

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.6-007-053.1

ROTARU VALENTINA

INCIDENȚA, DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI
MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI MALFORMAȚIILOR
RENOURINARE LA COPII

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Autoreferatul
tezei de doctor în medicină

Conducător științific:
dr. hab. în șt. med., prof. univ.

STRATULAT Petru

Consultant științific:
dr. hab. în șt. med., prof. univ.

CURAJOS Boris

Autor

ROTARU Valentina

Chișinău, 2016

Teza a fost realizată în cadrul Laboratorului Științific de Perinatologie al IMSP Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova.

Conducător științific:

Stratulat Petru – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 322.01 – Pediatrie și Neonatologie

Consultant științific:

Curajos Boris – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 321.14 – Chirurgie pediatrică

Referenți oficiali:

Nelly Revenco – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Jana Bernic – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Componenta Consiliului Științific Specializat:

1. Țurea Valentin – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar – președinte,
2. Curteanu Ala – doctor în științe medicale, conferențiar cercetător – secretar,
3. Mișu Ion – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
4. Sasu Boris – doctor în științe medicale, conferențiar universitar,
5. Rusnac Tudor – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
6. Ceban Emil – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
7. Puiu Sergiu – doctor în științe medicale.

Susținerea va avea loc la 17 iunie 2016, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului Științific Specializat D 53.322.01-02 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (2062, Chișinău, str. Burebista, 93, et.2, sala de conferințe a blocului Pediatrie).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul Mamei și Copilului, str. Burebista, 93, și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la data de 16 mai 2016

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat,

Curteanu Ala – doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Consultant științific,

Curajos Boris – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Autor

Rotaru Valentina

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Conform *Organizației Mondiale a Sănătății*, malformațiile congenitale se impun drept o problemă majoră de sănătate publică și constituie cea de a 5-a cauză de deces (276 mii nou-născuți în 2013) în primele 4 săptămâni de la naștere. Registrele EUROCAT estimează o mortalitate perinatală de 0,9 la 1.000 de nașteri și o pondere generală de 104 000 (2%) cazuri la 5,2 milioane de nașteri/anual [1].

Potrivit aceluiași forum medical suprem, circa 5% din nou-născuți suferă de afecțiuni ereditare, iar 40% din decesele infantile și dizabilitățile din perioada copilăriei sunt condiționate de factori ereditari. În ultimele decenii în Republica Moldova rata malformațiilor congenitale rămâne constant înaltă, poziționându-se pe locul doi în structura mortalității infantile: în anul 2009 – 27%, în anul 2010 – 29,4%, în anul 2011 – 27,1% și în anul 2012 – 36,4%. În anii 2011-2012 structura malformațiilor congenitale în Republica Moldova a fost dominată de malformații congenitale multiple (25%), cele ale sistemului osteo-muscular au constituit 19%, iar malformațiile cardiovasculare - 15%. În același interval a fost semnalată și o tendință de creștere a incidenței anomaliilor sistemului renal - de la 4,5% în anul 2011 la 9,4% în anul 2012 [2].

Peste tot în lume anomaliile tractului reno-urinar sunt cele mai frecvente [3, 4]. Republica Moldova nu este o excepție, iar potrivit registrelor spitalicești, nivelul de depistare a malformațiilor congenitale (MC) ale sistemului urinar este în continuă ascensiune. Analiza datelor din fișele medicale ale pacienților externați din secția Nefrologie a consemnat o tristă realitate - majoritatea cazurilor de anomalii ale tractului renourinar sunt diagnosticate tardiv, după vârsta de 7 ani. Spre exemplu, în anul 2004 au fost diagnosticați primar 121 copii cu anomalii ale tractului renourinar, ceea ce constituie 13,44% din totalitatea copiilor internați în secția Nefrologie a Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Mamei și Copilului (IMSP IMșiC).

Conform datelor din registrele spitalicești, nivelul de depistare a MC ale sistemului urinar este în creștere de 4,8 ori. Analiza datelor din fișele medicale ale pacienților externați din secția Nefrologie a arătat că majoritatea cazurilor de anomalii de tract reno-urinar sunt diagnosticate tardiv, după vârsta de 7 ani. În anul 2004, primar au fost diagnosticați 121 copii cu anomalii ale tractului renourinar, ceea ce constituie 13,44 % din totalitatea copiilor internați în secția Nefrologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

În secția de Urologie a IMSP IM și C pe parcursul ultimilor 4 ani s-au efectuat nefrectomii la 94 copii și heminefrectomii la 6 copii, ceea ce constituie 10% din numărul total de copii internați. Malformațiile renourinare sunt afecțiuni ce necesită adesea intervenții medico-chirurgicale complexe. Astfel din cei 138 copii internați în anul 2004 cu hidronefroză 38 (27,5%)

au fost supuși tratamentului chirurgical, din 95 copii cu reflux vezico-renal - 42 (44,2%) au urmat corecții chirurgicale, din 36 copii cu megaureter refluxant - 25 (69,4%) au fost operați și toți cei 26 copii cu megaureter obstructiv (100%) au fost supuși tratamentului chirurgical.

Motivul adresării copiilor cu malformații reno-urinare după asistență medicală este infecția tractului urinar [5, 6]. Infecțiile tractului urinar la copii sunt extrem de polimorfe și prezintă tablouri clinice variate în raport cu localizarea infecției (înalță sau joasă) și termenul ei (vârsta copilului, uropatia subiacentă). La nou-născuți și în primul an de viață a copilului manifestările clinice sunt nespecifice, dar diagnosticul lor precoce este decisiv pentru a preveni degradarea acestora cu o evoluție spre insuficiența renală cronică terminală [7].

În literatura de specialitate se insistă asupra screening-ului prenatal al malformațiilor reno-urinare prin ecografia efectuată între săptămânile 20-22 de gestație și screening-ul neonatal, realizat prin efectuarea unei ecografii renale în prima săptămână de viață, completată cu o cistografie micțională și urografie intra-venoasă sau scintigrafie renală în prima lună de viață [8, 9]. Numeroase studii evidențiază importanța acestui screening în diagnosticarea anomaliilor de tract urinar. Urmărind aceste protocoale, uropatiile fetale pot fi diagnosticate atât antenatal cât și postnatal, oferind posibilitatea unor intervenții terapeutice sau chirurgicale oportune și precoce.

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare

Malformațiile congenitale ale sistemului renourinar la copii sunt încă un domeniu insuficient cercetat, în spațiul Republicii Moldova, unde există puține date cu referire la nivelul și structura morbidității prin malformații nefrourinare. Sunt sporadice, incomplete și studiile care au vizat grupele de risc antenatal. Nu este elucidat plauzibil rolul infecției urinare în patologia nefrourinară congenitală și, prin urmare, nu se poate vorbi despre existența unui program științific argumentat de monitorizare și depistare activă a malformațiilor congenitale nefrourinare.

Toate cele relatate ne-au ghidat în intenția de a realiza un studiu care să se fundamenteze pe investigarea științifică complexă a malformațiilor reno-urinare atestate în populația de copii din țara noastră.

Scopul studiului

Studierea incidenței și argumentarea metodelor de diagnostic precoce al malformațiilor renourinare la copii pentru elaborarea unui algoritm de management medical adecvat.

Obiectivele tezei:

1. Studiarea incidenței patologiei nefrourinare depistate antenatal și postnatal, conform datelor adresabilității.
2. Determinarea factorilor predispozanți materni și fetalii în apariția malformațiilor nefrourinare.

3. Identificarea rolului infecției urinare în patologia nefrourinară congenitală și elaborarea programelor de profilaxie și tratament în perioada neonatală și cea de sugar.
4. Modelarea unui algoritm de diagnosticare precoce a anomaliilor tractului urinar la nou-născut și sugar.
5. Ordonarea unui sistem adecvat condițiilor existente de monitorizare a patologiei nefrourinare.

Metodologia cercetării științifice

Ipoteza cercetării a inclus patru întrebări principale:

1. Care este ponderea malformațiilor nefrourinare depistate antenatal și postnatal, conform datelor adresabilității.
2. Estimarea factorilor predispozanți materni și fetalii în apariția malformațiilor nefrourinare.
3. Elaborarea programelor de profilaxie și tratament în perioada neonatală și cea de sugar, în cazul infecției urinare în patologia nefrourinară congenitală.
4. Modelarea unui algoritm de diagnosticare precoce a anomaliilor tractului urinar la nou-născut și sugar.

Obiectele de cercetare:

1. Screening-ul prenatal și postnatal al malformațiilor nefrourinare.
2. Preconțițiile în apariția malformațiilor nefrourinare.
3. Programul de profilaxie și tratament a infecției urinare.
4. Algoritmul de diagnosticare precoce a anomaliilor tractului urinar la nou-născut și sugar.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute

În premieră s-au efectuat cercetări științifice orientate spre determinarea incidenței și structurii morbidității (incidenței și prevalenței) reale prin anomalii nefro-urinare depistare antenatal și postnatal cu utilizarea metodelor contemporane de evaluare și analiză, orientate spre determinarea priorităților ce țin de perfecționarea și optimizarea acordării asistenței medicale copiilor cu malformații congenitale.

În premieră a fost efectuată o analiză amplă a factorilor de risc socio-demografici, economici și medicali (inclusiv administrarea necontrolată a medicamentelor), care influențează sănătatea femeilor însărcinate, iar în temeiul acestora s-au elaborat direcții strategice de organizare a asistenței medicale cu acest subiect. În baza identificării grupelor de risc antenatal și postnatal a fost elaborat un algoritm de diagnostic precoce al anomaliilor tractului nefrourinar.

În premieră pentru Republica Moldova s-a efectuat o analiză amplă ce a permis identificarea rolului infecției urinare în patologia nefrourinară congenitală și în baza căreia s-au elaborat recomandări de profilaxie și tratament a infecției în perioada neonatală și a sugarului.

În scopul prioritizării metodelor contemporane de diagnostic precoce al infecțiilor de tract urinar testul de apreciere a citokinelor în urină s-a utilizat pe punctul de marker al prezenței sau absenței anomaliilor de tract nefroureter

Problema științifică soluționată în cercetare

S-a elaborat și s-a valorificat în practică un sistem inedit de monitorizare la nivel național a patologiei nefroureter, care s-a dovedit oportun în depistarea formelor asimptomatice de MC și în definirea tacticii de tratament conservativ, care odată aplicat, previne eficient apariția infecției urinare, reduce considerabil numărul complicațiilor, necesitatea soluțiilor chirurgicale și nivelul de invalidizări la copii. Sistemul dat a argumentat măsurile ce pot asigura accesul copiilor la asistență medicală calitativă acordată la nivel republican în cadrul IMSP IM și C.

