, duc la progresarea bolii renale cronice (BCR) până la stadiul terminal [4]. În pofida perfecționării continue a mijloacelor moderne de explorare imagistică, diagnosticul complicațiilor în afecțiunile malformative reno-urinare este dificil de

precizat. Dificultățile de diagnostic au drept consecință un prognostic nefavorabil al bolnavilor și creșterea ratei mortalității. În cadrul afecțiunilor reno-urinare probleme și mai dificile de diagnostic sunt caracteristice pacienților cu reflux vezicoureteral (RVU). Dintre toate tipurile de uropatii la copii, refluxul vezicoureteral este cel mai frecvent [5; 6], iar infecția asociată a tractului urinar este diagnosticată în mai mult de jumătate din cazuri [7; 8].

Refluxul vezicoureteral constituie fluxul retrograd al urinei din vezica urinară în tractul urinar superior prin ureter și este unul dintre cele mai frecvente diagnostice urologice stabilite la populația pediatrică, constituind 25-30 % din toate anomaliile reno-urinare la copii, care are ca factor cauzal afectarea congenitală a segmentului uretero-vezical și modificările secundare ale mecanismului de valvă în urma unui proces inflamator al sistemului reno-urinar [9; 10; 11; 12]. Studiile recente arată că în peste 75 % din cazuri refluxul vezicoureteral este o consecință a incompetenței joncțiunii sau regiunii ureterovezicale de geneză organică ca hipoplazie de valvă (distopia ureterului, ureter intravezical scurt), iar celelalte 25% au geneză secundară ca urmare a infecției sistemului urinar, pielonefritei, infecției retrograde etc.

În ultimul deceniu au avut loc discuții ample asupra problemelor de diagnostic și tratament al refluxului vezicoureteral. Actualmente, diagnosticul RVU se stabilește cu ajutorul unui set de tehnici care confirmă diagnosticul prenatal și postnatal, și anume ecografie cu Doppler, Tomografia computerizată (TC), Rezonanța magnetică nucleară (RMN) cu contrastare. Dar tehnicile de bază rămân totuși cistoscopia și cistomanometria. Prin acestea din urmă nu numai se pune diagnosticul, ci se stabilește care anume variantă a refluxului este prezentă – cauzal organic sau funcțional –, deoarece tratamentul este concordat cu varianta anatomică: conservativ dacă este secundar (infecții) sau chirurgical (caracter organic).

Opiniile cercetătorilor care anume pacienții ar trebui evaluați pentru RVU sau rezolvați chirurgical variază. Tratamentul conservator implică o atenție și argumentată evaluare clinică și paraclinică. Acestea se referă la infecțiile de tract urinar, disfuncțiile evacuatorii vezicale, care urmează să fie tratate prin supraveghere clinico-biologică și imagistică. Marea majoritate a autorilor pledează pentru tratamentul chirurgical, care ar anticipa asocierea pielonefritei, întrucât în complicații tratamentul cu antibiotice stopează progresia leziunii renale. În acest scop există multe opinii de tratament al refluxului vezicoureteral. În timp ce unii susțin că RVU este un „fenotip” care deseori se rezolvă fără intervenție, alții contestă faptul, afirmând

că refluxul netratat poate provoca leziuni permanente ale rinichilor în timp. RVU este un diagnostic urologic comun la copii cu o prevalență estimată de 0,4-1,8 % în populația generală de copii și peste 30 % la cei cu antecedente de febră în infecția tractului urinar (ITU). Ultimele studii au arătat existența unor relații între entitățile patologice: refluxul vezicoureteral, infecția tractului urinar și disfuncția vezicii urinare. Deci RVU nu este doar cea mai frecventă patologie urologică la copii, dar și cea mai controversată problemă a cercetărilor moderne. Astfel, chiar și în prezent lipsesc strategii argumentate pentru evaluarea pacienților cu această afecțiune malformativă [13].

Și astăzi continuă disputele referitoare la volumul, momentul tratamentului refluxului vezicoureteral, la tehnicile de diagnostic și de monitorizare, precum și la reducerea recidivelor și profilaxia complicațiilor [14].

### ISTORICUL STUDIILOR RVU

Importanța clinică a studierii problemei RVU a devenit evidentă doar în ultimele decenii, deși RVU a fost cunoscut de la sfârșitul secolului al XIX-lea. Pentru prima dată, în 1883, cercetătorul rus V.I. Zamblinov a descris fluxul retrograd al conținutului vezicii urinare în uretere și sistemul colector renal, pe care l-a observat experimental la câini. În 1883, S. Pozzi a raportat refluxul la om, atenționând asupra fluxului retrograd de urină din partea distală a ureterului în timpul nefrectomiei. În 1898, H.H. Young a stabilit că RVU nu apare într-o vezică normală din punct de vedere anatomic. În 1903, J.A. Sampson și H.H. Young au descris mecanismul funcțional de valvă vezicoureterală care se creează prin traiectul oblic al ureterului în porțiunea intramurală a vezicii urinare. În 1929, C.M. Gruber notează că incidența refluxului vezicoureteral variază în funcție de lungimea ureterului intravezical și starea musculaturii detrusorului, iar A.J. Paquin precizează că raportul dintre lungimea ureterului intramural și diametrul orificiului ureteral trebuie să fie de 5:1 pentru a preveni un reflux. În studiile lui J.A. Hutch [15], publicate în 1952, au fost prezentate modificările fiziopatologice ale refluxului vezico-ureteral la pacienții cu paraplegie. În 1959, C.J. Hodson a stabilit o legătură între RVU, (ITU) și cicatricile renale pielonefritice în caz de pielonefrită. Aceste studii au servit drept bază pentru cercetările ulterioare, având ca scop identificarea factorilor predispozanți ai dezvoltării sale, precum și studierea evoluției bolii la copii de diferite vârste, cu implicarea noilor metode și criterii de diagnostic care permit corectarea medicală și chirurgicală în timp util la etapele precoce ale refluxului vezicoureteral și prevenirea posibilelor complicații. Studiile recente arată

că în marea majoritate refluxul vezicoureteral este diagnosticat la pacienții cu infecții de tract urinar, dar și la cei cu pielonefrită, cu disfuncții neurogene ale vezicii urinare, cu hipertensiune arterială, boli renale cronice etc. [16].

Începând cu anul 1985 a fost aplicată clasificarea internațională a refluxului vezicoureteral bazată pe rezultatele cistografiei ascendente [17]. Clasificarea etiopatogenică utilizată de medicii urologi în funcție de severitatea fluxului agentului de contrast în ureter, bazinet, calice renal și modificările structurale ale acestora permite de a stabili cinci grade de reflux: gradul I – urina prezentă la nivelul  $\frac{1}{3}$  medii a ureterului, cu bazinet renal și calice normal configurate anatomic; gradul II – urina prezentă în ureter, dar bazinetul renal și calicele neschimbate anatomic, fără dilatare; gradul III – ureterul și bazinetul renal apar dilatate moderat, iar calicele aplatizate; gradul IV – ureterul și bazinetul renal sunt dilatate, iar calicele își pierd configurația anatomică normală, devin rotunjite, aplatizate; gradul V – bazinetul renal este dilatat substanțial, iar ureterul este tortuos și calicele profund modificate anatomic, bombate.

#### STUDII COMPARATIVE PRIVIND INCIDENȚA RVU

Refluxul vezicoureteral poate fi: a) pasiv – apare în timpul umplerii pasive a vezicii urinare, indiferent de timpul micțiunii; b) activ – apare la presiunea mare în paralel cu contracția vezicii urinare, la etapa golirii urinei din vezica urinară, în timpul micțiunii; c) mixt – se înregistrează atât la umplerea pasivă a vezicii urinare, cât și în timpul micțiunii.

