

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616-053.31/32 : 616-007.12 : [616.8+616-056.2]

JITARCIUC ALA

**DEZVOLTAREA FIZICĂ ȘI NEUROLOGICĂ A COPIILOR CU
RETARD DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ ÎN PRIMUL AN DE
VIAȚĂ**

322.01 - PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

STRATULAT PETRU

**Doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar**

Autor:

Ala Jitarciuc

CHIȘINĂU, 2017

©JITARCIUC ALA, CHIȘINĂU, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză).....	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. ROLUL RETARDULUI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ ÎN MORBIDITATEA INFANTILĂ. STRATEGIILE OPORTUNE DE PREVENIRE	18
1.1. Factorii etiologici ai retardului de creștere intrauterină.....	19
1.2. Fiziopatologia adaptării fătului cu retard de creștere intrauterină.....	27
1.3. Impactul retardului de creștere intrauterină asupra stării de sănătate.....	32
1.4. Concluzii la Capitolul 1.....	44
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	45
2.1. Caracteristica generală a cercetării (design, eșantionare, caracteristica loturilor).....	45
2.2. Metode de investigație.....	49
2.3. Metodele statistice de analiză a rezultatelor obținute.....	51
2.4. Concluzii la Capitolul 2.....	52
3. FACTORII DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA RETARDULUI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ	53
3.1. Aspectul medico-social, factorii de risc materni și placentari în apariția retardului de creștere intrauterină	53
3.2. Factorii de risc ce determină tipul retardului de creștere intrauterină	60
3.3. Concluzii la Capitolul 3.....	66
4. PARTICULARITĂȚILE NAȘTERII ȘI MECANISMELE DE ADAPTARE A NOU-NĂSCUTULUI MIC PENTRU VÂRSTA DE GESTAȚIE ÎN PERIOADA NEONATALĂ.....	68
4.1. Particularitățile evoluției nașterii în cazul retardului de creștere intrauterină.....	68
4.2. Caracteristici clinice ale nou-născutului mic pentru vârsta de gestație în perioada neonatală.....	71
4.3. Estimarea markerului fermentativ succinatdehidrogenaza în zilele 1, 3, 15 de viață ale copilului mic pentru vârsta de gestație.....	75
4.4. Concluzii la Capitolul 4.....	82
5. PARTICULARITĂȚILE DEZVOLTĂRII ȘI STĂRII DE SĂNĂTATE A COPIILOR MICI PENTRU VÂRSTA DE GESTAȚIE PE PARCURSUL PRIMULUI AN DE VIAȚĂ.....	83

5.1. Dezvoltarea fizică postnatală a copiilor mici pentru vârsta de gestație: evoluția parametrilor antropometrici de bază în primul an de viață.....	83
5.2. Nivelul dezvoltării neurologice (domeniile cognitiv, limbaj și motor) a copiilor mici pentru vârsta de gestație, la vârsta de un an	88
5.3. Morbiditatea somatică și neurologică a copiilor MVG, în primul an de viață	93
5.4. Concluzii la Capitolul 5.....	97
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	99
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	105
BIBLIOGRAFIE	108
ANEXE.....	124
Anexa 1. Asocieri dintre sănătatea maternă, adaptarea clinico-metabolică cu dizabilitățile neurologice, somatice și fizice la copiii mici pentru vârsta de gestație.....	124
Anexa 2. Valorile medii ale indicilor antropometrici la copiii mici pentru vârsta de gestație la termen în funcție de gen, în primul an de viață, comparativ cu AVG.....	125
Anexa 3. Valorile medii ale indicilor antropometrici la copiii mici pentru vârsta de gestație prematuri în funcție de gen, în primul an de viață, comparativ cu AVG.....	126
Anexa 4. Dinamica adaosului ponderal la fetițele mici pentru vârsta de gestație premature pe parcursul primului an de viață.....	127
Anexa 5. Dinamica creșterii taliei fetițelor și băieților mici pentru vârsta de gestație la termen pe parcursul primului an de viață.....	128
Anexa 6. Dinamica creșterii taliei la fetițele mici pentru vârsta de gestație premature pe parcursul primului an de viață.....	129
Anexa 7. Dinamica creșterii perimetrului cranian la fetițele și băieții mici pentru vârsta de gestație la termen pe parcursul primului an de viață.....	130
Anexa 8. Dinamica creșterii perimetrului cranian la fetițele mici pentru vârsta de gestație premature pe parcursul primului an de viață.....	131
Anexa 9. Implementări în practică, certificate cu drept de autor.....	132
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	143
CURRICULUM VITAE.....	144

ADNOTARE

Jitarciuc Ala

„Dezvoltarea fizică și neurologică a copiilor cu retard de creștere intrauterină în primul an de viață” Teză de doctor în medicină, Chișinău, 2017

Structura tezei: conține introducere, revista literaturii, materiale și metode de cercetare, 3 capitole cu rezultate, sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări practice. Bibliografia include 189 de titluri. Lucrarea este expusă pe 107 pagini, ilustrată cu 52 de tabele, 14 figuri și conține 9 anexe.

Cuvinte-cheie: retard de creștere intrauterină (RCIU), tip simetric, tip asimetric, copil mic pentru vârsta de gestație (MVG), dezvoltare fizică și neurologică.

Domeniul de studiu: pediatrie, neonatologie.

Scopul studiului: Studiul particularităților dezvoltării fizice și neurologice a copiilor cu retard de creștere intrauterină în primul an de viață, pentru optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele studiului: studierea factorilor de risc ai RCIU; estimarea particularităților adaptării clinice și metabolice a copilului MVG în perioada neonatală; evaluarea particularităților dezvoltării fizice și neurologice și evidențierea morbidității copiilor MVG în primul an de viață.

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră pentru cercetările autohtone a fost studiată contribuția factorilor de risc socio-demografici, materni, placentari pentru RCIU, elucidate particularitățile adaptării clinice și metabolice a copilului MVG în perioada neonatală.

Problema științifică soluționată în teză. Au fost elucidați factorii de risc pentru RCIU, caracteristici pentru populația autohtonă, ceea ce permite delimitarea cazurilor de risc și întreprinderea oportună a măsurilor preventiv-curative la diferite etape de asistență medicală.

Importanța teoretică a cercetării. Au fost aduse noi dovezi privind aportul factorilor de risc în mecanismul etiopatogenic al RCIU. Au fost acumulate rezultate științifice noi despre impactul tensionării proceselor de adaptare asupra sănătății copilului în perioada neonatală în cazul RCIU. Studiul a aprofundat cunoștințele în evaluarea diferitelor domenii ale dezvoltării fizice și neurologice ale copilului MVG. Pentru prima dată au fost propuși o serie de factori de predicție pentru reținerile de dezvoltare și pentru instalarea morbidității neurologice la copii MVG în primul an de viață.

Valoarea aplicativă: În baza studiului s-a elaborat un algoritm de conduită a copiilor sugari cu MVG și protocolul de management al retardului de creștere intrauterină.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică a secțiilor de nou-născuți ale IMSP IMC, a Centrului de diagnostic și supraveghere neonatală a copiilor din grupurile de risc din cadrul secției de prematuri, fiind reflectate în 5 acte de implemenare și 3 certificate cu drept de autor.

РЕЗЮМЕ

Житарчук Алла

„Физическое и неврологическое развитие детей с задержкой внутриутробного развития плода на первом году жизни” Диссертация Кандидата Медицинских Наук, Кишинев, 2017

Структура диссертации: введение, список литературы, материалы и методы исследования, 3 главы содержащие результаты, синтез полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Библиография включает 189 наименований. Работа представлена на 107-х страницах, иллюстрирована 52 таблицами, 14 рисунками и содержит 9 приложений.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), симметричный, асимметричный тип, малый для гестационного возраста (МГВ), физическое и неврологическое развитие.

Область исследования: педиатрия, неонатология.

Цель исследования: Изучение физико-неврологических особенностей развития детей с задержкой внутриутробного развития в младенчестве для оптимизации по ведению медицинского персонала.

Параметры исследования: изучение факторов риска ЗВУР; определение особенностей клинической и метаболической адаптации ребенка МГВ в неонатальном периоде; оценка физических и неврологических особенностей и МГВ детской заболеваемости на первом году жизни.

Научная новизна и оригинальность работы. Впервые в истории отечественных исследований, была изучена роль социально-демографических, материнских, плацентарных факторов риска для ЗВУР, были выявлены особенности клинико-метаболической адаптации у ребенка МГВ в неонатальном периоде.

Научная задача, решенная в диссертации. Были выявлены факторы риска ЗВУР, характерные для местного населения, что позволяет разграничивать случаи риска и принимать надлежащие лечебно-профилактические меры на различных этапах медицинской помощи.

Теоретическое значение диссертации: Были предоставлены новые доказательства о влиянии факторов риска на этиопатогенетический механизм возникновения ЗВУР. Были накоплены новые научные результаты о влиянии напряжённости процессов адаптации на здоровье ребенка при ЗВУР в неонатальном периоде. Это исследование углубило знания относительно оценки различных областей неврологического и физического развития ребенка МГВ. Впервые был предложен ряд прогностических факторов касательно задержек в развитии и установки неврологической заболеваемости у МГВ детей в первый год их жизни.

Практическая ценность диссертации: Основываясь на исследовании, был разработан алгоритм поведения младенцев МГВ и протокол управления задержкой внутриутробного развития.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования были внедрены на практике в деятельность отделений по уходу за новорожденными ПМСУ ИМР, а также в деятельность Центра по Диагностике и Наблюдению за детьми из групп риска, будучи отражены в 5 актах внедрения и 3 сертификатах, защищенных авторскими правами.

SUMMARY

Jitarciuc Ala

„Physical and neurological development of children with intrauterine growth retardation in the first year of life”, MD Thesis Chisinau, 2017

Thesis structure: contains an introduction, literature review, research materials and methods, 3 chapters with results, summary of obtained results, conclusions, practical recommendations. The bibliography includes 189 titles. The paper is illustrated by 52 tables, 14 figures, contains 9 annexes and it is exposed on 107 pages.

Keywords: intrauterine growth retardation (IUGR), symmetrical and asymmetrical type, small for gestational age baby (SGA), physical and neurological development.

Field of the research: pediatrics, neonatology.

The purpose of the research: evaluation of maternal and placental risk factors, clinical and metabolic adaptation and health condition of a baby with IUGR in the first year of life and optimization of management of the patients.

The research objectives: to study factors of risk of IUGR; to predict features of clinical and metabolic adaptation of a SGA child in the neonatal period; evaluation of the physical and neurological peculiarities and morbidity of SGA child in the first year of life.

Scientific novelty and originality: For the first time in the local research, the role of potential socio-demographic, placental and maternal risk factors for IUGR has been studied, peculiarities of clinical and metabolic adaptation of a SGA child in the neonatal period have been revealed.

The scientific problem solved in the thesis. Risk factors for IUGR, specific for local population have been elucidated, which allows to delimitate risk cases and take appropriate preventive and curative measures at different stages of healthcare.

Theoretical significance of the thesis: New evidence was brought up regarding the contribution of risk factors in the ethiopathogenetic mechanism of IUGR. New scientific results have been accumulated the impact of tension and challenge in the adaptation processes on child health in the neonatal period. This study has deepened knowledge in evaluating different areas of neurological and physical development of the SGA child. For the first time a number of predictive factors has been proposed for retardation in development and for the installation of neurological morbidity in SGA children in the first year of life.

Practical value: It allowed to develop an algorithm SGA babies' behaviour and a protocol of intrauterine growth retardation management.

Implementation of scientific results. The study results were implemented in practical activity of the newborns' divisions of the PMSI MCI, of the Diagnostic and Supervision Center for neonates from risk groups within the premature babies departments of the Institute, being reflected in 5 acts of implementation and 3 certificates with copyright.

LISTA ABREVIERILOR:

A – coeficientul asimetriei	ROP – retinopatia prematurului
ATP – adenzinotriofosfat	SDH – succinatdehidrogenază
AVG – adecvat vârstei de gestație	SDR – sindrom de detresă respiratorie
BSID-III – Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Scala Bayley și Toddler de evaluare a dezvoltării copiilor (ediția III)	SNC – sistem nervos central
CMV – citomegalovirus	t – talie
CPAP – presiune pozitivă continuă la sfârșitul expirului	Q – activitate medie fermentativă
Cv – coeficientul variației	s.g. – săptămâni de gestație
DBP – diametrul biparietal al capului	v.c. – vârstă corectată
EHI – encefalopatie hipoxico-ischemică	v.g. – vârstă de gestație
EUN – enterocolită ulcero-necrotică	
GMN – greutate mică la naștere	
IU – infecție intrauterină	
HFC – hipoxie fetală cronică	
HMMM – heparină cu masă moleculară mică	
HIS – hipertensiune indusă în sarcină	
HIV – hemoragie intraventriculară	
HTPP – hipertensiune pulmonară persistentă	
IGF – factor de creștere insulenic	
m – masă	
MN – mortinatalitate	
MVG – mic pentru vârsta de gestație	
Nh – nou-născut	
PA – perimetrul abdominal	
PC – perimetrul cranian	
PC – paralizie cerebrală	
PCF – persistența circulației fetale	
RCEU – retard de creștere extrauterină	
RCIU – retard de creștere intrauterină	

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Retardul de creștere intrauterină (RCIU) este definit ca fătul sau nou-născutul care prezintă micșorarea potențialului genetic de creștere în favoarea mecanismelor patologice [63, 140]. Termenii RCIU și mic pentru vârsta gestațională (MVG) sunt adesea folosiți pentru a descrie aceeași problemă, deși există diferențe subtile între cei doi termeni. MVG este diagnosticat ca greutatea fetală sau la naștere (GN) mai mică de percentila 10 pentru vârsta gestațională corectată pentru paritate și gen pe curbele de creștere a populației [63, 140], fiind subclasificat ca moderat (GN cuprinsă între percentila 3 și 10) și sever (GN mai mică de percentila 3). RCIU este o definiție clinică și aplicată la copiii cu dovezi clinice de malnutriție [140]. Există două tipuri de RCIU: simetric și asimetric. RCIU simetric este precoce, sever, fiind cauzat de factori intrinseci, cum ar fi infecțiile congenitale sau anomaliile cromozomiale, sau apare secundar unei cauze fetale sau materne din primul sau al doilea trimestru [45, 166]. În acest tip, toți parametrii sunt reduși: greutatea, talia și perimetrul capului. RCIU de tip asimetric se instalează tardiv, din al 2-lea sau al 3-lea trimestru de sarcină, este moderat și are origine utero-placentară [45, 166]. Nou-născuții MVG tip simetric prezintă rezultate mai bune pe termen scurt în ceea ce privește supraviețuirea, însă se clasează pe termen lung la un copil cu risc mai mare de dizabilitate [154].

Incidența maximă a greutatei mici la naștere în subregiunile lumii este următoare: în Asia de Sud – 27%, Africa de Vest – 16%, bazinul Carib – 12% și Europa de Vest – 7%, iar incidența minimă în Africa de Nord – 11%, America de Nord și de Sud – 8%, Asia Centrală – 6% și Europa de Sud și de Est – 6% (UNICEF 2014. Global Nutrition Report. Action accountability to accelerate the world's progress on nutrition) [171]. Incidența RCIU variază între țări, populații, rase și crește odată cu scăderea vârstei de gestație. De la 14 până la 20 de milioane din cazuri de GMN se atestă anual în țările în curs de dezvoltare. Pentru GMN și, respectiv, RCIU-GMN, cele mai înalte incidențe se găsesc în Asia de Sud Centrală (28%, 33%). La nivel național, cele mai înalte incidențe pentru RCIU-GMN respectiv, sunt: Bangladesh (50%, 39%), India (28%, 21%) și Pakistan (25%, 18%). În IMSP Institutul Mamei și Copilului, instituție de nivel terțiar în sistemul regionalizat de asistență perinatală, în perioada 2013-2015, frecvența tulburărilor legate de greutatea insuficientă la naștere a constituit, respectiv pe ani 111,1‰, 111,8‰ și 104,8‰, iar RCIU 52,5‰, 49,0‰ și 50,3‰.

Creșterea fetală este compomisă în caz de disbalanță între necesitățile nutriționale și respiratorii ale fătului și aportul placentar ca urmare a diferitor cauze (vasculare, inflamatorii, genetice). Indiferent de cauza etiologică ce a determinat apariția RCIU, autorii [140], totuși,

atestă micșorarea aportului de substanțe nutritive și oxigen către țesuturi. În consecință, apar modificări patologice la nivelul metabolismului intracelular cu micșorarea ritmului de creștere fetală și dezvoltarea RCIU.

După naștere, copiii MVG dezvoltă un șir de stări patologice imediate și la distanță. Copiii afectați sever de RCIU sunt privați de oxigen și nutrienți și suferă de asfixie perinatală cu o tranziție dificilă cardiorespiratorie, aspirație de meconiu sau hipertensiune pulmonară persistentă [20, 80]. Complicațiile neonatale imediate includ hipotermie, hipoglicemie, policitemie, icter, dificultăți alimentare, intoleranță alimentară, enterocolită ulcero-necrotică, sepsis cu debut tardiv, hemoragii pulmonare, etc. [105]. Același autor, în analiza sumară a 20 cohorte de pacienți din țările cu venit jos și mediu din Asia, Africa și America Latină, a stabilit că RCIU constituie o problemă clinică majoră tocmai prin morbiditatea și mortalitatea crescută. Complicațiile proprii prematurității se adaugă la cele ale RCIU. Acest fenomen rămâne constant chiar dacă fiecare nou-născut cu RCF are un grad avansat de imaturitate, chiar dacă corticosteroizii au diminuat riscurile unei patologii pulmonare [134]. Mortalitatea neonatală, precum și cea postneonatală a nou-născuților MVG este de 2 ori mai înaltă (95% CI 1,34-2,50), comparativ cu nou-născuții AVG la termen. Riscul de mortalitate este maxim la prematurii MVG, comparativ cu copiii prematuri eutrofici [89].

Conform studiilor existente, la copiii MVG sunt dereglate procesele de oxido-reducere [17], de metabolism energetic [18], de răspuns imun umoral și celular, este redus conținutul de fier în ser, îndeosebi la copiii MGV prematuri, comparativ cu cei AVG [163].

RCIU joacă un rol semnificativ pe termen scurt și este cauza pe termen lung a incidenței crescute de dizabilități, tulburări de neurodezvoltare, precum și a deficitului de creștere fizică. Aceste consecințe clinice se observă abia mai târziu în dezvoltarea copiilor și implică performanțe academice, de memorie, dificultăți lingvistice și tulburări ale domeniului receptiv [176]. O serie de studii longitudinale a abordat problema corelației între dezvoltarea cognitivă și creșterea somatică în cazul copiilor MVG [121]. Un risc crescut de tulburări cognitive a fost demonstrat la copii cu tempou mic de creștere a perimetrului cranian [167]. Susan Sayers M și colab. au constatat că greutatea la naștere este semnificativ legată de IQ la vârsta de 11 ani [166].

Creșterea unui copil care a suferit de RCIU în perioada postnatală depinde de cauza RCIU, aportul nutrițional și mediul social. Conform studiilor existente [66], sugarii MVG, comparativ cu lotul de control, au fost subponderali la vârsta de 8 luni și respectiv 4 ani. De asemenea, studiul a evidențiat, la aceleași vârste de evaluare, retardul statural și un ritm încetinit de creștere a perimetrului cranian (PC). În marea majoritate a cazurilor retardul statural este recâștigat rapid, iar curbele staturale devin normale către vârsta de 2 ani. Recâștigarea staturală la 3 luni este un

element predictiv și care se va păstra în continuare [22]. La vârsta de 2 ani, până la 20% din copiii MVG rămân cu un deficit statural de două devieri standarde [131, 156]. Talia la naștere, care reflectă tipul retardului, este un bun factor al prognosticului de recuperare și acest indice rămâne a fi inclus în protocolul tratamentului cu hormonul de creștere [89]. Prognosticul statural al copiilor MVG tip simetric e mai puțin favorabil decât al celor de tip asimetric. Astfel, majoritatea copiilor MVG moderat recâștigă dezvoltarea fizică către vârsta de 1 an, pe când cei cu grad sever mult mai târziu, către vârsta de 3-4 ani [45].

Nou-născuții MVG sunt mai susceptibili de a avea scoruri reduse la testele de intelectualitate la 8 luni și 4 ani, fapt sugestiv pentru retardul neurologic semnificativ. Nou-născuții MVG asimetrici, precum și cei simetrici, au prezentat în mod similar risc crescut de dificultăți cognitive la aceste vârste de evaluare [54]. Studiul realizat de Crovetto F. atestă că dezvoltarea neurologică este compromisă pe măsura asocierii cu diferiți factori perinatali, cum ar fi modificările inflamatorii placentare sau acidoza la naștere [54]. O metaanaliză publicată a demonstrat că scorurile standardizate de neurodezvoltare pentru domeniul cognitiv la copiii MVG au fost mai mici, comparativ cu copiii AVG, la vârsta de 1 an (92,9 vs 100,2, $p = 0,027$), la fel și cele pentru limbaj (94,7 vs 101, $p = 0,025$) și domeniile motor (94,2 vs 100, p ajustat = 0,027) și socio-adaptiv (89,2 vs 96,5, $p = 0,012$) [167].

Vom menționa că nu există intervenții sau tratamente specifice care ar îmbunătăți creșterea fetală. Strategiile de prevenire implică o revizuire a factorilor de risc și a stilului de viață, cum ar fi renunțarea la fumat, programele sociale și suplimentarea alimentară cu multiple microelemente și acid folic [189]. În funcție de cauza principală a RCF, tratamentul cu doze mici de aspirină poate fi luat în considerare în RCIU cu disfuncții placentare, patologia hipertensivă maternă sau sindromul antifosfolipidic. Efectul protector al aspirinei este cel mai documentat atunci când este inițiat până la 16 s.g. [20, 140]. Date preliminare au sugerat că utilizarea de heparină cu masă moleculară mică (HMMM) pentru femeile cu risc mare de complicații ale sarcinii datorate disfuncțiilor placentare poate reduce semnificativ riscul de mortalitate perinatală, naștere prematură și GMN. Tratamentul cu HMMM poate fi o intervenție promițătoare de prevenire a acestor complicații, deși datele complete cu privire la rezultatele negative pentru sugari încă lipsesc [158].

Barker, 2013 a demonstrat legitatea mecanismelor programării fetale. În opinia lui, odată cu progresia termenului de gestație, impactul evenimentelor intrauterine asupra dezvoltării neurologice a copilului și oportunitatea corecției intervenționale scad. Rezultă, deci, necesitatea determinării factorilor de risc ce influențează creșterea fetală pentru a optimiza markerii biologici individuali atât pentru perioada fetală cât și pentru cea postnatală. Aceste mecanisme,

conform cercetătorilor [27], ar putea fi cu certitudine câmpul intervențiilor timpurii din perioada prenatală. Susținătorii teoriei originii de dezvoltare a bolii la adult optează pentru intervențiile timpurii care ar putea avea un impact asupra prevenirii bolii la adult. După cum a explicat Baschat și colab. [29], fătul cu RCIU „permite” creșterea sa într-un mediu intrauterin privat de substanțe nutritive, avantajează alimentarea creierului cu oxigen, iar ca rezultat are scop modificarea neuroadaptivă.

Studiile au relevat că 45% din decesele copiilor cu vârsta mai mică de 5 ani sunt atribuite pe contul subnutriției (Black și colab. 2013). Subnutriția este cauza a mai mult din 50% din anii trăiți cu dizabilitate la copii cu vârsta mai mică de 4 ani (Vos și colab. 2012), iar ameliorarea creșterii liniare cu o deviere standard la copiii mai mici de 2 ani ar influența reușita școlară (Adair și colab. 2013) [171]. În anul 2012 OMS a lansat 6 obiective către anul 2025, unul din ele este reducerea cu 30% a greutatei mici la naștere. Intervențiile efectuate la etapa actuală sunt cele ce vizează acidul folic și preparatele de fier administrate în perioada preconcepțională și pe parcursul sarcinii. Astăzi, însă, nu există programe naționale în ceea ce privește administrarea suplimentelor proteinenergetice și a multiplilor micronutrienți pe parcursul sarcinii pentru prevenirea greutății mici la naștere și RCIU[171].

Fenomenul nou-născutului RCIU-MVG este unul complex și care necesită o colaborare între medicii de familie, medicii obstetricieni-ginecologi, neonatologi și pediatri, precum și strategii preventive multisectoriale. Programele nutriționale și suportul social oferă femeilor posibilitatea de a micșora riscul incidenței greutății mici pentru v.g. Absența rezultatelor scontate poate fi atribuită faptului că orice ajutor pe termen scurt nu poate înlătura efectul stresului generat de condițiile vieții dificile [20]. Eforturile aplicate pe scară largă pentru reducerea incidenței nou-născuților MVG s-au dovedit de succes în multe zone ale lumii, inclusiv Marea Britanie și Suedia [166]. Astăzi OMS are drept unul din obiectivele globale de a micșora, către anul 2025, cu 30% rata cazurilor de greutate mică la naștere.

Astfel, RCIU este un factor important al morbidității și mortalității copilului, manifestată prin dereglarea funcționării diferitor sisteme și organe și cu repercusiuni importante asupra stării de sănătate la distanță. Deoarece acest fenomen la copil nu a fost studiat în republică, îndeosebi în lumina adoptării noilor criterii de viabilitate, există date limitate dezagregate pe tipul RCIU și vârsta gestațională a particularităților clinico-metabolice, stării de sănătate somatică și neurologică, precum și privind creșterea postnatală a acestor copii. Din aceste motive, conduita stărilor de RCIU la diferite etape (preconcepțională, perinatală, copilăria mică) necesită optimizări, care ar fi elaborate ținând cont de specificul condițiilor de viață ale populației autohtone.

Scopul lucrării:

Studiul particularităților dezvoltării fizice și neurologice a copiilor cu retard de creștere intrauterină în primul an de viață, pentru optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele studiului:

1. Elucidarea aspectelor medico-sociale, factorilor de risc materni și placentari ce favorizează apariția retardului de creștere intrauterină.
2. Estimarea particularităților adaptării clinice și metabolice a copilului mic pentru vârsta de gestație în perioada neonatală în funcție de tip și de vârsta de gestație.
3. Evaluarea particularităților dezvoltării fizice și neurologice a copiilor mici pentru vârsta de gestație în primul an de viață.
4. Studiarea morbidității somatice și neurologice pe parcursul primului an de viață la copii născuți mici pentru vârsta de gestație.

Noutatea și originalitatea științifică

Studiul constituie un aport important în cunoașterea valorilor de contribuție a factorilor potențiali de risc socio-demografici, materni, placentari pentru retardul de creștere fetală la femeile moldave. Cercetarea placentei a evidențiat modificări profunde ale morfogenezei ca urmare a patologiei materne, fiind mai pronunțate la copiii MVG simetrici.

În premieră pentru cercetările autohtone, au fost elucidate particularitățile evoluției clinice în perioada de adaptare și pe parcursul primului an de viață a copilului cu RCIU în funcție de tipul retardului și de vârsta de gestație.

A fost cercetat multilateral mecanismul adaptării fermentative a nou-născutului MVG, utilizând markerul activității mitocondriale – fermentul succinatdehidrogenaza. S-a demonstrat că valorile patologice ale acestuia în perioada neonatală sunt un factor predictiv al dezvoltării neurologice compromise a copiilor MVG în primul an de viață. A fost demonstrată decompensarea mecanismelor adaptive la copilul MVG pe fondul imaturității neuromusculare.

Problema științifică soluționată în teză

Au fost elucidați factorii de risc medico-sociali, materni, placentari, caracteristici pentru populația autohtonă, ceea ce permite delimitarea cazurilor de risc pentru retardul de creștere intrauterină și întreprinderea oportună a măsurilor preventiv-curative la diferite etape de asistență medicală. Rezultatele studiului au relevat particularitățile de adaptare clinico-metabolică, dezvoltare fizică și neurologică, precum și a structurii morbidității copiilor mici pentru vârsta de gestație în primul an de viață, ceea ce a servit drept bază pentru elaborarea recomandărilor de conduită integrată.

Importanța teoretică a cercetării

Au fost aduse noi dovezi privind influența factorilor de risc medico-social, materni și placentari în mecanismul etiopatogenic al RCIU. Au fost acumulate și expuse rezultate științifice noi despre evoluția nașterii în RCIU, evoluția statutului clinic și metabolic și impactul tensionării proceselor de adaptare asupra sănătății copilului în perioada neonatală precoce. Au fost elucidate noi date privind intensitatea dezvoltării neuromusculare la nou-născuți MVG și valorile deficitului de dezvoltare neuromusculară în funcție de termenul de gestație. Studiul a aprofundat cunoștințele în evaluarea diferitelor domenii ale dezvoltării fizice și neurologice a copilului, inclusiv celui MVG. Pentru prima dată au fost propuși o serie de factori de predicție pentru reținerile de dezvoltare și pentru instalarea morbidității neurologice la copii MVG în primul an de viață (tempoul de creștere a PC, nivelul SDH în sângele periferic în prima zi de viață, nivelul acidozei în sângele ombilical la naștere).

Valoarea aplicativă

Rezultatele studiului științific au o valoare practică semnificativă, servind ca bază în delimitarea grupurilor cu risc înalt de instalare a RCIU, elaborarea programului individualizat de profilaxie și monitorizare a pacienților acetsui grup. Rezultatele cercetărilor complexe ale particularităților nașterii, stării clinice a nou-născuților în perioada neonatală au fost folosite la elaborarea protocolului de management al retardului de creștere intrauterină care permite organizarea unei conduite diferențiate.

Rezultatele obținute demonstrează aplicabilitatea practică a instrumentelor standardizate de evaluare a dezvoltării cognitive, de limbaj și motorii a copilului pentru delimitarea grupurilor de risc și înrolarea copiilor cu rețineri în dezvoltare în servicii de intervenție timpurie interdisciplinare, cu scopul stimulării dezvoltării, suportului multilateral al familiei și minimalizării efectelor negative ale RCIU.

Implementarea unor investigații, ce oferă informații de pronosticare a nivelului de dezvoltare ale copilului și stării de sănătate către vârsta de un an pentru copiii MVG (aprecierea fermentului SDH, evaluarea tempoului de creștere a PC) oferă criterii suplimentare pentru delimitarea grupurilor de risc înalt și elaborarea măsurilor eficiente de profilaxie și abilitare.

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică a secțiilor de nou-născuți ale clinicii IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrului de diagnostic și supraveghere neonatală a copiilor din grupurile de risc, secția de prematuri a IMC, fiind reflectate în 5 acte de implemenare și 3 certificate cu drept de autor.

Aprobarea rezultatelor. Materialele tezei au fost prezentate și publicate la diferite foruri științifice naționale și internaționale: Conferința III Internațională de Medicină Perinatală, Chișinău 7-10 septembrie, 2006; Congresul VIII de Medicină Perinatală, 9-13, septembrie, 2007 Florența, Italia; Conferința Internațională „Zilele neonatologiei Moldave”, Vadul-lui-Vodă, 30-31 mai 2008; Conferința Internațională „Zilele neonatologiei Moldave” „Nou-născutul cu risc”, Gura-Humorului, România, 4-6 iunie, 2009; Conferința a 3-a regională “Zilele neonatologiei Moldave”, Chișinău 2-3 iulie, 2010; Prima Conferință Internațională de creștere fetală, Birmingham, Marea Britanie, 2012, Conferința a 8-a regională “Zilele neonatologiei Moldave”, Suceava, 21-32 iunie, 2015.

Publicații la tema tezei. Rezultatele obținute sunt publicate în 13 lucrări științifice, dintre care: 9 articole în reviste științifice recenzate (inclusiv 6 fără coautori) și 3 teze ale comunicărilor științifice naționale și internaționale și un protocol privind managementul retardului de dezvoltare intrauterină la nou-născut.

Sumarul compartimentelor tezei

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 107 pagini text de bază tehnoredactate la calculator și conține introducere, rezumatele în limbile română, rusă și engleză, revista literaturii (capitolul I), materiale și metode de cercetare (capitolul II), 3 capitole cu rezultate, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice. Bibliografia include 189 de titluri. Lucrarea este ilustrată cu 52 de tabele, 14 figuri și conține 9 anexe.

Sumarul compartimentelor tezei

Compartimentul „Introducere” descrie actualitatea și importanța problemei științifice studiate, scopul și obiectivele cercetării, noutatea și problema științifică soluționată, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

Capitolul I „Rolul retardului de creștere intrauterină în morbiditatea infantilă. Strategiile oportune de prevenire” conține revista literaturii și reflectă analiza lucrărilor științifice de specialitate, cu evidențierea aspectelor multivariate și complexe ale noțiunii RCIU, în lume și în Republica Moldova – atât în aspect obstetrical (factori etiologici, fiziopatologia adaptării fătului cu RCIU), cât și neonatologic și pediatric (adaptarea clinică și morbiditatea în primul an de viață, precum și dezvoltarea fizică). Au fost scoase în evidență aspectele științifice insuficient elucidate până în prezent.

Capitolul II „Materiale și metode de cercetare” conține descrierea celor 2 tipuri de studii: caz-control și prospectiv de cohortă. Calculul mărimii eșantionului este făcut conform formulelor

corespunzătoare. Este prezentat designul studiului, sunt expuse metodele de investigație: clinico-anamnestică, cercetarea citochimică a fermentului mitocondrial – succinatdehidrogenaza (SDH). Studiul patomorfologic include examenul histologic placentar macro- și microscopic. Pentru evaluarea particularităților de dezvoltare antropometrică a nou-născuților MVG în perioada postnatală au fost utilizate curbele standarde de creștere ale OMS și metoda centilică. Aprecierea dezvoltării neurologice a copiilor s-a realizat prin supravegherea în dinamică la 3, 6, 9, 12 luni de viață cu ajutorul testului BSID-III. Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul programelor IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010. Pentru depistarea diferențelor statistice în frecvența variabilelor calitative (nominale, ordinale), ca prim pas, s-a aplicat criteriul χ^2 .

Capitolul III „Factorii de risc pentru dezvoltarea retardului de creștere intrauterină” elucidează factorii de risc materni, placentari și medico-sociali studiați în cadrul analizei comparative a RCIU de tip diferit. Contribuția și caracterul mai profund al acțiunii factorilor de risc placentari explică etiologia RCIU de tip simetric. În capitol au fost expuse legăturile corelaționale a unor factori de risc cu dezvoltarea și morbiditatea neurologică a copiilor MVG în primul an de viață, ceea ce permite a utiliza acești factori în calitate de predictorii. Rezultatele obținute ne-au permis a recomanda criterii pentru selectarea grupurilor de risc pentru RCIU, ceea ce asigură întreprinderea unor măsuri oportune la etapele pre- și postconcepțională, în momentul nașterii și pentru îngrijirile postnatale ale copiilor MVG.

Capitolul IV „Particularitățile nașterii și mecanismele de adaptare a nou-născutului mic pentru vârsta de gestație în perioada neonatală” descrie caracteristicile unei nașteri în cazul RCIU, precum și tabloul clinic pe parcursul procesului de adaptare la acești nou-născuți. Sunt expuse cele mai frecvente complicații ale nașterii cu RCIU: travaliu și nașterea complicată cu suferință fetală, ruperea prematură a membranelor în timpul travaliului, nașterea complicată cu anomalii de contracții uterine și de dilatare a colului uterin. Morbiditatea copiilor MVG în perioada neonatală a fost determinată de encefalopatia hipoxico-ischemică, $p < 0,001$, pneumonia congenitală, $p < 0,01$, meningită bacteriană, $p < 0,05$, permeabilitatea canalului arterial, $p < 0,01$. Se propun un șir de examinări de rutină, dar cu pondere predictivă pentru dezvoltarea și morbiditatea neurologică a copiilor MVG: aprecierea scorului Apgar, Ballard, pH-lui sangvin, dar și indicelui fermentativ SDH (propus în premieră la acest contingent de copii).

Capitolul V „Particularitățile dezvoltării și stării de sănătate a copiilor mici pentru vârsta de gestație pe parcursul primului an de viață” conține rezultatele monitoringului indicilor antropometrici pe parcursul primelor 12 luni postnatale. Au fost constatate legități importante cu valoare aplicativă: dinamica creșterii PC, precum și alți indicatori antropometrici pot prezice

dezvoltarea neurologică ulterioară a copilului. Sunt descrise date valoroase privind dezvoltarea copiilor MVG pe domeniile cognitiv, limbaj și motor în primul an de viață. S-a efectuat monitorizarea morbidității neurologice la copiii MVG la vârsta de 1 an, care a constituit 62 (56,36%) cazuri, comparativ cu lotul de control 21 (19,44%) cazuri, $p < 0,001$. Datele descrise în acest capitol servesc pentru selectarea grupurilor de copii cu MVG care necesită chiar din primele zile de viață servicii interdisciplinare de stimulare a dezvoltării și suport familiei.

Ultimul compartiment „Sinteza rezultatelor obținute” include sinteza celor mai importante rezultate științifice ale studiului, integrarea lor cu datele publicate de alți cercetători și trasează perspectivele de aplicare a lor în practica medicală, în vederea eficientizării managementului copilului MVG în Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: retard de creștere intrauterină (RCIU), tip simetric, tip asimetric, copil mic pentru vârsta de gestație (MVG), dezvoltare fizică și neurologică.

1. ROLUL RETARDULUI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ ÎN MORBIDITATEA INFANTILĂ. STRATEGIILE OPORTUNE DE PREVENIRE

Actualitatea temei. Retardul de creștere intrauterină (RCIU) este definit ca micșorarea potențialului genetic de creștere al fătului din cauza factorilor materni, fetalii, placentari sau de mediu. Termenii RCIU și mic pentru vârsta gestațională (MVG) sunt adesea folosiți pentru a descrie aceeași problemă, deși există diferențe subtile între cei doi termeni. Termenul MVG este definit ca greutate la naștere (GN) mai mică de percentila 10 pentru vârsta gestațională corectată pentru paritate și gen pe graficele de creștere a populației, fiind subclasificat ca moderat (GN cuprinsă între percentila 3 și 10) și sever (GN mai mică de percentila 3). RCIU este o definiție clinică fiind aplicată la copiii cu dovezi clinice de malnutriție [63, 140]. Există două tipuri de RCIU: simetric și asimetric. RCIU simetric este precoce, sever, fiind cauzat de factori intrinseci, cum ar fi infecțiile congenitale sau anomaliile cromozomiale, sau apare secundar unei cauze fetale sau materne din primul sau al doilea trimestru [45, 166]. În acest tip toți parametrii sunt reduși: greutatea, lungimea și perimetrul capului. Nou-născuții MVG simetrici sunt cu rezultate mai bune pe termen scurt în ceea ce privește supraviețuirea, însă se clasează pe termen lung la un copil cu risc mai mare de dizabilitate din cauza adaptărilor sistemice in utero, care pot continua să împiedice dezvoltarea tuturor sistemelor pe parcursul creșterii și dezvoltării [154]. RCIU de tip asimetric se instalează tardiv, din al 2-lea sau al 3-lea trimestru de sarcină, este moderat și de origine utero-placentară [140]. Nou-născuții MVG asimetrici beneficiază intrauterin de o perioadă în care creierul este protejat de factori derutanți în defavoarea unor sisteme și organe, în schimb sunt mai vulnerabili în perioada neonatală [154].

Pentru a înțelege caracterul unei dezvoltări patologice din perioada intrauterină a fătului trebuie să ne referim la evoluția normală de creștere a populației celulare. La etapele primare de dezvoltare (până la 16 s.g.), creșterea se bazează pe procesele de hiperplazie prin mitoză intensă cu formarea noilor nuclee intracelulare. În continuare viteza proliferării nucleare descrește treptat, cedând locul procesului de hipertrofie celulară, proces în care are loc mărirea dimensiunilor celulare pe contul acumulării citoplasmei intracelulare (după 32 s.g.), [106].

În lume, GMN se observă la aproximativ 24% din nou-născuți; aproximativ 30 de milioane de copii suferă de RCIU în fiecare an [188]. Povara RCIU este concentrată în principal în Asia, care reprezintă aproape 75% din totalul copiilor afectați. Africa și America Latină reprezintă 20% și 5% din cazuri, respectiv. Incidența RCIU variază între țări, populații, rase și crește odată cu scăderea vârstei de gestație. De la 14 până la 20 de milioane cazuri anual de GMN se atestă în țările în curs de dezvoltare. Incidența maximă a greutateii mici la naștere în subregiuni ale lumii

este în Africa de Vest 16%, Asia de Sud – 27%, Europa de Vest – 7% și bazinul Carib – 12%, iar incidența minimă în Africa de Nord – 11%, Asia Centrală – 6%, Europa de Sud și de Est – 6%, America de Nord și de Sud – 8% (UNICEF (2014e), base sur les enquetes en grappes a indicateurs multiples, les enquetes demographiques et sanitaires et d'autres enquetes representatives au niveau national de 1995 a 2012) [171]. Ratele specifice pentru fiecare țară de RCIU-GMN pot fi clasificate ca procente din totalul nașterilor, după cum urmează: rată scăzută (<5%), moderată (5-10%), mare (10-15%) și foarte mare (> 15%). Pentru GMN și, respectiv, RCIU-GMN, cele mai înalte incidente se găsesc în Asia (28%, 33%). La nivel național, cele mai înalte incidente pentru GMN și RCIU-GMN respectiv, sunt: Bangladesh (50%, 39%), India (28%, 21%) și Pakistan (25%, 18%). Pentru alte țări din Asia, datele corespunzătoare sunt: Sri Lanka (19%, 13%); Cambodgia (18%, 12%); Vietnam și Filipine (11%, 6%); Indonezia și Malaezia (8%, 4%); Tailanda (8%, 3%), Republica Populară Chineză (6%, 2%) [80]. În IMSP IM și C în perioada 2013-2015 frecvența tulburărilor legate de greutatea insuficientă la naștere a constituit, respectiv pe ani 111,1‰, 113,6‰ și 104,8‰, iar RCIU 52,5‰, 49,0‰ și 50,3‰.

Greutatea nou-născutului este un indicator important al sănătății materne și al nutriției femeii în timpul sarcinii și un factor important de prognostic al creșterii și supraviețuirii copilului. RCIU în ultimii ani devine o prioritate majoră a sănătății publice. Deși reducerea ratelor de RCIU este o problemă cu impact pe termen lung, numărul de decese și îmbolnăviri în rândul acestor copii ar putea fi redus considerabil prin perfecționarea asistenței antenatale, intrapartum, neonatale și în primul an de viață, îngrijirile fiind axate pe depistarea precoce a RCIU fetal, micșorarea incidenței complicațiilor copilului MVG și îmbunătățirea prognosticului acestuia [11].

1.1 Factorii etiologici ai retardului de creștere intrauterină

Factorii materni. Ansamblul factorilor cauzali principali ai RCIU revine pe seama patologiilor vasculare – 43,7%. Sindroamele vasculorenale se asociază deseori cu dereglarea adaptării hemodinamice materne antrenând o hipovolemie care de fapt constituie un factor agravant al micșorării debitului uteroplacentar. Leziunile vasculare sunt plurifocale. Ateromatoza precoce cu pierderea complianței arterelor uterine se poate depista în hipertensiunea arterială indusă de sarcină. Preeclampsia se caracterizează prin depozitarea de fibrină, formarea imunoglobulinelor G, fracții ale complementului și printr-o infiltrație celulară inflamatorie perivasculară [49]. Askie L. și colab. au demonstrat că timpul acțiunii factorului etiologic determină tipul simetric sau asimetric al RCIU [26]. În opinia lor, sarcinile complicate cu preeclampsie severă se pot complica atât cu RCIU de tip I cât și de tip II. O preeclampsie severă

sau preeclampsia ce este o complicație a hipertensiunii arteriale cronice survenită până la 30 s.g. produce mai des retardul simetric decât cel asimetric, Bujold E. [39]. Vechimea acestor leziuni induce patologii de aport nutrițional și e vorba de apariția RCIU asimetric, însă în formele precoce – RCIU simetric este posibil. În consecință, apar modificări patologice la nivelul metabolismului intracelular ce provoacă reducerea ritmului de creștere și dezvoltarea RCIU.

Studiul SCOPE descrie factori de risc majori și minori pentru nașterea nou-născutului MVG [169]. Prezența factorilor de risc majori ($OR > 2,0$) constituie o recomandare pentru investigații suplimentare, cum ar fi biometria fetală în serie și evaluarea statutului Doppler la nivelul arterei ombilicale. Factorii de risc minori multipli pot constitui și ei un risc semnificativ pentru nașterea acestor copii impunând necesitatea screeningului în evoluție prin utilizarea examenului Doppler al arterelor uterine la 20 s.g.

Pe lângă preeclampsia ca factor etiologic vascular, factori de risc sunt nefropatiile cronice, hipertensiunea arterială cronică, deoarece aceasta se complică deseori cu preeclampsie, sindromul antifosfolipidic, trombofilie. Toate aceste cauze au în comun perturbări biologice (hemoconcentrare relativă, perturbări ale factorului Willebrand sau fibronectinei), care antrenează leziuni endoteliale: dereglări de Doppler; leziuni placentare și care constituie în sine micșorarea debitului uteroplacentar [20].

Maladiile hipoxice materne reduc cantitatea de oxigen necesară creșterii și dezvoltării fătului. Cardiopatiile, anemiile severe, insuficiența respiratorie antrenează RCIU. McCowan L, într-un studiu de metaanaliză, relevă o corelare între presiunea arterială medie și greutatea fetală [112]. Conform acestei ipoteze, micșorarea cu 10 mmHg a presiunii arteriale se asociază cu o diminuare de 145g a masei corporale fetale. La unele femei ca factor etiologic în apariția RCIU se determină anomaliile constituționale, infantilismul genital [20]. Unii autori atribuie rolul sindromului antifosfolipidic prin apariția agregatelor plachetare și trombozelor vasculare, în special în cazul sindromului hipertensiv al mamei [114].

Printre patologiile cu impact major în etiologia nou-născuților MVG, sunt insuficiența renală moderată și severă [140], sindromul antifosfolipidic [20], hipertensiunea arterială cronică [158], lupusul eritematos sistemic [187] și patologia malformativă cardiacă cianogenă [61]. Astmul bronșic, patologia endocrină, patologia inflamatorie intestinală, precum și depresia, sunt mai puțin convingătoare [117]. Există factori de risc materni, precum vârsta ≥ 35 ani, cu o creștere semnificativă a acestuia după 40 ani, primiparietatea [68] și hemoragiile masive din primul trimestru de sarcină [179]. Femeile care au în anamneză nou-născuți MVG sunt la un risc semnificativ de recurență a RCF. Riscul de reapariție a RCF, cercetat într-un studiu prospectiv, Voskamp și colab. 2013, pe 259481 de femei gravide care au avut 2 sarcini monofetale ulterioare

a fost destul de mare [177]. În acest studiu, incidența RCF a fost de 5%, riscul de naștere RCIU recurent a constituit 23%, iar această rată era crescută semnificativ în comparație cu femeile care au născut doar un copil.

Factorului placentar îi revin 5% în structura etiologică a nou-născuților MVG [40]. Anomaliile placentare, cum ar fi leziunile vasculare materno-fetale, anomaliile de dezvoltare placentare sau leziunile inflamatorii, au fost legate inclusiv de RCF, nașterea prematură și moartea intrauterină [111]. Cercetarea placentei, inclusiv a cordonului și a membranelor, poate oferi date suplimentare despre mediul de existență intrauterin și să explice originea RCF. Examenul histopatologic placentar poate arăta caracterul leziunilor în sarcinile ulterioare – a demonstrat un studiu asupra gravidelor cu obezitate și vilite cronice neinfecțioase iatrogene, care de obicei sunt legate de obezitatea maternă și tind să se repete într-un grad mult mai sever în sarcinile ulterioare; tratamentul indicat în asemenea cazuri este neefectiv [40]. Un alt exemplu este reprezentat de depunerile masive de fibrină și infarctele mari care se consideră a fi cauza hipoperfuziei și a sindromului de hipercoagulabilitate, cauzând leziunea trofoblastului. Acestea reapar în până la 50% din cazuri și sunt asociate cu anomalii de dezvoltare placentare. Rezultatele studiului de față au confirmat că tratamentul cu heparină cu masă moleculară mică (HMMM) are potențialul de a îmbunătăți hipoperfuzia și sindromul de hipercoagulabilitate [158].