Rezultatele cercetărilor științifice au fost utilizate pentru determinarea frecvenței și tipului MC, pentru evidențierea particularităților clinice și biologice și trasarea posibilităților de diagnostic precoce și tratament eficient al acestor maladiilor la copiii din Republica Moldova.

Semnificația teoretică a cercetării

Lucrarea și-a adus aportul la dezvoltarea metodologiei complexe de studiere și analiză a problemelor ce țin de diagnosticul, etiopatogenia, profilaxia și tratamentul malformațiilor renourinare și al infecțiilor tractului urinar la copii în relație cu factorii de risc ce le determină sau condiționează apariția acestora. Postulatele emise sub acest aspect se conformă cu principiile de cercetare internaționale și conceptul actual al pediatriei în acest domeniu.

Rezultatele obținute au completat principiile teoretice de depistare precoce, evidențiere a particularităților evolutive și de monitorizare a malformațiilor renourinare la copii. Studiarea riscului de apariție a malformației în funcție de factorii de risc pe care îi comportă copiii și mamele acestora a contribuit la aprofundarea științei pediatrie la compartimentul respectiv.

Valoarea aplicativă a lucrării

Rezultatele studiilor ce au fost realizate sub acest aspect sunt de valoare practică semnificativă, servind drept îndrumar solid în acordarea asistenței medicale oportune și calitative copiilor cu malformații congenitale nefroureter.

Rezultatele obținute referitor la rolul infecției urinare, care apare frecvent pe fondalul anomaliilor congenitale, au folosit pentru argumentarea unor metode eficiente de profilaxie și tratament conservativ aplicat precoce și oportun acestor copii.

Analiza și evaluarea factorilor exo- și endogeni ce conduc la apariția MC, cât și din studierea evoluției maladiilor a rezultat cu elaborarea unui algoritm de diagnosticare activă și precoce prin utilizarea ecografiei renale ca test screening la toți sugarii sănătoși, reușind astfel

depistarea anomaliilor ce decurg latent sau asimptomatic, anticipându-se complicațiile și eventualele intervenții chirurgicale.

În urma cercetărilor complexe asupra MC nefrouinare la copii s-a reușit completarea unor protocoale avizate de diagnostic prenatal și neonatal al malformațiilor reno-urinare în dependență de asocierea sau nu a infecției, prin care se poate implementa un sistem eficient de monitorizare a patologiei nefrouinare la scară națională.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. La scară națională s-a implementat un sistem de diagnostic prenatal complet, care, fiind extins asupra tuturor gravidelor, a permis depistarea oportună a malformațiilor.
2. S-a efectuat consilierea și informarea familiei referitor la conduita unui asemenea copil.
3. S-a elaborat conduita supravegherii postnatale de către specialiștii de profil, inclusiv inițierea tratamentului profilactic cu antibiotice imediat după naștere la copiii cu hidronefroză, ceea ce poate preveni dezvoltarea pielonefritei, a complicațiilor eventuale, de asemenea, coordonarea tratamentului chirurgical al copiilor cu anomalii ale tractului urinar.

Implementarea rezultatelor științifice

Implementarea în practică a rezultatelor cercetărilor științifice se realizează în conformitate cu Suplimentul la ghidul C Național de Perinatologie – Protocoalele de îngrijire și tratament în obstetrică și neonatologie (Utilizarea ecografiei renale în depistarea malformațiilor la nou-născuți și sugari. Infecția tractului urinar la nou-născut și sugar), cu Algoritmii neonatali (Algoritm de diagnostic și tratament pentru leucociturie la nou-născuți), elaborați de noi și aprobați de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova și IMSP IM și C. Aceste documente includ descrierea nivelului și structurii morbidității prin malformații nefro-urinare și prezintă grupele de risc antenatal ce pot dezvolta o patologie nefrouinară.

Cele mai importante rezultate ale tezei sunt implementate în procesul didactic al catedrelor de pediatrie și medicină de familie la etapele instruirii universitare și postuniversitare.

Aprobarea rezultatelor

Materialele tezei au fost prezentate la diferite foruri științifice de nivel național și internațional:

- Congresul Pediatriilor și Neonatologilor din RM, 2005;
- Congresul Internațional de Nefrologie Pediatrică, septembrie 2007, Budapesta, Ungaria;
- Conferința Științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicole Testemițanu”, 2007; 2008; 2009;

- Congresul Internațional de Nefrologie Pediatrică, septembrie 2008, Lion, Franța,
- Societatea Pediatriilor din RM, 2008,
- Congresul Pediatriilor și Neonatologilor din RM, 2009;
- Societatea de Urologie, Nefrologie și Transplant renal din RM în 2009;
- Congresul Internațional de Nefrologie Pediatrică, septembrie 2010, New York, SUA;
- Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal din Republica Moldova, iunie 2011;
- Congresul V al Federației Pediatriilor Țărilor CSI și Congresul VI al Pediatriilor și Neonatologilor din RM, iunie, 2013, Chișinău, Moldova.

Studiul a fost efectuat în baza temei aprobate la Ședința Seminarului de profil „Pediatria” de pe lângă Ministerul Sănătății și Protecției Sociale din RM, din 01.02.2006, proces verbal nr. 1 și la Consiliul Științific al IMSP IMȘIC din 30.03.2006, proces verbal nr. 1.

Teza a fost aprobată la: Ședința comună a secției Pediatrie și catedrei Neonatologie din 22.07.2015 (proces verbal nr. 52) și în ședința Seminarului științific de profil: *322.01 Pediatrie* al IMSP Institutul Mamei și Copilului la 18 decembrie 2015.

Teza a fost realizată în cadrul Laboratorului Științific de Perinatologie al IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Publicații la tema tezei.

Rezultatele investigațiilor realizate au fost raportate în cadrul a 13 lucrări științifice, inclusiv 4 articole originale de monoautorat, 5 rapoarte și comunicări rezumative la foruri de specialitate internaționale, 2 protocoale de conduită curativă și un algoritm de diagnostic și monitoring preventiv.

Volumul și structura tezei.

Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 119 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, revista literaturii, materialul și metodele de cercetare, 3 capitole explorative, la care se adaugă sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice, indicele bibliografic cu 125 de surse citate. Lucrarea este ilustrată cu 26 de figuri și 17 tabele.

Cuvinte cheie: examen ecografic, malformație renourinară, factor de risc, Odds ratio, infecție urinară, reflux vezio-ureteral.

CONȚINUTUL TEZEI

1. VIZIUNEA MODERNĂ ASUPRA FACTORILOR CE DETERMINĂ APARIȚIA MALFORMAȚIILOR RENO-URINARE LA COPII ȘI MANAGEMENTUL PREVENTIV AL ACESTORA (*REVISTA LITERATURII*)

Materialul relatat la acest capitol reflectă principiile pe care s-au fundamentat reperele conceptuale ale cercetării recente asupra malformațiilor nefro-urinare la copii, iar evaluarea problemelor actuale se face prin prisma datelor de ultimă oră raportate în literatura de domeniu cu referire la parametrii de incidență și de impact morbid al malformațiilor renourinare. Deosebit de atent au fost analizate publicațiile, care analizează factorii determinanți și frecvențele anomaliilor renourinare în diferite spații de pe glob.

Un compartiment aparte al revistei publicațiilor de specialitate s-a focalizat asupra posibilităților și modului de operare a diagnosticului pre- și postnatal al malformațiilor renourinare la copii. Astfel sunt analizate rezultatele cercetărilor din literatura de specialitate, care sugerează informativitatea examenului ecografic, recunoscut unanim drept o investigație de valoare esențială pe itinerarul urmăririi prenatale a sarcinilor cu risc crescut.

Informațiile și sugestiile desprinse din procesarea atentă a publicațiilor destinate problematicii abordate au fost transpuse creativ în argumentarea principalelor repere ale viitoarelor cercetări ale autorului sub acest aspect.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE INVESTIGAȚIE

Acest compartiment al studiului disertațional include tradițional proiectarea și argumentarea lucrărilor ce urmează a fi dezvoltate întru realizarea scopului și obiectivelor propuse. Astfel se emite formula de concept și scenariul de desfășurare a celor două paliere de cercetări concepute ca un *studiu analitic – de cohortă* - pe de o parte și ca o cercetare de *studiu gen descriptiv* – pe de alta. Comun pentru ambele studii (cel descriptiv și cel analitic – de cohortă) au fost obiectivele de evaluare a incidenței malformațiilor renourinare conform datelor adresabilității, evaluarea și ajustarea la parametrii autohtoni a metodelor de depistare precoce, monitorizare și tratament al malformațiilor renourinare la copii.

2.1. Protocolul studiului descriptiv. Studiul descriptiv a fost realizat în conformitate cu principiile metodologice acceptate de savanții autohtoni, cât și de autori de pe mapamond. Cercetarea a fost proiectată astfel, încât rezultatele obținute să conțină informații de la un eșantion reprezentativ, iar drept unități de observație au fost luați feții cu vârstă gestațională de peste 18 săptămâni și copiii de până la un an, cărora în perioada de studiu li s-a efectuat examenul ecografic și la care s-a suspectat o malformație renourinară.

Examinarea prin ecografie antenatală s-a efectuat la femeile internate în secțiile de patologia gravidelor sau în secția de ambulator în diagnostic. Gravidele, la fătul cărora, în cadrul examenului ecografic, au fost depistate probabile patologii nefrouinare (dilatarea bazinetului, calicelor și ureterelor), au fost monitorizate, examenul ecografic fiind repetat la 20-22, 25-27 și 34-36 săptămâni de sarcină.

Per total, în cadrul cercetării au fost examinate 500 de femei cu sarcină de peste 18 săptămâni. La 148 (29,6%) din aceste femei s-au relevat schimbări patologice intrauterine ale sistemului reno-urinar la făt, inclusiv dilatarea bazinetului de peste 5 mm, ceea ce ne-a permis să suspectăm o eventuală dezvoltare a malformației congenitale și anume - prezența unei pieloectazii sau a hidronefrozei după naștere. Copiii suspectți de o malformație, au fost investigați și monitorizați. Diagnosticul afecțiunii suspectate antenatal a fost confirmat postnatal în baza tabloului clinic, a rezultatelor investigațiilor imagistice și de laborator.

Un alt grup de copii, incluși în cercetare, au fost 1500 de nou-născuți, din secțiile patologie nou-născuți, psihoneurologie și prematuri. Acestor copii, în primele luni ale vieții, li s-a efectuat examenul ecografic al rinichilor, copiii care nu aveau devieri ale parametrilor renali au fost excluși din cercetare, dar nu înainte de a se colecta de la mamele acestora datele epidemiologice. Copiii la care ecografic s-au detectat devieri de la limitele normei, au fost luați la evidență pentru investigații suplimentare, ei rămânând în studiul clinic de mai departe.

