

**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

Teză 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

© Rotaru Valentina, 2016

C U P R I N S

ADNOTARE (în română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE	9
1. VIZIUNEA MODERNĂ ASUPRA FACTORILOR CE DETERMINĂ MALFORMAȚIILE RENO-URINARE LA COPII ȘI MANAGEMENTUL PREVENTIV AL ACESTORA (REVISTA LITERATURII)	17
1.1. Parametrii epidemiologici ai malformațiilor reno-urinare în populația de copii	17
1.2. Abordarea contemporană a diagnosticului pre- și postnatal al malformațiilor reno-urinare la copii	28
1.3. Valoarea diagnostică și prognostică a monitoringului citokinelor la copiii cu malformații nefro-urinare și infecții ale tractului urinar	33
1.4. Managementul activ și pe termen lung al copilului cu malformație nefroulinară..	37
1.5. Concluzii la capitolul 1.	40
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE INVESTIGAȚIE.....	42
2.1. Protocolul studiului descriptiv	42
2.2. Protocolul studiului analitic	46
2.3. Metodele de investigație	50
2.4. Concluzii la capitolul 2.	56
3. ESTIMAREA FACTORILOR DE RISC CE CONCURĂ LA APARIȚIA DIFERITOR MALFORMAȚII RENO-URINARE ÎN POPULAȚIA DE COPII AI REPUBLICII MOLDOVA	58
3.1. Caracteristica generală a factorilor de risc ce influențează apariția malformațiilor reno-urinare la copii	58
3.2. Impactul factorului genetic în dezvoltarea malformațiilor reno-urinare la copii.....	65
3.3. Factorii comportamentali și de mediu ce determină apariția malformațiilor reno-urinare.....	66
3.4. Concluzii la capitolul 3.	69
4. DIAGNOSTICUL PRE- ȘI POSTNATAL AL ANOMALIILOR DE DEZVOLTARE ALE APARATULUI RENO-URINAR LA COPII	70
4.1. Beneficiul diagnosticului ultrasonografic pre- și postnatal al anomaliilor de	

dezvoltare ale aparatului reno-urinar la copii	70
4.2. Parametrii ecografici renali în cazul prematurității	76
4.3. Investigarea spectrului de citochine pro- și antiinflamatorii în funcție de expresia deregărilor anatomo-funcționale ale rinichilor și tractului urinar	77
4.4. Concluzii la capitolul 4.	80
5. MANAGEMENTUL DE DURATĂ AL COPILULUI CU MALFORMAȚIE NEFROURINARĂ CA MOMENT PREVENTIV ÎN EVOLUȚIA MALADIILOR ȘI COMPLICAȚIILOR DEFINITE DE ACESTEA.....	81
5.1. Principiile de ansamblu ale supravegherii postnatale a anomaliilor de rinichi/tract urinar diagnosticate prenatal.....	81
5.2. Managementul curativ și preventiv al celor mai frecvente anomalii ale tractului nefro- urinar la copii.....	84
5.3. Concluzii la capitolul 5.	91
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	92
CONCLUZII	102
RECOMANDĂRI PRACTICE	103
BIBLIOGRAFIE	104
ANEXE.....	114
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII Eroare! Marcaj în document nedefinit.	
CURRICULUM VITAE	114

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 nefro-urinare depistate antenatal și postnatal, conform datelor adresabilității.
2. Determinarea factorilor predispozanți în apariția malformațiilor nefro-urinare.
3. Identificarea rolului infecției urinare în patologia nefro-urinară 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 nefro-urinare, 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 nefro-urinare, 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 nefro-urinare.

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

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 reno-urinare.

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.

LISTA ABREVIERILOR

CAKUT	Organizația Europeană de monitorizare a anomaliilor congenitale
ITU	Infecția tractului urinar
MC	Malformație congenitală
OJUB	Obstrucția joncțiunii uretero-bazinetale
OJUV	Obstrucția joncțiunii uretero-vezicale
OR	<i>Odds ratio</i>
PRAD	Polichistoză renală autosomal dominantă
PRAR	Polichistoză renală autosomal recesivă
RVU	Reflux vezico-ureteral
SEB	Sindromul Eagle-Barrett
SRU	Sistemul reno-urinar
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
VUP	Valve ale uretrei posterioare

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. 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 [40,101,122].

Potrivit aceluiasi 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 [8,101,104,105].

Peste tot în lume anomaliile tractului reno-urinar sunt cele mai frecvente [7,13,21,43]. Republica Moldova nu este o excepție, iar potrivit registrelor spitalicești, nivelul de depistare a 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 reno-urinar sunt diagnosticate tardiv, după vârsta de 7 ani. Spre exemplu, în anul 2004 au fost diagnosticați primar 121 copii cu anomalii ale tractului reno-urinar, ceea ce constituie 13,44 % din totalitatea copiilor internați în secția Nefrologie a Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Mamei și Copilului (IMSP IM și C).

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 reno-urinar, ceea ce constituie 13,44% din totalitatea copiilor internați în secția Nefrologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului [7].

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 reno-urinare 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 malformații reno-urinare după asistență medicală este infecția tractului urinar [8,9,23,50,82]. Infecțiile tractului urinar la copii sunt extrem de polimorfe și prezintă tablouri clinice variate în raport cu localizarea infecției (înaltă 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 [2,6,25,38,71].

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. 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 [10,16,102,120,123,125].

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

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 reno-urinare la copii pentru elaborarea unui algoritm de management medical adecvat.

Obiectivele tezei:

1. Studiarea incidenței patologiei nefro-urinare depistate antenatal și postnatal, conform datelor adresabilității.

2. Determinarea factorilor predispozanți materni și fetalii în apariția malformațiilor nefro-urinare.
3. Identificarea rolului infecției urinare în patologia nefro-urinară 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 nefro-urinare.

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 nefro-urinar.

În premieră pentru Republica Moldova s-a efectuat o analiză amplă ce a permis identificarea rolului infecției urinare în patologia nefro-urinară 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 nefro-urinar

Problema științifică soluționată în cercetare

S-a elaborat și s-a valorificat în practică un sistem inedit de monitorizare la nivel național a patologiei nefro-urinare, 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 reno-urinare 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 reno-urinare 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 nefro-urinare.

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 și anticipându-se complicațiile și eventualele intervenții chirurgicale.

În urma cercetările complexe asupra MC nefro-urinare 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 nefro-urinare la scară națională.

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 și Infecția tractului urinar la nou-născut și sugar), cu Algoritmii neonatali

(Algoritm de diagnostic și tratament pentru leucociturie la nou-născuți), elaborași de noi și aprobași de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova și IMSP IMȘIC. Aceste documente includ descrierea nivelului și structurii morbidității prin malformații nefro-urinare și prezintă grupele de risc antenatal ce pot dezvolta o patologie nefro-urinară.

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.

Publicațiile la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 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.

Sumarul compartimentelor 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. În compartimentul **Introducere** se argumentează actualitatea și importanța problemei cercetate, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, este relevată noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, este raportată aprobarea rezultatelor studiului. Materialul relatat în **capitolul I** 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 reno-urinare. Deosebit de atent au fost analizate publicațiile care analizează factorii determinanți și frecvențele anomaliilor reno-urinare 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 reno-urinare 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. **Capitolul 2** 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 reno-urinare la copii. Tot aici au fost formulate principiile și criteriile de selectare a loturilor de cercetare, precum și blocul de tehnici de explorare utilizate pe parcursul studiului (investigații clinice, de laborator, cercetări imagistice, examinări microbiologice, statistice și epidemiologice).

Capitolul 3 este un compartiment de cercetări proprii, în care sunt relatate rezultatele examenului ecografic antenatal, efectuat la 500 de femei cu sarcină de peste 18 săptămâni, la care s-au studiat avizat și multidimensional factorii de risc pe care îi comportă aceste femei și care s-ar putea implica în dezvoltarea unei malformații nefro-urinare.

Cele 148 (29,6%) de femei, la fetei cărora au fost suspectate schimbări patologice ale sistemului reno-urinar, anunțate prin dilatarea bazinetului cu peste 5 mm, care semnifică dezvoltarea malformației congenitale și anume prezența unei pieloectazii sau a hidronefrozei, au fost reexamine postnatal (nou-născuții), pentru ca în 16 cazuri să se confirme prezența reală a malformației renale la copil.

Din multitudinea factorilor analizați în cadrul cercetării curente, inclusiv fumatul în timpul sarcinii, alcoolismul, vârsta de peste 35 de ani a mamei la naștere, diferiți alți factori de mediu, cel mai palpabil risc s-a apreciat pentru administrarea necontrolată a medicamentelor, în special a antibioticelor, sulfanilamidelor și antiviralelor – 10,94 (95 % ÎÎ, 0,98 – 11,2). Riscul dezvoltării malformației se amplifică în cazul administrării acestor preparate în prima perioadă a sarcinii – 15,6 (95 % ÎÎ, 6,7 – 30,2) și este ceva mai redus - în a doua perioadă – 7,5 (95 % ÎÎ, 1,35 – 11,61).

Riscul de apariție a malformației nefro-urinare este influențat de numeroși factori intrinseci și extrinseci, dar cel mai ponderal și adesea decisiv este factorul predispoziției ereditare. Studiul arborelui genealogic al femeilor din studiu (500), a constatat 99 (19,8%) de cazuri în care anamneza ereditară denotă prezența unei patologii urinare la membrii familiei. Valoarea de 25,6 estimată pentru riscul atribuabil denotă o puternică acțiune a antecedentelor eredocolaterale asupra dezvoltării anomaliei nefro-urinare la copil.

Cercetările raportate **în capitolul 4** s-au programat astfel încât materialul informațional acumulat să se poată utiliza pentru a defini niște principii, eventual și niște criterii de aplicare a diagnosticului ecografic pentru recunoașterea în timp util a malformațiilor renourinare la fetei și a dereglărilor urodinamicii la copii în primul an de viață. În cazul celor 500 de femei cu sarcină de peste 18 săptămâni s-a reușit surprinderea la 147 din aceștea a unor semnalmente sugestive pentru malformații ale aparatului renourinar. Cea mai frecventă malformație nefro-urinară suspectată pre- și confirmată 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. Raportul fetei/băieți a fost de 1 : 3,7 - 7 (21,21%) fetei și 26 (78,79%) de băieți.

Principiul de suport în supravegherea postnatală a malformațiilor depistate a fost cel al monitoring-ului refluxului vezico-ureteral și al infecțiilor afișate în cursul primului an de viață. Un moment inedit și novator pentru diagnosticul infecției tractului urinar ce a survenit în primul

an de viață a fost cel prin care autorul a supravegheat modificările citochinelor ca mediatori ai inflamației, inclusiv producerea factorului de necroză tumorală- α ($7,1 \pm 0,99$ pg/ml) și creșterea interleukinelor Il-1 β ($3,1 \pm 0,05$ pg/ml) și Il-6 ($1,4 \pm 0,05$ pg/ml), depistate în titre majorate în urina acestor copii. Elevarea acestora la copiii cu ITU, precum s-a demonstrat în acest studiu, se corelează fidel cu exprimarea schimbărilor infiltrativ-inflamatorii ale rinichilor și depinde direct de gradul dereglărilor urodinamice. Un moment important și faptul că depistarea unor cifre majorate de citokine la copiii cu ITU, dar fără dereglări ale urodinamicii, denotă despre accentuarea proceselor infiltrativ-inflamatorii ale sistemului nefro-urinar.

În **capitolul 5** 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 de supraveghere de durată asupra copiilor apreciați postnatal ca fiind purtători ai unei malformații renourinare. Se consemnează argumentat, că, 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 diminuează substanțial riscul de mortalitate la acești copii. În plus, consultul antenatal oferă familiei o informație importantă referitor la conduita unui asemenea copil; devine posibilă inițierea tratamentului profilactic cu antibiotice imediat după naștere la copiii cu hidronefroză, ceea ce previne dezvoltarea pielonefritei și a complicațiilor eventuale.

Rezultatele cercetărilor sub acest aspect 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 nefro-urinar. 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.

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

1.1. Parametrii epidemiologici ai malformațiilor reno-urinare în populația de copii

Malformațiile congenitale constituie o problemă majoră de sănătate publică pe întreg mapamondul. La nivel european, monitorizarea epidemiologică a malformațiilor congenitale la nou-născuți se efectuează prin registrele EUROCAT, din 1979, iar la nivel global există un program de supraveghere internațional - ICBDMs (International Clearinghouse for Congenital Birth Defects Monitoring Systems), ghidat de către Organizația Mondială a Sănătății, din 1974 [57]. Obiectivele majore ale acestor organisme internaționale sunt:

- estimarea datelor epidemiologice (incidența, prevalența)
- epidemiologia analitică (factorii de risc)
- identificarea și studierea potențialelor măsuri preventive (suplimentarea cu acid folic preconcepțional)
- elaborarea indicatorilor de calitate (examenul ecografic prenatal) [40,52,93].

După EUROCAT, malformațiile congenitale, sunt raportate ca având o pondere de 104 000 (2%) cazuri la 5,2 milioane de nașteri/anual [34], iar conform *Organizației Mondiale a Sănătății*, acestea constituie cea de a 5-a cauză de deces (276 mii nou-născuți în 2013) în primele 4 săptămâni de la naștere, urmând ca incidență după complicațiile nașterii premature (965 mii), complicațiile intranatale (662 mii), după alte cauze (437 mii) și sepsisul neonatal (421 mii) [61,122]. Registrele EUROCAT, însă, estimează o mortalitate perinatală de 0,9 la 1.000 de nașteri [54].

Forurile internaționale la care ne-am referit stipulează, că malformațiile congenitale reprezintă una din cauzele primordiale de maladii conice și de dizabilitate. În anul 2004 OMS a estimat ponderea dizabilităților (figura 1.1) în raport cu anomaliile congenitale, la 100 mii populație, desemnând regiunile cu cei mai sugestivi indicatori.

Pornind de la impactul socio-economic al anomaliilor congenitale asupra sistemului de sănătate, OMS elaborează în anul 2010 rezoluția privind măsurile de profilaxie primară (prenatală) a malformațiilor congenitale, precum și de ameliorare a stării de sănătate a copiilor născuți cu dismorfisme congenitale.

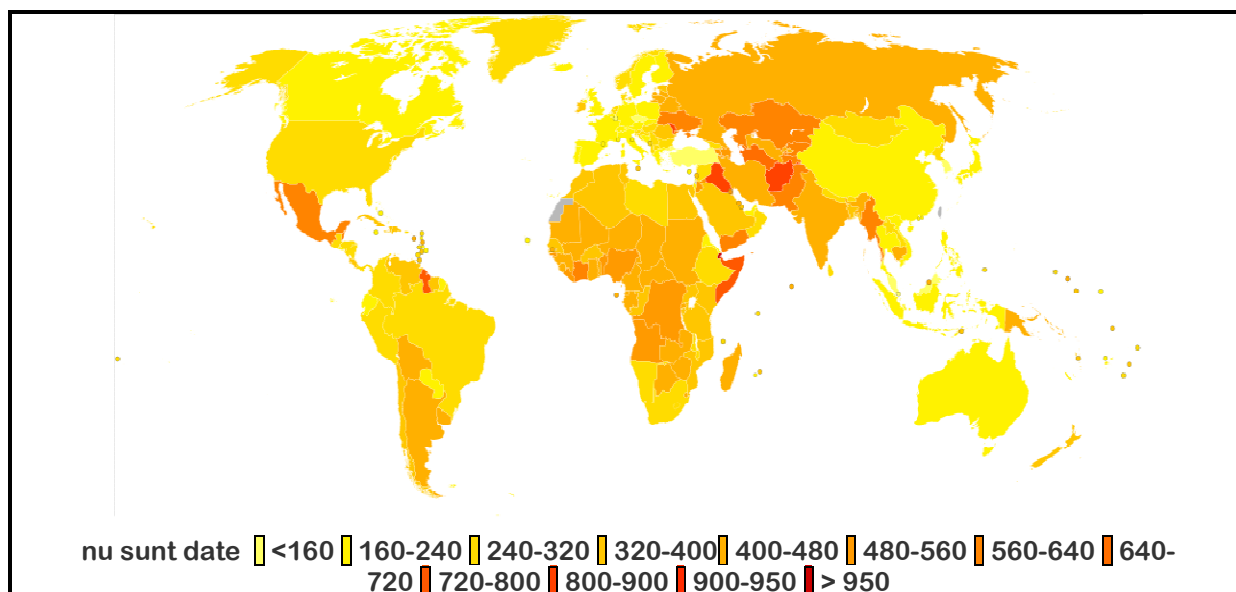


Fig. 1.1. Ponderea dizabilităților de sănătate în raport cu anomaliile congenitale (100 mii populație), 2004 [120].

Ierarhizarea anomaliilor congenitale, ca imagine complexă, este oferită de EUROCAT, 2014 (Figura 1.2, tabelul 1.1), unde anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (CAKUT) se înglobează în alte malformații congenitale, cu o pondere de 11,3% [118]. Totodată, aceeași asociație include anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar în malformațiile ce necesită intervenție chirurgicală în peste 80% de cazuri [41]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2011 estimează că 1/3 (38,6%) din pacienții cu CAKUT necesită intervenție chirurgicală [125].

Tabel 1.1. Prevalența anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar [57]

Tipul malformației	Prevalență
Agenezie renală unilaterală	
<i>Fetuși</i>	0,008%
<i>Nou-născuți</i>	
Agenezie renală bilaterală	
<i>Fetuși</i>	0,013%
<i>Nou-născuți</i>	1 la 30000
Hidronefroză congenitală	1 la 1000 născuți vii
Hipodisplazie renală	
<i>Fetuși</i>	0.027%
<i>Nou-născuți</i>	1 la 400 născuți vii
Rinichi în potcoavă	1 la 1000 nou-născuți
PUV	
<i>Fetuși</i>	0,003%
VUR	
<i>Sugarii cu hidronefroză la ecografie prenatală</i>	3 - 19%
<i>Copii</i>	1 - 2%
<i>Copii cu ITU</i>	25 - 40%
<i>Ureter dublu unilateral</i>	1 - 8%

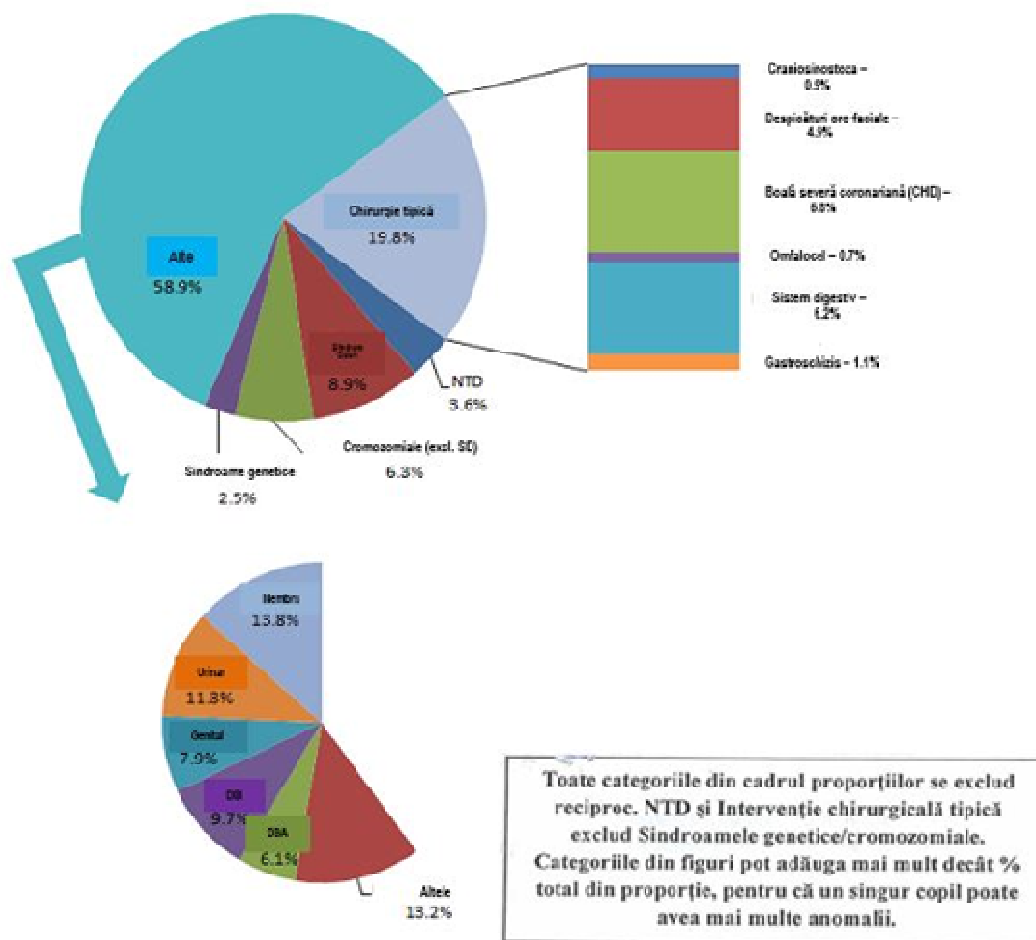


Fig. 1.2. Structura anomaliilor congenitale, conform EUROCAT, 2014 [31].

Anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (CAKUT) sunt datorate unor dereglări de embriogeneză a căilor urinare și/sau ale rinichiului, situație din care rezultă diverse disfuncții ale aparatului urinar în ansamblu, acestea constituind preconditionia primordială în patologia renală cronică la populația pediatrică [39,97, 98, 104]. Ponderea avansată a anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar definește actualitatea și importanța acestei probleme în nefrologia contemporană, în special nefrologia pediatrică. De considerat este și impactul lor asupra sănătății organismului în creștere, și nu în ultimul rând - povara socio-economică pe care o impune pentru sistemul de sănătate.

În Republica Moldova incidența înaltă a malformațiilor congenitale (188,86 la 10000 nou-născuți) a determinat serviciile de referință să inițieze elaborarea programelor naționale de sănătate prin efectuarea monitoring-ului malformațiilor congenitale la nivel de politică de stat, în conformitate cu ordinul Nr. 129 din 27.04.1989 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova. În baza ordinului dat, fiecare caz de MC depistat la nou-născut este declarat prin

completarea obligatorie a fișei standard de înregistrare – formularul medical BP 385/89/3, care ulterior este expediat spre prelucrare și analizare la Centrul Național Științifico-Practic de Sănătate Reproductivă Genetică Medicală și Planificarea Familiei [104].

Ponderea malformațiilor sistemului urinar, conform CNȘPSRGM și PF este de 1%, cifră care consună cu cea raportată de Spitalul de Copii al Universității din California (UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center), unde s-a estimat că anomaliile renale au o frecvență de ~1% din numărul tuturor examinărilor ecografice prenatale, este <1% în totalitatea de nou-născuții examinați clinic și de 7-9% - printre autopsiile efectuate [105]. Ponderea de cca 1% a MC ale tractului reno-urinar la nou-născuți în Republica Moldova rezidă din faptul că majoritatea acestor anomalii (40%) sunt depistate tardiv, preponderent după vârsta de 6-7 ani. Astfel, Societatea Română de Nefrologie și Urologie Pediatrică stipulează că doar 24% din cazuri sunt diagnosticate în primul an de viață, 16% cazuri între 1 – 3 ani și 20% cazuri între 3 – 6 ani [7]. Lacunele diagnosticului precoce sunt determinate și de evoluția asimptomatică a malformațiilor congenitale ale tractului reno-urinar sau mascarea tabloului clinic sub diverse maladii extraurinare achiziționate. Aceste deficiențe de diagnostic induc date statistice eronate, care includ doar morbiditatea conform adresabilității. Se impun ca imperios necesare niște cercetări multidisciplinare ample, bazate pe examenul medical complex sau *screening-ul* ecografic renal la toți sugarii aparent sănătoși.

Screening-ul sugarilor sănătoși, prin examenul ecografic renal, în studiul efectuat de Steinhardt et al. a constatat, că 3,2% din aceștia prezentau o anomalie a tractului reno-urinar, 50% dintre care necesitau tratament chirurgical [24]. Radet C., Champion G. et al. [89] au realizat și ei *screening-ul* prenatal al malformațiilor reno-urinare prin ecografie efectuată în săptămânile 18 – 20 de gestație, cercetarea s-a continuat cu *screening-ul* neonatal, realizat prin efectuarea unei ecografii renale în prima săptămână de viață, completată cu o cistografie micțională și urografie intravenoasă sau scintigrafie renală în prima lună de viață. Astfel, din 100 de nou-născuți diagnosticați antenatal prin ecografie cu malformație reno-urinară, la 71 cazuri postnatal s-a descoperit o anomalie a tractului reno-urinar, în 50% de cazuri fiind confirmat diagnosticul antenatal.

Spectrul structural al CAKUT este extrem de larg și variază de la ușoare malformații, asimptomatice [15,74, 108,119], cum ar fi dedublarea sistemului colector, până la malformații severe cu pericol vital - agenezia renală, hipo/displazia renală, displazia renală polichistică,

obstrucțiile joncțiunii uretero-pelvice, mega ureterul, valva posterioară uretrală, refluxul vezico-uretral etc.

Ponderea anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar variază în diverse cercetări. Astfel Zhang B. et al., 2011 [125], studiind un lot de 489 pacienți, a remarcat hidronefroza prezentă în 0,78% de cazuri, cu variații de sex, prevalent fiind clar sexul masculin (111 cazuri față de 26 la fete). Obstrucția joncțiunii uretero-pelvice a fost diagnosticată în 33 de cazuri (0,19%), 25 băieți și 8 fete; displazie renală aveau 30 (0,17%), 22 băieți și 8 fete; chisturi renale - la 26 (0,15%); rinichi duplex - 24(0,14%) de cazuri, rinichi unic- în 22 (0,12%) de cazuri; hipoplazia renală – în 9 cazuri (0,05%); rinichi ectopic - în 5 cazuri (0,03%); rinichi polichistic - în 3 cazuri (0,02%) [119]. Refluxul vezico-ureteral primar și malrotația renală au acumulat câte 1 caz fiecare [79,125].

Un alt studiu de amploare (17 783 copii) efectuat pe punctul de screening al anomaliilor congenitale renale în Italia, regiunea Salento, 1992-2010, a estimat frecvența CAKUT de 0,96%. Confruntând aceste evidențe cu datele studiului anterior, remarcăm o conjunctură contrară, deoarece în ultimul studiu refluxul vezico-ureteral (n=39) a fost cea mai frecventă anomalie renală, urmată de obstrucția joncțiunii uretero-pelvice (n=33), rinichiul ectopic (n=26) și displazia renală (n=19) [25].

EUROCAT, 2012, a raportat diminuarea pentru al șaselea an consecutiv, la nivel paneuropean, a hidronefrozei congenitale, prevalența căreia s-ar fi diminuat în mediu cu 1,4% pe an de la 10,13 la 10.000 nașteri în perioada 2003-2004 până la 9,63 la 10.000 nașteri în perioada 2011-2012, astfel că s-a renunțat la monitorizarea în continuare a acestei anomalii [34]. Displazia renală, din contra, se remarcă printr-o ascensiune continuă de la 0,8 la 10.000 nașteri în perioada 1983-1984 până la 4,3 la 10.000 nașteri în perioada 2011-2012 (Figura 1.3) [34].

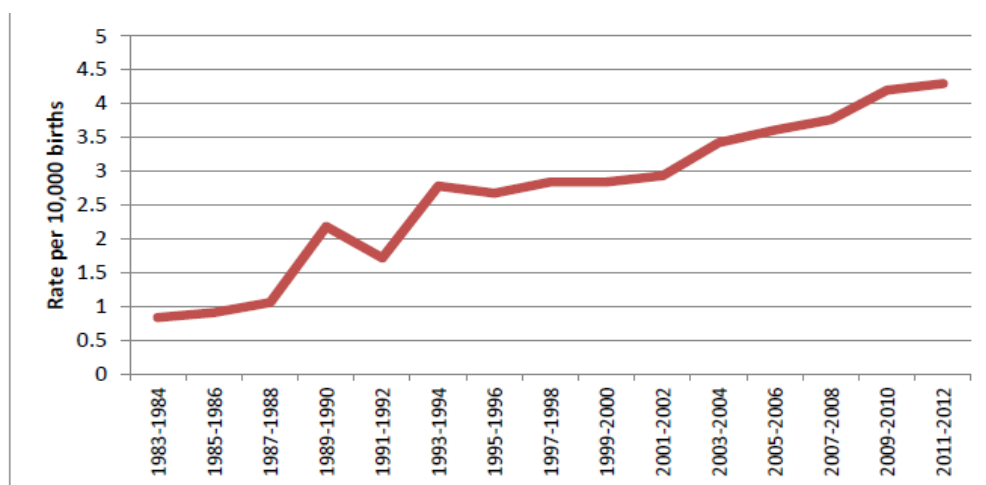


Fig. 1.3. Prevalența displaziei renale în ultimele trei decenii [34].

Un alt studiu realizat de Gokce I. et al., 2012, și-a propus să analizeze anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar depistate ecografic antenatal, în corelație cu hidronefroza stabilită postnatal, la un lot de 256 sugari, în perioada 1999-2009, în SUA [43]. Astfel, în lotul cu hidronefroză reperată antenatal s-au asociat și alte anomalii: obstrucția joncțiunii uretero-pelvice (44,8%), reflux vezicoureteral (30%) și megaureter (9,5%), pe când la pacienții fără hidronefroză s-a depistat displazia multichistică (43,5%), agenezia renală (19,4%) și refluxul vezicoureteral (19,4%) [43]. Incidența infecțiilor tractului urinar și a refluxului vezicoureteral a fost mai importantă la copiii cu hidronefroza postnatală decât la sugarii fără hidronefroza [43].

Cele reiterate anterior ne anunță, că anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar sunt de incidență importantă. De exemplu, Santos Junior AC et al., 2014 califică anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar ca având o pondere de 20-30 % din toate malformațiile genetice diagnosticate prenatal [31], iar 30-50% din toți copiii cu boli renale cronice la nivel mondial, au la origine o malformație renală [34].

Factorii ce definesc sau implică riscul apariției malformațiilor nefro-urinare

Anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (CAKUT) cuprind un spectru larg de anomalii, de etiologie neprecizată, dar sugerate de interacțiunea factorilor de ordin genetic, de mediu și de aberațiile moleculare induse la etapele cheie ale dezvoltării tractului urinar [15,66,116, 118]. Deși, unele forme de CAKUT sunt o parte a unui sindrom genetic sau asociate cu un istoric familial pozitiv, cele mai multe cazuri de anomalii ale rinichilor și tractului urinar sunt sporadice și izolate. Spectrul lor fenotipic complex și variabilitatea în genotipică indică faptul că patogeneza CAKUT este un proces complex care depinde de interacțiunea mai multor factori [23, 55, 112, 118], susținut de consorțiul European CAKUT (EUCAKUT).

Factorul genetic este unul din factorii cu impact primordial în etiopatogenia anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar, estimat cu o pondere de circa 10% [8, 23, 57, 123]. Bulum *et al.* (2013) sugerează, că factorul genetic este esențial în patogeneza CAKUT aparent sporadice [23]. Scopul studiului inițiat de această echipă de savanți a fost de a determina frecvența anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar la rudele de gradul întâi asimptomatice la pacienții cu CAKUT, pe un lot de 218 pacienți (la Ankara, Turcia). Astfel, anamneza eredo-colaterală a fost pozitivă pentru CAKUT în 22,9% de cazuri, iar în 50% cazuri a fost diagnosticat măcar un membru al familiei cu patologie renală, care nu asocia neapărat malformație congenitală a rinichilor sau a tractului urinar [23,94]. Un alt tip de anomalie a fost diagnosticat la 116 cazuri – la rude de gradul întâi asimptomatice (23%), din 87 de familii

(48,3%). Când istoriile de familie și rezultatele ecografiei la 180 de pacienți au fost evaluate împreună, 129 de rude de gradul întâi din 92 de familii (51,1%) au avut CAKUT.

NHS National Genetics Education and Development Centre (2009) distinge 5 subgrupe de defecte genetice: multifactoriale, monogenice, cromozomiale, mitocondriale și mutații somatice (cancerul) [8, 31, 83].

Maladiile genetice multifactoriale sunt determinate de interacțiunea mai multor gene nealele (poligenie) cu efecte cumulative cu unii factori de mediu. Exemple de astfel de anomalii sunt:

- diabetul zaharat tip I;
- majoritatea anomaliilor de dezvoltare a sistemului urinar.

Maladiile genetice monogenice sunt produse prin mutația unei singure gene, localizate pe cromozomul autosom sau pe cromozomul X. Aceste anomalii se transmit după tipul mendelian – dominant sau recesiv. Exemple întâlnite în practica nefrologică sunt:

- galactozemia;
- diabetul vitamina-D-rezistent (rahitismul hipofosfatemic);
- maladia De Toni Debre Fanconi,
- tubulopatiile;
- guta;
- amiloidoza ereditară.

Maladiile genetice cromozomiale sunt modificările numerice sau structurale ale cromozomilor. Majoritatea embrionilor cu anomalii cromozomiale (99,0 - 99,5%) evoluează spre avort spontan. Se disting anomalii cromozomiale de număr (trisomii, monosomii, triploidii) și structură (deleții, dublicații, translocații etc.). Drept exemple de anomalii cromozomiale cu afectarea sistemului reno-urinar sunt:

- trisomia 13 (sindrom Patau – 47 XX/XY+13) – caracteristice pentru hidronefroză, polichistoză, rinichi lobular;
- trisomia 21 (sindrom Down – 47 XX/XY+21) – caracteristice pentru hipoplazia și displazia renală, chisturile corticale, hidronefroză, hidroureter;
- sindromul monosomiei parțiale a cromozomului 5 (sindromul Lejeune, Sindromul țipătului de pisică - Cri du chat– 46 XX/XY, 5p-) – caracteristice sunt agenezia renală, rinichiul în potcoavă, dedublarea renală, rinichiul dublu, ureterul dublu, ectazia tubilor distali;

- sindromul Șereșevschii-Terner (45 XO caracteristică pentru malformația de rinichi în potcoavă, rinichi dublu, ureter dublu, anomalia de rotație, hipoplazie;
- sindromul Klinefelter (47, XXY) care poate defini polichistoză, hidronefroză.

În afară de etiologia ereditară, malformațiile congenitale reno-urinare la copii pot avea și o origine dobândită. Din multiplii factori exogeni se evidențiază vârsta mamei, evoluția patologică a sarcinii și nocivitățile profesionale. Acești factori acționează direct asupra embrionului sau fătului, mai frecvent fiind atacate structurile, care la un subiect cu predispoziție ereditară devin sensibile la acțiunea factorilor externi. Astfel, limita dintre bolile reno-urinare ereditare și neereditare este una convențională. Interacțiunea factorilor etiopatogenetici ce concură la formarea unui viciu renal este redată în figura 1.4.