În funcție de etiologie, RVU poate fi primar sau secundar. Refluxul vezicoureteral primar apare ca rezultat al anomaliei congenitale a joncțiunii vezicoureterale, în incompetența mecanismului de valvă al acestui segment. Este prezentă o lungime inadecvată, prea scurtă, a segmentului intravezical al ureterului, care duce la o închidere incompletă a orificiului uretral, fiind prezent în 90 % din cazuri în copilărie. Refluxul vezicoureteral secundar este cauzat de presiunea prea mare în interiorul vezicii urinare, care duce la imposibilitatea închiderii valvei uretrovezicale și apare odată cu un obstacol subvezical, cistita cronică sau în vezica urinară neurogenă [18].

Studiile comparative precizează atât cauzele primare ale RVU – ureter intravezical scurt sau absent, absența unei susțineri vezicale adecvate reprezentate de detrusorul vezical, deplasarea laterală a orificiului ureteral, configurația anormală a orificiului ureteral, cât și cauze secundare de reflux vezicoureteral (ITU,

obstrucții subvezicale ca valve ale uretrei posterioare, stenoza de col vezical, instabilitatea de detrusor, dublări de sistem colector renal, diverticuli paraureterali, vezică urinară). RVU primar este consecința unei modificări anatomice localizate la nivelul joncțiunii ureterovezicale și nu asociază modificări ale funcției vezicale, pe când RVU secundar apare în prezența unei patologii subiacente vezicale sau de col vezical – vezică urinară neurogenă sau valve de uretră posterioară [19].

Studiile urodinamice relevă că presiunea micțională crescută, precum și cea de stază, afectează funcționalitatea normală a joncțiunii vezicoureterale, cauzând refluxul RVU. Studiile arată că frecvența RVU la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 15 ani variază de la 0,4 la 1,8 % din cazuri [15; 18; 19; 26], pe când ponderea refluxului bilateral este de până la 50,9 % [20]. Mai mult: în 50 % din cazuri gradul de reflux diferă reieșind din modificările anatomice [21]. În ceea ce privește pacienții examinați în legătură cu ITU, aceștia au o frecvență semnificativ mai mare a RVU – de la 17 la 60 %, în medie – 21 % [22]. Conform altor date, RVU are o frecvență mai mare la copiii investigați pentru infecții de tract urinar și constituie 30-40 % [23]. Odată cu înaintarea în vârstă incidența bolii scade.

Este important să reținem că la o vârstă mai mică incidența RVU crește, de exemplu, la sugari, combinația RVU cu ITU este cea mai frecventă. La nou-născuții fără semne de anomalii în dezvoltarea tractului urinar, RVU apare în 0,21-1,8 %, în cele mai multe cazuri fiind de gradele I-II [24]. Această afecțiune este de natură tranzitorie, regresând fără urmă în timpul primului an de viață. Dar atunci când sunt asociate cu anomalii în dezvoltarea tractului urinar, se înregistrează gradele III-IV de RVU, care în 57-77 % din cazuri sunt bilaterale [25]. Odată cu vârsta este raportată o tendință spre scăderea incidenței refluxului primar și o creștere a RVU secundar. În același timp, frecvența de regresie a RVU primar este invers proporțională cu gradul de RVU. În gradele I și II de RVU, regresia este observată în 80 % din cazuri, iar în gradul III – numai în 40 % din cazuri [26]. Acest fenomen se explică prin teoria „maturizării” joncțiunii vezicoureterale [27]. Esența teoriei este că, odată cu dezvoltarea copilului, are loc o transformare fiziologică a segmentului vezicoureteral – ureterul intravezical se prelungește, diametrul său scade în raport cu lungimea acestuia și unghiul de intrare în vezică se modifică. Printre cele mai frecvente cauze ale RVU sunt anomaliile morfologice congenitale în segmentul ureterovezical, care apar ca rezultat al formării incorecte a acestuia în perioada prenatală [28]. Studiile arată că anomaliile congenitale de dezvoltare a segmentului vezicoureteral sunt combinate cu afecțiuni structurale dobândite. Totodată, procesele asoci-

ate, chiar și atunci când apar într-un segment normal format, pot mima patologia congenitală. La majoritatea copiilor cu RVU secundar patologia primară este provocată de disfuncția neurogenă a vezicii urinare sau de obstrucția infravezicală [29; 30].

O categorie importantă constituie pacienții cu RVU cauzat nu numai de presiunea intravezicală crescută, ci și, într-o măsură mai mare, de insuficiența joncțiunii vezico-ureterale, care poate fi o componentă a altor tipuri de patologii congenitale. La copiii cu boli microbian-inflamatorii ale sistemului urinar, precum pielonefrita cronică și cistita, în procesul inflamator este adesea implicat și ureterul, inclusiv segmentul ureterovezical, care într-un anumit stadiu poate fi afectat și izolat [31]. Rezultatul unui proces inflamator cronic favorizează scleroza peretelui segmentului ureterovezical, aceasta fiind însoțită de atrofia fasciculilor musculare [32]. Astfel, printre cauzele proceselor inflamatorii ale tractului urinar se numără atât factori provocatori, cât și o consecință a ITU în RVU. Printre cauzele dezvoltării RVU la băieți sunt malformațiile orificiilor ureterelor, pe când la fete prevalează formele secundare de RVU, provocate de infecția tractului urinar și disfuncțiile neurogene ale vezicii urinare (DNVU) [33; 34].

Conchidem că refluxul vezicoureteral poate apărea printr-un proces malformativ al joncțiunii ureterovesicale (JUV) sau printr-un mecanism normal al JUV afectat, cum ar fi disfuncția vezicii urinare congenitale, dobândite sau comportamentale. Există numeroase motive pentru dezvoltarea vezicii urinare neurogene, de la disrafisme ale coloanei vertebrale la leziuni ale măduvei spinării și chiar anomalii centrale la copiii cu funcția motorie aparent normală (denumirea nepotrivită pentru vezica neurogenică – non-neurogenă). Cheia pentru gestionarea refluxului în vezica neurogenă este menținerea unei presiuni scăzute în vezica urinară, ceea ce indică asupra faptului că funcția vezicii urinare nu diferă de normală. După cum arată un șir de studii, dacă presiunea în vezica urinară este redusă prin cateterizare și medicamentos, refluxul se poate rezolva spontan. Alternativ, pacienții care necesită mărirea vezicii urinare pot rezolva spontan refluxul, ducând la creșterea capacității vezicii urinare. Intervenția chirurgicală este necesară atunci când capacitatea vezicii urinare este suficientă și persistă refluxul sau dacă face parte dintr-o operație mai mare pentru a crește capacitatea și a controla rezistența la ieșire. În unele cazuri reimplantarea este necesară deoarece ureterele interferează cu procedura colului vezicii urinare [35; 36; 37].

RVU este diagnosticat atât la fete, cât și la băieți, evoluția lui depinde de vârstă și de sex, dar este

demonstrat că, cu cât copilul este mai mic, cu atât refluxul este mai sever [38]. La copii cu vârsta sub 1 an RVU este diagnosticat mai frecvent la băieți, de regulă concomitent cu alte anomalii ale sistemului urinar, în timp ce după vârsta de 2-3 ani este diagnosticat mai des la fete. Băieții reprezintă 14 % din toți pacienții cu RVU, iar printre băieții cu boli microbian-inflamatorii ale sistemului urinar RVU este mult mai frecventă – în 29 % din cazuri, iar dintre aceștia ultimii 14% au disfuncții urinare fără ITU [39].

