

pentru r.Călărași, 1,74 pentru r.Telenești și 0,92 pentru r.Comrat în anul 2013.

2. Paralizia cerebrală infantilă a înregistrat o incidență aproximativ identică cu cea a dereglărilor de tonus muscular – de circa 3,91 pentru r. Călărași, 5,81 pentru r. Telenești și 3,08 pentru r. Comrat în anul 2013.

3. Incidența malformațiilor congenitale cerebrale este de până la 1,74 pentru r. Călărași, 2,33 pentru r. Telenești și 1,23 r. Comrat, iar a sindromului Down de până la 2,61 – r. Călărași, 3,49 – r. Telenești și 1,85 r. Comrat în anul 2013 cu cea mai înaltă incidență înregistrată în anii 2009-2013.

4. Se constată o creștere uniformă a incidenței patologiilor neurologice pe parcursul anilor 2009-2013 ceea ce se datorează micșorării natalității în Republica Moldova și îmbunătățirii înregistrării cazurilor de patologie neurologică pe parcursul ultimilor ani.

5. Copiii de sex masculin din toate categoriile de vârstă sunt mai afectați de patologii neurologice decât copiii de sex feminin. În raionul Telenești se înregistrează cele mai mici diferențe de distribuție a patologiilor neurologice între băieți și fete, iar în raionul Călărași se atestă cele mai mari diferențe între grupurile băieți și fete.

6. Distribuția patologiilor neurologice în cele trei raioane demonstrează că cel mai afectat este raionul

Telenești cu 54% copii bolnavi raportați la cei sănătoși, pe când pentru raioanele Comrat și Călărași acest indice constituie 47% copii.

#### Bibliografie

1. Barbova N., Egorov V., Halabudenco E., Sprincean M., Strătilă M. Monitoring of congenital anomalies in the population of Republic of Moldova. The Xth International Congress of Geneticists and Breeders. Chișinău, 2015, p.32.

2. Cowan F., Rutherford M., Groenendaal F. et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*; 2003, pp. 361:736.

3. Iliciuc I. Neuropediatrie. Manual. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina al USMF "N.Testemițanu", Chișinău, 2007, p.16-18;

4. Popescu V. Neurologie pediatrică. București, 2004, pp. 318-366.

5. Sprincean M. Medical-genetic counseling in the light of global biotechnology progress. In Current Opinion in Biotechnology. European Biotechnology Congress 2013, 16-18 May 2013, Bratislava, Slovakia. Volume 24, July 2013, Supplement 1, Page S37. 5-Year Impact Factor: 9.006.

6. Volpe M. D. Neurology of the Newborn. Second edition; W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, MexicoCity, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, HongKong, 1987, V.22, pp.159-236.

Ala Curteanu

### DEZVOLTAREA NEUROLOGICĂ ÎN PERIOADA INFANTILĂ A NOU-NĂSCUȚILOR LA TERMEN DUPĂ UN EVENIMENT ACUT LA NAȘTERE

*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

#### SUMMARY

#### NEUROLOGICAL DEVELOPMENT DURING INFANCY OF NEWBORNS WHO SUFFERED FROM ACUTE ASPHYXIA AT BIRTH

**Key words:** birth asphyxia, newborn, neonatal encephalopathy, neurodevelopment, disability, cranial perimeter.

*Globally asphyxia at birth is considered a major cause of morbidity and mortality.*

**Aim of the work:** *assessment of neurological development by domains of development as well as the analysis of cranial perimeter growth at 2 years of life in newborns who suffered from neonatal encephalopathy.*

**Material and methods.** *It was conducted a case-control study that included 104 term newborns who suffered from HIE. The children were examined according to the Bayley Scales of Infant and Toddler Development test – the 3<sup>rd</sup> edition (2004), cranial perimeter growth was as well examined at 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months of life. Of 104 newborns investigated, 29 (group I) suffered from HIE at birth and 75 were conditionally healthy (group II, of control).*

**Results.** *Of the 9 criteria proposed by ACOG (2002) to define asphyxia at birth, we found: HIE in all cases, of which 13,79% cases with severe evolution and 86,21% of cases with average severe evolution; metabolic acidosis in 6,9% of cases; cerebral palsy (CP) in 34,48% of cases; fetal heart rhythm disorders recorded at CTG in 65,52% of cases; Apgar score 0-3 points at 5 minutes of life in 13,79% cases and characteristic imaging signs in 31,3% of cases,*

evidence of polyorganic dysfunction in 44,83% of cases. Neurodevelopmental retardation in them was found in 62,07% of cases for expressive domain, in 48,27% of cases for cognitive domain and only in 34,48% of cases for motor domain. To note that severe retardation in all the domains mentioned constituted around 30% of cases, with minor differences. At the age of 1 year we observe a decrease of cranial perimeter in children from group I compared to the conditionally healthy children ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** The prevalence of severe disability in children who suffered from hypoxic event at birth constituted 34,48% of cases, mainly manifested by cerebral palsy or combined with other neurological comorbidities. Neurological development in these children is compromised, mainly on account of expressive and cognitive domains and less of motor domain. Monitoring of cranial perimeter growth in the case of neonatal encephalopathy helps to early detect the downturn of its growth, which is associated with the severity of the neurological pathology.

## РЕЗЮМЕ

### НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ В ПЕРИОДЕ МЛАДЕНЧЕСТВА НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ В РОДАХ ОСТРУЮ АСФИКСИЮ

**Ключевые слова:** асфиксия в родах, неонатальная энцефалопатия, неврологическое развитие, инвалидность, окружность головы.

*В мире асфиксия в родах является основной причиной смертности и заболеваемости.*

**Цель работы** состояла в оценке неврологического развития по функциям развития, а также роста окружности головы в 2 года жизни новорожденных, которые перенесли неонатальную энцефалопатию.