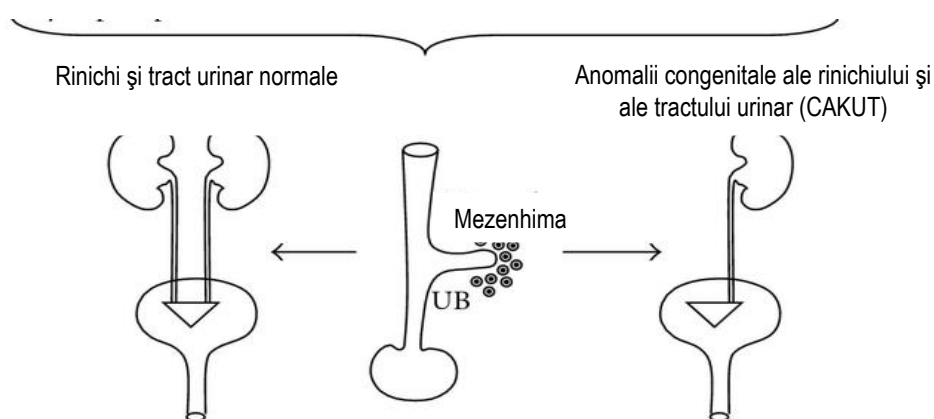


Fig. 1.4. Impactul sinergic al factorilor de mediu, mutațiilor genetice, epigenotipul și obstrucția fluxului urinar în patogeniza anomaliilor congenitale reno-urinare [3,16,26,96].

Etiologia multifactorială este condiționată de faptul că mutațiile ce duc la malformații congenitale apar în rezultatul acțiunii unor factori exogeni, dar nu fără o predispoziție ereditară. Deci importă atât factorii genetici, cât și cei ai mediului ambiant - teratogeni, la care se referă factorii fizici (radiația ionizantă, curenții de tensiune înaltă, vibrația), chimici, infecțioși etc. [8, 11, 12,52,76].

La factorii de mediu se referă și diverse adversități exogene, care acționează în perioada sarcinii asupra organismului mamei și embrionului și care pot deveni capabile să inducă constituirea unei sau altei anomalii congenitale. Se cunosc peste 400 de factori teratogeni, cunoscuți ca având importanță esențială în condiția când cel expus are o predispoziție ereditară de sensibilitate față de aceștia din urmă. Tot la factorii de mediu ambiant se referă și starea sănătății mamei pe parcursul sarcinii.

Un alt factor probabil de risc, valabil pentru orice malformație, este fumatul. Conform ultimului sondaj public efectuat în Republica Moldova, frecvența fumatului printre femei este de 7,1% față de rata de 51,1% - printre bărbați. În orașe sunt, comparativ, mai multe femei fumătoare (13,6% în comparație cu 2,3% în mediul rural), iar în sate – fumează mai mulți bărbați (52,7% în comparație cu 48,9% în mediul urban) [11, 33].

Există numeroase studii, care tratează efectele fumatului pasiv asupra parametrilor de sănătate a nou-născuților și a copiilor de până la 5 ani. Astfel s-a constatat că nou-născuții fumătoarelor au adesea o greutate mai mică la naștere, adică în jur de 2000 de grame, iar greutatea va fi cu atât mai mică față de cea normală, cu cât femeia însărcinată fumează mai mult. De altfel, rata mortalității copiilor în ultimele zile de viață intrauterină sau în primele zile după naștere este mai înaltă în cazul mamelor fumătoare, decât în cazul mamelor nefumătoare. După naștere, există la nou-născuți riscul de „moarte subită” ale cărei cauze încă nu sunt în mod clar studiate. Se presupune, că ar fi vorba despre pauzele lungi între respirații, care duc la asemenea evoluții tragice. De asemenea, probabilitatea morții subite a sugarului este strâns legată de consumul de tutun al mamei [11, 32].

Alcoolismul, de asemenea este o problemă pentru Republica Moldova, care poate avea consecințe asupra viitoarelor generații. Studiile arată că, în prezent 48 mii de persoane din Moldova suferă de alcoolism, dintre acestea 17 la suta sunt femei. Mai mult, 0,7% dintre ele consuma alcool în fiecare zi, iar 5,6% - de două ori pe săptămână. Pondere alcoolismului cronic la femei este mai mare în zonele urbane, în timp ce la sate de alcoolism suferă mai mult bărbații [35,98,101].

Pe lângă factorii descriși am vrea să atenționăm și asupra cauzelor iatrogene care, în ultimul timp tot mai frecvent sunt detectate în practica nefrologică [8,35,107,110]. Nocivitatea factorilor enumerați poate acționa la diferite etape de dezvoltare embrionară, ceea ce determină caracterul patologiei înnașcute. Pentru a înțelege mai bine aceste procese este necesar de a efectua o analiză a embriogenezei sistemului urinar.

Dezvoltarea rinichiului este într-un fel complexă, deoarece evoluează din trei perechi de structuri nefrice succesive, care apar în secvența cranio-caudală și se suprapun parțial. Primul care se formează e pronefrosul. Al doilea se numește mezonefros, și al III-lea – metanefrosul [37,106].

Pronefrosul se formează din mezodermul cervical în săptămâna a 4-a și dispare în săptămâna a 5-a, fiind tranzitoriu și nefuncțional. El este alcătuit din 6-10 perechi de canale unite prin intermediul canalului nefritic Wolff, care este canalul excretor primar. Mezonefrosul apare

din nefrotomul pronefrosului și este de asemenea o structură tranzitorie la om, însă funcțională pentru o perioadă scurtă de timp (săptămânile 6-7) [39,96,119,124].

Metanefrosul este cel ce va forma rinichiul definitiv, apare începând cu săptămâna a 5-a până în săptămâna a 15-a din mugurele ureteral și mezenchimul renal. El constă din sistemul secretor și cea colectoră și e plasat în regiunea caudală a embrionului. Este cel ce va forma urina atât la făt, cât și la adult.

Cunoașterea particularităților migrării rinichilor din bazin spre regiunea lombară poate explica apariția unor anomalii renale. În bazin rinichii sunt plasați cu bazinetele antero-exterior. Odată cu migrarea lor (săptămâna a 7-8), rinichii se rotesc în jurul axei longitudinale. La dereglarea acestui proces pot apărea diverse forme de anomalii (Figura 1.5).

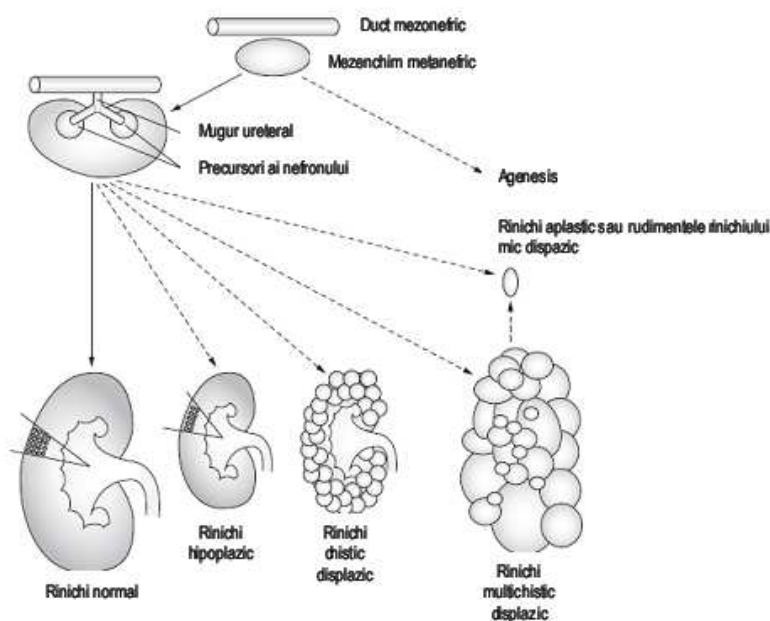


Fig. 1.5. Dezvoltarea rinichilor în normă și pe fundalul diverselor anomalii congenitale [55].

În paralel se dezvoltă elementele renale colectoare. Nefrogenеза se realizează din 2 părți distincte ale mezonefrosului: mugurele ureteral și mugurele mezenchimatos. Din mugurele ureteral se formează ureterele, bazinetul, calicele, canalele papilare, tubii contorți și colectori. Din mugurele mezenchimatos se formează elementele sistemului secretor: glomerulii, tubii contorți proximali, ansa Henle, tubii contorți distali.

Organele urinare inferioare sunt elemente ale canalului nefritic apărute prin formarea conusului sinusului uro-genital, a peretelui posterior în care se deschid ureterele. Ulterior se formează trigonul vezicii urinare, vezica urinară și uretra (Figura 1.6) [55, 111].

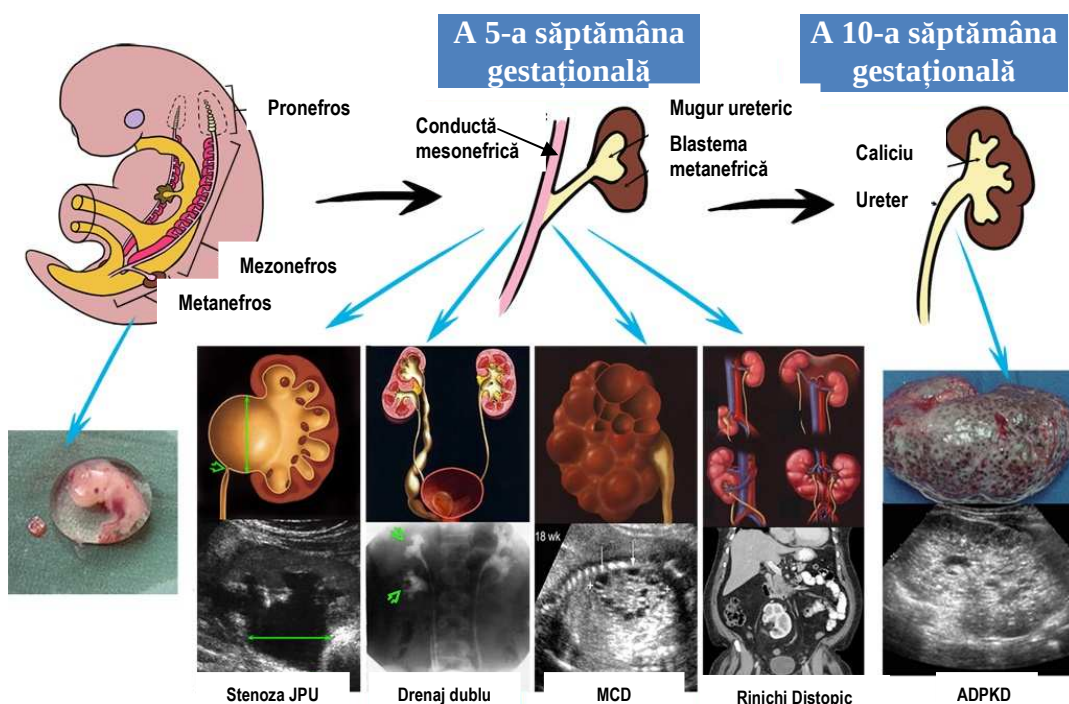


Fig. 1.6. Dezvoltarea malformațiilor renale, în dependență de etapele de embriogeneză. *European Society of Radiology's, EPOS™, 2014*

Astfel, acțiunea factorilor teratogeni în stadiul gametogenezei, când are loc formarea celulelor sexuale, poate cauza aberații cromozomiale. La apariția anomaliilor anatomice și de structură ale organelor sistemului urinar deosebit de periculoasă este acțiunea teratogenă la etapa embrionară și fetală timpurie a ontogenezei intrauterine, atunci când din celulele embrionare apar și se diferențiază țesuturile și începe organogeneza, în special când se formează rinichiul secundar cu creșterea și formarea lui ulterioară. Morfogeneza embrionară decurge prin interacțiunea factorilor genetici și cei ai mediului. Drept rezultat are loc integrarea în timp și spațiu ca urmare a includerii unor și excluderii altor membri ce controlează histogeneza și diferențierea celulelor.

Potrivit statisticilor, pe parcursul ultimilor ani, în Republica Moldova, rata natalității este în ușoară creștere de la 10,5‰ în anul 2005 la 11,4‰ în 2009 [105]. Rapoartele arată, însă, că se menține în continuare la cote ridicate un fenomen periculos, reprezentat de nașterile premature. Se poate vorbi de un copil prematur atunci când vârsta de gestație este sub 37 de săptămâni, indiferent de greutatea la naștere. La nașterea înainte de termen a unui copil concură numeroși factori și în timp ce unii dintre aceștia sunt legați de copil, alții țin de mamă.

Potrivit datelor Centrului Național de Management în Sănătate, pe parcursul anului 2009 o cotă de 5,5% din copii au venit pe lume înainte de cele nouă luni necesare pentru maturizarea intrauterină completă, iar mai bine de jumătate dintre aceștia cântăreau peste 2.000g, în timp ce

¼ aveau o greutate între 1.500 și 2.000g, 11,7% - între 1.000 și 1.500 g și 9,2% - sub 1.000g [105].

Pentru a supraviețui, nou-născuții sunt îngrijiți în incubatoare, care le asigură condiții cât mai apropiate celor din uterul mamei. Din nefericire, nu în toate cazurile tehnologia a putut suplini pântecul protector al mamei, astfel că asemenea anilor anteriori nașterile înainte de termen ar reprezenta prima cauză de mortalitate infantilă.

Posibilitățile de recuperare a prematurilor s-au dezvoltat foarte mult în ultima perioadă, astfel că aceștia au șansa de a supraviețui de la vârste din ce în ce mai mici, însă șansele de supraviețuire ale nou-născuților depind de afecțiunile cu care aceștia s-au născut: acestea sunt minime în cazul în care injuriile sunt de natură pulmonară sau cerebrală. De asemenea, șansele de supraviețuire sunt în corelație directă cu starea sistemului nefro-urinar, deoarece la cei născuți până la 35 de săptămâni de gestație, nefrogeneza nu este finisată, ceea ce conduce la micșorarea filtrării glomerulare, crește nivelul creatininei în plasma sanguină, concomitent se dezvoltă policitemia și hiperbilirubinemia.

Revistele lucrărilor descrise (figurile 1.6, 1.7), demonstrează faptul, că anomaliile reno-urinare la copii se întâlnesc cu o frecvență majoră, sunt de o etiologie mixtă, apar ca rezultat al dereglărilor dezvoltării sistemului reno-urinar în perioada embriogenezei și majoritatea pot fi diagnosticate în perioada prenatală, ceea ce determină o conduită specifică a tratamentului postnatal.

1.2. Abordarea contemporană a diagnosticului pre- și postnatal al malformațiilor reno-urinare la copii

Ponderea majoră a anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar, impun obligatoriu diagnosticul precoce al acestora, deoarece numai astfel se poate institui o conduită terapeutică și/sau chirurgicală oportună în timp, care poate preveni sau cel puțin temporiza evoluția spre boala cronică renală [14, 17, 18, 80, 106, 118]. Diagnosticul prenatal al anomaliilor congenitale, conform EUROCAT, este de 9,5 la 1.000 de nașteri, dintre care circa 1/3 sunt cromozomiale și 2/3 cazuri non-cromozomiale, însă datele variază, astfel că prevalența anomaliilor congenitale diagnosticate prenatal fluctuează de la cel puțin 5 cazuri la 1.000 de nașteri în unele țări până la 18 cazuri la 1.000 în Elveția și Franța [30,40].

Pentru stabilirea unui diagnostic corect, inclusiv al anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar, nu este suficient doar un examen clinic de înaltă ținută și o anamneză minuțioasă, dar este necesară o examinare complexă multidisciplinară, ce include o serie de

investigații paraclinice: teste de laborator (biochimice, bacteriologice, imunologice), investigații imagistice (examenul ecografic, radiografia reno-vezicală, urografia, cistografia micțională, pielografia și uretrografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, scintigrafia nucleară, arteriografia și flebografia, etc), dar și testele genetice. Diagnosticul de maladie reno-uretero-vezicală este emis, în 85-90% cazuri, prin virtuțile examenului ecografic și la urografie [60].

Performanțele contemporane obținute în urologie, nefrologie și imagistică au permis stabilirea diagnosticului precoce, în perioada prenatală, al anomaliilor congenitale reno-urinare, ceea ce permite definirea conduitei ulterioare a sarcinii, monitorizarea minuțioasă a acestor copii postnatal și recomandarea unui protocol terapeutic rațional (chirurgical sau conservativ). Examenul ecografic deține un rol primordial printre alte diverse investigații paraclinice, în special printre cele neinvazive.

Încă de la introducerea sa în medicină, examenul ecografic s-a dovedit a fi o investigație neinvazivă, pentru mamă și făt, și cel mai important - accesibilă din punct de vedere al raportului cost/beneficiu, fiind considerată la moment o investigație indispensabilă, atât în diagnosticul prenatal, cât și cel postnatal [113].

În domeniul urologiei, examenul ecografic a fost implementat la începutul anilor '60 ai sec. XX, în depistarea calculilor renali, date redată într-o serie de lucrări științifice, ale lui T. U. Schlegel, 1961. Tabloul caracteristic al modificărilor hidronefrotice, precum și al polichistozei, la examenul ecografic, a fost studiat de mai mulți autori și descris la începutul anilor '70, sec. XX. Examinarea în timp real permite atât aprecierea dimensiunilor embrionului și fătului – biometria fetală, cât și a morfologiei acestuia și a anexelor sale – placentă, lichid amniotic, cordon ombilical etc. [19, 25].

Odată cu apariția ecografelor performante au crescut posibilitățile și numărul de anomalii sau variante anatomice descoperite antenatal. Depășind etapa de cercetare și dezvoltare, ecografia tridimensională ocupă azi un loc important în aprecierea prenatală a statusului fetal, alături de ecografia 2D în timp real și Doppler [27,28].

În imagistica medicală contemporană sunt folosite patru moduri de examene ecografice [123]. Completând astăzi ecografia bidimensională în timp real și Doppler, ecografia 3D/4D pare a avea un potențial major în cercetarea și studierea sonoembriologiei, deschizând noi frontiere științei moderne [19].

Aparatajele contemporane permit vizualizarea rinichilor la termenul de 9 săptămâni, vezica urinară la 10-11 săptămâni, iar ureterele, în normă la făt, nu sunt vizibile. În trimestrul II al sarcinii - la 18-22 săptămâni de gestație, când se efectuează ecografia de morfologie fetală,

care urmărește prezența sau absența malformațiilor fetale, rinichii se vizualizează lateral de coloana vertebrală, în partea superioară a abdomenului fetal. La scanarea suprafeței sagitale și coronare rinichii se prezintă de formă ovoidă cu ecogenitate medie, fără contururi clare. După 20 săptămâni în parenchimul renal se determină piramidele și sinusul, prezentate printr-o structură liniară fină de ecogenitate mică. Vezica urinară se vizualizează în regiunea inferioară centrală a abdomenului fetal în formă de pară sau rotunjită cu contururi omogene [26, 29, 85].

Ecografia efectuată în termenii stabiliți ai sarcinii permite determinarea următoarelor anomalii ale SRU ce necesită o conduită activă prenatală [4,28,33,63,100, 109, 124]:

- obstrucția segmentului pieloureteral;
- obstrucția ureterovezicală;
- multichistoza;
- ureterocele / ectopia ureterului;
- atrezia uretrei;
- dilatarea fiziologică;
- refluxul vezico-ureteral;
- megacistis-megaureter-microcolon;
- sindromul prune-belle;
- agenezia renală bilaterală;
- polichistoza renală;
- ectrofia vezicii urinare;
- tumoare renală.

De asemenea, ecografia permite de a suspecta și alte patologii cum sunt:

- hipoplazia renală;
- agenezia renală unilaterală;
- distopia renală;
- dublarea sistemului de calice și bazine;
- rinichi în formă „de potcoavă”;
- calcificate în parenchimul renal.

La examenul ecografic prenatal, cel mai frecvent se estimează pieloectazia, cu o frecvență de la 1,4 la 2,2%, aceasta din urmă fiind stadiul incipient al hidronefrozei [29, 49, 59, 75], de vreme ce hidronefroza fetală reprezintă aproape cea mai comună anomalie detectată în trimestrul II de sarcină în cursul examinărilor ecografice. Diagnosticul de hidronefroză fetală are o bază cuantificabilă, și anume - diametrul anteroposterior al pelvisului rinichiului fetal (adică locul unde confluează căile urinare intrarenale care se vor continua cu ureterul) [36, 46,47 51]. În

funcție de aceste valori se poate aprecia dacă afecțiunea este doar o variantă fiziologic normală ori are semnificație patologică, care poate ascunde o malformație a sistemului urinar fetal.

Valorile de până la 5 mm a pelvisului renal sunt nesemnificative clinic, iar pentru valorile între 5 – 9 mm, trebuie analizat raportul dintre dimensiunile pelvisului renal și rinichiul respectiv, în cazul în care aceste este sub 50%, progresia patologică nu va avea loc și astfel nu necesită terapie postnatală. Valorile peste 10 mm, cu un raport pelvis/rinichi de peste 50%, reprezintă o dilatație semnificativă cu tendință de progresie și cu terapie postnatală obligatorie [124]. Estimarea valorilor numite, necesită minuțiozitate în examinare, pentru a evita riscul de supraevaluare (rinichi fiziologic normal, însă dilatat de o vezică urinară golită incomplet, sau o stare de hidratare exagerată a mamei) sau de subevaluare (valori la limita normei neluate în considerație de medicul imagist în contextul general: vârsta mamei, cantitatea de lichid amniotic, depistarea altor anomalii etc., și care pot ascunde defecte genetice grave sau alte malformații concomitente).

Faptul ca hidronefroza este unilaterală exclude franc patologia vezicii urinare sau a uretrei (care ar afecta în egală măsură ambii rinichi), dar s-ar putea să denote o strictură sau o obstrucție ureterală extrinsecă de partea afectată, sau chiar o malformație renală, însă fără examen ecografic repetat în dinamică (cel puțin două măsurători diferite, în cursul a două examene diferite), nu se poate confirma sau exclude acest diagnostic. Evident că managementul terapeutic este în raport direct cu gradul hidronefrozei, în general acesta fiind de natură chirurgicală și cu un prognostic relativ bun, în cazurile cu afectare minimă [18, 48, 53, 64, 66, 70].

Obiectivul primordial, conform recomandărilor forurilor internaționale, pentru depistarea pre- și postnatală a MC reno-urinare este respectarea coerentă a metodicii examinării fătului și nou-născutului în timpul examenului ecografic [77, 110]. Pilonul de bază fiind schema standard de examinare ecografică, ce ar permite minimalizarea riscului erorilor diagnostice. Ca rezultat al inițiativelor dezvoltate de „*Research Committee of the American Society of Pediatric Nephrology*” a fost creat un grup de lucru care a definit problemele majore ale malformațiilor obstructive ale sistemului reno-urinar parvenite pe parcursul ultimilor zece ani. Una din aceste probleme stipula că, atât echipamentul contemporan obstetrical, cât și cel neonatal descoperă obstrucțiile congenitale ale tractului urinar, dar există diferențe enorme în dependență de calitatea echipamentului folosit și calificarea utilizatorului.

Pentru a stabili calitatea și valoarea diagnosticului prenatal și a compara datele cu rezultatele postnatale cercetătorii italieni Pavanello L. și Pitter M. de la „*Divisione di Pediatria-Ospedale di Castelfranco Veneto*”, Italia au efectuat un studiu retrospectiv în care după rezultatele confirmării diagnosticului de malformație reno-urinară la copii nou-născuți, bazat și

pe alte investigații performante (suplimentare ecografiei), se verificau rezultatele primite de la ecografia pre- și postnatală. Examenul ecografic prenatal se efectua la femeile cu termenul de gestație între 23-40 săptămâni, iar în perioada postnatală – la a 7-a zi după naștere și se repeta la o lună de viață. Diagnosticul prenatal (apreciat la o dilatare de >5 mm în cadrul a 2 ecografii repetate) a fost confirmat de cel postnatal (dilatarea caliceală de >10 mm) în 150 din 247 unități renale, remarcându-se diagnostic fals pozitiv în 3% cazuri și diagnostic fals negativ - în 8% cazuri. Sensibilitatea determinată a fost de 94%, iar specificitatea de 46%. Structura malformațiilor diagnosticate s-a prezentat precum urmează:

- ectazia pelviană moderată - 45%
- stenoza joncțională utero-pelviană - 26%
- refluxul vezicoureteral - 15%
- dublarea sistemului colector renal și megaureterul primar - 3%
- rinichi multichistic și valve uretrale - 5%
- alte anomalii - 6%.

Astfel, cercetătorii italieni au conchis cum că *screening-ul* ecografic pre- și postnatal permite diagnosticul precoce al malformațiilor reno-urinare atât structurale, cât și funcționale, ceea ce facilitează profilaxia complicațiilor, inclusiv a infecțiilor și insuficienței renale și la sigur ajută la optimizarea managementului terapeutic. Atenția majoră a fost concentrată la necesitatea efectuării *screening-ului dublu*, atât prenatal, cât și postnatal, efectuarea doar unuia din acestea două este insuficientă și mai puțin valoroasă [26, 45].

O altă dilemă a *screening-ului* este timpul efectuării, deși este recomandat că prenatal, timpul maxim informativ, este trimestrul II al sarcinii (18 – 22 săptămâni), cercetările la capitolul dat continuă. Astfel, autorii T.Claudice-Engle, Ng. Anderson, R.B. Allan și G.D. Abbott din Noua-Zelandă și-au propus drept obiectiv de a stabili care este timpul maxim informativ pentru efectuarea *screening-ului* postnatal. Comparând, rezultatele examenului ecografic postnatal la a 6-a zi și la a 6-a săptămână de viață pentru diagnosticul diferențial al hidronefrozelor obstructive și non-obstructive, cercetătorii au remarcat că examenul ecografic efectuat la 6 săptămâni după naștere este mai informativ comparativ cu cel de la a 6-a zi și permite evidențierea hidronefrozelor, ba mai mult și stabilirea tipului acesteia – obstructiv sau non-obstructiv, concomitent - și a malformației ce a favorizat apariția hidronefrozei [1]. Astfel, drept concluzie finală aceștia recomandă de a nu efectua *screening-ul* ultrasonografic al sistemului urinar în prima săptămână după naștere, ci de a efectua acest examen la a șasea săptămână după naștere.

Analizând în ansamblu cele expuse, concluzionăm că examenul ecografic renal rămâne investigația de elecție ca metodă de diagnostic a anomaliilor de tract reno-urinar, prin faptul că este neinvazivă și evită expunerea la radiații [19,79]. Fără a contesta valoarea acestei tehnici ca metodă screening, o serie de autori consideră că pentru stabilirea diagnosticului exact și emiterea deciziei terapeutice, net superioară este urografia intravenoasă [72,73,78,90,97,100].

Cercetătorii autohtoni V. Dzero, B. Curajos, E. Ghețul și colab. propun drept metodă de performanță sonografiei diuretice, care ajută atât la determinarea dilatării și obstrucției căilor urinare superioare, cât și la urmărirea caracteristicilor de drenare a căilor urinare superioare. Sugestiile acestui examen folosesc la precizarea indicațiilor pentru o intervenție chirurgicală de restabilire a urodinamicii. Metodica sonografiei diuretice constă în 5 etape. La prima etapă, cu 30 min înainte de efectuarea investigației, pacientul consumă o cantitate de 10-20 ml de apă la 1 kg greutate. Etapa a doua constă în evaluarea dilatării inițiale a sistemului de calice și bazinețe, după care (etapa III) se măsoară dimensiunile bazinețelor în două dimensiuni sonografice. A patra etapă presupune injectarea intravenoasă a 0,5 mg/kg greutate sol. Lazix. La ultima etapă se examinează în dinamică, peste 5, 10, 30 și 60 minute procesul de umplere și golire a bazinețelor. Rezultatele științifice au confirmat eficacitatea informativă a sonografiei diuretice în diagnosticarea malformațiilor congenitale. Această investigație permite diferențierea dereglărilor funcționale de cele organice, selectarea pacienților ce necesită supraveghere dinamică și este indicată la observarea copiilor ce au suportat o operație plastică a vezicii urinare [51].

1.3. Valoarea diagnostică și prognostică a monitoringului citokinelor la copiii cu malformații nefro-urinare și infecții ale tractului urinar

Cercetările recente indică faptul că cele mai multe consecințe fiziopatologice ale infecției bacteriene sunt mediate prin interacțiunea complexă a citokinelor proinflamatorii activate de prezența agenților microbieni [5,42,96,103,].

Citokinele sunt niște molecule de proteine sau glicoproteine, sintetizate de diferite celule limfoide și non-limfoide de pe itinerarul răspunsului imun. Citokinele, din punct de vedere funcțional, sunt mediatori nespecfici pentru antigenele solubile. În mod normal în ser există concentrații foarte mici – din cauza ratei foarte scăzute de sinteză, în faza de inactivitate a celulelor pe de o parte, cât și datorită degradării lor în fluxul de sânge. Greutatea lor moleculară este mică, de ordinul a 15-25 kD, acestea au structură mono-, di- și trimerică [20,41,56,103].

Citokinele sunt recunoscute ca și mediatori ai imunității, inflamației, proliferării și diferențierii liniilor celulare. Acele clase de citokine ce sunt sintetizate de limfocite se recunosc ca limfokine, cele secretate de macrofage sunt recunoscute ca și monokine, dar cel mai utilizat termen este cel de interleukine, din cauza rolului lor major de mesageri interleucocitari. Au fost identificate mai multe gene localizate pe diferiți cromozomi, care codifică anumite citokine cât și receptorii lor proprii. Unele citokine sunt sintetizate direct ca structuri funcționale, altele - necesită a fi activate printr-un mecanism complex [22,56].

Citokinele pot avea efecte paracrine (efectul se manifestă în apropierea situsului de sinteză), autocrine (se manifestă la locul de sinteză) sau endocrine (când efectele se manifestă la distanță de locul de sinteză) [62 99, 107].

Există peste 20 de tipuri de citokine – unele inducând creștere celulară (GM-F, CSF, G-CSF), altele sunt substanțe cu efecte proinflamatoare (IL-1, IL-6), altele sunt responsabile pentru diferențierea celulară (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7), în timp ce altele posedă efecte mixte: proinflamatorii și imunoreglatorii (IL-6, IL-8, IFN).

Citokinele se pot clasifica în:

- ⇒ interleukine: IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1-ra), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-18.
- ⇒ factori de necroză tumorală: TNF- α , TNF- β ;
- ⇒ factori de stimulare a coloniilor (C-CSF): citokine hematopoietice: GM-CSF (granulocyte-macrophagic CSF), M-CSF (macrophagic CSF), G-CSF (granulocyte CSF), eritropoietice: EPO (eritropoietina);
- ⇒ factori de creștere (GF-Growth Factors): TGF (transforming GF), EGP (epidermal Growth Factors), NGF (nerves Growth Factors);
- ⇒ interferoni;
- ⇒ chemokine.

Receptorii citokinici (proteinele membranare, ce posedă domenii intracelulare) pot fi diferențiate în familii, în funcție de rolul citokinelor (imunoglobuline, factori de creștere etc) [28].

Interleukinele pot fi definite ca citokine cu rol de mediere și ajustare a activităților în decursul răspunsului imun [1]. Din punct de vedere structural sunt polipeptide cu un lanț unic; nu posedă structuri omologe, dar au 2 caracteristici în comun: induc creșterea și diferențierea pe linie leucocitară. Activitatea lor este mediată de interacțiunea cu proteine distincte membranare, ce sunt situate pe celulele țintă (denumite receptori interleukinici); până acum au fost identificate peste 18 asemenea structuri [1,20, 41,72].

Cele mai importante citochine implicate în declanșarea răspunsului inflamator sistemic sunt factorul de necroză tumorală - TNF și interleukina 1 (IL 1). S-a observat că valorile plasmatice crescute ale TNF, IL 1 și IL 6 la copiii cu septicemii sunt corelate cu mortalitatea crescută. Amplificarea răspunsului inflamator sistemic se realizează prin alți mediatori chimici cum ar fi interleukina 6 (IL 6), interleukina 8 (IL 8), factorul activator plachetar (PAF), interferonul γ etc. [28,41].

În bolile inflamatorii ale sistemului urinar se consideră ca având rol patogenetic interleukinele IL-1, IL-6 și TNF- α [72, 100].

IL-1 este citokina semnal care activează un subset specific de limfocite T. Interleukina 1 este eliberată în special de către macrofage și monocite; ea a mai fost denumită pirogen endogen sau proteina mitogenică (este o citokină multifactorială, mai ales cu activitate pro-inflamatoare). Cantitatea de IL-1 este excesivă deoarece, este produsă și de macrofage și de celulele epiteliale care etalează antigenele HLA de clasa a II-a, eliberând semnale accesorii alături de macrofage. Din punct de vedere structural și funcțional este asemănătoare TNF.

In vivo IL-1 mediază răspunsul local și general (febră, anorexie, somnolență); la nivel celular induce fosforilarea și promovează semnalizarea intracelulară, cu producere secundară de mesageri.

Există 2 tipuri de receptori pentru IL-1:

- ⇒ IL-1RI – distribuit pe celulele B, T și pe fibroblaști, cu afinitate pentru IL-1 α .
- ⇒ IL-1RII – cu distribuție pe celulele B, macrofage, monocite – cu afinitate crescută pentru IL-1 β

Activitățile biologice ale IL-1 sunt foarte diferite:

- ⇒ proliferarea limfocitelor și fibroblaștilor;
- ⇒ stimularea secretorie a neutrofilelor;
- ⇒ proliferarea celulelor endoteliale;
- ⇒ proliferarea osteoblaștilor.

În inflamație acționează prin stimularea mediatorilor inflamației: de-a lungul acestei reacții există atât o creștere a expresării moleculelor de adeziune, cât și o creștere a sintezei acestora și o activitate chemotactică pentru neutrofile, macrofage cu stimularea reacțiilor de fosforilare [20,22].

Cei mai importanți mediatori proinflamatori, aflați sub acțiunea IL-1, sunt: prostaglandinele, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF.

La nivel epitelial, IL-1 crește adeziunea limfocitară la celulele endoteliale, urmată de expresarea moleculelor HLA și producerea de Tx (tromboxan) și factori ai coagulării. Alte efecte sunt reprezentate de:

- ⇒ creșterea ADCC (la nivelul celulelor K)
- ⇒ inducerea chemotaxiei, degranulării neutrofilelor și eliberarea neutrofilelor de la nivel medular
- ⇒ liza celulelor tumorale (cu participarea macrofagelor)
- ⇒ inducerea sintezei G-CSF, M-CSF, GM-CSF prin intermediul limfocitelor circulante.

