

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL
DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***MANAGEMENTUL INFECȚIILOR DE TRACT
URINAR LA COPIL***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LAURA BĂLĂNESCU

Student-doctorand:

STANCIU OLIVIA-OANA

CUPRINS

INTRODUCERE 1

1 CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND INFECȚIILE DE TRACT URINAR LA COPIL 6

1.1 DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE 6

1.2 EPIDEMIOLOGIE ȘI IMPACT 8

1.3 ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE 9

1.4 DIAGNOSTIC POZITIV 12

1.4.1 Diagnosticul clinic 12

1.4.2 Diagnosticul paraclinic 13

1.4.3 Diagnosticul imagistic 15

1.4.4 Concluzii 18

2 MANAGEMENTUL INFECȚIILOR DE TRACT URINAR LA COPIL – PERSPECTIVE ACTUALE 20

2.1 TRATAMENTUL EPISODULUI ACUT 20

2.1.1 Terapie antibacteriană 20

2.1.2 Administrare adjuvantă de steroizi 21

2.1.3 Derivația urinară temporară 21

2.2 MĂSURI DE PREVENȚIE A RECURENȚEI INFECȚIILOR DE TRACT URINAR 22

2.2.1 Profilaxia antibiotică continuă 22

2.2.2 Profilaxia non-antibiotică 23

2.2.3 Fimoza 23

2.2.4 Managementul BBD și LUTDs 24

2.3 INDICAȚIILE CHIRURGICALE ÎN MANAGEMENTUL ITU PEDIATRICE 24

2.3.1 Principii generale ale managementului chirurgical 24

2.3.2 Refluxul vezico-ureteral - controversa tratamentului chirurgical 25

2.3.3 Alte malformații ale sistemului urinar implicate în patogenia ITU recurente 27

2.4 EVOLUȚII RECENTE ȘI PERSPECTIVE DE VIITOR 28

2.4.1 Tehnici minim invazive 28

2.4.2 Biomarkeri și medicina personalizată 29

2.4.3	Regenerare tisulară și inginerie tisulară	29
2.5	CONCLUZII	29
3	IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	32
3.1	IPOTEZA GENERALĂ DE CERCETARE	32
3.2	OBIECTIVUL GENERAL AL CERCETĂRII	33
3.3	OBIECTIVELE SPECIFICE ALE CERCETĂRII	34
3.4	RELEVANȚA ȘTIINȚIFICĂ ȘI IMPACTUL AȘTEPTAT AL CERCETĂRII	37
4	METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	39
4.1	CADRUL INSTITUȚIONAL AL CERCETĂRII	39
4.2	PERIOADA DE DESFĂȘURARE A CERCETĂRII	40
4.3	CONSIDERAȚII ETICE ȘI PROTECȚIA DATELOR	41
4.4	DESIGNUL GENERAL AL CERCETĂRII	41
4.5	INSTRUMENTAR STATISTIC	42
4.6	STANDARDIZARE MICROBIOLOGICĂ ȘI RAPORTARE	43
4.7	ARTICULAREA CELOR PATRU STUDII ÎN CADRUL CERCETĂRII DOCTORALE	44
5	TRENDURI DE REZISTENȚĂ ANTIMICROBIANĂ LA COPII CU INFECȚII RECURENTE DE TRACT URINAR – EXPERIENȚA UNUI CENTRU ÎN ULTIMII CINCI ANI	45
5.1	INTRODUCERE	45
5.2	MATERIAL ȘI METODĂ	48
5.2.1	Designul studiului și aprobarea etică	48
5.2.2	Populația de studiu	48
5.2.3	Colectarea datelor	49
5.2.4	Proceduri microbiologice	49
5.2.5	Rațiunea selecției antibioticelor analizate	50
5.2.6	Analiza statistică	50
5.2.7	Vizualizarea datelor și reproductibilitatea	51
5.3	REZULTATE	51
5.3.1	Caracteristici demografice și clinice	51
5.3.2	Constatări microbiologice	53
5.3.3	Tiparele de rezistență antimicrobiană	56
5.3.4	Corelația dintre rezistența antimicrobiană și factorii clinici	58

5.3.5	Evoluția temporală și recurența	60
5.4	DISCUȚII	63
5.4.1	Implicații clinice	64
5.4.2	Puncte forte și limitări	65
5.5	CONCLUZII	66
6	IMPACTUL ANTIBIOPROFILAXIEI CONTINUE ASUPRA MICROBIOMULUI LA COPII CU INFECȚII RECURENTE DE TRACT URINAR SI REFLUX VEZICO-URETERAL	68
6.1	INTRODUCERE	68
6.2	MATERIALE ȘI METODE:	69
6.2.1	Criterii de eligibilitate	70
6.2.2	Surse de informare și strategia de căutare	70
6.2.3	Selecția studiilor	72
6.2.4	Extracția datelor	73
6.2.5	Evaluarea riscului de bias	74
6.2.6	Sinteza datelor	74
6.2.7	Siguranța dovezilor	74
6.3	REZULTATE	74
6.3.1	Selecția studiilor	74
6.3.2	Caracteristicile studiilor	74
6.3.3	Calitatea și riscul de bias	76
6.3.4	Impactul asupra compoziției microbiomului intestinal	77
6.3.5	Rezultate clinice și de rezistență din studiul PREDICT (NEJM 2023)	78
6.3.6	Sinteza rezultatelor	78
6.4	DISCUȚII	79
6.4.1	Diversitatea și compoziția microbiomului	79
6.4.2	Interpretare biologică	80
6.4.3	Implicații funcționale și metabolice	80
6.4.4	Implicații clinice	81
6.4.5	Interpretare integrativă	81
6.4.6	Comparație cu literatura existentă	82
6.4.7	Puncte forte și limitări	82
6.4.8	Relevanță clinică	82
6.4.9	Direcții viitoare de cercetare	83