**Материалы и методы.** Проведено исследование случай-контроль 104 доношенных новорожденных, из них 29 перенесли ГИЭ (1-ая группа) и 75 условно здоровых новорожденных (2-ая группа). Оценка проводилась с помощью теста Bayley Scales of Infant and Toddler Development – третье издание, 2004, а также с измерением окружности головы в 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца жизни.

**Результаты:** Из 9 критериев, предложенных АКАГ (2002) для определения асфиксии в родах, было выявлено, что: все новорожденные перенесли ГИЭ, из них тяжелую форму в 13,79% случаях и среднетяжелую - в 86,21% случаях; метаболический ацидоз в 6,9% случаях; ДЦП в 34,48% случаях; нарушения сердечного ритма плода, зарегистрированных на КТГ в 65,52% случаях; оценку Apgar 0-3 балла на 5 минуте жизни в 13,79% случаях, характерные признаки на УЗИ головного мозга в 31,3% случаях, признаки полиорганной недостаточности в 44,83% случаях. В 1 год жизни у детей из 1-ой группы наблюдалось уменьшение окружности головы по сравнению с условно здоровыми новорожденными ( $p < 0,05$ ).

**Выводы:** Распространенность тяжелой инвалидности после асфиксии в родах отмечалась в 34,48% случаях, в основном в виде ДЦП в сочетании с другой неврологической патологией. Неврологическое развитие было нарушено за счет выразительной, познавательной и моторной функций. Мониторинг роста окружности головы позволяет выявить задержку ее роста и тяжесть сопутствующей неврологической патологии.

**Introducere.** Asfixia la naștere este considerată drept o cauză majoră de mortalitate și morbiditate la nivel global. În total, anual, au loc 2 milioane de decese maternel, fetale și neonatale asociate cu complicații intrapartum, majoritatea din ele având loc în țările cu venituri medii și joase [1,2]. Conform OMS, decesele neonatale datorate asfixiei variază în lume de la 691.000 la 1,16 milioane decese, bazându-se primar pe definiția «nu respiră la naștere» [3].

Estimarea deceselor neonatale asociate cu evenimentele intrapartum în 192 țări prezintă 0,90 (0,65-1,17) milioane decese de o singură cauză [4]. Estimările unui alt studiu - Povara Globală a Maladiilor [5,6] relevă cea mai înaltă valoare a indicatorului Ani de Viață Ajustați Dizabilității ca fiind atribuită evenimentelor acute în naștere. Nu există un consens privitor la terminologia «asfixia la naștere» între țările cu venituri înalte și joase și există dificultăți de a măsura dizabilitățile la copiii de vârstă fragedă pe seama complexității atribuirii cauzei dizabilității.

Începând cu anul 1996, trei declarații de consens internațional privitor la terminologia și diagnosticul «asfixiei la naștere» au fost făcute, recomandând ca termenii «asfixia la naștere», «asfixia perinatală», «detresa fetală», «encefalopatia hipoxico-ischemică» și «encefalopatia post-asfictică» să fie folosit numai în cazurile existenței unor dovezi specifice pentru evenimentul acut intrapartum. Aceste declarații aparțin Academiei Americane de Pediatrie (AAP) și Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (CAOG) (1996), Grupului Operațional Internațional în Paralizia Cerebrală (1999) și CAOG (2002) și ele divizează criteriile de diagnostic al asfixiei la naștere în două categorii: esențiale și sugestive [7,8,9]. Recomandările rămân aceleași în cele 3 declarații, dar devin mult mai restrictive în timp.

Nu toate cazurile de encefalopatie neonatală sunt pe contul anoxiilor sau al traumelor hipoxico-ischemice [10]. Encefalopatia neonatală (EN) reprezintă un sindrom clinic definit al funcției neurologice perturbate în primele zile de viață ale nou-născutului la termen,

manifestată prin dificultatea de inițiere a respirației, depresiunea tonusului și reflexelor, nivelul anormal al conștiinței și, frecvent, convulsii. EN este o stare clinică care se dezvoltă în primele zile de viață și constituie factorul de bază al invalidizării neurosenzoriale [11].

Un reviu sistematic recent despre rolul hipoxiei-ischemiei intrapartum în dezvoltarea EN a conchis că 3,7/1000 copii la termen au prezentat la naștere simptome de hipoxie intrapartum, la 23,1% dintre atestându-se morbiditate neurologică sau mortalitate. Incidența encefalopatiei hipoxico-ischemice (EHI) neonatale a fost 2,5/1000 nașteri cu copii vii și 14,5% de cazuri de paralizie cerebrală (PC) au fost asociate cu hipoxia intrapartum. EHI se dezvoltă la 1-6 cazuri la 1000 de nașteri vii. Mortalitatea constituie 15-20%, iar deficiențele neurologice permanente se dezvoltă în 25% cazuri.

Studiile epidemiologice confirmă asocierea riscului apariției encefalopatiei neonatale cu factorii de risc ai sarcinii și nașterii.

**Scopul lucrării:** estimarea dezvoltării neurologice pe domeniile de dezvoltare și analiza creșterii perimetrului cranian la 2 ani de viață a copiilor care au suferit de encefalopatie neonatală.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu caz-control care a cuprins 104 nou-năsuți la termen care au suferit de EHI, fiind incluși ulterior în Programul de supraveghere neonatală. Copiii au fost examinați conform testului BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – ediția a III-a, 2004) [12] la 3, 6, 9, 12, 18 și 24 luni de viață pe parcursul anilor 2013-2014, în plus a fost examinată creșterea perimetrului cranian. Din cei 104 nou-născuți investigați, 29 (lotul I) au suportat EHI la naștere și 75 au fost condițional sănătoși (lotul II, de control). Eșantioanele de studiu prezintă grupuri comparabile. Toți subiecții au fost supravegheați în același mod, la intervale identice de timp până la încheierea studiului. Scorul me-

diu Bayley este 100; evaluarea s-a efectuat conform coeficientului de dezvoltare: <70 – retard sever, 70-85 – retard sau arie ce necesită supraveghere intensă și > 85 – dezvoltare normală. În paralel am studiat dezvoltarea fizică și patologia somatică la acești copii. Veridicitatea ratelor și valorilor medii a fost determinată după testul de semnificație (t Student) și pragul de semnificație (p) conform tabelului t Student.

