

47. Коровина Н.А. **Часто** и длительно **болеющие дети**: терминология, патофизиология, терапевтические подходы. Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике. М. 2002, с. 7-17.
48. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. **Часто** и длительно **болеющие дети**: современные возможности иммунореабилитации. В: Руководство для врачей, М. 2001.
49. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии (практическое руководство для врачей). В: М. Медицина для всех. 2001, с.240.
50. Лазарев Ю.А., Богомолова О.В. Влияние отклонений в иммунном статусе на развитие осложнений со стороны дыхательной системы у детей, **часто** болеющих ОРВИ. В: Реабилитация иммунной системы. Цхалтубо. 1990, с. 206.
51. Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей. В: Качественная клиническая практика. 2002, nr.1, с. 14-22.
52. Лысенко И.М. **Дети, часто болеющие** респираторными заболеваниями: новые аспекты оценки состояния, прогноза, профилактики, реабилитации, безлекарственной терапии. В: Автореф. докт. мед. Наук, Минск. 1995, с.31.
53. Ляпина Н.А. Результаты неспецифической профилактики ОРВИ у **часто** болеющих детей дошкольного возраста. Сборник: XII Всесоюзный съезд детских врачей, 6-8 дек. 1988. - С. 179.
54. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. **Часто болеющие дети** мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. В: Педиатрическая фармакология. 2005, nr.1, с. 17-20.
55. Намазова Л.С., Торшхоева Р.М. **Часто болеющие дети** мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. В: Педиатрическая фармакология. 2005, т. 2, nr.2, с.3-7.
56. Нестерова И.В., Старченко А.А., Иванова С.А., Симбирцев А.С. В: Справочник по иммунотерапии, Диалог., 2002, с. 88-95.
57. Ноников В.Е., Ленкова Н.И. Эффективность и переносимость местных бактериальных лизатов при лечении и профилактике инфекций дыхательных путей. В: Русский Медицинский Журнал, 2003, т.11, nr.22, с. 1263-1265.
58. Павлова С.В. Организация медико-социальной реабилитации длительно и **часто** болеющих детей в амбулаторно-поликлинических условиях. В: Дисс. канд. мед. наук, М.: РГМУ, 2006, с. 183.
59. Рациональная фармакотерапия **часто** болеющих детей: Пособие для врачей-педиатров, семейных врачей, студентов педиатрических факультетов медицинских вузов. Под ред. М.Г. Романцова. В: СПб. 2006, с. 96.
60. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблема патогенеза, диагностики и терапии. В: Педиатрия, 2005, nr.1, с. 23-26.

## ROLUL OXIDULUI NITRIC ÎN GLOMERULONEFRITA LA COPII

**Angela Ciuntu**

Departamentul Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu"

### **Summary**

#### *Role of nitrous oxide in glomerulonephritis in children*

Presented study describes determining nitrous oxide in urine of 120 children with glomerulonephritis of different clinical stages of evolution. Control group includes 20 practically healthy children. During relapse of chronic glomerulonephritis was determined the increasement of the urine, and decreasing of its concentration in remission, showing persistence of pathologic process in kidneys.

## Rezumat

Studiul dat prezintă estimarea cantitativă a oxidului nitric în urină la 120 copii la etapele clinico-evolutive ale glomerulonefritei acute și cronice. Lotul de control a constituit 20 copii practic sănătoși. A fost arătat, că în acutizarea glomerulonefritei cronice are loc creșterea excreției oxidului nitric în urină și scăderea concentrației lui în perioada remisiei clinice, cea ce denotă la persistența procesului patologic în rinichi.

## Actualitatea

Cercetările recente arată, că oxidul nitric (NO) prezintă un mediator biologic care exercită efecte în mai multe țesuturi și i se acordă un mare rol în procesele fiziologice și patologice alături de peretele vascular. În condiții fiziologice NO posedă activitate - antiproliferativ /antitrombolică/anticoagulantă.

NO<sup>-</sup> este o moleculă mesager în cel puțin trei sisteme majore: macrofage, neuronii sistemului nervos central și periferic, țesuturile vasculare. Producerea de NO are loc în toate țesuturile; dar acolo unde există defecte genetice de macrofage sau dacă în mediul de incubator lipsește arginina NO<sup>-</sup> nu se eliberează. Există concentrații crescute de NO<sup>-</sup> în (HTA, diabetul zaharat, ateroscleroza, șocul septic, etc.) în special în care rinichiul este participant activ sau pasiv.