O inserție velamentoasă ar putea antrena un aport sangvin insuficient, metroragii repetate, placenta previa, iar hematoamele deciduobazale sunt corelate cu frecvența înaltă a RCIU. În opinia unor autori, retardul de creștere depinde de localizarea placentară. O localizare medie și inferioară induce nașteri premature și RCIU [114]. Aici se referă și masa placentară cu suprafața de schimb mică (cauzată de infarcte, calcinate, hemangiom, tromboza vasculară ș.a), decolarea prematură a placentei, anomaliile placentare (atât cele primare cât și cele secundare materno-fetale), unele anomalii ale cordonului ombilical (arteră ombilicală unică - AOU, inserție velamentoasă, lungime excesivă, leziuni diverse). Anomaliile și leziunile pot fi asociate între ele.

Frecvența anomaliilor placentare este estimată, conform studiului realizat de Dodd J. și colaboratorii, între 70-90% cazuri de RCIU [117]. În cazul RCIU au loc dereglări de creștere și diferențiere celulară astfel încât o mică invazivitate în trofoblast și diverse alterații au fost descrise de autori ca factori implicați în geneza ateropatiei deciduale. Această dereglare a fost observată în 70-81% placentate în caz de RCIU asociată cu o preeclampsie (59% în preeclampsii fără RCIU și 20% de sarcini normale) [112] și sunt în general atribuite la anomaliile de perfuzie ale spațiului intervilos și la acțiunea citokinelor sau a receptorilor lor. Expresia placentară a genelor ce reglează sinteza de ADN și proteine în condiții de hipoxie in vitro este diminuată

conform studiului Redline R. [141]. Leziunile vasculare (hematomul deciduitei bazale, infarctele placentare, necroza vilozitară ischemică cu depozitarea de fibrină) sunt observate la 57% din placentele în sarcinile complicate cu RCIU. Infarctele sunt cele mai frecvente leziuni (40% din placentele în sarcinile complicate cu RCIU, comparativ cu 11% în sarcinile normale) [112].

Leziunile vilare inflamatorii cronice se întâlnesc de la 11% până la 80% (26% în sarcinile normale) din placentele cu RCIU [111], ele sunt clasificate la un proces infecțios viral și sunt excepțional demonstrate, însă de asemenea, la o tulburare imunitară, deoarece sunt foarte severe. Mecanismele prin care ar avea loc interferarea în procesul de creștere fetală sunt dovedite și sunt determinate de infecțiile acute (febra maternă), de infecțiile cronice care se pot localiza la diferit nivel: placentar sau fetal [112]. Infecția la nivel de placenta induce perturbări de creștere placentară, efect obținut prin replicarea virală exagerată ca rezultat al căreia apare micșorarea suprafeței de schimb; interferențe asupra mecanismelor de transport utero-placentar cu reducerea aportului energetic fetal și afectări ale endoteliului vilozitar (vasculită). La nivel fetal, orice activitate ce induce scăderea metabolismului celular induce micșorarea sintezei proteice [112]. Intervilita cronică se asociază cu un prognostic obstetrical nefavorabil, cu un risc crescut de avorturi repetate, MFIU și/sau RCIU [169].

La etapa actuală, sunt necesare noi studii pentru o înțelegere mai bună a fiziopatologiei de origine vasculară placentară. Aceasta va permite de a ameliora diagnosticul și de a elabora tratamente mai specifice pentru a îmbunătăți creșterea fetală.

Factorii **socio-biologici**, inclusiv consumul excesiv de alcool, droguri [77] și fumatul [45], prezintă relație cauzală cu nou-născutul MVG. Un studiu [188] a demonstrat că efectul fumatului asupra creșterii fetale este direct proporțional cu numărul de țigări fumate zilnic. Tabagismul are o cotă de aproximativ 5% în etiologia RCIU preponderent la mamele în vârstă. Mai mulți autori au demonstrat o scădere a masei corporale medii cu 134 g la mamele fumătoare cu vârsta >17 ani, vs 301g la femeile cu vârsta >35 ani. La fumătoarele în vârstă de 20-35 ani riscul relativ constituie 2,3, pe când după 35 ani el depășește 5,0 [113]. Lumley J. și colaboratorii [108] au demonstrat cu certitudine că efectul fumatului pasiv asupra greutateii la naștere este mult mai agravant dacă mama este cu statut social vulnerabil.

Statutul socioeconomic defavorabil [33, 140], privațiunile sociale [149], statutul marital matern prin necăsătorie sau concubinaj și cel nutrițional cu IMC <20 [89, 165], IMC > 25 [152]; intervalul dintre sarcini < 6 luni sau > 60 luni [51] prezintă de asemenea factori de risc. Autorii Ghidului clinic al Societății de Obstetrică și Ginecologie din Canada, 2013 [158], la fel consideră că statutul socioeconomic defavorabil, vârsta pubertară (primipare la vârsta de 15-17 ani), altitudinea înaltă a locului de trai sunt cu impact pe retardul de creștere fetală. De 2 ori mai

frecvent se întâlnește RCIU la mamele celibatate. Ingestia alcoolului în consum zilnic de 28,5 ml până la sarcină și în termene precoce micșorează masa fetală cu 91g, consumul în termene tardive induce micșorarea masei corpului cu 160 g [92].

Factorul fetal sau congenital reprezintă până la 25% din factorii etiologici ai RCIU. Frecvența factorilor fetal congenitali descrește odată cu progresarea tehnologiilor diagnosticului prenatal – multe patologii congenitale severe sunt depistate ecografic de la 12 până la 22 s.g., drept urmare sarcinile se întrerup și aceste patologii sunt mai puțin reprezentative [160]. Din numărul lor fac parte aproximativ 3500 de sindroame dismorfice cu/fără malformații descrise în patologia umană, dintre care multe pot să se asocieze cu RCIU de la debutul dezvoltării intrauterine. Condrodisplaziile se asociază în general cu RCIU și cel mai des se identifică conform înălțimii fundului uterin. Printre ele se enumeră condrodisplaziile letale (Sindromul d'Ellis Van Creveld, acondrogenesia tip I B, acondrogenesia tip II), condrodisplaziile compatibile cu viața (condrodisplazia punctată, osteogeneza imperfectă, maladia Kniest, displazia spondiloepifizară congenitală), sindroame dismorfice clasice (Sindroamele Cornelia de Lange, Rubinstein-Taybi, Smith-Lemli-Optiz, Hallerman-Streiff-François, Sekel, Floating-Harbor) și unele sindroame rare, cum ar fi: Dubowitz, Bloom, Johanson, Blizzard, nanismul Mulibrey, sindromul SHORT.

La etapa actuală se cunosc polimorfisme materne, placentare și ale genelor fetale care codifică proteine și hormoni și care s-au dovedit a afecta creșterea fetală. Chun-Chieh C. și colaboratorii [45] a efectuat un studiu pentru a descrie expresia genică a endoglinei în sarcini cu RCIU, comparativ cu sarcinile normale. Ei au obținut probe placentare de la 101 sarcini cu RCIU și 140 de cazuri de sarcini fiziologice pe care le-au studiat și au observat că gena endoglinei placentare a fost supraexprimată în mod semnificativ în grupul nou-năcuților cu RCIU (LN 2 (α): 1,69). Nivelul placentar proteic al endoglinei a fost semnificativ mai mare în cazul RCIU (endogline / β -actina raport: $13,8 \pm 2,3$), față de cazurile de control ($5,3 \pm 1,1$). Savanții au ajuns la concluzia că creșterea expresiei genelor placentare a endoglinei poate duce la disfuncții vasculare care provoacă hipoxie fetală cronică, și induce VEGF-A pentru a stimula angiogeneza și a restabili circulația placentară fetală. Factorul de creștere placentar (PIGF) are un rol major în vasculogeneza și angiogeneza din placentele umane, iar gena trofoblastică miARNs (ARN micro) în plasma maternă reglează expresia genelor la nivelurile posttranscripționale. Concentrația plasmatică a miRNAs din placentă e crescută la femeile cu sarcini complicate cu RCIU [166]. Rezultatele unui studiu pe o cohortă de 241 probe placentare evaluate, au raportat că în sarcinile fiziologice, valorile glucozei și insulinei din cordonul ombilical erau semnificativ mai mari decât în sarcinile complicate cu RCIU [141]. Supraexprimarea IGF-2 în placentele cu

RCIU reflectă rolul său fiziologic în optimizarea distribuției de energie într-un mediu cu consum redus de energie, iar alte studii [156] descriu cazuri de RCIU indusă de mutații ale genelor receptorilor insulinici.

A fost indetificat rolul factorilor de creștere și al genelor antiapoptotice în placenta feților cu RCIU [140]. Savanții au depistat micșorarea factorului de creștere epidermal EGF în grupul acestora, comparativ cu sarcinile normale (LN2 (α): - 1,54; $p < 0,04$). S-a concluzionat că scăderea nivelului de EGF explică parțial suprafața placentară mai mică și disfuncția placentară observată. Creșterea nivelului de endotelină-1, care este produsă de celulele trofoblastice placentare umane, induce creșterea nivelului leptinei plasmatică în timpul sarcinii. Stocker J. și colaboratorii au efectuat un studiu pentru a determina nivelul endotelinei-1 (ET 1) și al leptinei ca markeri ai RCIU [164]. Ei au studiat 43 de mame cu RCIU, dintre care 23 au avut preeclampsie severă, și au constatat o creștere semnificativă a nivelului mediu matern și fetal de ET-1 în grupul copiilor cu RCIU. Nivelul mediu de leptină maternă a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la mamele cu preeclampsie, decât la mamele fără preeclampsie și cele din lotul de control.

Anomaliile cromozomiale constituie de la 4% [20] până la 7% [44] și intervin prin diminuarea nivelului multiplicării celulare. În opinia lui Pallotto, ele contribuie la micșorarea greutateii corporale prin alungirea fazei G2 a diviziunii celulare și favorizează apariția RCIU de tip simetric, însă e posibil și tipul asimetric (anomaliile cromozomiale pot antrena o insuficiență placentară) [132]. Dintre anomaliile cromozomiale, cel mai des întâlnite sunt trisomiile 13, 18, 21. Spencer K. a stabilit că placenta feților cu trisomie conține un număr de artere de calibru mediu cu strat muscular redus într-o cantitate mai mică decât placentele normale [160]. A cincea parte din feții cu RCIU sever au o incidență înaltă a anomaliilor cromozomiale [157]. La feții cu termenul de gestație < 26 s.g. triploidia era cel mai frecvent legată de cromozomul 18 și trisomia 18. Un studiu a arătat că la feții cu RCIU sever rata aneuploidiei a fost de 20% la termenul < 23 s.g., indiferent de prezența unor anomalii structurale, comparativ cu 0% feți între 23-29 s.g. [160].

Mozaicismul este prezența la același individ a două sau mai multe populații celulare cu formule cromozomiale diferite. Poate fi generalizată (embrion și placentă), limitată la embrion (rar) sau limitată la placentă (ACLP) și este consecința: accidentului mitotic survenit în schițarea placentară după diferențierea celulelor trofoblastului. În ACLP celulele anormale rămân la nivel doar de placentă, pe când fătul are un cariotip normal. Există 3 tipuri de mozaicism. Tipul I – mozaicismul localizat în citotrofoblast. Cromozomii mai frecvent afectați sunt: 3, 7, 11, 13, 16, 18. În tipul II – mozaicismul limitat localizat în mezodermul extraembrionar al vilozităților

coriale – se afectează cromozomii 2, 7, 8, 9, 12, 16, 18, 21. Tipul III – mozaicismul interesează atât citotrofoblastul cât și mezenchimul extraembrionar. Acest tip implică cromozomii 2, 7, 10, 14, 15, 16, 22 și se asociază deseori cu disomiile uniparentale [45].

Disomiile uniparentale se definesc drept prezența la un individ diploid a 2 cromozomi omologi moșteniți de la un singur părinte. Există izodisomie (prezența a 2 copii ale aceluiași cromozom) și heterodisomie (ambii cromozomi care rămân provin de la un părinte, însă sunt diferiți). Ele apar în consecința repartiției unui zigot inițial trisomic ce moștenește 2 cromozomi de la un părinte, cel mai des de la mamă. Pierderea unuia din 3 cromozomi este consecința cariotipului diploid cu prețul unei disomii uniparentale. Mai mult, această repartiție poate să nu afecteze celulele embrionare, placenta rămânând în acest caz trisomică. De asemenea se depistează asociația dintre ACLP a unui făt diploid însă purtător de disomie uniparentală. Acest fenomen nu este accesibil diagnosticului citogenetic convențional, el poate fi suspectat doar în cazul ACLP cu cariotip fetal normal și necesită tehnici de biologie moleculară. Cromozomii implicați în disomia uniparentală sunt perechile 1, 2, 4, 6, 7, 9, 13, 14, 15, 16, 21, 22 și X [166].

Malformațiile congenitale se asociază deseori cu RCIU. Predomină malformațiile sistemului nervos central, ale aparatului locomotor și agenezia renală. Multe din ele se depistează precoce și în cazul când sunt letale – justifică întreruperea sarcinii. Malformațiile cardiace sunt de obicei asociate cu RCF (cu excepția tetraedei Fallot și transpoziției vaselor magistrale) [20].

Infecțiile fetale sunt responsabile de o cotă de până la 5% în etiologia RCIU [70]. Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt citomegalovirusul (CMV), toxoplasmoza congenitală și sifilisul [45], deși un studiu multicentric recent nu a constatat asocieri între toxoplasmoza congenitală și incidența RCIU [80]. CMV este deseori asociat cu anomalii congenitale la făt, 40% din acești copii au RCIU și microcefalie în 25% cazuri, [54]. Mecanismul apariției RCIU se explică prin micșorarea numărului de celule și a activității mitotice în diverse țesuturi, provocând lizarea lor și necroze locale. În consecință, se constată efecte derutante asupra dezvoltării placentei, în particular la nivel vilozitar, provocând reducerea suprafeței de schimb. Malaria este o cauză semnificativă de naștere prematură și RCIU la nivel mondial și ar trebui să fie luată în considerare în zonele endemice [185].

Creșterea fetală în sarcina gemelară nu este identică cu sarcina unică [177]. O diferență medie se notează în raport cu vârsta de gestație: către 30 s.g. pentru gemeni și 27 s.g. pentru tripleți. La 32 s.g. diferența greutatei pentru a 50-a percentilă a fătului unic și gemenilor constituie aproximativ 240 g; la 38 s.g. – aproximativ 580 g [87]. Diferența greutatei între fătul unic și triplet e de aproximativ 450 g pentru tripleți la 32 s.g. și de 1000 g la 38 s.g. [80]. Această constatare impune cerința de a realiza curbe de creștere specifice sarcinilor multiple [114].

Gemenii prezintă un risc extrem de crescut față de prematuritate și greutate mică la naștere. Riscul prematurității este de 10 ori mai mare, riscul greutății mai mici de 2500 g de 11 ori. Aproximativ 40% din gemenii născuți până la 37 s.g. sunt mici pentru vârsta lor de gestație [20].

Conform ghidului Societății Regale de Obstetrică și Ginecologie din Londra [140], RCIU idiopatic constituie 31,1%, ceea ce reprezintă 1/3 din nou-născuții mici pentru vârsta de gestație. Aceasta impune necesitatea de a analiza cu strictețe etiologia oricărui caz de RCIU și, totodată, de a determina cu claritate prezența sau nu a RCIU.

Combi-nația indicilor Doppler ai arterei uterine cu markerii serici materni a fost demonstrată în studii precum că ar avea capacitatea predictivă cea mai bună pentru RCIU, deși valorile predictive sunt slabe [105, 129, 146, 172]. Într-un studiu de măsurare a înălțimii fundului uterin cu înscrierea datelor pe un grafic personalizat s-a demonstrat îmbunătățirea procesului de diagnostic. Conform acestuia, diagnosticul feților cu RCF antenatal constituie 36%, în comparație cu metodele convenționale care ating 16% [182]. Această rată de detecție de RCIU se traduce printr-un risc semnificativ crescut de rezultate negative perinatale. În special, sarcinile nediagnosticate cu RCIU comportă un risc de peste 8 ori mai mare de mortalitate fetală intrauterină în comparație cu sarcinile fără RCIU (19,8 comparativ cu 2,4/1000 nașteri), [73]. Prin urmare, utilizarea curbelor individualizate și standarde de greutate fetale ar putea ajuta la interpretarea rezultatelor evaluării clinice. Individualizarea creșterii fetale ia în considerare variația constituțională maternă (etnie, înălțime, greutate, paritate) și a fost propusă pentru o identificare mai adecvată a deficitului de creștere fetală de către profesorul Stratulat P., Gardosi J. și alții [14, 20]. Actualmente, au devenit și sunt preferate curbele de creștere individualizate, fiind recomandate de NICE [124]. Acestea permit o depistare rapidă și individuală a modului propriu de dezvoltare intrauterină.

O metaanaliză și o revizuire Cochrane [20, 62] arată că toate femeile gravide care urmează tratament cu antiagregante plachetare (aspirina) sunt cu risc de RCIU, RR 0,89 (95% ÎI 0,74-1,08). Terapia antitrombotică a fost folosită pentru a îmbunătăți rezultatele la femeile considerate cu risc de disfuncție placentară. O revizuire sistematică a cinci studii care au implicat 484 femei a demonstrat că heparina a redus incidența RCIU de la 25% la 9% (RR 0,35, 95% ÎI 0,20-0,64), precum și incidența preeclampsiei [60]. Cu toate acestea, studiile nu denotă diferențe între indicii privind mortalitatea perinatală sau nașterea prematură sub 34 s.g. Autorii au concluzionat că în timp ce această terapie pare să fie promițătoare, efectele adverse grave și rezultatele pe termen lung nu sunt disponibile. Terapia antihipertensivă în hipertensiunea arterială indusă de sarcină, ușoară până la moderată, nu pare să crească riscul RCIU (RR 1,02, 95% ÎI 0,89-1,16) [19]. Tratamentul cu beta-blocante orale a fost asociat cu un risc crescut de RCIU (RR 1,36, 95% ÎI

1,02-1,82) [140]. Prin urmare, utilizarea atenololului este cel mai bine de evitat, nici o recomandare nu poate fi făcută în ceea ce privește cel mai bun agent al tensiunii arteriale pentru a optimiza creșterea fetală, mai ales atunci când fătul este cunoscut a fi cu RCIU [140].

Până în prezent, nu există intervenții sau tratamente specifice care ar îmbunătăți creșterea fetală. Strategiile de prevenire implică o revizuire a factorilor de risc și a stilului de viață, cum ar fi renunțarea la fumat, programele sociale și suplimentarea alimentară cu multiple microelemente și acid folic [189]. În funcție de cauza principală a RCF, tratamentul cu doze mici de aspirină poate fi luat în considerare în RCIU cu disfuncții placentare, patologia hipertensivă maternă sau sindromul antifosfolipidic. Efectul protector al aspirinei, conform aurilor [20, 140], este cel mai documentat atunci când este inițiat până la 16 s.g. Datele preliminare au sugerat că utilizarea de heparină cu masă moleculară mică (HMMM) pentru femeile cu risc mare de complicații ale sarcinii datorate disfuncțiilor placentare poate reduce semnificativ riscul de mortalitate perinatală, naștere prematură și GMN. Tratamentul cu HMMM poate fi o intervenție promițătoare de prevenire a acestor complicații, deși date suficiente cu privire la rezultatele negative pentru sugari încă lipsesc [158].

1.2 Fiziopatologia adaptării fătului cu retard de creștere intrauterină

Procentul de apă din greutatea corporală a fătului scade odată cu progresia termenului de gestație, deoarece există o creștere a conținutului de proteine, țesut adipos și conținutului mineral la făt. Conținutul de apă scade cu vârsta de gestație pe contul creșterii numărului și dimensiunilor celulare. În RCIU sever, există o scădere semnificativă a conținutului de grăsimi, în schimb se caracterizează prin conținuturi mari ale apei [132]. Conținutul de calciu crește exponențial odată cu progresia termenului de gestație. Creșterea cantității altor minerale, cum ar fi de sodiu și potasiu, depinde de greutatea corporală [138]. Conținutul de azot (predictor proteic) crește odată cu vârsta gestațională. Majorarea lui are o relație lineară cu greutatea fetală și o relație exponențială cu vârsta gestațională. Aproape în totalitate conținutul de azot fetal se găsește în proteine, iar restul în uree, amoniac și aminoacizi liberi. Conținutul de azot și de proteine sunt reduse la nou-născuții MVG, deoarece ei au masa musculară redusă [138]. Cele mai multe țesuturi la făt, inclusiv creierul, ficatul, plămâni, inima și mușchii scheletici, produc glicogen în a doua jumătate a sarcinii, ceea ce duce la acumularea progresivă a glicogenului în organe. Feții cu RCIU au depozite reduse de glicogen atât în ficat cât și în mușchii scheletici, din cauza concentrațiilor plasmatice fetale scăzute de glucoză și insulină. Ei au episoade frecvente de hipoxie intrauterină, ceea ce stimulează secreția de adrenalină și diminuează glicogenul în

continuare prin activarea glicogenolizei [117]. Conținutul de grăsimi la nou-născuți constituie de la 15% până la 20%. Țesutul adipos începe să se acumuleze în al doilea și continuă în al treilea trimestru de sarcină. În al treilea trimestru de sarcină se produc acumulări rapide de grăsime și la naștere fătul dispune de un conținut important de carbon. Feții cu RCIU au un deficit de conținut de grăsime, din cauza nivelului scăzut de acizi grași, trigliceride și glucoză. Factorii insulinei sunt de asemenea, scăzuți, ceea ce limitează sinteza de grăsime din cauza scăderii stimulării sintetazei acizilor grași din adipocite [156]. Rezervele energetice totale ale feților cu RCIU sunt reduse, deoarece acestea sunt epuizate în grăsimi, proteine și glicogen [156].

Restricția de creștere fetală, în special pe fundalul disfuncției placentare, antrenează o hipoxie și o malnutriție la făt. Pentru a proteja organele de importanță vitală (miocardul și creierul) se includ mecanismele adaptive, cum sunt metabolismul anaerob și schimbările în hemodinamica fetală. Disfuncțiile placentare evoluează în trei perioade: preclinică, clinică și de deteriorare [117].

Vom menționa că proporția substratului metabolizat aerob de ficatul fetal este dependentă de gradul șuntului prin canalul Arantius. În perioada preclinică a RCIU, diminuarea debitului sangvin prin vena ombilicală antrenează o redistribuire venoasă a fluxului sangvin spre cordul fetal. Se constată o majorare a fluxului prin foramen ovale, o vasodilatare a arterelor cerebrale și o vasoconstricție aortică. Perturbările circulației sangvine la distanța ficatului au drept consecință diminuarea stocului de glicogen hepatic și, deci, o încetinire a creșterii perimetrului abdominal fetal. Mai mult, organele situate în aval sunt expuse la un aport nutrițional modificat. În același timp, creșterea rezistenței placentare și, prin urmare, a rezistenței în arterele ombilicale, definește etapa clinică a RCIU caracterizat prin oxigenare insuficientă. Scăderea nutrienților disponibili induce o schimbare a metabolismului celular cerebral care se bazează deja pe metabolismul anaerob (corpi cetonici și lactat), ceea ce are drept consecință o încetinire a creșterii cerebrale. Când indicatorii Doppler progresează, efectele benefice ale redistribuirii arteriale sangvine se epuizează, survine acidoza cu hiperlactacidemie, semn de decompensare a mecanismelor adaptive. Acidoza se va solda cu un eșec miocardic prin scăderea debitului cardiac, care poate duce la moartea intrauterină a fătului [117].

Conform lucrărilor Morris R. [119], circulația maternă și fetală sunt în echilibru. Autorul remarcă 4 perioade în care au loc perturbări de rezistență a circulației uteroplacentare precum și celei fetale. În perioada silențioasă de creștere a rezistenței au loc dereglări ale circulației uteroplacentare, fapt ce se răsfrânge asupra circulației fetale și antrenează perturbări ale circulației vilozitare, îndeosebi ale microcirculației vilozitare. În consecință, are loc o diminuare a indexului pulsatil în artera ombilicală. Există studii care au demonstrat că, în cazul când aportul

matern de nutrienți este adecvat și se afectează 50% din arteriolele vilozitare, indicele pulsatil începe să se modifice fără a induce consecințe, în caz contrar – debutează etapa de adaptare prin diminuarea concentrației fetale de glucoză și aminoacizi și o majorare a eritropoietinei fetale [105]. În etapa de reducere a debitului ombilical au loc modificări ale fluxului sangvin ombilical. În patologia uteroplacentară, modificările indicelui pulsatil al arterei ombilicale reprezintă primul semn caracteristic. Are loc o descreștere cu 15-20% a pO₂ și o creștere a indicelui pulsatil în aortă și arterele cerebrale. Aceste mici modificări pot precede modificările Dopplerului ombilical [119]. Profilul Doppler al acestei faze se caracterizează printr-o modificare ușoară a indicelui pulsatil al vaselor ombilicale. Pentru compensare, are loc deschiderea maximală a ductului venos care fiziologic diminuează la finele trimestrului doi de sarcină (acest mecanism permite ameliorarea oxigenării fetale). La nivel de creier nu se constată, sau rareori se determină o micșorare a indicelui pulsatil în ductul Silvius. Aceste două mecanisme (deschiderea ductului venos și micșorarea indicelui pulsatil Silvius) au ca efect micșorarea și mai mult stimularea chemoreceptorilor - originea redistribuirii sau centralizării circulației fetale [119]. Ritmul cardiac fetal și scorul biofizic nu se modifică, cu toate acestea, dacă în această etapă se declanșează nașterea, fragilitatea fetală rezidă printr-un risc triplu de suferință fetală acută [117].

Un studiu [55] arată că 38% din cazurile cercetate au prezentat un pH sub 7,20. În etapa de redistribuire și centralizare, rezistențele în arterele ombilicale cresc, pO₂ în venele ombilicale diminuează ceea ce antrenează o centralizare circulatorie, însoțită pe de o parte, de o vasodilatare cerebrală, cardiacă și suprarenală, iar pe de altă parte, de o vasoconstricție pulmonară, intestinală, cutanată, renală și scheletică. Majorarea indicelui pulsatil în aortă și arterele renale și diminuarea acestui indice în arterele coronariene și venele cerebrale au loc pe baza medierii chemoreceptorilor, baroreceptorilor, precum și prin efectele directe ale catecolaminelor și prin mobilizarea sistemului nervos autonom.

Procesele de adaptare metabolică fetală sunt descrise de unii cercetători și constau din mai multe etape [119]. Pe parcursul perioadei silențioase, de majorare a rezistenței și în perioada de reducere a debitului ombilical fătul se adaptează ca și cum ar fi într-o situație hipoxică cronică, diminuează concentrația de glucoză, aminoacizi și se majorează eritropoieza pentru a îmbunătăți oxigenarea. Etapa centralizării corespunde unei etape de deficit energetic, apare glicoliza anaerobă și un deficit de adenzin trifosfat (ATP) induse de alterația membranelor. Această alterație antrenează o majorare de sodiu și o micșorare intracelulară de potasiu. Modificările de polarizare celulară antrenează deschiderea canalelor de calciu cu majorarea concentrației intracelulare. În paralel cu aceasta, scade glicemia și rezervele de oxigen. Se reduce concentrația aminoacizilor, crește vâscozitatea sângelui cu majorarea hematocritului.

La etapele avansate survine o hipoxie, însă fără leziuni cerebrale; calciul intracelular e majorat, cresc fosfolipidele. În faza terminală survin leziuni fetale în urma hipoxiei și ischemiei. Deoarece pO_2 este sub 3 deviații standarde, mecanismele de apărare sunt deja epuizate. Crește și mai mult calciul intracelular, apar leziuni membranare și are loc eliberarea de acizi grași liberi și radicali liberi. Ca rezultat, se instalează edemul cerebral și moartea celulară. Etapa descentralizării corespunde mortalității celulare.

În ultimul timp, cercetarea disfuncțiilor energetice intracelulare responsabile de apariția multor patologii atrage atenția specialiștilor din diferite domenii. Veriga principală a acestui proces patologic este atribuită mitocondriei, organită situată în citoplasma tuturor celulelor care asigură o funcție importantă vitală, în special prin sinteza ATP. Disfuncțiile mitocondriale reprezintă un grup heterogen determinat de alterarea structurii și/sau funcției mitocondriale legată de patologia propriu-zisă mitocondrială sau genomică. Acțiunea preparatelor medicamentoase, factorilor toxici ai mediului înconjurător, evoluția îndelungată a multor procese patologice determină alterări oxidative la nivel mitocondrial conducând la diferitele disfuncții [17]. Dereglarea energeticii intracelulare induce dereglări poliorganice [18], primar fiind afectate organele cele mai dependente în energie: SNC, sistemul osteomuscular și cel endocrin. În ultimii ani, cel mai mult se utilizează metoda screening de depistare a disfuncțiilor mitocondriale în raport cu activitatea fermentativă din limfocite și care reflectă, în special, dereglările polisistemice ale întregului organism prin cercetarea citochimică a activității fermentative a succinatdehidrogenazei (SDH), de care depinde starea verigii finale a proceselor catabolice din celulă și activitatea sistemelor energetice. Prezintă interes studiul schimbărilor statutului energetic intracelular din perioada neonatală, perioada cea mai activă când are loc adaptarea tuturor sistemelor și organelor la viața extrauterină.

A fost lansată teoria tranzitului în trei etape de la existența intrauterină la cea extrauterină a copilului, care la nou-născuții sănătoși include: etapa I – autohibernația (24 ore până la naștere, timpul puerperal și prima inspirație a nou-născutului), etapa II – de repaus metabolic (după prima inspirație și până în 12-13 ore de viață), etapa III – de tensionare fiziologică a stării neurometabolice (după 12-13 ore de viață până la finele perioadei neonatale precoce) [15]. Există părerea cum că activitatea enzimatică a limfocitelor denotă starea și posibilitățile compensatorii ale organismului nou-născutului: din momentul nașterii activitatea unor fermenți crește, iar pe măsura epuizării acestor capacități, repede scade [18]. Indicii inferiori ai activității SDH reflectă maturitatea diminuată a organismului, fapt demonstrat de datele obținute la examinarea prematurilor. Dereglarea proceselor de oxido-reducere, reflectată prin diminuarea activității SDH, se manifestă la copiii ce au suferit o hipoxie gravă. Hipoxia cronică la nou-născut se

caracterizează prin activitate joasă a SDH, cu manifestări neurologice la naștere, [15]. În condiții de insuficiență a SDH se includ mecanismele compensatorii datorită cărora celula încearcă să depășească starea de insuficiență energetică prin includerea mecanismelor de glicoliză anaerobă, ceea ce nu compensează insuficiența de energie și nu asigură starea funcțională celulară adecvată. Intensificarea glicolizei anaerobe și aerobe reprezintă o reacție compensatorie, dirijată spre compensarea necesităților energetice sporite ale encefalului în condițiile hipoxemiei, fapt ce provoacă extenuarea rapidă a rezervelor energetice.

R. P. Narțisov [18], referindu-se la complexitatea și profunzimea tulburărilor adaptării metabolice, atât în cazul hipoxiei perinatale cât și la nou-născutul clinic sănătos cu evoluție complicată a perioadei antenatale, consideră că acest proces se desfășoară bifazic: 1) creșterea ei condiționată de afectarea organelor de importanță vitală cu dereglarea permeabilității membranelor celulare și ieșirea enzimelor din celulă și, 2) reducerea activității, cauzată, probabil, de istovirea mecanismelor compensatorii adaptive și, ca rezultat, micșorarea biosintezei fermenților în cauză.

Reducerea activității fermentative a sângelui, ca indicator al tulburării mecanismelor adaptive, s-a descris la copiii născuți de femei cu patologie asociată obstetricală și extragenitală. S-a stabilit scăderea posibilităților adaptive ale celulelor sangvine, scăderea numărului celulelor cu activitate înaltă a SDH, fapt ce reduce rezistența organismului [1].

Cu toate că există un număr însemnat de lucrări consacrate activității enzimatică a celulelor imunocompetente la nou-născuți, teoriile expuse în ele sunt fragmentare și nu ne permit formularea unei concepții unice asupra dinamicii unor fermenți aparte atât la copiii sănătoși, cât și în cazul evoluției la ei a diferitor stări patologice. Pe parcursul perioadei de adaptare copilul trece din mediul hipogravitațional în lumea forțelor de gravitație, are de resimțit simultan influența oscilațiilor de mare amplitudine ale aerului ambiant, umidității și presiunii atmosferice, apar noi solicitări fiziologice, notamente: digestia, respirația și necesitatea regenerării epitelii tractului intestinal, căilor respiratorii, pielii. Un copil sănătos născut la termen parcurge cu succes toate aceste procese complicate de adaptare. Aceasta înseamnă că la nou-născut există mecanisme fiziologice care îi favorizează adaptarea cu succes la un mediu de trai absolut nou. Ce se întâmplă cu statutul metabolic intracelular la copilul MVG deja alterat în perioada postnatală rămâne a fi o problemă prioritară de rezolvat. Probabil, cunoașterea fiziopatologiei complexe individuale prin cumularea interferențelor metabolismului la naștere ar permite rezolvarea problemelor ce țin de ameliorarea parcurgerii perioadei neonatale precoce și tardive, ar îmbunătăți prognosticul viabilității, ar face posibilă remediarea complicațiilor neurologice precum și ar ameliora calitatea vieții copilului.

1.3. Impactul retardului de creștere intrauterină asupra stării de sănătate

Restricția de creștere intrauterină (RCIU) este o problemă interdisciplinară clinică comună și complexă, care conferă un risc considerabil de morbiditate. RCIU a fost identificată cu o contribuție majoră în mortalitatea perinatală provocată de infecție și malformații congenitale [117]. Studiile au relevat că 45% din decesele copiilor cu vârsta mai mică de 5 ani sunt atribuite pe contul subnutriției (Black et al.2013). Subnutriția este cauza a mai mult din 50% din ani trăiți cu dizabilitate la copii cu vârsta mai mică de 4 ani (Vos și colab. 2012), iar ameliorarea creșterii liniare cu o deviere standard la copiii mai mici de 2 ani ar influența reușita școlară (Adair și colab. 2013) [171].

Prognosticul imediat, conform unor autori, este dependent de vârsta gestațională și greutatea la naștere, influențând astfel rezultatele perinatale [163]. Cele mai bune perspective de supraviețuire le au nou-născuții cu masa la naștere > 800 g și vârsta gestațională > 28 s.g. Riscul cel mai mare de morbiditate și/sau mortalitate este proporțional cu gradul de restricție de creștere și/sau cu indicii anormali Doppler ai arterei ombilicale [173]. Mortalitatea perinatală crește de la 3 la 10 în prezența GMN și constituie a treia cauză a decesului perinatal după prematuritate și malformații, iar mai multe studii confirmă că mortalitatea, morbiditatea și sechelele sunt mult mai frecvent observate la prematurii extremi MVG [134]. În comparație cu copiii AVG la termen, RR pentru mortalitatea neonatală la sugarii MVG este de 1,83 (95% ÎI 1,34-2,50) iar pentru cea post-neonatală RR este 1,90 (95% ÎI 1,32-2,73). Riscul de mortalitate neonatală a fost maxim la copiii care au fost prematuri MVG, în comparație cu copiii care au fost MVG la monoterapie (RR 15,42; 9,11-26,12) [105].

În general, excluzând malformațiile și sarcinile gemelare, mortalitatea prin RCIU severă constituie aproximativ 10-12%, luându-se în considerare vârsta de gestație, care variază de la un studiu la altul [134]. Complicațiile proprii prematurității se adaugă la cele ale RCIU. Acest indicator rămâne constant chiar dacă fiecare nou-născut cu RCF are un grad avansat de imaturitate și în cazul când corticosteroizii au diminuat riscurile unei patologii pulmonare [127].

Conform literaturii de specialitate, morbiditatea copilului MVG poate fi imediată și de distanță. S-a stabilit că în perioada neonatală patologia neurologică și consecințele la distanță pentru tipul simetric sunt mult mai impunătoare, $p < 0,05$, [55]. Unii autori apreciază că nou-născuților MVG tip simetric le revin probleme de caracter managerial clinic, obstetrical și neonatal, pe când celor de tip asimetric – dificultățile de diagnostic [105].

Complicațiile perinatale ale copiilor MVG constau în lipsa efectelor protectorii asupra morbidității neonatale la prematurii mai mici de 30 s.g., incidența crescută a mortalității

antenatale, prematurității, morbidității și mortalității neonatale cauzată de anomaliile de transport al oxigenului și al nutrienților către uter, menținerea funcțiilor vitale (creier, inimă, suprarenale și placentă); diminuarea fluxului sangvin către măduva spinării, mușchi, plămâni, intestine și rinichi [45]. Pentru copii, greutatea mică pentru v.g. și prematuritatea sunt asociate cu diverse riscuri pentru viața postnatală: dezvoltare fizică deficitară, morbiditate respiratorie și neurologică, surditate, probleme de comportament și dificultăți de învățare [20].

Managementul copiilor MVG în sala de naștere va fi asigurat de o echipă competentă care ar anticipa dezvoltarea asfixiei la naștere pe fundalul hipoxiei cronice intrauterine, micșorând riscul de dezvoltare a encefalopatiei hipoxico-ischemice, insuficienței cardiace congestive de origine ischemică, hipertensiunii pulmonare persistente, enterocolitei ulcero-necrotice și al dereglărilor metabolice [11]. Asfixia, trauma, hipotermia, hipoglicemia, dereglările respiratorii și infecția reprezintă factori de risc major de deces al nou-născuților MVG în perioada neonatală. Infecția la copiii prematuri și cei MVG reprezintă de asemenea o cauză frecventă de deces neonatal [10]. Morbiditatea neonatală la nou-născutul prematur GMN, stabilită în cadrul unui studiu asupra 2764 prematuri 24-31 s.g. se confirmă decesul RR 4,52 (95% ÎI 3,24-6,33), displazia bronhopulmonară RR 3,42 (95% ÎI, 2,29-5,13), retinopatia prematurului grad III și IV: RR 2,06 (95% ÎI, 1,15-3,66) [163].

Studierea morbidității nou-născutului MVG la termen [45] pe un lot de 167 nou-născuți MVG a indicat necesitatea asistenței pediatrice în 57% cazuri; episoade de hipotermie – în 17% cazuri; dereglarea metabolismului glucidic cu hipoglicemie, ca urmare a rezervelor scăzute de glicogen, insuficienței gluconeogenezei – 6%; tahipnee tranzitorie – 4%; anomalii congenitale majore – 4%, $p < 0,05$. Nou-născutul MVG prezintă riscuri exagerate pentru insuficiența renală, enterocolită ulcero-necrotică, trombocitopenie, hiperkaliemie, hiponatriemia cauzată de funcția renală micșorată, eliminarea Na în primele zile în urină în cantități mici, hipocalcemie (secreția micșorată a calcitoninei în primele zile de viață, oprirea fiziologică a creșterii parathormonului), hiperbilirubinemie, acidoză metabolică și, din contra, este redusă incidența bolii membranelor hialine în grupul acestor copii, cauzată de stresul intrauterin și hipercortizolemie [48]. În opinia lui Boers K., morbiditatea și mortalitatea sunt mult mai frecvente în cazul RCIU de tip I, decât în cel de tip II [34].

Acești nou-născuți se confruntă cu multe tulburări după naștere, inclusiv tranziție cardiopulmonară dificilă cu asfixie perinatală, aspirație de meconiu, hipertensiune pulmonară persistentă. Alte complicații neonatale imediate sunt: hipotermie, hipoglicemie, hiperglicemie, hipocalcemie, policitemie, icter, dificultăți de hrănire, intoleranță alimentară, enterocolită ulcero-necrotică, sepsis tardiv, hemoragie pulmonară etc. [11].

Rezultatele unui studiu pe 144 copii MVG au raportat că cele mai frecvente complicații sunt hipoglicemia (17%) și policitemia (10%) [105]. Chauhan S. [42] a efectuat un studiu prospectiv observațional pentru a determina incidența intoleranței alimentare și a enterocolitei ulcero-necrotice (EUN) în raport cu indicii Doppler pe artera ombilicală la prematurii MVG, în comparație cu nou-născuții prematuri AVG. Studiul a cuprins 50 de nou-născuți prematuri MVG între 28 și 34 de săptămâni de gestație și 50 prematuri AVG cu aceleași termene de gestație. A existat o tendință spre intoleranță alimentară (22% față de 12%, $p = 0,183$), EUN (12% față de 6%, $p = 0,295$) și mortalitate (8% comparativ cu 2%, $p = 0,362$) în grupul acestor copii, de asemenea, a fost semnificativ riscul pentru hipoglicemie ($p = 0,000$) și policitemie ($p = 0,032$) și spitalizare mai îndelungată ($p = 0,017$).

Un alt studiu relevă prognosticul nefavorabil pentru copiii mai mici de 600 g [89]. Analiza a cuprins 104 copii, dintre care 24 supraviețuiesc în perioada neonatală – doi copii decedază în perioada infantilă, 20 vor prezenta sechele severe și doar 2 copii vor avea o dezvoltare armonioasă. Studiile efectuate induc ideea de a regrupa copiii mici pentru vârsta de gestație în raport cu vârsta de gestație, în special în cazul celor mai mici de 28 s.g., rezultatele cărora sunt diferite. Chun-Chieh C. și colaboratorii estimează prognosticul prematurilor care au supraviețuit până la vârsta de 3 ani. Din numărul copiilor născuți la 24-25 s.g., doar 35,5% au supraviețuit, iar o jumătate din ei prezintă dizabilitate la 30 luni; 12 % din copiii născuți la 24 s.g. și 23% copii născuți la 25 s.g. sunt totalmente indemni, iar 7% vor prezenta patologii minore [45].

Într-adevăr, scăderea fluxului sangvin placentar la feții cu RCIU în naștere este mult mai puțin tolerată într-o stare de hipoxie cronică. Scorul Apgar și pH-ul din cordonul ombilical reflectă semnele asfixiei perinatale. Într-o populație de nou-născuți MVG la termen, comparativ cu nou-născuți AVG la termen, Morris R și colaboratorii au stabilit de două ori mai frecvent scoruri Apgar <3 puncte până la 5 minute de viață și $pH < 7$ în sângele din cordonul ombilical [119].

Nou-născuții MVG au un risc crescut de hipoglicemie în primele zile de viață, care se poate prelungi (în 9% cazuri) chiar și după un consum de carbohidrați adecvat. Chauhan S. menționează că în RCIU are loc o reducere a glicogenului hepatic și a țesutului adipos, se atestă hiperinsulinemie, tulburări de gluconeogeneză și cetogeneză. Aceste fenomene cauzează dificultăți pentru nou-născutul MVG de a menține glucoza în limitele normale [42]. Un alt studiu a stabilit că nou-născuții MVG la termen suferă în 5% cazuri de hipoglicemie, față de 1% de nou-născuți AVG [183].

Ca răspuns la hipoxia cronică intrauterină, nou-născuții MVG au un risc crescut de policitemie din cauza nivelului exagerat de eritropoietină. Acest lucru este deseori asimptomatic,

dar în cele mai multe cazuri crește riscul hipoglicemiei, hiperbilirubinemiei și EUN. Într-un studiu prospectiv de cohortă autorii au scos în evidență că morbiditatea la nou-născutul MVG a fost semnificativă pe contul asfixiei perinatale, acidozei respiratorii neonatale și hipoglicemiei neonatale [20]. Autorii, de asemenea, au subliniat că nou-născuții MVG de tip simetric, în raport cu nou-născuții MVG asimetrice, au mai frecvent asfixie perinatală (54% față de 32%, $p=0,01$), tulburări ale ritmului cardiac (37% vs 15%, $p<0,01$), complicații neonatale precoce (40% vs 11%, $p<0,001$), hipoglicemie (25% vs 4%, $p<0,01$) [71]. Copiii lotului total MVG față de MVG asimetrice au prezentat mai multe șanse de a avea un scor Apgar de 6 puncte la 5 minute de viață (7,2% comparativ cu 4,4%, $p<0,05$), precum și mai multe riscuri de a prezenta șoc cardiogen (23,1% comparativ cu 17,0%, $p<0,01$). Totuși, nou-născuții MVG asimetrice față de nou-născuții simetrici au avut riscuri crescute de șoc cardiogen (31,9% vs 26,8%, $p<0,05$). Mai mult de 20% din copiii MVG asimetrice au suportat asfixie în perioada perinatală, comparativ cu 14,7% din copiii MVG simetrici, $p<0,01$. Aceste date au fost confirmate și de alți autori, precum că sugarii MVG asimetrice au fost cu risc mai mare de complicații ale perioadei perinatale [34, 48].

Vergani P și colab. [174] au evaluat statutul feritinei la naștere și la 4 săptămâni la sugarii prematuri MVG, comparativ cu prematurii și nou-născuții AVG la termen. Fiecare lot a fost constituit din 50 nou-născuți. În cordonul ombilical, nivelurile serice ale feritinei serice au fost mai mici în grupul prematurilor și nou-născuților MVG la termen, comparativ cu lotul de control: 68 (30-113) vs. 120 (73-127), $p = 0,002$). Proporția sugarilor cu feritină serică scăzută a fost mai mare la prematurii MVG decât la cei AVG (16 [32%] vs. 5 [10%], $p = 0,01$). Nivelurile feritinei serice în catamneză au fost, de asemenea, inferioare la prematurii MVG, comparativ cu prematurii AVG ($143,5 \pm 101 \pm 160$ vs $235,1$, $p = 0,004$).

Tratamentul antenatal cu glucocorticoizi este administrat femeilor cu risc de naștere prematură, deoarece scade riscul de deces, SDR și hemoragie intraventriculară. Ruperea precoce a membranelor fetale și corioamnionita histologică nu sunt contraindicații pentru administrarea glucocorticoizilor, iar femeile cu travaliu prematur și fără corioamniotită primesc în prezent corticosteroizi pentru a spori maturarea pulmonară fetală [144]. Rezultatele studiilor care au avut ca scop să demonstreze impactul glucocorticoizilor asupra dezvoltării detresei respiratorii și morbidității respiratorii la prematurii MVG sunt suficiente. Unele studii au evidențiat faptul că prematurii MVG prezintă o reducere a incidenței sindromului de detresă respiratorie [68], alte studii nu indică vreo influență sau risc semnificativ crescut [42]. Totuși, există trei studii mari [105], care au demonstrat o asociere între greutatea mică pentru vârsta de gestație și riscul crescut de morbiditate respiratorie. Într-un studiu pe 2487 prematuri MVG s-a determinat un risc semnificativ mai mare de a dezvolta patologie pulmonară cronică precum și o durată mai

îndelungată de spitalizare. În al doilea studiu care a inclus 2764 sugari prematuri MVG cu termenul de gestație între 24 și 31 s.g., aceștia au prezentat un risc de 3,42 ori mai mare de displazie bronhopulmonară și un risc de 4,5 ori mai mare de deces. În al treilea studiu, pe 19759 prematuri MVG între 25 și 30 s.g., RCIU a fost asociat cu un risc crescut de deces și detresă respiratorie.

