
TEZĂ DE ABILITARE

**STRATEGII MODERNE ÎN
ABORDAREA
PATOLOGIEI
PREMATURULUI**

Gabriela Corina Zaharie



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

1 Rezumat

1.1 Strategii moderne în abordarea patologiei prematurului

Întelegerea mecanismelor de adaptare la viața extrauterină, cunoașterea particularităților nou-născutului și prematurului, recunoașterea factorilor de risc pentru dezvoltarea patologiei specifice, aplicarea strategiilor moderne de terapie și susținere odată cu creșterea posibilităților tehnologice de tratament au dus la creșterea ratei de supraviețuire de la vârste gestaționale impresionante în alte timpuri: 24-25 săptămâni. E un lucru cert că prognosticul prematurului depinde de vârsta gestațională. Pe de altă parte, în studiile noastre, rata mortalității nu a fost influențată de modalitatea de naștere.

În privința factorilor principali identificați în nașterile premature extreme, se poate concluziona că printre aceștia se numără: ruptura prematură de membrane în 25% dintre cazuri, placenta praevia în 14%, fertilizarea in vitro 15%, febra 11%, cerclajul 14%, corioamniotita 13%, infecția de tract urinar în 14% dintre cazuri. De asemenea, s-a ajuns la concluzia că severitatea detresei respiratorii a fost semnificativ mai mare la cei născuți prin secțiune cezariană ($p=0.05$). Nu în ultimul rând, este de amintit că modalitatea nașterii nu a influențat complicațiile precoce dar nici pe cele tardive. De asemenea, un aspect demn de notat este că rata mortalității a scăzut progresiv în perioada 2011-2016, dar și că, pe de altă parte, numărul prematurilor târzii este mult mai mare decât cel al prematurilor extremi.

În orice caz, trebuie subliniat faptul că recunoașterea riscurilor, prevenirea complicațiilor și o îngrijire de calitate la această categorie au un impact puternic asupra prognosticului acestora. În patologia neonatală există multiple circumstanțe care se asociază cu stresul oxidativ. Excesul de specii reactive ale oxigenului în contextul unor mecanisme de apărare antioxidantă imature, deficitare, pot determina patologii, cu implicare multisistemică. În literatură, actualmente la nou-născut se vorbește despre boala radicalilor liberi, care include următoarele entități patogenetice: displazia bronhopulmonară (DBP), retinopatia prematurului (ROP), hemoragia intra/periventriculară (HIPV), enterocolita ulceronecrotică (EUN) și insuficiența renală.

Nou-născuții prematuri cu vârsta gestațională sub 32 săptămâni, respectiv greutatea sub 1500 grame prezintă risc major pentru dezvoltarea acestor afecțiuni. La nivel cerebral, există o sensibilitate la stres oxidativ, datorită cantității crescute de acizi grași polinesaturați la nivelul creierului imatur, mai ales la nivelul membranei neuronale, dar și datorită cantității relativ mari de fier nelegat de proteine. Imaturitatea anatomică/structurală asociată nașterii premature, dar și oxigenoterapia utilizată pentru tratamentul detresei respiratorii sporesc semnificativ stresul oxidativ la nou-născutul prematur.

Detresa respiratorie este principala cauză de morbiditate și mortalitate a prematurului. Etiologia este multifactorială. Astfel, dezvoltarea plămânului, hipoplazia pulmonară, metabolismul lichidului pulmonar, inflamația și deficitul de surfactant au un rol variabil în patogeneza sindromului de detresă respiratorie. CPAP administrat precoce reduce necesitatea administrării de surfactant, a procentului de prematuri care necesită ventilație mecanică și scade, de asemenea durata de spitalizare. CPAP precoce scade, per ansamblu complicațiile: reducerea semnificativă a persistenței de canal arterial și reducerea hemoragiei cerebrale. CPAP rămâne o metoda neinvazivă cu efecte benefice în tratamentul detresei respiratorii la prematurul de 28 - 32 săptămâni de gestație.

Administrarea de surfactant scade necesarul de oxigen și crește raportul PaO_2 / FiO_2 la toate cazurile studiate cu insuficiență respiratorie. Administrarea de surfactant este întârziată la prematurul târziu sau nou-născutul la termen comparativ cu terapia standard la prematur. În alte condiții de suferință respiratorie cum ar fi pneumonia congenitală și pneumotoracele beneficiile administrării de surfactant sunt: reducerea duratei suportului respirator semnificativ în grupul pneumoniei congenitale, scăderea FiO_2 , îmbunătățirea oxigenării, și creșterea raportului PaO_2 / FiO_2 în ambele patologii. Mortalitatea nu a fost influențată, în aceste patologii, de către administrarea de surfactant.

