

2. Sinescu I., *Urologie clinică*. Editura Medicală. Amaltea, București, 1998, p. 86-101.
3. Гельдт В.Г., Кузовлева Г.И., *Диагностика пороков мочевыделительной системы у новорожденных и грудных детей*. // Педиатрия, 2006, №1, с. 87-94.
4. Игнатова М.С., Дегтярева Е.М., *Роль почечного дисэмбриогенезиса в развитии нефропатии*. // Педиатрия.- 1992., № 2, с. 63-68.
5. Лазюк Г.И., *Пороки развития мочевой системы*. //Тератология человека, руководство для врачей. Второе издание. Москва, «Медицина», 1991, с. 276- 310.
6. Меновщикова Л.Б., Гуревич А.И., Севергина С. и др., *Клинико- морфологическая характеристика состояния почек у детей с гидронефрозом*. // Детская хирургия, №6, 2007, с. 17-19.
7. Николаев С.Н., Севергина Э.С., *Ультроструктурные изменения паренхимы почек при гидронефрозе у детей*. //Материалы научно-практической конференции детских урологов «Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей». Москва, 2001, с. 101-102.
8. Переверзев А.С., *Обструктивная уронефропатия у детей*. Материалы трудов 8 Международного конгресса урологов «Актуальные проблемы детской урологии». Харьков, 2000, с. 3-28.
9. Потапова И.Н., *Прижизненные морфологические исследования в педиатрии*. //Архив патологии, том. XLVIII, №9, 1987, с. 25-30.
10. Пугачев А.Г., Кудрявцев Ю.В., Дашевский В.А., Чумаков А.М., *Морфологические изменения почек при рефлюксгенной нефропатии у больных врожденным и приобретенным пузырно-мочеточниковым рефлюксом*. // Урология и нефрология, 1995, №1, с. 4-5.

Rezumat

Studiul dat s-a bazat pe rezultatele examinării clinico-morfologice a 78 de copii cu uropatii malformative rezolvate medico-chirurgical pe parcursul a 3 ani (2006-2008) în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Autorii pledează pentru evaluarea corelațiilor manifestărilor clinico-paraclinice și morfo-structurale ale proceselor patologice ale complexului reno-ureteral, care ar permite efectuarea unui diagnostic și pronostic de certitudine în evoluția maladiei.

Summary

The are presented the results of clinical analysis and morphological study of 78 patients of 3 years age with congenital malformations of superior urinary tract, admitted in the National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery „Natalia Gheorghiu” in the period 2006-2008. The authors count that the development of the interrelation between the clinico-paraclinical manifestations and the morphological pathologic processes of reno-ureteral complex will make possible to place diagnosis and to forecast the evolution of the disease.

MANAGEMENTUL GRAVIDELOR DIN GRUPUL DE RISC DE DEZVOLTARE A PATOLOGIEI NEUROLOGICE DOBÂNDITE LA FĂȚ

Ludmila Ețco, dr. h. în medicină., prof. cercet., **Natalia Arapu**, doctorandă, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, **Viorica Varodi**, medic primar, obstetrician ginecolog, Spitalul Municipal Satul Mare (România).

Afecțiunile apărute la nivel de unitate mamă-placentă-făt deseori sunt urmate de patologii ale sistemului nervos central (SNC). Ele se manifestă pe parcursul întregii vieți, influențând calitatea acestora și sporind cheltuielile societății [24].

Patologiile dobândite ale sistemului nervos central sunt cauze majore în mărirea morbidității și mortalității neonatale produse în scurt sau lung timp după naștere. Fiind o problemă apărută pe parcursul sarcinii, aceasta interesează în special obstetricienii-ginecologi. Rezolvarea problemei date oferă medicilor neonatologi teren de lucru mai viabil. Problema abordată este actuală din considerentele că aproape 50% de afecțiuni grave materne se răsfrâng asupra stării sănătății fătului, fiind asociate cu afecțiuni ale SNC. Frecvența afecțiunilor nongenetice ale SNC în lume este de aproximativ 12% [24].