Rezultatele studiului [166] demonstrează că nici steroizii antenatali, nici administrarea de surfactant postnatal nu au atenuat influența negativă a RCIU asupra morbidității respiratorii neonatale și infantile. Aceste constatări sunt în concordanță cu rezultatele studiilor clinice randomizate care demonstrează că nici un tratament nu reduce displazia bronhopulmonară [158]. În plus, analiza datelor a sugerat concluzii similare cu analiza datelor de follow-up, adică o creștere a morbidității respiratorii la copiii care au fost născuți MVG [80]. Alte studii au demonstrat că dezvoltarea pulmonară normală este dependentă în mod critic de nutriție, care respectiv sunt reduse la feții cu RCIU [45]. În concluzie, s-a demonstrat că nașterea prematurilor MVG, în pofida tratamentului antenatal de rutină cu corticosteroizi și cu surfactantul postnatal, se asociază cu o morbiditate crescută respiratorie neonatală și infantilă, care nu a fost explicată de alți factori de risc. Totodată, rezultatele studiilor subliniază importanța de a investiga terapii pentru a preveni RCIU și a îmbunătăți managementul postnatal și rezultatele pe termen lung [166].

Qiu X. și colaboratorii [138] a evaluat dezvoltarea neurologică la copii MVG în primele două săptămâni de viață într-un spital de îngrijire terțiară. Evaluarea neurologică s-a efectuat utilizând scala Brazelton în a 3-a, a 7-a și a 14-a zi de viață. Performanțele nou-născuților MVG, în comparație cu copiii AVG, au fost mai mici pentru toate domeniile de dezvoltare în a 3-a zi de viață, cu excepția orientării, unde au evoluat mult mai bine. Până în ziua a 14-a copiii MVG au prezentat scoruri mai mari pentru orientare și stabilitate autonomă.

Prognosticul dezvoltării copiilor depinde de mai mulți factori. Primul factor este reprezentat de modificările metabolice, în special de acidoza metabolică. Unii autori menționează că în cazul disfuncțiilor circulatorii uteroplacentare există un risc neurologic deoarece RCIU prezintă o acidoză cronică intrauterină [55]. De asemenea, indicele diastolic nul în aorta fetală corelează cu anomaliile neurologice minore și disfuncțiile intelectuale la vârsta de 7 ani [67].

Fenomenul de creștere catch-up, definit ca o accelerare a creșterii mai sus de mediană pentru vârstă și sex, se observă în cele mai multe cazuri. El apare în primele luni de viață și se menține, de obicei, până în jurul vârstei de 2 ani [66]. Creșterea catch-up în primul an de viață pare a fi un fenomen fiziologic compensator după o perioadă de restricție de creștere intrauterină

[183]. Pentru copiii MVG recâștigarea creșterii reprezintă un proces postnatal spontan în cadrul căruia viteza creșterii staturale (centimetri/an) este superioară pentru media vârstei cronologice și sexul copilului. Majoritatea copiilor MVG, adică 80%, recâștigă deficitul de -2 DS pe parcursul primilor 2 ani de viață, în special în primele 6 luni de viață. La nou-născuții MVG prematuri această recâștigare se poate prelungi pe o perioadă mai îndelungată.

Se consideră că creșterea fetală și cea pe parcursul primelor 12-18 luni de viață este dependentă de aportul nutrițional și de axa hormonilor somatotropi. Copiii MVG care nu au depășit deficitul statural de -2 DS la 2 ani de viață, prezintă RR de 5,5 pentru hipostatură la vârsta de 18 ani [22]. Copilul MVG la care recâștigarea staturală s-a terminat sau nu a avut loc și care deține o talie inferioară valorii de -2DS la vârsta de 2 ani trebuie consultat de endocrinolog pediatru pentru un diagnostic și tratament specializat [156]. Doza hormonului de creștere utilizată reprezintă un factor predictiv de creștere mai important pe parcursul primului an de viață și tratament. Recomandările actuale privind dozele de hormoni sunt de la 0,033 până la 0,067 mg/kg/zi până la finele creșterii [104, 156]. Alți autori consideră că 75% din copii au o creștere de recuperare până la 6 luni, 80% – timp de 12 luni. Recâștigarea staturo-ponderală nu are loc în 8-12% din cazuri la vârsta de doi ani, iar în conformitate cu un alt studiu, 50% din acești copii au o talie <-2DS în vârsta adultă fără tratamentul cu hormonul de creștere [41].

Din datele literaturii de specialitate rezultă că sugarii MVG au prezentat o greutate corporală, lungime și perimetru cranian mai mici decât copiii AVG la vârsta de 1 an și de 4 ani [22]. Deficitul fizic a fost mai pronunțat în rândul nou-născuților MVG tip simetric față de MVG tip asimetric [166]. Diferența circumferinței perimetrului capului între copiii MVG și AVG s-a manifestat și la vârsta de 1 an și a rămas semnificativ scăzută și la 4 ani. Diferențele circumferinței capului între copiii MVG simetrici și asimetrici au fost semnificative doar la vârsta de 1 an [166].

Conform studiilor existente, sugarii MVG, comparativ cu lotul de control, au fost subponderali la vârsta de 8 luni și respectiv de 4 ani [45]. De asemenea, studiul a evidențiat la aceleași vârste de evaluare retardul statural și un ritm încetinit de creștere a perimetrului cranian (PC). Valorile medii erau mai mici la copiii MVG simetrici față de MVG asimetrici. Valoarea medie a greutății corpului la copiii MVG simetrici s-a dovedit a fi semnificativ mai mică ($m = 15,2$ kg, $SD = 1,9$) decât la copiii MVG asimetrici ($m = 15,5$, $SD = 2,2$, $F(1,1406) = 8,6$, $p < 0,01$). Valorile medii ale staturii la copiii MVG simetrici de asemenea au fost semnificativ inferioare ($t = 98,6$ cm, $SD = 5,5$) decât la copiii MVG asimetrici ($t = 99,4$, $DS = 5,6$, $F(1, 1406) = 7,8$, $p < 0,01$). Ritmul de creștere a perimetrului cranian între copiii lotului de studiu și lotului de control au prezentat diferențe statistice la vârsta de 1 an și de 4 ani. În marea majoritate a

cazurilor retardul statural este recâștigat rapid, iar curbele staturale devin normale către vârsta de 2 ani. Recâștigarea ceșterii la 3 luni este un element predictiv și care se va păstra în continuare [41]. La vârsta de 2 ani, 20% din copiii MVG rămân cu un deficit statural de două devieri standarde [104]. Talia la naștere, care reflectă tipul retardului, este un bun factor al prognosticului de recuperare și rămâne a fi inclus în protocolul tratamentului cu hormonul de creștere [183]. Prognosticul statural al copiilor cu MVG tip simetric e mai puțin favorabil decât al celui asimetric. Astfel, majoritatea copiilor MVG moderat recâștigă dezvoltarea fizică către vârsta de 1 an, pe când cei cu grad sever mult mai târziu – către vârsta de 3-4 ani [156]. Terapia cu hormonul de creștere este o intervenție ce contribuie la maximizarea creșterii catch-up în rândul sugurilor și copiilor MVG născuți prematuri sau la termen, iar suplimentele cu zinc și fier îmbunătățesc starea de nutriție a acestor copii [104, 156].

Figueras F. și colaboratorii [67] a efectuat un studiu pentru a evalua rezultatele neurologice de dezvoltare la vârsta corectată de 1 lună la sugarii MVG prematuri care au prezentat un indice pulsatil pe artera cerebrală mai mic de a 5-a percentilă cu 72 ore înainte de naștere. Studiul a cuprins 126 de nou-născuți prematuri (64 – lotul de control și 62 – copii cu RCIU). Rezultatele au arătat că sugarii care au prezentat RCIU, comparativ cu sugarii lotului de control, au avut scoruri semnificativ mai mici pentru domeniul motor și socio-adaptiv. S-a constatat, de asemenea, că erau semnificativ afectate atenția și acomodarea copiilor, în special ai mamelor fumătoare cu nivel socio-economic defavorabil, precum și ai mamelor care au suportat preeclampsie și au avut indici Doppler anormali. Nu s-au apreciat diferențe statistice semnificative la vârsta de 8 luni și de 4 ani între copiii MVG simetrici și asimetrici [67], cu toate că alți cercetători au remarcat diferențele de dezvoltare la vârsta de 7 ani [65]. Aceste diferențe pot fi diagnosticate după 4 ani, când domeniul cognitiv poate fi evaluat mai detaliat. Autorul studiului sugerează că recunoașterea nașterii nou-născutului MVG, chiar și la termen, ca un factor de risc semnificativ pentru dificultățile de neurodezvoltare ulterioare ar putea avea implicații importante pentru practicile de prevenire și de intervenție timpurie. Eforturile la etapa actuală au ca scop reducerea nașterilor cu nou-născuți MVG pentru a preveni dezvoltarea dizabilităților de caracter secundar.

Potrivit opiniei unor autori, nou-născuții MVG sunt mai susceptibili de a avea performanțe academice mai slabe, competență socială scăzută, dificultăți comportamentale, iar pe termen lung tulburări cognitive [45]. Această asociere este bine documentată la nou-născuții MVG prematuri care, pe lângă toate, mai dezvoltă și tulburări senzoriale [80]. O metaanaliză publicată a demonstrat că scorurile standardizate de neurodezvoltare pentru domeniul cognitiv la copiii MVG au fost mai mici comparativ cu copiii AVG (92,9 vs 100,2, $p = 0,027$), pentru limbaj (94,7

vs 101, $p = 0,025$), domeniul motor (94,2 vs 100, P ajustat = 0,027) și domeniul socio-adaptiv (89,2 vs 96,5, $p = 0,012$) la vârsta de 1 an [64]. Evaluarea dezvoltării neurologice s-a efectuat conform scorurilor standardizate pentru domeniile specifice Bayley-III.

Claussion B. [48] cu referire la copiii MVG remarcă riscurile considerabile de sechele neurologice minore și majore, indiferent de termenul de gestație la care s-au născut. Riscul sechelelor majore și dizabilităților intelectuale este direct proporțional cu deficitul greutatei la naștere. Se estimează că 20% din paralizile cerebrale la nou-născuții MVG sunt pe contul vârstei de gestație 26-29 s.g. și 5% se atestă la termene de gestație mai mari [163].

Takeuchi A. a studiat mai mulți factori ce pot influența dezvoltarea paraliziei cerebrale [163]. Perimetrul cranian la naștere nu este în corelație cu performanțele de dezvoltare, pe când la vârsta de 1 an el este cu certitudine. Perioadele de creștere cerebrală debutează încă din sarcină până la vârsta de 2 ani, iar perioada postnatală reprezintă perioada critică accesibilă corecției prin aport nutrițional adecvat. Perimetrul cranian prezintă tot timpul un interes sporit în dezvoltarea neurologică și este indispensabil în aprecierea curbilor de dezvoltare. După mai mulți ani, diverse studii au demonstrat riscul acut al unor dificultăți de învățare la copii cu un $PC < -2 \sigma$, indiferent de termenul la care s-au născut. Există date care demonstrează rolul predictiv al PC către vârsta de 8 luni și o corelație directă între PC la 8 luni cu IQ de la vârsta de 3 ani [66]. Prognosticul este tot timpul corelat cu dinamica creșterii perimetrului cranian către vârsta de 12 luni. Studii similare, care denotă un prognostic corelat cu creșterea perimetrului cranian pe parcursul primului an de viață, sugerează că nou-năsuții MVG prematuri, în adolescență, au performanțele școlare mult mai bine corelate cu dinamica creșterii perimetrului cranian decât cu cu imagistica cerebrală [163].

Copiii născuți cu masă mică la naștere comparativ cu populația generală au statistic un risc mult mai crescut de deficiențe ale atenției și de învățare [121]. Impactul retardului de creștere intrauterin este direct proporțional cu severitatea sa. Noțiunea clasică conform căreia copiii MVG simetrici au un prognostic mai puțin bun față de cei cu tipul asimetric nu este evidentă [46]. În același timp, riscul dereglărilor cognitive și comportamentale pentru cei care au o recâștigare staturo-ponderală bună devine similar cu cel din populația generală [156]. Prognosticul este de asemenea corelat cu nivelul de studii al mamei [29].

Comportamentul copilului MVG este un element predictiv în dezvoltarea copilului. Ei prezintă o frecvență înaltă a ritmului de somn inversat. Aceste schimbări sunt rezultatul unei perioade dificile de adaptare, din care cauză deja către vârsta de 3 luni se pot dezvolta dificultăți de interrelație mamă-copil [167]. Asemenea dificultăți există și la vârsta de 12 luni, când copilul

manifestă labilitate emoțională, deficit de atenție, de asemenea, dificultăți de învățare și comunicare cu părinții [130].

Un studiu epidemiologic recent legat de prematuri a depistat o legătură între nutriția în primele 2 săptămâni de viață și insulinorezistență la subiecții cu vârsta de 13-16 ani. Conform autorilor, o influență deosebită asupra modificărilor sus-menționate o are tipul alimentației din perioada neonatală precoce. Astfel, mai mulți autori au ajuns la concluzia că alimentația naturală pe parcursul primelor 6 luni de viață pare să aibă un impact cert benefic asupra dezvoltării neuromotorii și, în particular, la nou-născuții mici pentru vârsta de gestație. Mai mult, se presupune o dezvoltare staturo-ponderală satisfăcătoare [80, 103, 176].

Studiile cu privire la rezultatele neurologice de dezvoltare a nou-născuților MVG la termen sunt mai puțin numeroase, fiind adesea dificil de interpretat. Eșecul acestor studii are ca explicație influența mai multor factori, cum ar fi: morbiditatea perinatală, rasa și statutul socio-economic diferit [54, 167]. Aceste riscuri sunt considerabil mai mari la copiii din familii cu statut socio-economic defavorabil [80]. Studiul realizat de Cande V și colaboratorii [40] evidențiază o neurodezvoltare compromisă la copiii MVG în caz de asociere cu factori perinatali, cum ar fi acidoza la naștere sau existența modificărilor de caracter inflamator în placentă.

Capacitatea redusă a unui individ de a reacționa cu un răspuns adaptiv la schimbările de mediu face organele neglijate să devină deficiente mai târziu prin patologii, cum ar fi diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, sindromul metabolic, boli renale, cancer și chiar tulburări psihice [83]. Din punct de vedere epidemiologic, această relație contribuie la apariția mai multor patologii, cum ar fi: cancer mamar, patologii renale până la 14 ani de viață, osteoporoză, hipotiroidism spontan, hipertrofie cardiacă, depresie, patologia reproducerii, inclusiv hipospadie, criptorhidie și cancer testicular, ciroză hepatică, schizofrenie, pierdere de auz, sindromul ovarului polichistic și pubertate precoce [116].

Barker, 2013 a demonstrat o legitate a mecanismelor programării fetale. În opinia lui, odată cu progresia termenului de gestație, impactul evenimentelor intrauterine asupra dezvoltării neurologice a copilului și oportunitatea corecției intervenționale scad. De aici rezultă necesitatea determinării factorilor de risc ce influențează creșterea fetală pentru a optimiza markerii biologici individuali atât pentru perioada fetală cât și pentru cea postnatală. Aceste mecanisme, conform cercetătorilor, ar putea fi cu certitudine câmpul intervențiilor timpurii din perioada prenatală [27, 28]. Susținătorii teoriei originii de dezvoltare a bolii la adult pledează pentru intervențiile timpurii care ar putea avea un impact pozitiv asupra prevenirii bolii la adult. Tot Barker și adepții acestei teorii au raportat în mai multe studii epidemiologice și antropologice din viața fetală că țesuturile și organele trec prin așa-numitele perioade „critice” ale dezvoltării. Deși

creșterea fetală este influențată genetic, mai multe studii sugerează că aceasta este limitată de mediul intrauterin, în special de substanțele nutritive și oxigenul primit de la mamă [35, 161, 186].

O analiză similară bazată pe 27 de studii observaționale independente a evidențiat o diferență medie a tensiunii arteriale sistolice de 1,7 mmHg la un kilogram al greutatei corpului la naștere [90]. La persoanele cu RCIU în anamneză, în afară de greutatea scăzută la naștere, și alți factori timpurii sunt considerați de risc pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale în viața de adult. În primul rând, creșterea accelerată postnatală în greutate și lungime se asociază cu dezvoltarea diabetului zaharat tip 2 și hipertensiune arterială. În al doilea rând, a fost postulat că activitatea alterată a angiotensinei este un factor important ce stă la baza ipotezei „originii fetale bolilor la adult”. De asemenea, în caz de hipoxie crește producția catecolaminelor și proliferarea celulelor juxtaglomerulare (și, astfel, a celulelor renin-producătoare) care sunt factori de risc patogenetici [176]. Un studiu publicat de Cosmi și colaboratorii săi demonstrează că măsurătorile tensiunii arteriale sistolice la copiii MVG la vârsta de 2 ani sunt semnificativ mai mari în comparație cu copiii AVG de aceeași vârstă [53]. Patologia cardiovasculară și tulburările de creștere intrauterină se asociază cu disfuncțiile endoteliale și structurale (creșterea grosimii peretelui).

Creșterea tonusului simpatic, majorarea concentrațiilor de lipide și concentrația redusă a factorului insulenic 1 ar putea contribui la îngroșarea peretelui arterial [52]. Unele cercetări au depistat modificări ateromatoase la nivelul aortei copiilor MVG [168]. Schimbările ateromatoase au fost documentate histopatologic încă din copilărie la nivelul aortei abdominale. Skilton și colaboratorii [155] au completat cu noi informații interesante ipoteza lui Barker. Ei au comparat grosimea intimei medii a peretelui aortic (GIMPA) la nou-născuții cu greutate mică la naștere cu sau fără RCIU cu loturile de control. La nou-născuții MVG, GIMPA a fost semnificativ mai mare decât la nou-născuții eutrofici. În baza acestei descoperiri s-a lansat opinia că GIMPA este marker fezabil, precis și sensibil al riscului aterosclerozei. De asemenea și alți cercetători au evaluat utilizarea potențială a GIMPA în studiul pe nou-născuți cu risc ridicat, ajungând la concluzia că măsurarea acesteia la nou-născuții MVG poate ajuta la identificarea precoce a disfuncțiilor vasculare asimptomatice [99, 100]. A fost efectuat un studiu caz-control privind GIMPA la feți, iar apoi la vârsta de 18 luni de viață a copiilor. Rezultatele studiului au demonstrat că structura vasculară alterată și disfuncțiile endoteliale la feți sunt în funcție de greutatea la naștere, în special la feții cu RCIU, și că ele corelează cu indicii Doppler anormali. Aceste constatări au fost valabile și la vârsta de 18 luni [53]. Importanța identificării precoce a factorilor de risc și intervenția pentru bolile cardiovasculare pediatrice sunt acum general

recunoscute. Aceste realizări ar putea deschide noi oportunități pentru monitorizarea și intervenția în cazul nou-născuților cu RCIU.

La etapa actuală, sunt disponibile mai multe date clinice referitoare la maturarea funcției renale la sugarii MVG. Keijzer-Veen și colaboratorii au identificat o asociere pozitivă între greutate la naștere și rata de filtrare glomerulară (RFG). Cercetătorii au detectat, de asemenea, o asociere negativă între greutatea la naștere și nivelul creatininei serice, ceea ce sugerează un risc mai mare al nou-născuților MVG pentru hipertensiune arterială și insuficiență renală progresivă [97]. Această descoperire a avut o contribuție semnificativă pentru înțelegerea mecanismului patogenetic în cazul progresiei patologiei cardiovasculare și RCIU.

Alte studii, din contra, au constatat că rata de filtrare glomerulară era similară între subiecții MVG și lotul de control la vârstă de 12 ani, însă dimensiunile renale erau mai mici în primul grup [139]. O meta-analiză publicată de Teeninga și colaboratorii [168] a constatat că greutatea mică la naștere are o puternică influență asupra ratei de filtrare glomerulară și proteinuriei, de asemenea, prezintă un risc mai mare de a dezvolta mai multe complicații, inclusiv hipertensiune. Aceste observații susțin afirmația că prejudiciul renal extrinsec nu este o condiție necesară pentru inițierea și perpetuarea leziunii renale și că anumite circumstanțe, derivate prenatal, pot fi suficiente pentru a contribui la declinul funcțional renal care apare odată cu avansarea în vârstă.

RCIU joacă un rol semnificativ pe termen scurt și determină pe termen lung incidențe crescute de dizabilități, tulburări de neurodezvoltare, precum și insuficiența creșterii somatice. Aceste consecințe clinice se observă abia mai târziu în dezvoltarea copiilor și implică performanțe academice, de memorie, dificultăți lingvistice și tulburări ale domeniului receptiv [65]. O serie de studii longitudinale au abordat problema corelației între dezvoltarea cognitivă și creșterea somatică în cazul copiilor MVG [121].

Un risc crescut de tulburări cognitive a fost depistat la copii cu perimetrul capului mic [131]. Shenkin și colegii săi au constatat că greutatea la naștere este semnificativ legată de IQ la vârsta de 11 ani [166]. Conform altor studii, nou-născuții MVG, comparativ cu lotul de control, prezintă o mortalitate și morbiditate perinatală marcantă, probleme de comportament, dezvoltare neurosenzorială deficitară, paralizie cerebrală spastică [45]. Definierea acestor relații importante pe termen lung necesită cercetări în continuare pentru descifrarea mecanismului patogenetic. Studii recente avansate de imagistică prin rezonanță magnetică au arătat că RCIU este asociat cu diferențe structurale cerebrale, care pot fi identificate foarte devreme în viață. Este vorba de reducerea substanței cerebrale cenușii, micșorarea volumului hipocampului etc. Aceste modificări macrostructurale au fost asociate cu modificări microstructurale și metabolice [162].

După cum a explicat Baschat și colaboratorii [29], fătul cu RCIU „permite” creșterea sa într-un mediu intrauterin privat de substanțe nutritive, avantajează alimentarea creierului cu oxigen, iar ca rezultat are loc modificarea neuroadaptivă.

O problemă prioritară la etapa actuală este cunoașterea principiilor de luare la evidență pediatrică, în special de către obstetricieni care influențează deciziile: la ce termene de gestație și la ce greutate la naștere vom obține riscuri inacceptabile de dezvoltare neurologică [132].

Postnatal, studiile experimentale și epidemiologice trebuie să investigheze rolul factorilor de mediu la nou-născuții MVG care modulează în sine riscul morbidității și mortalității predominante la adulți. Literatura de specialitate furnizează criterii certe conform cărora prognosticul dizabilităților în caz de nou-născut MVG este influențat de: asfixia perinatală, termenul de gestație, sexul nou-născutului, perimetrul cranian mic, precum și de recâștigarea staturo-ponderală inferioară pe parcursul creșterii și dezvoltării, dereglările metabolice neonatale (hipoglicemia care la naștere comportă un risc major de deficiențe neurologice ulterioare). Este firesc să admitem că această stare funcțională este influențată și determinată de o serie de factori derutanți până la naștere și de complicațiile postnatale.

Cercetarea în domeniul programării perinatale prezintă mai multe dezavantaje: unele teorii potențial premature, care sunt în prezent în curs de elaborare, și care au nevoie de studii aprofundate și extrem de costisitoare. Totodată, bolile care își au originea în utero și care conduc mai târziu la patologii din viața adultă necesită de a fi abordate prin prisma ferestrelor critice. Prin urmare, strategiile de cercetare ar trebui să fie abordate anume la aceste intervale și la aceste nevoi [35]. Intervențiile efectuate la etapa actuală sunt cele ce vizează acidul folic și preparatele de fier administrate în perioada preconcepțională și pe parcursul sarcinii. Astăzi însă nu există programe naționale în ceea ce privește administrarea suplimentelor proteinenergetice și a multiplilor micronutrienți pe parcursul sarcinii [171].

Fenomenul nou-născutului RCIU-MVG este unul complex care necesită o colaborare între medicii de familie, medicii obstetricieni-ginecologi, medicii neonatologi și pediatri etc. Programele nutriționale și suportul social oferă femeilor posibilitatea de a micșora riscul incidenței nașterii nou-născuților MVG. Absența rezultatelor scontate poate fi atribuită faptului că orice ajutor pe termen scurt nu poate înlătura efectul stresului generat de condițiile vieții dificile [20]. Eforturile aplicate pe scară largă pentru reducerea incidenței nou-născuților MVG s-au dovedit a fi de succes în multe zone ale lumii [31]. Astăzi, OMS și-a propus de a micșora, către anul 2025, cu 30% ponderea nou-născuților cu greutate mică la naștere. Sub acest aspect, devine actual studiul problemei de adaptare a nou-născuților la existența extrauterină în cazul nou-născutului MVG, ceea ce ar permite să înțelegem mai profund mecanismele inedite ale

procesului de adaptare și să elaborăm noi principii eficiente de profilaxie a morbidității perinatale și complicațiilor neurologice pe parcursul creșterii și dezvoltării. Urmează a fi diferențiate dificultățile de rezolvare, problemele de precauție și monitorizarea optimală a nou-născuților cu risc înalt. Se impune în continuare a dezvolta intervenții adoptate la momentul depistării factorilor de risc cu încadrarea serviciilor medico-psiho-sociale cât mai bune.

Scopul lucrării: Studiul particularităților dezvoltării fizice și neurologice a copiilor cu retard de creștere intrauterină în primul an de viață, pentru optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele studiului:

1. Elucidarea aspectelor medico-sociale, factorilor de risc materni și placentari ce favorizează apariția retardului de creștere intrauterină.
2. Estimarea particularităților adaptării clinice și metabolice a copilului mic pentru vârsta de gestație în perioada neonatală în funcție de tip și de vârsta de gestație.
3. Evaluarea particularităților dezvoltării fizice și neurologice a copiilor mici pentru vârsta de gestație în primul an de viață.
4. Studierea morbidității somatice și neurologice pe parcursul primului an de viață la copii născuți mici pentru vârsta de gestație.

1.4. Concluzii la Capitolul 1:

1. La etapa actuală, 1/3 din cazurile de RCIU rămân a fi idiopatice, este dificil de a preveni o disomie uniparentală, placentocenteza reprezintă doar un mijloc de investigații suplimentare în caz de depistare a RCIU idiopatic.
2. RCIU continuă a fi o patologie majoră în obstetrică. Multe progrese au fost realizate în domeniul RCIU. Ele vizează diagnosticul ecografic, monitorizarea cazurilor, consecințele morbidității la distanță însă nu s-au redus esențial.
3. Este esențială cunoașterea factorilor de risc pentru apariția RCIU în Republica Moldova – prin aceasta ar fi posibilă reducerea incidenței nașterii nou-născuților MVG. Conduita cazurilor acestei patologii necesită vigilență prin prisma factorilor derutanți, pentru prevenirea complicațiilor imediate și a morbidității copilului.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Caracteristica generală a cercetării

Pentru realizarea obiectivelor trasate în cadrul lucrării științifice am folosit următoarea metodologie (Figura 2.1):

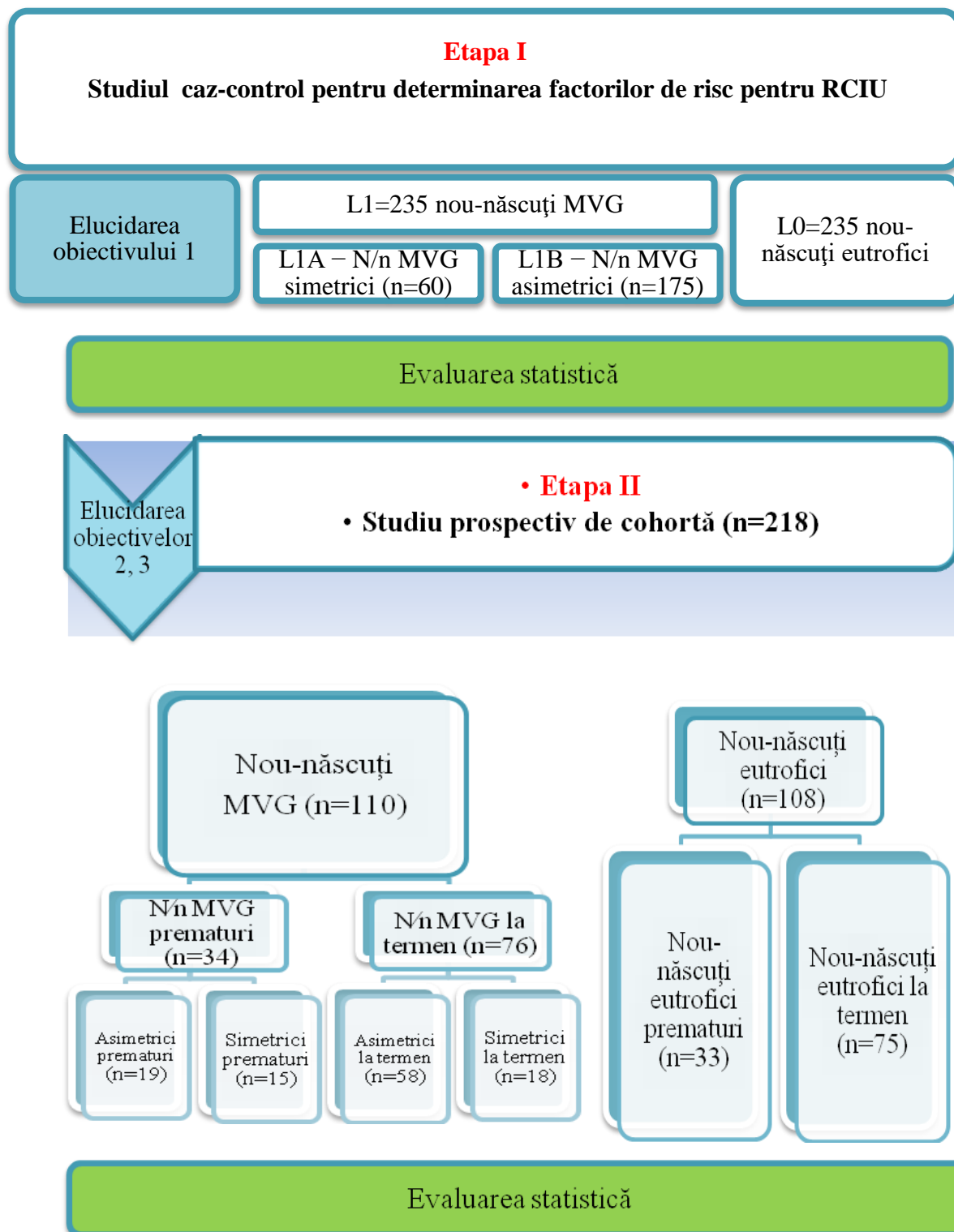


Fig. 2.1. Designul cercetării

Studiul caz-control pentru determinarea factorilor de risc materni, fetali, placentari și socio-biologici pentru dezvoltarea RCIU. Pentru această etapă a studiului au fost selectate lăuzele cu nou-născuți MVG care au urmat tratament în secțiile de patologie a sarcinii ale maternității IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC) și cele venite la maternitate pentru naștere pe parcursul anului 2005.

Criteriul de includere: nou-născuții cu greutatea la naștere mai mică de percentila 10 pentru vârsta gestațională corectată pentru paritate și gen pe graficele de creștere a populației care au prezentat și RCIU. Pentru determinarea intervalului centilic al greutății, taliei și perimetrului cranian feților și nou-născuților la naștere au fost utilizate curbele Fenton, 2013, recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/59>). Curbele de creștere a feților și nou-născuților permit aprecierea tipului de nou-născut MVG. În cadrul studiului, termenii RCIU și copil MVG definesc același grup de copii, care se aliniază la criteriile Ghidului Societății Regale de Obstetrică și Ginecologie, Nr 31, Managementul și investigațiile feților și nou-născuților mici pentru vârsta de gestație [140].

Criteriul de excludere: feții și nou-născuții la care parametrii antropometrici (masa, talia și PC) la naștere au fost > 90-a percentilă.

Lotul de control a constituit grupul nou-născuților AVG cu parametrii antropometrici pentru vârsta de gestație situați în intervalul centilic 10–90.

Volumul mării eșantionului pentru studiul descriptiv de incidență a factorilor de risc la copilul MVG este:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \text{ unde:}$$

P_0 = proporția pacienților cu RCIU ($P_0=0.58$).

P_1 = proporția pacienților cu RCIU în lotul de cercetare, care se determină prin următoarea formula: $P_1 = P_0 \cdot RP / (1 + P_0 \cdot (RP - 1))$, unde $RP=2$ (se stabilește de cercetător), $P_1=0,73$.

$$P = (P_0 + P_1)/2=0,655$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$; Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 10,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta}=1,28$; f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1). Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2 \cdot (1.96+1.28)^2 \cdot 0.655 \cdot 0.345}{(0.58-0.73)^2} = 234$$

Așadar, lotul de cercetare L_1 va include nu mai puțin de 234 de copii cu RCIU.

Lotul de control L_0 va include nu mai puțin de 235 de copii fără RCIU. Este cunoscut că 25.0% de copii cu RCIU se nasc înainte de termen și 75.0% la termen. Aceste proporții au fost respectate și în loturile de cercetare (59 copii – prematuri și 175 – la termen).

Studiul morfopatologic placentar

Pentru analiza factorilor de risc placentari am efectuat examenul histologic placentar macro- și microscopic în cadrul unui studiu retrospectiv. Pentru aceasta au fost cercetate histologic 83 de placentе (cazuri de RCIU, din ele 51 – 61,44% cazuri au fost RCIU tip asimetric și 32 – 38,54% – tip simetric).

Studiul prospectiv de cohortă. Pe parcursul anilor 2009-2011 au fost selectate lăuzele care au urmat tratament în secțiile IMSP IMC și cele venite la maternitate pentru naștere la care postnatal s-a stabilit diagnosticul de nou-născut MVG. Toți nou-născuții MVG luați în studiu au fost evaluați în cadrul Centrului de Diagnostic și Supraveghere Neonatală (Follow Up) al IMSP IMC. Obiectivele acestui studiu s-au referit la particularitățile:

- adaptării clinice și metabolice la copilul MVG pe parcursul perioadei neonatale;
- dezvoltării fizice (curbelor de creștere postnatală), dezvoltării neurologice precum și ale stării de sănătate somatică la copiii MVG pe parcursul primului an de viață;

Formula pentru determinarea volumului eșantionului necesar al grupului de studiu este următoarea:

$$12 \cdot (Z\alpha + Z\beta)^2 \times p \times (1-p)$$

$n = \text{-----} [\text{-----}]$, unde,

$$1 - f (P_0 - P_1)^2$$

P_0 = proporția pacienților cu RCIU ($P_0=0,58$).

P_1 = proporția pacienților cu RCIU în lotul de cercetare va fi de 1,5 ori mai frecventă, $P_1=0,87$.

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,725$$

$Z\alpha$ – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z\alpha = 1.96$

$Z\beta$ – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 10,0%, atunci coeficientul $Z\beta = 1,28$, f = proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1). Introducând datele în formulă, am obținut valoarea de 55. Așadar, lotul de cercetare L_1 va include nu mai puțin de 55 de copii MVG care vor fi supravegheați timp de un an. Lotul de control L_0 va include nu mai puțin de 55 de nou-născuți AVG care la fel vor fi supravegheați timp de un an. 25,0% de copii MVG se nasc

prematuri și 75,0% – la termen. Această proporție va fi respectată și în loturile de cercetare (14 copii – prematuri și 41 – la termen). Având în vedere multitudinea subploturilor de cercetare conform designului de mai sus, în studiu au fost înrolați 110 nou-născuți MVG și respectiv 108 nou-născuți ce au constituit lotul de control.

În cadrul studiului au fost analizate datele din Foaia de observație obstetricală (Formular 096/e) și Foaia de observație clinică a nou-născutului MVG diagnosticat postnatal (Formular 097/e) (anamneza mamei, particularitățile evoluției nașterii, examenul clinic al nou-născutului MVG). Loturile au inclus copii care s-au născut în clinica IMC sau transferați postnatal în această instituție pe parcursul anilor 2009-2011. Aceștia au fost repartizați conform termenului de gestație (tab. 2.1). Toți nou-născuții prematuri și cei născuți la termen incluși în studiu au fost împărțiți conform criteriilor Clasificării Internaționale a Bolilor în raport cu termenul de gestație: <28 s.g.; 29-31 s.g.; 32-36 s.g. și 37-42 s.g. Astfel, loturile de nou-născuți MVG au fost cercetate comparativ cu lotul de nou-născuți AVG cu același termen de gestație.

Tabelul 2.1. Repartizarea copiilor din loturile de studiu în raport cu termenul de gestație

Termenul de gestație, săpt.	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	p
	n. abs.	$P_1 \pm ES_1$	n. abs.	$P_0 \pm ES_0$		
<28	5	4,54±1,34	8	7,4±1,8	1,0523	>0,05
29-31	13	11,81±1,8	20	18,51±2,3	0,7846	>0,05
32-36	16	14,54±1,69	5	4,62±1,36	2,5302	<0,05
37-42	76	69,1±4,41	75	69,4±4,43	0,0479	>0,05

Figura 2.2 reflectă repartizarea nou-născuților în raport cu termenul de gestație și tipul RCIU, astfel încât majoritatea nou-născuților MVG - 92 (83,63%), sunt cu termenul de gestație între 32 și 42 s.g.

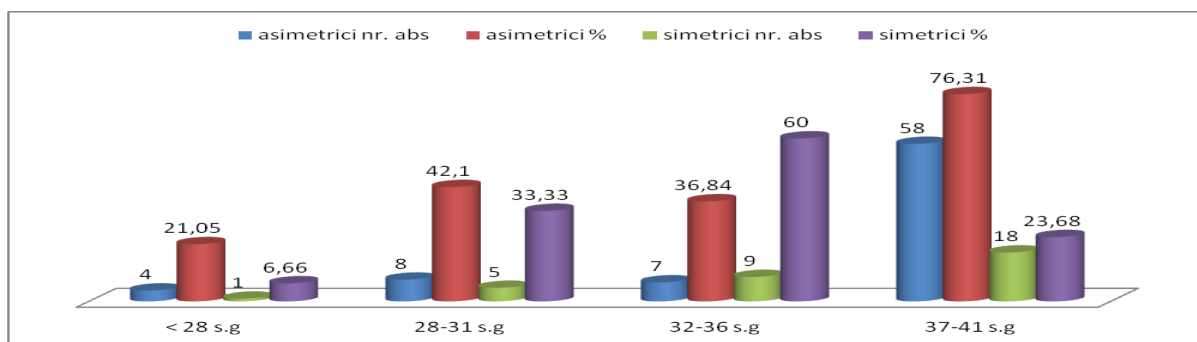


Fig. 2.2. Repartizarea copiilor MVG în raport de tip și termenul de gestație

2.2 Metode de investigație

Metodele clinico-anamnestice

Pentru aprecierea stării la naștere și severității unor patologii am utilizat scorurile:

1) Apgar – pentru aprecierea severității asfîxiei neonatale și determinarea volumului măsurilor de resuscitare neonatală.

2) Ballard – pentru aprecierea maturizării neuromusculare și fizice și determinarea vârstei gestaționale: Noul scor Ballard (1991) (completat pentru a include nou-născuții extrem de prematuri) (John P.Cloherly, Eric C.Einchenwald, Ann R. Stark, Jane E.Stewart „Manual of Neonatal Care”, Fifth Edition, 2004).

Studiul rezultatelor paraclinice la nou-născuții MVG în prima zi de viață

Echilibrul acido-bazic: valoarea pH-lui; normele la nou-născut au fost analizate după: Jackson & Chuo, (2004), Nechyba (2002), și Parry & Zimmer (2004); glicemia.

Particularitățile activității medii fermentative a succinatdehidrogenazei la copiii MVG în perioada neonatală

În acest context, a fost efectuată cercetarea citochimică a fermentului mitocondrial – succinatdehidrogenaza (SDH) în limfocitele sângelui periferic la 72 copii cu MVG alimentați natural la 1, 3, 15 zile de viață conform metodei R. P. Narțisov (studiu clinic de cohortă). Studiul citochimic a fost efectuat în Laboratorul de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”. Metoda propusă se bazează pe capacitatea n-nitrotetrazolului violet de a oxida diferite substraturi, de a restabili și a forma în limfocitele sângelui periferic pigmenți insolubili sub forma granulelor de formazan. Determinarea succinatdehidrogenazei s-a făcut în baza indicatorilor: activitatea medie fermentativă (Q), coeficientul variației (V) și coeficientul asimetriei (A).

Tabelul 2.2. Indicatorii succinatdehidrogenazei

Indicatori	Formula de calcul
Activitatea medie fermentativă	$Q = \frac{N \sum_{t=1}^N XI}{S},$ <p>X – numărul granulelor de formazan în fiecare celulă, N– numărul de celule</p>
Coeficientul variației	$Cv = \frac{S}{D} \cdot 100\%,$ <p>unde S – devierea medie pătrată;</p>
Coeficientul asimetriei	$A = \frac{\sum (XI - Q)^3}{\sqrt{NS^3}}$

Coeficientul variației (V) ne caracterizează variabilitatea celulară în funcție de activitatea medie fermentativă (Q) și, dacă are o valoare mai mare de 50%, indică prezența dispersiunii înalte a activității fermentative intracelulare. Coeficientul asimetriei reprezintă repartizarea populațiilor limfocitare în raport cu nivelul activității fermentative, și el este negativ ($A < 0$) în cazul predominării populațiilor limfocitare cu activitate înaltă și pozitiv ($A > 0$) în cazul limfocitelor cu activitate joasă.

Calculatorul Fenton și curbele Fenton, 2013, pentru determinarea tipului RCIU
<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/59>

Curbele standarde de creștere ale OMS

Pentru perioada postnatală au fost utilizate curbele standarde de creștere ale OMS pentru copiii născuți înainte de termen, precum și cei născuți la termen. Pentru această etapă am utilizat metodologia studiului de cohortă, în cadrul căruia au fost evaluați parametri fizici: greutatea corpului prin cântărire (M, g), talia (T, cm) și perimetrul cranian (PC, cm) prin măsurarea lor și aprecierea corespunderii lor cu standardele de vârstă în baza folosirii curbelor de creștere ponderală, a lungimii și perimetrului cranian pentru copiii născuți la termen și cei prematuri. Astfel, cunoașterea precisă a valorilor antropometriei determinate la vârstele-cheie de dezvoltare 3, 6, 9, 12 luni de viață pentru copiii născuți la termen și 3, 6, 9, 12 luni vârstă corectată (v.c.) pentru copiii născuți prematur au permis observarea în dinamică a dezvoltării fizice a copilului MVG pe parcursul primului an de viață. Gradul de severitate și proporționalitate al retardului postnatal a fost apreciat utilizându-se metoda centilică. Metoda permite de a identifica coridorul percentilic și a-l referi la gradele normalității de dezvoltare fizică pentru greutate, lungime și perimetrul cranian, inclusiv construirea curbelor individuale de creștere pentru fiecare din acești indicatori.

Examinarea dezvoltării neurologice a nou-născuților s-a realizat prin supravegherea lor în dinamică la 3, 6, 9, 12 luni de viață pentru copiii născuți la termen și la 3, 6, 9 și 12 luni v.c. pentru copiii născuți prematur în cadrul Centrului de Diagnostic și Supraveghere Neonatală (Follow Up) al IMSP IMC, utilizând testul Bayley Scales of Infant and Toddler Development – ediția a III-a, 2004 (BSID-III).

Testul BSID-III este un test complex, folosit în evaluarea dezvoltării neurologice a copilului. Instrumentul administrat individual evaluează dezvoltarea neurologică a sugarilor și copiilor de 1-42 luni de viață pe domeniile: cognitiv, limbaj receptiv, limbaj expresiv, activitate motorie fină și activitate motorie grosieră. Instrumentul identifică copiii cu dereglări de dezvoltare, furnizează informație pentru instruirea părinților despre părțile puternice și slabe și planificarea intervențiilor, documentează dezvoltarea lor în timp. Testul este “standardul de aur”

al evaluărilor de dezvoltare și oferă rezultate universal inteligibile. Conținutul evaluării cuprinde cinci domenii de dezvoltare: a) Cognitiv, b) Limbaj: receptiv, expresiv, c) activitate Motorie: fină și grosieră, d) Social-emoțional și e) Adaptiv. În cadrul studiului au fost testate trei domenii ale dezvoltării copilului (cognitiv, limbaj, motor).

Evaluarea domeniilor cognitiv, limbaj și activității motorii se apreciază urmărind abilitățile copilului pe parcursul jocului și implicării acestuia în diferite activități. Bayley-III oferă tipuri de scoruri ce includ următoarele valori: scoruri scalate, scoruri compuse. Rezultatele scorului compus sunt derivate din diverse sume de scoruri scalate ale domeniilor și sunt utilizate pentru gradarea domeniilor cognitiv, limbaj și activității motorii. Scorurile compuse sunt gradate într-o valoare cu o medie de 100 și o deviație standard de 15, precum și un interval de 40-160 care permite clasificarea deficitului de dezvoltare pentru fiecare domeniu în parte: a) scorul compus > 85 se referă la indici normali de dezvoltare, b) scorul 71-85 indică retard de dezvoltare moderat și c) scorul ≤ 70 semnifică retard sever.

2.3. Metodele statistice de analiză a rezultatelor obținute

Pentru evaluarea rezultatelor obținute, în baza datelor primare, au fost calculate ratele, valorile medii, indicatorii de proporție. Veridicitatea ratelor și valorilor medii este determinată după testul de semnificație (t Student) și pragul de semnificație (p), conform tabelului t Student. Pentru determinarea riscului apariției fenomenelor analizate în baza tabelului de contingență 2x2, a fost calculat RP (raportul probabilității), χ^2 (chi pătrat) și Î (intervalul de încredere). Tabelul 2x2 este o structură analitică fundamentală în epidemiologie în baza gândirii bidimensionale. Au fost determinate eroarea standardă și devierile standarde. Raportul probabilității indică probabilitatea expunerii în grupul de cazuri, comparată cu probabilitatea expunerii în grupul de control. Datele obținute din studiile caz-control și în anumite situații pot să aproximeze raportul riscului. Interpretarea: dacă $OR > 1$ este factor de risc; $OR = 1$ – nu există asociere și $OR < 1$ – factor protector.

Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul programelor IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010. Pentru depistarea diferențelor statistice în frecvența variabilelor calitative (nominale, ordinale), ca prim pas, s-a aplicat criteriul χ^2 . În cazurile în care restricțiile testului nu se respectau, și anume frecvența (numărul de observații) așteptată în fiecare celulă a tabelului era mai mică de 5, sau, pentru tabele mai mari, peste 20% din celulele aveau valori mai mici de 5, s-a folosit testul exact al lui Fisher (Fisher's Exact Test), care este mai potrivit pentru un număr mic de observații.

Pentru identificarea diferențelor statistice în valorile medii, s-a aplicat criteriul t Student, iar în cazurile când se cerea compararea a 3 și mai multe valori, s-a efectuat analiza de varianță

(ANOVA) unifactorială, cu calculul statisticii F. Analiza corelațională a fost efectuată cu ajutorul testelor Pearson și Spearman.

2.4. Concluzii la Capitolul 2:

1. A fost realizat un studiu caz-control de incidență a factorilor de risc materni, placentari și socio-biologici pentru dezvoltarea RCIU. Pentru această etapă au fost selectați 235 nou-născuți MVG și 235 nou-născuți convențional sănătoși la naștere. Studiul prospectiv de cohortă a fost realizat pe parcursul anilor 2009-2011 și s-a bazat pe un eșantion de 110 nou-născuți mici pentru vârsta de gestație și 108 nou-născuți eutrofici.
2. Analiza particularităților clinico-metabolice, evolutive de creștere a fost realizată prin metodele: clinico-anamnestică, evaluarea dezvoltării neurologice a copilului după BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – ediția a III-a, 2004); cercetarea citochimică a fermentului mitocondrial – succinatdehidrogenaza (SDH), conform metodei R.P. Narțisov (1969). Pentru construirea curbelor de creștere postnatale dezagregate pe genuri am utilizat curbele standarde de creștere ale OMS.
3. Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul programelor IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010.

3. FACTORII DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA RETARDULUI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ

Retardul de creștere intrauterină (RCIU) reprezintă un factor major de morbiditate și mortalitate neonatală și un indicator important al sănătății publice. În IMSP IMC, pe parcursul anilor 2013-2015, frecvența tulburărilor legate de greutatea insuficientă la naștere a constituit respectiv anilor 111,1‰, 111,8‰ și 104,8‰, iar a RCIU 52,5‰, 49,0‰ și 50,3‰.