Insuficiența hemodinamică postnatală apare frecvent la copiii născuți prematur și se asociază cu evoluții nefavorabile. În practica clinică actuală, terapia este ghidată pe baza unei combinații dintre tensiunea arterială și semnele clinice. Cu toate acestea, tensiunea arterială este un surogat slab al distribuției fluxului sanguin sistemic la nivelul organelor (creier) în timpul circulației tranzitoriale. Această stare este caracterizată de o rezistență vasculară periferică și postsarcină crescute ce provoacă depresie miocardică și distribuție deficitară a fluxului sanguin, în ciuda unei tensiuni arteriale „normale”. S-a constatat că examinarea Ecocardiografică-Doppler (Eco-D) a fluxului venei cave superioare (VCS) este un marker mai relevant din punct de vedere clinic al deficienței circulatorii imediat după naștere decât hipotensiunea sistemică. Valoarea fluxului VCS în prima zi de viață este independentă de dimensiunea ductului arterial (DA) ; astfel poate constitui un substitut pentru evaluarea fluxului sistemic . Fluxul VCS nu prezintă variabilitate în funcție de tipul de suport respirator utilizat în momentul determinării acesteia. Valoarea fluxului SVC măsurat în prima zi de viață poate avea valoare prognostică pentru hemoragia cerebrală și leucomalacia periventriculară.

Septicemia neonatala se poate manifesta ca o boală fulminantă cu debut imediat ca o detresă respiratorie după naștere, cu sau fără instabilitate hemodinamică, sau după o perioadă asimptomatică de 3 zile. Tratamentul de bază al bolii nu s-a modificat substanțial în ultimii ani, astfel încât pentru îmbunătățirea prognosticului este importantă înțelegerea mecanismelor, a

factorilor perinatali responsabili de sepsisul neonatal, precum și a identificării cât mai precoce a nou-născuților infectați. Nu s-a definit nici un test diagnostic capabil să identifice cu precizie de 100% un nou-născut cu septicemie. Rezultatele obținute din studiile efectuate au evidențiat că : IL 6 și TNF alfa pot fi considerați marker pentru sepsisul precoce; TLR2 și TLR4 reprezintă markeri promițători pentru sepsisul neonatal precoce dar , CRP, nu este un marker util în diagnosticul sepsisului precoce la nou-născut.

Evaluarea dezvoltării nou-născuților cu RCIU(restricție de creștere intruterină) și analiza morbidității, a evoluției acestora , a evidențiat diferențe între grupul prematurilor AGA(greutate corespunzătoare vârstei gestaționale) vs RCIU. Pacienții RCIU la nivel cardiac au dimensiunile mai reduse ale ventriculului stâng, în comparație cu copiii AGA. Indicele de performanță miocardică (MPI) iese în evidență ca un marker al funcției inimii stângi la nou-născuți. Disfuncția sistolică a fost un semn distinctiv al adaptării cardiace la nou-născuții RCIU. Analiza comparativă a nou-născuților cu RCIU vs. fără RCIU de același gen și respectiv aceeași vârstă de gestație a arătat o incidență mai mare a hemoragiei cerebrale, incidența mai mică a traumatismului cerebral, nașterea mai frecventă prin secțiune cezariană. Hemoragia cerebrală caracterizează nou-născuții care asociază prematuritate și restricție de creștere intrauterină.

Preeclampsia reprezintă o condiție maternă asociată cu riscuri multiple pentru nou-născuți. Se caracterizează printr-un dezechilibru angiogen atât la nivel placentar, cât și sistemic, care determină disfuncția endotelială și manifestarea clinică a acestei boli. Studiul nostru a demonstrat rolul polimorfismului VEGF-C936T maternal și fetal, precum și interacțiunea lor ca factor modulator în riscul de preeclampsie, sugerând rolul acestuia în dezvoltarea placentară și fetală. Una dintre variațiile genetice care afectează probabil expresia ARNm VEGF este o mutație punctuală C cu T în poziția 936 (C936T-rs 3025039) în gena VEGF (cromozomul 6p21). Mai mult, există o interacțiune între genotipurile materne și fetale care afectează echilibrul angiogen la mamele preeclamptice, precum și rezultatul sarcinii. De asemenea, studiile au concluzionat următoarele: interacțiunea materno-neonatală influențează severitatea preeclampsiei și modulează profilul lipidic în special în preeclampsia severă. Studiul a constituit tema lucrării: Newborn LpL (Ser447Stop, Asn291Ser) genotypes and the interaction with maternal genotypes influence the risk for different types of preeclampsia: modulating effect on lipid profile and pregnancy outcome, Gynecol Endocrinol.