In vivo, acționează sub controlul anumitor sisteme reglatoare, astfel sinteza de IL-1 este controlată fie de factorul solubil IL-1ra (antagonist receptor) fie de un autoanticorp anti IL-1ra; amândouă substanțele limitează producția de IL-1 (în situațiile în care sinteza este exagerată, aceasta poate conduce la leziuni tisulare și inițierea reacțiilor inflamatorii cronice) [41,87].

IL-6 este secretată de macrofagele care vizează limfocitele T și B. Este implicată în procesele de fibrogenză. Interleikina-6 reprezintă un glicoprotein cu $M = 21-28$ kDa, este o citochină pleotropă cu o gamă largă a activității biologice, produs atât de celulele limfoide, cât și de cele nelimfoide. Il-6 reglează răspunsul imun, răspunsul perioadei acute, cel inflamator, oncogeneza și hemopoieza. Producerea Il-6 este reglată prin stimularea antigenă de mitogene, lipopolizaharide, citochinele Il-1, TNF și viruși [22,56].

Una din funcțiile de bază ale citochinei Il-6 este reglarea proceselor de maturizare a celulelor producătoare de anticorpi din B-limfocite și producerea imunoglobulinelor propriuzise. Il-6 participă în procesul de activare a T-limfocitelor, induce sinteza proteinelor fazei acute, cum sunt: fibrinogenul, α -1-antihemotripsina, haptoglobina, amiloida plasmatică A etc. și inhibă sinteza citochinelor antiinflamatorii (Il-1 β și TNF- α). Deci, Il-6 joacă rolul de bază în dezvoltarea inflamației și a răspunsului imun la infecție sau lezarea țesuturilor [62,87].

TNF (tumor necrosis factor), în mod particular, are un amplu spectru de efecte proinflamatorii cu importanță deosebită pentru inflamația intestinală. Eliberarea TNF determină activarea macrofagelor prin mecanism autocrin. Legarea TNF de suprafață celulară reprezintă semnalul costimulator care augmentează răspunsul imun mediat de limfocitele. TNF împreună cu IL-1 induce expresia moleculelor de adeziune celulară și de adeziune intercelulară (ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule), permițând recrutarea unor noi celule inflamatorii la nivelul mucoasei [20,22,87].

TNF- α contribuie la apariția inflamației, la autointreținerea și la accentuarea ei, prin mai multe mecanisme. Stimulând macrofagele, el determină o creștere a producției de citokine proinflamatorii, în primul rând de interleukina 1 (IL-1) și IL-6 [20].

1.4. Managementul activ și pe termen lung al copilului cu malformație nefroulinară

Diagnosticul de anomalie congenitală a rinichilor și tractului urinar, odată stabilit, presupune *screening-ul* pre- și postnatal, dar și monitorizarea multidisciplinară activă de către medicul de familie, nefrolog pediatru, la necesitate și alți specialiști [4,25,68,119]. Scopul primordial fiind tratamentul etiopatogenetic și simptomatic, dar și recomandarea intervenției chirurgicale la timpul oportun, pentru ameliorarea manifestărilor clinice și încetinirea evoluției spre boala renală în stadiu terminal. În continuare, pentru acești copii, indiferent de tratamentul aplicat (conservator, chirurgical) și al complicațiilor, dispensarizarea activă reprezintă cea mai bună atitudine pentru menținerea unei funcționalități normale a aparatului reno-urinar malformat.

Apariția complicațiilor (actualmente în lume sunt înregistrați circa 2 mln. de pacienți, care necesită terapie de substituție în legătură cu insuficiența renală cronică terminală) are un impact decisiv asupra speranței de viață, a calității vieții (3 ședințe de hemodializă/săptămână, fiecare cu durata de 4-5 ore; supraviețuire imposibilă fără dializă mai mult de 7 zile) și asupra costului suportat de societate (15.000 de euro/pacient dializat/an). În Republica Moldova, la începutul anului 2009, erau 366 de pacienți la tratament, deserviți în 7 Centre de Dializă, asigurate cu 72 de aparate de dializă. Transplantul renal oferă o mai bună calitate a vieții comparativ cu dializa cronică, însă costurile sunt similare [16,105,44,59].

În schimb, depistarea precoce și tratamentul oportun oferă o calitate a vieții similară cu a copiilor sănătoși, cu cost pentru societate incomparabil mai mic. Campania activă de depistare precoce a malformațiilor se justifică prin prisma incidenței mari a acestui tip de afecțiune și prin faptul că malformațiile evoluează multă vreme cu simptome puțin specifice (infecții urinare repetate, febră aparent inexplicabilă, dezvoltare insuficientă a unui copil aparent bine îngrijit, enurezis persistent), așa încât de multe ori depistarea este tardivă, după instalarea complicațiilor deseori ireversibile (insuficiența renală cronică). Considerăm, prin urmare, că orice efort merit să diminueze efectele detrimentale ale acestor anomalii este bine venit.

Deja la termenul de 12-14 săptămâni de gestație o USG a fătului poate depista anomalii ale tractului urinar cum ar fi hidronefroza (dilatarea căilor urinare superioare) și hidro-ureterul (dilatarea ureterelor). La 18 săptămâni, USG poate oferi o informație specifică despre rinichi, inclusiv cu referire la dimensiuni, ecogenitate și la forma acestora, iar volumul organului și volumul lichidului amniotic aduc informații indirecte despre funcția rinichilor fetalii [85].

Data fiind creșterea progresivă a rinichilor și majorarea excreției de urină de către rinichi pe parcursul dezvoltării intrauterine, USG oferă o informație mai valoroasă în trimestrul III. Astfel o USG de rutină, efectuată la 20 săptămâni de gestație, poate să nu identifice o anomalie a

TU. Depistarea oligohidramniosului, ecogenității renale accentuate, a unui rinichi micșorat sau mărit ca dimensiuni, a chisturilor renale bilaterale sau a hidronefrozei bilaterale, moderate sau severe, la orice termen de gestație, sugerează o patologie renală semnificativă și poate prognoza un declin al funcției renale pe termen îndepărtat.

Prin managementul de durată al copilului cu malformație nefroulinară putem preveni agravarea leziunilor și instalarea insuficienței renale cronice [110], iar diagnosticul prenatal al anomaliilor tractului urinar ridică problema managementului terapeutic adecvat, pentru a evita două situații: tratamentul întârziat și tratamentul excesiv. Managementul postnatal al copiilor cu malformație nefroulinară este recomandat să fie elaborat prenatal [45, 85].

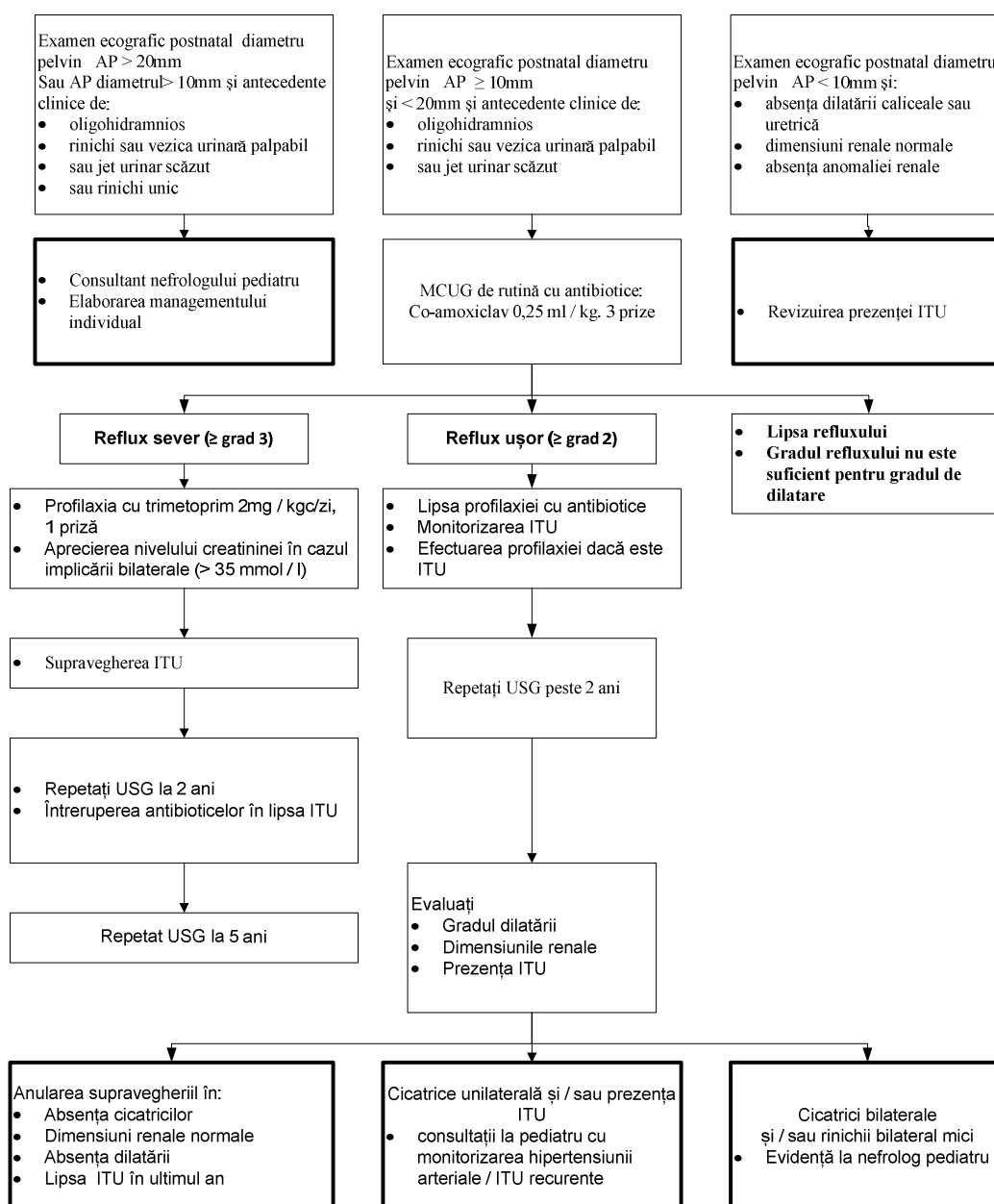


Fig. 1.7. Algoritm diagnostic și curativ al dilatării tractului urinar determinate la examenul ecografic postnatal [46, 75].

Sub aspect investigațional, malformația nefroulinară diagnosticată sau suspectată prenatal, necesită obligatoriu examinare ecografică în prima zi de viață și ulterior la a 10-a zi, când diureza s-a normalizat, la necesitate sunt efectuate și alte examinări paraclinice, în dependență de anomalia congenitală presupusă [46, 61, 103, 124]. Alți autori susțin că examenul ecografic în primele 48 ore este neinformativ, din cauza oliguriei (Figura 1.7-1.8).

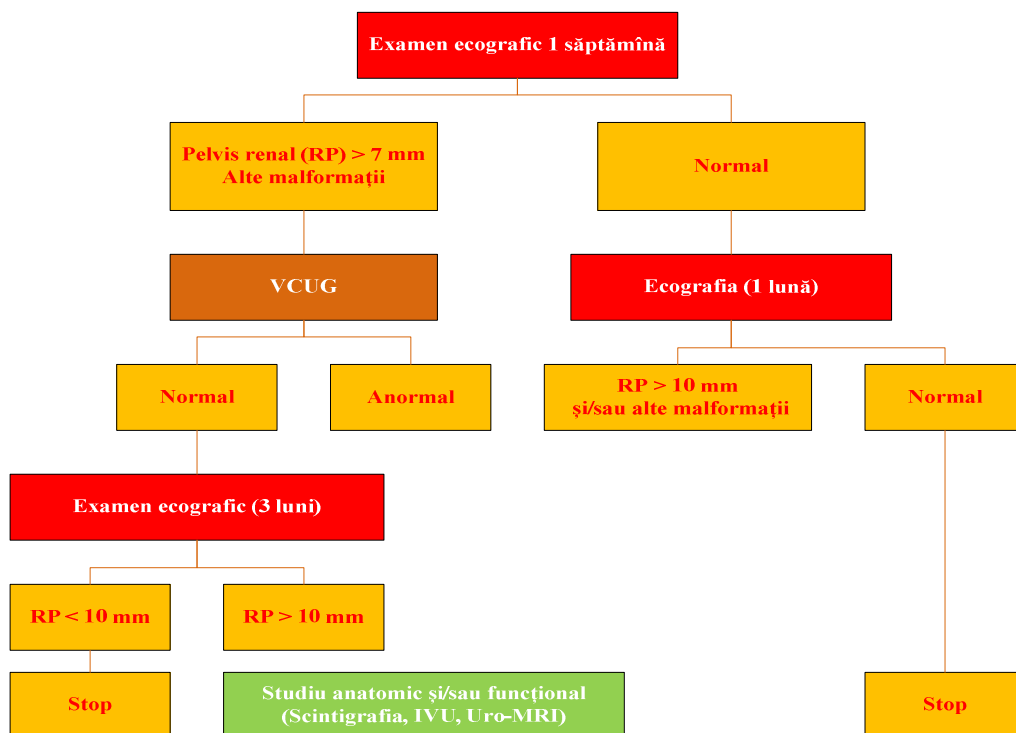


Fig. 1.8. Managementul de conduită a copilului cu malformație renală.

European Society of Radiology, 2013 [46, 61, 103, 124].

Pe lângă managementul investigațional de supraveghere, copiii cu malformații renoulinare necesită și o conduită terapeutică judicioasă și oportună [21, 22, 24, 43, 49, 51, 70, 73, 94, 95, 125], astfel că forurile internaționale recomandă profilaxia cu antibiotice, pentru a preveni infecțiile tractului urinar (Tabelul 1.2).

Tabel 1.2. Dozarea antibioticelor pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar [62]

Preparatul	Doza mg/kgc/zi	Prize (la fiecare)	Mod de administrare
Nitofurane	5 - 7	8 - 12 h	per os
Cotrimoxazol	40/107	12 h	per os
Cefadroxil	50	8 - 12 h	per os
Cefexim	8	24 h	per os
Cefuroxim	30	12 h	per os
Cefotaxim	100 - 150	6 - 8 h	i.v.
Ceftriaxon	100	24 h	i.v.
Amikacină	15	24 h	per os, i.v., i.m
Gentamicină	5	24 h	per os, i.v., i.m
Ciprofloxacina	20 - 30	24 h	per os, i.v.

După: Paulina Salas et al., 2012.

În scopul prioritizării metodelor contemporane de diagnostic precoce al malformațiilor nefro-urinare s-a elaborat și s-a valorificat în practică un sistem inedit de monitorizare la nivel național a patologiei nefro-urinare, 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. Pentru realizarea scopului au fost trasate următoarele obiective:

1. Studiarea incidenței patologiei nefro-urinare depistate antenatal și postnatal, conform datelor adresabilității.
2. Determinarea factorilor predispozanți materni și fetali în apariția malformațiilor nefro-urinare.
3. Identificarea rolului infecției urinare în patologia nefro-urinară 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 nefro-urinare.
6. Problema științifică propusă spre soluționare constă în diagnosticul precoce al malformațiilor nefro-urinare și elaborarea managementului de conduită rațională al acestora.

1.5. Concluzii la capitolul 1.

1. Anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar se înglobează în alte malformații congenitale, cu o pondere de 11,3%, totodată, în 80% cazuri necesită intervenție chirurgicală.
2. Spectru fenotipic complex și variabilitatea în corelație genotip-fenotip indică faptul că patogeneza anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar este un proces complex care depinde de interacțiunea factorului genetic și precondițiile de mediu.

3. Screening-ul ecografic pre- și postnatal pentru diagnosticul precoce al anomaliilor rinichilor și tractului urinar sunt incluse ca programe naționale de screening în majoritatea țărilor din Uniunea Europeană, SUA și Japonia.
4. Diagnosticul precoce este important pentru a preveni leziunile morfologice și consecințele funcționale ale acestora cu evoluție spre insuficiența renală cronică terminală.
5. Managementul de durată al copilului cu malformație nefroulinară constituie un moment preventiv în evoluția bolilor și complicațiilor definite de acestea.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE INVESTIGAȚIE

Am pornit de la premiza de a eleva maximal calitatea și eficacitatea asistenței medicale preventive (AMP) acordate în special populației din localitățile rurale, în condițiile unei eficiențe maxime de cost-beneficiu. Caracterul complex al obiectivelor investigaționale a determinat necesitatea de integrare a diferitor metodologii științifice de studiu, bazate pe dovezi și orientate spre argumentarea particularităților de organizare a asistenței medicale, acordate copiilor cu malformații reno-urinare. Reieșind din aceste considerente, precum și pentru realizarea scopului și a obiectivelor lucrării în cauză, ne-am trasat drept protocol metodologic efectuarea cercetărilor pe două paliere de suport: unul de punctul de studiu analitic – de cohortă și altul ca studiu de gen descriptiv. Ambele studii (cel descriptiv și cel analitic – de cohortă) au fost orientate spre evaluarea incidenței malformațiilor reno-urinare la copii conform datelor adresabilității, argumentarea metodelor de depistare precoce, monitorizare și tratament activ al acestora din urmă.

2.1. Protocolul studiului descriptiv

Studiul descriptiv a fost realizat în conformitate cu principiile metodologice acceptate de savanții autohtoni [88, 108], cât și de autori de pe mapamond. Cercetarea a fost proiectată astfel, încât rezultatele obținute să conțină informații de la un eșantion reprezentativ de copii investigați prenatal la peste 18 săptămâni de gestație și postnatal până la un an. La proiectarea eșantionului s-a ținut cont de unele principii generale. În primul rând s-a utilizat eșantionarea probabilistică, adică toți membrii populației analizate au posedat o probabilitate de selecție cunoscută, fiind mai mare ca zero. În al doilea rând, eșantionul a fost auto-ponderat, deci nici o componentă a populației nu a reprezentat intenționat o proporție mai mare sau mai mică din întregul eșantion decât proporția sa în populație. Și, în al treilea rând s-au utilizat cadrele adecvate de eșantionare (perioada prenatală și postnatală 0-12 luni), ceea ce a permis coordonarea derulării studiului. Totalitatea statistică generală a fost determinată drept o subtotalitate a numărului total de anomalii congenitale ale tractului urinar.

Criteriile de proiectare a eșantionului reprezentativ:

- Unitățile care s-au extras din totalitatea generală nu s-au restabilit;
- Utilizarea selecției aleatorii a unităților statistice (în baza tabelului cu numere aleatoare din programul Microsoft Excel)
- Rezultatele obținute au fost valide pentru întreaga colectivitate de origine.

Alegerea volumului eșantionului a implicat echilibrarea necesităților analizei cu capacitatea de culegere a datelor. În cadrul studiului am fost interesați să obținem o estimare a proporției de copii care posedă un anumit rezultat de sănătate (anomalia congenitală a tractului

urinar). Conform genului investigației, studiul este de tip parțial (cercetarea unei părți din „universul statistic”). Totalitatea statistică generală a fost determinată drept o subtotalitate a numărului general de copii investigați ecografic pre- și postnatal pe parcursul anilor 2006-2008. Calculul volumului eșantionului reprezentativ a urmărit scopul determinării numărului absolut de malformații, care ar permite de a evidenția legitățile și particularitățile incidenței pentru toată populația eligibilă (drept factor de eligibilitate a fost stabilită vârsta gestațională de peste 18 săptămâni și cea a nou-născutului de până la un an).

$$n = \frac{Nt^2 pq}{N\Delta x^2 + t^2 pq} \quad (2.1)$$

în care:

n – volumul eșantionului reprezentativ ;

t – factorul de probabilitate;

p și q – probabilitatea și contraprobabilitatea de apariție (sau neapariție) a fenomenului cercetat (în cazul de față reprezentativitatea copiilor cu malformații renourinare selectați față de totalitatea copiilor eligibili);

Δx – eroarea limită admisă;

N – volumul colectivității generale sau numărul total de copii investigați ecografic pre- și postnatal în perioada de referință.

Ținând cont de natura problemei (nivelul morbidității prin malformații reno-urinare), este indicat ca fiind suficient un factor de probabilitate de 95% ($t = 1,96$), și am stabilit o eroare limită de 2% ($\Delta x = 0,02$).

Luând în considerație că „n” este maxim atunci când produsul „pq” este maxim, sau ținând seama de faptul că $0 \leq p \leq 1$, și $q = 1 - p$, produsul este maxim, atunci când $p = q = 0,5$.

Volumul colectivității generale (numărul total de copii investigați prenatal la peste 18 săptămâni de gestație și postnatal până la un an, pe parcursul perioadei 2006-2008), conform registrelor cabinetelor ecografice ale IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, este de 9865. Înlocuind cifrele în formulă, obținem:

$$n = \frac{9865 \cdot 1.96^2 \cdot 0.25}{9865 \cdot 0.02^2 + 1.96^2 \cdot 0.25} = 1931.02 \quad (2.2)$$

Pentru a micșora eroarea de selecție, cercetările au încadrat un număr mai mare decât cel obținut prin calcule și anume 2000 de copii investigați ultrasonografic pre- și postnatal, selectați din totalul celor eligibili prin metoda selecției randomizate simple. Este de menționat că ponderea celor investigați prenatal față de cei investigați în primele luni după naștere a fost proporțională cu mărimea acestui raport în colectivitatea generală, după raportul 1:4. Astfel s-au

examinat 500 de mame însărcinate la o vârstă de gestație de 1peste 8 săptămâni și 1500 copii în perioada postnatală.

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 reno-urinară.

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 nefro-urinare (dilatarea bazinetului, calicelor și ureterelor), au fost îndreptate în secția de diagnostic perinatal pentru examinare ulterioară și monitorizare. În aceste cazuri examenul ecografic s-a repetat la 20-22, 25-27 și 34-36 săptămâni de sarcină.

Copiii la care intrauterin a fost suspectată o malformație, după naștere 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: patologia nou-născuți, psihoneurologie și prematuri. Acestor copii, în primele luni ale vieții li s-a efectuat examenul ecografic al rinichilor și li s-au determinat parametrii de bază. Dacă la examenul ecografic nu s-au apreciat devieri de la mărimile normei ale rinichilor, copii au fost excluși din cercetare, dar nu înainte de a li se colecta de la mame datele epidemiologice.

În cazul când la examenul ecografic s-au apreciat devieri de la limitele normei, copiii au fost luați la evidență pentru investigații suplimentare, rămânând în studiul clinic de mai departe.

Atât de la mamele cu sarcină gestațională de peste 18 săptămâni, cât și de la cele cu copii nou-născuți au fost studiate caracteristicile epidemiologice, necesare studiului descriptiv: anul și data examinării, vârsta gestațională sau vârsta copilului (în zile), sexul, mediul de reședință al părinților (urban sau rural), statutul social, școlarizarea mamei, numărul gravidității, date despre graviditate și naștere (dacă aceasta a avut loc) etc.; precum și rezultatele examenului ecografic al sistemului reno-urinar: lungimea, lățimea rinichiului și mărimea parenchimului și a bazinetelor.

Datele au fost cumulate prin două metode: prima – metoda interviului standard al mamei, care a dat posibilitatea de a extrage factorii predispozanți de apariție a patologiei examinate (date utilizate și în studiul analitic, descris în continuare) și a doua – prin transfer de informație din următoarea documentație medicală: „Registrul de înregistrare a investigațiilor ecografice” (forma statistică 050/e). La necesitate s-au mai consultat următoarele acte medicale: „Registrul de evidență a internărilor gravidelor” (forma 002/e), „Registrul de înregistrare a nașterilor în

staționar” (forma 010/e), „Registrul secției (salonului) nou-născuților” (forma 102/e), „Fișa personală a gravidei și lăuzei” (forma 111/e) etc.

La colectarea datelor și-au adus aportul și colaboratorii cabinetelor ecografice ale IMSP Institutul Mamei și Copilului, care ne-au ajutat la completarea chestionarului-anchetă, elaborat de autor. Acest chestionar a fost completat selectiv pentru fiecare mamă sau copil eligibil din maternitate sau secțiile neurologie, prematuritate, chirurgia nou-născutului, nefrologie și urologie, cărora li s-a indicat ecografia cu scop diagnostic pe parcursul anilor 2006, 2007 și 2008.

După extragerea datelor, toate chestionarele completate au fost supuse verificării cantitative și calitative a datelor. Anchetele cu erori au fost omise din studiu, iar cele eligibile s-au prelucrat ulterior, prin codificarea datelor. Această codificare a fost necesară pentru unificarea procesărilor statistice, și a permis de asemenea, compararea rezultatelor cu studiile similare efectuate la nivel internațional. Codificarea a permis evidențierea malformațiilor nefro-urinare, astfel putând fi estimată incidența patologiei malformative ale sistemului nefro-urinar.

Un alt grup de copii, de asemenea incluși în cercetarea noastră, au fost copii prematuri, fără patologia sistemului urinar, investigați ecografic în scopul determinării parametrilor rinichilor acestor copii. Prematurii au fost selectați în trei grupe, în funcție de greutatea la naștere, fiecare grupă incluzând câte 50 de copii:

- I grupă – copii cu greutatea la naștere de până la 1500 g;
- II grupă – copii prematuri cu greutatea de 1500- 2000 g;
- III grupă – copii născuți cu greutatea de 2000- 2500 g;
- IV grupă – nou-născuți, grupul de control.

Rezultatele investigației ecografice aplicate copiilor prematuri au fost prelucrate, stabilindu-se tendințele de ansamblu ale dimensiunilor rinichilor, bazinetului și a parenchimului renal. Datele culese s-au folosit pentru estimarea parametrilor normativi pentru fiecare grup în parte, în dependență de greutatea la naștere.

Toate rezultatele au fost prelucrate cu ajutorul programului electronic elaborat de către OMS, destinat în special cercetărilor științifice în medicină EPI INFO, versiunea 3.3.2. Programul a permis prelucrarea și gruparea materialului obținut (metodele de grupare – simplă, complexă, repetată), iar în funcție de felul semnelor de evidență, s-a efectuat gruparea tipologică (incluzând semnele calitative) și cea variațională (gruparea semnelor cantitative, exprimate prin cifre) în formă tabelară. S-au calculat indicii relativi, iar pentru variabilele cantitative s-au

calculat valorile: media aritmetică (M), mediana (Me), modulul (Mo) și erorile acestora. În cazul variabilelor calitative s-au determinat și frecvențele.

La studierea incidenței s-au folosit valorile relative (indicii intensivi, extensivi, ilustrativi și dinamici). Indicii intensivi s-au calculat după formula:

$$I_{\text{int}} = \frac{Nr.\text{abs.}\text{afenomenului}}{Nr.\text{abs.}\text{copiilor}} \cdot 1000 \quad (2.3)$$

La prelucrarea datelor studiului descriptiv, pe lângă metodele parametrice, au fost aplicate și teste neparametrice de analiză – testarea diferențelor semnificative ale valorilor în baza criteriului t-Student, care s-a calculat după formula:

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{e_{m1}^2 + e_{m2}^2}}, \text{ unde} \quad (2.4)$$

m_1 și m_2 – valorile medii sau relative ale diferențelor supuse comparării

e_{m1} și e_{m2} – erorile acestor valori.

Acest criteriu s-a utilizat în special la compararea diferențelor între valorile medii și indicatorii relativi. Analizei comparative au fost supuși numai acei indici, care se aflau în intervalul probabilității de 95,0% și mai mult ($p < 0,05$), adică valoarea lui $t \geq 1,96$, iar pentru o probabilitate de 99,0% ($p < 0,01$), valoarea lui $t \geq 2,576$ și pentru o probabilitate de 99,9% ($p < 0,001$), valoarea lui $t \geq 3,291$. În cazurile când testul t-Student a fost mai mic de 1,96, comparațiile s-au considerat nesemnificative, deci $p > 0,05$. După calcularea tuturor indicatorilor și reprezentarea lor în tabele statistice, s-a efectuat analiza și sinteza lor, dar nu înainte de a reprezenta în formă grafică materialul rezultat din cercetare.

2.2. Protocolul studiului analitic

Cercetarea analitică, de tip caz-control, s-a bazat pe analiza datelor de examinare clinice, de laborator, ecografice și, la necesitate, a altor metode de investigație. La bază s-a aflat evaluarea rezultatelor tratamentului clinic și profilactic (figura 2.1), pentru trei grupe de pacienți:

I grupă – copii fără reflux vezico-ureteral, dar la care s-a diagnosticat infecție renală,

II grupă a fost divizată în două subgrupe:

- IIA – copii cu RVU de gr. I-II și cu infecție renală
- IIB - copii cu RVU de gr. I-II, fără infecție renală

III grupă, de asemenea divizată în două subgrupe:

- IIIA - copii cu RVU de gr. III - IV și cu infecție renală
- IIIB - copii cu RVU de gr. III - IV, fără infecție renală

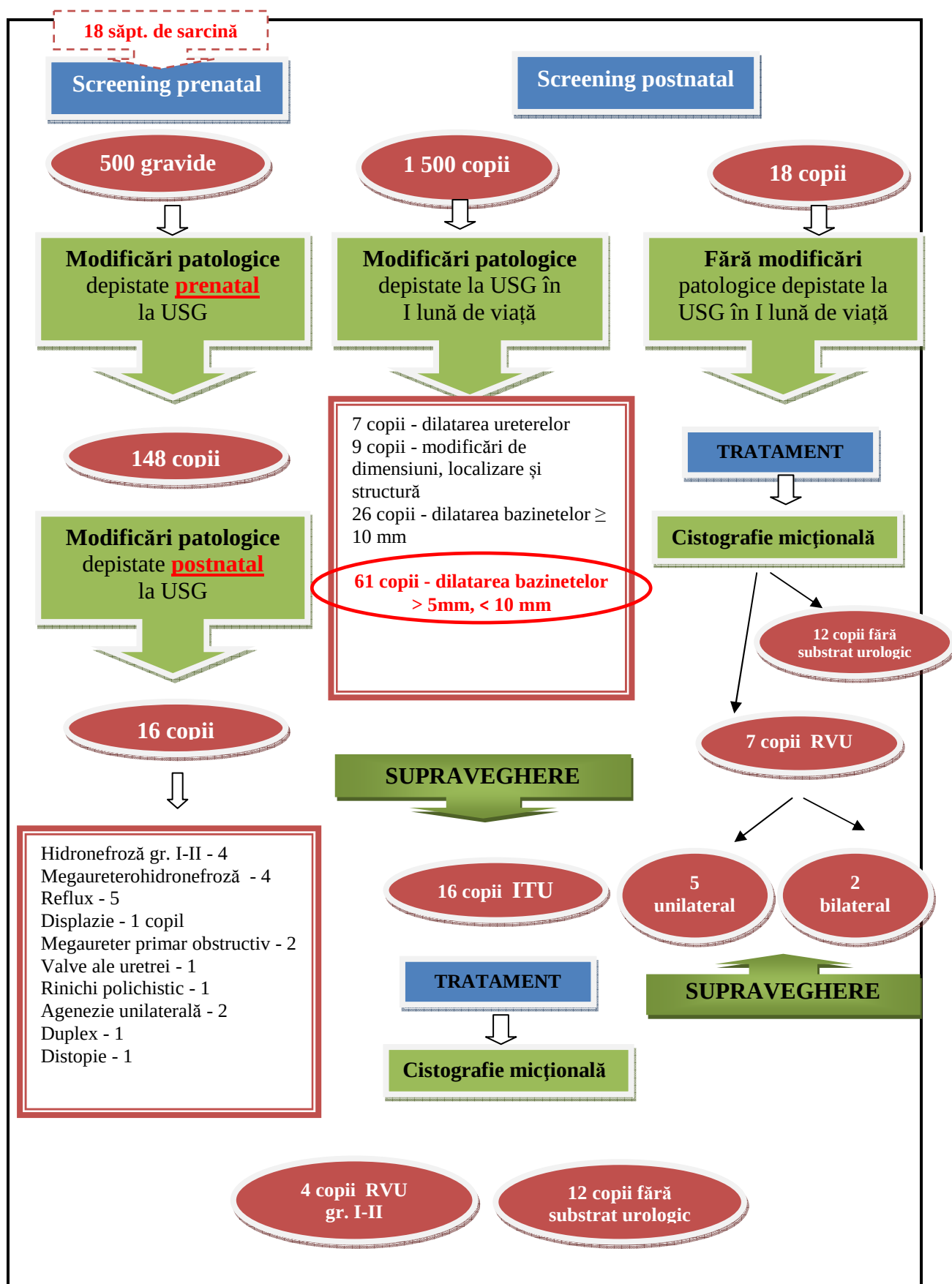


Fig. 2. 1. Design-ul studiului.

Până a iniția selectarea pacienților pe grupe de studiu, s-au precizat criteriile de eligibilitate a populației studiate, adică a fost întocmită lista caracteristicilor folosite pentru a includerea în studiu.

Criteriile de includere: Copii cu vârsta de până la un an, cărora li s-a diagnosticat o anomalie reno-urinară, de diferit grad și etiologie, cu sau fără asocierea infecției, supuși tratamentului profilactic sau tratamentului clinic al infecției, precum și copiii fără anomalie, dar la care s-a depistat prezența infecției sistemului urinar.

Criteriile de excludere: Înainte de a iniția studiul, pacienților li s-a înregistrat istoricul medical și li s-a efectuat o examinare a stării de sănătate. Pacienții cu oricare din următoarele condiții au fost excluși din studiu:

- ⇒ Traumatisme intranatale severe.
- ⇒ Asocierea malformațiilor altor sisteme și organe.
- ⇒ Asocierea altor infecții, cum ar fi pneumonia.
- ⇒ Prezența tumorilor maligne.

Grupurile au fost comparate conform înregistrărilor medicale, determinând expunerea în perioada antenatală la anumiți factori de risc (care s-au acumulat în baza aceluiași chestionar, utilizat pentru cercetarea descriptivă). De asemenea, drept factori de comparare au fost rezultatele tratamentului (clinic sau profilactic), monitorizate la vârsta de un an al copilului, care s-au anunțat ca fiind: însănătoșire completă; sterilizarea urinei; remisiune parțială; agravarea RVU - un grad mai avansat (Figura 2.2).