Studiile RVU arată o legătură între această afecțiune reno-urinară și istoricul familial al patologii date. Pentru prima dată, în 1955, E.D. Stephens a descoperit RVU la gemeni. Multe studii au subliniat gradul înalt de risc al dezvoltării RVU la copiii ai căror membri de familie au această patologie [40]. R.R. Bailey și colab. au descris o familie australiană în care refluxul vezicoureteral a fost identificat la trei generații consecutiv. H.N. Noe [41] a constatat că posibilitatea de a dezvolta RVU la frați a fost de 27-33 % din cazuri și ca rezultat s-a ajuns la concluzia că frații și surorile copiilor cu RVU trebuie să fie examinați pentru prevenire și tratament în timp util. Stabilirea corectă a cauzelor RVU, starea și gradul de afectare a rinichiului de reflux, prezența modificărilor anatomice în sistemul urinar și infecția căilor urinare fac posibilă determinarea tacticii de evaluare și de tratament a acestor pacienți.

Evoluția clinico-paraclinică a RVU este foarte variată – rezolvare spontană sau apariția cicatricilor renale, a hipertensiunii arteriale, BRC. Afectarea renală ca urmare a RVU poate prezenta modificări locale ale cicatricilor renale, cicatrici generalizate cu atrofie renală sau sub forma unei afectări la distanță. Modificările au un termen comun – nefropatie de reflux (NR).

Pentru prima dată, termenul de nefropatie de reflux a fost propus de R.R. Bailey în 1965. Unele studii raportează că focarele de nefroscleroză la copiii cu pielonefrită cronică pe fondul RVU nu prezintă o complicație, dar o manifestare frecventă a acestei afecțiuni. Actualmente nu există o singură clasificare a nefropatiei de reflux. În 1984 J.M. Smellie a raportat în baza urografiei intravenoase (gradul A, B, C și D) și scintigrafiei radioizotopice o clasificare bazată pe severitatea nefrosclerozei (nefroscleroza de tip 4). Monitorizarea pe termen lung la fel a constatat că printre principalii factori care cauzează formarea de noi cicatrici la rinichi și agravarea celor vechi sunt: vârsta pacientului, presiunea dinamică majoră în vezica urinară, severitatea și gradul refluxului, frecvența recidivelor pielonefritei [42]. Totodată, s-a stabilit că o cauză a afectării renale este prezența refluxului intrarenal. Copiii de vârstă fragedă prezintă particularități



anatomice ale papilelor renale, care contribuie la fluxul de urină în parenchimul renal și ulterior la apariția leziunilor cicatriciale ale rinichilor, prin urmare, afectarea renală apare de obicei atunci când RVU este combinat cu ITU și în principal la copii în vârsta de până la 3 ani [43].

Datele privind incidența NR sunt ambigue, ceea ce s-ar putea explica prin diferite abordări ale diagnosticului, precum și prin severitatea diferită a RVU și influența vârstei pacienților. Astfel, la pacienții cu RVU nefropatia de reflux este diagnosticată în 44 % din cazuri, dintre care 40 % sunt asociate cu episoade de ITU [44]. Totodată, există o corelație directă între gradul de RVU și riscul de a dezvolta reflux nefropatia. În studiul lui S.N. Zorkin dedicat identificării dependenței nefrosclerozei de gradul RVU și vârstă s-a demonstrat că modificările structurale și funcționale ale rinichilor de gradele IV-V sunt prezente în 100 % din cazuri, de gradul III – în 70 % și de gradele I-II – în 24,4 % din cazuri. La copii cu gradul III de RVU unilateral, nefropatia de reflux a fost diagnosticată în 10 % din cazuri, cu gradul III – în 25 %, cu gradele IV-V – în 87 %, în RVU bilateral – în 56 % din cazuri [45]. La copiii cu vârsta de până la 3 ani cu RVU, date de nefroscleroză sunt prezente în 94,6 % din cazuri, la vârsta de 4-7 ani – în 75 % și de 8-15 ani – în 52,9 % din cazuri [46].

Cercetătorii au arătat că RVU poate dezvolta nefropatia de reflux chiar și când urina este sterilă, ca rezultat al efectului presiunii cauzate de disfuncția neurogenă a vezicii urinare și obstrucția infravezicală [47; 48]. În ultimii ani, în studierea mecanismelor tulburărilor urodinamice ale tractului urinar inferior s-au implicat nu numai urologii (pediatri), ci și nefrologii și medicii pediatri. Ei pornesc de la prevalența înaltă a maladiilor congenitale și dobândite, precum și a altor stări patologice ale acestui segment al tractului urinar la copii și rolului lor în patogenia tulburărilor actului micțional, a refluxului vezicoureteral, megaureterului, pielonefritei, cistitei [49].

Disfuncția neurogenă a vezicii urinare (DNVU) prezintă o varietate de forme ale dereglării funcției de rezervor și evacuare a vezicii urinare ca urmare la deteriorarea mecanismelor de reglare a urinării cu origine diferită și la diverse niveluri (cortical, centre spinale, inervație periferică). Frecvența disfuncției neurogene a vezicii urinare (DNVU) la copii este destul de mare și constituie 10-15 %. Studiile arată că pacienții cu patologie nefrologică și urologică constituie 60-75 % din cazuri.

Factorii etiologici ai disfuncției neurogene a vezicii urinare sunt diverși, printre cei mai importanți fiind patologia sistemului nervos cu deteriorarea structuri-

lor care reglează actul de micțiune [50]. Actualitatea problemei cercetate nu se limitează numai la răspândirea largă a patologiei date la copii, ci, în special, la complicațiile care se pot asocia – cistita, pielonefrita, refluxul vezicoureteral, BRC etc.

DNVU, indiferent de tip (hipo- sau hiperreflex), crește presiunea intravezicală, iar aceasta, la rândul ei, fiind însoțită de insuficiența joncțiunii uretero-vezicale duce la dilatarea căilor urinare superioare cu dezvoltarea refluxului vezicoureteral. Posibilitatea afectării rinichilor la presiunea intravezicală înaltă a fost confirmată în studiile experimentale. Acestea arată că există cazuri cunoscute de afectare renală severă în absența disfuncției neurogene a vezicii urinare, obstrucției căilor urinare inferioare și ITU, atunci când presiunea crescută în vezica urinară și RVU sunt prezente doar în perioada prenatală și duc la afectarea dezvoltării renale. Sclerozarea secundară a parenchimului renal se poate dezvolta mai frecvent în cazul hipoplaziei renale (23 %) decât în lipsa ei (10 %). Hipoplazia țesutului renal în RVU este rezultatul impactului intrauterin al urinei refluxante asupra formării rinichilor. Nefroscleroza focală este determinată cu aceeași frecvență atât la băieți, cât și la fete. Cu toate acestea, formele severe ale bolii sunt diagnosticate de patru ori mai des la băieți, contribuind la un risc ridicat de boala cronică renală în acest grup de copii [51].