Atât de la mamele cu sarcină de peste 18 săptămâni, cât și de la cele cu copii nou-născuți au fost studiate caracteristicile epidemiologice, necesare studiului descriptiv, informația fiind acumulată prin *metoda interviului standard* al mamei, pentru a se releva factorii predispozanți de apariție a patologiei examinate (date utilizate și în studiul analitic, descris în continuare) și prin *transfer de informație* din registrele naționale de documentație medicală.

2.2. Protocolul studiului analitic. Cercetarea analitică, de tip caz-control, s-a bazat pe analiza datelor de examinări clinice, de laborator, ecografice și, la necesitate, a altor metode de investigație. La bază s-a aflat evaluarea rezultatelor tratamentului clinic și profilactic (figura 1), pentru trei grupe de pacienți: **I** – copii fără reflux vezico-ureteral, dar cu infecție renală; **II** – copii cu reflux de gr.I-II care comportă sau nu și o infecție urinară; **III** – copii cu reflux de gr.III-IV care asociază sau nu infecție urinară.

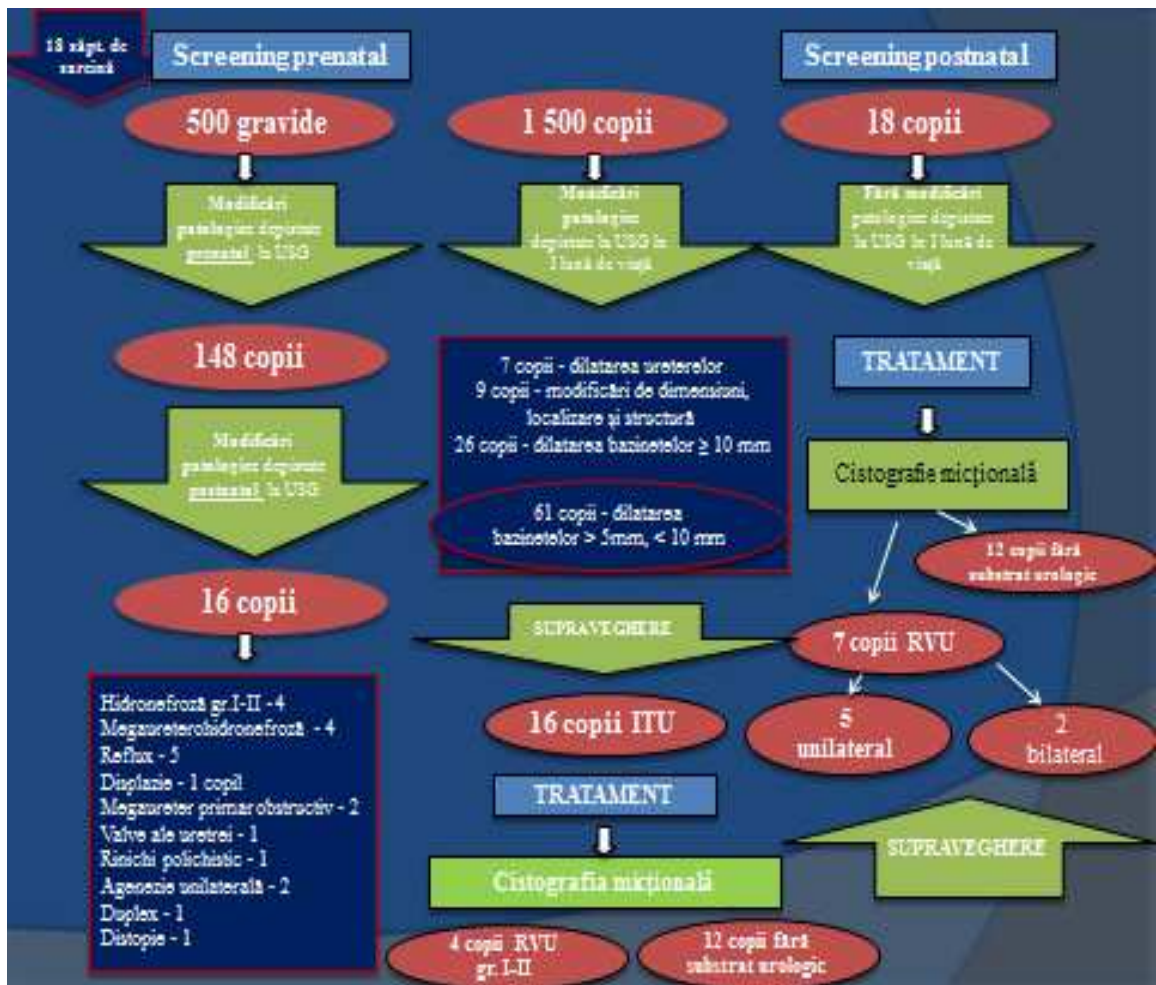


Fig. 1. Design-ul studiului.

Grupurile au fost comparate conform înregistrărilor medicale, precizând expunerea în perioada antenatală la anumiți factori de risc (din informațiile acumulate în baza aceluiași chestionar, utilizat pentru cercetarea descriptivă).

În raport temporal studiul a fost unul de *gen retrospectiv*, atunci când au fost analizate datele din trecut, care au relevat factorii de risc, ce au putut contribui la apariția malformației și de *gen prospectiv* - atunci când s-a urmărit eficacitatea tratamentului până la vârsta de un an. În cadrul analizei s-au comparat diverși factori de risc și s-a apreciat riscul atribuabil ca estimare a riscului relativ (OR – din engl. *odds ratio*).

Factorii de risc, în funcție de intensitatea expunerii, au fost evaluați prin măsurători de frecvență și de timp. Indicatorii de expunere care s-au reflectat la frecvență au fost dihotomici, politomici sau continui.

Factorii de expunere, de asemenea s-au mai divizat în intermitenți (adică expunerea la un factor a fost întreruptă de perioade de non-expunere) sau continui (adică expunerea la un factor de risc a fost constantă).

Considerând importanța factorului ereditar, în studiu s-a procedat cercetarea genealogică, adică s-a verificat dacă în familia din care provine copilul au existat sau există renopatii, iar în temeiul rezultatelor primite, cu ajutorul metodelor medico-genetice și cariologice s-a determinat tipul genei (dominantă sau recesivă) prin care informația genetică este transmisă și se poate dezvolta anomalia.

Analiza tuturor datelor înregistrate în grupurile de comparare și procesarea statistică a informației acumulate s-a efectuat conform cerințelor Medicinii Bazate pe Dovezi, iar în scopul unei descrieri obiective și evitând ambiguitatea rezultatelor cercetării, au fost utilizate mai multe metode de investigație.

3. ESTIMAREA FACTORILOR DE RISC CE CONCURĂ LA APARIȚIA DIFERITOR MALFORMAȚII RENOURINARE ÎN POPULAȚIA DE COPII AI REPUBLICII MOLDOVA

3.1 Caracteristica generală a factorilor de risc ce influențează apariția malformațiilor renourinare la copii

În studiul prezent analiza factorilor s-a efectuat pe zone geografice (Nord, Centru, Sud), pe medii de reședință (urban, rural), după naționalitate, nivelul de educație, pe categorii socio-profesionale, grupe de vârstă și în dependență de activitatea femeilor ce erau în așteptarea unui copil în condițiile reformelor social-economice. Caracteristicile socio-statutare ale mamelor cu sarcină de peste 18 săptămâni gestaționale (informații culese prin interviu) sunt prezentate în figura 2.

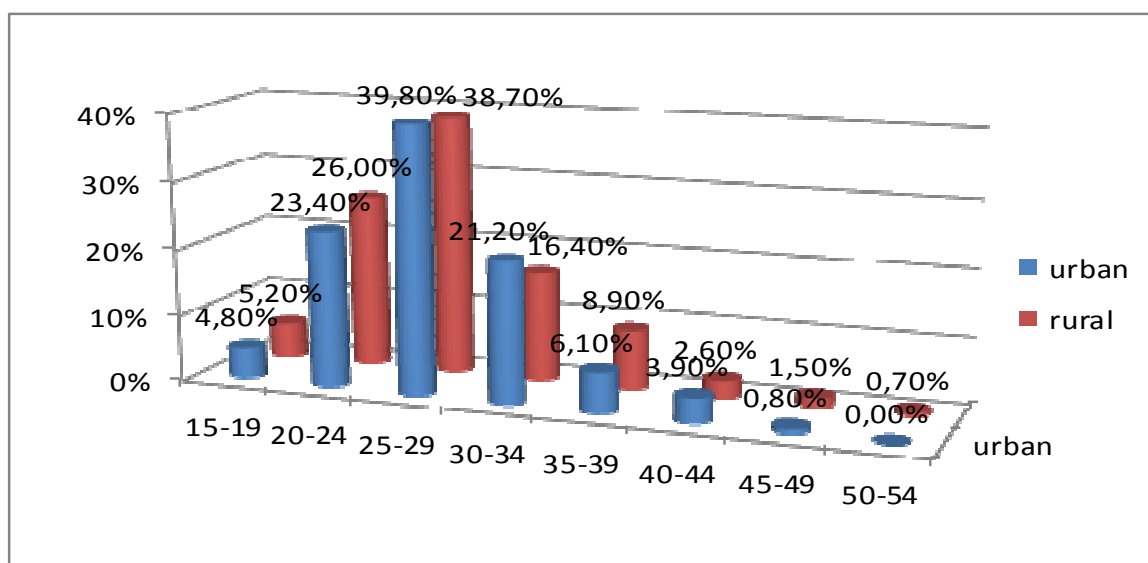


Fig. 2. Prezentarea femeilor din studiu conform vârstei și mediului de reședință

Vârsta medie a femeilor intervievate a fost de $27,47 \pm 0,8$ ani. În lotul de femei - mame (cu vârsta de 15-54 ani) încadrate în studiu cele mai multe, 39,2%, aveau vârsta de 25-29 ani, iar cele mai puține erau cele cu vârsta de peste 50 de ani (0,4%), de fapt fiind numai 2 femei au constituit acest grup de vârstă. Un număr relativ mic, de 1,2% au acumulat femeile din grupa de vârstă de 45-49 de ani.

După locul de trai (rural sau urban) structura femeilor cuprinse în studiu nu variază în limite mari, cele mai numeroase fiind femeile de la sate - 53,8% și, respectiv, 46,2%. Ne-a preocupat să descifrăm dacă importă adică se face sau nu responsabilă vârsta mamei de apariția malformației reno-urinare la copil. Pentru a răspunde la această întrebare am divizat femeile în două categorii de vârstă: până la și după 35 de ani și am presupus drept factor de risc vârsta mamei de peste 35 de ani. Fiecare categorie s-a subdivizat în alte 2 categorii: mame la fătul cărora s-a suspectat o anomalie reno-urinară și mame cu făt sănătos.

