

CORINA ILIADI-TULBURE

ASPECTE ANTENATALE ȘI POSTNATALE ALE RESTRICȚIEI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de obstetrică și ginecologie

SUMMARY

ANTENATAL AND POSTNATAL ASPECTS IN INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

Key words: intrauterine growth restriction, US exam, Doppler velocimetry, diagnostic biomarkers

The IUGR currently constitutes one of the most complex issues of modern obstetrical and perinatal sciences, its incidence constantly increasing and influencing wellbeing indicators at birth. In these situations is very important to use an early diagnosis algorithm and an evidence-based decision on optimal delivery. The scientific data indicate an increase in the incidence of IUGR. The studies indicate different risk factors in IUGR cases, as well as frequent pregnancy complications in these situations. There is a need to differentiate between children with IUGR and children with low birth weight (under 2800 gr.) – having constitution hypotrophy as indicated by family history, paraclinical investigations and further harmonious development of these children for the longer term. The distinction is imperative in the light of the difference in obstetrical and oversight mechanisms. There is a hierarchy IUGR assessment methods early in the pregnancy (28-32 weeks), most effective being the USG exam, followed by Doppler velocimetry that represents a complementary, however important and necessary, diagnosis means. It is also necessary to use *in utero* growth curbs and the percentile concept. MBased on the results of the assessment of the newborn according to the Apgar score, and the levels of the perinatal indicators in literature, the cesarian section is the preferred delivery option in the case of IUGR. The long term examination of newborns with IUGR indicate that significant differences in the development dynamics, children born by cesarian section displaying more satisfactory perinatal results, compared to those born per vias naturalis.

РЕЗЮМЕ

АНТЕНАТАЛЬНЫЕ И ПОСТНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития плода, УЗИ, Допплерометрия, биологические маркеры

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) имеет большое значение для современной акушерской практики и занимает особое место в структуре перинатальной смертности и заболеваемости, оставаясь до сих пор на высоком уровне. Очень важны диагностика и лечение ЗВРП, особенно в ранние сроки беременности и для решения оптимального метода родоразрешения. Результаты проведенных исследований выявили повышение частоты проявления ЗВРП, ряд факторов риска в проявлении ЗВРП и частое обострение гестационного периода. Необходимо определять группу детей с малым весом (ниже 2800 г) – конституциональные гипотрофики, с помощью семейного и параклинических анализов и благоприятного состояния новорожденных, в связи с тем, что акушерское ведение и метод родоразрешения в этих ситуациях различны. Исследования позволили определить УЗИ как главный метод диагностики в случаи ЗВРП в ранние сроки беременности (28-32 недели). Допплеро-метрия является вспомогательным но важным методом диагностики. Отмечена необходимость применения внутриутробной шкалы развития плода. Определение состояния новорождённого с помощью шкалы Апгара, уровень перинатальной смертности, заболеваемости и биологических маркёров, выявляет кесарево сечение как оптимальный метод родоразрешения в случаи ЗВРП. Обследование гипотрофиков выявило более выраженные изменения при естественном родоразрешении в сравнении с детьми рожденными с помощью кесарево сечения.

Actualitate

Restricția de creștere intrauterină (RCIU) a fătului este o problemă complexă în obstetrica și perinatologia contemporană, necesitând implicarea specialiștilor din domeniile medical și social, pentru efectuarea unui management multiaspectual. Interesul pentru RCIU a fătului este apreciat și de variația incidenței cu care se manifestă. În baza datelor literaturii de specialitate este prezentă o diferență considerabilă dintre incidența acestuia în țările industrial dezvoltate (între 3-7% cazuri) vs. țările în curs de dezvoltare (până la 30% cazuri). Nu poate fi trecut cu vederea locul pe care îl ocupă această patologie în structura mortalității și morbidității perinatale. Conform datelor UNICEF, anual în lume, se nasc 18 mln. copii cu masa mică la naștere, revenindu-le 60-80% din cazurile de mortalitate neonatală, printre aceste cazuri datând și RCIU a fătului. Un moment caracteristic pentru RCIU a fătului, este aspectul său poli etiologic. Cercetătorii interesați de problema dată relatează prezența unui șir de factori de geneză maternă, fetală, placentară, de mediu, precum și frecvența asocierii acestora, care influențează dezvoltarea restricției fetale [3,10,11]. Studiile relatează și corelația directă dintre gradul de severitate a RCIU a fătului, asocierea maladiilor caracteristice procesului de gestație și bolile de care suferă gestanta [4,8,10,11].

