

## EVOLUȚIA INFECȚIEI DE TRACT URINAR ÎN UROPATIILE MALFORMATIVE LA COPIL

### EVOLUTION OF THE INFECTION OF THE URINARY TRACT IN CHILDREN'S CONGENITAL ANOMALIES OF KIDNEYS

Jana Bernic, Boris Curajos, Vera Dzero, Anatol Curajos, Victor Roller, Victoria Celac, Ion Zaharia, Lartisa Seu, Eugen Ghețeu, S.Malanco

Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie Pediatrică USMF "N. Testemițanu"  
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică "Natalia Gheorghiu"

#### Summary

Congenital anomalies of kidneys in children represent serious medical and surgical problems especially in their tendency to progress with urinary tract infections that are generated, giving frequent relapses, acute exacerbation, difficulties for their surgical correction. Prognosis is dependent on early detection of congenital anomalies of kidneys as obstructive, removing them during remission. Immediate and retarded results are stipulated by evolutionary stage in which treatment was surgical, correct surgical indication, pre-and postoperative treatments and appropriate placing.

#### Introducere

În ultimele două decade s-au făcut progrese importante în înțelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate în infecțiile de tract urinar. Au intrat în practica curentă mijloace de diagnostic mai eficiente, se fac eforturi în standardizarea managementului acestor complicații în condițiile îmbunătățirii mijloacelor de terapie intensivă și a tratamentului chirurgical individualizat de la caz la caz. Totuși, formele severe ale infecției de tract urinar rămân mari consumatoare de resurse materiale și încă amenință viața bolnavilor, în special în perioada nou-născutului. Problema infecției chirurgicale în uropatiile malformative prezintă un interes sporit chiar din perioada nou-născutului. Frecvența infecției chirurgicale la nou-născuți atinge 1 %, iar în grupul celor prematuri 4-25 %. O contaminare majoră cu infecția dată o prezintă nou-născuții de la mamele care utilizează droguri, alcool, fumat [2]. Statisticile relativ numeroase au furnizat date conform cărora ponderea nefropatiilor la nou-născut în rezultatul anomaliilor malformative renourinare, a afecțiunilor ereditare sunt în continuă creștere [4,5,8]. În mod pertinent autorii semnaleză și rolul factorilor ecologici nocivi, creșterea patologiilor perinatale, morbiditatea sporită la gravide, metodele de resuscitare și de explorare a nou-născuților care favorizează instalarea condițiilor anatomice nefavorabile și contribuie la dezvoltarea uropatiilor malformative [1, 3].

Conform concepției lui Winberg (1973), infecția de tract urinar nu constituie o boală unitară, ci un grup de boli având în comun prezența bacteriuriei semnificative, dar cu etiologie și patogenie diferită, cu heterogenitate manifestă în ceea ce privește sexul afectat predominant, vârsta, prezența sau absența anomaliilor asociate ale tractului urinar, tendința la recidivă, răspunsul terapeutic, prognosticul imediat și tardiv. Întrucât metodele actuale de tratament medico-chirurgical pot fi utile cu condiția aplicării lor cât mai precoce, este necesară identificarea unui marker sau a unui set de markeri precoce ai severității bolii [9]. În acest sens un segment important al cercetării medicale

actuale evaluează comportamentul sistemului tripsin-antitripsină în infecțiile de tract urinar [6, 7]

#### Obiective

Specificarea posibilităților și rolului investigațiilor clinico-paraclinice, biochimice, imagistice, bacteriologice în patogenia infecției de tract urinar în uropatiile malformative la copil. Optimizarea metodelor de diagnostic clinic, miniminvasiv, imagistic, bacteriologic, biochimic în tratamentul medico-chirurgical și profilactic pentru reducerea complicațiilor, ameliorarea prognosticului precoce și la distanță în infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil.

#### Material și metode

Studiul a fost realizat pe un lot de 234 pacienți cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani ce prezentau infecție urinară în diverse uropatii malformative. Copiii s-au aflat la tratament în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică "Natalia Gheorghiu", clinica de Urologie Pediatrică în perioada 2003-2010. Diagnosticul paraclinic al acestor pacienți a inclus: explorarea transonică – ecografia, scintigrafia renală, urografia intravenoasă, cistouretografia micțională, teste biochimice: activitatea tripsinei, și  $\alpha_1$  antitripsinei – principalul inhibitor al proteinazelor serice a permis de a aprecia rolul sistemelor proteolitice intracelulare și plasmatică în patogenia infecției de tract urinar, o valoare P mai mic de 0,05 ( $P < 0,05$ ) a fost considerată semnificativă statistic; explorarea bacteriologică de confirmare a infecției urinare - prin urocultura calitativă, antibiogramă.