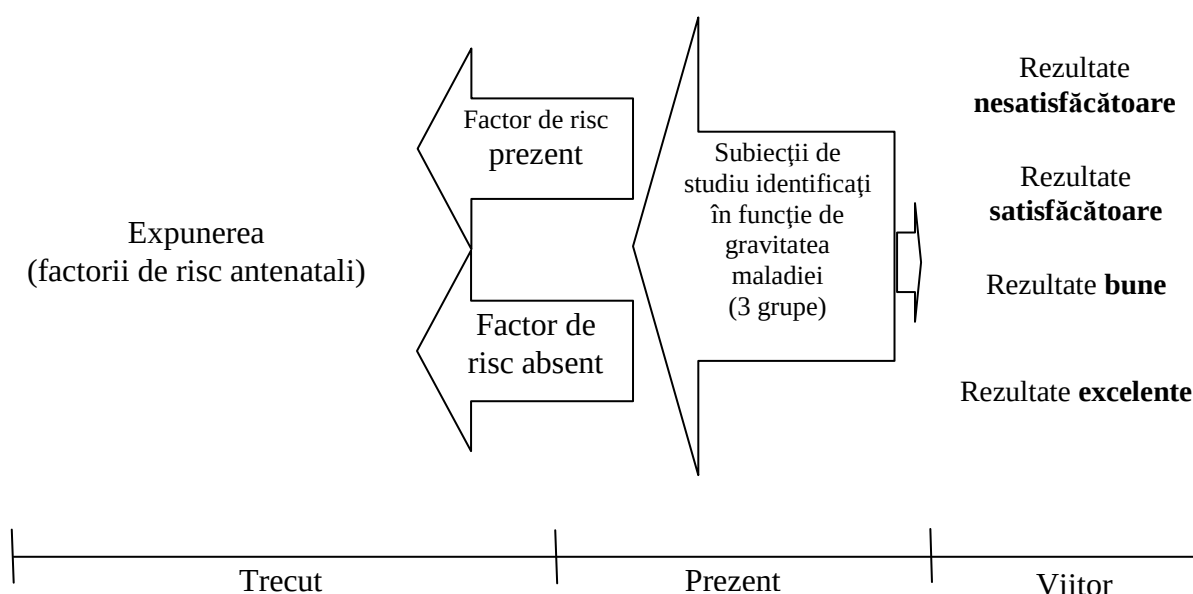


Fig. 2.2. Definirea grupurilor de comparare

În raport temporal studiul a fost unul de gen retrospectiv, atunci când (au fost analizate datele din trecut, care au permis estimarea factorilor de risc, care au contribuit la apariția

malადიეი ში დე გენ პროსპექტივ - ატუნი ცანდ ს-ა ურმარიტ ეფიკაციტეა ტრატამენტული ლა ვარსტა დე უნ ან. ინ ცადრულ ანალიზეი ს-აუ კომპარატ დივერში ფაქტორი დე რისკ ში ს-ა აპრეციატ რისკულ ატრიბუაბილ კა ესტიმარე ა რისკული რელატივ (OR – დინ ენგლ. *odds ratio*).

ფაქტორიი დე რისკ, ინ ფუნქციე დე ინტენსიტეა ექპუნერეი აუ ფოსტ ევალუატი პრინ მასურატიორი დე ფრეკვენა ში დე ტიპ. ინდიკატიორიი დე ექპუნერე კარე ს-აუ რელექტატ ლა ფრეკვენა აუ ფოსტ დიჰოტომიკი, პოლიტომიკი საუ კონტინუი:

დიჰოტომიკი: კატეგორიშიტი კა ექპუნერე ში, რესპექტივ, ნონ-ექპუნერე (ადიკა ნიციოდატა საუ მერეუ);

პოლიტომიკი: ინდიკატიორი კარე აუ რელექტატ მაი მულტ დე დოუა ნიველე (ნიციოდატა, ოკაზიონალ ში ფრეკვენტ);

კონტინუი: ევალუატი ინ კონტინუიტეა უნიეი უნიტატი დე მასურა (ეკ.: ვარსტა მამეი ლა ნაშტერე, ნუმარული დე ნაშტერი ინ ანტეცედენტე, გრეუტეა ლა ნაშტერე).

ფაქტორიი დე ექპუნერე, დე ასემენეა ს-აუ მაი დივიზატ ინ ინტერმიტენტი (ადიკა ექპუნერეა ლა უნ ფაქტორ ა ფოსტ ინტრერუპტა დე პერიოდე დე ნონ-ექპუნერე) საუ კონტინუი (ადიკა ექპუნერეა ლა უნ ფაქტორ დე რისკ ა ფოსტ კონსტანტა).

პორნინდ დე ლა რეალიტეა კა დინ მულტიტუდინეა ტეორიიორ კე ექპლიკა დეზვოლტეა ში აპარიტია მალფორმატიიორ რენო-ურინარე, უნა რევინე კატეგორიკ მეკანიზმეორ გენეტიკე, ინ ინ კაზულ ფიეკარეი კოპილ სტუდიულ ნოსტრუ ს-ა პროცედატ კერცეტერეა გენეალოგიკა, ადიკა ს-ა ვერიფიკატ დაკა ინ ფამილია დინ კარე ფაქტორე კოპილულ აუ მაი ფოსტ საუ სუნტ კაზური დე პათოლოგიი ალე სისტემული ურინარ, კარე სუნტ აკესტე პათოლოგიი ში პე კე რამურა: მატერნა საუ პატერნა, პე ორიზონტალა საუ ვერტიკალა სე კონსტატა აკესტე აფექტიუნი. ინ ბაზა რეზულტატეორ პრიმე, კუ აჯუტორულ მეტოდეორ მედიკო-გენეტიკე ში კარიოლოგიკე აუ ფოსტ კრეატე ტაბელე გენეალოგიკე ში კონსტრუიტ არბორელე გენეალოგიკ ალ კოპიიორ. ტაბელე ში არბორელე აუ პერმიშ დე ა დეტერმინა ტიპულ გენეი (დომინანტა საუ რეცესივა) პრინ კარე ინფორმატია გენეტიკა ესტე ტრანსმიშა ში სე პოატე დეზვოლტა ანომალია.

ანალიზა ტუტორულ რეზულტატეორ ობტიუნე დინ გრუპურილე დე კომპარარე ა ფოსტ ეფექტუატა კონფორმ კერინტიორ მედიცინიი ბაზატე პე დოვეზი, ინ ბაზა „ტაბელეორ დე კონტინგენა 2 x 2” (ტაბელულ 2.2). კუ აჯუტორულ აკესტორ ტაბელე ა ფოსტ პოზიბილა კალკულერეა რისკული ატრიბუაბილ (კა ესტიმარე ა რისკული რელატივ), დუპა ფორმულა:

$$OR = \frac{a/b}{c/d}, \text{ ინ კარე:} \quad (2.5)$$

OR – რისკულ ატრიბუაბილ, კარე ექპრიმა პუტერეა დე რისკ ა ფაქტორული დე ექპუნერე (დაკა: $OR > 1$ – ფაქტორულ დე ექპუნერე პოატე ფი კონსიდერატ დრექტ უნ ფაქტორ დე რისკ ში კუ კატი ესტე მაი მარე კა უნუ, კუ ატიტ ფაქტორულ ესტე მაი პუტერნიკ; $OR = 1$ - ფაქტორულ დე ექპუნერე ნუ არე ნიკი ო ინფლენა ასპრა

apariției malformației reno-urinare; $OR < 1$ – factorul de expunere nu este factor de risc, ci dimpotrivă, poate fi considerat factor de protecție;

a – frecvența anomaliilor la persoanele expuse factorului de risc concret

b – frecvența anomaliilor la persoanele non expuse la factorul de risc

c – numărul de copii fără anomalie reno-urinară, la care a acționat factorul de risc,

d – numărul de copii fără anomalie reno-urinară, la care factorul de risc n-a acționat

(Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Tabelul de contingență 2x2 pentru studiul de caz-control

Prezența anomaliei	Acțiunea factorului de expunere (de ex. fumatul în timpul sarcinii)	
	Da	Nu
Da (Caz)	a	B
Nu (Control)	c	D

Pentru evaluarea comparativă a puterii factorilor de risc s-a apelat la calculul pătratului de contingență a lui K. Pearson (χ^2).

$$\chi^2 = \frac{[(a_1 \cdot b_2) - (b_1 \cdot a_2)]^2}{n_1 \cdot n_2 \cdot n_3 \cdot n_4} \cdot (N - 1), \text{ în care:} \quad (2.6)$$

a_1, a_2 – numărul de anomalii apărute la copii expuși la doi factori de risc diferiți

b_1, b_2 – numărul de copii expuși la aceeași factor, dar care n-au dezvoltat anomalia.

n_1, n_2, n_3, n_4 – totalul frecvențelor din fiecare lot.

În situațiile când una din frecvențele supuse comparării îngloa un număr mai mic de 10 cazuri (puțini copii expuși la un anumit factor de risc), am utilizat formula modificată de Yeats. În ambele cazuri comparațiile au fost trasate numai pentru pragurile de semnificație $p=0,05$ și mai mici, adică valoarea testului χ^2 trebuia să fie mai mare de 3, 84 pentru o probabilitate de 95,0% ($p < 0,05$), mai mare de 6,65 - pentru o probabilitate de 99,0% ($p < 0,01$) sau mai mare de 9 - pentru o probabilitate de 99,9% ($p < 0,001$).

În scopul unei descrieri obiective și evitând ambiguitatea rezultatelor cercetării, au fost utilizate mai multe metode de investigație.

2.3. Metodele de investigație

În conformitate cu scopul și obiectivele investigaționale, pe parcursul lucrării, am utilizat un set complex de tehnici de explorare care au inclus investigații clinice, de laborator, biochimice, ecografice, radiologice, examinări microbiologice, genetice, statistice și

epidemiologice. Nu toate aceste metode s-au utilizat sistematic, din motivul că ele au grade diferite de importanță diagnostică și pronostică.

Examenul clinic al copiilor cu anomalie a sistemului urinar a inclus examinarea minuțioasă a întregului organism, pentru a aprecia starea generală a copilului. Caracteristice pentru copiii nou-născuți sunt, în unele cazuri, manifestările clinice specifice, cum ar fi: mărirea considerabilă de volum a abdomenului, “de batracian” (întâlnită în formele de hidronefroză bilaterală), rinichiul palpabil, disuria, polakiuria, retenția de urină, aspectul turbid al urinei și, în unele cazuri - semnele insuficienței renale. Dar de cele mai dese ori manifestările clinice au fost cele nespecifice: stagnarea creșterii în greutate, vomă, diaree, accese febrile sau febră prelungită, în cazul complicării malformației cu infecție renală, semene de deshidratare acută, somnolență, convulsii, hipotonie sau hipertonie. Această clinică este caracteristică și altor afecțiuni neonatale, de aceea s-a impus de o importanță majoră diagnosticul lor diferențial, prin care s-au exclus eventuale afectări ale altor sisteme și organe.

Examenul de laborator a inclus analizele sanguine și ale urinei. Analiza generală a sângelui a fost informativă numai în cazurile când la malformația existentă se alinia infecția și consecințele acesteia: anemie, hiperleucocitoză, VSH accelerată. Analiza biochimică a sângelui, de asemenea putea fi în limitele normei sau putea evidenția o majorare a indicilor creatininei și ureei, o creștere a fibrinogenului, reducerea valorilor clearance-ului și diminuarea indicilor proteinei totale. Aceste semnalmente au fost considerate drept sugestive pentru probabilitatea unei malformații renale.

Analiza generală a urinei a fost utilă doar pentru prezentarea orientativă a stării organelor reno-urinare, în unele aceasta fiind fără devieri de la normă sau cu leucociturie, piurie, hematurie. Proba Niciporencu, în caz de infecție curentă, releva o valoare de peste 2000 leucocite/ml.

În cazul asocierii ITU, copiilor li se efectua examenul bacterioscopic al urinei, prin colorația precipitatului după Gram (pozitiv sau negativ) și uroculturi, $\geq 100\ 000$, fiind colectate porțiile din mijloc, după toaletă și $\geq 10\ 000$, colectate prin catetirizarea vezicii urinare, cu aprecierea florei patogene și a antibioticogramei.

Determinarea citochinelor. Pe parcursul ultimului deceniu, pe lângă tehnicile diagnostice de rutină (analizele sanguine, investigarea cantitativă și calitativă a urinei, determinarea gradului și tipului bacteriuriei etc.), se practică tot mai frecvent metode patogenetice argumentate care ajută la diferențierea, estimarea de gravitate, localizarea și aprecierea consecințelor maladii.

Interesul cercetătorilor tot mai mult este focalizat pe impactul complex al citochinelor - niște compuși biologic activi, ce influențează apariția reacției inflamatorii și procesele de proliferare celulară, citochinele fiind responsabile de reglarea imunologică endogenă.

În cadrul cercetării noastre determinarea citochinelor s-a efectuat la 67 de copii de până la an de viață, inclusiv 24 (35,8%) cu anomalii ale sistemului reno-urinar, care pe parcursul primului an au făcut unul sau mai multe episoade de ITU, 23 (34,3%) copii fără anomalii, dar la care s-a diagnosticat infecția reno-urinară și 20 (29,9%) de copii convențional sănătoși, care au servit drept grup de control. La acești copii s-au determinat în urină următoarele citochine: IL-1 β ; IL-6; TNF (α). În scopul standardizării rezultatelor pentru nivelul citochinelor atestate în urină, s-a calculat raportul dintre mediatorii inflamatorii față de nivelul creatininei, extrase din porțiile matinale ale urinei.

Metodologia efectuării ecografiei în screening-ul pre- și postnatal

Actualmente ecografia este una din metodele de investigație paraclinică neinvazivă de cea mai largă utilizare în toate țările lumii. Această tehnică permite de a depista, încă din perioada prenatală, un spectru vast de patologii malformative ale fătului, inclusiv ale sistemului reno-urinar.

Evidențierea avantajelor ecografiei poate părea inutilă acum, la peste 40 de ani de la introducerea acestei metode de diagnostic în țara noastră și la peste 60 de la prima ei utilizare în plan internațional. Cu toate acestea, considerăm utilă descrierea unor date generale despre procedura ecografică, aparatura cu ajutorul căreia se realizează diferite tipuri de ecografie și mai ales ultimele recomandări pe plan european și național cu privire la practicarea ecografiei renale.

Ecografia sau ultrasonografia, reprezintă o metodă imagistică bazată pe reflectarea de către structurile interne ale organismului a unui fascicul de ultrasunete emis de o componentă specială a aparatului de ecografie, transductorul. Utilizarea ultrasunetelor în medicină a fost inspirată de aplicațiile industriale (testarea nedistructivă a metalelor) și militare ale acestora, cum ar fi exemplul dispozitivului sonar, aflat în dotarea submarinelor.

În cercetarea noastră investigația ecografică s-a efectuat la ecograful „Philips” HDI-3500 folosind Doppler color și transductorii liniari de frecvență înaltă (5-12 MHz) și converși de o frecvență de 3,5 MHz, în regim de vizualizare tridimensională. Unul dintre avantajele majore ale ecografiei îl constituie ușurința cu care pot fi obținute secțiuni în planuri multiple ale zonei de interes.

Pentru a obține o informație cât mai amplă, investigația mamelor s-a efectuat în poziția uzuală. La 18 săptămâni de sarcină conturul rinichiului fătului este clar, iar dimensiunile antero-posterioare ale bazinetului, determinate în secțiune transversală nu trebuie să depășească

mărimea de 5 mm.

În cazul când mărimea bazinetului depășește 5 mm putem presupune prezența unei pieloectazii, iar dacă această dimensiune depășește 10 mm, atunci este vorba de hidronefroză.

Pieloectazia reprezintă o formă inițială a hidronefrozei, caracterizată prin dilatarea bazinetului și hipochinezia sistemului calice-bazinetal, fără dereglarea funcțiilor renale. Pieloectazia nu reprezintă un proces patologic specific, ci se poate întâlni în diverse anomalii ale rinichilor, ureterelor, vezicii urinare sau uretrei. Procesul patologic poate fi atât de geneză obstructivă, cât și neobstructivă.

În cazul când la făt s-a depistat o dilatare de peste 5 mm, se urmărește dacă procesul patologic este uni- sau bilateral. În cazul patologiei unilaterale, s-a verificat minuțios starea rinichiului contralateral. De asemenea s-a verificat starea ureterului de partea rinichiului hidronefrotic (este sau nu dilatat) și a vezicii urinare, care tot poate fi mărită în volum.

S-a urmărit atent dacă nu sunt schimbări cantitative ale lichidului amniotic, deoarece micșorarea cantității de lichid amniotic, de regulă, presupune agenezia renală bilaterală sau o formă severă a uropatiei obstructive, care împiedică formarea sau penetrarea urinei în lichidul amniotic. Polihidroamniosul (mai mult de 2 l.) poate presupune, în primul rând o anomalie a tractului digestiv, dar care în 50% din cazuri se asociază cu anomalia sistemului urinar. Starea patologică a placentei, în cazul hipertrofiei (greutatea placentei este mai mare cu 25%), ne vorbește despre un eventual sindrom nefrotic înnașcut.

Investigația ultrasonografică a copiilor nou-născuți s-a efectuat în poziția culcat pe burtă. Metoda în cauză a permis obținerea imaginilor cu informații referitoare la:

- conturul și structura rinichilor;
- dimensiunile rinichilor;
- prezența sau absența deformației cu dilatarea sistemului calice-bazinet;
- ecogenitatea;
- funcția renală;
- desenul reflectat al parenchimului;
- grosimea parenchimului în diferite secțiuni;
- prezența sau absența concremențelor sau a formațiunilor de volum.

În normă rinichiul, pe scanogramele longitudinale, are imaginea unei forme ovale cu contur regulat (Figura 2.3). Sistemul calice-bazinetal se evidențiază drept un conglomerat de semnale de amplitudine înaltă în centrul rinichiului. În secțiune transversale rinichiul are formă rotunjită, iar conglomeratul sistemului calice-bazinet apare medial și central, mai aproape de

polul superior sau inferior al rinichiului. Parenchimul renal reprezintă o structură cu ehogenitate mai mică comparativ cu sistemul calice-bazinet și țesutul adiacent.



Fig. 2.3. Scanograma rinichilor sănătoși ai unui copil de 7 zile (secțiune longitudinală)

La scanarea Doppler color în regim de timp real s-a apreciat starea patului sanguin renal. Pentru rinichiul copilului sănătos este caracteristică posibilitatea vizualizării fluxului sanguin până la nivelul subcapsular și se distinge clar vascularizarea stratului cortical. În condiții normale circulația sanguină se poate vizualiza pe parcursul întregului ciclu cardiac, în timp ce epuizarea lui în diastolă corespunde micșorării vitezei circulației la doplerografie.

Anatomia și patomorfologia ecografică a sistemului urinar la făt și nou-născut

Vezica urinară

În mod normal vezica urinară nu se vizualizează, grosimea pereților ei constituie 2-4 mm cu contur regulat. Lumenul ureterelor nu se determină. La examenul ultrasonor se poate determina diverticolul vezicii urinare (dilatarea chistică intramurală a ureterelor cu prolabare în lumenul vezicii urinare).

Rinichii

Ecografic rinichii apar de formă ovală, cu contur regulat, fiind înconjurați de o capsulă subțire hiperecogenă. Informație valoroasă poate furniza dimensiunea rinichilor, care de obicei indică o malformație. Pot fi vizualizați lobii renali, care diferențiază parenchimul de cortex, la fel de bine se vizualizează piramidele renale. Lungimea rinichilor în medie constituie 45-50 mm. Asimetria normală între rinichi nu depășește 5 mm (tabelul 2.2).

Unele semne ecografice depistate la USG:

1. Majorarea ecogenității zonei corticale la nou-născuți:
- creșterea celulelor în glomerulii renali la nou-născuți;

- dimensiuni diferite ale nefronilor în aceeași proporție de cortex;
 - variații dimensionale între nefroni.
2. Piramidele hiperecogene la nou-născuți:
- „piramide hiperecogene” în primele zile de viață sunt semne ale infarctului uric;
 - nefropatia de stază (tranzitorie);
 - nefrocalcinoza în urma terapiei cu furosemid sau în sindromul Williams, dilatarea tubilor renali.

Tabelul 2.2. Dimensiunile rinichilor la nou-născut în funcție de termenul de gestație [81]

Săptămâni gestaționale	Lungimea (mm)	Lățimea (mm)	Grosimea (mm)	Volumul (mm ³)
< 30	27-43	15-26	15-27	3,2-15,8
31-33	30-47	17-28	17-29	4,5-20,0
34-36	35-50	18-30	19-31	5,9-24,3
37-38	35-52	20-31	20-32	7,3-27,0
40-42	37-52	21-32	20-32	8,1-27,8

Cercetările radiologice aplicate copiilor cu malformații reno-urinare

Investigația radiologică a sistemului reno-urinar a fost indicată în cazul suspjecției unei uropatii obstructive. Rezultate satisfăcătoare a cercetării date, pentru copii incluși în studiu (în vârstă de până la un an) pot fi obținute numai la nefrografia infuzională. Contraindicații pentru această investigație s-au considerat cazurile cu azotemie, oligurie și prezența edemelor pronunțate. În cazul lipsei contraindicațiilor, urografia intravenoasă s-a efectuat după a treia săptămână de viață a copilului, cu utilizarea preparatelor de contrast în doze de până la 5-8 mg/kg. Investigația dată s-a efectuat cu predilecție strictă, luându-se în considerație invazivitatea procedurii, prin faptul că introducerea substanțelor iodate de contrast, din cauza osmolarității ridicate, pot induce tromboza arterei renale și necroza stratului cortical al rinichilor.

Urografia excretorie s-a efectuat în scopul determinării stării multifuncționale a rinichilor și a căilor urinare în cazurile prezenței la copil a simptoamelor intoxicației generale și a factorului ereditar nefavorabil. Contraindicații au servit: infecția renală acută, nivelul înalt al creatininei în sânge, hipoizostenuria, reacții alergice la substanța de contrast.

Această tehnică se bazează pe capacitatea rinichilor de a absorbi din patul sanguin substanța de contrast, de a o concentra și a o elimina cu urina. Pentru a realiza această procedură, copiilor li se infuza intravenos, în infuzie una din preparatele de contrast (urografină, iohexol, iopromid) în doze de 1-2 ml/kg masă corporală, diluată cu sol. de 5% glucoză sau soluție izotonică. Metoda infuzională de efectuare a urografiei excretorii este utilizată în perioada neonatală, în

scopul micșorării numărului și gravității complicațiilor la care poate duce această investigație, precum și pentru a îmbunătăți contrastarea rinichilor și a căilor urinare.

După introducerea substanței de contrast, se efectuau o serie de urograme: peste 5-7 min., 10-15 min. și a treia peste 20-25 min. în poziția verticală a pacientului (proba ortostatică). În cazurile când contrastarea bazinetului era întârziată se repeta fotografierea radiologică după 1-2 ore de la introducerea substanței de contrast. Această situație s-a constatat în cazurile când funcția renală era micșorată uni- sau bilateral.

În toate cazurile de efectuare a urografiei excretorii și a urografiei intravenoase lângă copil se afla medicul curant, pregătit de efectuarea la necesitate a manipulațiilor de reanimare.

Cistografia s-a efectuat în cazurile când la copil se presupunea prezența unei anomalii în segmentul vezico-ureteral sau vezico-uretral. Drept indicații pentru această investigație au servit: suspecția refluxului vezico-ureteral, ureterocelului, atoniei, diverticulului vezicii urinare și altele. Cistografia s-a efectuat pe cale retrogradă, introducându-se, cu ajutorul cateterului, substanța de contrast, până la umplerea completă a vezicii urinare. S-au efectuat numai contrastări pozitive (în negative în calitate de contrast se utilizează gazul), folosind drept contrast sol. Urografin sau sol. Verografin. De obicei se efectuau 2 clișee radiologice: primul la umplerea completă a vezicii urinare cu substanță de contrast și al doilea – în timpul micțiunii (cistografia micțională).

La toți copiii cu hidronefroză persistentă, în scopul excluderii prezenței RVU, s-a efectuat cistouretrografia micțională. De asemenea cistouretrografia micțională s-a efectuat și la copiii la care hidronefroza a dispărut, deoarece refluxul nu poate fi exclus prin tabloul sonografic normal. Cistouretrografia micțională trebuie să fie metodă screening de investigare a copiilor la care rudele de gradul I suferă de reflux vezico-ureteral, indiferent de tabloul ecografic prenatal. RVU primar tinde să involueze pe parcursul timpului deoarece segmentul intravezicular al ureterului se alungește odată cu creșterea copilului. Cel mai rapid involuția spontană a RVU este la gradele cele mai mici de reflux.

2.4. Concluzii la capitolul 2.

1. Din punct de vedere metodologic, pentru realizarea obiectivelor prezentului studiu s-a determinat mai oportună efectuarea a două metode complexe de cercetare: studiul descriptiv și studiul analitic – de cohortă.
2. Studiul descriptiv a permis de a cerceta nivelul morbidității spitalizate prin anomalii ale tractului reno-urinar, modelele de apariție a maladiei sau de expunere la factorii de risc rezultatele în funcție de persoană, loc și timp.

3. Eșantionul reprezentativ a fost constituit din copii investigați prenatal la peste 18 săptămâni de gestație și postnatal - până la vârsta de un an.
4. Studiul analitic a relevat factorii de risc antenatal, ce conduc la apariția malformațiilor reno-urinare.
5. Investigațiile efectuate copiilor încadrați în cercetare au inclus un set complex de tehnici de explorare: investigația clinică, de laborator, biochimică, determinarea citochinelor, ecografică, radiologică, examinările microbiologice și genetice.
6. Utilizarea complexă a metodelor de investigație și de cercetare descrise în acest capitol a permis de a generaliza rezultatele studiului, a le analiza în mod complex, prin compararea lor, evidențierea legăturilor existente în cadrul fenomenului studiat – anomalile reno-urinare, efectuarea concluziilor și propunerilor pentru implementarea în practică.

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

În condițiile specifice vieții contemporane, cu transformări rapide și esențiale care definesc lumea de astăzi, în complexitatea schimbărilor condițiilor social-economice și a factorilor ce influențează sănătatea femeii și a copilului apare necesitatea cercetării influenței diferitor factori de risc în dezvoltarea anomaliilor reno-urinare. Necesitatea efectuării cercetărilor științifice orientate spre determinarea influenței factorilor ce țin de mediul înconjurător și modul de viață a femeii pe parcursul sarcinii asupra dezvoltării intrauterine a copilului, în special asupra dezvoltării sistemului reno-urinar derivă clar din frecvența în ascensiune a anomaliilor acestui sistem. De menționat și faptul, că în spațiul Republicii Moldova au fost realizate doar studii sporadice asupra modului de viață al femeilor în perioada sarcinii, și mai puține sunt cele cu referire la impactul acestora asupra dezvoltării sistemului reno-urinar al copilului.

3.1. Caracteristica generală a factorilor de risc ce influențează apariția malformațiilor reno-urinare la copii

Abordarea indicatorilor care caracterizează factorii de risc la diferite nivele (zonele republicii, mediile de reședință) este necesară pe de o parte pentru a identifica diferențele între zonele urbane și cele rurale și a focaliza intervențiile acolo unde problemele sunt mai grave și, pe de altă parte, pentru a oferi publicului repere pentru a măsura nivelul de dezvoltare și progresele sau regresele înregistrate în zonele respective. Analiza factorilor s-a efectuat pe zone geografice (Nord, Centru, Sud), pe medii de reședință (urban, rural), 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. În continuare ne vom opri la factorii enumerați, încercând să obținem un tablou cât mai complex și detaliat.

În total au fost supuse cercetării 500 de femei cu sarcină de peste 18 săptămâni. Din numărul total de femei, la 148 (29,6%) s-au evidențiat 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.

În postura de suspiecții sugestive pentru un prognostic nefavorabil în dezvoltarea ulterioară a unei anomalii au servit următoarele schimbări ecografice:

- oligohidroamnios;

- ecogenitate renală crescută;
- rinichi micșorați sau crescuți în dimensiuni;
- chisturi renale bilaterale; hidronefroză renală bilaterală moderată sau severă.

De consemnat un fapt remarcabil - ponderea probabilelor anomalii depistată de noi este semnificativ mai mare comparativ cu rezultatele surselor bibliografice cercetate de noi, în care 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 noi am inclus în cercetare femei însărcinate care au fost trimise pentru consultație la IMȘiC, deci aceste femei, conform indicațiilor medicale, stabilite la nivelul primar au o anumită patologie sau se suspectă deja o anumită patologie. Prin urmare, o bună parte de femei sănătoase, care n-au ajuns pentru o consultare la nivelul terțiar nu au fost incluse în studiu, ceea ce a favorizat creșterea procentului de relevare sau suspectare a unei sau altei patologii renale la făt.

Important și faptul că postnatal după efectuarea ecografiei la o săptămână de viață a copilului numai 10,81% din ei au rămas cu suspecția de anomalie congenitală reno-urinară (dilatarea bazinetului de peste 10 mm) și au fost cercetați în continuare în cadrul studiului nostru. Ceilalți 89,19% din copii, care prenatal au fost suspectați ca având o anomalie, după cercetările postnatale s-au dovedit sănătoși și ulterior au fost excluși din studiu. Pentru determinarea factorilor de risc am considerat drept criterii de referință toate cele 148 de cazuri în care s-a suspectat o anomalie prenatală.

Caracteristicile socio-statutare ale mamelor cu sarcină de peste 18 săptămâni gestaționale (informații culese prin intervieware) sunt prezentate în figura 3.1.

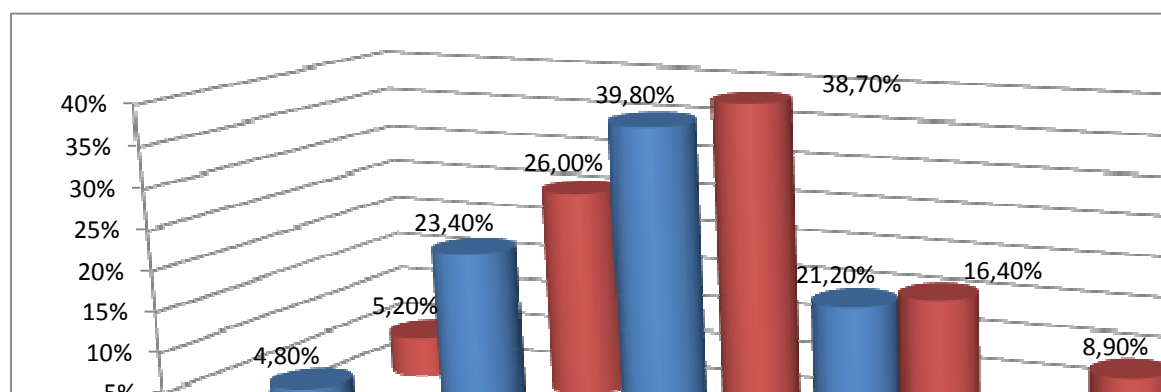


Fig. 3.1. Repartizarea femeilor cu sarcină de peste 18 săptămâni conform vârstei și mediului de reședință

Vârsta medie a femeilor intervievate a fost de $27,47 \pm 0,8$ ani. În structura femeilor - mame (15-54 ani) cuprinse în studiu, ponderea maximă de 39,2% îi revine vârstei de 25-29 ani, iar cea minimă vârstei de peste 50 de ani (0,4%), de fapt fiind numai 2 femei din această grupă 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% (Figura 3.2).

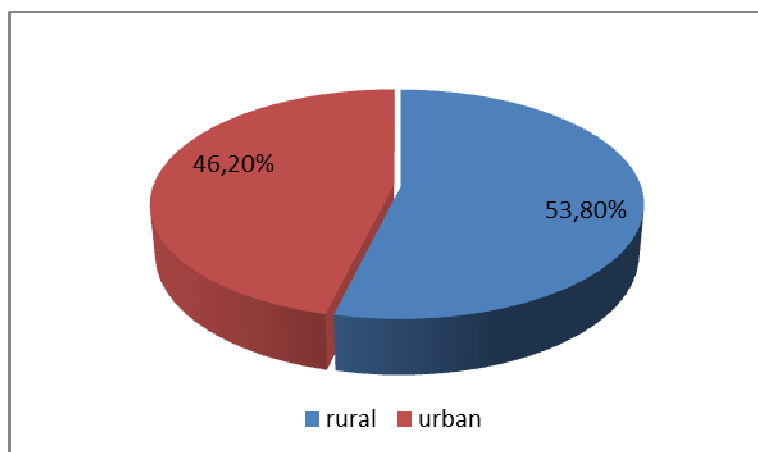


Fig. 3.2. Distribuția gravidelor după mediul de reședință

În cele ce urmează ne-a preocupat să descifrăm dacă importă adică se face sau 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 (tabelul 3.1). 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.

Tabelul 3.1. Tabelul de contingență pentru estimarea riscului atribuabil factorului de risc ce-l implică vârsta mamei la naștere

Suspectarea unei anomalii la făt	Factorul de risc		Total
	Prezent (vârsta mamei la naștere de >35 de ani)	Absent (vârsta de < 35 de ani)	
Da	34	114	148
Nu	28	324	352
Total	62	438	500

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{34 \div 114}{28 \div 324} = \frac{0.298}{0.086} = 3.47$$

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 reno-urinară crește și cu cât vârsta mamei este mai mare, cu atât este mai important acest risc.

Un alt factor de risc ar putea fi 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 reno-urinară și apoi mamele la care toate datele ecografice au fost fără modificări suspecte (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Tabelul de contingență pentru calculul riscului atribuit factorului de risc pe care-l implică reședința mamei în mediul urban sau rural

Suspectarea unei anomalii la făt	Factorul de risc		Total
	Urban	Rural	
Da	69	79	148
Nu	162	190	352
Total	231	269	500

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{69 \div 79}{162 \div 190} = \frac{0,87}{0,85} = 1,02$$

Valoarea riscului atribuabil este 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 reno-urinare la viitorul ei copil. De asemenea zona economico-geografică a republicii – de Nord, Centru sau Sud (Figura 3.3) nu are relații cu dezvoltarea unei malformații la copil, în acest caz valoarea medie a lui OR = 1,001.