Etiologia afecțiunilor SNC este multifactorială și include complicații perinatale acute sau cronice, hemodinamică instabilă postnatală și malformații fetale [4, 9].

Pentru aproape întreaga perioadă a secolului XX, conceptul de leziune cerebrală a fost concentrat asupra paraliziei cerebrale premergătoare asfixiei intranatale. Doar în ultimii 20 de ani această părere s-a schimbat radical, fiind susținută de studii clinice și epidemiologice, care au demonstrat că 70%-90% dintre paralizii cerebrale nu sunt datorate evenimentelor intrapartum. Se consideră că mulți nou-născuți la termen, care ulterior dezvoltă paralizie cerebrală, au suferit evenimente hipoxico-ischemice în perioada a doua a sarcinii [16].

În unele cazuri, afecțiunile prenatale pot fi urmate de patologie cronică a bătăilor cordului fetal (BCF) și ulterior o capacitate defectuoasă de adaptare la procesul de naștere care poate fi confundată cu un eveniment acut [16]. Mai mult ca atât, a devenit clar că diverse anormalități ale BCF propuse ca marker al potențialei asfixii reprezintă de fapt un predictor foarte slab al paraliziei cerebrale [11]. Deși acidoza metabolică este un indicator mai obiectiv al afecțiunii fetale, s-a observat că mai mult de jumătate din copii născuți în acidoză severă nu dezvoltă encefalopatie cel puțin moderată, în contrast, la o frecvență scăzută encefalopatia poate apărea chiar și la o acidoză modestă. Cheia înțelegerii acestor observații este eficacitatea adaptării fetale la asfixie. Fătul este de fapt foarte bine adaptat la apărarea sa împotriva congestiilor hipoxico-ischemice. Procesul de adaptare funcționează suficient de bine în majoritatea cazurilor, astfel chiar conceptul de asfixie în naștere este contradictoriu [4, 16, 23].

Mai multe evenimente, dintre care unele precursore nașterii, pot rezulta în asfixie și compromise fătul atât antenatal, cât și pe parcursul travaliului. Aceste stări pot fi grupate în cronice, acute catastrofice și hipoxie repetată [4, 26]. Hipoxia cronică poate fi cauzată de cantitatea scăzută de hemoglobină fetală (ex: hemoragie fetomaternală sau fetală), infecție și cauze materne cum ar fi hipoxia sistemică și aportul sangvin uteroplacentar redus. Evenimente catastrofice imediate includ prolapsarea de cordon ombilical, vasa praevia, dezlipirea placentei normal inserate, ruptura uterină și distocie de umerase. Pe parcursul travaliului fătul poate fi expus episoadelor scurte, dar repetate de hipoxie, care poate fi urmată de decompensare progresivă [16]. Adaptarea fetală la hipoxie/asfixie, răspunsul fetal și posibilitatea fetală de a evita afectarea SNC depind de tipul afecțiunii, durata și starea fetală. Mecanismul alterării neuronale în consecința acțiunii diverșilor factori este următorul.

La nivel fundamental, leziunea SNC apare în urma unui aport insuficient de oxigen și substanțe nutritive cum ar fi glucoza; în consecință neuronii și glia nu mai pot menține homeostaza. Odată ce aprovizionarea neuronilor cu metaboliți energetic bogați ca adenzin trifosfatul (ATP) este compromisă, din cauza hipoxiei-ischemiei, se produce o epuizare a mecanismelor energetic dependente ale homeostazei intracelulare. Apare depolarizarea neuronală, urmată de trecerea intracelulară a Ca^{2+} și Na^+ . Aceasta creează un gradient osmotic și electrochimic ce favorizează aportul intracelular de cationi și apă. Ca rezultat apare edemul citotoxic. În cazul unei severități pronunțate, aceasta poate fi urmată de liza imediată a celulei. Datele literaturii confirmă că unii factori adiționali pot favoriza afectarea celulară. Acești factori includ acumularea extracelulară a neurotransmițătorilor excitatori datorită suportului energetic redus, care promovează edemul celular mediat de receptori și acumulare de calcium intracelular, pe de o parte, și generarea de radicali liberi, pe de altă parte [1, 25, 10]. Aceștia sunt cei mai alteranți factori, mai ales dacă sunt susținuți de o stare de depolarizare hipoxică celulară.