Utilizând formula de calcul pentru OR am dedus un risc atribuabil egal cu 3,47, cifră mai mare ca 1, ceea ce ne demonstrează că vârsta mamei la sarcina curentă influențează asupra dezvoltării sistemului renal al fătului, iar pentru femeile în vârstă de peste 35 de ani riscul de a avea un făt cu anomalie renourinară crește și cu cât vârsta mamei este mai mare, cu atât este mai important acest risc.

Un alt factor de risc ce s-a estimat a fost mediul de reședință al mamei ce poartă sarcina. Pentru a verifica această ipoteză am efectuat aceeași procedură ca și în cazul vârstei, divizând femeile incluse în studiu pe medii urbane și , iar în fiecare grupă, la rândul ei s-au departajat mamele la fătul cărora examenul ecografic a suspectat o anomalie renourinară și apoi mamele la care toate datele ecografice au fost fără modificări suspecte. Valoarea riscului atribuabil acestui factor se arată foarte aproape de 1, ceea ce ne demonstrează că mediul de reședință a mamei în timpul sarcinii nu are nici o influență asupra dezvoltării unei malformații renourinare la viitorul ei copil. Nu are relații cu dezvoltarea unei malformații la copil nici zona economico-geografică a republicii – de Nord, Centru sau Sud, în acest caz valoarea medie a lui OR = 1,001.

Diversitatea etnică a femeilor: moldovence – 74,8%, rusoaice – 9,3%, ucrainence – 8,4%, găgăuze – 2,2%, bulgare – 2,2%, evreice – 3,1%. Cercetând acest factor, s-a constatat că indiferent de etnie, riscul de a avea la făt o malformație renourinară este același, deci naționalitatea nu are vre-un rol în apariția MC renourinare.

Prezintă interes rezultatele obținute ce caracterizează statutul matrimonial al femeilor cu sarcină de peste 18 săptămâni. Din numărul total de femei, 55,8% sunt căsătorite, 38,0% - trăiesc în căsătorie civilă, 4,2% - nu au fost căsătorite, 1,6% sunt divorțate și 0,4% sunt văduve. Deoarece numărul absolut al femeilor solitare, divorțate și văduve a fost mic, am calculat riscul

atribuabil numai pentru factorii căsătorie și concubinaj, care s-a dovedit a fi egal cu 1,003, cifră ce ne demonstrează indiferența acestor doi factori asupra dezvoltării malformațiilor congenitale reno-urinare.

Calcululele de estimare a riscului pentru nivelul de instruire al mamelor, ca și în cazul statutului matrimonial și cel social, au relevat că nivelul de școlarizare nu influențează asupra dezvoltării unei malformații congenitale la copilul procreat.

Rezultatele studiului ce țin de angajarea în câmpul muncii anunță că 65,6% din femei la momentul însărcinării erau în serviciu, iar 34,4% erau neangajate. Luând drept ipoteză că lipsa locului de muncă a femeii ar favoriza apariția malformației renourinare, am calculat riscul atribuabil, care s-a dovedit a fi egal cu 1,019, deci ipoteza este falsă. Riscul calculat pentru statutul ginecologic, adică pentru numărul de gravidități, nașteri, avorturi spontane sau induse s-a postat în jurul cifrei unu, deci nici acești factori nu influențează asupra dezvoltării malformațiilor nefrouinare la copil.

3.2. Impactul factorului genetic în dezvoltarea malformațiilor reno-urinare la copii

Studiul arborelui genealogic al femeilor însărcinate cu vârstă gestațională de peste 18 săptămâni a demonstrat, că din numărul total de mame incluse în studiu (500), în 99 (19,8%) de cazuri s-a determinat prezența malformațiilor la membrii familiilor, iar din numărul copiilor, la care intrauterin li s-a suspectat prezența anomaliei, în 83 (56,08%) de cazuri anamneza ereditară denotă prezența unei patologii urinare la membrii familiei. Riscul atribuabil de 25,6 anunță despre o puternică corelație între antecedentele eredo-colaterale și șansa de dezvoltare a anomaliei nefrouinare la copil. Tipul patologiei depinde de timpul și caracterul factorului de risc ce acționează asupra rinichiului aflat în proces de formare. Malformațiile datorate factorilor genetici mutaționali se formează preponderent în perioada embrionară și depind de activarea temporară a unei anumite gene (Tabelul 1).

Tabelul 1. Tabelul de contingență pentru estimarea riscului atribuabil anamnezei ereditare compromise

| Suspectarea unei anomalii la făt | Antecedente familiale de boli reno-urinare | | Total |
|----------------------------------|--|---------|-------|
| | prezente | absente | |
| Da | 83 | 65 | 148 |
| Nu | 16 | 336 | 352 |
| Total | 99 | 401 | 500 |

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{83 \div 65}{16 \div 336} = \frac{1.28}{0.05} = 25.6$$

3.3. Factorii comportamentali și de mediu ce determină apariția malformațiilor renourinare

Analiza factorilor de risc cu care se poate confrunta femeia până la și în timpul sarcinii și care ar putea contribui la dezvoltarea unei malformații renourinare la viitorul copil ne-a adus la concluzia că din toți factorii analizați cel mai mare risc l-a demonstrat administrarea necontrolată a medicamentelor, în special a antibioticelor, sulfanilamidelor și antiviralelor – 10,94. Riscul dezvoltării malformației este mult mai mare în cazul administrării acestor preparate în prima perioadă a sarcinii – 15,6 și mai mic pentru a doua perioadă – 7,5. Administrarea necontrolată a analgezicilor și antipireticilor are un risc de apariție a malformației la făt de 5,8 pentru întreaga sarcină, 7,24 - pentru prima perioadă a sarcinii și 5,0 - pentru a doua perioadă a sarcinii.

Tabelul 2. Prezentarea femeilor ce au administrat nevizat medicamente în timpul sarcinii funcție de ponderea suspjecției malformației renale

| Nr. d/o | Grupa de medicamente | Suspecție de anomalie | | Absența suspjecției de anomalie | | Total | |
|---------|--|-----------------------|-------|---------------------------------|-------|-------|-------|
| | | abs. | % | abs. | % | abs. | % |
| 1. | Vitamine | 22 | 18,18 | 64 | 56,64 | 86 | 36,75 |
| 2. | Antibiotice, sulfanilamide, antivirale | 41 | 33,88 | 12 | 10,62 | 53 | 22,65 |
| 3. | Analgezice, antipiretice | 57 | 47,11 | 34 | 30,09 | 91 | 38,89 |
| 4. | Medicamente necunoscute de mamă | 1 | 0,83 | 3 | 2,65 | 4 | 1,71 |
| Total | | 121 | 100 | 113 | 100 | 234 | 100 |

Pentru antibiotice, sulfanilamide și antivirale riscul atribuabil este de 10,94, risc semnificativ ($p < 0,01$) mai mare față de fumat și ceilalți factori analizați până în prezent. De menționat că acest risc a crescut până la 15,6 pentru femeile ce au primit aceste medicamente în prima perioadă a sarcinii ($p < 0,05$) și s-a micșorat până la 7,5 – în doua perioadă a sarcinii ($p < 0,05$).

În cazul analgezicelor și antipireticilor, riscul atribuabil este de 5,85, adică un indice semnificativ mai mic ($p < 0,05$) decât riscul pe care îl implică antibioticele, sulfanilamidele și preparatele antivirale. Acest risc crește pentru prima perioadă a sarcinii până la 7,24 ($p < 0,05$) și se micșorează ne semnificativ, până la 5,0 ($p > 0,05$) pentru a doua perioadă a sarcinii.

4. DIAGNOSTICUL PRE- ȘI POSTNATAL AL ANOMALIILOR DE DEZVOLTARE A APARATULUI RENOURINAR LA COPII

4.1. Beneficiul diagnosticului ultrasonografic pre- și postnatal al anomaliilor de dezvoltare a aparatului renourinar la copii

La un eșantion de 500 de femei cu sarcină de peste 18 săptămâni am practicat examene ecografice care să releve semne de eventuale malformații nefrouinare la feții acestora, pentru ca în definitiv la 148 (29,6%) de feți/copii să suspectăm prezența unei malformații congenitale reno-urinare, inclusiv dilatarea de peste 5 mm a bazinetului renal fetal. Mamele, la fătul cărora s-a suspectat anomalia renourinară au fost urmărite pe durata ulterioară a sarcinii și după naștere. Prima constatare importantă a studiului sub acest aspect este faptul că ponderea probabilelor anomalii depistată este semnificativ mai mare comparativ cu rezultatele surselor bibliografice de referință, care anunță că screening-ul prenatal poate suspecta o posibilă patologie renală la 10-12% din totalul femeilor însărcinate supuse testării. Considerăm că această diferență este datorată, în primul rând, faptului că în cercetarea noastră drept punct de reper pentru a suspecta o hidronefroză renală s-a adoptat dilatarea bazinetului de peste 5 mm, iar în sursele bibliografice se consideră limita de peste 10 mm. Cea de a doua cauză ar fi faptul că studiul nostru a inclus în cercetare femei însărcinate care au fost trimise pentru consultație fiind deja suspecte de anumite nereguli conformaționale.

Examenul ecografic repetat postnatal a determinat persistența malformației suspectate antenatal în 16 cazuri, adică la 10,81% din cazurile la care prenatal s-a diagnosticat dilatarea de peste 5 mm a bazinetului fetal.

Dacă extrapolăm aceste cifre la numărul total de nașteri pe țară (40 000), atunci putem presupune că incidența cazurilor suspecte de anomalii nefrouinare ar fi de 32,1%. Acești 16 copii au rămas în studiu, lor li s-a aplicat tratamentul corespunzător și ei au fost urmăriți până la vârsta de un an. De menționat că la unii copii s-au depistat câte două malformații concomitente. În medie la un copil din subgrupa dată au revenit câte $1,38 \pm 0,08$ malformații (figura 3).

