

Concluzii

1. Studiul a depistat factorii de risc matern al nașterilor premature: avorturile spontane și medicale anamnezice (35,8%, n = 68), nașterile premature anterioare (10%, n = 19) și infecțiile genitale nespecifice (17,4%, n = 33); factorii de risc fetalii adiționali au fost: RPPA (37,9%, n = 72), retardul de dezvoltare intrauterină (25,3%, n = 48) și sarcina gemelară (16,3%, n = 31); factorii maternofetali relevă mecanismul adițional, prin care aceștia influențează nașterea prematură (insuficiența fetoplacentară 11%, n = 21 și insuficiența circulatorie de 7,9%, n = 15).

Drept factori de risc ai dezvoltării AP în nașterea prematură au fost desemnați:

- Hipertensiunea arterială (140/90 mm Hg sau mai mare) cronică sau indusă de sarcină.
- Valorile extreme ale vârstei (< 16 și > 35 de ani), 40% cazuri.
- Ruperea prematură de membrane, astfel, din numărul total de NP, RPPA s-a înregistrat în 37,8%, îndeosebi cu durata mai mare de 24 de ore, 17% – decolarea prematură de placenta în sarcini anterioare.
- Multiparitatea – AP la pacientele multipare a constituit 64%, comparativ cu cele nulipare, care au constituit doar 36%.

2. Factorii de risc primordiali în dezvoltarea endometritei postpartum după NP sunt: perioada alichidiană îndelungată – 37,8% (n = 71), dintre care la 16,8% (n = 32) perioada alichidiană a constituit mai mult de 5 zile, operația cezariană – 28,42% (n =

54), care în NP are mai des caracter urgent și altele cum ar fi: tacte vaginale multiple, control manual al uterului, traume ale canalului de naștere. Frecvența endometritei după nașterile premature este de 8,25%.

Bibliografie

1. Vârtej Petrache. Obstetrică patologică. București: ALL, 1997:589-619.
2. Flowers D, Clark F, Westney S. Cocaine intoxication associated with *abruptio placentae*. 1991;202-204.
3. Paladi Gheorghe, Cernetchi Olga. Obstetrică patologică. Vol. II. Chișinău, 2007;177-190.
4. Paladi Gh, Cernetchi O. Obstetrică patologică. Hemoragiile obstetricale. 2007;391-400.
5. Stemberg M, Gladun E, Friptu V, ș.a. Obstetrica practică. Apoplexia uteroplacentară. 2004;307-320.
6. Gabel Steven G, Niebye Jennifer R, Simpson Joe Leigh. Obstetrics. Normal and Problem Pregnancies. Churchill Livingstone, 2007;453-484.
7. Usui R, Matsubara S, Ohkuchi A. Gynecology and Obstetrics. Fetal heart rate pattern reflecting the severity of placental abruption. 2007;207-216.
8. Ancăr Virgil, Ionescu Crângu. Obstetrică. București: Național, 2008;233-240.
9. Кулаков В, Зак И, Куликова Н. Послеродовые инфекционные заболевания. Москва, 1984.
10. Гордеева Г. Акушерство и гинекология. 2008.
11. Гуртовой БЛ. Гнойно-септические заболевания в акушерстве. Москва, 1981.
12. Сольский И. Инфекционно-токсический шок в акушерско-гинекологической практике. Киев, 1990.
13. Сидрова ЙС, Куласов ВИ, Макаров ИО. Руководство по акушерству. Москва, 2006.
14. Gladun E. Maladii septicopurulente în obstetrică. Chișinău, 1998.

Rolul enzimelor plasmatică în urină în fiziopatogenia glomerulonefritei acute și cronice la copil

A. Ciuntu

Department of pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322 559663

Manuscript received March 05, 2012; revised April 30, 2012

The role of plasmatic enzymes in urine in the physiopathogenesis of acute and chronic glomerulonephritis in children

The activity of plasmatic ferments in urine of 125 children with primary glomerulonephritis was studied. The control group has constituted from 20 practically healthy children. The determining of plasmatic ferments activity in urine of patients suffering by acute and chronic glomerulonephritis in the disease dynamics is a early diagnostic criterion of disease severity. Witch allow prognosis of activity of process as well as complications.