În cazul RCIU a fătului, se atestă și un istoric obstetrical, ginecologic și /sau somatic complicat, caracterizat printr-un nivel crescut al morbidității materne. Cele mai frecvente maladii întâlnite sunt cele renale, cardiovasculare, respiratorii [1,11,12]. În literatura de specialitate se vorbește despre influența hemoglobinopatiilor asupra manifestării RCIU a fătului, precum și a maladiilor endocrine. Printre femeile cu RCIU a fătului, se atestă o frecvență considerabilă a maladiilor și infecțiilor ginecologice, precum și prezența, în anamneză a întreruperilor de sarcină [10,11]. Caracterul poli etiologic al RCIU a fătului își găsește oglindire și în numeroasele studii, care, pe lângă influența nivelului morbidității gestantei, apreciază importanța parității, vârstei (sub 20 ani și peste 35 ani) și taliei materne (sub 150 cm). S-a constatat că mamele acestor copii au suferit, la rândul lor, de RCIU fiind necesară, în situațiile date, diferențierea dintre copiii cu masa mică la naștere, determinată genetic și copiii cu RCIU [2,10].

Starea de stres cronic manifestată pe parcursul sarcinii, poate conduce la complicații, una dintre ele fiind manifestarea RCIU a fătului în apr. 75% cazuri, dezecilibrând mecanismul de adaptare în organismul gestantei și influențând negativ dezvoltarea fătului [2,7]. Acțiunea factorilor toxici, în special pe parcursul sarcinii, este un alt moment important în dezvoltarea RCIU a fătului (noxe profesionale, surmenaj psihic, lucrul prelungit la computer (peste 6-8 ore/zi), acțiunea substanțelor chimice și temperaturile extreme). Factorii ce afectează creșterea fetală includ și tabagismul, utilizarea alcoolului, drogurilor și a unor substanțe medicamentoase. Acest

fenomen medico-social este mult mai răspândit decât se consideră a fi, necesitând o vigilență sporită, permițând stabilirea precoce a suferinței fetale și genezei RCIU a fătului.

Nutriția este un factor major care are consecințe nefavorabile asupra creșterii fetale pe termen îndelungat. Subnutriția maternă prin restricție calorică sau proteică, lipsa sau aportul insuficient de vitamine, micronutrienți, acizi grași polinesaturați, afectează creșterea fetală, astfel încât, greutatea fătului este mai redusă vs. cea preconizată. Scăderea conținutului de zinc, foliați și calciu se asociază frecvent cu RCIU a fătului [1,2,8]. A fost observată o corelație directă dintre gravitatea procesului patologic și creșterea incidenței alimentației preponderent vegetale și cu aport caloric scăzut, în special în formele severe de RCIU a fătului, fiind necesară, astfel, suplimentarea calorică [1,2,8].

RCIU a fătului îi este caracteristică evoluția patologică a perioadei de gestație, în majoritatea cazurilor, manifestată printr-un număr crescut de acutizări ale maladiilor somatice și asocierea frecventă a complicațiilor sarcinii [1,2,6,7]. Prezența gestozei precoce, cu creșterea incidenței acesteia în funcție de gradul RCIU a fătului, este explicată prin faptul că majoritatea modificărilor la nivelul placentar care se atestă, își au originea din schimbările timpurii caracteristice pentru gestoza. Stările hipertensive induse de sarcină și în special preeclampsia severă, se asociază frecvent cu RCIU a fătului, ultima fiind o consecință a modificărilor etiopatogenetice din preeclampsie sau fiind perceput ca o manifestare clinică propriu-zisă a preeclampsiei severe, ce necesită diagnosticare precoce, constituind indicație directă către extracția fetală urgentă. Sarcina cu RCIU a fătului poate evolua pe fondalul iminenței de întrerupere (avort spontan, naștere prematură) în aproximativ 30% cazuri [8,11]. A fost apreciată corelația directă dintre intensitatea RCIU a fătului și gradul anemiei feriprive [3,8].

Un moment important în managementul RCIU a fătului este diagnosticarea precoce a acestuia [1,2,3,10,11]. Complexitatea patologiei este relatată și de faptul că, *in utero*, acesta nu este decât un diagnostic de prezumție, care implică determinarea vârstei de gestație și este fondat, în mod conceptual, pe aprecierea masei estimative fetale (MEF), în baza determinării indicilor biometriei fetale și referirea către curbele de creștere. Totodată, se consideră că noțiunea de masa mică la naștere, percepe în realitate, două situații fundamentale diferite [3,7,8,10]. Într-un caz, este vorba de RCIU a fătului ce corespunde situației în care fătul nu a atins potențialul său intrinsec de creștere din cauza unei cinetici insuficiente de dezvoltare intrauterină sau prezența unei anomalii de creștere, survenită în urma dereglării din sistemul feto-matern. Altă situație reprezintă fătul constituțional mic, genetic determinat, care corespunde unei creșteri în limitele normei, fără asocierea patologiei în perioada de gestație. Este frecvent dificil de a face distincția dintre aceste