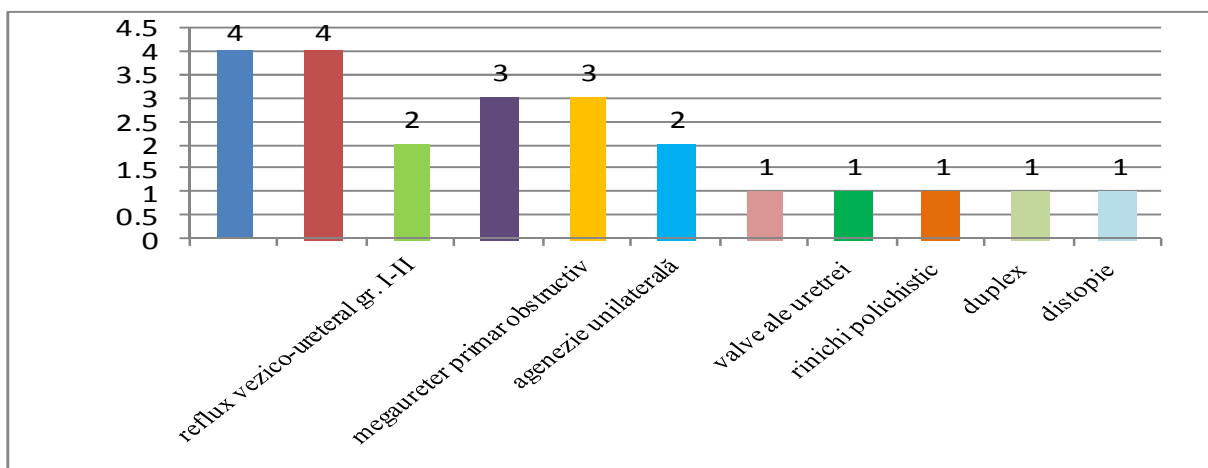


Fig. 3. Rata malformațiilor depistate la nou-născuți prin examenul ecografic postnatal.

În total pentru cercetări ulterioare au fost identificați 92 de copii cu diverse afecțiuni urogenitale, inclusiv 23 cu ICU suportată în primul an de viață, dar fără anomalie congenitală renourinară (Fig.4).

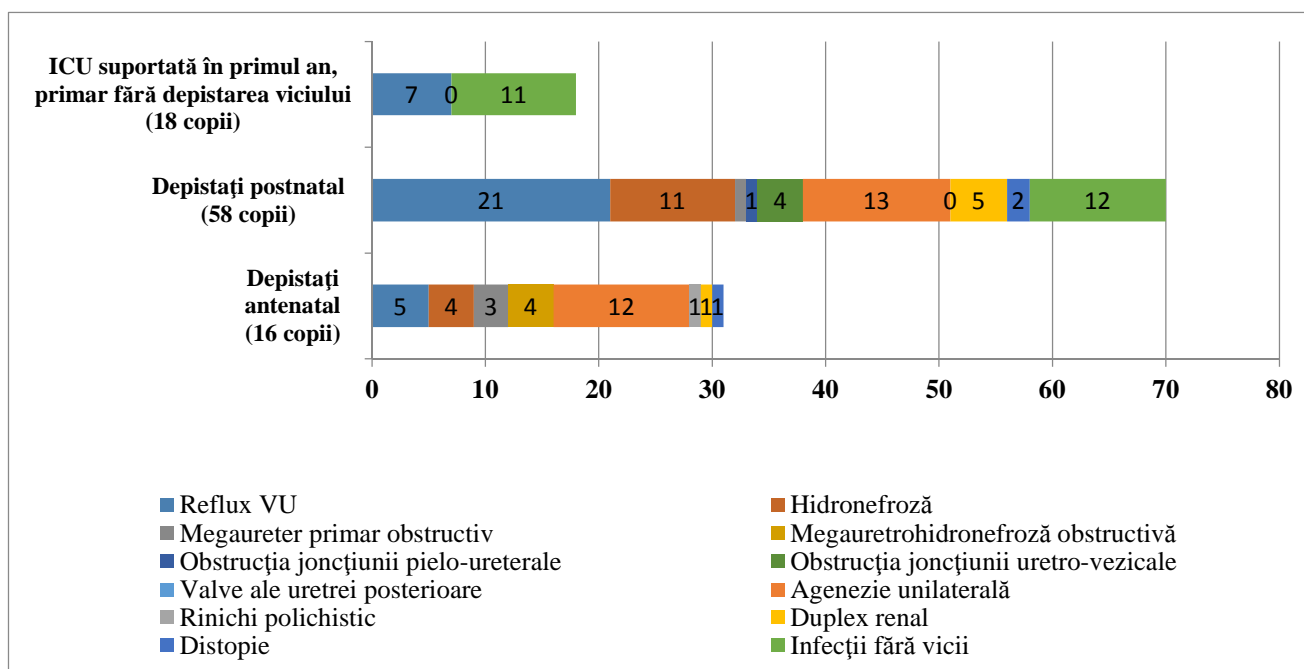


Fig. 4. Prezentarea copiilor cu afecțiuni nefrourinare incluși în studiu în funcție de diagnosticul stabilit postnatal

Analiza tipului de malformație în funcție de nivelul anatomic afectat și de complexitatea acesteia relevă următoarele aspecte: incidența cea mai mare o au malformațiile de căi urinare cu 43 de cazuri (55,13%), urmate în prioritate egală de malformațiile renale și cele complexe cu câte 15 cazuri (19,23%) și în prioritate semnificativ mai redusă - de malformațiile vezicale cu 4 cazuri (5,13%) și subvezicale - cu un singur caz (1,28%). Cele constatate sunt redată în figura 5

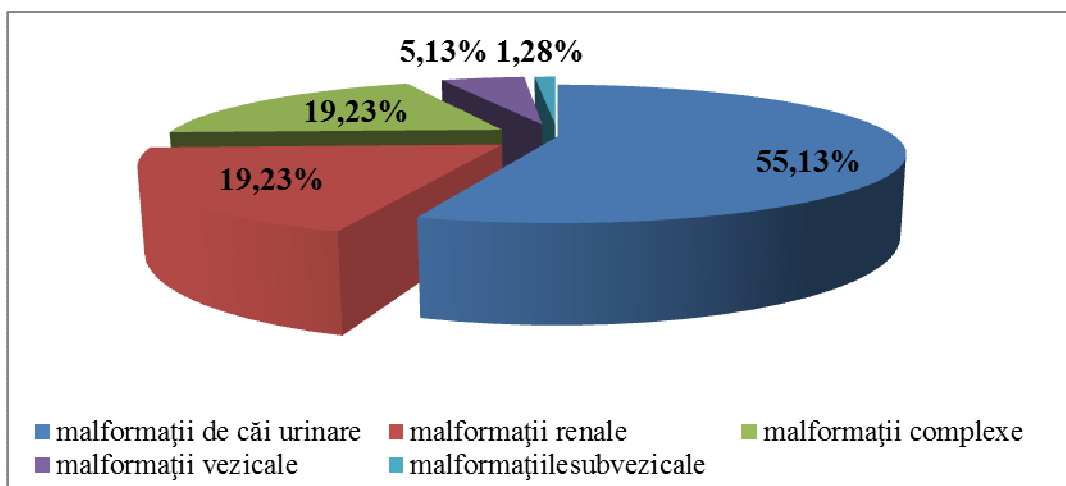


Fig. 5. Distribuția malformațiilor renourinare diagnosticate la copii incluși în studiu

Rezidă că cea mai frecventă malformație nefroureterară depistată pre- și postnatal a fost refluxul vezico-ureteral, depistat în 33 de cazuri, inclusiv la 10 (30,3%) copii afectarea era bilaterală și la 22 (69,7%) - unilaterală.

De consemnat faptul că jumătate de copii cu pielonefrită nu au reflux, dar prezența acestuia este unul din factorii de risc pentru dezvoltarea infecției de tract urinar. Se întâmplă frecvent ca refluxul să dispară spontan. Pornind din aceste considerente, precum și în scopul elaborării unui algoritm de tratament al refluxului vezico-ureteral care asociază sau nu o infecție de tract urinar.

Abordarea terapeutică a fost una strict individuală, cu supraveghere riguroasă și având colaborarea mamei copilului. Strategia curativă tinde să diminueze maximal riscul pielonefritei și prevede: reglarea golirii vezicii urinare; reglarea golirii intestinului; profilaxia cu antibiotice (figura 6).

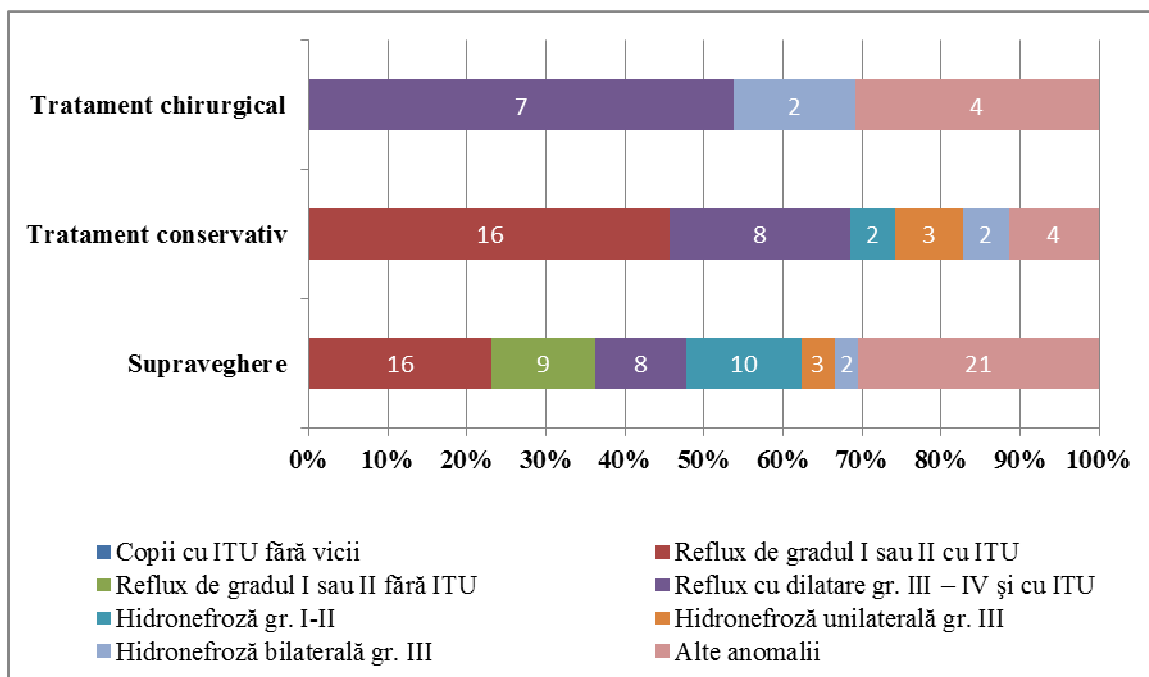


Fig. 6. Atitudinea terapeutică adoptată în cercetare

Tratamentul conservativ a constat în administrarea chimoprofilaxiei. Inițierea antibioticoterapiei s-a efectuat imediat după recoltarea uroculturii cu trecerea ulterioară la antibioticul selectat conform antibioticogramei.

4.2. Parametrii ecografici renali în cazul prematurității. Am inclus în cercetarea noastră și un grup de copii prematuri, fără afecțiuni ale sistemului renourinar, care au fost investigați ecografic, determinându-se parametrii rinichilor acestor copii.