#### **TEHNICILE DE DIAGNOSTIC CLINIC, PARACLINIC, IMAGISTIC ȘI BIOUMORAL AL COPIILOR CU REFLUX VEZICOURETERAL**

Recent, cercetătorii au acordat o atenție deosebită problemei diagnosticării nefropatiei de reflux la etapele inițiale. Până în prezent modificările morfologice ale rinichilor în timpul nefropatiei de reflux au beneficiat de studii consistente [52]. În practica clinică, diagnosticul implicării parenchimului renal în procesul patologic se realizează prin efectuarea urografiei excretorii, examinarea cu ultrasunete a rinichilor, în timpul renoscintigrafiei statice, precum și prin evaluarea nivelului enzimelor specifice în urină. Biopsia țesutului renal, urmată de examinarea histologică reprezintă o metodă de cercetare extrem de informativă, deoarece cu ajutorul ei e posibil să se obțină o maximă informație referitor la starea rinichilor [53; 54]. Examenul histopatologic confirmă doar prezența nefrosclerozei, dar nu și cauza.

Prin urmare, implementarea în practica medicală a metodelor de cercetare neinvazive, care permit de a caracteriza semnele și gradul procesului sclerotic, continue să fie o sarcină importantă pentru clinicieni. Ex-

periența acumulată indică asupra faptului că metodele de examinare cu ultrasunete și urografia excretorie se dovedesc a fi cele mai informative pentru diagnosticul nefropatiei de reflux când sunt prezente modificări cicatriciale deja formate. Evaluarea cu ultrasunete a modificărilor rinichilor în timpul dezvoltării RVU stabilește dimensiunile rinichilor și determină starea lor la etapele tratamentului [55]. Urogramele excretorii permit evaluarea dimensiunilor, a formei rinichilor, grosimii stratului parenchimos și identificarea formațiunilor cicatriciale situate în polul inferior și superior renal [56].

Dezavantajele metodelor cu raze X includ un șir de factori, cum ar fi: o doză mare de radiație, utilizarea agenților de contrast nefrotoxici cu conținut de iod, natura însumării imaginilor de transmisie obținute ale structurilor renale, suprapunerea de proiecție a anselor intestinale, a mușchilor spatelui și a peretelui abdominal pe ele, precum și lipsa vizualizării conturului rinichiului în caz de scădere a capacității de concentrare a rinichilor [57]. Este demonstrat că detectarea cicatricilor renale prin utilizarea urografiei excretorii este posibilă numai dacă durata procesului cronic renal este de cel puțin doi ani. Astfel, metodele ultrasonografice și radiologice utilizate în mod tradițional pentru diagnosticarea pielonefritei, în special, în stadiu incipient, nu sunt destul de informative deoarece nu pot stabili modificările focale precoce ale parenchimului renal. În aceste condiții sunt necesare examinări multilaterale, multidisciplinare și aprofundate ale pacientului, cu utilizarea noilor tehnici biomorale și imagistice pentru evaluarea procesului patologic, dar și pentru un diagnostic precoce și pentru a prognoza dezvoltarea modificărilor anatomice renale.

Actualmente, cercetătorii își propun să elaboreze noi modalități care ar ajuta la depistarea tulburărilor funcționale asimptomatice ale rinichilor. Tehnicile tradiționale de evaluare a stării funcționale a rinichilor sunt cele clinice, biomorale prin evaluarea ureei și a creatininei în serul sanguin, calculul ratei de filtrare glomerulară, identificarea proteinuriei, dereglările acidoamoniogenezei care sunt informative atunci când cel puțin 30-40 % din nefroni funcționează [58]. În diagnosticul tulburărilor funcționale și organice latente din rinichi se evaluează activitatea enzimatică a urinei. În cadrul numeroaselor cercetări a fost demonstrată importanța cercetării spectrului enzimatic al urinei. Prin metoda dată se apreciază gravitatea procesului patologic, precum și gradul de afectare a sistemului urinar.

În prezent, activitatea a peste 70 de enzime și izoenzime, ca indicatori de afectare a organelor interne, inclusiv a rinichilor, este determinată în urină [59].

Procesul inflamator cronic, care determină distrugerea țesutului renal prin afectarea celulelor epiteliale tubulare, favorizează eliberarea și creșterea activității unor sisteme enzimaticice. Dintre sistemele enzimaticice ale epiteliului tubular, cel mai semnificativ din punct de vedere al diagnosticului este evaluarea în urină a activității N-acetil- $\beta$  glucozaminidazei ( $\beta$ -NAG) [60], care permite de a determina intensitatea procesului inflamator dar poate fi utilizat și drept test de screening în afectările renale. Activitatea crescută a enzimei gama-glutamyl transpeptidazei și prezența ei în urină din celulele deteriorate ale tubulilor proximali indică nu numai asupra afectării epiteliului tubulilor proximali, ci și a prezenței pielonefritei, glomerulonefritei, urolitiazii.

În literatura de specialitate sunt studii [61] care arată că în diagnosticul refluxului vezicoureteral are importanță evaluarea activității în urină a unor enzime lizozomale și a elastazei. Pentru diagnosticul modificărilor la nivel glomerular se evaluează nivelul pseudocolinesterazei (PCE) care are o masă moleculară ridicată și în condiții fiziologice trece cu greu prin filtrul glomerular. Pe baza numeroaselor studii [62] vizând determinarea activității acestei enzime în urină s-a demonstrat că excreția pseudocolinesterazei corelează cu gradul de selectivitate al proteinuriei în diferite boli ale rinichilor. Potrivit multor cercetători, verificarea timpurie a diagnosticului de nefropatie de reflux și a evoluției modificărilor nefrosclerotice este posibilă și atunci când se efectuează studii ecotriplex Doppler ale rinichilor. Evaluarea fluxului sanguin intrarenal permite să apreciem indirect starea funcțională a rinichilor. Potrivit unui șir de studii [57], examenul ecodoppler al hemodinamicii intrarenale prezintă una dintre metodele cheie în diagnosticul NR, deoarece modificarea circulației sangvine în rinichi se produce înaintea modificărilor evaluate prin ultrasonografie sau radiologie ale procesului patologic renal.

În literatura de specialitate există puține date privind informativitatea stării hemodinamicii intrarenale în diagnosticul precoce al dezvoltării procesului renal la pacienții cu RVU. E.I. Golovacheva și colab. [63] raportează o evaluare ecodoppler a hemodinamicii intrarenale la pacienții cu RVU și NR prin efectuarea Doppler color (CDM) și a imaginii pulsate Doppler (ID). În opinia lor, asimetria parametrilor hemodinamici, diminuarea vascularizării rinichilor, staza vasculară și turbulența fluxului sanguin determinate cu Doppler pot fi considerate semne ale NR. Totodată, starea hemodinamicii intrarenale bazată pe creșterea valorii maxime a vitezei sistolice și scăderea indicelui de rezistență la nivelul arterelor segmentare și interlobulare pot fi folosite drept criterii cantitative pentru

stabilirea gravității procesului renal, severitatea NR în refluxul vezicoureteral.

Studiile arată că modificările vasculare apar înaintea datelor imagistice – radiografice și ultrasonografice – ale procesului renal patologic și depind de severitatea nefropatiei de reflux asociată cu disfuncția renală tubulară. La copiii cu reflux vezicoureteral, fără nefropatie de reflux, parametrii hemodinamici nu diferă de cei ai copiilor sănătoși [58]. În studiul efectuat de L.I. Derbeneva și colab. [65] s-a constatat că la 42,8 % dintre copiii cu RVU fără nefropatie de reflux și cu dimensiuni normale ale rinichilor (în baza urogramei și a rezultatelor ultrasonografiei) are loc o scădere moderată a parametrilor hemodinamici intrarenali, în special, cu un grad ridicat de reflux și, de regulă, în combinație cu diferite tulburări ale funcțiilor tubulare, ceea ce ne permite să considerăm aceste schimbări drept manifestări precoce ale nefropatiei de reflux.