6.5	CONCLUZII	83
7	MANAGEMENTUL INFECȚIILOR DE TRACT URINAR RECURENTE LA COPII: PREDICTORI DE RISC, TEHNICI OPERATORII ȘI REZULTATE TERAPEUTICE — STUDIU CAZ-CONTROL	84
7.1	INTRODUCERE	84
7.2	MATERIALE ȘI METODE	85
7.2.1	Designul studiului	85
7.2.2	Sursa datelor și populația studiată	85
7.2.3	Definirea grupurilor de studiu	85
7.2.4	Criterii de includere și excludere	86
7.2.5	Variabile analizate	86
7.2.6	Analiza statistică	86
7.2.7	Considerații etice	87
7.3	REZULTATE	87
7.3.1	Caracteristicile lotului studiat	87
7.3.2	Analiza factorilor de risc — Odds Ratio	92
7.3.3	Analiza de regresie logistică multivariată	98
7.3.4	Analize suplimentare. Subgrupuri clinice	102
7.4	DISCUȚII	109
7.4.1	Rezumatul principalelor constatări	109
7.4.2	Factorii de risc ai formei severe de ITU recurentă	110
7.4.3	Comparația tehnicilor chirurgicale	111
7.4.4	Factorii de risc pentru reintervenție	113
7.4.5	Predictorii eșecului terapeutic la 12 luni — limitele predictibilității	114
7.4.6	Implicații în practica medicală și perspectiva preventivă	115
7.4.7	Limitele studiului	115
7.4.8	Contribuții originale ale studiului	116
7.5	CONCLUZII	116
8	DISFUNȚIA SEVERĂ A TRACTULUI URINAR INFERIOR LA COPII APARENT SĂNĂTOȘI: SERIE DE CAZURI ȘI REVIEW NARATIV	118
8.1	INTRODUCERE	118
8.2	OBIECTIVE	119
8.3	MATERIALE ȘI METODE	119
8.4	REZULTATE	120

8.5	DISCUȚII	120
8.6	CONCLUZII	123
9	CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	124
9.1	CONCLUZIILE REVIZUIRII SISTEMATICE PRIVIND IMPACTUL ANTIBIOPROFILAXIEI ASUPRA MICROBIOMULUI	124
9.2	CONCLUZIILE STUDIULUI CAZ-CONTROL PRIVIND MANAGEMENTUL CHIRURGICAL	125
9.3	CONCLUZIILE STUDIULUI PRIVIND DISFUNCȚIA SEVERĂ A TRACTULUI URINAR INFERIOR	126
9.4	CONCLUZII GENERALE	126
9.5	AVANTAJE, LIMITE ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE	127
9.6	CONTRIBUȚII PERSONALE	128
9.6.1	Contribuții cu caracter metodologic	128
9.6.2	Contribuții la cunoașterea științifică în domeniu	129
9.6.3	Contribuții cu impact clinic și terapeutic	130
9.6.4	Diseminarea rezultatelor cercetării	131
9.6.5	Considerație finală	131
	BIBLIOGRAFIE	132
	ANEXA 1	147
	ANEXA 2	165
	ANEXA 3	181

PROBLEMA FUNDAMENTALĂ ȘI MOTIVAȚIA CERCETĂRII

Infecțiile de tract urinar (ITU) reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii infecțioase întâlnite în practica pediatrică, constituind o cauză majoră de morbiditate și de utilizare a resurselor medicale [1]. Importanța lor clinică decurge nu doar din incidența crescută, ci și din potențialul de a determina complicații pe termen scurt și lung – cicatrici renale, hipertensiune arterială, afectare progresivă a funcției renale – în special atunci când diagnosticul și tratamentul sunt întârziate sau inadecvate [2]. Din perspectiva chirurgiei pediatrice, aceste infecții capătă un interes aparte prin prisma relației lor cu anomaliiile congenitale ale aparatului urinar, cu disfuncțiile funcționale și cu necesitatea unor intervenții de corecție [3].

Formele recurente ridică, în mod particular, o problemă clinică de dificultate crescută. Spre deosebire de episoadele izolate, infecțiile urinare recurente se asociază cu un risc semnificativ sporit de sechele renale și sunt, frecvent, expresia unor condiții predispozante structurale, funcționale sau microbiologice care depășesc cadrul unui simplu eveniment infecțios [4]. În pofida progreselor din ultimele decenii în înțelegerea fiziopatologiei și în standardizarea protocoalelor terapeutice, multe aspecte rămân insuficient documentate, mai ales pentru populația pediatrică din Europa Centrală și de Est, unde datele locale – în special cele focalizate exclusiv pe formele recurente – sunt limitate [5].