Tabelul 3. Parametrii ecografici renali ai nou-născuților prematuri în funcție de greutatea la naștere

| Parametrii ecografici | Greutatea la naștere, g | | | | Media | |
|-----------------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------|------------|
| | < 1500 | 1500 - 2000 | 2000 - 2500 | > 2500 | | |
| Rinichiul drept | Lungimea | 33,54±0,7** | 36,01±0,8* | 43,85±0,8* | 45,87±0,62*** | 39,82±0,73 |
| | Lățimea | 19,61±0,6** | 21,03±0,7* | 21,39±0,18* | 22,55±0,4*** | 21,15±0,47 |
| | Parenchimul | 3,03±0,08** | 3,15±0,08* | 3,44±0,05* | 3,65±0,08* | 3,32±0,07 |
| | Bazinetul | 3,25±0,07** | 3,27±0,09* | 3,64±0,07* | 3,89±0,07* | 3,51±0,08 |
| Rinichiul stâng | Lungimea | 35,4±0,8** | 36,03±0,7* | 44,38±0,6* | 46,06±0,34*** | 40,47±0,61 |
| | Lățimea | 20,8±0,5** | 21,27±0,5* | 21,77±0,6* | 22,31±0,56** | 21,54±0,54 |
| | Parenchimul | 3,05±0,07** | 3,24±0,04* | 3,46±0,05* | 3,63±0,09* | 3,35±0,06 |
| | Bazinetul | 3,21±0,08** | 3,31±0,08* | 3,63±0,09* | 3,83±0,08* | 3,5±0,08 |

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p>0,05 comparativ cu media înregistrată la un nou-născuții în termen sănătoși

Deoarece mediile tuturor parametrilor calculați în tabelul 3 au o eroare a mediei aritmetice infimă, coeficientul de variație în toate cazurile fiind semnificativ, aceste rezultate pot fi extrapolate și pot servi drept criterii de conduită în cazul determinării normalității parametrilor ecografici ai rinichiului nou-născutului prematur.

4.3. Investigarea spectrului de citochine pro- și antiinflamatorii funcție de expresia dereglărilor anatomo-funcționale ale rinichilor și tractului urinar

În scopul investigării stării complexului pro- și antiinflamator al citokinelor, cei 92 de copii incluși în cercetare care au dezvoltat unul sau mai multe episoade de infecție a tractului urinar în cursul primului an de viață au fost examinați în dependență de gradul de exprimare a dereglărilor anatomo-funcționale ale rinichilor și tractului urinar.

Rezultatele au evidențiat creșterea semnificativă a concentrației în urină a citokinelor TNF- α , Il-1 β și Il-6 la toți copii cu ITU incluși în studiu comparativ cu grupul de control ($p_{1,2,contr.} < 0,05$). Totodată copiii cu dereglări ale urodinamicii se diferențiau prin exprimarea mai intensă a sistemului de mediatori ai inflamației. Astfel, la copiii cu dereglarea urodinamicii, concentrația în urină a citokinelor Il-1 β ; Il-6 și TNF- α depășea aproape dublu indicatorii copiilor cu ITU fără dereglări urodinamice și de 3 ori – pe cei ai grupului de control (figura 7).

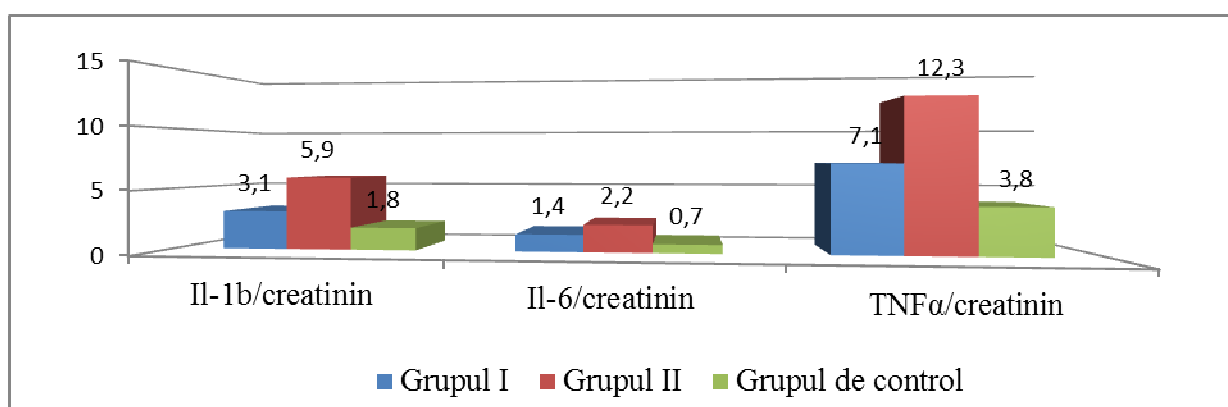


Fig. 7. Nivelul citokinelor din urină raportat la nivelul creatininei

Estimările au dedus că elevarea considerabilă a activității mediatorilor inflamatorii la copiii cu ITU pe fondul dereglărilor urodinamice este în corelație directă cu gradul de exprimare a schimbărilor infiltrativ-inflamatorii din rinichi și direct proporțională cu valorile hemogramei, iar producerea excesivă de mediatori ai inflamației depinde direct de gradul dereglărilor urodinamice, fiind mai exprimată în cazul RVU de gr. III-IV asociat cu hidronefroză (TNF- α /uCr = $20,3 \pm 0,27$, Il-1 β /uCr = $9,2 \pm 0,21$ și Il-6/uCr = $2,9 \pm 0,07$).

5. MANAGEMENTUL DE DURATĂ AL COPILULUI CU MALFORMAȚIE NEFROURINARĂ CA MOMENT PREVENTIV ÎN EVOLUȚIA MALADIILOR ȘI COMPLICAȚIILOR DEFINITE DE ACESTEA

La acest capitol de studii originale se analizează principiile de ansamblu ale supravegherii postnatale a anomaliilor de rinichi/tract urinar diagnosticate prenatal și se raportează observațiile

fixate pe parcursul evoluției sarcinii suspecte de făt cu malformație renală și ulterior cele de supraveghere de durată asupra copiilor apreciați postnatal ca fiind purtători ai unei malformații renourinare.

Cunoscând anomaliile tractului urinar, care pot fi identificate prin ultrasonografie fetală, devine posibilă prevenirea mai multor probleme, dacă se realizează evaluarea precoce a nou-născutului de către un specialist de profil, care se va îngriji de coordonarea managementului chirurgical și terapeutic al patologiei și de informarea corectă a părinților referitor la maladia de care suferă copilul lor.

5.1. Principiile de ansamblu ale supravegherii postnatale asupra anomaliilor de rinichi/tract urinar diagnosticate prenatal

În funcție de patologia depistată, au fost proiectate exigențele conduitei curative instituite încă din primele zile după naștere (Tabelul 4).

Tabelul 4. Managementul inițial al nou-născutului cu anomalie a tractului urinar

| Intervenția preconizată | Hidronefroză unilaterală | Hidronefroză bilaterală | Agenezie renală unilaterală | Displazie renală | Rinichi multichistic | Polichistoza renală |
|--|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------|----------------------|---------------------|
| Profilaxia cu antibiotice | + | + | + | + | + | |
| Ultrasonografia renală | + | + | + | + | + | + |
| Ultrasonografia abdominală | | | | | | + |
| Cisto-uretrografia micțională | + | + | + | + | + | |
| Consultația urologului | + | + | | | + | |
| Consultația nefrologului | +* | +* | + | + | +** | + |
| Asigurarea drenajului vezical adecvat | | + | | | | |
| Aprecierea hipertensiunii și tratamentul | | | | | | + |
| Aprecierea funcției renale și tratamentul insuficienței renale | | +* | +** | + | +** | + |
| * semne de asociere a displaziei renale | | | | | | |
| ** semne de asociere a displaziei renale a rinichiului contralateral | | | | | | |

5.2. Managementul curativ și preventiv al celor mai frecvente anomalii ale tractului nefroureteral la copii

În continuare a fost descris succint managementul postnatal al celor mai frecvente anomalii ale tractului nefroureteral la copii: *hidronefroza; refluxul vezico-ureteral; agenezia unilaterală de rinichi; displazia renală; rinichiul displastic multichistic.*

Din cele consemnate s-au prefigurat situațiile când se impune necesitatea unei consultații antenatale la medicii specialiști (Tabelul 5).

Tabelul 5. Indicațiile pentru efectuarea consultației antenatale la medicii specialiști

| Nr. d/o | Maladia | Consultația |
|---------|--|---|
| 1. | Hidronefroză bilaterală (valve ale uretrei posterioare, sindromul Eagle-Barrett, reflux vezico-ureteral, obstrucția bilaterală a joncțiunii uretero-bazinetale, obstrucția bilaterală a joncțiunii uretero-vezicale) | Urolog pediatru Nefrolog pediatru (dacă sunt semne de displazie renală asociată) Neonatolog |
| 2. | Rinichi multichistic | Urolog pediatru |
| 3. | Suspecție de displazie renală bilaterală | Nefrolog pediatru Neonatolog |
| 4. | Suspecție de polichistoză renală | Nefrolog pediatru Neonatolog |

Rezultatele cercetării prezente au fost transpuse prin elaborarea unui algoritm de conduită curativă, care poate fi implementat la nivel de țară și care poate ajuta la supravegherea postnatală a copiilor cu anomalii ale sistemului nefroureteral depistate în perioada antenatală (figura 8).

Prin intermediul acestui algoritm se va putea extinde marja de cuprindere a copiilor cu examene de diagnostic precoce și cu investigațiile necesare, prin care să putem oferi pacienților depistați tratamente oportune.