3.1. Aspectul medico-social, factorii de risc materni și placentari în apariția retardului de creștere intrauterină

Factori de risc materni pentru RCIU

Conform datelor literaturii de specialitate, mamele din localitățile rurale ale țărilor în curs de dezvoltare sunt mai expuse la factorii de risc pentru RCIU. Acest fapt se explică prin prezența statutului socio-economic mai defavorabil și prin frecvența mai înaltă a nașterilor la domiciliu [171]. Influența negativă a acestor doi factori asupra evoluției sarcinii este cunoscută și descrisă de mulți autori [45, 80, 166]. Și studiul nostru a confirmat această ipoteză, contribuția cea mai mare pentru dezvoltarea RCIU în lotul de studiu, comparativ cu lotul de control, a fost legată de habitatul în mediul rural al mamelor RP 3,77 (95,5% ÎÎ - 2,55-5,55), $p < 0,001$. De menționat că mamele din mediul rural mult mai frecvent evocau un nivel de venituri scăzut, comparativ cu cele din mediul urban, condiții de trai nesatisfăcătoare, alimentație dezechibrată. La fel, autorii [45, 80] remarcă că vârsta mamelor < 18 ani și cea mai mare de > 35 de ani sunt factori de risc înalți. Atât la adolescente, ce au constituit 5,1% cazuri în studiul nostru, cât și la gravidele cu vârsta peste 35 ani – 34 (14,46%) (în total 19,56%), sarcina a rezultat cu RCIU, $p < 0,01$.

Studiul nostru a mai remarcat că mamele din lotul nou-născuților MVG mai frecvent aveau studii medii, comparativ cu lotul de control, fapt confirmat statistic prin calculul raportului probabilității - RP 1,86 (95,5% ÎÎ 1,28-2,67), $p < 0,001$ (tab 3.1).

Tabelul 3.1. Caracteristicile generale ale mamelor incluse în studiu

Variabile	$L_1=235$	$L_0=235$	RP	95,5% ÎÎ	p
Mediu rural de trai	173	100	3,77	2,554-5,556	$< 0,001$
Mediu urban de trai	62	135	0,27	0,180-0,392	$< 0,001$
Vârsta < 18 ani	12	3	2,71	1,159-4,944	$< 0,05$
Vârsta > 35 ani	34	17	2,17	1,175-4,004	$< 0,01$
Studii medii	131	95	1,86	1,287-2,677	$< 0,001$
Studii primare	21	26	0,79	0,692-2,323	$> 0,05$
Fără studii	5	9	0,55	0,180-1,654	$> 0,05$
Statutul marital (celibatară)	66	46	1,60	1,044-2,466	$< 0,05$

RP- raportul probabilității, ÎÎ - interval de încredere

Sănătatea maternă/reproductivă joasă este asociată cu un nivel înalt de sărăcie, care presupune și subalimentare sau alimentare dezechilibrată, cu predominarea glucidelor și a grăsimilor. Malnutriția maternă este considerată de autori ca un factor important în apariția feților cu RCIU [84]. Persistența maladiilor cu transmitere sexuală (MTS) se asociază cu numărul mare al copiilor cu GMN în antecedente [80]. Importanța antecedentelor obstetricale complicate pune în evidență patologii materne foarte des inexplorabile sau insuficient luate în calcul sau cu prezența nou-născuților MVG în antecedente [45, 166]. Rezultatele studiului au confirmat aceste date (tab. 3.2).

Tabelul 3.2. Starea de sănătate a mamelor în sarcinile preexistente

Variabile	L ₁ =235	L ₀ =235	RP	95,5% Î	p
Avort spontan (O 03)	41	7	6,88	3,019-5,699	<0,001
Antecedente de RCIU	36	16	3,31	1,771-6,176	<0,01
Decese perinatale	19	2	6,27	1,387-2,326	<0,001
Malnutriție până la sarcină	13	2	6,82	1,522-3,575	<0,01

RP –raportul probabilității, Î - interval de încredere

Hipoxia cronică intrauterină se caracterizează prin reducerea aportului sangvin de la mamă către placentă cu micșorarea debitului uteroplacentar ceea ce perturbă schimbul materno-fetal. Conform studiului efectuat de noi (tab. 3.3), nou-născuții MVG au prezentat mai frecvent semne de hipoxie cronică intrauterină, față de cei din lotul de control - RP 12,93 (95,5% Î 4,56-6,67), p<0,001. Preeclampsia afectează stratul muscular al arterelor spiralate reducând calibrul lor. Studiul nostru a demonstrat că în cazul preeclampsiei, riscul de a dezvolta RCIU este de 3,61 ori mai mare (95,5% Î 1,72-7,57), p<0,001, comparativ cu gravidele ce nu prezintă acest factor. Hipertensiunii induse de sarcină i se atribuie o valoare de 4,60 a RP (95,5% Î 2,23-9,44), p<0,001 pentru dezvoltarea RCIU. Altfel spus, toate patologiiile sus-enumerate induc hipoxia cronică intrauterină, fiind un component etiologic al retardului de creștere intrauterină.

Totodată, rezultatele cercetării au confirmat rolul infecției tractului genitourinar la mame (colpitate, pielonefrite, cistite, vulvovaginite) în dezvoltarea RCIU la urmași – RP 8,07 (95,5% Î 3,35-9,40), p<0,001. Aceste date sunt confirmate și de alți autori [114].

Pe lângă patologiiile ce induc o hipoxie cronică intrauterină, au fost depistați și factori legați de patologia hipoxică maternă, care s-au dovedit a fi responsabili de RCIU: patologia cardiovasculară determinată de hipertensiunea esențială și de cardiopatiile hipertensive preexistente – înregistrată în 13 (5,53%) cazuri versus 2 (0,85%) și anemiile în 78 (33,19%) cazuri versus 17 (7,23%) cazuri, acestea reducând cantitatea de oxigen necesară fătului pentru creșterea sa, p<0,01.

Conform studiului efectuat, fertilizarea in vitro a avut o frecvență de 19 (8,08%) cazuri în lotul cu RCIU contra 3 (1,27%) cazuri nou-născuți cu potențial mic de creștere (percentila 11-23) în lotul martor de copii, prezentând astfel un factor de risc, $p < 0,01$. O echipă de cercetători de la Universitatea din Gothenburg, Suedia a efectuat un studiu pe 13544 nou-născuți prin sarcini induse in vitro și 587009 nou-născuți prin sarcini fiziologice. Conform studiului, raportul copiilor născuți a fost de 67% nou-născuți prematuri < 28 s.g și 15% la termen < 37 s.g din sarcină univitelină după IVF.

Tabelul 3.3. Particularitățile evoluției sarcinii și patologia maternă din sarcina curentă

Variabile	L ₁ =235	L ₀ =235	RP	95,5% Î	p
Îngrijiri acordate mamei pentru semne de hipoxie fetală (O 36.3)	43	4	12,9	4,561-6,675	<0,001
Infecții ale tractului genitourinar (O 23)	41	6	8,07	3,353-9,404	<0,001
Patologie cardiovasculară (O 10)	13	2	6,82	1,522-3,575	<0,01
Fertilizare in vitro	19	3	6,80	1,985-3,312	<0,01
Anemie în sarcină (O 99.0)	78	17	6,37	3,627-11,190	<0,001
HIS (O 13)	39	10	4,60	2,237-9,446	<0,001
Parietatea IV	28	9	3,40	1,566-7,368	<0,01
Preeclampsie (O 14)	30	10	3,61	1,721-7,571	<0,001
Gestația IV	44	26	1,85	1,098-3,124	<0,05
Alte boli virale complicând sarcina și nașterea (CMV) (O 98.5)	8	3	2,73	0,714-10,403	>0,05
Bolile sistemului respirator complicând sarcina și nașterea (O 99.5)	6	2	3,05	0,610-15,281	>0,05
Alte boli și afecțiuni specifice care complică sarcina și nașterea (O 99.8)	4	2	2,02	0,366-11,121	>0,05
Bolile endocrine, de nutriție și de metabolism complicând sarcina și nașterea (O 99.2)	5	2	2,53	0,486-13,186	>0,05
Bolile sistemului digestiv complicând sarcina și nașterea (O 99.6)	5	3	1,68	0,397-7,116	>0,05
Gestația I	53	58	0,89	0,580-1,361	>0,05
Gestația II	88	78	1,21	0,568-1,212	>0,05
Gestația III	50	73	0,60	0,395-0,910	>0,05
Parietatea I	82	68	1,16	0,777-1,720	>0,05
Parietatea II	78	99	0,68	0,469-0,993	>0,05
Parietatea III	47	59	0,75	0,483-1,152	>0,05

RP- raportul probabilității, Î- interval de încredere

Factori de risc medico-sociali pentru RCIU

În urma studiului, am determinat o pondere înaltă a mamelor fumătoare active – 38 (16,17%) cazuri în lotul RCIU versus 11 (4,68%) cazuri în lotul martor de copii, $p < 0,001$. Han Z. a demonstrat că tabagismul afectează creșterea fetală prin: subalimentația femeilor fumătoare datorită efectului anorexigen al nicotinei; prezența de carboxihemoglobină responsabilă de

hipoxia cronică intrauterină a fătului și fenomenul de vasoconstricție la nivel de arteră uterină și cea ombilicală care duce la micșorarea fluxului materno-placentar [93, 188]. Această scădere este variabilă și constituie în medie 150-250 g.

Studiul nostru (tab. 3.4) a relevat o rată înaltă – 26 (11,06%) cazuri contra 2 (0,85%) cazuri în lotul control – consumului alcoolului în ultimele 30 zile de sarcină de către femeile însărcinate din lotul de bază, $p < 0,001$. Proiectul European de Cercetare privind consumul de alcool și alte droguri, uzual prin abrevierea ESPAD, realizat în Republica Moldova, a identificat că în medie 87% din populația în vârstă de 16-25 ani au consumat alcool pe parcursul vieții, 79% au făcut aceasta în ultimele 12 luni și 57% în ultimele 30 de zile. Consumul de vin în ultimele 30 de zile a fost raportat a fi de 55% printre populația din Croația, Ungaria, Malta și Republica Moldova. Procentul celor care au declarat că în ultimele 30 zile au consumat cel puțin o dată minimum 5 băuturi standarde la o ocazie în Republica Moldova a fost de 37%, diferind nesemnificativ de rezultatele anului 2007 (38%). Factorii nocivi din sarcină, cum ar fi surmenajul fizic și lucrul la construcție, sunt cu risc pentru dezvoltarea RCIU – RP 8,67 (95,5% ÎÎ 4,02-8,66), $p < 0,001$.

În migrație, femeile moldave nu au aceleași posibilități de acces la servicii medicale. Astfel, conform studiului, 32 (13,61%) cazuri din femeile care au născut copii MVG au avut examen incomplet și nu au fost examinate pe parcursul sarcinii, întorcându-se în țară doar pentru a naște, $p < 0,01$. Statutul socio-economic defavorabil, conform Chun-Chieh C. [45] prezintă un factor de risc pentru RCIU confirmat cu un raport al probabilității de RP 3,12 (95,5% ÎÎ 1,73-5,62), $p < 0,001$ și în studiul nostru (tab 3.4).

Tabelul 3.4. Factorii de risc medico-sociali pentru dezvoltarea RCIU

Variabile	L ₁ =235	L ₀ =235	RP	95,5% ÎÎ	p
Fumat	38	11	3,92	1,955-7,893	<0,001
Consum de alcool	26	2	14,49	3,399-6,803	<0,001
Factori nocivi în sarcină	55	8	8,67	4,026-8,669	<0,001
Familie migratoare. Copil conceput peste hotare	78	21	4,27	2,540-7,191	<0,001
Sărăcie	46	17	3,12	1,731-5,627	<0,001
Examen incomplet pe parcursul sarcinii	15	2	7,94	1,796-5,135	<0,01
Gravide neexamine pe parcursul sarcinii	17	3	6,03	1,743-2,865	<0,01

RP – raportul probabilității, ÎÎ – interval de încredere

Factorii de risc placentari pentru dezvoltarea RCIU

Examenul macroscopic al placentei a relevat că lotul de studiu, comparativ cu lotul de control, a prezentat următoarele modificări structurale: infarcte ce au ocupat mai mult de 2/3 din placenta afectată – RP 11,33 (95,5% Î 1,70; 2,51), $p < 0,001$, inserție patologică a cordonului ombilical – RP 5,70 (95,5% Î 1,79; 9,69), $p < 0,001$, masa placentei mai mică de 300 g – RP 2,80 (95,5% Î 2,69; 4,64), $p < 0,01$. Modificările sus-enumerate sunt rezultatul unor modificări mai profunde ce apar în urma morfogenezei placentare sau a complicațiilor patologiei materne concomitente sarcinii, astfel, contribuind esențial prin dereglări de hemodinamică grave în geneza RCIU (tab. 3.5).

Tabelul 3.5. Schimbările macroscopice placentare care au cauzat RCIU

Variabile	L ₁ =83	L ₀ =83	RP; 95,5%Î	p
Infarcte placentare (O 43.8)	33	4	11,33 (1,70; 2,51)	<0,001
Inserție patologică a cordonului ombilical	37	12	5,70 (1,79; 9,69)	<0,001
Masa placentei <300 g	19	6	2,80 (2,69; 4,64)	<0,01
Hematom retroplacentar (O 45)	7	2	1,23 (1,68; 2,23)	>0,05
Placentă circumvalată (O 43.1)	9	2	1,09 (1,48; 12,47)	>0,05
Chist amnional	5	2	1,50 (0,36; 6,20)	>0,05
Nod veritabil cordon ombilical (O 69.2)	1	2	0,81 (0,20; 3,27)	>0,05

RP – raportul probabilității, Î – interval de încredere

Factorii de risc fetal pentru apariția RCIU

Conform studiului efectuat de noi, mai mult de 2/3 – 182 (77,44%), din cazurile de RCIU reprezintă copiii cu greutatea la naștere cuprinsă între 2000,0-2499,0 g (fig. 3.1). Aceste date corespund literaturii de specialitate occidentale, $p < 0,05$ [117]. Totodată, 53 (22,55%) cazuri de nou-născuți MVG au avut greutatea 500-1999 g. Vom constata, deci, că majoritatea factorilor defavorizanți în procesul de creștere intrauterină acționează asupra proceselor de reducere a mărimii celulare (hipotrofiere celulară) cu debut de la 32 s.g. și cauzând ponderea înaltă a nou-născuților MVG de tip asimetric.

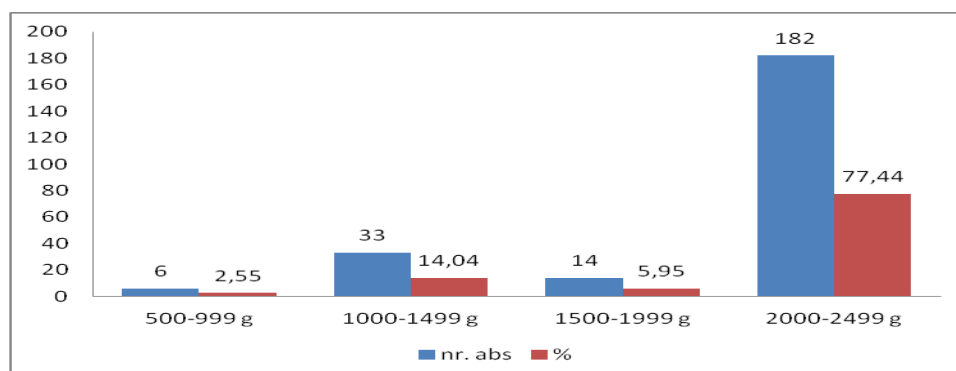


Fig. 3.1. Repartizarea nou-născuților MVG în raport cu greutatea la naștere (nr.abs., %)

Din 182 (77,44%) cazuri de nou-născuți MVG cu greutatea la naștere între 2000,0-2499,0 g, 144 (82,28%) cazuri au fost nou-născuți MVG tip asimetric, iar 38 (63,33%) cazuri nou-născuți MVG tip simetric, ceea ce este fără semnificație statistică. Totuși, în intervalul greutateii 1500-1999,0 g, cu suport statistic, au predominat nou-născuții MVG tip simetric 10 (16,66%), $p < 0,05$. Acest fapt confirmă o dată în plus debutul timpuriu al RCIU tip simetric, ceea ce este relatat și în literatura de specialitate.

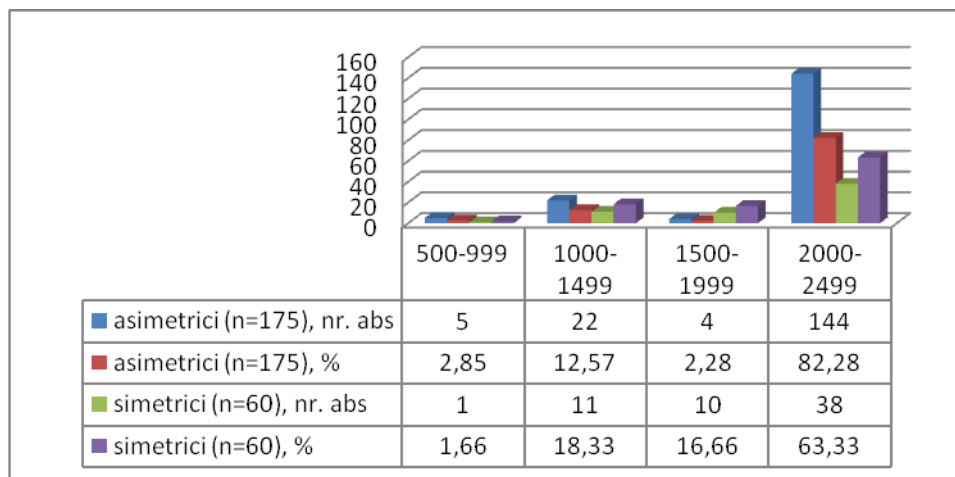


Fig. 3.2. Repartizarea copiilor MVG în raport cu tipul și greutatea la naștere (nr.abs., %)

Distribuția copiilor MVG în raport cu termenul de gestație este similară cu datele literaturii științifice și se atestă în studiul nostru într-un raport mediu de 3 copii MVG la termen la 1 copil MVG prematur [117].

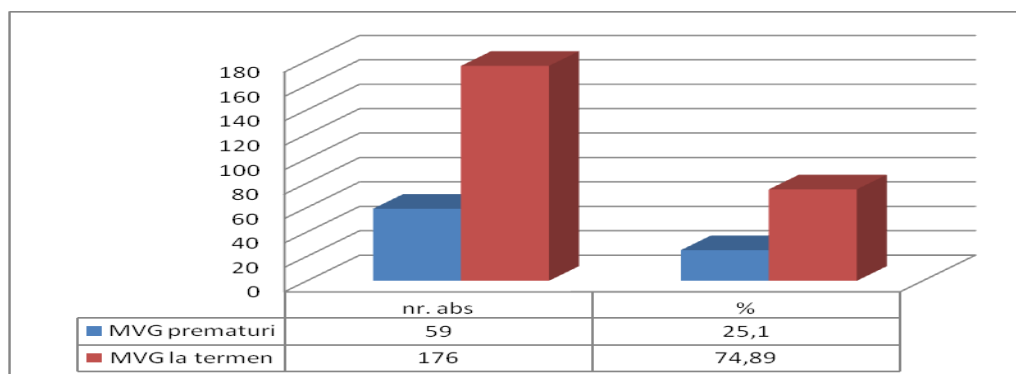


Fig. 3.3 Repartizarea nou-născuților MVG în raport cu termenul de gestație

Pentru a determina la care termene de gestație predomină un tip sau altul de RCIU, toți nou-născuții MVG au fost divizați în raport cu termenul de gestație. Din figura 3.4 se observă că la termenul de gestație 29-31 s. G. predomină nou-născuții MVG tip simetric, $p < 0,05$.

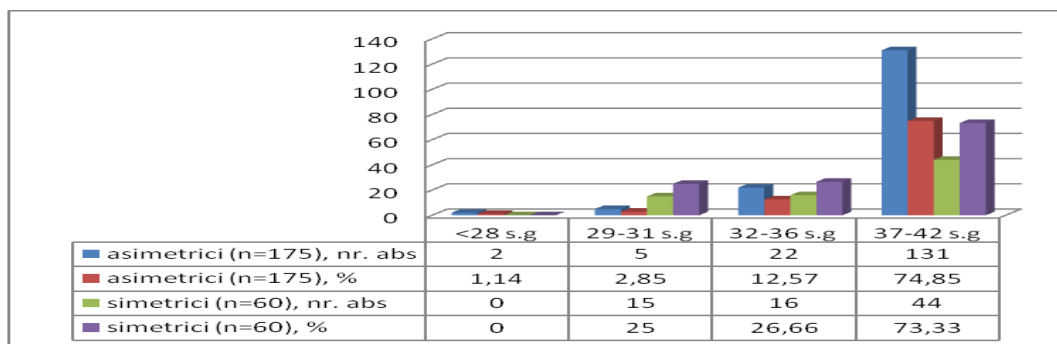


Fig. 3.4. Repartizarea copiilor MVG în funcție de tip și de termenul de gestație

Tabelul 2x2 în baza gândirii bidimensionalene, a premis să stabilim care dintre variabilele prezentate în tabelul 3.6 sunt cu pondere pentru dezvoltarea RCIU. Astfel, conform studiului nostru, probabilitatea este de 2,82 mai mare pentru dezvoltarea RCIU în intervalul greutateii 2000,0-2499,0 g, comparativ cu alte intervale de greutate și respectiv termenul de gestație 37-41+6 s. g RP 2,32 (95,5% Î 1,56; 3,42), $p < 0,001$ precum și în sarcina gemelară RP 2,06 (95,5% Î 1,68; 3,96), $p < 0,001$.

Tabelul 3.6. Factorii de risc fetalii pentru RCIU

Variabile	$L_1=235$	$L_0=235$	RP	95,5% Î	p
Greutatea la naștere 2,0-2,49 kg	182	129	2,82	1,892-4,207	<0,001
Termenul de gestație 37-42 s.g.	176	131	2,32	1,567-3,421	<0,001
Sarcină gemelară (O 30)	29	15	2,06	1,076-3,962	<0,05
Sexul feminin	127	121	1,1	0,771-1,592	>0,05
Sexul masculin	108	114	0,9	0,628-1,297	>0,05
Termenul de gestație <28 s.g.	2	26	0,07	0,016-0,294	>0,05
Termenul de gestație 29-31s.g.	20	40	0,34	0,189-0,600	>0,05
Termenul de gestație 32-34 s.g.	19	15	1,29	0,639-2,605	>0,05
Termenul de gestație 35-36 s.g.	19	16	1,20	0,603-2,403	>0,05
Greutatea la naștere 500-999g	6	12	0,49	0,180-1,320	>0,05
Greutatea la naștere 1,0-1,49 kg	33	49	0,62	0,382-1,006	>0,05
Greutatea la naștere 1,5-1,99 kg	14	45	0,27	0,142-0,502	>0,05

RP – raportul probabilității, Î – interval de încredere,

Succesele realizate în domeniul asistenței perinatale și programelor sociale din țările dezvoltate, au permis de a micșora incidența RCIU. Rezultatele cercetării noastre au o putere predictibilă pentru apariția RCIU în populația autohtonă și pot fi utilizate în practica medicală la diferite nivele de asistență medicală cu scopul redresării situației în acest domeniu.

3.2. Factorii de risc ce determină tipul retardului de creștere intrauterină

Factori de risc materni

Analiza factorilor de risc în funcție de tipul RCIU (tab. 3.7) a constatat, pentru RCIU simetric că riscul probabilității a fost semnificativ reprezentat de mamele care nu aveau studii – RP 9,93 (95,5% ÎÎ 3,15-3,79) și mamele cu studii primare – RP 9,19 (95,5% ÎÎ 4,79-7,61), $p < 0,05$ iar pentru RCIU tip asimetric, el depindea preponderent de vârsta mamei < 18 ani – RP 5,69 (95,5% ÎÎ 1,58-2,49), $p < 0,05$ și mediul de trai rural al mamei – RP 3,57 (95,5% ÎÎ 2,34-5,44), $p < 0,05$. De remarcă, că delibărările ulterioare ale studiului au determinat o asocieră moderată pentru dezvoltarea patologiei neurologice la distanță la copilul MVG prematur de tip simetric în funcție de locul de trai rural al familiei ($r = -0,36$, $p < 0,05$), fapt ce denotă, posibil, un acces insuficient la serviciile antenatale (anexa 1). Mai mult ca atât, vârsta mamei, ca element de contribuție la dezvoltarea RCIU, corelează statistic cert cu sechelele neurologice la vârsta de 1 an a copilului. Conform studiului nostru, patologia neurologică la copiii MVG prematuri se asociază cu vârsta mamei (vârsta mamei > 35 ani, $r = 0,43$, $p < 0,01$ – pentru prematurii MVG de tip simetric și vârsta < 18 ani; $r = 0,36$, $p < 0,05$) iar vârsta mamelor > 35 ani pentru MVG prematuri tip asimetric ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

Tabelul 3.7. Caracteristicile generale ale mamelor incluse în studiu, raportate la tipul RCIU

Tip asimetric (n=175)		Tip simetric (n=60)	
Variabile	RP; 95,5% ÎÎ	Variabile	RP; 95,5% ÎÎ
Mediul rural de trai	3,57 (2,34-5,44) *	Mediul rural de trai	4,44 (2,31-8,51) *
Mediul urban de trai	0,28 (0,184-0,426)	Mediul urban de trai	0,11 (0,052-0,251)
Vârsta < 18 ani	5,69 (1,58-2,49) *	Vârsta < 18 ani	4,07 (0,800-20,697)
Vârsta > 35 ani	2,14 (1,11-4,09) *	Vârsta > 35 ani	2,26 (0,95-5,36)
Fără studii	0,44 (0,117-1,642)	Fără studii	9,93 (3,15-3,79) *
Studii primare	0,98 (0,523-1,832)	Studii primare	9,19 (4,79-7,61) *
Studii medii	1,97 (1,32-2,92) *	Studii medii	1,13 (0,635-1,999)
Studii superioare	0,54 (0,356-0,812)	Studii superioare	0,04 (0,01-0,179)
Statutul marital (celibatară)	1,60 (1,007-2,534) *		

RP – raportul probabilității, ÎÎ – interval de încredere, * $< 0,05$

Contextul sănătății materne drept o condiție a sănătății viitorului copil rămâne actual și corespunde datelor din literatura de specialitate și referitor la RCIU [45]. Studiul a constatat că dacă în anamnezicul unei femei figurează decese perinatale sau anterioare de RCIU, aceasta are risc foarte înalt de RCIU tip simetric în următoarele sarcini: RP 12,94 (95,5% ÎÎ 2,54-6,89) și RP 3,79 (1,70-8,39), respectiv pentru cei doi factori menționați.

La femeile cu avorturi spontane în anamnezic (RP 8,44, 95,5% ÎÎ 3,65-9,47), malnutriție maternă până la sarcină (RP 7,81, 95,5% ÎÎ 1,70-5,72) și anterioare de nou-născuți cu RCIU în

anamneză, există un risc sporit de dezvoltare a RCIU asimetric (tab. 3.8). Deci, acest contingent de gravide vor fi atribuite în grupul de risc pentru RCIU, iar managementul lor pe parcursul sarcinii va fi unul mai viguros.

Tabelul 3.8. Starea de sănătate a mamei în sarcinile preexistente, raportată la tipul RCIU

Tip asimetric (n=175)		Tip simetric (n=60)	
Variabile	RP; 95,5% Î	Variabile	RP; 95,5% Î
Avort spontan (O 03)	8,44 (3,654-9,475)*	Avort spontan (O 03)	2,96 (0,906-1,104)
Malnutriție maternă (O25)	7,81 (1,709-5,721)*	Decese perinatale	12,94 (2,543-6,899)*
Antecedente de RCIU	2,07 (1,059-4,051)*	Antecedente de RCIU	3,79 (1,707-8,399)*

RP – raportul probabilității, Î – interval de încredere, * < 0,05

Prezența hipoxiei cronice intrauterine, confirmată prin indicii dopplerometriei, prezintă un factor de risc major pentru ambele subploturi, cu prevalare pentru tipul simetric – RP 10,33 (95,5% Î 2,43-3,06), $p < 0,05$. Multiparitatea ca factor de risc – RP 21,97 (95,5% Î 5,51-9,75), $p < 0,05$ ne determină să considerăm că sănătatea maternă de până la sarcină și pe parcursul ei sunt factori de risc cu impact major pentru starea de bine a viitorului copil. Patologiile hipoxice materne, cum ar fi anemia – RP 7,96 (95,5% Î 4,45-7,21), $p < 0,05$ și patologia cardiovasculară – RP 7,81 (95,5% Î 1,70-5,72), $p < 0,05$, au avut suport statistic mai important în tipul asimetric. La mamele copiilor din ambele subploturi s-a stabilit o pondere înaltă a infecțiilor tractului genitourinar pe parcursul sarcinii – 13 (21,6%) pentru tipul simetric și 28 (16%) pentru tipul asimetric, ceea ce a prezentat riscuri pentru ambele subploturi, respectiv RP 7,27 (95,5% Î 1,72-2,57) și RP 10,56 (95,5% Î 3,81-9,18), $p < 0,05$. În calitate de factori unidistribuali au fost infecția citomegalovirală RP 5,19 (95,5% Î 1,42-8,88), $p < 0,05$ și fertilizarea in vitro RP 7,78 (95,5% Î 2,23-7,14), $p < 0,05$ cu semnificație statistică doar pentru tipul asimetric (tab. 3.9).

Tabelul 3.9. Particularitățile evoluției sarcinii și patologia maternă în sarcina curentă raportată la tipul RCIU

Tip asimetric (n=175)		Tip simetric (n=60)	
Variabile	RP; 95,5% Î	Variabile	RP; 95,5% Î
Îngrijiri acordate mamei pentru semne de hipoxie fetală (O36.3)	9,63 (2,284-3,100)*	Îngrijiri acordate mamei pentru semne de hipoxie fetală (O 36.3)	24,75 (6,978-7,786)*
Anemie în sarcină (O 99.0)	7,96 (4,454-7,210)*	Multiparitate ≥ III	21,97 (5,511-9,758)*
Patologie cardiovasculară (O10)	7,81 (1,709-5,721)*	Infecții ale tractului genitourinar (O 23)	10,56 (3,818-9,188)*
Fertilizare in vitro (Z 31.2)	7,78 (2,231-7,149)*	Gestația ≥ III	8,04 (4,147-5,395)*
Infecții ale tractului genitourinar (O 23)	7,27 (1,724-2,574)*	HIS (O 13)	6,85 (2,865-6,366)*
Alte boli virale complicând sarcina și nașterea (CMV) (O 98.5)	5,19 (1,425-8,884)*	Alte boli și afecțiuni specifice care complică sarcina și nașterea (O 99.8)	6,13 (1,001-7,560)
HIS (O 13)	3,75 (1,750-8,034)*	Bolile sistemului respirator complicând sarcina și nașterea (O 99.5)	6,13 (1,001-3,560)
Preeclampsie (O 14)	2,74 (1,241-6,053)*	Bolile endocrine de nutriție și de metabolism complicând sarcina și nașterea (O 99.2)	6,13 (1,001-3,560)
Primipară	1,72 (1,136-2,593)*	Preeclampsie (O 14)	5,05 (2,032-2,553)*
Alte boli și afecțiuni specifice care complică sarcina și nașterea (O 99.8)	3,43 (0,657-17,872)	Anemie în sarcină (O 99.0)	2,88 (1,269-6,531)*
Bolile sistemului respirator complicând sarcina și nașterea (O 99.5)	2,03 (0,336-12,243)	Alte boli virale complicând sarcina și nașterea (CMV) (O 98.5)	4,07 (0,800-20,697)
Bolile endocrine de nutriție și de metabolism complicând sarcina și nașterea (O 99.2)	2,03 (0,336-12,243)	Fertilizare in vitro (Z 31.2)	4,07 (0,800-20,697)
Bolile sistemului digestiv complicând sarcina și nașterea (O 99.6)	1,35(0,269-6,764)	Patologie cardiovasculară (O 10)	4,02 (0,554-29,124)
Gestația I	0,86(0,542-1,366)	Bolile sistemului digestiv complicând sarcina și nașterea (O 99.6)	2,67(0,435-16,330)
Gestația ≥ III	0,75(0,480-1,157)	Gestația I	0,93(0,476-1,811)
Multipară ≥ III	1,0(0,638-1,573)	Primipară	0,49(0,235-1,025)

RP – raportul probabilității, Î – interval de încredere, * < 0,05

Factorii de risc medico-sociali raportați la tipul RCIU

Tabelul de mai jos reflectă prezența cauzală a factorilor de risc pentru ambele tipuri de RCIU. Astfel, cu semnificație statistică majoră au contribuit: consumul alcoolului în sarcină, factorii nocivi în sarcină, cum ar fi lucrul în construcții și contactul cu substanțele toxice, precum și lipsa sau insuficiența consilierii în cadrul îngrijirilor antenatale (tab 3.10).

Tabelul 3.10. Factorii de risc medico-sociali raportați la tipul RCIU

Tip asimetric (n=175)		Tip simetric (n=60)	
Variabile	RP; 95,5% Î	Variabile	RP; 95,5% Î
Fumat	4,21 (2,047-8,671)*	Fumat	1,46 (0,446-4,740)
Alcoolul în sarcină	7,81 (1,709-5,721)*	Alcoolul în sarcină	15,39 (3,108-7,175)*
Factori nocivi în sarcină	8,68 (3,952-9,074)*	Factori nocivi în sarcină	8,64 (1,426-2,771)*
Familie migratoare. Copil conceput peste hotare	4,67 (2,694-8,097)*	Familie migratoare. Copil conceput peste hotare	6,34 (3,187-6,589)*
Sărăcie	4,05 (2,215-7,403)*	Sărăcie	0,68 (0,141-2,383)
Examen incomplet în sarcină	7,01 (1,527-3,647)*	Statutul marital (celibatară)	1,37 (0,703-2,669)
Gravidă neexaminată în sarcină	4,69 (1,270-7,293)*	Examen incomplet în sarcină	4,02 (0,554-29,124)
		Gravidă neexaminată în sarcină	7,03 (1,631-3,309)*

RP– raportul probabilității, Î – interval de încredere, * < 0,05

Factori de risc placentari raportați la tipul RCIU

Trei tipuri de leziuni au contribuit la dezvoltarea RCIU: cele de caracter vascular, inflamator și cele legate de imaturitatea patologică a placentei.

Placentele feților cu RCIU, histologic studiate, manifestă semne de hipercoagulabilitate: în cazul tipului simetric – RP 4,55 (95,5% Î 2,49;4,86), iar pentru tipul asimetric – RP 1,35 (95,5% Î 1,97;4,87), caracterizându-se prin formarea trombilor în vase și în spațiul intervilar, ceea ce duce la majorarea activității procoagulante și depozitarea fibrinei – RP 2,76 (95,5% Î 1,31;7,86). Infarctele și microinfarctele sunt depistate practic la fiecare al doilea copil cu RCIU simetric – RP 5,03 (95,5% Î 2,55; 6,29), realizându-se astfel o asociere statistic semnificativă între dereglările vasculare ale placentei și RCIU simetric. Scleroza stromei vilare rezultată în urma proceselor avansate de hipoxie s-a atestat mai frecvent în RCIU simetric – RP 1,20 (95,5% Î 1,13;7,89) (tab. 3.11). Aceste leziuni histologice de caracter vascular sunt redată pe următoarele figuri (fig. 3.5, 3.6, 3.7, 3.8).

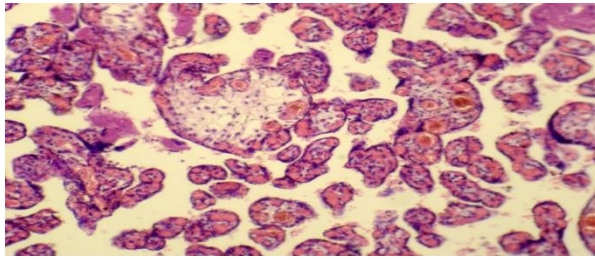


Fig. 3.5. Numeroși trombi eritrocitari intravasculari vilari. H&E. x 10.

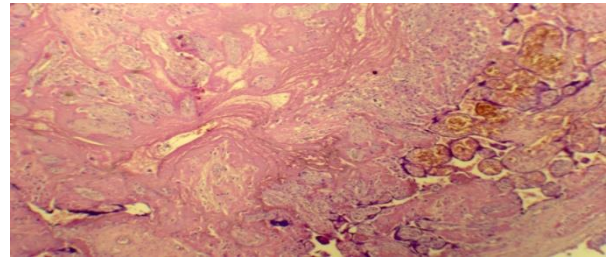


Fig. 3.6. Infarct ischemic. H&E. x 10.

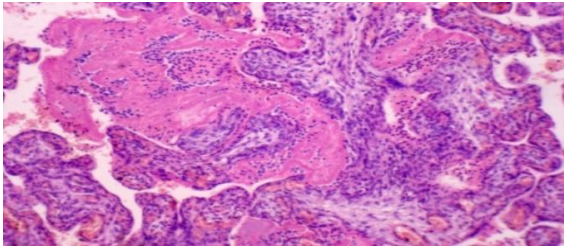


Fig. 3.7. Depuneri abundente de fibrinoid H&E. x 10

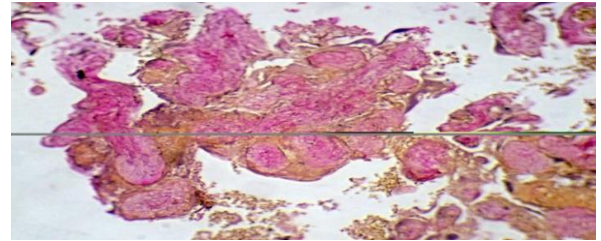


Fig. 3.8. Scleroza unui grup de vilozități Van Gieson x10

Tabelul 3.11. Leziunile histologice de caracter vascular la nivel de placentă raportate la tipul RCIU

Caracteristici	RCIU asimetric (n=51)	RP, Î	RCIU simetric (n=32)	RP, Î
Anemizarea spațiului intervilar, vilozităților	2	1,52 (0,17;1,64)	4	1,54 (0,65;3,65)
Dereglări de coagulare (trombi în spațiul intervilar și vase):	24	1,35(1,97;4,87)*	9	4,55 (2,49;4,86)*
Infarcte, microinfarcte:	5	0,56 (0,38;0,83)	17	5,03 (2,55;6,29)*
Necroză vilară:	2	0,52 (0,17;1,64)	3	1,54 (3,65;6,65)*
Depozitare de fibrină	11	1,25 (0,87;1,79)	4	2,76 (1,31;7,86)*
Scleroza stromei vilare, scleroza vaselor	13	1,24 (0,87;1,76)	5	1,20 (1,13;7,89)*

RP – raportul probabilității, Î – interval de încredere, * < 0,05

Leziunile corioamniotice observate în placentele cu RCIU simetric, sunt rezultatul infecției bacteriene materno-fetale. Ele ar putea avea efecte secundare în creșterea fetală prin alterațiile metabolismului glucidic, lipidic și a citokinelor placentare (TNF α) [111]. Conform datelor de literatură, vechimea procesului inflamator cauzează transmiterea infecției pe cale hematogenă

(endovasculită, endoflebită), iar aceasta ar putea provoca comorbiditate infecțioasă neonatală. Probabilitatea de a realiza RCIU simetric este reprezentată de următorii factori de risc: corioamnionită – RP 1,98 (95,5% ÎI 2,70;5,58) și endovasculită, endoflebită – RP 1,96 (95,5% ÎI 1,63; 6,11) (tab 3.12).

Tabelul 3.12. Leziunile inflamatorii placentare raportate la tipul RCIU

	RCIU asimetric (n=51)	RP, ÎI	RCIU simetric (n=32)	RP, ÎI
Membranită	5	0,79 (0,42;1,51)	4	1,22 (0,53; 2,78)
Corioamnionită	14	0,99 (0,67; 1,45)	9	1,98 (2,70; 5,58)*
Coriodecuidită	1	0,81 (0,20; 3,27)	1	1,44 (0,35; 5,97)
Deciduită bazală	8	0,84 (0,51; 1,40)	6	1,24 (0,61; 2,51)
Viluizită	8	2,63 (0,36; 10,09)	11	3,37 (0,51; 22,34)
Interviluizită	6	0,60 (0,32; 1,15)	9	4,53 (0,69; 29,67)
Amnionită	3	1,23 (0,68; 2,23)	-	-
Endovasculită, endoflebită	7	1,49 (0,68; 2,06)	1	1,96 (1,63; 6,11)*

RP – raportul probabilității, ÎI – interval de încredere, * < 0,05

Leziunile histologice de caracter inflamator studiate pot fi observate în figurile următoare.

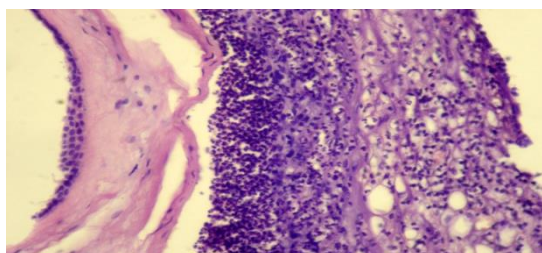


Fig.3.9. Membranită leucocitară difuză.
H&E. x4.

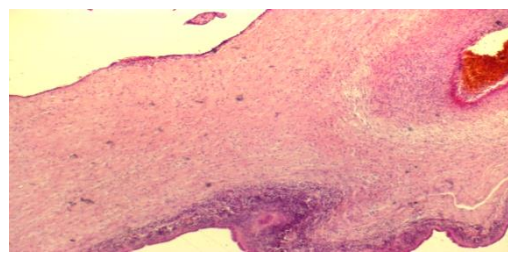


Fig. 3.10. Corioamnionită supurativă difuză abcedantă în focar. H&E. x 10.

Trebuie menționat că placentele feților cu RCIU tip simetric la termen au prezentat o stare vilozitară imatură – RP 8,89 (95,5% ÎI 1,27; 6,33), hipoplazie vasculară – RP 2,05 (95,5% ÎI 1,87; 4,85), precum și discronism de maturizare a corionului vilar – RP 2,81 (95,5% ÎI 2,20; 6,27) în cazul RCIU asimetric (tab 3.13.). Schimbările sus-menționate au fost observate, conform datelor din literatură, în anomaliile cromozomiale asociate cu RCIU, mai mult sau mai puțin severe: trisomia 16 în mozaicism, trisomia 22, trisomia 8 [111].

Tabelul 3.13. Semnele imaturității patologice a placentei raportate la tipul RCIU

	RCIU asimetric (n=51)	RP, Î	RCIU simetric (n=32)	RP, Î
Discronism de maturizare a corionului vilar	1	2,81(2,20; 6,27)*	1	1,50 (0,36; 6,20)
Subdezvoltare vilozitară	5	1,02 (0,58; 1,79)	2	0,72 (0,21; 2,49)
Vilozități mezenchimale imature	1	0,53 (0,11; 2,67)	2	8,89 (1,27; 6,33)*
Vilozități intermediare imature	2	0,81 (0,30; 2,18)	1	0,69 (0,12; 3,89)
Hipoplazie vasculară	1	0,53 (0,11;2,67)	2	2,05 (1,87; 4,85)*

RP – raportul probabilității, Î – interval de încredere, * < 0,05

Conform literaturii de specialitate, cauzele materne și cele placentare pentru RCIU constituie aproximativ 50% [80], iar studiul particularităților histologice placentare ne permite să înțelegem mai profund originea perturbărilor de creștere și dezvoltare intrauterină.

Rezultatele cercetării noastre se racordează la cunoștințele acumulate în lume la acest capitol, însă scot în evidență riscurile pentru dezvoltarea RCIU specifice populației autohtone, ținând cont de condițiile socio-economice, nivelul de trai și calitatea vieții femeilor din Republica Moldova. Aceste date vor fi utilizate pentru delimitarea grupurilor de risc pentru RCIU și întreprinderea unor măsuri oportune de reducere a consecințelor asupra sănătății și dezvoltării copiilor pe care le prezintă nou-născuții cu RCIU.

3.3. Concluzii la Capitolul 3:

1. Studiul a scos în evidență factorii de risc materni cu ponderalitate înaltă pentru dezvoltarea RCIU: habitatul în condiții rurale – RP 3,77 (95,5% Î 2,55-5,55), $p < 0,001$, vârsta mamei mai mică de 18 ani – RP 2,71 (95,5% Î 1,15-4,94), $p < 0,05$ și cea mai mare de 35 ani – RP 2,17 (95,5% Î 1,17-4,00), $p < 0,01$. Avortul spontan în sarcini anterioare – RP 6,88 (95,5% Î 3,01-5,69), $p < 0,001$, malnutriția maternă până la sarcină – RP 6,82 (95,5% Î 1,52-3,57), $p < 0,01$ și decesele perinatale în anamneză – RP 6,27 (95,5% Î 1,38-2,32), $p < 0,001$ conduc un risc sporit de RCIU în următoarele sarcini. Factorii de risc materni determinați, legați de particularitatea evoluției sarcinii curente sunt: hipoxia cronică intrauterină – RP 12,93 (95,5% Î 4,56-6,67), $p < 0,001$ și infecțiile tractului genitourinar – RP 8,07 (3,35-9,40), $p < 0,001$.
2. Printre factorii medio-sociali în etiologia RCIU (lot total) au fost constatați: fumatul – RP 3,92 (95,5% Î 1,95-7,89), $p < 0,001$ și consumul de alcoolul de către mame – RP 14,49

(95,5% Î 3,39-6,8), $p < 0,001$ precum și factorii nocivi în sarcină – RP 8,67 (95,5% Î 4,02-8,66), $p < 0,001$.

3. La nivel de placentă leziunile de caracter vascular, cum sunt dereglările de coagulabilitate – RP 1,35 (95,5% Î 1,97-4,87), $p < 0,05$ – au determinat apariția RCIU de tip asimetric, pe când leziunile mai grave, cum sunt necroza vilară – RP 1,54 (95,5% Î 3,65-6,65) și procesele de sclerozare – RP 1,20 (95,5% Î 1,13-7,89), $p < 0,05$ au determinat RCIU de tip simetric. Leziunile histologice de caracter inflamator determinate de prezența viluizitei – RP 2,63 (95,5% Î 1,36-10,09), $p < 0,05$ cauzează RCIU de tip asimetric, pe când leziunile mai vaste – endovasculita și endoflebita – RP 1,96 (95,5% Î 1,63-6,11), $p < 0,05$ au cauzat RCIU de tip simetric.

4. PARTICULARITĂȚILE NAȘTERII ȘI MECANISMELE DE ADAPTARE A NOU-NĂSCUTULUI MIC PENTRU VÂRSTA DE GESTAȚIE ÎN PERIOADA NEONATALĂ

4.1. Particularitățile evoluției nașterii în cazul retardului de creștere intrauterină

S-a constatat că numeroși factori inclusiv medico-biologici, pot influența evoluția sarcinii și conduce la consecințe nefaste pentru făt, rezultând în multe cazuri cu RCIU. Analiza evoluției nașterii copiilor cu RCIU în cadrul studiului nostru a relevat mai multe stări patologice și particularități ale nașterii (tab. 4.1). Astfel, în nașterea cu RCIU net mai frecvent s-au înregistrat ruperea prematură a membranelor și pirexia în travaliu – 28 (25,5%) cazuri, contra 12 (11,1%) în lotul de control ($p < 0,01$), precum și suferința fetală cu dereglări de ritm cardiac fetal 26,4% contra 5,6% în lotul de control ($p < 0,001$). Totodată, s-au constatat următoarele particularități în nasterea nou-născutului cu RCIU: anomalii de contracții uterine și de dilatare a colului uterin în 12 (10,9%) cazuri, $p < 0,05$ și preeclampsie în 11 (10%) cazuri, $p < 0,05$. În 26 (23,6%) cazuri s-a diagnosticat ruperea precoce a membranelor amniotice cu perioadă alichidiană mai mare de 18 ore, situație în care toate gravidele necesită profilaxie antibacteriană. Studiul a relevat că 28 (25,5%) gravide, adică fiecare a patra femeie, au urmat tratament cu antibiotice. În jur de 2/3 din prematurii cu RCIU < 34 s.g. au necesitat efectuarea corticoterapiei – în 14 (41,2%) cazuri s-a efectuat cura completă cu dexametaxon ($p < 0,001$), iar cea incompletă în 6 (17,6%) cazuri, $p < 0,01$.