Oxidul nitric mediază funcții diverse, ca menținerea homeostazei volumice și presionale, neurotransmisia și imunitatea. Sinteza NO din L-arginină este catalizată de NO – sintaze. NO sintazele (NOS) sunt apoenzime cu cel puțin trei izoforme: NOS neuronală, NOS endotelială, NOS inductibilă, fiecare din ele catalizând reacția de producere a NO din L-arginină [1,2].

Semnale ale prezenței NO-sintazei neuronale au fost detectate în porțiunile inițiale și terminale ale duetului colector medular intern. Semnale minore au fost detectate în glomeruli, vasa recta, arterele arcuate, duetul colector medular extern și ramul subțire medular intern.

Inhibiția NO endogen duce la creșterea tonusului vascular, în special în rinichi. Bradikina (BK) și acetilcolina (ACh) induc reducerea marcată a rezistenței vasculare renale. Deși infuzia de ACh determină o reducere a presiunii arteriale sistemice, fluxul plasmatic în capilarele glomerulare crește.

În vasele glomerulare microperfuzate, NO modulează preferențial efectul procontractil al AGT II în arteriola aferentă, dar nu și în eferentă. Sensibilitatea la acțiunea vasoconstrictoare a norepinefrinei nu este afectată de blocada NO pe ambele vase. Un rol de primă mărime pentru NO în menținerea filtrării glomerulare este susținut și de demonstrarea faptului, că semnalizarea maculei densa către aferentă este modulată de NO. Influența profundă a sintezei proximale de NO pe hemodinamica glomerulară este potențial mediată prin efecte paracrine ale NO asupra funcției celulei mezangiale glomerulare. Creșterea eliberării de NO derivat din endoteliu modulează tonusul vascular în endotoxemie [3,4].

NO inhibă agregarea plachetară, efect inhibat de administrarea simultană de L-arginină. NO are un rol esențial în prevenirea trombozei renale induse de endotoxine. NO sintetizat la nivelul maculei densa acționează ca o moleculă-semnal intercelulară, care este eliberată în timpul reabsorbției tubulare și cuantifică vasoconstricția arteriolei aferente. Celulele juxtglomerulare controlează axul renină-angiotensină-aldosteron, prin controlul fiziologic al conversiei proreninei și secreției de renină.

NO derivat din endoteliu joacă un rol în relaxarea vasa recta, reglând fluxul sanguin medular. Acest proces implică glomerulii juxtamedulari, care, în contrast cu structurile mai superficiale, posedă musculatură netedă în arteriolele aferente și eferente. NO modulează presiunea din medulară, deci participă la natriureza de presiune.

Oxidul nitric are rol important și în controlul tensiunii arteriale pe termen lung. Eliberarea NO din celulele endoteliale glomerulare și din celulele mezangiale și modularea NO-indusă a tonusului arteriolar aferent și eferent participă la controlul ratei filtrației glomerulare (RFG).

Conform datelor literaturii NO sintetizat în rinichi, joacă un rol important în patogenia glomerulonefritei (GN), participând în răspunsul imun, cât și în procesele de nefroscleroză.

Studii recente au relatat, că NO poate fi implicat în formarea peroxidului nitric, chemochinelor proinflamatorii și căilor de semnalizare ca efecte adiționale celui de afectarea glomerulară directă, care participă în permeabilitatea pentru albumină în GN.

Astfel NO derivat din isoforma NOS inductibilă poate genera leziuni inflamatorii, pe când NO derivat din NO sintaza endotelială (eNOS) menține funcția endotelială și protejază împotriva fibrozei tubulointerstițiale și mezangiale ulterioare. [5,6,7].

Studiile denotă, că cercetările despre rolul NO în GN sunt insuficiente și contraversate, iar legătura între componentul tubulointerstițial și producția NO practic nu s-a studiat.

### **Obiective**

Determinarea concentrațiilor urinare ale NO la copii cu glomerulonefrită acută și cronică la etapele clinico-evolutive.