**Rezultate.** Conform ultimei declarații de consens a CAOG (2002), diagnosticul asfexiei la naștere se sprijină pe 9 criterii: 4 esențiale și 5 sugestive.

Tabelul 1 reflectă corespunderea criteriilor CAOG pentru asfexia la naștere cu datele copiilor investigați. Toți nou-născuții din lotul I au fost diagnosticați cu EHI la naștere, dintre ei 25 (86,21%) prezentau forma moderată și 4 (13,79%) forma severă. Doar 3 copii din lotul de studiu au fost născuți la nivelul terțiar de asistență perinatală, fiindu-le prelevate probe de pH și, stabilindu-se un deficit de baze (BE). Valorile echilibrului acido-bazic (EAB) au variat pentru pH de la 7,13 la 6,9, iar pentru BE de la -9,3 mmol/l la -21,5 mmol/l, respectiv. Din cei 3 copii cu EAB examinat, numai 2 (6,9%) au avut semne certe de acidoză metabolică. Imposibilitatea aprecierii echilibrului acido-bazic în naștere în centrele perinatologice de nivelele 1 și 2 implică dificultăți în stabilirea diagnosticului elementului anoxic și impune evaluarea continuă a acestor copii. În 10 (34,48%) cazuri copiii din lotul I au prezentat paralizie cerebrală infantilă la vârsta de 2 ani, comparativ cu lipsa acestei patologii în lotul de control, p<0,005. Dereglările de ritm cardiac fetal au fost semnalate în 19 (65,52%) cazuri, scorul Apgar de 0-3 puncte la 5 minute de viață - în 4 (13,79%) cazuri în lotul de studiu. În 9 (31,03%) cazuri în lotul I au fost înregistrate constatări imagistice de afectare cerebrală non-focală, p<0,001.

Tabelul 1.

**Evidențe pentru diagnosticul de asfexie la naștere în loturile de studiu conform criteriilor Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (2002)**

Criterii	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Encefalopatie hipoxico-ischemică:	29* (100%)	1 (1,33%)	0,000
- moderată	25* (86,21%)	1 (1,33%)	0,000
- severă	4* (13,79%)	0 (0%)	0,001
Acidoză metabolică	2* (6,9%)	0 (0%)	0,022
Paralizie cerebrală infantilă (PCI): cvadriplegia spastică sau tipul dischinetice	10* (34,48%)	0 (0%)	0,000
Eveniment hipoxic acut imediat înainte sau în timpul travaliului (ruptură de uter, dezlipire de placentă, prolabare de cordon, embolie cu lichid amniotic, exsangvinotransfuzie fetală prin vasa previa sau transfuzie fetomaternală)	0 (0%)	0 (0%)	
Dereglarea ritmului cardiac fetal	19* (65,52%)	0 (0%)	0,000
Scor Apgar 0-3 puncte la 5 minute de viață	4* (13,79%)	0 (0%)	0,001
Insuficiență poliorganică în primele 72 ore după naștere	13* (44,83%)	0 (0%)	0,000
Semne de afectare cerebrală nonfocală la examenul imagistic precoce	9* (31,03%)	0 (0%)	0,001

Prezența evenimentelor santinelă sugestive pentru diagnosticul de asfixie la naștere conform Grupului Operațional Internațional în Paralizia Cerebrală (1999) și CAOG (2002) listate în tabelul 1 nu a fost semnalată. Analiza efectuată de noi scoate în evidență următoarele complicații ale sarcinii și nașterii cu semnificație statistică pentru realizarea EHI: anomaliile forțelor de

contractie (65,52%), patologia cordonului ombilical (44,88%), complicațiile infecțioase în sarcină (27,59%) și nașterea obstructivă (3,45%). De remarcat că mai mult de o jumătate (19 - 65,52%) din nou-născuții lotului de studiu au manifestat hipoxie progresantă în naștere, înregistrată pe cardiocitograf, și anomalii ale forțelor de contractie,  $p < 0,001$  (tabelul 2).

Tabelul 2.

Complicațiile sarcinii și nașterii în loturile de studiu

Complicațiile sarcinii și nașterii	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Patologia cordonului ombilical	13* (44,83%)	8 (10,67%)	0,000
Complicații infecțioase în sarcină	8* (27,59%)	8 (10,67%)	0,032
Hipoxie acută progresantă în naștere	19* (65,52%)	4 (5,33%)	0,000
Anomaliu ale forțelor de contractie	19* (65,52%)	20 (26,67%)	0,000
Naștere obstructivă	1* (3,45%)	1 (1,33%)	0,000
Hipertensiune arterială indusă de sarcină	5 (17,24%)	4 (5,33%)	0,053
Patologie somatică maternă	4 (13,79%)	8 (10,67%)	0,65
RCIU	0 (0%)	0 (0%)	
Hemoragie în naștere	0 (0%)	0 (0%)	
Patologia placentei	0 (0%)	0 (0%)	

Scorul Apgar, din criteriu esențial al asfixiei la naștere ( $\leq 3$  puncte după 5 minute de viață), conform AAP și CAOG (1996), trece în categoria criteriilor sugestive pentru timpul evenimentului intrapartum, conform Grupului Operațional Internațional în Paralizia Cerebrală (1999) și CAOG (2002). Astfel, am constatat că

în 10 (34,48%) cazuri sau 1/3 din copiii lotului I au fost diagnosticați cu asfixie severă manifestată printr-un scor Apgar 0-3 puncte la naștere, care s-a menținut în 4 (13,79%) cazuri și la 5 minute de viață. 50 la sută din copiii lotului de studiu au prezentat asfixie moderată la naștere, conform aceluiași scor (tabelul 3).