Key words: plasmatic enzymes, children, glomerulonephritis.

Роль плазматических ферментов в моче у детей с острым и хроническим гломерулонефритом

Исследована активность плазматических ферментов в моче у 125 детей с первичным гломерулонефритом. Контрольная группа составила 20 практически здоровых детей. Определение активности плазматических ферментов в моче у больных острым и хроническим гломерулонефритом в динамике заболевания являются ранним диагностическим критерием тяжести заболевания, что позволяет прогнозировать активность процесса и осложнений.

Ключевые слова: плазматические ферменты, дети, гломерулонефрит.

Prezentarea experienței acumulate în diagnosticul și tratamentul glomerulonefritei acute și cronice la copil apare necesară într-un moment, în care apar noi clasificări patogenice ale acestor afecțiuni, cât și principii terapeutice.

Glomerulonefritele primare (GNP), până în prezent, rămân o entitate patologică frecventă, cu o incidență estimată pe al II-lea loc după maladiile congenitale și ereditare în structura cauzelor insuficienței renale cronice la copii. Aproximativ 80% din toate variantele clinice ale sindromului nefrotic (SN) la copil au aspect de MCNS (minimal change nephrotic syndrome), iar 20% reprezintă glomerulonefritele cronice și afecțiunile renale dobândite, nefiind cunoscuți factorii cauzali și cei care influențează simptomatologia și evoluția bolii. Glomerulonefrita focală segmentară (GNFS) apare în 6-12%, glomerulonefrita mezangial proliferativă – în 5-10%, iar cea membranoproliferativă (GNMP) – în 5% din cazurile de SN la copil [1, 2, 3].

Discuții deosebite au loc cu referire la rolul mecanismelor imune, al dereglărilor de hemocoagulare, hemodinamice, metabolice, în evoluția GN, în asocierea complicațiilor, în special, a insuficienței renale cronice.

Reducând la punctele esențiale, factorii cheie ai patogenezei GN, germenii patogeni, reacțiile inflamatorii specifice și nespecifice, ischemia glomerulară, mecanismele imune, mediate prin complexe imune etc, care intervin în producerea leziunilor glomerulare ale sistemului complementar și mecanismelor imunității celulare.

Conform cercetărilor recente, nivelul enzimuriei, activitatea enzimelor organospecifice în afecțiunile renale, în special, în glomerulonefrită, poate servi drept criteriu de diagnostic precoce, de apreciere a gravității maladiei, afectării topice, evoluției lezării țesutului renal, prognosticului [4, 5].

În condiții normale, prin intermediul filtrației glomerulare din plasmă în urină se eliberează numai enzimele cu masa moleculară mai joasă de 70 kDa cum ar fi: amilaza, pepsinogenul, lipaza. Enzimele cu masa moleculară mai mare nu trec prin filtrul glomerular, pe când în 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 sporește activitatea enzimelor, legate de membrana plasmatică, pe când în afectarea majoră crește semnificativ activitatea enzimelor citoplasmice și lizozomale [4, 5, 8].

Este cunoscut faptul, că diagnosticul și medicația adecvată în GN prezintă unele dificultăți, care sunt determinate atât de neomogenitatea funcțional biochimică, morfologică, manifestările clinice, cât și de heterogenitatea etiopatogenică a maladiei în cauză.

Studiile contemporane confirmă că sunt departe de a fi soluționate problemele de diagnostic complex al modificărilor homeostazei, al gravității și activității procesului inflamator, de profilaxie a complicațiilor etc.

Studiul clinico-paraclinic al GN este determinat de faptul că, deși această afecțiune a fost studiată, ea este încă regăsită în practica medicală ca o problemă etiologică a insuficienței renale acute și cronice.

Studiul constă în conturarea rolului enzimo-proteolitic în fiziopatogenia GN la copil.