Pentru prelucrarea rezultatelor obținute am folosit statistica variațională cu aprecierea mărimii aritmetice medii  $[x]$ , devierea medie patrată  $[\pm S]$ , eroarea medie a mărimii aritmetice medii  $[\pm m]$ .

În scopul aprecierii autentice între rezultatele comparativ alese s-a folosit criteriul (t) Student

Diferența dintre două mărimi alese o considerăm esențială și statistic cu probabilitatea prognozei negreșite 95 %.

Pentru studierea convexiunii funcționale dintre sisteme am folosit analiza corelativă a perechilor separate de indici. Coeficientul corelativ a fost calculat după metoda pătratelor lui. Prelucrarea statistică Pirson am efectuat-o la calculator cu folosirea pachetului de programe aplicate pentru prelucrarea statistică a datelor (Stats 17, kom 14).

## Rezultate

Patologia s-a dovedit a fi mai frecventă la copii cu vârsta cuprinsă între 0-15 ani cu un număr de 135 cazuri. Copii în vârstă de la nou-născuți până la 3 ani au constituit 21 %. Nu s-a constatat o diferență semnificativă în repartiția pe sexe: sexul feminin a fost afectat în 51,6 %, cel masculin în 48,3 %. Afecțiunea a fost preponderent unilaterală și mai rar bilaterală. Pacienții s-au aflat în clinică pentru investigații și tratament medico-chirurgical având o perioadă de spitalizare între 10-18 zile, cu media de 14 zile. Evoluția patologiei de bază a fost agravată de complicațiile asociate și afecțiunile concomitente care au influențat direct durata de spitalizare și exodul bolii. La 80,3 % bolnavi au fost prezente multiple complicații ca infecția chirurgicală renourinară de diferită gravitate: pielonefrita acută, obstructivă, urolitiază, carbunculul renal pe rinichi displazic etc. Din anamneză reținem suferința clinică mai mult sau mai puțin îndelungată, între 1 lună - 3-7 ani caracterizată prin dureri abdominale, vărsături, febră. Debutul bolii a fost brusc, la majoritatea pacienților fiind prezent un sindrom abdominal acut, cu alterarea stării generale, febră, în altele cazuri a fost mai puțin zgomotos, asociindu-se cu alte sindroame și simptome. La marea majoritate de pacienți simptomatologia clinică a fost dominată de durerea abdominală.

Circa 55 % din copii cu infecție urinară prezentau anomalii urinare depistabile radiologic, pe primul loc situându-se refluxul vezico-ureteral. În 80 % infecția urinară a fost asociată practic la toate afecțiunile urologice ale copilului, reprezentând adeseori sindromul dominant. Anomaliile urologice ca refluxul vezico-ureteral, duplicația sistemului colector cu dilatația ureterelor, hidronefroza, obstrucția urinară predispun copilul la realizarea unei leziuni renale cronice. Screening-ul anomaliilor

structurale urologice este considerat esențial pentru prevenirea pe termen lung a sechelelor. Marea majoritate a infecțiilor tractului urinar la copil s-a realizat pe cale ascendentă, iar agenții patogeni responsabili au fost de natură enterică. Într-un procentaj mult mai redus, infecția de tract urinar s-a produs pe cale hematogenă, în cadrul unor determinări secundare ale altor infecții cu localizare primitivă extrarenală. Producerea pe cale hematogenă a fost întâlnită în infecția de tract urinar neonatală și la sugarul mic (până la 3 luni), iar la celelalte grupe de vârstă în infecție cu *Staph. Aureus*, *P.Aeruginosa*. Scopurile investigațiilor imagistice la pacienți cu infecție de tract urinar a fost: descoperirea unei eventuale malformații a tractului urinar, identificarea pacienților la care leziunile renale au decurs asimptomatic.

Evaluarea activității enzimelor proteolitice ca marker pronostic în evoluția clinică a infecției de tract urinar în uropatiile malformative a indicat la inducția și eliberarea acestor enzime intracelulare. În evoluția proceselor pioinflamatorii și celui distructiv în celule un rol de bază îl deține disbalanța în sistemul tripsină- antitripsină. Modificările acestui echilibru în direcția majorării proteolizei permite de a determina sensul și caracterul semnificativ al procesului patologic renourinar. La toți pacienții grupelor studiate am înregistrat o intensificare semnificativă a activității  $\alpha_1$ -antitripsinei atât la spitalizare, cât și la etapele intervenției chirurgicale și o lipsă de normalizare la externare și la 3 luni postoperator. Dinamica modificărilor în sistemul tripsin-antitripsină este redată în tabelele 1 și 2.