În acest context, alegerea temei a fost motivată de trei observații convergente, desprinse din practica de zi cu zi a unui centru terțiar de chirurgie pediatrică: creșterea prevalenței uropatogenilor multirezistenți, dificultatea selecției pacienților care beneficiază real de intervenție chirurgicală și sub-recunoașterea disfuncțiilor funcționale ale tractului urinar inferior la copiii aparent sănătoși. Fiecare dintre aceste dimensiuni are implicații directe asupra prognosticului, însă niciuna nu poate fi înțeleasă izolat.

IPOTEZA DE CERCETARE

Ipoteza generală a prezentei teze postulează că o abordare integrată, care să combine evaluarea microbiologică, caracterizarea funcțională a tractului urinar inferior și stratificarea riguroasă a riscului anatomic, permite optimizarea managementului infecțiilor de tract urinar recurente la copil din perspectiva chirurgului pediatru, cu impact direct asupra ratei de recurență, asupra prognosticului renal pe termen lung și asupra utilizării raționale a

antibioticelor. Această ipoteză generală a fost articulată în patru ipoteze de lucru, fiecare fiind testată printr-un studiu dedicat: (1) profilurile locale de rezistență antimicrobiană sunt semnificativ influențate de prezența malformațiilor congenitale ale rinichiului și tractului urinar (CAKUT) și de expunerea la antibiopprofilaxie continuă; (2) antibiopprofilaxia continuă, deși eficientă clinic, exercită presiuni ecologice detectabile asupra microbiomului pediatric; (3) decizia de tratament chirurgical poate fi fundamentată pe un set discriminativ de criterii clinice, imagistice și paraclinice; (4) disfuncțiile severe ale tractului urinar inferior pot apărea și la copii fără patologie neurologică sau anomalii anatomice evidente, iar nerecunoașterea lor poate conduce atât la perpetuarea infecțiilor, cât și la indicații chirurgicale eronate.

OBIECTIVELE CERCETĂRII

Obiectivul general al tezei a constat în evaluarea complexă, din perspectiva chirurgului pediatru, a factorilor microbiologici, funcționali și anatomici implicați în apariția, persistența și recurența infecțiilor de tract urinar la copil, cu scopul de a fundamenta un cadru decizional integrat capabil să orienteze atât selecția pacienților pentru intervenție chirurgicală, cât și utilizarea rațională a antibioterapiei profilactice. Acest obiectiv a fost urmărit prin patru direcții complementare: caracterizarea longitudinală a profilurilor de rezistență antimicrobiană într-o cohortă pediatrică cu infecții urinare recurente urmărită pe cinci ani consecutivi; sinteza critică a evidențelor publicate referitoare la impactul antibiopprofilaxiei continue asupra microbiomului urinar și intestinal la copiii cu reflux vezico-ureteral; identificarea predictorilor clinici, imagistici și paraclinici asociați necesității tratamentului chirurgical, prin analiză comparativă caz-control; și ilustrarea, prin serie de cazuri și sinteză narativă, a particularităților diagnostice și terapeutice ale formelor severe de disfuncție a tractului urinar inferior la copilul fără patologie neurologică.

METODOLOGIA CERCETĂRII

Teza reunește patru studii distincte, complementare prin obiective și abordare, fiecare abordând una dintre fațetele managementului contemporan al infecțiilor urinare recurente la copil. Studiile cu componentă clinică (Studiile 1, 3 și 4) au fost realizate în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București, centru terțiar de referință în pediatrie și chirurgie pediatrică, în intervalul 2018–2025. Toate studiile clinice

au respectat principiile Declarației de la Helsinki și prevederile GDPR, aprobarea etică fiind obținută de la Comisia de Etică a spitalului. Revizuirea sistematică a fost înregistrată prospectiv în registrul PROSPERO (CRD420251161209), anterior începerii extracției datelor.

Alegerea design-urilor a fost adaptată naturii fiecărei întrebări de cercetare: Studiul 1 – observațional retrospectiv, cu 130 de episoade de ITU recurentă microbiologic confirmate (ianuarie 2020 – decembrie 2024); Studiul 2 – revizuire sistematică conform PRISMA 2020 [6], cu sinteză narativă calitativă, pe baza a 4 studii incluse (426 copii); Studiul 3 – caz-control observațional analitic, retrospectiv, pe 261 de pacienți (148 cazuri / 113 controale); Studiul 4 – retrospectiv descriptiv, sub forma unei serii de 3 cazuri pediatrice cu fenotipuri distincte de disfuncție severă a tractului urinar inferior, completată de revizuire narativă a literaturii.

Instrumentarul statistic a fost adaptat tipului de variabile și distribuției datelor. Variabilele continue cu distribuție normală au fost descrise prin medie și deviație standard și comparate prin test t Student sau ANOVA; variabilele cu distribuție asimetrică au fost caracterizate prin mediană și interval intercuartilic, cu testele Mann–Whitney U sau Kruskal–Wallis. Variabilele categoriale au fost analizate prin testul χ^2 sau Fisher exact, iar mărimea efectului a fost evaluată prin coeficientul V al lui Cramér. Pentru analiza factorilor de risc au fost calculate rapoarte de șanse (Odds Ratio) cu intervale de încredere de 95% prin metoda Wilson, iar pentru identificarea predictorilor independenți au fost construite modele de regresie logistică multivariată, cu evaluarea calității prin pseudo- R^2 McFadden, aria sub curba ROC (AUC), testul Hosmer–Lemeshow și testul raportului de verosimilitate. În Studiul 1, evaluarea trendurilor temporale a beneficiat suplimentar de analize de tip Cochran–Armitage; în Studiul 3, pentru explorarea structurii variabilei vârstă la diagnostic au fost aplicate metode de analiză cluster k-means. Toate testele au fost bicaudale, cu pragul de semnificație stabilit anterior analizei la $p < 0,05$.