Tabelul 3.

Scorul Apgar la 1 și 5 min de viață la nou-născuții din loturile de studiu

Scor Apgar (puncte)	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
<b>La 1 minut de viață</b>			
0-3	10* (34,48%)	0 (0%)	0,000
4-6	15* (51,72%)	12 (16%)	0,000
7 și mai mult	4 (13,79%)	63 (84%)	0,07
<b>La 5 minute de viață</b>			
0-3	4* (13,79%)	0 (0%)	0,000
4-6	16* (55,17%)	0 (0%)	0,000
7 și mai mult	9 (31,03%)	75 (100%)	0,06

Tabelul 4.

Pașii de resuscitare efectuați în sala de naștere la copiii din loturile de studiu

Pașii de resuscitare	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
A	24 (82,76%)	48 (64%)	0,08
B	20* (68,97%)	27 (36%)	0,001
C	10* (34,48%)	0 (0%)	0,001
D	8* (27,59%)	0 (0%)	0,001

Indicii scăzuți ai scorului Apgar la copiii lotului de studiu au necesitat efectuarea manevrelor de re-

suscitare. Conform tabelului 4 se observă, o frecvență mai înaltă de efectuare a pașilor B, C, D de resuscitare în lotul de studiu, comparativ cu lotul de control ( $p < 0,001$ ).

Printre semnele EHI sindromul convulsiv s-a înregistrat în 82,76% cazuri. În perioada neonatală EHI a evoluat pe fundalul manifestărilor insuficienței poliorganice: hipertensiune pulmonară persistentă (HPP) în 27,59% (9) cazuri și hipoglicemie în 17,24% (5) cazuri, dar și altor comorbidități (tabelul 5). Printre comorbiditățile neurologice și pulmonare întâlnite la copiii din lotul I s-au constatat: sindromul bulbar (41,38%), complicațiile neurologice posttraumatice

(37,93%), sindromul aspirației de meconiu (31,03%) și pneumonia postaspirațională (55,17%). Toți copiii care au suferit de HPP s-au aflat la suport respirator

după naștere. În 48,28% cazuri copiii au fost diagnosticați cu duct arterial patent (tabelul 5).

Tabelul 5.

**Manifestările EHI, simptomele insuficienței poliorganice și comorbiditățile asociate EHI în loturile de studiu**

Stări nosologice	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Sindrom convulsiv	24* (82,76%)	0 (0%)	0,000
Pneumonie postaspiratorie	16* (55,17%)	1 (1,33%)	0,000
Duct arterial patent	14* (48,28%)	4 (5,33%)	0,000
Sindrom bulbar	12* (41,38%)	0 (0%)	0,000
Complicații neurologice postraumatice (fracturi de oase, hemoragie subarahnoidiană, hemoragie intracerebrală)	11* (37,93%)	0 (0%)	0,000
Hipertensiune pulmonară persistentă	8* (27,59%)	0 (0%)	0,000
Sindromul aspirației de meconiu (SAM)	9* (31,03%)	0 (0%)	0,000
Hipoglicemie	5* (17,24%)	0 (0%)	0,000
Plexopatie Dushen Erb	2* (6,9%)	0 (0%)	0,022

La doi ani de viață, copiii din lotul I de studiu au dezvoltat paralizie cerebrală infantilă în 34,48% cazuri (10), microcefalie secundară în 20,69% cazuri (6), epilepsie simptomatică în 13,79% cazuri (4) și surditate neurosenzorială în 3,45% cazuri (1). În 82,76% cazuri (24) la copiii incluși în studiu s-a stabilit sindromul convulsiv.

La 1/3 din nou-născuții lotului I, la evaluarea riscului de dezvoltare a sechelelor neurologice, au fost stabilite riscuri înalte, comparativ cu copiii din lotul de control ( $p < 0,001$ ), ceea ce demonstrează vulnerabilitatea înaltă a creierului către episoadele de hipoxie-ischemie (tabelul 6). Nu au fost depistate diferențe statistice semnificative între loturile de studiu privind la riscurile medii și joase.

Datele din tabelul 7 reflectă funcțiile de dezvoltare neurologică pe domeniile cognitiv, expresiv și motor la copiii studiați la un an de viață. Domeniul expresiv s-a dovedit a fi cel mai afectat, în 34,48% cazuri fiind semnalat retard sever. Retardul sever cognitiv și mo-

tor s-a întâlnit la a treia parte (31,03%) din copiii care au suferit asfixie la naștere. Aceeași dinamică se observă și pentru retardul moderat pentru toate domeniile de dezvoltare neurologică în lotul I de copii, comparativ cu semenii lor condițional sănătoși. Astfel, retardul moderat (70-84) s-a întâlnit în lotul I de copii cu următoarea frecvență pe domeniile dezvoltării neurologice: cognitiv (17,24%), expresiv (37,93%) și motor (3,45%),  $p < 0,001$ .

Tabelul 6.

**Rezultatele screeningului riscului dezvoltării dereglărilor neurologice în loturile de studiu**

Risc	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Jos	15 (51,72%)	68 (90,67%)	
Moderat	4 (13,79%)	7 (9,33%)	
Înalt	10* (34,48%)	0 (0%)	0,001

Tabelul 7.