Dacă aportul de oxigen este redus, iar suportul cu substrat energetic este menținut efectiv (ex.: hipoxie), celulele se vor adapta în două modalități, pentru a evita sau întârzia depolarizarea. Inițial celulele pot folosi metabolismul anaerob, pentru a susține o perioadă de timp producerea de metaboliți energetic bogați. Utilizarea metabolismului anaerob este inefficientă datorită producerii a doar 2 molecule de ATP și acid lactic. În felul acesta, rezervele de ATP se epuizează rapid și apare acidoza metabolică cu consecințe locale sau generalizate. A doua posibilitate este că SNC poate să reducă pentru o perioadă de timp consumul de energie. Fenomenul este bine vizualizat în neuronii unde o hipoxie moderată induce o stare de voltaj înalt și frecvență encefalografică scăzută, care necesită un consum de oxigen mai scăzut [1, 25, 27].

Odată cu progresarea hipoxiei, activitatea neuronală se epuizează, ceea ce cauzează depolarizarea neuronală. Astfel, creierul este protejat atât timp cât depolarizarea este evitată. În cazul în care aportul de oxigen și sursă energetică sunt reduse, opțiunile pentru celula neuronală sunt mult mai limitate, deoarece este lipsă nu numai de oxigen, ci și de glucoză, care menține metabolismul anaerob.

Această situație poate apărea în cazurile de ischemie pură (aport sangvin scăzut), dar mai ales în caz de hipoxie-ischemie: de exemplu, aport tisular scăzut asociat cu conținut scăzut de oxigen. În cazul compromiterii cardio-hipoxice, epuizarea metaboliților energetici cerebrali este mult mai rapidă și profundă. Ea poate fi asociată cu o acidoză mai puțin pronunțată, ambele fiind cauzate de rezerve scăzute de glucoză care pot fi metabolizate în lactat.

Conform datelor din literatură, în cazul hipoxemiei ușoare sau moderate, fătul se poate adapta în deplină măsură, fapt demonstrat de normalizarea BCF, tensiunii arteriale (TA) și a mișcărilor fetale (profilul biofizic), redistribuția sangvină fiind menținută [11, 22]. Sub aspect clinic aceasta se manifestă prin retard de dezvoltare intrauterină (RDIU) și sistare cerebrală. La acești feți se poate îmbunătăți oxigenarea tisulară prin creșterea sintezei de hemoglobină mediată de o eliberare de eritropoetină.

În concluzie, unul din cele mai importante scopuri este de a determina la timp fătul din grupul de risc de decompensare, pentru a preveni o consecință severă sau chiar moartea. Un schimb de gaze scăzut și asfixie usoară constituie o parte componentă normală a travaliului, iar feții fără patologie au o abilitate enormă de a răspunde la intervalele de hipoxie-asfixie, în același timp menținând funcționarea adecvată a organelor ca inima și SNC. Problema clinică cea mai importantă este identificarea fătului cu o capacitate scăzută de adaptare la asfixie.

Conform părerii oficiale a Colegiului Regal de Obstetrică și Ginecologie, cercetările de bază în domeniul cauzelor și prevenirii afecțiunii perinatale fetale a SNC s-au focusat dramatic de la hipoxie-ischemie spre rolul primordial al infecției materne și răspunsului inflamator fetal [17, 31, 32]. În cazul unui făt prematur, datele epidemiologice sugerează că infecția intrauterină poate cauza afecțiune cerebrală la feții născuți până la termenul de 32 săpt. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) demonstrează că atât materia albă, cât și cea cenușie sunt vulnerabile. Afectarea substanței albe se reflectă la RMN ca semnale de intensitate sporită, difuză, care probabil reflectă o astroglioză difuză cu o pierdere ulterioară de oligodendrocite producătoare de mielină [14]. Această stare patologică poate fi observată la aproximativ 80% dintre feții născuți înainte de termen. Necroza multifocală rezultantă a schimbărilor chistice în materia albă, de ex.: leucomalacia periventriculară (PVL) este observată mai rar, fiind asociată, de regulă, cu paralizia cerebrală.