două entități. Însă, este cert faptul, că noțiunea de RCIU include copiii care sunt de dimensiuni mici în raport cu cele prevăzute, în funcție de talia și ponderea părinților, în raport cu vârsta de gestație. Astfel se impune necesitatea diferențierii acestor două entități, ceea ce conferă, în plus, dificultate diagnosticării RCIU a fătului în unele situații.

Diagnosticul RCIU a fătului, este unul ecografic, având specificitate de 80-90% și sensibilitate de 80-96%. Numeroși autori consideră că în scopul obținerii unor aprecieri veridice și pentru evoluarea unei dinamici de creștere fetală, este indispensabilă efectuarea examenelor ecografice succesive, cu un interval de 14 zile. În scopul diagnosticării RCIU a fătului este necesar de efectuat biometria fetală cu aprecierea diametrului biparietal (BPD), circumferinței craniene (HC), circumferinței abdominale (AC), lungimii femurului (FL), MEF. Cel mai semnificativ criteriu, în baza căruia poate fi urmărită dezvoltarea fătului în dinamică și caracterizează nemijlocit RCIU a fătului este MEF. Cu toate acestea, MEF nu poate caracteriza cu certitudine, de una singură, statutul fătului în caz de făt constituțional mic. În asemenea situații este necesară aprecierea concomitentă și ai altor parametri menționați, precum și corelația dintre aceștia.

Pentru suplinirea algoritmului diagnostic și pentru a urmări dinamica creșterii fetale, cu posibilitatea determinării anomaliei de creștere pe parcursul perioadei de gestație, este utilizată curba de creștere *in utero* a fătului și noțiunea de *percentilă*, care, la rândul ei, permite situarea indicilor menționați la nivelul sau dedesubtul unor criterii stabilite anterior ca și normă. Curbele de creștere *in utero* permit de a ține cont de nivelul morbidității și mortalității legate de RCIU a fătului [3,6,7,10]. Criteriul de bază pentru stabilirea diagnosticului de RCIU a fătului este situarea indicilor biometriei fetale, în special a MEF sub a 10-a percentilă, fiind luat în considerare nivelul amplasării circumferinței craniene fetale, indice care permite presupunerea manifestării dereglărilor neurologice în perioada neonatală precoce. Cu toate acestea, un copil, având indicii biometrici inferiori percentilei a 10-a, poate fi considerat eutrof, ca în cazul fătului constituțional mic. Ar fi ideal, să dispunem de curbe locale reactualizate, pentru a evalua mai optim potențialul de creștere individuală.

Literatura de specialitate relatează despre asocierea frecventă de oligoamios în caz RCIU a fătului. Patologia complexului placentar (placenta praevia, maturizarea precoce și epanșamentul placentei; inserția patologică a cordonului ombilical sau orice formațiune a acestuia, artera ombilicală unică etc.) se întâlnește frecvent în RCIU a fătului. Se pot asocia și semnele de infecție intrauterină. Astfel, aprecierea precoce a oligoamniosului și patologiei complexului placentar, pot servi ca și markeri diagnostici ai RCIU a fătului.

Velocimetria Doppler (pe arterele uterine, ombilicală, cerebrală medie a fătului, ductul venos) permite evalu-

area modificărilor rezistenței vasculare și depistarea sarcinilor cu risc crescut. Velocimetria Doppler permite aprecierea gradului de suferință fetală în baza analizei fluxului sangvin fetal și matern, care poate fi asociat semnelor de reținere în dezvoltare. Examenul Doppler al arterei ombilicale este parametrul optim de evaluare a creșterii anormale a rezistenței placentare. Persistența rezistenței utero-placentare patologic crescută și/sau a incizurii protodiastolice la 24-26 săptămâni de gestație, reprezintă factorii predispozanți ai RCIU a fătului. Iar în sarcinile cu risc vascular (istoric de preeclampsie, RCIU a fătului, hipertensiune indusă de sarcină, sindrom antifosfolipidic etc.), valoarea predictivă pozitivă a examenului Doppler uterin patologic este crescută. Datele literaturii fac referire la necesitatea efectuării examenului Doppler al arterei cerebrale medii fetale în caz de RCIU a fătului, ceea ce permite evaluarea adaptării fetale la situația de hipoxie cronică intrauterină. Criteriile de suferință fetală apreciate în caz de RCIU a fătului sunt: indicele de rezistență și pulsilitate crescuți, fluxul diastolic scăzut, nul sau inversat (reverse flow), apariția incizurii protodiastolice, indicele Arfeuille (cerebro-placentar) subunitar și modificări considerabile pe ductul venos [2,3,6,10].