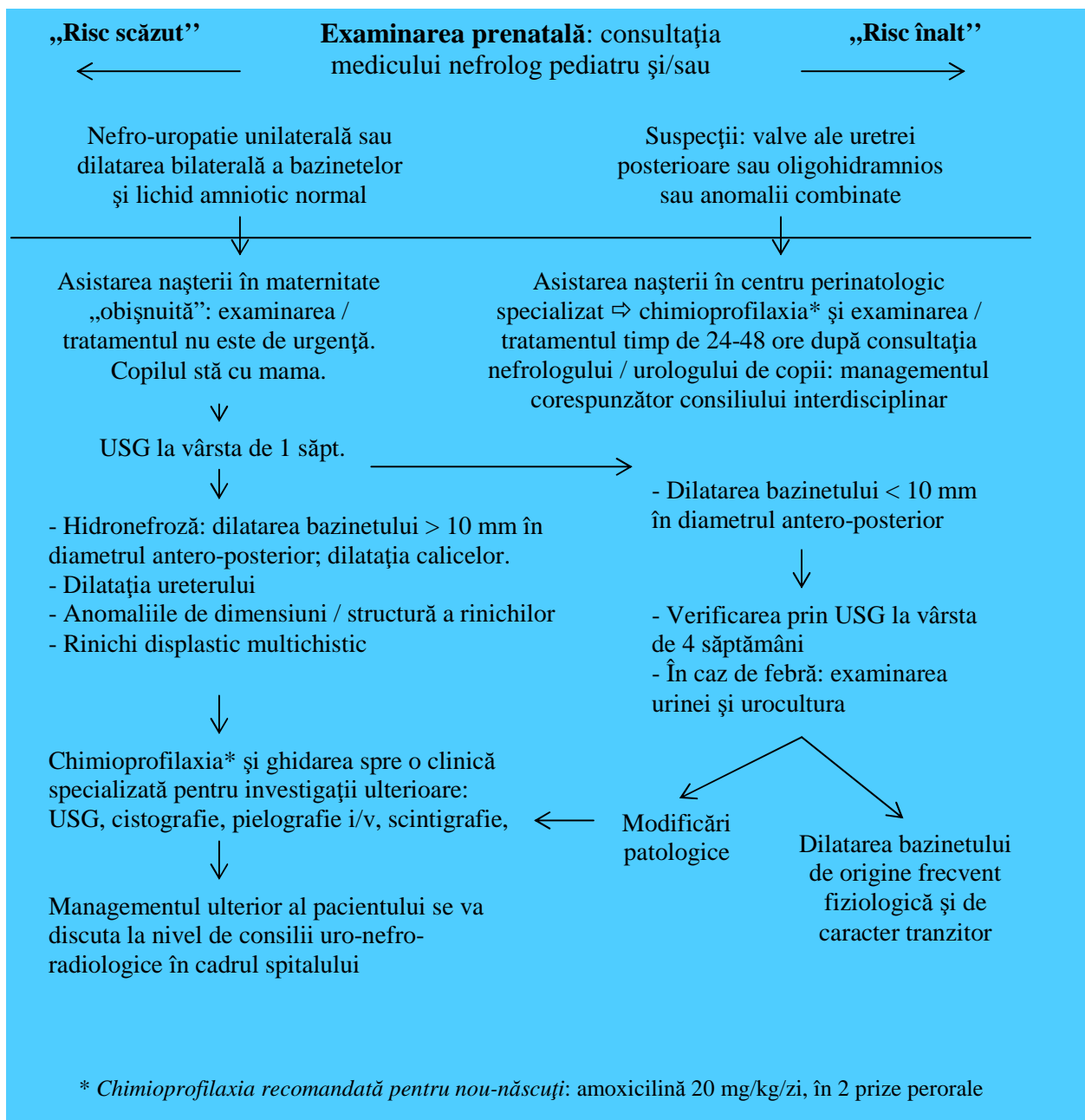


Fig. 8. Algoritm de supraveghere postnatală a anomaliilor
de rinichi/tract urinar diagnosticate prenatal

Se poate rezuma că, indiferent de faptul că 80% din copiii la care prenatal s-au apreciat semne suspecte pentru o anomalie de dezvoltare a tractului urinar la naștere se vor prezenta asimptomatici, sugestiile oferite de diagnosticul antenatal ghidează clinicianul în depistarea stărilor morbide prevenibile și ajută la evitarea riscului de mortalitate la acești copii.

SINTEZA REZULTATELOR

Această subdiviziune analizează rezultatele studiului prin prisma dezideratelor contemporane și a realizărilor ce s-au reușit până la moment în lume în abordarea problemelor medicale și sociale complexe ce le ridică malformațiile renourinare la copil. Concluzia de bază la care s-a ajuns argumentat este că studiul și-a adus aportul la dezvoltarea metodologiei complexe de studiere și analiză a problemelor ce țin de diagnosticul, etiopatogenia, profilaxia și tratamentul malformațiilor renourinare și al infecțiilor de tract urinar la copii în relație cu factorii de risc ce le determină sau condiționează apariția acestora. De altfel, toate postulatele emise pentru oportunitatea monitoring-ului ecografic pre- și postnatal, care să se extindă asupra tuturor gravidelor, se conformă cu principiile de cercetare internaționale și conceptul actual al pediatriei în acest domeniu.

În urma cercetărilor complexe asupra MC nefrourinare la copii s-a reușit completarea unor protocoale avizate de diagnostic prenatal și neonatal al malformațiilor renourinare în dependență de asocierea sau nu a infecției, prin care se poate ordona un sistem eficient de monitorizare a patologiei nefrourinare.

Studierea riscului de apariție a malformației în funcție de factorii de risc pe care îi comportă copiii și mamele acestora este un moment novator pentru spațiul nostru, iar informațiile sugestive aduse prin această cercetare se impun a fi proliferate prin instruirea populației cu referire la evitarea riscurilor de apariție a malformațiilor congenitale de orice gen.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Din multitudinea factorilor analizați în cadrul cercetării, cel mai ponderal risc s-a estimat pentru administrarea necontrolată a medicamentelor, în special a antibioticelor, sulfanilamidelor și antiviralelor – 10,94. Riscul dezvoltării malformației este mult mai mare când aceste preparate se consumă în prima perioadă a sarcinii – 15,6 și mai mic pentru a doua perioadă – 7,5. Administrarea neavizată a analgezicilor și antipireticilor implică un risc de apariție a malformației la făt de 5,8 pentru întreaga sarcină, 7,24 - pentru prima perioadă a sarcinii și 5,0 - pentru cea de a doua.
2. Studiul arborelui genealogic al femeilor examinate după termenul de 18 săptămâni gestaționale a demonstrat prezența malformațiilor la membrii familiilor în 19,8% de cazuri, iar printre copiii, cărora intrauterin li s-a suspectat prezența anomaliei, au fost 56,08% de asemenea cazuri (OR=25,6).

3. Cea mai frecventă malformație nefro-urinară depistată pre- și postnatal a fost refluxul vezico-ureteral, depistat în 33 de cazuri, inclusiv la 10 (30,3%) copii afectarea era bilaterală și la 22 (69,7%) - unilaterală. Reflux de gradul I-II s-a diagnosticat la 25 de copii, de gradul III - la 5 și de gradul IV – la 3 copii. Raportul fete/băieți a fost de 1:3,7 (7 (21,21%) fete și 26 (78,79%) de băieți).
4. Diagnosticarea precoce a dereglărilor urodinamice - în primul an de viață a copilului – este esențială pentru inițierea tratamentului oportun și adecvat (terapia antibacteriană și corecția dereglărilor hidrodinamice), care va contribui la direcționarea procesului inflamator spre rezoluție și va preveni fibrozeza.
5. În prezența unei infecții a tractului urinar, declanșate în primul an de viață, se pot determina modificări ale mediatorilor inflamatorii și ai fibrozezei cu o hiperproducție de factor al necrozei tumorale- α și de interleukine Il-1 β și Il-6, determinate la valori crescute atât în serul sanguin, cât și în urină.
6. Pe fondul dereglărilor urodinamice și al ITU producerea de citokine depășește esențial titrelor apreciate în probele recoltate de la copiii sănătoși și este în corelație directă cu gradul de exprimare a schimbărilor infiltrativ-inflamatorii din rinichi.
7. Deși 80% din copiii la care prenatal s-au apreciat semne suspecte pentru o anomalie de dezvoltare a tractului urinar la naștere se vor prezenta asimptomatici, sugestiile oferite de diagnosticul antenatal ghidează clinicianul în depistarea stărilor morbide prevenibile și în evitarea riscului de mortalitate la acești copii.
8. Problema științifică soluționată în acest studiu rezidă în argumentarea cu probe certe a necesității de ordonare la scară națională a unui sistem de diagnostic prenatal complet, care, fiind extins asupra tuturor gravidelor, va ajuta nu doar depistarea oportună a malformațiilor, ci și consilierea și informarea familiei referitor la conduita unui asemenea copil; va orienta conduita supravegherii postnatale de către specialiștii de profil, inclusiv inițierea tratamentului profilactic cu antibiotice imediat după naștere la copiii cu hidronefroză, ceea ce poate preveni dezvoltarea pielonefritei și a complicațiilor eventuale, și chiar coordonarea tratamentului chirurgical al copiilor cu anomalii ale tractului urinar.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru diagnosticul precoce al malformațiilor renourinare se recomandă screening-ul ecografic pre- și postnatal al tuturor copiilor.
2. Populația Republicii Moldova se va sensibiliza prin toate mijloacele mass-media și prin intermediul medicilor de familie despre necesitatea efectuării screening-ului pre- și postnatal al sistemului renourinar.
3. Determinarea în urină a concentrației factorului de necroză tumorală- α și a interleukinelor Il-1 β și Il-6 cu raportarea acestora la nivelul creatininei în urină se poate utiliza drept criteriu suplimentar de diagnosticare a prezenței și a semnalmentelor de progresiune a inflamației la nivelul tractului urinar al copiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Geographic Inequalities in Public Health Indicators Related to Congenital Anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2015.
2. Rotaru Valentina. Particularitățile epidemiologice și legalitățile apariției malformațiilor renourinare la copii. În: Buletin de Perinatologie, 2009, nr.3(43), 159-165.
3. Rotaru V., Curajos B., Curajos A., Morosanu V. Late Diagnosis of Renal and Urinary Tract Anomalies in Moldova. În: Jour. Pediatric Nephrology, September 2007, 22, 392, p.1508.
4. Gokce I, Biyikli N, Tugtepe H, Tarcan T, Alpay H. Clinical spectrum of antenatally detected urinary tract abnormalities with respect to hydronephrosis at postnatal ultrasound scan. *Pediatr Surg Int.* 2012 May;28(5):543-52. doi: 10.1007/s00383-012-3072-z. Epub 2012 Mar 18
5. Hayashi Y, Kojima Y, Kamisawa H, Imura M, Mizuno K, Kohri K. Is antibiotic prophylaxis effective in preventing urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux? 2010 Jan;8(1):51-8.
6. NICE Clinical Guidelines, No. 54. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. 2007 Aug.
7. Metcalfe PD, Assmus M, Kiddoo D. Symptomatic versus asymptomatic pyeloplasties: A single institution review. 2014 Nov;8(11-12):428-31.
8. Moorthy I., Wheat D., Gordon I. *Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard.* *Pediatr Nephrol* 2003.
9. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C; EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet.* 2005 Apr-Jun;48(2):131-44. Epub 2005 Feb 26.

Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

• Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil:

1. Rotaru Valentina, Caraman A.. Anomaliile de tract urinar la copil. În: Buletin de Perinatologie, 2006, nr.3, 191-193. Categoria C.