Antecedentele clinice asociate cu acest tip de afecțiune includ pirexia maternă, ruptura prenatală de membrane cu o perioadă alichidiană lungă și leucocitoză maternă. În urma metaanalizelor, s-a constatat că corionamnionita clinică este în strânsă corelație cu PVL, (RR 3.0; 95% CI, 2.2–4.0) și paralizia cerebrală (RR 1.9; 95% CI, 1.4–2.50.9–2.7) [13]. Totuși, nu toate studiile confirmă asocierea dintre corionamnionită și paralizia cerebrală. De exemplu, studiul EPICure al feților născuți la 25 săpt. sau mai puțin sugerează că corionamnionita clinic suspectată este mai rar asociată cu paralizia cerebrală. Această divergență este probabil datorată faptului că cheia factorului etiologic nu este infecția/inflamația maternă (corionamnionita), ci răspunsul inflamator fetal. Vasculita fetală, dar nu inflamația la nivel de placentă sau membrana este asociată cu detectări ultrasonografice de ecogenități ale materiei albe la făt.

Aceste studii sunt susținute de două mari ipoteze:

1. Au fost demonstrate asocierile dintre markerii inflamației (corionamnionita confirmată din punct de vedere clinic și histologic și citochinele proinflamatorii), dar rolul bacteriei ca stimul al inflamației este rar demonstrat, probabil din motivul dificultăților practice de izolare și identificare bacteriană.

2. Rezultatul căutat este de obicei PVL sau paralizia cerebrală. Aceasta ignoră faptul că noile posibilități ale RMN în unele cazuri indică o afectare difuză a materiei albe lezate, cu manifestări clinice diferite de PVL și paralizie cerebrală.

În cazul feților la termen, deși sunt multe studii care arată relația dintre infecția maternă și afectarea cerebrală, asocierea pare a fi mai puternică decât cea observată la nașterile premature. Riscul relativ sumar pentru dezvoltarea paraliziei cerebrale, conform studiilor consacrate corionamnionitei, era de 4.7 (95% CI 1.3–16.2). În aditie, pirexia maternă pe parcursul travaliului este relatată la o incidență sporită de afectare cerebrală fetală, în special encefalopatie în perioada postnatală imediată [19, 20, 30, 18].

Combinăția dintre pirexia maternă și hipoxia/ischemia fetală este asociată cu un risc sporit în particular de paralizie cerebrală (OR 78, 95%CI 4.8–406), care, probabil, demonstrează un synergism dintre acești doi factori.

Sunt câteva căi prin care infecția maternă poate duce la inflamație la nivel de SNC. Substanțele produse de bacterii pot trece în circulația fetală, legându-se cu proteine specifice de pe membrane, cum ar fi CD14 al celulelor proinflamatorii din întregul corp, inclusiv cele din SNC. Aceasta inițiază o cascadă de evenimente intracelulare cu eliberarea citochinelor proinflamatorii care au efecte cerebrale variabile, incluzând efectul citotoxic direct asupra neuronilor și oligodendrocitelor cu eliberare de oxid nitric (NO) și disfuncție mitocondrială [3].

Oxidul nitric, cunoscut și ca factorul relaxant derivat al endoteliului, este un radical liber produs de sintetaza NO din L arginină și oxigen [28, 3]. NO este produs în creierul fetal pe parcursul hipoxiei/ischemiei, fenomen asociat cu producerea de nitrogen reactiv și peroxidare lipidică [2].