O altă metodă importantă în aprecierea modificărilor din RCIU a fătului este cea biochimică. În literatura de specialitate există multiple studii care se referă la importanța și succesivitatea aprecierii parametrilor diagnostici ai RCIU a fătului, stabilirea markerilor optimi fiind dificilă [3,8]. Ca și markeri biologici pot fi utilizați: L-arginina; 3-methyl-histidina din serul matern și lichidul amniotic; scăderea beta-1-glicoproteinei care este direct proporțională cu greutatea placentei; proteina secretată de placenta; nivelul crescut de endotelina-1; scăderea adiponectinei; starea de hiperhomocisteinemie; creșterea eritropoietinei.

În RCIU a fătului autorii atestă: creșterea lactogenului placentar, valoarea predictivă pozitivă a acestuia fiind doar către 33 săptămâni de gestație. Alte modificări caracteristice pentru RCIU sunt: scăderea nivelului de pregnandiol în serul sangvin și în lichidul amniotic, moment determinat de modificările funcționale în suprarenalele și ficatul fătului, și de schimbările organice din placenta, precum și creșterea de cortizol la asocierea hipoxiei ușoare și medii sau scăderea acestuia în forma gravă. Se consideră că β hGC și α feto-proteina pot constitui markeri predictivi la asocierea fluxului diastolic inversat, iar nivelul IGF insulin-like growth factor și cel vasculo-endotelial care fie scad, fie nu atestă o creștere suficientă, poate corela cu masa mică a nou-născutului. Datele literaturii relatează o majorare a concentrației acidului nitric în sarcinile cu RCIU a fătului. A fost determinată scăderea oxigenării vaselor ombilicale la gestantele cu RCIU a fătului, gradul de hipoxie cronică corelând cu concentrația acidului lactic [1,3,8,10].

Conduita cazurilor clinice cu RCIU a fătului se efectuează prin monitorizarea clinico-ecografică minuțioasă; exclu-

derea acțiunii factorilor de risc; tratamentul patologiei materne ca factor etiopatogenetic; conduita obstetricală în caz de ruperea prematură a membranelor amniotice, prematurității, profilaxia sindromului de detresă respiratorie care frecvent se asociază cu RCIU a fătului și finalizarea precoce a sarcinii la determinarea suferinței fetale. Un alt moment fundamental în managementul RCIU a fătului este elecția metodei optime de naștere, în scopul îmbunătățirii rezultatelor perinatale și prevenirii asfiei. Momentul nașterii copilului cu RCIU este extrem de controversat și important de luat în considerare. Unii autori susțin că este preferabilă nașterea înainte de termen dacă maturitatea fetală este demonstrată și sunt prezente semnele de suferință fetală. Depistarea copiilor cu suferință cronică este importantă în scopul de a-i extrage la timp, înainte de apariția leziunilor neurologice, aceste aspecte fiind confirmate prin modificările indicilor ecografici și velocimetrice [1,5,8].

Se discută problema operației cezariene (OC) în caz de RCIU a fătului, însă datele literaturii nu oferă rezultate definitive din punct de vedere a avantajelor OC vs. nașterea per vias naturalis, fiecare situație clinică necesitând abordare individualizată [6,9,10]. Cu toate acestea, este cunoscut faptul că implementarea relativ vastă a OC conduce la diminuarea considerabilă a indicilor neonatali printre feții cu RCIU [5,6,7,9]. Dar ca orice intervenție chirurgicală, OC trebuie să fie efectuată după indicații argumentate și un bilanț al beneficiilor și riscurilor. Elecția momentului optim de finalizare a sarcinii cu RCIU a fătului este corelată cu datele explorărilor complementare. În această ordine de idei, numeroși autori relatează despre preferința efectuării OC în afara unei condiții de urgență imediată, moment ce presupune diagnosticarea precoce a procesului patologic [2,5].

Survenirea RCIU a fătului condiționează prognosticul imediat al copilului la naștere, precum și dezvoltarea sa la distanță. Starea nou-născutului în primele ore post-partum este determinată de intensitatea dezvoltării intrauterine. Evoluția perioadei neonatale precoce corelează direct cu gradul de RCIU a fătului și vârsta de gestație. Datele studiilor efectuate, au stabilit că în apr. 67% cazuri, copiii cu RCIU suportă complicații neonatale grave, fiind internați în secțiile de terapie intensivă, cu o frecvență crescută de spitalizare în primul an de viață. Cele mai frecvente nosologii întâlnite sunt: hipoxia intrauterină, aspirația meconială, hipotermia, modificările metabolice, cardiovasculare, hematologice, susceptibilitate la infecții, schimbări digestive și nutriționale, hepatologice și endocrine [1,5].