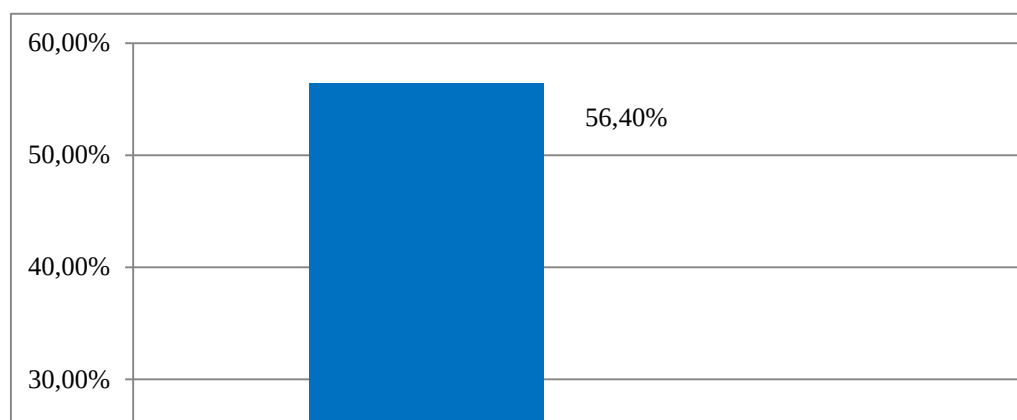


Fig. 3.3. Repartizarea femeilor incluse în studiu, cu sarcină de peste 18 săptămâni gestaționale conform zonelor geografice ale Republicii Moldova (%)

Diversitatea etnică a femeilor este ilustrată conform următoarei repartiții: moldovence – 74,8%, rusoalice – 9,3%, ucrainence – 8,4%, găgăuze – 2,2%, bolgare – 2,2%, evreice – 3,1% (Figura 3.4). Cercetând acest factor, s-a constatat că indiferent de etnie, riscul de a avea la făt o malformație reno-urinară este același, deci naționalitatea nu are vre-un rol în apariția MC reno-urinare.

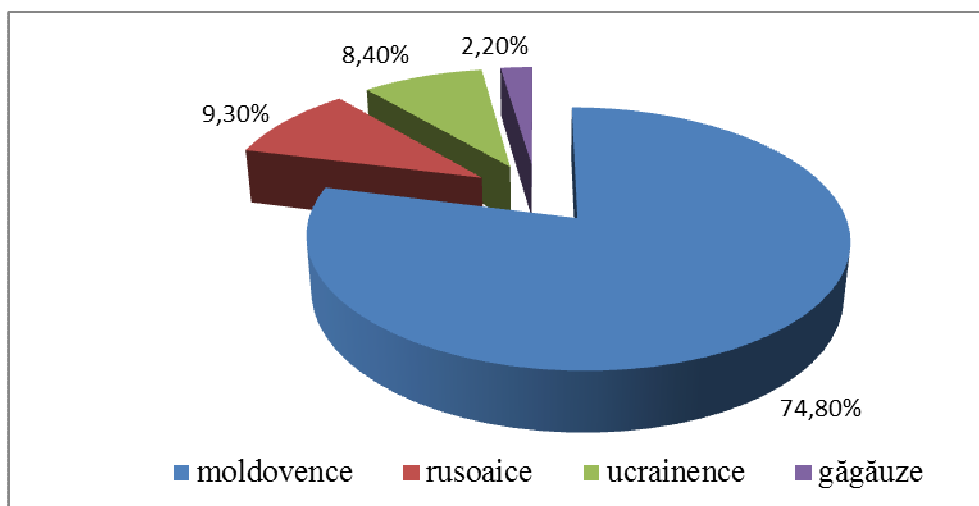


Fig. 3.4. Structura etnică a femeilor incluse în studiu

Prezintă interes rezultatele obținute ce caracterizează starea familială a 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 (Figura 3.5).

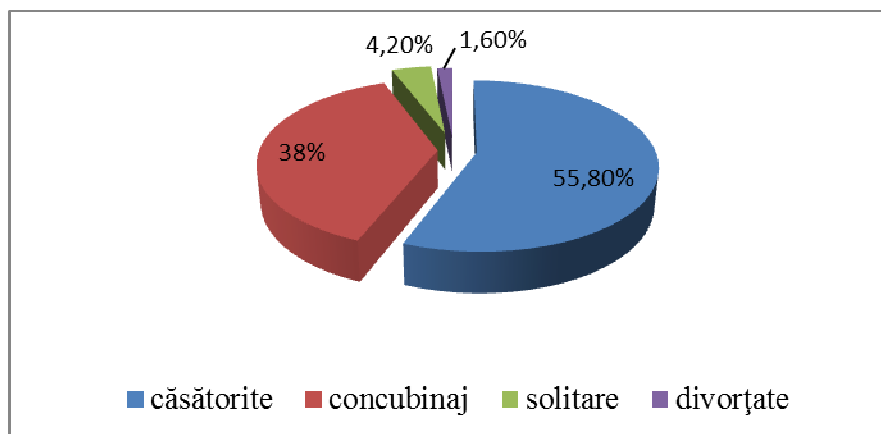


Fig. 3.5. Statutul matrimonial

S-a urmărit că există o mai mare probabilitate ca femeile cu reședința în zonele rurale să se afle în căsătorii legale, decât femeile cu reședință în municipiu sau alte localități urbane. În conformitate cu locul de trai (tabelul 3.4) ponderea femeilor căsătorite este mai mare în localitățile rurale (65,8%) comparativ cu localitățile urbane (44,2%) și viceversa, ponderea celor ce trăiesc în condiții de căsătorie civilă este mai mare la oraș (49,3%), comparativ cu zona

rurală (28,3%). Numărul femeilor solitare și al celor divorțate este aproximativ același în mediile de reședință urban și rural și constituie 5,2 - 3,3% și, respectiv, 1,6 - 1,9%. În cadrul lotului integral au fost numai două femei văduve, ambele din zone rurale, ceea ce reprezintă 0,7% (Tabelul 3.3). 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.

Tabelul 3.3. Repartizarea persoanelor incluse în studiu conform statutului social

Statutul	Total		Zona urbană		Zona rurală	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Căsătorite	279	55,8	102	44,2	177	65,8
Concubinaj	190	38,0	114	49,3	76	28,3
Solitare	21	4,2	12	5,2	9	3,3
Divorțate	8	1,6	3	1,3	5	1,9
Văduve	2	0,4	-	-	2	0,7
Total	500	100	231	100	269	100

Din numărul total de femei 76 (15,2%) aveau studii superioare, 57 (11,4%) - studii medii speciale, 64 (12,8%) - studii medii, 232 (46,4%) erau cu studii începătoare și 71 (14,2%) - fără studii. Structura femeilor în dependență de nivelul de studii diferă radical în localitățile urbane și rurale. În zonele urbane există o probabilitate mai mare ca femeile să aibă o mai bună pregătire / educație decât cele din zonele rurale: femeile cu studii începătoare constituie 28,1% și, 56,5%, cele cu studii medii - 14,8% și, respectiv, 11,8%, cele cu studii medii speciale - 15,7% și 9,2% au studii superioare 33,8% și, respectiv, 5,0% și sunt fără studii 7,6% și, respectiv, 17,5% femei.

Diferența urban-rural este mai pronunțată în cazul nivelului de școlarizare postliceală, unde o proporție semnificativ mai mare de femei - 49,5% - din municipalități au făcut studii la o școală profesională sau la universitate, în comparație cu persoanele cu reședință în mediul rural - 14,2%. La fel, ca și în cazul statutului social, nivelul de școlarizare nu influențează asupra dezvoltării unei malformații congenitale, doar în cazul comparării nivelului de școlarizare fără studii și cu studii superioare și luând drept ipoteză că lipsa studiilor ar contribui la apariția unei malformații, am primit valoarea riscului atribuabil egală cu 1,85 - cifră mai mare ca 1, dar diferența este prea mică ca să putem concluziona dacă absența studiilor mamei duc la apariția unei malformații congenitale. În cazul dat se poate admite că ar exista o probabilitate mai mare ca femeile neșcolarizate să nu respecte prescripțiile medicale sau să administreze empiric medicamente destructive în raport cu fătul. Acest factor de confuzie a fost verificat și din 71 de

femei fără școlarizare, incluse în cercetare, la 26 în timpul ecografiei s-au apreciat schimbări ecografice ale fătului, din ele 11 (42,3%) au fost luate la evidență pentru sarcină în termeni tardivi, iar 7 (26,9%) au primit medicamente fără a consulta medicul. Cunoscând aceste cifre, putem spune cu certitudine că anume eroarea de confuzie s-a repercutat asupra valorii riscului atribuabil egal cu 1,8 pentru lipsa de instruire a mamei.

Un interes deosebit prezintă rezultatele studiului ce țin de posibilitățile femeilor de a fi angajate în câmpul muncii. Această informație este importantă, deoarece femeile angajate în câmpul muncii se pot realiza în plan profesional și pot căpăta o mai bună asigurare a bunăstării materiale în comparație cu femeile ce nu activează în plan profesional. Bunăstarea materială conduce la niște condiții sociale mai forabile, la o alimentație mai calitativă și la posibilitatea de a avea medicamentele și îngrijirea medicală necesară. Pe de altă parte, femeia neangajată are mai mult timp pe care să-l dedice pentru sine și pentru viitorul bebeluș: un somn mai liniștit și mai îndelungat, plimbări la aer liber etc.

Din totalul femeilor incluse în studiu 328 sau 65,6%, la momentul însărcinării erau angajate în serviciu și 172 (34,4%) erau neangajate. Luând drept ipoteză că lipsa locului de muncă a femeii ar favoriza apariția malformației reno-urinare, am calculat riscul atribuabil, care s-a dovedit a fi egal cu 1,019, deci ipoteza dată este falsă (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Tabelul de contingență pentru estimarea riscului atribuabil factorului de risc definit ca neangajarea în câmpul muncii

Suspectarea unei anomalii la făt	Factorul de risc		Total
	Neangajată în muncă	Angajată	
Da	51	97	148
Nu	121	231	352
Total	172	328	500

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{51 \div 97}{121 \div 231} = \frac{0,53}{0,52} = 1,019$$

La examinarea statutului ginecologic al femeilor am constatat, că în medie la o femeie revin câte 3,38±0,14 gravidități, 2,8±0,12 nașteri, 0,48±0,08 avorturi induse și 0,15±0,06 avorturi spontane. Riscurile calculate în funcție de numărul de gravidități, nașteri, avorturi spontane sau induse a fost în jurul cifrei unu, deci acești factori nu influențează asupra dezvoltării malformațiilor nefro-urinare 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 (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Tabelul de contingență pentru estimarea riscului atribuabil anamnezei ereditare compromise

Suspectarea unei anomalii la făt	Antecedente familiale de boli renourinare		Total
	Prezente	Absente	
Da	83	65	148
Nu	16	336	352
Total	99	401	500

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

Un risc atribuabil de 25,6 anunță despre o puternică corelație între antecedentele eredocolaterale și șansa de dezvoltare a anomaliei nefro-urinare la copil.

Ca regulă, morbiditatea se cumulează pe o singură linie (maternă sau paternă), se transmite din generație în generație, afectează persoanele de ambele sexe (Figura 3.6).

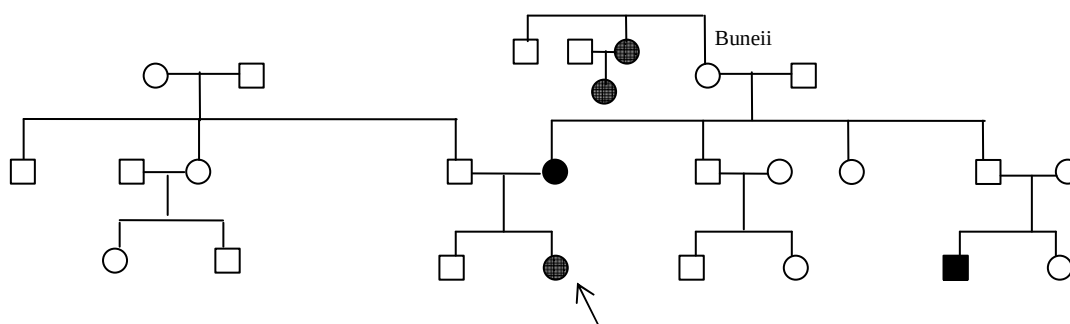


Fig. 3.6. Arborele genealogic al unui copil nou-născut cu polichistoză

- – persoană de gen feminin afectată
- - persoană de gen feminin sănătoasă
- - persoană de gen masculin afectată
- - persoană de gen masculin sănătoasă

Anomaliile renale moștenite pot fi prezentate la sugar și copil prin boala polichistică renală autosomal recesivă și prin boala polichistică renală autosomal dominantă, anterior cunoscută sub denumirea de „*adult polycystic kidney disease*”.

Deoarece aceste boli sunt, în general, bilaterale, ele pot fi, în mod obișnuit, diferențiate de

hidronefroză și de rinichiul displastic multichistic, ultima entitate fiind, de obicei, unilaterală. Copiii cu boală polichistică renală autosomal recesivă prezintă o rinichi foarte crescuți de volum, care apar cu uniform hiperecogeni, cu chisturi non-dominante identificate. Acești copii pot prezenta facies Potter (facies particular (bizar, ciudat), urechi dismorfe, implantate mai jos decât în mod normal), oligohidramnios, hipoplazie pulmonară și fibroză hepatică. Prognosticul pe termen lung este în general nefavorabil, iar cei ce depășesc perioada neonatală necesită dializă sau transplant renal.

Boala polichistică renală autosomal dominantă prezentă la sugar este diagnosticată prin ecografie prenatală sau mai târziu, în copilărie sau la vârsta de adult, când se asociază cu hipertensiune arterială, insuficiență renală, proteinurie sau hematurie. Sugarii cu această maladie pot prezenta o nefromegalie importantă. În contrast cu boala polichistică renală autosomal recesivă, chisturile tind să devină mai mari cu timpul. Pronosticul este mult mai bun la acești pacienți, deși mulți, în final, dezvoltă insuficiență renală și necesită dializă sau transplant renal.

Tipul patologiei depinde de timpul și caracterul factorului de risc ce acționează asupra rinichiului aflat în proces de formare. Malformațiile și anomaliiile congenitale ale sistemului reno-urinar pot fi divizate în două grupe de bază: **embriopatiile**, care apar în cazul dereglării embriogenezei sistemului urinar în primele trei luni de gestație și poartă un caracter mai agresiv, acestea generând un spectru vast de anomalii. Atunci când factorul culpabil acționează la un termen de gestație mai avansat se constituie **fetopatiile**, care perturbă procesul de diferențiere a rinichiului, iar afecțiunile rezultate se caracterizează prin displazii și hipoplazii.

Malformațiile datorate factorilor genetici mutaționali se formează preponderent în perioada embrionară și depind de activarea temporară a unei anumite gene.

3.3. Factorii comportamentali și de mediu ce determină apariția malformațiilor reno-urinare

În cercetarea noastră, opt femei au declarat, că au fumat pe parcursul sarcinii, iar una a fumat până la sarcină și odată cu apariția sarcinii a abandonat definitiv fumatul. Deci am primit o pondere de 1,6% de femei fumătoare printre cele însărcinate. De menționat că la șase din cele opt femei fumătoare s-au apreciat la ultrasonografie modificări ce au permis suspectarea unei malformații reno-urinare. La femeia care a fumat până la apariția sarcinii mărimea bazinetelor fătului nu depășea limita de 5 mm, acest caz fiind exclus din calcule la determinarea riscului atribuabil pentru statutul de fumător. La calcularea OR am dedus un risc atribuabil egal cu 7,47. Rezultă, deci că fumatul în timpul sarcinii este un factor de risc pentru apariția unei malformații

reno-urinare la copii și dintre toți cei analizați, până la momentul dat, apare cu cel mai poderal rol ($p < 0,05$).

Conform rezultatelor cercetării noastre, din cele 500 de femei interogate, 87 (17,4%) au declarat că au consumat alcool măcar o dată în timpul sarcinii, 43 (8,6%) au consumat alcool mai puțin de 5 ori pe parcursul sarcinii, iar 14 (2,8%) din ele au consumat alcool săptămânal. Pentru calcularea riscului atribuabil am luat în considerare consumul de alcool săptămânal, rezultatul fiind de 3,35 - un risc însemnificativ ($p > 0,05$) mai mic decât riscul ce-l implică vârsta naștere de peste 35 de ani a mamei, dar mult inferior ($p < 0,01$) ratei de risc pe care-l implică fumatul în timpul sarcinii.

Una din întrebările chestionarului nostru s-a referit la utilizarea neavizată a medicamentelor de către femei. Rezultatele au demonstrat că 234 (46,8%) din femei măcar o dată au primit medicamente fără avea prescripția medicală respectivă. Din acestea 86 (36,75%) au primit fără indicații vitamine, 53 (22,65%) au primit preparate antibiotice, sulfanilamide sau preparate antivirale, iar 91 (38,89%) și-au administrat empiric analgezice/antipiretice (Figura 3.7, Tabelul 3.6).

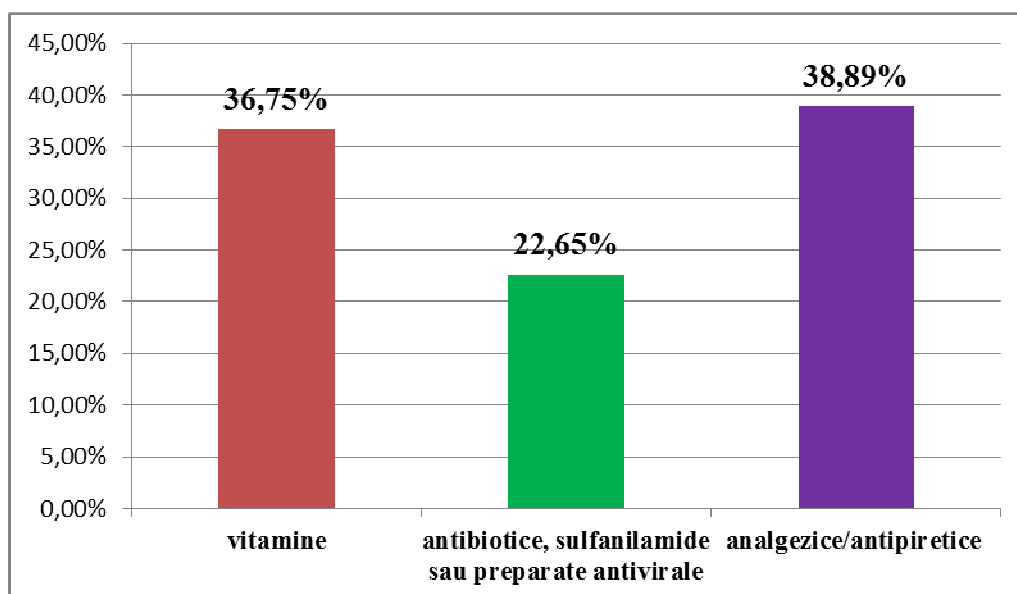


Fig. 3.7. Repartizarea femeilor ce au administrat fără aviz medical medicamente în timpul sarcinii

Calcularea riscului atribuit administrării necontrolate de medicamente a demonstrat o valoare a riscului egală cu 4,24 - valoare superioară alcoolismului ($p < 0,05$) și inferioară fumatului în timpul sarcinii ($p < 0,01$). Dacă verificăm tipul medicamentelor administrate, atunci pentru vitamine primim un risc de 0,79 ($p < 0,01$ față de riscul calculat pentru toate medicamentele, fără specificare), ceea ce respinge ipoteza că vitaminele ar fi un factor de risc, ba din contra, acestea pot fi considerate un factor de protecție.

Tabelul 3.6. Prezentarea femeilor ce au administrat nevizat medicamente
în timpul sarcinii funcție de suspectarea 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.

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 reno-urinare 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.

Pe locul doi după gravitatea riscului se poate considera fumatul în timpul sarcinii cu un OR egal cu 7,47. Locul trei, cu un risc atribuabil de 3,47, îl ocupă vârsta mamei la naștere de peste 35 de ani, iar pentru femeile ce consumă săptămânal alcool în timpul sarcini riscul de a avea un

făt cu patologie reno-urinară este de 3,35. Toți ceilalți factori de risc studiați de noi s-au dovedit a nu avea repercusiuni asupra dezvoltării malformației nefro-urinare la viitorul copil.

3.4. Concluzii la capitolul 3.

1. Studiul arborelui genealogic al femeilor însărcinate cu vârstă gestațională de peste 18 săptămâni a demonstrat prezența malformațiilor la membrii familiilor în 19,8% de cazuri, iar în cazul copiilor, cărora intrauterin li s-a suspectat prezența anomaliei acestea s-au apreciat prezente în 56,08% de cazuri (OR=25,6).
2. Din multitudinea factorilor analizați în cadrul cercetării noastre, cel mai palpabil risc s-a apreciat pentru 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 redus pentru a doua perioadă – 7,5. Primirea necontrolată a analgezicilor și antipireticilor comportă 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.
3. Cel de al doilea ca impact după gravitatea riscului revine fumatul în timpul sarcinii cu un OR egal cu 7,47.
4. Pe poziția a treia, cu un risc atribuabil de 3,47, se situează vârsta mamei la naștere de peste 35 de ani, iar pentru femeile ce consumă săptămânal alcool în timpul sarcinii riscul de a avea un făt cu patologie reno-urinară este de 3,35. Toți ceilalți factori de risc studiați de noi s-au dovedit a nu avea influență asupra dezvoltării malformației nefro-urinare la viitorul copil.

4. DIAGNOSTICUL PRE- ȘI POSTNATAL AL ANOMALIILOR DE DEZVOLTARE ALE APARATULUI RENO-URINAR LA COPII

Malformațiile reno-urinare congenitale sunt reprezentate de toate afecțiunile cauzate de formarea și dezvoltarea anormală a organelor ce formează tractul urinar. Dacă malformațiile reno-urinare congenitale nu sunt descoperite și tratate la timp, copilul este supus unui risc major de apariție a infecțiilor tractului urinar, insuficienței renale cronice sau a altor complicații. Anomaliile congenitale urinare reprezintă la nivel național și internațional principala cauză a insuficienței renale cronice la copil. Prin aceasta ele generează costuri financiare greu de suportat de societate, precum și drame familiale ce ar putea fi în bună măsură evitate.

4.1. Beneficiul diagnosticului ultrasonografic pre- și postnatal al anomaliilor de dezvoltare ale aparatului reno-urinar 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 nefro-urinare 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 reno-urinară au fost urmărite pe durata ulterioară a sarcinii și după naștere. După prima săptămână de viață (nu se recomandă efectuarea ecografiei renale în primele șapte zile după naștere, deoarece putem primi rezultate eronate, ca rezultat al nefropatiei de stază tranzitorie) copiilor li s-a efectuat examenul ecografic, iar în 16 cazuri s-a determinat persistența malformației suspectate antenatal, adică 3,2% din numărul total de femei însărcinate incluse în studiu și 10,81% din femeile la care prenatal s-a diagnosticat dilatarea de peste 5 mm a bazinetului fetal (Tabelul 4.1). Dacă extrapolăm aceste cifre la numărul total de nașteri pe țară (40 000), atunci putem presupune că incidența cazurilor suspecte de anomalii nefro-urinare ar fi de 32,1%.

Tabelul 4.1. Consecințele dilatației bazinetelor renale la făt diagnosticate în timpul trimestrului

III de sarcină

Diametrul antero-posterior	Gradul dilatației bazinetelor	USG în trimestrul III
7 ≤ 10 mm	Ușor	0/88* (0%)
<i>Externare precoce după 4 săptămâni postnatale</i>		
> 10 < 15 mm	Moderat	11/48* (22,92%)
≥ 15 mm	Sever	5/12* (41,7%)
<i>Supraveghere îndelungată</i>		
<i>8+7 sugari au făcut ITU și au necesitat intervenție chirurgicală</i>		

* Cifra de copii suspectați antenatal

Acești 16 copii au rămas în studiu, lor li s-a aplicat tratamentul corespunzător și 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.

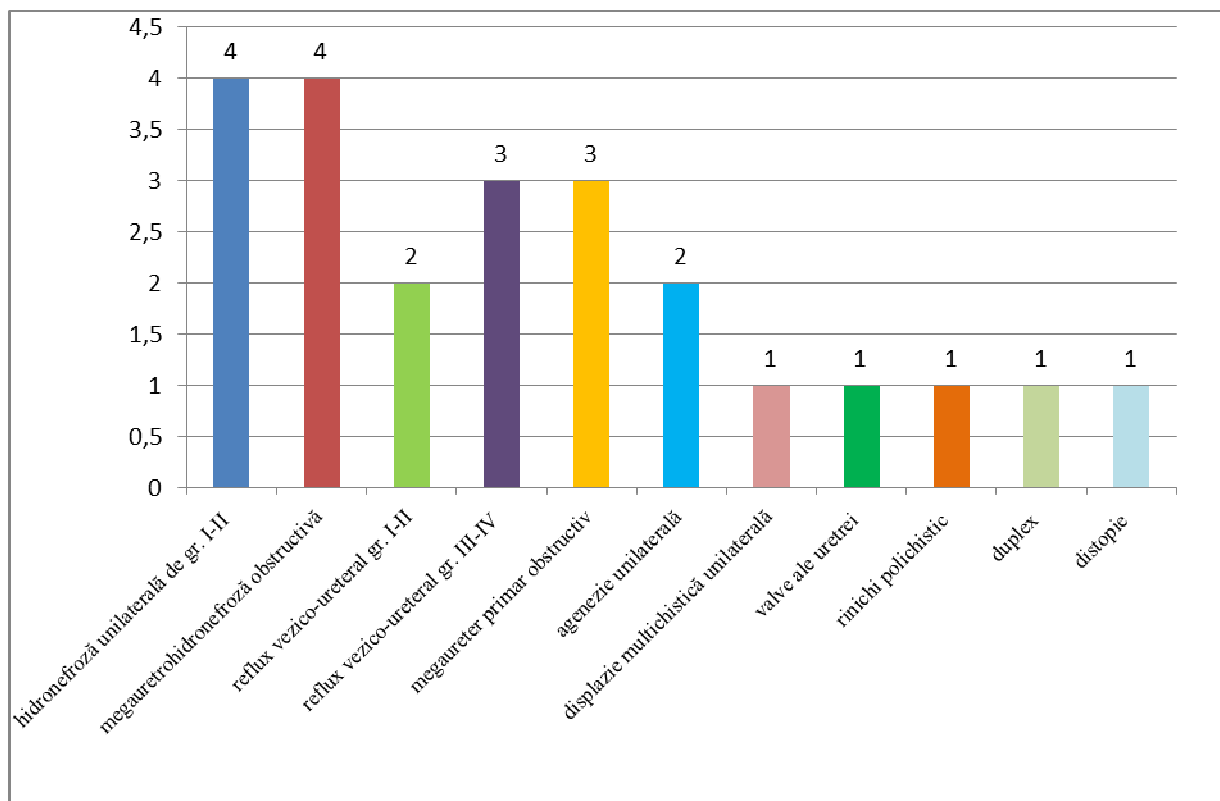


Fig. 4.1. Rata malformațiilor depistate la nou-născuți, aparent sănătoși, prin examenul ecografic postnatal

Un alt eșantion a cuprins 1500 de copii nou-născuți, aparent sănătoși din punct de vedere nefrologic, cărora li s-a efectuat examenul ecografic în prima lună de viață (Figura 4.1). Rezultatele screeningu-lui au determinat modificări în 103 (6,87%) cazuri, apreciindu-se următoarele schimbări patologice:

- dilatarea bazinetului de la 5 la 10 mm – 61 (59,22%) copii;
- dilatarea bazinetului de peste 10 mm – 26 (25,24%) copii;
- dilatarea ureterelor - 7 (6,8%) copii;
- modificări ce țin de dimensiunile rinichilor, de localizarea și structura acestora – 9 (8,74%)

De menționat că din cei 61 de copii la care USG a depistat dilatarea bazinetului cu 5 - 10 mm, 16 (26,23%) au produs infecții ale căilor urinare pe parcursul primului an de viață, inclusiv la 4 din ei ulterior s-a constatat prezența refluxului de gr. I-II, iar 12 au dezvoltat infecție fără substrat urologic. Ceilalți 45 (73,77%) de copii au fost investigați suplimentar, supravegheați

timp de un an de zile, pe parcursul căruia a fost exclusă patologia nefro-urinară, astfel că ei n-au fost incluși în calcularea rezultatelor cercetării.

În cercetare au fost incluși și 18 copii care până la vârsta de un an au suportat o infecție a căilor urinare, dar la care n-au fost depistate schimbări patologice ale sistemului nefro-urinar la examenul ecografic, fapt ce a necesitat examinarea lor suplimentară, care în 7 cazuri a arătat prezența RVU. Acești copii au fost incluși în studiu, deoarece cea mai frecventă complicație a unei malformații reno-urinare la copii este infecția căilor urinare, precum și din considerente comparative ale tratamentului infecției la copiii cu și fără anomalie.

Deci, 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 reno-urinară. Lista detaliată a acestora este prezentată în tabelul 3.10, figura 4.2.

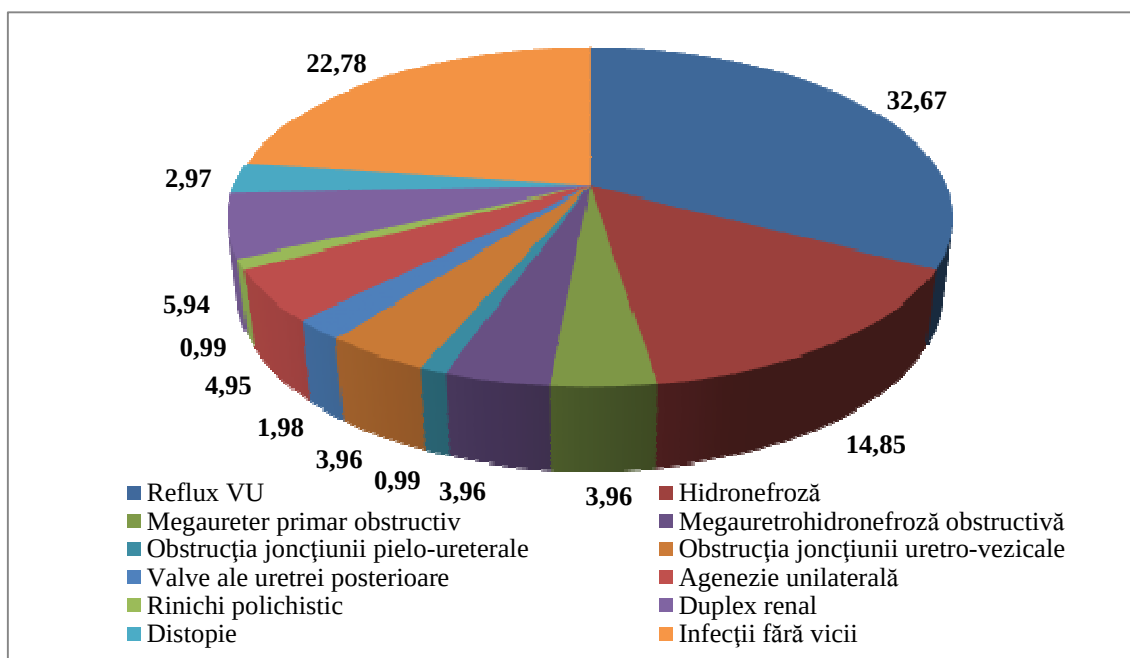


Fig. 4.2. Repartizarea copiilor cu afecțiuni nefro-urinare incluși în studiu în funcție de diagnosticul stabilit postnatal (total)

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 caz (1,28%). Cele constatate sunt redată în figura 4.3.

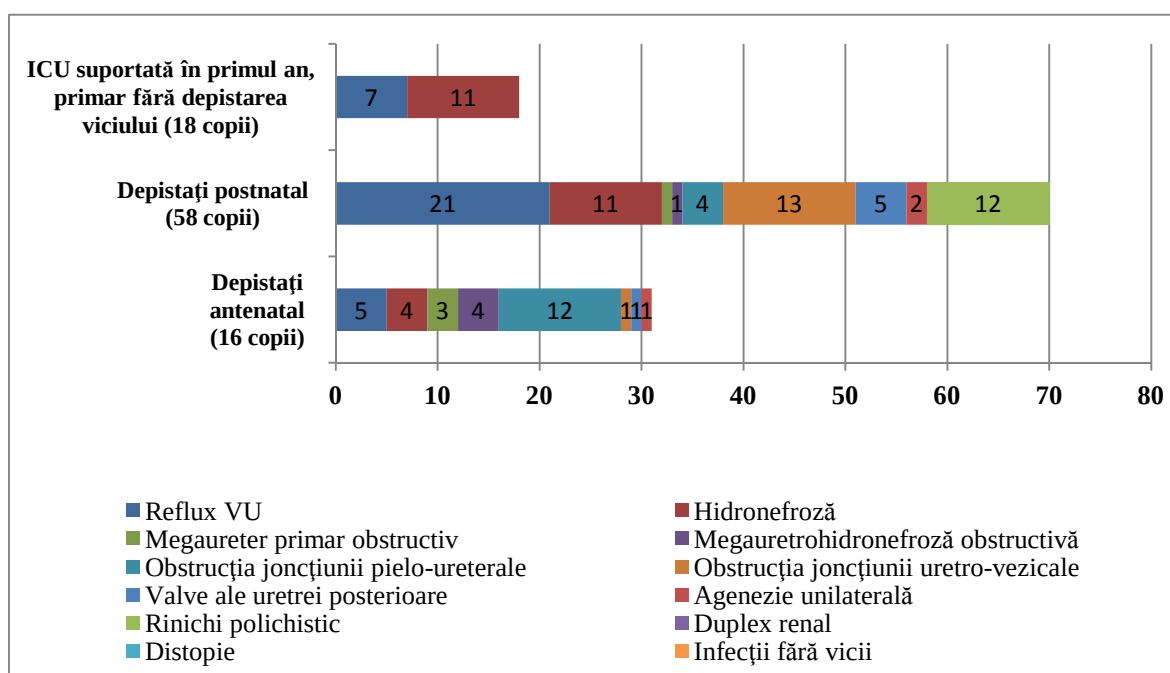


Fig. 4.3. Repartizarea copiilor cu afecțiuni nefro-urinare incluși în studiu în funcție de diagnosticul stabilit postnatal

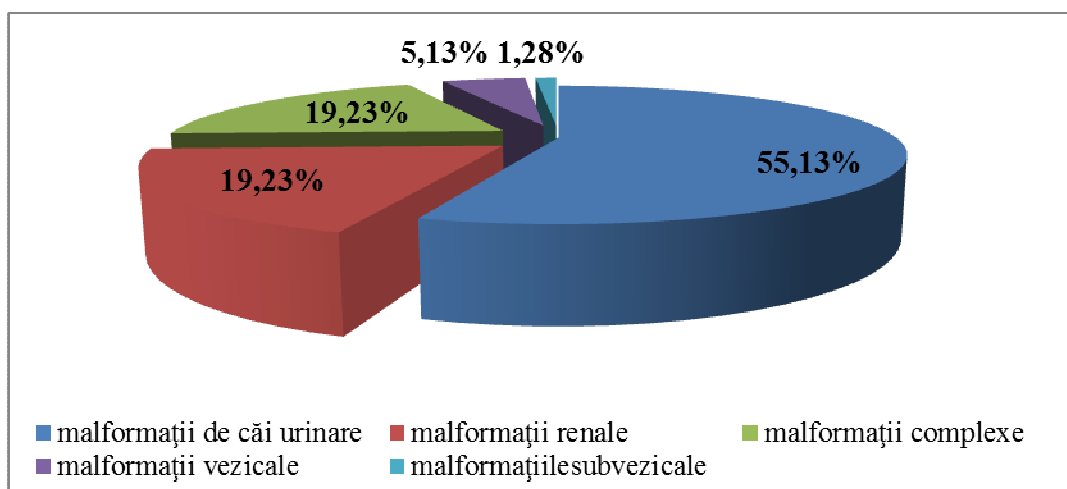


Fig. 4.4. Distribuția malformațiilor reno-urinare diagnosticate la copii incluși în studiu

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. În funcție de gravitatea afectării, refluxul gradul I-II s-a diagnosticat la 25 de copii, de gr. III - la 5 copii și de gr. IV – la 3 copii. Raportul dintre fete și băieți a fost de 1:3,7 - 7 (21,21%) fete și 26 (78,79%) de băieți. Am dedus că apartenența de sex a copilului (băiat) se poate considera drept un factor de risc în perioada de nou-născut.