Producerea de NO este sporită pe parcursul reperfuziei, care apare în cazul re aprovizionării cu substanțele necesare. Oxidul Nitric se alipește ireversibil de hemoglobină și deci este înlăturat din circuitul adiacent. Pe parcursul stărilor de hipoperfuzie extragerea NO este îngreunată. NO este produs de celule neuronale ca răspuns la o creștere de Ca^{2+} intracelular [4, 29].

În ischemia celulară NO are efect citotoxic și protectiv. Beneficiile NO endotelial sunt următoarele: vasodilatarea, inhibarea agregării plachetare și a neutrofilelor și inhibarea superoxidării. Inhibarea producerii de NO endotelial inițiază adeziunea leucocitelor mediate superoxidic la postcapilare și sporește extravazarea. Rolul NO neuronal a fost revăzut recent: s-a demonstrat că, fiind secretat de macrofagi activați, de celulele endoteliale sau astrocite, NO poate fi citotoxic.

Hipoperfuzia fetală sistemică, afectarea endotelială și agregarea leucocitară pot contribui la ischemizarea tisulară locală. Aceste mecanisme descrise mai sus pot duce direct la moarte celulară, dar totodată pot avea și efect neurotoxic indirect prin sensibilizarea cerebrală la ischemie și ulterior capacitate scăzută de adaptare la travaliu cu complicații ulterioare severe, inclusiv sfârșit letal.

Implementări clinice

În întreaga lume sunt propuse diverse aspecte de management al gravidelor din grupul de risc:

1. Antibioticele.

În cazul corionamnionitei clinic manifestate este propusă utilizarea bacteriostaticelor în defavoarea antibioticelor cu efect bactericid, a căror utilizare asociată cu o eliberare mai scăzută de endotoxine scade răspunsul inflamator fetal.

2. Steroizii.

Administrarea antenatală a glucocorticoizilor datorită efectului lor antiinflamator și rolului protector asupra materiei albe a creierului reduce riscul de complicații neonatale cum ar fi hemoragiile intraventriculare.

3. Progesteronul.

Se observă un interes reînnoit față de utilizarea progesteronului, pentru a prelungi sarcina în cazul iminenței de naștere prematură. Studiile demonstrează că derivații progesteronului, cum ar fi medroxiprogesteronacetatul, au efect antiinflamator și neuroprotector [9].

4. Modalitatea de naștere.

Dacă se presupune o sensibilizare cerebrală fetală datorită hipoxiei/ischemiei și răspunsului inflamator ulterior, este rezonabilă evitarea nașterii per vias naturalis, perioadă asociată cu un grad de stres hipoxic fetal, fiind o procedură neuroprotectivă. În studiul semnat de autorii australieni Badawi și coautorii săi [9], operația cezariană electivă este asociată cu o reducere semnificativă a encefalopatiei la nou-născuții la termen (OR 0.17, 95% CI 0.05–0.56), iar operația cezariană urgentă este asociată cu un risc sporit de dezvoltare a complicațiilor. Această dilemă clinică este o selecție cazuistică, deoarece majoritatea nou-născuților de la mamele cu pirexie nu vor suferi complicații ale SNC, indiferent de modalitatea de naștere.

În prezent, monitorizarea atentă prin utilizarea dopplerografiei arterei cerebrale media și circuitului utero-placentar, utilizarea profilului biofizic [11] desfășurat pentru diagnosticul timpuriu al stă-

rii intrauterine fetale și operația cezariană timpurie în caz de necesitate, dacă sunt prezente semne de hipoxie fetală și corionamnionită gravă, poate fi acceptată; totodată, sunt necesare studii aprofundate în domeniu, pentru a susține această teorie.

5. *Investigații suplimentare.*

Actualmente, în lume este propusă cercetarea concentrației proteinei S100B ca marker al afectării SNC la feții de la mamele din grupul de risc cu astfel de complicații cum ar fi preeclampsia, rupearea prematură și prenatală a pungii amniotice (RPPA), sarcini complicate cu RDIU și hipoxie cronică intauterină fetală etc. [7, 8, 15].