**Funcțiile de dezvoltare neurologică la copiii incluși în studiu la 1 an de viață**

Scorul compus pe domeniile dezvoltării neurologice	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Cognitiv, >85	15 (51,72%)	74* (98,67%)	0,001
Cognitiv, 70-84	5* (17,24%)	0 (0%)	0,001
Cognitiv, < 69	9* (31,03%)	0 (0%)	0,001
Expresiv, >85	11 (37,93%)	75* (100%)	0,001
Expresiv, 70-84	8* (27,59%)	0 (0%)	0,001
Expresiv, < 69	10* (34,48%)	0 (0%)	0,001
Motor, >85	19 (65,52%)	73* (97,33%)	0,001
Motor, 70-84	1* (3,45%)	2 (2,67%)	0,001
Motor, < 69	9* (31,03%)	0 (0%)	0,001

Am calculat valorile medii ale scorului compus pe cele trei domenii de dezvoltare neurologică studiate care s-au dovedit a fi semnificativ mai joase, comparativ cu copiii care nu au suferit de asfixie la naștere. Cea mai joasă valoare medie a fost înregistrată pentru domeniul expresiv (74,41%), comparativ cu domeniul cognitiv (78,28%) și motor (81,59%).

Tabelul 8.

**Valorile medii ale funcțiilor de dezvoltare neurologică, conform scorului compus, la copiii incluși în studiu la 1 an de viață**

Valoarea medie a scorului Compus	Lotul I (n=29)	Lotul II (n=75)	P
Cognitiv	78,28	99,60	<0,05
Expresiv	74,41	99,64	<0,05
Motor	81,59	101,63	<0,05

Pe parcursul supravegherii copiilor a fost examinată și patologia somatică. Am stabilit că în 34,48% (10) cazuri copiii care au suferit asfixie la naștere au fost diagnosticați cu anemie (8 - 10,67% cazuri), comparativ cu copiii condițional sănătoși la naștere. Nu

am stabilit diferențe statistic semnificative între loturi pentru patologia respiratorie, inclusiv IRVA, dermatitele alergice, patologia tegumentelor și altă patologie somatică.

Am evaluat dezvoltarea fizică a copiilor din loturile de studiu la naștere și la 1 an de viață. Astfel, valorile medii ale greutateii corpului, taliei și perimetrului cranian la naștere la nou-născuții din loturile de studiu au fost comparabile. Nu au fost stabilite diferențe statistic concludente între valorile greutății (3776,03±463,69 g), taliei (52,28±1,51 cm) și perimetrului cranian (35,36±1,27 cm) în lotul I de copii la naștere, comparativ cu aceiași parametri în lotul II de copii (3680,72±427,10 g, 51,99±1,87 și 34,69±1,70 cm).

Tabelul 9 prezintă valorile medii ale indicilor antropometrici la vârsta copiilor de 1 an. Constatăm la această vârstă o micșorare a perimetrului cranian la copiii din lotul I, comparativ cu copiii condițional sănătoși (p<0,05), fapt ce reflectă timpul mai redus de creștere a creierului la nou-născuții care au suferit de EHI în perioada neonatală.

Tabelul 9.

**Indicii medii antropometrici la 1 an de viață în loturile de studiu**

Indici antropometrici	Lotul I, (g, DS) (n=29)	Lotul II, (g, DS) (n=75)	p
Masa, g	10 027,78±1 667,10	10 084,00±1 038,23	
Talia, cm	74,83±2,60	76,25±2,93	
Perimetrul cranian, cm	44,69±1,86	45,73±1,50	<0.05

Pe fig. 1 este prezentată curba creșterii perimetrului cranian la copiii din lotul I de studiu în baza valorilor medii ale acestui indicator obținute în cadrul vizitelor de

supraveghere până la vârsta de 2 ani. Astfel, observăm că perimetrul cranian începe a stagna în creștere de la vârsta de 6 luni, fără restabilirea creșterii lui către vârsta de 2 ani.

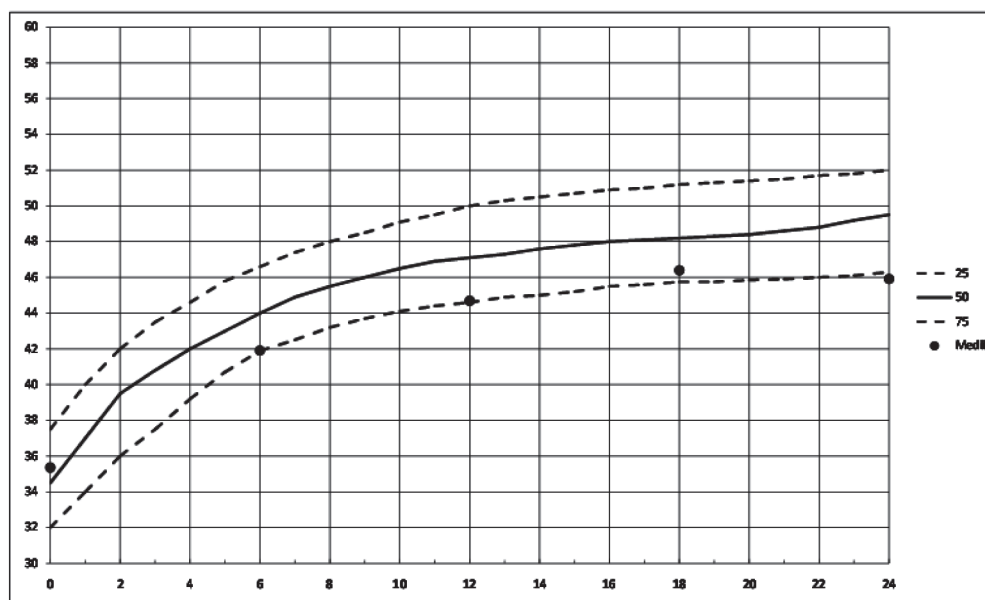


Fig. 1. Curba creșterii perimetrului cranian la nou-născuții care au suferit EHI în perioada primilor 2 ani de viață

**Discuții.** Accidentele neurologice la nou-născuții la termen includ: asfiziile perinatale, accidentele vasculare cerebrale (AVC), meningitele și meningoencefalitele și hemoragiile intracraniene spontane sau traumatice, primele două fiind mai actuale cu un prognostic bine definit la ziua de azi. Encefalopatiile neonatale includ cele postanoxice și AVC [13].