RVU este definit prin propulsarea retrogradă a urinei din vezica urinară în rinichi și apare ca rezultat al dezvoltării incomplete a joncțiunii uretero-vezicale. Acest proces expune bazinetul la o presiune mult mai mare din vezica urinară, produsă în cursul micțiunii și facilitează pasajul bacteriilor din vezica urinară în rinichi.

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, am identificat 4 grupe de pacienți - figura 4.5.

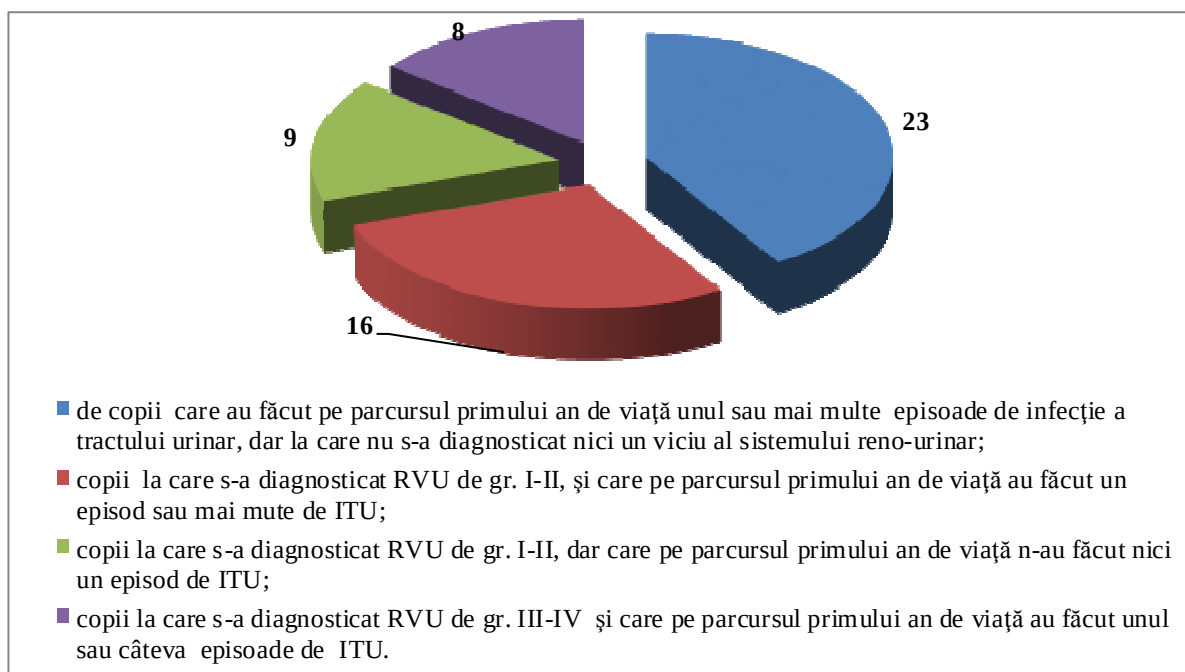


Fig. 4.5. Grupele de pacienți cu diferite grade de reflux vezico-ureteral asociat sau nu infecției tractului urinar

Abordarea terapeutică a fost una strict individuală, cu supraveghere riguroasă și având colaborarea mamei copilului. Strategia și măsurile necesare de a fi întreprinse în scopul micșorării riscului pielonefritei sunt:

- reglarea golirii vezicii urinare;
- reglarea golirii intestinului;
- profilaxia cu antibiotice;
- circumcizia;
- operații antireflux.

Hidronefroza a fost diagnosticată în 15 cazuri, inclusiv 9 – unilateral și 6 – bilateral. După gravitate repartizarea a fost după cum urmează: gr. I – 7 copii; gr. II – 3 copii; gr. III – 5 copii, iar gr. IV n-a fost diagnosticat la nici un copil.

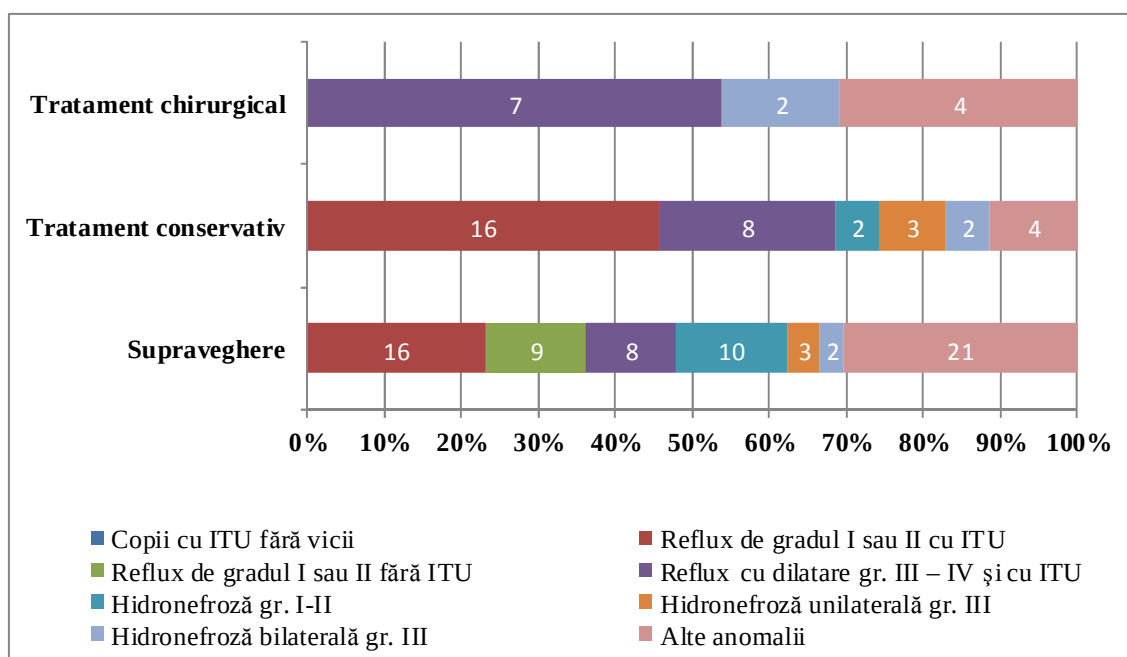


Fig. 4.6. Atitudinea terapeutică adoptată în cercetare

Tratamentul conservativ a constat în administrarea chimoprofilaxiei (tabelul 4.2-4.3, Figura 4.6). Inițierea antibioticoterapiei s-a efectuat imediat după recoltarea uroculturii cu trecerea ulterioară la antibioticul, selectat conform antibioticogramei [93].

Tabelul 4.2. Tratamentul conservativ complex recomandat în perioada acută a procesului inflamator

Vârsta copiilor	Terapie completă ≥ 10 – 14 zile	Medicație profilactivă ± 1lună
< 3 luni	Amoxicilină 20-25 mg/kg/zi	Amoxicilină 10 mg/kg/zi
> 3 luni	Cefexim 8 mg/kg/zi (cefalosporine)	Co-trimaxazol 2 mg/kg/zi
		Nitrofurantoină 1-2 mg/kg/zi
		Acid nalidixic 30 mg/kg/zi
Urmează	→ USG	→ examinarea ulterioară USG, cistografia micțională (pielografia i/v, scintigrafia renală)

Notă: inițierea antibioticoterapiei se efectuează imediat după recoltarea uroculturii cu trecerea, ulterior, la antibioticul conform antibioticogramei.

Chimioprofilaxia ITU este indicată:

1. La toți copiii până la evaluarea imagistică;
2. După un episod de pielonefrită acută;
3. ITU recurente (2 episoade în 6 luni sau 3 episoade pe an);

4. RVU;
5. Hidronefroză;
6. Obstrucții ale TU

Tabelul 4.3. Chimioprofilaxia

Durata	Preparatul	Doza (mg/kg/zi)	Ritmul (prize/zi)	Vârsta minimă
± 3 luni (băieți)	Amoxicilină	5 – 10	1 – 2	1 zi
	Co-trimoxazol	2 – 4	1 – 2	2 luni
± 6 luni (fete)	Nitrofurantoină	1 – 2	1 – 2	2 luni
	Acid nalidixic	30	1 – 2	3 luni

Notă: la vârsta < 6 luni, ¼ - ½ din doza de atac, administrată seara înainte de culcare

4.2. Parametrii ecografici renali în cazul prematurității

La nou-născuții prematuri față de cei născuți la termen se înregistrează variații pentru parametri renali, din care considerente am inclus în cercetarea noastră un grup de copii prematuri, fără afecțiuni ale sistemului reno-urinar, care au fost investigați ecografic, determinându-se parametri rinichilor acestor copii. Prematurii au fost selectați în patru grupe, în funcție de greutatea la naștere, fiecare grupă incluzând câte 50 de copii: I grupă – cu o greutate la naștere de până la 1500 g; II grupă – copii prematuri cu o greutate la naștere de la 1501 la 2000 g; III grupă – copii cu greutatea la naștere de la 2001 la 2500 g; IV grupă – copii născuți prematuri cu o greutate mai mare de 2501 gr. Pentru fiecare grupă în parte s-au calculat mediile aritmetice și marja de eroare a acestora. Rezultatele investigației ecografice a copiilor prematuri au demonstrat o corelație directă a parametrilor renali în dependență de greutatea la naștere (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. 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-născut la termen, sănătos

Deoarece mediile tuturor parametrilor calculați în tabelul 4.4 au o eroare a mediei aritmetice mică, 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 în funcție de expresia dereglărilor anatomo-funcționale ale rinichilor și tractului urinar

În cadrul studiului nostru 47 (51,09%) din cei 92 de copii incluși în cercetare au dezvoltat unul sau mai multe episoade de infecție a tractului urinar chiar în cursul primului an de viață, inclusiv 23 copii cărora nu li s-au depistat anomalii congenitale nefro-urinare și 24 copii cu reflux vezico-ureteral de diferite grad. În urma analizelor de laborator bacteriuria a fost confirmată la 7 fete și 24 băieți, raportul fiind 1:3,4.

În scopul investigării stării complexului pro- și antiinflamator al citokinelor, copiii incluși în studiul nostru au fost examinați în dependență de gradul de exprimare a dereglărilor anatomo-funcționale ale rinichilor și tractului urinar. Conform acestor particularități, copiii au fost repartizați în două grupe: prima - 23 copii care au făcut infecția tractului urinar fără a le fi diagnosticată dereglarea urodinamicii și a doua - 24 copii ce au dezvoltat ITU și la care s-au depistat dereglări ale urodinamicii (RVU gr. I-II – 16 copii și RVU de gr. III-IV – 8 copii). Grupul de control l-au constituit 20 de copii cu vârsta de până la un an care n-au avut nici un episod de ITU sau alte infecții, considerați practic sănătoși.

Complexul investigațiilor de laborator a inclus determinarea cantitativă în urină a citokinelor Il-1 β ; Il-6 și TNF- α prin metoda imunoenzimatică. De asemenea s-a apreciat nivelul creatininei în urină, care a permis standardizarea mediatorilor inflamatorii prezenți în porțiile matinale de urină examinată, prin raportarea nivelului mediatorului citokinic față de nivelul creatininei.

Analiza rezultatelor a 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 copii cu dereglarea urodinamicii se diferențiau prin exprimarea mai intensă a sistemului de mediere a 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 ale urodinamicii și de 3 ori – pe cei ai grupului de control (Figura 4.7).

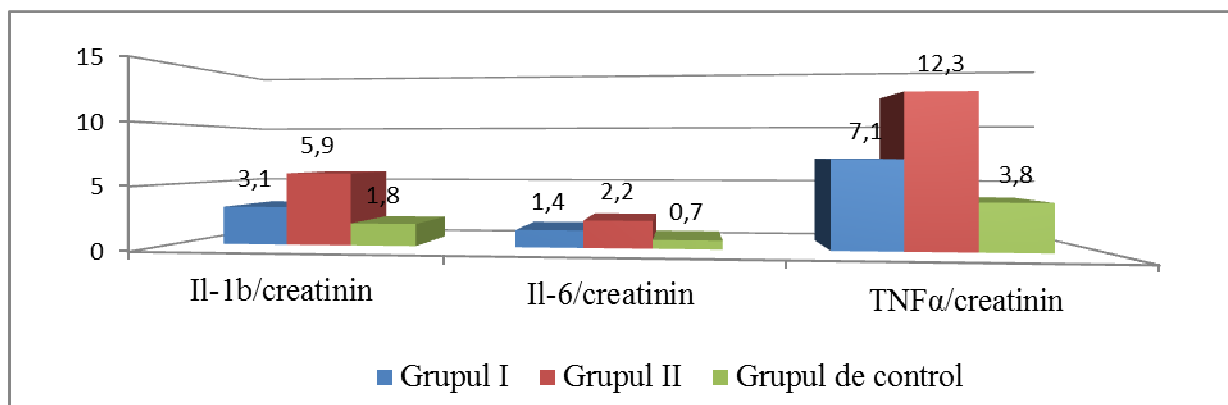


Fig. 4.7. Nivelul citokinelor din urină raportat la nivelul creatininei

Analiza corelației dintre concentrația în urină a citokinelor pro- și antiinflamatorii la copii cu ITU n-a evidențiat diferențe semnificative între grupele examinate, ceea ce denotă că în stadiile incipiente procesul inflamator decurge similar.

În schimb analiza nivelului de citokine la copiii cu dereglări ale urodinamicii a evidențiat dependența directă a concentrației de interleukine 1β; 6 și TNFα în urină de expresia schimbărilor structural-funcționale ale rinichilor. Astfel un nivel maxim de citokine s-a apreciat în urina copiilor cu RVU (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Nivelul citokinelor din urină raportat la creatinina stabilit la copiii cu dereglări ale urodinamicii

Citokinele	Grupa II (n=24)	RVU de gr. I-II (n=16)	RVU de gr. III-IV (n=8)
Il-1β/uCr	5,9±0,17	4,3±0,18	9,2±0,21*
Il-6/uCr	1,27±0,01	0,95±0,004	2,9±0,07*
TNF-α/uCr	12,58±0,18	10,3±0,16	20,3±0,27*

Notă: * p<0,05 comparativ cu copiii cu RVU de gr. I-II și cu grupul II în total.

Caz clinic: N.T. băiat, 2,5 luni, internat în regim de urgență în secția Patologia Nou-născuților la IMSP IMȘIC cu febră majoră - 39 °C, vomă, agitație, refuz alimentar, semne de deshidratare moderată, scaun lichid.

Anamneza bolii: s-a îmbolnăvit acut 2 zile în urmă, când au apărut subit semnele sus descrise. La locul de trai la medic nu s-au adresat, mama a administrat copilului doar antipiretice și rehidron. La a 2-a zi starea copilului nu denotă dinamică pozitivă. Mama a solicitat AMU și copilul a fost transportat la secția de internare a IMSP IMȘIC cu suspecție de IRVA. Pneumonie acută. Infecție a căilor urinare.

Anamneza vieții: copil născut din sarcina a 2-a (1 sarcină – avort medical), nașterea survenind la termenul de 38 săptăm. (naștere rapidă). Copilul născut cântărea 3140g, perimetrul

cranian - 34 cm, scor Apgar 7, alimentație naturală 1,5 luni, la moment este alimentat artificial. Anamneza eredocolaterală neagravată.

Obiectiv la internare: stare gravă condiționată de sindrom toxic, febril, abdominal, deshidratare moderată, semne catarale absente.

Paraclinic: pe hemoleucogramă se atestă anemie de gr. I, leucocitoză cu deviere stângă a formulei leucocitare, VSH accelerată; examenul sumar al urinei: leucociturie 18-25 c/v, bacteriurie +++; urocultura - E. Coli 5×10^5 /ml; USG sistemului urinar: rinichii cu contur clar: RD=58×26 mm, RS=56×25 mm; parenchim 8 mm, ecogenitate relativ sporită bilateral, bazinetele: drept=12 mm, dedublat, stâng=4 mm; ureterul drept sus – 6 mm, jos – 9 mm; Cistografia micțională: megaureterohidronefroză refluxantă de gr. III-IV pe dreapta.

S-a efectuat examinarea citochinelor: TNF- α /uCr – 18,35; IL1 β /uCr – 7,64; IL6/uCr – 2,25. După asanarea ITU copilul a fost supus tratamentului chirurgical în secția Chirurgie nou-născuți;

În urma analizei detaliate asupra producerii de citokine la copiii raportați în grupul I (n=23), adică la copiii cu infecție a tractului urinar, dar fără dereglarea urodinamicii, s-a constatat că aproximativ la 1/3 (34,78% sau 8 copii) din aceștia concentrația de a TNF- α , IL-1 β și IL-6 în urină depășea semnificativ (mai mult de o deviație standard) valoarea medie de grup. La ei raportul factorului de necroză tumorală- α a variat între 7,8 și 28,65 (media fiind de 11,21±0,83) și depășea semnificativ ($p < 0,01$) valoarea medie a acestui grup (7,1±0,99), precum și media valorilor apreciate la ceilalți 16 copii din acest grup (4,81±0,58; $p < 0,001$). De asemenea la cei 8 copii din primul grup s-au apreciat și valori mai elevate de IL-1 β (10,65±1,25) și IL-6 (2,78±0,65).

Din anamneză s-a precizat că practic toți cei 8 copii din I grup, la care valorile citokinelor prevalau față de media grupului, au suportat intrauterin un grad sever de hipoxie cronică sau nașterea lor a fost precedată de un avort medical sau spontan. Mai mult, acești copii se aflau la alimentație artificială sau mixtă.

La internare acești copii au prezentat o activitate a procesului inflamator renal semnificativ mai mare comparativ cu restul copiilor din grupul I. Astfel, toți acești 8 copii au fost internați cu un sindrom abdominal exprimat și o clinică de toxicoză infecțioasă. În analiza generală a urinei la ei s-a apreciat un nivel exprimat al leucocituriei. La fel indicii hemogramei, de asemenea, ne demonstau despre activitatea procesului inflamator renal (scăderea hemoglobinei până la 100-105 g/l, leucocitoză până la 21×10^9 /l cu deviere stângă a formulei leucocitare și VSH de până la 35-40 mm/h).

Schimbările mediatorilor inflamatorii apreciate la acest grup de copii se pot atribui unei afectări mai pronunțate a parenchimului renal, care poate induce trecerea rapidă a procesului inflamator din stadiul de alterare spre cel exsudativ.

4.4. Concluzii la capitolul 4.

1. 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 gr. I-II s-a diagnosticat la 25 de copii, de gr. III - la 5 copii și de gr. IV – la 3 copii. Raportul fete/ băieți a fost de 1 : 3,7 (7 (21,21%) fete și 26 (78,79%) de băieți).
2. Diagnosticul precoce al dereglărilor urodinamicii la copii în primul an de viață permite inițierea tratamentului oportun și adecvat (terapia antibacteriană și corecția dereglărilor hidrodinamice), care contribuie la direcționarea procesului inflamator spre rezoluție și previne fibrogeneza.
3. În cazul infecției tractului urinar ce a survenit în primul an de viață se determină modificări ale mediatorilor inflamatorii și dereglări ale fibrogenezei prin hiperproducerea factorului de necroză tumorală- α ($7,1 \pm 0,99$ pg/ml) și creșterea interleukinelor Il-1 β ($3,1 \pm 0,05$ pg/ml) și Il-6 ($1,4 \pm 0,05$ pg/ml), depistate în titre majorate în urină.
4. Creșterea 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 ale rinichilor și direct proporțională cu valorile hemogramei.
5. Majorarea producerii mediatorilor 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 = $2,9 \pm 0,07$).
6. Depistarea unor cifre majorate de citokine la copiii cu ITU, dar fără dereglări ale urodinamicii, denotă despre accentuarea proceselor infiltrativ-inflamatorii ale sistemului nefro-urinar.

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

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.

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

Rezultatele cercetării noastre 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 nefro-urinar depistate în perioada antenatală (figura 5.1).

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.

Din algoritmul prezentat în figura 5.1 desprindem, că diagnosticul prenatal al anomaliilor de dezvoltare a aparatului reno-urinar poate evidenția două grupe de risc:

I. Grupul de „risc înalt” – atunci când este depistată prenatal o anomalie a tractului reno-urinar, inclusiv:

- suspecție de valvă a uretrei posterioare (VUP);
- oligohidramnios;
- malformații asociate.

În acest caz se recomandă asistența nașterii în centre specializate, investigarea postnatală și inițierea tratamentului precoce.

II. Grupul de „risc scăzut” – atunci când este depistată prenatal una din următoarele anomalii ale tractului reno-urinar:

- anomalie unilaterală a rinichiului /căilor urinare;
- dilatație bilaterală a bazinetelor și lichid amniotic normal;

Pentru acești copii se recomandă efectuarea USG la vârsta de 1 săptămână, când pot fi depistate următoarele semne patologice:

- hidronefroză;

- dilatarea bazinetelor de peste 10 mm;
- dilatarea calicelor;
- dilatarea ureterelor;
- dimensiuni anormale ale rinichilor / parenchimului;
- rinichi displastic multichistic.

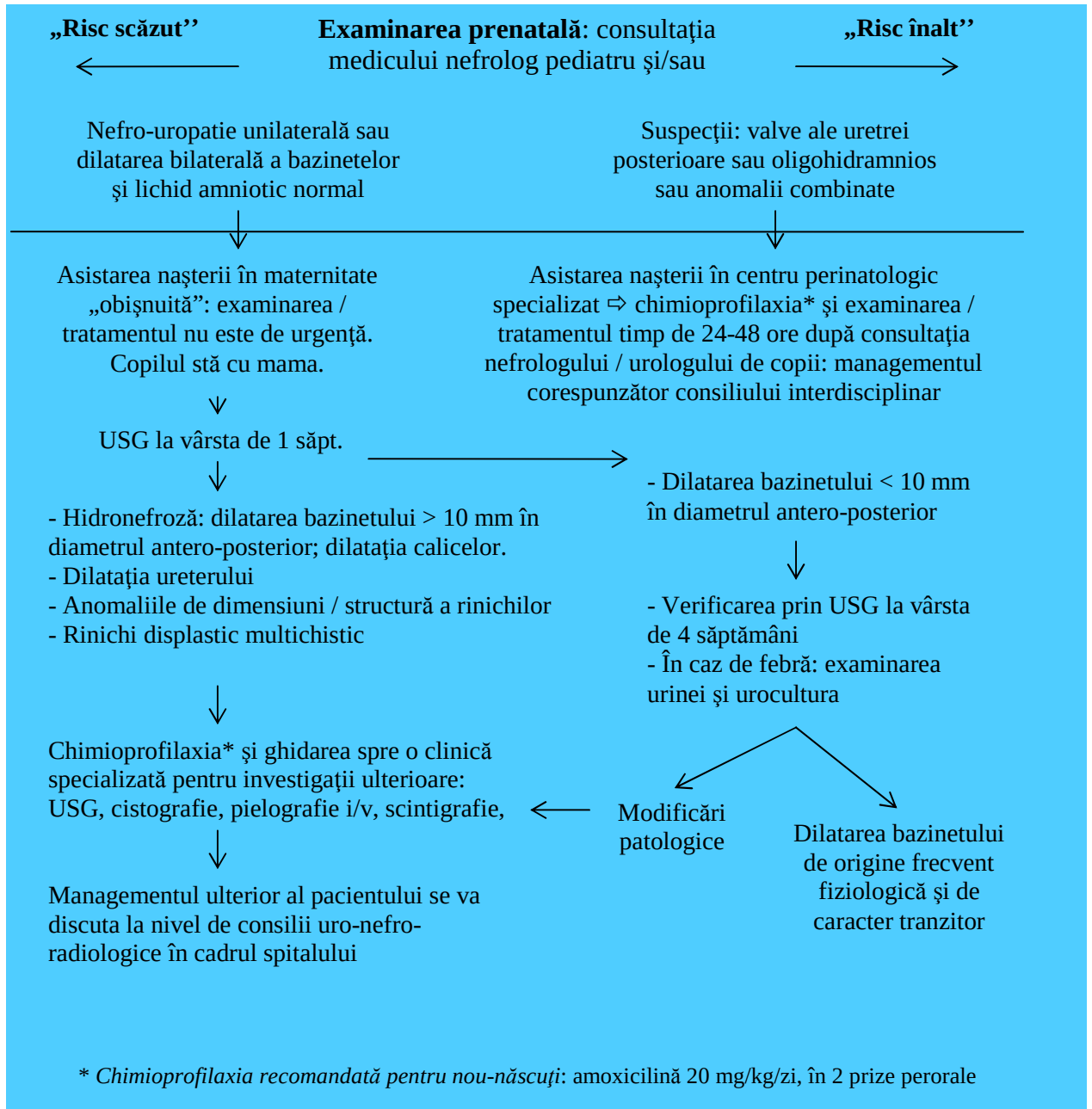


Fig. 5.1. Algoritmul de supraveghere postnatală a anomaliilor de rinichi/tract urinar diagnosticate prenatal.

În acest caz se face chimioprofilaxia cu Amoxicilină și investigarea copilului (USG, cistografia micțională, urografia intravenoasă, scintigrafia renală).

Diagnosticul postnatal. De cea mai mare semnificație clinică este relevarea următoarelor indicii:

- dilatarea întregului tract urinar;
- anomalii structurale ale parenchimului renal;
- oligohidramnios;

Deseori manifestările clinice pot rămâne absente sau copilul prezintă semne de infecție urinară sau nefropatie obstructivă și insuficiență renală.

Din aceste considerente, în funcție de patologia depistată, este necesară respectarea unei conduite curative instituite încă din primele zile după naștere (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. 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						

În continuare vom descrie succint managementul celor mai frecvente anomalii ale tractului nefro-urinar la copii.

5.2. Managementul curativ și preventiv al celor mai frecvente anomalii ale tractului nefro-urinar la copii

Algoritmul managementului prenatal în raport cu hidronefroza este prezentat în figura 5.1. De obicei, fătul cu hidronefroză ușoară sau moderată are nevoie să fie supravegheat printr-o serie de ecografii prenatale. În cazul hidronefrozei bilaterale severe, cum ar fi valvele uretrei posterioare sau sindromul Eagle-Barrett (sindromul „prune belly”), copiii pot fi consultați în vederea efectuării tratamentului chirurgical antenatal. Posibilitățile acestuia includ montarea șuntului vesico-amniotic percutan, aspirația vezicală, amnioinfuzia și drenajul rinichiului dilatat pronunțat. Scopul acestor procedee este, în primul rând, corijarea oligohidramniosului care va diminua riscul de dezvoltare a hipoplaziei pulmonare, și în al doilea rând - ameliorarea drenajului urinar pentru a reduce riscul afectării renale ulterioare.

Nașterea copilului cu hidronefroză bilaterală severă trebuie să fie asistată la un centru de nivel terțiar. Familia trebuie să fie consultată de un nefrolog pediatru și de urolog [4, 42,92].

Managementul postnatal, de asemenea, se efectuează în conformitate cu algoritmul descris în figura 5.1. După naștere se recomandă administrarea profilactică a antibioticelor la toți nou-născuții cu hidronefroză moderată sau severă. Antibioticul cel mai frecvent utilizat în scop profilactic la sugari până la vârsta de 2 luni de viață este Amoxicilina, aplicată în doza de 20 mg/kgzi, în două prize. Administrarea de rutină a antibioticelor la nou-născuții cu hidronefroză ușoară este un aspect discutat. La copiii cu hidronefroză bilaterală severă trebuie să se monteze un cateter vezical, în special la cei cu suspexie de VUP sau sindromul Eagle-Barrett. Drenajul vezical nu este necesar la copiii cu hidronefroză unilaterală sau cu hidronefroză bilaterală ușoară sau moderată, doar dacă nu sunt careva semne de disfuncție a vezicii urinare [4, 44,100].

Unui copil cu hidronefroză moderată sau severă depistată la USG prenatală trebuie să i se programeze o USG renală în primele zile după naștere. USG se va repeta obligatoriu și în următoarele câteva săptămâni, deoarece gradul hidronefrozei poate fi subestimat în primele 72 ore de viață din cauza funcției renale scăzute imediat după naștere. Copilul cu hidronefroză ușoară depistată de USG prenatală se va examina USG doar la vârsta de 2 săptămâni de viață.

Examinarea imagistică suplimentară pentru a determina cu exactitate cauza hidronefrozei trebuie să fie indicată de un urolog pediatru. Cistouretrografia micțională (CUGM) se va efectua pentru a determina prezența unui reflux vezico-ureteral și, eventual, pentru a examina structura

anatomică a vezicii urinare și a uretrei. Scintigrafia renală se poate impune pentru a diferenția obstrucția de pseudo-obstrucție. intervenția chirurgicală devine o indicație la sugarul sau copilul cu obstrucție adevărată a tractului urinar, cum este obstrucția joncțiunii uretero-bazinetale, obstrucția joncțiunii uretero-vezicale sau VUP.

În 88% de cazuri hidronefroza ușoară depistată prenatal se rezolvă spontan și nu este asociată cu anomalii anatomice ale tractului urinar. Această stare, numită hidronefroză fiziologică, poate fi generată de o eventuală întârziere în maturizarea ureterelor, care poate induce o obstrucție tranzitorie a fluxului de urină în perioada de dezvoltare intrauterină. De altfel și un flux urinar fetal relativ intens poate contribui la apariția acestui fenomen.

Atunci când hidronefroza persistă și în perioada postnatală, se indică a fi efectuate sonografii repetate pentru a aprecia evoluția acestei stări.

Obstrucția joncțiunii uretero-vezicale (OJUV) este cea de a doua cauză frecventă a hidronefrozei. Această anomalie se anunță prin hidronefroză asociată cu dilatarea ureterelor și poate fi cauzată de dezvoltarea vicioasă a mușchilor de pe porțiunea distală a ureterelor, de ureterocel (dilatarea chistică a porțiunii distale a ureterului) sau de un ureter ectopic (ureter cu o localizare anormală a locului de inserție în tractul urinar). Diagnosticul este confirmat prin scintigrafie sau cistouretrografie micțională, care de obicei demonstrează absența refluxului. Cel mai frecvent OJUV nu este asociat cu alte malformații congenitale.

La un copil cu suspecție de OJUV trebuie să se efectueze o sonografie renală pentru a confirma hidronefroza și a aprecia dispalzia renală asociată. Cistouretrografia micțională trebuie să fie efectuată pentru a exclude refluxul vezico-ureteral. Este frecventă ameliorarea spontană, astfel că excizia chirurgicală a segmentului anormal cu reimplantarea ureterelor este rezervată exclusiv copiilor cu afectarea funcției renale, cu agravarea dilatării tractului urinar sau celor cu infecții recurente ale tractului urinar. Copiii cu OJUV legat de ureterocel sau ureter inserat ectopic se pretează intervenției chirurgicale de corecție.

Refluxul vezico-ureteral, ca și consecință a denumitelor malformații renourinare, se dezvoltă la 1% din copii și este definit prin propulsarea retrogradă a urinei din vezica urinară în rinichi. El se produce ca urmare a dezvoltării incomplete a joncțiunii uretero-vezicale și are o afiliere genetică – incidența acestei anomalii este de 35% la rudele de gradul I [86,91,92].

Tuturor copiilor cu hidronefroză persistentă trebuie să li se efectueze cisto-uretrografia micțională pentru a exclude prezența RVU. Unii clinicieni recomandă efectuarea cisto-uretrografiei micționale și la copiii la care hidronefroza a dispărut, deoarece refluxul nu poate fi exclus prin tabloul sonografic normal.

Cistouretrografia micțională trebuie să fie procedată și ca metodă de screening pentru investigarea copiilor, care au rude de gradul I cu semne de reflux vezicoureteral, indiferent de tabloul sonografic prenatal. RVU primar tinde să involueze pe parcursul timpului, deoarece segmentul intravezical al ureterului se alungește odată cu creșterea copilului. Involuția spontană a RVU este cea mai probabilă la gradele minime de reflux [97].

Profilaxia zilnică cu antibiotice orale este importantă pentru a preveni infecția tractului urinar și trebuie să fie administrată până la momentul când cistouretrografia micțională în dinamică (ea se face la fiecare 12-16 luni) demonstrează involuția RVU. Intervenția chirurgicală devine o soluție în cazul copiilor cu infecții repetate ale tractului urinar sau cu reflux de grad sever. Pentru a reduce riscul infecției tractului urinar la băieți se recomandă efectuarea circumciziei, în caz că nu sunt contraindicații. Complicațiile RVU pe termen lung includ hipertensiunea arterială, cicatriciile renale și insuficiența renală cronică.

Ultrasonografia practică prenatal poate releva o eventuală hidronefroză, uretere dilatate, o vezică urinară îngroșată, trabeculată, o uretră proximal dilatată și un oligohidramnios. Tabloul clinic postnatal include vezica urinară dilatată, palpabilă, getul urinar sărac, precum și semne de insuficiență renală tipice pentru valvele din uretra posterioară. Refluxul este depistat la 50% din pacienții cu valve ale uretrei posterioare.

Tratamentul copiilor cu reflux trebuie să fie realizat în secția de terapie intensivă, în colaborare cu nefrologul și urologul, deoarece adesea se impune a fi menajată insuficiența respiratorie. Vezica urinară trebuie să fie cateterizată pentru a restabili cât mai curând tranzitul urinar prin porțiunea obstrucționată. Ultrasonografia se va relua pentru a evalua tractul urinar, se impun și analize repetate ale creatininei și electroliților pentru a monitoriza funcția renală. Intervenția chirurgicală presupune ablația primară a valvelor, vezicostomia cutanată sau, mai rar, diversivizarea tractului urinar superior. Circumcizia se face pentru a preveni infecția tractului urinar, iar tratamentul profilactic se va realiza cu antibiotice de durată.