S100B este o neuroproteină, care se găsește în concentrații sporite după afectarea celulară în SNC și, trecând bariera hematoencefalică placentară, poate fi detectată în sângele matern [5, 6, 7, 12]. Conform studiilor elaborate de diverși autori, în cazul sarcinilor complicate cu RDIU, la un cutoff de 0,72 g/l, sensibilitatea este de 100% [95% intervalul de confidențialitate de (95% CI), 87%–100%], iar specificitatea de 99.3% (97.5%–99.9%) pentru prezicerea hemoragiilor intaventriculare (HIV)[7, 8]. Conform acestor studii, pentru diagnosticarea afectării SNC, cercetarea S1100B este remarcabilă, chiar până la apariția semnelor de pericol la investigațiile de laborator standard cum ar fi USG [11, 21].

Posibilitatea de monitorizare a feților de la mamele din grupul de risc, în perioada perinatală prin metoda biochimică, ar putea fi folositoare pentru detectarea cazurilor de risc de dezvoltare a complicațiilor neurologice, de apreciere timpurie a leziunilor cerebrale și în scopul aplicării cât de curând posibil a metodelor de prevenire.

Concluzii

1. Feții gravidelor, a căror sarcină este complicată cu diverse stări patologice, care le încadrează în grupul de risc, pot dezvolta complicații ale SNC prin mecanisme de hipoxie/asfixie, inflamație și prin efect citotoxic direct.

2. Este necesară monitorizarea minuțioasă a stării intrauterine a fătului pentru diagnosticarea timpurie a complicațiilor cerebrale.

3. Se recomandă efectuarea studiilor privind implementarea investigațiilor biochimice și instrumentale de preferință neinvazive, moderne, pentru diagnosticarea timpurie a afecțiunilor SNC la feții în sarcinile compromise.

În baza Programului de Stat “Biomedicină, Farmaceutică, Menținere și Fortificare a Sănătății”, conform hotărârii Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Republicii Moldova, Nr. 210 din 06 noiembrie 2008, este aprobat un studiu cu denumirea “Profilaxia precoce și tratamentul preventiv al gravidelor cu risc sporit de patologie a sistemului nervos central la făt, în vederea micșorării invalidității copiilor”, care are ca scop aprecierea conduitei sarcinii și nașterii la aceste gravide, pentru a oferi medicilor neonatologi pacienți viabili, iar în cazul diagnosticării afecțiunilor SNC, pentru a alege conduita optimă, în scopul reducerii riscului de agravare a stărilor patologice deja prezente.

Bibliografie selectivă

1. Astrup. O., Symon L., Branston N., et al. *Cortical evoked potential and extracellular K and H and critical levels of brain ischemia Stroke*; Brain Res. 1977; 8: 51-57.

2. Bagenholms R., Nilsson U., Kjellmer I. *Formation of free radicals in hypoxic ischemic brain damage in the neonatal rat, assessed by an endogenous spin trap and lipid peroxidation*; Brain Res. 1997; 773: 132-138.

3. Brown G.C. *Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide from activated glia-inhibiting neuronal respiration, causing glutamate release and excitotoxicity*. Journal of Neuroscience 2001; 21:80–91.

4. Bejar R., Wozniak P., Allard, M, et al. *Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants*. Am.J.Obstet.Gynecol. 1988; 159:357.

5. Chase H.P., Welch N.N., Dabiere C.S., Vasan N.S., Butterfield L.J., Hu J., Ferreira A., Van Eldik L.J., *S100b induces neuronal death through nitric oxide release from astrocytes*. J. Neurochem. 1997; 69:2294–301.