Tabelul 4.1. Complicațiile nașterii în loturile de cercetare

Stări patologice	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	P
	nr. abs	$P_1 \pm ES_1$	nr. abs	$P_0 \pm ES_0$		
Ruperea prematură a membranelor, pirexia în timpul travaliului (O 42, O 75.2)	28	25,5±4,16	12	11,1±3,0	2,8022	<0,01
Travaliu și naștere complicate de suferința fetală (O 68.0)	29	26,4±4,20	6	5,6±2,21	4,3793	<0,001
Anomalii de contracții uterine și de dilatare a colului uterin (O 62)	12	10,9±2,97	3	2,8±1,59	2,4044	<0,05
Preeclampsie/Eclampsie (O 14, O15)	11	10,0±2,86	2	1,9±1,31	2,5734	<0,05
HIS (O 13)	8	7,3±2,48	6	5,6±2,21	0,5115	>0,05
Distocia de obstacol datorită unei poziții și prezentații (O 64)	3	2,7±1,55	3	2,8±1,59	0,0451	
Hemoragie intrapartum excesivă (O 67.8)	3	2,7±1,55	2	1,9±1,31	0,3944	
Travaliu și naștere complicate prin anomalii de cordon ombilical (O69.2)	11	10,0±2,86	13	12,0±3,1 3	0,4719	

Analiza complicațiilor nașterii în funcție de termenul de gestație (tab 4.2) a relevat preponderența preeclampsiei la mamele nou-născuților MVG prematuri în 8 (23,5%) cazuri, $p < 0,05$ și a anomaliilor de contracții uterine și de dilatare a colului uterin la mamele copiilor născuți la termen în 11 (14,5%) cazuri, $p < 0,05$.

Tabelul 4.2. Complicațiile frecvente nașterii în lotul copiilor MVG

Stări patologice	Prematuri, n=34		La termen, n=76		t	p
	nr. abs,	$P_{1A} \pm ES$	nr.abs,	$P_{1B} \pm ES$		
Preeclampsie/Eclampsie (O 14, O 15)	8	23,5±7,27	3	3,9±2,22	2,5779	<0,05
Anomalii de contracții uterine și de dilatare a colului uterin (O 62)	1	2,9±2,88	11	14,5±4,04	2,3390	<0,05
Travaliu și naștere complicate de suferința fetală (O 68.0)	7	20,6±6,94	22	28,9±5,19	0,9575	>0,05
Infecții ale tractului genitourinar în sarcină (O 23)	9	26,5±7,57	19	25,0±4,97	0,1657	>0,05

Analiza complicațiilor nașterii în raport cu tipul și termenul de gestație (tab. 4.3) a permis de a identifica faptul că mamele care au dat naștere copiilor cu MVG de tip asimetric au suferit mai frecvent de hipertensiune indusă de sarcină – 3 (15,78%) cazuri, $p < 0,05$ și preeclampsie sau eclampsie – 5 (26,31%) cazuri, $p < 0,01$.

Tabelul 4.3. Complicațiile nașterii la mamele nou-născuților MVG în raport cu tipul și termenul de gestație

Stări patologice	MVG prematuri				MVG la termen			
	asimetrice		simetrice		asimetrice		simetrice	
	nr. abs,	%	nr. abs,	%	nr. abs,	%	nr. abs,	%
HIS (O 13)	3	15,78*	1	6,66	2	3,44	2	11,11
Preeclampsie/Eclampsie (O 14, O 15)	5	26,31**	3	20	2	3,44	1	5,55
Travaliu și naștere complicate de suferința fetală (O 68.0)	4	21,05	3	20	15	25,86	7	38,88
Anomalii de contracții uterine și de dilatare a colului uterin (O 62)	1	5,26	0	0	7	12,06	4	22,22
Infecții ale tractului genitourinar în sarcină (O 23)	4	21,05	5	33,33	15	25,86	4	22,22

Diferență statistic semnificativă $p < 0,05$ * Diferență statistic semnificativă $p < 0,01$ **.

Analizând modul nașterii nou-născuților MVG, am determinat că 60 (54,54%) copii din lotul MVG s-au născut per vias naturalis, prezentația cefalică spontană, versus 78 (72,2%) copii ai lotului control, $p < 0,05$. Au fost extrași prin operație cezariană 41 feți (37,27%) din lotul copiilor MVG, comparativ cu 19 (17,6%) din lotul martor, $p < 0,01$ (tab. 4.4).

Tabelul 4.4. Modul nașterii copiilor conform loturilor de studiu

Modul nașterii	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	P
	nr. abs	$P_1 \pm ES_1$	nr. abs	$P_0 \pm ES_0$		
Prezentație cefalică spontană (O 80)	60	54,54±4,70	78	72,2±4,31	2,1945	<0,05
Prezentație cefalică (ventuză) (O 81)	4	3,6±1,78	6	5,6±2,21	0,7049	>0,05
Prezentație pelvină (O 32.1)	3	2,72±1,98	6	5,6±2,21	0,3708	>0,05
Operație cezariană programată	28	25,45±4,25	9	8,3±2,65	3,7932	<0,001
Operație cezariană urgentă	13	11,8±3,08	10	9,3±2,79	0,6016	>0,05

Nu s-au determinat indici cu semnificație statistică în funcție de sexul copiilor MVG, numărul băieților și fetițelor în loturile de cercetare a fost practic similar (54,5% – băieți și 45,5% – fete, $p > 0,05$).

Tabelul 4.5 reflectă acel fapt că nou-născuții MVG au necesitat mult mai frecvent toate manevrele de resuscitare la naștere, comparativ cu cei eutrofici, ceea ce se explică prin instalarea încă din perioada intrauterină a stării hipoxice din cauză complicațiilor sarcinii și nașterii.

Tabelul 4.5. Pașii de resuscitare aplicați nou-născuților din loturile de studiu

Pașii de resuscitare	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	P
	nr. abs	$P_1 \pm ES_1$	nr. abs	$P_0 \pm ES_0$		
O ₂ în flux și stimulare tactilă	66	60,0±4,67	49	45,4±4,79	2,1820	<0,05
Mască+balon	45	40,9±4,68	16	14,8±3,42	4,4993	<0,001
Intubare+VAP	15	13,6±3,27	3	2,8±1,59	2,9724	<0,01
Masaj cardiac	11	10,0±2,86	2	1,9±1,31	2,5734	<0,05
Medicamente , Da	11	10,0±2,86	2	1,9±1,31	2,5734	<0,05

Conform analizei noastre, nou-născuții MVG la termen, comparativ cu cei prematuri, au necesitat manevre de resuscitare mult mai avansate, cum ar fi: ventilarea pulmonară artificială – 14 (18,4%) cazuri, $p < 0,01$, masajul cardiac și inițierea medicației pentru stimularea cardiorespiratorie – 11 (14,5%) cazuri, $p < 0,001$ (tab. 4.6). Fenomenul dat poate fi explicat prin faptul că mamele copiilor MVG la termen au suferit mai frecvent complicații ale sarcinii, cum ar

fi insuficiența contracțiilor uterine – 11 (14,5%) cazuri versus 1 (2,9%) la nou-născuții MVG prematuri $p < 0,05$ (tab. 4.2).

Tabelul 4.6. Pașii de resuscitare aplicați nou-născuților MVG

Pașii de resuscitare	Prematuri, n=34		La termen, n=76		t	p
	nr. abs	$P_{1A} \pm ES$	nr. abs	$P_{1B} \pm ES$		
O ₂ în flux și stimulare tactilă	24	70,6±7,81	42	55,3±5,70	1,5817	>0,05
Mască+balon	11	32,4±8,03	34	44,7±5,70	1,2492	>0,05
Intubare+VAP	1	2,9±2,88	14	18,4±4,44	2,9772	<0,01
Masaj cardiac	0	0	11	14,5±4,04	4,0389	<0,001
Medicamente , Da	0	0	11	14,5±4,04	4,0389	<0,001

Datele obținute pot fi utilizate cu scop de predicție și prevenire a complicațiilor nașterii, atunci când se constată RCIU și au fost propuse pentru optimizarea managementului situațiilor menționate.

4.2. Caracteristici clinice ale nou-născutului mic pentru vârsta de gestație în perioada neonatală

Pentru creionarea unui tablou clinic al nou-născutului MVG în cadrul studiului nostru am utilizat mai multe procedee: examenul clinic cu evaluarea scorului Ballard și scorului Apgar, aprecierea unor indicatori ai echilibrului acido-bazic (pH în sala de naștere, HCO₃), studiul comorbidităților la naștere și în perioada neonatală.

Diferența semnificativă a intensității de dezvoltare neuromusculară săptămânală conform scorului Ballard a copiilor din lotul de control față de copilul mic pentru vârsta de gestație prematur a constituit mai mult de 5 puncte, ceea ce semnifică un retard de dezvoltare mai mare de 2 săptămâni, $p < 0,001$.

Tabelul 4.7. Valorile medii ale scorului maturității la naștere și ale indicilor antropometrici în lotul copiilor MVG prematuri

	Lot control Nou-născuți prematuri (L01=33)	Simetrici prematuri (L1B=15)	Asimetrici prematuri (L2B=19)
	$M_{01} \pm ES_{01}$	$M_{1B} \pm ES_{1B}$	$M_{2B} \pm ES_{2B}$
Scor Ballard	20,55±0,55	12,7±0,97***	15,2±1,22***
Diferența maturității neuromusculare și fizice conform scorului Ballard	1,78±0,82	7,85±0,46***	5,35±0,31**

Corelație statistic semnificativă * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Valoarea medie a scorului Apgar în minutul 5 de viață (tab. 4.8) pentru MVG prematuri simetrici a constituit $6,67 \pm 0,17$ puncte, iar pentru asimetrici $7,05 \pm 0,25$ puncte. Către minutul 10 de viață prematurii simetrici mențineau valoarea medie a scorului Apgar de $6,89 \pm 0,22$ puncte, $p < 0,01$. Faptul este confirmat și prin valorile pH-ului în sala de naștere – $7,09 \pm 0,35$, iar pCO_2 $56,3 \pm 0,67$, $p < 0,05$ (valori ce corespund acidozei respiratorii), proces neobservat în rândul copiilor asimetrici și al celor din lotul de control.

Tabelul 4.8. Valorile medii ale scorului Apgar la naștere și ale echilibrului acido-bazic în lotul copiilor MVG prematuri

Variabile	Lot control Nou-născuți prematuri (L01=33)	Simetrici prematuri (L1B=15)	Asimetrici prematuri (L2B=19)
	$M_{01} \pm ES_{01}$	$M_{1B} \pm ES_{1B}$	$M_{2B} \pm ES_{2B}$
Scor Apgar 1 min	$5,4 \pm 1,38$	$5,60 \pm 0,17$	$6,16 \pm 0,27$
Scor Apgar 5 min	$6,7 \pm 1,35$	$6,67 \pm 0,17$	$7,05 \pm 0,25$
Scor Apgar 10 min	$7,48 \pm 0,05$	$6,89 \pm 0,22^{**}$	$7,12 \pm 0,45$
pH în sala de naștere	$7,28 \pm 0,11$	$7,09 \pm 0,35$	$7,22 \pm 0,58$
pCO ₂	$39,3 \pm 0,29$	$56,3 \pm 0,67^*$	$38,7 \pm 0,87$

Corelație statistic semnificativă * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Evaluarea scorului Ballard a permis de a identifica prezența unui deficit de dezvoltare neuromusculară mai mare de 4 săptămâni la copiii MVG la termen de tip simetric și un deficit de 3 săptămâni pentru cei de tip asimetric, $p < 0,001$.

Tabelul 4.9. Valorile medii ale scorului maturității la naștere în lotul copiilor MVG la termen

	Lot control Nou-născuți la termen (L02=75)	Simetrici la termen (L1A=18)	Asimetrici la termen (L2A=56)
	$M_{02} \pm ES_{02}$	$M_{1A} \pm ES_{1A}$	$M_{2A} \pm ES_{2A}$
Scor Ballard	$41,06 \pm 0,39$	$30,17 \pm 0,91^{***}$	$35,48 \pm 0,75^{***}$
Diferența maturității neuromusculare și fizice conform scorului Ballard	$1,76 \pm 0,44$	$10,89 \pm 0,73^{***}$	$5,58 \pm 0,69^{***}$

Corelație statistic semnificativă * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Analiza stării clinice a nou-născuților MVG la termen în momentul nașterii (tab 4.10) a demonstrat că aceștia au nevoie de măsuri importante de reanimare cardiorespiratorie la naștere mai frecvent, comparativ cu cei eutrifici, chiar dacă se nasc la termen. Astfel, conform studiului de față, atât scorul Apgar cât și pH-ul în sala de naștere au prezentat devieri importate în raport cu tipul copilului MVG. De remarcat că schimbările metabolice extrem de severe (acidoza

metabolică) în sublotul copiilor simetrici la termen cu pH $6,94 \pm 0,34$ și HCO_3 $16,5 \pm 1,21$ sunt determinate pe de o parte, de stresul hipoxic îndelungat, iar pe de altă parte, depind de complicațiile imediate ce survin la acești copii.

Tabelul 4.10. Valorile medii ale scorului Apgar la naștere și ale echilibrului acido-bazic în lotul copiilor MVG la termen

	Lot control Nou-născuți la termen (L01=33)	Simetrici la termen (L1B=15)	Asimetrice la termen (L2B=19)
	$M_{01} \pm ES_{01}$	$M_{1B} \pm ES_{1B}$	$M_{2B} \pm ES_{2B}$
Scor Apgar 1 min	$7,15 \pm 1,10$	$5,89 \pm 1,37$	$5,98 \pm 0,26$
Scor Apgar 5 min	$7,87 \pm 1,10$	$6,94 \pm 1,34$	$7,10 \pm 0,21$
Scor Apgar 10 min	$8,64 \pm 0,66$	$7,25 \pm 0,87$	$7,38 \pm 0,09$
pH în sala de naștere	$7,31 \pm 0,05$	$6,94 \pm 0,34$	$7,18 \pm 0,18$
HCO_3	$23,8 \pm 0,91$	$16,5 \pm 1,21^*$	$21,2 \pm 1,67$

Corelație statistic semnificativă * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

De remarcat că atât rezultatele aprecierii scorului Ballard, precum și indicatorii echilibrului acido-bazic la naștere poartă o valoare predictibilă pentru dezvoltarea patologiilor neurologice în perioada postnatală (vezi capitolul 5). Astfel, în studiu am demonstrat corelații invers proporționale dintre patologia neurologică a copiilor MVG la vârsta de 1 an și indicatorii pH-ului (pentru copiii MVG asimetrice $r = -0,820$, $p < 0,01$, iar pentru MVG simetrici – $r = -0,890$, $p < 0,01$) și scorului Ballard (pentru MVG asimetrice $r = -0,798$, $p < 0,01$ și MVG simetrici – $r = -0,758$, $p < 0,01$).

Nou-născuții MVG sunt susceptibili către dezvoltarea unor complicații imediate după naștere, precum și pentru dezvoltarea consecințelor la distanță [166]. Conform datelor din literatura de specialitate, morbiditatea nou-născuților MVG este mai impunătoare [117], comparativ cu nou-născuții eutrofici, fapt confirmat și de studiul nostru. Morbiditatea nou-născuților MVG în perioada neonatală (tab 4.11), față de lotul de control, este marcată mai frecvent de: pneumonie congenitală ($p < 0,01$) și meningită bacteriană ($p < 0,05$). Copiii MVG mai frecvent, față de nou-născuții eutrofici, au prezentat encefalopatie hipoxico-iscemică – 23 (22,24%) cazuri, $p < 0,001$, iar drept consecință a asfixiei intranatale, prezintă complicații sub formă de convulsii neonatale ($p < 0,01$), hipertensiune pulmonară persistentă ($p < 0,05$). Dereglări metabolice sub formă de hipoglicemie au fost înregistrate la $22,7 \pm 3,99\%$ din nou-născuții lotului de bază ($p < 0,001$). Datorită stresului hipoxic intrauterin, nou-născuții MVG rareori prezintă detresă respiratorie. Rezultatele studiului nostru corespund cu cele din literatura de specialitate.

Tabelul 4.11. Comorbiditățile neonatale ale perioadei neonatale precoce în loturile de studiu

Comorbiditate	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	p
	nr. abs	P ₁ ±ES ₁	nr. abs	P ₀ ±ES ₀		
Pneumonie congenitală nespecificată (P 23.9)	57	51,8±4,76	35	32,4±4,50	2,9592	<0,01
Meningită neonatală (P 39.9)	6	5,5±2,17	0	0	2,5302	<0,05
Convulsii neonatale (P 90)	18	16,4±3,53	0	0	4,6453	<0,001
Encefalopatie hipoxico-iscemică (P 91.81)	23	22,24±2,7	0	0	4,9723	<0,001
Permeabilitatea canalului arterial (Q 25.0)	14	12,7±3,17	15	13,8±1,31	3,1433	<0,01
Hipertensiune pulmonară persistentă (P 23.9)	4	3,6±1,78	0	0	2,0268	<0,05
Tulburarea metabolismului carbohidraților la nou-născut (P 70.8)	25	22,7±3,99	3	2,8±1,59	4,6302	<0,001
Suferință respiratorie a nou-născutului (P 22.0)	15	13,6±1,96	26	24,0±1,71	0,3358	>0,05
Sepsis bacterian al nou-născutului (P 36.9)	8	7,2±1,78	0	0	0,6852	
Enterocolită ulceronecrotică (P 77)	3	2,7±1,55	0	0	0,3944	
HIV gr I (P 52.0)	4	3,6±1,78	5	4,6±2,02	0,3722	
HIV gr II (P 52.1)	3	2,7±1,55	4	3,7±1,82	0,4193	
HIV gr III (P 52.2)	1	0,9±0,90	0	0	0,9994	
Sindrom de aspirare meconială (P 24.0)	9	8,2±2,62	0	0	1,4129	
Hipotermia nou-născutului (P 80.9)	1	0,9±0,90	0	0	0,9904	
Icter neonatal datorită greutății mici la naștere (P 59.8)	20	18,2±3,68	10	9,3±2,79	1,9264	
Atelectazie pulmonară (P 28.1)	6	5,5±2,17	0	0	1,0031	
Tulburare de alimentare a nou-născutului (P 92)	6	5,5±2,17	10	9,3±2,79	1,4199	
Chist porencefalic dobândit (P 91.1)	1	0,9±0,90	0	0	0,9994	

Comparativ cu lotul de control, copiii MVG au manifestat în perioada neonatală tardivă (tab. 4.12) așa patologii ca: displazia bronhopulmonară – 3 (2,7%) cazuri, retinopatia prematurului – 2 (1,8%) cazuri și complicații specifice prematurității – 3 (2,7%), însă fără semnificație statistică.

Tabelul 4.12. Comorbiditățile neonatale ale perioadei neonatale tardive în loturile de studiu

Caracteristica	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t
	nr. abs	P ₁ ±ES ₁	nr. abs	P ₀ ±ES ₀	
Displazie bronhopulmonară (P 27.1)	3	2,7±1,55	0	0	1,7471
Retinopatia prematurului (H 35.1)	2	1,8±1,27	0	0	1,4199
Comorbidități ale prematurității (anemie, icter, apnee) (P 28.41, P 59.0, P 61.2)	3	2,7±1,55	0	0	1,7471

Analiza complicațiilor depistate la nou-născuții MVG din perioada neonatală în raport cu termenul de gestație (tab 4.13) a determinat o semnificație statistică pentru suferința respiratorie la nou-născuții prematuri – 15 (44,11%) cazuri, $p < 0,05$, complicațiile prematurității, cum ar fi: anemia prematurului, apneea prematurului și icterul neonatal datorat prematurității – 6 (17,6%) cazuri, $p < 0,01$. La copiii MVG născuți la termen au prevalat sindromul de aspirare a meconiului – 9 (11,8%) cazuri, $p < 0,01$ și hipertensiunea pulmonară persistentă – 4 (5,3%) cazuri, $p < 0,05$.

Tabelul 4.13. Comorbiditățile neonatale ale nou-născuților MVG în raport cu termenul de gestație

Caracteristica	N/n prematuri, n=34		N/n la termen, n=76		t	p
	nr. abs	P _{1A} ±ES	nr. abs	P _{1B} ±ES		
Suferință respiratorie a nou-născutului (P 22.0)	15	13,6±1,96	0	0	2,9700	<0,01
Sindrom de aspirare meconială (P 24.0)	0	0	9	11,8±3,70	3,1887	<0,01
Hipertensiune pulmonară persistentă (P 23.9)	0	0	4	5,3±2,57	2,0624	<0,05
Comorbidități ale prematurității (anemie, apnee, icter) (P 28.41, P 59.0, P 61.2)	3	8,8±6,53	0	0	2,6948	<0,01
Encefalopatie hipoxico-ischemică (P 91.81)	0	0	23	30,2±2,13	5,7215	<0,001
Chist porencefalic dobândit (P 91.1)	0	0	1	1,3±0,66	0,6723	>0,05

Analiza evoluției perioadei neonatale precoce la nou-născuții MVG în raport cu tipul și termenul de gestație nu a identificat diferențe cu semnificație statistică între subloturi.

4.3. Estimarea markerului fermentativ succinatdehidrogenaza în zilele 1, 3, 15 de viață ale copilului mic pentru vârsta de gestație

În ultimul timp, cercetarea disfuncțiilor energetice intracelulare responsabile de apariția multor patologii atrage atenția specialiștilor din diferite domenii. Veriga principală a acestui

proces patologic îi revine mitocondriei, organită situată în citoplasma tuturor celulelor care asigură o funcție vitală importantă, în special prin sinteza ATP. La nou-născuții cu diferite stări patologice și cei prematuri, sunt insuficient cercetați indicii normali ai activității fermentative mitocondriale. Și mai puțin sunt studiate schimbările statutului energetic intracelular în cazul copilului mic pentru vârsta de gestație. În cadrul studiului am implementat aprecierea unuia dintre markerii calității activității fermentative mitocondriale, și anume a fermentului succinatdehidrogenaza (SDH) la nou-născutul MVG. Rezultatele analizei valorilor activității medii fermentative a SDH în zilele 1, 3 și 15 de viață la copiii ambelor subloturi MVG am constatat o reducere semnificativă a acestui indicator (tab. 4.14). Conform rezultatelor cercetării, activitatea medie fermentativă (Q) în lotul copiilor MVG tip simetric este mai redusă față de cei cu tipul asimetric ($Q = 6,2 \pm 1,29$ pentru tipul simetric și $6,92 \pm 3,60$ pentru asimetrici). Ulterior, activitatea medie fermentativă descrește în ziua 3 de viață până la 5,34 pentru simetrici și 5,61 pentru asimetrici, crescând neesențial către ziua 15 de viață, dar nu depășește valorile inițiale. Cu alte cuvinte, dacă pentru lotul de control perioada repausului metabolic ia sfârșit la finele primei zile de viață, atunci pentru copiii MVG aceasta se prelungește și pe parcursul zilei 3 de viață continuând să fie inferioară și pe parcursul săptămânii a doua de viață, comparativ cu lotul de control. Aceste date sugerează faptul că procesele de recuperare metabolică ar putea fi deprimare, iar gradul de reacționare al limfocitului depinde de bioenergetica intracelulară cu tendință de individualizare pentru fiecare tip de nou-născuți MVG.

Tabelul 4.14. Indicii activității fermentative medii în raport cu tipul copilului MVG ($M \pm ES, \%$)

Loturi	Ziua 1		Ziua a 3-a		Ziua a 15-a	
	Q	$C_V \%$	Q	$C_V \%$	Q	$C_V \%$
Control	16,0 $\pm 0,6$	19,8	16,0 $\pm 0,4$	13,2	12,07 $\pm 0,86$	37,7
MVG tip simetric	6,20** $\pm 1,29$	124,8	5,34** $\pm 1,21$	136,0	5,99** $\pm 1,35$	135,2
MVG tip asimetric	6,92## $\pm 3,60$	312,1	5,61## $\pm 1,56$	166,8	5,88## $\pm 1,63$	166,3

MVGsim/Lo ** $p < 0,05$ MVGasim/Lo ## $p < 0,05$

Coeficientul variației (C_V) caracterizează variabilitatea celulară în funcție de activitatea medie fermentativă (Q) (fig. 4.14) și prezintă valori ce indică o dispersiune ușoară a reactivității fermentative intracelulare pentru zilele 1 $C_V = 19,8\%$ și 3 de viață $C_V = 16,0\%$ în lotul copiilor martori. Către ziua 15 de viață se remarcă majorarea nivelului coeficientului de variație, ceea ce semnifică că nou-născutul sănătos trece prin perioada de tensionare metabolică (până la finele perioadei neonatale precoce), îndreptată spre parcurgerea perioadei de adaptare prin

mecanismele sale fiziologice. Variabilitatea și reactivitatea fermentativă la copiii MVG în prima zi de viață prezintă indici mult mai înalți, comparativ cu lotul copiilor martori (MVG simetric $Cv=124,8\%$ și MVG asimetric $Cv=312,1\%$). Pentru tipul simetric se atestă o ascensiune foarte ușoară a reactivității energetice intracelulare către ziua 3 de viață $Cv=136,0\%$, iar pentru nou-născuții MVG tip asimetric, $Cv=312,1\%$ are aspectul unei curbe descendente practic de 2 ori către ziua 3 de viață, $Cv=166,8\%$. În dinamică, de la ziua 3 de viață, dacă pentru lotul control variabilitatea și reactivitatea fermentativă prezintă o creștere de la 13,2 la 37,7 la a 15-a zi de viață, atunci pentru nou-născuții MVG de tip simetric și asimetric puterea reactivității rămâne practic constantă de la a 3-a zi de viață (la MVG simetrici la a 3-a zi de viață $Cv=136,0\%$, la a 15-a zi de viață $Cv=135,2\%$; tipul asimetric $Cv=166,8\%$ la a 3-a zi de viață și $Cv=166,3\%$ la a 15-a zi de viață). De menționat că coeficientul variației în ziua 15 de viață este majorat pentru tipul simetric de 3,6 ori și pentru cei cu tipul asimetric de 4,4 ori, comparativ cu lotul de control – $Cv=37,7\%$.

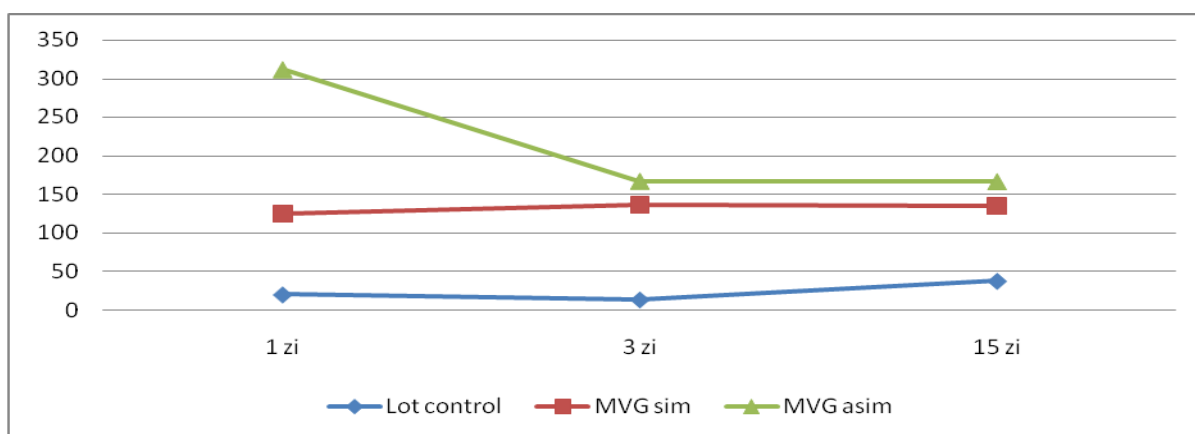


Fig. 4.1. Evoluția coeficientului variației la nou-născutul mic pentru vârsta de gestație pe parcursul zilelor 1-15 de viață

Coeficientul asimetriei (repartizarea populațiilor limfocitare în raport cu nivelul activității fermentative) este negativ ($A<0$) în cazul predominării populațiilor limfocitare cu activitate înaltă și pozitiv ($A>0$) în cazul limfocitelor cu activitate joasă. Observăm că pentru lotul de control s-a atestat o predominare a populațiilor limfocitare cu activitate fermentativă înaltă ($A = -0,49$ în 71,42%), comparativ cu lotul copiilor MVG ($A = -0,16$ în 41,66% pentru tipul asimetric și $A = -0,20$ în 36,12% pentru tipul simetric, $p<0,05$) în prima zi de viață. În dinamică populațiile de limfocite cu activitate fermentativă înaltă pentru copiii MVG au tendință de majorare neînsemnată către ziua 3 de viață, dar nu depășesc 52,77%, ca mai apoi să descrească și să rămână inferioare valorii de 50% către săptămâna a doua de viață (tab. 4.15). Pentru lotul de

control, din contra, numărul populațiilor limfocitare cu activitate înaltă este în scădere către ziua 3 de viață (A = -0,26 în 50,0%).

Tabelul 4.15. Coeficientul asimetriei la copiii MVG (tipurile simetric și asimetric) în zilele 1, 3, 15 de viață (nr. abs.,%)

Grup copii	A	Ziua 1			Ziua a 3-a			Ziua a 15-a		
		nr. abs	P±ES%	A	nr. abs	P±ES%	A	nr. abs	P±ES%	A
Lot control	A<0	20	71,4±8,69	-0,49	14	50,0±9,62	-0,26	15	57,1±9,52	-0,23
	A>0	8	28,6±8,69	0,44	14	50,0±9,62	0,17	13	42,9±9,52	0,12
MVG simetric	A<0	15	41,7±8,22	-0,16	19	52,8±8,32	-0,32	15	41,7±8,22	-0,2
	A>0	21	58,3±8,22	0,33	17	47,2±8,32	0,33	21	58,3±8,22	0,35
MVG asimetric	A<0	13	36,1±8,00*	-0,2	16	44,4±8,28	-0,21	14	38,9±8,13	-0,15
	A>0	23	63,9±8,00	0,42	20	55,6±8,28	0,25	22	61,1±8,13	0,24

MVG simetrici * p<0,05

Din datele tabelului 4.15 se observă care este dinamica evoluției populațiilor limfocitare pe parcursul primelor 15 zile de viață. Astfel, se determină că, pentru lotul de control, dacă în prima zi de viață predomină populațiile limfocitare cu activitate înaltă atunci pe parcursul zilei 3 de viață acestea descresc până la 50%, iar pentru lotul copiilor mici pentru vârsta de gestație acestea, din contra, au tendință de majorare. În dinamică, de la a 3-a zi de viață pentru lotul de control, în lipsa patologiei din perioada intrauterină pe fondul unui aflux puternic de energie, se determină majorarea populațiilor limfocitare cu activitate înaltă până la 57,1%, pe când în lotul copiilor mici pentru vârsta de gestație acestea descresc în dinamică până la 41,7% pentru cei cu tipul asimetric și 38,9% pentru cei cu tipul simetric (tab. 4.15).

Conform datelor de literatură, indicii reduși ai activității SDH reflectă imaturitatea organismului, fiind tipice pentru prematuri [17]. Am fost interesați să studiem dacă RCIU asociat la termenul de gestație are vreun impact asupra activității medii fermentative. Divizarea copiilor în 2 subloturi în raport cu termenul de gestație nu a identificat o semnificație statistică între termenul de gestație și activitatea medie fermentativă (tab. 4.16).

Tabelul 4.16. Activitatea medie fermentativă la copiii MVG în raport cu termenul de gestație (M±ES)

Grupul copiilor	Activitatea medie fermentativă (Q)		
	Ziua 1	Ziua a 3-a	Ziua a 15-a
MVG la termen	6,89±1,83	5,80±1,71	6,05±1,86
χ^2 GL=2	$\chi^2=4,7$, p>0,05		
MVG prematuri	5,84±1,10	5,17±0,82	5,72±1,15
χ^2 GL=2	$\chi^2=4,5$, p>0,05		

Analiza coeficientului asimetriei în aceste două grupuri (tab. 4.17) a relevat prezența populațiilor limfocitare cu activitate înaltă în $28,12 \pm 7,95\%$ cazuri, $p < 0,005$ la copiii MVG la termen și în $40,0 \pm 7,75\%$ cazuri la cei prematuri în prima zi de viață, cu aceeași tendință de majorare a populațiilor limfocitare cu activitate înaltă pe parcursul primelor 3 zile de viață. Pentru copiii MVG la termen, în ziua 15 de viață, populațiile limfocitare cu activitate înaltă sunt la un nivel de $50,0 \pm 8,84\%$, pe când la cei prematuri ele nu depășesc $37,5 \pm 7,65\%$, ceea ce corespunde cu postulatul că prematurii au o perioadă de recuperare mai îndelungată.

Tabelul 4.17. Coeficientul asimetriei la copiii MVG în raport cu termenul de gestație și ziua de viață (abs.,%)

Lotul		Ziua 1			Ziua a 3-a			Ziua a 15-a		
		nr. abs	P±ES%	A	nr. abs	P±ES%	A	nr. abs	P±ES%	A
Lot control	A<0	20	71,4±8,69	-0,49	14	50,0±9,62	-0,26	15	57,1±9,52	-0,23
	A>0	8	28,6±8,69	0,44	14	50,0±9,62	0,17	13	42,9±9,52	0,12
MVG la termen	A<0	9	28,1±7,95 **	-0,211	15	46,9±8,82	-0,235	16	50,0±8,84	-0,062
	A>0	25	71,8±7,95	0,276	17	53,1±8,82	0,309	16	50,0±8,84	0,371
MVG prematur	A<0	16	40,0±7,75	-0,173	19	47,5±7,89	-0,258	15	37,5±7,65	-0,133
	A>0	24	60,0±7,75	0,420	21	52,5±7,89	0,224	25	62,5±7,65	0,334

MVG la termen ** $p < 0,01$

Supraefortul de lungă durată creează organismului o suprasolicitare permanentă, ceea ce conduce la dezechilibrarea reacțiilor adaptiv compensatorii cu transformarea și inducerea stărilor din cele prepatologice în patologice [55]. În consecința producției energetice insuficiente, celula poate păstra destule rezerve pentru menținerea homeostaziei intracelulare, însă poate evolua și în stări patologice asociate. O situație similară am atestat în urma cercetării statutului energetic intracelular în diferite stări patologice, cum sunt cele redate în tabelul 4.18.

Tabelul 4.18. Dinamica activității fermentative la copiii MVG în diferite comorbidități ale perioadei neonatale (M±ES, %)

	1 zi		A 3-a zi		A 15-a zi	
	Q	C _v %	Q	C _v %	Q	C _v %
Lot control (n=28)	16,0±0,6	19,8	16,0±0,4	13,2	12,07±0,8 6	37,7
Hipertensiune pulmonară persistentă (P 23.9)	** 5,54±1,24	*** 189,0	** 4,67±1,11	200,8	* 5,83±1,25	** 181,2
Tulburarea metabolismului carbohidraților la nou-născut (P 70.8)	** 6,28±1,04	** 139,9	** 5,24±1,01	162,9	6,33±1,15	** 153,5
Sepsis bacterian al nou-născutului (P 36.9)	** 6,38±1,76	*** 233,0	** 5,46±1,75	270,8	5,99±1,82	*** 256,7
Encefalopatie ischemică hipoxică (EHI) (P91.81)	* 6,68±1,31	** 165,7	* 5,79±1,40	204,3	7,04±1,04	** 124,8
Suferință respiratorie a nou-născutului (P 22.0)	* 6,89±1,48	** 181,5	* 5,98±1,55	219,0	7,20±1,53	** 179,6
Policitemie (P 61.1)	* 7,08±1,66	*** 198,1	* 6,52±1,48	191,8	6,9±1,69	*** 206,9

Complicații ale perioadei neonatale precoce * p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001

Oxigenul joacă rolul-cheie în asigurarea energetică. Hipoxia reprezintă factorul principal în apariția dereglărilor funcționale și structurale celulare. În condiții de hipoxie, cel mai mult se afectează acele celule în care funcționează cel mai mult fermenții ciclului Crebs [15]. În cazul hipertensiunii pulmonare persistente pe fond de dereglări ale adaptabilității vaselor pulmonare, reținerea maturizării intrauterine a vaselor pulmonare cu spasmul muscular al arterelor pulmonare mici și menținerea hipertrofiei stratului muscular mediu al arterelor pulmonare, hipoxemia este factorul patogenetic principal ce induce pe fundalul hipoxemiei cronice intrauterine perturbări mai intense la nivel metabolic [55]. Conform rezultatelor prezentului studiu, anume în cazul acestor copii au loc cele mai grave dereglări însoțite de micșorarea valorilor medii enzimaticice pe parcursul primelor două săptămâni de viață (Q 5,54±1,24 până la 5,83±1,25), p<0,05. Reducerea valorilor activității enzimaticice a SDH s-a semnalat și în cazul dereglărilor metabolice, în special în hipoglicemie (Q 6,28±1,04), p<0,05 când se intensifică glicoliza aerobă și anaerobă – proces calificat ca un mecanism compensator dirijat în scopul acoperirii necesităților sporite în energie. În ordine descrescătoare se plasează sepsis bacterian al nou-născutului (Q 6,38±1,31), p<0,05, proces când are loc inhibarea imună, lezarea barierelor tisulare ale endoteliului, activarea sistemului de homeostazie drept consecință, cu scăderea utilizării oxigenului de către țesuturi. În patologiiile studiate coeficientul variației a prevalat în sepsis bacterian al nou-născutului – C_v=256,7%, p<0,001, în hipertensiunea pulmonară

persistență – $Cv=181,5\%$, $p<0,01$ și în dereglările metabolice – $Cv=153,5\%$, $p<0,01$. Intensificarea glicolizei anaerobe și aerobe reprezintă o reacție compensatorie, dirijată spre rambursarea necesităților energetice sporite ale organismului în condițiile hipoxemiei, fenomen depistat și în cazul encefalopatiilor hipoxico-ischemice, al detresei respiratorii și policitemiei, $p<0,01$ (fig. 4.2).

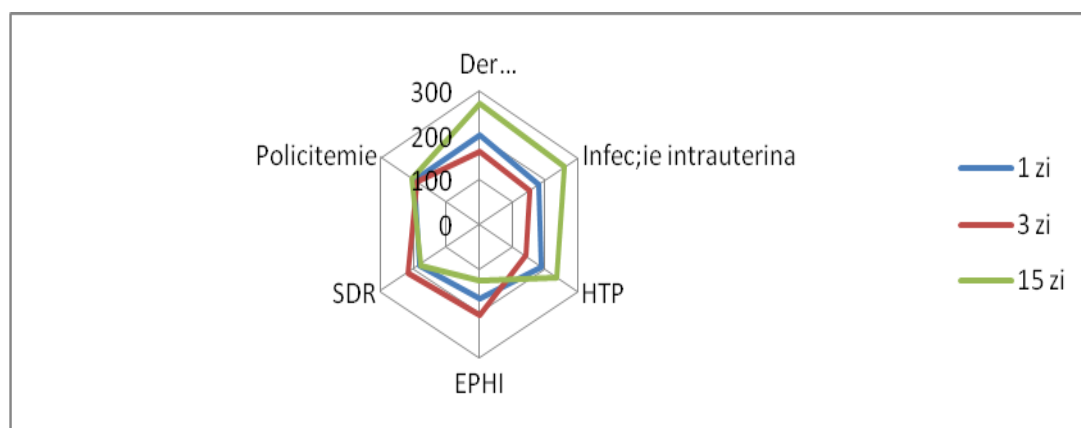


Fig 4.2. Evoluția ondulatorie a coeficientului variației în diferite stări patologice în raport cu ziua de viață în lotul MVG

Ciclul Krebs reflectă în special dereglările polisistemice ale întregului organism, starea verigii finale a proceselor catabolice intracelulare. Oxidarea succinatului este catalizată de SDH (sau complexul II) care facilitează transferul de electroni către coenzima Q, care este atașat final al reacției catalizate de complexul succinat, acționând ca intermediar în lanțul de transportare al electronilor. În rezultatul reacțiilor consecutive ale ciclului tricarboxilic se formează acetil CoA și energia sub forma de molecule de ATP. Astfel, SDH îndeplinește un rol vital, iar îndepărtarea genelor responsabile de sinteza acestei enzime duc la letalitate în studii experimentale, dezvoltarea encefalopatiilor de origine mitocondrială, atrofie optică, iar mutațiile genomice pot scădea durata vieții [20]. Stările descrise influențează în timp creșterea și dezvoltarea copilului MVG în perioada de copilărie și de adult [28]. În subploturile copiilor MVG de tip asimetric și simetric se determină corelații puternice, similare ale nivelului jos al SDH în prima zi de viață ($r = -0,733$ pentru asimetrici, $r = -0,718$ la simetrici, $p<0,01$), cu menținere pentru tipul asimetric până în ziua 3 de viață ($r = -0,584$, $p<0,05$), iar pentru tipul simetric până în ziua 15 de viață ($r = -0,552$, $p<0,05$) cu dezvoltarea patologiilor neurologice (tab. 4.19).

Tabelul 4.19. Asocieri între patologia neurologică la nou-născutul MVG în primul an de viață cu nivelul SDH în sângele periferic

Zilele	Coeficientul r dintre nivelul scăzut SDH și patologia neurologică	
	Nou-născuți MVG tip asimetrici	Nou-născuți MVG tip simetrici
1	r= -0,733**	r= -0,718**
3	r= -0,584*	r= -0,585*
15	r= -0,280	r= -0,552*

Corelații statistic semnificative $p < 0,05^*$ și $p < 0,01^{**}$ cu lotul de control

Concluzionând rezultatele obținute, putem afirma că estimarea activității medii fermentative a SDH în prima zi de viață a copilului MVG, precum și a evoluției acestui indicator în primele două săptămâni de viață poate avea putere predictivă pentru dezvoltarea neurologică ulterioară. Elaborările ce reflectă aceste date s-au regăsit în recomandările și implementările practice ale acestui studiu.

4.4. Concluzii la Capitolul 4:

1. Cele mai frecvente complicații ale nașterii unui nou-născut cu RCIU în cadrul studiului nostru au fost: travaliul și nașterea complicată cu suferință fetală ($26,4 \pm 4,20\%$, $p < 0,001$), ruperea prematură a membranelor și pirexia în timpul travaliului ($25,5 \pm 4,16\%$, $p < 0,01$), precum și nașterea complicată cu anomalii de contracții uterine și de dilatare a colului uterin în $10,9\%$ din cazuri, $p < 0,05$.
2. Nou-născuții MVG au necesitat net mai frecvent, comparativ cu cei eutrofici, manevre de resuscitare (O_2 în flux și stimulare tactilă – în $60,0 \pm 4,67\%$, cazuri $p < 0,05$; mască + balon - în $40,9 \pm 4,68\%$, cazuri $p < 0,001$; intubare + VAP – în $13,6 \pm 3,27\%$, $p < 0,01$, masaj cardiac și intervenții medicamentoase – în $10,0 \pm 2,86$, $p < 0,05$).
3. Morbiditatea copiilor MVG depistată în perioada neonatală a fost determinată de encefalopatia hipoxico-iscemică, $p < 0,001$, pneumonia congenitală, $p < 0,01$, meningită bacteriană, $p < 0,05$, permeabilitatea canalului arterial, $p < 0,01$, hipertensiune pulmonară persistentă, $p < 0,05$ și hipoglicemie în perioada neonatală, $p < 0,001$. Nou-născuții MVG prematuri au manifestat preponderent: anemia prematurului, apneea prematurului și icterul neonatal datorat prematurității, 6 ($17,6\%$) cazuri, $p < 0,01$, iar cei la termen – encefalopatia hipoxico-iscemică, 23 ($30,2\%$) cazuri, $p < 0,001$, sindromul de aspirare a meconiului – 9 ($11,8\%$) cazuri, $p < 0,01$, precum și hipertensiune pulmonară persistentă – 4 ($5,3\%$), $p < 0,05$.
4. Nivelul scăzut al SDH în prima zi de viață la copiii MVG este un factor predictiv ($r = -,733$ pentru asimetrici, $r = -,718$ la simetrici, $p < 0,01$) pentru dezvoltarea patologiilor neurologice la vârsta de 1 an.

5. PARTICULARITĂȚILE DEZVOLTĂRII ȘI STĂRII DE SĂNĂTATE A COPILOR MICI PENTRU VÂRSTA DE GESTAȚIE PE PARCURSUL PRIMULUI AN DE VIAȚĂ

Primele 12 luni de viață ale unui copil sunt esențiale pentru dezvoltarea și sănătatea lui pe parcursul etapelor ulterioare ale vieții. Scopul de bază al studiului nostru a constat în evaluarea aspectelor de dezvoltare și sănătate ale copilului, a cărui creștere a fost compromisă deja intrauterin. Astfel, studiul prospectiv realizat a avut drept obiectiv de a monitoriza pe parcursul a 12 luni din momentul nașterii indicii antropometrice, rezultatele dezvoltării cognitive, motorii și abilităților de limbaj la copilul MVG, în comparație cu copii din lotul de control (eutrofici). Au fost analizate, la fel, și morbiditatea fiecăruia dintre participanții studiului.

5.1. Dezvoltarea fizică postnatală a copiilor mici pentru vârsta de gestație: evoluția parametrilor antropometrici de bază în primul an de viață

Conform datelor din literatura de specialitate, copiii MVG care nu au depășit deficitul statural de -2 DS la 2 ani de viață, prezintă PR de 5,5 pentru hipostatură la vârsta de 18 ani [22]. Copilul MVG la care recâștigarea staturală s-a terminat sau nu a avut loc și care deține o talie inferioară valorii de -2DS la vârsta de 2 ani trebuie consultat de endocrinolog pediater pentru un diagnostic și tratament specializat [156]. Deficitul fizic este mai pronunțat în rândul nou-născuților MVG tip simetric față de MVG tip asimetric [166].

Subponderabilitatea la copiii mici pentru vârsta de gestație în primul an de viață. Greutatea medie a fetițelor MVG la termen (anexa 2), atât a celor de tip simetric ($p < 0,05$), cât și a celor de tip asimetric ($p < 0,001$), este statistic semnificativ mai joasă, comparativ cu lotul copiilor AVG la termen, la vârsta de 1 an de viață. La băieții MVG la termen, comparativ cu băieții AVG, se atestă o greutate mai joasă numai la vârsta de 3 luni ($p < 0,001$), apoi creșterea greutății este identică în ambele loturi.

Adaosul ponderal a fost cel mai mic la fetițele MVG premature de tip simetric ($p < 0,001$) față de lotul control, la vârsta de 1 an (anexa 4). Valorile medii ale greutății au fost cele mai înalte la fetițele MVG premature, tip asimetric (greutatea - 9032,22 g, $p < 0,01$), comparativ cu fetițele de tip simetric (greutatea - 7111 g; PC - 42,61 cm) la 1 an de viață. Asemenea diferențe nu s-au observat pentru adaosul ponderal la băieții MVG prematuri, la vârsta de 1 an (anexa 3).

Studiul nostru a relevat că copiii MVG au manifestat subponderabilitate în 21,8% cazuri ($p < 0,05$) pe parcursul primului an de viață, comparativ cu lotul de control, unde cazuri de subponderabilitate practic nu s-au atestat la vârsta de 1 an (tab. 5.1).