### **Material și metode**

Au fost luați în studiu 120 pacienți cu glomerulonefrită primară, inclusiv 60 copii cu glomerulonefrită acută (GNA), 60 copii cu glomerulonefrită cronică (GNC) și 20 copii practic sănătoși cu vârsta cuprinsă între 7-15 ani. Structura pe grupe de vârstă a fost similară. Copiii incluși în studiu au fost repartizați în 2 loturi:

I lot GNA – 60 copii

II lot GNC – 60 copii

Diagnosticul GN a fost bazat pe criteriile anamnestice, cele fizice, clinico-paraclinice, explorări biochimice special selectate. Sindromul nefrotic (SN) a fost prezent la pacienții cu proteinurie (excreția proteinei urinare  $>40 \text{ mg/m}^2/\text{oră}$  ( $=1 \text{ g/m}^2/24 \text{ ore}$ ), hipoalbuminemie ( $<25 \text{ g/l}$ ) și a edemelor. SN steroid sensibil (SNSS) au fost acei pacienți la care s-a normalizat analiza sumară de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar în 8 săptămâni după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiei complete.

SN steroid rezistent (SNSR) au fost pacienții la care proteinuria a constituit până la  $<3 \text{ g/dl}$  pe parcursul a 6-8 săptămâni de tratament cu prednizolon în doză  $2 \text{ mg/kg}/24 \text{ ore}$  și efectuarea ulterioară a pulsterapie cu metilpred în doză  $20-30 \text{ mg/kg}/24 \text{ ore}$  N 3.

Conținutul de NO în urină a fost apreciat prin metoda descrisă de Каминская Л.Ю. et.al. 2007. [9].

Pentru prelucrarea rezultatelor studiului am utilizat metode statistice cu aprecierea mărimii aritmetice medii [X], devierea medie pătrată, eroarea medie a mărimii aritmetice medii [ $\pm m$ ].

### **Rezultate**

Rezultatele expuse în tabelul 1, relevă la o creștere de 1,8 ori ( $p < 0,01$ ) a conținutului NO în urină în grupul pacienților cu GNA sindrom nefrotic steroid sensibil perioada manifestărilor clinice, comparativ cu grupul martor.

În perioada remisiei s-a constatat o reducere a nivelului NO în urină cu excepția grupului SN steroid rezistent, unde s-a semnalat o creștere a conținutului compusului dat în raport cu valorile inițiale.

A fost prezentă o creștere veridică de 1,5 ori ( $p < 0,05$ ) a concentrației NO în urină la pacienții cu forma hematurică GNC perioada acutizării ( $15,77 \pm 3,38 \text{ mkM/mM}$  creatinină), comparativ cu valorile grupului martor. În perioada remisiei nivelul NO s-a redus veridic ( $p < 0,01$ ) cu 58,4% în grupul pacienților cu formă nefrotică (până la  $6,25 \pm 0,53 \text{ mkm/mM}$  creatinină).

Tabelul 1

Concentrația oxidului nitric în urină la copii cu glomerulonefrită acută

n/o	Grupa de cercetare	Oxidul nitric mKM/mM creatinină	
		Acutizare	Remisie
1	Grupa control (n=20)	10,70±0,91 100%	
2	GNA sindrom nefritic (n=20)	11,97±1,71 111,9%	8,02±2,81 85,4%
3	GNA sindrom nefrotic, steroidsensibil (n=20)	19,17±2,92** 179,2%	8,87±0,92 82,9%
4	GNA sindrom nefrotic, steroidrezistent (n=20)	11,28±0,46 105,4%	12,77±5,43 119,3%

**Notă:** în raport cu valorile martorului: \*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001

Tabelul 2

Concentrația oxidului nitric în urină la copii cu glomerulonefrită cronică

n/o	Grupa de cercetare	Oxidul nitric, mKM/mM creatinină	
		Acutizare	Remisie
1	Grupa control (n=20)	10,70±0,91 100%	-
2	GNC forma nefrotică (n=20)	11,41±1,32 106,6%	6,25±0,53** 58,4%
3	GNC forma mixtă (n=20)	11,06±1,66 103,4%	9,10±1,65 85,0%
4	GNC forma hematurică (n=20)	15,77±3,38* 147,4%	-

**Notă:** în raport cu valorile martorului: \*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001

### Discuții

Studiile personale și cele din literatura de specialitate ne permit de a arăta, că creșterea concentrației a NO în urină în formele grave a glomerulonefritei este rezultatul de prevalare a funcției sintetice a iNOS în macrofagi și lezarea structurilor renale [1,3].

Conform studiilor peroxinitritul ca mediator al lezării proteinelor are capacitatea de a inactiva inhibitorii metaloproteazei – 1, astfel creând condiții favorabile pentru fibrogeneză. La rândul său factorul de creștere trombocitar, factorul de creștere a fibroblaștilor regulează schimbările glomerulare indusă de NO, care la rândul său determină intensitatea procesului inflamator și evoluția maladiei [7,8].