6. Choi D.W., *Calcium: still center stage in hypoxic/ischemic neuronal death*. Tends Neurosci. 1995; 18: 58-60.

7. Gazzolo D., Marinoni E., Di Iorio R., Lituania M., Marras M., Bruschetti M., Pierluigi L. Bruschetti L., Rosanna L., Michetti F. *High Maternal Blood S100B Concentrations in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction and Intraventricular Hemorrhage*. *Obst. and Gynec.* 2003 8: 31-35.
8. Gazzolo D, Masetti P, Meli M, Grutzfeld D, Michetti F. *Elevated S100B protein as an early indicator of intracranial haemorrhage in infants subjected to extracorporeal membrane oxygenation*. *Acta Paediatr* 2002; 91:218–21.
9. Hagberg H., Mallard C. *Antenatal brain injury: aetiology and possibilities of prevention*. *Semin.Neonatol.* 2000; 5:41–51.
10. Harding K., Rawson J.A., Griffiths P.A. et al. *The influence of acute hypoxia and sleep states on the electrical activity of the cerebellum in the sheep fetus*. *Electroencephalogr.Clin. Neurophysiol.* 1984; 57: 166-173.
11. Heibel M., Heber R., Bechinger D., Kornhuber H. *Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain*. *Neuroradiology* 1993; 35:85–91.
12. Heizmann C.W. *Ca-binding S100 proteins in the central nervous system*. *Neurochem.Res.* 1999; 24: 97–100.
13. Impey L., Greenwood C., Macquillan K., Reynolds M., Sheil O. *Fever in labour and neonatal encephalopathy: a prospective cohort study*. *BJOG* 2001; 108: 94–97.
14. Inder T.E., Wells S.J., Mogridge N.B., Spencer C., Volpe J.J. *Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study*. *J.Paediatr.* 2003; 143:171.
15. Ingebrigtsen T., Romner B. *Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury*. *Restor.Neurol.Neurosci.* 2003; 21:171–176.
16. Kliegman M. *Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy*. *Obstet.Gynecol.* 2003; 102:628-636.
17. Leviton A., Paneth N., Reuss M.L., et al. *Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants*. *Developmental Epidemiology Network Investigators. Pediatr.Res.* 1999; 46:56.
18. Lieberman E., Eichenwald E., Mathur G., Richardson D.K., Heffner L., Cohen A. *Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants*. *Pediatrics* 2000; 106: 983–988.
19. Low O. A. *Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis and classification* *Obstetr. Gynecol.* 1997; 176: 957-959.
20. MacLennan A. *A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement*. *BR Med.* 1997; 319: 1054-1059.
21. Michetti F., Massaro A., Murazio M. *The nervous system-specific S100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system*. *Neurosci.Lett.* 1979;11:171–175.
22. Nelson K., Dambrosia J., Ting T. et al. *Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy* *Obstetr.Gynecol.* 1996; 71: 899-905.
23. *Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology*. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics, 2003; 17: 45-46.
24. Pharoah P., Platt M., Cooke T. *The changing epidemiology of cerebral palsy*. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal.* 1996; 75:169.
25. Raivich G., Bohatschek M., Kloss C., Werner A., Jones L., Kreutzberg G. *Neuroglial activation in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function*. *Brain Res. Rev.*1999; 30:77–105.
26. Redline R. *Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192:212.
27. Rothman S., Olney J. *Excitotoxicity and the NMDA receptor/ still lethal after eight years* *Trends. Neurosci.* 1995; 18: 57-58.
28. Tan S., Zhou F., Nielsen V., Wang Z., Gladson C., Parks D. *Increased injury following intermittent fetal hypoxia-reoxygenation is associated with increased free radical production in fetal brain*. *J.Neuropathol. Exp.Neurol.* 1999; 58: 972–981.
29. Tan S., Zhou F., Nielsen V., Wang Z., Gladson C., Parks D. *Sustained hypoxia-ischemia results in reactive nitrogen and oxygen species production and injury in the premature fetal brain*. *J.Neuropathol.Exp. Neurol.* 1998; 57: 544–553.
30. Westgade O., Gunn T. *Antecedents of neonatal encephalopathy with fetal acidemia at term* *Br.Obstetr. Gynecol.* 1999; 16: 774- 782.

31. Wu Y., Colford J. *Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis*. JAMA 2000; 284:1417–1424.

32. Yvonne W., Gabriel J., Grether J., Croen L., Greene J., Newman T. *Chorioamnionitis and Cerebral Palsy in Term and Near-Term Infants*. JAMA 2003; 290:2677-2684.