Retinopatia este o complicație gravă legată de prematuritate și o cauză principală a orbirii în perioada copilăriei. Concluziile studiului au evidențiat incidența retinopatiei la 39,02%; în acest sens, menționăm că factorii care au influențat apariția ROP au fost vârsta mică de gestație, greutatea mică la naștere, dar și nedispensarizarea sarcinii la gravide, scorul Apgar mic la 1 și 5 minute, severitatea detresei respiratorii și durata oxigenoterapiei. De notat este că laserterapia s-a efectuat doar la un procent de 37,5%.

Concluziile care derivă din studiile prezentate anterior, ne îndreptăţesc să afirmăm că strategiile de abordare a nou-născutului prematur în terapie intensivă au cunoscut o dinamică impresionantă de-a lungul timpului, abordarea strategică modernă a patologiei perinatale a îmbunătăţit semnificativ supravieţuirea şi implicit prognosticul acestei grupe de risc.

1.2 Perspective de dezvoltare a carierei științifice, academice și profesionale

1.2.1 Perspectivele de dezvoltare științifică/ cercetare

Activitatea mea profesională și științifică va continua dezvoltarea cercetarilor anterioare.

Prioritar va fi strategia de tratament a detresei respiratorii, în special la prematurul cu vârsta de gestație sub sau egal cu 27 de săptămâni de gestație:

✓ Indicația celei de-a doua doză de surfactant la prematurul sub sau egal cu 27 săptămâni de gestație. Ghiduri sau clinică?

A doua temă amplă de cercetare va consta în studiul calității alimentației prematurului, influența mediului asupra compoziției laptelui de mamă :

✓ Calitatea laptelui de mamă și implicațiile sale

1.2.2 Perspectivele de dezvoltare academica

Doresc sa continui implicarea mea în activitățile Societății Europene de Cercetare Pediatrică(ESPR), cât și la nivelul Asociației de Neonatologie din România, astfel încât, prin acest demers, să contribuie la relevanța pe plan european, internațional, a Școlii Românești de Neonatologie.

2 ABSTRACT

Understanding the mechanisms of adaptation to the extrauterine life, knowing the particularities of the newborn and the premature, recognizing the risk factors for the development of the specific pathology, applying the modern strategies of therapy and support with the increase of the technological possibilities of treatment, this have led to the increase in the survival rate of prematures at the gestational age of 24-25 weeks, impressive at other times.

It is certain that the prognosis of the premature depends on the gestational age. On the other hand, in our studies, the mortality rate was not influenced by the mode of birth. Regarding the main factors identified in the extreme premature births, it can be concluded that among these are: premature rupture of membranes in 25% of cases, placenta praevia in 14% of them, in vitro fertilization 15%, fever 11%, hoarding 14%, chorioamnionitis 13%, urinary tract infection in 14% of cases. It was also concluded that the severity of respiratory distress was significantly higher in those born by caesarean section ($p = 0.05$). Last but not least, it should be remembered that the manner of birth did not influence the early complications either. Also, a noteworthy aspect is that the mortality rate decreased predictively in the period 2011-2016, but also that, on the other hand, the number of late preterms is much higher than that of extreme premature babies. In any case, it should be emphasized that risk recognition, prevention of complications and quality care in this category have a strong impact on their prognosis.

In neonatal pathology there are multiple circumstances that are associated with oxidative stress. The excess of reactive oxygen species in the context of immature, deficient antioxidative defense mechanisms can cause pathologies, with multisystemic involvement. In the literature, at present the newborn is talking about free radicals disease, which includes the following pathogenetic entities: bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), intra / periventricular hemorrhage (HIV), ulceronecrotic enterocolitis (EUN) and renal failure. Premature newborns with a gestational age below 30 weeks, weighing less than 1500 grams, present a major risk for developing these diseases. At the cerebral level, there is a predisposition to oxidative stress, due to the increased amount of polyunsaturated fatty acids in the immature brain, especially in the neuronal membrane, but also due to the relatively large amount of iron bound by proteins. Immaturity associated with preterm birth, but also oxygen therapy used to treat respiratory distress significantly increase oxidative stress in preterm infants.

Respiratory distress is the main cause of morbidity and mortality of the premature. The etiology is multifactorial. Thus, lung development, pulmonary hypoplasia, pulmonary fluid metabolism, inflammation and surfactant

deficiency, all play a variable role in the pathogenesis of respiratory distress syndrome. Early CPAP decreases, overall complications : significant reduction of the persistence of arterial canal and reduction of cerebral hemorrhage. CPAP remains a noninvasive method with beneficial effects in the treatment of respiratory distress at premature of 28 to 32 weeks of gestation. Surfactant administration decreases oxygen demand and increases the PaO₂ / FiO₂ ratio in all cases studied with respiratory failure. Surfactant administration is delayed in late preterm or newborn term compared with standard preterm therapy. In other conditions of respiratory distress such as congenital pneumonia and pneumothorax the benefits of surfactant administration are: significant reduction of the duration of respiratory support in the group of congenital pneumonia, decreasing FiO₂, improving oxygenation, and increasing the PaO₂ / FiO₂ ratio in both pathologies. Mortality was not influenced in these pathologies.