Pentru componenta microbiologică (Studiul 1), identificarea bacteriană și testarea sensibilității antimicrobiene au fost efectuate cu sistemul automatizat VITEK® 2 (bioMérieux), iar producția de β -lactamază cu spectru extins (ESBL) a fost confirmată prin testul de sinergie cu disc dublu, conform recomandărilor CLSI (document M100). Raportarea revizuirii sistematice a urmat ghidurile PRISMA 2020, cu extracție independentă a datelor de către doi recenzori, iar Studiile 3 și 4 au respectat principiile generale ale ghidurilor STROBE pentru studiile observaționale.

Sinteza studiului 1. Trendurile rezistenței antimicrobiene în ITU recurente pediatrice

Primul studiu a caracterizat profilul local de rezistență antimicrobiană într-o cohortă de 130 de episoade de ITU recurentă, diagnosticate în intervalul 2020–2024. Cohorta a cuprins 78 de paciente de sex feminin (60%) și 52 de pacienți de sex masculin (40%), cu o vârstă medie de $6,1 \pm 4,6$ ani. Malformații ale tractului urinar au fost identificate la 40% dintre pacienți, iar profilaxia antibiotică continuă era administrată la 35% dintre aceștia la momentul infecției.

Spectrul uropatogenilor a fost dominat de *Escherichia coli* (58,5%), urmată de *Klebsiella* spp. (16,9%), *Enterococcus* spp. (12,3%), *Pseudomonas* spp. (5,4%), *Proteus* spp. (4,6%) și alte specii. Rezistența multidrog (MDR) a fost prezentă la 48,5% dintre izolatele analizabile, iar producția de β -lactamază cu spectru extins la 20,9%. Prevalența ESBL a variat semnificativ între specii, fiind marcat mai ridicată la *Klebsiella* spp. (68,2%) comparativ cu *E. coli* (17,1%), o observație cu implicații clinice directe pentru alegerea terapiei empirice atunci când se suspectează acest agent etiologic. Analiza univariată a identificat asocieri semnificative între statusul MDR și prezența malformațiilor tractului urinar (60,3% vs. 38,0%; $p = 0,016$), respectiv utilizarea profilaxiei antibiotice continue (61,2% vs. 41,2%; $p = 0,040$). În analiza multivariată, ajustată pentru vârstă și sex, ambii factori și-au păstrat direcția asocierii, fără însă a atinge semnificația statistică convențională (OR = 2,07 pentru malformații, OR = 2,11 pentru CAP), rezultat concordant cu plauzibilitatea biologică a presiunii selective exercitate de antibiotice și a dinamicii infecțiilor recurente.

Un rezultat contrar așteptărilor inițiale a fost absența unui trend liniar ascendent al rezistenței multidrog pe parcursul celor cinci ani: atât regresia logistică, cât și testul Cochran–Armitage au infirmat ipoteza unei creșteri progresive. Această stabilitate nu reprezintă, însă, un semn de îmbunătățire, ci expresia unui platou endemic de rezistență persistent ridicat, care plasează centrul analizat – și, prin extensie, datele românești comparabile – printre cele cu cea mai semnificativă povară de rezistență antimicrobiană pediatrică din spațiul european. În plan terapeutic, conservarea relativă a sensibilității la nitrofurantoină și aminoglicozide oferă opțiuni utile pentru tratamentul empiric al infecțiilor recurente, în timp ce rezistența ridicată la β -lactamine și TMP–SMX continuă să limiteze alegerile orale [7,8].

Sinteza studiului 2. Impactul antibioprolaxiei continue asupra microbiomului

Plecând de la observațiile microbiologice ale primului studiu, revizuirea sistematică a urmărit clarificarea consecințelor biologice mai puțin vizibile ale antibioprolaxiei prelungite la copiii cu reflux vezico-ureteral. Căutarea structurată în cinci baze de date electronice majore (PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library), finalizată la 15 septembrie 2025, a identificat 21 de înregistrări, din care 4 studii au îndeplinit criteriile de includere, acoperind o populație totală de 426 de copii.

Calitatea metodologică a studiilor incluse a fost evaluată cu instrumente adaptate fiecărui design – Cochrane Risk of Bias 2 pentru studiile randomizate, scala Newcastle–Ottawa pentru cele observaționale și grila Joanna Briggs Institute pentru studiile pre-post – iar sinteza a fost efectuată narativ calitativ, din cauza heterogenității marcate a antibioticelor, duratelor și metodelor de analiză a microbiomului utilizate. Datele obținute sugerează că antibioprolaxia continuă, utilizată în refluxul vezico-ureteral, poate menține diversitatea globală a microbiotei intestinale, însă determină modificări compoziționale subtile, dar consistente: creșterea relativă a Enterobacteriaceae și reducerea taxonilor benefici precum Bifidobacteriaceae. Aceste modificări indică exercitarea unei presiuni ecologice selective asupra echilibrului florei comensale, mai degrabă decât o depleție globală a microbiomului [9,10]. În ceea ce privește microbiomul urinar, datele rămân extrem de limitate, majoritatea informațiilor disponibile provenind din studii cu metode culturale clasice, și nu din analize de secvențiere de înaltă rezoluție [11].