Rezumat

Afecțiunile severe apărute la nivel de unitate mamă-placentă-făt, deseori, sunt urmate de patologii ale SNC, manifestate pe parcursul întregii vieți, influențând calitatea acestora și sporind cheltuielile societății. Patologiile grave materne de diferită geneză afectează SNC prin leziuni hipoxico-ischemice, răspuns inflamator fetal și afectare citotoxică directă. Pentru diagnosticul timpuriu al acestor patologii, pe parcursul perioadei de gestație, sunt propuse metode biochimice moderne, neinvazive, a căror sensibilitate și selectivitate sunt demonstrate. Problema conduitei sarcinii și nașterii la acest grup de gravide este încă discutabilă și necesită studii aprofundate.

Summary

Disorders of the maternal-placental-fetal unit often results in fetal brain injury, which in turn results in one of the highest burdens of disease, because of the lifelong consequences and cost to society. Severe maternal pathologies of diverse genesis affect foetal CNS thru hipoxico-ischemic lesions, inflammatory response and direct cytotoxic effect. For early diagnostic of brain injury, during gestational period, are proposed modern, noninvasive biochemical methods, sensibility and selectivity of wich, are demonstrated. The problem of pregnancy and labor management at this group of pregnant women is still discussed and request long-term research.

PARTICULARITĂȚI REGIONALE ALE STĂRII DE SĂNĂTATE A COPIILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA. INTERFERENȚE ECOLOGICE

Liubov Vasilos, d. h. în medicină, prof. univ., **Ala Cojocaru**, dr. în medicină, conf. cerc., **Marina Aramă**, cerc. șt., **Adela Horodișteanu-Banuh**, dr. în medicină, cerc. șt., IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Situația în acordarea serviciilor de ocrotire a sănătății copiilor nu este una foarte favorabilă în republică. Transferul acestui segment medical sub tutela medicului de familie cere o perioadă de timp mai îndelungată de adaptare, de formare a specialiștilor de calificare înaltă în domeniul pediatriei, fapt care este încetinit și de insuficiența de cadre în localitățile raionale și rurale. În pofida greutăților acestei perioade de tranziție, implementarea sistemului de medicină de familie a condus la îmbunătățirea unor indici ai sănătății publice. Astfel, unul din indicii medico-demografici de bază ai populației – mortalitatea infantilă înregistrează o pantă descrescândă de la 16,3‰ în 2001 la 11,3‰ în 2007. Însă indicii constant scăzuți ai natalității (în jur de 10,0‰ în 2001-2006) și sporii ai mortalității generale (11,0‰ în 2001 și 12,0‰ în 2006) nu asigură un spor natural pozitiv al populației, acesta variind în limitele -1,0 în 2006; -1,4 în 2007 (înregistrând valori până la -9,4 în diferite raioane ale republicii și menținându-se pozitiv numai în Chișinău, Bălți și raionul Ialoveni). Este înaltă și mortalitatea copiilor de 0-4 ani – 14,0‰ (2006-2007). Sunt alarmante datele despre cauzele mortalității infantile, locurile de frunte fiind menținute de malformațiile congenitale – un indicator cert al calității mediului ambiant (1/4 din rata cauzală a mortalității infantile), patologia respiratorie (18,3% în 2006 și 15,7% în 2007). De menționat că 20% din cazurile de mortalitate infantilă au loc la domiciliu, în special în localitățile rurale [Centrul Național de Management în Sănătate, 2008; Raportul științific al Laboratorului Pediatrie al IMSP ICȘDOSMC “Aprecierea riscului major al mortalității perinatale, infantile și invalidității neurologice la copii din Republica Moldova”, 2002-2003].

Totodată, analiza datelor statisticii oficiale și cercetărilor noastre proprii în cadrul proiectelor implementate în ultimele două decenii constată o ascendență a morbidității generale a copiilor în republică.

De notat că indicii ce caracterizează evoluția demografică a populației și stării de sănătate a po-