Patogenia, susceptibilitatea și severitatea injuriei creierului în EHI depind de vârsta gestațională (v.g.), reglarea fluxului sangvin, metabolismul energetic, prezența inflamației, mecanismele injuriei intracelulare și moartea neuronilor. Patternul injuriei asociat cu HIE sau alte insulturi (reperfuzie) variază în raport cu severitatea și durata insultului, precum și cu v.g. a copilului în timpul insultului. Diferite structuri ale creierului sunt mai vulnerabile decât altele la diferitele tipuri de insulturi hipoxiischemice la copilul la termen și cel postmatur: de exemplu cele parțial prelungite (injurii cortical-subcorticală, ulegiria, encefalomalacia chistică); profunde (injurii talamică și a ganglionilor bazali, a trunchiului cerebral, vermisul cerebral, hipocampului, substanței albe, injuria paracentrală și cea globală) și combinate (pattern al asfiei totale, inclusiv encefalomalacia chistică) [14].

Criteriile de consensus internațional privitor la asfizia la naștere au fost elaborate pentru a perfecționa definirea cazurilor de patologie neurologică în travaliu și naștere [15], contribuind la recunoașterea cazurilor severe de hipoxie acută intrapartum. Criteriile esențiale au o corelare înaltă (94-100%), dar nu individuală la nou-născuții acut asfizați. Cele cinci criterii sugestive nespecifice au fost individual mai puțin predictive, dar evaluate împreună ajută în înțelegerea timpului neuropatologiei.

Nou-născuții la termen pot necesita terapie intensivă pe seama asfiei la naștere, dar și a altor stări așa cum: infecțiile, retardul de creștere intrauterină, anomalii congenitale. Atenția sporită la dificultățile de recunoaștere și definire a asfiei accentuează importanța aprecierii complexității cauzelor determinante, efectelor și rezultatelor. Deoarece extinderea și adesea natura leziunii asfictice nu poate fi determinată, asfizia la naștere se reflectă în scorul Apgar, valoarea pH-ului și severitatea EHI [16].

În 2010, evenimentele hipoxice din perioada intrapartum au rezultat în 510000-717000 decese neonatale, 1,15 milioane de cazuri noi de encefalopatie neonatală și 413000 de supraviețuitori cu handicap [17].

Encefalopatia neonatală precede PC în aproximativ 20% cazuri la copiii prematuri și la termen [18]. Dizabilitățile majore se dezvoltă de la 11% la 25% din supraviețuitorii asfiei perinatale și au tendința de a evolua sever, cu retard mental sever, PC, manifestată prin cvadriplegia spastică și forma mixtă, microcefalie, stare convulsivă, cecitate de geneză corticală, dereglări de auz. Severitatea EHI este cel mai bun predictor al rezultatelor neurodevelopmentale [19]. Nu-

mai 13% din copiii la termen care au suferit de encefalopatie neonatală au fost diagnosticați mai târziu cu PC [20]. Copiii cu EHI severă decedază sau dezvoltă dizabilitate severă, iar copiii cu EHI medie gravă au o incidență crescută (21%) de dizabilitate majoră [21]. Chiar și copiii fără dizabilitate majoră au scoruri joase la testele de inteligență, integrare vizual-motorie, citire, vocabular, matematică comparativ cu semenii sănătoși sau copiii cu EHI ușoară.

Studiul nostru se bazează pe un eșantion mic de copii născuți la termen și urmăriți în Programul de supraveghere în perioada anilor 2013-2014, în majoritatea cazurilor aceștia au fost născuți în centrele perinatologice din republică (în 68,97% (20) cazuri în centre de nivelul I și 20,69% (6) cazuri de nivelul II) și numai în 10,34% (3) cazuri la IMSP IMC, unde există posibilități mai largi de diagnostic al suferinței acute la naștere. Din cele 9 criterii propuse de CAOG (2002) pentru a defini asfizia la naștere, am depistat următoarele corespunderi la copiii incluși în studiu: EHI în toate cazurile, dintre care 13,79% cazuri cu evoluție severă și 86,21% cazuri cu evoluție grav medie; acidoză metabolică în 6,9% cazuri; PC în 34,48% cazuri; dereglări ale ritmului cardiac fetal înregistrate la CTG în 65,52% cazuri; scor Apgar 0-3 puncte la 5 minute de viață în 13,79% cazuri și semne imagistice caracteristice în 31,3% cazuri, semne de afectare poliorganică în 44,83% cazuri, manifestată prin HPP (27,59%) și hipoglicemie (17,24%) (vezi tabelul 1). Complicațiile nașterii cu risc pentru un eveniment acut în naștere au fost diagnosticate de la 44,83% cazuri pe contul patologiei de cordon la 65,52% pe seama anomaliilor forțelor de contracție, cu toate că nu am înregistrat nici un eveniment santinelă, conform criteriilor sugestive ale CAOG pentru asfizia la naștere. În țările dezvoltate hipoxia-ischemia acută reprezintă cea mai frecventă etiologie a encefalopatiei (50-80%) și este stabilită în baza criteriilor clinice, EEG și RMN [10].