Tabelul 5.1. Dinamica creșterii greutateii corpului copiilor MVG în primul an de viață

Interval centilic	LOTUL MVG n=110				LOTUL CONTROL n=108			
	P ₁ ±ES ₁				P ₀ ±ES ₀			
	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<3	*** 30,0±4,0	** 20,0±3,8	** 8,1±1,5	*** 11,8±3,0	3,7±1,8	5,5±2,2	1,9±1,3	0
3-10	*** 27,2±3,0	16,4±3,5	10,9±2,1	* 10,0±2,8	3,7±1,8	7,4±2,6	10,2±2,9	4,6±1,3
10-25	12,7±2,6	14,5±3,3	14,5±2,8	** 11,8±3,0	12,0±3,2	14,8±3,4	9,3±2,7	0,9±1,3
25-75	28,1±4,1	46,4±4,7	54,5±4,6	54,5±4,7	### 49,1±4,8	51,8±4,8	54,6±4,7	67,5±4,7
75-90	1,8±0,9	2,7±1,5	11,8±2,7	7,3±2,4	### 14,8±3,3	# 10,0±2,9	5,6±2,2	10,1±3,8
90-97	0	0	0	4,5±1,9	### 10,2±2,9	## 7,4±2,3	### 10,2±2,9	6,4±3,1
>97	0	0	0	0,9±0,9	## 6,5±2,3	# 3,7±1,8	## 8,3±2,6	### 10,1±2,6

Lot MVG: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; Lot control: #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001

Analiza dinamicii creșterii greutateii corpului la copiii MVG în raport cu termenul de gestație (tab. 5.2) a determinat că 50% din copiii prematuri erau subponderali (p<0,01) la vârsta de 3 luni, cu o micșorare a indicilor subponderabilității către vârsta de 6 luni – 35,3% (p<0,01) și menținere a lor la același nivel (32,4% cazuri, p<0,01) către vârsta de 1 an. De menționat că 68,4% din copiii MVG născuți la termen au prezentat valori ideale ale coridoarelor percentilice la vârsta de 1 an (p<0,001).

Tabelul 5.2. Dinamica creșterii greutateii corpului copiilor MVG în raport cu termenul de gestație

Interval centilic	MVG prematuri, n=34				MVG la termen, n=76			
	P ₁ ±ES ₁				P ₀ ±ES ₀			
	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<3	20,6±6,9	** 35,3±8,1	** 17,6±6,5	** 32,4±8,0	34,2±5,4	13,2±3,8	3,9±2,2	2,6±1,8
3-10	** 50,0±8,5	14,7±6,0	17,6±6,5	11,8±5,5	17,1±4,3	17,1±4,3	7,9±3,0	9,2±3,3
10-25	14,7±6,0	11,8±5,5	11,8±5,5	8,8±4,8	11,8±3,7	15,8±4,1	14,5±4,0	11,8±3,7
25-75	11,8±5,5	35,3±8,1	44,1±8,5	23,5±7,2	## 35,5±5,4	50,0±5,7	59,2±5,6	### 68,4±5,3
75-90	2,9±2,8	2,9±2,8	8,8±4,8	8,8±4,8	1,3±1,2	3,9±1,8	14,5±3,8	6,6±2,8
90-97	0	0	0	11,8±5,5	0	0	0	1,3±1,2
>97	0	0	0	2,9±2,8	0	0	0	0

MVG prematuri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; MVG la termen: #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001

Analiza dinamicii adaosului ponderal la fetițele premature MVG de tip simetric indică un trend mai lent, comparativ cu fetițele din lotul de control, $p < 0,001$. De aici se poate concluziona că fetițele MVG premature de tip simetric prezintă prognosticul unei dezvoltări fizice compromise în perioada primului an de viață (anexa 3).

Retardul statural la copiii mici pentru vârsta de gestație în primul an de viață. Statura fetițelor MVG la termen (anexa 2), ca și în cazul greutății, diferă față de valorile lotului de control la vârsta de 1 an. Înălțimea medie a fetițelor MVG la termen este inferioară (72,36 cm, $p < 0,05$) înălțimii fetițelor MVG tip asimetric ($74,24 \pm 2,35$ cm, $p < 0,001$) și valorilor înălțimii fetițelor din lotul de control ($77,33 \pm 2,35$ cm).

Valorile medii ale staturii sunt diferite atât la băieții, cât și la fetițele MVG la termen de tip asimetric ($73,65 \pm 2,65$ cm), față de băieții lotului de control ($75,57 \pm 3,07$ cm), $p < 0,05$ la aceeași vârstă de evaluare (anexa 2). Diferențe semnificative de dezvoltare nu s-au observat pentru creșterea taliei băieților MVG prematuri la vârsta de 1 an (anexa 3).

Studiul dinamicii creșterii taliei la copiii MVG la un an de viață a evidențiat că practic o jumătate din acești copii MVG (45,4%, $p < 0,05$) aveau acest indice încadrat în centilele 25-75, ceea ce constituie limitele unei dezvoltări ideale la această vârstă, alți 9,0% copii au prezentat o dezvoltare mai joasă ca cea medie ($p < 0,05$), dar cu includere în limitele normalității. De remarcat că 12,7% din copiii MVG au prezentat retard statural, comparativ cu copiii lotului de control ($p < 0,001$) (tab. 5.3).

Tabelul 5.3. Dinamica creșterii taliei la copiii MVG în primul an de viață

Interval centilic	LOTUL MVG n=110				LOTUL CONTROL n=108			
	$P_1 \pm ES_1$				$P_0 \pm ES_0$			
	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<3	*** $40,9 \pm 4,0$	*** $28,1 \pm 4,2$	*** $17,2 \pm 2,8$	*** $12,7 \pm 2,7$	$1,9 \pm 1,3$	$6,4 \pm 2,3$	$1,9 \pm 1,3$	$0,9 \pm 0,9$
3-10	* $20,9 \pm 2,4$	* $17,2 \pm 3,6$	$14,5 \pm 2,4$	$22,7 \pm 3,6$	$9,3 \pm 2,7$	$9,2 \pm 2,7$	$1,9 \pm 1,3$	$19,4 \pm 3,8$
10-25	$15,4 \pm 2,9$	* $16,3 \pm 3,4$	$19,0 \pm 3,1$	* $9,0 \pm 3,3$	$21,3 \pm 3,9$	$8,3 \pm 2,6$	$11,1 \pm 3,0$	$3,7 \pm 1,8$
25-75	$20,0 \pm 3,5$	$33,6 \pm 4,5$	$35,4 \pm 4,3$	* $45,4 \pm 4,7$	### $43,5 \pm 4,7$	$39,8 \pm 4,6$	$32,4 \pm 4,5$	$20,4 \pm 3,8$
75-90	$0,9 \pm 1,2$	$1,8 \pm 1,5$	$9,0 \pm 2,1$	$4,5 \pm 1,5$	### $15,7 \pm 3,5$	## $12,0 \pm 3,1$	### $37,0 \pm 4,6$	### $26,9 \pm 4,2$
90-97	$1,8 \pm 1,2$	$0,9 \pm 0,9$	$4,5 \pm 1,5$	$0,9 \pm 0,9$	0	### $14,8 \pm 3,5$	$4,6 \pm 2,02$	### $14,8 \pm 3,4$
>97	0	$1,8 \pm 1,2$	0	$4,5 \pm 2,4$	## $8,3 \pm 2,6$	## $9,2 \pm 2,5$	### $11,1 \pm 3,0$	## $13,9 \pm 3,3$

Lot MVG: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; Lot control: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$

Analiza creșterii taliei copiilor MVG în raport cu vârsta lor de gestație (tab. 5.4) a evidențiat că retardul statural la copiii MVG prematuri la vârsta de 1 an a avut o frecvență de 23,5%, $p < 0,01$. A cincea parte (22,4%) din copiii MVG la termen au avut retard statural la vârsta de 6 luni ($p < 0,05$), cu atingerea valorilor normale la vârsta de 1 an la 53,9% din acești copii ($p < 0,01$).

Tabelul 5.4. Dinamica creșterii taliei la copiii MVG prematuri și la termen în primul an de viață

Interval centilic	MVG prematuri, n=34				MVG la termen, n=76			
	$P_1 \pm ES_1$				$P_0 \pm ES_0$			
	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<3	29,4±7,8	* 41,2±8,4	17,6±6,5	** 23,5±5,5	46,1±1,2	21,1±4,6	14,5±4,0	7,9±3,0
3-10	** 44,1±8,5	8,8±4,8	23,5±7,2	20,5±4,0	10,5±3,5	# 22,4±4,7	11,8±3,5	25,1±4,8
10-25	11,8±5,5	14,7±6,0	20,5±6,9	11,7±7,5	14,5±4,1	15,8±4,1	19,7±4,4	9,2±3,3
25-75	14,7±6,0	23,5±7,2	20,5±6,9	23,5±6,9	23,7±4,8	39,4±5,5	# 42,1±5,6	## 53,9±5,7
75-90	0	5,9±4,0	11,8±5,5	5,8±1,6	2,6±1,8	1,3±1,2	7,9±3,0	3,9±2,2
90-97	0	2,9±2,8	5,9±4,0	0	2,6±1,8	0	3,9±2,2	0
>97	0	3,0±4,0	0	14,7±7,2	0	0	0	0

MVG prematuri: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; MVG la termen: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$

Pe lângă cele menționate, studiul a identificat că atât fetițele, cât și băieții MVG născuți la termen prezintă diferențe semnificative ale creșterii taliei, comparativ cu lotul de control, și între tipul simetric și cel asimetric la vârstele-cheie de evaluare, precum și la vârsta de 1 an de viață. Cu alte cuvinte, atât fetițele cât și băieții MVG la termen asimetrici și simetrici prezintă retard statural față de lotul de control la un an de viață, $p < 0,05$ (anexa 5). Conform graficului din anexa 5, până la vârsta de 6 luni se remarcă diferențe semnificative de creștere a taliei între lotul de control și cel MVG simetric ($p < 0,001$), precum și între tipul simetric și cel asimetric ($p < 0,01$). După 6 luni de viață, talia fetițelor MVG premature simetrice are tendință de normalizare, dar fără a atinge valorile normalității către vârsta de 1 an ($p < 0,01$). La un an de viață fetițele premature de tip asimetric ating valorile medii ale taliei tipice copiilor din lotul de control (anexa 6).

Dinamica creșterii perimetrului cranian la copiii mici pentru vârsta de gestație pe parcursul primului an de viață. Supravegherea prospectivă a dinamicii creșterii PC nu a determinat diferențe semnificative de evoluție a valorilor medii ale acestui indice, atât la băieții MVG, cât și la fetițele MVG la termen (anexa 2). În schimb, printre fetițele premature MVG tip

simetric, s-a înregistrat un tempou scăzut de creștere a PC ($p < 0,01$), față de lotul de control (anexa 8). Conform studiului nostru, valoarea medie a PC la fetițele MVG premature de tip asimetric a înregistrat 44,83 cm, comparativ cu fetițele de tip simetric – 42,61 cm, $p < 0,05$. Valorile medii ale PC la băieții MVG prematuri de tip simetric au fost inferioare celor ale băieților MVG prematuri de tip asimetric, $p < 0,05$ și celor ale băieților din lotul de control, $p < 0,01$ (anexa 3). Tabelul 5.5 reflectă dinamica creșterii PC în primul an de viață, extrapolată pe intervale centilice, care scoate în evidență microcefalia severă la cei MVG, sub centila 3, în 15,5% cazuri, $p < 0,01$, comparativ cu lotul de control.

Tabelul 5.5. Dinamica creșterii PC la copiii MVG în primul an de viață

Interval centilic	LOTUL MVG n=110 $P_1 \pm ES_1$				LOTUL CONTROL n=108 $P_0 \pm ES_0$			
	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<3	** 23,6±3,9	** 22,7±3,9	14,5±2,8	** 15,5±3,4	7,4±1,9	8,3±2,6	10,2±2,9	3,7±1,8
3-10	* 34,5±3,6	10,0±2,8	11,8±2,8	14,5±3,3	15,7±3,5	23,1±4,1	6,5±2,3	12,9±3,2
10-25	*** 20,0±3,1	* 16,7±3,5	21,8±3,5	16,4±3,5	5,5±2,2	8,3±2,5	20,4±3,8	10,2±2,9
25-75	20,9±3,3	43,6±4,7	45,4±4,3	32,7±4,4	### 50,0±4,8	46,2±4,7	# 44,4±4,7	41,7±4,7
75-90	0,9±0,9	2,7±1,5	6,3±1,7	14,5±3,3	### 13,8±3,2	# 10,1±2,9	6,4±2,3	19,4±3,8
90-97	0	3,6±1,7	0	6,4±2,3	1,8±1,3	1,8±1,3	# 6,4±2,0	6,5±2,3
>97	0	0	0	0	# 5,5±2,2	1,8±1,3	# 5,6±2,2	# 5,6±2,2

Lot MVG: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; Lot control: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$

Analiza creșterii PC în raport cu termenul de gestație (tab. 5.6) a permis de a identifica că fiecare al doilea (52,9%) copil MVG prematur la vârsta de 3 luni prezintă retard de creștere al PC ($p < 0,01$). Pentru copiii MVG născuți la termen retardul de creștere al PC se menține până la vârsta de 6 luni (14,5%, $p < 0,01$) cu normalizare ulterioară.

Tabelul 5.6. Dinamica creșterii PC la copiii MVG prematuri și la termen în primul an de viață

Interval centilic	MVG prematuri, n=34				MVG la termen, n=76			
	P ₁ ±ES ₁				P ₀ ±ES ₀			
	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<3	2,9±2,8	20,6±6,9	20,6±6,9	14,7±6,0	### 32,9±5,3	23,7±4,8	14,5±4,0	14,5±4,0
3-10	** 52,9±8,5	0	5,9±4,0	11,8±5,5	25,0±4,9	### 14,5±4,0	14,5±4,0	14,5±4,0
10-25	23,5±7,2	23,5±7,2	14,7±6,0	23,5±7,2	18,4±4,4	14,5±3,8	23,6±4,8	13,2±3,8
25-75	20,6±6,9	50,0±8,5	52,9±8,5	29,4±7,8	22,4±4,6	40,8±5,6	42,1±4,8	34,2±5,4
75-90	0	0	5,9±4,0	5,9±2,8	1,3±1,2	3,9±2,2	5,2±2,5	## 19,7±4,5
90-97	0	5,9±4,0	0	*** 14,7±6,0	0	2,6±1,8	0	3,9±1,8
>97	0	0	0	0	0	0	0	0

MVG prematuri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; MVG la termen: #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001

Anexa 7 reflectă faptul că ritmul de creștere al PC la băieții și fetițele la termen de tip asimetric și simetric se normalizează către vârsta de 6 luni, față de lotul de control, iar datele din anexa 8 arată că fetițele MVG premature de tip simetric prezintă diferențe statistice semnificative de creștere cu lotul control la vârsta de 3, 6, 9 și 12 luni (p<0,05). Există și unele diferențe între loturile copiilor MVG tip asimetric și tip simetric la vârsta de 1 an, p<0,01.

5.2. Nivelul dezvoltării neurologice (domeniile cognitiv, limbaj și motor) a copiilor mici pentru vârsta de gestație, la vârsta de un an

Evaluarea dezvoltării copilului este una din activitățile de bază ale serviciului de Supraveghere Neonatală a pacienților din grupul de risc, din care fac parte și copiii MVG. Rezultatele evaluărilor permit a selecta direcțiile și durata programului de abilitare, a identifica cele mai potrivite servicii de abilitare/terapie, asistență medicală, socială, psihologică, precum și servesc la cuantificarea progreselor obținute în dezvoltare.

Metoda de evaluare a dezvoltării copiilor BSID-III, implementată în cadrul Serviciului de Supraveghere Neonatală (IMC) și aplicată în studiul dat, este un instrument de evaluare standardizat, raportat la normă, acceptat și folosit cu succes la nivel internațional.

Rezultatele evaluărilor, utilizând testul BSID-III, au evidențiat că dezvoltarea cognitivă la vârsta de 1 an în lotul copiilor MVG (tab. 5.7) avea un retard moderat la 10 (9,1%) copii, p<0,001 și un retard sever la 16 (14,5%) copii, p<0,001. De remarcat că toți copiii din lotul de control au manifestat indici de dezvoltare optimă 108 (100%), fără deficiențe cognitive la vârsta de 1 an, comparativ cu 84 (76,4%) cazuri în lotul copiilor MVG (tab. 4.20).

Tabelul 5.7. Dezvoltarea cognitivă conform scorului compus la vârsta de 1 an în loturile de cercetare

Scor compus	LOTUL N/N MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	p
	nr. abs	$P_1 \pm ES_1$	nr. abs	$P_0 \pm ES_0$		
Dezvoltare de performanță, SC > 115	1	0,9 ± 0,90	8	7,4 ± 2,52	2,4299	<0,05
Indici normali de dezvoltare, SC 115-85	83	75,5 ± 4,10	100	92,6 ± 2,52	3,5532	<0,001
Retard moderat, SC 71-85	10	9,1 ± 2,74	0	0	3,3184	<0,001
Retard sever, SC ≤ 70	16	14,5 ± 3,36	0	0	4,3191	<0,001

Conform datelor din tabelul 5.8, copiii MVG prezintă retard moderat pentru domeniul limbaj la vârsta de 1 an în 8 (7,3%) cazuri versus 2 (1,9%) cazuri în lotul de control și retard sever în 16 (14,5%) cazuri, comparativ cu zero cazuri în lotul de control, în ultimul caz cu semnificație statistică.

Tabelul 5.8. Dezvoltarea limbajului conform scorului compus la vârsta de 1 an în loturile de cercetare

Scor compus	LOTUL N/N MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	p
	nr. abs	$P_1 \pm ES_1$	nr. abs	$P_0 \pm ES_0$		
Dezvoltare de performanță, SC > 115	3	2,7 ± 1,55	5	4,6 ± 2,02	0,7480	>0,05
Indici normali de dezvoltare, SC 115-85	83	75,5 ± 4,10	10	93,5 ± 2,37	3,7995	<0,001
Retard moderat, SC 71-85	8	7,3 ± 2,48	2	1,9 ± 1,31	1,9239	>0,05
Retard sever, SC ≤ 70	16	14,5 ± 3,36	0	0	4,3191	<0,001

Studiul a determinat prezența retardului motor la vârsta de 1 an (tab. 5.9) la 29 (26,3%) copii MVG, dintre care 14 (12,7%) au avut retard moderat, $p < 0,01$ și 15 (13,6%) retard sever, $p < 0,001$.

Tabelul 5.9. Dezvoltarea motorie conform scorului compus la vârsta de 1 an în loturile de cercetare

Scor compus	LOTUL N/N MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	p
	nr. abs	$P_1 \pm ES_1$	nr. abs	$P_0 \pm ES_0$		
Dezvoltare de performanță, SC > 115	6	5,5 ± 2,17	18	16,7 ± 3,59	2,6693	<0,01
Indici normali de dezvoltare, SC 115-85	75	68,2 ± 4,44	88	81,5 ± 3,74	2,2919	<0,05
Retard moderat, SC 71-85	14	12,7 ± 3,17	2	1,9 ± 1,31	3,1433	<0,01
Retard sever, SC ≤ 70	15	13,6 ± 3,27	0	0	4,1611	<0,001

Analiza rezultatelor evaluării dezvoltării copiilor MVG prematuri în suprapunere cu cei născuți la termen a determinat prevalarea statistic semnificativă a retardului cognitiv sever la copiii MVG la termen – 15 (19,7%) cazuri, $p < 0,01$, comparativ cu copiii MVG prematuri. Aceeași tendință, dar fără semnificație statistică, s-a remarcat la copiii MVG la termen pentru domeniul limbaj expresiv și cel motor (tab. 5.10).

Tabelul 5.10. Dezvoltarea neurologică conform scorului compus pentru domeniile cognitiv, limbaj și motor la copiii MVG prematuri și la termen la vârsta de 1 an

Domeniu/Scor compus	MVG prematuri, n=34		MVG la termen, n=76		t	p
	nr. abs	$P_{1A} \pm ES$	nr. abs	$P_{1B} \pm ES$		
Domeniul cognitiv Dezvoltare de performanță, SC > 115	1	2,9 ± 2,88	0	0	1,0077	>0,05
Indici normali de dezvoltare, SC 115-85	28	82,4 ± 6,53	54	71,1 ± 5,19	1,3936	
Retard moderat, SC 71-85	4	11,8 ± 5,53	6	7,9 ± 3,09	0,6152	
Retard sever, SC ≤ 70	1	2,9 ± 2,88	15	19,7 ± 4,53	3,1145	<0,01
Limbaj Dezvoltare de performanță, SC > 115	2	5,9 ± 4,04	1	1,3 ± 1,29	1,0837	>0,05
Indici normali de dezvoltare, SC 115-85	26	76,5 ± 7,27	57	75,0 ± 4,97	0,1703	
Retard moderat, SC 71-85	3	8,8 ± 4,86	5	6,6 ± 2,85	0,3906	
Retard sever, SC ≤ 70	3	8,8 ± 4,86	13	17,1 ± 4,32	1,2768	
Domeniul motor Dezvoltare de performanță, SC > 115	4	11,8 ± 5,53	2	2,6 ± 1,83	1,5791	
Indici normali de dezvoltare, SC 115-85	23	67,6 ± 8,03	51	67,1 ± 5,39	0,0517	
Retard moderat, SC 71-85	5	14,7 ± 6,07	9	11,8 ± 3,70	0,4078	
Retard sever, SC ≤ 70	2	5,9 ± 4,04	13	17,1 ± 4,32	1,8936	

Analiza dezvoltării neurologice pe domeniile cognitiv, limbaj și motor la copiii MVG la vârsta de 1 an în raport cu tipul RCIU și termenul de gestație (tab. 5.11) nu a identificat retard de dezvoltare cu suport statistic. Prematurii asimetrici au manifestat practic în totalitate un scor al normalității pentru domeniile: cognitiv (94,73%), $p < 0,05$; limbaj (84,21%), $p < 0,05$ și motor în 21,05%, cazuri, $p < 0,01$ și chiar indici de performanță.

Tabelul 5.11. Dezvoltarea neurologică pe domeniile cognitiv, limbaj și motor la copiii MVG în raport cu tipul și termenul de gestație la vârsta de 1 an

Scor compus/ Domeniu	MVG prematuri				MVG la termen			
	Asimetrice (n=19)		Simetrice (n=15)		Asimetrice (n=58)		Simetrice (n=18)	
	n.abs	%	n.abs	%	n.abs	%	n.abs	%
cognitiv								
>115	1	5,26	0	0	0	0	0	0
115-85	18	94,73*	10	66,66	41	70,68	13	72,22
limbaj								
>115	2	10,52	0	0	1	1,72	0	0
115-85	16	84,21*	10	66,66	43	74,13	15	83,33
motor								
>115	4	21,05**	0	0	1	1,72	1	5,55
115-85	14	73,68	9	60	40	68,96	11	61,11

Corelație statistic semnificativă $p < 0,05^*$ Corelație statistic semnificativă $p < 0,01^{**}$.

Interrelații dintre factorii de risc și dezvoltarea fizică și neurologică a copiilor MVG.

Apariția sechelelor neurologice la copii corelează considerabil cu acțiunea nefavorabilă a factorilor în perioada intrauterină, precum și cu gravitatea evenimentelor postnatale. Rezultatele studiului nostru ne permit să conchidem: copiii din sublotul celor MVG de tip simetric născuți la termen (acest tip presupune o suferință intrauterină cu debut în perioada precoce a sarcinii), se nasc în stare gravă și necesită măsuri de resuscitare, ceea ce sporește și mai mult riscul lor de a avea un tempou scăzut de dezvoltare sau/și ulterior sechele neurologice. Astfel, 18,4% din totalul copiilor MVG născuți la termen au necesitat intubare și ventilare pulmonară pentru tratamentul diferitor dereglări respiratorii la naștere și 14,5% din acești copii s-au născut în stare de șoc. Acești copii au prezentat spre vârsta de un an retard al tuturor domeniilor de dezvoltare ($r=0,44$, $r=0,57$, $r=0,49$, $p < 0,01$). Analiza asocierii retardului neurologic cu faptul aplicării pașilor C și D de resuscitare la naștere a scos în evidență faptul că copiii MVG la termen, tip simetric au fost cei mai vulnerabili de a dezvolta tulburări la toate domeniile de dezvoltare ($r=0,72$, $r=0,72$, $r=0,66$, $p < 0,01$), aceeași relație se observă și pentru asimetrice la termen, dar cu o putere moderată pentru aceleași domenii de dezvoltare ($r=0,37$, $r=0,53$, $r=0,44$, $p < 0,01$) (anexa 1).

Am constatat o dependență statistic confirmată dintre infecția maternofetală, confirmată prin hemoculturi pozitive la nou-născut (cu tip asimetric de RCIU, născut al termen) și retardul de dezvoltare pe toate cele 3 domenii evaluate ($r=0,34$, $r=0,36$, $r=0,34$, $p < 0,01$) (anexa 1).

Analiza interrelațiilor dintre dezvoltarea neurologică și deficitul de creștere al PC la copilul MVG la termen a evidențiat următoarele asocieri: retardul moderat pe domeniile cognitiv și

motor ($r = -0,52$, $r = -0,50$, $p < 0,05$) cu debut de la 3 luni la copiii MVG de tip simetric, comparativ cu retardul pe aceleași domenii la copiii MVG de tip asimetric stabilit numai la vârsta de un an ($r = -0,34$, $r = -0,29$, $p < 0,05$) (tab. 5.12).

Dezvoltarea armonioasă a copilului presupune un echilibru dintre creșterea fizică și abilitățile lui cognitive, motorii, de comunicare, sociale, adaptive și emoționale. Or, atunci când una dintre aceste componente este compromisă, echibrul dispare. Rezultatele studiului nostru au elucidat cert acest fapt. În cazul când copilul MVG păstrează spre vârsta de un an deficitul ponderal și de creștere a PC – în paralel, suferă toate ariile dezvoltării neurologice. Cel mai clar acest lucru se observă în subplotul copiilor MVG tip simetric, născuți la termen ($r = -0,70$, $r = -0,70$, $r = -0,62$, $p < 0,01$), tabelul 5.12.

Tabelul 5.12. Asocieri dintre deficitul indicilor antropometrici și retardul dezvoltării pe domeniile neurologice la copiii MVG la termen în primul an de viață

Vârsta	Deficitul indicilor antropometrici / retard de dezvoltare neurologică	MVG la termen, tip asimetric			MVG la termen, tip simetric		
		Cognitiv	Limbaj	Motor	Cognitiv	Limbaj	Motor
3 luni	Deficit ponderal	-0,03	-0,01	-0,08	-0,30	-0,30	-0,24
	Deficit statural	0,24	0,26	0,15	-0,43	-0,43	-0,18
	Deficit al PC	-0,04	0,01	0,01	-0,52*	-0,28	-0,50*
6 luni	Deficit ponderal	-0,44**	-0,34**	-0,40**	-0,26	-0,26	-0,61**
	Deficit statural	-0,07	0,03	-0,02	-0,44	-0,44	-0,37
	Deficit al PC	-0,22	-0,19	-0,07	-0,59**	-0,36	-0,85**
9 luni	Deficit ponderal	-0,41**	-0,35**	-0,43**	-0,67**	-0,67**	-0,59**
	Deficit statural	-0,08	0,06	-0,08	-0,74**	-0,68**	-0,62**
	Deficit al PC	-0,24	-0,17	-0,21	-0,56*	-0,45	-0,72**
12 luni	Deficit ponderal,	-0,38**	-0,26**	-0,41**	-0,70**	-0,70**	-0,62**
	Deficit statural	-0,03	-0,09	-0,06	-0,45	-0,45	-0,31
	Deficit al PC	-0,34**	0,12	-0,29*	-0,57*	-0,47*	-0,72**

Notă: PC - perimetrul cranian, Corelații statistic semnificative: $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$

Analiza corelațională dintre deficitul de creștere fizică și retardul de dezvoltare pe toate domeniile de dezvoltare a stabilit cu certitudine că copilul MVG prematur tip asimetric se dezvoltă mai bine, comparativ cu copilul tip simetric, pe toate domeniile de dezvoltare. Copiii MVG prematuri, tip simetric, care rămân subponderali către vârsta corelată de 12 luni, ca și copiii la termen, manifestă concomitent deficiențe cognitive și de limbaj ($r = -0,52$, $r = -0,54$, $p < 0,05$) (tab. 5.13).

Tabelul 5.13. Asocieri dintre deficitul indicilor antropometrice și retardul dezvoltării pe domeniile neurologice la copiii MVG prematuri în primul an de viață

Deficitul indicilor antropometrice / retard de dezvoltare neurologică	MVG prematuri asimetrici			MVG prematuri simetrici		
	Cognitiv	Expresiv	Motor	Cognitiv	Expresiv	Motor
Deficit ponderal, 6 luni	-0,22	-0,20	0,19	-0,40	-0,52*	-0,10
Deficit statural, 6 luni	-0,39	-0,08	-0,43	-0,54*	-0,32	-0,09
Deficit ponderal, 9 luni	-0,11	-0,07	0,05	-0,57*	-0,41	-0,13
Deficit PC, 9 luni	-0,54*	-0,03	-0,32	-0,23	-0,38	-0,21
Deficit ponderal, 12 luni	-0,11	0,08	0,66	-0,34	-0,62*	-0,21
Deficit statural, 12 luni	-0,31	0,28	0,02	-0,70**	-0,53*	-0,45
Deficit PC, 12 luni	-0,09	0,15	0,19	-0,52*	-0,54*	-0,49

Notă: PC - perimetrul cranian Corelații statistic semnificative: $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$.

Astfel, monitorizarea dezvoltării copiilor la vârstele-cheie (3, 6, 9, 12 luni), cu aplicarea testelor standardizate pentru evaluarea diferitor domenii ale dezvoltării, precum și monitorizarea ritmului de creștere a PC (în calitate de factor predictiv) și altor indici antropometrice de bază (talie, masă) permite selectarea copiilor cu risc pentru rețineri în dezvoltare și startul timpuriu al programelor de recuperare. Serviciile de stimulare fizică (kinetoterapie), cognitivă (terapie psiho-pedagogică/ocupatională) și stimularea timpurie a comunicării/limbajului ar minimaliza consecințele RCIU și ar permite atingerea unui potențial maxim al nivelului de dezvoltare neurologică a copiilor născuți MVG.

Rezultatele studiului au demonstrat că fiecare al 4-lea copil MVG trebuie referit în grupul de risc și necesită intervenții multidisciplinare timpurii (chiar din primele zile după naștere), pentru a preveni sau reduce reținerile în dezvoltare, care cert se instalează spre vârsta de 1 an (în 21,8% cazuri – rețineri în dezvoltarea limbajului, în 23,6% – deficiențe cognitive, în 26,3% – deficiențe motorii).

5.3. Morbiditatea somatică și neurologică a copiilor MVG, în primul an de viață

Conform datelor din literatura de specialitate, nou-născuții MVG dezvoltă mai frecvent morbiditate respiratorie și neurologică, surditate, probleme de comportament și dificultăți de învățare [105].

În studiul nostru, un număr de 48 (43,6%) copii MVG, comparativ cu 87 (80,6%) copii, $p < 0,001$ din lotul de control, nu au prezentat morbiditate neurologică. Astfel, monitoringul prospectiv al stării de sănătate a copiilor MVG a demonstrat că 56,4% din aceștia, spre vârsta de un an, dezvoltă patologie neurologică, inclusiv rețineri în dezvoltarea neurologică. Una dintre cele mai grave patologii înregistrate doar la copiii acestui grup a fost paralizia cerebrală (PC),

diagnosticată în 22 de cazuri (paradoxal preponderent din contul copiilor născuți la termen), ceea ce constituie $20,0 \pm 2,3\%$ din cazuri ($p < 0,001$). Cinci dintre cei născuți MVG ($4,5 \pm 1,98\%$) au dezvoltat microcefalie secundară ($p < 0,05$), 4 – epilepsie ($3,6 \pm 1,78\%$, $p < 0,05$), alți doi copii ($1,8 \pm 1,27\%$, $p < 0,05$) – hidrocefalie (tab. 5.14). Dintre patologiile ochiului (atribuite în acest compartiment datorită bolilor care au tangență directă cu dezvoltarea și morbiditatea neurologică) au fost înregistrate 3 cazuri de cataractă infantilă și 2 cazuri de atrofie a nervului optic – patologii care nu s-au regăsit la copiii lotului de control.

Totodată, un număr echivalent de copii din ambele loturi (23 și 21, respectiv, $20,9 \pm 2,5\%$ și $19,4 \pm 1,41\%$, $p > 0,05$), în pofida faptului că nu s-au inclus conform semnelor clinice într-un diagnostic neurologic, prezentau către vârsta de un an tulburări de dezvoltare pe domenii izolate sau în mai multe domenii concomitent (tulburări în domeniul motor, limbaj sau cognitiv). Acești copii necesită în continuare supraveghere multidisciplinară, pentru a infirma sau confirma la următoarele etape de vârstă o patologie neurologică sau somatică. Totodată, acești copii necesită intervenții timpurii interdisciplinare, cu scopul stimulării dezvoltării și reducerii reținerilor de dezvoltare înregistrate.

Tabelul 5.14. Rezultatele statutului neurologic și bolile ochiului la vârsta de 1 an în loturile de cercetare

Patologia	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	p
	nr. abs	$P_1 \pm ES_1$	nr. abs	$P_0 \pm ES_0$		
Copii sănătoși	48	$43,6 \pm 4,73$	87	$80,6 \pm 3,81$	6,0965	$< 0,001$
Paralizie cerebrală (G 80)	22	$20,0 \pm 2,3$	0	0	2,7513	$< 0,001$
Microcefalie secundară (G 93.1)	5	$4,5 \pm 1,98$	0	0	2,2767	$< 0,05$
Epilepsie (G 40)	4	$3,6 \pm 1,78$	0	0	2,0268	$< 0,05$
Hidrocefalie (G 91)	2	$1,8 \pm 1,27$	0	0	1,4199	$> 0,05$
Atrofia n. optic (H 48.2)	2	$1,8 \pm 1,27$	0	0	1,4199	$> 0,05$
Tulburare de dezvoltare nespecificată (F 89)	23	$20,9 \pm 2,5$	21	$19,4 \pm 1,41$	1,2419	$> 0,05$
Chist cerebral (G 93)	1	$0,9 \pm 0,90$	0	0	0,9994	$> 0,05$
Cataractă infantilă (H 26)	3	$2,7 \pm 1,55$	0	0	1,7471	$> 0,05$

Morbiditatea neurologică și bolile ochiului asociate în rândul copiilor MVG prematuri a constituit $70,6\%$ (24 copii), iar a celor născuți la termen $50,0\%$ (38 copii). De menționat că pentru copiii MVG născuți la termen au fost caracteristice: PC – 20 ($26,3\%$) cazuri, $p < 0,05$, epilepsia simptomatică – 4 ($5,3\%$) cazuri, $p < 0,05$, iar la cei născuți prematuri au predominat tulburările de dezvoltare nespecificate – 16 ($47,02\%$) cazuri, $p < 0,001$ (tab. 5.15).

Tabelul 5.15. Statutul neurologic și bolile ochiului în lotul copiilor MVG născuți la termen și în lotul celor prematuri

Patologia	MVG prematuri, n=34		MVG la termen, n=76		t	p
	nr. abs	P _{1A} ±ES	nr. abs	P _{1B} ±ES		
Copii sănătoși	10	29,4±7,81	38	50,0±5,74	2,1254	<0,05
Paralizie cerebrală (G 80)	2	5,8±2,88	20	26,3±3,1	2,4712	<0,01
Tulburare de dezvoltare nespecificată (F 89)	21	61,76±8,3	2	2,6±3,09	4,4089	<0,001
Epilepsie (G 40)	0	0	4	5,3±2,57	2,0624	<0,05
Cataracta infantilă (H 26)	0	0	3	3,9±2,22	1,7562	>0,05
Microcefalie secundară (G 93.1)	1	2,9±2,88	4	5,3±2,57	0,6220	>0,05
Hidrocefalie (G 91)	0	0	2	2,6±1,83	1,4243	>0,05
Atrofia n. optic (H 48.2)	0	0	2	2,6±1,83	1,4243	>0,05
Chist cerebral (G 93)	0	0	1	1,3±1,29	1,0005	>0,05

Rata copiilor care au prezentat patologii neurologice și boli ale ochiului asociate nu diferă, atunci când comparăm loturile copiilor MVG în funcție de tip – simetric sau asimetric (în jur de 50%). Însă, fiecare dintre tipuri, ținând cont și de termenul de gestație (tab. 5.16), înregistrează particularități în structura nosologică a maladiilor. Copiii MVG prematuri, tip simetric cert mai frecvent au prezentat tulburări de dezvoltare nespecificate – 11 (73,33%) cazuri, p<0,05, comparativ cu restul cazurilor. Paralizia cerebrală a fost diagnosticată statistic mai frecvent la copiii cu RCIU tip simetric născuți la termen (50,0% dintre cazuri, p<0,05). Totodată, acest grup de copii a dezvoltat mai frecvent microcefalie secundară – 16,66%, p<0,05. Aceste date sunt în unison cu datele literaturii, care consideră că tipul simetric al RCIU este rezultatul unor influențe foarte puternice asupra viitorului copil, apărute la etape precoce ale sarcinii, manifestate adesea prin leziuni severe vasculare, placentare etc., care rezultă în RCIU sever cu consecințe ulterioare serioase asupra sănătății copilului.

Tabelul 5.16. Particularitățile sturcturii nosologice a patologiei neurologice la copii MVG în primul an de viață în raport cu tipul RCIU și termenul de gestație

Patologia	MVG prematuri				MVG la termen			
	Asimetrice (n=19)		Simetrice (n=15)		Asimetrice (n=58)		Simetrice (n=18)	
	nr. abs	%	nr. abs	%	nr. abs	%	nr. abs	%
Tulburare de dezvoltare nespecificată (F 89)	10	52,6*	11	73,33*	2	3,48	0	0
Microcefalie secundară (G 93.1)	0	0	1	6,66	1	1,72	3	16,66*
Paralizie cerebrală (G 80)	1	5,26	1	6,66	11	18,9*	9	50*
Hidrocefalie (G 91)	0	0	0	0	1	1,72	1	5,55

Corelație statistic semnificativă $p < 0,05$ * Corelație statistic semnificativă $p < 0,01$ **.

Conform obiectivelor studiului nostru, în vizor s-a aflat și patologia acută respiratorie și cea de fond a copiilor MVG (tab. 5.17). Analiza datelor privind morbiditatea acută și de fond a copiilor supravegeați a denotat diferențe semnificative la copiii celor două loturi. Astfel, copiii născuți MVG net mai frecvent au suportat infecții respiratorii acute, manifestate prin pneumonii și bronșite acute (27 – 24,5% și 45 – 40,9% cazuri în lotul de bază, comparativ cu 3 – 2,8±1,59% și 14 – 12,9±3,23% cazuri, respectiv; $p < 0,001$). Anemie prin carență de fier a prezentat fiecare al doilea copil din lotul de bază, comparativ cu 25,9±4,22% în lotul de control ($p < 0,001$).

Tabelul 5.17. Patologia somatică la vârsta de 1 an în loturile de studiu

Patologia	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	p
	nr. abs	$P_1 \pm ES_1$	nr. abs	$P_0 \pm ES_0$		
Pneumonie acută nespecificată (J 18.9)	27	24,5±4,10	3	2,8±1,59	4,9349	<0,001
Bronșită acută nespecificată (J 20.9)	45	40,9±4,68	14	12,9±3,23	4,9208	<0,001
Anemie prin carență de fier (D 50)	62	56,4±4,73	28	25,9±4,22	4,8149	<0,001
Dermatită atopică nespecificată (L 20.9)	8	7,3±2,48	7	6,5±2,37	0,2331	>0,05

Rezultatele studiului [166] demonstrează că nici steroizii antenatali, nici administrarea de surfactant postnatal nu au atenuat influența negativă a RCIU asupra morbidității respiratorii neonatale și infantile. Studiul nostru a permis să determinăm că nu există prea multe diferențe dintre indicatorii morbidității somatice la copii în funcție de termenul de gestație și tipul RCIU.

Copiii prematuri MVG tip simetric și cei MVG tip simetric, născuți la termen par să fie mai predispuși infecțiilor respiratorii manifestate prin bronșite (tab. 5.18).

Tabelul 5.18. Patologia somatică în lotul copiilor MVG la vârsta de 1 an în raport cu tipul și termenul de gestație

Patologia	MVG prematuri				MVG la termen			
	Asimetrice (n=19)		Simetrice (n=15)		Asimetrice (n=58)		Simetrice (n=18)	
	nr. abs	%	nr. abs	%	nr. abs	%	nr. abs	%
Pneumonie acută nespecificată (J 18.9)	2	10,52	5	33,3	13	22,41	7	38,8
Bronșită acută nespecificată (J 20.9)	3	15,78	8	53,3 *	27	46,55 *	7	38,8
Anemie prin carență de fier (D 50)	12	63,15	10	66,6	28	48,27	12	66,6
Dermatită atopică nespecificată (L 20.9)	0	0	0	0	4	6,89	4	22,2

Corelație statistic semnificativă $p<0,05^*$ Corelație statistic semnificativă $p<0,01^{**}$.

Analizând datele obținute, putem concluziona că morbiditatea acută și de fond a copiilor MVG nu este un indicator de neglijat. Numărul mare de pneumonii și bronșite, apărute pe fundal de anemie prin carență de fier, de maladii alergice sugerează dezechilibre în sistemul imunitar al copiilor și sunt un subiect pentru o supraveghere pediatrică mai riguroasă.

5.4. Concluzii la Capitolul 5:

1. Copiii năsuți cu MVG prezintă mai frecvent, comparativ cu cei eutrofici, tulburări de dezvoltare fizică la finele primului an de viață, caracterizate prin subponderabilitate în 21,8% din cazuri, $p<0,05$; retard statural 12,7% din cazuri, $p<0,001$; microcefalie severă în 15,5% cazuri, $p<0,01$.
2. Copiii MVG dezvoltă mai frecvent către vârsta de 1 an tulburări de dezvoltare neurologică pentru domeniile de dezvoltare: motor – 29 (26,3%) cazuri; limbaj – 24 (21,8%) cazuri și cognitiv – 26 (23,6%) cazuri, comparativ cu lotul de control – 2 (1,9%) cazuri, $p<0,001$.
3. Dinamica creșterii perimetrului cranian este un factor predictiv pentru retardul dezvoltării cognitive și motorii la copilul MVG născut la termen. Tempoul scăzut al creșterii perimetrului cranian pentru cei cu tip simetric cu debut de la 3 luni ($r = -0,52$, $r = -0,50$, $p<0,05$) și la vârsta de un an pentru tipul asimetric ($r = -0,34$, $r = -0,29$, $p<0,05$) prognozează retardul dezvoltării cognitive și motorii al copilului mic. Copiii cu deficit ponderal și de creștere a perimetrului cranian către vârsta de 1 an, manifestă totodată și rețineri ale

dezvoltării neurologice (cognitive, de limbaj și motorii), $r=0,34$, $r=0,36$, $r=0,34$, $p<0,01$ (cel mai evident la copiii MVG tip simetric născuți la termen).

4. Morbiditatea neurologică la copiii MVG la vârsta de 1 an a constituit 62 (56,36%) cazuri, comparativ cu lotul de control – 21 (19,44%) cazuri, $p<0,001$ și se manifesta mai frecvent prin PC – 22 (20,0±2,3%) cazuri, $p<0,01$, microcefalie secundară – 5 (4,5±1,98%) cazuri și epilepsie simptomatică – 4 (3,6±1,78%) cazuri, $p<0,05$.
5. Patologia somatică la vârsta de 1 an a fost mai frecventă la copiii MVG, comparativ cu copiii eutrofici, manifestându-se prin pneumonii acute – 27 (24,5±4,10%) cazuri, bronșite acute – 45 (40,9±4,68%) cazuri, $p<0,001$. Anemie carențială de fier a suportat fiecare al doilea copil, $p<0,001$.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Restricția de creștere intrauterină (RCIU) este o problemă interdisciplinară clinică comună și complexă, care conferă un risc considerabil de mortalitate perinatală, morbiditate infantilă, fiind responsabilă, totodată, de reținerile de dezvoltare fizică și neurologică a copiilor precum și contribuind la instalarea dizabilităților neurologice la copii [80, 117]. Rata copiilor născuți cu tulburări legate de greutatea insuficientă la naștere în IMSP IMC se menține constant înaltă și fluctuează în ultimii ani de la 104,8‰ la 111,8‰, iar a RCIU de 52,5‰, 49,0‰ și 50,3‰.

Acest fapt se datorează, inclusiv, numeroșilor factori nefavorabili, care influențează sănătatea femeilor de vârstă fertilă în perioadele antepreconcepționale și antenatale. Mai mulți cercetători declară factorii socio-economici ca fiind responsabili de dezvoltarea RCIU [45, 77, 158, 188]. Starea socioeconomică precară în țara noastră face ca factorii de risc materni cu ponderalitate înaltă pentru dezvoltarea RCIU să fie habitatul în condiții rurale RP 3,77 (95,5% ÎI 2,55-5,55), $p < 0,001$, vârsta mamei mai mică de 18 ani (RP 2,71; 95,5% ÎI 1,15-4,94), $p < 0,05$ și cea mai mare de 35 ani (RP 2,17; 95,5% ÎI 1,17-4,00), $p < 0,01$. Tot mai multe viitoare mame au vicii sociale precum fumatul – RP 3,92 (95,5% ÎI 1,95-7,89), $p < 0,001$, consumul de alcool – RP 14,49 (95,5% ÎI 3,39-6,8), $p < 0,001$. Migrația constituie o altă problemă a societății, femeile neavând un loc de trai stabil și, adesea, acces la servicii medicale de înaltă calitate, aflându-se peste hotarele țării – RP 4,27 (95,5% ÎI 2,540-7,191), $p < 0,001$. Factorii nocivi din sarcină, cum ar fi surmenajul fizic și lucrul la construcție, sunt cu risc pentru dezvoltarea RCIU – RP 8,67 (95,5% ÎI 4,02-8,66), $p < 0,001$.

Malnutriția maternă până la sarcină – RP 6,82 (95,5% ÎI 1,52-3,57), $p < 0,01$ contribuie esențial la creșterea intrauterină deficitară a fătului. Îar din factorii de risc ce persistă la femei în sarcinile preexistente pot fi menționați în același context, conform rezultatelor studiului nostru, avortul spontan – RP 6,88 (95,5% ÎI 3,01-5,69), $p < 0,001$, decesele perinatale în anamneză – RP 6,27 (95,5% ÎI 1,38-2,32), $p < 0,001$. Conform studiului efectuat de noi (tab. 3.3), nou-născuții MVG au prezentat mai frecvent semne de hipoxie cronică intrauterină, față de cei din lotul de control - RP 12,93 (95,5% ÎI 4,56-6,67), $p < 0,001$. Patologia cardiovasculară determinată de hipertensiunea esențială și de cardiopatiile hipertensive preexistente, anemiile la fel, reduc cantitatea de oxigen necesară fătului pentru creșterea sa, $p < 0,05$. Studii similare constată impactul patologiilor materne asupra creșterii intrauterine a fătului [20, 114, 117, 140].

Actualmente este clar că etiologia RCIU este una multifactorială, precum și faptul că fătul în aceste condiții nu primește aportul necesar de oxigen și substanțe nutritive [140, 174]. Leziunile vasculare (hematomul deciduetei bazale, infarctele placentare, necroza vilozitară ischemică cu depozitarea de fibrină) sunt observate în circa 50% din placentele sarcinilor complicate cu RCIU

[40, 111, 117, 119]. Fragmentul histologic placentar de cercetare, efectuat în cadrul studiului nostru, la fel, a relevat că la nivel de placentă au loc leziuni de caracter vascular, cum sunt dereglările de coagulabilitate – RP 1,35 (95,5% ÎÎ 1,97-4,87), $p < 0,05$, necroza vilară – RP 1,54 (95,5% ÎÎ 3,65-6,65), $p < 0,05$ și procesele de sclerozare – RP 1,20 (95,5% ÎÎ 1,13-7,89), $p < 0,05$. Studiul a arătat că leziunile histologice de caracter inflamator, caracterizate prin prezența viluizitei – RP 2,63 (95,5% ÎÎ 1,36-10,09), $p < 0,05$ cauzează RCIU de tip asimetric, pe când leziunile mai vaste - endovasculita și endoflebita – RP 1,96 (95,5% ÎÎ 1,63-6,11), $p < 0,05$ au cauzat RCIU de tip simetric.