Material și metode

Materialul se referă la un lot de 125 de copii la etapele clinico-evolutive ale glomerulonefritei primare, inclusiv 75 de copii cu glomerulonefrită acută (GNA), 50 – cu glomerulonefrită cronică (GNC) în stadiu funcțional compensatoriu, cu vârsta cuprinsă între 3-15 ani. Copiii au fost repartizați în 2 loturi:

I. GNA

1. Sindrom nefritic – 50 de copii.
2. Sindrom nefrotic – 15 copii.
3. Sindrom nefrotic, hematurie, hipertensiune – 10 copii.

II. GNC

1. Formă nefrotică – 20 de copii.
2. Formă mixtă – 20 de copii.
3. Formă hematurică – 10 copii.

Sexul feminin a fost afectat în GNA cu predilecție de 1/1,7 față

Tabelul 1

Activitatea enzimelor plasmatice în urină la copiii cu glomerulonefrită (nmol/s.g. creatinină)

Grupul de cercetare	γ-GTP		Fosfatază alcalină	
	Acutizare	Remisie	Acutizare	Remisie
Martor (n = 20)	0,08 ± 0,003	0,08 ± 0,003	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02
1. GNA sindrom nefritic (n = 50)	0,16 ± 0,007***	0,12 ± 0,004	0,21 ± 0,02**	0,16 ± 0,01 p ₁ < 0,05
2. GNA, sindrom nefrotic (n = 15)	0,24 ± 0,05**	0,19 ± 0,04*	0,22 ± 0,003**	0,17 ± 0,02
3. GNA, sindrom nefrotic, hipertensiune, hematurie (n = 10)	0,25 ± 0,03*	0,17 ± 0,035	0,24 ± 0,04	0,15 ± 0,03
1. GNC, formă nefrotică (n = 20)	0,31 ± 0,03***	0,27 ± 0,03***	0,20 ± 0,02*	0,17 ± 0,02 p ₁ < 0,05
2. GNC, formă mixtă – cu hipertensiune (n = 10)	0,23 ± 0,02***	0,19 ± 0,01***	0,46 ± 0,03***	0,23 ± 0,03** p ₁ < 0,05
– fără hipertensiune (n = 10)	0,22 ± 0,01***	-	0,38 ± 0,07**	-
3. GNC, formă hematurică (n = 10)	0,17 ± 0,025	0,07 ± 0,01 p ₁ < 0,05	0,32 ± 0,06*	0,16 ± 0,02 p ₁ < 0,05

Notă: în raport cu valorile martorului: *p < 0,05; ** p < 0, 01; ***p < 0,001; p₁ – autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat în acutizare.

de cel masculin și de 1/1,3 în GNC. Diagnosticul glomerulonefritei (GN) a fost bazat pe datele anamnezice, obiective, examenul clinico-paraclinic. Pentru a spori valoarea diagnostică am estimat activitatea γ -GTP, fosfatazei alcaline și PCE în urină.

Activitatea γ -glutamyltranspeptidazei (γ -GTP) s-a efectuat după metoda descrisă de Колб В.Г., Камышиников В.С., iar fosfataza alcalină – după metoda Bessey, Lowry, Brock, a pseudocolinesterazei (PCE) conform instrucției la setul de reactive BIO-LA-TEST, LACHEMA, Cehia [6, 7, 9]. Activitatea enzimelor în urină a fost estimată în mmol/creatinină. Grupul de control a constituit 20 de copii sănătoși.

Rezultate

Rezultatele studiului, în care s-a evaluat activitatea γ -GTP și fosfatazei alcaline în urină – enzime prezente în membranele plasmatiche ale epitelului tubilor proximali ai nefronului, la copiii cu glomerulonefrită primară sunt redate în tabelul 1.

În lotul evaluat am înregistrat o creștere a nivelului γ -GTP în urină în toate grupurile de pacienți în perioada manifestărilor clinice. Am constatat o majorare de 3 ori a activității γ -GTP în urină la pacienții cu GNA sindrom nefrotic și sindrom nefrotic, hipertensiune, hematurie în raport cu grupul martor ($0,08 \pm 0,003$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,01$).