Consecințele acestei anomalii depind de gradul displaziei renale asociate. Unii copii cu valve ale uretrei posterioare nu supraviețuiesc perioadei neonatale din cauza hipoplaziei pulmonare severe. Cel puțin 30% din băieții cu valve ale uretrei posterioare sunt depistați primar abia în stadiul de insuficiență renală avansată - în copilărie sau adolescență.

Agenezia unilaterală de rinichi se întâlnește la 1 din 500-3200 persoane. Agenezia renală apare în lipsa diferențierii blastomului metanefrogen care poate fi condiționată atât de o predispoziție genetică, cât și de factorii de mediu.

Agenezia renală se poate întâlni și la copii sănătoși, dar de cele mai multe ori această anomalie asociază și alte malformații organice. De exemplu la 25-40% din copiii cu agenezie

renală pot fi depistate și alte anomalii de dezvoltare – malformații congenitale de cord, anomalii genitale, anomalii vertebrale, traheale, esofagiene etc., sindromul de regresie caudală, sindromul brahio-oto-renal, defecte cromosomiale multiple. De aceea, la orice copil cu suspecție la agenezie renală trebuie să fie excluse și alte anomalii.

20% de copii cu agenezie renală unilaterală comportă și o anomalie a porțiunii contralaterale a tractului urinar, cum ar fi refluxul vezico-ureteral, OJUB, displazie renală sau ureterocel. Unui copil cu agenezie renală sonografia renală i se va efectua obligativ înainte de externare pentru a se asigura de faptul că rinichiul contralateral nu este hipoplazat, displaziat sau obstrucționat. În caz de rinichi normal, copilul trebuie să fie dispensarizat de nefrologul pediatru și i se va supraveghea dezvoltarea singurului rinichi. Dacă singurul rinichi prezintă modificări sonografice, urmează să fie monitorizată creatinina serică, electroliții, ureea, iar copilul să fie consultat de nefrolog înainte de externare. Profilaxia cu antibiotice trebuie să fie efectuată până la momentul în care este exclus refluxul prin efectuarea cistouretrografiei micționale.

Vă prezentăm un caz complex de afectare renală care s-a manifestat progresiv și a necesitat eforturi diagnostice importante.

Caz clinic: Copilul M.E., fetiță de 5 ani, internată în Secția Nefrologie cu acuze de vome repetate, subfebrilitate, miros de acetonă din cavitatea bucală.

Anamneza vieții: născută din I sarcină. La termenul de 20 săptămâni gestaționale mama a suportat o pielonefrită acută. Nașterea s-a produs la termen, rezultând un copil cu greutatea de 3380g și talia de 51 cm. Alimentație naturală până la 2 ani.

Anamneza bolii:

- la vârsta de 6 luni a produs febră fără semne catarale; analiza generală a urinei – N, USG sistemului urinar nu s-a efectuat.

- la vârsta de 14 luni apare iar febră fără semne catarale, diaree, analiza generală a urinei este normală, iar USG sistemului urinar determină că rinichiul drept măsoară 54×22 mm, rinichiul stâng - 52×20 mm și sistemul colector nu este dilatat.

- La vârsta de 16 luni survine iar febră fără semne catarale, analiza generală a urinei atestă proteinurie 0,63 g/l, leucociturie 100-120 c/v, iar USG sistemului urinar constată: rinichiul drept = 84×55 mm, rinichiul stâng = 64×24 mm, parenchimul bilateral = 7 mm, ecogenitate sporită cu câteva chisturi Ø5×4 mm. Examenul sumar al sângelui: Hb – 112 g/l, Leuc. – 7,5×10⁹/l, VSH – 6 mm/h; ureea serică – 9,5 mmol/l, creatinina – 0,097 mmol/l. S-a emis diagnosticul de **Pielonefrită acută**.

– Examenul reluat în anul 2008 (la vârsta de 3ani): analiza generală a urinei - dens. 1003, prot. – 0,046 g/l, leuc 1-2 c/v;

– În anul 2009 (la vârsta de 4 ani): analiza generală a urinei: dens. 1003, prot. – 0,068 g/l, leuc 1-3 c/v; USG: rinichiul drept = 62×26 mm, rinichiul stâng = 41×23 mm, parenchimul 5-7 mm; Hipoplazie renală pe stânga. A fost internată în staționar, iar testele suplimentare atestă: Reflux vezico-renal gr II-III bilateral; Hipoplazia rinichiului stâng. S-a decis a efectua tratament antireflux chirurgical bilateral. Începând din februarie .2009 la nefrolog nu s-a mai adresat. Analizele reluate în iunie .2009 determină: ureea – 12,6-18,3 mmol/l, creatinina – 0,099-0,117 mmol/l, analiza generală a urinei: dens. 1002, prot. – 0,12 g/l, leuc 1-3 c/v. În septembrie al aceluiași an 2009 au apărut crampe musculare în membrele inferioare.

Pe 03.05.2010 este internată în secția Nefrologie în stare gravă, cu subfebrilitate, vome repetate, crampe musculare pe membrele inferioare, miros de acetonă. Obiectiv: talia – 100 cm (corespunde percentilei 5-10%), greutatea scăzută, tegumentele palide, TA 90/50. USG sistemului urinar: rinichiul drept = 52×26 mm, rinichiul stâng = 53×23 mm, contur boselat, parenchimul apare cu ecogenitate bilateral sporită, cu câteva chisturi Ø24×15 mm, bazinetele măsoară bilateral = 5-6 mm; Cistografia micțională: Reflux vezico-renal de gr. III-IV bilateral. Analiza generală a sângelui: Hb – 114 g/l, Leuc. – $5,8 \times 10^9$ /l, VSH – 6 mm/h; proba Zimnițchii: 1000-1005. În ser: ureea – 13,0 mmol/l, creatinina – 0,175 mmol/l, RFG – 28,6%. Analiza generală a urinei: dens. 1005, prot. – 0,05 g/l, leuc 1-2 c/v. Proba Neciporencu: $L=0,6 \times 10^6$, Er=0. Urocultura – negativă. **Scintigrafia renală DMSA:** Anomalia rinichiului stâng. Nefroscleroză pe dreapta. Insuficiență cronică renală. Tratament: Lespenefril, cateter permanent în vezica urinară, dietă, preparate de Ca+vit.D₂. **Diagnostic:** Boala cronică renală IIIB (RFG – 28,6%). Reflux vezico-renal bilateral de gr. III-IV. Pielonefrită cronică secundară, evoluție recidivantă, remisiune parțială. Insuficiență renală cronică IIA. Nefroscleroză bilaterală. Osteodistrofie renală. Anemie deficitară de gr. I-II.

Displazia renală este definită ca fiind o dezvoltare renală fetală anormală cu substituirea înlocuirea parenchimului renal prin țesut conjunctiv și dezorganizarea structurilor epiteliale. Această malformație congenitală poate fi cauzată de mutații ale genelor responsabile de dezvoltarea organelor, dereglarea interacțiunii între precursorul ureterelor și matricea extracelulară, anomalii ale factorilor de creștere renală sau obstrucții ale tractului urinar. La unii copii displazia renală este asociată altor malformații (malformații organice multiple, sindromul brahio-oto-renal, sindromul CHARGE, care include coloboma irisului, malformațiile de cord, atrezia coanelor, retardul mental și de creștere, defectele genitourinare și anomaliile auriculare), trisomia 13, 18 și 21.

USG renală trebuie să fie efectuată în primele zile după naștere pentru a confirma prezența displaziei și a evidenția alte eventuale malformații. Profilaxia cu antibiotice trebuie să fie administrată până la excluderea refluxului sau a obstrucției tractului urinar. La toți copii cu suspecție de displazie renală bilaterală se examinează electroliții serici, ureea, creatinina, iar copilul trebuie să fie consultat de un nefrolog pediatru. La acești copii insuficiența renală se poate dezvolta în primele zile de viață. Pot fi prezente dereglări de concentrare și acidificare a urinei. Și dimpotrivă, hipertensiunea, hematuria, proteinuria și oliguria nu sunt specifice pentru această maladie.

Copiii cu displazie bilaterală frecvent dezvoltă insuficiență renală progresivă în copilărie sau adolescență. Managementul lor curativ include preparate medicamentoase pentru a menține funcția renală, ajustarea dietei (nivel scăzut de fosfor, potasiu, consum echilibrat de lichide și sodiu), alimentație prin sonda nazo-gastrică, dializă sau transplant de rinichi.

Rinichiul displastic multichistic este cea mai frecventă cauză a formațiunilor de volum depistate în abdomen la nou-născuți. Majoritatea cazurilor sunt depistate ocazional la sonografia prenatală. Prezența maselor chistice multiple într-un rinichi la sonografia prenatală este înalt sugestivă pentru această maladie. Important de menționat faptul, că perinatologii interpretează adesea eronat această situație ca fiind polichistoză renală. Multichistoza renală este o malformație congenitală absolut diferită de polichistoza renală, ultima fiind o maladie ereditară cu un prognostic absolut diferit [65,88].

Rinichiul displastic multichistic se întâlnește la 1 din 4300 de nou-născuții vii și reprezintă cea mai severă formă de displazie renală. Rinichiul afectat nu este funcțional, lipsind structura anatomică normală. Deși se întâlnește sporadic, poate fi asociat și malformațiilor organice multiple, sindromului brahio-oto-renal, sindromului Williams, sindromului Beckwith-Weidemann și trisomiei 18. La acești copii examinarea trebuie să fie foarte minuțioasă pentru a exclude alte anomalii de dezvoltare.

În 20% de cazuri sunt prezente anomaliile tractului urinar contralateral, de aceea înainte de a externa copilul trebuie să ne asigurăm de absența unei hipoplazii, displazii sau obstrucții contralaterale. Dacă rinichiul contralateral pare să fie normal, copilul trebuie să fie supravegheat în continuare de urologul pediatru. Dacă sunt modificări ale rinichiului contralateral, trebuie să fie investigați electroliții, ureea, creatinina, iar copilul va fi examinat de nefrolog înainte de a fi externat. Antibioticele se indică în scop profilactic până ce este exclus refluxul care se întâlnește la 15% din pacienții cu rinichi multichistic.

Majoritatea cazurilor de rinichi multichistic pot involua spontan cu timpul. Hipertrofia compensatorie a rinichiului contralateral se dezvoltă la 93% din pacienții cu rinichi multichistic

unilateral. Rinichiul sănătos, de obicei, este apt să mențină funcția de excreție a rinichilor. La o întreținere conservativă a funcției renale prognosticul este excelent. Persistând probabilitatea de hipertensiune arterială sau de modificări maligne, unii clinicieni optează pentru extragerea rinichiului afectat în copilărie [70,89].

Atât polichistoza renală autosomal recesivă (PRAR), cât și cea dominantă pot fi depistate prin sonografie renală prenatală. PRAR este o maladie rară cu incidența de 1 la 30000-50000 persoane, în majoritatea cazurilor ea fiind depistată în copilărie. La sonografia prenatală sunt depistate ologohidramnios și lărgirea bilaterală a rinichilor care apar cu ecogenitate sporită. Datele ecografice caracteristice includ formațiuni de volum abdominale palpabile, hipertensiune severă, hipoplazie pulmonară, fibroză hepatică congenitală și insuficiență renală. Managementul primar în perioada neonatală include controlul tensiunii arteriale, managementul insuficienței renale și asistarea respirației. Progresiunea spre insuficiența renală terminală este inevitabilă, indiferent de tratamentul de suport, pacienții necesitând dializă și transplant de rinichi.

Polichistoza renală autosomal dominantă (PRAD) este mult mai frecventă decât PRAR, incidența acesteia fiind de 1 la 200 sau de 1 la 1000 de persoane, astfel că boala reprezintă cea mai frecventă patologie renală ereditară. Au fost identificate genele care codifică această maladie – PKD1 (pe cromosomul 16) și PKD2 (pe cromosomul 2) – mutațiile de pe aceste gene pot afecta complexe proteice polimerice care au rol reglator important în dezvoltarea rinichilor. Majoritatea persoanelor cu PRAD rămân asimptomatice pe parcursul copilăriei, dar în a treia-cincea decadă a vieții va apare durerea lombară, hipertensiunea arterială, calculii renali și insuficiența renală. Doar arare PRAD neonatală este asociată tabloului clinic cu simptome de hipertensiune arterială avansată și insuficiență renală.

Tabelul 5.2. 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

Familiile care au sonografie suspectă pentru PRAR sau PRAD trebuie să fie examinate antenatal de nefrologul pediatru și de neonatolog. Anamnesticul eredocolateral permite diferențierea acestor situații între ele și oferă informație prognostică părinților.

Din cele consemnate se poate desprinde șirul de situații când se impune necesitatea unei consultații antenatale la medicii specialiști (Tabelul 5.2).

5.3. Concluzii la capitolul 5.

1. 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 evitarea riscului de mortalitate la acești copii.
2. Avantajele diagnosticului prenatal includ:
 - ⇒ în caz de anomalie a tractului urinar, copilul este consultat antenatal,
 - ⇒ iar familia primește informație importantă referitor la conduita unui asemenea copil; devine posibilă inițierea tratamentului profilactic cu antibiotice imediat după naștere la copiii cu hidronefroză, ceea ce previne dezvoltarea pielonefritei și a complicațiilor eventuale;
 - ⇒ copiii vor fi supravegheați chiar de la naștere de specialiștii de profil;
 - ⇒ este posibilă o mai bună coordonare a tratamentului medical și chirurgical a copiilor cu anomalie a tractului urinar.
3. Managementul de ansamblu al unui copil cu anomalie a tractului reno-urinar este bazat pe algoritmul de supraveghere postnatală a anomaliilor de rinichi/tract urinar diagnosticate prenatal.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Studiul raportat s-a fundamentat pe două metode complexe de cercetare: **studiul analitic** – de cohortă și **studiul descriptiv**, prin care s-a urmărit evaluarea incidenței malformațiilor reno-urinare la copii conform datelor adresabilității, precum și evaluarea metodelor de depistare precoce, monitorizare activă și de tratament adecvat al acestor situații.

Pe parcursul lucrării a fost utilizat un bloc complex de tehnici explorative: investigația clinică, de laborator, biochimică, ecografică, radiologică, examinările microbiologice, genetice, statistice și epidemiologice. Nu toate aceste metode au fost folosite sistematic, din motivul că ele au grade diferite de importanță diagnostică și prognostică.

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.

Drept suspiecții sugestive pentru un prognostic nefavorabil în dezvoltarea ulterioară a unei anomalii au servit următoarele schimbări ecografice: oligohidramnios; ecogenitatea renală crescută; rinichii micșorați sau lărgiți în dimensiuni; chisturile renale bilaterale; hidronefroza renală bilaterală moderată sau severă.

De consemnat, că ecografia efectuată la o săptămână de viață a copilului a constatat că numai 10,81% din copii au rămas ca fiind suspecti pentru o anomalie congenitală reno-urinară și în continuare au fost cercetați în studiul nostru. Ceilalți 89,19% din copiii, cărora prenatal li se suspectase o anomalie renală, după cercetările postnatale au fost declarați a fi sănătoși și ulterior au fost excluși din studiu.

Totuși, pentru determinarea factorilor de risc drept criterii de referință am considerat toate cele 148 de cazuri în care s-a suspectat o anomalie prenatală.

Vârsta medie a femeilor intervievate a fost de $27,47 \pm 0,8$ ani. În structura femeilor - mame (15-54 ani) cuprinse în studiu, ponderea maximă de 39,2% i-a revenit vârstei de 25-29 ani iar cea minimă - vârstei de peste 50 de ani (0,4%). De fapt au fost doar 2 femei aflate la această limită de vârstă. Un număr relativ mic, de 1,2% au acumulat femeile din grupul de vârstă 45-49 de ani.

După locul de trai (mediu rural sau urban) structura femeilor cuprinse în studiu nu a variat important, ponderea mai mare revenind femeilor de la sate - 53,8 și, respectiv, 46,2%. Din Zona de Nord a republicii au participat în studiu 21,2%, din Zona de Centru - 56,4% și din Zona de Sud - 22,4%.

Componența etnică a femeilor s-a prezentat prin următoarea repartitie: moldovence – 74,8%, rusoaice – 9,3%, ucrainence – 8,4%, găgăuze – 2,2%, bulgare – 2,2%, evreice – 3,1%.

Datele ce caracterizează statutul matrimonial al femeilor cu sarcină gestațională de peste 18 săptămâni ne demonstrează că din numărul total 55,8% sunt căsătorite, 38,0% - trăiesc în condiții de căsătorie civilă, 4,2% - nu au fost căsătorite, 1,6% sunt divorțate și 0,4% sunt văduve. Mai multe dintre femeile cu reședința în zonele rurale se află în căsătorii legale, spre deosebire de femeile cu reședință în municipiul Chișinău sau în alte localități urbane. Ponderea femeilor căsătorite este mai mare în localitățile rurale (65,8%) comparativ cu localitățile urbane (44,2%) și viceversa, ponderea celor ce trăiesc în condiții de căsătorie civilă este mai mare la oraș (49,3%), comparativ cu zona rurală (28,3%). Numărul femeilor solitare și al celor divorțate este aproximativ același în mediile de reședință urban și rural și constituie 5,2% - 3,3% și, respectiv, 1,6% - 1,9%. În cadrul lotului integral au fost numai două femei văduve, ambele din zone rurale, ceea ce reprezintă 0,7%.

Din numărul total de femei 76 (15,2%) aveau studii superioare, 57 (11,4%) - studii medii speciale, 64 (12,8%) - studii medii, 232 (46,4%) erau cu studii începătoare și 71 (14,2%) - fără studii. Structura femeilor în dependență de studii se diferă radical în localitățile urbane și rurale. În zonele urbane există o probabilitate mai mare ca femeile să aibă o mai bună pregătire / educație decât cele din zonele rurale. Astfel femeile cu studii începătoare au constituit 28,1% și, respectiv, 56,5% în zona rurală, cele cu studii medii - 14,8% și 11,8%, cu studii medii speciale - 15,7% și 9,2%, cu studii superioare - 33,8% și 5,0%, cele fără studii 7,6% și, respectiv, 17,5%. Diferența urban-rural este mai pronunțată în cazul nivelului de școlarizare postliceală, unde o proporție semnificativ mai mare de femei - 49,5% în municipalități au făcut studii la o școală profesională sau universitate, în comparație cu persoanele cu reședință în mediul rural – 14,2%.

Un interes deosebit prezintă rezultatele studiului ce țin de posibilitățile femeilor de a fi angajate în câmpul muncii. Din numărul total de femei incluse în studiu 328 sau 65,6%, la momentul gravidității erau angajate în serviciu și 172 (34,4%) erau neangajate.

La examinarea statutului ginecologic al femeilor am constatat, că în medie la o femeie revin câte $3,38 \pm 0,14$ de gravidități, $2,8 \pm 0,12$ nașteri, $0,48 \pm 0,08$ avorturi provocate și $0,15 \pm 0,06$ de avorturi spontane.

Un alt probabil factor de risc, valabil pentru orice malformație este fumatul. Există numeroase studii care tratează efectele fumatului pasiv asupra nou-născuților și a copiilor de până la 5 ani. În cercetarea noastră, opt femei au declarat că au fumat pe parcursul sarcinii, iar una a fumat până la sarcină și odată cu apariția sarcinii a abandonat definitiv fumatul. Deci am primit o pondere de 1,6% de femei fumătoare printre cele însărcinate. De menționat că la șase

din cele opt femei fumătoare s-au apreciat la ultrasonografie modificări ce au permis suspectarea unei malformații reno-urinare. La femeia care a fumat până la apariția sarcinii bazinele fătului nu depășeau limita de 5 mm, acest caz fiind exclus din calculele de estimare a riscului atribuit pentru statutul de fumător. La calcularea OR am definit un risc atribuabil egal cu 7,47. Rezultă deci că fumatul în timpul sarcinii este un factor de risc pentru apariția unei malformații reno-urinare la copii și din totalul factorilor de risc analizați are cel mai ponderal impact de risc ($p < 0,05$).

Alcoolismul, de asemenea este o problemă pentru Republica Moldova, care poate avea consecințe asupra viitoarelor generații. Studiile arată că în prezent 48 mii de persoane din Moldova suferă de alcoolism, dintre acestea 17 la suta sunt de gen feminin. Mai mult, 0,7% dintre ele consuma alcool în fiecare zi, iar 5,6% - de două ori pe săptămână. Ponderea alcoolismului cronic la femei este mai mare în zonele urbane, în timp ce în sate de alcoolism suferă mai mult bărbații [84].

Conform rezultatelor cercetării noastre, din cele 500 de femei interogate, 87 (17,4%) au declarat, că au consumat alcool măcar o dată în timpul sarcinii, 43 (8,6%) au consumat alcool de până la 5 ori pe parcursul întregii sarcini, iar 14 (2,8%) ar fi consumat alcool săptămânal. Pentru estimarea riscului atribuabil am luat în calcul consumul de alcool săptămânal, rezultatul fiind de 3,35 – adică un risc care este însemnificativ ($p > 0,05$) inferior celui implicat de vârsta mamei la naștere de peste 35 de ani, dar care cedează considerabil ($p < 0,01$) riscului implicat de fumatul pe perioada sarcinii.

Una din întrebările chestionarului nostru preciza aplicarea neavizată a medicamentelor în timpul sarcinii. Rezultatele au demonstrat că 234 (46,8%) din femei măcar o dată au primit medicamente fără prescripția medicală respectivă, din ele 86 (36,75%) și-au administrat fără indicații vitamine, 53 (22,65%) au primit preparate din grupul antibioticelor, sulfanilamidelor sau preparate antivirale, 91 (38,89%) și-au administrat empiric analgezice / antipiretice.

Calcularea riscului atribuabil pentru medicarea neavizată a demonstrat o valoare a riscului egală cu 4,24 - valoare superioară alcoolismului ($p < 0,05$) și inferioară fumatului în timpul sarcinii ($p < 0,01$). Dacă verificăm impactul diferitor tipuri de medicamente administrate, atunci pentru vitamine am dedus un risc de 0,79 ($p < 0,01$ față de riscul calculat pentru toate medicamentele, fără specificare), ceea ce respinge ipoteza că vitaminele ar fi un factor de risc, ba din contra, pot fi considerate un factor de protecție.

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 la 7,5 pentru a doua perioadă a sarcinii ($p < 0,05$).

În cazul analgezicilor și antipireticilor riscul atribuabil este de 5,85, adică semnificativ mai mic ($p < 0,05$) decât riscul antibioticelor, sulfanilamidelor și cel al preparatelor antivirale. Acest risc crește pentru prima perioadă a sarcinii până la 7,24 ($p < 0,05$) și scade nesemnificativ, până la 5,0 ($p > 0,05$) pentru a doua perioadă a sarcinii.

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 reno-urinare la viitorul ei copil ne permite să conchidem că din toți factorii analizați cel mai mare risc îl implică 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 în a doua perioadă – 7,5. Consumul neavizat al analgezicilor și antipireticilor implică un risc de apariție a malformației la făt de 5,8 pentru întreaga sarcină: 7,24 – în primul semestru de sarcină și 5,0 pentru a doua perioadă.

Pe locul doi după severitatea riscului implicat este fumatul în timpul sarcinii cu un OR de 7,47. Locul trei, cu un risc atribuabil de 3,47, ar reveni vârstei de peste 35 de ani ai mamei la naștere, iar pentru femeile ce consumă săptămânal alcool în timpul sarcinii riscul de a avea un făt cu patologie reno-urinară este de 3,35. Toți ceilalți factori de risc studiați de noi s-au dovedit a nu influența dezvoltarea malformației nefro-urinare la viitorul copil.

Riscul de apariție a malformației nefro-urinare este influențat de numeroși factori intrinseci și extrinseci, inclusiv zestrea genetică. Studiul arborelui genealogic al femeilor însărcinate cu vârstă gestațională de peste 18 săptămâni a relevat, că din numărul total de mame incluse în studiu 99 (19,8%) se prezentau ca având rude apropiate cu malformații, iar printre copiii, cărora intrauterin li s-a suspectat prezența anomaliei, au fost 83 (56,08%) din cei ce aveau anamneza ereditară compromisă prin afecțiuni renale la membrii familiei. Pentru acest factor de risc s-a dedus un risc atribuabil de 25,6, ceea ce denotă o puternică corelație între antecedentele eredofamiliale de boli renale și dezvoltarea anomaliei nefro-urinare la copil.

În cadrul cercetării au fost studiați și parametrii ecografici renali ai copiilor născuți prematuri. Prematurii au fost selectați în patru grupe, în funcție de greutatea la naștere, fiecare grupă incluzând câte 50 de copii: I grupă – copii cu greutate la naștere de sub 1500g; II grupă – copii prematuri cu greutatea de 1500- 2000 g; III grupă – copii ce cântăreau la naștere 2000- 2500 g și a IV-a grupă – copii născuți prematur cu o greutate de peste 2500 g Pentru fiecare grupă în parte s-au calculat mediile aritmetice și marja de eroare a acestora. Rezultatele

investigației ecografice a copiilor prematuri au demonstrat o corelație directă a parametrilor renali cu greutatea la naștere .

Deoarece mediile tuturor parametrilor ecografici calculați au o eroare a mediei aritmetice mică, coeficientul de variație în toate cazurile fiind însemnificativ, aceste rezultate pot fi extrapolate și pot servi drept criterii de conduită când se determină normalitatea parametrilor ecografici ai rinichilor la nou-născutul prematur.

Malformațiile reno-urinare congenitale sunt reprezentate de toate afecțiunile cauzate de formarea și dezvoltarea anormală a organelor ce constituie tractul urinar. Dacă malformațiile reno-urinare congenitale nu sunt descoperite și tratate la timp, copilul este supus unui risc major de apariție a infecțiilor tractului urinar, insuficienței renale cronice sau a altor complicații.

Din eșantionul total de 500 de femei cu sarcină de peste 18 săptămâni supuse cercetării, la 148 (29,6%) de feți/copii, examenul ecografic a suspectat prezența unei malformații congenitale reno-urinare, inclusiv dilatarea de peste 5 mm a bazinetului renal al fătului. Mamele, la fătul cărora s-a suspectat anomalia reno-urinară, au fost urmărite pe durata ulterioară a sarcinii și la naștere. După prima săptămână de viață nou-născuților li s-a efectuat examenul ecografic, iar la 16 copii s-a constatat prezența reală a malformației suspectate antenatal (dilatarea bazinetului fetal de peste 5 mm).

Acești 16 copii au rămas în studiu, lor li s-a aplicat tratamentul corespunzător și 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.

Spectrul de afecțiuni depistate la ei s-a prezentat precum urmează:

- hidronefroză unilaterală de gr. I-II – 4 copii;
- megauretrohidronefroză obstructivă – 4 copii (inclusiv unilaterală – 3; bilaterală - 1);
- reflux vezico-ureteral de gr. I-II – 2 copii (inclusiv unilateral – 1; bilateral – 1);
- reflux vezico-ureteral de gr. III-IV – 3 copii (inclusiv unilateral – 1; bilateral – 2);
- megaureter primar obstructiv – 3 copii;
- agenezie unilaterală – 2 copii;
- displazie multichistică unilaterală – 1 copil;
- valve ale uretrei – 1 copil;
- rinichi polichistic – 1 copil;
- duplex – 1 copil;
- distopie - 1 copil.

Un alt eșantion a cuprins 1500 de copii nou-născuți, aparent sănătoși din punct de vedere nefrologic, la care examenul ecografic s-a efectuat în prima lună a vieții. Rezultatele screeningului au determinat modificări în 103 (6,87%) cazuri, apreciindu-se următoarele schimbări patologice:

- dilatarea bazinetului de la 5 la 10 mm – 61 (59,22%) copii;
- dilatarea bazinetului de peste 10 mm – 26 (25,24%) copii;
- dilatarea ureterelor - 7 (6,8%) copii;
- modificări de dimensiune, localizare și structură a rinichilor – 9 (8,74%)

De menționat că din cei 61 de copii la care USG a depistat dilatarea bazinetului de la 5 la 10 mm, 16 (26,23%) au produs pe parcursul primului an de viață un episod de ICU, la 4 din ei depistându-se ulterior prezența refluxului de gr. I-II, iar 12 au făcut infecție fără substrat urologic. Ceilalți 45 (73,77%) copii au fost investigați suplimentar, ei fiind supravegheați timp de un an de zile, pe parcursul căruia a fost exclusă patologia nefro-urinară. Prin urmare acești 45 de copii n-au fost incluși în calcularea rezultatelor cercetării.

În paralel, au fost cercetați și 18 copii care până la vârsta de un an au suportat o infecție a căilor urinare, dar la care examenul ecografic n-a depistat schimbări patologice ale sistemului nefro-urinar. Acest detaliu a impus examinarea lor suplimentară, care în 7 cazuri a relevat prezența RVU. Respectivii copii au fost incluși în studiu din considerentul că cea mai frecventă complicație a unei malformații reno-urinare la copii este infecția căilor urinare, precum și pentru a se compara eficiența curativă a infecției la copiii cu și fără anomalie. Deci, în total pentru cercetarea ulterioară a fost identificat un număr de 92 de copii cu diverse afecțiuni urogenitale, inclusiv 23 cu ICU suportată în primul an de viață, dar fără semne de anomalie reno-urinară congenitală.

Analiza tipului de malformație în funcție de nivelul anatomic afectat și de complexitatea acesteia a relevat următoarele aspecte: incidența cea mai mare o au malformațiile de căi urinare cu 43 de cazuri (55,13%), urmate în proporții egale de malformațiile renale și cele complexe cu câte 15 cazuri (19,23%) și cu o incidență semnificativ mai redusă - de malformațiile vezicale - 4 cazuri (5,13%) și malformațiile subvezicale - un caz (1,28%).

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. În funcție de gravitatea afectării: reflux de gradul I-II s-a diagnosticat la 25 copii, de gr. III - la 5 copii și de gr. IV – la 3 copii. Raportul fete/ băieți a fost de 1 : 3,7 - 7 (21,21%) fete și 26 (78,79%) de băieți.

Pornind de la evidențele apreciate și în vederea elaborării unui algoritm de tratament al refluxului vezico-ureteral care asociază sau nu o infecție de tract urinar, ne-am identificat 4 grupe de pacienți:

I grupă – 23 de copii care au făcut pe parcursul primului an de viață unul sau mai multe episoade de infecție a tractului urinar, dar la care nu s-a diagnosticat nici un viciu al sistemului reno-urinar;

II grupă – 16 copii la care s-a diagnosticat RVU de gr. I-II și care pe parcursul primului an de viață au făcut un episod sau mai multe de ITU;

III grupă - 9 copii la care s-a diagnosticat RVU de gr. I-II, dar care pe parcursul primului an de viață n-au făcut nici un episod de ITU ;

IV grupă - 8 copii la care s-a diagnosticat RVU de gr. III-IV și care pe parcursul primului an de viață au făcut unul sau mai multe episoade de ITU.

Abordarea terapeutică a fost strict individuală, cu supraveghere riguroasă și în colaborare cu mama copilului.

Hidronefroza a fost diagnosticată în 15 cazuri, inclusiv 9 hidronefroze unilaterale și 6 – bilaterale. După gravitate aceasta s-a prezentat precum urmează: de gr. I – 7 copii; de gr. II – 3 copii; de gr. III – 5 copii, iar hidronefroza de gr. IV nu s-a diagnosticat la nici un copil.

Diagnosticarea dereglărilor urodinamice în primul an de viață a copilului permite inițierea tratamentului oportun și adecvat (terapia antibacteriană și corecția dereglărilor hidrodinamice), care va contribui la direcționarea procesului inflamator spre rezoluție și va preveni fibrogenza.

În cadrul studiului nostru, din totalul de 92 de copii incluși în cercetare, 47 (51,09%) pe parcursul primului an de viață au dezvoltat unul sau mai multe episoade de infecție, inclusiv 23 copii la care nu s-au depistat anomalii congenitale nefro-urinare și 24 copii cu reflux vezico-ureteral de diferite grade.

Cercetările recente indică faptul că cele mai multe din consecințele fiziopatologice ale infecției bacteriene sunt mediate de interacțiunea complexă a citokinelor proinflamatorii activate de prezența agenților microbieni.

În scopul investigării stării complexului pro- și antiinflamator al citokinelor, copiii incluși în studiul nostru au fost examinați în dependență de gradul de exprimare a dereglărilor anatomo-funcționale ale rinichilor și tractului urinar. Conform acestor particularități, copiii au fost repartizați în două grupe: prima - 23 copii care au făcut infecție a tractului urinar fără a fi diagnosticată dereglarea urodinamicii și a doua - 24 copii care au dezvoltat ITU și la care s-au depistat dereglări ale urodinamicii (RVU de gr. I-II – 16 copii și RVU de gr. III-IV – 8 copii).

Grupul de control l-au constituit 20 de copii de sub un an vârstă care n-au avut nici un episod de ITU sau alte infecții și care erau considerați practic sănătoși.

Complexul investigațiilor de laborator a inclus determinarea cantitativă a citokinelor Il-1 β ; Il-6 și TNF (α) din urină prin metoda imunofermentativă. De asemenea s-a apreciat nivelul creatininei în urină, care a permis standardizarea mediatorilor inflamatorii prezenți în porțiile matinale ale urinei, prin raportarea nivelului de mediatori citokinici la nivelul creatininei.

Analiza rezultatelor a evidențiat creșterea semnificativă a concentrației de citokine TNF- α , Il-1 β și Il-6 în urina tuturor copiilor 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 mediere a inflamației. Astfel, la copiii cu dereglări urodinamice, concentrația de citokine Il-1 β ; Il-6 și TNF- α în urină depășea aproape dublu valorile copiilor cu ITU dar fără dereglări ale urodinamicii și de 3 ori – pe cele ale grupului de control.

Analiza corelației dintre concentrația în urină a citokinelor pro- și antiinflamatorii la copiii cu ITU n-a evidențiat diferențe semnificative între grupele examinate, ceea ce ne demonstrează că procesul inflamator evoluează similar în stadiile incipiente.

În schimb analiza nivelului de citokine la copiii cu dereglări ale urodinamicii a estimat dependența directă a concentrației de interleukine 1 β ; 6 și TNF α în urină cu gradul de exprimare a schimbărilor structural-funcționale ale rinichilor. Astfel nivelul maximal al concentrației de citokine în urină s-a apreciat la copiii cu RVU.