Hemodynamic insufficiency frequently occurs in preterm infants and is associated with adverse events. In current clinical practice, therapy is guided based on a combination of blood pressure and clinical signs. However, blood pressure is a weak surrogate of the distribution of systemic blood flow to the organs (brain) during the transition. This condition is characterized by increased peripheral vascular resistance and postsarcina, which causes myocardial depression and poor blood flow distribution, despite a "normal" blood pressure. Echocardiographic-Doppler (Eco-D) examination of the superior vein cava flow (SVC) has been found to be a more clinically relevant marker of circulatory impairment immediately after birth than systemic hypotension. The value of SVC flow is independent of the size of DA on the first day of life; thus it can be a substitute for systemic flow assessment. SVC flow does not show variability depending on the type of respiratory support . The value of SVC flow measured on the first day of life may have prognostic value for cerebral hemorrhage and periventricular leucomalacia.

Neonatal septicemia may manifest as a fulminant disease with onset immediately as a respiratory distress after birth, with or without hemodynamic instability, or after an asymptomatic period of 3 days. The basic treatment of the disease has not changed substantially in the last years, so in order to improve the prognosis it is important to understand the mechanisms, the perinatal factors responsible for the neonatal sepsis, as well as the earliest identification of the infected newborns. No diagnostic test has been defined to identify a newborn with septicemia. The results of our study show that IL 6 and TNF alpha can be considered as markers for early sepsis; TLR2 and TLR4 are promising markers for neonatal sepsis, but CRP is not a useful marker in the diagnosis of early sepsis in neonates.

The evaluation of the development of newborns with IUGR and the analysis of morbidity, of their evolution showed that IUGR patients have smaller dimensions of the left ventricle, compared to the AGA newborn. The MPI (myocardial performance index) stands out as a marker of left heart

function in newborns. Systolic dysfunction was a hallmark of cardiac adaptation in IUGR infants. Comparative analysis of newborns with IUGR vs. without IUGR of the same gender and gestational age, respectively, showed a higher incidence of cerebral haemorrhage, lower incidence of brain trauma, more frequent birth by caesarean section. Cerebral hemorrhage characterizes newborns who associate prematurity with intrauterine growth restriction.

Preeclampsia is characterized by angiogenic imbalance at both the placental and systemic levels, which causes endothelial dysfunction and the clinical manifestation of this disease. One of the genetic variations that probably affects VEGF mRNA expression is a point C mutation with T at position 936 (C936T -rs 3025039) in the VEGF gene (chromosome 6p21). Our study demonstrated the role of maternal and fetal VEGF-C936T polymorphism, as well as their interaction as a modulating factor in the risk of preeclampsia, suggesting its role in placental and fetal development. Furthermore, there is an interaction between maternal and fetal genotypes that affect angiogenic balance in preeclamptic mothers, as well as pregnancy outcome. The studies performed in our unit also concluded the following: maternal-neonatal interaction LpL influences the severity of preeclampsia and modulates the lipid profile especially in severe preeclampsia. Our study demonstrated the role of maternal and fetal VEGF-C936T polymorphism, as well as their interaction as a modulating factor in the risk of preeclampsia, suggesting its role in placental and fetal development. Furthermore, there is an interaction between maternal and fetal genotypes that affect angiogenic balance in preeclamptic mothers, as well as pregnancy outcome.

Retinopathy is a serious complication related to prematurity and a major cause of blindness during childhood. The findings of the study highlighted the incidence of retinopathy at 39.02%; In this respect, it should be mentioned that the factors that influenced the appearance of ROP were the low gestational age, the low birth weight, but also unfollow pregnancy , the low Apgar score at 1 and 5 minutes, the severity of the respiratory distress and the duration of oxygen therapy. It should be noted that laser therapy was performed at only 37.5%.

The conclusions derived from the studies presented above, justify us to affirm that the strategies of approaching the premature newborn in intensive care have had an impressive dynamic over time.

2.1 Perspectives for the development of the scientific, academic and professional career

2.1.1 Scientific / research development perspectives

My professional and scientific activity will continue to develop the results of previous research:

- Indication of the second dose of surfactant at preterm under or equal to 27 weeks of gestation. Guidelines or just clinic?
- The quality of breast milk and its implications

2.1.2 Prospects for academic development

I would like to continue my involvement in the activities of the European Society for Pediatric Research (ESPR) and also at the level of The Romanian National Association of Neonatology so that, by this endeavor, I can contribute to the relevance at european, international level, of the Romanian School of Neonatology