Importanța identificării precoce a factorilor de risc pentru RCIU și intervenția timpurie pentru prevenirea tulburărilor de dezvoltare și a dizabilităților neurologice este acum recunoscută în multe țări ale lumii [34]. Cunoașterea factorilor de risc specifici femeilor moldave deschide noi oportunități în Republica Moldova pentru monitorizarea sarcinii și intervenția în cazul nou-născuților cu RCIU.

Există studii publicate în țările economic dezvoltate cu privire la factorii de risc pentru dezvoltarea complicațiilor neurologice, care includ: primiparitatea (RR 3,10 [95,5% ÎÎ 2,57-3,74]), consumul de alcool (RR 1,75 [95,5% ÎÎ 1,18-2,59]), preeclampsia (RR 1,49 [95,5% ÎÎ 1,06-2,08]), sexul masculin al copilului (RR 1,48 [95,5% ÎÎ 1,24-1,77]) și care manifestă similitudine parțială cu rezultatele noastre [28, 37, 40]. Prezentul studiu a determinat o asocieră moderată pentru dezvoltarea patologiei neurologice la distanță la copilul prematur MVG de tip simetric și a locului de trai rural al mamei ($r = -0,36$, $p < 0,05$), fapt care denotă, posibil, un acces insuficient la serviciile antenatale. Rezultate asemănătoare sunt confirmate și de alți autori [45]. Mediul socioeconomic defavorabil și statutul marital matern sunt elemente ce cauzează apariția dizabilităților neurologice la copii MVG [33]. Vârsta mamei < 18 ani, ca element de contribuție la dezvoltarea RCIU, corelează, conform studiului nostru, cu patologia neurologică la copiii MVG prematuri de tip simetric ($r = 0,43$, $p < 0,01$) și asimetric ($r = 0,37$, $p < 0,05$); vârsta mamelor > 35 ani corelează cu grupul copiilor prematuri MVG tip asimetric ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Creșterea și dezvoltarea intrauterină compromisă adesea rezultă cu o naștere complicată, drept urmare a influențelor nefaste continue [166]. Studiul nostru a constatat că în nașterea cu RCIU net mai frecvent s-au înregistrat ruperea prematură a membranelor și pirexia în travaliu – 28 (25,5%) cazuri, contra 12 (11,1%), $p < 0,01$ în lotul de control, precum și suferința fetală cu dereglări de ritm cardiac fetal – 26,4% contra 5,6% în lotul de control ($p < 0,001$). Totodată, s-au constatat următoarele particularități în nașterea nou-născutului cu RCIU: anomalii de contracții uterine și de dilatare a colului uterin în 12 (10,9%) cazuri, $p < 0,05$ și preeclampsie în 11 (10%) cazuri, $p < 0,05$. În 26 (23,6%) cazuri s-a diagnosticat ruperea precoce a membranelor amniotice

cu perioadă alichidiană mai mare de 18 ore. Totodată, nou-născuții MVG au necesitat mult mai frecvent toate manevrele de resuscitare la naștere, comparativ cu cei eutrofici, datorită stării hipoxice instalate încă intrauterin. Nou-născuții MVG la termen, comparativ cu cei prematuri, au necesitat manevre de resuscitare mult mai avansate, cum ar fi: ventilare pulmonară artificială – 14 (18,4%) cazuri, $p < 0,01$, masajul cardiac și inițierea medicației pentru stimularea cardiorespiratorie – 11 (14,5%) cazuri, $p < 0,001$.

Evaluarea scorului Ballard și a scorului Apgar, precum și aprecierea unor indicatori ai echilibrului acido-bazic (pH în sala de naștere, HCO_3), au permis în cadrul studiului nostru a delimita un tablou clinic al nou-născutului MVG. Numeroase studii în domeniu s-au axat pe probleme de fiziopatologie a adaptării clinice și metabolice a acestui contingent de copii, raportând, însă, alte aspecte ale acestui proces: scăderea semnificativă a conținutului de grăsimi și un conținut sporit de apă în organismul nou-născuților MVG de grad sever [132], reducerea conținutului de azot și proteine asociată cu masa musculară scundă [138], activarea proceselor de glicogenoliză [117] etc. Noi am constatat o diferență semnificativă a intensității de dezvoltare neuromusculară săptămânală, conform scorului Ballard, a copiilor din lotul de control față de copilul mic pentru vârsta de gestație prematur (mai mult de 5 puncte), ceea ce semnifică un retard de dezvoltare mai mare de 2 săptămâni, $p < 0,001$.

Atât scorul Apgar cât și pH-ul în sala de naștere au prezentat devieri importate în raport cu tipul copilului MVG. De remarcat că schimbările metabolice extrem de severe (acidoza metabolică) în sublotul copiilor simetrici la termen cu pH $6,94 \pm 0,34$ și HCO_3 $16,5 \pm 1,21$, $p < 0,05$ sunt determinate, pe de o parte, de stresul hipoxic îndelungat, iar pe de altă parte, depind de complicațiile imediate ce survin la acești copii. Analiza corelativă a acestor indicatori în suprapunere cu indicii morbidității neurologice la distanță a constatat că aceștia pot avea o valoare predictivă. Astfel, în studiu am demonstrat corelații invers proporționale dintre patologia neurologică a copiilor MVG la vârsta de 1 an și indicatorii pH-ului (pentru copiii MVG asimetrici $r = -0,820$, $p < 0,01$, iar pentru MVG simetrici – $r = -0,890$, $p < 0,01$) și valorile scorului Ballard (pentru MVG asimetrici $r = -0,798$, $p < 0,01$ și MVG simetrici – $r = -0,758$, $p < 0,01$). Aceste date sunt în unison cu opiniile altor cercetători, care consideră că nou-născuții MVG sunt susceptibili pentru dezvoltarea unor complicații imediate după naștere, precum pentru dezvoltarea consecințelor la distanță pe fundalul echilibrului acido-bazic dereglat [166].

Conform datelor din literatura de specialitate, morbiditatea în perioada neonatală a nou-născuților MVG este mai impunătoare [117], comparativ cu nou-născuții eutrofici, fapt confirmat și de studiul nostru. În structura nosologică a morbidității neonatale la nou-născuții MVG s-au regăsit: pneumonia congenitală ($p < 0,01$), meningita bacteriană ($p < 0,05$), encefalopatia hipoxico-

ischemică ($p < 0,001$), convulsiile neonatale ($p < 0,01$), hipertensiunea pulmonară persistentă ($p < 0,05$). Dereglări metabolice sub formă de hipoglicemie au fost înregistrate la $22,7 \pm 3,99\%$ din nou-născuții lotului de bază ($p < 0,001$).

Evenimentele postnatale și acțiunea lor asupra răspunsului adaptiv reprezintă o altă premisă pentru particularitățile de creștere și dezvoltare ale copilului MVG în perioada de copilărie și de adult [176]. Cele mai recente cercetări se axează pe rolul activității mitocondriale pentru funcțiile vitale ale organismului. Există studii care demonstrează impactul disfuncțiilor mitocondriale asupra evoluției multor procese patologice [17, 18]. În acest context, ne-am propus să cercetăm unul din markerii fermentativi ai funcției mitocondriale – succinatdehidrogenaza la copilul MVG. Rezultatele analizei valorilor activității medii fermentative a SDH în zilele 1, 3 și 15 de viață la copiii ambelor subloturi MVG au evidențiat o reducere semnificativă a acestei enzime ($Q = 6,2 \pm 1,29$ pentru tipul simetric și $6,92 \pm 3,60$ pentru asimetrici). Semnificația acestor rezultate este că pentru lotul de control perioada repausului metabolic ia sfârșit la finele primei zile de viață, pe când pentru copiii MVG aceasta se prelungește inclusiv pe parcursul săptămânii a doua de viață.

Conform datelor de literatură, indicii reduși ai activității SDH reflectă imaturitatea sistemelor și organelor, fenomen tipic pentru prematuri [17]. Supraefortul de lungă durată creează organismului o suprasolicitare permanentă, ceea ce conduce la dezechilibrarea reacțiilor adaptiv compensatorii cu transformarea și inducerea stărilor din cele prepatologice în patologice [55]. Stările descrise influențează în timp creșterea și dezvoltarea copilului MVG în perioada de copilărie și de adult [166]. Studiul nostru a confirmat această ipoteză prin faptul că nivelul patologiilor neurologice era crescut spre vârsta de un an la cei cu indici patologici ai SDH în prima zi de viață și ulterior. În subloturile copiilor MVG de tip asimetric și simetric se determină corelații puternice similare ale nivelului jos al SDH în prima zi de viață ($r = -0,733$ pentru asimetrici, $r = -0,718$ la simetrici, $p < 0,01$). Menținerea indicilor patologici până în ziua 3 de viață ($r = -0,584$, $p < 0,05$ pentru tipul asimetric), sau până în ziua 15 de viață ($r = -0,552$, $p < 0,05$ pentru tipul simetric), la fel, poate prezice dezvoltarea patologiilor neurologice.

Un alt aspect aflat în atenția cercetătorilor referitor la copiii MVG este legat de dinamica dezvoltării fizice, neurologice și stărea de sănătate la etapele ulterioare ale vieții. Unii savanți au demonstrat un risc substanțial de retard statural pentru copiii MVG care nu au depășit deficitul statural de -2 DS la 2 ani de viață [22]. Alte studii sugerează prezența unor tulburări endocrine serioase la cei care dețin o talie inferioară valorii de -2DS la vârsta de 2 ani [156]. Se consideră că deficitul fizic este mai pronunțat în rândul nou-născuților MVG tip simetric față de MVG tip asimetric [166].

Cuantificând în studiul nostru prospectiv creșterea fizică și dezvoltarea neurologică a copiilor pe parcursul primului an de viață, am constatat mai multe legități. Copiii MVG prezintă mai frecvent, comparativ cu cei eutrofici, tulburări de dezvoltare fizică la finele primului an de viață, caracterizate prin subponderabilitate în 21,8% din cazuri, $p < 0,05$ (din contul copiilor MVG prematuri în 32,4% cazuri, $p < 0,01$); retard statural în 12,7% din cazuri, $p < 0,001$ (din contul copiilor MVG prematuri în 23,5%, $p < 0,01$); microcefalie severă în 15,5% cazuri, $p < 0,01$. Fetițele MVG premature tip simetric prezintă cel mai nefast prognostic de dezvoltare fizică la vârsta de 1 an, pentru adaosul ponderal, $p < 0,001$, talie, $p < 0,01$ și PC, $p < 0,01$. Fiecare al 4-lea copil născut MVG, dezvoltă către vârsta de 1 an tulburări de dezvoltare neurologică pentru domeniile de dezvoltare: (motor – 29 (26,3%) cazuri; limbaj – 24 (21,8%) cazuri și cognitiv – 26 (23,6%) cazuri, ceea ce este semnificativ mai frecvent comparativ cu lotul de control, unde s-a semnalat retardul moderat pentru domeniul cognitiv și limbaj în doar 2 (1,9%) cazuri, $p < 0,001$.

Valoarea aplicativă a studiului nostru este asigurată de determinarea unor indici predictivi pentru dezvoltarea neurologică a copilului MVG. Astfel, dinamica creșterii PC poate prognoza dezvoltarea cognitivă și motorie a copilului – tempoul scăzut de creștere (pentru tipul simetric cu debut de la 3 luni, iar pentru tipul asimetric cu debut la vârsta de un an) și corelează cu retardul dezvoltării cognitive și motorii la copilul MVG născut la termen ($r = -0,52$, $r = -0,50$, și $r = -0,34$, $r = -0,29$, $p < 0,05$, respectiv celor două grupuri). Unii cercetători au demonstrat rolul predictiv al PC la vârsta de 8 luni și o corelație directă între PC la această vârstă cu IQ la vârsta de 3 ani [167]. Există o legătură directă dintre creșterea fizică a copilului și abilitățile lui de dezvoltare neurologică. Și studiul nostru a confirmat acest lucru. S-a constatat că dacă la un copil MVG se atestă la vârsta de 1 an un deficit ponderal și de creștere a PC – în paralel, suferă toate ariile dezvoltării neurologice. Cel mai evident acest lucru se observă în sublotul copiilor MVG tip simetric născuți la termen ($r = -0,70$, $r = -0,70$, $r = -0,62$, $p < 0,01$). Copiii MVG prematuri tip asimetric care rămân subponderali către vârsta corelată de 12 luni, ca și copiii MVG la termen, manifestă concomitent deficiențe cognitive și de limbaj ($r = -0,52$, $r = -0,54$, $p < 0,05$), însă mai puțin pronunțate.

Supravegherea prospectivă a stării de sănătate a copiilor MVG a demonstrat că 56,4% din aceștia dezvoltă patologie neurologică, inclusiv retard în dezvoltarea neurologică spre vârsta de un an. În studiul nostru, palalizia cerebrală a fost diagnosticată în $20,0 \pm 2,3\%$ din cazuri ($p < 0,001$), urmată de microcefalie secundară în $4,5 \pm 1,98\%$ ($p < 0,05$), epilepsie – $3,6 \pm 1,78\%$ ($p < 0,05$) și hidrocefalie – $1,8 \pm 1,27\%$ din cazuri ($p < 0,05$) la copiii MVG. Rezultatele cercetării sunt confirmate de datele literaturii de specialitate în ceea ce privește riscul sporit al unui copil MVG de a dezvolta PC [66, 166]. Rezultatele neurologice nefaste se explică prin faptul că

18,4%, $p < 0,01$ din totalul copiilor MVG născuți la termen au necesitat intubare și ventilare pulmonară pentru tratamentul diferitor dereglări respiratorii la naștere și 14,5%, $p < 0,01$ din acești copii s-au născut în stare de șoc.

Totodată, un număr echivalent de copii MVG și eutrofici (respectiv în $20,9 \pm 2,5\%$ și $19,4 \pm 1,41\%$, $> 0,05$), prezentau către vârsta de un an tulburări de dezvoltare pe domenii izolate sau în mai multe domenii concomitent (tulburări în domeniile motor, limbaj sau cognitiv). Acești copii erau eligibili pentru supraveghere și intervenții timpurii interdisciplinare, cu scopul stimulării dezvoltării și reducerii reținerilor de dezvoltare înregistrate.

Și studiul nostru confirmă datele altor cercetători privind morbiditatea somatică mai înaltă la copii MVG [125, 144]. Numărul mare de pneumonii și bronșite, apărute pe fundal de anemii prin carență de fier, maladii alergice sugerează dezechilibre în sistemul imunitar al copiilor și sunt un subiect pentru o supraveghere pediatrică riguroasă. Astfel, copiii născuți MVG net mai frecvent au suportat infecții respiratorii acute, manifestate prin pneumonii și bronșite acute ($27 - 24,5\%$ și $45 - 40,9\%$ cazuri în lotul de bază, comparativ cu $3 - 2,8 \pm 1,59\%$ și $14 - 12,9 \pm 3,23\%$ cazuri, respectiv, $p < 0,001$). Anemie prin carență de fier a prezentat fiecare al doilea copil din lotul de bază, comparativ cu $25,9 \pm 4,22\%$ în lotul de control ($p < 0,001$).

Nașterea unui copil MVG, chiar și la termen, este un factor de risc semnificativ pentru creșterea și neurodezvoltarea ulterioară. Practicile de prevenire a acestui fenomen și de intervenție timpurie au ca scop reducerea nașterilor cu nou-născuți MVG. Depistarea timpurie a riscurilor menționate anterior face posibilă recomandarea programelor de intervenție timpurie interdisciplinară și reducerea consecințelor RCIU asupra dezvoltării și sănătății ulterioare a copiilor. Contribuția studiului nostru rezidă în elucidarea factorilor de risc placentari, a aspectelor medico-sociale și clinico-anamnestice materne, precum și metabolice neonatale în realizarea fenotipică a RCIU în populația autohtonă. Determinarea particularităților dezvoltării fizice și neurologice în funcție de tipul RCIU și de vârsta gestațională la acești copii în primul an de viață au stat la baza elaborării unui algoritm de conduită la sugarii MVG pentru optimizarea conduitei și îmbunătățirea prognosticului acestora.

Rezultatele studiului au demonstrat că fiecare al 4-lea copil MVG trebuie referit în grupul de risc și necesită intervenții multidisciplinare timpurii (chiar din primele zile după naștere), pentru a preveni sau reduce reținerile în dezvoltare, care cert se instalează spre vârsta de 1 an la o bună parte din copiii MVG.

CONCLUZII GENERALE:

1. Nașterea copiilor MVG este determinată de acțiunea factorilor de risc medico-sociali și materni: consumul de alcool RP 14,49 (95,5% ÎÎ 3,39-6,80), $p < 0,001$; hipoxia cronică intrauterină RP 12,93 (95,5% ÎÎ 4,56-6,67), $p < 0,001$; avorturile spontane în anamneză RP 6,88 (95,5% ÎÎ 3,01-5,69), $p < 0,001$ și viza de reședință rurală a mamei RP 3,77 (95,5% ÎÎ 2,55-5,55), $p < 0,001$. Leziunile placentare care stau la baza hipoplaziei celulare și dezvoltării fenotipului simetric al MVG includ: dereglări vasculare exprimate prin sclerozare RP 1,20 (95,5% ÎÎ 1,13-7,89), dereglări inflamatorii manifestate prin endovasculită și endoflebită RP 1,96 (95,5% ÎÎ 1,63-6,11), imaturitate histologică caracterizată prin imaturitatea vilozităților mezenchimale RP 8,89 (95,5% ÎÎ 1,27-6,33) și hipoplazie vasculară RP 2,05 (95,5% ÎÎ 1,87-4,85), $p < 0,05$.
2. Sechelele neurologice la copiii MVG prematuri la vârsta de un an de viață sunt asociate cu factorii de risc socio-demografici și materni ca: mediul rural de trai ($p < 0,05$), vârsta mamei < 18 ani sau > 35 ani ($p < 0,05$); HIS ($p < 0,05$), preeclampsia ($p < 0,01$), suferința fetală în naștere ($p < 0,05$), precum și SDR ($p < 0,05$). La copiii MVG la termen patologia neurologică a fost cauzată de complicațiile sarcinii și nașterii (infecțiile tractului genitourinar, $p < 0,01$), suferința fetală la naștere și comorbiditățile din perioada neonatală: EHI ($p < 0,05$), sepsis bacterian al nou-născutului ($p < 0,01$) și hipoglicemie ($p < 0,01$).
3. Studiul a demonstrat asocierea sechelelor neurologice la copiii MVG în primul an de viață cu imaturitatea morfofuncțională apreciată după scorul Ballard, nivelul scăzut al SDH în prima zi de viață și $pH \leq 7,0$ în cordonul ombilical. Se constată asocierea patologiei neurologice cu scorul Ballard jos: pentru copiii MVG asimetrici ($r = -0,798$, $p < 0,01$) și pentru cei MVG simetrici ($r = -0,758$, $p < 0,01$). Nivelul scăzut al SDH în prima zi de viață la copiii MVG este un factor predictiv ($r = -0,733$ pentru asimetrici, $r = -0,718$ la simetrici, $p < 0,01$) pentru patologia neurologică. Pentru copiii MVG asimetrici se atestă asocierea pH-ului cu patologia neurologică depistată la 1 an de viață ($r = -0,820$, $p < 0,01$), iar pentru MVG simetrici ($r = -0,890$, $p < 0,01$).
4. Patologia somatică la vârsta de 1 an a fost mai frecventă la copiii MVG, comparativ cu copiii eutrofici, manifestându-se prin pneumonii (27 (24,5%) cazuri), bronșite acute (45 (40,9%) cazuri), $p < 0,001$. Anemie deficitară a suportat fiecare al doilea copil MVG, $p < 0,001$. Copiii MVG prezintă mai frecvent, comparativ cu cei eutrofici, tulburări de dezvoltare fizică la finele primului an de viață, caracterizate prin subponderabilitate în 21,8% din cazuri, $p < 0,05$ (din contul copiilor MVG prematuri în 32,4% cazuri, $p < 0,01$); retard statural 12,7% din cazuri, $p < 0,001$ (din contul copiilor MVG prematuri în 23,5%, $p < 0,01$); microcefalie severă în 15,5% cazuri, $p < 0,01$.

5. Morbiditatea neurologică la copiii MVG la vârsta de 1 an a constituit 62 (56,36%) cazuri, comparativ cu lotul de control 21 (19,44%) cazuri, $p < 0,001$. Patologia neurologică la copiii MVG la termen, comparativ cu copiii MVG prematuri, a fost mai severă și s-a manifestat prin paralizie cerebrală – 20 (26,3%), $p < 0,05$, epilepsie – 4 (5,3%), $p < 0,05$. Copiii MVG la vârsta de 1 an, prezintă preponderent retard motor (29 (26,3%) cazuri, $p < 0,001$), după care urmează domeniul cognitiv (26 (23,6%) cazuri, $p < 0,001$) și limbaj (24 (21,8%) cazuri, $p < 0,001$).
6. Dezvoltarea compromisă a domeniilor cognitiv ($r = -0,57$, $p < 0,05$), expresiv ($r = -0,47$, $p < 0,05$) și motor ($r = -0,72$, $p < 0,01$) este asociată cu ritmul scăzut de creștere al PC la un an de viață, îndeosebi la copiii MVG la termen tipul simetric, comparativ cu copiii MVG la termen tipul asimetric, la care a fost afectat numai domeniul cognitiv ($r = -0,34$, $p < 0,01$). Aceeași legitate s-a observat și pentru asocierea dintre deficitul neurologic pentru toate domeniile de dezvoltare (cognitiv $r = -0,70$, expresiv $r = -0,70$ și motor $r = -0,62$, $p < 0,01$) cu deficitul ponderal la copiii MVG la termen tipul simetric, la un an de viață.
7. Problema științifică soluționată în teză a permis elucidarea factorilor de risc medico-sociali, materni și placentari pentru realizarea RCIU, particularităților de adaptare clinico-metabolică și de dezvoltare fizică și neurologică, precum și a structurii morbidității acestor copii în primul an de viață, ceea ce permite delimitarea cazurilor de risc și întreprinderea oportună a măsurilor preventiv-curative la diferite nivele de asistență medicală și a servit drept bază pentru optimizarea conduitei medicale.

RECOMANDĂRI PRACTICE:

Conform rezultatelor cercetării, pentru prevenirea RCIU și ameliorarea sănătății copilului MVG se propun un șir de intervenții ce urmează a fi efectuate în cadrul a diferitor servicii de asistență medicală, ținând cont de factorii de risc, particularitățile evoluției clinico-metabolice ale perioadei neonatale și primului an de viață identificați în cadrul studiului.

Etapa de Asistență Medicală Primară:

1. Se impune informatizarea și sensibilizarea activă a viitoarelor mame, în special a celor fără studii sau cu studii primare, cu viza de reședință rurală, de către medicul de familie în vederea unei monitorizări mai bune a stării lor de sănătate și alimentației echilibrate pentru prevenirea RCIU.
2. Monitoringul riguros al femeilor în perioadele preconcepțională și antenatală în vederea identificării precoce a riscului RCIU, ținând cont de istoricul sarcinilor preexistente (decese perinatale, avorturi spontane și nașteri de copii MVG în anamneză).

3. În prezența factorilor de risc medico-sociali pentru RCIU, cum ar fi: surmenajul fizic, lucrul la construcție, consumul alcoolului, nerespectarea volumului de examinări medicale pe parcursul sarcinii, vârsta <18 ani sau >35 ani, viitoarele mame vor fi atribuite în grupul de risc pentru RCIU, elaborându-se un program de intervenții individualizat în cadrul serviciilor multidisciplinare medico-sociale.

Etapa serviciului perinatologic:

1. La femeile din grupul de risc (cu factori de risc identificați) se vor întreprinde măsuri active de profilaxie și tratament al stărilor patologice materne (anemie, patologie cardiovasculară hipertensiune indusă de sarcină și/sau preeclampsie, complicații infecțioase ale tractului genitourinar).
2. Atât copiii MVG născuți la termen cât și cei prematuri necesită o atenție sporită în sala de naștere din partea echipelor obstetricale și neonatale pentru anticiparea asfixiei la naștere și encefalopatiei hipoxico-ischemice, hipertensiunii pulmonare persistente și dereglărilor metabolice. Prevenirea și corecția hipoglicemiei, SDR și infecției sunt imperative pentru prevenirea dizabilităților neurologice la acești copii.
3. Implementarea în practica neonatologică a aprecierii fermentului succinatdehidrogenaza în prima zi de viață în combinație cu pH-ul din cordonul ombilical, în calitate de predictor al dezvoltării patologiei neurologice la copiii MVG, pentru atribuirea copiilor cu indici patologici în grupul de risc și înscrierea în programe de intervenție timpurie.
4. Utilizarea rezultatelor aprecierii imaturității neuromusculare, conform scorului Ballard, în calitate de predictor pentru dezvoltarea patologiei neurologice în perioada postnatală. Referirea copiilor MVG cu valori patologice ale acestora în grupul de risc și recomandarea chiar din primele zile de viață a serviciilor interdisciplinare de abilitare și suport familial.

Etapa serviciului pediatric pe parcursul primului an de viață:

1. Utilizarea rezultatelor măsurărilor antropometrice sistematice, la vârstele-cheie de evaluare 3, 6, 9, 12 luni (masa, talia, PC) în calitate de factori de predicție a reținerilor în dezvoltarea neurologică a copilului MVG, pentru referirea oportună a celor suspectți în programe de intervenție timpurie interdisciplinară.
2. Monitorizarea riguroasă a morbidității neurologice a copiilor MVG, aplicarea planurilor individualizate de supraveghere și asistență multidisciplinară copiilor și familiilor acestora. Fortificarea activității echipelor inter- și multidisciplinare de specialitate pentru prevenirea consecințelor și implementarea mai eficientă a Serviciilor de intervenție timpurie.

Bibliografie:

1. Curteanu A. Diagnosticul și corecția diferențiată a procesului de adaptare la copiii născuți de mamele cu „boală avortivă” Teză de dr. med, Chișinău, 1997.-196.
2. Gavriluță I., Stratulat P. Particularitățile dezvoltării fizice a nou-născuților în Republica Moldova. Buletin de perinatologie. 2008. nr. 2, p. 128-133.
3. Iliadi C. Retardul de dezvoltare intrauterină (RCIU) al fătului: aspecte contemporane de diagnostic și metoda optimă de finalizare a sarcinii: Teza de dr. în medicină. Chișinău, 2008, - 128.
4. Jitarciuc A. Incidența asfixiei și acidozei la copiii mici pentru vârsta de gestație în dependență de modul de naștere. Buletin de perinatologie 2008, N 3, p 26-31.
5. Jitarciuc A. Referat „Metabolismul energetic celular la copiii cu retard de creștere intrauterină”, Conferința Internațională „Zilele Neonatologiei Moldave” „Nou-născutul cu risc”, Gura-Humorului, România, 4-6.06.2009. Publicat în: Materialele Conferinței internaționale „Zilele neonatologiei Moldave. Gura Humorului 2009”, U.M.F. Iași ISBN 978-973-7682-88-8.
6. Jitarciuc A., Stratulat P. Factorii de risc materno-placentari în morbiditatea neonatală la copiii cu retard de dezvoltare intrauterină. Buletin de perinatologie. 2008. Nr. 2. p. 105-110.
7. Stratulat P., Curteanu A., Carauș T. Prima experiență de utilizare a curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului pentru diagnosticul problemelor de creștere fetală. Buletinul Academiei de Științe, nr. 1, 2009, p. 235-241.
8. Stratulat P., Carauș T., Curteanu A. Calitatea serviciilor medicale perinatale din Republica Moldova. Rezultatele studiilor de evaluare a cunoștințelor, atitudinilor și practicilor femeilor gravide, mamelor și personalului medical din serviciul ocrotirii sănătății mamei și copilului Chișinău, Tipografia Sirius SRL, 2009. p. 173.
9. Paladi Gh., Iliadi C. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului și influența lui asupra indicilor perinatali. Buletin de perinatologie, 2005, nr. 1, p. 61-66.
10. Stratulat P. Ghid de neonatologie, Chișinău 1998, p. 57
11. Stratulat P., Jitarciuc A., Curteanu A., Carauș T. Incidența retardului de dezvoltare intrauterină în centrul perinatal de nivelul III – IMSP ICȘOSMșiC. Buletin de perinatologie Nr. 3, Materialele Conferinței III de Medicină Perinatală. 2006, pag. 128 – 132

12. Stratulat P., Curteanu A., Carauș T. The impact of IUGR on early neonatal deaths within the implementation of Confidential Enquiry of perinatal deaths First international conference on fetal growth, Birmingham, UK. P. 113. 2012.
13. Stratulat P., Curteanu A., Carauș T., Gardosi J. The experience of use of the growth charts for detection of fetal growth problems Revista Asociației de Neonatologie din România “Neonatologie”, România. 2012. Editura “Viața Medicală Românească”. nr. 58. P. 41
14. Stratulat P., Gardosi J., Curteanu A., Caraus T. Reducing perinatal mortality through the implementation of Confidential Enquiry of perinatal death in Moldova. International Journal of Gynecology & Obstetrics Vol. 119 Supplement 3, 2012, Pages S608-S609.
15. Stratulat P. Adaptarea și modularea neuroimunologică a stărilor patologice la nou-născuți în perioada neonatală precoce: Teză de doct. hab în șt. med., Chișinău, 1995.- 298.
16. Stratulat P., Jitariciuc A. Particularitățile neurodezvoltării copiilor cu sepsis neonatal în primul an de viață. Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2010, no.3 (47) p. 35-39. ISSN 1810-5289.
17. Клембовский А. И., Сухоруков В. С. Митохондриальная недостаточность у детей.//Архив патологии 1997; 59: 5 стр 3 – 7.
18. Нарциссов Р. П. Анализ изображения клетки – следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии.// Педиатрия, №4, 1998 г., стр. 101 – 105. 1999; 181: 1231–6.
19. Abalos E, Duley L, Steyn WD, Henderson–Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD002252; 27-28.
20. ACOG Practice Bulletin No. 134. Fetal Growth Restriction. American College of Obstetricians and Gynecologists. May 2013; p. 5-6.
21. al Riyami N, Walker MG, Proctor LK, et al. Utility of head/abdomen circumference ratio in the evaluation of severe early-onset intrauterine growth restriction. J Obstet Gynaecol Can. 2011; 33: 715–9.6.
22. Alan D, Rogol D, Hayden Gregory F. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. Science Direct. The Journal of Pediatrics 164 (2014), p. 1-14.
23. Alexander GR, Wingate MS, Mor J, Boulet S. Birth outcomes of Asian–Indian–americans. Int J Gynaecol Obstet 2007; 97: 215–20.
24. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GLM. Fetal and umbilical artery Doppler ultrasound in normal pregnancy. Cochrane Database of Syst Rev 2010; (8): CD001450.

25. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Malarvisly G, Po LU, Ratnam SS. Early asymmetric IUGR and aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22: 365–70.
26. Askie LM, Duley L, Henderson–Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta–analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369: 1791–8.
27. Barker ED, McAuliffe FM, Alderdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. The Role of Growth Trajectories to Identify Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 248–54.
28. Baschat A, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253–261.
29. Baschat A, Viscardi R, Hussey-Gardner B, Hashmi N, and Harman C. “Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters,” *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 33, no. 1, pp. 44–50, 2009.
30. Baschat A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 501–14.
31. Beeghly M, Brazelton TB, Flannery KA, Nugent JK, Barrett DE, Tronick EZ. Specificity of preventative pediatric intervention effects in early infancy. *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16: 158–166.
32. Berkley E, Suneet Chauhan P., Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206 (4): 300–308.
33. Blumenshine P, Egarter S, Barclay CJ, Cubbin C, Braveman PA. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *Am J Prev Med* 2010; 39: 263–72.
34. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4): 344 e 341–347.
35. Briana D, Malamitsi-Puchner A “Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines,” *European Journal of Endocrinology*, vol. 160, no. 3, pp. 337–347, 2009.
36. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks’ gestation). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD001451; 67–69.

37. Brodzki J, Marsal K. Management of pregnancies with suspected intrauterine growth retardation in Sweden. Results of a questionnaire. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:723–728.
38. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynecol Can* 2009; 31: 818–26.
39. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402–14.
40. Cande V, Ananth, PhD, Friedman A M. Ischemic placental disease and risks of Perinatal mortality and morbidity and neurodevelopmental outcomes. *Science Direct. Seminars in Perinatology* 38 (2014), p. 151-158.
41. Chatelain P, Peretti N, Lapillonne A, et al. New insights into the postnatal growth of infants born «idiopathic» small for gestational age. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001; 14 Suppl 6: 1515–9. 35.
42. Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, et al. Prenatal Detection of Fetal Growth Restriction in Newborns Classified as Small for Gestational Age: Correlates and Risk of Neonatal Morbidity. *Am J Perinatol* Apr 2013; 16: 253-276.
43. Chauhan SP, Magann EF, Doherty DA, Ennen CS, Niederhauser A, Morrison JC. Prediction of small for gestational age newborns using ultrasound estimated and actual amniotic fluid volume: published data revisited. *ANZJOG*, 2008; 48: 160–4.
44. Chauhan SP, Magann EF. Screening for fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 284–94.
45. Chun-Chieh C, Soon-Cen H. Correspondence Overview of fetal growth retardation/restriction *Science Direct. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 53 (2014) p. 435-440.
46. Claas MJ, Bruinse HW, Koopman C, van Haastert IC, Peelen LM, de Vries LS. Two-year neurodevelopmental outcome of preterm born children ≤ 750 g at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F169–77.
47. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin. Perinatol.* 2010; 34: 207–10.
48. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Clinical Practice Guidelines. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG* 2010; 108: 830–4.

49. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariate meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:701–11. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 24; 7: CD006780; .
50. Cole TJ, Hey E, Richmond S. The PREM score: a graphical tool for predicting survival in very preterm births. *Arch Dis Fetal Neonat Ed* 2010; 95: 14–9.
51. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1809–23.
52. Cosmi E, Visentin S, Fanelli T, Mautone A, Zanardo V. “Aortic intima media thickness in fetuses and children with intrauterine growth restriction,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 114, no. 5, pp. 1109–1114, 2009.
53. Cosmi S, Visentin T, Fanelli T and Zanardo V. “Hypertension and renal dysfunction in infants with intrauterine growth restriction: the role of aorta intima media thickness before and after birth,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 34, no. S1, p. 57, 2009.
54. Crovetto F, Triunfo S, Peguero A, Nadal A, Parra G, Gratacos E, Parra-Saavedra M, Savchev Sn, Figueras F. Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion *Science Direct. Placenta* 35 (2014) p. 269-274
55. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratecos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 618–26.
56. Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 126–31.
57. Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA. et al. Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 485–492.
58. de Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customised fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 36–40.
59. Doctor BA, O’Riordan MA, Kirchner HL, et al. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185: 652–9. 33.

60. Dodd JM, McLeod A, Windrim R, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal and infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD006780; 26-27.
61. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2303–11.
62. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD004659; 37-37.
63. Ego A. Definitions: petit poids pour l'age gestationnel et retard de croissance intra-uterin. *Science Direct. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la reproduction* 42 (2013), p. 872-894.
64. Fattal-Valevski H., Toledano-Alhadeif Y, Leitner R, Geva, Eshel R, and Harel S. "Growth patterns in children with intrauterine growth retardation and their correlation to neurocognitive development," *Journal of Child Neurology*, vol. 24, no. 7, pp. 846–851, 2009.
65. Fawke J. Neurological outcomes following preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 374–82.
66. Faye P. M, Diagne-Gueye N. R, Paraiso L, Gueye M, Dieng Y, Thiongane A, Ndiaye-Diawara N. Croissance ponderale postnatale des nouveau-nes de faible poids de naissance au service de neonatologie du centre hospitalier national d'enfants Albert Royer: incidence du retard de croissance extra-uterin. *Science Direct. Journales de Pediatrie et de Puericulture* 29 (2016), p. 20-27.
67. Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational age according to customized birthweight centiles: population-based study. *BJOG* 2008; 115: 590–94.
68. Figueras F, Figueras J, Meler E, Eixarch E, Coll O, Gratacos E, et al. Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2007; 92: 277–80.
69. Filippi E, Staughton J, Peregrine E, Jones P, Huttly W, Peebles DM, et al. Uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome in women with extreme levels of fetoplacental proteins used for Down syndrome screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 520–27.
70. Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE, et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG* 2005; 112: 31–7.

71. Frisk V, Amsel R, Whyte HE. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol* 2002; 22: 565–593.
72. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: 918–49.
73. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based centiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 1–8.
74. Ghi T, Contro A, Youssef F, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, et al. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 577–81.
75. Gilman SE, Kawachi I, Fitzmaurice GM, Buka SL. Socioeconomic status in childhood and the lifetime risk of major depression. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 359–367.
76. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1341–8.
77. Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 340: 1–12.
78. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GML, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD007863. growth charts. *MIDIRS Midwifery Digest* 2006; 16(3): 341–345.
79. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al.; Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* 2011; 127: e 883–91.
80. Guidelines for clinical Practice — Short text. Retard de croissance intra-uterin recommandations pour la pratique clinique. *Science Direct. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 42, (2013), p. 1018-1025.
81. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; **82**:F208–F214. | Article | PubMed | ChemPort | *Gynecol* 2012;206(5): 406 e 401-407.
82. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004905; 93-95.

83. Hales C and Barker D. "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis," *Diabetologia*, vol. 35, no. 7, pp. 595–601, 1992.
84. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD; Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 65–101.
85. Harding JE, McCowan LME. Perinatal predictors of growth patterns to 18 months in children born small for gestational age. *Early Hum. Dev.* 2003; 74: 13–26. 34
86. Harlev A, Levy A, Zaulan Y, Koifman A, Mazor M, Wiznitzer A, et al. Idiopathic bleeding during the second half of pregnancy as a risk factor for adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 331–5.
87. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32: 161–5.
88. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med* 2007; 24:1229–34.
89. Hung-Chieh C, Taipei Taiwan. Editorial Small-for-gestational-age in Very-low-birth weight Infants: Good or Bad? *Science Direct. Pediatrics and Neonatology* 56 (2015), p. 79-80.
90. Huxley R, Shiell A, and Law C, "The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature," *Journal of Hypertension*, vol. 18, no. 7, pp. 815–831, 2000.
91. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551–63.
92. Jaddoe VW, Bakker R, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. The generation R study. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 834–40.
93. Jiang-hua F, You-e Y, Liang G, Yan-song L, Xiao-jun L, Ben-jian Z, Hong Y, Xiao-hua H, Wang H, Liao-bin C. Maternal and fetal metabonomic alterations in prenatal nicotine exposure-induced rat intrauterine growth retardation. *Science Direct, Molecular and Cellular Endocrinology* 394 (2014), p. 59-69.
94. Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12: 363–73.
95. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000g. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 1–4.

96. Kayem G, Grange G, Breart G, Goffinet F. Comparison of fundal height measurement and sonographically measured fetal abdominal circumference in the prediction of high and low birth weight at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 566–71.
97. Keijzer-Veen M, Schrevel M, Finken M et al., “Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 16, no. 9, pp. 2762–2768, 2005.
98. Kirkegaard I, Henriksen TB, Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP–A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small–for–gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 341–7.
99. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Coskun A, and Gunes T. “Intima-media thickness of the abdominal aorta of neonate with different gestational ages,” *Journal of Clinical Ultrasound*, vol. 35, no. 9, pp. 491–497, 2007.
100. Koklu E, Ozturk M, Gunes T, Akcakus M, and Kurtoglu S. “Is increased intima-media thickness associated with preatherosclerotic changes in intrauterine growth restricted newborns?” *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 96, no. 12, p. 1858, 2007.
101. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD000032; 49-52.
102. Kullberg G, Lindeberg S, Hanson U. Eclampsia in Sweden. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21:13–21.
103. Langley-Evans S, “Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism,” *Journal of Anatomy*, vol. 215, no. 1, pp. 36–51, 2009.
104. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, *Pediatrics* 2003; 111:1253–1261.
105. Lees C et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:400-408.
106. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1044-1055.
107. Litwin M and Niemirska A. “Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors,” *Pediatric Nephrology*, vol. 24, no. 4, 2009, p. 707–719.

108. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions to promote smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD001055; 56-59.
109. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001; 50: 91–96.
110. Manning E, Corcoran P, Meaney S, Greene RA. Perinatal Mortality in Ireland Annual Report 2011. NPEC, Cork, 2013, p. 37.
111. Marcorelles P. L'examen du placenta dans le retard de croissance intra-uterin Placental features in intrauterine growth retardation. *Science Direct. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 42 (2013), p. 996-1007.
112. McCowan L, Horgan RP. Risk factors for small for gestational age infants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 779–93.
113. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b1081.
114. McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA, Taylor RS, Chan EH, Kenny LC, et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 2010; 117:1599–607.
115. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1234–8. 31.
116. McMillen J and. Robinson S, “Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming,” *Physiological Reviews*, vol. 85, no. 2, pp. 571–633, 2005.
117. Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, Souza JP, Mori R, Gülmezoglu AM, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet* 2011; 377: 1855–61.
118. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8:33.
119. Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/ neonatal wellbeing in high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 135–42.
120. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 809–18.

121. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsál K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics* 2011;127: e 874–82.
122. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD006593; 23: 117–119.
123. Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild–moderate pre–existing or non–proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD006907; 33–34.
124. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. London: NICE; 2008; 3: 12–15.
125. National Perinatal Reporting System (NPRS). Health Research and Information Division, the Economic and Social Research Institute (ESRI), Ireland. Perinatal Statistics Report (2010); 9: 46–51.
126. Niknafs P, Sibbald J. Accuracy of single ultrasound parameters in detection of fetal growth restriction. *Am J Perinatol* 2001; 18:325–34. *Obstet Gynecol* 2010; 36:166–70.
127. Odibo AO, Francis A, Cahill AG, Macones GA, Crane JP, Gardosi J. Association between pregnancy complications and small–for–gestational–age birth weight defined by customized fetal growth standards versus a population–based standard. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24:411–7.
128. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2006; 23:325–8.
129. Oros D, Figueras F, Cruz–Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late–onset small–for–gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:191–5.
130. Padilla N, Perapoch J, Carrascosa A, Acosta-Rojas R, Botet F, Gratacós E. Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2010; 99:1498–503.
131. Padonou G, Le Port A, Cottrell G, Guerra J, Choudat I, Rachas A, Bouscaillou J, Massougbodji A, Garcia A, Martin-Prevel Y. Factors associated with Growth patterns from birth to 18 months in Beninese cohort of children Science Direct. *Acta Tropica* 135 (2014) p. 1–9.
132. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:257–69.7.
133. Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK. Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician* 1998; **58**:453–457.

134. Perinatal Mortality in Ireland Annual Report 2011. National Perinatal Epidemiology Centre (NPEC), Cork 2013; 7: 124–135.
135. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP–A at 11–14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 135–40.
136. Pourrat O, Pierre F. Retard de la croissance fœtale d'origine vasculaire: l'interniste a son rôle à jouer ! Intra-uterine growth retardation: Also a concern for the internist! *Science Direct. Le Revue de médecine interne* 33 (2012), p. 603-606.
137. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high–resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod* 2004; 19: 206–9.
138. Qiu X, Lodha A, Shah PS, et al. Neonatal Outcomes of Small for Gestational Age Preterm Infants in Canada. *Am J Perinatol*. 2011; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22131047>. 32; p 37.
139. Rakow S, Johansson L, Legnevall A et al., Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age, *Pediatric Nephrology*, vol. 23, no. 8, 2008, p. 1309–1315.
140. RCOG Green-top Guideline No. 31. The Investigation and Management of the Small -for-Gestational Age Fetus. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. February 2013, p. 6-7.
141. Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008; 29 (Suppl A): S 86-91.
142. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth restricted fetuses. *BJOG* 1995; 102: 963–9.
143. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaidis K, Vainio M, Forest JC, von Dadelszen P, Vaiman D, Tapp S. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Severe and Mild Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol* 2013; 6: 77–79.
144. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal Corticosteroids to Prevent Neonatal Morbidity and Mortality. Green–top Guideline no. 7. London: RCOG; 2010; 3-4.
145. Sazawal S, Black RE, Menon VP. et al. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108: 1280–1286.

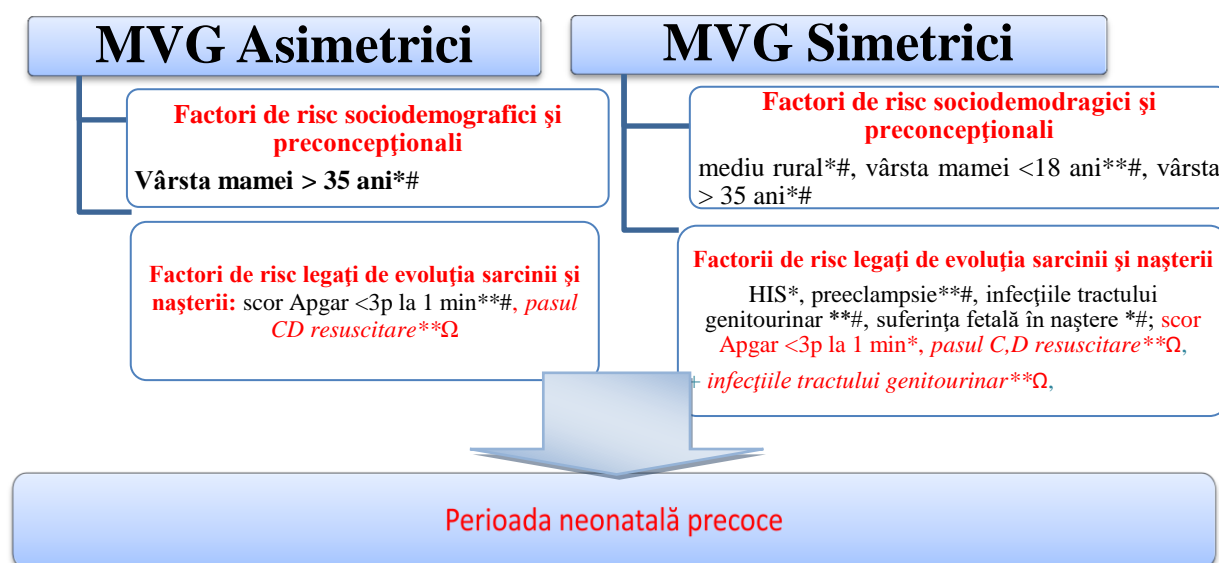
146. Scioscia M, Vimercati A, Ceci O, Vicino M, Selvaggi LE. Estimation of birth weight by two-dimensional ultrasonography: a critical appraisal of its accuracy. *Obstet Gynecol* 2008; 111:57–65.
147. Seidman LJ, Buka SL, Goldstein JM, Horton NJ, Rieder RO, Tsuang MT. The relationship of prenatal and perinatal complications to cognitive functioning at age 7 in the New England Cohorts of the National Collaborative Perinatal Project. *Schizophr Bull* 2000; 26: 309–321
148. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of the growth-retarded fetuses. *BJOG* 2008; 115: 1101–7.
149. Shah JS, Shah J, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT Births. Maternal exposure to domestic violence and pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health* 2010; 19: 2017–31.
150. Shah PS, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT Births. Parity and low birth weight and pre-term birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 862–75.
151. Shah PS, Shah V, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT Births. Influence of maternal birth status on offspring: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:1307–18.
152. Shah PS, Zao J, Ali S. Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Matern Child Health J* 2011;15:1097–109.
153. Shenkin S, Starr J, Pattie A, Rush M, Whalley L and Deary I, “Birth weight and cognitive function at age 11 years: the Scottish Mental Survey 1932,” *Archives of Disease in Childhood*, vol. 85, no. 3, pp. 189–195, 2001.
154. Simcox L, Heazell Alexander E. Long-term neurocognitive outcomes in small babies. *Science Direct. Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine*, 24 (2014), p. 274-278.
155. Skilton M, Evans N, Griffiths K, Harmer J, and Celermajer D. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction, *Lancet*, 2005, vol. 365, no. 9469, p. 1484–1486,.
156. Smuel K, Kauli R, Lilos P, Zvi L. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. *Science Direct. Growth Hormone and IGF Reserch* 25 (2015), p. 182-188.
157. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:547–55.