Prognosticul la distanță depinde de gradul RCIU a fătului, asocierea suferinței fetale acute și malformațiile prezente. Chiar dacă post-partum copilul recuperează cu succes unii parametri constituționali, în apr. 50% cazuri acesta suportă consecințe nefavorabile în perioada adultă și poate dezvolta: modificări nuropsihice și intelectuale (26%); modificări vizuale (18%), auditive (4%), sensitive

(7%); dizartrie (30-37%), disabilități de lectură (34%); modificări comportamentale, somn neliniștit, agitație psihomotorie, absența concentrației [5,8,9]. Aceste date relatează despre importanța problemei RCIU a fătului în plan medico-social, deoarece astfel poate genera dificultăți de integrare în cadrul societății. Copiii cu masa mică genetic determinată se dezvoltă în corespundere cu parametrii antropometrici caracteristici vârstei, având un adaos ponderal satisfăcător, în lipsa asocierii diverselor patologii.

Concluzii

RCIU a fătului constituie o problemă medico-socială importantă atât în țările în curs de dezvoltare, cât și în cele dezvoltate, având multiple cauze: materne, fetale, placentare și de mediu. Un aspect important este diagnosticarea precoce a RCIU a fătului, pentru scăderea indicatorilor perinatali și prevenirea complicațiilor precoce și tardive. Criteriul de bază pentru stabilirea diagnosticului de RCIU a fătului este situarea indicilor biometriei fetale sub a 10-a percentilă pe curba de creștere, fiind necesară diferențierea minuțioasă a acestora de feții constituțional mici. Conduita cazurilor clinice cu RCIU a fătului se efectuează prin monitorizare ecografică minuțioasă, un aspect fundamental fiind elecția metodei optime de naștere și timpului oportun. Survenirea RCIU a fătului condiționează prognosticul imediat al copilului la naștere și dezvoltarea sa la distanță. Starea nou-născutului în primele ore post-partum este determinată de intensitatea dezvoltării intrauterine. Prognosticul la distanță depinde de gradul RCIU a fătului, asocierea suferinței fetale acute și malformațiile prezente.

Bibliografie

1. Clifford S., Giddings S., Southam M et al. The Growth Assessment Protocol: a national programme to improve patient safety in maternity care. *MIDIRS Midwifery Digest.*, nr. 23:4, 2013, pp. 516-523.
2. Eastera S.R., Eckert L.O., Boghossian N. et al. Fetal growth restriction: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, nr. 35, 2017, pp. 6546-6554.
3. Grange G. Modalities de depistage et de diagnostic du foetus petit pour l'age gestationnel. *J de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, nr. 42, 2013, pp. 921-928.
4. Haroun H. Intrauterine growth restriction. *Anatomy Physiol Biochem Int J.*, nr. 1(5), 2017, pp. 001-005.
5. Hartkopf J., Schleger F., Keune J. et al. Impact of Intrauterine Growth Restriction on Cognitive and Motor Development at 2 Years of Age. *J Frontiers in Physiology*, vol. 1, art. 1278, 2018, pp. 1-17, www.frontiersin.org.

6. Lausman A., Kingdom J. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. SOGC Clinical practice guideline, nr. 295, 2013, pp. 741-748.
7. Lausman A., McCarthy F., Walker M. et al. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. J Obstet Gynaecol Can., nr. 34(1), 2012, pp. 17-28.
8. McCowan L., Figueras F., Anderson N. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. American Journal of Obstetrics&Gynecology, 2018, pp. s855-s868.
9. Perrotin F., Simon E.G., Potin J., Laffon M. Modalites de naissance du foetus porteur d'un RCIU. J de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, nr. 42, 2013, pp. 975-984.
10. RCOG. The Investigation and Management of the Small-for-gestational-age fetus, RCOG Green-top Guideline, nr. 31, 2014, 34 p.
11. Salomon L., Malan V. Bilan etiologique du retard de croissance intra-uterin (RCIU). J de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, nr. 42, 2013, pp. 929-940.
12. Senat M.-V., Tsatsaris V. Surveillance antenatale, prise en charge et indications de naissance en cas de RCIU vasculaire isole. J de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, nr. 42, 2013, pp. 941-965.