La analiza detaliată a producerii de citokine în cadrul grupului I (n=23) de copii cu infecție a tractului urinar, dar fără dereglări urodinamice, s-a demonstrat că aproximativ la 1/3 din ei (34,78% sau 8 copii) concentrația de TNF- α , Il-1 β și Il-6 în urină devansa semnificativ (mai mult de o deviație standard) media pe grup. La aceștia indicele factorului de necroză tumorală- α a variat între 7,8 și 28,65 (media fiind de $11,21 \pm 0,83$), ceea ce depășea semnificativ (de peste 1,5 ori, $p < 0,01$) valoarea medie de grup ($7,1 \pm 0,99$), precum și media valorii apreciate la ceilalți 16 copii din respectivul grup ($4,81 \pm 0,58$; $p < 0,001$). De asemenea la cei 8 copii din primul grup s-au apreciat valori mai elevate de Il-1 β ($10,65 \pm 1,25$) și Il-6 ($2,78 \pm 0,65$).

Din anamneză s-a precizat, că practic la toți cei 8 copii din gr. I, la care valorile citokinelor prevalau față de media grup, au suportat intrauterin un grad sever de hipoxie cronică sau nașterea lor a fost precedată de un avort medical sau spontan. Mai mult ca atât, acești copii se aflau la alimentație artificială sau mixtă.

La internare, la acești copii, activitatea procesului inflamator din rinichi era semnificativ mai intensă decât la restul copiilor din grup. Astfel, toți cei 8 copii au fost internați cu un sindrom abdominal exprimat și o clinică de toxicoză infecțioasă. La examenul sumar al urinei s-

a fost apreciat și un nivel exprimat de leucociturie. Și indicii hemogramei au indicat activitatea marcată a procesului inflamator renal (reducerea hemoglobinei până la 100-105 g/l, leucocitoză de până la $21 \times 10^9/l$ cu deviere stângă a formulei leucocitare și VSH de până la 35-40 mm/h).

Schimbările mediatorilor inflamatorii apreciate la această grupă de copii se pot atribui unei afectări mai pronunțate a parenchimului renal, care poate determina o trecere rapidă a procesului inflamator din stadiul alterativ la cel exsudativ.

Cunoscând anomaliile tractului urinar care pot fi identificate prin ultrasonografia fetală, devine posibilă prevenirea complicațiilor la nou-născut, evaluarea precoce a copilului de către un specialist de profil, coordonarea judicioasă a managementului chirurgical și terapeutic al patologiei și informarea corectă a părinților referitor la maladia de care suferă copilul lor.

Rezultatele cercetării noastre au finalizat cu elaborarea unui algoritm de conduită curativă, care poate fi implementat la scară națională și care va contribui la supravegherea postnatală mai eficientă a copiilor cu anomalii ale sistemului nefro-urinar depistate antenatal (figura 5.1).

Prin intermediul acestui algoritm va fi posibilă cuprinderea mai completă a copiilor care pot beneficia de diagnosticul precoce și investigațiile necesare și prin care pacienților depistați să li se acorde tratamente oportune. Diagnosticul prenatal al anomaliilor de dezvoltare a aparatului reno-urinar pune în evidență două grupe de risc:

I. Grupul de „risc înalt” – atunci când este depistată prenatal o anomalie a tractului reno-urinar, inclusiv:

- suspecție de valvă a uretrei posterioare;
- oligohidramnios;
- malformații asociate.

În acest caz se recomandă asistarea nașterii în centre specializate, investigarea postnatală și inițierea tratamentului precoce.

II. Grupul de „risc scăzut” – atunci când este depistată prenatal una din următoarele anomalii ale tractului reno-urinar:

- anomalie unilaterală a rinichiului /căilor urinare;
- dilatație bilaterală a bazinetelor și lichid amniotic normal.

Pentru acești copii se recomandă efectuarea USG la vârsta de 1 săptămână, când pot fi depistate următoarele semne patologice:

- hidronefroză;
- dilatarea bazinetelor de peste 10 mm;
- dilatarea calicelor;

- dilatarea ureterelor;
- dimensiuni anormale ale rinichilor / parenchimului;
- rinichi displastic multichistic.

În acest caz se face chimioprofilaxia cu Amoxicilină și investigarea copilului (USG, cistografia micțională, urografia intravenoasă, scintigrafia renală).

Diagnosticul postnatal. De cea mai mare semnificație clinică se consideră:

- dilatarea întregului tract urinar;
- anomalii structurale ale parenchimului renal;
- oligohidramniosul.

Deseori manifestările clinice pot rămâne absente sau copilul prezintă semne de infecție urinară sau nefropatie obstructivă și insuficiență renală.

Rezumând asupra celor constatate pe parcursul studiului, conchidem că anomaliile nefro-urinare la copii se dezvoltă prin efectele diferitor factori de risc și că acestea au o predispoziție ereditară. Diagnosticul precoce este important pentru a preveni destrucțiile morfologice și consecințele funcționale ale acestora cu evoluție spre insuficiență renală cronică terminală. Screening-ul prenatal al malformațiilor reno-urinare prin ecografia efectuată între săptămânile 18-20 de gestație și screening-ul neonatal, realizat prin efectuarea unei ecografii renale în prima săptămână de viață a copilului, este important în vederea depistării precoce a unei eventuale anomalii a sistemului reno-urinar.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

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 fibrogeneza.
5. În prezența unei infecții a tractului urinar, declanșate în primul an de viață, se pot determina modificări ale mediatorilor inflamatorii și ai fibrogenezei 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 prenatal 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 reno-urinare 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 reno-urinar.
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 semnalmentelor de progresiune a inflamației la nivelul tractului urinar la copii.

BIBLIOGRAFIE

- 1 M.Cassart, Postnatal evolution and management of fetal pyelectasis on prenatal ultrasound, PubMed, 2011 Feb; 92(2): 125-33
- 2 Rotaru Valentina, Caraman A. Anomaliile de tract urinar la copil. În: Buletin de Perin
- 3 Rotaru Valentina. Analiza factorilor de risc în apariția malformațiilor renourinare la copii. În: Buletin de Perinatologie, 2015, nr.3(67), 19-24.
- 4 Rotaru Valentina, Caraman A., 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.
- 5 Rotaru V. Producerea citokinelor la copii cu malformații nefrouinare și infecții ale tractului urinar. În: Buletin de Perinatologie, 2010, nr.4(48), 37-40.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Rotaru Valentina. Particularitățile epidemiologice și legalitățile apariției malformațiilor reno-urinare la copii. În: Buletin de Perinatologie, 2009, nr.3(43), 159-165.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Allan Hackshaw, Charles Rodeck and Sadie Boniface. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. April 13, 2011.
- 12 Annal of Clinical end Laboratory Science. Teratogenic Causes of Malformations. 2010 vol. 40 no. 2 99-114
- 13 Annette Queißer-Luft, Jürgen Spranger. Congenital Malformations. Dtsch Arztebl 2006; 103(38): A 2464–71. www.aerzteblatt.de

- 14 Antenatal hydronephrosis. Texas Pediatric surgical associates (713) 704-5869.
- 15 Archive ouverte Universite de Genève. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): from the prenatal diagnosis to patient's care and prognosis. 2013
- 16 Bernic Jana. *Infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil*. Aspecte clinicoparaclinice și medico-chirurgicale. Teza de doctor habilitat în medicină: 14.00.40; 14.00.35. Chișinău, 2008 – 338 p.
- 17 *Associated anomalies in children with congenital solitary kidney* / Dursun H., Bayazit F.R., Soran M., Loirat F. // *Pediatr. Surg. Int.* - 2005. - 21(6).- P.456-465.
- 18 Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. 2006 Jan;82(1):9.
- 19 Bhide A. *The sensitivity of antenatal ultrasound for predicting renal tract in childhood* / Bhide A., Sairam S. S., Farragia M. K.// *Ultrasound obstet Gynecol.* -2005. - 25(5).- P.489-597.
- 20 Guarda G, Braun M, Staehli F: Type interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome action. *Immunity* 2011, 34: p. 213-223
- 21 Brett White, MD, Oregon Health and Science University, Portland Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infection in Children/ *Am Fam Physician*, 2011 Feb 13;83(4):409-415)
- 22 M. A. Vasconcelos, M. C. F. Bouzada, K. D. Silveira et al., “Urinary levels of TGF β -1 and of cytokines in patients with prenatally detected nephrouropathies,” *Pediatric Nephrology*, vol. 26, no. 5, pp. 739–747, 2011.
- 23 Bulum B, Ozçakar ZB, Ustüner E, Düşünceli E, Kavaz A, Duman D, Walz K, Fitoz S, Tekin M, Yalçinkaya F. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2013 Nov;28(11):2143-7. doi: 10.1007/s00467-013-2530-8. Epub 2013 Jun 28.
- 24 Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities, *Radiology*, 2011, p. 193-196
- 25 Caiulo VA, Caiulo S, Gargasole C, Chiriaco G, Latini G, Cataldi L, Mele G. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2012 Jun;27(6):949-53. doi: 10.1007/s00467-011-2098-0. Epub 2012 Jan 24.
- 26 Radet C., Champion G., Grimal I. et al. Urinary tract abnormalities with prenatal diagnosis: neonatal management and outcome of 100 children born 1988 – 1990 at the Angers CHU. *Arch Pediatr*, 1996. Nov 3 (11) 1069 – 78.

- 27 Childhood acute pyelonephritis: comparison of power Doppler sonography and TC. - DMSA scintigraphy. / A. Stogianni, P.Nikolopoulos, I.Oikonomou, M.Gatzola // *Pediatr. Radiol.* -2007.- 37(7).- P.685-768.
- 28 Dias T, Sairam S, Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. 2014 Apr;28(3):403-15.
- 29 Division of Birth Defects and Developmental Disabilities, NCBDDD, Centers for Disease Control and Prevention. October 22, 2014.
- 30 Donna M. D'Alessandro M.D. and Michael P. D'Alessandro M.D. What Are the Classification of Genetic Disorders? November 15, 2010.
- 31 Dos Santos Junior AC1, de Miranda DM, Simões e Silva AC. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an embryogenetic review. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2014 Dec;102(4):374-81. doi: 10.1002/bdrc.21084. Epub 2014 Nov 25.
- 32 Efectele fumatului pasiv la sugari și la copii mici. Material informativ al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă. Chișinău, 2009. – 5 p.
- 33 Euren Omics, Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract, 2015
- 34 EUROCAT Statistical Monitoring Report – 2012. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2015.
- 35 Factorii ce scad longivitatea vieții. www.ms.md/public/policies/factori
- 36 Fatih Yanaral, Zafer Tandoğdu. Antenatal Hydronephrosis. Clinic of Urology, Taksim Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey. *JAREM* 2013; 3: 60-5
- 37 Frank Costantini1, Raphael Kopan. Patterning a Complex Organ: Branching Morphogenesis and Nephron Segmentation in Kidney Development. *Developmental Cell.* Volume 18, Issue 5, 18 May 2010, Pages 698–712
- 38 GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators (17 December 2014). "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.". *Lancet* 385 (9963): 117–71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PMC 4340604. PMID 25530442
- 39 Genetic approaches to human renal agenesis - hypoplasia and dysplasia. / Sanna-Cherchi S., Caridi G., Weng P.L., Scolari F. // *Pediatr. Nephrol.* -2007.-22(10).-P.1675.
- 40 Geographic Inequalities in Public Health Indicators Related to Congenital Anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2015. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Geographical-Inequalities.pdf>

- 41 J.A. Loughman and D.A. Hunstad, Attenuation of human neutrophil migration and function by uropathogenic bacteria, volum 13, no.6 ,pp555-565, 2011
- 42 Gloria M Fraga Rodríguez, Joaquín Escribano Subias y Esther Benito Acin. Current status of antibiotic prophylaxis in primary vesicoureteral reflux in children. Arch. Esp. Urol. v.61 n.2 Madrid mar. 2008
- 43 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
- 44 Golostein S.L. Pediatric acute renal failure: demographic and treatment / Contrib. Nefrol-2004. nr.144- p. 284-372.
- 45 Grapin C, Auber F, de Vries P, Audry G, Helardot P. Postnatal management of urinary tract anomalies after antenatal diagnosis. 2003 Jun;32(4):300-13.
- 46 Gregor V. *Birth defects in the Czech Republic - the prenatal diagnostic* / Gregor V., Sipek A., Horacek J. // Ceska Gynekol. - 2007.-№ 72(4).-P.262.
- 47 Gyanendra Sharma and Anshu Sharma. Postnatal management of antenatally detected hydronephrosis. World J Clin Urol 2014 November 24; 3(3): 283-294
- 48 Harmsen M. *Management of children's urinary tract infections in Dutch family practice: a cohort study* / M. Harmsen, M. Wensing, J. Braspenning // BMC Fam. Pract. - 2007. - V.13. - P.8-9.
- 49 Harry P. Koo. *Antenatal Hydronephrosis*. Children's Hospital, Richmond, Virginia, 2004.
- 50 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. doi: 10.1586/eri.09.111
- 51 *Hidronefroza congenitală la copil*. Protocol clinic național. Chișinău, 2008. – 28 p.
- 52 Hildebrandt F. *New insights: nephronophthisis- medullary cystic kidney disease* / F. Hildebrandt, H.Omram // Pediatr. Nephrol. -2001.-V.16 (2).- P. 168-176.
- 53 Hsi-Yang Wu. Radiographic Evaluation of the Pediatric Urinary Tract. 2005. - 15 p.
- 54 Melo BF. Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns. Pediatr. Nephrol. 2012 Jun;27(6):965-72. doi: 10.1007/s00467-012-2107-y. Epub 2012 Mar 9.
- 55 Ihor V. Yosypiv. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Genetic

- 56 F. Almodhen, O. Loutochin, J. P. Capolicchio, R. Jednak, and M. El-Sherbiny, “The role of bladder urine transforming growth factor- β 1 concentrations in diagnosis and management of unilateral prenatal hydronephrosis,” *Journal of Urology*, vol. 182, no. 1, pp. 292–298, 2009.
- 57 John Kryger. SPECIAL EDITION: Society for Fetal Urology: Year in Review. *Dialogues in Pediatric Urology*. Volume 34, Number 2 February, 2013.
- 58 Jong M. Choe. Vesicoureteral Reflux. 2004. - 24 p.
- 59 Karl S. Roth, W. Hans Carter Jr, and James C. M. Chan. *Obstructive Nephropathy in Children: Long-Term Progression After Relief of Posterior Urethral Valve*. *Pediatrics*. Vol. 107No. 5 May 2001, pp. 1004-1010.
- 60 Karnak I, Woo LL, Shah SN, Sirajuddin A, Ross JH. Results of a practical protocol for management of prenatally detected hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction. 2009 Jan;25(1):61-7. doi: 10.1007/s00383-008-2294-6.
- 61 Kirsten Y. Renkema, PaulJ.Winyard, Ilya N. Skovorodkin, Elena Levtchenko, An Hindryckx, Cecile Jeanpierre, StefanieWeber, Remi Salomon, Corinne Antignac, Seppo Vainio, Andreas Schedl, Franz Schaefer, Nine V.A.M. Knoers, and Ernie M.H.F. Bongers for the EUCAKUT consortium. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 3843–3851
- 62 Ana Cristina Simoes, Interactions between Cytokines, Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract and Chronic Kidney Disease, 2011 Feb;92(2):125-33
- 63 Krishnan Venkatesan, Joel Green, Steven R. Shapiro, and George F. Steinhardt. Correlation of Hydronephrosis Index to Society of Fetal Urology Hydronephrosis Scale. 2009 Feb 25.
- 64 Larissa Kerecuk, Michiel F Schreuder and Adrian S Woolf. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nature Clinical Practice Nephrology* (2008) 4, 312-325. doi:10.1038/ncpneph0807. Received 16 October 2007 | Accepted 5 March 2008 | Published online: 29 April 2008.
- 65 Litwin M. *Risk factors for renal failure in children with nonglomerular nephropathies* / M.Litwin // *Pediatr Nephrol*.- 2004.-№ 19.- P. 178-186.
- 66 Lynn Cates. Urinary Tract Infections in Newborns. [at: http://www.drspock.com/article/](http://www.drspock.com/article/)

- 67 Maria M. Rodriguez, Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT), Fetal Pediatr Pathol. 2014 Dec; 33(5-6): 293–320. , Published online 2014 Oct 14: 10.3109/15513815.2014.959678
- 68 Marks V. et all. *Differential diagnosis by laboratory medicine*. Springer Verlag. 2002. - pp. 234 - 240.
- 69 Mattoo TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? 2009 Apr;21(2):203-6.
- 70 May Lianas M.E. *Prenatal hydronephrosis: incidence, management and final diagnosis*. / M.E.May Lianas, A. Moreira Echeverria // An Pediatr. (Barcellona).- 2004.- 61(61).- P.499-501.
- 71 Metcalfe PD, Assmus M, Kiddoo D. Symptomatic versus asymptomatic pyeloplasties: A single institution review. 2014 Nov;8(11-12):428-31. doi: 10.5489/cuaj.2271.
- 72 Michiel F. Schreuder, Ruud R. Bueters, Marleen C. Huigen Frans G.M. Russel, Rosalinde Masereeuw, Lambertus P. van den Heuve. Effect of Drugs on Renal Development. January 2011 vol. 6 no. 1 212-217
- 73 Mohammadjafari H, Alam A, Mohammadi S, Mousavi SA, Kosaryan A, Khademloo M, Abedi M, Outcome of vesicoureteral reflux in infants: impact of prenatal diagnosis. Iran J Pediatr. 2013 Aug;23(4):439-44.
- 74 Mohammadjafari H, Alam A, Mohammadi S, Mousavi SA, Kosaryan A, Khademloo M, Abedi M. Outcome of vesicoureteral reflux in infants: impact of prenatal diagnosis. Iran J Pediatr. 2013 Aug;23(4):439-44.
- 75 Moorthy I., Wheat D., Gordon I. *Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard*. Pediatr Nephrol 2003.
- 76 Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of urinary tract in children / T.Merrot, D.B. Lumenta, S. Tercter, L.Cendron // Urology. - 2006. -V. 67(3).-P.603-610.
- 77 Nabeel S. Bondagji. Antenatal diagnosis, prevalence and outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in Saudi Arabia. 2014 Jan-Mar; 6(1): 36–40.
- 78 Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux.2011 Jun 15;(6):CD001532. doi: 10.1002/14651858.CD001532.pub4.
- 79 National Genetics and Genomics Education Centre. Classification of genetic conditions (explanation slides), Wednesday, 24 November 2010 16:11
- 80 National Guideline Clearinhouse. *Ultrasonographic examinations: indications and preparation of the patient*. Finnish Medical Society Duodecim - Professional Associat

2000 Apr 18 (revised 2007 Jan 11). Various pagings. NGC:0055013.

- 81 Cortes D, Leek I, Thorys J, Renal and urinar tract anormalites in small children. Ugeskr Laeger, 2009, Jan 161(2), 147-50.
- 82 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.
- 83 Norman D Rosenblum, MD, FRCP. Evaluation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Nov 2015.
- 84 *Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare: Ghidul participantului* / Larisa Spinei, Svetlana Ștefăneț, Corina Moraru,...; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Școala Management în Sănătate Publică. - Ch.: Bons Offices, 2006. – 224 p.
- 85 *Occurrence and survival in children with selected types of congenital defects in the Czech republic in 1994-2001* / A.Sipek, V.Gregov, J. Horacek G.Cardi // Ceska Gynecol. - 2004. - V. 69(2). - P.149-199.
- 86 Antinatal ultrasonography to tetect fetal renal abnormalities, Radiology, 2011,p. 193-196.
- 87 M. G. Madsen, “Urinary biomarkers in hydronephrosis,” Danish Medical Journal, vol. 60, no. 2, Article ID B4582, 2013. [View at Google Scholar](#)
- 88 Parich C.R. *Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics* / C.R.Parich, Mc Call D., C.Eugeman // Am. J. kidney diseases. 2002. - V. 39(4). - P. 689-724.
- 89 Radet C., Champion G., Grimal I. et all. *Urinary tract abnormalities with prenatal diagnosis: neonatal management and outcome of 100 children born 1988 – 1990 at the Angers CHU*. Arch Pediatr, 1996. Nov 3 (11) 1069 – 78.
- 90 Paulina Salas del C., Patricia Barrera B., Claudia González C. Pedro Zambrano O., Ignacio Salgado D. Lily Quiroz, Ana María Lillo D., Pilar Hevia J., Felipe Cavagnaro SM. Actualización en el diagnóstico y manejo de la Infección Urinaria en pediatría. 2012; 83 (3): 269-278
- 91 *Pielonefrita acută la copil*. Protocol clinic național. Chișinău, 2010. – 29 p.
- 92 *Pregnancy in chronic dialysis and after renal transplantation* / T. Haya- shi, Y.Mori, S.Matsumoto, H.Uemura // Hynyokika Kiyō. - 2006. - V. 52(12). -P.915-922.

- 93 *Prevalence of congenital kidney and urinary tract anomalies in neonatal infants* / P. Czarniak, W. Kosiak, W. Chojnicki, E. Krol // *Przeql. Lek.* - 2006. - V. 63 (Suppl. 3).- P.124-130.
- 94 *Prevalence of hydronephrosis and vesicoureteral reflux in pediatric urinary tract infection* / A.Yoshinaga, M.Morozumi, T.Yamashita, N. Ishii N // *Hin-yokika Kiyo.* - 2007. - V. 53(10).- P.691.
- 95 Raz R. *Urinary tract infections in children- present and future* / R. Raz // *Harefuach.* - 2003.- 142(4).- P.269-271.
- 96 *Receptors are involved in the resolution or progression of renal disease* / H.J. Anders, V. Vielhauer, D. Schondroff, D. Chemokine // *Kidney international.* -2003.-V. 63 .-P. 401-415.
- 97 *Refluxul vezico-ureteral la copil.* Protocol clinic național. Chișinău, 2008. – 32 p.
- 98 Renal anomalies in the fetal alcohol syndrome. *Journal of Pediatrics* (Impact Factor: 3.79). 12/1977; 91(5):759-60.
- 99 *Renal transplantation in children with lower urinary tract dysfunction* / C. Grapin-Dagorno, J. Boubnova, J. Ulinski, T. Audry // *Bull Acad Natl Med.* -2007.-V. 191(3).- P.569.
- 100 Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levtchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre , Weber S, Salomon R, Antignac C, Vainio S, Schedl A, Schaefer F, KnoersNV, Bongers E M; consorțiu EUCAKUT. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Dec;26(12):3843-51. doi: 10.1093/ndt/gfr655.
- 101 Republica Moldova, GUVERNUL, HOTĂRÎRE Nr. 988 din 06.12.2013 Cu privire la aprobarea Programului național de prevenire și reducere a mortalității și morbidității copiilor prin malformații congenitale și patologii ereditare pentru anii 2013-2017. Publicat: 13.12.2013 în Monitorul Oficial Nr. 291-296 art Nr : 1097: <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=350701>
- 102 Richter-Rodier M, Lange AE, Hinken B, Hofmann M, Stenger RD, Hoffmann W, Fusch C, Haas JP. Ultrasound screening strategies for the diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. 2012 Dec;33(7):E333-8
- 103 Rodríguez LM, Robles B, Marugán JM, Suárez A, Santos F. *Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections.* *Pediatr Nephrol.* 2008 Mar; 23(3):429-33. Epub 2007 Nov 27.

- 104 *Sănătate Publică și Management* / Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Cătră Sănătate Publică și Management „Nicolae Testemițanu”, aut.: D.Tintiuc, Iu. Grossu; red. Resp.: Dumitru Tintiuc; coord. șt.: Iulian Grossu. - Ch.: CEP „Medicina”, 2007 (ÎS FIP „Tipogr. Centrală»). - 896 p.
- 105 Sănătatea publică în Moldova, anul 2009. Centrul Național de Management în Sanatate. Chișinău, 2010. – 332 p.
- 106 Schwaderer A.L. *Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis* / A.L.Schwaderer, C.M.Bates, K.M. McHugh // *Pediatr. Nephrol.* - 2007. - V. 22(1). - P.52-58.
- 107 *Solitary kidney. Study of renal morphology and function in 95 children* / C De Lucas, A.Nocea, R.S. San, M.Toth // *Nephrology.* - 2006. - 26 (1). - P . 56-63.
- 108 Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2011 Mar;26(3):353-64. doi: 10.1007/s00467-010-1629-4. Epub 2010 Aug 27.
- 109 Staniea Tiberiu. *Ecografia, o competenta de actualitate.* PulsMedia.ro / Medic.ro / Revista Medic.ro nr. 44, V 2008. <http://medic.pulsmedia.ro>
- 110 Steele BT, Robitaille P, DeMaria J, Grignon A. *Follow-up evaluation of prenatally recognized vezicourteric reflux.* *Pediatr Radiol* 2005, 115:95-96.
- 111 Steller J, Russell B, Lotfipour S, Maldonado G, Siepel T, Jakle H, Hata S, Chiem A, Fox JC. USEFUL: Ultrasound Exam for Underlying Lesions incorporated into physical exam. *West J Emerg Med.* 2014 May;15(3):260-6. doi: 10.5811/westjem.2013.8.19080. Epub 2014 Jan 9.
- 112 Stolz G. *Pre- and postnatal kidney screening compared: an analysis of 34350 newborn infants of the Mainz model birth register* / G.Stolz, R.Schumacher, A.Wiesel // *Radiology.* - 2002. - 42(8). - P.630.
- 113 Surabhi VR, Menias CO, George V, Matta E, Kaza RK, Hasapes J, MDCT and MR Urogram Spectrum of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract Diagnosed in Adulthood. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Sep; 205(3):W294-304. doi: 10.2214/AJR.14.12867.
- 114 Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Toka HR1, Toka O, Hariri A, Nguyen HT.Semin *Nephrol.* 2010 Jul;30(4):374-86. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.06.004.
- 115 Valentina Corbani, Gian Marco Ghiggeri and Simone Sanna-Cherchi. ‘Congenital solitary functioning kidneys: which ones warrant follow-up into adult life?’. February

22, 2011

- 116 Vogt B.A. Avner E.A. *Kidney and urinary tract*. In Neonatal-Perinatal Medicine, 7th edition. Eds. R Martin and A Fanaroff, WB Saunders Co, Philadelphia PA, 2002.
- 117 W. MNARI, S. Bouabidi, A. Zrig, M. MAATOUK, B. Hmida, R.
- 118 Salem, M. GOLLI; Monastir/TN. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). How to proceed for diagnosis? European Society of Radiology. 2013.
- 119 Weber S, Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract., Curr Opin Pediatr. 2012 Apr;24(2):212-8.
- 120 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.
- 121 Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. 2011 Mar 16;(3):CD001534. doi: 10.1002/14651858.CD001534.pub3.
- 122 World Health Organization, Congenital anomalies, Fact sheet N°370
- 123 Yilmaz Tabel, Zeliha Sule Haskologlu, Hakki Muammer Karakas, Cengiz Yakinci. Ultrasonographic Screening of Newborns for Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tracts. Urology Journal Vol 7 No 3 Summer 2010.
- 124 Young Kwon Hong, M.D. Jun Ho Lee, M.D. Evaluation and Management of Antenatal Hydronephrosis. Child Kidney Dis 2015;19:8-13.
- 125 Zhang B1, Wang H, Sun N, Jia LQ, Shen Y. Incidence, diagnosis and treatment of children's congenital abnormalities of the kidney and urinary tract detected in ultrasound screening, 2011 Jul;49(7):534-8.

APROB

Prorector pentru activitatea științifică
al IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Dr.hab.șt.med., profesor universitar

 **Gheorghe Rojnovceanu**

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: Aplicarea în cadrul procesului de instruire a rezidenților pediatri și rezidenților medici de familie din cadrul Clinicii Nefrologie a rezultatelor tezei „Incidența și diagnosticul precoce al malformațiilor reno-urinare la copii”.

2. De cine a fost propusă: Rotaru Valentina

3. Unde a fost implementată: Clinica de nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

4. Anul implementării: 2013

6. Rezultatele folosirii metodei: temele ce vizează rezultatele tezei referitor la particularitățile clinice, de laborator, ecografice și, la necesitate, a altor metode de investigație, ale copiilor cu malformații reno-urinare pentru instruirea rezidenților pediatri și rezidenților medici de familie.

7. Implementarea este recomandată de a fi aplicată în procesul didactic al rezidenților pediatri și rezidenților medici de familie în cadrul Clinicii de nefrologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Șef Clinică Nefrologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Dr.hab.șt.med., profesor universitar


Țurea Valentin
profesor

Valentin Țurea

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel.: +373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНО
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ИМСУ ИММР)

ул. Буребиста, 93
MD-2062, муш/г Кишинэу
Tel + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr. hab. în med., prof. univ.
Marin ROTARU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Diagnosticul ultrasonografic pre- și postnatal al anomaliilor de dezvoltare a aparatului reno-urinar la copii”

2. **De cine a fost propusă:** Rotaru Valentina

3. **Unde a fost implementată:** Secția de nefrologie IMSP IMC.

4. **Surse de informație:**

- Archive ouverte Universite de Genève. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): from the prenatal diagnosis to patient's care and prognosis. 2013

5. **Anul implementării:** 2015.

6. **Rezultatul implementării:** Examenul ecografic în sarcina de peste 18 săptămâni la 500 femei gravide a relevat semne de eventuale malformații nefro-urinare la 148 (29,6%) din feții acestora, fapt care a permis suspectarea unei malformații congenitale reno-urinare, inclusiv dilatarea de peste 5 mm a bazinetului renal fetal. Examenul ecografic repetat postnatal a determinat persistența malformației suspectate antenatal la 16 (10,81%) cazuri.

7. **Eficacitatea metodei propuse:** (1) identifică grupul de femei însărcinate care trebuie îndreptate pentru consultație cu suspjecție de anumite nereguli conformaționale; (2) permite diagnosticul antenatal al malformațiilor nefro-urinare cu aprecierea tacticii de tratament; (3) permite estimarea incidenței cazurilor suspecte de anomalii nefro-urinare de 32,1% la nivel național.

Sef Secție Nefrologie IMSP IMC

Valerie GAVRILUȚA

Vicedirector IMSP IMȘIC cercetare,
inovare și transfer tehnologic
dr. în șt. med, conf. cercet.

Ala CURTEANU

Secretar științific
dr. în șt. med, conf. cercet

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr. 433
din 10 februarie 2016



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII



REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ

INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

(IMSP IMȘIC)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 433

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

data 10 februarie 2016

Numele, Prenumele

Valentina Rotaru

(autorilor & coautorilor, grad științific)

Locul de muncă

Laboratorul științific de Perinatologie, IMSP IMȘIC

(funcția, secția, instituția)

Pentru inovația

Diagnosticul ultrasonografic pre- și postnatal al anomaliilor de dezvoltare a aparatului reno-urinar la copii

Director IMSP IMȘIC

Dr. hab. în șt. med., prof. univ.

Maria ROTARU



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata Rotaru Valentina, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Rotaru Valentina



CURRICULUM VITAE

Valentina Rotaru

Data și locul nașterii:

05 februarie 1968, sat. Pereni, r-nul Hîncești, Republica Moldova

Studii:

1994-1995 Internatura “Neonatologie”,

IMSP Institutul Mamei și Copilului

1988-1994 Medic-pediatru, Universitatea de Stat de Medicină și

Farmacie „N. Testemițanu”

1982-1985 Asistentă medicală, Colegiul de Medicină, or.Tiraspol

Stagii:

2001 Curs postuniversitar „Nefrologia clinică”, Chișinău

2002 Curs postuniversitar „Nefrologia pediatrică”, Chișinău

2002 Curs postuniversitar „Salzburg-Cornell Seminar in Infectious Diseases” Salzburg, Austria

2003 Curs postuniversitar „Infecțiile tractului urinar la copii și Procedee Imagistice”, Chișinău

2004 Curs postuniversitar „ Biopsia renală”, Chișinău

2004 Curs postuniversitar Nefrologie pediatrică, Lyon, Italia

2005 Curs postuniversitar „Salzburg Philadelphia seminar in General pediatrics: An evidence based medicine approach”, Salzburg, Austria

2005 Curs postuniversitar „Sănătate Publică Management”, Chișinău

2006 „Pediatric Nephrology” Salzburg, Austria

2007 Curs postuniversitar “Nefrologia pediatrică” Chișinău

2007 Curs postuniversitar „Nefrologia clinică” Chișinău

2007 Curs postuniversitar „Diagnosticul și Tratatamentul maladiilor nefro-urinare la copii”, Chișinău

2007 „Patologia tractului urinar și Tehnicile radiologice de examinare” Erevan, Armenia

2011 Curs postuniversitar „Diagnosticul și tratamentul contemporan al glomerulonefritelor și complicațiilor lor”, „Diagnosticul și tratamentul contemporan al pielonefritelor și complicațiilor lor”, Chișinău

2012 „Probleme actuale în Nefrologia chirurgicală”, USFM, Chișinău



2014 „Managementul Strategic”,USFM, Chișinău

2014 „Managementul Serviciilor de Sănătate”, USFM, Chișinău

Domeniile de interes științific: pediatrie, nefrologie, neonatologie, genetică, imagistică.

Activitatea profesională:

martie 2016 – prezent Deputat, Parlamentul Republicii Moldova

2015- 2016 Viceministru, Ministerul Sănătății

iulie 2015 – august 2015 Șef secție Pediatrie, IMPS SCMC „Valentin Ignatenco”

2013- 2015 Medic șef, Spitalul Clinic Central „Calea Ferată din Moldova”

2001 – 2013 Șef secție Nefrologie Pediatrică IMSP Institutul Mamei și Copilului

2011- 2015 Constultant nefrolog-pediatru, Spitalul Internațional Medpark

2011 – 2014 Membru al Comisiei Nefrologie Pediatrică a MS RM

2010- 2011 Specialist principal Nefrologie Pediatrică, Ministerul Sănătății RM

1995-2001 Colaborator științific, secția Pediatrie, Institutul Mamei și Copilului

Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):

Congresul Internațional de Nefrologie septembrie 2007, Budapest, Hungary

Congresul Internațional de Nefrologie septembrie 2008, Lion, Franța

Congresul V al pediatriilor și neonatologilor din Republica Moldova, 2009

Conferința științifico-practică„Actualități în pediatrie” în cadrul Expoziției Internaționale

Specializate MoldMEDIZIN and MoldDENT, Chișinău,2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015

Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal din Republica Moldova 01 – 03.06.2011; Congresul V al Federației Pediatriilor Țărilor CSI și Congresul VI al Pediatriilor și Neonatologilor din RM, 22-24 iunie, 2013, Chișinău, Moldova

Publicații: 31 lucrări științifice, dintre care 13 la tema tezei, inclusiv 3 articole în originale de monoautor, 5 rapoarte și comunicări rezumative la foruri de specialitate internaționale, 2 protocoale de conduită curativă și un algoritm de diagnostic și monitoring preventiv.

Limbi posedate: limba maternă româna, franceză, engleză, rusă

Date de contact (adresa,telefon, email):

str. Scutari6/1, Chișinău, 2022

Tel. Mobil (+373) 69179900

e-mail: rotaru_valentina@yahoo.com