În lucrarea sa E.B. Olkhova a arătat că la 81 % dintre pacienții cu nefropatie de reflux, indicele de rezistență se încadra în valorile medii ale normei, ceea ce, aparent, este asociat cu includerea mecanismului de șuntare a sângelui intrarenal și, prin urmare, acest indicator nu poate fi utilizat pentru a evalua severitatea nefropatiei de reflux [66]. L.E. Skutina și colab. au demonstrat că diagnosticul cu ultrasunete al fluxului sanguin renal la copiii cu uropatii obstructive a prezentat tulburările hemodinamice numai la copiii cu RVU de gradul III-IV și cu o durată a procesului patologic mai mare de trei ani, cu modificări semnificative – la pacienții cu BRC [67]. Un interes deosebit prezintă cercetările realizate de M.I. Pykov, care a efectuat o examinare ecografică completă a copiilor de vârstă fragedă cu uropatie obstructivă, rezultatele obținute fiind comparate cu manifestările clinice și de laborator [68]. Studiile au demonstrat că la pacienții cu RVU de gradul IV fluxul sanguin a fost diminuat, indicatorii rezistenței periferice la nivelul ramurilor segmentare și interlobare fiind crescuți, la nivelul arterelor arcului – scăzuți, ceea ce a fost în toate cazurile însoțit de proteinurie. La copiii cu RVU de gradul III a existat o ușoară creștere a indicelui de rezistență la nivelul arterelor segmentare și interlobare. O scădere accentuată a indicelui de rezistență asociată cu proteinuria indică un proces de sclerozare activă în rinichi. Prin urmare, apariția unor noi tehnici de diagnostic cu ultrasunete asociate cu utilizarea efectului Doppler face posibilă evaluarea calitativă și cantitativă a hemodinamicii renale în toate vasele accesibile ale rinichiului, evaluarea obiectivă a siguranței funcționale sanguine a parenchimului renal, a naturii procesului patologic, precum și a eficacității terapiei. Cu toate acestea, chiar și astăzi, datele din literatura de specialitate nu furnizează indi-

catori cantitativi clari care să caracterizeze gradul de afectare a parenchimului renal de prognoze a evoluției bolii la copii de diferite vârste, ceea ce necesită studii suplimentare, aprofundate în domeniul dat. Evaluarea modificărilor parenchimului renal în procesul patologic, în funcție de echipamentul clinicilor, se efectuează cu ajutorul renoscintigrafiei statice, tehnică utilizată restricționat anterior în pediatrie din cauza expunerii la radiații majore, fiind aplicată în exclusivitate în diagnosticul tumorilor renale.

Dezvoltarea de noi produse radiofarmaceutice cu o perioadă de înjumătățire scurtă și o energie mică a cuantelor gamma, precum și crearea de noi echipamente de diagnostic radio extrem de sensibile au determinat utilizarea pe scară largă a metodelor de diagnosticare a radionuclizilor în uro-nefrologia pediatrică. Conform publicațiilor în domeniu, scintigrafia cu  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA este considerată în prezent standardul „de aur” pentru detectarea modificărilor parenchimotoase în rinichi la copiii cu infecție a tractului urinar [69; 70]. Astfel, T. Mattoo și colab., comparând semnificația diagnosticului urografiei intravenoase și a radionuclidului static al rinichilor și având drept obiectiv detectarea focarelor de scleroză la copiii care au suportat pielonefrită pe fundalul RVU, au constatat că scanarea cu acid dimercaptosuccinic marcat cu tehnziu-99m ( $^{99m}\text{Tc}$  DMSA) este net superioară specificității razelor X. A. Cieslak-Puchalska sugerează utilizarea scintigrafiei renale pentru a monitoriza procesul de contracție renală. E.S. Yen a demonstrat că tomografia computerizată cu contrastare și cu emisie de fotoni unici cu  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA este superioară studiilor planare în sensibilitatea detectării defectelor corticale [71].

În literatură există un număr limitat de lucrări privind diagnosticul radionuclidian al patologiei renale la copii. Astfel, V.I. Verbitsky și colab., după efectuarea nefrosintigrafiei statice la 12 copii cu RVU a arătat că la pacienții cu procese nefrosclerotice există o scădere distinctă a acumulării preparatului radiofarmaceutic (PRF) în parenchimul renal. I.N. Zakharova [72] a stabilit că defectele acumulării PRF în parenchimul renal au fost vizualizate la copiii cu pielonefrită cronică atât în timpul acutizării, cât și în remisie, ceea ce a fost observat mai des la pacienții cu anomalii ale sistemului urinar. Trebuie remarcat faptul că această metodă este utilă pentru monitorizarea la etapa determinării eficienței tratamentului. Aplicarea nefrosintigrafiei la copiii cu infecție a tractului urinar permite nu numai evitarea examinării cu raze X, dar și evaluarea gradului de afectare a parenchimului funcțional, a naturii lui, dimensiunilor și gradului modificărilor anatomice ale focarelor de nefroscleroză.

Odată cu formarea multiplelor focare de nefroscleroză, cu scăderea dimensiunii rinichilor sau cu afectare bilaterală, manifestări deosebit de grave ale nefropatiei de reflux este BRC, care reclamă hemodializă și transplant renal la 25 % dintre copii [73]. M.S. Ignatova raportează cauzele BRC la copii care urmează dializă programată, și anume că în 10-20 % din cazuri BRC au fost rezultatul pielonefritei pe fondal de RVU [74]. În timpul studiului relației dintre gradul RVU și asocierea disfuncțiilor renale s-a constatat că BCR se dezvoltă mai frecvent la pacienții cu cele mai severe grade ale RVU. K.U. Ashcraft menționează că la marea majoritate a copiilor diagnosticul de BCR nu a fost stabilit până la primul episod de infecție a tractului urinar sau infecția a fost diagnosticată imediat înainte sau simultan cu diagnosticul de BRC [75]. Examinarea histologică a biopatelor renale la acești pacienți relevă modificări inflamatorii cu prezența agenților microbieni în parenchimul renal, care evidențiază caracterul asimptomatic al NR și, în consecință, necesitatea unei monitorizări atente pe termen lung a copiilor cu reflux vezicoureteral.

Hipertensiunea arterială (HA) ocupă locul doi printre consecințele NR și poate fi singurul și primul [76] simptom al nefropatiei în cazul refluxului steril. Incidența hipertensiunii arteriale în NR, conform diferiților autori, variază între 19-73 % din cazuri. Dinamica hipertensiunii arteriale pe fondul bolilor renale devine adesea malignă. Asocierea hipertensiunii arteriale este observată la pacienții cu afectare renală bilaterală. În studiul său M.E. Aksenova a constatat că hipertensiunea arterială poate apărea nu numai la pacienți cu NR, dar și la copii cu RVU, indiferent de gradul de afectare. Potrivit lui A.N. Țigin, cauza hipertensiunii renale în copilărie în 30-60 % este rezultatul NR, care, la rândul său, este și una dintre principalele cauze ale BRC [77]. Astăzi, hipertensiunea nefrogenă la populația pediatrică nu este doar foarte frecventă, dar și o patologie insuficient diagnosticată. Dezvoltarea hipertensiunii arteriale în pielonefrita cronică este lentă, cu evoluție malignă și se determină adesea doar în stadiul tardiv al bolii. La o mare parte a copiilor creșterea tensiunii arteriale (TA) este asimptomatică. Pentru a stabili un diagnostic de hipertensiune arterială, gradul de severitate al acesteia, este necesar să se evalueze corect maladia dată.