În studiul nostru, 25 (86,21%) copii au fost diagnosticați cu asfizie medie gravă, comparativ cu numai 4 (13,79%) cazuri de EHI severă, fapt care explică că retardul de dezvoltare neurologică la ei s-a stabilit de la 62,07% cazuri pentru domeniul expresiv, 48,27% cazuri pentru domeniul cognitiv și numai 34,48% cazuri pentru domeniul motor. De remarcat că retardul sever pe toate domeniile menționate a alcătuit în jur de 30% de cazuri, cu mici diferențe. Datele noastre demonstrează, că comparativ cu injuriile cerebrale asociate prematurității: de geneză hemoragică cu afectarea matricei germinative și a plexului coroid (manifestate prin hemoragie intraventriculară) și de geneză ischemică cu afectarea substanței albe a creierului (manifestate prin leucomalacie periventriculară) care lezează tracturile piramidale din ventriculele laterale cu repercusiuni asupra funcției motorii [22], leziunea cerebrală hipoxi-ischemică la copilul la termen este nonfocală și generalizată cu afectarea mai multor

structuri cerebrale, descrise mai sus. Afectarea cerebrală a țesuturilor cu cerințe metabolice înalte, mature sau în maturație activă, și țesuturilor cu concentrații înalte de aminoacizi neuroexcitatori este extrem de vulnerabilă la hipoxie-ischemie, dar și în cazurile altor injurii [23]. Printre aceste injurii se numără convulsiile (prezente în studiul nostru în 82,76% cazuri), traumele (prezente în 37,93% cazuri), infecțiile și hipoglicemia (17,24% cazuri).

A treia parte din copiii lotului I au suferit de hipertensiune pulmonară persistentă (HPP). Conform datelor literaturii de specialitate, copiii cu HPP au un risc mai înalt de dizabilitate majoră (13-24%) și medie (disfuncții neuromotorii minore, inteligență, probleme de atenție) în 30% cazuri [24]. Copiii cu HPP au o incidență înaltă de pierderi de auz (20-53%), îndeosebi în cazurile asociate cu alcaloză și durată mare a ventilației.

Conform studiului nostru, în 82,76% cazuri s-a semnalat sindromul convulsiv, mai frecvent comparativ cu datele descrise în literatura de specialitate, care indică o incidență a convulsiilor cuprinsă între 29-35% la copiii cu EHI de la moderată la severă [25], explicația fiind numărul mic de cazuri și includerea cazurilor fără dovezi specifice evenimentului acut intrapartum.

EHI crește riscul deficitului auditiv, acesta fiind stabilit în limitele 10-15% [26]. Conform datelor literaturii deficitul cognitiv tinde să predomină la nou-născuții la termen cu deficit de fier [27], ceea ce corespunde cu datele noastre privitor la frecvența mai mare a anemiilor asociată cu retard cognitiv și expresiv.

Autorii [28] au atras atenția la frecvența înaltă de naștere a copiilor în asfixie severă în cazul evoluției nefavorabile a sarcinii și nașterii care ulterior se află frecvent la alimentație artificială, au tempouri reduse de dezvoltare fizică și leziuni ale SNC.

Perimetrul cranian, similar altor indici antropometrici, este un indiciu al maturației funcționale a organismului și depinde de acțiunea postnatală a diferitor factori exogeni și endogeni. Perimetrul cranian la naștere la un copil sănătos la termen este 33-37 cm, fiind la băieți cu 0,5 cm mai mare decât la fete [29]. Măsurarea perimetrului cranian oferă medicului pediatru posibilitatea de a aprecia severitatea afecției prin dinamica creșterii creierului și reprezintă o măsură de dezvoltare a creierului și un indicator de prognostic al unor rezultate de dezvoltare. Perimetrul cranian corelează strâns cu volumul creierului, fapt care explică obligativitatea măsurării periodice a lui în vârsta copilăriei. Deoarece numai 4 copii din lotul I au avut o asfixie severă la naștere, am construit curba creșterii perimetrului craniului pentru întreg lotul de studiu. Rezultatele noastre vin în concordanță cu cele descrise de Amiel-Tison [29] și arată lipsa restabilirii creșterii perimetrului cranian la vârsta de 2 ani.

Valorile inferioare procentiei 3 pot indica reducerea volumului creierului [30,31] și riscuri pentru morbiditate neurologică și probleme cognitive [32]. Mi-

crocefalia este asociată cu indici scăzuți de inteligență (IQ) [33], totuși fenomenul în sine nu indică în mod necesar o dizabilitate intelectuală.

În caz de asfixie medie gravă perimetrul cranian normal la naștere, începe a stagna în creștere de la vârsta de 4 luni, cu restabilirea creșterii la vârsta de 9 luni. În caz de asfixie gravă perimetrul cranian normal la naștere are valori sub normale începând cu vârsta de 6 luni și continuând până la vârsta de 2 ani. Leziunea creierului poate avea loc și în perioada intrauterină, la acești copii în antecedente se va diagnostica o insuficiență placentară tolerată până la sfârșitul sarcinii, cu retard de creștere intrauterină. Nou-născutul se poate naște deja cu cicatrice în urma necrozei neuronale, îndeosebi dacă leziunea a avut loc cu 2 - 3 săptămâni până la naștere. În acest caz perimetrul cranian este mic, comparativ cu alți indici antropometrici. În formele severe microcefalia (-2 DS) este prezentă. În caz de asfixie antenatală perimetrul cranian este mai mic decât indicii normali la naștere, la vârsta de 18 luni perimetrul cranian atinge limita inferioară a lui 2  $\delta$  [29].