În perioada remisiei în toate grupurile de pacienți cu GNA s-a semnalat o tendință de reducere a activității γ -GTP în urină, dar care, însă, rămânea destul de înaltă față de valorile normale, cu excepția GNA, sindrom nefrotic și sindrom nefrotic, hipertensiune, hematurie, unde n-au fost depistate modificări concludente. Modificări similare în urină au suportat γ -GTP în cele două perioade ale maladiilor la pacienții cu GNC, ele fiind mai exprimate. Astfel, activitatea γ -GTP în urină la copiii cu GNC formă nefrotică, a sporit de 4 ori ($0,31 \pm 0,03$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,001$), comparativ cu nivelul grupului martor ($0,08 \pm 0,003$ nmol/s.g. creatinină).

În lotul pacienților cu GNC formă mixtă cu hipertensiune și GNC formă mixtă, fără hipertensiune activitatea γ -GTP în urină a sporit de 2,8 ori, pe când la pacienții cu formă hematurică – numai de 2 ori comparativ cu valorile lotului martor.

În perioada remisiei are loc o tendință neînsemnată de scădere a activității γ -GTP în urină la copiii cu GNC, în raport cu valorile inițiale la internare, dar care însă nu ating nivelul grupului-martor, cu excepția pacienților cu formă hematurică, când nivelul γ -GTP în urină s-a normalizat.

Astfel, datele obținute demonstrează, că în GNC are loc afectarea semnificativă a tubilor contorți proximali, în special, la pacienții cu formă nefrotică a GNC, și o afectare moderată la pacienții cu formă mixtă a GNC.

În GNC sindromul nefrotic, hipertensiune, hematurie s-a semnalat afectarea de gravitate medie a tubilor proximali.

Activitatea γ -GTP în urină a corelat cu activitatea procesului patologic în rinichi. Este demonstrat că γ -GTP este parțial localizată în membrana citoplasmatică și în aparatul Golgi. Majorarea activității γ -GTP în urină la copiii cu glomerulonefrită indică la prezența leziunilor la nivelul membranelor citoplasmatiche 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 plasmatiche.

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.

Rezultatele cercetărilor efectuate demonstrează, că în perioada manifestărilor clinice, are loc creșterea activității fosfatazei alcaline în urină pentru toate variantele clinice ale GNA și GNC.

Remarcăm, că la pacienții cu GNA sindromul nefrotic, în perioada manifestărilor clinice, activitatea fosfatazei alcaline în urină a sporit de 1,7 ori (creștere până la $0,22 \pm 0,003$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,01$) în raport cu valorile lotului martor.

În lotul pacienților cu sindrom nefrotic, hipertensiune, hematurie activitatea enzimei date s-a majorat de 2 ori ($0,24 \pm 0,04$ nmol/s.g. creatinină), comparativ cu valorile lotului martor $0,13 \pm 0,02$ nmol/s.g. creatinină).

În perioada remisiei clinice la pacienții cu GNA funcționalitatea fosfatazei alcaline în urină practic este în limitele normale.

Modificările activității fosfatazei alcaline în urină la pacienții cu GNC au fost mai pronunțate. Astfel, în lotul pacienților cu GNC formă mixtă cu hipertensiune nivelul enzimei date a sporit de 3,5 ori (de la $0,13 \pm 0,02$ nmol/s.g. creatinină până la $0,46 \pm 0,03$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,001$), iar în forma mixtă fără hipertensiune aceasta a sporit de 3 ori valorile de referință ($0,38 \pm 0,07$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,01$).

La pacienții cu formă hematurică activitatea enzimei date s-a majorat de 2,5, ori comparativ cu lotul-martor, iar în GNC formă nefrotică a crescut de 1,5 ori ($p < 0,05$). În perioada remisiei clinice activitatea fosfatazei alcaline în urină descrește, revenind la nivelul lotului-martor, cu excepția GNC formă mixtă cu hipertensiune, unde enzimuria continuă să aibă valori sporite ($p < 0,01$).