Menționăm, că la toți pacienții incluși în studiu, la internare s-a înregistrat o creștere veridică a activității tripsinei, fiind mai semnificativă la pacienții cu carbuncul renal, urolitiază, rinichi hipoplazic, miultichistoză, megaureter refluxant, adică la grupul II, III și IV. O intensificare majoră a activității acestei proteaze s-a constatat în megaureterohidronefroza refluxantă în perioada postoperatorie și în proces de tratament postintervenție chirurgicală. În ceea ce privește  $\alpha_1$ -antitripsina indici mai majori s-au înregistrat la spitalizarea pacienților și la a 4-zi postoperator.

Tabelul 1

Sistemul tripsină-antitripsină în serul sanguin la copii cu infecție de tract urinar în uropatiile malformative

Etapile de cercetare	Rinichi dublu, rinichi "în potcoavă"		Hipoplazie renală, multichistoză		Carbuncul renal, urolitiază pe rinichi displazic	
	Tripsina (nmol/s.l)	$\alpha_1$ -antitrip-sina (g/l)	Tripsina (nmol/s.l)	$\alpha_1$ -antitrip-sina (g/l)	Tripsina (nmol/s.l)	$\alpha_1$ -antitrip-sina (g/l)
Martor	70,6±5,8 (100 %)	2,25±0,21 (100 %)	70,6±5,8 (100 %)	2,25±0,21 (100 %)	70,6±5,8 (100 %)	2,25±0,21 (100 %)
1. Internare	99,6±10,1* (141 %)	4,27±0,23* (190 %)	112,5±12,2* (159 %)	3,78±0,17** (168 %)	120,3±13,0* (170 %)	3,46±0,25* (154 %)
2.Preoperator	89,4±9,3 (127 %)	3,74±0,31* (166 %)	97,6±10,6* (138 %)	3,31±0,32* (147 %)	98,1±11,4* (139 %)	2,95±0,42 (131 %)
3.Postoperator	93,1±7,4* (132 %)	3,66±0,22* (163 %)	98,8±7,11* (140 %)	3,44±0,20* (153 %)	80,0±10,3 (113 %)	3,31±0,28* (147 %)
4.În proces de tratament	87,6±4,9* (124 %)	3,42±0,14* (152 %)	83,6±9,0 (118 %)	3,30±0,13** (147 %)	79,4±8,6 (112 %)	3,01±0,25* (134 %)
5.Externare	84,8±12,1 (120 %)	2,95±0,20* (131 %)	80,6±6,4 (114 %)	2,64±0,20 (117 %)	77,1±8,4 (109 %)	2,84±0,35 (104 %)
6.Control	78,6±6,5 (111 %)	3,12±0,21* (139 %)	87,6±6,4 (124 %)	2,94±0,23* (131 %)	76,3±6,9 (108 %)	2,92±0,42 (121 %)

Tabelul 2

Sistemul tripsină-antitripsină în serul sanguin la copiii cu infecție de tract urinar în uropatii malformative

Etapile de cercetare	Hidronefroză		Megaureter obstructiv		Megaureterohidronefroză refluxantă	
	Tripsina, (nmol/s.l)	$\alpha_1$ -antitrip-sina, (g/l)	Tripsina (nmol/s.l)	a -antitrip-sina (g/l)	Tripsina, (nmol/s.l)	a -antitrip-sina, (g/l)
Martor	70,6±5,8 (100 %)	2,25±0,2 (100 %)	70,6±5,8 (100 %)	2,25±0,2 (100 %)	70,6±5,8 (100 %)	2,25±0,2 (100 %)
1. Internare	88,6±6,7* (125 %)	3,61±0,3* (160 %)	97,6±7,1* (138 %)	3,85±0,4* (171 %)	124,2±11,5* (176 %)	3,89±0,2* (173 %)
2. Preoperator	76,9±12,4 (109 %)	3,12±0,1* (139 %)	89,4±9,3 (127 %)	3,65±0,3* (162 %)	109,8±10,3 (156 %)	3,49±0,3* (155 %)
3. Postoperator	89,7±6,3* (127 %)	3,15±0,2* (140 %)	90,1±6,83 (128 %)	3,78±0,3* (168 %)	100,4±7,3* (142 %)	3,36±0,3* (149 %)
4. În proces de tratament	86,9±12,6 (123 %)	2,11±0,4 (94 %)	87,6±7,9 (124 %)	3,20±0,2* (142 %)	92,4±8,1* (131 %)	3,20±0,2* (142 %)
5. Externare	79,8±13,7 (113 %)	2,16±0,3 (96 %)	78,8±13,1 (112 %)	2,74±0,2 (122 %)	80,7±11,1 (114 %)	2,94±0,3* (131 %)
6. Control	86,9±5,8 (123 %)	2,98±0,2* (129 %)	84,6±6,9 (120 %)	2,36±0,2 (105 %)	96,2±8,7* (136 %)	3,36±0,4* (149 %)

Așadar, studiul a demonstrat, că la pacienții ce suferă de infecție de tract urinar în uropatiile malformative au loc dereglări majore în sistemul tripsin - antitripsină, însoțită de sporirea semnificativă a nivelului de tripsină și  $\alpha_1$  - antitripsină. Studiul asupra sistemului tripsin- antitripsină bazat pe o statistică sugestivă reliefează unele particularități la pacienții cu infecție de tract urinar în uropatiile malformative și anume o intensificare veridică a activității tripsinei și creșterea concentrației  $\alpha_1$  - antitripsinei (P<0,05).