Integrarea rezultatelor studiului PREDICT (NEJM, 2023) [12] a consolidat dimensiunea ecologică a acestor observații: deși antibioprolaxia continuă reduce semnificativ riscul de recurență (HR 0,55), ea favorizează totodată tranziția către uropatogeni non-E. coli și creșterea proporției tulpinilor rezistente. Aceste constatări se corelează direct cu pattern-urile microbiologice din primul studiu al tezei, oferind un fundament biologic plauzibil pentru fenomenul de rezistență persistentă observat clinic. Concluzia operațională a sintezei este că profilaxia antibiotică continuă nu poate fi considerată o intervenție ecologic neutră; beneficiul său clinic trebuie pus în balanță cu efectele biologice cumulative, în special la sugarii expuși într-o perioadă critică de dezvoltare a microbiomului.

Sinteza studiului 3. Studiul caz-control privind managementul chirurgical

Al treilea studiu, cu cea mai consistentă cohortă chirurgicală a tezei, a analizat comparativ 261 de pacienți cu ITU recurente – 148 incluși în grupul Cazuri (pacienți care au necesitat intervenție chirurgicală) și 113 în grupul Controale (pacienți tratați conservator). Pacienții din grupul Cazuri au fost diagnosticați semnificativ mai precoce (mediană 11 luni [IQR: 4–30] vs. 35 luni [IQR: 15–76]; $p < 0,001$) și au prezentat un profil de severitate net superior, reflectat de frecvența ridicată a anomaliilor urinare asociate (37,2% vs. 8,0%; $p < 0,001$), a dilatațiilor antenatale (37,2% vs. 3,5%; $p < 0,001$) și mai ales a refluxului vezico-ureteral de grad înalt $\geq$ III (85,1% vs. 3,5%; $p < 0,001$). Analiza univariată a identificat mai mulți factori de risc semnificativ asociați cu forma severă: vârsta la diagnostic sub 12 luni (OR = 4,25), anomaliile urinare asociate (OR = 6,83), dilatațiile antenatale (OR = 18,97), modificările ecografice renale (OR = 12,52) și utilizarea CAP (OR = 34,93). RVU de grad înalt a constituit cel mai puternic factor individual (OR = 156,07; IC 95%: 52,17–466,88), iar RVU bilateral a fost asociat cu un risc extrem de ridicat (OR = 143,02). Disfuncția vezico-sfincteriană (BBD) a apărut, paradoxal, ca factor protectiv față de forma chirurgicală (OR = 0,34), constatare cu importanță directă pentru diagnosticul diferențial: BBD generează frecvent forme funcționale de ITU, care răspund la tratament conservator și nu necesită intervenție chirurgicală. Modelul de regresie logistică multivariată construit pentru identificarea formei severe ($n = 237$) a demonstrat o putere discriminatorie excelentă: pseudo- R^2 McFadden de 0,621, AUC de 0,950, sensibilitate 87,1% și specificitate 94,7%. Refluxul vezico-ureteral de grad înalt (OR ajustat = 91,52; $p < 0,001$), dilatațiile antenatale (OR ajustat = 5,82; $p = 0,030$) și modificările ecografice renale (OR ajustat = 2,76; $p = 0,044$) s-au impus ca predictorii independenți semnificativi, în timp ce sexul, vârsta la diagnostic sub 12 luni și BBD și-au pierdut semnificația statistică după ajustare, sugerând că efectul lor se mediază prin severitatea RVU.

În planul tehnicilor operatorii, procedura cea mai frecvent utilizată a fost implantul endoscopic subureteral (76,4%), urmat de reimplantarea ureterală (16,9%) și de alte proceduri (6,8%). Comparăția directă dintre tehnicile endoscopice a relevat un avantaj clar al procedurii STING față de HIT/dHIT, atât în rata de succes la 12 luni (68,9% vs. 38,2%; OR = 0,28; $p = 0,003$), cât și în rezoluția anatomică a refluxului (RVU postoperator persistent 22,2% vs. 67,6%; OR = 7,32; $p < 0,001$). Această diferență a fost obținută în condiții de severitate preoperatorie comparabilă, ceea ce susține argumentul pentru utilizarea

preferențială a tehnicii STING ca primă opțiune endoscopică. Reimplantarea ureterală, deși eficientă (rată de succes 68,0%), a rămas grevată de o morbiditate perioperatorie semnificativ mai mare, cu o durată a internării mediana 7 zile vs. 3 zile pentru procedura endoscopică ($p < 0,001$) și o rată a complicațiilor postoperatorii de 72,0% vs. 15,9% ($OR = 0,07$; $p < 0,001$), confirmând rolul său de opțiune rezervată cazurilor complexe sau refractare.

Predictibilitatea eșecului terapeutic la 12 luni de la prima intervenție s-a dovedit, în schimb, modestă. Din cei 148 de pacienți operați, 72 (48,6%) au prezentat eșec la 12 luni. Modelul multivariat construit pentru identificarea predictorilor eșecului a avut o putere discriminatorie limitată ($AUC = 0,647$), singurul predictor independent semnificativ fiind gradul maxim al RVU, analizat ca variabilă continuă (OR ajustat = 1,54 per unitate de grad; $p = 0,040$). Acest rezultat atrage atenția asupra limitelor instrumentelor clinice clasice de prognostic și subliniază importanța consilierii preoperatorii realiste a familiilor, în special pentru pacienții cu RVU de grad IV–V.