În baza rezultatelor studiului, activitatea fosfatazei alcaline în urină indică la lezarea epitelului cu marginea „în perie” a tubilor renali, ceea ce ne permite de a conchide despre o afectare pronunțată a citomembranelor tubilor renali la pacienții cu GNC formă mixtă, atât cu hipertensiune, cât și fără hipertensiune și afectare moderată în GNC formă hematurică. În GNA sindrom nefrotic se atestă o afectare ușoară a citomembranelor tubilor contorți proximali. Activitatea fosfatazei alcaline corelează cu activitatea procesului patologic în rinichi, fiind confirmat prin faptul, că această enzimă este localizată numai în membranele citoplasmatiche ale epitelului tubilor renali.

Se știe, că patologia glomerulară se caracterizează prin tulburări de divers grad al permeabilității filtrului glomerular. Drept cauze ale apariției proteinuriei servesc defectele de focar ale membranei bazale glomerulare, care se pot produce sub formă de microperforații, denudare de focar a podocitelor. Prin aceste defecte de focar proteinele trec în cavitatea capsulei, ceea ce modifică sarcina electrică a peretelui capilar și duce la apariția proteinuriei. În acest context, un interes deosebit prezintă determinarea în urină a pseudocolinesterazei (PCE). Aceasta este o enzimă serică cu o masă moleculară mare (348 kDa), care nu se conține în țesutul renal și elementele figurate ale sângelui, iar în condiții fiziologice practic nu trece prin filtrul renal [4, 5].

Rezultatele studiului activității PCE în urină la copiii cu GNA și GNC au fost elucidate în tabelul 2, din care deducem, că nivelul funcțional al PCE în urină s-a majorat la toți pacienții atât cu GNA, cât și cu GNC. Astfel, în perioada manifestărilor clinice la pacienții cu diverse forme clinice ale GNA, activitatea PCE în urină a crescut autentic de 1,5-1,7 ori în raport cu valorile lotului-martor.

Tabelul 2

Activitatea pseudocolinesterazei (PCE) în urină la copiii cu glomerulonefrită (nmol/s. g. creatinină)

Grupul de cercetare	Acutizare	Remisie
Martor (n = 20)	0,62 ± 0,031	0,62 ± 0,031
1. GNA sindrom nefritic (n = 50)	0,94 ± 0,05***	0,76 ± 0,05* p ₁ < 0,05
2. GNA, sindrom nefrotic (n = 15)	1,05 ± 0,18*	0,68 ± 0,11
1. GNC, formă nefrotică (n = 20)	1,44 ± 0,18***	1,07 ± 0,14**
2. GNC, formă mixtă - cu hipertensiune (n = 10)	2,93 ± 0,28***	1,97 ± 0,01*** p ₁ < 0,05
- GNC, forma mixtă fără hipertensiune (n = 10)	2,04 ± 0,27***	-
3. GNC, forma hematurică (n = 10)	1,12 ± 0,16*	0,72 ± 0,11

Notă: în raport cu valorile lotului martor: *p < 0,05; ** p < 0, 01; ***p < 0,001; P₁ - autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat în acutizare.

În perioada remisiei activitatea PCE în urină scade față de valorile inițiale, până la nivelul martorului, cu excepția GNA sindrom nefritic, când normalizarea enzimei nu s-a produs, cu toate că se remarcă tendința de reducere a acesteia. Cercetările efectuate au demonstrat, că cea mai pronunțată enzimurie pseudocolinesterazică s-a înregistrat în GNC forma mixtă cu hipertensiune, în perioada acutizării (sporire de 4,7 ori față de valorile normale). Pentru celelalte variante clinice ale GNC sunt caracteristice valori mai reduse ale activității PCE în urină. Astfel, în grupul pacienților cu GNC forma mixtă fără hipertensiune are loc o sporire de 3,3 ori a nivelului PCE în urină (2,04 ± 0,27 nmol/s. g. creatinină, p < 0,001), iar în forma nefrotică - o creștere de 2,3 ori (până la 1,44 ± 0,18 nmol/s. g. creatinină, p < 0,001), în raport cu lotul martor (0,62 ± 0,031 nmol/s.g. creatinină). În perioada remisiei nivelul de enzimoactivitate PCE în urină în GNC descrește, continuând să rămână la valori majorate, peste nivelul de enzimoactivitate al lotului martor (p < 0,01).