158. SOGC Clinical Practice Guideline No. 295. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. August 2013. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35 (8): 741-748.
159. Sommerfelt K, Andersson HW, Sonnander K. et al. Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. *Arch Dis Child* 2000; 83: 25–30.
160. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaidis KH. First-Trimester Biochemical Markers of Aneuploidy and the Prediction of Small-for-Gestational Age Fetuses. *Obstetrical & Gynaecological Survey* 2009; 64:370-2.
161. Stampalija T, Gyte GML, Alfirevic Z. Utero–placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD008363; p. 143–145.
162. Starcevic M, Predojevic M, Butorac D, Tumbri J, Konjevoda P, Salihagic A. Early functional and morphological brain disturbances in late-onset intrauterine growth restriction. *Science Direct. Early Human Development* 93 (2016), p. 33–38.
163. Stephanie Nogel C, Ludger D, Stemmler M, Rascher W, Trollmann R. Preterm small-for-gestational age children: Predictive role of gestational age for mental development at the age of 2 years. *Science Direct. Brain and Development* 37 (2015), p. 394-401.
164. Stocker J and Cawthorne M. The influence of leptin on early life programming of obesity, *Trends in Biotechnology*, 2008, vol. 26, no. 10, p. 545–551.
165. Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998; 133: 67–72.
166. Susan Sayers M, Paul Lancaster A, Clare L, Whitehead D. Fetal Growth Restriction: Causes and Outcomes *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, 2017, Pages 132-142
167. Takeuchi A, Yorifuj T, Takahashi K, Nakamura M, Toshihide K, Kageyama, T, Hiroyuki D. Neurodevelopment in full-term small for gestational age infants: A nationwide Japanese population-based study. *Science Direct. Brain and Development* 38 (2016), p. 529-537.
168. Teeninga N, Schreuder M, Bökenkamp A, Delemarre-van de Waal H, and van Wijk J, Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2008, vol. 23, no. 5, p. 1615–1620.
169. The SCOPE Pregnancy Research Study. [<http://www.scopestudy.net/>]: 2014; 13: 378–389.
170. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90:140–9.
171. UNICEF, 2014. Global Nutrition Report. Action accountability to accelerate the world's progress on nutrition based on Multiple Indicator Cluster Surveys, Demographic and Health

- Surveys and other nationally representative surveys, 1995-2012, www.ebrary.ifpri.org/cdm/ref/collection/p15738coll2/id/128484
172. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Predictable Progressive Doppler Deterioration in IUGR – Does it really exist? *Am J Obstet Gynecol* 2013 Aug 30. doi: pii: S0002-9378(13)00927-7. 10.1016/j.
 173. Unterscheider J, Geary MP, Daly S, McAuliffe FM, Kennelly MM, Dornan J, et al. The customised fetal growth potential: a standard for Ireland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Jan; 166(1): 14-7.
 174. Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippa I, Cameroni I, Orsenigo F, et al. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 166–70.
 175. Vintzileos AM, Knuppel RA. Multiple parameter biophysical testing in the prediction of fetal acid-base status. *Clin Perinatol* 1994; 21: 823-847.
 176. Visentin S, Grumolato F, Battista G, Di Camillo B, Grisan E, Cosmi E. Early origins of adult disease: Low birth weight and vascular remodeling. *Science Direct. Atherosclerosis* 237 (2014), p. 391-399.
 177. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, Schaaf J, Mol BW, Pajkrt E. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208 (5): 374 e1-6.
 178. Watemberg N, Silver S, Harel S, Lerman-Sagie T. Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2002; **17**:117–122.
 179. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population–based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 745–50.
 180. WHO/UNICEF. Low birth weight country, regional and global estimates, 2004: http://www.unicef.org/publications/index_24840.html; 6; 74–75.
 181. Wilkinson AR, Ahluwalia J, Cole A, Crawford D, Fyle J, Gordon A, et al. Management of babies born extremely preterm at less than 26 weeks of gestation: a framework for clinical practice at the time of birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 2–5.
 182. Wright J, Morse K, Kady S et al. Audit of fundal height measurements plotted on customised growth charts *J Matern Fetal Med.* 2010; 12: 94–6.

183. Xiaoping L, Chen Y, Jiangfeng Y, Fengxiu O, Fan J, and Zhang J. The Optimal Postnatal Growth Trajectory for Term Small for Gestational Age Babies: A Prospective Cohort Study. *Science Direct. The Journal of Pediatrics* 166 (2015) p. 54-58.
184. Yajnik S. Nutrient-mediated teratogenesis and fuel-mediated teratogenesis: two pathways of intrauterine programming of diabetes, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2009, vol. 104, supplement, pp. S27–S31.
185. Yakoob MY, Zakaria A, Waqar SN, Zafar S, Wahla AS, Zaidi SK, et al. Does malaria during pregnancy affect the newborn? *J Pak Med Assoc* 2005; 55:543–6.
186. Yanney M and Marlow N. “Paediatric consequences of fetal growth restriction,” *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2004, vol. 9, no. 5, pp. 411–418.
187. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:91–6.
188. Yuh-Jyh L, Tainan T. Editorial Low Birth Weight, Preterm Births and Intrauterine Growth Retardation in Relation to Parental Smoking During Pregnancy. *Pediatrics and Neonatology* 55 (2014), p. 3-4.
189. Zhang Q, Yuanyuan W, Xiaona X, Zhang Y, Dujia L, Yuan H, Jihong X. Effect of folic acid supplementation on preterm delivery and small for gestational age births: A systematic review and meta-analysis. *Science Direct Reproductive Toxicology* 67 (2017), p. 35-41.

Asocieri dintre sănătatea maternă, adaptarea clinico-metabolică cu dizabilitățile neurologice, somatice și fizice la copiii MVG



Deprimarea activității medii fermentative SDH*; pH≤7,0; scor Ballard < 5 puncte stabilit pentru vârsta de gestație



Notă: semnificație statistică *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Ω – la copiii MVG la termen; # – la copiii MVG prematuri.

Valorile medii ale indicilor antropometrici la copiii mici pentru vârsta de gestație la termen în funcție de gen, în primul an de viață, comparativ cu
AVG

	Feminin					Masculin				
	Naștere	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	Naștere	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Masa, g	AB***	AB**		AB*	A*B**	AB***	AB***			
Lot control	3487,55* ±405,83	5972,76 ±801,67	7507,59 ±1 243,85	9236,55 ±1364,49	10 284,48 ±1 127,51	3 802,50 ±397,84	6 302,83 ±763,68	7 742,61 ±1 023,49	8 870,65 ±1 133,90	9 957,61 ±969,19
MVG simetrici	2 113,27 ±414,83	4 950,00 ±787,71	6 600,00 ±887,69	8 138,18 ±705,08	9 209,09 ±863,37	2 234,57 ±160,37	5 118,57 ±759,22	7 128,57 ±626,40	8 307,14 ±1 002,67	9 300,00 ±993,73
MVG asimetrici	2 306,48 ±191,36	5 227,20 ±741,25	7 032,00 ±891,85	8 356,00 ±1 090,23	9 236,00 ±1 134,27	2 281,48 ±190,75	5 567,67 ±785,26	7 316,15 ±853,25	8 718,79 ±934,81	9 619,39 ±1024,68
Talia	A***B*C***	AB***	AB***	AB***	AB***	AB***	A*B***	A**B***	A*B***	B*
Lot control	51,03±1,61	60,17 ±1,89	67,21 ±2,65	72,90 ±1,99	77,33 ±2,35	52,59 ±1,78	61,63 ±2,43	67,41 ±2,46	72,57 ±2,37	75,57 ±3,07
MVG simetrici	47,00±,33	57,18 ±1,60	63,32 ±,89	68,68 ±1,95	72,36 ±,73	47,14 ±,69	58,57 ±3,31	64,00 ±2,58	69,86 ±2,73	74,57 ±2,82
MVG asimetrici	50,08±1,19	57,32 ±2,64	64,32 ±2,23	70,32 ±2,66	74,24 ±2,35	49,55 ±,62	57,74 ±3,18	64,41 ±2,32	69,35 ±2,39	73,65 ±2,65
PC	A***C**					AB***	A*B***			
Lot control	34,10±1,57	39,45±,94	42,03±1,48	44,55±1,49	45,67±1,2	35,07 ±1,69	40,51 ±1,73	42,52 ±1,30	44,39 ±1,71	45,77 ±1,67
MVG simetrici	32,09±,30	37,23±,46	41,16±1,72	43,36±,61	44,91 ±2,02	32,71 ±1,98	38,39 1,46	41,14 2,01	43,00 2,45	44,36 2,17
MVG asimetrici	33,56±1,00	37,96±2,48	41,25±1,99	43,64±2,44	44,60 ±2,41	33,61 ±,75	38,80 ±1,98	41,98 ±1,68	44,24 ±1,84	45,61 ±1,93

A - diferență semnificativă între lotul control și lotul MVG simetrici

B - diferență semnificativă între lotul control și lotul MVG asimetrici

C - diferență semnificativă între loturile MVG simetrici și asimetrici

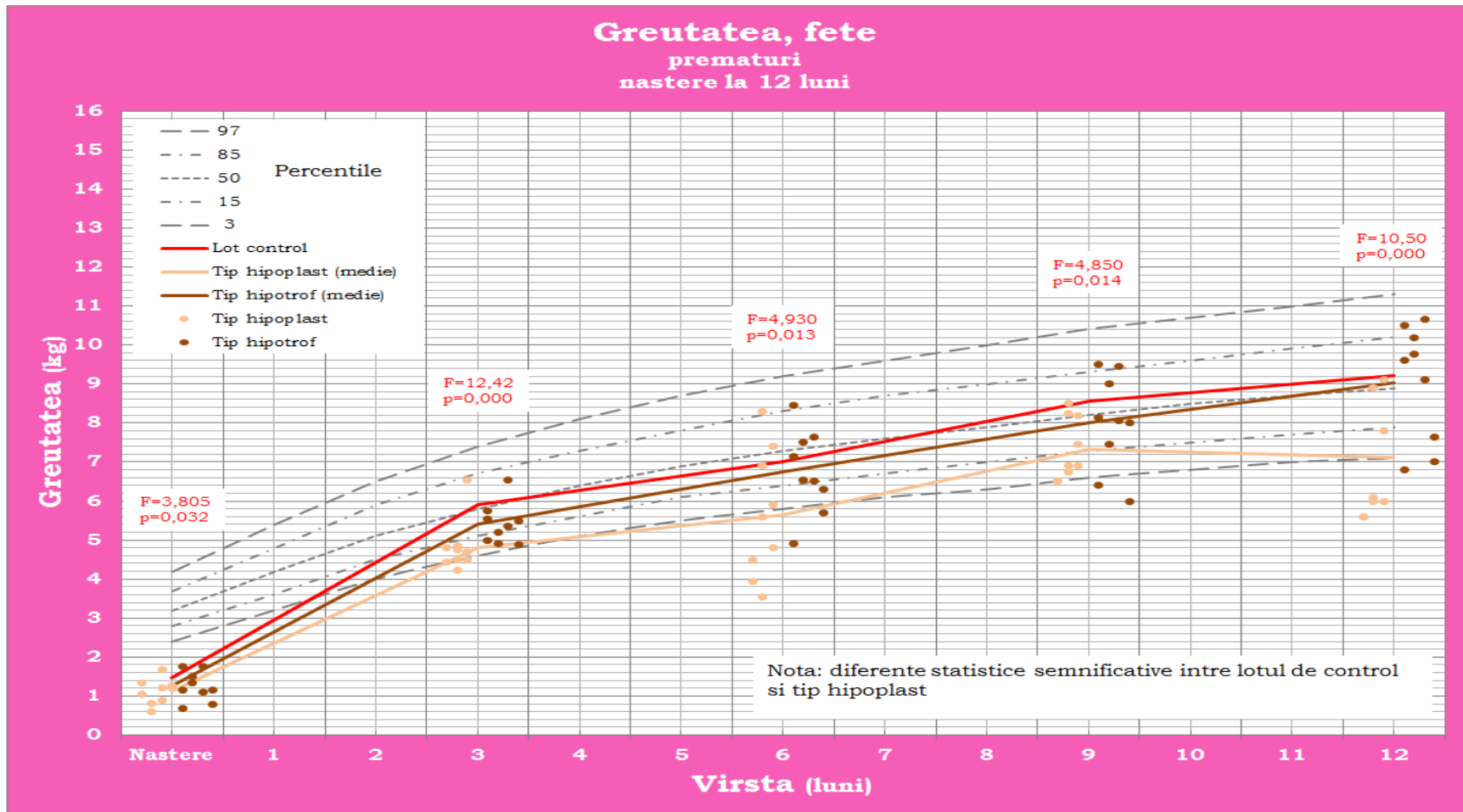
Semnificație statistică: p<0,05*; p<0,01**, p<0,001***

Valorile medii ale indicilor antropometrici la copiii mici pentru vârsta de gestație prematuri în funcție de gen, în primul an de viață, comparativ cu AVG

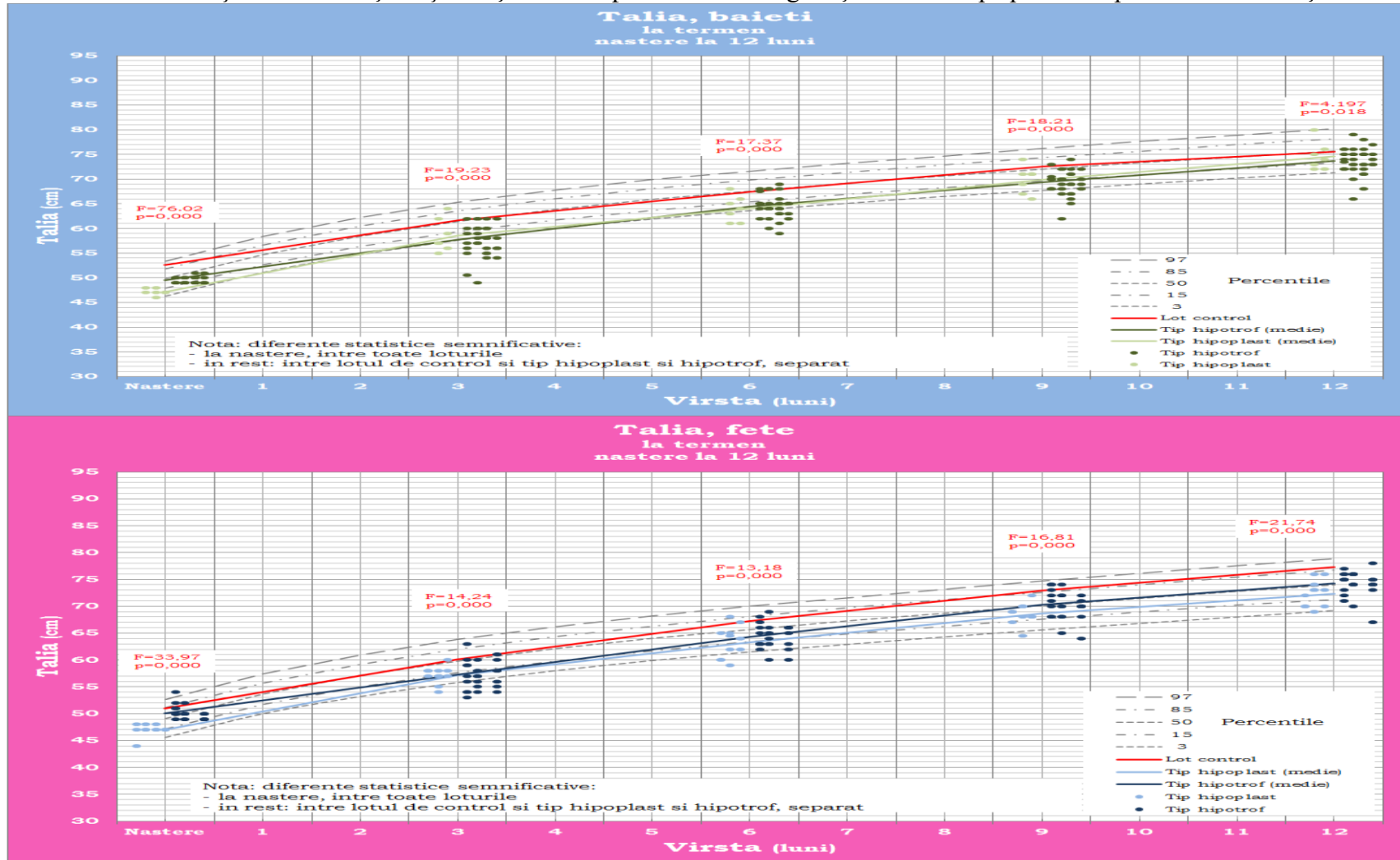
	Feminin					Masculin				
	Naștere	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	Naștere	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Masa	A*	A***	A*	A*	A***C**	B*	A*			
Lot control	1 475,53 ±324,45	5 897,37 ±476,82	7 018,42 ±724,23	8 553,95 ±926,96	9 205,26 ±713,73	1 596,43 ±240,47	5 748,57 ±581,07	7 510,00 ±712,16	8 607,14 ±766,07	9 678,57 ±897,80
MVG simetrici	1 117,22 ±314,36	4 814,44 ±680,35	5 655,56 ±1 622,39	7 327,78 ±796,13	7 111,11 ±1 536,59	1 440,00 ±247,61	5 000,00 ±674,54	6 283,33 ±1 833,48	7 808,33 ±1 500,14	8 125,0 ±1 905,19
MVG asimetrici	1 252,22 ±383,02	5 410,00 ±523,12	6 744,44 ±1 075,42	8 000,56 ±1 237,67	9 032,22 ±1 503,21	1 241,30 ±375,84	5 512,00 ±237,62	6 595,00 ±595,56	8 515,00 ±951,04	8 690,0 ±1 354,58
Talia		A***B*C*	A***	A**	A**C**		A***C*		A*	
Lot control	39,68 ±2,63	59,89 ±2,02	67,26 ±3,28	71,37 ±2,85	75,79 ±3,26	39,64 ±3,50	60,71 ±1,98	66,29 ±3,77	73,43 ±3,39	76,21 ±2,39
MVG simetrici	37,56 ±2,60	55,67 ±1,00	59,00 ±5,12	68,44 3±,61	70,33 ±4,77	40,83 ±3,87	57,33 ±,52	64,50 ±5,36	69,50 ±2,07	73,83 ±5,91
MVG asimetrici	41,00 ±3,84	57,89 ±1,17	65,44 ±2,70	70,44 ±3,28	75,06 ±4,91	41,20 ±2,94	59,50 ±1,27	63,90 ±4,61	70,20 ±3,29	75,40 ±4,65
PC		A**	A*	A*	A***C*		A**	A**		A**C*
Lot control	27,58 ±1,80	39,71 ±1,78	41,97 ±1,18	44,39 ±1,33	45,18 ±1,51	27,64 ±1,45	39,89 ±1,16	43,21 ±1,42	43,96 ±1,60	45,82 ±1,01
MVG simetrici	26,16 ±2,29	33,72 ±0,26	40,44 ±2,00	42,72 ±1,71	42,97 ±2,14	27,66 ±1,50	38,50 ±0,54	40,91 ±1,77	42,75 ±1,75	44,00 ±1,81
MVG asimetrici	28,0 ±2,06	38,78 ±0,50	41,83 ±1,32	43,55 ±1,55	44,83 ±1,71	28,10 ±2,02	39,50 ±0,40	42,50 ±0,97	44,60 ±1,17	45,70 ±0,78

A - diferență semnificativă între lotul control și lotul MVG simetrici
 B - diferență semnificativă între lotul control și lotul MVG asimetrici
 C - diferență semnificativă între loturile MVG simetrici și asimetrici
 Semnificație statistică: p<0,05*; p<0,01**, p<0,001***

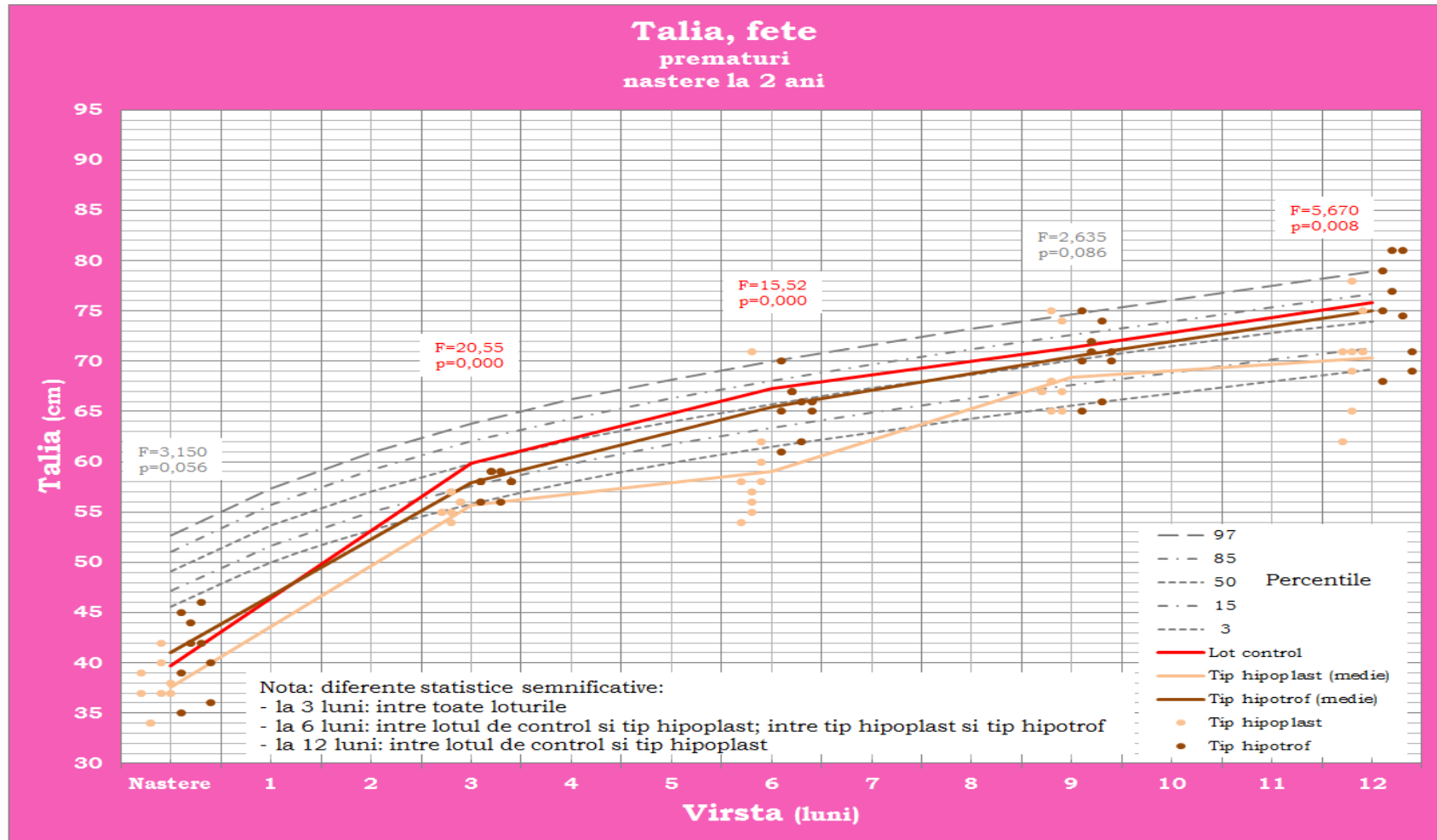
Dinamica adaosului ponderal la fetițele mici pentru vârsta de gestație prematură pe parcursul primului an de viață



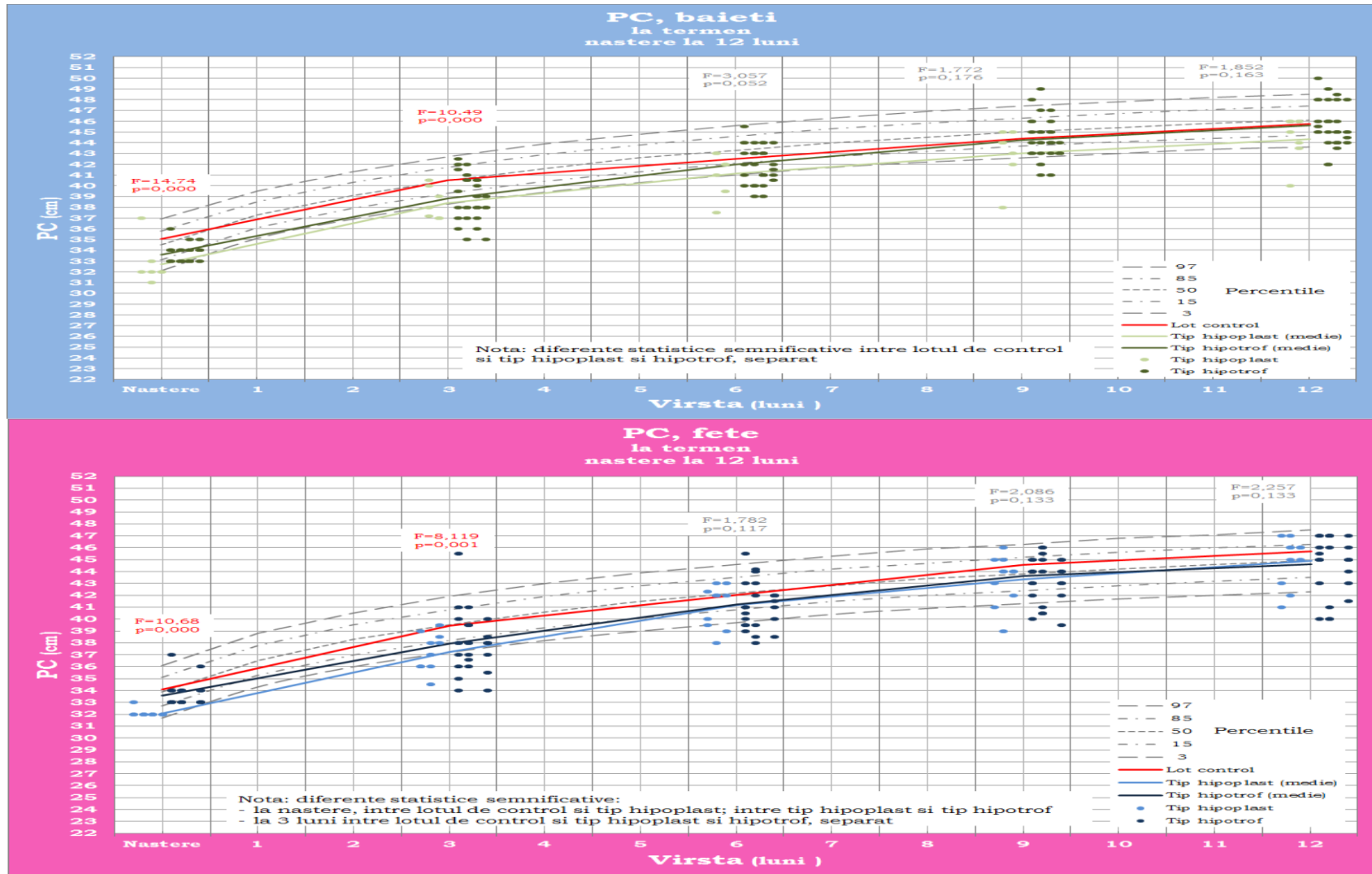
Dinamica creșterii taliei fetițelor și băieților mici pentru vârsta de gestație la termen pe parcursul primului an de viață



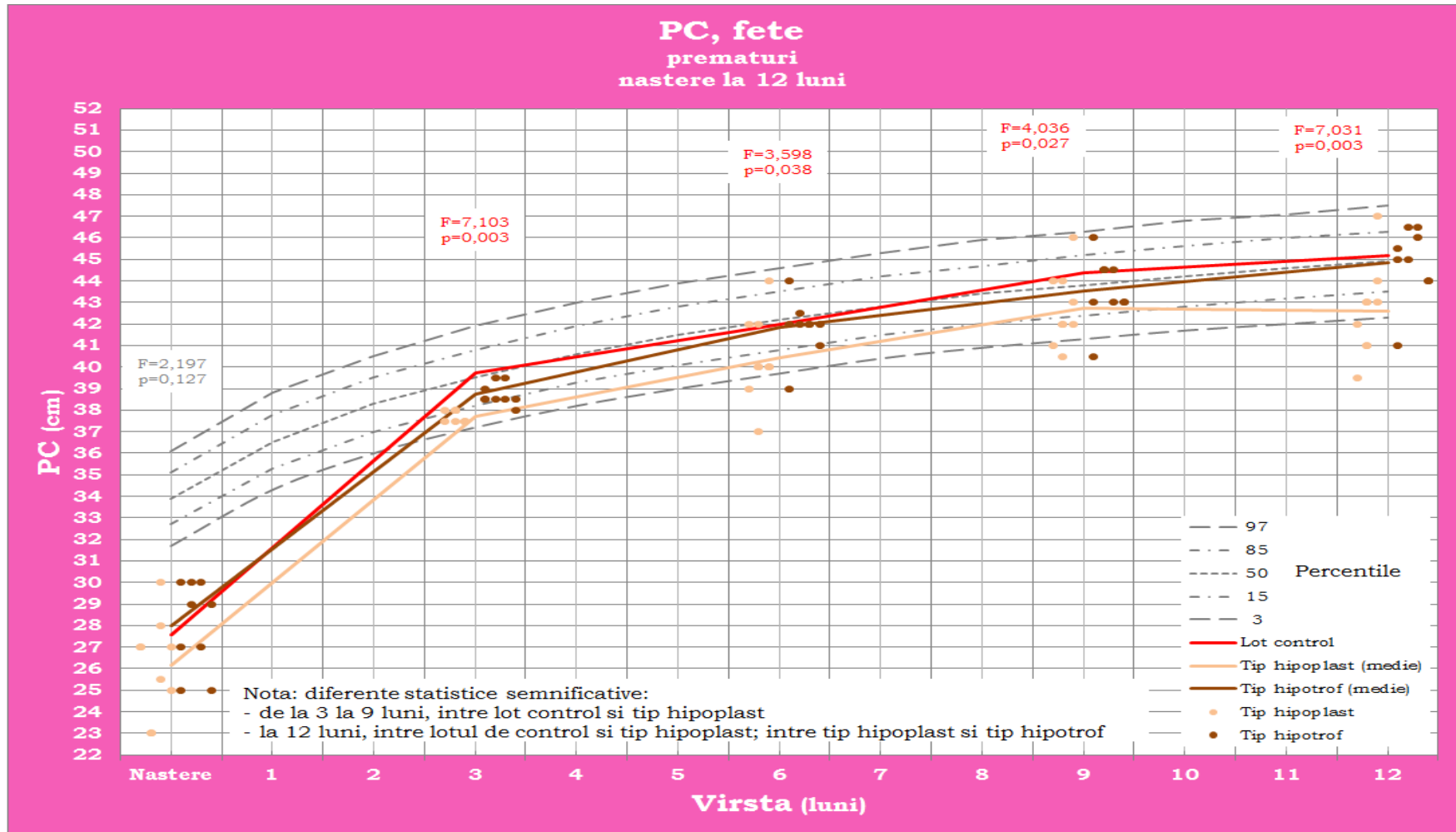
Dinamica creșterii taliei la fetițele mici pentru vârsta de gestație prematură pe parcursul primului an de viață



Dinamica creșterii PC la fetele și băieții mici pentru vârsta de gestație la termen pe parcursul primului an de viață



Dinamica creșterii PC la fetițele mici pentru vârsta de gestație prematură pe parcursul primului an de viață



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМШР)

MD - 2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

2062, мун. Кишинэу, ул. Буребиста, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com



„APROB”

Director IMSP IMȘIC
Dr. în șt.med., conf.univ

Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „PROGNOZAREA DIZABILITĂȚILOR NEUROLOGICE LA NOU-NASCUTII MVG LA VIRSTA DE 1 AN ÎN FUNCȚIE DE MATURITATEA NEUROMUSCULARĂ”

2. De cine a fost propusă: Ala CURTEANU, Ala JITARCIUC

3. Unde a fost implementată: 1) Secția RTI nou-născuți IMȘIC ; 2) Secția de Supraveghere și Îngrijire neonatală.

4. Surse informaționale:

- Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, Souza JP, Mori R, Gülmezoglu AM, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet*2011; 377:1855–61.

-Molteno CD, Woods D, Hollingshead J. A 5-year follow-up study of full term small for gestational age infants in Cape Town. *Dev Brain Dysfunction*1995; 8:119–126.

-Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008; 29(Suppl A): S86-91.

5. Rezultatele folosirii metodei: Metoda propusă se bazează pe rezultate analizei activității medii fermentative inferioară a SDH în prima zi de viață la copiii MVG și dereglarea mecanismelor adaptive cu perturbări metabolice instalate. La copilul MVG tip simetric dereglările proceselor de adaptare metabolică sunt și ele mai profunde. Acest fenomen este confirmat și prin maturitatea neuromusculară mai redusă a nou-născuților MVG simetrici

Efecacitatea implementării: Aplicarea algoritmului monitorizării dă posibilitatea de a prognoza dizabilitățile neurodevelopmentale pentru domeniul motor, cognitiv, și expresiv la copiii cu MVG.

Vicedirector de cercetare,

Inovare și transfer tehnologic
Dr. hab. în șt.med., prof.univ.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Dr. în șt.med., conf.univ

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.435 din 15.03.2016

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМнР)

MD - 2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

2062, мун. Кишинэу, ул. Бурбиста, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

„APROB”

Director IMSP IMȘIC
Dr. în șt.med., conf.univ

Sergiu GLADUN



ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „APLICAREA ALGORITMULUI MONITORIZĂRII APRECIERII DIZABILITĂȚILOR NEUROLOGICE LA COPIII MVG LA VARSTA DE 1 AN DE VIAȚA BAZATE PE PH DIN CORDONUL OMBILICAL”

2. De cine a fost propusă: Ala CURTEANU, Ala JITARCIUC

3. Unde a fost implementată: 1) Secția RTI nou-născuți IMȘIC ; 2) Secția de Supraveghere și Îngrijire neonatală.

4. Surse informaționale:

- Stratulat P. Ghid de neonatologie, Chișinău 1998.
- Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth restricted fetuses. BJOG1995; 102:963-9.

5. Rezultatele folosirii metodei: Metoda propusă se bazează pe rezultate analizei activității medii fermentative inferioară a SDH în prima zi de viață la copiii MVG. Altfel spus, pe fundalul modificărilor structurale profunde în complexul feto-placentar, la copilul MVG tip simetric dereglările proceselor de adaptare metabolică sunt și ele mai profunde, Acest fenomen este confirmat și prin maturitatea neuromusculară mai redusă a nou-născuților MVG simetrici (pentru nou-născuții MVG simetrici sc Ballard 21,43±0,94, iar pentru MVG asimetrici 25,34±0,98, p<0,05), ceea ce ar putea reprezenta alți indicatori a stării de sănătate a copilului MVG în creștere.

Efecacitatea implementării: Aplicarea algoritmului monitorizării dă posibilitatea de a prognoza dizabilitățile neurodevelopmentale pentru domeniul motor, cognitiv, și expresiv la copiii cu MVG.

Vicedirector de cercetare,

Inovare și transfer tehnologic
Dr. hab. în șt.med., prof.univ.

Secretar științific
Dr. în șt.med., conf.univ

Ninel REVENCO

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.436 din 15.03.2016

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМиР)

MD - 2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

2062, мун. Кишинэу, ул. Бурбиста, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com



ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODA HISTOLOGICĂ PLACENTARĂ - PENTRU APRECIEREA RISCULUI PERTURBĂRILOR DE CREȘTERE ȘI DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ”.

2. De cine a fost propusă: Ala CURTEANU, Ala JITARCIUC

3. Unde a fost implementată: 1) Secția RTI nou-născuți IMȘIC ; 2) Secția de Supraveghere și Îngrijire neonatală. Termenul de activitate cuprinde perioada de timp: de la 05.10.2013 până la 01.03.2015. Secțiile deservite: 1) Șef secție Supraveghere și Îngrijire neonatală, IMSP IMȘIC 2) Secția neurologie nou-născuți.

4. Surse informaționale:

- Ala Curteanu Diagnosticul și corecția diferențiată a procesului de adaptarea copilului născuți de mamele cu „boală avortivă Autoref. tezei dr. med, Chișinău, 1997.-196 p.
- DeVore G.R., Platt L.D. Diagnosis of intrauterine growth retardation: the use of sequential measurements of fetal growth parameters. Clin Obstet Gynecol 1987; Dec., 30:4:968-984.
- Grantham-McGregor. Small for gestational age, term babies, in the first six years of life. European Journal of Clinical Nutrition 1998; 52: S59-S64.

5. Rezultatele folosirii metodei: Factorii de risc placentari ai copilului MVG cu tipul copilului cu GMN relevă 3 tipuri de leziuni: de caracter vascular, inflamator și cele legate de imaturitatea patologică a placentei care ar putea conduce la dezvoltarea insuficienței circulatorii utero-placentare și în consecință la RDIU și copil MVG.

Efecacitatea implementării: Aplicarea factorilor de risc placentar dă posibilitatea de a prognoza dizabilitățile neurodevelopmentale pentru domeniul motor, cognitiv, și expresiv la copilul cu MVG și aplicate ca un indicator al sănătății publice

Vicedirector pe știință
Dr. med., conf. univ.

Ala CURTEANU

Secretar științific
Dr. med., conf. univ.

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.424 din 01.12.2015

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМнР)

MD - 2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+ 37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

2062, мун. Кишинэу, ул. Буребиста, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс (+ 37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

„APROB”
Director IMSP IMȘIC
Dr. hab. în med., prof. univ
Laureat al premiului de stat
Marin ROTARU



ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „SCRININGUL PERIMETRULUI CRANIAN LA NOU-NĂSCUȚII MVG CA MARKER AL REZULTATELOR NEURODEVELOPMENTALE REDUSE.”

2. De cine a fost propusă: Ala CURTEANU, Ala JITARCIUC

3. Unde a fost implementată: 1) Secția RTI nou-născuți IMȘIC ; 2) Secția de Supraveghere și Îngrijire neonatală. Termenul de activitate cuprinde perioada de timp: de la 05.10.2013 până la 01.03.2015. Secțiile deservite: 1) Șef secție Supraveghere și Îngrijire neonatală, IMSP IMȘIC 2) Secția neurologie nou-născuți.

4. Surse informaționale:

- Crane J.P., Kopta M.M. Comparative newborn anthropometric data in symmetric versus asymmetric intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 518.

- Guihard-Costa AM, Thiebaugeorges O, Droulle P. Biométrie foetale: standards de croissance et croissance individuelle. *Encycl Méd Chir* 1999; 16(Elsevier SAS, Paris), Obstétrique 5-013-C-10.

- DeVore G.R., Platt L.D. Diagnosis of intrauterine growth retardation: the use of sequential measurements of fetal growth parameters. Clin Obstet Gynecol 1987; Dec., 30:4:968-984.

5. Rezultatele folosirii metodei: Utilizarea scringului perimetrului cranian în primul an de viață a putut stabili ca copiii MVG hipoplastici începând în cu vârsta de 3 luni de viață prezintă pronosticul unei dezvoltări neurodevelopmentale mai deficitare decât cei hipotrofici, astfel încât hipoplăsticii necesită programe de intervenții timpurii mult mai precoce decât hipotroficii.

6. Efecacitatea implementării: Dizabilitățile neurodevelopmentale pentru domeniul motor, cognitiv, și expresiv la copiii MVG hipoplastici sunt mult mai severe la vârsta de 1 an decât la cei cu tipul hipoplastic.

Vicedirector de cercetare,
inovare și transfer tehnologic
Dr. în med., conf. univ.

Ala CURTEANU

Secretar științific
Dr. în med., conf. univ.

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.426 din 01.12.2015

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМшР)

MD - 2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

2062, мун. Кишинэу, ул. Буребиста, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

„APROB”

Director IMSP IMȘIC
Dr. hab. in med., prof. univ
Laureat al premiului de stat
Marin ROTARU



ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODĂ DE DIAGNOSTIC PRECOCE A SECHELELOR NEUROLOGICE LA NOU-NASCUTILOR MVG LA PRIMUL AN VIATA”.

2. De cine a fost propusă: Ala CURTEANU, Ala JITARCIUC

3. Unde a fost implementată: 1) Secția RTI nou-născuți IMȘIC ; 2) Secția de Supraveghere și Îngrijire neonatală. Termenul de activitate cuprinde perioada de timp: de la 05.10.2013 până la 01.03.2015. Secțiile deservite: 1) Șef secție Supraveghere și Îngrijire neonatală, IMSP IMȘIC 2) Secția neurologie nou-născuți.

4. Surse informaționale:

- Crane J.P., Kopta M.M. Comparative newborn anthropometric data in symmetric versus asymmetric Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Antenatal hypoxemia does not affect umbilical artery waveforms in sheep. Obstet Gynecol 1990; 75: 590-593

- Nijhuis I J, ten Hof J, Mulder E J, Nijhuis J G, Narayan H, Taylor DJ et al. Fetal heart rate (FHR) parameters during FHR patterns A and B: a longitudinal study from 24 weeks' gestation. Prenat Neonat Med 1998; 3: 383-393

5. Rezultatele folosirii metodei: Metoda propusă se bazează pe capacitatea n-nitrotetrazolului violet de a oxida diferite substrate, de a restabili și a forma în limfocitele sîngelui periferic pigmenți insolubili sub forma granulelor de formazan. Determinarea cantitativă a statutului energetic intracelular a fost posibil de apreciat cu ajutorul indicilor: activitatea medie fermentativă (Q), coeficientul variației (V), coeficientul asimetriei (A)..

6. Efecacitatea implementării: Aplicarea algoritmului monitorizării dă posibilitatea de a prognoza dizabilitățile neurodevelopmentale pentru domeniul motor, cognitiv, și expresiv la copiii cu MVG.

Vicedirector de cercetare,
Inovare și transfer tehnologic
Dr. in med., conf. univ.

Ala CURTEANU

Secretar științific
Dr. med., conf. univ

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.425 din 01.12.2015



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ NR. 5358

DIN 22.06.2016

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHISINAU

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 5358

Data înregistrării: 05.05.2016

Numărul cererii: 95

Denumirea obiectului: „ESTIMAREA PARTICULARITĂȚILOR
ADAPTĂRII CLINICE A COPIILOR MVG ÎN PERIOADA NEONATALĂ”

Autori:

Jitarciuc Ala **IDNP:** 2002001032079


Curteanu Ala **IDNP:** 0991201881913

Titularul drepturilor patrimoniale:

Instituția Medico-Sanitară Publică "Institutul Mamei și Copilului"

IDNO: 1003600151643

L.S.



Sef Directie Drept de Autor





REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ NR. 5357

DIN 22.06.2016

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 5357

Data înregistrării: 05.05.2016

Numărul cererii: 94

Denumirea obiectului: „PROGNOZA RISCULUI APARIȚIEI
NOU-NĂSCUȚILOR MICI PENTRU VÂRSTA GESTAȚIONALĂ”

Autori:

Jitarciuc Ala **IDNP:** 2002001032079

Curteanu Ala **IDNP:** 0991201881913

Titularul drepturilor patrimoniale:

Instituția Medico-Sanitară Publică "Institutul Mamei și Copilului"

IDNO: 1003600151643

L.S.



Șef Direcție Drept de Autor





REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR

DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 5359

DIN 22.06.2016

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 5359

Data înregistrării: 05.05.2016

Numărul cererii: 96

Denumirea obiectului: „EVALUAREA MORBIDITĂȚII SOMATICE,
NEUROLOGICE A COPILULUI MVG ÎN PRIMUL AN DE VIAȚĂ CU
AJUTORUL TESTULUI BSID - III”

Autori:

Jitarciuc Ala **IDNP:** 2002001032079

Curteanu Ala **IDNP:** 0991201881913

Titularul drepturilor patrimoniale:

Instituția Medico-Sanitară Publică "Institutul Mamei și Copilului"

IDNO: 1003600151643

L.S.



Sef Directie Drept de Autor



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata Jitarciuc Ala, 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.

Ala Jitarciuc

22.01.2017

Curriculum vitae

Nume, prenume Ala Jitarciuc
Data și locul nașterii 29 aprilie, 1979, r-n Drochia s. Mândâc
Cetățenia Republica Moldova



STUDII

2005 – 2008 IMSP Institutul Mamei și Copilului
Studii doctorat, specialitatea Pediatrie și neonatologie
Chișinău, Moldova

2002 – 2005 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Rezidențiat, specialitatea Pediatrie
Chișinău, Moldova

1996 – 2002 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Facultatea Medicină Generală, specialitatea Pediatrie
Chișinău, Moldova

ACTIVITATEA

PROFESIONALĂ

2008 – prezent IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul Științific Perinatologie,
Cercetător științific.

STAGII, STUDII

2006 Participantă la desfășurarea studiului de evaluare a calității serviciilor perinatale în 10 maternități raionale, inclusiv starea epidemiologică și materială a maternităților, ordinul Ministerului Sănătății, nr. 110 din 07.03.2006.

2007 Seminarul „Diagnosticul leziunilor cerebrale la nou-născut” pentru medicii neonatologi de la nivelele II și III cu 4 specialiști din Spitalul Universitar din Geneva, Elveția, grup condus de profesorul M. Berner.

2009 Stagiu practic dedicat kinetoterapiei la nou-născuți, Centrul Regional de Terapie Intensivă, Maternitatea Cuza-Vodă, Iași, România, 23-27.11.09

2009 Seminarul „Supravegherea nou-născuților externați din secția de terapie intensivă”, 09-13.02..2009, moderat de prof. Robert Cicco, Dyane Sheifild (Pitsburg, SUA).

2009 Studiul operațional dedicat rezultatelor de sănătate și neurodezvoltare la copiii luați în supraveghere în sistemul de Follow-up. Partener Institutul

Tropical și de Sănătate Publică, Bazel, Elveția (proiectul Modernizarea sistemului perinatal în Moldova, 2008-2011, faza 2).

2011 Executant în cadrul proiectului instituțional IMSP IMC cu tema “Specificul evoluției infecției la nou-născutul prematur și dezvoltarea metodelor de prevenire a complicațiilor infecțioase” (2011-2014).

2014 Studiul „Evaluarea disponibilității serviciilor și gradelor de pregătire a spitalelor - SARA-H”, OMS 11-22.03.2014.

2015 Executant în cadrul proiectului instituțional IMSP IMC cu tema “Prevenirea dizabilităților, inclusiv a paraliziei cerebrale (PC), la copiii prematuri prin creșterea accesului la servicii calitative și echitabile de detecție și intervenție timpurie” (2015-2018).

Domeniile de Pediatrie și Neonatologie

interes științific

ACTIVITATEA

ȘTIINȚIFICĂ

Autor a 30 lucrări științifice publicate în reviste de specialitate, 12 comunicări orale la congrese naționale și internaționale, 3 certificate cu drept de autor și 5 certificate de inovator.

Cunoașterea

limbilor

Limba română – limba maternă; limba franceză – fluent; limba rusă – fluent

Date de contact

str. Independenței 2/2, ap. 26, MD-2028, Chișinău, Republica Moldova
+373 22523321; +373 79799121; alla_jitarciuc@mail.ru