În privința reintervenției, 52 de pacienți (35,6%) au necesitat o a doua procedură în primii 2 ani postoperator. Singurul factor de risc independent a fost vârsta mică la prima intervenție: copiii operați înainte de 24 de luni au prezentat un risc de reintervenție de aproape patru ori mai mare ($OR = 3,79$; $IC\ 95\%: 1,77-8,11$; $p < 0,001$). Strategia terapeutică în mai multe etape s-a dovedit eficientă, cu o rată de succes după reintervenție de 75,6%, confirmând utilitatea unui algoritm scalat în cazurile cu eșec inițial. Un fenotip particular a fost conturat pentru cei 5 pacienți cu insuficiență renală cronică, toți aparținând grupului Cazuri și caracterizați prin debut neonatal al ITU recurente (mediană 1 lună la diagnostic), RVU de grad V bilateral, creatinină crescută la internare (mediană 1,14 mg/dL) și dilatație antenatală documentată la 4 din 5 pacienți. Toți au prezentat eșec la 12 luni de la prima intervenție. Această constelație – identificabilă prenatal sau în primele săptămâni de viață – conturează un grup foarte restrâns de pacienți pentru care intervenția preventivă perinatală reprezintă, probabil, singura fereastră de oportunitate pentru evitarea leziunii renale ireversibile [13,14].

Sinteza studiului 4. Disfuncția severă a tractului urinar inferior la copii aparent sănătoși

Al patrulea studiu a urmărit aprofundarea unui aspect adesea subdiagnosticat în practica chirurgiei pediatrice – contribuția disfuncțiilor funcționale severe la patogeneza

infecțiilor urinare recurente [15]. Studiul a inclus trei cazuri pediatrice evaluate între ianuarie 2018 și decembrie 2024, selectate pe baza criteriilor de absență a patologiei neurologice cunoscute, absență a malformațiilor structurale majore ale tractului urinar, simptomatologie severă sugestivă pentru disfuncție vezicală și evaluare urodinamică completă.

Cele trei cazuri au ilustrat heterogenitatea fenotipurilor urodinamice posibile la copilul neurologic intact: o formă predominantă de tulburare de stocare, cu hiperactivitate a detrusorului și capacitate vezicală redusă; un sindrom Hinman cu dissinergie detrusor-sfincter și remodelare vezicală progresivă; și o formă cu tulburare predominantă de golire, cu reziduu postmictional semnificativ. La toți pacienții, evaluarea endoscopică a evidențiat modificări morfologice secundare ale vezicii urinare – trabeculații și modificări pseudopolipoide ale mucoasei – care reflectă adaptarea peretelui vezical la presiuni intravezicale crescute sau la golire inefficientă pe termen lung și care pot mima, prin aspect, patologia obstructivă sau refluxul vezico-ureteral primar.

Tratamentul a fost conservator și multimodal, incluzând uroterapie standard, biofeedback al planșeului pelvin, tratament farmacologic adaptat profilului urodinamic, profilaxie antibiotică selectivă și, în cazul sindromului Hinman, cateterism intermitent [16]. Evoluția clinică a fost favorabilă în toate cele trei cazuri, cu reducerea semnificativă a episoadelor de infecție urinară și ameliorarea funcției vezicale pe parcursul perioadei de urmărire. Revizuirea narativă a literaturii, efectuată pe baza recomandărilor ICCS, a permis contextualizarea acestor observații și a susținut argumentul pentru introducerea sistematică a evaluării urodinamice în algoritmul diagnostic al copiilor cu infecții urinare recurente fără explicație anatomică, ca metodă de evitare a indicațiilor chirurgicale eronate.

CONCLUZII

Reunite, rezultatele celor patru studii susțin ipoteza generală a tezei: o abordare integrată – microbiologică, funcțională și anatomică – este indispensabilă pentru optimizarea managementului contemporan al infecțiilor urinare recurente la copil, din perspectiva chirurgului pediatru. Niciuna dintre cele trei dimensiuni analizate nu poate explica, izolat, complexitatea fenomenului de recurență, iar deciziile terapeutice luate fără luarea lor concomitentă în considerare riscă să fie incomplete sau, în unele situații, contraproductive.

Din analiza microbiologică pe cinci ani a reieșit că rezistența antimicrobiană se menține la un platou persistent ridicat – aproape jumătate dintre izolate fiind

multirezistente și aproximativ una din cinci producând β -lactamaze cu spectru extins –, cu asocieri semnificative între statusul de rezistență și prezența malformațiilor, respectiv utilizarea antibioprolaxiei continue. Nitrofurantoina și aminoglicozidele rămân opțiuni terapeutice eficiente în această populație și ar trebui prioritizate atunci când contextul clinic permite. Sinteza sistematică a confirmat, la rândul ei, că antibioprolaxia continuă exercită o presiune ecologică subtilă, dar consistentă asupra microbiomului pediatric, ceea ce impune o reconsiderare selectivă a indicațiilor sale, în acord cu principiile antibiotic stewardship.