Astfel, rezultatele cercetărilor denotă, că în diverse forme clinice ale GN au loc tulburări de diferit grad al permeabilității filtrului glomerular. Creșterea pregnantă a activității PCE în urină se atestă în GNC forma mixtă cu hipertensiune și fără hipertensiune, ceea ce indică la leziuni pronunțate ale membranelor bazale glomerulare și care decurg cu reducerea funcțiilor renale și rezistența la terapia efectuată. În GNC forma nefrotică și hematurică se constată o creștere mai puțin exprimată a activității PCE în urină, determinată, de prezența unor modificări mai moderate ale permeabilității filtrului glomerular caracteristice pentru aceste forme ale maladii.

Majorarea activității enzimelor plasmatică în urină la pacienții cu GNA și GNC poate fi explicată ca un rezultat al lezării aparaturii tubular și, în special, al segmentului proximal, atât la etapa dereglării permeabilității membranelor celulare ale nefroteliului, cât și în rezultatul fenomenelor de citoliză.

După cum se știe, la lezarea epiteliului tubilor renali în urină se elimină în mod succesiv enzime cu o localizare intracelulară deferită. Se poate admite, că în glomerulonefrită are loc intensificarea proceselor de pinocitoză și afectarea citomembranelor epiteliului tubular [5,8]. Alterarea membranelor citoplasmatică duce la creșterea în urină a enzimelor membranare - γ-GTP, fosfatazei alcaline și PCE.

Concluzii

Studiul activității enzimelor plasmatică în urină (γ-GTP, fosfataza alcalină, PCE) la copii în diferite perioade clinice evolutive ale maladii a permis evidențierea unor legități caracteristice: creșterea activității enzimelor plasmatică în urină în perioada manifestărilor clinice la pacienții cu GNA, fiind mai exprimate la pacienții cu GNC în perioada acutizării și reducerea activității enzimelor plasmatică în urină la pacienții cu GNA și GNC în perioada remisiei.

De remarcat, că sensul și profunzimea modificărilor enzimatică în urină pot servi în calitate de criterii de apreciere a activității, evoluției clinice a maladii, de prognozare, având o valoare predictivă asupra riscului de cronicizare a maladii.

Există modificări enzimatică fără a fi însoțite de semne clinice importante. Examenul biochimic și cel histologic permit stabilirea unui diagnostic precoce a GN la copii.

Bibliografie

1. Abrantes MM, Cardoso LS, Lima EM, et.al. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):1003-1227.
2. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res.* 2005;122:13-28.
3. Paik KH, LeeBH, Cho HY, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:389-395.
4. Делекторская ЛН, Ертанов ИД, Окунева ДЮ. Ферменты в моче, диагностические и методические аспекты (обзор литературы). *Лаб. дело.* 1988;(9):3-8.
5. Лавренова ТП. Ферменты в моче и их значение для диагностики поражения почек (обзор литературы). *Лаб. дело.* 1990;(5):4-9.
6. Колб ВГ, Камышников ВС. Справочник по клинической химии. 1982;366.
7. Кулинский ВИ, Колесниченко ЛС. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы. *Успехи современной биологии.* 1993;113:107-127.
8. Мищенко ВП, Длин ВВ. Значение ферментурии при заболевании почек у детей. *Лаб. дело.* 1989;5:39-43.
9. Титов ВИ, Твороговоа МГ. Гамма-глутамилтрансфераза, методические приемы определения и диагностическое значение. *Лаб. дело.* 1991;8:4-11.