Indubitabil, o eficiență mai mare a prevenirii și a tratamentului hipertensiunii arteriale este asigurată de diagnosticarea acesteia în stadiile precoce ale bolii în copilărie, și nu în stadiul de stabilizare și deteriorare al organelor. Astfel, o sarcină importantă a unui medic pediatru, nefrolog pediatru este detectarea în timp util a hipertensiunii arteriale la copiii cu RVU

pentru a elabora tactici suplimentare de gestionare a acestor pacienți. Mai mulți factori cauzali pot influența profilul zilnic al tensiunii arteriale la copii. Dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua importanța fiecăruia dintre ei, precum și rolul lor la afectarea cardiacă în hipertensiunea arterială la copii. Studiarea problemei RVU, a caracteristicilor clinice și diagnosticului precoce al nefropatiei de reflux la copii sunt de o importanță majoră, deoarece dezvoltarea hipertensiunii și a BRC este o componentă a pielonefritei diagnosticate și tratate prematur, care s-a declanșat deja în copilărie. Studii recente denotă că malformațiile congenitale renourinare se dezvoltă ca rezultat atât al dereglărilor ontogenezei intrauterine, cât și postnatal. Unii autori afirmă că lipsa manifestărilor specifice clinico-funcționale se datorează particularităților compensator-adaptive ale organismului în creștere, iar cele morfologice sunt frecvent mascate de un proces inflamator specific sau nespecific persistent, fapt ce face dificil diagnosticul malformației preexistente din start.

Menționăm că malformațiile renourinare au fost și rămân o mare provocare în ceea ce privește strategia terapeutică și poate crea mari probleme de diagnostic, diagnostic diferențial, prognostic pentru patologia dată. Studiile denotă că epidemiologia malformațiilor congenitale renourinare la copii este reflectată insuficient, diagnosticul este stabilit în perioade tardive, având consecințe economico-sociale majore. Lipsa unui algoritm de conduită pre-, intra- și postoperator axat pe metode imagistice moderne bioumorale, cele morfopatologice, constituie un argument incontestabil în ce privește actualitatea și importanța problemei abordate.

Putem conchide, că pacienții cu disfuncții evolutive reno-urinare trebuie să fie supuși studiilor multidisciplinare.

## CONCLUZII

1. Afecțiunile malformative renourinare reprezintă o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial din cauza morbidității ridicate, a complicațiilor asociate, în special a insuficienței renale cronice.
2. Se constată dificultăți de diagnostic la copii cu reflux vezicoureteral în perioada pre- și neonatală care ar aprecia conduita de tratament chirurgical.
3. Afecțiunile malformative respective și complicațiile lor compromit imunitatea organismului în creștere, mai cu seamă a copiilor de vârstă fragedă.
4. Conform numeroaselor cercetări în domeniul urologiei, la copil se cer studii aprofundate, care au ca scop reducerea dezvoltării invalidității.



**BIBLIOGRAFIE**

1. Ingelfinger D., Kalantar-Zade K., Shefer F. Sosredotchim vni manie na periode detstva, predotvratim posledstviya zabolevaniy pochek, in: *Nefrologiya* 2016; 20(2):10-7.
2. Kutyrlo I.E., Savenkova N.D. CAKUT-sindrom u detey, in: *Nefrologiya* 2017; (3):18-24.
3. Verbitsky M., Westland R., Perez A. et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, in: *Nature Gen* 2019; 51(1):117-27.
4. Chiodini B., Ghassemi M., Khelif K., Ismaili K. Clinical outcome of children with antenatally diagnosed hydro-nephrosis, in: *Front Pediatr* 2019; 7:103.
5. Avni F., Tondeur M., Papadopoulou F., Lahoche A. Vesico-ureteric reflux, in: *Pediatr Urogenit Radiol* 2018; 491-515.
6. Renda R. Renal outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract system: a single-center retrospective study, in: *Minerva Urol Nephrol* 2018; 70(2):218-25.
7. Morello W., La Scola C., Alberici I., Montini G. Acute pyelonephritis in children, in: *Pediatr Nephrol* 2016; 31(8):1253-65.
8. Josefín N., Sofia S., Ulla S., et. al. The Swedish Infant High-Grade Reflux Trial: UTI and Renal Damage, in: *J Pediatr Urol.* 2017;13(2):146-154, doi: 10.1016/j.jpuro.2016.12.023
9. Qureshi AH., Ajayi O., Schwaderer AL., Hains DS. Decreased Identification of Vesicoureteral Reflux: A Cautionary Tale, in: *Front Pediatr.* 2017 Aug 11; 5:175, doi: 10.3389/fped.2017.00175
10. Austin P.F., Bauer S.B., Bower W. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society, in: *Neurourol Urodyn* 2016; 35(4): 471-481.
11. Jakub Zieg. Vesicoureteric Reflux in Children: Many Questions Still Unanswered, in: *Cas Lek Cesk.* 2016;155(3):31-34.
12. Hajiyev P., Burgu B. Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux, in: *Eur Urol Focus.* 2017 Apr; 3(2-3):181-188.
13. Babu R., Chowdhary S. Controversies Regarding Management of Vesico-ureteric Reflux, in: *Indian J Pediatr.* 2017 Jul; 84(7):540-544, doi: 10.1007/s12098-017-2359-4
14. Yeung C., Chowdhary S., Sreedhar B. Minimally Invasive Management for Vesicoureteral Reflux in Infants and Young Children, in: *Clin Perinatol,* 2017 Dec; 44(4):835-849, doi: 10.1016/j.clp.2017.08.008
15. Hutch J. Theory maturation of the intravesical ureter, in: *J. Urol (Baltimore),* 1961, Vol. 86, pp. 534-535.
16. Sépibus R., Cachat F., Meyrat B., Dushi G., Bouba-ker A., Faouzi M., Girardin E., Chehade H. Urinary albumin excretion and chronic kidney disease in children with vesicoureteral reflux, in: *J Pediatr Urol.* 2017 Dec; 13(6):592.e1-592.e7, doi: 10.1016/j.jpuro.2017.04.004
17. Lee LC, Lorenzo AJ, Koyle MA. The role of voiding cystourethrography in the investigation of children with urinary tract infections, in: *Can Urol Assoc J.* 2016. May-Jun; 10(5-6):210-214.
18. Stein R., Bogaert G., Dogan H.S. et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment, in: *Neurourology and Urodynamics,* 2020; 39:45-57.
19. Wu C., Franco I. Management of vesicoureteral reflux in neurogenic bladder, in: *Investig Clin Urol.* 2017 Jun; 58(Suppl 1):S54-S58, doi: 10.4111/icu.2017.58.S1.S54
20. Loukogeorgakis SP, Burnand K, MacDonald A, Wessely K, De Caluwe' D, Rahman N, Farrugia MK. Renal scarring is the most significant predictor of breakthrough febrile urinary tract infection in patients with simplex and duplex primary vesico-ureteral reflux, in: *J Pediatr Urol.* 2020 Apr; 16(2):189.e1-189.e7, doi: 10.1016/j.jpuro.2019.11.018
21. Lee KH, Gee HY, Shin JI. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract, in: *Investig Clin Urol.* 2017 Jun; 58(Suppl 1):S4-S13, doi: 10.4111/icu.2017.58.S1.S4
22. Danka P, Irmina S.P., Amela B. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Infants After the First Febrile Urinary Tract Infection, in: *Med Arch.* 2018;72(4):272-275, doi: 10.5455/medarh.2018.72.272-275
23. Thergaonkar RW, Hari P. Current Management of Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux. *Indian J Pediatr.* 2020 Aug;87(8):625-632, doi: 10.1007/s12098-019-03099-9
24. Siomou E, Giapros V., Serbis A., Makrydimas G., Papadopoulou F. Voiding urosonography and voiding cystourethrography in primary vesicoureteral reflux associated with mild prenatal hydronephrosis: a comparative study, in: *Pediatr Radiol.* 2020 Jul 7, doi: 10.1007/s00247-020-04724-y
25. Alberici I., La Manna A., Pennesi M., Starc M., Scorzola F., Nicolini G., Toffolo A. First urinary tract infections in children: the role of the risk factors proposed by the Italian recommendations, in: *Acta Paediatr.* 2019 Mar, 108(3):544-550, doi: 10.1111/apa.14506
26. Shaikh N, Rajakumar V, Peterson CG, Gorski J, Ivanova A, Gravens Muller L, Miyashita Y, Smith KJ. Cost-Utility of Antimicrobial Prophylaxis for Treatment of Children With Vesicoureteral Reflux, in: *Front Pediatr.* 2020 Jan 10;7:530, doi: 10.3389/fped.2019.00530
27. Zambaiti E, Sergio M, Di Pace MR, Casuccio A, Cimador M. The fate of implant after endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid in vesicoureteral reflux: time to partial reabsorption and stabilization, in: *J Pediatr Urol.* 2020 Apr;16(2):191.e1-191.e6, doi: 10.1016/j.jpuro.2019.12.010
28. Mola G., Wenger TR., Salomonsson P., Knudsen I., Madsen J., Møller S., Olsen B., Vinicoff P., Thorup J, Cortes D. Selective imaging modalities after first pyelonephritis failed to identify significant urological anomalies, despite normal antenatal ultrasounds, in: *Acta Paediatr.* 2017 Jul;106(7):1176-1183, doi: 10.1111/apa.13894