Creșterea încetinită a perimetrului cranian cu mărirea adesea subnormală a capului sunt asociate cu funcția cognitivă săracă către vârsta de 8 ani.

### Concluzii

1. Diagnosticul EHI nu întotdeauna se sprijină pe criteriile internaționale, îndeosebi în majoritatea centrelor perinatologice de nivelul II și I.

2. Prevalența dizabilității severe la copiii care au suferit un eveniment hipoxic la naștere a alcătuit 34,48% cazuri, manifestată preponderent prin paralizie cerebrală infantilă sau combinată cu alte comorbidități neurologice.

3. Dezvoltarea neurologică la acești copii este compromisă, preponderent pe seama domeniului expresiv (62,07%), cognitiv (48,27%) și mai puțin motor (34,48%), retardul sever a fost întâlnit în jur de 30% de cazuri pentru fiecare din domeniile menționate.

4. Monitoringul creșterii perimetrului cranian în caz de encefalopatie neonatală ajută de a detecta precoce încetinirea creșterii lui care este asociată cu severitatea patologiei neurologice.

### Bibliografie

1. Lawn JE, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. Bull World Health Organ 2005;83:409-17. 2.

2. Lawn JE, Lee AC, Kinney M, et al. Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why, and what can be done? Int J Gynaecol Obstet 2009;107:Suppl 1:S5-18, S19

3. Lawn JE. 4 million neonatal deaths: an analysis of available cause-of-death data and systematic country estimates with a focus on birth asphyxia. Thesis submitted toward the degree of Doctor of Philosophy. University College London, Volume I of II, 187 pages

4. Lee Anne CC, Kozuki Naoko, Blencowe Hannan, Vos Theo, Bahalim Adil et al. Intrapartum-related neonatal



tal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatric Research*. Volume 74, number s1. December 2013, pages 50-72

5. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436–42.

6. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223.

7. ACOG Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. *Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology*. Washington, DC: ACOG, 2003.

8. Task Force American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Academy of Pediatrics. *Neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Defining the pathogenesis and pathophysiology*. American College of Obstetrics and Gynecology 2003.

9. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;319:1054–9.

10. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:156–66

11. Robertson Charlene, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health* 2006;11(5):278-282.

12. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. 3<sup>rd</sup> ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006

13. *Deficiences ou handicap d'origine perinatale. Depistage et prise en charge*. INSERM (Institut National de la Sante et de la recherche medicale). Expertise collective. Chapitre 4. Impact des événements périnataux à court et moyen termes. 245 pages.

14. Barnes Patrick D. Neuroimaging in the evaluation of pattern and timing of fetal and neonatal brain abnormalities. Chapter 18 in *Fetal and neonatal brain injury* 4<sup>th</sup> edition, ed. David K. Stevenson, William E. Benitz, Philip Sunshine et al. Published by Cambridge University Press. 2009. P. 209-232

15. MacLennan AH, Stanley E., Blair F. The origins of cerebral palsy – a consensus statements. *Med J Aust*. 1995;162:85-90

16. Allen Marilee C. *Avery Neonatal diseases*. Chapter 38. Outcome and Follow up of High-Risk Infants. P. 413-430.

17. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151–61

18. McIntyre S, Blair E, Badawi N, Keogh J, Nelson KB. Antecedents of cerebral palsy and perinatal death in term and late preterm singletons. *Obstet Gynecol* 2013;122:869-77

19. Ishikawa T., Ogawa Y., Kanayama M. et al. Long term prognosis of asphyxiated full term newborns with CNS complications. *Brain Dev* 9:48, 1987

20. Badawi N, Felix JE, Kurinczuk JJ, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:293-8.

21. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: Outcome at 3,5 years. *Dev Med Child Neurol*. 27:473.1985

22. De Vries Linda S. Hemorrhagic lesions of the central nervous system. Chapter 24 in *Fetal and Neonatal Brain Injury*. 4<sup>th</sup> edition, ed. David K. Stevenson, William E. Benitz, Philip Sunshine et al. Published by Cambridge University Press. 2009. P. 285-297

23. Vexler S. Zinaida, Ferreiro Donna M., and Shimotake Janet. Chapter 3. Cellular and molecular biology of hypoxic-ischemic encephalopathy in Fetal and Neonatal Brain Injury. 4<sup>th</sup> edition, ed. David K. Stevenson, William E. Benitz, Philip Sunshine et al. Published by Cambridge University Press. 2009. P. 38-47

24. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics* 81:657,1988

25. Hannah C., Glass. Neonatal seizures Advances in mechanism and management; *ClinPerinatol* 41 (2014) 177-190

26. Mencher LS, Mencher GT. Neonatal asphyxia, definitive markers and hearing loss. *Audiology* 1999, 38 : 291-295

27. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* Feb; 2002 140(2):165-170

28. Дрожжина О.А., Ипполитова Л.И., Якунинская А.М. и др. Анализ физического развития и структура заболеваемости детей, перенесших тяжелую асфиксию в родах [Электронный ресурс]. *Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко*. <http://www.airspb.ru>

29. Claudine Amiel-Tison, Julie Gosselin, Claire Infante-Rivard. Head growth and cranial assessment at neurological examination in infancy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Volume 44, Issue 9, pages 643–648, September 2002

30. Barbier A, Boivin A, Yoon W, Vallerand D, Platt RW, Audibert F et al. 2013. New reference curves for head circumference at birth, by gestational age. *Pediatrics* 131:1158–67.

31. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioğlu MM, Akın MA, Coban D, Gokoglu S et al. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 4:132–9. 2012.

32. Chung S. Small head size. *Neurology Now* 5(5):15. 2009.

33. Ashwal S, Michelson D, Plawner L & Dobyns W. Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). *Neurology* 73:887–97, 2009.