2. Fuior I., Petrovici V., Curajos B., Caraman A., Leumann E., Rotaru V. Biopsia prin puncție renală și rolul ei în diagnosticul morfopatologic în cadrul afecțiunii renale. În: Buletin de Perinatologie, 2007, nr.3, 68-72. Categoria C.
3. Rotaru Valentina. Particularitățile epidemiologice și legalitățile apariției malformațiilor reno-urinare la copii. În: Buletin de Perinatologie, 2009, nr.3(43), 159-165. Categoria C.
4. Rotaru V. Producerea citokinelor la copii cu malformații nefrourinare și infecții ale tractului urinar. În: Buletin de Perinatologie, 2010, nr.4(48), 37-40. Categoria C.
5. Rotaru Valentina. Analiza factorilor de risc în apariția malformațiilor renourinare la copii. În: Buletin de Perinatologie, 2015, nr.3(67), 19-24. Categoria B.

• **Materiale/ teze la foruri științifice:**

1. Rotaru V., Curajos B., Curajos A., Morosanu V. Late Diagnosis of Renal and Urinary Tract Anomalies in Moldova. În: Jour. Pediatric Nephrology, September 2007, 22, 392, p.1508.
2. Rotaru V., Curajos A., Curajos B., Dumitras S., Cirstea O., Ciuntu A. Recurrent urinary tract infection and refluxing megaureter in boys with stenosis of the posterior urethra. În: Jour. Pediatric Nephrology, September 2008, 23, 422, p. 1702.
3. Sarkissian A., Manukyan N., Derkatch I., Rotaru V., Willi U., Leumann E. Joint Armenian-Swiss Pediatric Nephrology Trening Program in the Ukraine and Moldova: A new Concept. În: Jour. Pediatric Nephrology, September 2008, 23, 212, p.1649.
4. Zaicova N.M., Rotaru V.G., Stratulat P.M. Urinary Levels of TGF- β 1 in Patients with Vesicoureteral Reflux and Renal Parenchimal Scar. În: Jour. Pediatric Nephrology, September 2010, Abstract 670, p.1928.
5. Rotaru Valentina. Diagnosticul precoce al malformațiilor reno-urinare la copii. În: Materialele Congresului V de Urologie, Dializă și Transplant Renal cu Participare Internațională, iunie 2011. Raport.

• **Ghiduri metodice:**

1. Stratulat P., Rotaru Valentina. Infecția tractului urinar la nou-născut și sugar. În: Supliment la ghidul C Național de Perinatologie, volumul 3. Chișinău, 2007, p.134-137. ISBN 978-9975-923-81-1.
2. Caraman A., Rotaru Valentina, Rotaru Dorina. Utilizarea ecografiei renale în depistarea malformațiilor la nou-născuți și sugari. În: Supliment la ghidul C Național de Perinatologie, volumul 3. Chișinău, 2007, p.138-144. ISBN 978-9975-923-81-1.
3. Stratulat Petru, Rotaru Valentina. Algoritm de diagnostic și tratament pentru leucocituria la nou-născut. În: Algoritmi Neonatali. Chișinău, 2010, p.125-126. ISBN 978-9975-9976-8-3.

ADNOTARE

Incidența, diagnosticul precoce și managementul tratamentului malformațiilor renourinare la copii

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2016. Structura tezei: Introducere, 5 capitole de studiu propriu, concluzii și recomandări, indice bibliografic – 125 de surse. Lucrarea este expusă pe 119 pagini de text electronic. Materialul iconografic include 26 figuri și 17 tabele. Rezultatele obținute au fost raportate în cadrul a 22 de publicații științifice.

Cuvinte cheie: malformație reno-urinară, reflux vezico-renal, hidronefroză, diagnostic precoce, factor predispozant.

Domeniul de studiu: pediatria. **Scopul.** Studiarea incidenței și argumentarea metodelor de diagnostic precoce al malformațiilor reno-urinare la copii pentru elaborarea algoritmului de management medical

Obiectivele lucrării:

1. Studiarea incidenței patologiei nefrourinare depistate antenatal și postnatal, conform datelor adresabilității.
2. Determinarea factorilor predispozanți în apariția malformațiilor nefro-urinare.
3. Identificarea rolului infecției urinare în patologia nefrourinară congenitală și elaborarea programelor de profilaxie și tratament în perioada neonatală și cea de sugar.
4. Modelarea unui algoritm de diagnosticare precoce a anomaliilor tractului urinar.
5. Organizarea unui sistem de monitorizare a patologiei nefro-urinare.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Pentru prima dată în RM s-au efectuat cercetări științifice orientate spre determinarea morbidității prin anomalii nefrourinare, depistare antenatal și postnatal, s-au evidențiat modalitățile de diagnosticare precoce a acestor maladii și s-a elaborat un sistem de monitorizare a acestui gen de maladii.

Problema științifică soluționată în cercetare. S-a elaborat și s-a valorificat în practică un sistem inedit de monitorizare la nivel național a patologiei nefrourinare, care s-a dovedit oportun în depistarea formelor asimptomatice de MC și în definirea tacticii de tratament conservativ, care odată aplicat, previne eficient apariția infecției urinare, reduce considerabil numărul complicațiilor, necesitatea soluțiilor chirurgicale și nivelul de invalidizări la copii.

Semnificația teoretică. Rezultatele studiilor științifice au o valoare practică semnificativă, servind ca bază în acordarea asistenței medicale oportune și calitative pentru copiii cu malformații congenitale nefrourinare.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele studiilor au servit drept îndrumar solid în acordarea asistenței medicale oportune și calitative copiilor cu malformații congenitale nefrourinare.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică a specialiștilor IMSP Institutul Mamei și Copilului, cu contribuție la diagnosticul precoce al malformațiilor renourinare.

РЕЗЮМЕ

Заболевание, ранняя диагностика и управление лечением аномалий почек и мочевыводящих путей у детей

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Кишинэу, 2016

Структура работы: Введение, пять глав собственного исследования, выводы и рекомендации, библиографический указатель из 125 источников. Работа представлена на 119-ти страницах машинописного текста. Иконографический материал включает 26 рисунков и 17 таблиц. Полученные результаты были опубликованы в 22 научных изданиях.

Ключевые слова: аномалии почек и мочевыводящих путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, ранняя диагностика, предрасполагающий фактор.

Область исследования: педиатрия

Цель. Изучение заболеваемости и обоснование методов ранней диагностики аномалий почек и мочевыводящих путей у детей с целью разработки алгоритма медицинского управления.

Задачи работы:

1. Изучение частоты нефрологической и урологической патологий, диагностированной пре- и постнатально согласно данным обращаемости.
2. Определение предрасполагающих факторов, способствующих возникновению нефрологических и урологических аномалий.
3. Выявление роли инфекции мочевых путей во врожденных нефрологической и урологической аномалиях, а также разработка профилактических и терапевтических программ ведения детей в неонатальном и грудном периодах.
4. Разработка алгоритма ранней диагностики аномалии мочевыводящих путей.
5. Организация системы мониторинга нефро-урологической патологии.

Научная новизна полученных результатов. Впервые в Молдове были проведены научные исследования, направленные на выявление заболеваемости в связи с нефро-урологическими аномалиями, выявленными пре- и постнатально, были найдены способы ранней диагностики этих заболеваний, а также была разработана система мониторинга такого рода заболеваний.

Научная проблема, решенная в исследовании. Была разработана и применена на практике на национальном уровне новая система мониторинга нефрологической и урологической патологий, которая зарекомендовала себя как своевременное средство в выявлении бессимптомных форм врожденных аномалий, а также в определении тактики консервативного лечения, которое, будучи однажды примененным, эффективно предотвращает возникновение инфекции мочевыводящих путей, значительно сокращает количество осложнений, необходимость в хирургическом вмешательстве, а также уровень инвалидности среди детей.

Теоретическая значимость. Результаты научных исследований имеют существенное практическое значение, выступая в качестве основы для оказания своевременной и качественной медицинской помощи детям с врожденными нефрологическими и урологическими аномалиями.

Практическая ценность работы. Результаты исследования послужили в качестве солидного руководства в предоставлении своевременной и качественной медицинской помощи детям с врожденными нефро-урологическими аномалиями.

Внедрение научных результатов: Результаты исследования были применены в практике специалистов ОМСУ Института Матери и Ребенка, внося вклад в раннюю диагностику нефро-урологических пороков.

SUMMARY

Incidence, early diagnosis and management of renal and urinary malformations treatment in children

Doctoral thesis in medicine. Chişinău, 2016. **Thesis structure:** Introduction, five chapters of personal study, conclusions and recommendations, bibliographic index – 125 sources. The thesis is exposed on 119 pages of typed text. Iconographic material includes 26 figures and 17 tables.

The results obtained were presented in 22 scientific publications.

Keywords: renal and urinary malformation, vesicoureteral reflux, hydronephrosis, early diagnosis, predisposing factor.

The field of study: pediatria

Aim. Studying the incidence and the argumentation of methods of early diagnosis of renal and urinary malformations in children in order to develop the medical management algorithm.

Thesis goals:

1. Studying the incidence of the kidney and urinary tract pathology detected antenatal and postnatal, according to addressability data.
2. Determining the predisposing factors causing the appearance of congenital malformations of the kidney and urinary tract.
3. Identifying the role of urinary infection in congenital pathology of the kidney and urinary tract and developing programs for prevention and treatment during neonatal and infancy periods.
4. Modeling the algorithm for early diagnosis of urinary tract anomalies.
5. Organizing a system to monitor the pathology of the kidney and urinary tract.

Scientific novelty of the results obtained. For the first time in Moldova there have been conducted scientific researches aimed at determining morbidity caused by anomalies of the kidney and urinary tract, detected antenatal and postnatal, there have been outlined the ways for early diagnosis of these diseases and has been developed a monitoring system of this kind of diseases.

Scientific problem solved in the research. There has been developed and put into practice at national level an inedited system to monitor the pathology of the kidney and urinary tract, which proved to be timely in detecting asymptomatic forms of CM, as well as in defining tactics of conservative treatment, which, once applied, effectively prevents the appearance of urinary infection, reduces considerably the number of complications, the need for surgical solutions and the level of disability in children.

Theoretical significance. The results of scientific studies have a significant practical value, serving as a basis for timely and qualitative medical assistance for children with congenital malformations of the kidney and urinary tract.

Applicative value of the work. The study's results have served as solid guidance in providing a timely and qualitative medical assistance to children with congenital malformations of the kidney and urinary tract.

Implementation of scientific results: The results of the study have been implemented in practice of specialists from the PMSI Mother and Child Institute, contributing to the early diagnosis of congenital malformations of the kidney and urinary tract.

ROTARU VALENTINA

**INCIDENȚA, DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI
MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI, MALFORMAȚIILOR
RENOURINARE LA COPII**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor în medicină**

Aprobat spre tipar: 10 mai 2016
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de tipar.: 1,75

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 55 ex
Comanda nr. 14/05

Denumirea și adresa instituției unde a fost tipărit autoreferatul
„Depolpromo” SRL, str. Independenței, 40, of.105