29. Wu C., Franco I. Management of vesicoureteral reflux in neurogenic bladder, in: *Investig Clin Urol*. 2017 Jun; 58(Suppl 1):S54-S58, doi: 10.4111/icu.2017.58.S1.S54
30. Dönmez Mİ., Carrasco A Jr., Saltzman AF, Vemulakonda V., Wilcox DT. Long-term outcomes of cutaneous vesicostomy in patients with neuropathic bladder caused by spina bifida, in: *J Pediatr Urol*. 2017 Dec;13(6):622.e1-622.e4, doi: 10.1016/j.jpuro.2017.05.015
31. Haid B., Roesch J., Strasser C., Oswald J. The method of urine sampling is not a valid predictor for vesicoureteral reflux in children after febrile urinary tract infections, in: *J Pediatr Urol.*, 2017 Oct; 13(5):500.e1-500.e5, doi: 10.1016/j.jpuro.2017.01.025
32. Murugapopathy V., McCusker C., Gupta I.R. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis, in: *Pediatr Nephrol*. 2020;35(3):349-357, doi: 10.1007/s00467-018-4187-9
33. Li Y., Wen Y., He X., Li Y., Wu J., Feng J., Wang Q., Wen J. Application of clean intermittent catheterization for neurogenic bladder in infants less than 1 year old, in: *NeuroRehabilitation*, 2018; 42(4):377-382, doi: 10.3233/NRE-172366
34. Visuri S., Jahnukainen T., Taskinen S. Prenatal complicated duplex collecting system and ureterocele-Important risk factors for urinary tract infection, in: *J Pediatr Surg*. 2018 Apr; 53(4):813-817, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.05.007
35. Soulier V., Scalabre A., Lopez M., Li C., Thach S., Vermersch S., Varlet F. Laparoscopic vesico-ureteral reimplantation with Lich-Gregoir approach in children: medium term results of 159 renal units in 117 children, in: *World J Urol*. 2017, Nov;35(11):1791-1798, doi: 10.1007/s00345-017-2064-y
36. Çitamak B., Bozaci A.C., Altan M., et. al. Surgical outcome of patients with vesicoureteral reflux from a single institution in reference to the ESPU guidelines: a retrospective analysis, in: *J Pediatr Urol*. 2019; 15(1):73.e1-73.e6, doi: 10.1016/j.jpuro.2018.10.017
37. Andrew JK., Angela MA. Evolving Surgical Management of Pediatric Vesicoureteral Reflux: Is Open Ureteral Reimplantation Still the 'Gold Standard?', in: *Int Braz J Urol*. 2020;46(3):314-321, doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.99.05
38. Hideshi M., Yutaro H., Takahiko M., et. al. Guidelines for the Medical Management of Pediatric Vesicoureteral Reflux, in: *Int J Urol*. 2020, doi: 10.1111/iju.142231689/5000
39. Pokrajac D., Sefic-Pasic I., Begic A. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Infants After the First Febrile Urinary Tract Infection, in: *Med Arch*. 2018; 72:272-275, doi: 10.5455/medarh.2018.72.272-275
40. De Vargas A. Vesicoureteric reflux: A family study / De Vargas A. [et al.], in: *Medcal genetics*, 1978. Vol. 15, pp. 85-96.
41. Noe H.N. The long-term results of prospective sibling reflux screening, in: *J. Urol.*, 1992. Vol. 148, p. 1739.
42. Zorin I.V., Vyalkova A.A. Prediction of progression of tubulointerstitial damage in children with reflux nephropathy, in: *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19(3):65-71.
43. Zaykova N., Dlin V. Diagnostica refluks-nefropatii u detuy rannegogo vozrasta, in: *Practika pediatria*, nr. 2, 2021, pp. 54-59.
44. Chandra M. Reflux nephropathy, urinary tract infection and voiding disorders / M. Chandra, in: *Pediatr.*, 1995, Vol. 7, pp. 164-170.
45. Zorkin S.N. K voprosu o profilaktike retsidivov infektsii mochevykh putey u detey / S.N. Zorkin, V.G. Pineelis, T.N. Gusarova, in: *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2006, T. 14, nr. 12, pp. 925-928.
46. Ademola B.L., Atanda A.T., Aji S.A., Abdu A. Clinical, morphologic and histological features of chronic pyelonephritis: An 8-year review, in: *Niger Postgrad Med J*. 2020;27(1):37-41, doi: 10.4103/npmj.npmj\_109\_19
47. McLeod D., Ching C., Sebastião Y., Greenberg J., Furth S., McHugh K., Becknell B. Common clinical markers predict end-stage renal disease in children with obstructive uropathy, in: *Pediatr Nephrol*, 2019 Mar; 34(3):443-448, doi: 10.1007/s00467-018-4107-z
48. Gobbi D., Fascetti Leon F., Gnech M., Midrio P., Gamba P., Castagnetti M. Management of Congenital Urethral Strictures In Infants. Case Series, in: *Urol J*. 2019 Feb 21;16(1):67-71, doi: 10.22037/uj.v0i0.4045
49. Makosiej R., Orkisz S., Czkwianianc E. Morphological study of the ureterovesical junction in children, in: *J Anat*. 2018 Mar; 232(3):449-456, doi: 10.1111/joa.12752
50. Gaither T., Cooper C., Kornberg Z., Baskin L., Copp H. Risk Factors for the Development of Bladder and Bowel Dysfunction, in: *Pediatrics*, 2018 Jan; 141(1):e20172797, doi: 10.1542/peds.2017-2797
51. Morozova O., Levitskii P., Morozov D., Maltseva L. Mechanisms of Nephrosclerosis Development in Children with Vesicoureteral Reflux, in: *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018; 73(4):273-278.
52. Zaicova N.M., Dlin V.V., Sinitsyna L.A., Gudumac V.S., Korsunsky A.A., Gackan S.G. Microalbuminuria and P2-microglobulinuria in children with vesicoureteral reflux and reflux nephropathy, in: *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2014; 59(5):69-76.
53. Morozova O., Lacomova D., Zaharova N., Maltseva Z., Minasova Z., Morozov D. Refliux- nefropatia u detei: patogenez i prognoz, in: *Urologia* nr. 3, pp. 150-154. 2021, doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2021.3.150-154>
54. Morozova O., Morozov D., Lakomova D., Yakovlev V., Rostovskaya V., Budnik I., Mal'tseva L. Reflyuks -nefropatiya u detey: rannaya diagnostika i monitoring. *Urologiya*, nr. 4. 2017. pp. 107-112, doi:10.18565/urol.2017.4.107-112
55. Mane N., Sharma A., Patil A., Gadekar C., Andankar M., Pathak H. Comparison of contrast-enhanced voiding urosonography with voiding cystourethrography in pediatric vesicoureteral reflux, in: *Turk J Urol*. 2018 May; 44(3):261-267, doi: 10.5152/tud.2018.76702