Pe plan chirurgical, studiul caz-control a demonstrat că decizia de intervenție poate fi fundamentată pe un model predictiv cu putere discriminatorie excelentă ($AUC = 0,950$), construit pe trei predictorii independenți: RVU de grad înalt, dilatațiile antenatale și modificările ecografice renale. Tehnica STING s-a impus ca superioară HIT/dHIT în tratamentul endoscopic, iar reimplantarea ureterală, deși eficientă, rămâne rezervată cazurilor complexe prin prisma morbidității perioperatorii semnificativ mai mari.

Managementul în etape, cu reintervenție la nevoie, este o abordare validă în practică, cu o rată de succes după reintervenție de peste trei sferturi [17,18]. În fine, evidențierea unor forme severe de disfuncție a tractului urinar inferior la copii aparent sănătoși atrage atenția asupra unei categorii de pacienți care, în absența unei evaluări urodinamice adecvate, riscă să fie îndrumați spre intervenții invazive nejustificate sau să rămână, dimpotrivă, fără tratament corect un timp îndelungat [19].

Echilibrul dintre beneficiul clinic al antibioprolaxiei și costul ecologic al acesteia, dintre eficiența chirurgicală endoscopică și morbiditatea reimplantării deschise, dintre tratamentul exclusiv infecțios și recunoașterea componentei funcționale, devine astfel cheia unui management modern, ancorat în datele unui centru terțiar românesc, dar conectat la dialogul internațional curent.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Contribuțiile personale aduse prin prezenta teză sunt, în cea mai mare parte, expresia unei activități originale de cercetare, materializate în două articole publicate în revista *Children* (2025, factor de impact 2,1) și unul în *Pediatric Reports* (2026, factor de impact 1,4). La acestea se adaugă un studiu original (studiul caz-control) aflat în curs de pregătire pentru publicare.

Din punct de vedere metodologic, teza prezintă următoarele contribuții: construirea și analiza primei cohorte pediatrice românești dedicate exclusiv infecțiilor urinare recurente confirmate microbiologic, urmărită longitudinal pe parcursul a cinci ani consecutivi; aplicarea unei metodologii statistice mixte, parametrice și neparametrice, pentru evaluarea trendurilor temporale ale rezistenței antimicrobiene; realizarea primei revizuii sistematice focalizate exclusiv pe impactul antibioprolaxiei continue asupra microbiomului urinar și intestinal la copiii cu reflux vezico-ureteral; construirea unui model predictiv multivariat pentru identificarea formei severe de ITU recurentă cu indicație chirurgicală, cu o capacitate discriminatorie excelentă ($AUC = 0,950$); aplicarea unor metode de analiză cluster (k-means) pentru caracterizarea distribuției asimetrice a vârstei la diagnostic în cele două grupuri analizate.

În planul cunoașterii științifice în domeniu, teza oferă primele date românești privind evoluția temporală a rezistenței antimicrobiene exclusiv în populația pediatrică cu infecții urinare recurente, cu documentarea unei prevalențe a tulpinilor multirezistente de aproximativ 49% și a unei rate de producție de β -lactamază cu spectru extins de aproximativ 21%, cu identificarea *Klebsiella* spp. ca specie cu cea mai mare proporție de izolate ESBL-pozitive (68,2%). De asemenea, au fost evidențiate, prin analiză multivariată, asocierile semnificative dintre malformațiile congenitale, utilizarea CAP și statusul de rezistență multidrog, precum și absența – contrar așteptărilor inițiale – a unui trend liniar ascendent al rezistenței, interpretată ca expresie a unui platou endemic. În privința microbiomului, a fost sintetizată evidența disponibilă privind modificările compoziționale induse de antibioprolaxie, cu integrarea critică a rezultatelor studiului PREDICT ca element de legătură între datele microbiologice și cele clinice.

Pe plan clinic și terapeutic, teza aduce argumente bazate pe date locale pentru utilizarea preferențială a nitrofurantoiniei și aminoglicozidelor în terapia empirică a infecțiilor urinare recurente la copiii cu profil de risc crescut; demonstrează cantitativ superioritatea tehnicii STING față de HIT/dHIT în tratamentul endoscopic al refluxului vezico-ureteral (68,9% vs. 38,2% rată de succes); cuantifică diferențele de morbiditate perioperatorie dintre procedura endoscopică și reimplantarea ureterală deschisă; identifică vârsta mică la prima intervenție ca singur predictor independent al reintervenției, cu implicații directe pentru consilierea preoperatorie; validează managementul în mai multe etape în chirurgia refluxului vezico-ureteral; și argumentează introducerea sistematică a evaluării urodinamice în algoritmul diagnostic al copiilor cu infecții urinare recurente fără explicație anatomică. În ansamblu, demersul conturează un cadru decizional integrat care,

în loc să trateze separat dimensiunile microbiologică, anatomică și funcțională, le abordează concomitent, propunând o lectură personalizată a fiecărui caz din perspectiva chirurgiei pediatrice.