**Concluzii**

Uropatiile malformative renourinare și complicațiile lor au fost mai frecvent descoperite la copii după episoade repetate de infecție de tract urinar și la cei care prezentau infecții de tract urinar recidivante. Semnele clinice au fost polimorfe, nepatognomonice și de regulă, se manifestau prin semne digestive, neurologice, pulmonare, erupții alergice cutanate, anemie, hiperleucocitoză, plasând pe locul doi semnele clinice urologice. În scopul detectării unei uropatii malformative în perioada antenatală (sonografia uterului gravid), în primele zile postnatal la nou-născut, la internarea pacientului cu pielonefrită cronică, la acutizarea pielonefritei cronice cu pusee de pielonefrită acută, cu dureri abdominale recurente investigația de alegere inițială rămâne ecografia renală, fiind completată la necesitate de scintigrafia renală, urografia intravenoasă și cistourografia micțională etc.

În ceea ce privește examenele biochimice specifice: considerăm că modificările sistemului tripsin-antitripsină sunt procese compensatorii, îndreptate spre diminuarea activității produselor catabolismului microbial și de protecție a țesutului celular la acțiunea proteazelor tisulare în caz de acutizare a procesului. Totodată, diminuarea inhibiției lor, poate duce la modificări de coagulare sanguină, la dezvoltarea sindromului C.I.D., ceea ce necesită de a ține cont la elaborarea programelor diferențiate de tratament. Aceste date nu numai corespund stării clinico-evolutive, dar și le depășesc, fiind utile în prognozarea complicațiilor, astfel demonstrând o proprietate destul de valoroasă a sistemului menționat. Modificările depistate ne-au permis de a stabili factorul de risc de bază, cu caracter distructiv în dezvoltarea complicațiilor renourinare și de a include în tratament preparate de inactivare a sistemului de proteoliză sporită și de corecție a sistemului dat.

Alături de TNFa și de IL – 1B sistemul tripsin - antitripsină are un rol crucial în generarea și amplificarea procesului inflamator al organismului în creștere, cu atât mai mult cu cât sinteza acestora va fi mai precoce la debutul bolii, având totodată și un rol central în coordonarea acestui răspuns prin inducerea producției unui șir de mediatori cu acțiune proinflamatorie. Tot modificările precoce din sistemul tripsin - antitripsină ar putea face ca aceasta să devină atât un marker predictiv atractiv în infecțiile chirurgicale de tract urinar cât și o țintă preferențială a terapiei antimediatorii.

**Bibliografie**

- HELLERSTEIN S. Recurrent urinary tract infections in children. *Pediatr. Infect. Dis.*, 2007, 1(4), p.271-281.
- POL MARKURIUSZ. Reason for urinary tract infections in children based on personal observation. *Lek.* 2001, apr. 10 (58): p. 281-290.
- TEKUGEL S., RIEDMILLER H., GERHARZ E., HOEBEKE P., KOVCARA R., NIJMAN R., RADMAYAR CHR., STEIN R. Guidelines on pediatric urology. In *European Association of Urology Guidelines*, 2008 Edition.
- ГЕЛЬДТ В.Г., КУЗОВЛЕВА Г.И. Диагностика пороков мочевыделительной системы у новорожденных и грудных детей. *Педиатрия*. 2006, №1, с.87-94.
- ДЕРЮГИНА Л.А., ЧЕХОНАЦКАЯ М.Л. Мочевыделение у плода на различных сроках гестации. *Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии*, 2005, №4, стр. 28-31.
- КРИМШТЕЙН Т.А., ХВАТОВ В.Б. Модификация метода  $\alpha_2$  макроглобулина для параллельного его исследования и  $\alpha_1$  антитрипсина в крови человека. *Лаб.дело*, № 5, 1990, с.4-9.
- ПОКРОВСКИЙ А.А. Биохимические методы в клинике. *Москв*, 1979, №3,-38бс.
- ЧГУНОВА ОЛ., ПАНОВА ЛД. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей. *Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии*. 2010, №1, Том 55, с.12-20.
- ЮШКО Е.И. Инфекция мочевыводящих путей у детей: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, исходы и профилактика. *Урология*, 2008, №2, с.57-64.