56. Arlen AM, Cooper CS. New trends in voiding cystourethrography and vesicoureteral reflux: Who, when and how?, in: *Int J Urol.* 2019 Apr; 26(4):440-445, doi: 10.1111/iju.13915. Epub 2019 Feb 14.
57. Zakharova I.N., Gerasimova N.P., Saveleva O.P. Radioizotopnye metody issledovaniya pri pielonefrite u detey, in: *Pediatrics*, 2005; 4: 104-110.
58. Prasad M., Cheng E. Imaging studies and biomarkers to detect clinically meaningful vesicoureteral reflux, in: *Investig Clin Urol.*, 2017 Jun; 58(Suppl 1): S23-S31, doi: 10.4111/icu.2017.58. S 1.S23
59. Valério FC., Lemos RD., de C Reis AL., Pimenta LP., Vieira ÉL., Silva A. Biomarkers in vesicoureteral reflux: an overview, in: *Biomark Med.* 2020, Jun; 14(8):683-696, doi: 10.2217/bmm-2019-0378
60. Park HC, Hwang JH, Kang AY, Ro H, Kim MG, An JN, In Park J, Kim SH, Yang J, Oh YK, Oh KH, Noh JW, Cheong HI, Hwang YH, Ahn C. Urinary N-acetyl-β-D glucosaminidase as a surrogate marker for renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: 1 year prospective cohort study, in: *BMC Nephrol.* 2012 Aug 30;13:93, doi: 10.1186/1471-2369-13-93
61. Rannaya diagnostika reflyuks-nefropatii u detey na osnovanii opredeleniya aktivnosti fermentov v moche / G.A. Gadzhimirzaev [i dr.], in: *Materialy III Rossiyskogo kongressa. Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoy khirurgii.* M.: Medpraktika, M, 2004, pp. 550-551.
62. Loyd Z. Gistokhimiya fermentov / Z. Loyd., R. Gossrau, T. Shibler – Laboratornye metody: Moskva, 1982. 271 p.
63. Rannaya diagnostika reflyuks-nefropatii u detey / E.I. Golovacheva [i dr.], in: *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2003, nr. 2, pp. 11-14.
64. Riahinezhad M., Sarrami A., Gheisari A., Shafaat O., Merikhi A., Karami M., Farghadani M., Moslehi M. How may Doppler indices help in the differentiation of obstructive from nonobstructive hydronephrosis?, in: *J Res Med Sci.* 2018 Aug 23;23:76.
65. Podkhody k diagnostike reflyuks-nefropatii u detey / Derbeneva L.I. [i dr.], in: *Materialy III Rossiyskogo kongressa. Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoy khirurgii.* M.: Medpraktika-M, 2004, pp. 269-270.
66. Olkhova E.B. Vozmozhnosti ultrazvukovoy otsenki funktsionalnogo sostoyaniya pochek pri reflyuks nefropatii u detey / E.B. Olkhova, E.M. Krylova, I. Efremova, in: *Ekhografiya*, 2001, T. 2, nr. 1, pp. 61-67.
67. Ul'trazvukovaya (ekho- i dopplerograficheskaya) otsenka sostoyaniya pochechnogo krovotoka pri obstruktivnykh uropatiyakh u detey/ L.E. Skutina [i dr.], in: *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, nr. 2, 2006, pp. 66-74.
68. Dopplerograficheskaya otsenka urodinamiki pri obstruktivnykh uropatiyakh u detey rannego vozrasta / Pykov I.M. [i dr.], in: *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2004, nr. 3, pp. 71-76.
69. Kandur Y., Salan A., Tuten F. Correlation of ultrasonographical findings of hydronephrosis/atrophy with 99m technetium-dimercaptosuccinic acid in childhood: A single-center experience from Turkey, in: *Urol Ann.* 2018 Jul-Sep;10(3):296-301, doi: 10.4103/UA.UA\_120\_17
70. Mattoo T., Skoog S., Gravens-Mueller L., Chesney R., Hoberman A., Mathews R., Moxey-Mims M., Ivanova A. Interobserver variability for interpretation of DMSA scans in the RIVUR trial, in: *J Pediatr Urol.* 2017 Dec; 13(6):616.e1-616.e6, doi: 10.1016/j.jpuro.2017.03.040
71. Tehnetium-99m- DMSA renal SPECT in diagnosing and monitoring pediatric acute pielonephritis / T.C. Yen [et al.], in: *J Nucl Med.*, 1996, 97 (8), pp. 1349-1352.
72. Zakharova I.N., Gerasimova N.P., Saveleva O.P. Radioizotopnye metody issledovaniya pri pielonefrite u detey, in: *Pediatrics* 2005; 4: 104-110.
73. Aikawa A, Muramatsu M, Takahashi Y, Hamasaki Y, Hashimoto J, Kubota M, Hyoudou Y, Itabashi Y, Kawamura T, Shishido S. Surgical Challenge in Pediatric Kidney Transplant: Lower Urinary Tract Abnormality Exp Clin Transplant. 2018 Mar; 16 Suppl 1(Suppl 1):20-24, doi: 10.6002/ect.TOND-TDTD2017.L42
74. Ignatova M.S. Rasprostranennost' zabolovaniy organov mochevoy sistemy u detey / M.S. Ignatova, in: *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* – 2000, 45 (1), pp. 24-29.
75. Detskaya khirurgiya: V 3-kh t. / Rukovodstvo. Per. s angl. / pod red. K. U. Ashkraft. SPb. : Khardford, 1996. T. 1. 384 p.
76. Acsenova M.E. Uroveni arterialinogo davlenia u detei s raznoi stepeniu refliux-nefropatii. Materiali III Rissiis-cogo congressa. Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detscoi hirurghii. M., 2004. pp. 262-263.
77. Tsygin A.N. Arterial'naya gipertenziya u detey / A.N. Tsygin, in: *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 1998, nr. 9, pp. 574-578.

**NOTĂ.** Lucrarea a fost elaborată în cadrul Programului de Stat 20.80009.8007.32 *Anomaliile congenitale chirurgicale la nou-născut, sugar, adolescent. Chirurgia reconstructivă în afecțiunile malformative congenitale la copil 0-18 ani.*