O creștere majoră a NO posibil este condiționată de fibrozarea țesutului renal, în special la copii cu glomeruloscleroza focal-segmentară (GNFS). Pentru GN cu sindrom nefrotic, hematurie, hipertensiune, creșterea activității iNOS nu sunt caracteristice, cea ce ne poate indica la lezarea semnificativă a endoteliului vascular și suprimarea activității NO- sintezei endoteliale (eNOS), caracteristice pentru această variantă a GN. Studiul ne-a permis de a stabili o corelație strânsă între nivelul NO și indicii sistemului coagulant la copii cu GN fără hipertensiune arterială, în același timp această legătură a fost dereglată în cazul hipertensiunii renale. Aceste date confirmă rolul NO în calitate de marker al disfuncției endoteliale [4,5].

Așadar studiul dat a demonstrat, că progresarea GN este determinat de modificările în producția de NO, determinată de participarea NO în reacțiile inflamatorii și formarea fibrozei renale. În perioada acutizării GN se atestă creșterea excreției NO în urină, cu micșorarea

concentrației lui în perioada remisie clinice, cea ce denotă la persistența procesului patologic în rinichi.

### **Bibliografie**

1. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG: Nitric oxide synthases: Structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001, 357: 593-615.
2. Wang T: Role of iNOS and eNOS in modulating proximal tubule transport and acid-base balance. *Am J Physiol* 2002, 268: F658-662.
3. Majid DS, Navar LG: Nitric oxide in the control of renal hemodynamics and excretory function. *Am J Hypertens* 2001,14:74S-82S.
4. Brodsky SV, Yamamoto T, Tada T et al. Endothelial dysfunction in ischemic acute renal; failure-Rescue by transplanted endothelial cells. *Am J Physiol* 2002, 282, F1140-1149.
5. Li B, Yao J, Morioka T et al. Nitric oxide increases albumin permeability of isolated rat glomeruli. *J Am Soc Neph*, 2001, 12:2616-2624.
6. Gomez-Guerrero C, Lopez-Franco O, Suzuki Y, et al: Nitric oxide production in renal cells by immune complexes: Role of kinases and nuclear factor-kB. *Kidney Int* 2002, 62:2022-2034.
7. Ketteier M, Westenfeld R, Gawlik A, et al: Nitric oxide synthase isoform expression in acute versus chronic anti-Thy1 nephritis. *Kidney Int* 2002, 61;826-833.
8. Bremmer V, Tojo A, Kimura K, et al: Role of nitric oxide in rat nephrotoxic nephritis: comparison between inducible and constitutive nitric oxide synthase. *J Am Soc Nephrol* 1997, 8;1712-1721.
9. Каминская Л.Ю., Филипова Н.А., Жлоба А.А., Эмануэль В.Л. Лабораторная технология выявления NO – синтазной активности. 2007, №2, с.49-50.

### **POLICHISTOZA RENALĂ LA COPIL**

**Svetlana Beniș, Angela Ciuntu, Petru Martalog, Maia Balanuță, Ecaterina Guzinschi**  
Departament Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu"

#### **Summary**

#### *Polycystic kidney disease in children*

Renal cystic diseases- the most serious and frequent nephropathies. Most of them are hereditary monogenic diseases, in which prophylaxis may be effective. The incidence of hereditary forms, according to many authors, varies between 1: 400 to 1: 1000 births. In 10 % of nephrological patients, which need hemodialysis or renal transplant, these pathologies represent the cause of chronic renal failure.

It is represented a clinical case of a female patient aged 17, who adressed to nephrology clinic with complaints of bilateral lumbar pain and leg edema. She was diagnosed with Kidney anomaly. Renal bilateral polycystic disease. Secondary pyelonephritis, relapsed evolution, remission stage. The kidney function was preserved.

This clinical case is interesting because of the disease incidence. Taking into account the hereditary history, laboratory tests data, ultrasonography results, scintigraphy and CT results, the prognosis is reserved, with a possible evolution to chronic renal failure.

#### **Rezumat**

Bolile chistice renale – unele dintre cele mai grave și mai frecvente nefropatii. Majoritatea din ele sunt boli ereditare monogenice, în care profilaxia poate fi efektivă. Incidența formelor ereditare după datele mai multor autori variază de la 1:400 la 1:1000 de nașteri. La 10 % dintre bolnavii nefrologici, care necesită hemodializă sau transplant renal, aceste patologii prezintă cauza dezvoltării insuficienței renale cronice.