LIMITE ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

Principalele limite ale demersului decurg din caracterul retrospectiv al studiilor clinice, care introduce un risc inherent de bias de selecție și de informație, și din recrutarea într-un singur centru terțiar, ceea ce restrânge generalizabilitatea rezultatelor către populațiile pediatrice din ambulator sau din spitalele non-terțiare. Absența tipizării moleculare a uropatogenilor a împiedicat diferențierea precisă între reinfecție și recurență, iar datele despre aderența la profilaxie și despre comorbiditățile funcționale nu au putut fi standardizate retrospectiv. Numărul mic de pacienți cu insuficiență renală cronică ($n = 5$) a limitat construcția unui model predictiv robust pentru această complicație, iar seria de cazuri privind disfuncția tractului urinar inferior, deși ilustrativă, nu permite extrapolări populaționale.

Aceste limite deschid, însă, direcțiile prioritare ale cercetării viitoare: confirmarea prospectivă, multicentrică, a profilurilor locale de rezistență, ideal cu integrarea analizelor moleculare ale uropatogenilor; evaluarea longitudinală prin metode multi-omice a impactului antibioprolaxiei asupra microbiomului pediatric, eventual însoțită de testarea unor strategii alternative (probiotice, prebiotice, scheme intermitente); validarea externă, pe cohorte independente, a modelului predictiv pentru indicația chirurgicală propus în Studiul 3; și investigarea sistematică, într-un cadru prospectiv, a rolului evaluării urodinamice în algoritmul de management al copiilor cu infecții urinare recurente.

Demersul de față nu epuizează complexitatea managementului infecțiilor urinare recurente la copil, problemă care va continua să se afle, probabil, în atenția chirurgului pediatru pentru multă vreme. Ceea ce prezenta teză își propune să ofere este, mai degrabă, o contribuție argumentată dintr-un centru terțiar românesc la dialogul internațional curent: date locale acolo unde lipseau, instrumente metodologice utilizabile în practica de zi cu zi și, nu în ultimul rând, o invitație la o lectură integrată – microbiologică, funcțională și chirurgicală – a unui pacient pediatric care merită, mai întotdeauna, mai mult decât suma protocoalelor existente.

BIBLIOGRAFIE

1. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:302–308.
2. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, et al. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*. 2011;128:595–610.
3. Burgu B, Castagnetti M, Dogan H, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology, 2023.
4. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol*. 2021;17:200–207.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. NICE guideline NG224, 2022.
6. Srivastava A, Shete O, Gulia A, et al. Role of Gut and Urinary Microbiome in Children with Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2025;15:93.
7. Marsh MC, Junquera GY, Stonebrook E, et al. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev*. 2024;45:260–270.
8. Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, et al. Short-Course Therapy for Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr*. 2023;177:782–789.
9. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, et al. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:617002.
10. Jeries LM, Sysoeva TA, Karstens L, Kelly MS. Synthesis of current pediatric urinary microbiome research. *Front Pediatr*. 2024;12:1396408.
11. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med*. 2014;370:2367–2376.
12. Gnech M, 't Hoen L, Zachou A, et al. Update and Summary of the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. *Eur Urol*. 2024;85:433–442.
13. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*. 2010;184:1134–1144.
14. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. ICCS terminology. *Neurourol Urodyn*. 2016;35:471–481.

15. Nieuwhof-Leppink AJ, Hussong J, Chase J, et al. ICCS urotherapy. *J Pediatr Urol.* 2021;17:172–181.
16. Finkelstein JB, Rague JT, Chow J, et al. Accuracy of Ultrasound in the Diagnosis of Renal Scarring in Children with Urinary Tract Infection. *Urology.* 2020;138:134–137.
17. Bush NC, Keays M, Adams C, et al. Renal Damage Detected by DMSA Scintigraphy in Children with Urinary Tract Infection. *J Pediatr Urol.* 2015;11:126.e1–126.e7.
18. Rius-Gordillo N, Ferré N, González JD, et al. Dexamethasone for the Prevention of Renal Scarring in Acute Pyelonephritis: A Randomized Clinical Trial. *Pediatr Nephrol.* 2022;37:2109–2118.
19. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Urinary tract infections in children. *Eur Urol.* 2015;67:546–558.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Rezultatele prezentei teze de doctorat au fost valorificate prin următoarele publicații în reviste internaționale indexate ISI/Web of Science:

1. **Stanciu O.-O.**, Andriescu M., Moga A., Caragata R., Balanescu L., Balanescu R. *Antibiotic Resistance Trends in Recurrent Paediatric Urinary Tract Infections: A Five-Year Single-Centre Experience. Children.* 2025;12(11):1567.
<https://doi.org/10.3390/children12111567>
Factor de impact: 2,1 (Q2, Pediatrics)
2. **Stanciu O.-O.**, Moga A., Balanescu L., Balanescu R., Andriescu M. *Continuous Antibiotic Prophylaxis for Vesicoureteral Reflux: Impact on the Pediatric Microbiome — A Systematic Review. Children.* 2025;12(11):1446.
<https://doi.org/10.3390/children12111446>
Factor de impact: 2,1 (Q2, Pediatrics)
3. **Stanciu O.-O.**, Moga A., Balanescu L., Andriescu M., Caragata R., Balanescu R. *Severe Lower Urinary Tract Dysfunction in Otherwise Healthy Children: A Three-Case Series and Narrative Review. Pediatric Reports.* 2026;18(1):20.
<https://doi.org/10.3390/pediatric18010020>
Factor de impact: 1,4

Revizuirea sistematică (publicația 2) a fost înregistrată prospectiv în registrul internațional PROSPERO al University of York, sub identificatorul CRD420251161209, anterior începerii procesului de extracție a datelor.